

抗悪性腫瘍薬ゲムシタピンと6-メルカプトプリンとの副作用予測

がん化学療法において遺伝子診断で副作用を予測する試みは数多く行われていますが、イリノテカンを除いては、まだ有効な診断法が確立されていません。しかし、ゲムシタピン（ジェムザール）と6-メルカプトプリン（ロイケリン）については、頻度は低いのですが、遺伝子多型の一塩基置換（SNP）と強い副作用との関連が本邦で報告されています。遺伝子多型には人種差が大きいものも多く、海外の知見は必ずしも日本人にあてはまらないのですが、国内で報告があるとなると重要性はとて高くなります。

ゲムシタピンはピリミジン拮抗薬シトシンアラビノシド（Ara-C）の類似体ですが、多くの種類の腫瘍に有効であるため、現在使用量は増加の一途を辿っています。作用機序も Ara-C に似ており、細胞内に取り込まれてからリン酸化を受けて活性体となり、DNA ポリメラーゼの阻害、DNA 鎖に取り込まれることによる合成阻害、トポイソメラーゼ I 阻害などを引き起こします。

さて、本題の副作用との関連では、活性体の主要な不活性化酵素であるシチジンデアミナーゼ（cytidine deaminase, dCDA）が重要です。日本人で 208 G/A（208 番目の塩基が G から A に変化する SNP）と強い副作用との関連が報告されています。A アレルを保有する人の割合は約 7% とされ、決して稀ではありません。この多型は人種差が知られており、アジア人とアフリカ人にしか検出されていません。CDA は Ara-C の代謝にも関係しており、ピリミジン拮抗薬が投与される患者さんで 208 G/A を検査する価値があると考えられます。

一方、6-メルカプトプリンは長く造血器腫瘍の治療に使われてきたヒポキサンチン類似化合物ですが、これも細胞内で活性体に変化して DNA 合成を阻害します。主要な不活性化酵素であるチオプリンメチルトランスフェラーゼ（thiopurine methyltransferase, TPMT）に副作用と関連する SNP が知られています。日本人 ALL 患児 71 名を調べた報告では、719 A/G 多型の G アレルをヘテロで持つ 2 名の患児にいずれも強い副作用を認め、治療中止を余儀なくされています。

PCR 原理での SNP 検出法が以前よりも遥かに低コストになりましたので、このような低頻度の SNP のスクリーニングも容易になりました。検査の必要がありましたら、いつでもご連絡下さい。

将来的には、診断法の更なる普及のために、安価なチップを利用したより簡便かつ低コストな方法の開発を目指したいと考えています。

（検査部 日野田 裕治 hinoda@yamaguchi-u.ac.jp）



心腎関連マーカーとして期待される NT-proBNP

NT-proBNP（ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体 N 端フラグメント）および BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）は proBNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体）より合成されるホルモンです。循環血液量の増加や心室壁へのストレスなど心負荷の増大により proBNP の生合成は亢進し、蛋白分解酵素により分解され、血管拡張作用、Na 利尿作用など生理活性を持つ BNP と生理活性を有しない NT-proBNP が循環血中に分泌されます。健康人の血中 BNP および NT-proBNP 濃度は低値ですが、慢性および急性心不全患者では重症度に応じて著明に変動することから、血中 BNP および NT-proBNP 濃度は心不全の病態把握に有用であると報告されています。従来、BNP は保険適用が心不全患者の病態把握に限られていましたが、心不全の診断にまで拡大されました。症状のない早期心不全でも血中濃度が上昇することから、心不全のスクリーニング検査としても注目され、人間ドックや検診にも用いられています。NT-proBNP は 2007 年 6 月付けで保険適用になり、BNP と同様に心負荷において上昇する proBNP を反映したマーカーであるため、その臨床的意義は BNP と同等と考えられています。NT-proBNP は 血清で測定が可能のため、他の生化学項目・心筋マーカー等と同一採血管で測定することができ、追加検査する際も改めて採血する必要があり

ません。採血後の安定性が良好で、測定結果の信頼性が高く、室温で 3 日間、冷蔵で 6 日間は検体保存が可能です。血中半減期が BNP は約 20 分に対して、NT-proBNP は約 120 分と長いため血中濃度の上昇率が高く、心不全の早期診断や疾患レベルに応じた病態把握・判断が可能であるという BNP にはない有用性があります。また、NT-proBNP は主に腎臓から代謝されると考えられているため BNP より腎機能の影響を受けやすいという指摘があるものの、心機能障害と腎機能障害は密接に関連しているので、心腎関連マーカーとして期待されています。

（検査部 日野 未奈子 m005ur@yamaguchi-u.ac.jp）

Liquid based cytology(LBC)による Thinlayer 法を実用化して

細胞診検査は、子宮がん検診や肺がん検診などでもよく行われている検査です。まず、採取された細胞をスライドガラスに塗り（塗抹標本）染色します。その後、顕微鏡でみて癌細胞などの有無を調べます。これが従来の方法です。標本作製は、診断に必要な細胞をいかに効率よく集めるか、ここが重要なポイントで、経験と技術を要する作業です。

これに対して、日本でも導入され始めた liquid based cytology（液状検体細胞診：LBC）があります。LBC とは、採取された細胞を専用の固定液に入れ、イオンの力と比重を利用して細胞の回収率を改善した処理法です。この処理法で作製された標本を Thinlayer（薄い層）標本（図 1）といい、重なりがほとんどない、均一な標本（図 2）が出来上がります。

特徴として

常に良好な標本が作製できる。

塗抹範囲が径 13mm の円内に限局される。（図 1）

塗抹の作業が省け、検査者の感染リスクが減少する。

採取された細胞のほぼ全てを固定液中に保存できる。

乾燥の影響を受けにくい。

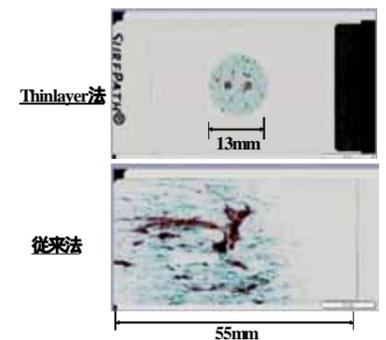
同時に複数の標本作製が可能。

などがあります。

病理部では 2006 年 5 月より本法を利用した装置を導入し（MBL 社）、ルーチン検査として稼働しています。

（病理部：0836-22-2587）

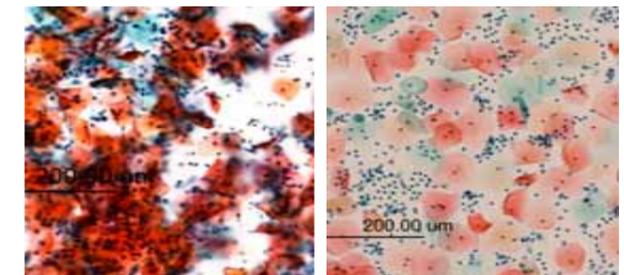
【図 1】 【塗抹標本】



子宮腫部 【顕微鏡画像】

従来法

Thinlayer法



*** 専用固定液の種類 ***

【婦人科用】

【その他一般用】



編集委員：山本昇秀、富永美香、松尾亜矢、林由香里、西岡光昭、篠崎茜