

(質問)循環器病薬における遺伝子多型 についてご教示下さい

(岡山県 : W.S.)

(回答)南 敏 晋 平*, 東 純 一*

はじめに

医薬品の効果や副作用の発現には著しい個人差が認められ、この原因の一つとして遺伝子多型が注目されている。薬物代謝酵素の遺伝子多型は比較的古くから研究されており、薬物血中濃度の個人差の原因となることに一定のコンセンサスが得られるようになった。一方、薬物血中濃度の個人差のみならず、作用部位における薬物感受性にも個人差が存在することが考えられ、薬物標的分子の遺伝子多型研究が注目されるようになってきた。本稿では、循環器病薬において臨床問題となりうる薬物代謝酵素、および薬物標的分子の遺伝子多型について略述する。

薬物代謝酵素の遺伝子多型

薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP)には多くの分子種が報告されており、ヒト肝に主に存在する CYP 分子種は、CYP1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 に加え、2B6, 2J2, 3A5 である。このうち、遺伝子多型が循環器病薬の反応性に影

響を及ぼす主要 CYP 分子種として、2D6 と 2C9 が挙げられる(表1)。

A. CYP2D6¹⁾

CYP2D6 は、β遮断薬、抗不整脈薬、抗うつ薬、制吐薬、鎮咳薬など多くの医薬品の代謝に関わる薬物代謝酵素であり、その遺伝子型は、これまでに 50 種以上報告されている。各多型の存在比率には人種差が認められ、考慮すべき多型が人種により異なる。日本人では主に、CYP2D6 遺伝子が完全に欠損する *5, および一塩基置換に由来するアミノ酸変異により活性が低下する *10 が臨床重要である。CYP2D6*10 は東洋人に特有の遺伝子型であり、*10/*10, *5/*10 の遺伝子型保有者は、代謝能が完全に欠損した人 (poor metabolizer ; PM) と代謝能を完全に保持した人 (extensive metabolizer ; EM) との中間の代謝活性 (intermediate metabolizer ; IM) を示す。IM は、日本人に約 20% の頻度で存在する(図1)。

β遮断薬であるメトプロロールは、CYP2D6 遺伝子多型により血中濃度が大きく異なる。PM は EM に比較して最高血中濃度で 3 倍、薬物血中濃度

表1 遺伝子多型が循環器病薬の反応性に影響を及ぼす CYP 分子種

薬物代謝酵素(日本人の頻度)	薬剤	低活性群に対する作用
CYP2D6 (PM ; 0.5%程度) (IM ; 約 20%)	β遮断薬 (メトプロロール, プロプラノロール)	β遮断薬作用の増強(徐脈)
	抗不整脈薬 (プロパフェノン, フレカイニド)	催不整脈, 眩暈
CYP2C9 (*3 ; 約 4%)	抗凝固薬 (ワルファリン)	出血傾向
	ロサルタン	降圧効果の減少

*大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学


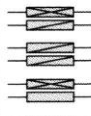


活性	未変化体 血中濃度	日本人			欧米人	
		表現型	遺伝子型	遺伝子型の模式図	表現型	遺伝子型
↓ 高 低 ↑	高	PM 1%未満	PM原因遺伝子のホモ接合体 (主に <i>CYP2D6</i> *5)	 全欠損	PM 5~10%	*3,*4,*5 などのホモ接合体
		IM	*10/PM 原因遺伝子 (約3%) *10/*10 (約15%) hetEM: wt/PM 原因遺伝子	 全欠損 活性低下	anti-mode	
		EM	wt/*10 wt/wt (野生型)	 野生型	EM	hetEM: wt/PM 原因遺伝子 hetEMをIMと定義されている 場合もある wt/wt (野生型)
		(UM)	Ultra Rapid (低頻度)	 野生型	UM	Ultra Rapid (民族差あり) 活性遺伝子を複数もつ

図1 CYP2D6 代謝活性のまとめ：日本人と欧米人の比較

曲線下面積 (AUC) で 6 倍となることが示されており、また、IM は EM に比べ、AUC が約 2.5 倍大きいことが示されている。副作用については、PM でメトプロロールによる副作用の発現頻度が高いとの報告がある一方、高血圧患者では副作用や降圧作用には影響を与えないとの報告もある。以上のことから、メトプロロールの薬効予測には CYP2D6 に加え、アドレナリン受容体などの薬物標的分子の検討が必要であると考えられる。

B. CYP2C9²⁾

CYP2C9 は、ワルファリンやフェニトインのような治療域の狭い薬物をはじめ、スルフォニル尿素、ロサルタン、ジクロフェナクなどの非ステロイド性抗炎症薬の代謝に関わっている。CYP2C9 遺伝子多型については、*1~*24 (*1 は野生型) までの遺伝子型が報告されており (2006 年 4 月 28 日現在)、このうち日本人では、アレル頻度で約 2~4% 存在する *3 (Ile359Leu) が臨床上重要である。CYP2C9*2 および *4~*24 は日本人での出現頻度が極めて低く、詳細な検討はなされていない。

ワルファリンは、その治療域が狭いことから厳格な管理が必要な薬剤であり、さらに薬物感受性の個人差が大きいことが知られている。日本人の場合、CYP2C9 遺伝子型が *1/*3 の患者におけるワルファリン維持量は *1/*1 患者の約 50%、CYP2C9*3/*3 の患者 (n=1) では *1/*1 患者の約 13% であったことが報告されている。欧米人を対象にした検討では、CYP2C9*1/*3 の維持量が *1/*1

の約 80% という報告もあり、人種差の存在が示唆される。また、ワルファリン服用による出血の副作用は維持期よりも導入期 (3 ヶ月以内) で起こりやすいとされており、特に注意を要する。導入期における CYP2C9 遺伝子多型と副作用との関連については、ワルファリン維持量が 1.5mg/day 以下の低用量群では、ワルファリン導入時に international normalized ratio (INR)²⁾ >4 となる患者の割合が対照群の 3.2 倍であり、この群では CYP2C9 多型保有者の割合が高いことが示されている。また、目標 INR を 2~3 に設定した治療におけるワルファリン導入期では、CYP2C9*3 を有する患者の投与量が *1/*1 の患者の投与量に比して 60% 程度に減少していた。このように、日本人の大多数である *1/*1 に比べて CYP2C9*3 を有する患者にワルファリンを投与する際には注意が必要であり、特に導入初期 (1~3 ヶ月) の出血傾向には注意したい。

薬物標的分子の遺伝子多型

薬効の個人差をよりの確に予測するためには、薬物代謝酵素に加え、薬物標的分子の遺伝子多型を包括的に考慮することが必要である。先述のワルファリンについては、その標的分子である Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) の遺伝子多型が、ワルファリンの維持量に影響を与えることが報告されている。また、高血圧、心不全、QT 延長の薬剤感受性に関する遺伝子多型も多数報告されている (表 2)^{3~5)}。しかしながら、同じ遺伝子多型

表2 薬剤感受性に影響を与える遺伝子多型

	遺伝子	多型
高血圧	β_1 AR	Ser49Gly, Arg389Gly
	ACE	Intron16 I/D
	AGT	Met235Thr, G-6A
	AT1R	A1166C
	CYP11B2	C-344T
	GNAS1	T393C
	GNB3	C825T
	ADD1	Gly460Trp
心不全	β_1 AR	Ser49Gly, Arg389Gly
	β_2 AR	Gln27Glu
QT 延長*	KCNQ1 (KvLQT1)	Pro448Arg, Gly643Ser
	KCNH2 (HERG)	Lys897Thr
	SCN5A (Cardiac Na Channel)	Ser1102Tyr
	ANKB (Ankyrin-B)	N.D.
	KCNE1 (MinK)	Asp85Asn
	KCNE2 (MiRP1)	Thr8Ala, Gln9Glu
	KCNJ2 (Kir2.1)	N.D.
	CACNA1 (Cav1.2)	N.D.

AR: adrenergic receptor, ACE: angiotensin converting enzyme, AGT: angiotensinogen, AT1R: angiotensin typeII receptor 1, GNAS: guanine nucleotide-binding protein alpha-subunit, GNB: guanine nucleotide-binding protein beta subunit, ADD: adducin

*QT 延長では、遺伝子多型以外に、頻度の低い遺伝子変異が多数報告されている。

でも相反する結果が報告されており、大規模臨床試験における追試、既報の研究をまとめたメタアナリシスなどの解析が必要である。

以上、循環器病薬における遺伝子多型について概説した。遺伝子多型情報に基づいた個別化適正医療実現には、更なる遺伝子多型研究の進展とともに、簡便・迅速な遺伝子多型判定法の確立、遺伝子多型情報が治療の有効性を高めることを検証する前向き臨床試験が必要不可欠である。近い将来、少なくとも一部の薬物治療においては、遺伝子多型情報に基づく個別化適正医療が実現し、患者に対し、より質の高い医療が提供されるようになるであろう。

注)international normalized ratio(INR)とは、血液凝固能の指標である。被検血漿と標準血漿の凝固時間(プロトロンビン時間)を測定し、その比を取り、それに検査機器や試薬の誤差を補正するために試薬ごとの

国際感度指数 (ISI : international sensitivity index)を乗じた値で示す。数値が大きくなるほど凝固能が低下していることを示す。

文 献

- 1) 福田剛史, 東 純一: チトクロム P450 の遺伝子多型と個別化医療. *Molecular Medicine* 2005; 42: 903-11.
- 2) 田邊智子, 福田剛史, 大野雅子ら: 遺伝子多型情報に基づく投与指針作成に向けて-CYP2C9-. *臨床薬理* 2005; 36: 255-60.
- 3) Arnett DK, Claas SA, Glasser SP: Pharmacogenetics of antihypertensive treatment. *Vascul Pharmacol* 2006; 44: 107-18.
- 4) 南畝晋平, 藤尾 慈, 東 純一: 循環器疾患用薬のファーマコジェノミクスと薬剤感受性. *最新医学* 2005; 60: 1891-7.
- 5) Anantharam A, Markowitz SM, Abbott GW: Pharmacogenetic considerations in diseases of cardiac ion channels. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 831-8.