

## 【第87回生涯教育講座】

## 抗悪性腫瘍薬のファーマコゲノミクス

なお 直 良 浩 司                      にし 西 村 信 弘

キーワード：抗悪性腫瘍薬，遺伝子多型，pharmacokinetics，  
pharmacodynamics

## 1. はじめに

抗悪性腫瘍薬は，一般に治療域が狭く，通常，最大耐用量が治療用量であるため，薬物体内動態（pharmacokinetics：PK）や薬物感受性（pharmacodynamics：PD）の変動がその有効性や毒性に大きな影響を及ぼす。その変動要因には，臓器機能，年齢，薬物相互作用などのほか，遺伝的因子が存在する。

遺伝子変異によって引き起こされる抗悪性腫瘍薬のPKおよびPDの変動には，①薬物代謝酵素の活性変化，②薬物輸送体（薬物トランスポーター）の活性変化，③薬物標的分子の発現量変化，④標的分子への薬物の親和性変化，⑤DNA修復システムの障害，⑥アポトーシス制御の障害など，様々な機序がある。本稿では，このうち，抗悪性腫瘍薬の薬効・毒性に影響する遺伝子変異のうち，薬物代謝酵素，核酸代謝酵素，薬物トランスポーターおよびシグナル伝達分子について紹介する。

## 2. 薬物代謝酵素と核酸代謝酵素

## 1) プリン代謝拮抗薬

6-メルカプトプリン（6-MP）は急性リンパ性

白血病の強化・維持療法に用いられるプリン代謝拮抗薬であり，用量規制毒性は骨髄機能障害，肝機能障害，消化器障害である。本薬物は図1に示すように，hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferaseにより代謝され，6-thioinosine monophosphate（TIMP）やthioguanine nucleotides（TGN）に代謝され，DNAやRNAへの転入やde novoプリン合成を阻害することによって抗腫瘍作用を示すと考えられている。一方，6-MPはthiopurine S-methyltransferase（TPMT）によってメチル化を受けることによって不活化される。6-MP治療を受けた急性リンパ性白血病患者180名において，TPMT酵素活性とTGN濃度は逆相関すること<sup>1)</sup>，および白人において赤血球中TPMT活性は三峰性の分布を示し，89%が通常の活性，11%が活性低下，0.3%が活性欠損であることが報告されている<sup>2)</sup>。現在までに，TPMT遺伝子には酵素活性の低下をもたらす多型が多く見出されている（図2）。この遺伝子型とTPMT酵素活性に関して検討が行われた結果，TPMT活性が高い群では100%がhomozygous wild type（\*1/\*1），中間型活性群は95.5%がheterozygote（\*1/non-\*1），低活性群は100%がhomozygous mutant（non-\*1/non-\*1）であった<sup>3)</sup>。このことは，遺伝子型を解析することでほぼ完全にTPMT酵素活性を層別化でき

Kohji NAORA et al.

島根大学医学部附属病院薬剤部

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1