

抗がん剤の薬物応答予測法の開発と診断・創薬への応用

研究期間 平成17年度～平成21年度(予定)

研究体制

総括 奥田 晴宏[国立医薬品食品衛生研究所]

松村 保広[国立がんセンター]

※平成21年度における研究体制

抗がん剤の安全な使用に役立つ診断薬の開発

遺伝子多型

ゲノム上に存在する個人差です。この情報を利用して、各患者における薬の有効性及び副作用発現の違いを研究する学問をファーマコゲノミクスといいます。各患者に適する薬を適する量、投薬する方法の開発を目標としています。

抗がん剤の副作用

抗がん剤は比較的効き目が見られにくく、かつ副作用の発現率が高いとされています。時には、重い副作用が起こり、生命に関わることもあります。そこで、本研究の成果を利用した事前診断による副作用の発現回避が重要です。

体外診断薬

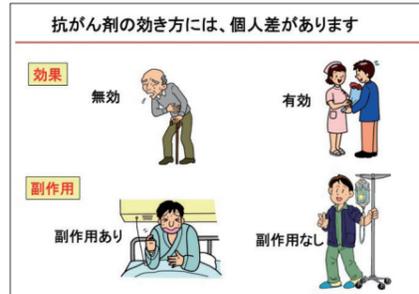
患者の血液や尿などを用いて、病気や医薬品への応答性(効果や副作用)に関する診断を目的とし、人の身体に直接使用しない医薬品です。体外診断薬の開発には、指標となる生体物質(バイオマーカー)の発見が重要です。

Project KeyWord

1 研究の背景・意義

抗がん剤の有効性と副作用発現の個人差

がんは我が国における死因の第一位を占めており、今後も増えていくと考えられます。がん治療は初期の場合は手術による切除、後期の場合は抗がん剤治療がよく行われていますが、近年は手術前の腫瘍縮小や、手術後に除去不能の腫瘍消滅を目的に、積極的な抗がん剤治療が行われています。しかし、抗がん剤は一般に効き目が見られにくく、かつ副作用の発現頻度も高いとされており、間質性肺炎等の重篤副作用により生命の危険にさらされる場合もあります。安全かつ有効に抗がん剤を使用するためには、あらかじめ有効性が期待でき、副作用の出にくい方を識別し、これ以外の方には投薬量の変更や他の抗がん剤を使用することが重要です。このためには副作用等を事前に予測しうる遺伝子多型などのバイオマーカーを発見し、この情報を用いた体外診断薬の開発が必要です。また遺伝子多型に関する研究の進展により、抗がん剤を含む医薬品の解毒代謝に関する分子には、有効性及び副作用発現に関係する多くの遺伝子多型が存在することが明らかになってきました。さらに我々の解析から、遺伝子多型の影響を受けやすい医薬品の形(即ち、医薬品の構造)とそうでない医薬品の形があることが判明しています。今後、新薬を開発する際には、遺伝子多型の影響を考慮して化合物構造を選択する必要がありますが、これらの情報は非常に不足しています。

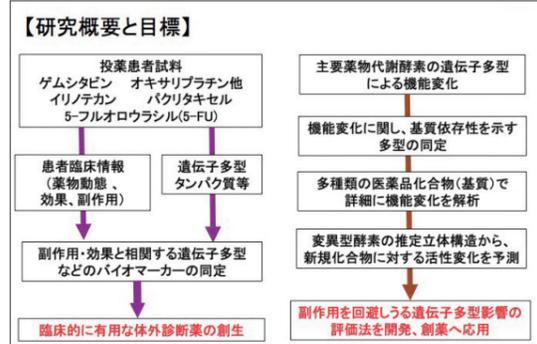


▲同じ抗がん剤を同じ量、投与しても、人によって十分な効果が見られる人と見られない人、副作用が出る人と出ない人がいます。

2 研究プロジェクトの目標

遺伝子多型による効果・副作用の予測と創薬

よく用いられている抗がん剤であるイリノテカン、パクリタキセル、5-フルオロウラシル、ゲムシタピン、オキサリプラチンなどの効き目や副作用発現の個人差の原因となる生体成分(医薬品を解毒する酵素や標的分子)の遺伝子多型及びその発現量などのバイオマーカーとなる分子を見つけ出し、副作用及び効果の予測が可能な体外診断薬(応答性診断薬)を開発することを目標としています。また、医薬品の体内代謝への遺伝子多型による影響が、医薬品の形(構造)ごとに異なること(多型影響の基質依存性)を詳しく明らかにし、多型の影響を受けにくい構造を選択する方法を開発することを第二の目標としています。本プロジェクトの目標が達成されると、抗がん剤の有効性及び副作用の発現を投薬前に事前診断することにより、他の抗がん剤の選択や投薬量の加減などによる有効性確保と副作用回避、及び多型影響を受けにくい(即ち、ほぼ全ての人に有効かつ安全な)医薬品の創生につながると期待されます。



▲本プロジェクトの目標と研究過程の概略をスキームで示しました。

3 研究プロジェクトの成果

抗がん剤イリノテカンの副作用予測診断

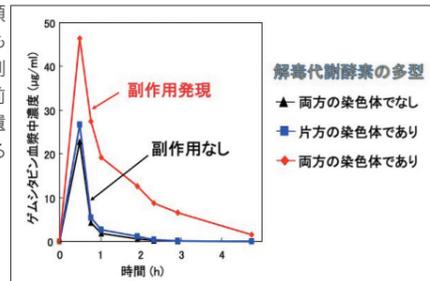
イリノテカン、消化器がんなど、多くのがん治療に用いられている抗がん剤です。イリノテカンの重篤副作用である好中球減少症発現に関して、欧米人では解毒代謝を担う糖転移酵素の1つの遺伝子多型(*28)が大きな影響を有することが知られていました。しかし日本人の場合は、上記多型に加えて、同遺伝子のもう一つの多型(*6)も同様な影響を有することが、本プロジェクトで明らかとなりました。これらの成果も利用して、イリノテカンの添付文書が改訂され、さらに上記2遺伝子多型の体外診断薬も販売されました。遺伝子多型の前診断による抗がん剤の副作用回避が、既に開始されています。

遺伝子多型	グレード3以上の好中球減少発現率(例数)	グレード3以上の下痢発現率(例数)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をもとにない	14.3%(3/21)	14.3%(3/21)
UGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体として持つ	24.1%(7/29)	6.9%(2/29)
UGT1A1*6又はUGT1A1*28をホモ接合体として持つ、又はUGT1A1*6とUGT1A1*28をヘテロ接合体として持つ	80.0%(4/5)	20.0%(1/5)

3) Minami H. et al.: Pharmacogenet. Genomics 2007;17(7):497-504

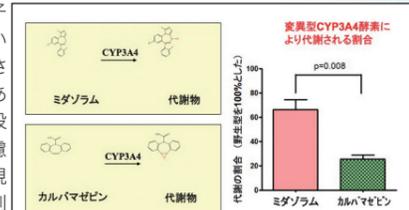
抗がん剤ゲムシタピンの副作用予測診断

ゲムシタピンは、膵臓がんや肺がん治療に用いられている抗がん剤です。抗がん剤としては比較的副作用は軽度とされていますが、まれに生命を脅かす重篤な骨髄抑制(血液毒性)が認められます。この重篤な副作用の発現の大きな要因として、2本の染色体の両方に、ゲムシタピンを解毒代謝する酵素の遺伝子多型を有していることが、本プロジェクトの解析から日本人で明らかとなりました。また東アジア人の中でも日本人は、比較的この多型の頻度が高いことも明らかとなり、副作用発現の事前予測に有用な遺伝子多型であると考えられます。



副作用を起こさない医薬品の創生への応用

医薬品の代謝酵素の遺伝子多型は、しばしば酵素活性の変化をもたらしますが、この変化の度合いが医薬品の種類によって異なることを詳細に明らかとなりました。例えば抗がん剤パクリタキセルなど、市販医薬品の約半数の体内代謝に関わる酵素(CYP3A4)のある多型は、酵素タンパク質を構成するアミノ酸の置換をもたらします。その活性への影響は、抗てんかん薬カルバマゼピンで大きく、催眠鎮静剤ミダゾラムでは小さいことがわかりました。即ち、遺伝子多型の影響が大きい医薬品の構造と小さい医薬品の構造があり、医薬品の設計段階でその影響を考慮すれば、副作用発現の可能性が低い創薬につながります。

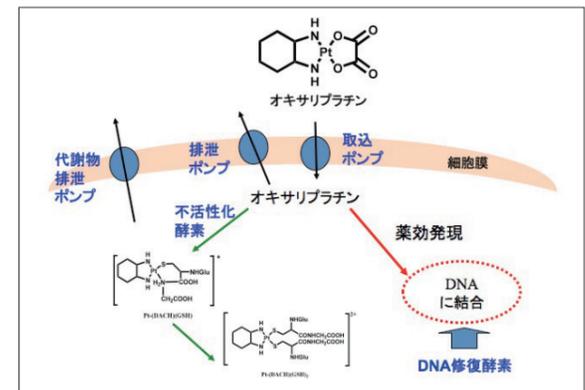


▲多くの医薬品の体内代謝を担うCYP3A4酵素における遺伝子多型影響の基質依存性の例:ミダゾラムとカルバマゼピン

4 実用化にあたっての今後の課題及び研究方針

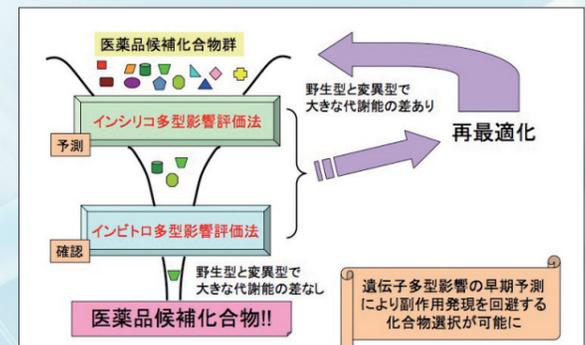
他の抗がん剤における応答性診断法の開発

白金系抗がん剤、オキサリプラチンは、進行性または再発した大腸がんを対象とする抗がん剤です。主な副作用には、手足が痺れるなどの神経障害やショックなどのアレルギーがあり、投薬の休止や中止に至る原因となっています。本プロジェクトでは、白金系抗がん剤、特にオキサリプラチンに関して、現在、重点的に効き目(奏効率)及び副作用(特に神経障害とアレルギー)に関し、相関する遺伝子多型等のバイオマーカーの探索を行っています。既に数種の有望なバイオマーカーを見いだしており、より症例数を増やして検証を行い、有用なマーカーを絞り込むことが今後の課題です。イリノテカン及びゲムシタピンと同様に、有効性及び副作用発現と相関する遺伝子多型などのバイオマーカーを同定し、体外診断薬を開発することを目指しています。



コンピュータ上での遺伝子多型影響の予測

遺伝子多型の影響をインビトロで評価する方法については既に確立しており、現在、3種の主要な体内代謝酵素に関して、計算機科学に基づく(インシリコ)評価法の開発を鋭意行っています。具体的には、野生型酵素の立体構造情報を利用して変異型酵素の立体構造の予測を行っており、さらに、実際の医薬品化合物を用いて得られた変異型酵素における活性変化の情報に基づいて、予測構造を修正しています。構造が非常に類似し、同一の病気に用いられる医薬品においても、変異型酵素の医薬品代謝活性に与える影響は大きく異なることを見いだしており、多型の影響を受けにくい医薬品を創生するための有用な予測システム構築に、大きく前進しています。今後の課題としては、1)変異型酵素における活性影響予測の検証(一般化)、2)対象としている3種の薬物代謝酵素以外の酵素の遺伝子多型影響に関する評価法の開発、が挙げられます。



▲インビトロ及び計算機科学に基づく(インシリコ)多型影響評価法を用いた医薬品候補化合物の最適化概念図。

参考文献

澤田純一「ゲムからみた医薬品の安全性」『医学のあゆみ』225巻9号(2008)、913~918。
 杉山永見子、鹿庭なほ子、金秀良、斎藤嘉朗、澤田純一、上野秀樹、奥坂拓志「日本人がん患者におけるゲムシタピンの薬物動態とCDA遺伝子多型」『血液・腫瘍科』55巻3号(2007)、327-333。
 斎藤嘉朗、佐井君江「イリノテカンの副作用回避に向けたゲノム薬理学的アプローチ」『医学のあゆみ』225巻9号(2008)、936-940。