

CYP2C9とVII因子の遺伝子診断に基づく抗凝固薬物療法の個別化

●谷川原 祐介 ◆小川 聡 ◆村田 満

慶應義塾大学医学部

研究の目的と進め方

抗凝固薬ワルファリンの至適用量は約20倍の個人差があり、出血等の重篤な副作用を発現する恐れがあるため、用量設定がきわめて難しい薬剤である。主代謝酵素CYP2C9の低活性型遺伝子では薬理活性を有するS-ワルファリンの代謝が低下する。また、血液凝固系第7因子にも遺伝多型が存在する。

本研究では、CYP2C9と凝固系第7因子をワルファリンの薬剤反応性を規定しうる候補遺伝子として注目し、治療効果・副作用発現との関係を多変量解析する。

まず、信頼性に優れた迅速遺伝子診断法をTaqMan PCR法に基づいて確立する。次に、ワルファリン服用患者を対象とし、CYP2C9と第7因子の遺伝子診断、ワルファリン血中動態解析を実施する。遺伝子型、患者背景、臨床検査値、臨床所見等をデータベース化し、多変量解析によってワルファリンの治療効果・副作用発現と関連する因子を抽出する。得られた知見に基づき、「個人の遺伝情報に基づく投薬の最適化」という新しい治療概念の確立をめざす。

2001年度の研究の当初計画

研究実施計画書および遺伝子診断のための説明・同意文書などの整備を行い、倫理審査委員会の承認を得る。患者に対して十分な説明を行い、同意が得られた症例に対して遺伝子診断のための血液検体を収集する。併せて、TaqMan PCR法を用いたCYP2C9および凝固系第7因子の遺伝子診断法を確立する。ワルファリンの薬剤反応性とSNPsとの関連解析を実施する。

2001年度の成果

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に則り、研究実施計画書、遺伝子診断のための説明・同意文書の改訂を行い、院内倫理審査委員会の承認を得た。ワルファリン服用患者に対して順次インフォームド・コンセントを取得し、遺伝子診断用の血液検体の収集を開始した。

慶應義塾大学病院における年間ワルファリン処方動向を調査した。1日維持用量は0.5mgから11mgまで広範囲に分布し、1日用量1.5mg以下の低投与量群は14.2% (753症例中107症例)を占めた。

収集された検体のうち、特にワルファリン低投与量症例を中心に遺伝子解析ならびに生化学検査データの解析を実施中である。その解析過程において、例えば、低用量投与を受けている症例の中には、遺伝子変異は有しないが高度に腎機能が低下しているなど、遺伝子型による影響を抽出する上で、病態生理学的要因も同時に考慮すべきことが示されている。

国内外での成果の位置づけ

ワルファリンによる副作用発現頻度と薬物代謝酵素の遺伝多型との関連性はretrospective studyによって示唆されている。また、凝固系第7因子の遺伝多型によって血中第7因子濃度が異なると報告されている。一方で、日常診療でワルファリン投与の指標とされるのはINRなど血液凝固能指標のみであり、個々の患者への至適用量設定は経験則に基づいている。

本研究成果は、従来の基礎知見を統合した仮説を検証し、臨床上有用なワルファリン至適投与法を確立する上で、薬理メカニズム的に最も有力な候補遺伝子であるCYP2C9と凝固系第7因子の遺伝子変異多型をprospectiveに統合して解析し、新しい治療概念の確立をめざすものである。

達成できなかったこと、予想外の困難、その理由

インフォームド・コンセント取得に際し随時必要となる遺伝カウンセラー体制の整備に予想外の時間を要した。また、多忙な診療の合間に、患者への詳しい説明と同意取得を実施するには相応の時間、労力、人員、スペースが必要となるが、大学病院における診療の実態ではこの問題が予想外に大きかった。そのため、現時点でまだ目標症例数を下回っている状況である。

今後の課題

今後は、治験コーディネーターのような役割を担うスタッフを診療の場に同席させ、患者への説明と同意取得を補助することにより、症例登録のスピードを上げる。全体で300症例を目標に登録を推進し、遺伝情報と薬効・安全性との関係解析をさらに大きな母集団で実施する。

成果公表リスト

1. T. Kita, Y. Tanigawara, N. Aoyama, T. Hohda, Y. Saijoh, F. Komada, T. Sakaeda, K. Okumura, T. Sakai, M. Kasuga, CYP2C19 genotype related effect of omeprazole on intragastric pH and antimicrobial stability, *Pharm. Res.*, 18(5) : 615-621 (2001).
2. T. Sakai, N. Aoyama, T. Kita, T. Sakaeda, K. Nishiguchi, Y. Nishitara, T. Hohda, D. Shirasaka, T. Tamura, Y. Tanigawara, M. Kasuga, K. Okumura, CYP2C19 genotype and pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in healthy subjects, *Pharm. Res.*, 18(6) : 721-727 (2001).
3. T. Kita, Y. Tanigawara, S. Chikazawa, H. Hatanaka, T. Sakaeda, F. Komada, S. Iwakawa, K. Okumura, N-Acetyltransferase2 genotype correlated with isoniazid acetylation in Japanese tuberculous patients, *Biol. Pharm. Bull.*, 24(5) : 544-549 (2001).
4. Y. Tanigawara, T. Kita, M. Hirono, T. Sakaeda, F. Komada, K. Okumura, Identification of N-acetyltransferase 2 and CYP2C19 genotypes for hair, buccal cell swabs, or fingernails compared with blood. *Ther Drug Monit.*, 23(4) : 341-346 (2001).