

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	乙	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 杉下 美保子

論 文 題 目
Pharmacogenetic association between *GSTP1* genetic polymorphism and febrile neutropenia in Japanese patients with early breast cancer


(乳がん患者における *GSTP1* 遺伝子多型と発熱性好中球減少症との薬理遺伝学的関係)

論文審査担当者

主 査

名古屋大学教授

委 員

高橋 雅 英 

名古屋大学教授

委 員

小寺 泰 弘 


名古屋大学教授

委 員

小田 清 文 

名古屋大学教授

指導教授

長谷川 好 規 

論文審査の結果の要旨

抗がん薬による副作用や治療効果には個人差があり、その原因として近年では遺伝的要因の重要性が注目されている。乳がん補助化学療法としてエピルピシン塩酸塩およびシクロホスファミドが投与された日本人乳がん患者102名において、UDP-グルクロン酸転移酵素の分子種UGT2B7、グルタチオン-S-転移酵素(GST)のPiクラス分子種であるGSTP1、マイクロセファリン(MCPH1)の遺伝子多型と、好中球減少や発熱性好中球減少症などの副作用との関連を薬理遺伝的に後ろ向きに解析した。GSTP1の遺伝子多型*GSTP1* A313G(Ile105Val, rs1695)の解析により、発熱性好中球減少症を呈した患者22名中21名がAAホモであり($p=0.002$)、発熱性好中球減少症と*GSTP1* A313Gの間に有意な関連を認めた。

結果は要約すると以下のとおりである。

1. 基礎実験では、A/Aホモと比べて、G/GホモのほうがGSTP1の酵素活性が低くなると報告があり、今回と異なる結果であったが、GSTP1は、Jun N末端キナーゼ(JNK)シグナル伝達経路の調節に関与しており、GSTP1遺伝子多型が薬物毒性から細胞を保護する機能を変化させている可能性を考えているが、現在のところ不明である。
2. 好中球減少とそれに伴う発熱性好中球減少症との間に乖離が生じた理由として、採血ポイントが少なかったために(中央値が2回/コース)、現象として発熱性好中球減少症をとらえたが、実際の好中球減少を把握しきれていなかった可能性が考えられる。
3. 抗がん薬治療において、がん腫、治療レジメンにより、発熱性好中球減少症の頻度は異なっている。抗がん薬治療後の好中球減少時に、結腸・直腸がんでは5.8%~14.6%、肺がんでは3.7~28%、乳がんでは2~34%、悪性リンパ腫では18~48%の頻度で発熱が起こる。骨髄毒性の出現の程度については、一部の抗がん薬で人種差が報告されているが、発熱性好中球減少症については、報告はされていない。*GSTP1*遺伝子多型においてAアレルの頻度は白人(0.593)と比べて、日本人(0.907)と高いため、発熱性好中球減少症の頻度について人種差がある可能性が示唆される。





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。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	杉下 美保子
試験担当者	主査	高橋雅更 小寺泰弘 山田清文		
	指導教授	長谷川好規		
<p>(試験の結果の要旨)</p> <p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>GSTP1</i> A313Gにおいて、A/Aホモのほうが発熱性好中球減少症を起こしやすいメカニズムについて 2. <i>GSTP1</i> A313Gにおいて、好中球減少とそれに伴う発熱性好中球減少症との間に乖離が生じた理由について 3. <i>GSTP1</i> 遺伝子多型と発熱性好中球減少症に関連する人種差について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、呼吸器内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				

別紙 3

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※乙第	号	氏名	杉下 美保子
学 力 審 査 担 当 者	主 査	高橋雅夫  小林弘  山田清文 		
	指導教授	長心好規 		

(学力審査の結果の要旨)

名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。