

シーズタイトル	5-FU 代謝酵素の欠損による副作用リスクのスクリーニング技術
氏名 (所属、役職)	研究責任者：柴田孝之 (長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科 助教) コーディネータ：藤原雄介 (長崎大学 産学官連携戦略本部 助教)
H22 年度採択課題名	ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ欠損症のハイスループット診断
技術キーワード	生体分子、癌、薬剤反応性 (がん、5-FU、副作用)

### 【新技術の概要】

ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) は、体内のウラシル及びチミンの分解酵素である。まれに DPD 活性が先天的に欠損・低下者がいるが、尿中のウラシル量が増加する程度で、他に症状がなく、本人も知らない。

しかし、DPD 活性欠損者にフッ化ピリミジン系抗癌剤 (5-FU 等) を投与すると、死亡を含む重篤な副作用が発生する。そのため投与対象者の DPD 活性をあらかじめ測定することが理想だが、従来では安価な方法がなく困難であった。

本方法はウラシル特異的な蛍光反応を利用して尿中のウラシルを測定するもので、対象者全員を診断することが可能である。

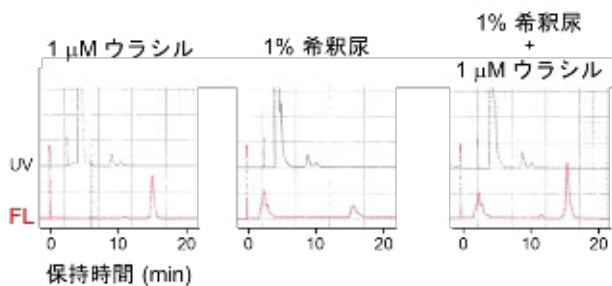


図1 尿中ウラシルの定量的蛍光誘導体化。(左) 1 μM ウラシル標品、(中央) 1%に希釈した健常人尿検体、(右) 1%に希釈した健常人尿に 1 μM ウラシル標品を添加した検体。

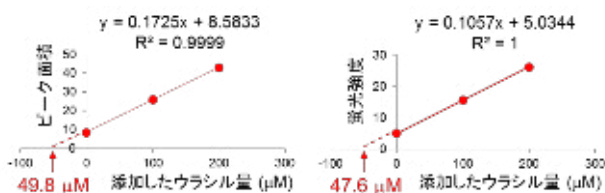


図2 標準添加法での尿中ウラシル定量。(左) HPLC による確認、(右) 蛍光分光光度計による解析。わずか誤差 4.4%でハイスループットな尿中ウラシル定量が可能。

### 【従来技術・競合技術との比較】

従来 DPD 活性の診断は、末梢血の DPD の酵素活性を測定する方法がある。しかしこの方法は高価で手間がかかり、通常は用いられない。

また、DPYD 遺伝子は変異が多様であり、DPD の酵素活性と単独で相関がある遺伝子変異は同定されていない。

**本方法は侵襲性が低い尿を試料とし、手法も簡便・安価で、フッ化ピリミジン系抗癌剤対象者全員を診断することが可能である。**

### 【本技術に関する知的財産権】

#### 1. PCT/JP2011/054636

「ウラシル特異的な蛍光検出反応及びジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ欠損症の検査法」、出願人：長崎大学

### 【想定される技術移転】

DPD 欠損者は、人種によっては非常に高い頻度で発生するという報告があるが、日本人においては稀とされている。ただし実態はほとんど把握されておらず、フッ化ピリミジン系抗癌剤の投与によって実際は副作用が発生した場合でも正確な診断がされていないのが現状である。

本方法を実用化し、病院からの検査受託サービス、あるいは検査キットを開発することによって投与対象者全員の尿検査を行うことを想定している。

### 【お問い合わせ先】

TEL: 095-819-2440 (柴田)

e-mail: tshibata@nagasaki-u.ac.jp