

研究報告書
2019年度：B課題

2021年 6月 11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 名古屋市立大学大学院

住 所 名古屋市瑞穂区瑞穂町字川澄1

研究者氏名 近藤 勝弘



(研究課題)

腫瘍崩壊症候群リスクの個別化における「尿酸トランスポーター遺伝子解析」の有用性

2020年 1月24日付助成金交付のあった標記B課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【背景】

腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome: TLS) は、化学療法によって腫瘍細胞が崩壊後に、細胞内物質が大量かつ急速に血中に放出されることによって引き起こされる代謝異常である。高尿酸血症や高カリウム血症などの検査値異常を来たし、急性腎障害等の原因となる時に致死的となる。TLS は急速に進行する例もあるため化学療法開始前のリスク評価が重要であり、診療ガイドラインによるがん種別のリスク分類が定着している。このうち高リスク疾患には TLS 発症率の高い急性白血病などが分類され、事前の予防策が確立している。しかし、抗腫瘍効果に優れた昨今の抗悪性腫瘍剤の登場によって、低リスク疾患においても TLS の発症が報告されており、患者毎のリスク評価を行う新たな指標が求められている。

我々は、TLS 発症の低リスク疾患に分類される多発性骨髄腫 (MM) に着目し、当院の MM 患者を対象とした診療データ解析を行った¹⁾。同領域では過去最大規模となる 210 例での検討の結果、初回化学療法を受けた MM 患者集団から TLS 発症 17 例を特定するとともに、分子標的薬 ボルテゾミブによる治療を受けた男性患者において TLS 発症リスクが上昇する傾向を見出した。さらに、TLS 発症 17 例の解析の結果、16 例は TLS の診断に至る一因として尿酸値上昇が関与している知見が得られた。体内の尿酸量は、尿酸の排泄と再吸収に係る「尿酸排泄トランスポーター」および「尿酸再吸収トランスポーター」によって制御されている。また、尿酸排泄トランスポーター遺伝子 ABCG2 には尿酸排泄能が低下する特定の遺伝子多型が存在することが知られている²⁾。これらのことから、尿酸上昇を伴う TLS の発症にもトランスポーターの関与が想定され、尿酸排泄能低下に係る遺伝子多型を有した患者で TLS 発症リスクが上昇する可能性が考えられる。そこで本研究では、TLS 発症リスクの個別化を目指し、MM 患者を対象に尿酸排泄トランスポーターの遺伝子多型が TLS 発症に与える影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】

対象は、先行実施した診療データ解析¹⁾によって見出した TLS 発症 17 例のうち、名古屋市立大学（当学）・血液腫瘍内科学講座に保存検体（末梢血単核細胞）のある患者とし、当患者群を被験群とした。また、同先行研究における TLS 非発症例の中から、傾向スコアマッチングの手法を用いて被験群と背景の類似した 51 例を抽出し、このうち当学・血液腫瘍内科学講座に保存検体のある患者を対照群とした。

対象患者の末梢血単核細胞から DNA を抽出し、ABCG2 遺伝子の Q126X (rs72552713) および Q141K (rs2231142) の 2 つの変異を解析した。既に明らかになっている遺伝子変異型に基づく 4 つの推定尿酸排泄能別グループ（図 1）²⁾ に患者を分類し、その患者割合を被験群と対照群で比較した。また、対象患者のうち、化学療法施行中に血清尿酸値 7.0mg/dL 以上を来し、かつ化学療法の各サイクル期間中に尿酸値がサイクル開始時から 25%超上昇した症例を調査し、当該症例における ABCG2 遺伝子の変異の状態を確認した。同様に、尿酸再吸収トランスポーター遺伝子 URAT1/SLC22A12 および GLUT9/SLC2A9 の機能消失型変異（URAT1/SLC22A12 遺伝子: W258X (rs121907892), R90H (rs121907896)、GLUT9/SLC2A9 遺伝子: R380W (rs121908321), R198C (rs121908322)）の有無についても解析し、TLS 発症および化学療法中の尿酸値上昇との関連について評価した。

なお、本研究における保存検体の使用および遺伝子解析は、当学 倫理審査委員会の承認を得たうえで実施した（承認番号：70-19-0015）。

【結果】

対象患者は被験群 10 例、および対照群 38 例であった。患者背景、初回化学療法における抗悪性腫瘍剤の投与状況および化学療法レジメンの種類、高尿酸血症用薬を含む支持療法

| Estimated function | Genotype combination | |
|--------------------|-----------------------|----------------------|
| | Q126X (rs72552713) | Q141K (rs2231142) |
| ≥ 1/4 function | T/T | C/C |
| | T/C | C/A |
| 1/2 function | T/C | C/C |
| | C/C | A/A |
| 3/4 function | C/C | C/A |
| Full function | C/C | C/C |

図 1. ABCG2 遺伝子変異型による推定尿酸排泄能別の 4 グループ²⁾

剤の投与状況は、両群間で類似しており差は認められなかった。

尿酸再吸収トランスポーター遺伝子 URAT1/SLC22A12 および GLUT9/SLC2A9 の機能消失型変異を有する症例はいずれの群においても認められなかった。尿酸排泄トランスポーター ABCG2 遺伝子の遺伝子多型を有した患者割合は被験群 50.0% および対照群 63.2% であり、両群に差は認められなかった ($P = 0.487$)。また、推定尿酸排泄能が 1/2 未満となる遺伝子多型を有した患者割合も、被験群で高値であったものの両群間で差は認められなかった（被験群 20.0%，対照群 7.9%； $P = 0.276$ ）。

対象症例 合計 48 例のうち、化学療法中に尿酸値が急峻に上昇した尿酸値上昇症例は 5 例認められた。このうち ABCG2 遺伝子の遺伝子多型を有した症例は 2 例で、さらに推定尿酸排泄能が 1/2 未満となる遺伝子多型を有した症例は認められなかった。

【考察】

本研究によって、尿酸排泄能が低下する ABCG2 遺伝子多型は TLS 発症には影響を及ぼさないことが示唆された。また、限られた少数例での検討であるが、ABCG2 の遺伝子多型は化学療法中の尿酸値上昇にも関連しない傾向が認められた。以上より、尿酸排泄トランスポーターの遺伝的機能低下は、化学療法を誘因とした TLS 発症や尿酸値上昇のリスク因子にはならないものと考えられる。

【謝辞】

今回、本研究にご賛同いただき多大なご支援を賜りました、公益財団法人 がん研究振興財団の関係者の皆様方に深く感謝申し上げます。

【参考文献】

- 1) Kondo M, Hotta Y, Yamauchi K, Sanagawa S, Komatsu H, Iida S, Kimura K. Bortezomib administration is a risk factor associated with the development of tumor lysis syndrome in male patients with multiple myeloma: A retrospective study. *BMC Cancer.* 2020; 20, 1117.
- 2) Matsuo H, Ichida K, Takada T, Nakayama A, Nakashima H, Nakamura T, et al. Common dysfunctional variants in ABCG2 are a major cause of early-onset gout. *Sci Rep.* 2013; 2014 <https://doi.org/10.1038/srep02014>