

氏名 安部 優子  
授与した学位 博士  
専攻分野の名称 医学  
学位授与番号 博 甲第 6688 号  
学位授与の日付 2022 年 9 月 22 日  
学位授与の要件 医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻  
(学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目 Association of Genetic Polymorphism with Taxane-induced Peripheral Neuropathy: a Sub-analysis of a Randomized Phase II Study to Determine the Optimal Dose of 3-week Cycle Nab-Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer Patients  
(タキサン起因性末梢神経障害と遺伝子多型に関する検討:ABROAD 試験付随研究結果)

論文審査委員 教授 平沢 晃 教授 座間味義人 教授 田端雅弘

#### 学位論文内容の要旨

【背景】タキサン起因性末梢神経障害(TIPN)は有効な治療法がなく、臨床上の重要な課題である。これまでの Genome-wide association study から、TIPN と関連する複数の SNP が判明している。中でも、*EPHA4*、*EPHA5*、*EPHA6*、*LIMK2*、*XKR4* が特に相関が強いとされているが、いずれも海外からの報告に限られる。本研究は、ABROAD 試験（アブラキサンの至適容量を調べるランダム化第Ⅱ相試験）に登録された患者を対象に、日本人における TIPN と SNP との関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】対象は ABROAD 試験に参加した患者のうち、付随研究に同意したもの。SNP は TaqMan® Sample-to-SNP™ Kit”を用いて解析し、TIPN の発症頻度・重症度との相関性を評価した。TIPN の評価尺度として、CTCAE v4.0, PNQ sensory を使用した。

【結果】解析対象は 91 例。*XKR4* の遺伝子配列が AC の症例は AA の症例と比較して、TIPN の CTCAE grade が悪化した症例が有意に多かった(HR1.85, 95% CI 1.00– 3.44, p = 0.05)。その他の SNP と TIPN の発症頻度・重症度に有意な相関はなかった。多変量解析の結果、TIPN と最も相関する因子はアブラキサンの累積投与量だった (p<0.01)

【考察】TIPN との関連が報告されている 5 つの SNP について、日本人を対象に解析を行ったが、*XKR4* を除き有意な相関を示せなかった。

#### 論文審査結果の要旨

タキサン起因性末梢神経障害(TIPN)は有効な治療法がなく、臨床上の重要な課題である。これまでの Genome-wide association study から、TIPN と関連する複数の SNP が判明している。中でも、*EPHA4*、*EPHA5*、*EPHA6*、*LIMK2*、*XKR4* 遺伝子多型との相関が知られているが、いずれも海外からの報告に限られる。本研究は、アブラキサンの至適容量を調べるランダム化第Ⅱ相試験である ABROAD 試験に登録された患者を対象に、日本人における TIPN と SNP との関係を明らかにすることを目的とした。

対象は ABROAD 試験に参加した患者のうち、付随研究に同意したもの。SNP は TaqMan® Sample-to-SNP™ Kit”を用いて解析し、TIPN の発症頻度・重症度との相関性を評価した。TIPN の評価尺度として、CTCAE v4.0, PNQ sensory を使用した。

解析対象は 91 例。*XKR4* の遺伝子配列が AC の症例は AA の症例と比較して、TIPN の CTCAE grade が悪化した症例が有意に多かった(HR1.85, 95% CI 1.00- 3.44, p = 0.05)。その他の SNP と TIPN の発症頻度・重症度に有意な相関はなかった。多変量解析の結果、TIPN と最も相関する因子はアブラキサンの累積投与量だった (p<0.01)

TIPN との関連が報告されている 5 つの SNP については *XKR4* を除き有意な相関を示せなかった。

本研究はタキサン起因性末梢神経障害と遺伝子多型に関して、一定の知見を得たものとして価値のある業績と認める。

よって本研究者は博士（医学）の学位を得る資格があると認める。