

学位論文（博士）

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）

氏名 兼定 航

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 消化器・腫瘍外科学講座

令和4年11月

目次

1. 要旨	3
2. 背景	3
3. 方法	4
4. 結果	7
5. 考察	9
6. 謝辞	11
7. 参考文献	11
8. 図表	17

1. 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（*R3HCCI*; c.919G>A, rs2272761）のSNPは、検証サンプル症例のグレード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、*R3HCCI*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：*R3HCCI*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。

2. 背景

大腸癌（CRC）は、癌関連死亡の主要原因の一つであり、全世界で年間100万人以上が新たに診断されている(1, 2)。近年、転移性大腸癌（mCRC）に対する化学療法と分子標的薬を組み合わせた新規レジメンが、無増悪生存期間（PFS）と全生存期間（OS）を改善することが報告されている(3-6)。mCRCに対する標準治療は通常、5-フルオロウラシル（5-FU）またはカペシタビンとオキサリプラチンまたはイリノテカンとを組み合わせた化学療法と、ベバシズマブ、セツキシマブ、パニツムマブなどの分子標的薬から構成されている(7)。最も一般的に使用されている化学療法のレジメンは、5-FU・ロイコボリン+オキサリプラチン（FOLFOX）、カペシタビン+オキサリプラチン（CAPOX）、および5-FU・ロイコボリン+イリノテカン（FOLFIRI）である。

mCRCの治療には、FOLFIRI療法が有用である(11-16)。イリノテカンを含むレジメンは生

存期間の延長に寄与するが、イリノテカンで治療した mCRC 患者の 20~45% に重篤な好中球減少が起こる (5, 12, 14)。近年、5-FU・ロイコボリン+オキサリプラチン+イリノテカン (FOLFOXIRI) 療法も、mCRC に対する強力な化学療法として使用されている (17-19)。FOLFOXIRI 療法は mCRC に対する有効性が示されているが、FOLFIRI 療法と同様に、重度の好中球減少を含む毒性が高い頻度で認められている (20)。膵臓癌に対する 5-FU・ロイコボリン+オキサリプラチン+イリノテカン併用療法 (FOLFIRINOX 療法) は、FOLFOXIRI 療法と同様に予後不良な膵臓癌に対する 3 剤併用の化学療法として有効性が認められているが、同様に重度の好中球減少の頻度も高くなっている (21, 22)。

肝ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A をコードする *UGT1A* 遺伝子の多型は、イリノテカン毒性に関連するリスクファクターとしてよく知られている。カルボキシルエステラーゼは、イリノテカン を 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (SN-38) に異化し、強力なトポイソメラーゼ I 阻害剤となる (23, 24)。SN-38 はさらに、肝 *UGT1A* 酵素によって不活性型 SN-38 グルクロニド (SN-38G) に異化され、胆汁中に排泄される (25)。しかしながら、*UGT1A1*28* または **6* のホモ接合体、あるいは *UGT1A1*28* および **6* の複合ヘテロ接合体の患者は、イリノテカン関連の毒性 (好中球減少、下痢など) が高い頻度で起こることが報告されている (26)。したがって、2005 年に米国食品医薬品局は CPT-11 の用法・用量を改訂し、*UGT1A1*28* のホモ接合体の患者はイリノテカンの開始量の減少を推奨するようになった。日本では、*UGT1A1*28* と **6* の遺伝子多型の変異に基づくイリノテカンの投与量の決定が日常的に行われており、*UGT1A1*6* はアジア人に比較的多く、一方で *UGT1A1*28* は白人 (0.39) に比べてアジア人 (0.16) では少ないという理由で、*UGT1A1*6* に遺伝子多型の変異を有する患者には減量が勧められる (27)。

興味深いことに、FOLFIRI 療法に対する毒性および腫瘍有効性は、*UGT1A* 変異体 (*UGT1A1*、*UGT1A7*、*UGT1A9*) およびこれらの変異体を含むハプロタイプとも相関する (28-33)。しかし、*UGT1A1*28* や **6* の変異を持たない患者でも、重度のイリノテカン毒性を示すという報告もある (14)。したがって、*UGT1A1* 以外のバイオマーカーを同定することは、*UGT1A1* と組み合わせることでより精緻な抗癌剤治療に寄与することが期待される。

本研究では、イリノテカン毒性の *UGT1A1* 以外のバイオマーカーを探索するため、FOLFIRI 療法を受けた患者を対象にゲノムワイドスクリーニングを行った。そこで同定されたバイオマーカー候補の一塩基多型 (SNP) を、イリノテカンを含む 3 剤併用化学療法 (FOLFOXIRI 療法および modified FOLFIRINOX 療法) 患者およびイリノテカンを含まない化学療法 (FOLFOX 療法およびゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法) 患者により検証された。

3. 方法

【患者】

本研究では、mCRC 患者 178 名と膵臓癌患者 87 名を対象に、遺伝子型とイリノテカン毒性

との関連性を検討した（表 1）。大腸癌については、本研究は付随的な調査として行われ、mCRC 患者に対する 1 次治療および 2 次治療としての FOLFIRI 療法に関する 2 つの前向き研究からデータが収集された (34, 35)。また山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学講座において、mCRC に対する 2 次治療として FOLFIRI 療法を受けた患者（2009 年 4 月から 2021 年 10 月まで）、および mCRC に対する FOLFOXIRI 療法を受けた患者（2015 年 5 月から 2021 年 8 月まで）を本研究で採用した。その患者のうち、2 次治療として FOLFIRI 療法を受けた患者のデータは後ろ向きに収集したが、FOLFOXIRI 療法を受けた患者のデータは後ろ向き研究（n=17）および前向き研究（n=6）で収集した。対照群として、イリノテカン含有二次治療前の一次治療として FOLFOX 療法を受けた患者と FOLFOX+ワクチン療法を受けた患者のデータが収集された。膵臓癌については、前述の施設において、modified FOLFIRINOX 療法を、対照群としてゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法を受けた患者（2015 年 7 月から 2021 年 5 月まで）のデータを収集した。modified FOLFIRINOX 療法を受けた患者のデータは後ろ向き研究（n=37）、前向き研究（n=3）で収集され、ゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法を受けた患者のデータは後ろ向き研究（n=45）、前向き研究（n=2）で収集されている。

本研究では、全治療期間中に grade3 以上の好中球減少を示した患者をイリノテカン毒性群と定義した。全治療期間中に grade 0-2 の好中球減少を示した患者を無毒性群とした。本研究のプロトコールは山口大学大学院医学系研究科の施設審査委員会により承認され、ヘルシンキ宣言に準拠して実施された。各患者は、この研究に参加することに書面によるインフォームドコンセントにて同意を得ている。

【化学療法のレジメン】

一次治療および二次治療としての FOLFIRI 療法は、イリノテカン（100、120、150mg/m²）1 時間静注+5-FU 400mg/m² ボーラス、その後 2, 400mg/m² 46 時間持続静注+ロイコボリン 200mg/m² 2 週間毎に投与されるものである。UGT1A1*6 または *28 のホモ接合体患者は、イリノテカンの開始用量が低い（100 mg/m²）ため、本試験から除外された。FOLFOXIRI 療法は、イリノテカン（132、150、165mg/m²）1 時間静注+オキサリプラチン（85mg/m²）とロイコボリン（200mg/m²）2 時間静注+5-FU（2, 400, 2, 560, 3, 200mg/m²）48 時間持続静注であった。オキサリプラチンを含む化学療法に 5 種類のペプチドワクチンを組み合わせた第 2 相試験に登録された患者を、イリノテカンを含まない対照群として採用した。ワクチンに加えて mFOLFOX6 療法が投与され、オキサリプラチン（85mg/m²）とロイコボリン（200mg/m²）2 時間静注+5-FU 400mg/m² ボーラス、その後 5-FU（2, 400mg/m²）46 時間持続静注を 2 週間毎に実施された (36)。本研究における大腸癌患者に対する 1 次治療としての FOLFOX 投与群も mFOLFOX6 療法レジメンと同様であった。

40 例の膵臓癌患者に対して、以下のように 2 週間毎に modified FOLFIRINOX 療法を行っ

た。オキサリプラチン (85mg/m²) 2 時間静注+ロイコボリン (200mg/m²) 2 時間静注+イリノテカン (120 または 150mg/m²) 90 分静注+5-FU (1, 920 または 2, 400mg/m²) 46 時間持続静注であった。ゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法の 47 例は、28 日を 1 クールとして 1、8、15 日目にゲムシタビン (1,000 mg/m²) +ナブパクリタキセル (125 mg/m²) を投与された。

【全エクソン解析 (WES)】

末梢血サンプルからのゲノム DNA 抽出にはヨウ化ナトリウム (NaI) 法を用いた (37)。DNA 量は Qubit 蛍光定量法 (Thermo Fisher Scientific、東京、日本) と NanoDrop 分光定量法 (Thermo Fisher Scientific) を用いて測定した。DNA の質はアガロースゲル電気泳動で調べた。各サンプルから合計 3 μg の DNA を用い、SureSelect Target Enrichment System (Agilent Technologies、東京、日本) と SureSelectXT Reagent Kit (Agilent Technology) および SureSelect Human ALL Exon V5+UTRs (Agilent Technology) により体外 DNA ライブラリを作成し、合計 75Mb のターゲットサイズを生成することが可能であった。ペアエンド断片 (100 bp×2) の配列決定は、タカラバイオ (日本、三重) のドラゴンゲノミクスセクターで、Illumina HiSeq 2000 配列決定プラットフォーム (Illumina、米国、カリフォルニア州サンディエゴ) を用いて行った。

【WES のデータ解析】

得られた次世代シーケンスデータは、Cutadapt (version 1.2.1) (38) と cmpfastq_pe.pl ソフトウェア (http://compbio.brc.iop.kcl.ac.uk/software/cmpfastq_pe.php) を用いてリードのクリーニングを行った。品質管理後、BWA (version 0.7.12) を用いて、フィルターされたショートリードを参照ゲノム (hg19) にマッピングした (39)。Genome Analysis Tool Kit (version 3.5) (40) を用いて、ローカルリアライメントを行い、一塩基多型と挿入/欠失 (InDel) 多型を検出した。さらに、検出された各バリエーションには、Snpeff (version 4.1k) を用いてゲノム上の位置や既知の機能的効果などの情報がアノテーションされた (41)。Snpeff、SIFT、Polyphen-2 は、有害であると予測されるバリエーションを特定するために使用された。次に、PLINK (version 1.902b3w) (42) を用いて、Cochran-Armitage 検定を用いた症例-対照関連解析を行った。さらに、得られたバリエーションを、症例と対照のバリエーションアレルの頻度を以下の計算式に基づいた standardized differences でランク付けした。

$$d = \frac{|\hat{P}_t - \hat{P}_c|}{\sqrt{\frac{\hat{P}_t(1-\hat{P}_t) + \hat{P}_c(1-\hat{P}_c)}{2}}}$$

【DNA ジェノタイピング】

末梢血試料から NaI 法(37)でゲノム DNA を抽出し、LightCycler 480 システム (Roche Diagnostics、東京、日本) を用いて TaqMan 加水分解プローブアッセイを行い、遺伝子型を決定した。PCR 増幅は、95 °C で 10 分間の初期変性、95 °C で 15 秒間の変性、60 °C で 1 分間のアニーリング/伸長 を 55 サイクル行った。*UGT1A1*60* (c. -3279T>C, rs4124874)、*UGT1A7* (c. 387T>G, rs17868323)、*UGT1A7* (c. -57T>G, rs7586110)、*UGT1A9*1b* (c. -118T9>T10, rs35426722, *UGT1A9*22*ともいう)、*APCDD1L* (c.186A>G, rs1980576) 、*R3HCCI*(c.919 G>A, rs2272761)、*OR51I2* (c.400A>G, rs12577167)、*MKKS* (c.1549C>T, rs1547)、*EDEM3* (c.2507T>G, rs9425343)、*CSMD2* (c.1733A>G, rs474474) および *GATA2* (c.490G>A, rs2335052)、これらのプライマーとプローブ は Applied Biosystems (東京、日本) から購入した。*UGT1A1*6* (c.211G>A, rs4148323) および *UGT1A1*28* (TA6>TA7) の遺伝子型測定は Invader assay (LSI Medicine Corporation、東京、日本、または SRL, Inc.、東京、日本) で実施された。

【統計解析】

Cochran-Armitage 傾向検定により、各遺伝子型とイリノテカン毒性との関係の線形傾向を検討した。毒性と各バリエーションとの関係性を評価し、オッズ比 (OR) を算出するために、Fisher の正確検定を使用した。単変量解析および多変量解析において、遺伝子多型と毒性を解析するためにロジスティック回帰分析を使用した。P 値は尤度比検定を用いて測定した。多変量解析では、P 値に基づく backward stepwise 法で因子を抽出し、JMP Pro 14 ソフトウェア (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて算出した。P < 0.05 を統計的に有意とした。

4. 結果

【WES を用いたイリノテカン毒性関連 SNP の同定】

イリノテカン毒性に対する感受性をさらに説明しうる生殖細胞系列変異を同定するために、WES を実施した。イリノテカン治療中に血液学的毒性を示した (grade3) *UGT1A* 変異のない患者と、*UGT1A* ヘテロ変異で治療の最初のコースで重度の血液学的毒性を示した (grade4) 患者をケース群 (n = 10) とした。*UGT1A* の変異がなく、重篤な血液学的毒性を示さない (grade 0) 患者をコントロール群 (n = 5) とした。

探索段階では、15 例の患者に WES 解析が行われた。全症例における標的領域の平均カバー率は 70×を超え、97%が 10×以上をカバーした。WES 解析で得られたバリエーション (SNPs と InDels の両方) の数は、各患者で約 20 万個であった。WES 解析後、バリエーションフィルタリングを行った結果、保存配列のアミノ酸置換など機能的な影響を持つと考えられる 110 のバリエーションがイリノテカン毒性に関連する候補として同定された。さらに、110 のバリエーションをケース群とコントロール群のバリエーションアレルの頻度に基づく standardized

difference でランク付けし、上位 10 バリエントを選択してさらに解析を行った。選択された変異体はすべて SNP であった。10 個の SNP のうち、rs1980576、rs2272761、rs1547 は、15 例の発見例でそれぞれ rs3946003、rs13530、rs1545 と同じアレル頻度を示した。7 つの SNP (*APCDD1L* (c.186A>G, rs1980576)、*R3HCC1* (c.919G>A, rs2272761)、*OR51I2* (c.400A>G, rs12577167)、*MKKS* (c.1549C>T, rs1547)、*EDEM3* (c.2507 T>G, rs9425343)、*CSMD2* (c.1733A>G, rs474474)、*GATA2* (c.490G>A, rs2335052)) が、WES 解析の結果に基づいて選択された (表 2)。

*UGT1A1*6* (c.211G>A)、*UGT1A1*28* (TA6>TA7)、*UGT1A1*60* (c.-3279T>C)、*UGT1A7*(c.387)、*UGT1A9*1b* (c.-57T>G) の 6 遺伝子における *UGT1A* 遺伝子型を加えて、WES 解析から選択された 7 つの SNP について、129 例の mCRC 患者の遺伝子型を検討した。その後、各遺伝子型のイリノテカン毒性リスクとの関係性を評価した。

【スクリーニングされた SNP とイリノテカン毒性との関連性の検証】

探索段階の検証として WES 解析を実施した 15 例を除く FOLFIRI 療法を受けた 91 例の患者を対象に、WES 解析でスクリーニングした SNP とイリノテカン毒性との関係を統計的に分析した。7 つの SNP のうち、*R3HCC1* (c.919G>A) のみが、検証サンプルにおいてイリノテカン関連毒性と有意な線形関係を示した ($P = 0.047$) (表 3)。同じコホートにおいて、*UGT1A* の 6 つの SNP のうち、*UGT1A7* (c.387T>G)、*UGT1A7* (c.-57T>G, c.622T>C とリンク)、および *UGT1A9*1b* (c.-118T9>T10) はイリノテカンの毒性と有意な線形傾向を示した。

FOLFIRI 療法を受けた全 106 例のデータは、単変量解析および多変量解析で分析した。二項ロジスティック回帰分析では、選択した SNP (*R3HCC1* および上記で示した *UGT1A*)、年齢、および性別を検討因子とした (表 4)。単変量解析では、*R3HCC1* (c.919A, OR = 2.67, 95% CI; 1.16-6.11, $P = 0.018$)、*UGT1A7* (c.-57G, OR = 2.57, 95% CI; 1.16-5.69, $P = 0.019$)、年齢 (≥ 65 歳, OR = 2.69, 95% CI; 1.21-5.97, $P = 0.013$) では高い OR (>2.5) を示した。多変量解析では、*R3HCC1* (c.877A, OR = 3.02, 95% CI; 1.24-7.35, $P = 0.012$)、*UGT1A7* (c.-57G, OR = 2.78, 95% CI; 1.18-6.53, $P = 0.017$) および年齢 (≥ 65 歳, OR = 3.09, 95% CI; 1.31-7.29, $P = 0.008$) がイリノテカン毒性に対する感受性を持つ独立した危険因子と抽出された。

【3 剤併用化学療法患者における *R3HCC1* の SNP とイリノテカン毒性との関連性】

mCRC に対して FOLFOXIRI 療法を投与された患者 23 例を対象に、*R3HCC1* の SNP とイリノテカン毒性との関連性を検討した。FOLFIRI 療法の症例と同様に有意な線形傾向が認められ ($P = 0.017$)、OR は 8.75 (c.919 ; G/G および G/A vs A/A, $P = 0.036$; 表 5) であった。興味深いことに、*R3HCC1* の SNP は、膵臓癌患者における 3 剤併用化学療法としての modified FOLFIRINOX 療法のイリノテカン毒性とも有意に関連していた ($n = 40, P = 0.046$ (Cochran-

Armitage 傾向検定)。

【*R3HCC1* の SNP とイリノテカンを含まない化学療法における毒性との関連性】

また、*R3HCC1* の SNP とイリノテカンを含まない化学療法のイリノテカン毒性に対する感受性との関連も検討した。*R3HCC1* の SNP と、大腸癌に対する FOLFOX 療法 (n=66) および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) を受けた患者との間に、有意な関連は見られなかった (表 6)。

5. 考察

本研究では、*UGT1A1**28 と*6 がイリノテカンの重篤な毒性に対する感受性を正確に予測するのに十分ではないため、WES を用いてイリノテカン関連毒性に関連する遺伝子多型を全エクソームで探索した。WES は、ヒトゲノムのほぼすべてのタンパク質コード遺伝子の配列決定を可能にするハイスループット技術である (43, 44)。我々の結果は、*R3HCC1* の SNP (c. 919G>A, rs2272761) が、mCRC に対してイリノテカン含有の 2 剤併用化学療法 (FOLFIRI 療法) を受けた患者における、重度の好中球減少のバイオマーカーとして有用であることを示している。*R3HCC1* は、*UGT1A* 多型に加え、イリノテカン関連毒性のバイオマーカーとして有用である可能性がある (表 4)。興味深いことに、mCRC に対するイリノテカン含有の 3 剤併用化学療法の FOLFOXIRI 療法、膵臓癌に対する modified FOLFIRINOX 療法にも適用可能であることが判明した (表 5)。一方で、mCRC に対するイリノテカンを含まない化学療法 (FOLFOX 療法)、膵臓癌に対するゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法には適用されなかった (表 6)。化学療法施行前に *UGT1A1**28 および*6 に加えて *R3HCC1* 遺伝子多型をスクリーニングすることにより、3 剤併用化学療法の安全性と有効性を向上させることが示唆される。

R3HCC1 遺伝子は、R3H domain and coiled-coil containing 1 をコードしており、核酸結合活性に関与すると考えられている。R3H ドメインは、一本鎖 DNA や RNA に配列特異的に結合する (45)。例えば、R3H ドメインは Rbs1 (poly(A)mRNA 結合蛋白) とポリメラーゼ III の結合を制御している (46)。しかし、R3H ドメインと化学療法による好中球減少症との関連については、我々の知る限りでは報告がない。*R3HCC1* (NP_001129580.2) のアミノ酸配列 318-382 には、RNA 認識モチーフスーパーファミリーが存在している。興味深いことに、SNP rs13530 (c. 1088T>G) は *R3HCC1* アミノ酸配列のロイシン 363 に対応している (図 1)。また、*R3HCC1* のバリン 307 に対応する SNP rs2272761 (c. 919G>A) は、196 サンプルによる TaqMan SNP genotyping で rs13530 と完全な連鎖を示した (データ未掲載)。この結果は、*R3HCC1* の多型が RNA 結合機能を介して好中球減少症の発生に影響を与える可能性を示唆している。しかし、*R3HCC1* と好中球減少症との関連は依然として不明である。イリノテカンはプロドラッグであり、その活性型である SN-38 は SN-38G に不活性化される。*UGT1A* 酵素

が肝臓での SN-38 の不活性化に関与し、イリノテカンに対する有害事象を引き起こすことはよく知られている。また、プロドラッグの活性化や取り込み・排出を含む代謝過程もイリノテカンに対する感受性に影響を与える可能性がある(47, 48)。本研究では薬物動態解析は行われていないが、*R3HCC1* 遺伝子多型は SN-38 の薬物動態の変化と関連している可能性がある。

*UGT1A1*6* 多型に関するメタアナリシスにより、*UGT1A1*6* ホモ接合体の患者は重度の好中球減少症の高いリスク (OR = 2.95, vs 遺伝子型 G/G) を有していることが示されている(49)。さらに、3つの先行研究では、*UGT1A1*28* のホモ接合体の患者は、重度の好中球減少症の高いリスク (OR = 20.09(50), 6.04(51) および 8.61(52), vs 遺伝子型 TA6/TA6) を示した。さらに、*UGT1A1*6* または **28* と重度の好中球減少症との間に有意な関連性が観察されている (OR = 19.82, vs ハプロタイプ G/G および TA6/TA6) (53)。本研究において、単変量および多変量解析は、*R3HCC1* が mCRC 患者の重度の好中球減少症に対してそれぞれ 2.67 および 3.02 の OR を持つことを示した(表 4)。イリノテカン含有の化学療法を受けた患者では、*R3HCC1* のホモ接合体に対する変異体 (c.919A/A vs G/G) の OR は 15.87 であった。*R3HCC1* の OR は、*UGT1A1* 多型の OR と同等であると思われる。

UGT1A 変異体の頻度には白人集団とアジア人集団で差があり、特にアジア人では *UGT1A1*6*、白人では *UGT1A1*28* がそれぞれ重症好中球減少症と強く関連していると報告されている。International HapMap Project によると、イリノテカン毒性のリスクが高い *R3HCC1* の A アレル (rs2272761, c.919G>A) の頻度は、ヨーロッパ人 (0.58) よりも日本人 (0.74) や中国人 (0.92) などのアジア人患者で高い傾向がある。同様に、本研究における日本人患者 282 例の A allele の頻度は 0.75 であった。また、イリノテカンを含む化学療法を受けた患者の *R3HCC1* の A 対立遺伝子頻度は 0.87 (グレード 3 以上の好中球減少) および 0.67 (グレード 0-2 の好中球減少) であり、イリノテカンを含まない化学療法を受けた患者のそれは 0.67 (グレード 3 以上の好中球減少) および 0.71 (グレード 0-2 の好中球減少) であった。*UGT1A1*6* 遺伝子多型と同様に、*R3HCC1* 遺伝子多型もアジア人で頻度が高いイリノテカン毒性のリスクファクターである可能性がある。しかし、我々のサンプル集団は限られているため、さらなる検討が必要である。

5-FU やオキサリプラチンなど、他の抗癌剤によって好中球減少症が引き起こされることもある。大腸癌に対する FOLFOX 療法 (35%)、膵臓癌に対するゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法 (38%) にも好中球減少症が報告されている(54, 55)。しかし、FOLFOX 療法またはゲムシタビン+ナブパクリタキセル療法を受けた患者における *R3HCC1* 遺伝子型と重症好中球減少症の発症率との間には、有意な相関は認められなかった(表 6)。このことは、*R3HCC1* 遺伝子型が、イリノテカンを含まないレジメンよりもイリノテカンを含むレジメンにおいて、より強く重症好中球減少症と関連している可能性を示唆している。

本研究の limitation は、サンプル数が少ないことと、rs2272761 の G アレルの頻度が低

いことである。したがって、*R3HCC1* 遺伝子多型と好中球減少症の関係については、より多くのサンプルを用いてさらに検証する必要がある。本研究では、イリノテカン関連毒性として好中球減少症に着目したが、下痢などの他の副作用については、定量的指標とならないこと、統計解析には発症率が低すぎる (grade3 の下痢を起こした患者は5%未満) ことから、検討を行わなかった。定量的指標としての白血球減少もイリノテカン関連副作用として認められるが、白血球減少よりも好中球減少の発生頻度が高く、grade3 以上の白血球減少が重度の好中球減少 (grade3 以上) と同時に発生したことから、本研究では好中球減少に着目して解析が行われた。また、5-FU およびオキサリプラチン関連の副作用と相関するバイオマーカーがあれば、FOLFOXIRI 療法や modified FOLFIRINOX 療法などの3剤併用化学療法において、より精緻な抗がん剤治療が可能になると考えられる。

R3HCC1 遺伝子多型 (c. 919G>A, rs2272761) は、大腸癌および膵臓癌患者におけるイリノテカン含有化学療法に伴う重症好中球減少の予測バイオマーカーとして有用であることが示唆された。

6. 謝辞

本研究にあたり、ご指導頂いた永野浩昭教授に深甚なる謝意を表します。また、直接ご指導を賜りました恒富亮一先生に心より拝謝申し上げます。

7. 参考文献

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683-91.
3. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-9.
4. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med.* 2000;343(13):905-14.
5. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499-508.

6. Suzuki N, Hazama S, Nagasaka T, et al. Multicenter phase II study of biweekly CAPIRI plus bevacizumab as second-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer (JSWOG-C3 study). *Int J Clin Oncol*. 2019;24(10):1223-30.
7. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3523-9.
8. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065-75.
9. Elez E, Argilés G, Tabernero J. First-line treatment of metastatic colorectal cancer: Interpreting FIRE-3, PEAK, and CALGB/SWOG 80405. *Curr Treat Options Oncol*. 2015;16(11):52.
10. Howe JR. The impact of DNA testing on management of patients with colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg*. 2022;6(1):17-28.
11. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet*. 2000;355(9209):1041-7.
12. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 2004;22(2):229-37.
13. Hazama S, Nagashima A, Kondo H, et al. Phase I study of irinotecan and doxifluridine for metastatic colorectal cancer focusing on the UGT1A1*28 polymorphism. *Cancer Sci*. 2010;101(3):722-7.
14. Hazama S, Mishima H, Tsunedomi R, et al. UGT1A1*6, 1A7*3, and 1A9*22 genotypes predict severe neutropenia in FOLFIRI-treated metastatic colorectal cancer in two prospective studies in Japan. *Cancer Sci*. 2013;104(12):1662-9.
15. Kanekiyo S, Hazama S, Kondo H, et al. UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1*28 polymorphism-directed phase II study of irinotecan with 5'-deoxy-5-fluorouridine (5'-DFUR) for metastatic colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2013;33(8):3423-30.
16. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of

- CPT-11. *Cancer Res.* 1991;51(16):4187-91.
17. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1670-6.
 18. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1609-18.
 19. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1306-15.
 20. Oki E, Kato T, Bando H, et al. A Multicenter clinical phase II study of FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line therapy in patients with metastatic colorectal cancer: QUATRO Study. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(2):147-55.
 21. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-25.
 22. Uemura S, Endo H, Ichihara N, et al. Day of surgery and mortality after pancreatoduodenectomy: A retrospective analysis of 29 270 surgical cases of pancreatic head cancer from Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2022;27(7):778-84.
 23. Rivory LP, Bowles MR, Robert J, Pond SM. Conversion of irinotecan (CPT-11) to its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38), by human liver carboxylesterase. *Biochem Pharmacol.* 1996;52(7):1103-11.
 24. Mathijssen RH, van Alphen RJ, Verweij J, et al. Clinical pharmacokinetics and metabolism of irinotecan (CPT-11). *Clin Cancer Res.* 2001;7(8):2182-94.
 25. Guillemette C, Ritter JK, Auyeung DJ, Kessler FK, Housman DE. Structural heterogeneity at the UDP-glucuronosyltransferase 1 locus: functional consequences of three novel missense mutations in the human UGT1A7 gene. *Pharmacogenetics.* 2000;10(7):629-44.
 26. Satoh T, Ura T, Yamada Y, et al. Genotype-directed, dose-finding study of irinotecan in cancer patients with UGT1A1*28 and/or UGT1A1*6 polymorphisms. *Cancer Sci.* 2011;102(10):1868-73.
 27. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-

- glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95: 8170-4.
28. Ando Y, Saka H, Ando M, et al. Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. *Cancer Res.* 2000;60(24):6921-6.
 29. Ando M, Ando Y, Sekido Y, Ando M, Shimokata K, Hasegawa Y. Genetic polymorphisms of the UDP-glucuronosyltransferase 1A7 gene and irinotecan toxicity in Japanese cancer patients. *Jpn J Cancer Res.* 2002;93(5):591-7.
 30. Yamanaka H, Nakajima M, Katoh M, et al. A novel polymorphism in the promoter region of human UGT1A9 gene (UGT1A9*22) and its effects on the transcriptional activity. *Pharmacogenetics.* 2004;14(5):329-32.
 31. Sai K, Saeki M, Saito Y, et al. UGT1A1 haplotypes associated with reduced glucuronidation and increased serum bilirubin in irinotecan-administered Japanese patients with cancer. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75(6):501-15.
 32. Han JY, Lim HS, Shin ES, et al. Comprehensive analysis of UGT1A polymorphisms predictive for pharmacokinetics and treatment outcome in patients with non-small-cell lung cancer treated with irinotecan and cisplatin. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2237-44.
 33. Cecchin E, Innocenti F, D'Andrea M, et al. Predictive role of the UGT1A1, UGT1A7, and UGT1A9 genetic variants and their haplotypes on the outcome of metastatic colorectal cancer patients treated with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2457-65.
 34. Okuyama Y, Hazama S, Nozawa H, et al. Prospective phase II study of FOLFIRI for mCRC in Japan, including the analysis of UGT1A1 28/6 polymorphisms. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41(4):477-82.
 35. Hirata K, Nagata N, Kato T, et al. Prospective phase II trial of second-line FOLFIRI in patients with advanced colorectal cancer including analysis of UGT1A1 polymorphisms: FLIGHT 2 study. *Anticancer Res.* 2014;34(1):195-201.
 36. Hazama S, Nakamura Y, Tanaka H, et al. A phase II study of five peptides combination with oxaliplatin-based chemotherapy as a first-line therapy for advanced colorectal cancer (FXV study). *J Transl Med.* 2014;12:108.
 37. Wang L, Hirayasu K, Ishizawa M, Kobayashi Y. Purification of genomic DNA from human whole blood by isopropanol-fractionation with concentrated NaI and SDS. *Nucleic Acids Res.* 1994;22(9):1774-5.

38. Kechin A, Boyarskikh U, Kel A, Filipenko M. cutPrimers: A new tool for accurate cutting of primers from reads of targeted next generation sequencing. *J Comput Biol.* 2017;24(11):1138-43.
39. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics.* 2009;25(14):1754-60.
40. McKenna A, Hanna M, Banks E, et al. The Genome Analysis Toolkit: a MapReduce framework for analyzing next-generation DNA sequencing data. *Genome Res.* 2010;20(9):1297-303.
41. Cingolani P, Platts A, Wang le L, et al. A program for annotating and predicting the effects of single nucleotide polymorphisms, SnpEff: SNPs in the genome of *Drosophila melanogaster* strain w1118; iso-2; iso-3. *Fly (Austin).* 2012;6(2):80-92.
42. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet.* 2007;81(3):559-75.
43. Jelin AC, Vora N. Whole exome sequencing: Applications in prenatal genetics. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2018;45(1):69-81.
44. Shoucair S, Baker AR, Yu J. Germline variants in DNA damage repair genes: An emerging role in the era of precision medicine in pancreatic adenocarcinoma. *Ann Gastroenterol Surg.* 2022;6(1):7-16.
45. Grishin NV. The R3H motif: a domain that binds single-stranded nucleic acids. *Trends Biochem Sci.* 1998;23(9):329-30.
46. Ciesla M, Turowski TW, Nowotny M, Tollervey D, Boguta M. The expression of Rpb10, a small subunit common to RNA polymerases, is modulated by the R3H domain-containing Rbs1 protein and the Upf1 helicase. *Nucleic Acids Res.* 2020;48(21):12252-68.
47. Nozawa T, Minami H, Sugiura S, Tsuji A, Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab Dispos.* 2005;33(3):434-9.
48. Li M, Seiser EL, Baldwin RM, et al. ABC transporter polymorphisms are associated with irinotecan pharmacokinetics and neutropenia. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(1):35-42.
49. Zhang X, Yin JF, Zhang J, Kong SJ, Zhang HY, Chen XM. UGT1A1*6 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced neutropenia: a systematic review and

- meta-analysis. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017;80: 135-149.
50. Rouits E, Boisdron-Celle M, Dumont A, Guérin O, Morel A, Gamelin E. Relevance of different UGT1A1 polymorphisms in irinotecan-induced toxicity: a molecular and clinical study of 75 patients. *Clin Cancer Res*. 2004;10: 5151-9.
 51. Côté JF, Kirzin S, Kramar A, et al. UGT1A1 polymorphism can predict hematologic toxicity in patients treated with irinotecan. *Clin Cancer Res*. 2007;13: 3269-75.
 52. Toffoli G, Cecchin E, Coronaet G, et al, The role of UGT1A1*28 polymorphism in the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3061-8.
 53. Minami H, Sai K, Saeki M, et al. Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17: 497-504.
 54. Yamazaki K, Nagase M, Tamagawa H, et al. Randomized phase III study of bevacizumab plus FOLFIRI and bevacizumab plus mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (WJOG4407G). *Ann Oncol*. 2016;27(8):1539-46.
 55. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-703.

表 1. 患者背景

Clinical features and genotypes	Treatment regimens					
	Colorectal cancer			Pancreatic cancer		
	FOLFIRI (n = 106)	FOLFIRI (n = 23)	FOLFOX* (n = 66)	mFOLFIRINOX (n = 40)	GEM + nab-PTX (n = 47)	
Toxicity [†]						
Yes	44	12	14	21	23	
No	62	11	52	19	24	
Lines of treatment						
1st line	35	23	66	33	41	
2nd line	71	0	0	7	6	
Sex						
Male	64	15	33	24	27	
Female	42	8	33	16	20	
Age						
<65	55	13	31	11	15	
≥65	51	10	35	29	32	
UGT1A1*6						
-/-	73	19	20	29	27	
-/*6	33	4	6	11	17	
*6/*6	0	0	1	0	3	
UGT1A1*28						
-/-	87	20	16	32	29	
-/*28	17	3	9	8	10	
*28/*28	0	0	0	0	1	

* イリノテカンを含む二次治療前の一次治療として mFOLFIRINOX 療法を投与された患者 (n=22) および mFOLFIRINOX 療法とワクチン療法を投与された患者 (n=44) を含む。FOLFOX 群では、UGT1A1 遺伝子多型に欠損値を認める。GEM：ゲムシタビン、nab-PTX：ナブパクリタキセル。† 毒性：あり；治療期間中にグレード3以上の好中球減少を認める、なし；治療期間中にグレード0～2の好中球減少を認める。

表 2. WES によるイリノテカン関連毒性に関連する SNP の同定

Genotype	Toxicity [†]			P value*	Standardized difference
	Yes	No	(% of Yes)		
<i>APCDD1L</i> (rs1980576)					
A/A	0	5	(0.0)	0.001	2.16
A/G	6	0	(100.0)		
G/G	4	0	(100.0)		
<i>R3HCC1</i> (rs2272761)					
G/G	0	4	(0.0)	0.003	1.98
G/A	2	0	(100.0)		
A/A	8	1	(88.9)		
<i>OR51I2</i> (rs12577167)					
A/A	9	0	(100.0)	0.001	1.82
A/G	1	3	(25.0)		
G/G	0	2	(0.0)		
<i>MKKS</i> (rs1547)					
C/C	0	5	(0.0)	0.001	1.73
C/T	8	0	(100.0)		
T/T	2	0	(100.0)		
<i>EDEM3</i> (rs9425343)					
T/T	7	0	(100.0)	0.002	1.71
T/G	3	2	(60.0)		
G/G	0	3	(0.0)		
<i>CSMD2</i> (rs474474)					
A/A	8	1	(88.9)	0.011	1.71
A/G	1	0	(100.0)		
G/G	1	4	(20.0)		
<i>GATA2</i> (rs2335052)					
G/G	7	0	(100.0)	0.002	1.71
G/A	3	2	(80.0)		
A/A	0	3	(0.0)		

* Cochran-Armitage 傾向検定を使用。† 毒性：あり；治療期間中にグレード 3 以上の好中球減少を認める、なし；治療期間中にグレード 0~2 の好中球減少を認める。

表 3. 検証サンプルにおける候補 SNP と毒性との関係性

Genotype	Toxicity [†]			P value*	Odds ratio**
	Yes	No	(% of Yes)		
<i>APCDD1L</i> (rs1980576)					
A/A	10	24	(29.4)	0.182	A/A vs A/G, G/G 1.75 (<i>P</i> = 0.267)
A/G	19	28	(40.4)		
G/G	5	5	(50.0)		
<i>R3HCC1</i> (rs2272761)					
G/G	0	4	(0.0)	0.047	G/G, G/A vs A/A 2.16 (<i>P</i> = 0.123)
G/A	10	23	(30.3)		
A/A	24	30	(44.4)		
<i>OR51I2</i> (rs12577167)					
A/A	20	32	(38.5)	0.762	A/A vs A/G, G/G 0.90 (<i>P</i> = 0.830)
A/G	11	19	(36.7)		
G/G	3	6	(33.3)		
<i>MKKS</i> (rs1547)					
C/C	14	27	(34.1)	0.307	C/C, C/T vs T/T 2.23 (<i>P</i> = 0.319)
C/T	14	25	(35.9)		
T/T	6	5	(54.5)		
<i>EDEM3</i> (rs9425343)					
T/T	9	9	(50.0)	0.141	T/T vs T/G, G/G 0.52 (<i>P</i> = 0.278)
T/G	19	32	(37.3)		
G/G	6	16	(27.3)		
<i>CSMD2</i> (rs474474)					
A/A	16	27	(37.2)	0.316	A/A, A/G vs G/G 9.66 (<i>P</i> = 0.026)
A/G	13	29	(31.0)		
G/G	5	1	(83.3)		
<i>GATA2</i> (rs2335052)					
G/G	16	21	(43.2)	0.527	G/G vs G/A, A/A 0.66 (<i>P</i> = 0.382)
G/A	14	30	(31.8))		
A/A	4	6	(40.0)		

* Cochran-Armitage 傾向検定を使用。** Fisher の正確検定を使用。[†] 毒性：あり；治療期間中にグレード 3 以上の好中球減少を認める、なし；治療期間中にグレード 0~2 の好中球減少を認める。

表 4. 単変量解析および多変量解析

Factors (test group)	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
<i>R3HCC1</i> (A/A)	2.67	1.16–6.11	0.018	3.02	1.24-7.35	0.012
<i>UGT1A1</i> *6 (-/*6)	1.81	0.79–4.16	0.161			
<i>UGT1A1</i> *28 (-/-)	1.36	0.46–4.00	0.577			
<i>UGT1A1</i> *60 (-/*60 and *60/*60)	1.26	0.58–2.75	0.554			
<i>UGT1A7</i> (387T/G and G/G)	1.93	0.84–4.43	0.118			
<i>UGT1A7</i> (-57T/G and G/G)	2.57	1.16–5.69	0.019	2.78	1.18-6.53	0.017
<i>UGT1A9</i> *1b (*1b/*1b, -/*1b)	2.01	0.84–4.80	0.111			
Age (≥65)	2.69	1.21–5.97	0.013	3.09	1.31-7.29	0.008
Sex (Female)	1.29	0.59–2.83	0.528			

FOLFIRI 療法を受けた患者 (n = 106) を解析の対象とした。単変量解析および多変量解析では、尤度比検定およびロジスティック回帰分析により P 値を測定した。多変量解析では、P 値 0.05 未満による減少ステップワイズ法に基づいて因子を抽出し、二項ロジスティック回帰分析で解析した。OR：オッズ比、CI；信頼区間。

表 5. 3 剤併用化学療法患者における *R3HCC1* の SNP とイリノテカン毒性との関連性

<i>R3HCC1</i> (rs2272761)	Toxicity [†]			<i>P</i> value*	Odds ratio**
	Yes	No	(% of Yes)		
FOLFOXIRI					
G/G	0	2	(0.0)	0.017	G/G, G/A vs A/A 8.75 (<i>P</i> = 0.036)
G/A	2	5	(28.5)		
A/A	10	4	(71.4)		
mFOLFIRINOX					
G/G	1	2	(33.3)	0.046	G/G, G/A vs A/A 4.40 (<i>P</i> = 0.052)
G/A	4	9	(30.8)		
A/A	16	8	(66.7)		

* Cochran-Armitage 傾向検定を使用。** Fisher の正確検定を使用。† 毒性：あり；治療期間中にグレード 3 以上の好中球減少を認める、なし；治療期間中にグレード 0~2 の好中球減少を認める。

表 6. *R3HCC1* の SNP とイリノテカンを含まない化学療法における毒性との関連性

<i>R3HCC1</i> (rs2272761)	Toxicity [†]			<i>P</i> value*	Odds ratio**
	Yes	No	(% of Yes)		
FOLFOX					
G/G	0	4	(0.0)	0.597	G/G, G/A vs A/A 1.08 (<i>P</i> = 1.000)
G/A	7	23	(23.3)		
A/A	7	25	(21.9)		
GEM + nab-PTX					
G/G	1	1	(50.0)	0.383	G/G, G/A vs A/A 1.83 (<i>P</i> = 0.380)
G/A	7	10	(41.2)		
A/A	16	12	(57.1)		

* Cochran-Armitage 傾向検定を使用。** Fisher の正確検定を使用。[†] 毒性：あり；治療期間中にグレード 3 以上の好中球減少を認める、なし；治療期間中にグレード 0~2 の好中球減少を認める。

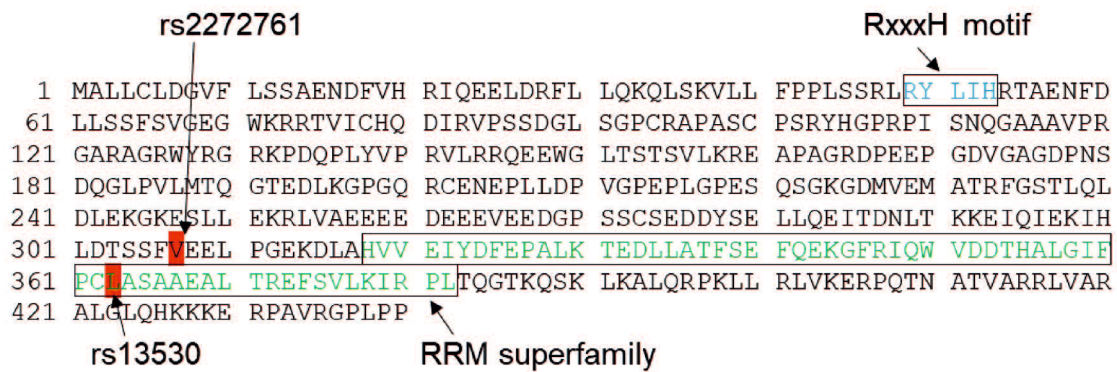


図1. ヒト *R3HCC1* のアミノ酸配列

ヒト *R3HCC1* (NP_001129580.2) は 440 個のアミノ酸から構成されている。49-53 位 (青文字) および 318-382 位 (緑文字) はそれぞれ RxxxH モチーフおよび RNA 認識モチーフ (RRM) スーパーファミリーを示している。一塩基多型 rs2272761 (p.Val307Met) と rs13530 (p.Leu363Arg) は赤棒で表されている。