

(様式 3号)

## 学 位 論 文 の 要 旨

氏名 兼定 航

### 〔題名〕

Association between a single nucleotide polymorphism in the *R3HCC1* gene and irinotecan toxicity

(イリノテカン毒性と関連する*R3HCC1*遺伝子における一塩基多型)

### 〔要旨〕

背景: *UGT1A1*\*28および\*6遺伝子多型は、イリノテカンに関連する毒性の危険因子として知られている。しかし、*UGT1A1*\*28および\*6に遺伝子変異を持たない患者においても、イリノテカンによる重篤な副作用が認められている。我々は、*UGT1A*以外のイリノテカン毒性の有用なバイオマーカーを同定するために、全エクソームにおける遺伝子多型を調査した。

方法: FOLFIRI療法、FOLFOX療法、FOLFOXIRI療法を投与された転移性大腸癌(mCRC)患者178例とmodified FOLFIRINOX療法、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法を投与された膵臓癌患者87例を対象とした。ゲノムワイドスクリーニングは全エクソームシーケンス(WES)を用いて行い、バリデーション解析は加水分解プローブを用いたqPCRを用いて実施した。

結果: FOLFIRI療法症例のWES(n = 15)により、7つの一塩基多型(SNP)がイリノテカン関連毒性である好中球減少のバイオマーカー候補として同定された。7つのSNPのうち、R3H domain and coiled-coil containing 1 (*R3HCC1*; c.919G>A, rs2272761)のSNPは、バリデーション症例のグレード3以上の好中球減少と有意な関連性を示した。mCRC患者に対するFOLFOXIRI療法(n = 23)または膵臓癌に対するmodified FOLFIRINOX療法(n = 40)といったイリノテカン含有の3剤併用化学療法患者でも、*R3HCC1*多型と好中球減少との間に有意な線形傾向がみられた(それぞれP = 0.017 および 0.046)。一方で、イリノテカンを含まないレジメン(mCRC患者に対するFOLFOX療法(n = 66)、膵臓癌に対するゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法(n = 47))患者では、有意な関連は認められなかった。

結論: *R3HCC1*多型は、mCRCと膵臓癌に対するイリノテカンを含む化学療法の毒性に関する有用なバイオマーカーとなる可能性がある。

## 学位論文審査の結果の要旨

令和 5 年 / 月 30 日

|  |                   |       |      |
|--|-------------------|-------|------|
| 報告番号   | 甲 第 <b>1665</b> 号 | 氏 名   | 兼定 航 |
| 論文審査担当者  | 主査教授              | 高見 太郎 |      |
|  | 副査教授              | 山崎 隆弘 |      |
|  | 副査教授              | 永野 浩規 |      |
| 学位論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)   |                   |       |      |
| Association between a single nucleotide polymorphism in the <i>R3HCC1</i> gene and irinotecan toxicity<br>(イリノテカン毒性と関連する <i>R3HCC1</i> 遺伝子における一塩基多型)   |                   |       |      |
| 学位論文の関連論文題目名 (題目名が英文の場合、行を変えて和訳を括弧書きで記載する。)  |                   |       |      |
| Association between a single nucleotide polymorphism in the <i>R3HCC1</i> gene and irinotecan toxicity<br>(イリノテカン毒性と関連する <i>R3HCC1</i> 遺伝子における一塩基多型)   |                   |       |      |
| 掲載雑誌名 Cancer Medicine (掲載予定)   |                   |       |      |
| 著者 (全員を記載) Kou Kanesada, Ryouichi Tsunedomi, Shoichi Hazama, Hiroyuki Ogihara, Yoshihiko Hamamoto, Yoshitaro Shindo, Hiroto Matsui, Yukio Tokumitsu, Shin Yoshida, Michihisa Iida, Nobuaki Suzuki, Shigeru Takeda, Tatsuya Ioka, and Hiroaki Nagano  |                   |       |      |
| (論文審査の要旨)  |                   |       |      |
| <p>背景: <i>UGT1A1*28</i> および <i>*6</i> 遺伝子多型は、イリノテカンに関連する毒性の危険因子として知られている。しかし、<i>UGT1A1*28</i> および <i>*6</i> に遺伝子変異を持たない患者においても、イリノテカンによる重篤な副作用が認められている。我々は、<i>UGT1A</i> 以外のイリノテカン毒性の有用なバイオマーカーを同定するために、全エクソームにおける遺伝子多型を調査した。方法: FOLFIRI 療法、FOLFOX 療法、FOLFOXIRI 療法を投与された転移性大腸癌 (mCRC) 患者 178 例と modified FOLFIRINOX 療法、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法を投与された膵臓癌患者 87 例を対象とした。ゲノムワイドスクリーニングは全エクソームシーケンス (WES) を用いて行い、バリデーション解析は加水分解プローブを用いた qPCR を用いて実施した。結果: FOLFIRI 療法症例の WES (n = 15) により、7 つの一塩基多型 (SNP) がイリノテカン関連毒性である好中球減少のバイオマーカー候補として同定された。7 つの SNP のうち、R3H domain and coiled-coil containing 1 (<i>R3HCC1</i>; c.919G&gt;A, rs2272761) の SNP は、バリデーション症例のグレード 3 以上の好中球減少と有意な関連性を示した。mCRC 患者に対する FOLFOXIRI 療法 (n = 23) または膵臓癌に対する modified FOLFIRINOX 療法 (n = 40) といったイリノテカン含有の 3 剤併用化学療法患者でも、<i>R3HCC1</i> 多型と好中球減少との間に有意な線形傾向がみられた (それぞれ P = 0.017 および 0.046)。一方で、イリノテカンを含まないレジメン (mCRC 患者に対する FOLFOX 療法 (n = 66)、膵臓癌に対するゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法 (n = 47)) 患者では、有意な関連は認められなかった。結論: <i>R3HCC1</i> 多型は、mCRC と膵臓癌に対するイリノテカンを含む化学療法の毒性に関する有用なバイオマーカーとなる可能性がある。</p> <p>本研究は、<i>UGT1A</i> 以外のイリノテカン毒性の副作用予測バイオマーカーとして <i>R3HCC1</i> の SNP を同定し、2 剤併用化学療法の FOLFIRI 療法のみならず、大腸癌および膵臓癌の 3 剤併用化学療法にも適用可能であることを明らかにした論文である。よって、学位論文として十分な価値があるものと認められた。</p> |                   |       |      |
| 備考 審査の要旨は 800 字以内とすること。  |                   |       |      |