

療法を行っていることから、本検討のようにタモキシフェン単剤による補助療法を受けている患者を用いるべきであることが示唆される¹²⁾。さらに、Schroth *et al.*は判定するCYP2D6アレルの種類を増やすことで、CYP2D6遺伝子多型とタモキシフェンの再発予防効果との関連がより明確になることを報告している¹³⁾。更なるデータの蓄積が必要であるが、乳がん術後療法の決定にCYP2D6遺伝子多型の判定が用いられるようになる日はそう遠くないかもしれない。

CYP2D6遺伝子多型は有望なタモキシフェンの再発予防効果の予測因子であるが、CYP2D6遺伝子多型のみではすべてを説明することができない。CYP2D6以外では、CYP2C19、CYP3A5、UGT2B15、SULT1A1遺伝子多型とタモキシフェン治療効果との関連が検討されているが^{14, 15)}、本検討に用いた282名では、これらの遺伝子多型と無再発生存期間との間に有意な関連は認められなかった (data not shown)。そこで本検討では、トランスポーターの遺伝子多型に注目し、tag SNPsを用いたスクリーニングを行い、ABCC2遺伝子のイントロン29に存在するrs3740065がタモキシフェンの治療効果と有意に関連することを明らかにした。ABCC2遺伝子領域(約80kb)をre-sequenceした結果、rs3740065は-1774G/delG ($D' = 1, r^2 = 0.89$) およびその他5 SNPsと完全連鎖不平衡であった ($D' = 1, r^2 > 0.80$)。-1774G/delGは *in vitro* の検討で、ABCC2の発現量を低下させることが報告されている¹⁶⁾。282名の乳がん患者において、-1774G/delGとタモキシフェンの再発予

防効果との関連を検討したところ、rs3740065よりやや弱いながらも関連が認められた (log-rank $P = 0.0023$)¹⁵⁾。以上の結果より、真のcausative SNPは同定できていないが、ABCC2の発現量の上昇がタモキシフェンの再発予防効果の低下に関連していることが示唆された。これまでにABCC2がタモキシフェンまたはその代謝物を輸送することを証明した報告はないが、タモキシフェン耐性を獲得した乳がん細胞でABCC2が過剰発現しているという報告がある¹⁶⁾。本検討結果では、ABCC2遺伝子多型はタモキシフェンおよび代謝物の血漿中濃度には影響しないことから、乳がん細胞での局所的な暴露に関与しているものと考えられる。この成果を実際の現場に生かすには、まず、この関連を別の集団で確認することが重要である。さらに、詳細な分子メカニズムの解明など多くの検討が必要であるが、タモキシフェンの再発予防効果の予測において新たな標的となりうるだろう。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、研究費の助成を頂きました財団法人臨床薬理研究振興財団に心より御礼申し上げます。また、本研究で検体の収集に協力して頂きました、やまかわ乳腺クリニックの山川卓先生、四国がんセンター乳腺・内分泌外科の大住省三先生、関西ろうさい病院外科の高塚雄一先生、札幌乳腺外科クリニックの岡崎稔先生、札幌医科大学第一外科の平田公一教授、伊藤外科乳腺クリニックの安藝史典先生など多くの先生方に心より感謝致します。

- 1) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; **365**: 1687-717.
- 2) Desta Z, Ward BA, Soukhova NV, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; **310**: 1062-75.
- 3) Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat* 2007; **101**: 113-21.
- 4) Kiyotani K, Mushiroda T, Sasa M, Bando Y, Sumitomo I, Hosono N, Kubo M, Nakamura Y, Zembutsu H. Impact of *CYP2D6**10 on recurrence-free survival in breast cancer patients receiving adjuvant tamoxifen therapy. *Cancer Sci* 2008; **99**: 995-9.
- 5) Hosono N, Kato M, Kiyotani K, et al. *CYP2D6* genotyping for functional-gene dosage analysis by allele copy number detection. *Clin Chem* 2009; **55**: 1546-54.
- 6) Kiyotani K, Mushiroda T, Kubo M, Zembutsu H, Sugiyama Y, Nakamura Y. Association of genetic polymorphisms in *SLCO1B3* and *ABCC2* with docetaxel-induced leukopenia. *Cancer Sci* 2008; **99**: 967-72.
- 7) Kiyotani K, Mushiroda T, Imamura CK, et al. Significant effect of polymorphisms in *CYP2D6* and *ABCC2* on clinical outcomes of adjuvant tamoxifen therapy for breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2010; **28**: 1287-93.
- 8) Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, Schwab M, Muerdter T, Zanger UM, Simon W, Eichelbaum M, Brauch H. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes. *J Clin Oncol* 2007; **25**: 5187-93.
- 9) Schroth W, Goetz MP, Hamann U, et al. Association between *CYP2D6* polymorphisms and outcomes among women with early stage breast cancer treated with tamoxifen. *JAMA* 2009; **302**: 1429-36.
- 10) Nowell SA, Ahn J, Rae JM, Scheys JO, Trovato A, Sweeney C, MacLeod SL, Kadlubar FF, Ambrosone CB. Association of genetic variation in tamoxifen-metabolizing enzymes with overall survival and recurrence of disease in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2005; **91**: 249-58.
- 11) Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, Stal O, Nordenskjöld B, Wingren S. Genetic variants of *CYP3A5*, *CYP2D6*, *SULT1A1*, *UGT2B15* and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; **9**: R7.
- 12) Kiyotani K, Mushiroda T, Hosono N, et al. Lessons for pharmacogenomics studies: association study between *CYP2D6* genotype and tamoxifen response. *Pharmacogenet Genomics* 2010; **20**: 565-8.
- 13) Schroth W, Hamann U, Fasching PA, Dauser S, Winter S, Eichelbaum M, Schwab M, Brauch H. *CYP2D6* polymorphisms as predictors of outcome in breast cancer patients treated with tamoxifen: expanded polymorphism coverage improves risk stratification. *Clin Cancer Res* 2010; **16**: 4468-77.
- 14) Choi JH, Ahn BM, Yi J, et al. *MRP2* haplotypes confer differential susceptibility to toxic liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2007; **17**: 403-15.
- 15) Kiyotani K, Mushiroda T, Nakamura Y, Zembutsu H. *ABCC2* and clinical outcome of tamoxifen therapy: Reply to Lang et al. *J Clin Oncol* 2010; **28**: e449.
- 16) Choi HK, Yang JW, Roh SH, Han CY, Kang KW. Induction of multidrug resistance associated protein 2 in tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Endocr Relat Cancer* 2007; **14**: 293-303.

