

研究助成 2017 – がん領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 社会医学研究部
氏 名	浦山 ケビン
研 究 テーマ	ゲノムワイド関連解析のメタ解析と細胞株実験による分子生物学的検証を用いた、小児急性リンパ性白血病の治療薬剤耐性および急性期・晩期合併症発生機序の解明

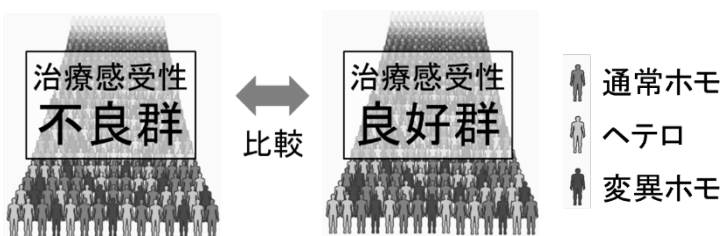
- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

<研究目的>

小児急性リンパ性白血病（Acute Lymphoblastic Leukemia; ALL）の治療成績はここ数十年の間に著しく向上したが、初期治療に不応な症例や再発した症例は依然として予後不良である。本研究の目的は、日本人小児 ALL 患者における、主な治療薬の感受性や合併症と関連した SNP を同定すること、および、同定された SNP の分子生物学的な意義を in vitro で検証して薬剤耐性メカニズムを解明することである。

<研究方法>

ゲノムワイド関連解析（Genome-Wide Association Study; GWAS）により、日本人 ALL 患者における治療感受性関連 SNP の同定を試みた。対象サンプルは、小児 ALL 患者の 2 集団（各々 n = 564, 572）および ALL 細胞株（n = 72）、対象治療薬剤はいずれも ALL 治療の要となる prednisolone（ステロイド薬）および 6-mercaptopurine（抗がん剤）である。6-mercaptopurine については小児 ALL 患者の 1 集団についてのみ解析を行った。Prednisolone については、右図に示すように感受性不良群と良好群で各 SNP をもつアレル頻度を比較し、統計的に比較した。6-mercaptopurine については感受性の代替指標として実投与量を用い、連続値で同様の解析を行った。



<研究成果>

右表に示すように、複数の SNP について、治療感受性との関連が統計的に示された。

対象サンプル	対象治療薬剤	統計学的に有意なSNP
① TCCSG	prednisolone	多数
	6-mercaptopurine	1 か所あり (13q14.2, <i>NUDT15</i>)
② JPLSG	prednisolone	なし
③ ALL細胞株	Prednisolone	1 か所あり (3p14.1, <i>FRMD4B</i> 近傍)

ただし、サンプル数の問題で検出力が十分高くない可能性があり、今後サンプル数の拡大やメタ解析が必要不可欠である。JPLSG の集団については質の高い詳細な臨床情報を今後も随時入手できる見込みであり、解析対象の事象を、抗がん剤への感受性のほか、重篤な治療合併症の有無、再発の有無などにも拡大することを計画している。また、各解析で有意な SNP やそれに準ずる SNP について公開データベースなどを用いて in silico に意義を評価するとともに、新たなサンプルを用いた検証（replication study）を予定している。さらに、以上で同定された治療薬剤感受性 SNP の分子生物学的な意義について in vitro で検証することで、薬剤耐性メカニズムの解明を目指す。

研究助成 2017 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	国立研究開発法人 国立成育医療研究センター研究所 社会医学研究部
氏	名	浦山 ケビン

1. 論文発表実績

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。
- ・ 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- ・ 国内外雑誌を問わない。
- ・ 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のabstractは含めない。
- ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

1	該当なし
2	
3	
4	

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	発表時期 2019年10月	Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, Matsuo K, Hori T, Ishida Y, Ohara A, Mizutani S, Koh K, Matsuda F, Manabe A, <u>Urayama KY</u> , on behalf of the Tokyo Children's Cancer Study Group. Genome-wide association study of childhood acute lymphoblastic leukemia risk in Japanese: A report from the Tokyo Children's Cancer Study Group. Annual Meeting of the Japan Society of Pediatric Hematology/Oncology 2019
2	発表時期 2019年10月	Tanaka Y, <u>Urayama KY</u> , Mori M, Hasegawa D, Noguchi Y, Yanagimachi M, Keino D, Ota S, Akahane K, Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, Koh K, Matsuda F, Manabe A. Genome-wide association study for 6-MP tolerability in Japanese childhood ALL patients. Annual Meeting of the Japan Society of Pediatric Hematology/Oncology 2019
3	発表時期 2019年12月	Tanaka Y, <u>Urayama KY</u> , Mori M, Hasegawa D, Noguchi Y, Yanagimachi M, Keino D, Ota S, Akahane K, Hangai M, Kawaguchi T, Takagi M, Koh K, Matsuda F, Manabe A. NUDT15 genetic variation is the strongest predictive marker of 6-MP tolerability in Japanese childhood ALL patients. American Society of Hematology Annual Meeting 2019
4	発表時期 2019年12月	Miyamoto S, Naruto T, Morio T, <u>Urayama KY</u> , Manabe A, Takagi M. Association of Germline Variants of <i>TCF3</i> and <i>PAX5</i> with Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia Development. American Society of Hematology Annual Meeting 2019
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	投稿 2019年5月	Shinohara T, <u>Urayama KY</u> , Watanabe A, Akahane K, Goi K, Huang M, Kagami K, Abe M, Sugita K, Okada Y, Goto H, Minegishi M, Iwamoto S, Inukai T. Inherited genetic variants associated with glucocorticoid sensitivity and glucocorticoid receptor expression in B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia cell lines. Scientific Reports, Submitted.
2		
3		
4		