

学位授与番号：甲 1057 号

氏 名：石丸 紗恵

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 30 年 2 月 14 日

学位論文名：

Effect of UGT2B17 deletion polymorphism on prognosis in pediatric cancer.

（小児がん患者における UGT2B17 遺伝子多型の予後に及ぼす影響）

学位論文審査委員長：教授 矢野真吾

学位論文審査委員：教授 吉田清嗣 教授 松浦知和

論文要旨

氏名	石丸 紗恵	指導教授名	井田 博幸
主論文			
Effect of <i>UGT2B17</i> deletion polymorphism on prognosis in pediatric cancer. (小児がん患者における <i>UGT2B17</i> 遺伝子多型の予後に及ぼす影響) Sae Ishimaru, Yuki Yuza, Takashi Kaneko, and Mitsuyoshi Urashima <i>Pediatrics International</i> . 2017 ; 59 : 427-431.			
要旨			
<p>【はじめに】 遺伝子解析技術により小児がん治療は飛躍的に進歩した。近年、腫瘍細胞の解析のみならず、患者側の遺伝背景も考慮される必要が指摘されてきている。<i>Uridine diphospho glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B17 (UGT2B17)</i> はステロイドや抗がん剤のグルクロン酸抱合に関わる酵素であり、その遺伝子多型が薬剤反応や予後に関わる可能性があるとして報告されている。今回我々は小児がん患者における <i>UGT2B17</i> 遺伝子のコピー数多型と予後の関連を調べた。</p> <p>【対象と方法】 対象は都立小児総合医療センター血液・腫瘍科に入院または通院中の145名の小児がん患者である。Polymerase chain reaction (PCR)を用いて、<i>UGT2B17</i> 遺伝子コピー数多型を確認した。<i>UGT2B17</i> 遺伝子コピー数多型と無再発生存率との関連を検討した。また診断別にリンパ系腫瘍・非リンパ系腫瘍、病期別にEarlyグループ・Advancedグループに分けて同様に検討した。</p> <p>【結果および考察】 145例中、<i>UGT2B17</i> 遺伝子コピー数多型は0コピー（欠失型）が73%、1コピーが27%で、2コピーの症例はいなかった。145例全体では <i>UGT2B17</i> 遺伝子コピー数多型と無再発生存率との関連は認めなかった。リンパ系腫瘍患者の64%、非リンパ系腫瘍患者の83%で <i>UGT2B17</i> 遺伝子多型（欠失型）を認め、これは性別、診断時年齢、診断によらなかった。リンパ系腫瘍患者では遺伝子多型と再発率に関連を認めなかったが、非リンパ系腫瘍患者において、欠失型でない場合（コピー数1または2）、有意に再発率が高かった（$P=0.016$）。また病期別の解析では、非進行期の患者において欠失多型がない場合、有意に再発率が高かった（$P=0.0004$）。</p> <p>【結語】 非リンパ系腫瘍の小児がん患者において、<i>UGT2B17</i> 遺伝子多型（欠失型）は無再発生存率の向上に寄与している可能性がある。</p>			

論文審査の結果の要旨

石丸紗恵氏の学位申請論文は、主論文 1 編、参考論文 2 編よりなり、主論文のタイトルは、「Effect of *UGT2B17* deletion polymorphism on prognosis in pediatric cancer (小児がん患者における *UGT2B17* 遺伝子多型と予後との関連)」と題するもので、2017 年に *Pediatrics International* 誌に発表された。この研究は小児科学講座の井田博幸教授の指導によるものである。

本申請に対し平成 30 年 1 月 26 日、吉田清嗣教授、松浦知和教授ご臨席のもと公開審査会を開催した。

席上、1) *UGT2B17* 遺伝子に注目した理由は、2) *UGT2B17* 遺伝子はどの薬剤の調節に関わっているのか、3) *UGT2B17* 遺伝子はシトクロム P450 のように薬剤代謝に関わっているか、4) 他の *UGT* family 遺伝子多型は解析したのか、5) 今後前向き試験を行うとしたらどのくらいの症例を解析する必要があるのか、6) 統計解析の方法について、など多数の質問、指摘があった。石丸氏はそれぞれに対してご本人の見解に文献的考察を加えて回答した。本研究は小児がん患者の *UGT2B17* 遺伝子コピー数多型を解析し、非リンパ性腫瘍の小児がん患者において *UGT2B17* 遺伝子の欠失が予後の改善に寄与している可能性を指摘したところに、従来の報告と一線を画す新規性があった。この点を評価し、慎重審議の結果、学位論文として十分価値のあるものと認めた次第である。