

平成 30 年 5 月 29 日

東北大学大学院薬学研究科
東北大学東北メディカル・メガバンク機構
東北大学未来型医療創成センター
東北大学病院

抗がん剤の重篤な副作用発現に影響を及ぼす 薬物代謝酵素の遺伝的特性を解明

- 5-フルオロウラシル系抗がん剤の個別化薬物療法実現へ期待 -

【発表のポイント】

- これまで、日本人集団において、5-フルオロウラシル (5-FU) 系抗がん剤による副作用発現の遺伝的個人差の原因は不明でした。
- 東北メディカル・メガバンク機構が構築した「全ゲノム^{*1} リファレンスパネル」を活用して、5-FU 系抗がん剤を生体内で分解する薬物代謝酵素 DPD の機能低下を起こす *DPYD*^{*2} 遺伝子多型^{*3}11 種を特定しました。
- 今回特定した遺伝子多型を有する場合、酵素機能が低下するために、5-FU 系抗がん剤によって重篤な副作用が発現する可能性があります。遺伝子多型を事前に検査することで、重篤な副作用を回避できるようになることが期待されます。

【概要】

東北大学大学院薬学研究科の平塚真弘准教授(生活習慣病治療薬学分野、東北メディカル・メガバンク機構、東北大学病院兼任)、菱沼英史助教(現・東北メディカル・メガバンク機構、未来型医療創成センター)、山本雅之教授(東北メディカル・メガバンク機構 機構長)らは、5-FU 系抗がん剤の代謝酵素について、日本人集団に特異的な遺伝子多型が酵素機能に与える影響とそのメカニズムを解明しました。

これまで、5-FU 系抗がん剤の分解代謝酵素であるジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ(DPD)の遺伝子 *DPYD* について、重篤な副作用発現を予測する遺伝子多型マーカーが、欧米の先行研究で数種類報告されていました。しかし、それらの遺伝子多型には民族集団差があり、日本人を初めとする東アジア人集団では、5-FU 系抗がん剤の副作用発現を予測できる遺伝子多型マーカーがありませんでした。近年、

東北メディカル・メガバンク機構による大規模な日本人集団の全ゲノム解析によって、頻度が低いために、これまで見落とされてきた遺伝子多型が数多く同定されており、これらの低頻度遺伝子多型の中に日本人集団特有の副作用発現予測遺伝子多型マーカーが存在する可能性があります。

本研究では日本人 1,070 人の全ゲノム解析で同定された 21 種類の *DPYD* 遺伝子多型が DPD 酵素の機能に与える影響を、遺伝子組み換え酵素を用いて網羅的に解析し、11 種の遺伝子多型で酵素機能が低下することを明らかにしました。

本研究の成果は 5-FU 系抗がん剤で重篤な副作用が発現する可能性が高い遺伝子多型を有している患者を特定する「未来型医療」を展開する上で極めて重要な情報となることが期待できます（図 1）。

【研究内容の詳細】

抗がん剤治療において重篤な副作用の発現は、治療の中断や患者の死亡に繋がる大きな問題です。5-FU 系抗がん剤は、胃がん、大腸がん、乳がんなどの様々な固形がん治療に用いられていますが、その約 10~30%の患者に口内炎、嘔吐、下痢、骨髄抑制などの副作用が現れる可能性があります。5-FU は生体に投与されると、その大部分が代謝酵素である DPD により分解されます。DPD は *DPYD* 遺伝子にコードされており、一部の遺伝子多型が 5-FU 系抗がん剤の副作用予測マーカーとなることが、欧米で行われた研究で明らかになっています。しかし、遺伝子多型の位置や頻度には民族集団差が存在し、これらのマーカーとなる遺伝子多型は日本人集団では同定されていませんでした。近年、東北メディカル・メガバンク機構による大規模な日本人集団の全ゲノム解析によって、頻度が低いためにこれまで見落とされてきた遺伝子多型が数多く同定されており、日本人集団で副作用を予測するためには、これら低頻度の遺伝子多型を含めた網羅的な機能解析が必要です。

そこで、本研究では日本人 1,070 人の全ゲノム解析で同定された 21 種の *DPYD* 遺伝子多型情報をデータベースから抽出し、酵素タンパク質のアミノ酸配列の一部を人工的に置換した DPD 酵素を作製しました。これらの酵素と 5-FU を反応させて、代謝物の生成量を測定し、11 種の遺伝子多型で DPD 酵素の機能が著しく低下することを明らかにしました。また、機能が低下するメカニズムに関して、酵素の複合体形成能が低下することや活性発揮に重要な部位の立体的構造が変化する可能性を初めて明らかにしました。

本研究により *DPYD* 遺伝子多型による酵素機能変化が明らかとなり、これまで東アジア系の民族集団では困難であった 5-FU 系抗がん剤による副作用発現予測を行うための基礎データが得られました。酵素活性が低下または消失した遺伝子多型を有する患者では、副作用発現リスクが高くなる可能性が考えられます。今回同定された遺伝子多型が副作用マーカーとして利用できる可能性が示唆されました。2018 年 5 月現在、東北メディカル・メガバンク機構では、全ゲノムリファレンスパネルのデータを 3,554 人に拡大しており、それにより新たに同定された多型についても現在解析を進

めています。

本研究の成果は、患者の遺伝的背景を考慮することで従来よりも安全かつ効果的な薬物治療の実施や患者個々に最適ながん化学療法を選択をする「未来型医療」の展開に大きく寄与すると期待されます。

本研究は文部科学省及び日本医療研究開発機構 (AMED) による東北メディカル・メガバンク計画並びにがん研究振興財団の支援を受けて行われました。

【用語説明】

※1 ゲノム

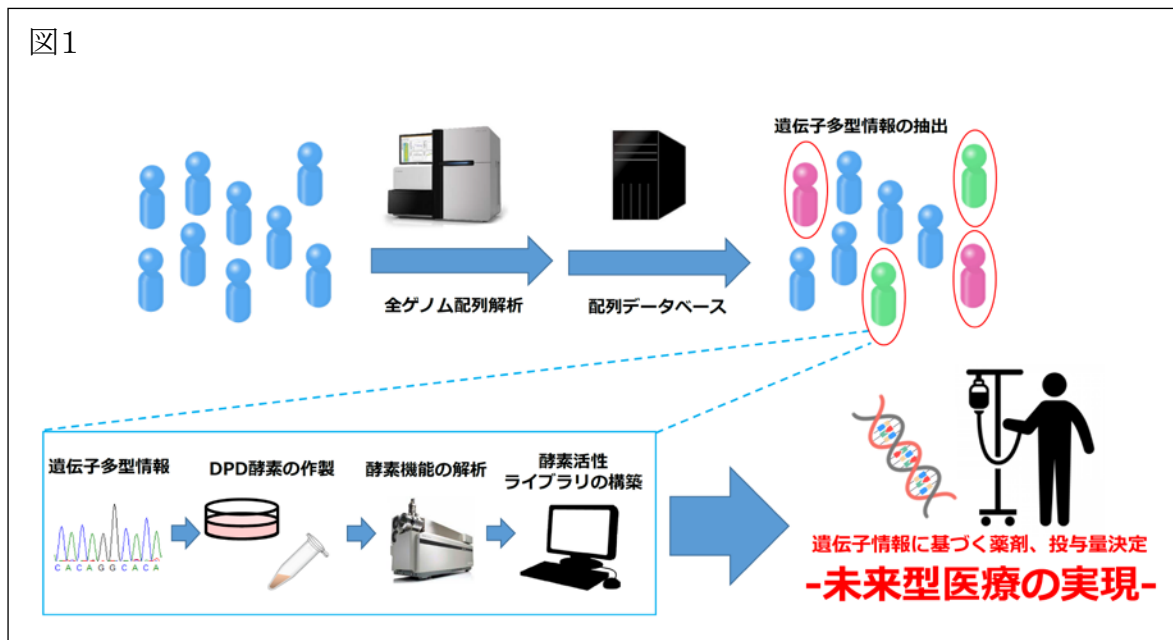
個体が持つ DNA のすべての遺伝情報。また、その情報が全て網羅されていることを強調して「全ゲノム」という。1,000 人以上の全ゲノム解析情報をもとに、日本人集団において参照 (リファレンス) となる配列情報をまとめたものを全ゲノムリファレンスパネルと呼んでいる。

※2 *DPYD*

dihydropyrimidine dehydrogenase (ジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ) の遺伝子。ウラシルやチミンを分解する酵素。

※3 遺伝子多型

遺伝子を構成している DNA 配列の個体差。



【論文題目】

Title: Functional characterization of 21 allelic variants of dihydropyrimidine

dehydrogenase identified in 1,070 Japanese individuals

Authors: Eiji Hishinuma, Yoko Narita, Sakae Saito, Masamitsu Maekawa, Fumika Akai, Yuya Nakanishi, Jun Yasuda, Masao Nagasaki, Masayuki Yamamoto, Hiroaki Yamaguchi, Nariyasu Mano, Noriyasu Hirasawa, Masahiro Hiratsuka

タイトル: 日本人 1,070 人から同定された 21 種のジヒドロピリミジンデヒドロゲナーゼ遺伝子多型バリエーションの機能解析

著者: 菱沼英史、成田瑤子、齋藤さかえ、前川正充、赤井文香、中西悠悦、安田純、長崎正朗、山本雅之、山口浩明、眞野成康、平澤典保、平塚真弘

本研究成果は、米国の科学雑誌 *Drug Metabolism and Disposition* に 5 月 16 日に掲載されました。

<http://dmd.aspetjournals.org/content/early/2018/05/16/dmd.118.081737>

■ 研究組織と研究者 ■

本研究は、東北大学の 3 つの研究組織に所属する 13 名の研究者による、共同研究として実施されました。また、下記の 3 組織は、東北大学に最近設けられた「未来型医療創成センター」に参画して未来型医療の実現に取り組んでいます。

○東北大学大学院薬学研究科 生活習慣病治療薬学分野
菱沼英史、成田瑤子、赤井文香、中西悠悦、平澤典保、平塚真弘

○東北大学東北メディカル・メガバンク機構
菱沼英史、齋藤さかえ、安田純、長崎正朗、平塚真弘、山本雅之

○東北大学病院 薬剤部
前川正充、山口浩明、平塚真弘、眞野成康

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院薬学研究科生活習慣病治療薬学分野
准教授 平塚 真弘(ひらつか まさひろ)

電話番号、ファクス:022-717-7049

E メール: mhira@m.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学東北メディカル・メガバンク機構

(東北大学未来型医療創成センター)

東北大学病院 兼務)

長神 風二(ながみ ふうじ)

電話番号:022-717-7908

ファクス:022-717-7923

E メール: f-nagami@med.tohoku.ac.jp