

厚生労働行政推進調査事業費(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型の頻度調査

研究分担者 佐井君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官

研究要旨：令和4年度は、昨年度に引き続き、医薬品の有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子の多型を対象に、東南アジアを含むアジア地域ならびに欧州地域集団のアレル頻度を比較し、アジア民族内における遺伝的要因の差の有無や特徴を明らかとし、その結果を踏まえ、東南アジア地域との国際共同治験を実施する上での留意点を考察した。アジア各国及び国際的なヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、今年度は副作用発現や有効性に関わる3遺伝子4多型を対象として追加調査した。今回の追加結果を含め、これまでの全調査対象の多型(12遺伝子19多型)について、それらのアレル頻度の民族差に関する評価をまとめた結果、アジア民族(東、東南、南アジア)の間で、機能変化をもたらす主要な責任アレルの種類や、アレル頻度に大きな差が認められる多型(CYP2B6 Q172H、CYP2D6*4、UGT1A1*6、NUDT15 R139C、VKORC1-1639A>G)など、留意すべき多型が複数存在することが明らかとなった。これらのことから、東南アジア地域を含む国際共同治験を実施する際には、*in vitro* 試験等において遺伝的要因による薬物応答性への影響が大きいことが推定される場合や、特に遺伝的要因の民族差が大きいと想定される場合には、地域および責任アレル等に基づく併合部分集団による解析を行い、遺伝的要因及びその他の民族的要因による医薬品の有効性及び安全性への影響について検討することは、医薬品評価において有用な情報となり得ると考えられた。

研究分担者：佐井君江、国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官

A. 研究目的

本分担課題では、日本の承認薬を対象に、東南アジア諸国における副作用報告の実態調査、ならびに内的要因として、医薬品の有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子多型のアレル頻度を調査し、日本を含む東アジアとの違いの有無や特徴を明らかとし、東南アジア地域との国際共同治験を実施する上での留意点を考察することを目的としている。

令和4年度は、昨年度に引き続き、国内外のヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、アジア(東・東南・南)ならびに欧州地域集団の主要な薬物応答関連遺伝子多型(追加の3遺伝子4多型)のアレル頻度を比較し、アジア民族内での遺伝的要因の差について考察した。

B. 研究方法

<遺伝子多型情報の収集>

下記の各国または国際的なヒトゲノムプロジェクトの遺伝子多型の公開データベースを用いた。

- ▶ アジア各国の遺伝子多型/バリエーションデータベース
- ・ 14KJPN¹⁾及び38KJPN²⁾ (日本)
それぞれ14,129人¹⁾及び38,722人²⁾の日本人(東北の一般住民)全ゲノム解析データに基づく変異から作成した全ゲノムリファレンスパネル
- ・ Korean Reference Genome Database (KRGDB)³⁾ (韓国)
1,722人の韓国人全ゲノム解析データをもとに作成した全ゲノムリファレンス
- ・ Vietnamese Genetic Variation Database⁴⁾ (ベトナム)
406人のベトナム人(健康人)全ゲノムまたはエキソーム解析データをもとに作成した遺伝子変異データベース

➤ 国際ゲノム・エキソームプロジェクト等データベース

- 1000 genome project (phase 3)⁵⁾
2,504人のゲノムの遺伝子変異マップ (2015年)。東アジア504人 (漢民族、日本、ベトナム人を含む)、南アジア489人 (インド、バングラデシュ、スリランカ人を含む)
- gnomAD (The Genome Aggregation Database)⁶⁾
ヒトエキソームやゲノム解析の様々な研究から得られたデータを集約。
V3.1: 76,156人のゲノム; 疾患無し16,465人、うち、東アジア (一部の東南アジア含む) 1,215人、南アジア1,558人

➤ アジア地域集団の遺伝子多型情報

- Genome Asia 100K⁷⁾
ゲノムアジア100Kコンソーシアムにより構築中のデータベース。これまでに、1,739人のアジア全域を含む64か国219民族集団の全ゲノム解析結果を公開。

(倫理面への配慮)

本研究で調査・解析に用いた遺伝子多型情報は、Web上で公開された集計データであることから、いずれも倫理指針の適用外であるが、成果公表時には、それぞれの出典を明記し、指定の注意事項に従い報告する。

C. 研究結果

＜東・東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型の頻度の比較＞

C-1. 追加の対象遺伝子多型

令和4年度は、昨年度に引き続き、ヒトゲノムプロジェクト等の国内外の遺伝子多型データベースの公開情報をもとに、薬物応答への影響が示唆されている主要な薬物代謝酵素等の機能多型を対象に、東、東南及び南アジア地域、ならびに欧州地域 (白人) の遺伝子多型アレル頻度を比較した。今年度の追加調査では3遺伝子4多型を対象とした (表1)。今回利用したデータベースのうち、日本人の全ゲノムリファレンスパネルに関しては、昨年度の14KJPNから38KJPNにアップデートされていたが、他のデータソースに更新はなかった。14KJPNと38KJPNで、調査対象のアレル頻度には殆ど差は見

られなかったため、昨年度の調査データも最終のまとめ (民族差の評価) に利用した。また、gnomADには、東アジアの地域分類に東南アジア民族も僅かな割合で含まれており、またGenome Asia 100Kの北アジア (North Asia) 分類には、ロシア人が少数の割合で含まれていたが、いずれも東アジア民族が主体 (90%以上) であるため、これらは東アジア地域集団とみなし、他のアジア (東南、南) 及び欧州地域との比較に用いた。その結果、今年度の調査対象の多型に関しても、各アジア及び欧州地域間の遺伝子多型アレル頻度差の傾向は、各データベースを通して一貫しており、相補的であることを確認した。本報告においては、データベースごとの集計情報を図1に示すとともに、地域差の評価に関しては、各データベースの傾向から総合的に行った。なお、本研究では、主としてGenome Asia 100Kプロジェクトのデータに基づき、アジア民族間の遺伝子多型アレル頻度差が2倍以上の場合に、差が大きいものとみなした。

以下に、今年度の追加調査の結果を記す。

1) *Nudix hydrolase15 (NUDT15) c.415C>T (R139C)*

NUDT15は、難治性の炎症性腸疾患、急性リンパ性白血病や治療抵抗性のリウマチ性疾患等の治療に用いられるチオプリン製剤の代謝に関わる。本遺伝子のcodon 139がシステインのホモ接合体の場合、酵素活性が著しく低下し、重篤な副作用 (白血球減少症等) のリスクが高まることから、本多型の遺伝子診断が臨床適用されている。本多型のアレル頻度は、欧州人では非常に低く (<0.01)、アジア人は比較的高いが、東アジア人のアレル頻度 (0.10~0.15) は、東南アジア及び南アジア (0.06~0.08) よりも高く、アジア人のアレル頻度の地域間差は2倍以上であった (図1)。

2) *Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) -1639A>G*

VKORC1は、ビタミンK依存性凝固因子の生成に関与し、ワルファリンの標的分子である、-1639A>Gの多型は高活性型を呈し、ワルファリンに対する抵抗性が高まる。日本人は抵抗性の多型頻

度が白人よりも低く、投薬量は少ないことが知られている。本調査においても、欧州人のアレル頻度 (0.55~0.64) は比較的高く、アジア民族の中でも、東アジア人は低く (<0.10)、東南アジア人 (0.27) 及び南アジア人 (0.80) との間で、2倍以上の差が見られた (図1)。

3) *Adrenoceptor beta 1 (ADRB1) c.145A>G (S49G), c.1165C>G (R389G)*

*ADRB1*の多型は、高血圧、狭心症、不整脈などの心機能改善に用いられるベータ遮断薬の応答性に関わることが示唆されており、codon 49及びcodon 389における遺伝子多型がグリシンの場合、ベータ遮断薬に対して低応答性を示す。

ADRB1 c.145A>G (S49G) のアレル頻度は、Genome Asia 100Kのデータでは、欧州人のアレル頻度が低い傾向にあったが、他のデータベースの傾向から、アジア人と欧米人でアレル頻度に大きな違いはなく、アジア民族間においてもその差 (0.12~0.18) は2倍未満であった。

ADRB1 c.1165C>G (R389G) のアレル頻度は、欧米人 (0.27~0.36) はアジア人より高い傾向にあり、Genome Asia 100Kのデータでは東アジア人のアレル頻度は低い傾向にあったが、他のデータベースの情報も総合すると、アジア民族間の差は小さく2倍未満であった (0.18~0.30) (図1)。

C-2. 調査対象遺伝子多型のまとめ

今回の追加調査を含め、これまでの全調査対象の多型 (12遺伝子19多型) について、それらのアレル頻度のアジア民族差に関する評価結果を表2にまとめた。対象の多型のうち、8遺伝子13多型において、アジア民族 (東、東南、南アジア) 全体の間でアレル頻度に2倍以上の差が認められた。また、そのうち、5遺伝子5多型 [*CYP2B6* 516G>T (Q172H)、*CYP2D6**4、*UGT1A1**6、*NUDT15* c.415C>T (R139C)、*VKORC1* -1639A>G] においては、東アジアと東南アジア民族の間でも、差が2倍以上認められ (図1、図2)、また、1遺伝子2多型 (*NAT2**5、*NAT2**6) についても、2倍に近い差が見られた (図3)。

D. 考察

<東・東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型の頻度の比較>

東南アジア地域には、中国系 (東アジア)、マレー系 (東南アジア)、インド系 (南アジア) のアジア人が在住しており、日本との国際共同治験の実施の際には、被験者として複数のアジア民族集団が対象となる。文献を基に、各国・地域の遺伝子多型情報を集約した先行研究から、主要な薬物代謝酵素等の遺伝子多型のアレル頻度は、東アジア民族内で差が小さいことが示唆されたが⁸⁾、東南アジア地域における多型情報は限定的であり、文献からの追加情報の収集には限界があった。近年はアジア地域を含め、国内外でヒトゲノム解析プロジェクトが進展し、それらのデータを統合した地域別の遺伝子多型頻度情報も公開されるようになったことから、昨年度に続き、今回も有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子を対象に、各国・地域集団の遺伝子多型・バリエーションのアレル頻度の公開情報を用いて、アジア地域 (東、東南、南) ならびに欧州地域とのアレル頻度を比較した。

今回追加の多型を含め、調査対象の全遺伝子多型 (12 遺伝子 19 多型) について比較した結果、アジア民族の間で、機能変化をもたらす主な責任アレルの種類や、それらのアレル頻度に大きな違いのある多型が複数存在することが、新たな追加多型においても示された。特に、東アジアと東南アジア民族との間においても、2倍以上または2倍近く差のある多型も明らかとなった。また、それらは、以下に示すパターンに分類された。

- ・ 東アジア人が東南・南アジア人よりもアレル頻度が高い多型：
*UGT1A1**6、*NUDT15* c.415C>T (R139C)
- ・ 東アジア人より、東南・南アジア人のアレル頻度が高い多型：
CYP2B6 516G>T (Q172H)、*CYP2D6**4、*NAT2**5、*NAT2**6、*VKORC1* -1639A>G
- ・ 東南または南アジア民族に特徴的な責任アレル (東アジア民族の平均アレル頻度<0.01)：
*CYP2C9**2 (南) , *CYP2D6**4 (東南<南)

これらの結果から、東南アジア地域を含

む国際共同治験を実施する際には、*in vitro* 試験等において遺伝的要因による薬物応答への影響が大きいことが推定される場合や、特に遺伝的要因の民族差が大きいと想定される場合には、地域および責任アレル等に基づく併合部分集団による解析を行い、遺伝的要因及びその他の民族的要因による医薬品の有効性及び安全性への影響について検討することは、医薬品評価において有用な情報となり得ると考えられた。

E. 結論

国内外のヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、主要な薬物応答関連遺伝子多型（全 12 遺伝子 19 多型）のアレル頻度について、東南アジアを含むアジア民族間で比較した結果、機能変化をもたらす主要な責任アレルの種類や、それらのアレル頻度に大きな差が認められる多型など、留意すべき多型が複数存在することが明らかとなった。これらのことから、東南アジア地域を含む国際共同治験を実施する際には、遺伝的要因の影響、特にその民族差が大きいと想定される場合には、地域および責任アレル等に基づく併合部分集団による解析を行い、それらの要因による医薬品の有効性及び安全性への影響について検討することは、医薬品評価において有用な情報となり得ると考えられた。

<参考文献> URL情報は2023年4月1日現在

- 1) 14KJPN : <https://www.megabank.tohoku.ac.jp/news/47145>
- 2) 38KJPN: <https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/>
- 3) Korean Reference Genome Database :

<https://nih.go.kr/contents.es?mid=a50303020100>

- 4) Vietnamese Genetic Variation Database ; <http://genomes.vn/>
- 5) 1000 genome project (phase 3) : <https://asia.ensembl.org/info/genome/variation/species/populations.html>
- 6) gnomAD : <https://gnomad.broadinstitute.org/about>
- 7) Genome Asia 100K : <https://browser.genomeasia100k.org>
- 8) Kurose K, Siguyama E. Saito Y. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54.

F. 健康危険情報
該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
佐井君江、斎藤嘉朗：VigiBase を用いた東及び東南アジア諸国の副作用発生状況の比較 - 抗精神病薬及び免疫抑制剤の解析 - : 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会（2022/12）

H. 知的財産権の出願・登録状況
（予定を含む。）

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし

表1 追加調査対象の薬物応答関連遺伝子多型

| Gene | SNP | Protein | rs# | Function | Substrates/Drugs affected |
|---------------|-----------|-------------------------|-------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| <i>NUDT15</i> | c.415C>T | R139C | rs116855232 | Decreased | 6-mercaptopurine, azathioprine |
| <i>VKORC1</i> | -1639A>G | increased transcription | rs9923231 | Increased (warfarin-resistant) | warfarin |
| <i>ADRB1</i> | c.145A>G | S49G | rs1801252 | Decreased | β-blockers |
| <i>ADRB1</i> | c.1165C>G | R389G | rs1801253 | Decreased | |

表2 薬物応答関連遺伝子多型のアジア民族におけるアレル頻度の比較

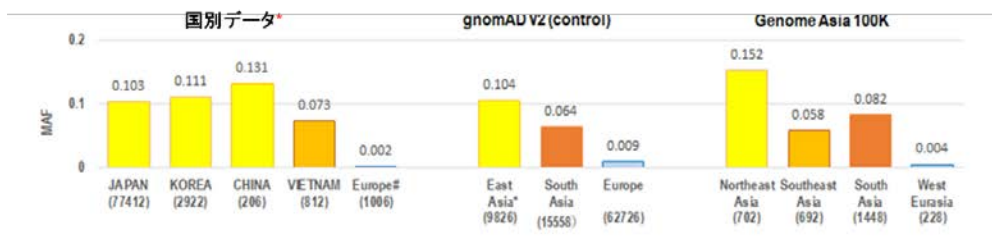
| Gene | Allele | SNP | Protein | rs# | Function | Substrates/Drugs affected | Population Differences among Asians* |
|----------------|--------|-----------|-------------------------|-------------|--|---|--------------------------------------|
| <i>CYP3A5</i> | *3 | 6986A>G | splicing defect | rs776746 | None | midadoram, tacrolimus, calcium channel blockers | ns |
| <i>CYP2B6</i> | (*6) | 516G>T | Q172H | rs3745274 | Decreased | efavirenz, cyclophosphamide | E < SE · S |
| <i>CYP2C9</i> | *2 | 430C>T | R144C | rs1799853 | Decreased | phenytoin, sulfonylureas, | E · SE < S |
| <i>CYP2C9</i> | *3 | 1075A>C | I359L | rs1057910 | Decreased | S-warfarin, NSAIDs | E · SE < S |
| <i>CYP2C19</i> | *2 | 681G>A | splicing defect | rs4244285 | None | clopidogrel, proton pump inhibitors, | ns |
| <i>CYP2C19</i> | *3 | 636G>A | W212X | rs4986893 | Decreased | tricyclic antidepressants | E · SE > S |
| <i>CYP2D6</i> | *4 | 1864G>A | splicing defect | rs3892097 | None | tamoxifen, β-blockers, class I | E < SE < S |
| <i>CYP2D6</i> | *10 | 100C>T | P34S | rs1065852 | Decreased | antiarrhythmics, antipsychotics | E · SE > S |
| <i>NAT2</i> | *5 | 341T>C | I114T | rs1801280 | Decreased | isoniazid, sulfonamide, procainamide, | E < SE < S |
| <i>NAT2</i> | *6 | 590G>A | R197Q | rs1799930 | Decreased | hydralazine, | E < SE < S |
| <i>NAT2</i> | *7 | 857G>A | G286E | rs1799931 | Decreased | | E · SE > S |
| <i>UGT1A1</i> | *6 | 211G>A | G71R | rs4148323 | Decreased | SN-38, etoposide, raloxifen, atazanavir | E > SE > S |
| <i>UGT1A1</i> | *28 | A(TA)7TAA | reduced transcription | rs3064744 | Decreased | | E · SE < S |
| <i>FCGR2A</i> | | c.535A>G | H131R | rs1801274 | Decreased (response rate) | rituximab | ns |
| <i>FCGR3A</i> | | c.818A>C | F158V(F176V) | rs396991 | Increased (response rate, relapse-free survival) | rituximab, trastuzumab | ns |
| <i>NUDT15</i> | | c.415C>T | R139C | rs116855232 | Decreased | 6-mercaptopurine, azathioprine | E[†] > SE · S |
| <i>VKORC1</i> | | -1639A>G | increased transcription | rs9923231 | Increased (warfarin-resisitant) | warfarin | E < SE < S |
| <i>ADRB1</i> | | c.145A>G | S49G | rs1801252 | Decreased | β-blockers | ns |
| <i>ADRB1</i> | | c.1165C>G | R389G | rs1801253 | Decreased | | ns |

ns: not significant (less than 2-fold difference), E: East Asia, SE; Southeast Asia, S: South Asia

*Differences in allele frequency more than 2-fold among Asians (indicated in red).

[†] Noutheast

NUDT15 R139C

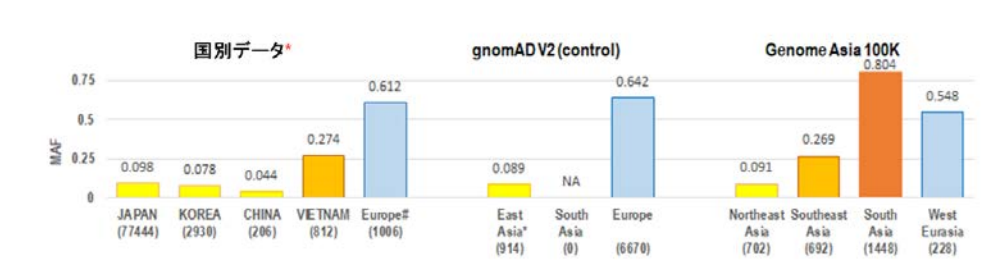


アジア内の差

2倍以上
東† > 東南・南

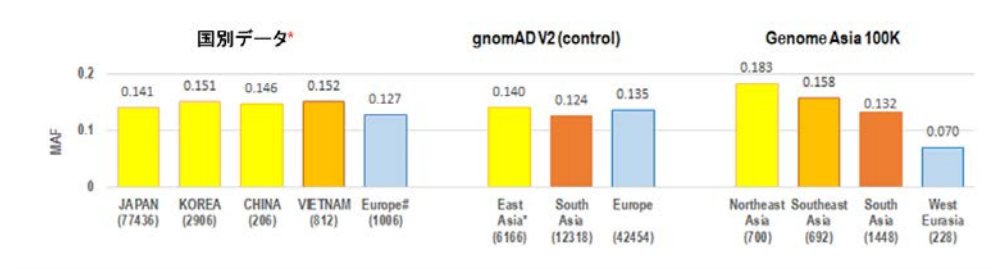
†Northeast

VKORC1 -1639A>G



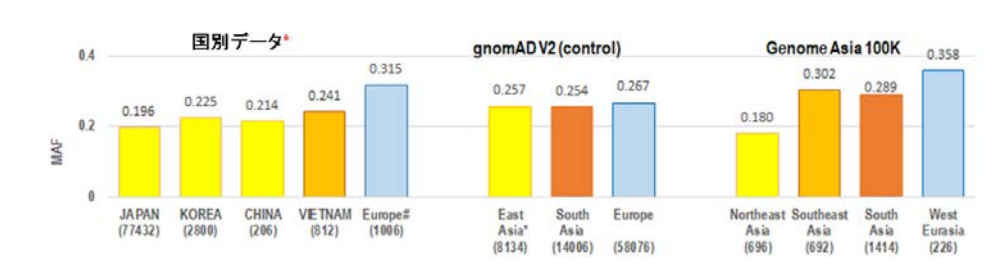
2倍以上
東 < 東南 < 南

ADRB1 S49G



2倍未満

ADRB1 R389G



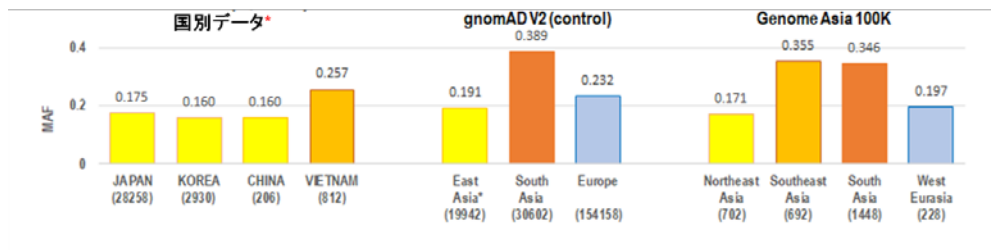
2倍未満

図1 アジア及び欧州地域集団におけるNUDT15、VKORC1及びADRB1多型のアレル頻度の比較

() 内の数値はアレルの総数

*JAPAN:38KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project, VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database

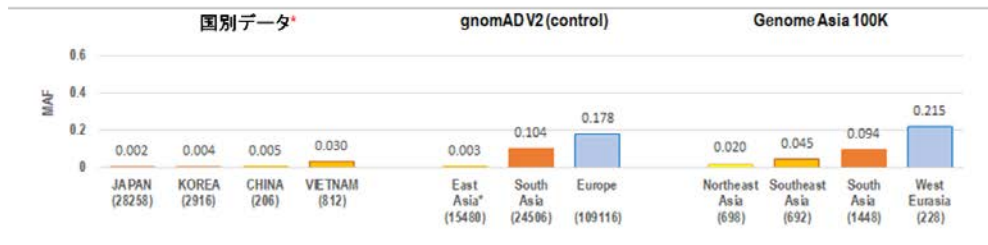
CYP2B6 516G>T (Q172H)



アジア内の差

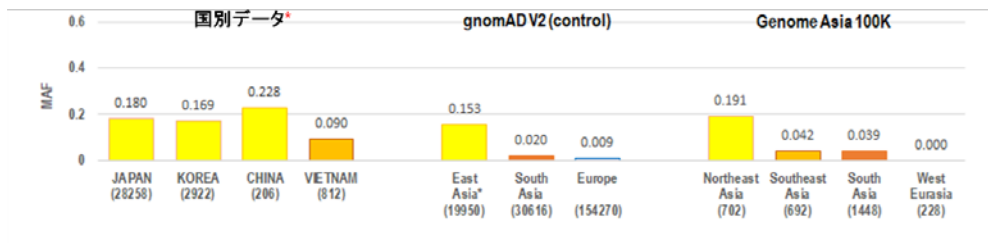
2倍以上
東<東南・南

CYP2D6*4



2倍以上
東<東南<南

UGT1A1*6

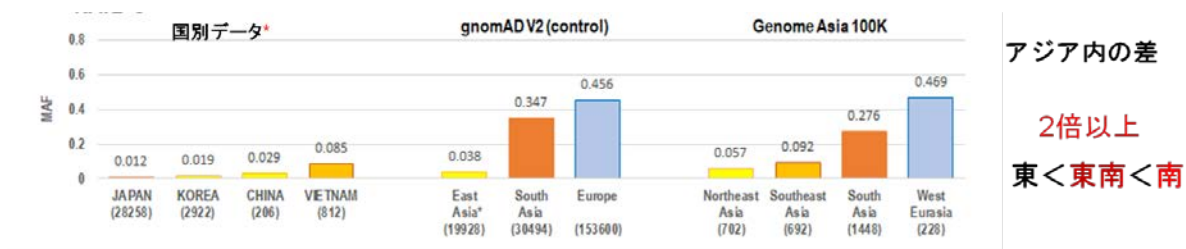


2倍以上
東>東南>南

図2 東と東南アジアの民族間でアレル頻度差のあるCYP2B6、CYP2D6及びUGT1A1多型 ()内の数値はアレルの総数

*JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project, VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database

NAT2*5



NAT2*6

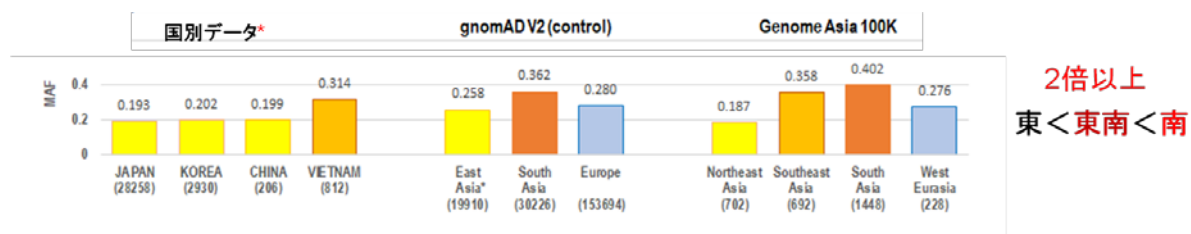


図3 東アジアと東南・南アジア民族間でアレル頻度差の見られるNAT2多型
 () 内の数値はアレルの総数
 *JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project,
 VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database