

小児リンパ性白血病治療における Methylene tetrahydrofolate reductase 遺伝子解析の有用性

○田中 庸一¹, 真部 淳², 小宮山 貴子¹ (¹北里大薬, ²聖路加国際病院小児科)

【目的】小児急性リンパ性白血病 (ALL) の維持療法では 6-メルカプトプリン (6-MP) とメトトレキサート (MTX) による治療が行われる。6-MP は細胞内で代謝を受け、活性代謝物となり効果を発現する。Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) は、6-MP の代謝酵素である Thiopurine-S methyltransferase (TPMT) の作用に関係するメチル基供与体の生成に関わっており、さらに MTHFR の作用に関係している。MTHFR の活性低下は 6-MP および MTX の薬物動態に影響を及ぼし、薬理作用および副作用の発現が変化すると考えられる。そこで本研究では、MTHFR の活性を低下させる遺伝子多型の解析を行い、小児 ALL の維持療法における副作用発現との関係を検討した。

【方法】対象は維持療法を受けた小児 ALL 患者 60 例とした。患者および家族から文書により同意を得て行った。遺伝子多型解析は TPMT G238C, G460A, A719G, および MTHFR C677T, A1298C について TaqMan 法にて行った。また、TPMT 活性値を HPLC 法にて測定した。副作用は有害事象共通用語基準 (CTCAE) を用いて、Grade 3 以上であるものとした。

【結果および考察】TPMT 遺伝子変異は A719G ヘテロ変異型が 2 例であり、これらは共に MTHFR C677T ヘテロ変異も持っていた。MTHFR 遺伝子のアレル頻度は C677T で 41.6%、A1298C で 13.3% あった。維持療法中の白血球減少、肝機能障害の副作用発現頻度は患者の持つ MTHFR 遺伝子多型により異なることが明らかとなった。本研究の結果をもとに、小児 ALL の維持療法を安全に行うための要因の 1 つとして MTHFR 遺伝子多型の有用性が示唆された。