

5-フルオロウラシル系抗癌剤の副作用に対する *DPYD*, *DPYS* および *UPBI* 遺伝子多型の影響

横井克幸^{1,2}・中島葉子¹・松岡 宏³・前田康博⁴
加藤武馬²・河田健司⁵・吉川哲史¹・伊藤哲哉¹
倉橋浩樹²

(¹藤田医科大学医学部・小児科学)

(²藤田医科大学・総合医科学研究所・分子遺伝学分野)

(³藤田医科大学医学部・総合消化器外科学)

(⁴藤田医科大学・共同利用研究設備サポートセンター)

(⁵藤田医科大学医学部・臨床腫瘍科)

1. はじめに

5-フルオロウラシル (5-FU) 系抗癌剤は、頭頸部癌、消化器癌、乳癌など様々な悪性腫瘍の治療に広く用いられている抗癌剤である。5-FU 系抗癌剤は血中濃度の治療域が狭く、治療を受けた患者の最大 30% が下痢、吐気、粘膜炎、口内炎、骨髄抑制、神経毒性、手足症候群などの重篤な副作用を発現する。⁴⁻⁶ 5-FU 系抗癌剤の毒性はその代謝経路に大きく依存し

ている。5-FU 系抗癌剤の大部分は代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ (DPD) によって不活化されるため、この酵素活性が遺伝的に低下している場合副作用が引き起こされることが多い (図 1)。そのため、DPD 欠損症の患者は、標準的な用量の 5-FU 系抗癌剤で重篤な副作用を発症するリスクが高い。⁷⁻⁹ また、DPD 酵素活性の部分的な低下は、北米および欧州の一般人口の 3~5% に認められる。¹⁰

5-FU 系抗癌剤の代謝において、DPD の下流に位置するジヒドロピリミジンナーゼ (DHP) と β -ウレイドプロピオナーゼ (β -UP) の活性低下も、5-FU 系抗癌剤による副作用に関与していると考えられている。¹¹ (図 1)。本研究では日本人を対象に、5-FU 系抗癌剤副作用に関連する遺伝子多型のスクリーニングを行った。本研究は東アジア人における *DPYD*, *DPYS*, *UPBI* の遺伝子多型と重度の 5-FU 系抗癌剤副作用との関連性を評価した初めての研究である。

2. 海外と日本における *DPYD* 遺伝子検査によるスクリーニングの現状

DPD をコードする *DPYD* は、染色体 1p21 に位置し、23 個のエクソンから構成されている。¹² *DPYD* の遺伝子多型のうち、臨床的に最も重要で、重篤な副作用との関連性が指摘されているのは、c.1905+1G>A (rs3918290, IVS14+1G>A), c.2846A>T (rs67376798, D949V), c.1679T>G (rs55886062, I560S), c.1236G>A (rs56038477, E412E) の 4 つであり、これらの *DPYD* 遺伝子多型を利用した 5-FU 系抗癌剤の用量個別化が欧米の一部の国で行われている。¹⁰ しかし、こ

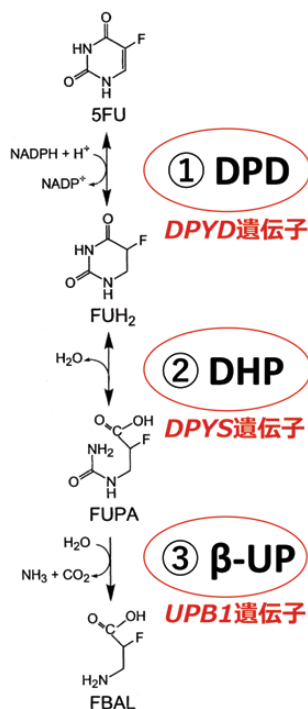


図 1 5-FU の代謝経路
FUH₂: 5-フルオロジヒドロウラシル, FUPA: α -フルオロ- β -ウレイドプロピオン酸, FBAL: α -フルオロ- β -アラニン

れら4つのマーカーとなる遺伝子多型はアジア人では同定されておらず、これまでに日本では5-FU系抗癌剤の用量個別化のための遺伝子多型検査が実施されたという報告はない¹⁵。

日本人におけるDPYD遺伝子の研究としては、東北メディカル・メガバンク機構による大規模な日本人集団の全ゲノム解析によって同定された21種類のDPYD遺伝子多型に関して、その機能的変化がin vitroで解析された。その結果、いくつかの遺伝子多型によってDPD酵素活性が低下することが明らかにされた¹⁶。しかし、実際に5-FU系抗癌剤が投与された日本人患者において、副作用の発現や重症度とDPYD遺伝子多型との関連性についての検討はなされていない。

3. DPYS 遺伝子, UPBI 遺伝子に関する研究

DHPをコードするDPYS遺伝子は染色体8q22に、β-UPをコードするUPBI遺伝子は染色体22q11に位置している^{17,18}。DPYSおよびUPBI遺伝子の遺伝子多型と重度の5-FU系抗癌剤副作用との関連性は報告されているが、現在までにこの関連性を支持するデータは少なく、十分な解明には至っていない¹⁶。日本人のβ-UP欠損症の有病率は比較的高いことが知られており(6,000人に1人の割合)、DPYSのいくつかの遺伝子

多型は、東アジア人で他の人種より高頻度であるとも報告されている^{19,20}。

4. 日本人を対象とした5-FU系抗癌剤副作用に関連する遺伝子多型のスクリーニング研究

前述のように、欧米で先行している5-FU系抗癌剤で生じる重篤な副作用のDPYD遺伝子多型を基盤とした予測を、本研究では日本人を対象として実施した。

2018年から2020年にかけて藤田医科大学を受診し、5-FU系抗癌剤を含んだ化学療法を受けた、または過去に受けていた患者301人の血液サンプルを採取した。これらの患者の治療レジメン、臨床的特徴と、治療開始から2サイクル以内に発症した副作用〔消化器(悪心、嘔吐、下痢、口腔粘膜炎)、好中球減少、手足症候群、急性腎障害〕を後方視的に検討した。副作用に関してはCTCAE(Common Terminology Criteria for Adverse Events)v4.0に基づいて重症度のグレードを分類した。その後、統計学的解析のため、これらの被験者を副作用のグレードに応じて重症副作用群(CTCAEグレード3~5の副作用が一つ以上発生した患者)と軽症副作用群(発生した全ての副作用がCTCAEグレード0~2であった患者)に2分した。

DPYD, DPYS, UPBI シークエンス解析に関して

表1 患者情報

	全患者 (n=301)	軽度副作用群 (n=246)	重度副作用群 (n=55)
年齢			
・中央値	67	66	68
・範囲	22-85	25-85	22-81
性別			
・男性	179	155(87%)	24(13%)
・女性	122	91(75%)	31(25%)
腫瘍の種類			
・胃癌	70	59(84%)	11(16%)
・大腸癌	205	167(81%)	38(19%)
・その他の腫瘍	26	20(77%)	6(23%)
治療レジメン			
5FU+CDDP	17	15(88%)	2(12%)
5FU+L-OHP/CPT-11+α(molecular target)	164	127(77%)	37(23%)
5FU単剤	87	86(99%)	1(1%)
DTX+CDDP+5FU	5	1(20%)	4(80%)
FOLFOXIRI+α	13	6(46%)	7(54%)
5FU+PTX	1	1(100%)	0(0%)
5FU+GEM/DTX	14	10(71%)	4(29%)

略語:

5FU:5フルオロウラシル
CDDP:シスプラチン
L-OHP:オキサリプラチン
CPT-11:イリノテカン塩酸塩水和物
DTX:ドセタキセル水和物
PTX:パクリタキセル
GEM:ゲムシタピン塩酸塩

は、標準的な手順で患者の血液検体からゲノム DNA を抽出し、*DPYD*, *DPYS*, *UPBI* 遺伝子のエクソンと近傍のイントロン領域 (± 10 塩基対) のシーケンスを行った。検出された遺伝子多型のタンパク質機能への影響は *in silico* 機能解析ソフトである PolyPhen-2 および SIFT により病原性を予測した。

5. *DPYD*, *DPYS*, *UPBI* 遺伝子多型と 5-FU 系抗腫瘍剤関連重度副作用との関連性

301 人の患者の年齢、腫瘍の種類、治療法を表 1 に示す。最も多く使用されたレジメンは 5-FU+L-OHP/CPT-11+ α (分子標的薬) であり (54.5%, $n=164$),

次いで 5-FU 単独療法 (28.9%, $n=87$) であった。大半の患者は大腸癌であった (68.1%, $n=205$)。最初の 2 サイクルの化学療法では、18.3% ($n=55$) の患者で何らかの重度副作用 (CTCAE グレード 3~4) が認められ、81.7% ($n=246$) の患者では軽度副作用 (CTCAE グレード 0~2) しか認めなかった (表 2)。本研究では、グレード 5 の有害事象が発生した患者はいなかった。重度副作用群で最も頻繁に認められた副作用は好中球減少で、次いで消化器症状であった (表 2)。副作用の割合は 5-FU 系抗腫瘍剤のレジメンに大きく依存しており、DTX+CDDP+5-FU および FOLFOXIRI+ α を投与された患者の 80% ($n=4/5$) および 53.8% ($n=7/13$) で重度副作用を認めたが、5-FU 単独療法で重度副作用を認めた患者は 1 名 (1.8%) のみであった (表 1)。

表 2 最初の 2 サイクルで起こった副作用の種類と割合

副作用の種類	全患者 ($n=301$)	軽度副作用群 ($n=246$)	重度副作用群 ($n=55$)
消化器症状			
・嘔気	61 (20.3%)	58 (23.6%)	3 (5.5%)
・嘔吐	21 (7%)	18 (7.3%)	3 (5.5%)
・下痢	43 (14.3%)	36 (14.6%)	7 (12.7%)
・口腔粘膜炎	29 (9.6%)	28 (11.4%)	1 (1.8%)
好中球減少症	125 (41.5%)	82 (33.3%)	43 (78.2%)
手足症候群	30 (10%)	30 (12.2%)	0 (0%)
急性腎障害	10 (3.3%)	10 (4.1%)	0 (0%)

DPYD, *DPYS*, *UPBI* 遺伝子多型解析の結果、*DPYD* で 3 種類、*DPYS* で 1 種類の新規遺伝子多型が発見され、それらを含めて合計 24 種類の 1 塩基多型 (*DPYD* 15 種類、*DPYS* 7 種類、*UPBI* 2 種類) が同定された (表 3)。*DPYD* の 7 種類の遺伝子多型と *DPYS* の 2 種類の遺伝子多型は日本人集団におけるアレル頻度が 0.01% 以下の稀な遺伝子多型であった。本研究で同定された 24 種類の遺伝子多型のうち、*DPYD*

表 3 同定された遺伝子多型の情報と p 値

	遺伝子型	polyphen-2	SIFT	アレル頻度%(日本/東アジア/全人種)	p値
<i>DPYD</i>	c.85C>T (p.Arg29Cys)	Benign	Tolerated	96.85/92.8/76.6	0.507
	c.496A>G (p.Met166Val)	Probably damaging	Tolerated	2.18/1.524/8.585	0.146
	c.596G>A (p.Ser199Asn)	Probably damaging	Damaging	no data/0/0.006371	0.183
	c.733A>T (p.Ile245Phe)	Possibly damaging	Damaging	no data/0/0.004376	0.183
	c.914C>A (p.Thr305Lys)	Probably damaging	Damaging	no data/no data/no data	1
	c.1003G>A (p.Val335Met)	Probably damaging	Damaging	0.12/0.01632/0.001989	1
	c.1156G>T (p.Glu386Ter)			no data/0/0.0007974	0.183
	c.1627A>G (p.Ile543Val)	Benign	Tolerated	27.62/25.34/19.52	0.974
	c.1666A>C (p.Ser556Arg)	Probably damaging	Damaging	no data/0.02176/0.001596	1
	c.1712C>A (p.Ala571Asp)	Probably damaging	Damaging	no data/no data/no data	0.183
	c.1863G>T (p.Trp621Cys)	Probably damaging	Damaging	no data/no data/no data	0.183
	c.2194G>A (p.Val732Ile)	Probably damaging	Damaging	19.7/1.887/4.531	0.266
	c.2303C>A (p.Thr768Lys)	Possibly damaging	Damaging	24.1/0.236/0.01948	0.429
	c.2476G>A (p.Val826Met)	Probably damaging	Damaging	0.14/no data/no data	1
	c.2678A>G (p.Asn893Ser)	Benign	Tolerated	0.22/0.04903/0.003989	1
<i>DPYS</i>	c.-1T>C			69.14/70.45/59.17	0.45
	c.17G>A (p.Arg6Gln)	Benign	Damaging	0.13/0.3628/0.05538	1
	c.541C>T (p.Arg181Trp)	Benign	Tolerated	3.02/5.928/0.9123	0.0813
	c.884A>G (p.His295Arg)	Probably damaging	Tolerated	no data/no data/no data	1
	c.1001A>G (p.Gln334Arg)	Probably damaging	Damaging	0.41/0.06516/0.004597	0.087
	c.1253C>T (p.Thr418Ile)	Probably damaging	Damaging	0.01/no data/no data	1
	c.1469G>A (p.Arg490His)	Probably damaging	Damaging	0.06/0.01504/0.02369	1
<i>UPBI</i>	c.91G>A (p.Gly31Ser)	Probably damaging	Damaging	0.12/0.4612/0.03339	1
	c.977G>A (p.Arg326Gln)	Probably damaging	Tolerated	0.85/2.611/0.192	0.671

のナンセンス変異1つと DPYS のイントロンの変異1つを除外し、残りの22種類を polyphen-2 と SIFT で解析した。その結果、全ての稀な遺伝子多型を含む18種類の遺伝子多型が病的遺伝子多型と予想された。

本研究で同定された遺伝子多型の5-FU系抗癌剤重

度副作用との関連性に関するP値を表4に示す。各遺伝子多型を個別に解析した結果では、DPYSのp.Arg181Trpとp.Gln334Argをヘテロ接合性で持つ患者において重度副作用との一定の関連性が見られたもの(p=0.081, 0.087)、その他に明らかな有意差のある遺

表4 重度副作用群と軽度副作用群で同定されたDPYS p.Arg181Trp, DPYS p.Gln334Arg, およびDPYDの稀な遺伝子多型の頻度

DPYS					p-value
c.541C>T(p.Arg181Trp)	遺伝子型	軽度副作用群	重度副作用群	合計	
	TT	0	0	0	
	CT	14	0	14	
	CC	232	55	287	
	合計	246	55	301	

0.0813

DPYS					p-value
c.1001A>G(p.Gln334Arg)	遺伝子型	軽度副作用群	重度副作用群	合計	
	GG	0	0	0	
	AG	1	2	3	
	AA	245	53	298	
	合計	246	55	301	

0.087

稀なDPYD遺伝子多型		軽度副作用群	重度副作用群	合計	p-value
	保有者	2	5	7	
	非保有者	244	50	294	
	合計	246	55	301	

0.00271

表5 DPYS p.Gln334Argを持ち、重度副作用と認めた患者2名の臨床および遺伝子情報

年齢	性別	腫瘍の種類	レジメン	副作用	DPYD遺伝子多型	他のDPYS遺伝子多型	UPBI遺伝子多型
68	女性	大腸癌	5FU+L-OHP	嘔吐 グレード1 好中球減少 グレード3	p.Ile543Val het p.Arg29Cys hom	c.-1T>C hom	なし
81	女性	大腸癌	5FU+L-OHP	嘔気 グレード2 好中球減少 グレード3	p.Arg29Cys het	c.-1T>C hom	なし

表6 DPYDの稀な遺伝子多型を持つ7名の詳細情報

遺伝子型	年齢	性別	腫瘍の種類	レジメン	副作用	他のDPYD遺伝子多型	DPYS遺伝子多型	UPBI遺伝子多型
c.596G>A p.Ser199Asn	67	女性	大腸癌	5FU+L-OHP	嘔吐 Grade 3 下痢 Grade 3 好中球減少 Grade 3	p.Ile543Val hom p.Arg29Cys hom	c.-1T>C het	なし
c.733A>T p.Ile245Phe	63	女性	胃癌	5FU+L-OHP	嘔気 Grade 2 嘔吐 Grade 2 下痢 Grade 3	p.Ile543Val het p.Met166Val het p.Arg29Cys hom	c.-1T>C hom	なし
c.914C>A p.Thr305Lys	66	女性	大腸癌	5FU+L-OHP	下痢 Grade 1 口腔粘膜炎 Grade 1 手足症候群 Grade 1 好中球減少 Grade 2	p.Arg29Cys hom	c.-1T>C het	なし
c.1156G>T p.Glu386Ter	48	男性	大腸癌	FOLFOXIRI + α	嘔気 Grade 1 好中球減少 Grade 3	p.Arg29Cys hom	c.-1T>C hom	なし
c.1666A>C p.Ser556Arg	25	男性	大腸癌	5FU+L-OHP	嘔気 Grade 1 嘔吐 Grade 1 口腔粘膜炎 Grade 1 好中球減少 Grade 1	p.Arg29Cys hom	c.-1T>C hom	なし
c.1712C>A p.Ala571Asp	70	女性	大腸癌	5FU mono	嘔気 Grade 3 下痢 Grade 3 好中球減少 Grade 1	p.Arg29Cys het	c.-1T>C hom	なし
c.1863G>T p.Trp621Cys	72	女性	大腸癌	5FU+L-OHP	嘔気 Grade 1 好中球減少 Grade 3	p.Ile543Val het p.Arg29Cys hom p.Thr768Lys het	c.-1T>C hom	なし

伝子多型は認めなかった。p.Arg181Trp は比較的頻度の高い遺伝子多型であり、合計 14 人の患者で認められた。この遺伝子多型を持つ全例が軽度副作用群であり、この多型では重度副作用が少ない傾向を認めた。一方、p.Gln334Arg は 3 人の患者で認めたのみであったが、そのうち 2 人が重度副作用群であったことから、これを持つ患者において重度副作用が多い傾向が認められた。重度副作用を示した 2 名の患者の臨床情報および遺伝子情報を表 5 に示す。この 2 名の患者は 5FU+L-OHP を投与され、グレード 3 の好中球減少を発症した。また、この 2 人は *DPYS* p.Gln334Arg の遺伝子多型以外にも *DPYD* p.Arg29Cys, *DPYD* p.Ile543Val, *DPYS* c.-1T>C などの遺伝子多型を同時に保有していたが、これらの遺伝子多型は高頻度の良性と考えられる遺伝子多型であった。そのため、p.Gln334Arg は 5-FU 系抗腫瘍剤による重度副作用を引き起こす可能性が示唆された。

次に我々は、日本人集団におけるアレル頻度が 0.01% 未満である 7 種類の稀な *DPYD* 遺伝子多型に注目した。6 種類は *in silico* 解析で機能低下を示し (p.Ser199Asn, p.Ile245Phe, p.Thr305Lys, p.Ser556Arg, p.Ala571Asp, p.Trp621Cys), 1 つはナンセンス変異であった (p.Glu386Ter) ことから 7 種類全てが病的遺伝子多型と予想された。これら 7 種類の稀な遺伝子多型と重度副作用の関連を調べるために、稀な遺伝子多型を持つ症例 (n=7) と、稀な遺伝子多型を持たない他の全ての症例 (n=294) に分けて解析を行った。フィッシャーの正確検定を用いて検討した結果、*DPYD* 希少遺伝子多型群は、5-FU 系抗腫瘍剤関連の高毒性と有意な関連を示した (p=0.003; 表 4)。稀な *DPYD* 遺伝子多型群の 7 名の詳細情報を表 6 に示す。この 7 名の患者は他の遺伝子多型 (*DPYD* p.Arg29Cys, *DPYD* p.Met166Val, *DPYD* p.Ile543Val, *DPYD* p.Thr768Lys, *DPYS* c.-1T>C) も有していたが、これらの遺伝子多型は頻度が 1% 以上であり良性遺伝子多型と考えられた。また、*DPYD* p.Ala571Asp を持つ 1 名の患者は、5-FU 単独療法を受けたが、グレード 3 の嘔気、下痢、グレード 1 の好中球減少などの重篤な副作用を示した。

今後の展望

本研究から、*in silico* 解析で機能低下が予想される稀な *DPYD* 遺伝子多型と *DPYS* の p.Gly334Arg は、日本人癌患者の 5-FU 系抗腫瘍剤重度副作用発現に関連している可能性があることが判明した。しかし、日本人に多く認められる *UPBI* の病的遺伝子多型 p.Arg326Gln は、ヘテロ接合体では重度副作用との明確な関連を認めなかった。本研究の目的は、欧米諸国

で行われている *DPYD* 遺伝子型による 5-FU 系抗腫瘍剤治療の用量個別化を日本人癌患者において確立することであった。しかし、本研究の日本人集団では、5-FU 系抗腫瘍剤重度副作用と高い関連性を持つ特定の遺伝子多型を見つけることはできなかった。また、本研究では、比較的少数の集団にもかかわらず、アレル頻度が 0.01% 以下の 7 種類の稀な遺伝子多型が同定された。アジア人の *DPYD* 遺伝子多型に関する研究は未だ十分ではなく、今後、患者数増加により、重度副作用に関連する *DPYD* 遺伝子多型の発見につながる可能性がある。

謝 辞

本研究は、岐阜大学医学部附属病院 先端医療・臨床研究推進センターの石原琢磨先生をはじめ、藤田医科大学病院 分子遺伝学分野、総合消化器外科、臨床腫瘍科など多くの先生方のご指導・ご協力の下に遂行することができました。この場をお借りして深く感謝申し上げます。

※本稿は *Cancer Science* に掲載された、「Impact of *DPYD*, *DPYS*, and *UPBI* gene variations on severe drug-related toxicity in patients with cancer」の原著論文を紹介したものである。

文 献

- 1) Fidlerova J, Kleiblova P, Kormunda S, Novotny J, and Kleibl Z : Contribution of the β -ureidopropionase (*UPBI*) gene alterations to the development of fluoropyrimidine-related toxicity. *Pharmacol. Rep.* 2012 ; 64 : 1234 – 1242.
- 2) Jennings BA, Loke YK, Skinner J, et al : Evaluating predictive pharmacogenetic signatures of adverse events in colorectal cancer patients treated with fluoropyrimidines. *PLoS. One.* 2013 ; e78053.
- 3) Longley DB, Harkin DP, and Johnston PG : 5-fluorouracil : mechanisms of action and clinical strategies. *Nat. Rev. Cancer.* 2003 ; 3 : 330 – 338.
- 4) van Kuilenburg ABP, Meijer J, Tanck MWT, et al : Phenotypic and clinical implications of variants in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016 ; 1862 : 754 – 762.
- 5) Lunenburg CATC, Henricks LM, Guchelaar HJ, et al : Prospective *DPYD* genotyping to reduce the risk of fluoropyrimidine-induced severe tox-

- icity : Ready for prime time. *Eur. J. Cancer.* 2016 ; 54 : 40 – 48.
- 6) Wigle TJ, Tsvetkova EV, Welch SA, and Kim RB DPYD and Fluorouracil-Based Chemotherapy : Mini Review and Case Report. *Pharmaceutics.* 2019 ; 11 : 199.
- 7) Hiratsuka M, Yamashita H, Akai F, et al : Genetic polymorphisms of dihydropyrimidinase in a Japanese patient with capecitabine-induced toxicity. *PLoS. One.* 2015 ; 10 : e0124818.
- 8) Loganayagam A, Arenas Hernandez M, Corrigan A, et al : Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *Br. J. Cancer.* 2013 ; 108 : 2505 – 2515.
- 9) van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zonnenberg BA, et al : Dihydropyrimidinase deficiency and severe 5-fluorouracil toxicity. *Clin. Cancer. Res.* 2003 ; 9 : 4363 – 4367.
- 10) Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, et al : DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer : a prospective safety analysis. *Lancet. Oncol.* 2018 ; 19 : 1459 – 1467.
- 11) Kummer D, Froehlich TK, Joerger M, et al : Dihydropyrimidinase and β -ureidopropionase gene variation and severe fluoropyrimidine-related toxicity. *Pharmacogenomics.* 2015 ; 16 : 1367 – 1377.
- 12) Lu ZH, Zhang R, and Diasio RB : Purification and characterization of dihydropyrimidine dehydrogenase from human liver. *J. Biol. Chem.* 1992 ; 267 : 17102 – 17109.
- 13) Meulendijks D, Henricks LM, Sonke GS, et al : Clinical relevance of DPYD variants c.1679T>G, c.1236G>A/HapB3, and c.1601G>A as predictors of severe fluoropyrimidine-associated toxicity : a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet. Oncol.* 2015 ; 16 : 1639 – 1650.
- 14) van Kuilenburg AB, Meijer J, Maurer D, et al : Severe fluoropyrimidine toxicity due to novel and rare DPYD missense mutations, deletion and genomic amplification affecting DPD activity and mRNA splicing. *Biochim. Biophys. Acta. Mol. Basis. Dis.* 2017 ; 1863 : 721 – 730.
- 15) Hishinuma E, Narita Y, Saito S, et al : Functional Characterization of 21 Allelic Variants of Dihydropyrimidine Dehydrogenase Identified in 1070 Japanese Individuals. *Drug. Metab. Dispos.* 2018 ; 46 : 1083 – 1090.
- 16) Nagasaki M, Yasuda J, Katsuoka F, et al : Rare variant discovery by deep whole-genome sequencing of 1,070 Japanese individuals. *Nat. Commun.* 2015 ; 6 : 8018.
- 17) Hamajima N, Kouwaki M, Vreken P, et al : Dihydropyrimidinase deficiency : structural organization, chromosomal localization, and mutation analysis of the human dihydropyrimidinase gene. *Am. J. Hum. Genet.* 1998 ; 63 : 717 – 726.
- 18) Vreken P, van Kuilenburg AB, Hamajima N, et al : cDNA cloning, genomic structure and chromosomal localization of the human BUP-1 gene encoding beta-ureidopropionase. *Biochim. Biophys. Acta.* 1999 ; 1447 : 251 – 257.
- 19) Kuhara T, Ohse M, Inoue Y, and Shinka T : Five cases of beta-ureidopropionase deficiency detected by GC/MS analysis of urine metabolome. *J. Mass. Spectrom.* 2009 ; 44 : 214 – 221.
- 20) Nakajima Y, Meijer J, Dobritzsch D, et al : Dihydropyrimidinase deficiency in four East Asian patients due to novel and rare DPYS mutations affecting protein structural integrity and catalytic activity. *Mol. Genet. Metab.* 2017 ; 122 : 216 – 222.