

## 【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

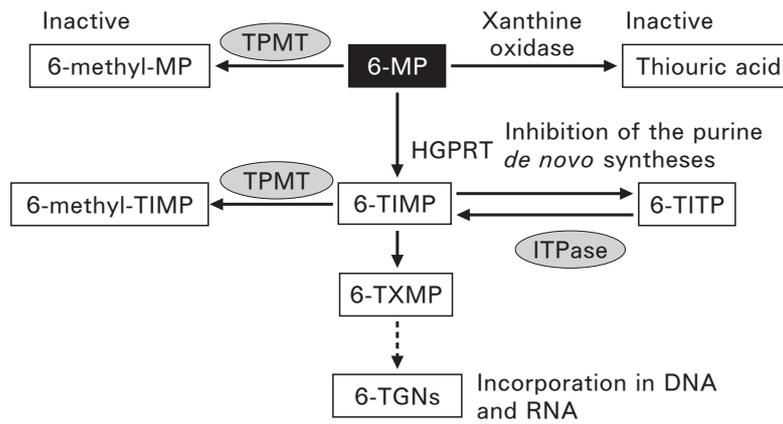
6-メルカプトプリン（6-MP）は急性リンパ性

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



6-MP; 6-mercaptopurine; TPMT; thiopurine S-methyltransferase; ITPase; inosine triphosphate pyrophosphatase; TIMP; thioinosine monophosphate; TITP; thioinosine triphosphate; TGNs; thioguanine nucleotides; HGPRT; hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

図1 6-メルカプトプリンの代謝経路

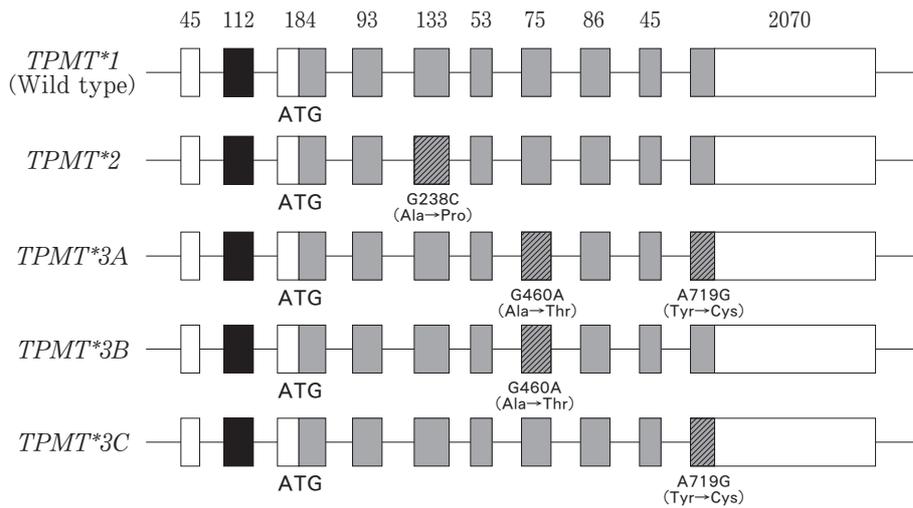


図2 TPMTの代表的な遺伝子多型

ることを示している。さらに、6-MP で治療を受けた142名の患者を追跡した結果、副作用により6-MP の減量が必要となった患者の割合は homozygous wild type, heterozygote, homozygous mutant において、それぞれ7%, 35%, 100%であり<sup>1)</sup>、TPMT の遺伝子型は6-MP の毒性発現の予測に有用であると考えられている。

しかし、これらの遺伝子型のアレル頻度には表1に示すように、人種により大きな差があること

表1 各人種における TPMT 遺伝子型のアレル頻度(%)

遺伝子型	日本人 (192)	中国人 (192)	東南アジア人 (99)	白人 (199)
TPMT*1	99.2	97.7	99.0	94.7
TPMT*2	0	0	0	0.5
TPMT*3A	0	0	1.0	4.5
TPMT*3B	0	0	0	0
TPMT*3C	0.8	2.3	0	0.3

( ) 内は被験者数  
データ: Sabbagh, et al., Pharmacogenetics 7:131-135, 1997, Wadelius, et al., Pharmacogenetics 10:35-41, 2000 より

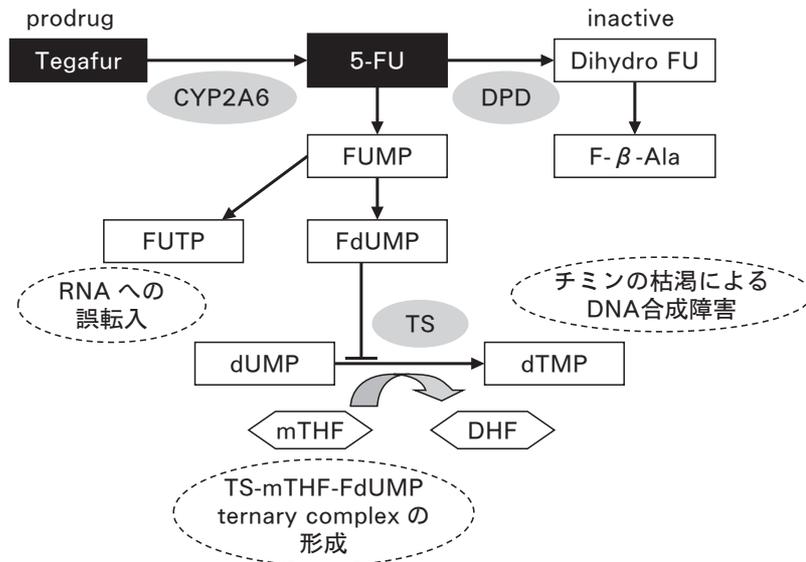
が明らかとなっており、日本人においては TPMT 活性が欠損した患者の頻度は極めて低いことが推定される。

TPMT 以外の代謝酵素である inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase, 図 1) の遺伝子多型も研究されており、この酵素をコードする *ITPA* 遺伝子の 94C>A および IVS2+21A>C の一塩基多型は ITPase 酵素活性の低下を伴うことが報告されている<sup>4)</sup>。我々の研究グループは、8名の小児血液悪性腫瘍患者の *ITPA* 遺伝子を解析した結果、3名の患者が94C>Aの変異アレルをヘテロ接合体で有しており、他の患者よりも好中球数減少やヘモグロビン減少などの骨髄抑制が強い傾向を示したことを報告した<sup>5)</sup>。いずれの患者も *TPMT* 遺伝子は野生型であり、この結果は、日本人においては *ITPA* 遺伝子型が副作用発現を予測する上でより重要である可能性を示唆する結果である。

## 2) ピリミジン代謝拮抗薬

5-フルオロウラシル (5-FU) はピリミジン代謝拮抗薬であり、消化器癌、頭頸部癌、乳癌、婦人科癌、肺癌など多くの固形癌の化学療法に使用される薬剤である。その tetrahydrofuranyl 誘導体であるテガフルは肝薬物代謝酵素 CYP2A6 により 5-FU に変換されるプロドラッグである。5-FU は、ピリミジン合成経路において、deoxyuridine monophosphate から deoxythymidine monophosphate への変換を触媒する酵素である thymidylate synthase (TS) を阻害することにより抗腫瘍作用を発揮すると考えられており、一方で、その不活化は dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) によって触媒される (図 3)。

*CYP2A6* 遺伝子には変異アレルとして\*4, \*7, \*9 が知られており、日本人におけるそれらのアレル頻度は10~20%と報告されている<sup>6)</sup>。テガフルと DPD 阻害剤などの配合剤である S-1 による治



5-FU; 5-fluorouracil; FUMP; fluorouridine monophosphate; FUTP; fluorouridine triphosphate; dUMP; deoxyuridine monophosphate; dTMP; deoxythymidine monophosphate; DPD; dihydropyrimidine dehydrogenase; TS; thymidylate synthase; mTHF; 5,10-methylene tetrahydrofolate; DHF; dihydrofolate

図 3 フルオロウラシル系抗悪性腫瘍薬の作用機序と代謝に関連する酵素

療を受けた固形癌患者54名の *CYP2A6* 遺伝子型とテガフルのクリアランスの関係を解析した結果、野生型、ヘテロ型、ホモ変異型のクリアランス (L/h, 平均値) はそれぞれ3.56, 3.10, 1.98であり、変異を有する患者では5-FU への変換能が低下していた<sup>7)</sup>。同様に、非小細胞肺癌患者46名について *CYP2A6*\*4の有無でS-1の体内動態を比較した研究では、\*4を有する患者では有しない患者に比べて、テガフルのAUCは1.5倍、5-FUの最高血中濃度は2/3であった。このように、*CYP2A6*の遺伝子多型はテガフルから5-FUへの活性化を左右する重要な因子であることが明らかとなっている<sup>8)</sup>。

5-FUの不活化酵素であるDPDをコードする遺伝子にもアミノ酸変異を伴う複数の変異アレルが見出されており、酵素活性の低下をもたらすことが報告されている<sup>9,10)</sup>。また、5-FUの標的酵素であるTSの遺伝子には、5'-非翻訳領域に28bpの繰り返し配列(タンデムリピート)が存在し、その繰り返し数に多型が存在する。2回繰り返しアレル(*TSER*\*2)と3回繰り返しアレル(*TSER*\*3)があり、\*2/\*2の個体に比較して\*3/\*3の個体ではTSの発現量が2倍であることが見出されている<sup>11)</sup>。37名の大腸癌患者について、DPDおよびTSの遺伝子発現と5-FUをベースとする化学療法の効果との関連が検討されている<sup>12)</sup>。その結果、DPD高発現群にresponderは存在しないこと、TS低発現群で奏効率が高くTS低発現・DPD低発現群では奏効率が75%と最も高いことが示された。さらに、DPD/TS高発現群の生存期間中央値が8.4ヶ月であったのに対して、低発現群では16.3ヶ月であり、DPDとTSの発現量で5-FUを用いた化学療法の効果を推定できる可能性が示されている。

このように、フルオロウラシル系抗悪性腫瘍薬

は、その標的酵素、活性化酵素、不活化酵素の遺伝子多型により、その効果や毒性が複雑に変動する。

### 3. 薬物トランスポーター

投与された薬物は、体内で吸収、分布、代謝、排泄される過程において様々な輸送系(トランスポーター)を介して輸送されている。その代表的なものが、ATP-binding cassetteを有し、ATPをエネルギー源として物質を能動的に輸送するABCトランスポーター群である。ABCトランスポーターは体内の様々な臓器に発現していることが知られており、多くの抗悪性腫瘍薬を基質として認識してそれらを細胞外へ排泄する方向に輸送するため、抗悪性腫瘍薬の多剤耐性因子として認識されている(表2)。

イリノテカン塩酸塩(CPT-11)は国内で開発されたトポイソメラーゼI阻害を作用機序とする抗悪性腫瘍薬である。大腸癌に対して5-FU/ホリナートとの併用レジメンであるFOLFIRI療法やCPT-11単独療法として用いられるほか、肺癌、子宮頸癌、卵巣癌など様々な癌種に対して用いられる。CPT-11はプロドラッグであり、carboxyesteraseによって生成する代謝物SN-38が抗腫瘍作用を有する。SN-38は有機アニオン輸送ポリペプチドOATP1B1によって肝臓に取り込まれ、UDP glucuronosyltransferase (UGT)によりグルクロン酸抱合を受けてSN-38 glucuronide (SN-38G)となり不活化される。また、CPT-11自体はCYP3A4やCYP3A5によって不活性化化合物APCへ変換される。さらに、CPT-11, SN-38およびSN-38Gは肝臓や消化管に存在するABCトランスポーターによって消化管内へ排泄されていると考えられている。このように、CPT-11の体内動

表2 代表的な ABC トランスポーターの臓器分布と基質薬物

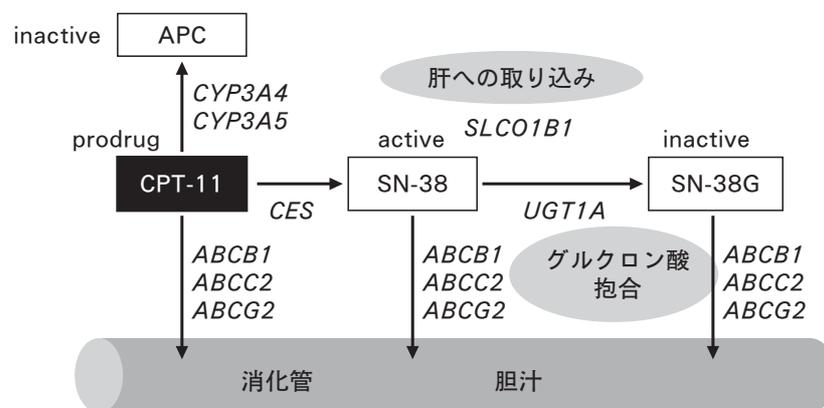
輸送タンパク質	分布	基質となる抗悪性腫瘍薬
MDR1/ <i>ABCB1</i>	腎, 副腎, 肺, 肝臓, 腸管, 脳 (その他のほとんどの組織に低レベルで発現)	paclitaxel, docetaxel, topotecan, etoposide, vincristine, vinblastine, doxorubicin, daunorubicin, epirubicin
MRP1/ <i>ABCC1</i>	肺, 精巣, 腎, 末梢血単核球に好発現	etoposide, vincristine, vinblastine, doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, methotrexate, paclitaxel
MRP2/ <i>ABCC2</i>	肝, 肺, 腎, 小腸, 脳	cisplatin, irinotecan, etoposide, doxorubicin, mitoxantrone, vincristine, vinblastine, methotrexate
MRP3/ <i>ABCC3</i>	小腸, 膵, 胎盤, 大腸, 副腎皮質に好発現	etoposide, methotrexate, cisplatin
BCRP/ <i>ABCG2</i>	胎盤, 消化管, 腎臓, 肝臓	irinotecan, SN-38, mitoxantrone, methotrexate

態には図4に示したような様々な遺伝子が関連している。

最近, ABC トランスポーターの一つである multidrug-resistance-associated protein 2 (MRP2) をコードする *ABCC2* 遺伝子多型と FOLFIRI 療法を施行された日本人大腸癌患者における CPT-11 の体内動態との関連性が報告された<sup>13)</sup>。検出された多型は6種類であり, ハプロタイプ解析を行った結果, -1023G>A および 1249G>A の変異がそれぞれ SN-38 および CPT-11 の AUC を低下させ,

-24C>T および 3972C>T の変異は SN-38 の AUC を増大させることが示された。いずれの場合でも, 同じ多型は CPT-11, SN-38 および SN-38G に同じ傾向の変動をもたらしており, これらの化合物の体内動態変動が MRP2 の機能変動によって生じている可能性が示唆されている。

また, SN-38 の肝臓への取り込みに働いている トランスポーター OATP1B1 と CPT-11 の体内動態との関係についての報告がある。OATP1B1 をコードする *SLCO1B1* の遺伝子多型\*15



CPT-11; irinotecan: SN-38G; SN-38 glucuronide: CES; carboxylesterase: UGT; UDP glucuronosyltransferase

図4 イリノテカン塩酸塩の体内動態関連遺伝子

(388A>G および 521T>C) をホモ接合体で有する患者では、それ以外の患者に比較して CPT-11 投与後の CPT-11 および SN-38 の AUC (投与量補正後) が高いことが示されている<sup>14)</sup>。さらに、*SLCO1B1*\*15/\*15 と *UGT1A1*\*6/\*28 の変異を併せ持つ患者では肝取り込み輸送能の低下とグルクロン酸抱合能の低下が相加的となり、著しい  $AUC_{SN-38G}/AUC_{SN-38}$  比の減少が生じることも報告されている<sup>15)</sup>。すでに、*UGT1A1*\*6 (211G>A) と \*28 (-40\_-39insTA) のハプロタイプ解析により、これらの多型をホモ接合体あるいはヘテロ接合体で有する患者では SN-38 の代謝が遅延し、CPT-11 の用量規制毒性である重篤な下痢や好中球減少の発現率が高くなることが明らかにされており<sup>16)</sup>、2008年6月にイリノテカン塩酸塩注射剤の添付文書が改訂されている。*UGT1A1* の遺伝子多型によるグルクロン酸抱合能の個体差と共に、*ABCC2* や *SLCO1B1* などの薬物トランスポーター遺伝子の変動が CPT-11 を含む化学療法のさらなる個別化につながる可能性があると考えられる。

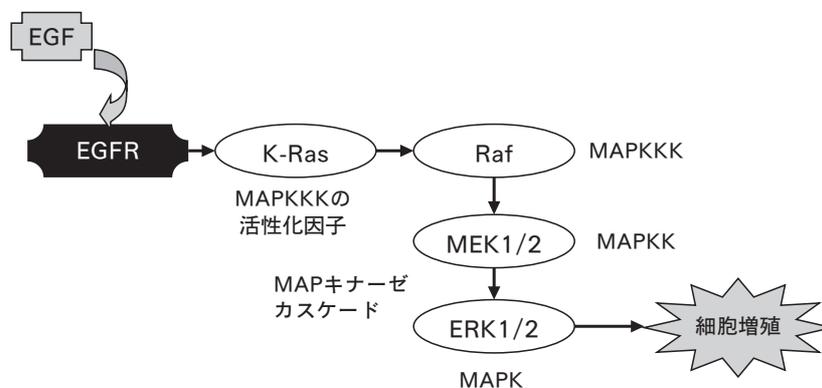
#### 4. シグナル伝達分子

細胞内では種々のシグナル伝達系が機能してい

るが、がん増殖に関与しているものとして ERK-MAP キナーゼ経路が挙げられる。上皮細胞増殖因子 (EGF) などが受容体型チロシンキナーゼに結合すると、Ras, Raf, MEK, ERK と連鎖的なリン酸化による活性化が生じ、その結果、増殖促進などの生理応答が惹起される (図5)。

近年、このシグナル伝達系に関与する分子を治療標的とした様々な分子標的治療薬が開発されている。上皮細胞増殖因子受容体 (EGFR) へのリガンドの結合を阻害する薬剤として、抗 EGFR モノクローナル抗体セツキシマブ、抗 HER2 モノクローナル抗体トラスツズマブ、EGFR 活性化阻害薬であるゲフィチニブ、エルロチニブなどがある。これらの分子標的治療薬において、標的となるシグナル伝達系を構成するタンパク質の遺伝子変異が治療効果に影響することが明らかになりつつある。

セツキシマブは EGFR 陽性の治癒切除不能な進行・再発大腸癌に適応を有する分子標的治療薬であり、海外臨床試験において CPT-11 との併用により奏効率の上昇、無再発生存期間の延長が示されている。最近、セツキシマブの治療効果と ERK-MAP キナーゼ経路の構成分子である K-



EGF; epidermal growth factor

図5 ERK-MAP キナーゼ経路のシグナル伝達

Ras の遺伝子変異との関係が注目されている。海外の報告であるが、セツキシマブで治療を受けた114名の大腸癌患者の *KRAS* の変異の有無別の奏効率が示された<sup>17)</sup>。その結果は、*KRAS* 変異のある患者36名のうち complete response (CR) あるいは partial response (PR) を示した患者は0名であったのに対して、*KRAS* 変異のない患者78名では CR+PR の患者は34名 (43.6%) であり、無増悪生存期間、全生存期間とも変異のない群で有意に延長していた。このように、*KRAS* 変異はセツキシマブで治療を受ける大腸癌患者の予後因子として重要であることが明らかとなっており、すでに欧州では *KRAS* 野生型大腸癌に対するセツキシマブによる初回治療が承認されている。

## 5. おわりに

以上のように、抗悪性腫瘍薬の有効性や毒性は、

薬物代謝酵素、核酸代謝酵素、薬物トランスポーターやシグナル伝達系の標的タンパク質の遺伝子変異により変動することが明らかになり、これらの情報をがん化学療法の適正化、個別化に応用できるようになりつつある。しかし、上述したように、これらの遺伝子型の発現頻度には人種差があるため、海外データを日本人に適応できないケースも多く存在する。薬物応答性の個体差をゲノム情報に基づいて解析し、原因遺伝子変異を解明し、それを薬効・毒性の予測や治療の個別化に応用するというファーマコゲノミクス研究が、がん化学療法の領域で進展し、有効性、安全性そして経済性に優れた化学療法の実践に寄与することが期待される。

## 参 考 文 献

- 1) Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, et al., Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus: J. Natl. Cancer Inst. 91: 2001-2008, 1999
- 2) Woodson LC, Dunnette JH, Weinshilboum RM, Pharmacogenetics of human thiopurine ethyltransferase: kidney-erythrocyte correlation and immunotitration studies: J. Pharmacol. Exp. Ther. 222: 174-181, 1982
- 3) Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance: Ann. Intern. Med. 126: 608-614, 1997
- 4) Sumi S, Marinaki AM, Arenas M, Genetic basis of inosine triphosphate pyrophosphohydrolase deficiency: Hum. Genet. 111: 360-367, 2002
- 5) Naora K, Hara Y, Nishimura N, et al., Pharmacogenetic association with adverse reactions to thiopurine drugs in Japanese pediatric patients: Abstract of 69th International Congress of FIP, p141, 2009
- 6) Fujieda M, Yamazaki H, Saito T, et al., Evaluation of CYP2A6 genetic polymorphisms as determinants of smoking behavior and tobacco-related lung cancer risk in male Japanese smokers: Carcinogenesis 25: 2451-2458, 2004
- 7) Fujita K, Yamamoto W, Endo S, et al., CYP2A6 and the plasma level of 5-chloro-2,4-dihydroxypyridine are determinants of the pharmacokinetic variability of tegafur and 5-fluorouracil, respectively, in Japanese patients with cancer given S-1: Cancer Sci., 99: 1049-1054, 2008
- 8) Kaida Y, Inui N, Suda T, et al., The CYP2A6\*4 allele is determinant of S-1 pharmacokinetics in Japanese patients with non-small-cell lung cancer:

- Clin. Pharmacol. Ther. 83: 589-594, 2008
- 9) Ridge SA, Sludden J, Brown O, et al., Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in Caucasian subjects: Br. J. Clin. Pharmacol. 46: 151-156, 1998
- 10) Kouwaki M, Hamajima N, Sumi S, et al., Identification of novel mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in a Japanese patient with 5-fluorouracil toxicity: Clin. Cancer Res. 4: 2999-3004, 1998
- 11) Kawakami K, Salonga D, Park JM, et al., Different lengths of a polymorphic repeat sequence in the thymidylate synthase gene affect translational efficiency but not its gene expression: Clin. Cancer Res. 4: 4096-4101, 2001
- 12) Ichikawa W, Uetake H, Shirota Y, et al., Combination of dihydropyrimidine dehydrogenase and thymidylate synthase gene expressions in primary tumors as predictive parameters for the efficacy of fluoropyrimidine-based chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Clin. Cancer Res. 9: 786-791, 2003
- 13) Fujita K, Nagashima F, Yamamoto W, et al., Association of ATP-binding cassette, sub-family C, number 2 (*ABCC2*) genotype with pharmacokinetics of irinotecan in Japanese patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI): Biol. Pharm. Bull. 31: 2137-2142, 2008
- 14) Takane H, Miyata M, Burioka N, et al., Severe toxicities after irinotecan-based chemotherapy in a patient with lung cancer: a homozygote for the *SLCO1B1*\*15 allele: Ther. Drug Monit. 29: 666-668, 2007
- 15) Takane H, Kawamoto K, Sasaki T, et al., Life-threatening toxicities in a patient with *UGT1A1*\*6/\*28 and *SLCO1B1*\*15/\*15 genotypes after irinotecan-based chemotherapy: Cancer Chemother. Pharmacol. 63: 1165-1169, 2009
- 16) Minami H, Sai K, Saeki M, et al., Irinotecan pharmacokinetics/pharmacodynamics and UGT1A genetic polymorphisms in Japanese: roles of *UGT1A1*\*6 and \*28: Pharmacogenet. Genomics 17: 497-504, 2007
- 17) Lievre A, Bachet JB, Boige V, et al., *KRAS* mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab: J. Clin. Oncol. 26: 374-379, 2008