人種間の違いと人種内の違い—体内動態，薬効における遺伝子多型—

家入 一郎,* 樋口 駿

Pharmacogenomics: Inter-ethnic and Intra-ethnic Differences in Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profiles of Clinically Relevant Drugs

Ichiro IEIRI* and Shun HIGUCHI

Department of Clinical Pharmacokinetics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, 3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

(Received October 10, 2008)

Intra- and inter-ethnic differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of clinically relevant drugs are important issues not only for scenes of appropriate drug use in clinical settings but also for those of the drug development. Pharmacogenomics is extremely useful for understanding these racial differences. In this presentation, I will introduce pharmacogenomic concepts (e.g., single nucleotide polymorphisms (SNPs) and haplotype) for interpretation of racial differences in some drugs; pharmacogenomics of drug transporters such as OATP1B1 (organic anion transporting-polypeptide 1B1) and OCT1 (organic cation transporter 1) in pravastatin, metformin, and rosuvastatin will be discussed as model drugs.

Key words—intra-ethnic; inter-ethnic; pharmacogenomics; pharmacokinetics; pharmacodynamics; clinically relevant drug

1. はじめに

医薬品の体内動態や効果には個人差（人種内の違い）があるが，同様に人種間にも差が認められる．近年，関連するタンパクをコードする遺伝子にみられる変異がこれらの人種内や人種間の差の原因になることが明らかにされつつある．これらの差の理解は，医薬品の適正使用のみならず医薬品の開発にとっても重要となる．ここでは，薬物の吸収や分布に寄与する薬物輸送タンパク遺伝子多型に注目し，実際に臨床で汎用される医薬品を取り上げ，体内動態や効果にみる人種間，人種内の違いとの関連について考えてみたい．

2. プラバスタチンと *SLCO1B1* 遺伝子多型

HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）であるプラバスタチンは，経口投与後，肝臓に選択的に取り込まれ，肝代謝を受けることなく，胆汁中へ排出されたのち，体外へ排泄される．コレステロール合

成阻害が主な作用機序であるが，そのためには，肝取り込みが重要となる．肝細胞の血液側にはほぼ特異的に発現する OATP1B1 (organic anion transporting-polypeptide 1B1) はプラバスタチンをはじめとするほとんどすべてのスタチンの肝取り込みを担当する．OATP1B1 をコードする *SLCO1B1* 遺伝子にはその輸送機能を変化させる変異の存在が知られている．その中で，388A>G (130Asn>Asp) と 521T>G (174Val>Ala) の 2 種類の一塩基置換 (SNP: single nucleotide polymorphism) が重要であり，単独で存在する場合，輸送機能は前者で亢進，後者で低下する (Fig. 1)．これらの変異は，実際にはハプロタイプとして存在し，130Asn174Val (両箇所とも野生型で変異がないアレル) を *SLCO1B1**1a, 130Asp174Val (130 位のみに変異がある) を *SLCO1B1**1b, 130Asn174Ala (174 位のみに変異がある) を *SLCO1B1**5, 130Asp174Ala (両箇所とも変異体であるアレル) を *SLCO1B1**15 と国際命名されている．日本人の場合，174Val>Ala は *5 型で存在することはなく，*15 で存在する (*17 が実際は多いとされているが，ここでは *15 に留める)．相反する機能を持つ SNPs の組み合わせとな

九州大学大学院薬学研究薬物動態学分野 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

*e-mail: ieiri-ttr@umin.ac.jp

本総説は，日本薬学会第 128 年会シンポジウム S33 で発表したものを中心に記述したものである．

Fig. 1. Differences in Transport Activity of OATP1B1 among Four Important Haplotypes and Allelic Frequencies of *SLCO1B1* among Three Ethnic Populations

るが、輸送機能は著しく低下する。¹⁾ 174Val>Ala は輸送機能の欠損を伴う変異ではないが、著しく低下させることが分かる。日本人での頻度は15%程度であり、高頻度にみられる。*SLCO1B1^*15* 変異がある場合、多くのスタチンの肝臓への取り込みは低下し、中心静脈に流れ込むことから、血中濃度は上昇する。¹⁾ 一方、*SLCO1B1^*1b* では逆の現象が観察される。²⁾

このような遺伝子型／表現型関連を念頭に置き、プラバスタチン体内動態にみる人種間の違いを考えてみたい。40 mg 単回投与後に得られる血中濃度には人種差が観察され、African Americans (AA, 黒人) に比べ、European American (EA, 白人) で高値を示す (Fig. 2)。¹⁻³⁾ 血中濃度の上昇を招く *SLCO1B1^*5* あるいは **15* アレルの頻度を比較すると (Fig. 1)、黒人での頻度は著しく低く、一方で、低い血中濃度の原因となる **1b* アレルの頻度は極めて高い特徴がある。⁴⁾ これらの頻度の違いが白人と黒人にみる体内動態の違いの大きな原因と考えられる。残念ながら、日本人 (JP) での 40 mg 単回投与試験の報告がないため、単純な比較は難しいが、変異の頻度をみると、174Val>Ala の頻度には JP と EA との間に差がないが、ハプロタイプの構成に差がみられる。一方、変異のない **1a* アレルの EA での頻度は3人種間で最も高い。これらの違いが体内動態や人種差に与える影響は不明であるが、興味深い。ただ、日本人では 10 mg の低用量であるにも係わらず比較的高い血中濃度推移が観察され

Fig. 2. Plasma Concentration Time Curves of Pravastatin in Three Ethnic Populations

ている。

3. メトホルミンと *OCT1* 遺伝子多型

ビグアナイド系糖尿病治療薬メトホルミンは2型糖尿病の治療薬として汎用されるが、その血糖値コントロール作用に加え、体重維持、抗高脂血症作用、血管壁の保護などの作用も有することが大規模臨床試験にて確認されて以来、臨床での重要性が見直されている。しかし、臨床的な問題点としてノンレスポnderの存在が指摘されている。メトホルミンにはいくつかの作用機序が指摘されているが、AMPKの活性化を介した肝での糖新生阻害が主とされている。したがって、肝への取り込みが薬効を考える上で重要となる。メトホルミンは肝代謝され

ることなく、肝に高発現する organic cation transporter 1 (OCT1) により肝へ取り込まれる。⁵⁾ 他のトランスポーター同様、コードする *OCT1* 遺伝子には機能変化を伴う遺伝子変異が報告されている。遺伝子変異、輸送活性、頻度を Table 1 にまとめた。それらの中で、61Arg>Cys, 401Gly>Ser, 420Met>deletion, 465Gly>Arg の4種類のSNPsでヒトでの機能評価がなされており、興味深い。Shu らは、これらの変異を有する健常成人と野生型をホモ接合型で有する健常成人でのメトホルミン体内動態の比較を行っている。⁶⁾ その結果、変異体を有する被検者で有意に高い血中濃度推移が観察されている。AUC の有意な高値、CL/F の有意な低値を示しており、これらの変異を有することで、肝への取り込みが低下することを示唆している。メトホルミンの効果の場合は肝なので、肝取り込みの低下は効果の減弱を招くことが予想される(スタチンと *SLCO1B1* 遺伝子多型でも同様なことが懸念される)。そこで、Shu らは、先の体内動態での検討とほぼ同じ被検者を対象として糖負荷後の血糖値の変化と遺伝子型との関連を評価している。⁷⁾ 糖負荷前、両群間には血糖値の時間推移には差はない。メトホルミンの血糖降下作用は健常成人では直接みることができないため、メトホルミン服用後、糖負荷を行い、血糖値の変化をみている。その結果、変異

がない群では、メトホルミン投与後、良好な血糖降下作用がみられているのに対し、変異群での降下作用には減弱が認められる。これらの4種類の変異について遺伝子診断を行うことで、メトホルミンへの反応の予測が可能になることが期待される。しかし、その頻度をみると、著しい人種差があることが分かる (Table 1)。詳細な日本人での検討では、いずれの変異の存在も確認されておらず、白人に特有な変異とも言える。⁸⁾ メトホルミンのノンレスポonderの調査では、1) 空腹時血糖値<6.7 mmol/l をターゲットとした場合、2 型糖尿病患者の38%に十分な効果が得られない。2) 3 年治療後の成績(食事療法併用)をみると、目標空腹時血糖値<7.8 mmol/l (140 mg/dl) 以下、あるいは HA1c<7%を達成する2 型糖尿病患者の割合は約4割であると報告されており、人種を問わずある一定の割合で存在することが推定される。*OCT1* 遺伝子多型とメトホルミンによる血糖降下作用については、患者臨床試験等での検証が必要となるが、日本人では、ノンレスポonderを *OCT1* 遺伝子多型からは説明できず、他の要因を探索する必要がある。頻度の違いで人種差を論じることのできないケースである。

4. ロスバスタチン体内動態と人種差

ロスバスタチンの肝取り込みもプラバスタチン同様 *OATP1B1* により行われる。⁹⁾ そのため、遺伝子

Table 1. *In vitro* Function and Frequency of Variants in the *OCT1* Gene

Location	Nucleotide change	Protein variation	Transport activity*		Allele frequency (%)		
			MPP+	Metformin	European Americans (n=200)	African Americans (n=200)	Japanese (n=116)
Exon 1	41C>T	S14F	Increase	Decrease	0.0	3.1	0.0
Exon 1	262T>C	R61C	Decrease	Decrease	7.2	0.0	0.0
Exon 2	480C>G	F160L	Similar	Similar	6.5	0.5	8.6
Exon 3	566C>T	S189L	Similar	Decrease	0.5	0.0	0.0
Exon 3	659G>T	G220V	Decrease	Decrease	0.0	0.5	0.0
Exon 6	1022C>T	P341L	Decrease	Similar	0.0	8.2	16.8
Exon 6	1025G>A	R342H	Similar	Similar	0.0	3.1	0.0
Exon 7	1201G>A	G401S	Decrease	Decrease	1.1	0.7	0.0
Exon 7	1222A>G	M408V	Similar	Similar	59.8	73.5	81.0
Exon 7	1256delATG	M420del	Similar	Decrease	18.5	2.9	0.0
Exon 8	1320G>A	M440I	Similar	nd	0.0	0.5	0.0
Exon 8	1381G>A	V461I	Similar	nd	0.0	1.0	0.0
Exon 9	1393G>A	G465R	Decrease	Decrease	4.0	0.0	0.0
Exon 9	1463G>T	R488M	Similar	Similar	0.0	5.0	0.0

* transport activity compared with *OCT1* reference, MPP+: 1-methyl-4-phenylpyridinium, del: deletion, nd: no data.

型により体内動態が異なる。Figure 3 には、アジア 3 人種と白人でのロスバスタチン 40 mg 単回投与後の血中濃度推移を示す。¹⁰⁾ Figure 2 では最も血中濃度の高かった白人が最も低い推移を示している。一方、同じ東洋人であるが、3 人種間にも違いがある。これら 4 人種の *SLCO1B1* 遺伝子型の頻度比較を Fig. 4 に示す。^{1,11)} Asian-Indians (AI) に特徴が

みられる。まず、東洋人では稀な *SLCO1B1**5 アレルが頻度は低いと認められる点、血中濃度の上昇の原因となる 174Val>Ala の頻度が 4% と極めて低い点である。アジア 3 人種では AI の血中濃度推移が最も低く 174Val>Ala 変異の頻度との関連が一見疑われるが、白人の 174Val>Ala の頻度は 16% と日本人とは変わらない。このことは、白人の血中濃

AUC (unadjusted for body weight) in 4 racial populations after a single 40-mg dose of rosuvastatin

Fig. 3. Plasma Concentration Time Curves of Rosuvastatin in Four Ethnic Populations

Differences in allelic frequency of *SLCO1B1* variants in 4 Asian populations

		Allele frequency			
		Japanese	Chinese	Malays	Indians
<i>SLCO1B1</i> *1a	<div> <div>388A>G 130Asn>Asp</div> <div>521T>C 174Val>Ala</div> <div>A</div> <div>T</div> </div>	0.33	0.19	0.12	0.41
<i>SLCO1B1</i> *1b	<div>G</div> <div>T</div>	0.47	0.71	0.79	0.56
<i>SLCO1B1</i> *5	<div>A</div> <div>C</div>	0	0	0	0.02
<i>SLCO1B1</i> *15	<div>G</div> <div>C</div>	0.17	0.11	0.09	0.02

Fig. 4. Differences in Allelic Frequencies of *SLCO1B1* Polymorphism among Four Ethnic Populations

度が最も低値である現象と合わない。さらに、*SLCO1B1**1*b* アレルについてみると、その頻度は AI に比べて Chinese や Malays で高い。Chinese や Malays では低い血中濃度推移が予想されるが、実際の結果は異なる。Lee ら¹⁰⁾ の行った検討は被検者の数が少ないので、再検討の余地もあろうかと思われるが、Fig. 3 に示した人種間の違いを *SLCO1B1* 遺伝子多型から説明するのは難しい。

5. シンポジウムで触れたその他の人種差に関する事項

本シンポジウムで触れたその他の内容を参考文献とともに箇条書きにする。

- rosuvastatin の体内動態にも *SLCO1B1* 遺伝子多型が関与することを報告した研究であるが、韓国人 (K) と日本人間 (JP) にも遺伝子型の頻度が異なることを示している [*1*a*/*15=3.5% (K); 11.7% (JP), *1*b*/*1*b*=33.5% (K); 21.7% (JP)].⁹⁾
- 中国においては、Han 族が多数を占めるが、20 以上の少数民族が暮らす。Dong 族や She 族間で遺伝子変異の頻度の違いが報告されている。¹²⁾ 広い国土であるので、当然かもしれない。

6. おわりに

Pharmacogenomics が導入されて、体内動態や効果にみる個人差（人種内の違いでもあろう）の原因の解釈が一部可能となった。人種間の違いも同様であろうが、メトホルミンやロスバスタチンで紹介した事例は未解決である。特に薬効、pharmacodynamics の違いについては関与するタンパクが極めて多いことから、難しい場合が多い。少なくとも、pharmacokinetics に関与するタンパクの機能変化も含めた遺伝子多型情報だけは整備しておきたい。

REFERENCES

- 1) Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H., Kimura M., Kawabata K., Hirota T., Takane H., Irie S., Kusuhara H., Urasaki Y., Urae A., Higuchi S., Otsubo K., Sugiyama Y., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **73**, 554–565 (2003).
- 2) Maeda K., Ieiri I., Yasuda K., Fujino A., Fujiwara H., Otsubo K., Hirano M., Watanabe T., Kitamura Y., Kusuhara H., Sugiyama Y., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **79**, 427–439 (2006).
- 3) Ho R. H., Choi L., Lee W., Mayo G., Schwarz U. I., Tirona R. G., Bailey D. G., Michael Stein C., Kim R. B., *Pharmacogenet. Genomics.*, **17**, 647–656 (2007).
- 4) Ieiri I., Takane H., Hirota T., Otsubo K., Higuchi S., *Expert. Opin. Drug Metab. Toxicol.*, 651–674 (2006).
- 5) Takane H., Shikata E., Otsubo K., Higuchi S., Ieiri I., *Pharmacogenomics*, **9**, 415–422 (2008).
- 6) Shu Y., Brown C., Castro R. A., Shi R. J., Lin E. T., Owen R. P., Sheardown S. A., Yue L., Burchard E. G., Brett C. M., Giacomini K. M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**, 273–280 (2008).
- 7) Shu Y., Sheardown S. A., Brown C., Owen R. P., Zhang S., Castro R. A., Ianculescu A. G., Yue L., Lo J. C., Burchard E. G., Brett C. M., Giacomini K. M., *J. Clin. Invest.*, **117**, 1422–1432 (2007).
- 8) Shikata E., Yamamoto R., Takane H., Shigemasa C., Ikeda T., Otsubo K., Ieiri I., *J. Hum. Genet.*, **52**, 117–122 (2007).
- 9) Choi J. H., Lee M. G., Cho J. Y., Lee J. E., Kim K. H., Park K., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**, 251–257 (2008).
- 10) Lee E., Ryan S., Birmingham B., Zalikowski J., March R., Ambrose H., Moore R., Lee C., Chen Y., Schneck D., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **78**, 330–341 (2005).
- 11) Jada S. R., Xiaochen S., Yan L. Y., Xiaoqiang X., Lal S., Zhou S. F., Ooi L. L., Chowbay B., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **63**, 555–563 (2007).
- 12) Du J., Shi Y., Zhang A., Wang L., Xuan J., He G., Xu L., Xu M., Shu A., Yu L., Li X., Meng J., Feng G., Xing Q., He L., *Pharmacogenomics*, **8**, 559–566 (2007).