

表 2 薬物代謝酵素の活性と薬物の作用

薬物代謝酵素 (頻度)	薬剤	→ 低活性のヒトに対する反応
CYP2D6 (PM: 0.5%程度) (IM: 約 20%)	β遮断薬	→ β遮断薬作用の増強(徐脈)
	(キモロール, メトプロロール, プロプラノロール)	
	抗不整脈	→ 催不整脈, めまい
	(プロパフェノン, フレカイニド)	
	向精神薬	→ 抗コリン作用, うつ症状の増悪, 遅延性ジスキネジア
	(アミトリプチリン, クロミプラミン, イミプラミン チオリダジン, フルボキサミン)	
抗ヒスタミン剤	→ 眠気	
(メキタジン, プロメタジンなど)		
コデイン, ترامadol	→ 鎮痛作用減少	
CYP2C9 (2C9*3: 約 4%)	ワルファリン	→ 出血傾向
	経口糖尿病薬	→ 低血糖症状
	(トルブタミド, グリベンクラミド, トルサミド)	
	フェニトイン	→ 中枢障害(PHT中毒)
ロサルタン	→ 降圧効果の減少?	
CYP2C19 (PM: 約 20%)	オメプラゾール	→ <i>H. pylori</i> 除菌率の増加
	ジアゼパム	→ 鎮静効果の遅延
CYP2A6 (PM: 3~5%)	テガフル	→ 抗癌作用の低下
DPD*	5-フルオロウラシル(FU)	→ 白血球減少, 口内炎, 神経毒性
NAT-2 (SA: 約 10%)	イソニアジド	→ 多発性神経炎, 肝障害
	サラズルスファピリジン	→ エリトマトール
UGT1A1	イリノテカン	→ 下痢
TPMT (TPMT*3: 0.8%)	メルカプトプリン	→ 骨髄抑制, 肝障害
	アザチオプリン	→ 骨髄抑制, 肝障害

\*遺伝子型として明確に分けられていない。

PMでは運動負荷時の心拍数の増加に対する抑制率が18.9%で、EMの5.3%より明らかに高い。また、コデインの副作用である消化器症状(便秘)や呼吸抑制、縮瞳作用はEMで高頻度に観察される。これはコデインがCYP2D6により代謝されてモルヒネとなるが、このモルヒネの薬理作用が強く現れた結果である。抗うつ薬ではCYP2D6の遺伝子多型を考慮した初期投与量設定に関する検討も進められている<sup>7)</sup>。

### CYP2C9

CYP2C9は、抗凝固薬、糖尿病薬、抗てんかん薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬や非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)などの代謝にかかわる臨床重要な酵素である。CYP2C9\*1(野生型)およびCYP2C9\*2とCYP2C9\*3(変異型)がおもな遺伝子型である。日本人ではCYP2C9\*1/\*3のヘテロ接合体が約4%の頻度で観察される。CYP2C9\*

1/\*3ではワルファリンのクリアランスがCYP2C9\*1/\*1に比較して1/3に低下すると報告され、また、ワルファリンの有効維持量が1.5 mg/day(常用維持量1~5 mg/day)以下の患者は変異を有している頻度が明らかに高いと報告された。フェニトインの投与設計においても、CYP2C9\*1/\*3の患者では投与量を減量する必要がある。ロサルタンではCYP2C9による活性代謝物の濃度がCYP2C9\*3保有者で明らかに低下し、有効率が低下する可能性が示唆されている。

### CYP2C19

日本人の約20%がCYP2C19のPMで、これはCYP2C19\*2およびCYP2C19\*3いずれかのホモ接合体およびヘテロ接合体である。CYP2C19により代謝されるオメプラゾールを用いた*H. pylori*除菌療法において血中濃度が初回投与時から高く維持されるPMで有効率が高いと報告され、薬物適

正投与計画に遺伝子多型を組み込む準備が進められている<sup>8)</sup>。

## 他の薬物代謝酵素

P450 以外にも副作用との関連性を中心に代謝酵素の遺伝子多型解析が進められている(表 2)。

N-アセチルトランスフェラーゼ 2(NAT2)には十数種の遺伝子多型が報告されているが、わが国では\*5, \*6, \*7の変異型を判定すれば、ほぼ NAT 活性の予測が可能である。なお、野生型は NAT2\*4 と命名されている。変異型をホモ接合体で有する slow acetylator(SA) (本酵素では PM とはよばれない)の患者では基質薬物の副作用が懸念される。日本人肺結核患者における結核治療薬イソニアジドとリファンピシンの併用投与で発現する肝障害の発症頻度は SA で有意に高く、イソニアジドの常用量が SA にとっては過剰である<sup>9)</sup>。

ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)は抗癌剤 5-フルオロウラシル(5-FU)の律速酵素であり、活性の低下している患者では 5-FU による致死的な副作用が発現する。ソリブジン薬禍はソリブジンの代謝物による DPD 阻害による 5-FU 代謝活性の低下が原因であった。DPD についても多くの遺伝子変異が報告されているが、臨床的にはかならずしも多型による活性の予測には至っていない。

チオプリン S-メチルトランスフェラーゼ(TMPT)は、アザチオプリンや 6-メルカプトプリンのメチル化を触媒する酵素である。変異型として一塩基置換の変異と 5' 上流領域の繰返し配列(VNTR)が報告されている。日本人でも変異型と野生型のヘテロ接合体で白血球減少によるアザチオプリン投与中止例が報告されている。

UDP-グルコシルトランスフェラーゼ 1A1(UGT1A1)の遺伝子型では UGT1A1\*28 を有する場合、イリノテカンの副作用発現率が増加するとされている。

## 薬物の感受性

常用量の薬物に対する薬効の個人差、すなわち治療効果や副作用の程度に個人差が生じる原因として、これまで述べてきた、①薬物代謝能に起因

する薬物血中濃度の違いだけでなく、②生体組織の薬物に対する感受性の違いも重要である(図 1)。

薬物代謝酵素やトランスポーターを含む薬動的(pharmacokinetics: PK)因子だけではなく、薬物受容体などの薬物感受性蛋白の薬力学的(pharmacodynamics: PD)因子の遺伝子レベルでの研究が進んでいる。著者らはこれら両因子を総称して“薬効ゲノム”とよんでいる。後者については他稿を参照いただきたい。今後、薬物に対する感受性を議論する場合には薬物代謝酵素などの薬物動態に関する基礎的知見を整理し、薬物血中濃度を中間指標として多因子解析を行うことが肝要である。

## おわりに

薬物代謝酵素については多くの研究者の努力により表現型(血中薬物濃度)と遺伝子型とにかなりの相関が観察できるようになってきた。個人の遺伝子型情報を薬物治療に利用する技術、ゲノム与薬によるベネフィットは、副作用を軽減しつつ、確実に薬効を得ることでなければならない。そのためには、これまでの臨床成績から予測・構築される与薬設計が臨床治療の場で有効性の向上をもたらすかどうかを産官学の連携により検証する必要がある<sup>10)</sup>。すなわち、治療上のエンドポイントの判断に“薬効ゲノム”情報が有効であることを実証しなければならない。さらに、個別化医療のためのゲノム情報を各個人へ還元するための基盤システムを構築して、はじめて遺伝子情報に基づく精度の高い個別化適正与薬“ゲノム与薬”の実践が可能となる。

## 文献

- 1) Stearns, V. et al.: Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. *J. Natl. Cancer Inst.*, 95(23): 1758-1764, 2003.
- 2) 澤田康文(編): 薬物動態・作用と遺伝子多型—薬物治療の患者個別化を目指した 21 世紀の新展開。医学ジャーナル社, 2001.
- 3) 東 純一: クスリに弱いヒトと困ったクスリたち。じほう, 2001.
- 4) Hashizume, T. et al.: Involvement of CYP2J2 and

- CYP4F12 in the metabolism of ebastine in human intestinal microsomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **300** (1) : 298-304, 2002.
- 5) Meyer, U. A. : Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet*, **356**(9242) : 1667-1671, 2000.
- 6) Kirchheiner, J. et al. : Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics : the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol. Psychiatry*, 2004. [Mar. 23]
- 7) Shimizu, T. et al. : Bioinformatics research on inter-racial difference in drug metabolism II. Analysis on relationship between enzyme activities of CYP2D6 and CYP2C19 and their relevant genotypes. *Drug Metabol. Pharmacokin.*, **18**(1) : 71-78, 2003.
- 8) 古田隆久, 白井直人 : CYP2C19 の遺伝子多型と *H. pylori* の除菌療法. *遺伝子医学*, **5**(1) : 58-62, 2001.
- 9) Ohno, M. et al. : Slow N-acetyltransferase 2 genotype affects the incidence of isoniazid and rifampicin-induced hepatotoxicity. *Int. J. Tuberc. Lung. Dis.*, **4** : 256-261, 2000.
- 10) Abbott, A. : With your genes? Take one of these, three times a day. *Nature*, **425** : 760-762, 2003.