

学 位 論 文 要 旨

研究題目 (注：欧文の場合は、括弧書きで和文も記入すること)

UGT1A1 polymorphisms in rectal cancer associated with
the efficacy and toxicity of preoperative chemoradiotherapy using irinotecan

(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 *UGT1A1* 遺伝子多型と治療効果・毒性との関連)

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御 系

下部消化管外科学 (指導教授 富田 尚裕)

氏 名 木村 慶

【背景】

局所進行下部直腸癌に対する術前化学放射線療法 (NACRT)では、欧米では 5-FU をベースとした NACRT が標準治療とされており、近年ではさらに予後の改善を期待して 2nd drug であるイリノテカン併用 NACRT の効果が Phase2 試験でも示されている。イリノテカンは大腸癌治療において有効な薬剤であり、有害事象発現にその代謝酵素である *UGT1A1* 遺伝子多型が関連していることが知られている。治療効果に関してもある特定の多型を有する患者で良好な治療効果が得られるとの報告が散見される。

【目的】

今回、局所進行直腸癌に対し S-1 とイリノテカン併用 NACRT を施行した症例に関して *UGT1A1* 遺伝子多型と有害事象・治療効果の関連について検討することとした。

【方法】

当院において 2009 年から 2016 年に局所進行直腸癌症例でイリノテカン併用のNACRTを施行する際に、*UGT1A1* 遺伝子多型解析を行った 46 例を対象とした。NACRTは 1 コース 35 日で、放射線は 1.8Gy/日を 5 日間×5 週の総照射量 45Gy、S-1 は 80mg/m²を 5 日間連続投与 2 日間休薬のサイクルで 1-5, 8-12, 22-26, 29-33 日目に投与、イリノテカンは 60mg/m²で 1, 8, 22, 29 日目に投与した。*UGT1A1* 遺伝子多型の解析はInvader 法にて行い、①ワイルド群 (遺伝子多型を持たない野生型) ②ヘテロ群 (1 対の*UGT1A1* 遺伝子の片方に*28 か*6 が存在するヘテロ型) ③ホモ群 (1 対の*UGT1A1* 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 群に分類した。*UGT1A1* 遺伝子多型 3 群における NACRTの有害事象、相対用量強度(RDI)、治療効果について検討した。組織学的効果判定grade2/3 をgood responseとした。また、治療前の血清CEA値、NACRT前の壁進達度、リンパ節転移、組織型、modified Glasgow Prognostic Score、*UGT1A1* 遺伝子多型を因子として組織学的効果への影響について検討した。

【結果】

本レジメンにおいて Grade3 以上の血液毒性は 17.0%、下痢は 30.4%に認めた。イリノテカンの RDI は 89.3%であった。病理学的完全奏効率(pCR)は 26.1%と良好な治療成績を示した。*UGT1A1* 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%)であった。*UGT1A1* 遺伝子多型は変異を有する群で有意に重篤な白血球減少・好中球減少が多かった(p<0.01)。一方、下痢に関しては *UGT1A1* 遺伝子多型との関連はなかった。また、*UGT1A1* 遺伝子多型は NACRT における組織学的効果に寄与する唯一の因子であった(p=0.014)。

【結論】

今回の結果から *UGT1A1* 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。