

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和2年 5月 15日現在

機関番号：11401
研究種目：奨励研究
研究期間：2019
課題番号：19H00342
研究課題名：慢性骨髄性白血病における JAK/STAT 経路の遺伝子多型と分子標的薬濃度との関連

研究代表者
錠屋 舞子 (ABUMIYA, Maiko)
秋田大学・医学部附属病院・薬剤主任

交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：530,000 円

研究成果の概要：

慢性骨髄性白血病(CML)において重要な役割を果たしている Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK/STAT) 経路の中の STAT5 に関し、病態との関連が深い遺伝子多型(rs6503691C>T 等)と治療効果、および BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)の血中濃度との関連を検討した。イマチニブやニロチニブにて治療を行った 141 例を対象とした本研究においては、STAT5 の遺伝子多型と分子遺伝学的効果の達成率や血中トラフ濃度との間に有意な相関は見出されなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

イマチニブおよび次世代 BCR-ABL TKI により、CML の治療目標は治癒にまで進展を遂げる中、未だ 15-20%はこれら TKI に耐性・抵抗性を示す。CML 細胞の根絶には新規の分子を標的とした治療法の確立が必要と考えられている。STAT をコードする遺伝子に変異がありそのシグナル伝達が低下する症例は TKI に対する感受性が高いと予想され、これら TKI の有効性が高い症例を予め抽出することが可能となれば、過剰な投薬さらには副作用の発現回避にも繋がる。本研究による成果は、CML の治癒に向けた TKI 治療のニッチを埋める一助となるものと期待できる。

研究分野：薬物動態学

キーワード：慢性骨髄性白血病 BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害薬 STAT

1. 研究の目的

JAK/STAT 経路は造血器疾患において重要な役割を果たしており、CML においては STAT5 の活性化が CML 細胞の生存に必要不可欠であることや、STAT5 の過剰発現が TKI 抵抗性を示すこと等が報告されている。そこで STAT5 の遺伝子多型のうち病態との関連が深い *STAT5* rs6503691C>T 等と治療効果、および BCR-ABL TKI の血中濃度との関連を検討した。

2. 研究成果

[方法]

イマチニブ(IM)で分子遺伝学的効果(MMR)に到達するも分子遺伝学的完全寛解(DMR)未達のためニロチニブ(NIL)に変更した前向き試験 63 例、IM で DMR 達成後 NIL にて 2 年間地固め療法を施行し治療薬を中止した試験 78 例を対象とした。各 TKI の血中濃度は HPLC を用いて測定し、*STAT5* rs6503691C>T 多型は PCR-RFLP 法を用いて解析した。

[結果]

解析を行った 141 例中、12 ヶ月および 18 ヶ月時点での MMR 達成は 50 例および 74 例であった。*STAT5* rs6503691 C/C 多型は 58 例、C/T および T/T 多型は 83 例であり、これらの多型間での MMR 到達率を検討したが、12 ヶ月および 18 ヶ月時点いずれにおいても有意な差は認められなかった(下表、 $P=0.219$ および $P=0.118$)。12 ヶ月時点で MMR を達成した 50 例の NIL 血中トラフ濃度を測定したところ、その中央値は、*STAT5* rs6503691 C/C 多型(24 例)で 1120.9 ng/mL、*STAT5* rs6503691 C/T および T/T 多型(26 例)で 1259.7 ng/mL であり、有意な差は認められなかった($P=0.573$)。

n=141	MMR	STAT5		P値
		C/C	C/T, T/T	
12 ヶ月目	未到達	34	57	0.219
	到達	24	26	
18 ヶ月目	未到達	23	44	0.118
	到達	35	39	

今回は重要な治療効果判定時期である12ヶ月および18ヶ月時点のみに焦点をあてて評価を行ったが、今後は評価対象とする治療期間を拡大し、STAT5との相関について検討を進める。

3. 主な発表論文等

[学会発表] (計 2 件)

①第81回日本血液学会学術集会 (令和元年10月12日, 東京国際フォーラム)

「Plasma concentrations of tyrosine kinase inhibitors influence cerebrospinal fluid penetration.」

鑑屋舞子, 高橋直人, 山下鷹也, 郭永梅, 奈良美保, 鶴生川久美, 藤島眞澄, 藤島直仁, 吉岡智子, 亀岡吉弘, 三浦昌朋

②第29回日本医療薬学会年会 (令和元年11月3日, 福岡国際会議場)

「造血器腫瘍領域の経口分子標的抗がん剤におけるTDMの有用性」

鑑屋舞子

4. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名: 三浦 昌朋先生, 高橋 直人先生

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。