

論文の内容の要旨

論文題目 POLYMORPHISMS IN THE CYP1A1 GENE ARE ASSOCIATED WITH GASTROINTESTINAL TOXICITY OF ESTRAMUSTINE PHOSPHATE THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

和訳 CYP1A1 遺伝子多型は前立腺癌に対するリン酸エストラムスチン療法による消化器障害と関連する

指導教員 北村 唯一 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成 14 年 4 月進学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 Mohammed Rafiqul Islam Mamun

目的:前立腺癌に対するリン酸エストラムスチン療法において消化器障害は発現頻度の高い副作用である。消化器障害によって服薬のコンプライアンスが低下し、治療中断に至る症例も少なくない。CYP1A1はリン酸エストラムスチンの代謝に関わる酵素であり、その遺伝子上の一塩基多型によってリン酸エストラムスチンの代謝に個体差が生じ、消化器障害の発現に関与している可能性があると考えられる。そこで我々は CYP1A1 遺伝子上の一塩基多型の遺伝子型と消化器障害の発現との関連を検討することにした。

方法:未治療進行前立腺癌患者 126 人を対象とした。全例に対して経口投与による低用量リン酸エストラムスチン療法を行った。CYP1A1 遺伝子多型 (m1, m2, m4, IVS1-728) の解析は PCR を用いた direct sequencing 法にて行った。

結果:126 人中 42 例 (33. 3%) の患者において消化器障害が認められた。消化器障害のオッズ比は他の因子(年齢、baseline PSA、performance status、臨床病期、グリソンスコア、EMP 用量)に関係なく m1 および IVS1-728 多型のメジャーアレルホモ接合において他の遺伝子型群(ヘテロ接合及びマイナーアレルホモ接合)に比して有意に増加した(m1 多型, オッズ比 2. 70, 95%信頼区間 1. 25-5. 99, $P = 0. 01$; IVS1-728 多型, オッズ比 3. 33, 95%信頼区間 1. 52-7. 51, $P < 0. 01$)。ハプロタイプ解析では m1 多型でチミン、m2 多型でアデニン、IVS1-728 多型でグアニンを持つアレルの組合せでは他の組合せに比して消化器障害発現リスクが約 12 倍高かった(オッズ比 11. 86, 95%信頼区間 5. 11-27. 53, $P < 0. 01$)。

結論:CYP1A1 遺伝子多型はリン酸エストラムスチン療法における消化器障害発現に有意な関連があった。CYP1A1 遺伝子多型の遺伝子型をリン酸エストラムスチン療法開始前に把握する事で、消化器障害発現リスクの高い患者を発見する事が可能となり、患者のQOL 及び服薬コンプライアンスを向上させる可能性があると考えられた。