

チオプリン高感受性遺伝子 (*NUDT15*) 多型と 薬剤感受性メカニズムの解明

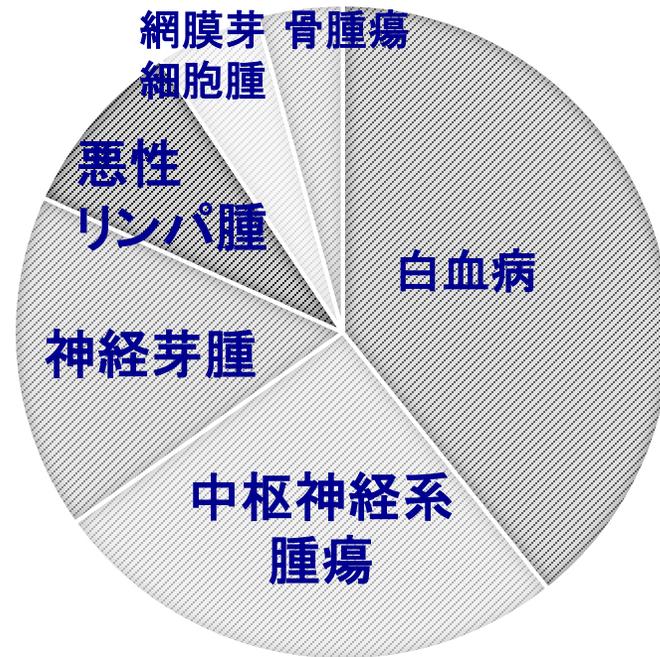
－ 小児急性リンパ性白血病のオーダーメイド医療への第一歩 －

日本小児がん研究グループ (JCCG)

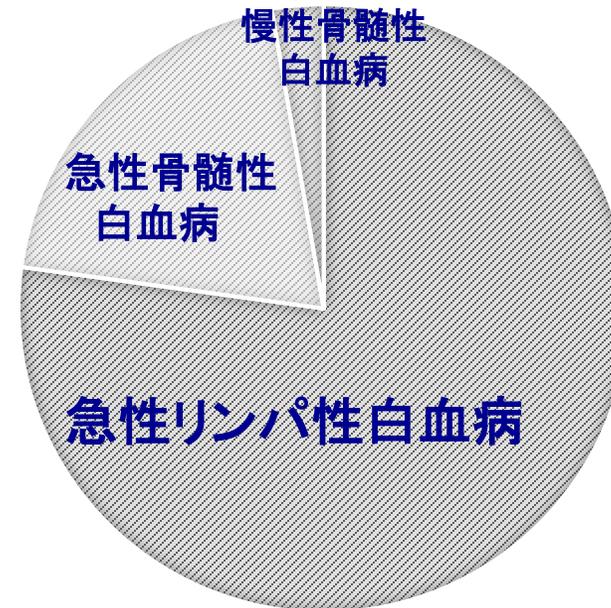
堀 浩樹・森山貴也 (三重大学大学院医学系研究科)

真部 淳 (聖路加国際病院)

小児がんの診断別割合



小児がん

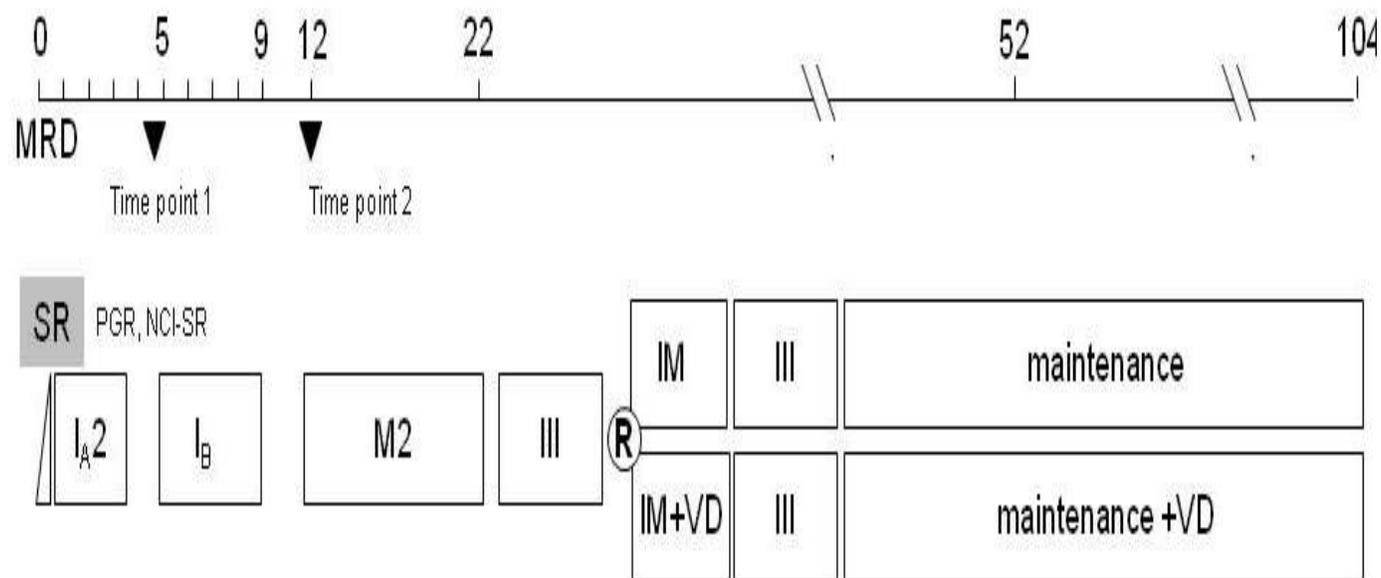


白血病

(小児慢性特定疾患登録事業資料)

小児急性リンパ性白血病の治療

早期治療(入院、7か月) 維持療法(外来、1年5か月)



(JPLSG ALL-B12 SR 治療研究)

維持療法

治療週

#1	wk 31	32	33	34	35	36	37	38
#2	wk 39							46
#3	wk 47							54
#4	wk 55							62
#5	wk 63							70
#6	wk 71							78
#7	wk 79							86
#8	wk 87							94
#9	wk 95							102
#10	wk 103	104						
day	1	8	15	22	29	36	43	50
MTX	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
6-MP	[Hatched pattern]							

MTX 20 mg/m² PO day 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

6-MP 50 mg/m² PO day 1-56

MTX; メトトレキサート (週1回投与)

6MP; 6メルカプトプリン (連日投与)

* 6メルカプトプリンは**チオプリン**に分類される薬剤である

維持療法での6メルカプトプリン投与量の調整

1. 投与中のパラメーター

好中球数 500/mm³以上

白血球数 2000 – 3000/mm³

2. 6メルカプトプリン投与量変更規定

白血球数 2,000/mm³ 未満 1/4減量

白血球数 3,000/mm³ 以上 1/4増量

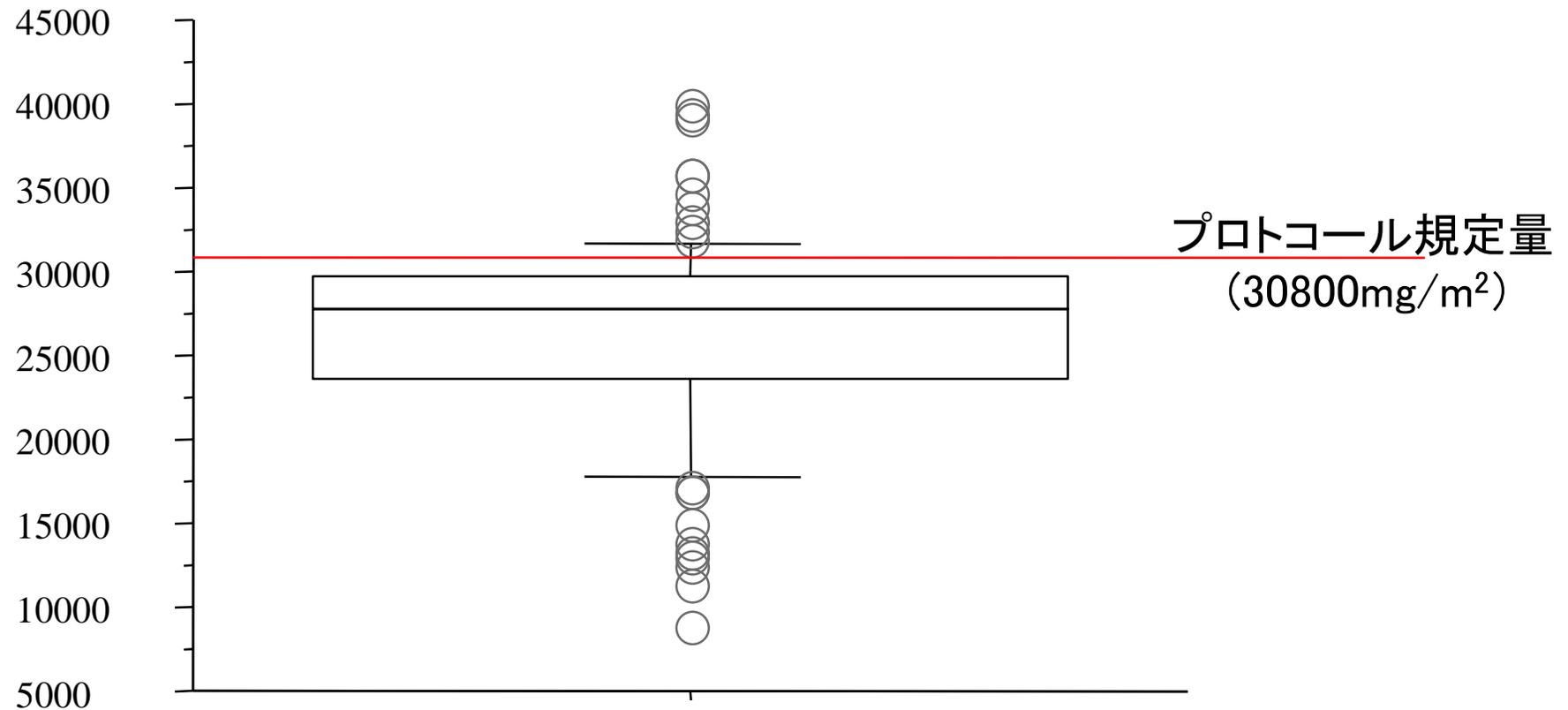
研究の背景

1. 維持療法で設定される6メルカプトプリン投与量は、日本と米国における治療プロトコールで異なっている。
 - 日本における標準的投与量 50mg/m²/日
 - 米国における標準投与量 75mg/m²/日
2. 欧米において、6メルカプトプリン高感受性を示す患者では、*TPMT*の遺伝子多型が報告されているが、欧米人に比較し日本人ではその頻度が低い。
 - 日本人 *TPMT**3C: 1.3%, 他のバリエント 0.03%
 - 欧米人 *TPMT**3A : 3.5%, 他のバリエント 0.5%
3. 我が国においては、プロトコール規定量に沿った6メルカプトプリン投与を継続できない例がしばしばある。
4. 予想外の白血球数減少のために治療を中断せざるを得ない例がある。

維持療法中 6MP 総投与量の分布 (日本人小児)

(JACLS ALL02 SR治療研究 n=103)

総投与量 mg/m^2



研究の目的

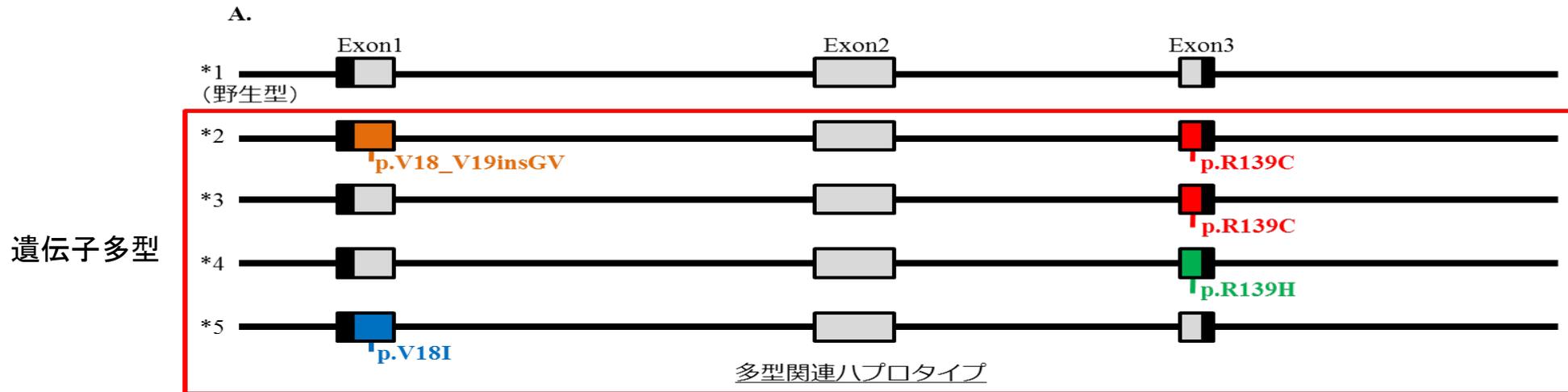
維持療法中の日本人小児急性リンパ性白血病患者の6チオプリン輸送・代謝関連遺伝子の遺伝子多型を検討し、他国における患者との相違を比較検討することで、6メルカプトプリン耐容性に関する人種差を明らかにする。

米国セント・ジュード小児病院 (St. Jude Children's Research Hospital)
との国際共同研究

研究の方法

6チオプリン代謝関連遺伝子のひとつである*NUDT15*の遺伝子多型を同定し、遺伝子多型の出現頻度を日本、シンガポール、グアテマラの小児急性リンパ性白血病患者間で比較する。

本研究により同定された 日本人の6メルカプトプリン高感受性に関連する *NUDT 15* 遺伝子多型



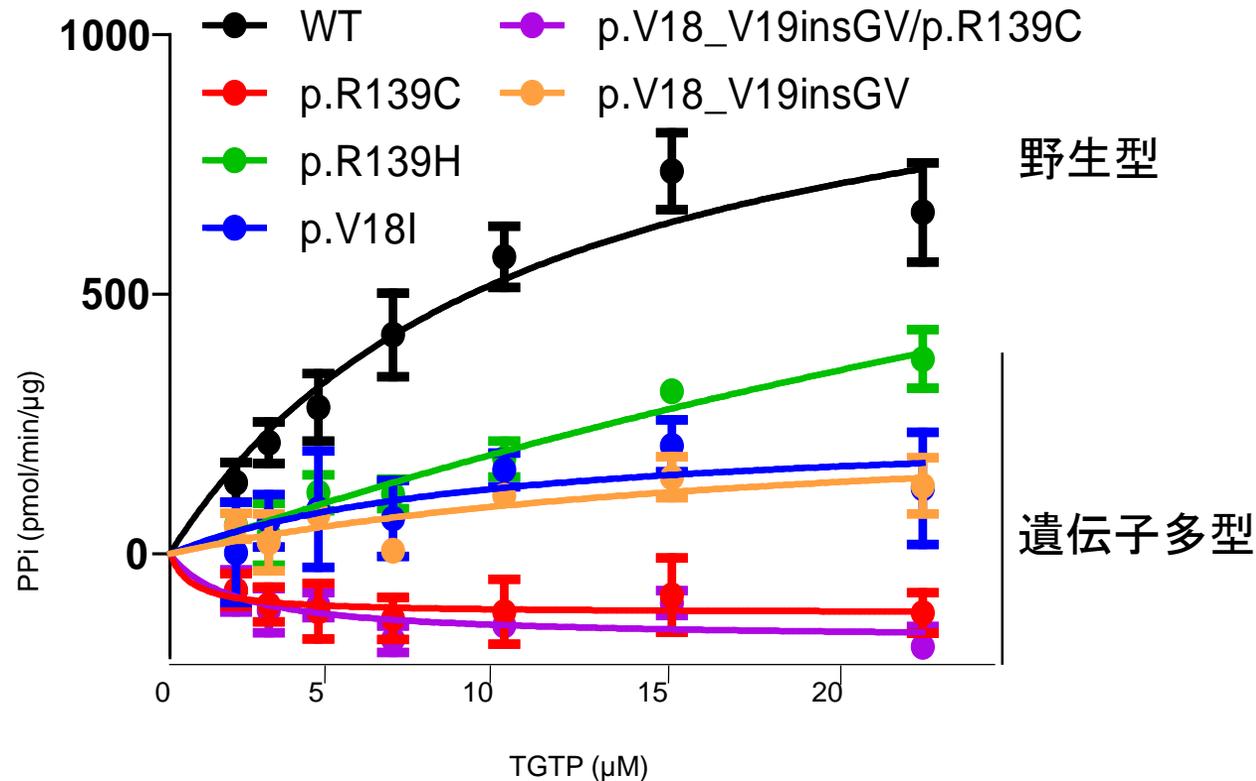
B.

<i>NUDT15</i> ディプロタイプ分類	normal	Intermediate	low
多型関連ハプロタイプの本数	0	1	2
観察例	*1/*1	*1/*2 *1/*3 *1/*4 *1/*5	*2/*3 *3/*3 *3/*5

A. ハプロタイプ

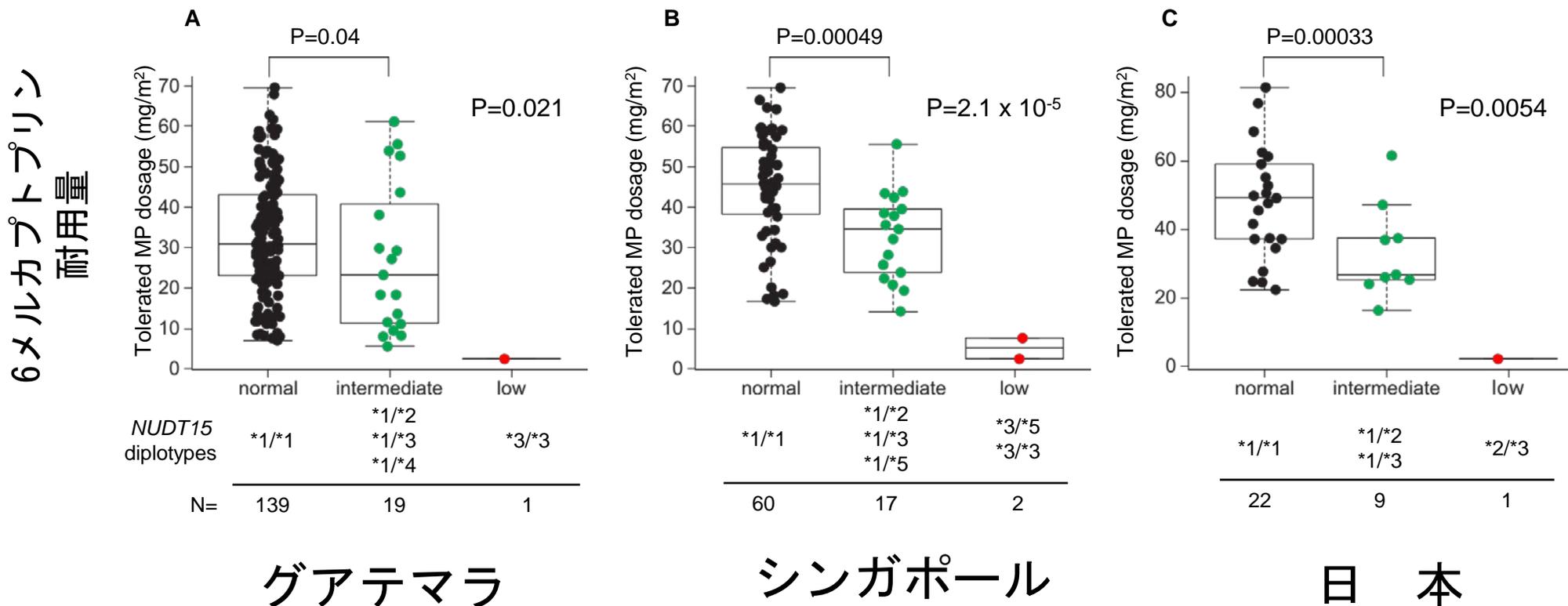
B. ディプロタイプ

遺伝子多型によりもたらされる 薬剤代謝関連酵素活性の変化



NUDT15 遺伝子は、薬剤活性代謝物であるチオグアノシン3リン酸とチオデオキシグアノシン3リン酸を脱リン酸化する酵素であるジホスファターゼ (diphosphatase) の活性の低下と関連していた。

NUDT15 ディプロタイプ と急性リンパ性白血病 維持療法中の6メルカプトプリン耐用量 (グアテマラ・シンガポール・日本の患者における比較)

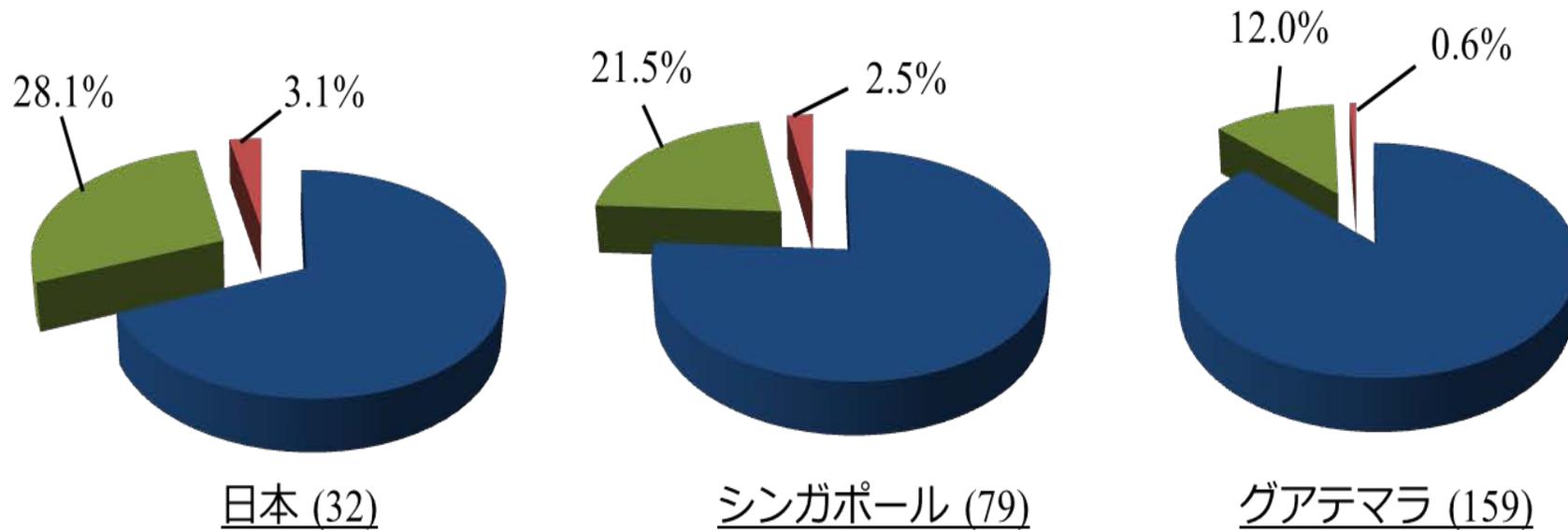


日本人での中等度／高度感受性患者割合は3人に1人→ 個別化医療への応用

NUDT15ディプロタイプ分類の国別頻度

NUDT15 ディプロタイプ分類

normal ■ intermediate ■ low ■



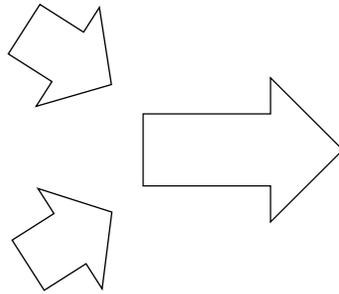
日本小児がん研究グループ
Japan Children's Cancer Group
(JCCG)
について

JCCG ホームページ ; <http://jccg.jp/>

新しく構築された 小児がん多施設共同研究体制

日本小児白血病・
リンパ腫研究グループ

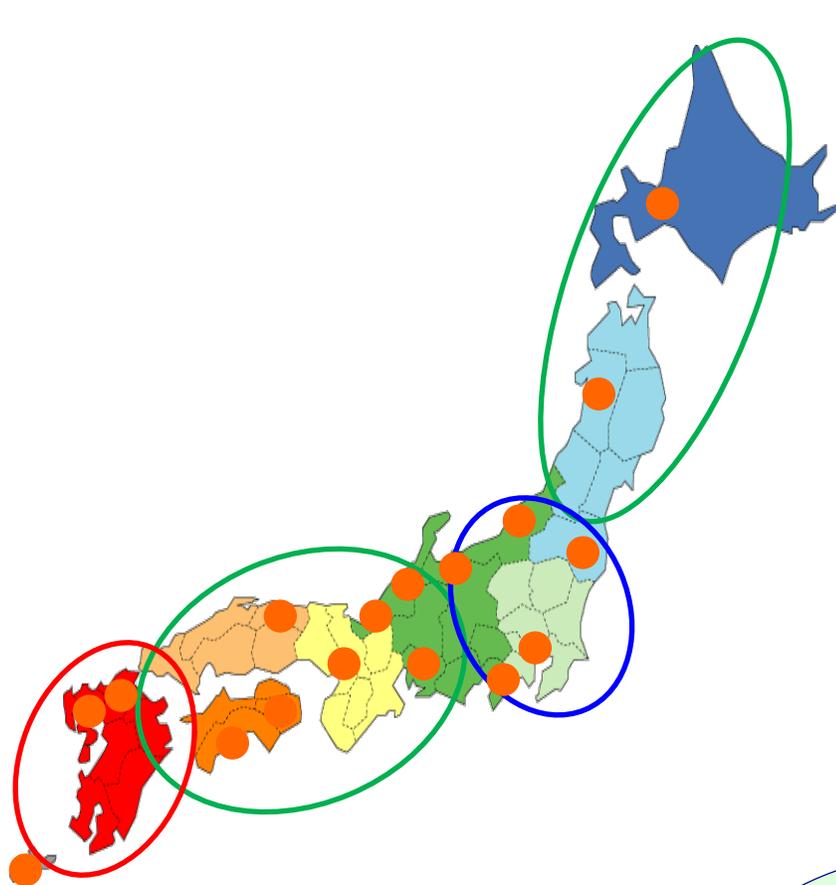
小児がん臨床研究
共同機構



2015年

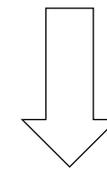
日本小児がん研究グループ
Japan Children's Cancer Group
(JCCG)

多施設共同研究 (1) 小児白血病研究



- 小児白血病研究会
- 東京小児がん研究グループ
- 日本小児がん・白血病研究グループ
- 九州山口小児がん研究グループ

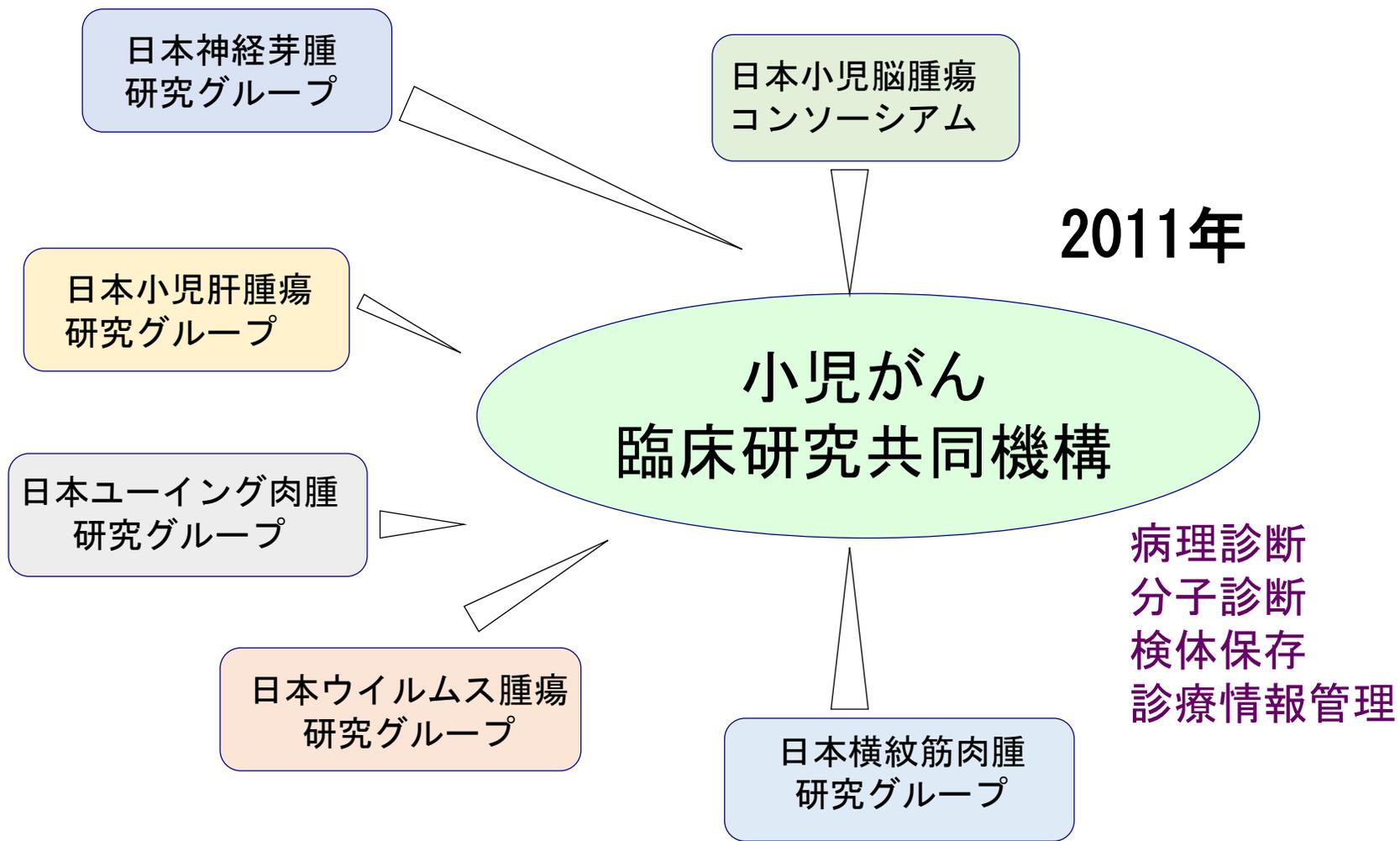
2003年



連合体として組織化
数年かけて移行

日本小児白血病・リンパ腫
研究グループ

多施設共同研究 (2) 小児固形腫瘍研究



JCCG設立による マネージメントの効率化と臨床試験実施能力の強化

- データセンター業務（患者登録・安全性管理・情報管理）
- 研究審査
- 中央診断（免疫診断・病理診断）
- 研究結果解析
- 支持療法、長期フォローアップの標準化

JCCG設立により期待される効果

- 国の方針に沿った小児がん治療の開発、小児がん経験者への適切なケアの実現
- 日本での質の高い小児がん臨床研究の効率的な実施
- 全国の小児がん診療の標準化と均てん化
- 患者団体や支援団体との連携協力窓口の一本化
- 小児がん専門医への研修と生涯教育の場の提供
- 海外の小児がん研究グループとの国際連携