

学位授与番号：乙 3 0 9 1 号

氏 名：伏谷 直

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 26 年 4 月 23 日

学位論文名：

肝細胞癌患者における経口テガフル/ウラシルの治療効果に影響を及ぼす酵素の遺伝子多型

主論文名：

**Genetic polymorphisms of enzymes related to oral tegafur/uracil therapeutic efficacy in patients with hepatocellular carcinoma.**

（肝細胞癌患者における経口テガフル/ウラシルの治療効果に影響を及ぼす酵素の遺伝子多型）

学位審査委員長：教授 松浦知和

学位審査委員：教授 山田尚 教授 相澤良夫

# 論文要旨

(2部提出)

論文提出者名	伏谷 直	指導教授名	田尻 久雄
<p>主論文題名</p> <p>Genetic polymorphisms of enzymes related to oral tegafur/uracil therapeutic efficacy in patients with hepatocellular carcinoma</p> <p>肝細胞癌患者における経口テガフル/ウラシルの治療効果に影響を及ぼす酵素の遺伝子多型</p> <p>Anticancer Drugs, 24, 617-622, 2013</p>			
<p>論文要旨</p> <p>背景</p> <p>経口 5-FU 治療は進行肝細胞癌患者(HCC)に適応があり、単剤で使用されることが多い。しかしながら、その治療効果と 5-FU 代謝関連酵素がどのように関連しているかは明らかではない。我々は日本人の肝細胞癌患者の 5-FU 代謝関連酵素の遺伝子多型を調査した。</p> <p>方法</p> <p>我々は 58 人の C 型肝炎ウイルス陽性の肝細胞癌患者の P450 2A6(CYP2A6)とジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)の 2 つの遺伝子多型に関して調べた。有効性の指標として、チミジル酸合成酵素(TS)の翻訳効率(VNTR)の遺伝子多型を調べ、高または低発現かを遺伝子型で分けた。</p> <p>結果</p> <p>58 例の HCC 患者中 CYP2A6*4(遺伝子欠損型)の対立遺伝子頻度は 0.233 で、ホモ接合遺伝子型(4*4)は 5 例に見つかった。DPYD*9(T85C)のヘテロ接合遺伝子型(T/C)は 8 例で DPYD*9 の対立遺伝子頻度は 0.069 であった。58 例中、TS 翻訳効率が 42 例は高値群で 16 例が低値群に分けられた。この 16 例のうちの 15 例は正常の CYP2A6 の代謝活性を持ち、さらにこの 15 例のうちの 13 例は正常の DPD 活性を持っていた。</p> <p>結論</p> <p>肝細胞癌患者 58 例が 5-FU で治療したとすると、13 例(22.4%)だけに治療効果を認める可能性があるということになる。それゆえ、HCC 患者に経口 5-FU 治療を開始するときは 5-FU 代謝関連酵素である 3 つの遺伝子多型(CYP2A6, DPYD, TS)を考慮することが重要である。</p>			

## 論文審査の結果の要旨

伏谷直氏の学位請求論文は主論文 1 編からなり、主論文の原題は「Genetic polymorphisms of enzymes related to oral tegafur/uracil therapeutic efficacy in patients with hepatocellular carcinoma」、日本語原題は「肝細胞癌患者における経口テガフル／ウラシルの治療効果に影響を及ぼす酵素の遺伝子多型」であり、2013 年に ANTI-CANCER DRUGS 誌に発表された。以下、論文要旨と審査委員会における審査結果を記載する。

### 背景

経口 5-FU 治療は進行肝細胞癌患者(HCC)に適応があり、単剤で使用されることが多い。しかしながら、その治療効果と 5-FU 代謝関連酵素がどのように関連しているかは明らかではない。我々は日本人の肝細胞癌患者の 5-FU 代謝関連酵素の遺伝子多型を調査した。

### 方法

我々は 58 人の C 型肝炎ウイルス陽性の肝細胞癌患者の P450 2A6(CYP2A6)とジヒドロピリミジン脱水素酵素(DPD)の 2 つの遺伝子多型に関して調べた。有効性の指標として、チミジル酸合成酵素(TS)の翻訳効率(VNTR)の遺伝子多型を調べ、高または低発現かを遺伝子型で分けた。

### 結果

58 例の HCC 患者中 CYP2A6\*4(遺伝子欠損型)の対立遺伝子頻度は 0.233 で、ホモ接合遺伝子型(4\*4)は 5 例に見つかった。DPYD\*9(T85C)のヘテロ接合遺伝子型(T/C)は 8 例で DPYD\*9 の対立遺伝子頻度は 0.069 であった。58 例中、TS 翻訳効率が 42 例は高値群で 16 例が低値群に分けられた。この 16 例のうちの 15 例は正常の CYP2A6 の代謝活性を持ち、さらにこの 15 例のうちの 13 例は正常の DPD 活性を持っていた。

### 結論

肝細胞癌患者 58 例が 5-FU で治療したとすると、13 例(22.4%)だけに治療効果を認める可能性があるということになる。それゆえ、HCC 患者に経口 5-FU 治療を開始するときは 5-FU 代謝関連酵素である 3 つの遺伝子多型(CYP2A6, DPYD, TS)を考慮することが重要である。

学位審査委員会は 2014 年 4 月 9 日、相澤良夫教授と山田尚教授のご臨席のもとに公開で行われた。席上以下の質問があり、伏谷氏はこれらの質問に的確に回答した。

質問 1. 肝細胞癌 (HCC) への経口化学療法はほとんど効果がないと考えられているが、あえて経口 5-FU 療法に関する臨床研究を試みたのか？

ー 本研究を行ったのは、自身が受け持った HCC 患者で著効例を経験し、興味を持ったためである。まだ臨床治療への応用は行っていない。今後、臨床研究を進めたい。

質問2. C型肝炎例あるいは健常者でも、CYP2A6, DPD, TS の genomic variation は同じと考えるが、なぜ、HCC を発症した患者のみを対象として検討したのか？

－ 5-FU による HCC 患者への実際の治療報告がほとんどないので、日本の HCC 患者で検討してみた。

質問3. 肝硬変患者が多いと思うが、肝機能が悪化している例では、5-FU の効果に代謝酵素の遺伝子多型による影響は少ないのではないかと？

－ その可能性はあるが、5-FU は TS-1 よりは安全性が高く、治療前に代謝動態が推定できれば、肝機能の悪い患者にも安全な治療を行える。また、効く可能性のない治療は回避できる。

質問4. CYP2A6 では、80%が 5-FU の metabolizer である。したがって、DPD の方が代謝への意義は大きいのではないかと？

－ TS-1 の開発の経緯からも、その可能性は高い。しかし、5-FU の主な3つの代謝過程をあわせて評価し、ウラシルの効果予測をした検討はない。

質問5. 代謝回転の速い癌細胞が TS を高発現している。したがって、肝臓癌自体の TS 活性をみることのほうが、臨床的に意義があるのではないかと？

－ 腫瘍や肝臓自体の TS 活性を測定できれば意義がある。

質問6. 大腸がん症例の報告でよいが、3要素のいずれかが関与した副作用報告はあるかと？

－ 認めていない。

質問7. TS 遺伝子プロモーター領域の反復配列が TS 発現と関連があるとのことであるが、その関連は明確になっているかと？

－ その詳細は明確ではない。

コメント：HCC に対する 5-FU の治療効果を推定するために、5-FU 代謝のキーとなる3つの酵素遺伝子の polymorphism に関して、総合的に検討した論文である。臨床的検討から、約 20%の患者には効果が期待できることが判明した。個々の患者について薬物効果を事前に予測し、治療法を選択することには大変意義があり、今後のテーラーメイド治療の実用化をめざす貴重な臨床研究である。

その後、学位審査委員会は慎重審議の結果、本論文を学位審査論文として十分価値あるものとして認めた次第である。