

テーラーメイド医療

～糖尿病における現状と展望～

第8回

I. テーラーメイド医療に必要な基礎知識

2. 遺伝子解析

ゲノム薬理学(薬物代謝・薬物反応性関連遺伝子)

Key Word

ゲノム薬理学, 薬物反応性, 個人差, テーラーメイド医療

執筆



山本武人(Yamamoto Takehito)
東京大学医学部附属病院 薬剤部 助教

2001年東京大学 薬学部 卒業, 2004年東京大学医学部附属病院 薬剤部 助手, 2007年より現職。

【研究内容】 テーラーメイド医療の実現を目指し, 薬物動態学研究やゲノム薬理学研究に日々励んでいる。



鈴木洋史(Suzuki Hiroshi)
東京大学医学部附属病院 薬剤部 教授

1984年東京大学 薬学部 卒業, 1988年東京大学 教務職員, その後, 助手, 助教授を経て, 2003年東京大学医学部附属病院 助教授, 2004年より現職。【研究内容】 細胞・臓器間ネットワークの包括的理解を基盤とした網羅的薬物応答性理解を目指すシステム薬理学的研究を遂行している。

はじめに

近年の医学研究の発展に伴い, 優れた医薬品が臨床現場で使用可能となっているが, 薬物治療の有効性・安全性における個人差はいまだ大きな臨床上の課題として残されている。そのような状況下において, 患者個々に最適な薬物選択・投与量設計を行ういわゆるテーラーメイド医療の実現が熱望されることは必然で

あり, テーラーメイド医療の実現に向け, 患者ごとの遺伝子解析結果を薬物の有効性・安全性との関連性を解明しようとするゲノム薬理学研究が積極的に実施され, 重要な知見が多く得られている¹⁾。ゲノム薬理学研究の最も顕著な成果は, トラスツズマブ治療における HER2 発現解析やセツキシマブ治療における K-RAS

遺伝子解析, ゲフィチニブ治療における EGFR 遺伝子解析などといった分子標的薬治療における臨床応用であると考えられるが, 薬物動態関連因子の遺伝的多型と薬物動態の関連性についても多くのデータが蓄積され, イリノテカン治療における UGT1A1 遺伝子解析のように保険適応となっている例もある。一方で,

がん領域以外の薬効標的分子の遺伝的多型と薬物治療の有効性・安全性との関連性についても徐々に研究が進んでおり, ワルファリンの効果と VKORC1 遺伝子多型の関連性など, 多くの重要な知見が報告されている。このように, ゲノム薬理学を応用

したテーラーメイド医療は研究段階から臨床応用に向けて動きはじめており, 医師を始めとするすべての医療スタッフが現実のものとして認識し, 周知の準備をすることが望まれる^{2, 3)}。そこで, 本稿ではゲノム薬理学について, その基礎知識や考え

方を具体例とともに解説し, 加えて本連載のテーマでもある糖尿病のテーラーメイド医療への応用に向けた知見も紹介する。さらに, ゲノム薬理学をテーラーメイド医療に応用していくために今後克服すべき課題などについても解説する。

ゲノム薬理学の基礎知識

ゲノム薬理学とは

まず始めに, 「ゲノム薬理学」という用語の定義を明確にしておきたい。厚生労働省の「ゲノム薬理学における用語集」⁴⁾によれば, ゲノム薬理学 (pharmacogenomics) は, 「薬物応答と関連する DNA および RNA の特性の変異に関する研究」と定義されている。一方で, ゲノム薬理学と似た用語である薬理遺伝学 (pharmacogenetics) はゲノム薬理学の一部と認識されており, 「薬物応答と関連する DNA 配列の変異に関する研究」と定義されている。より具体的には, ゲノム DNA 上の配列に関するものが薬理遺伝学であり, 加えて DNA の修飾 (メチル化など) や RNA の発現量, スプライシング異常, miRNA なども含めた概念がゲノム薬理学である。したがって, 上述の UGT1A1 遺伝子解析は薬理遺伝学検査であり, HER2 の発現解析はゲノム薬理学検査ということになるが, 通常はどちらも包含する用語であるゲノム薬理学検査 (ファーマコゲノミクス検査) と呼ぶことが多いため, 本稿でもその慣例に習い, ゲノム薬理学検査という

用語を以下では使用することとする。

薬物動態学と薬力学の基礎知識⁵⁾

ゲノム薬理学について理解するためには, まずその基礎となる薬物の有効性・安全性を決定する要因について理解しておく必要がある。一般に, 人体に投与された薬剤は, 全身循環を介して標的組織へ移行する。標的組織に移行した薬物は, 薬物受容体などの標的分子と相互作用し, 薬理作用 (あるいは副作用) を引き起こす。その後, 薬物は肝代謝や腎排泄により体内から消失する。

投与された薬物がどのように人体に分布し, 代謝・排泄されるのかを調べる, すなわち体内薬物量の時間変化を解析するのが薬物動態学 (pharmacokinetics ; PK) であり, 薬物が標的分子と相互作用することで引き起こされる生体の薬物反応の時間変化を解明するのが薬力学 (pharmacodynamics ; PD) である (図 1)。したがって, PK におけるゲノム薬理学の主な対象としては, チトクロム P450 (CYP) に代表される薬物代謝酵素や, 種々の薬物トランスポーターをコードする遺伝子で

あり, 一方で PD におけるゲノム薬理学は, (薬物) 受容体や酵素などをコードする遺伝子を主な対象とする。一般に, PD 関連分子の遺伝子多型は同じ分子を薬効標的とする薬剤に影響が限られるが, PK 関連分子の遺伝子多型の影響は薬効群をまたいだ複数の薬物の反応性に影響を与えるケースが多い傾向にある。そして薬物反応性の個人差が PK・PD のいずれの要因で生じているかは薬物により異なり, ワルファリンのように複合的に生じているケースもあるため, どちらの視点も必要といえる。

なお, 少々込み入った議論にはなるが, PK 関連因子の遺伝子多型の影響を評価する際には, 薬物消失過程全体に対する遺伝的多型性を示す分子の寄与率も考慮する必要がある。たとえば, 薬物 A はほぼ完全に肝代謝により消失し, 代謝酵素 X は薬物 A の代謝の 95 % を担っており, 一方で薬物 B は同じく肝代謝のみで消失するが, 代謝酵素 X の担う割合は 10 % であったとする (図 2)。ここで, 遺伝子変異により代謝酵素 X の活性が完全に消失した場合, 薬物 A では消失過程の 95 % を失うこととなり