



2023年3月2日放送

一般住民バイオバンクを活用した ファーマコゲノミクス研究と個別化薬物療法への応用

東北大学大学院 薬学研究科
准教授 平塚 真弘

ファーマコゲノミクス

薬物療法において、投与薬物の体内動態、効果の強弱、あるいは副作用の発現率のような薬物応答性には著しい個人差があります。それらを規定している因子は肝機能、腎機能、心機能、年齢、性別、サーカディアンリズム、食事、併用薬、健康食品など様々考えられます。近年、それらの要因の一つとしてヒトゲノム上の DNA 配列のわずかな違いである「遺伝子多型」が注目されています。“医薬品に対する感受性の違いを遺伝学的検査により判別すれば、患者個々に最も適した個別化薬物療法が可能かもしれない”というコンセプトのもと、世界中の多くの研究者が「薬物応答性」と「遺伝子多型」の関連性を精力的に研究しています。このような薬物応答性に関わる遺伝子の多様性に関する研究や学問は、ゲノム薬理学、薬理遺伝学、あるいはファーマコゲノミクスと呼ばれ、医薬品の重篤な副作用発現の回避や個々の患者に最適な医薬品の選択・投与量調節を行う上で極めて重要な分野となっています。

もし、薬物投与前に患者のゲノム情報を調べて、その方に最適な薬物の種類、投与量、投与タイミングが予測できれば、最適の薬物量で最大限の効果が得られ、しかも副作用は最小限に抑えることができると考えられます。このような個別化薬物療法が実際に展開されることで、これまで試行錯誤で行われてきた奏功薬物の選択や投与量調整時の非効率性、あるいは副作用発現の対症療法で使用されてきた薬物使用の状況が大きく変化することが予想されるため、医療経済的なベネフィットも大きいと考えられます。

保険適用になっているファーマコゲノミクスマーカー

それでは具体的に、どの遺伝子のどの DNA 配列部位、つまり遺伝型を調べれば、どのよ

うなこと、つまり表現型が予想可能なのでしょうか？これまで、薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、薬物受容体などの薬物応答性に影響する様々な遺伝子多型が報告され、その一部は薬物動態、薬効、あるいは副作用発現とどのように相関するのが明らかになっています。しかし、遺伝型と表現型が一致し、遺伝学的検査によって個人の薬物応答性がほぼ確実に予測可能なものはまだ多くないのが現状です。実際に我が国で保険適用になっているファーマコゲノミクスマーカーは、3つの遺伝子、つまり抗がん剤イリノテカン投与時の UGT1A1、抗がん剤 6-メルカプトプリンや免疫抑制剤アザチオプリン投与時の NUDT15 及び多発性硬化症薬シポニモド投与時の CYP2C9 と極めて少ないですが、これは、ファーマコゲノミクスに関する研究エビデンスが有効的に臨床現場で応用されていない現状のためかもしれません。

抗がん剤のイリノテカンは、トポイソメラーゼ I 阻害剤であり、大腸がんや肺がんなどの幅広い種類の腫瘍に対して強力な抗腫瘍活性を示すことから、最も一般的に投与されているがん化学療法剤の 1 つです。転移性大腸がんの治療において、5-フルオロウラシルとの併用による第一選択療法、または単剤による第二選択療法として広く使用されています。投与されたイリノテカンは、主に肝臓において、カルボキシルエステラーゼにより活性型 7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン (SN-38) に変換されます。SN-38 は、イリノテカンの 100 倍から 1000 倍の細胞毒性があり、薬物代謝酵素 UGT1A1 によりグルクロン酸抱合され、毒性の低い不活性代謝物である SN-38 グルクロニドを形成し、胆汁中に排泄されます。イリノテカンの毒性は、しばしば SN-38 の高い血中濃度と関連しており、SN-38 グルクロニドの形成量が患者間で大きく異なることから、UGT1A1 の遺伝子多型が副作用発現において重要な役割を担っていることが示されてきました。特に、UGT1A1 の TATA プロモーター配列における余分な TA 繰り返しの遺伝子多型は、UGT1A1 タンパク質の発現量低下を誘引し、SN-38 のグルクロン酸抱合の減少につながり、イリノテカンによる胃腸および血液毒性に対する感受性を高めることが明らかにされています。したがって、イリノテカン投与時の UGT1A1 遺伝子多型検査は極めて合理的と言え、遺伝子多型を有する患者には、初期投与量を減量して投与することが望ましいと考えられています。

もう一つの例として、最近、NUDT15 遺伝子の非同義置換が、炎症性腸疾患や小児急性リンパ芽球性白血病患者における 6-メルカプトプリンのようなチオプリン系薬剤で誘発される重症白血球減少症の強い危険因子として同定されました。NUDT15 はチオプリン代謝物の不活性化に関与しており、DNA 配列の 415 番目のシトシンからチミンへの遺伝子多型は タンパク質配列の 139 番目のアルギニンからシステインのアミノ酸置換を誘導します。この遺伝子多型は、日本人集団の約 25% に存在します。日本人炎症性腸疾患患者を対象とした大規模なレトロスペクティブ研究によると、NUDT15 の 139 番目のアルギニンからシステイン置換のヘテロ接合体患者やホモ接合体患者において、重度白血球減少症のオッズ

比がそれぞれ 13.4 および 807 であったことから、チオプリン系薬剤誘発性白血球減少症に大きな影響を与えていることがわかりました。NUDT15 はチオプリン代謝物を不活性化し、チオプリン細胞毒性を低下させるため、NUDT15 活性を欠損する遺伝型を持つ患者はチオプリン活性代謝物が過剰レベルとなり、より高い毒性を示すと考えられます。その他にも、NUDT15 遺伝子多型と 6-メルカプトプリン不耐性の関係を示す証拠はかなり多く、チオプリン系薬剤治療開始前に NUDT15 のファーマコゲノミクス検査を実施することが推奨されています。

東北メディカル・メガバンク機構によるコホート研究

一方で、薬物応答性に影響する遺伝型と表現型の相関解析は、まだまだ不十分であると言えます。現在では、ほとんどの医薬品について、まだ安易に遺伝学的検査の結果から薬物の投与量や種類を選択できる段階にないのが現状であろうと思います。患者個々に対し、より安全で効果的な薬物療法を行うためには、一つ一つの薬剤に対し、その薬効、薬物動態、副作用発現の個人差が、遺伝子に影響を受けるものなのか、受けるとすれば、どの遺伝子のどの DNA 配列部位なのかなど、さらに大規模なポピュレーションスタディを行う必要があると考えられます。

11 年前の東日本大震災を機に、東北大学内に東北メディカル・メガバンク機構が設立されました。その事業として、15 万人の一般住民の方を対象としたゲノムコホート研究が進行中です。その中でも、特筆すべきは 5 万人規模の日本人集団の全ゲノム解析であり、遺伝子多型を含めた配列データが一般公開されています。過去に、これほど大規模な日本人の全ゲノム解析は行われたことがなく、対立遺伝子頻度が 1%以下の低頻度の遺伝子多型が数多く同定されました。私たちは現在、この一般住民バイオバンクの全ゲノム配列データベースを活用し、遺伝子多型が薬物応答性に及ぼす影響について、人工的に調製した組換え薬物代謝酵素タンパク質の網羅的な機能変化解析の手法を用いることで、活性が著しく変化するようなタイプを新たに明らかにすることができると考えて研究を行っています。これまで低頻度のために見落とされてきた薬物代謝の個人差の原因を網羅的に明らかにできるのではないかと、さらに、患者の遺伝型から個々に最適な医薬品選択や投与量調節を行う個別化薬物療法の発展に大きく貢献できるのではないかと、という期待を持っています。

これまでも、多くの研究者や薬剤師が患者個々の「薬物応答性」と「ゲノム配列」の関連性を精力的に研究してきました。今後、様々な医薬品に関して、ゲノム情報を活用した個別化薬物療法が可能なものが出てくると予想できます。このような状況の中で、多くの薬剤師の先生方は、「ファーマコゲノミクス」という新しい概念を日常業務の中で意識せざるを得ない状況になっているかもしれません。