特集Ⅱ

第71回日本循環器学会学術集会

2. 抗心不全薬の新たな展開——ファーマコゲノミクスと創薬

スタチン療法のファーマコゲノミクス
—冠動脈疾患治療から心不全治療へ—金沢医科大学循環制御学 かじ なみ こう じ あさ じ たか よし 梶波 康二, 浅地 孝能

タフツ大学 Ernst J Schaefer

はじめに

慢性心不全は、冠動脈硬化症と並ぶ代表的心血管病である。慢性心不全に対する治療効果が確立された薬剤として、ACE 阻害薬に代表されるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬や、 β 遮断薬があげられるが、その成績はいまだ満足できるものではなく、新たな観点からの治療法開発が求められている。

スタチンは、コレステロール生合成の律速酵素である HMG-CoA 還元酵素を拮抗的に阻害し、きわめて強力にかつ安定して血中 LDL コレステロールを低下させる。1980年代後半以降に報告された数多くの大規模臨床試験により、スタチンによるコレステロール低下療法は、単に高コレステロール血症を改善するだけでなく、冠動脈硬化症の一次および二次予防に有効な手段として確立された¹⁾。

一方、これら大規模臨床試験成績ならびに先進的な臨床および基礎研究成績から、スタチンには LDL コレステロール低下に依存しない多面的作用 (pleiotropic effects) が存在すると考えられるにいたった。血管内皮機能改善、抗炎症、抗酸化ストレスなど、数多くの作用がスタチンには認められる。さらに、これら多面的作用の総和として、スタチンは慢性心不全に対し好ましい作用を

もたらすとの仮説が提唱され、これを検証した研究成果も報告された²⁾。

解説が完了したヒトゲノム情報の臨床応用として、種々の治療的介入に対する反応性を規定する遺伝素因を探索することは容易に想像されよう。実際、薬物治療の反応性を規定する遺伝素因を探索するファーマコゲノミクス (pharmacogenomics: PGx) 研究が近年脚光を浴びており、著名な医学雑誌に相次いで総説が掲載されている^{3~9)}。LDL コレステロール低下薬としてのスタチンについていえば、投与後のコレステロール低下率には大きな個人差が存在し、また数年の観察期間中に予防できる心血管イベントは、20~30%に留まっている。よって治療効果における個人差を投与前から予知することができれば、個別化医療の実現に向けた大きな前進になる¹⁾。

本稿では、新しい心不全治療薬と期待されるスタチンの薬効規定因子を遺伝子レベルから探索する場合のモデルとして、コレステロール低下ならびに冠動脈硬化症予防におけるスタチン PGx 研究の成果を紹介し、近未来の医療として期待の高い個別化医療実現の可能性を論じてみたい。

[Key words] 個別化医療, ファーマコゲノミクス, スタチン, 心不全

肝臓を中心としたコレステロール代謝路と経口投与されたスタチンの代謝系を示した。

CHOL: cholesterol, CM: chylomicron, CM-R: chylomicron-remnant, IDL: intermediate-density lipoprotein, LDL: low-density lipoprotein, mLDL: modified low-density lipoprotein, VLDL: very low-density lipoprotein. ABCG5/G8: ATP binding cassette transporter G5/G8, CYPs: cytochrome P450 family, CYP7A1: cholesterol 7 α -hydroxylase, HMGCR: 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, LDLR: low-density lipoprotein receptor, MDR1: multidrug resistance-1 (P-glycoprotein), MTP: microsomal triglyceride transfer protein, OATPs: organic anion transporter peptide, RR: remnant receptor, NPC1L1: Niemann-Pick C1 Like 1 protein.

1. 薬動学的ターゲット (pharmacodynamic target)

る。しかし apoE を含めた従来の PGx 研究は、単一の遺伝子多型別に治療反応性を比較する手法が中心であり、人種差や対象の偏りゆえに再現性が乏しいとの批判があった。これを克服するため、異なる遺伝子座において頻度が高い複数の多型を組み合わせ薬効との連鎖を検討する手法、同一遺伝子座において複数の多型を組み合わせたハプロタイプと反応性との関係を検討する手法、また代謝系において強い関連が証明されている複数の遺伝子座における多型を組み合わせて対象を群分けする手法など、新しい解析法が導入されつつある¹¹⁾。

36

図2 二つの遺伝子座（CYP7A1 および ABCG5/G8）における共通変異と atorvastatin 10 mg に対する LDL コレステロール低下率

CYP7A1 のプロモーター多型について、野生型のホモ接合体（W）に比べ変異型のホモ接合体（Hm）では LDL コレステロール低下率が4.2%小さかった。一方、ABCG8 の D19H 変異では、変異を有する症例（V）が野生型のホモ接合体（W）よりも3.0%低下率が大きかった。両遺伝子変異を組み合わせると新たに4群に分けた場合、低下率の差は8.5%へ拡大した。（文献12より引用、改変）

が行った検討結果を示す¹²⁾。肝臓から胆汁へコレステロールを排出する経路としては、ATP binding cassette transporter G5/G8 (ABCG5/G8) による直接排出系と cholesterol 7 α -hydroxylase (CYP7A1) を介し胆汁酸へ変換後に排出する二つの系がある。ABCG5/G8 における D19H 多型は排出活性が高く、その結果肝細胞内のコレステロール合成が高まっていると予想され、スタチンによるコレステロール低下が大きい¹³⁾。一方、CYP7A1 プロモーター多型ではスタチン反応性が低下する¹⁴⁾。よってスタチン反応性に関し、ABCG5/G8 の D19H 変異 allele は +1 に、CYP7A1 プロモーター変異 allele は -1 に作用するとの仮定のもとに両遺伝子多型効果の積算により患者を群分けし、LDL コレステロール低下率

の比較を行った。

その結果、2種の遺伝子多型単独で群分けしたおのおの場合よりも、明らかに大きな群間差を見出すことができた（LDL コレステロール低下率の群間差が3.0%および4.2%から8.5%へ増大）。このように頻度の高い多型を数種類組み合わせて、群間差として絶対差10~15%（相対差30%）前後の説明が可能であれば、臨床的意義は大きいといえよう。またこのようなアプローチの発展として、メタボローム解析と網羅的遺伝子解析との融合も視野に入れる必要がある。

2. 薬物代謝学的ターゲット (pharmacokinetic target)

PGx の第二のターゲット遺伝子は、薬物代謝

表 1 CYP3A4 プロモーター多型 (A-290G) と atorvastatin に対する血清脂質の反応性

variable		AA (n=305)	AG (n=27)	GG (n=8)	P (AA+AG vs GG)
baseline	TC	272±26	269±22	269±19	n.s.
	LDLC	187±22	190±23	193±15	n.s.
	HDLC	50±11	47±10	47±6	n.s.
	TG	175±72	159±63	147±46	n.s.
after Tx	TC	199±26	190±24	203±29	n.s.
	LDLC	117±19	116±18	131±21	0.038
	HDLC	54±12	49±10	51±7	n.s.
	TG	139±59	125±53	103±38	0.083
%change	TC	-27±8	-29±9	-24±12	n.s.
	LDLC	-37±10	-38±10	-31±14	0.113
	HDLC	+8±12	+6±15	+9±16	n.s.
	TG	-16±31	-19±19	-27±24	n.s.

mean ± SD.

に関わる遺伝子群であり、検討が進んでいるのは肝臓におけるチトクローム P450 遺伝子群である。表 1 にわれわれの検討結果を示した¹⁵⁾。atorvastatin の主な代謝経路は CYP3A4 であることから、その遺伝子発現が亢進するとされるプロモーター多型と投与後の脂質変化の関係を検討した。その結果、変異を二つもつホモ接合体症例では、もたない症例あるいは一つもつ症例に比べ治療後の LDL コレステロール値が有意に高く（低下が少ない）、この遺伝子多型の効果は投与前値、年齢、BMI（肥満度）、性別とは独立したものであった。この結果は、CYP3A4 の発現量が多いとスタチンの代謝が早く、結果として作用点に到達する薬剤量が減少し、薬効が弱まるとの仮説を支持するものといえよう。

スタチンは薬剤の種類によって代謝経路が異なることが知られており、また P450 遺伝子群の多型には大きな人種差が存在することも明らかにされている。スタチン開発当初から、日本人などアジア人は欧米人の約半分の投与量で同程度のコレステロール低下率が達成されることが知られていたが、その明確な理由付けがなされてこなかった。今後の PGx 研究がその原因を明らかにしてくれるかもしれない。

心血管イベントに対する効果の規定因子

スタチン投与の最終目的が心血管イベントの初発・再発予防にあるとのコンセプトに基づき、脂質反応性に関する検討とは別に、心血管イベントの予防効果を規定する遺伝素因の探求も行われている。図 3 に炎症反応に関わる toll-like receptor 4 遺伝子多型と pravastatin 投与による心血管イベント抑制効果の関係の検討結果を示した¹⁶⁾。pravastatin が、投与例のうち本遺伝子変異をもつ症例には心血管イベントがほとんど認められなかったことから、responder 規定候補遺伝子の一つであることを示唆している。このような仮説に基づく候補遺伝子の検証は、疾患責任遺伝子を同定する際に用いられてきた reverse genetics 的な手法ともいえよう。

しかしこの分野では、異なる集団における再現性の課題に加え、連鎖が認められてもその作用機序を論理的に提示しにくいといった問題点が残されている。実例として、cholesteryl ester transfer protein (CETP) の TaqIB 多型に関する四つの報告結果を表 2 に示した^{17~20)}。対象の年齢や性別構成はもちろんであるが、人種構成も報告ごとに異なっており、結果への影響は避けられない

図3 REGRESS スタディにおける pravastatin 投与による心血管イベント抑制効果と toll-like receptor 4 (TLR4) 遺伝子多型

TLR4 遺伝子における Asp299Gly 多型に関し、変異を一つ以上有する症例を Carrier, 変異を有さない症例を Non Carrier として pravastatin 投与の有無と組み合わせて心血管イベントの抑制効果を比較した. Non Carrier では pravastatin 投与により心血管イベントリスクが 18.1% から 11.5% に低下 ($p=0.03$) したのに対し, Carrier では pravastatin 投与によりリスクは 29.6% から 2.0% へと著しく低下し ($p=0.0002$), 遺伝子型が pravastatin のイベント予防効果に有意に影響していた ($p=0.025$). (文献16より引用, 改変)

表2 スタチンの心血管病予防効果と CETP 遺伝子 TaqIB 多型の関係

Author (Year)	Study	n	outcome	p-value
Kuivenhoven (NEJM, 1998)	REGRESS	807	CAG Diameter	0.01
Freeman (EHJ, 2003)	WOSCOPS	1,606	CVD Event	n.s.
Carlquist (AHJ, 2003)	*	2,531	CVD Event	0.02
Grooth (JACC, 2004)	CARE	3,205	CVD Event	n.s.

*observational study.

重要なポイントかつ、今後の検討課題である。ただし、スタチン治療の最終目標が心血管イベントの抑制にあるとすると、コレステロール低下率という間接指標のみならず、疾患予防という最終エンドポイントに対する研究の価値は高い。

新しい分野への応用

スタチン治療に特徴的で、かつ重篤な有害事象に発展しうる筋障害の遺伝素因探索²¹⁾や、冠動脈疾患予防における費用対効果を考慮した研究成果²²⁾も報告されている。このような薬剤反応性を規定する遺伝素因は、歴史的に淘汰されること

なく今日にいたっていると推測されることから、疾患感受性遺伝子の探索よりも実効的な成果をもたらしてくれるものと期待が大きい¹⁰⁾。

今後の展望

スタチンのPGxが臨床的に有用であることのエビデンスを確立するには、以下の二つの段階を経なければならない⁴⁾。①まずランダム化した前向き臨床研究を対象としたpost-hoc解析を積み重ね、有用性が期待できる遺伝素因を選別する、②PGx専用の前向き臨床研究を行い、選別した遺伝子素因の情報がアウトカム（血清脂質や心血管イベントの抑制効果）の向上につながることを立証する、である。現在われわれは第一の段階を手探りで進んでいるにすぎないが、頻度が高くかつ長期の治療を要する心血管疾患治療が能率的なものとなるための突破口として、PGxは期待の大きい研究分野である。その実現には、臨床医学、臨床遺伝学、さらには薬学にまたがる新たな集学的研究体制が不可欠であろう。

おわりに

高コレステロール血症および冠動脈硬化症の治療薬であるスタチンの有効性を規定する遺伝素因の探索を目指すPGxについて、従来の知見と今後の課題について概説した。これらの知見が生かされると同時に、日本人における独自の知見が蓄積され、心不全治療におけるスタチンの反応性を規定する遺伝素因が明らかにされることを期待したい。

文 献

- 1) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 720-732
- 2) van der Harst P, Voors AA, van Gilst WH et al: Statins in the treatment of chronic heart failure: a systematic review. *PLoS Med* 2006; **3**: e333
- 3) Evans WE, McLeod HL: Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; **348**: 538-549
- 4) Evans WE, Relling MV: Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004; **429**: 464-468
- 5) Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmoller J: Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations—ready for clinical practice? *Nature Rev Drug Discov* 2005; **4**: 639-647
- 6) Wilke RA, Reif DM, Moore JH: Combinational pharmacogenetics. *Nature Rev Drug Discov* 2005; **4**: 911-918
- 7) Wilkinson GR: Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; **352**: 2211-2221
- 8) Ginsburg GS, Konstance RP, Allsbrook JS et al: Implications of pharmacogenomics for drug development and clinical practice. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 2331-2336
- 9) Roden DM, Altman RB, Benowitz NL et al: Pharmacogenomics: challenges and opportunities. *Ann Intern Med* 2006; **145**: 749-757
- 10) Kajinami K, Okabayashi M, Sato R et al: Statin pharmacogenomics: what have we learned, and what remains unanswered? *Curr Opin Lipidol* 2005; **16**: 606-613
- 11) Kajinami K, Takekoshi N, Brousseau ME et al: Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. *Atherosclerosis* 2004; **177**: 219-234
- 12) Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM et al: Interactions between common genetic polymorphisms in ABCG5/G8 and CYP7A1 on LDL cholesterol-lowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis* 2004; **175**: 287-293
- 13) Kajinami K, Brousseau ME, Nartsupha C et al: ATP binding cassette transporter G5 and G8 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin. *J Lipid Res* 2004; **45**: 653-656
- 14) Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM et al: A promoter polymorphism in cholesterol 7 α -hydroxylase interacts with apolipoprotein E genotype in the LDL-lowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis* 2005; **180**: 407-415
- 15) Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM et al: CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary

- hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004; **93**: 104–107
- 16) Boekholdt SM, Agema WR, Peters RJ et al: Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events. Circulation 2003; **107**: 2416–2421
 - 17) Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH et al: The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis: the Regression Growth Evaluation Statin Study Group. N Engl J Med 1998; **338**: 86–93
 - 18) Freeman DJ, Samani NJ, Wilson V et al: A polymorphism of the cholesteryl ester transfer protein gene predicts cardiovascular events in non-smokers in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Eur Heart J 2003; **24**: 1833–1842
 - 19) Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD et al: The cholesteryl ester transfer protein Taq1B gene polymorphism predicts clinical benefit of statin therapy in patients with significant coronary artery disease. Am Heart J 2003; **146**: 1007–1014
 - 20) de Grooth GJ, Zerba KE, Huang SP et al: The cholesteryl ester transfer protein (CETP) TaqIB polymorphism in the cholesterol and recurrent events study: no interaction with the response to pravastatin therapy and no effects on cardiovascular outcome: a prospective analysis of the CETP TaqIB polymorphism on cardiovascular outcome and interaction with cholesterol-lowering therapy. J Am Coll Cardiol 2004; **43**: 854–857
 - 21) Ishikawa C, Ozaki H, Nakajima T et al: A frameshift variant of CYP2C8 was identified in a patient who suffered from rhabdomyolysis after administration of cerivastatin. J Hum Genet 2004; **49**: 582–585
 - 22) Maitland-van der Zee AH, Klungel OH, Stricker BH et al: Pharmacoeconomic evaluation of testing for angiotensin-converting enzyme genotype before starting beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in men. Pharmacogenetics 2004; **14**: 53–60

用 語 解 説

胸郭インピーダンス

胸郭に微弱な電流を流して抵抗を測定する生体計測の一種。循環器領域では、体幹部の血流量や心拍出量と相関するため、これらの推定に用いて心臓リハビリや手術管理に使われるほか、ペースメーカーに搭載して体動時の心拍応答（rate-response 機能）に用いられてきた。これらは秒から分単位の短時間で計測した値をもとに行うものであるが、最近

では、もっと長い時間間隔（日オーダー）での変化をみることで肺うっ血の診断、心不全の予測にも利用される。埋め込み型除細動器や両室ペースメーカーに搭載され、心不全管理に役立てることができる。他の分野では分時換気量を推定して睡眠時無呼吸の診断に利用したり、呼吸管理に役立てる場合もある。

（京都府立医科大学循環器内科 ^{しらやまたけ し} 白山武司）