

氏 名 野村 明孝

学 位 の 種 類 博士 (医学)

学 位 記 番 号 博士甲第768号

学 位 授 与 の 要 件 学位規則第4条第1項

学 位 授 与 年 月 日 平成29年 3月10日

学 位 論 文 題 目 Contribution of *UGT1A1* variations to chemotherapy-induced unconjugated hyperbilirubinemia in pediatric leukemia patients

(小児白血病患児の化学療法中にみられる非抱合型高ビリルビン血症と *UGT1A1* 遺伝子多型との関連についての研究)

審 査 委 員 主査 教授 目片 英治

副査 教授 遠山 育夫

副査 教授 小島 秀人

## 論文内容要旨

|   |  |              |       |
|---|--|--------------|-------|
| ※整理番号   | 775  | (ふりがな)<br>氏名 | 野村 明孝 |
| 学位論文題目  | <p><b>Contribution of <i>UGT1A1</i> variations to chemotherapy-induced unconjugated hyperbilirubinemia in pediatric leukemia patients.</b></p> <p>(小児白血病患者の化学療法中にみられる非抱合型高ビリルビン血症と <i>UGT1A1</i> 遺伝子多型との関連についての研究)</p> |              |       |
| <p>(研究目的)</p> <p>小児白血病患者の化学療法中にみられる非抱合型高ビリルビン血症（黄疸）の遺伝的背景について検証した。</p> <p>小児白血病は小児悪性腫瘍の中で最も頻度の高い疾患である。近年の治療研究の進歩によりその生命予後は大きく改善した。しかし、治療中の臓器障害は治療の中断や延期の理由となり予後の悪化に繋がる。</p> <p>血液悪性腫瘍に対する化学療法の際、時折肝機能障害を伴わない非抱合型高ビリルビン血症を経験する。化学療法中の高ビリルビン血症は治療中止や延期の理由となる。一方、人口の 3-8.6%に存在する Gilbert 症候群は、軽症の遺伝性非抱合型高ビリルビン血症（体質性黄疸）で、ビリルビン UDP-グルクロン酸転移酵素 (<i>UGT1A1</i>) の異常により生ずる。罹患者は軽度の高ビリルビン血症を認め、飢餓や感染、ストレス等により黄疸の悪化を認める。小児白血病の治療時には、化学療法に伴う食欲不振やストレスにより Gilbert 症候群罹患者では高ビリルビン血症が誘発されると考えられる。血清ビリルビン値が治療中止基準を超えると肝機能障害とされ、化学療法の継続が難しくなり、治療不全や再発のリスクに繋がるが、Gilbert 症候群による高ビリルビン血症であれば肝機能障害ではないので治療を継続できる。</p> <p>我々は過去に小児白血病の化学療法中に黄疸を来した女児例を 2 例経験し、中止基準を超える値であったが、UDP-グルクロン酸転移酵素遺伝子 (<i>UGT1A1</i>) の解析を行い、Gilbert 症候群であることを証明することで、治療を継続できたことを報告した。そこで、小児白血病治療中にみられる、肝機能障害を伴わない非抱合型高ビリルビン血症と <i>UGT1A1</i> 遺伝子変異との関係について検討した。</p> <p>(方法)</p> <p>小児白血病患者で、化学療法中に溶血性貧血、肝障害を伴わない高ビリルビン血症を認めた群（血清総ビリルビン値 &gt; 2.0 mg/dl：黄疸群）25 例と認めなかった群 (&lt;2.0 mg/dl：非黄疸群）25 例について検討した。本研究は滋賀医科大学小児科倫理委員会の承認を得ており、別紙同意書にて研究参加への同意を得た後行った。患者末梢血または骨髄よりゲノム DNA を抽出し、PCR 法にて <i>UGT1A1</i> を増幅、ダイレクトシーケンス法で塩基配列を確認した。<i>UGT1A1</i> の遺伝子多型頻度を比較し、統計学的に評価した。（<math>\chi^2</math> 乗検定、t 検定）ビリルビン値の評価は米国 National Cancer Institute (NCI) の Common Terminology Criteria for Adverse Events (以下：CTCAE) version 4.0 を使用した。</p> |  |              |       |

## (結果)

黄疸群の総ビリルビン値の平均値は  $3.57 \pm 1.02$  mg/dl (間接ビリルビン値  $2.78 \pm 1.04$  mg/dl) で、非黄疸群の総ビリルビン値の平均値は  $0.92 \pm 0.32$  mg/dl (間接ビリルビン値  $0.77 \pm 0.26$  mg/dl) であった。2群間の総ビリルビン値においては明らかな有意差がみられた ( $P < 0.05$ )。両群間において治療中止を必要とするような肝機能障害を認めず、AST 値、ALT 値それぞれ  $P=0.111$ 、 $P=0.154$  と有意差を認めなかった。黄疸群のうち、22例が CTCAE grade3 の高ビリルビン血症を認め、治療変更を余儀なくされた。非黄疸群では grade3 以上の高ビリルビン血症を1例も認めなかった。UGT1A1 遺伝子解析の結果では、黄疸群において25例中22例に Gilbert 症候群の主要な原因の遺伝子多型である UGT1A1\*6 および UGT1A1\*28 をホモ接合性、または両多型の複合ヘテロ接合性が認められた。非黄疸群においては上記の多型をホモ接合性または複合ヘテロ接合性で持つ例は1例もなかった。UGT1A1\*6 のアレル頻度は黄疸群において 0.58、非黄疸群において 0.1 であり両群間に有意差を認めた。

( $\chi^2=25.7$ 、 $P < 0.05$ )

## (考察)

化学療法中の小児白血病患児における高ビリルビン血症の発症の機序は以下のように考察される。

## ① 化学療法の副作用による摂取カロリーの低下

Gilbert 症候群患者は飢餓によりその高ビリルビン血症が悪化することが知られている。白血病患者では、化学療法時の副作用による嘔気は食思の低下、摂取カロリーの低下に繋がることで、UGT1A1 多型を持つ患者に化学療法中に高ビリルビン血症の悪化がみられる。

## ② 化学療法によるグルクロン酸抱合酵素蛋白の合成障害

小児白血病における化学療法は DNA 合成阻害剤や蛋白合成阻害剤を用いる。化学療法剤は腫瘍細胞だけでなく、正常細胞にも作用することから UGT1A1 の合成低下を招き UGT1A1 の多型を持つ患者では高ビリルビン血症が助長されると考えられた。

## ③ UGT1A1 遺伝子多型

東アジア人に多い UGT1A1\*6 が小児白血病治療時の高ビリルビン血症の遺伝的背景であった。

## (結論)

小児白血病治療において化学療法中に高ビリルビン血症を認め治療中止基準を満たした際、肝機能障害を認めず、UGT1A1 遺伝子多型を認めた際は治療中断することなく続行できると考えられた。

## 学位論文審査の結果の要旨

|  |     |    |       |
|--|-----|----|-------|
| 整理番号   | 775 | 氏名 | 野村 明孝 |
| 論文審査委員   |     |    |       |
| <p>(学位論文審査の結果の要旨) ※明朝体 11ポイント、600字以内で作成のこと</p> <p>本論文では、小児白血病患者に対する化学療法時に経験される、肝機能障害を伴わない非抱合型高ビリルビン血症 (T Bil&gt;2mg/dl) の 25 症例と、高ビリルビン血症を来していない (T Bil&lt;2mg/dl) 25 症例を対象に UGT1A1 の遺伝子多型の検討を行い、以下の点を明らかにした。</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) UGT1A1 遺伝子解析の結果、高ビリルビン血症発症群において、25 例中 22 例に UGT1A1*6 および UGT1A1*28 のホモ接合性、複合ヘテロ接合性が認められた。</li><li>2) UGT1A1*6 および UGT1A1*28 のホモ接合性、複合ヘテロ接合性を持たない症例では、全例で高ビリルビン血症をきたさなかった。</li><li>3) 遺伝子多型の中では、UGT1A1*6 がもっとも多く認められた。</li><li>4) 東アジアにおいては、UGT1A1*6 が小児白血病治療時の高ビリルビン血症の遺伝的背景因子である。</li><li>5) 化学療法中に高ビリルビン血症が発症しても、UGT1A1 遺伝子解析を行い Gilbert 症候群と診断できれば、治療の継続ができる。</li></ol> <p>本論文は小児白血病治療時の高ビリルビン血症に対して、安易に治療を中止するのではなく、UGT1A1 遺伝子解析を行う必要がある。Gilbert 症候群と診断できれば、化学療法中に高ビリルビン血症が発症しても、治療の継続ができるという新たな知見を与えた。また最終試験として論文内容に関連した諮問を実施したところ合格と判断されたので、博士(医学)の学位論文に値するものと認められた。</p> <p style="text-align: right;">(総字数 524 字)</p> <p style="text-align: right;">(平成 29 年 1 月 25 日)</p> |     |    |       |