

令和 4 年 4 月 27 日現在

機関番号：23903

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01020

研究課題名 腫瘍崩壊症候群リスクの個別化における『尿酸トランスポーター遺伝子解析』の有用性

研究代表者

近藤 勝弘 (Kondo, Masahiro)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000 円

研究成果の概要：腫瘍崩壊症候群（TLS）は、抗がん剤治療によるがん細胞の崩壊によって細胞内物質が大量放出され、血中の尿酸などが上昇し急性腎障害を来す有害事象である。体内の尿酸量は尿酸トランスポーター（UAT）を介した排泄／再吸収により制御されるが、その能力には遺伝的個人差のあることが知られている。本研究は尿酸上昇を伴うTLS発症と、UATの機能が低下する遺伝子変異との関連を検討した。TLS発症 10例および非発症 38例の保存検体からDNAを抽出し解析した結果、UAT遺伝子の変異によって尿酸排泄能の低下した患者であってもTLS発症リスクあるいは抗がん剤治療中の尿酸値上昇リスクは上昇しないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

TLSの発症には様々なリスク因子の影響が考えられているが、十分に解明されていない。リスク因子の解明は患者毎のTLS発症リスクをより正確に評価可能とし、発症予防策の確立による抗がん剤治療の安全性および治療成績向上に繋がり得る。

本研究は尿酸トランスポーター（UAT）による尿酸排泄能の遺伝的個人差に着目し、TLS発症に係る新たなリスク因子の探索を目的としたが、見出すことはできなかった。しかし、本研究によってTLS発症にはUAT以外の患者要因、あるいは腫瘍側や治療側要因といった他のリスク因子の関与を考えることができ、当領域における今後の研究の方向性に影響を与える結果であったと考えられる。

研究分野：臨床薬理学

キーワード：腫瘍崩壊症候群 尿酸トランスポーター 遺伝子変異 多発性骨髄腫

1. 研究の目的

腫瘍崩壊症候群 (TLS) は、抗がん剤治療によるがん細胞の崩壊によって細胞内物質が大量放出され血中の尿酸などが上昇する有害事象であり、時に急性腎障害や不整脈を来し致死的となる。TLS は急速に進行することがあるため、事前のリスク評価が重要である。現在、TLS 発症リスクは国内外の診療ガイドラインによってがん種毎の分類が推奨されており、TLS 発症率の高い急性白血病など高リスク疾患では事前の予防策が確立されている。しかし、低リスク疾患でも TLS を経験することがあり、患者毎のリスク評価を行う新たな指標が求められている。

我々は、TLS 発症が低リスクに分類される多発性骨髄腫 (MM) 210 例を対象に診療データ解析を行った。その結果、TLS 発症 17 例を特定し、新規分子標的薬を用いた治療で発症リスクが上昇することを報告した。さらに、17 例の詳細な検討の結果、16 例が尿酸値上昇によって TLS 発症の診断に至っていることを見出した。

体内の尿酸量は腎臓などに存在する「尿酸トランスポーター」を介した排泄/再吸収によって制御されているが、トランスポーターの能力には遺伝的個人差のあることが知られている。したがって、尿酸排泄能が低下する特定の遺伝子多型を持った患者では、尿酸上昇に伴う TLS 発症リスクが上昇する可能性が考えられた。そこで本研究では、尿酸トランスポーターの遺伝子変異と TLS 発症リスクとの関連を明らかにすることを目的とした。

2. 研究成果

診療データ解析で検討した MM 患者群 210 例 (TLS 発症例 17 例、非発症例 193 例) のうち、名古屋市立大学 血液・腫瘍内科学講座に保存検体 (末梢血単核細胞) のある患者を対象とし、TLS 発症例 10 例、および TLS 非発症例から傾向スコアマッチングの手法を用いて発症例と背景の類似した 38 例を抽出した。

対象患者の保存検体から DNA を抽出し、尿酸排泄トランスポーター ABCG2 遺伝子の Q126X (rs72552713) および Q141K (rs2231142) の 2 つの変異を解析し、既に明らかになっている遺伝子変異型の組み合わせに基づく 4 つの推定尿酸排泄能別グループ (表 1)¹⁾ に患者を分類した。同様に、2 種類の尿酸再吸収トランスポーター遺伝子の機能消失型変異 (URAT1/SLC22A12 遺伝子: W258X (rs121907892), R90H (rs121907896)、GLUT9/SLC2A9 遺伝子: R380W (rs121908321), R198C (rs121908322)) の有無を解析した。

その結果、尿酸再吸収に係る URAT1/SLC22A12 および GLUT9/SLC2A9 の機能消失型変異を有する患者は認められなかった。一方、尿酸排泄に係る ABCG2 遺伝子の機能低下型変異は 60.4% (29/48) の患者に認められたが、TLS 発症群 (50.0%) と非発症群 (63.2%) で差は認められなかった。また、ABCG2 変異を有する患者のうち尿酸排泄能 1/2 以下となる変異型の患者割合も TLS 発症群と非発症群で差は認められなかった (20.0% vs 7.9%, $P=0.276$)。

さらに、抗がん剤治療 1 サイクル目および 2 サイクル目における尿酸値の推移と ABCG2 遺伝子変異との関連についても検討した。その結果、尿酸排泄能 1/2 以下の変異型を有する患者 (5 例) は、機能低下のない変異なし患者 (19 例) と比べて抗がん剤治療開始前の尿酸値 (mg/dL) が有意に高い傾向が認められたが (8.72 ± 1.12 vs 6.17 ± 1.78 , $P=0.007$)、抗がん剤投与後の尿酸値の推移に差は認められず (図 1)、支持療法である抗高尿酸血症薬の影響が大きいことが示唆された。

これらの結果より、尿酸排泄トランスポーター ABCG2 遺伝子の機能低下型変異を有する患者であっても、TLS 発症リスクあるいは抗がん剤治療中の尿酸値上昇リスクは上昇しないことが考えられた。

Estimated function	Genotype combination	
	Q126X (rs72552713)	Q141K (rs2231142)
$\leq 1/4$ function	T/T	C/C
	T/C	C/A
1/2 function	T/C	C/C
	C/C	A/A
3/4 function	C/C	C/A
Full function	C/C	C/C

表 1. ABCG2 遺伝子変異型の組み合わせに基づく推定尿酸排泄能別の 4 グループ¹⁾

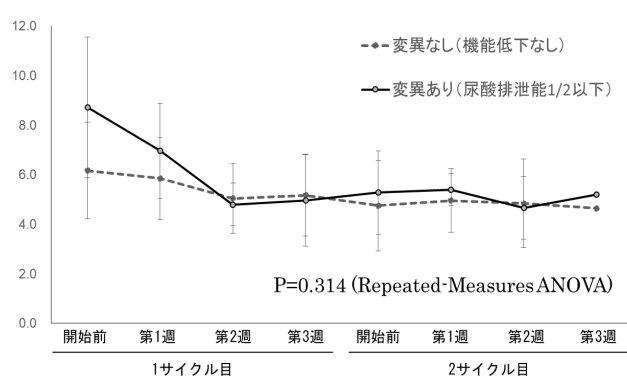


図 1. 抗がん剤治療中の尿酸値の推移と ABCG2 遺伝子変異との関連

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

—

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------