

遺伝子多型と薬剤感受性

黒田 智, 千堂年昭*

岡山大学病院 薬剤部

Genetic polymorphisms as susceptibility factors for drug response

Satoshi Kuroda, Toshiaki Sendo*

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

医薬品の効果あるいは副作用発現に関しては個人差がある。常用量を投与しているにも関わらず効果が現れにくい患者、あるいは副作用が強く現れる患者が存在する。このような薬効発現の個人差を遺伝子変異から説明する研究分野は、ゲノム薬理学 (PGx; pharmacogenomics) と呼ばれている。ヒトゲノムプロジェクトによる遺伝子構造の同定や、遺伝子多型の解析技術の発展により近年急速に進展しており、薬効および副作用に影響を及ぼす遺伝子変異のメカニズムが次々と明らかにされている。

薬剤感受性に影響を及ぼすような多型が存在する遺伝子として数多くのもものが報告されているが、そのうち代表的な遺伝因子について薬物動態 (PK; pharmacokinetics) に関連するものと薬力学 (PD; pharmacodynamics) に関連するものに大別し、以下に説明する。

代表的な PK 関連遺伝因子

1. UGT1A1

抗がん薬イリノテカンの活性代謝物 SN-38は、肝臓でUDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1によって

グルクロン酸抱合されて胆汁排泄される。UGT1A1には遺伝子多型が知られており、UGT1A1*28あるいは*6をもつ患者ではグルクロン酸抱合能が低いため、イリノテカンの重篤な副作用である好中球減少発現の可能性が高くなる¹⁾。イリノテカンの副作用予測のためのUGT1A1遺伝子多型解析は保険収載されている遺伝子検査である。

2. CYP2C19

薬物代謝酵素のCYP2C19には遺伝子多型が知られており、特に日本人でのpoor metabolizer (PM) が15%と多いため問題となることがある。抗血小板薬クロピドグレルはCYP2C19による代謝を介するプロドラッグであるため、CYP2C19のPM患者ではクロピドグレルの効果が不十分になりやすく、患者の生命予後に影響するとの報告もある²⁾。また、CYP2C19で代謝されるオメプラゾールやボリコナゾールなどの薬剤においても遺伝子多型が問題となることがある。

3. OATP1B1

OATP1B1は肝細胞基底膜側に特異的に発現し、スタチンなどの肝細胞への取り込みに作用するSLC (solute carrier) トランスポーターである。この遺伝子SLCO1B1の変異であるSLCO1B1*15をホモ型で有する割合は、日本人で2%程度と予想されている。SLCO1B1*15のホモ型保有者ではプラバスタチンやピ

タバスタチンの血中濃度が上昇しやすいと考えられ、横紋筋融解症等との関連性も指摘されている³⁾。

代表的な PD 関連遺伝因子

1. EGFR, KRAS

上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的とした抗がん薬ゲフィチニブの適応症は「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌」である。ゲフィチニブの効果は、臨床背景因子よりEGFR 遺伝子変異の有無に大きく影響される⁴⁾ため、遺伝子検査の実施が必要である。

同じくEGFRを標的とした抗がん薬であるセツキシマブ、パニツムマブは大腸がん用に用いられるが、大腸がんで約35~40%見られるKRAS 遺伝子変異の場合は効果が期待できないことが添付文書に記載されている。KRAS 遺伝子に変異があると、EGFR に関係なく細胞増殖シグナルが出てしまうためであるが、KRAS 遺伝子変異型のみならずコドン13変異の場合は、その他の変異型と比べてセツキシマブの有効性が期待できるとの報告もある⁵⁾。

個別化医療のためのEGFR 遺伝子変異検査とKRAS 遺伝子変異検査は保険収載されている遺伝子検査である。

2. VKORC1

抗凝固薬ワルファリンの投与量の個人差を予測可能な遺伝子多型として、代謝酵素のCYP2C9と、標的の分

平成25年1月受理
 *〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1
 電話: 086-235-7640
 FAX: 086-235-7794
 E-mail: sendou@md.okayama-u.ac.jp

子 vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) の遺伝子多型が重要であるとの報告があり⁶⁾、注目されている。

3. HLA

スティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS)、中毒性表皮壊死症 (TEN) などといった重症薬疹は致死率も高く、薬物の薬理作用や標的器官とは無関係の反応であるため、予測が困難な医薬品副作用の代表ともいえる存在である。近年、このような重篤副作用の危険因子としてヒト白血球抗原 (HLA) の遺伝子マーカーが注目されている。

カルバマゼピン誘引性 SJS/TEN については、人種によって差はあるが、HLA-B*1502, HLA-B*1511, HLA-A*3101 の関与の報告がある⁷⁻⁹⁾。

その他には、アロプリノール誘引性 SJS/TEN の危険因子として HLA-B*5801¹⁰⁾、メタゾラミド誘引性 SJS/TEN の危険因子として HLA-B*5901¹¹⁾ といったように、原因薬物によって様々な HLA の遺伝子マーカーが危険因子として注目を集めている。

なお、米国や台湾では、薬剤によっては HLA の遺伝子検査が義務づけられている。

おわりに

薬剤感受性の個人差による効果不足や副作用発現を回避するための方法の一つとして、従来より血中薬物濃度モニタリング (TDM) による用法・用量の個別化・最適化が試みられてきた。1990年代には、PK だけを見てきた狭義の TDM に PD を組み合わせた PK/PD 解析の研究が進み、血中濃度が測定可能な薬剤の効果発現の個人差はかなり高精度に是正することが可能になってきた。

ゲノム薬理学から得られた知見は、TDM が実施できないような薬

剤における個別化医療実現だけでなく、TDM 実施可能な薬剤についての PK/PD パラメータの一つとして、更に最適な個別化医療に寄与することが可能になると考えられている。さらには、今まで TDM を行っていたような薬剤についても、遺伝子検査結果があれば TDM が不要になってくるような可能性も考えられる。ゲノム薬理学の今後に期待したい。

文 献

- 1) Minami H, Sai K, Saeki M, Saito Y, Ozawa S, Suzuki K, Kaniwa N, Sawada J, Hamaguchi T, Yamamoto N, Shirao K, Yamada Y, et al. : Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese : roles of UGT1A1*6 and *28. *Pharmacogenet Genomics* (2007) 17, 497-504.
- 2) Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg PG, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L : Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* (2009) 360, 363-375.
- 3) SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R : SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy - a genomewide study. *N Engl J Med* (2008) 359, 789-799.
- 4) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, Sunpaweravong P, Han B, Margono B, Ichinose Y, Nishiwaki Y, Ohe Y, et al. : Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* (2009) 361, 947-957.
- 5) De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, Lamba S, Arena S, Frattini M, Piessevaux H, Van Cutsem E, O'Callaghan CJ, et al. : Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory

metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* (2010) 304, 1812-1820.

- 6) Schwarz UI, Ritchie MD, Bradford Y, Li C, Dudek SM, Frye-Anderson A, Kim RB, Roden DM, Stein CM : Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* (2008) 358, 999-1008.
- 7) Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, Hu SL, Wu MT, Chen GS, Wong TW, Hsiao PF, Chen WH, et al. : Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* (2006) 16, 297-306.
- 8) Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, et al. : HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia* (2010) 51, 2461-2465.
- 9) Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, Ikezawa Z, Iijima M, Shiohara T, Hashimoto K, Kamatani N, Nakamura Y : Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet* (2011) 20, 1034-1041.
- 10) Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, et al. : A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J* (2013) 13, 60-69.
- 11) Kim SH, Kim M, Lee KW, Kim SH, Kang HR, Park HW, Jee YK : HLA-B*5901 is strongly associated with methazolamide-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* (2010) 11, 879-884.