

第22回麻布環境科学研究会 講演 B4

CYP2D6遺伝子多型の日本人における分布と オーダーメイド医療への応用

和賀 央子¹, 成瀬 文子², 滝本 高広¹, 吉原 英児^{1,2}, 岩橋 和彦^{1,2}¹麻布大学大学院環境保健学研究科神経生理学, ²麻布大学環境保健学部衛生技術学科生理学研究室

1. はじめに

薬物代謝に重要な酵素として肝臓等に存在する CPY 酵素群が知られているが, その中で CYP2D6 は肝に存在する CPY のうち 2% を占め, ハロペリドール, ペルフェナジン, フルフェナジンなどの他, 約 50 種以上の基質が報告されている。CYP2D6 には種々の遺伝子多型が多数存在し, この遺伝子多型が薬物代謝能の欠如 (Poor Metabolizer: PM) や低下 (Intermediate Metabolizer: IM) そして亢進 (Ultrarapid Metabolizer: UM) といった表現型と相関することが知られている。PM や IM では薬物代謝能の正常者 (Extensive Metabolizer: EM) と同じ量の薬物を服用すると代謝しきれずに体内に蓄積され, その上, また次の薬物を服用することにより血中濃度が異常に上昇し副作用が発症する可能性が高いと報告されている。また, この遺伝子多型には人種差も報告されており, PM 遺伝子多型は欧米で 5 ~ 10% であるものの, アジアにおいては 1% 以下とされている。しかしながら, IM を示す遺伝子多型がアジアでは頻度が高く, わが国でも注目すべき点である。本研究では日本人における CYP2D6 の遺伝子多型の分布を検討し, 個々の患者に対する独自の安全な服薬を行うオーダーメイド医療へのより適切な実現を目的とした。

2. 対象と方法

インフォームドコンセントを得た日本人健常者 100 名から血液を採取し, フェノール・クロロホルム法に

表 1 酵素活性と対立遺伝子

Enzyme activity	Allele
Normal	*1 *2
Increase	*1xN *2xN
Decrease	*10
None	*3 *4 *5

より DNA を抽出した。CYP2D6 の各遺伝子多型の同定については, 遺伝子型に関する各報告を基に PCR (Polymerase Chain Reaction) 法で目的領域を増幅し, RFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism) 法等を用いて行った。現在知られている遺伝子多型 (*1 ~ *43) のうち代謝能に影響が認められる *3, *4, *5, *10 の他, 代謝能に影響はしないが日本人に多くみられる *1, *2 (表 1) を解析の対象とした。

3. 結果

日本人健常者 100 名で対立遺伝子および遺伝子型を同定した結果, 表 2, 3 の通りとなった。また, 薬物代謝能の分布についても表 4 に示した。

4. 考察

今回の結果では代謝能の低下を示す多型が日本人において 55% という高頻度で出現した。また, 今回は記載していないが我々の実験で, 精神科領域において CYP2D6 の基質となる薬物の服用により副作用を発症した患者から IM を呈する CYP2D6 遺伝子多

表2 日本人健常者群における CYP2D6 各 allele の頻度

	Alleles					
	CYP2D6*1	CYP2D6*2	CYP2D6*3	CYP2D6*4	CYP2D6*5	CYP2D6*10
Healthy controls (n=100)	0.44	0.15	0	0	0.06	0.35

表3 日本人健常者群における CYP2D6 遺伝子型の分布

	Genotypes									
	*1/*1	*1/*2	*1/*5	*1/*10	*2/*2	*2/*5	*2/*10	*5/*5	*5/*10	*10/*10
Healthy controls (n=100)	23	9	8	30	4	1	9	0	5	11
Metabolism ability	EM	EM	EM	IM	EM	EM	IM	PM	IM	IM

表4 日本人健常者群における薬物代謝能別における分布

	Metabolism ability			
	EM	PM	UM	IM
Healthy controls (n=100)	45	0	0	55

型が検出された。これらのことから日本人の約半数の IM の遺伝子多型をもつ人に EM を示す人と同じ量の薬を処方することにより血中薬物濃度が異常に上昇し副作用の原因となることが予想される。今回我々の研究では IM の遺伝子多型を持つ日本人は 55% であり、この数値は CYP2D6 を基質とする薬物を処方

するにあたり、無視できない。CYP2D6 遺伝子型を typing することにより、より個人にあった薬物の量を予測し処方することが可能となり、副作用等の危険性を回避することができる。そして、より適切なオーダーメイド医療も実現すると考えられる。