

要 約

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	吉 浜 智 子
主 論 文 題 名 <i>GSTP1</i> rs1695 is associated with both hematological toxicity and prognosis of ovarian cancer treated with paclitaxel plus carboplatin combination chemotherapy: a comprehensive analysis using targeted resequencing of 100 pharmacogenes (<i>GSTP1</i> rs1695はパクリタキセル・カルボプラチン療法を受けた卵巣がん患者の血液毒性及び治療予後に関連する: 100 薬物代謝酵素・薬物トランスポーター遺伝子のターゲット・リシークエンシングによる網羅的解析)				
(内 容 の 要 旨) パクリタキセル・カルボプラチン (paclitaxel plus carboplatin combination chemotherapy : TC) 療法は婦人科悪性腫瘍、特に卵巣がん治療において重要な治療法である。一方で、TC療法のような古典的抗がん薬は薬剤治療域が狭く副作用域が広いいため、血液毒性等の副作用発症の頻度が高い。ただし実際に副作用を発症するかどうか、またその程度については、個人差が大きい。今回TC療法の副作用または治療効果に関連する遺伝的バリエーションを探索した。 倫理委員会承認の下、婦人科悪性腫瘍に対して1999年1月より2016年8月までの間にTC療法を施行された320症例を対象とした。末梢血液検体より生殖細胞系列DNAを抽出し、診療録より後方視的に臨床情報を収集した。次世代シーケンサーを用いて100種類の薬物代謝酵素・薬物トランスポーター遺伝子上のターゲット・リシークエンシングを行った。Minor allele frequency \geq 0.001、missing genotype rate <10%である1013個のバリエーションが解析対象に含まれた。TC療法中に好中球減少G4、血小板減少G3以上、貧血G3以上の全てを満たした症例を副作用群、それ以外を対象群として、全てのバリエーションについてFisher正確検定によるケースコントロール関連解析を実施した。さらに有意差を認めた ($p < 0.05$) バリエーションについては、Kaplan-Meier法を用いて生存曲線を作成し、遺伝子型間の有意差をlog-rank検定を用いて検出した。 320症例中50症例が副作用群、270症例が対象群であった。ケースコントロール関連解析の結果、最もp値が低かったのが <i>GSTP1</i> 遺伝子のSNP rs1695であり、 ¹⁰⁵ Ile/ ¹⁰⁵ Ile遺伝子型 (wild type) の方が ¹⁰⁵ Ile/ ¹⁰⁵ Val + ¹⁰⁵ Val/ ¹⁰⁵ Val遺伝子型よりも血液毒性のリスクが有意に高かった ($p = 0.00034$, odds ratio=5.71 (95%CI; 1.77-18.44))。次にこの遺伝子多型について、進行卵巣がんに対する初回治療としてTC療法 (3週間隔投与) を施行した56例を対象に生存解析を行ったところ、無病生存期間、全生存期間共に ¹⁰⁵ Ile/ ¹⁰⁵ Ileの方が有意に良好であった (それぞれ $p = 0.00070$ 、 $p = 0.0012$)。 これらの結果より、 <i>GSTP1</i> ¹⁰⁵ Ile/ ¹⁰⁵ Ile遺伝子型では ¹⁰⁵ Ile/ ¹⁰⁵ Valまたは ¹⁰⁵ Val/ ¹⁰⁵ Val遺伝子型よりもカルボプラチン代謝能が低く、血液毒性のリスクが高くなる一方で、治療効果も良好であったのではないかと考えられた。この仮説を支持する結果も複数報告されている。今後のさらなる検証により、遺伝子型に応じて抗がん薬投与量を決定する個別化医療の可能性につながると考えられる。				