

論文審査の結果の要旨および担当者	
学位申請者	木村 慶
論文担当者	主査 大村谷 昌樹
	副査 廣田 誠一
	副査 木島 貴志
学位論文名	<p><i>UGT1A1</i> polymorphisms in rectal cancer associated with the efficacy and toxicity of preoperative chemoradiotherapy using irinotecan</p> <p>(直腸癌のイリノテカン併用術前化学放射線療法における <i>UGT1A1</i> 遺伝子多型と治療効果・毒性との関連)</p>
論文審査の結果の要旨	
<p>本邦において直腸癌の罹患数は増加傾向にあるが、術後の局所再発率が高いことから、周術期の術前化学放射線療法 neoadjuvant chemoradiation therapy(NACRT)が不可欠と考えられる。欧米では局所進行下部直腸癌に対し5-FUをベースとした治療が標準とされ、近年では2nd drugであるイリノテカンの併用効果が示されている。イリノテカンは大腸癌治療において有効な薬剤であるが、有害事象発現にその代謝酵素である <i>UGT1A1</i> 遺伝子多型が関連していることが知られている。</p> <p>本研究では、本学下部消化管外科において局所進行直腸癌に対しテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(S-1)とイリノテカン併用NACRTを施行した46症例に関して<i>UGT1A1</i>遺伝子多型と有害事象・治療効果の関連について検討がなされている。<i>UGT1A1</i>遺伝子が①ワイルド群、②ヘテロ群(1対の<i>UGT1A1</i>遺伝子の片方のみ)*28か*6が存在するヘテロ型)、③ホモ群(1対の<i>UGT1A1</i>遺伝子の両方に*28か*6が存在するホモ型または、*6と*28の両方が存在する複合ヘテロ型)の3群に分類し、NACRTの有害事象の頻度、相対用量強度(relative dose intensity; RDI)、治療効果について検討を行った。</p> <p><i>UGT1A1</i>遺伝子多型はワイルド群26例(56.5%)、ヘテロ群15例(32.6%)、ホモ群5例(10.9%)であり、Hardy-Weinberg平衡から逸脱していなかった。Grade3/4の白血球・好中球減少は17.0%、下痢は30.4%に認め、<i>UGT1A1</i>遺伝子多型を有する群では重篤な白血球・好中球減少が有意に多かったが、下痢に関しては多型との関連はなかった。RDIは各群でS-1は90%以上、イリノテカンは88%以上であり、多型の有無による差を認めず、ヘテロ群、ホモ群であってもRDIを維持可能であった。病理学的完全奏効率は26.1%と良好な治療成績を示し、興味深いことに多型群(ヘテロ、ホモ群)の方が良好で、<i>UGT1A1</i>遺伝子多型の有無がNACRTの組織学的効果に寄与する唯一の因子であった。</p> <p>今回の結果から <i>UGT1A1</i> 遺伝子多型はイリノテカン併用の CRT における血液毒性、治療効果を予測する因子である可能性が示唆された。今後、本邦の直腸癌治療にイリノテカン併用療法が標準化され、また <i>UGT1A1</i> の遺伝子多型解析によって副作用を減らすという臨床的にきわめて重要な研究であり、学位論文に値すると判断した。</p>	