

審 査 結 果 の 要 旨

論文題目「Single nucleotide polymorphisms of cytarabine metabolic genes influence clinical outcome in acute myeloid leukemia patients」

(シタラビン薬物動態に関わる遺伝子の一塩基多型が急性骨髄性白血病に与える影響に関する研究)

学位申請者 天木 惇

本論文は、ゲノム多型マーカーを用いた関連解析により、急性骨髄性白血病（AML）の治療薬として用いられるシタラビン（Ara-C）の代謝および長期的な治療効果に、患者のゲノム多型が影響することを明らかにしたものである。

東海大学病院において寛解導入後に単一の治療法として高用量の Ara-C を投与された 39 人の AML 患者について、Ara-C の代謝に関わる 7 種類の遺伝子上の 11 ヶ所の SNP（一塩基多型）をタイピングし、治療効果を検討した。その結果、単変量解析を行うと、3 ヶ所の SNP が再発率および再発までの時間の長さとは有意に関連していることが明らかになった（CTPS 遺伝子上の rs12144160、DCTD 遺伝子上の rs9990999、SLC29A1 遺伝子上の rs693955）。多変量解析では、SLC29A1 遺伝子上の rs693955 の遺伝子型と寛解導入不能が、再発までの時間の長さとは有意に関連していた。また、DCTD 遺伝子上の rs9990999 の遺伝子型と SLC29A1 遺伝子上の rs693955 の遺伝子型は、好中球数の減少期間（血液毒性期間）の長さとは有意に関連していた。さらに、健常者において、SLC29A1 遺伝子の一塩基多型がリンパ球の hENT1 発現に影響することが判明した。これらの結果から、Ara-C 代謝に関わる SNP の解析は、治療の最適化を行う上で有用な予後予測マーカーとなる可能性が示唆された。そして、薬剤応答性を改善するため、そして疾患状態のより深い理解と AML 患者のためのテーラーメイド治療の開発を実現するための重要な手段となりうることを示唆された。

本論文に対して、各審査委員から次のような質疑がなされた。

- 1) CTPS, DCTD, SLC29A1 の多型が再発率と有意に関連しているにもかかわらず全生存率とは関連しないのは、どのような理由が考えられるか。
- 2) SLC29A1 の多型は遺伝子上のどの部位に存在し、その発現や機能にどのような効果をもたらすと考えられるのか。
- 3) SLC29A1 の産物である ENT1 の発現はリンパ球で多型と相関があるが、単級、好中球ではどのようなになっているのか。
- 4) SLC29A1 のその他のファミリー遺伝子は薬剤代謝にどのように関与しているのか。
- 5) 統計学的検定の有意水準については 5%水準を用いているが、多重検定の問題があるのではないか。
- 6) hENT1 が発現する臓器の種類とその機能は何か。血液細胞での発現の意義は何か。
- 7) hENT1 発現およびシタラビンの影響は、正常細胞と白血病でどのような差があるか。
- 8) 高用量シタラビン治療の細胞薬理学的なメリットは何か。
- 9) 高用量シタラビン治療での予後因子として確立された CBF 白血病について、本研究では確認出来なかった理由は何か。
- 10) DCTD の再発率に及ぼす影響についてどのように解釈し、どのように検証していくのか。
- 11) 本研究成果に基づき、従来のファーマコゲノミクスの考え方（毒性軽減または抵抗性症例の治療

選択)でどのように治療の個別化をするか。

12) 本研究で得られた知見を発展させるために今後どのような研究計画をたてているのか。

これらの質問に対して申請者は、自らの研究成果による知識と文献に基づく考察を含めて十分な議論を行い、自身の研究の限界と今後の研究の必要性も十分に理解した上で、的確かつ詳細な答弁を行った。また質疑応答を通じて、血液腫瘍学領域のみならず、ゲノム医科学、分子生物学、細胞薬理学、治療学分野に関する幅広い知識と考察力が備わっていることが伺え、今後の研究の発展に大きな期待が寄せられた。

以上の結果、本論文は学位論文として十分な内容を有するものと審査委員全員の一致で判定された。したがって、申請者 天木 惇 は東海大学博士(医学)の学位を授与されるに値すると判断した。

論文審査委員

主査	博士(理学)	今西	規	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	医学博士	宮地	勇人	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士(医学)	安藤	潔	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	医学博士	徳田	裕	医学部教授	(医学研究科先端医科学専攻)
委員	博士(医学)	幸谷	愛	医学部准教授	(医学研究科先端医科学専攻)