第 17 回 日本臨床薬理学会 1996 年 11 月 1～2 日 東京・京王プラザホテル

CYP2C19 遺伝的多型と S-メフェニトイン代謝多型の関係

久保田 隆 廣^{*1} 千葉 寛^{*2}
石 崎 高 志^{*3}

目的

CYP2C19 の薬理遺伝的多型は S-メフェニトインタイプともよばれ、欧米人に比し東洋人に欠損者、つまり poor metabolizer (PM: 18-23%) がはるかに多く存在する¹⁾。CYP2C19 により代謝される薬物としては、ジアゼパム²⁾、イミプラミン³⁾、オメプラゾール⁴⁾ など臨床的に重要な薬物が知られており、これら薬物治療の際、PM の頻度が高い本邦において考慮すべき点であろう。また、新薬開発においても、遺伝的多型の薬物代謝への影響を評価することは、上記の理由から極めて重要と考えられる。

これまで CYP2C19 の遺伝的多型解析は、フェノタイプ¹⁾ 法が用いられてきた。この手法はそれぞれの薬物についての詳細な動態パラメーターが得られるなど利点が多い。しかし、当然のことながら経口投与を必要とし、また、服用の際の時間的拘束をうけるなど煩雑な部分もある。一方、最近になって CYP2C19 の exon 4 (m2) と exon 5 (m1) 点突然変異を解析するジェノタイプ⁵⁾ 法が報告された。de Morais ら⁵⁾ によると、日本人においては、m1、m2 の遺伝子解析を行うことで PM の 100% が説明できると報告している。ジェノタイプ法は、

個々の遺伝子解析に必要となる血液等のサンプリングが可能であれば、時間的拘束をうけることもなく、多人数の解析も容易である。

そこで今回、我々は CYP2C19 のジェノタイプ法を確立し、日本人におけるその遺伝的多型の出現頻度を調べるとともに S-メフェニトインの代謝多型 (フェノタイプ) 解析を行い、相関関係を検討した。

方法

- (1) 対象： 健康人 186 名を対象に行った。
- (2) ジェノタイプ： 血液より抽出した DNA を用い、CYP2C19 野生型 (wt)、2 か所の点突然変異 (m1、m2) の解析を de Morais ら⁵⁾ の方法を一部修正⁶⁾ し、PCR-RFLP 法を用いて行った。制限酵素処理には m1、m2 に対してそれぞれ Msp I、Bam HI を使用した。
- (3) フェノタイプ： (2) における 186 名

Tab.1 Genotype analysis of 186 Japanese subjects with respect to the CYP2C19 gene

Genotype*	No. of subjects	% of subjects
wt/wt	65	34.9
wt/m1	63	33.9
wt/m2	23	12.4
m1/m2	20	10.8
m1/m1	12	6.4
m2/m2	3	1.6

* wt, wild-type; m1, CYP2C19 mutation in exon 5; m2, CYP2C19 mutation in exon 4.

^{*1} エスアールエル遺伝子・染色体解析センター
〒192 八王子市小宮町 51

^{*2} 千葉大学薬学部

^{*3} 国立国際医療センター研究所臨床薬理

Tab.2 Genotype analysis of 46 Japanese subjects with respect to the CYP2C19 gene who were phenotyped with racemic mephenytoin.

Genotype*	No. of extensive metabolizers	No. of poor metabolizers†	Urinary 4'-hydroxymephenytoin (% dose)‡
wt/wt	23	0	34.44 ± 7.08
wt/m1	11	0	32.78 ± 5.41
wt/m2	5	0	34.39 ± 5.03
m1/m2	0	4	1.13 ± 0.69
m1/m1	0	2	0.65, 1.86
m2/m2	0	1	1.15

* Same as given in the footnote of Tab.1.

† Individuals were phenotyped by using the postdose 8-hour urinary excretion of 4'-hydroxymephenytoin on a molar basis relative to the 100-mg racemic dose of mephenytoin.

‡ Mean ± SD in the cases of more than 4 individuals included. Otherwise, the individual values are listed.

のうち 46 名を対象に 100 mg ラセミ型メフェニトインを単回経口投与した後、8 時間尿中代謝物 (4'-ヒドロキシメフェニトイン) を定量することにより調べた。投与量に対して排泄された代謝物のモル濃度の割合 (%) の常用対数が、0.3 未満の人を PM、それ以外の人を extensive metabolizer (EM) とした。

結果 および 考察

ジェノタイプされた 186 名の各遺伝型頻度は wt/wt: 34.9%, wt/m1: 33.9%, wt/m2: 12.4%, m1/m2: 10.8%, m1/m1: 6.4%, そして m2/m2: 1.6% であった (Tab.1)。このように、日本人において多くの割合をしめる遺伝型は、CYP2C19 wt と m1 または m2 とのヘテロ接合体 (46.3%) であることが判った。

また、フェノタイプされた 46 名のうち PM と判定された 7 名のジェノタイプは、変異型 (m1/m1: 2 名、m2/m2: 1 名)、もしくは exon 4, exon 5 双方ともにヘテロ接合体

(m1/m2: 4 名) であった。一方、EM と判定された 39 名のそれは、野性型 (wt/wt: 23 名)、もしくは exon 4, exon 5 のいずれかがヘテロ接合体 (wt/m1: 11 名、wt/m2: 5 名) であった (Tab.2)。m1/m1, m2/m2、および m1/m2 の遺伝型が PM であることから、CYP2C19 において、今回解析した日本人の PM の出現頻度は 18.8% であることが判った。

結論

日本人の CYP2C19 の薬理遺伝的多型は以下のように結論される。m1 と m2 の出現頻度は、それぞれ 0.29、0.13 であり、m1 の出現頻度は、m2 の 2.2 倍である。また、ジェノタイプとフェノタイプが一致したことから、ジェノタイプは CYP2C19 で代謝される薬物の PM、EM の臨床的スクリーニングに有用な方法と考えられる。

文献

- 1) Y. Horai, M. Nakano, T. Ishizaki, K. Ishikawa, H-H. Zhou, B-J. Zhou, C-L. Liao, and L-M. Zhang., Clin.Pharmacol.Ther., 46 (1989) 198.
- 2) D-R. Sohn, M. Kusaka, T. Ishizaki, S-G. Shin, I-J. Jang, K. Chiba., Clin.Pharmacol.Ther., 52 (1992) 160.
- 3) E. Koyama, D-R. Sohn, S-G. Shin, K. Chiba, J-G. Shin, and Y-H. Kim., J.Pharmacol.Exp.Ther., 271 (1994) 860.
- 4) I. Ieiri, T. Kubota, A. Urae, M. Kimura, Y. Wada, K. Mamiya, S. Yoshioka, S. Irie, T. Amamoto, K. Nakamura, S. Nakano, and S. Higuchi., Clin.Pharmacol.Ther., 59 (1996) 647.
- 5) SMF. de Moraes, G-R. Wilkinson, J. Blaisdell, K. Nakamura, U-A. Mayer, and J-A. Goldstein., Mol.Pharmacol., 46 (1994) 594.
- 6) T. Kubota, K. Chiba, and T. Ishizaki., Clin.Pharmacol.Ther., (1996) in press.