

Theme ● 遺伝子解析に基づく新しい分子標的治療

## 遺伝子解析に基づくがん治療

# 薬物動態関連遺伝子の解析に基づくがん治療

Cancer drug therapy based on analysis of pharmacokinetics-related genes

今村 知世

Chiyo K. Imamura

慶應義塾大学医学部臨床薬理学講師

### KEY WORDS

◆がん薬物療法  
cancer drug therapy

◆薬物動態関連遺伝子  
pharmacokinetics-related genes

◆遺伝子多型  
genetic polymorphism

◆代謝酵素  
metabolic enzyme

◆トランスポーター  
transporter

◆人種差  
ethnic difference

### SUMMARY

トランスポーターや代謝酵素の遺伝子多型は、性別、年齢、体重、肝機能や腎機能といった薬物動態の個体間変動をもたらす内因性因子の1つである。一般に有効性および毒性といった薬物の反応性は薬物曝露量に相関することから、トランスポーターの輸送能や代謝酵素の活性に変化を生じる遺伝子変異は、

薬物の体内動態のみならず薬物感受性にも影響を及ぼす。変異アレルの発現頻度には人種差が認められ、それが結果として薬物動態および薬物感受性の人種差をもたらしている。薬物動態関連遺伝子の解析に基づく個別化医療においては、遺伝子検査の承認と遺伝子型による治療アルゴリズムの確立が必須といえる。

The genetic polymorphism of membrane protein transporters and metabolizing enzymes is one of the intrinsic factors that accounts for inter-individual variability in pharmacokinetics (PK), along with gender, age, weight, hepatic and renal function. Genomic mutations that result in changes in the functions of transporter efflux and enzyme activity impacts not only the PK but also pharmacodynamics (PD) because drug response, such as efficacy and toxicity, is generally associated with exposure. The allele frequency of transporters and enzymes is different among ethnic or racial groups, resulting in observed ethnic or racial differences in both PK and PD. To apply personalized medicine that is based on the analysis of pharmacokinetics-related genes in the clinical setting, the approval of genetic tests and development of therapeutic algorithms according to genotypes are required.

### はじめに

薬物動態は、吸収、分布、代謝、排泄といった4つの過程から成り、これら過程には膜輸送蛋白質であるトランスポーターや代謝酵素が関与している。トランスポーターや代謝酵素をコードするゲノムには塩基配列に変異のみられる遺伝子多型 (genetic polymorphism) が存在し、変異アレルは蛋白質の機能に低下、消失、向上といった変化をもたらすことがある。したがってトランスポーターや代謝酵素の遺伝子多型は、年齢、性別、体重、肝機能、腎機能とともに薬物動態の個体間変動をもたらす内因性因子の1つである。一般に薬物療法時の有効性およ

び毒性といった反応性は薬物曝露量に依存することから、トランスポーターの輸送能や代謝酵素の活性に変化を生じる遺伝子変異は、薬物の体内動態のみならず効果や副作用にも影響を及ぼす。そこで本稿では、薬物動態関連遺伝子としてトランスポーターと代謝酵素の遺伝子に着目し、遺伝子変異により生じる薬物動態や効果および副作用の個人差、そして遺伝子多型に基づく個別化医療について述べる。

### 遺伝子変異発現頻度と人種差

トランスポーターや代謝酵素の遺伝子多型の多くは、ゲノム塩基配列中の一塩基が変異した一塩基多型

(single nucleotide polymorphisms: SNPs) である。変異アレルの発現頻度には人種差が報告されており、それが結果として薬物動態さらには薬物曝露量に依存する効果や副作用の人種差をもたらす。表1にアレル発現頻度には人種差が認められる代謝酵素とトランスポーターの遺伝子多型を示す。酸化酵素であるチトクローム P450 (cytochrome P450; CYP) の2C19や2D6では日本人を含むアジア人において活性低下型アレルの発現頻度が高い<sup>1),3)</sup>。またUDP-グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyl-transferase; UGT) 1A1では日本人の15~18%に発現が認められる\*6は白人では1%未満でしか発現せず<sup>4)</sup>、トランスポーターであるATP-binding