

研究報告書

一般課題：B
(平成27年度)

平成29年4月3日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田知光 殿

研究施設 東北大学大学院薬学研究科

住所 〒980-8578
仙台市青葉区荒巻字青葉

研究者氏名 平塚 真弘



(研究課題)

フッ化ピリミジン系抗がん剤の副作用を予測する DPYS 遺伝子多型の解析

平成28年2月1日付助成金交付のあった標記一般課題：Bについて研究が終了致しましたのでご報告いたします。

平塚 真弘

東北大学大学院薬学研究科・東北大学病院 准教授

研究課題名：フッ化ピリミジン系抗がん剤の副作用を予測する DPYS 遺伝子多型の解析

研究内容：5-フルオロウラシル (5-FU) を代表するフッ化ピリミジン系抗がん剤は、多くのがん種の治療に用いられている。しかしながら、5-FU に由来する重篤な副作用発現のために治療を中断したり、患者が死亡するケースも少なくない。本研究では、5-FU の二次代謝酵素ジヒドロピリミジナーゼ (DPYS) の遺伝子多型と副作用発現の関連性を明らかにし、この遺伝子の多型検出が有害事象を回避するためのファーマコゲノミクスマーカーとして有用か否かを検証したいと考えている。

方法および結果：本研究では、5-FU による副作用が発現した7人の患者の血液検体について、DPYS の遺伝子多型とピリミジン代謝能との関連を解析した。患者血液より抽出したゲノム DNA を用いてエクソン特異的 PCR およびサンガーシークエンスにより DPYS の遺伝子多型を解析した。また、DPYS が代謝に関与する 5-FU およびウラシルの代謝物 6 種類について LC-MS/MS による一斉定量系を新規に構築し、血漿中濃度測定によってピリミジン体内動態を解析した。その結果、7人の患者検体中に DPYS の遺伝子多型は検出されなかった。しかしながら、5-FU の一次代謝酵素ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPYD) の新規ハプロタイプを含む 5 種類の遺伝子型を同定した。血漿中 5-FU 代謝物は検出限界以下であったが、DPYD 遺伝子多型を有する 1 検体について、ウラシル代謝物の濃度比より DPYD の活性低下が示唆され、5-FU による副作用発現の原因と予想された。本研究と当分野の先行研究を統合すると、日本人集団では DPYD および DPYS 遺伝子多型の両方が、5-FU の副作用を予測するゲノムバイオマーカーとして有用であると考えられた。