

平塚 真弘 (Masahiro HIRATSUKA)

東北大学大学院薬学研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University)

薬物療法において、投与薬物の体内動態、効果の強弱、副作用の発現率には著しい個人差があり、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る。近年、それらの要因の一つとして遺伝子多型が注目されている。特にヒトゲノム上の一塩基多型 (Single Nucleotide Polymorphism; SNP) は、薬剤感受性に対する様々なバリエーションを生み出していると考えられている。わずか一カ所の塩基配列の違いで、投与薬物の最高血中濃度が通常に比較して数倍から数十倍にまで上昇する場合や、予期せぬ重篤な副作用が高頻度で起こる場合がある。現在では、このようなファーマコゲノミクス (Pharmacogenomics; PGx) 情報を利用し、患者個々に対して、より安全で効果的な個別化薬物療法の展開が期待されている。我々は、これまでに *In vitro* レベルから患者個々の臨床レベルまで、様々な角度で PGx 研究を行い、個別化薬物療法への展開を目指してきた。ここでは、最近十数年間で得られた研究成果を紹介したい。

薬物代謝酵素遺伝子の SNP は多岐に渡っており、その頻度や SNP の位置には人種差が存在する。したがって、日本人集団の薬物代謝酵素遺伝子上のどの位置に SNP が存在し、その頻度はどの程度かを明らかにすることは、本邦において個別化薬物療法を展開する上で非常に重要な情報となる。我々が解析を始めた 2002 年頃は、まだ遺伝子解析のコストが高く、多くの検体数を解析するには予算的に困難であった。しかしながら、我々は Denaturing HPLC を SNP 同定の強力なツールとして利用し、低コストで遺伝子多型解析をする方法論を確立することで、日本人に特徴的な薬物代謝酵素の新規 SNP を多数同定してきた。

薬物代謝酵素遺伝子上に SNP が存在してもタンパク質の機能には全く影響が出ない場合や、逆に一塩基の微細な変化にもかかわらずタンパク質の機能変化が著しい場合もある。これは、ゲノム解析だけでなく酵素タンパク質の機能変化に関する解析が、今後いかに重要であるかを表している。現在、代表的な薬物代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP) では、我々が新規に同定した SNP を含めて約 350 種以上の遺伝的バリエーションが同定されており、これらがヒトにおける薬剤反応の多様性を生み出していると考えられている。しかしながら、これらのゲノム情報から実際にバリエーション型の CYP 酵素タンパク質を作製し、その機能変化や分子メカニズムを明らかにした例は多くない。我々は、CYP および非 CYP の薬物代謝酵素で報告されている約 400 種の遺伝的バリエーションについて、未だ解明されていない機能変化を網羅的に明らかにし、ヒトにおける薬剤反応の多様性を予測する研究を行ってきた。現時点で、9 種の薬物代謝酵素 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP4A11, TPMT, XO) の 217 種においてバリエーションタンパク質を作製し、それぞれの酵素機能変化の特徴について、酵素反応速度論的解析と 3 次元構造ドッキングシミュレーション解析を駆使して、その詳細を明らかにしている。

最近では、*In vitro* レベルの解析だけでなく臨床レベルでの PGx 解析も行っているが、その中でも、盲腸がん切除後補助化学療法で 5-フルオロウラシル誘導体であるカペシタビンを投与され、重篤な副作用が発現した患者の遺伝子多型解析に興味深い報告をしたので紹介する。また、臨床現場で簡便かつ迅速に遺伝子多型診断ができる検査キットの開発も行っているが、これらの一連の取り組みは、PGx 分野における基礎研究の成果を基盤として、臨床研究に発展させ、最終的には、実際の臨床現場で PGx 情報を利用するためのアプリケーションが必要であると考えているためである。本講演では、PGx 研究に対する今後の展望も含めて紹介したい。