ファーマコゲノミクス (PGx) 情報を利用した個別化薬物療法の展開

平 塚 真 弘*

¹ 東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野

(受付 2014 年 2 月 10 日, 受理 2014 年 4 月 15 日)

SUMMARY

Drug responses and adverse side effects widely vary among individuals. Researchers have focused on genetic polymorphisms that encode drug-metabolizing enzymes, drug transporters, and drug receptors, as the chief causes of the variations in drug responses. Personalized drug therapy involves analysis of genetic polymorphisms associated with drug responses before drug administration and selection of drugs and doses according to the individual genetic background. Establishment of personalized drug therapy is expected to contribute to medical economy through avoidance of wasteful drug administration. Regarding the many genes involved in drug responses, to date, the application of patient genetic information to personalized drug therapy has been achieved at the practical level. Information on pharmacogenomics will be critical in medical practice in the near future. In this review, we summarize the recent information on genetic polymorphisms involved in drug metabolism, responses, and adverse drug reaction.

Key words: pharmacogenomics, genetic polymorphism, single nucleotide polymorphism, personalized drug therapy

はじめに

ファーマコゲノミクス (Pharmacogenomics; PGx) は、薬の作用 (効果や副作用) とゲノム (特に遺伝子多型) 情報を結びつけることにより、特定の患者における薬剤反応性に関連する要因を見出そうとする研究分野である。個々の患者における薬効や副作用発現のリスクを投与開始前に予測することができれば、より効果的で安全な薬物療法の提供、すなわち個別化薬物療法が可能となる。近年、薬剤反応性を予測するために、SNP (Single Nucleotide Polymorphism) などの遺伝子多型をゲノムバイオマーカーとして臨床応用しようとする試みが世界的に始まっている。米国食品医薬品局 (FDA) は「Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels」の中で、CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, DPD, TPMT, UGT1A1 などが薬剤反応性と遺伝子多型との強い関連性を示し、投与前の遺伝子多型診断が望ましいゲノムバイオマーカーを定義している。ここでは、PGx 解析と個別化薬物療法に関する様々な知見を紹介する。

Cytochrome P450

薬物の代謝には多くの酵素が関わっているが、基質となる医薬品の数が多いという点で Cytochrome P450 (CYP, P450) が最も重要な薬物代謝酵素と言える。CYP は多数の分子種からなるスーパーファミリーを形成しており、ヒトの薬物代謝に関わるものだけでも 20 種類近くが存在する。これらの中で医薬品の代謝に重要な役割を果たしている分子種は CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2B6, CYP1A2 であり、CYP による医薬品代謝の 90% 以上に寄与している。

これらの分子種は前述したように遺伝子多型を示すことが知られている¹⁾。CYP の表現型は正常な代謝能を示す Extensive Metabolizer (EM) と低い代謝能を示す Poor Metabolizer (PM) に大別される。PM は活性低下を伴うバリエーションアレルを双方の対立遺伝子に持ち、常染色体劣性遺伝する。さらに PM と EM の中間の代謝能を示す Intermediate Metabolizer (IM) と、EM よりも著しく高い代謝能を示す Ultrarapid Metabolizer (UM) に分類されている。

Pharmacogenomics in Personalized Drug Therapy
Masahiro Hiratsuka

Laboratory of Pharmacotherapy of Life-Style Related Diseases, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

* Corresponding author: Masahiro Hiratsuka; Laboratory of Pharmacotherapy of Life-Style Related Diseases, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, 6-3 Aoba Aramaki Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan

E-mail: mhira@m.tohoku.ac.jp

第 64 回日本電気泳動学会総会・教育講演

表 1. 薬剤反応性に影響する薬物代謝酵素遺伝子

薬物代謝酵素 遺伝子	代表的な基質薬物	影響
<i>CYP2C9</i>	ワルファリン	PM はクリアランス低下
<i>CYP2C19</i>	オメプラゾール	PM は強い薬効
<i>CYP2D6</i>	タモキシフェン	PM は効果低下
<i>DPYD</i>	5-FU	PM は副作用発現上昇
<i>TPMT</i>	メルカプトプリン	PM は副作用発現上昇
<i>UGT1A1</i>	イリノテカン	PM は副作用発現上昇

CYP2D6

PM の頻度には人種差が存在し、CYP2D6 の場合、白人種の 7% 程度がこの酵素活性をほとんど持たない PM であり、日本人を含むモンゴル人種における CYP2D6 の PM の頻度は 1% 以下である。PM では種々の薬物の代謝が遅延しており、同じ量の薬物が投与されても、通常より高い血漿中濃度が長時間続くため、副作用が出やすくなる。CYP2D6 の遺伝子型は現在までに 100 種以上が報告されているが、これらのバリエーションのうち、白人種の PM の主要な原因となる遺伝子型は、*CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5* である。これら 3 種のバリエーションにより白人種の PM の 90% 以上が説明可能とされている。また、CYP2D6 の代謝能が低下するが PM ほどではない IM の原因となる遺伝子型 (*CYP2D6*10*) の存在も明らかにされている。この遺伝子型は日本人や中国人にきわめて多い。近年、乳がん治療薬タモキシフェンの薬剤感受性と CYP2D6 遺伝子多型に関する研究報告が相次いでいる。

タモキシフェンは、エストロゲン受容体陽性の乳がん患者に対して、手術後のホルモン補助療法に用いられる。特に、閉経前の乳がん患者においては、第一選択薬として投与される。タモキシフェンは主に CYP3A4/CYP3A5 及び CYP2D6 によって代謝され、タモキシフェンより抗エストロゲン効果が 30 ~ 100 倍強い 4-水酸化タモキシフェンとエンドキシフェンに変換される。エンドキシフェンは 4-水酸化タモキシフェンに比べ、血中濃度が約 10 倍高く、エンドキシフェンが抗エストロゲン作用の中心をなすと考えられている^{2,3)}。Goetz らにより、CYP2D6 の PM (*CYP2D6*4*/**4*) 患者では EM に比べ、タモキシフェン投与後の無再発期間が有意に短く、無再発生存率も低いことが報告された⁴⁾。また、日本人乳がん患者 67 人のうち、*CYP2D6*10*/**10* を有する患者では無再発生存率が CYP2D6 野生型の患者と比較して低かった (ハザード比 = 10.04, 95% CI = 1.17-86.24, $p=0.036$)⁵⁾。さらに、韓国人のタモキシフェン服用患者 202 人中、*CYP2D6*10*/**10* を有する患者においては、CYP2D6 野生型の患者に比べエンドキシフェンの血中濃度が低く、無再発期間が有意に短かった (5.0 vs. 21.8 ヶ月 $p=0.0032$)⁶⁾。

したがって、*CYP2D6*10*/**10* の乳がん患者では、血中エンドキシフェン濃度が低くなり、十分な治療効果が得られていない可能性がある。また、これまで *CYP2D6*10* アレルは IM 型のバリエーションアレルと考えられてきたが、基質薬物の種類によっては PM 型アレルに近い無活性となることが予想される。

CYP2C9

CYP2C9 は抗てんかん薬フェニトインや抗凝固薬ワルファリンの代謝反応を触媒している。現在までに報告されている CYP2C9 のバリエーションアレルは 50 種以上にのぼる。その中でも *CYP2C9*3* は COS 細胞及び酵母を用いた発現系、あるいは遺伝子型が同定された健康人及び患者を対象とした *in vivo* 試験により活性の低下が確認されている。例えば、*CYP2C9*3* アレルをヘテロ接合体で有する患者 (*CYP2C9*1*/**3*) では (S)-ワルファリンの経口クリアランスは 1/2 以下まで減少し、さらに、*CYP2C9*3* アレルをホモ接合体で有する患者ではクリアランスは 1/10 以下まで減少した⁷⁾。最近では、CYP2C9 の遺伝子多型のみならず、ワルファリン反応性の個人差に関係する Vitamin K Epoxide Reductase Complex Subunit1 (VKORC1) や CYP4F2 の遺伝子多型も報告されており⁸⁾、遺伝子診断の臨床的意義が注目されている。

CYP2C19

CYP2C19 は抗てんかん薬メフェニトインの S-水酸化反応を触媒する酵素であり、その他にも消化性潰瘍治療薬オメプラゾールの代謝反応も触媒している。CYP2C19 の日本人における PM の頻度は約 20% であり、白人種では約 3% である。CYP2C19 のバリエーションアレルは現在までに 34 種見いだされているが、日本人の場合、*CYP2C19*2* と *CYP2C19*3* の 2 つのバリエーションアレルで PM のほぼ 100% を説明することができる。オメプラゾールを内服した際の血中のオメプラゾール濃度は CYP2C19 の遺伝子型別に有意に異なり、PM の内服 10 時間後の血中濃度が EM のピーク値に匹敵している。また、24 時間の薬物血中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve; AUC) で比較すると、EM と PM では約 8 倍の違いが認められると報告されている⁹⁾。

Cytochrome P450 以外の薬物代謝酵素

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

DPD は抗がん剤である 5-FU 代謝の律速酵素であり、投与された 5-FU の 85% 以上が DPD で代謝されることが知られている。DPD をコードする遺伝子は *DPYD* と呼ばれ、バリエーションアレルは現在まで 13 種類見いだされている。特に DPD 活性の低下に影響を及ぼすバリエーションは、スプラ

インジグ認識部位の SNP を有する *DPYD**2 であることが報告されている¹⁰⁾。DPD 活性の低い患者に 5-FU を投与することにより白血球減少、口内炎、下痢、嘔気嘔吐、小脳障害などの副作用発現率が增大することが知られている。日本人集団で *DPYD**2 アレルは極めて希であるため、*DPYD* の遺伝子多型解析のみで 5-FU の副作用予測をするのは現時点で困難である。

Thiopurine S-methyltransferase (TPMT)

TPMT はチオプリン系薬物をメチル化により代謝的不活化する酵素である。そのため TPMT の酵素活性は細胞毒性を決定する重要な因子となる。1980 年代、TPMT 酵素活性には著しい個人差が存在することが報告された¹¹⁾。赤血球中の TPMT 酵素活性は白人種の 0.3% で PM, 10% で IM, 90% が EM という 3 峰性の分布を取ることから、この酵素活性の個人差は TPMT 酵素活性を欠損あるいは著しく低下させる TPMT 遺伝子多型のホモ接合体、ヘテロ接合体及び野生型ホモ接合体にそれぞれ対応することが考えられてきた。それらの遺伝子多型は、これまでに *TPMT**1 ~ *36 (*1 は野生型) が報告されている (2014 年 2 月現在)。PM 及び IM の 80% 以上からは *TPMT**2 (238G>C), *TPMT**3A (238G>C 及び 460G>A), *TPMT**3B (460G>A) 及び *TPMT**3C (719G>A) といったバリエーションアレルが検出されている。Relling らの報告によると¹²⁾、6-メルカプトプリン投与患者において、TPMT 活性欠損アレルをホモ接合体で有する場合、副作用による投与量減量発生確率は 100%、ヘテロ接合体では約 35%、野生型ホモ接合体では約 7% にとどまった。また、白人種において *TPMT**3A は 4.5% と、比較的頻度が高いことが報告されている¹³⁾。しかしながら、上述の 3 種類のアレルを持たない患者においても副作用が発現する点やアジア系人種ではこれらのアレル頻度は 1% 程度であるという点などから¹⁴⁾、チオプリン系薬物の副作用発現にはこれら以外のアレルの関与や他のチオプリン系薬物代謝酵素の関連も示唆されている。

N-Acetyltransferase 2 (NAT2)

結核治療薬イソニアジドの N-アセチル化能の個人差は、N-acetyltransferase 2 (NAT2) 遺伝子の多型性によって起こることが以前から報告されていた。NAT2 はアセチル化活性により Rapid Acetylator (RA), Intermediate Acetylator (IA), Slow Acetylator (SA) に分類される。SA の頻度は白人種では約 50% であるのに対して、日本人では約 10% である。現在 10 種類以上のバリエーションアレルが見いだされているが、日本人では *NAT2**4 (野生型アレル) 以外の 3 種類のバリエーションアレル (*NAT2**5, *NAT2**6, *NAT2**7) でほぼ 100% の SA を説明できる。

我々のグループは以前にリファンピシンの併用のない日

本人イソニアジド投与患者 (102 人) に対し、NAT2 の遺伝子診断を行った¹⁵⁾。その結果、副作用を発現していたのは 6 人であり、特に NAT2 の SA 遺伝子型を有する患者では 83.3% に副作用が認められたことを明らかにした。副作用は悪心・嘔吐、発熱、視力障害、末梢神経障害と多岐にわたっていたが、それらの患者についてはイソニアジドの投与を中止あるいは減量することで副作用が消失あるいは減弱させることができた。

UDP-glucuronosyl transferase 1A1 (UGT1A1)

抗がん剤であるイリノテカン[®]は肝臓内のカルボキシルエステラーゼによって、活性代謝物である SN-38 に変換され、その後 UGT1A1 によって、グルクロン酸抱合を受け、主に胆汁中から排泄される。UGT1A1 プロモーター領域の TATA box は野生型では 6 回 TA 繰り返し配列であるが、7 回繰り返し *UGT1A1**28 アレルが酵素タンパク質の発現量低下をもたらす結果として下痢や骨髄抑制の副作用発現リスクが上昇することが示されている¹⁶⁾。*UGT1A1**28 アレルの頻度は、欧米人やアフリカ人 (0.35–0.45) に比べ、日本人では若干低い (0.10–0.13)。しかしながら、アジア人に高頻度で見られる *UGT1A1**6 アレルなどもイリノテカンによる副作用発現と関連性があることが報告されているため¹⁷⁾、日本人での UGT1A1 遺伝子多型診断の臨床的意義は大きい。

おわりに

実際のところ、日本国内で PGx 情報を利用した個別化薬物療法の臨床応用はどの程度進んでいるのであろうか？少なくとも、イリノテカンに関しては 2008 年に添付文書の改訂が行われ、その後、UGT1A1 の遺伝子多型診断薬が保険適用になり、多くの病院で PGx 情報による個別化薬物療法が走り始めている。しかしながら、それ以外の遺伝子に関しては、研究レベルの域を脱していないのが現状である。臨床応用が進んでいない原因は様々考えられ、前向き臨床試験のエビデンスが不足していることが代表であろう。また、我々の経験から、病院内で遺伝子多型解析及び処方設計支援部門を恒常的に維持するための予算とその人材確保の困難さが、PGx の臨床応用を停滞させている原因の一つと考えている。特に PGx に精通した医療スタッフはまだ少なく、今後の人材育成は重要である。

文 献

- 1) Hiratsuka M, Sasaki T, Mizugaki M. Genetic testing for pharmacogenetics and its clinical application in drug therapy. Clin Chim Acta. 2006;363:177–186.
- 2) Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor

- paroxetine. J Natl Cancer Inst. 2003;95:1758–1764.
- 3) Jin Y, Desta Z, Stearns V, *et al.* CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. J Natl Cancer Inst. 2005; 97:30–39.
- 4) Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, *et al.* The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. Breast Cancer Res Treat. 2007;101:113–121.
- 5) Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M, *et al.* Impact of CYP2D6*10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. Cancer Sci. 2008;99: 995–999.
- 6) Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, *et al.* Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2007;25:3837–3845.
- 7) Takahashi H, Kashima T, Nomoto S, *et al.* Comparisons between in-vitro and in-vivo metabolism of (S)-warfarin: catalytic activities of cDNA-expressed CYP2C9, its Leu359 variant and their mixture versus unbound clearance in patients with the corresponding CYP2C9 genotypes. Pharmacogenetics. 1998;8:365–373.
- 8) Wadelius M, Chen LY, Lindh JD, *et al.* The largest prospective warfarin-treated cohort supports genetic forecasting. Blood. 2009;113:784–792.
- 9) Ieiri I, Kubota T, Urae A, *et al.* Pharmacokinetics of omeprazole (a substrate of CYP2C19) and comparison with two mutant alleles, CYP2C19m1 in exon 5 and CYP2C19m2 in exon 4, in Japanese subjects. Clin Pharmacol Ther. 1996;59:647–653.
- 10) Wei X, McLeod HL, McMurrough J, *et al.* Molecular basis of the human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and 5-fluorouracil toxicity. J Clin Invest. 1996;98:610–615.
- 11) Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. Am J Hum Genet. 1980;32:651–662.
- 12) Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, *et al.* Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. J Natl Cancer Inst. 1999; 91:2001–2008.
- 13) Schaeffeler E, Zanger UM, Eichelbaum M, *et al.* Highly multiplexed genotyping of thiopurine s-methyltransferase variants using MALD-TOF mass spectrometry: reliable genotyping in different ethnic groups. Clin Chem. 2008; 54:1637–1647.
- 14) Hiratsuka M, Inoue T, Omori F, *et al.* Genetic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism in a Japanese population. Mutat Res Fundam Mol Mech Mutagen. 2000; 448:91–95.
- 15) Hiratsuka M, Kishikawa Y, Takekuma Y, *et al.* Genotyping of the N-acetyltransferase2 polymorphism in the prediction of adverse drug reactions to isoniazid in Japanese patients. Drug Metab Pharmacokinet. 2002;17:357–362.
- 16) Ando Y, Saka H, Ando M, *et al.* Polymorphisms of UDP-glucuronosyltransferase gene and irinotecan toxicity: a pharmacogenetic analysis. Cancer Res. 2000;60:6921–6926.
- 17) Minami H, Sai K, Saeki M, *et al.* Irinotecan pharmacokinetics/ pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of UGT1A1*6 and *28. Pharmacogenet Genomics. 2007;17:497–504.