

令和 2 年 4 月 27 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K20291

研究課題名(和文)白金製剤による難聴発症の易感受性遺伝子解析に関する研究

研究課題名(英文)analysis of susceptibility gene for deafness onset by platinum drug

研究代表者

小森 学 (Komori, Manabu)

東京慈恵会医科大学・医学部・講師

研究者番号：90573189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：小児固形腫瘍に使用される白金製剤は難聴を生じ、小児の言語発達遅滞などの原因となっている。近年海外で白金製剤による難聴は薬剤の累積投与量などの影響ではなく易感受性遺伝子による可能性があることが報告されたが、日本人における遺伝子変異はまだ明らかではない。本研究では白金製剤による難聴の易感受性遺伝子変異を発見することを目的とした。日本人においては報告されている危険因子、3種類の遺伝子多型を検索したが、難聴との関連性はなく、別の遺伝子多型の存在を示唆する結果となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

易感受性遺伝子として報告されているTPMT、COMT、ACYP2遺伝子多型を検索したが、難聴を呈した1症例にACYP2遺伝子多型が認められたのみであった。また、シスプラチン難聴の危険因子とされている投与積算量、低年齢、頭蓋内の照射、併用薬剤について検討を行ったものの難聴になりやすさとこれらの危険因子には相関が認められなかった。そのため、むしろ別の遺伝子多型の存在を示唆する結果となった。

研究成果の概要(英文)：Platinum drug used for pediatric solid tumors cause hearing loss and cause language delay in children. Recently, it has been reported overseas that hearing loss due to platinum drug may be due to susceptible genes rather than the effect of cumulative drug dose, but genetic mutations in Japanese are not yet clear. The purpose of this study was to discover a gene mutation susceptible to hearing loss caused by platinum. From the analysis results, in Japanese, we searched for three risk polymorphisms reported, but there was no association with deafness, suggesting the existence of another polymorphism.

研究分野：小児耳鼻咽喉科、難聴

キーワード：薬剤性難聴 白金製剤 小児固形腫瘍

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児固形腫瘍に使用される白金製剤は難聴を生じ、小児の言語発達遅滞などの原因となっている。海外では白金製剤による難聴は薬剤の累積投与量などの影響ではなく易感受性遺伝子による可能性があることが報告されたが、日本人における遺伝子変異はまだ明らかではない。本研究により、小児固形腫瘍症例に対する化学療法において、白金製剤を用いた後の難聴の発症およびそれにとまなう QOL の低下などを念頭においた薬物の選択が可能になること、さらに予想される臨床型に応じて早期に難聴および言語指導などの介入が可能となると考えた。

2. 研究の目的

本研究では白金製剤による難聴の易感受性遺伝子変異を発見し、従来の化学療法ではなく難聴を生じさせない新たなオーダーメイドの化学療法を提案することを目的とした。遺伝子変異が明らかになることで加療が難聴を生じる可能性が事前に知られることは患者にとってより良い治療を選択するための有益な情報となると共に、薬剤性難聴のメカニズムを明らかにし、予防法と治療法の開発につながると考えた。

3. 研究の方法

肝芽腫、髄芽腫、網膜芽細胞腫、胚細胞腫瘍および神経芽細胞腫などの小児固形腫瘍のためにシスプラチンなどの白金製剤を用いて化学療法を行った症例に対し、同意を得て 2ml の採血により検体採取し、白金製剤による難聴に関係しているとされている TPMT、COMT、ACYP2 遺伝子の遺伝子多型について検討を行った。聴力検査は、純音聴力検査または遊戯聴力検査と耳音響放射検査、ABR を組み合わせて評価した。聴力検査結果は CHANG 分類により程度を評価し、CHANG 分類の 1a 以上を難聴ありとした。聴力低下に関連するとされている危険因子としては、投与薬物量($400\text{mg}/\text{m}^2 \leq$)、頭蓋内照射、年齢が 5 歳以下、同時に併用したカルボプラチンについて検討を行った。

4. 研究成果

47 例の内訳は男/女 : 32/15 であり、神経芽腫 14 例、肝芽腫 11 例、髄芽腫 9 例、胚細胞腫瘍 9 例、網膜芽細胞腫 3 例であった。全く聴力の低下がない CHANG 分類 0 は 16 例であり、残り 31 例は何らかの聴力低下が認められた。また、2b 以上の 15 例(32%)はいずれも日常生活や学校生活において補聴器が必要なレベルであった。

投与薬物量が $400\text{mg}/\text{m}^2$ 以上での難聴発症は 70%、 $400\text{mg}/\text{m}^2$ 以下でも 60% であった。薬物投与年齢が 5 歳未満で難聴発症は 63%、5 歳以上でも 75% であった。頭蓋内照射を行った群での難聴発症は 67%、照射を行わなかった群でも 66% であり、いずれも有意差を認めなかった。また、カルボプラチンを併用していたのは 47 例中 3 例であり、3 例中難聴が認められたのは 1 例のみであった。

遺伝子検査は TPMT、COMT、ACYP2 遺伝子多型を検索したが、難聴を呈した 1 症例に ACYP2 遺伝子多型が認められたのみであった。シスプラチン難聴の危険因子とされている投与積算量、低年齢、頭蓋内の照射、併用薬剤について検討を行ったものの難聴になりやすさとこれらの危険因子には相関が認められなかった。しかし、今回検討した症例は 47 例と既出の報告よりも検討対象がやや少なかったため有意差が認められなかった可能性も否定はできない。易感受性遺伝子として報告されている上記遺伝子も検出されていないことが

ら、むしろ別の遺伝子多型の存在を示唆する結果となった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 守本倫子、小森 学、奥羽 謙、富里周太、山口宗太	4. 巻 61
2. 論文標題 日本人小児固形腫瘍に対するシスプラチン難聴の遺伝的・非遺伝的危険因子の検討	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 AUDIOLOGY JAPAN	6. 最初と最後の頁 467 ~ 467
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4295/audiology.61.467	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 守本倫子、小森 学、奥羽 謙、富里周太、山口宗太
2. 発表標題 日本人小児固形腫瘍に対するシスプラチン難聴の遺伝的・非遺伝的危険因子の検討
3. 学会等名 第63回日本聴覚医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考