〈抄録〉 第 21 回 日本臨床薬理学会年会 2000 年 9 月 28～29 日 札幌

アドレナリン β_2 受容体遺伝子多型と薬物反応性の変化喜 多 知 子* 榎 本 博 雄* 西 口 工 司*
栄 田 敏 之* 奥 村 勝 彦*

【背景および目的】

気管支喘息患者に対するアドレナリン β_2 刺激薬（以下、 β_2 刺激薬）による治療において、 β_2 刺激薬長期連用に伴う有効性の減弱と投与量の増加が問題とされている¹⁾。アドレナリン β_2 受容体（以下、 β_2 受容体）にはアミノ酸変異を伴う 4 種類の遺伝子多型 (Arg16→Gly, Gln27→Glu, Val34→Met, Thr164→Ile) が存在することが報告されており²⁾、*in vitro* タンパク発現系での検討から、16 位アミノ酸変異 (Arg16→Gly) を伴う変異遺伝子 (Gly16) における down regulation の亢進が示唆されている^{2,3)}。従って、この遺伝子の変異と β_2 刺激薬長期投与による効果減弱との関連が予想されるものの、関連性を示したヒトでの報告は実質的にない。そこで本研究では、124 名の日本人について β_2 受容体遺伝子解析を行い、さらには、10 名の健常者において β_2 刺激薬投与試験を行い、 β_2 受容体遺伝子多型と薬物反応性との関連について検討した。

【方法】

健常者及び喘息患者からなる 124 名の日本人に

ついて遺伝子解析を実施した。血液或いは口腔粘膜よりゲノム DNA を抽出した後、PCR-RFLP 法にて 16 位、27 位、164 位の変異遺伝子を検出し、 β_2 受容体の遺伝子型を判定した。

10 名の健常者に対して、塩酸プロカテロール（メプチン®錠）50 μ g の 1 日 1 回、5 日間の反復経口投与を行い、投与前と最終投与 24 時間後に血液を採取した。分離採取した末梢血単球（ 1×10^5 cells）に、一定量の塩酸プロカテロールを、0.1～1000 ng/ml の 5 段階の濃度となるように添加し、37°C、20 分間の incubation 後、EIA 法にて単球内 cAMP 濃度を測定した。なお、遺伝子解析或いは薬物投与試験を行うにあたり、被験者全員から書面による同意を得た。

【結果】

β_2 受容体遺伝子型の判定は、血液、口腔粘膜いずれの検体を用いても可能であった。また、日本人 124 名における β_2 受容体の各遺伝子型頻度は、健常者と喘息患者とで差が無く、Gly16 変異遺伝子の頻度は、52.4%と過半数を占めていたが、その他の変異遺伝子の頻度は極わずかであった。

次に、塩酸プロカテロール反復経口投与後の単球内 cAMP 濃度（塩酸プロカテロール 1000 ng/ml 添

* 神戸大学医学部附属病院薬剤部
〒 650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2

Figure 1 末梢血単球内 cAMP 濃度変化に及ぼす塩酸プロカテロール連続投与の影響

加時)は、Gly16 をホモ或いはヘテロで有する被験者 (GlyGly16、ArgGly16) において、各々投与前の 65.7 ± 6.3 (mean $\pm$ SD) %、 76.8 ± 9.7 % まで低下しており、ArgArg16 (86.7 ± 8.8 %) に比べ低下の程度が大きく、 β_2 刺激薬に対する反応性の低下がより顕著であることが示された (Figure 1)。

【考察】

薬物代謝酵素や薬物受容体をコードする様々な遺伝子に多型が存在することが知られており、薬物体内動態や薬物反応性が遺伝子型に依存すると言われている。既に我々は、薬物代謝酵素である N-アセチル転移酵素及び CYP2C19 について、遺伝子型と、薬物体内動態もしくは治療効果との関連性について報告してきた^{4,5)}。

今回、健常者投与試験の結果から、Gly16 変異遺伝子をもつ患者では、変異遺伝子をもたない患者と比較して、 β_2 刺激薬の連用による反応性の低下が起りやすく、過量投与に伴う副作用を誘引しやすいことが推察された。本検討より、薬物受容体の遺伝子解析を利用して患者個々に応じた投与設計を行う妥当性と必要性が示された。

【参考文献】

- 1) Lipworth B.J. : Airway subsensitivity with long-acting β_2 -agonists: is there cause for concern? *Drug Safety*, **16**:295-308 (1997).
- 2) Reihnsaus E., Innis M., MacIntyre N., et al. : Mutations in the gene encoding for the β_2 -adrenergic receptor in normal and asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **8**:334-339 (1993).
- 3) Green S.A., Turki J., Bejarano P., et al. : Influence of β_2 -adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human airway smooth muscle cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **13**:25-33 (1995).
- 4) Okumura K., Kita T., Chikazawa S., et al. : Genotyping of N-acetylation polymorphisms and correlation with procainamide metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **61**: 509-517 (1997).
- 5) Tanigawara Y., Aoyama N., Kita T., et al. : CYP2C19 genotype-related efficacy of omeprazole for the treatment of *H. pylori* infection. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **66**: 528-534 (1999).