

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---





氏 名 柴田 剛志

論 文 題 目

Association between severe toxicity of nilotinib and UGT1A1
polymorphisms in Japanese patients with chronic myelogenous leukemia

(慢性骨髄性白血病に罹患した日本人患者におけるニロチニブの
重篤な毒性と UGT1A1 遺伝子多型との関連)

論文審査担当者

主 査 名古屋大学教授 高橋 雅英 
委 員 名古屋大学教授 山田 清文 
委 員 名古屋大学教授 祖文 江元 
指導教授 名古屋大学教授 安藤 雄一 

論文審査の結果の要旨

ニロチニブは BCR-ABL 融合蛋白を主な標的とするチロシンキナーゼ阻害薬であり、フィラデルフィア染色体陽性の慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia ; CML) における初回治療例、あるいはイマチニブ耐性例に対して、その有効性が証明されている。

UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) は各種薬剤や化合物のグルクロン酸抱合反応に関与する酵素であり、その一分子種である UGT1A1 はプロモーター領域に *UGT1A1*28* (**28*)、エクソン 1 に *UGT1A1*6* (**6*) という臨床的に重要な遺伝子多型を有する。ニロチニブ投与を受けた CML 患者 97 例の薬理遺伝学的な研究では、**28* をホモ接合体 (**28/*28*) でもつ症例では、野生型 (**1/*1*) あるいはヘテロ接合体 (**28/*1*) の症例と比較して高ビリルビン血症のリスクが高いことが報告された。一方、同じ UGT1A1 による代謝を受ける塩酸イリノテカンの投与を受けた日本人の研究では、**28* 及び **6* と重篤な毒性との関連が報告されている。

本研究では、ニロチニブ投与を受ける日本人 CML 患者 8 例において、UGT1A1 遺伝子多型 (**28* 及び **6*) がニロチニブによる重篤な毒性リスクを高めるという仮説を検討した。

本研究の新知見と意義は要約すると以下のとおりである。

1. 全 8 例のうち、Poor metabolizer (PM) 群では 3 例 (**6/*6*; 2 例, **6/*28*; 1 例) のうち全 3 例、Extensive metabolizer (EM) 群では 5 例 (**1/*1*; 4 例, **6/*1*; 1 例) のうち 2 例でニロチニブによる重篤な毒性を認めた。PM 群は EM 群と比較して統計学的な有意差は認めなかったが ($p = 0.196$)、重篤な毒性の発現リスクが高い傾向にあった。
2. **6/*28* の症例で認められた重篤な QTc 間隔延長は用量依存的に出現しており、ニロチニブは UGT1A1 によりグルクロン酸抱合反応を受けており、遺伝子多型による UGT1A1 活性の低下がニロチニブの血中濃度の上昇を引き起こしたと考えられた。
3. CML に罹患した日本人患者において、**6* は **28* と同様にニロチニブの重篤な毒性の発現リスクを高めることが示唆された。

本研究は、ニロチニブの投与が計画されている症例において、UGT1A1 遺伝子多型を判定することにより、初回投与量の調整や心毒性のリスクが低い薬剤の使用を検討する指標となる可能性があり、安全な化学療法の施行に対する重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。