The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Genetic Polymorphisms of CYP2D6*10 and CYP2C19*2,*3 Are not Associated With Prognosis, Endometrial Thickness, or Bone Mineral Density in Japanese Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Tamoxifen
Author(s)	沖代, 格次
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58209
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【137】

氏　　名	沖　代　格　次（おき　しろ　まさ　つぐ）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２４２５３　号
学位授与年月日	平成22年10月27日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Genetic Polymorphisms of CYP2D6*10 and CYP2C19*2,*3 Are not Associated With Prognosis, Endometrial Thickness, or Bone Mineral Density in Japanese Breast Cancer Patients Treated With Adjuvant Tamoxifen （術後補助療法としてタモキシフェン投与を受けた日本人乳癌患者におけるCYP2D6*10およびCYP2C19*2, *3遺伝子多型と予後・副作用に関する検討）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　野口眞三郎 （副査） 教　授　木村　　正　　教　授　土岐祐一郎

論　文　内　容　の　要　旨

[目的]

Tamoxifen(TAM)は、ホルモン感受性乳癌の再発および術後補助療法として汎用されている。TAM は、CYP2D6、CYP3A4/5、CYP2C19 などの酵素によって代謝され、活性型の Endoxifen に変換される。この Endoxifen は TAM の 100 倍の抗腫瘍効果を発揮することがわかっている。CYP2D6 には種々の多型が存在し、CYP2D6*3,*4,*5 のように代謝活性能がほとんど消失する多型が存在する。近年、この不活性型 allele(*3,*4,*5)をホモで持つ乳癌患者は、それ以外の乳癌患者に比して TAM の治療効果が不良で再発率が高いことが報告された。しかし、この不活性型の allele をホモで持つ日本人の頻度は 1%以下と非常に低率である。一方、低活性型の allele*10 をホモで持つ日本人の頻度は約 20%と高率である。この低活性型 allele*10 をホモで持つ乳癌患者においても Endoxifen の血中濃度が低下し、TAM の治療効果が十分でないことが報告された。また、CYP2C19*17 allele（高活性型）を持つ患者は、持たない患者より TAM の効果がよいことが報告されている。この CYP2C19*17 allele の頻度は日本人において 1%以下である。一方、不活性型の allele である CYP2C19*2,*3 をホモで持つ Poor metabolizers(PM)の頻度は 20％である。これら PM 群と正常活性型である Extensive metabolizers(EM)群とで TAM の治療効果を比較した報告はなされていない。そこで今回われわれは、TAM 投与患者における CYP2D6*10、CYP2C19*2,*3 遺伝子多型と患者の予後および、副作用（子宮内膜、骨密度、脂質代謝）との相関を検討した。

[方法]

(1) 対象

1998 年 10 月から 2004 年 11 月に大阪大学乳腺内分泌外科にて手術を施行したホルモン受容体（ER または PR）陽性原発性乳癌患者のうち、術後補助療法として TAM が投与された 173 例を対象とした。173 例のうち、73 例は TAM 単剤投与、100 例は TAM+化学療法±goserelin 投与を施行した。観察期間の中央値は 56 ヶ月（8-109 ヶ月）であった。

(2) 遺伝子多型と予後および副作用

手術前に採取した末梢血単核球細胞より DNA を抽出し CYP2D6*10、CYP2C19*2,*3 遺伝子多型を TaqMan 法にて解析した。これらの遺伝子多型と予後との相関を Kaplan-Meier 法および Cox 比例ハザード（単変量・多変量）法で解析した。副作用については、TAM 投与 1 年後の①腰椎骨密度（L2-4）(DEXA 法)、②子宮内膜厚（経膣超音波）、③血中総コレステロール値の変化率と遺伝子多型との相関を検討した。

[成績]

(1) 遺伝子多型と予後

①CYP2D6*10 : Genotype の頻度は、wt/wt(n=70)、wt/*10(n=63)、*10/*10(n=40)であった。wt/wt + wt/*10(n=133)群および*10/*10(n=40)群の予後に有意差は認められなかった（Log-rank test,p=0.98）。多変量解析(HR 0.6 95%CI 0.18-1.92 p=0.39)でも、2 群間に有意差は認められなかった。

②CYP2C19*2,*3 : Genotype の頻度は、EM 群(wt/wt,wt/*2,wt/*3) (n=132)、PM 群(*2/*2,*2/*3,*3/*3) (n=41) であった。EM 群および PM 群の予後に有意差は認められなかった（Log-rank test,p=0.19）。多変量解析(HR 0.37 95%CI 0.08-1.76 p=0.21)でも、2 群間に有意差は認められなかった。

(2) 遺伝子多型と副作用

①骨密度：CYP2D6 wt/wt + wt/*10 (n=14)の骨密度の増加率は 2.6%、CYP2D6 *10/*10 (n=6)の増加率は 2.1%であり、2 群間に有意差はなかった(p=0.80)。CYP2C19 EM 群 (n=16)の増加率は 2.6%、PM 群 (n=4)の増加率は 2.1%と 2 群間で有意差はなかった(p=0.87)。

②子宮内膜厚：TAM 投与後 1 年の子宮内膜厚は、CYP2D6 wt/wt + wt/*10 が 4.7mm、CYP2D6 *10/*10 が 4.9mm であり 2 群間に有意差はなかった(p=0.89)。同様に CYP2C19 EM 群 (n=15)、PM 群 (n=6) の TAM 投与 1 年後の子宮内膜厚（それぞれ、6.0mm、5.7mm）にも有意差はなかった(p=0.88)。

③総コレステロール：CYP2D6 wt/wt + wt/*10 (n=20)の総コレステロールの減少率は 5.9%、CYP2D6 *10/*10 (n=10)の減少率は 10.2%であり 2 群間に有意差はなかった(p=0.34)。同様に、CYP2C19 EM 群 (n=24)の減少率は 7.1%、PM 群 (n=6)の減少率は 8.7%と 2 群間で有意差はなかった(p=0.79)。

[総括]

今回の検討で、日本人で頻度の高い遺伝子多型（CYP2D6*10 および CYP2C19*2,*3）は TAM 投与患者の予後、および副作用に影響を及ぼさないことが判明した。CYP2D6*10/*10 は Endoxifen の血中濃度を低下させるが、予後〈抗腫瘍効果〉や副作用に影響を及ぼさないことを考慮すると、血中濃度が低下してもその薬理作用を発揮し得る最小限の濃度は維持されていると推察された。

論文審査の結果の要旨

乳癌のホルモン療法剤として汎用されているTamoxifen（TAM）はCYP2D6およびCYP2C19等によって代謝され活性型のEndoxifenに変換され抗腫瘍効果を発現すると考えられている。近年、白人に比較的高頻度に認められる遺伝子多型（CYP2D6*4、CYP2C19*17）がTAMの抗腫瘍効果に影響を与えることが報告された。本研究では、日本人に頻度の高い遺伝子多型（CYP2D6*10（低活性型アレル）およびCYP2C19*2,*3（不活性型アレル））とTAMの作用（TAM投与を受けた乳癌患者の予後および正常標的臓器への作用（骨密度、子宮内膜厚、総コレステロール値））が詳細に検討され、その結果、TAMの作用はこれらの遺伝子多型によって影響を受けないことが明らかにされた。

日本人に頻度の高いCYP2D6およびCYP2C19の遺伝子多型に着目し、それらの多型がTAMの作用に影響を及ぼさないことを明らかにした本研究は、臨床的価値が高く学位論文に値すると判断する。