

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07836

研究課題名(和文)NUDT15のファーマコゲノミクスに基づく6MP用量設定の最適化

研究課題名(英文)Optimization of 6MP dose based on NUDT15 pharmacogenomics

研究代表者

大隅 朋生 (Osumi, Tomoo)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児がんセンター・医長

研究者番号：00383878

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：小児急性リンパ性白血病や、リンパ腫に用いられる必須の薬剤である6メルカプトプリン(6-MP)の代謝は個人差が大きいことが知られている。本研究では、6MPの耐用量に影響を与えるNUDT15遺伝子の多型に着目して解析を行った。979人の白血病の患者の予後をNUDT15の多型ごとに比較した結果からは、予後に差がないことが確認され、NUDT15の適切な減量により治療効果は維持できることが示された。また、NUDT15の両アレル多型の患者37名の臨床情報を収集し、平均の6MP耐用量が5.2mg/m²であることを確認し、調整する至適な投与量の設定につながる成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NUDT15を主なテーマとして、事前の多型タイピングに基づく適切な用量設定により、合併症の回避をしつつ治療効果を維持できることを示した。ファーマコゲノミクスの成功例として、診療に実装するためのエビデンスにつながる。

研究成果の概要(英文)：6-mercaptopurine (6MP) is an essential drug in treatment for acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children, and interindividual difference sensitivity has been widely recognized. In this study, we focused on NUDT15 polymorphisms which confer sensitivity to 6-MP. First, investigation of association between outcome and NUDT15 revealed that NUDT15 did not affect outcome of leukemia, which suggested appropriate reduction for those with NUDT15 variants could maintain therapeutic effect. Second, questionnaire survey for bi-allelic NUDT15 variants showed that average dose of 6MP was only 5.2 mg/m² for bi-allelic NUDT15 cases.

研究分野：小児造血器疾患

キーワード：癌

1. 研究開始当初の背景

小児がんでも最も頻度の高い疾患である急性リンパ性白血病とその類縁疾患として知られるリンパ芽球性リンパ腫に対する標準治療において、最終の治療相である維持療法は長期生存率の向上に必須な要素である。維持療法では一般的に6-メルカプトプリン(6MP)が用いられるが、その代謝能力には大きな個人差があり、アジア人では特に薬剤の感受性が高いことが知られている。しかし、その感受性を事前に把握し投与量を決定するための情報は不十分であった。近年、6MPの代謝活性の違いに影響する遺伝子として、既知のTPMTに加えて新たにNUDT15の存在が明らかとなった(図1)。

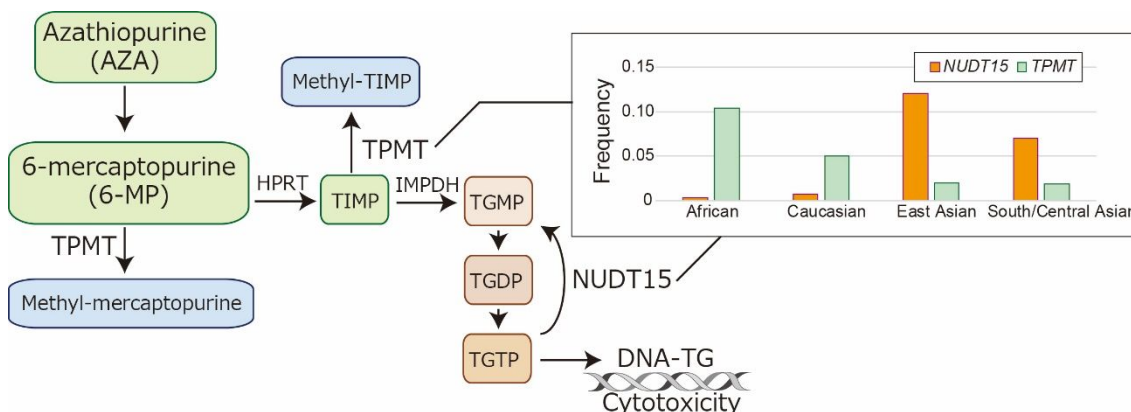


図1. チオプリン代謝の経路とNUDT15多型の意義。

NUDT15のホモ多型の患者では6MPによる高度な骨髄抑制が出現し、重篤な感染症の誘因となる。そのため6MPの投与を受ける患者のNUDT15遺伝子の正確な多型情報を確認し、その情報に応じた薬剤投与量を決定することは今後重要となる。しかし、その希少性から十分な検討はなされていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究の目的はNUDT15遺伝子多型の真の頻度とその臨床的意義について検証し、小児急性リンパ性白血病における個別化医療につながる知見を得ることである。

3. 研究の方法

(1) 多数例でのNUDT15多型の臨床的意義

日本人に

おける正確なNUDT15 genotypeの頻度を把握し、臨床情報との統合解析を行うために東京小児がん研究グループおよび小児白血病研究会の治療研究に登録されたALLの979名の大規模コホートを用いて、NUDT15 genotypeの特定を行い、予後との関連を検証した。

(2) NUDT15両アレル多型患者の6MP耐用量の調査

臨床的に重要度の高いNUDT15両アレル多型の患者の実際の6MP耐用量について多数例の解析を行うため、国際共同研究を行なった。

4. 研究成果

(1) 多数例でのNUDT15多型の臨床的意義

wild/hetero/homoの頻度はそれぞれ753(75.8%), hetero 195 (20.3%), homo 11(1.2%)だった。

NUDT15のgenotypeと予後との関連については、3群で無イベント生存率、全生存率に差は見られなかった(図2)。この結果は、各分子遺伝学的なサブグループによっても変わらず、NUDT15の多型により6MP減量を余儀なくされても、治療効果としては担保されていることが確認できた。

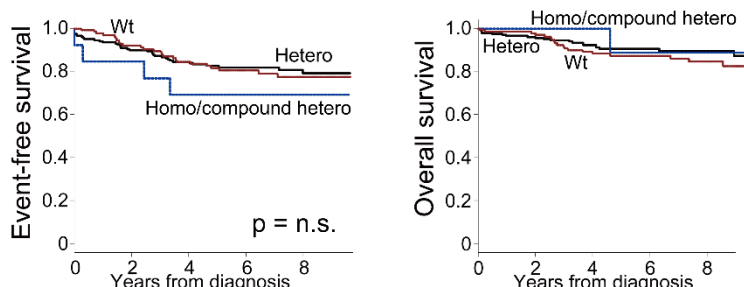


図2. NUDT15多型ごとの治療成績

(2) NUDT15両アレル多型患者の6MP耐用量の調査

日本からの 20 例に加えて、急性リンパ性白血病の小児患者で、両アレルの多型を持つシンガポール 7 例、台湾 6 例、中国 3 例、タイ 1 例の計 37 例の解析を実施した。

これらの集計から、両アレルの多型患者は、6MP に対する感受性が極めて高いことが確認された (図 3)。両アレル多型患者の 6MP 耐用量は平均値 5.2mg/m² と、多型がない患者の標準的な投与量に比べて 10 分の 1 程度であった。また、多型ごとにその耐用量はやや異なり、c.415C>T を含む *2 や *3 に比べ、そのほかの多型では相対的に耐用量が高いことが示唆された。

さらに、通常用量で維持療法を開始すると高率に、かつ長期間の中断が必要になることが確認された (図 4)。

実際には、<10mg/m² の初期投与量で投与することで中断期間が最小限で済むことが明らかになった。

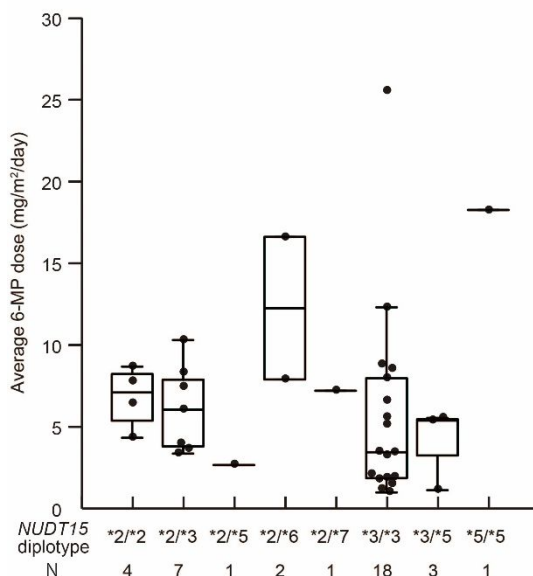
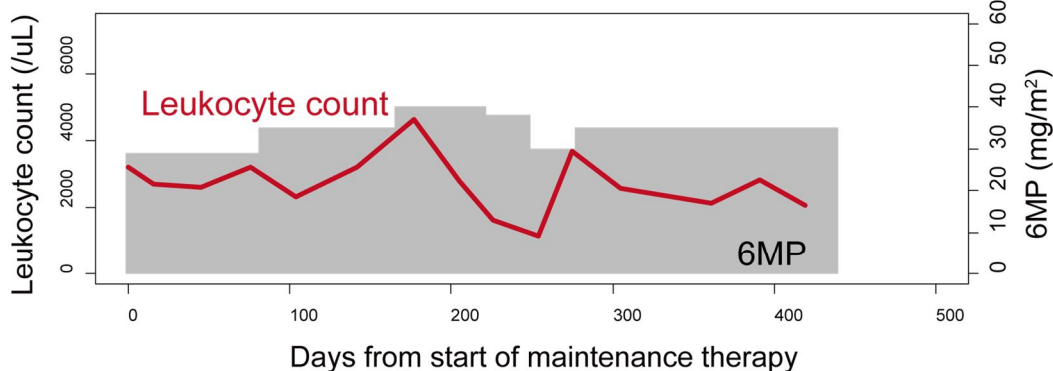


図 3. NUDT15 多型ごとの耐用量

A) Standard case without NUDT15 variants



B) Sensitive case with homozygous variants of NUDT15

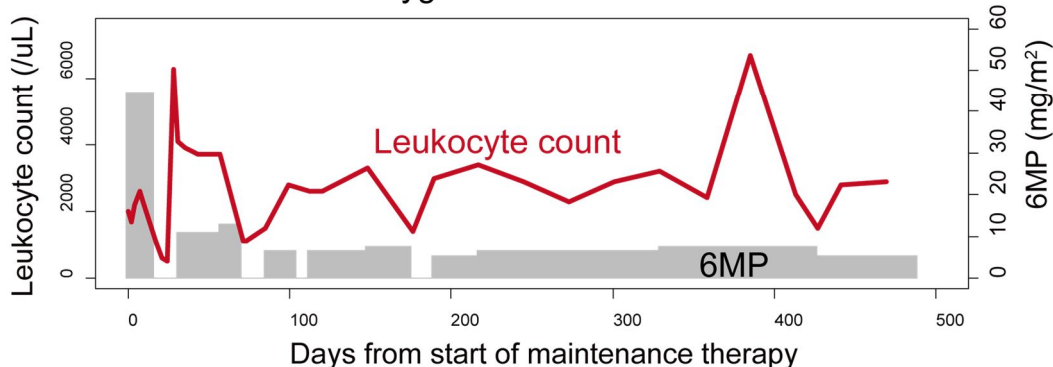


図 4. NUDT15 多型のない患者 (A) とある患者 (B) の維持療法中の 6MP 投与量と白血球数。

これらの成果により、NUDT15 多型を事前にタイピングし、適切な用量で治療を開始することの臨床的意義が明確になった。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Tsujiimoto S, Osumi T, Uchiyama M, Shirai R, Moriyama T, Nishii R, Yamada Y, Kudo K, Sekiguchi M, Arakawa Y, Yoshida M, Uchiyama T, Terui K, Ito S, Koh K, Takita J, Ito E, Tomizawa D, Manabe A, Kiyokawa N, Yang J, Kato M	4. 巻 32
2. 論文標題 Diploptype analysis of NUDT15 variants and 6-mercaptopurine sensitivity in pediatric lymphoid neoplasms	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Leukemia	6. 最初と最後の頁 2710 ~ 2714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41375-018-0190-1	査読の有無 有
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 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kato M
2. 発表標題 Recent updates of NUDT15
3. 学会等名 1st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Oncology2 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshida M
2. 発表標題 NUDT15 Variants Confer High Incidence of Secondary Malignancies of ALL in Children
3. 学会等名 61th Annual Meeting of the American Society of Hematology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kato M, Osumi T, Moriyama T, Sanada M, Yang JJ, Manabe A, Koh K
2. 発表標題 NUDT15 and 6-MP individualization
3. 学会等名 第29回国際BFM会議 (国際学会)
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
研究 分担者	加藤 元博 (Kato Motohiro) (40708690)	国立研究開発法人国立成育医療研究センター・小児血液・腫瘍研究部・診療部長 (82612)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
米国	St. Jude Children's Research Hospital			
シンガポール	National University of Singapore			