

日本人がん患者のイリノテカン個別化治療実現に向けて：*UGT1A1* 遺伝子多型 (*28 及び*6) の意義について

佐井君江,^{*,a} 澤田純一,^a 南 博信^b

Irinotecan Pharmacogenetics in Japanese Cancer Patients: Roles of *UGT1A1**6 and *28

Kimie SAI,^{*,a} Jun-ichi SAWADA,^a and Hironobu MINAMI^b

^aDivision of Functional Biochemistry and Genomics, National Institute of Health Sciences, 1-18-1 Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan, and ^bMedical Oncology, Department of Medicine, Kobe University Hospital and Graduate School of Medicine, 7-5-2 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

(Received December 14, 2007; Accepted December 25, 2007; Published online December 26, 2007)

Recent progress in pharmacogenetic research has made “personalized medicine” a reality, where a suitable drug at the appropriate dosage is prescribed based on individual genetic factors. Irinotecan, an anticancer drug, is one of the models for personalized medicine, and a number of clinical studies have revealed significant associations between *UGT1A1**28 and irinotecan toxicity. Based on the cumulative evidence, clinical tests for the *UGT1A1**28 marker have started in the United States since 2005. However, the appropriate criteria for irinotecan dose adjustments have not yet been fully established. Since there are considerable differences in genetic polymorphisms among different ethnic groups and in approved irinotecan-containing regimens between countries, the criteria for the choice of suitable genetic markers and dose adjustments should be standardized in each country. This mini-review outlines our recent studies on irinotecan pharmacogenetics and discusses the clinical significance of *UGT1A1**6 and *28 markers for personalized irinotecan therapy in Japanese cancer patients.

Key words—irinotecan; pharmacogenetics; uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 (*UGT1A1*); personalized medicine; SN-38; genetic polymorphism

1. はじめに

近年、薬の有効性や副作用の個人差の要因として、薬物代謝・動態に関連する遺伝子多型の関与が注目され、遺伝子診断に基づき適切な薬剤の選択及び投与量設定を行うテーラーメイド医療（患者個別化治療）の実現を目指すゲノム薬理学研究は、この数年で急速に進展した。ハプロタイプ（染色体上の個別の遺伝子多型の組み合わせ）を含めて、遺伝子多型診断の有用性が明らかにされた例も多く、テーラーメイド医療は現実のものとなりつつある。本稿で紹介する抗がん剤イリノテカンに関しても、個別化治療の対象薬剤として、2000年前後より国内外の多くの研究が進められてきた。

カンプトテシン誘導体のイリノテカンは、肺が

ん、消化器系がんなどに広く適用されてきたが、ときとして重篤な下痢や白血球減少などを引き起こすことが問題とされてきた。イリノテカンはプロドラッグであり、肝のカルボキシエステラーゼによりトポイソメラーゼ I 阻害活性を有する SN-38 に変換され、¹⁾その後 *UGT1A1* 等により SN-38G となり不活性化される。²⁾また、イリノテカンは、チトクローム P450 3A4 (*CYP3A4*) により、APC などの不活性化代謝物にも変換される (Fig. 1).³⁾これらの化合物は主に肝から胆汁へ排泄され、これには P-glycoprotein (P-gp), multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) 並びに breast cancer resistance protein (BCRP) などが係わり、⁴⁾SN-38 の肝への取り込みには *SLCO1B1* が関与する。⁵⁾このように多くの代謝酵素並びに薬物トランスポーターがイリノテカンの体内動態に係わるが、イリノテカンによる副作用との関連で最も注目すべきものは *UGT1A1* である。Ando らによって、*UGT1A1* 遺伝子多型の 1 つである *28 (−40_−39insTA) と重篤な副作用

^a国立医薬品食品衛生研究所・機能生化学部（〒158-8501 東京都世田谷区上用賀 1-18-1）、^b神戸大学医学部附属病院腫瘍内科・神戸大学大学院医学系研究科内科学講座腫瘍内科学分野（〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2）

*e-mail: sai@nihs.go.jp

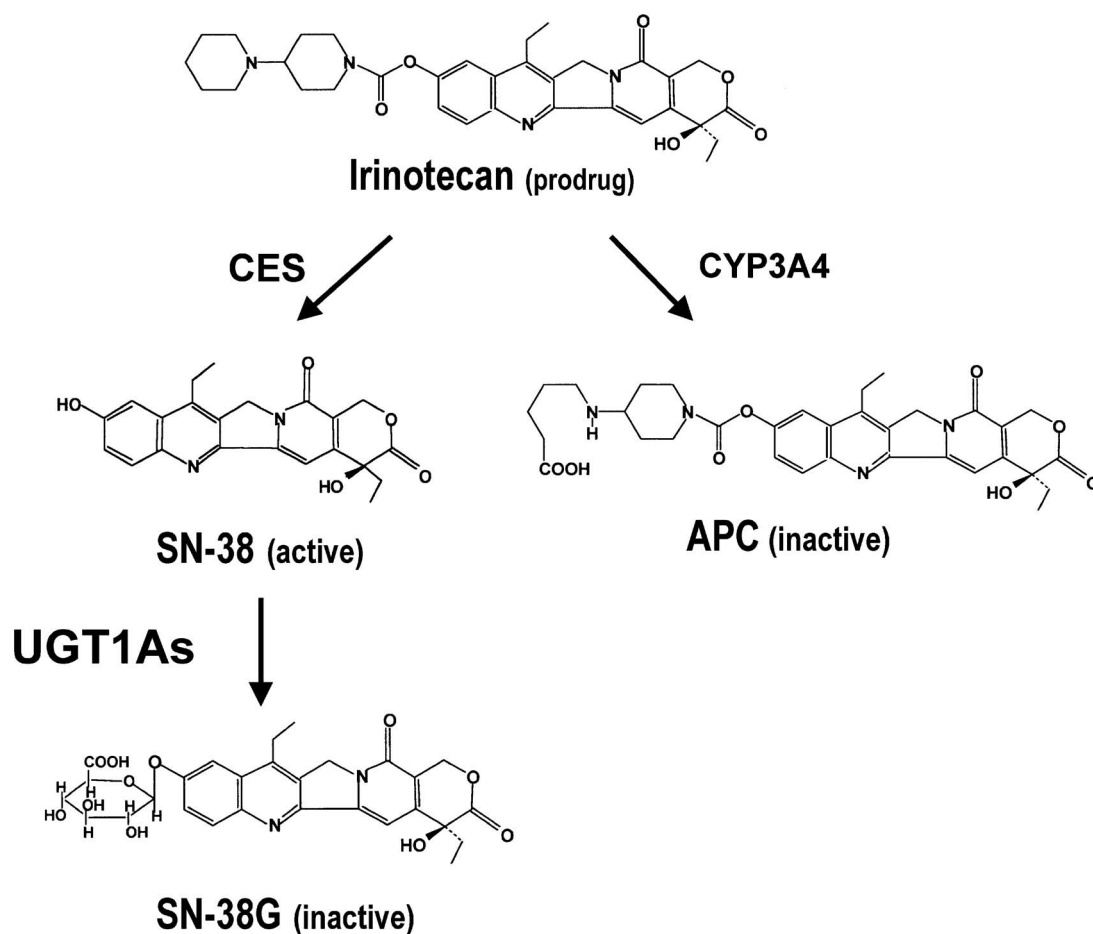


Fig. 1. Metabolism of Irinotecan

UGT1As: UDP glucuronosyl transferase 1As, CES: carboxyl esterase, CYP3A4: cytochrome P450 3A4.

との関連が初めて報告されて⁶⁾以来、欧米においても多くの研究により*28の重要性が示唆されてきた。⁷⁻¹⁰⁾このような背景から、2005年6月には米国FDAがイリノテカン (Camptosar) の添付文書改訂を承認し、「*UGT1A1**28をホモ接合で有している患者に対しては、好中球減少のリスクが高いことから、初回投与量の減量を考慮すべき旨」が追記された (NDA 20-571/S-024/S-027/S-028)。また、引き続き2005年8月には、*UGT1A1**28の診断薬の販売が認可され、*28をマーカーとしたイリノテカンの個別化治療が米国において開始されることとなった。このような米国の動向を受けて、日本においても遺伝子診断の臨床応用に向けた取り組みが進められてきた (2005年11月医薬品医療機器安全性情報 No. 219)。

このように、米国では世界に先駆けてイリノテカン治療における遺伝子診断が承認されたが、実際に

は遺伝子診断の実施が義務付けられたものではなく、添付文書では「*UGT1A1**28ホモ接合の患者に対しての投与量減量を推奨する (recommend)」としたものの、「どれほど減量すべきかの数値については不明である」と記されている。したがって、投与量削減の有効性の確認並びに適切な用量設定については、さらに検討することが必要とされる。

本稿では、主に筆者らの取り組んできたイリノテカンに関するゲノム薬理学的研究で得られた事例を中心に、日本人の*UGT1A1*遺伝子型 (ハプロタイプ) の特徴、並びに*UGT1A1**28とともに東アジア人に特徴的な*6の臨床的意義を解説する。さらに低用量でのイリノテカン療法、特にシスプラチン併用における副作用のリスクについても考察したい。

2. *UGT1As* 遺伝子多型とハプロタイプの人種差

*UGT1A*分子をコードする遺伝子は、偽遺伝子を含め13種が並んで存在し、この遺伝子複合体は第

二染色体上 (2q37) に位置している. このうち機能が確認されているものには 9 種が知られている. これらは, それぞれ固有のプロモーター領域とエクソン 1, 及び全分子種に共通のエクソン 2-5 より構成され, 分子種毎に固有のプロモーターにより組織特異的に発現が調節されている (Fig. 2).¹¹⁾ SN-38 のグルクロン酸抱合に係わる分子種としては, UGT1A1 が従来より知られてきたが,²⁾ UGT1A7, 1A9 及び 1A10 にも SN-38G 生成活性が認められている.¹²⁻¹⁵⁾

UGT1A1 は主に肝に発現し, ビリルビンのグルクロン酸抱合も担っている. UGT1A1 遺伝子の多型については, 高ビリルビン血症を呈する Crigler-Najjar 症候群や Gilbert 症候群の疾患の原因として古くから研究されてきたが, その中でも UGT1A1 の発現低下をもたらす重要な多型として, プロモーター領域に存在する TA 反復配列数が通常の 6 回から 7 回に増えている UGT1A1*28 (-40_-39insTA),¹⁶⁾ 及びエンハンサー領域に存在する UGT1A1*60 (-3279T>G)¹⁷⁾ がある. また, アミノ酸置換を伴う UGT1A1*6 [211G>A (Gly71Arg)], UGT1A1*7 [1456T>G (Tyr486Asp)] 及び UGT1A1*27 [686C>A (Pro229Gln)] は, SN-38 グルクロン酸抱合活性が低下する.^{13,18)} 筆者らは, まず日本人における UGT1A1 ハプロタイプを解析し, 上記のマーカーアレルを基に 4 つのハプロタイプグループ (*1, *60, *6, *28; 以下, ハプロタイプ名は太字で表示) に分類した.¹⁹⁾ この解析により, *6 [211G>A (G71R)] と *28 (-40_-39insTA) アレルは互いに独立である (別の染色体上にある) ことを明らかとした. 一方, *27 [686C>A (P229Q)] アレルは

*28 (-40_-39insTA) アレルとリンクしていることから, *28 ハプロタイプグループ (*28c) に分類した. また *28 (-40_-39insTA) アレルの 96% は *60 (-3279T>G) アレルとリンクしていることも明らかとなった. なお, 筆者らは *28 (-40_-39insTA) アレルがなく *60 (-3279T>G) アレルのみを有するものを *60 ハプロタイプと命名した.

UGT1A1 ハプロタイプの人種差については, 日本人を含む東アジア人では, *28 ハプロタイプの頻度は欧米人及びアフリカ人と比較して 1/3 以下であるのに対し, *6 ハプロタイプは欧米人にはみられていない. また, 東アジア人の中でも地域による違いが認められている (Fig. 3).^{19,21-25)} このように, 欧米人では *28 は頻度も多く重要な遺伝子多型マーカーであることが窺われるが, 日本人においては *6 も考慮すべきであることが示唆される.

消化管等に発現する UGT1A7 については, 1A7*3 (Asn129Lys, Arg131Lys, Trp208Arg) が SN-38G の生成活性の低下をもたらすこと¹³⁾ が知られるが, イリノテカンによる副作用との関連については一致した見解は得られていない.^{26,27)} 肝臓及び消化管に発現している UGT1A9 の遺伝子多型には, プロモーター領域における T の繰り返し数の変異 [-126_-118 T9>T10, *1b (*22)] があり, UGT1A9 の発現上昇に係わること²⁸⁾ が知られるが, 臨床的な意義は不明であった. 肝以外に発現する UGT1A10 については, 機能低下をもたらす UGT1A10*6 [605C>T (Thr202Ile)] などの変異²⁹⁾ が知られているが, その頻度は非常に低い.

そこで, 筆者らは SN-38G 生成への影響が考えられる UGT1A9, UGT1A7 及び UGT1A1 の多型マ-

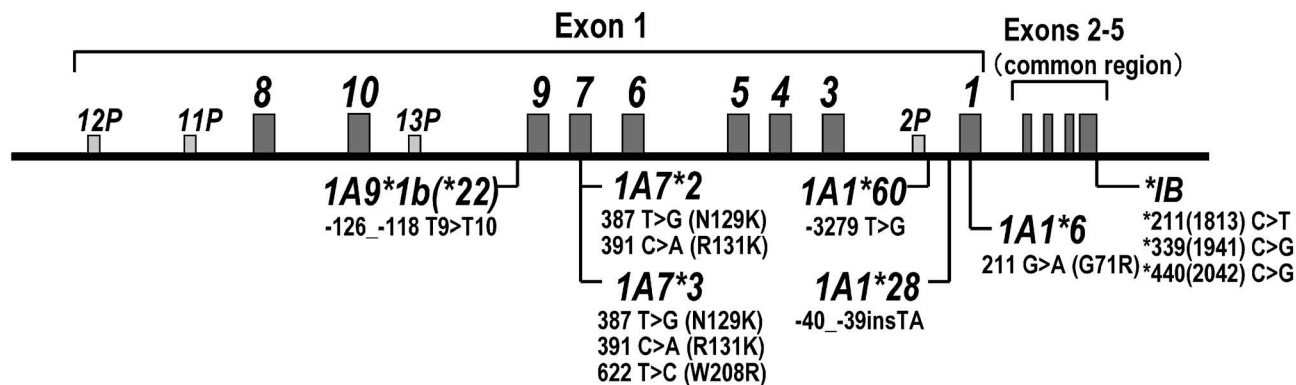


Fig. 2. Structure of UGT1A Gene Complex and Representative Genetic Polymorphisms

Region		Enhancer	Promoter (TATA box)			Exon 1		Haplotype frequency										
Nucleotide change (amino acid)	Marker allele	-3279T>G	(TA)5	(TA)7	(TA)8	211G>A (G71R)	686C>A (P229Q)	Caucasians		Africans		Japanese		Koreans		Chinese ^g		
								(N=147) ^a	(N=132) ^b	(N=149) ^a	(N=37) ^c	(N=150) ^a	(N=195) ^d	(N=81) ^e	(N=324) ^f	(N=539)	(N=273)	(N=264)
*1	*1a							0.451	0.558	0.150	0.150	0.610	0.582	0.518	0.520	0.495	0.479	0.582
*60	*60a							0.135	0.102	0.296	0.330	0.145	0.136	0.172	0.140	0.180	0.263	0.177
*28	*28b							0.389	0.340	0.446	0.350	0.097	0.121	0.061	0.127	0.095	0.121	0.042
	*28c							0.000	0.000	0.000	ND	0.003	0.005	ND	ND	0.001	0.020	0.006
	*28d							0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	0.012	0.000	0.000	0.000	0.000
*36	*36b						0.017	—	0.044	0.040	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	
*37	*37b						0.007	0.000	0.065	0.120	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
*6	*6a							0.000	0.000	0.000	ND	0.141	0.151	0.235	0.213	0.178	0.090	0.111
	*6d							0.000	0.000	0.000	ND	0.003	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

Fig. 3. *UGT1A1* Haplotypes and Ethnic Differences

Data in the following literatures were used to determine frequencies according to the haplotype definition of Kaniwa *et al.*²⁰ Note that the *28b and *28c haplotypes harbor -3156G>A in addition to -3279 T>G. a: Kaniwa *et al.*²⁰ b: Innocenti *et al.*²¹ One subject with *36b was excluded from the haplotype analysis. c: Innocenti *et al.*²² d: Sai *et al.*¹⁹ e: Han *et al.*²³ f: Ki *et al.*²⁴ g: Zhang *et al.*²⁵ Another *60 haplotype with -3279T>G and -3156G>A was found in Chinese. Its frequencies are 0.0013 and 0.0038 in Han and She, respectively. N: The number of subjects is described in parentheses. ND; not determined.

カーを用い、日本人でのこの領域 (*IA9-IA7-IA1*) でのハプロタイプの組み合わせを解析した。³⁰ その結果、これらの各多型マーカーの間には明確なリンクが認められた。すなわち、*IA9*1b* (*22) は *IA7*1* 並びに *IA1*1* とリンクがあり (*22-*I-1*)、*IA7*2* は *IA1*60*、*IA7*3* は *IA1*6* あるいは *28 の半数とリンクしていた (Table 1)。なお、欧米人においても、*IA9*1b* (*22) は *IA1*1* とリンクがあり、²¹ *IA7*3* は *IA1*28* とリンク³¹しているものと推察される。したがって、これらのコンビネーションハプロタイプを考慮した上で、各人種においてより実用的な多型マーカーをみつけることが重要となる。

3. 日本人癌患者におけるイリノテカン薬物動態への *UGT1A1* 遺伝子多型の影響

欧米人で *UGT1A1*28* と生体内の *UGT1A1* 活性指標である SN-38G/SN-38 の AUC 比の減少との関係が明らかとされていたこと⁷から、筆者らは、まず 84 名の日本人イリノテカン投薬患者において、*UGT1A1* ディプロタイプ (ハプロタイプの組み合わせ) と SN-38G/SN-38 AUC 比との関連を解析した。¹⁹ その結果、*28 及び *6 を有する患者において、ハプロタイプ数に依存した AUC 比の低下が認められ、さらに *6 及び *28 を同時に有する場合にも有意な低下が認められた。さらに、*UGT1A9-IA7-IA1* に渡るハプロタイプの組み合わせについて 176 名のイリノテカン投与患者で解析を行った。その結果、AUC 比の低下は *IA1* の *6 と *28 に依存することを確認した。³² *6 と *28 は同程度の UGT 活性低下をもたらし、しかも独立 (別のハプロタイプ) で

Table 1. Combinatorial Haplotypes Covering *UGT1A9-IA7-IA1* Region in Japanese^{a)}

Haplotypes			Frequency (%)		
<i>IA9</i>	-	<i>IA7</i>	-	<i>IA1</i>	(n=196)
*1b (*22)	-	*1	-	*1	58.3
other combinations					59.5
*1	-	*2	-	*60	11.3
other combinations					12.7
*1	-	*3	-	*28	5.8
*1b (*22)	-	*1	-	*28	5.6
other combinations					12.5
*1	-	*3	-	*6	13.1
other combinations					15.3

n: The number of subjects was described in parentheses. a) Data reported by Saeki *et al.*²⁵ were used.

あることから、日本人においては “*6 or *28” が有用な遺伝子多型マーカーであると考えられ、その効果は多変量解析によっても確認された。“*6 or *28” をマーカーとすると、AUC 比 (SN-38G/SN-38) はマーカー依存的に低下し、特に “*6 or *28” のホモ接合体 (+/+) (すなわち、*6/*6、*6/*28 及び *28/*28) の AUC 比は、全症例平均値よりも低い領域に分布していた (Fig. 4(A))。さらに、活性体 SN-38 の AUC をイリノテカン投与量に対してプロットすると、“*6 or *28” の野生型又はヘテロ接合体 (-/- 又は +/-) に比較し、ホモ接合体 (+/+) では AUC が 2 倍以上に増大していた (Fig. 4(B))。このことから、*6 or *28 のホモ接合体 (+/+) は、イリノテカンによる副作用のハイリスク群である可能性が示唆された。

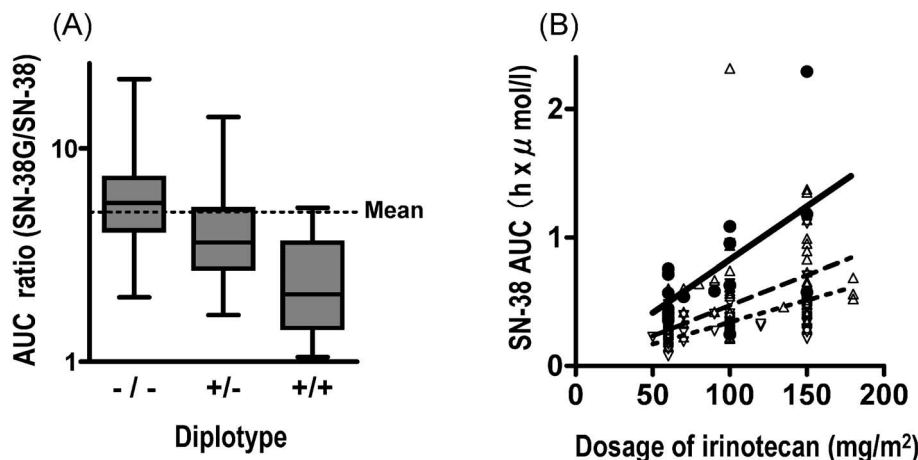


Fig. 4. (A) Effects of *UGT1A1* Genotypes on AUC Ratio (SN-38G/SN-38) (B) AUC of SN-38 in Irinotecan-treated Cancer Patients
 (A) “+” represents the genetic marker “*UGT1A1**6 or *28”. The mean for all the patients is indicated by a dotted line. (B) -/-: ∇ , +/-: \square , +/+ : \bullet . Data reported by Minami *et al.*³²⁾ were used.

Table 2. Effects of *UGT1A1* Genotypes on Incidence of Severe Neutropenia in Japanese Cancer Patients after Irinotecan-containing Regimens^{a)}

Initial dosage of irinotecan (mg/m ²)	Treatment schedule ^{b)}	Concomitant chemotherapy	Tumor type	<i>UGT1A1</i> ^{c)}			Remarks
				-/-	+/-	+/+	
60	Weekly	Cisplatin	Lung, others	17/31 ^{d)} (54.8%)	13/16 (81.3%)	6/6 (100%)	e
70	Biweekly	Cisplatin	Stomach	2/4 (50.0%)	1/4 (25.0%)	1/1 (100%)	
100	Weekly	None	Lung, others	0/11 (0.0%)	7/14 (50.0%)	1/2 (50.0%)	f
150	Biweekly	None	Colon	3/10 (30.0%)	0/15 (0.0%)	3/3 (100%)	g

a) Data reported by Minami *et al.*³²⁾ were used. b) Standard protocol. c) +=*UGT1A1**6 or *28. d) Incidence of grade 3 or greater neutropenia. e: $p=0.0189$ (Fisher’s exact test) : (-/-) vs. (+/-, +/+), f: $p=0.0082$ (Fisher’s exact test) : (-/-) vs. (+/-, +/+), g: $p=0.0061$ (Fisher’s exact test) : (-/-, +/-) vs. (+/+).

4. 重篤な有害事象との関連

これまでの国内外の研究により、イリノテカンによる重篤な副作用（下痢あるいは好中球数減少）と *UGT1A1**28 との関連が明らかとされてきた。一方、*UGT1A7* の遺伝子多型については一致した見解はなく、^{26,27)} 治療方法、ハプロタイプの人種差等を考慮した評価が、なおも必要と考えられる。筆者らの研究症例では、イリノテカン投与の重篤な副作用の出方は治療方法により異なり、グレード3以上の好中球減少の発生率は、単剤では25.5%であったが、5-FU 製剤併用では単剤より発生頻度は低く（19.4%）、シスプラチン併用では単剤投与の2倍以上（64.5%）の頻度で観察された。³²⁾ そこで、まず単剤投与患者において、グレード3以上の好中球減少

発生率と *UGT1A*s 遺伝子多型との関連を解析した。まず *UGT1A9-1A7-1A1* 領域のハプロタイプの組み合わせ（Table 1）との関係を解析した結果、グレード3以上の好中球減少発生頻度は、*UGT1A1**6 および*28 に依存していることを確認した。そこで、“*6 or *28” マーカーとの関連を調べた結果、“*6 or *28” と好中球減少との有意な相関が証明された。さらに、副作用の出やすいシスプラチン併用の場合においても、“*6 or *28” 依存的に有意な好中球減少発生頻度の増大³²⁾が観察された（Table 2 参照）。なお、*6 単独の効果についても、筆者らは別群の患者において、グレード3以上の好中球減少発生頻度の増大との有意な関連を確認している。³³⁾

5. 副作用ハイリスク群におけるイリノテカン投与量の問題 (米国における動向)

米国では *UGT1A1**28 の遺伝子診断が実質的に開始されたが、*28 ホモ接合体患者において、どれほど投与量を減量すべきかについては、投薬量の設定に必要な前向き研究のデータがまだ不足しており、減量の有効性についても実証には至っていない。各国での前向き研究が進められる中で、先ごろ欧米人を中心とした 10 種の臨床試験結果について、*28 ホモ接合体患者における好中球減少とイリノテカン投与量 (80–350 mg/m²) との相関が調べられ、その結果が 2007 年の米国臨床腫瘍学会 (ASCO) において報告された。³⁴⁾ この報告では、*UGT1A1**28 ホモ接合体患者において、グレード 3 以上の好中球減少の発生率とイリノテカン投与量との間に正の相関があり、高用量では発生率がより高いことが示された。さらに、投与量を 3 段階のカテゴリー (低用量；<150 mg/m²，中用量；150–250 mg/m²，高用量；>250 mg/m²) に分類して解析すると、*28 ホモ接合体患者においてグレード 3 以上の血液毒性発現との有意な関連がみられたのは、中用量投与群 (オッズ比；3.22, 95%信頼区間；1.52–6.81, $p=0.008$) 及び高用量投与群 (オッズ比；27.8, 95%信頼区間；4.00–195, $p=0.005$) であり、低用量投与群 (オッズ比；1.80, 95%信頼区間；0.37–8.84, $p=0.41$) では統計的な有意差は得られなかった。この結果から、投与量の減量については、中-高用量レジメン (>150 mg/m²) においては重要であるが、低用量レジメン (100–125 mg/m²) では減量の必要性が低いとの見解が発表された。

しかしながら、日本においては、日本でのイリノテカン療法の実状 (併用療法の違い) や遺伝子多型の人種差を踏まえて検討する必要がある。この報告での見解を日本のイリノテカン治療にそのまま当てはめることは適切ではないと考えられる。次節では、日本及び東アジア人のイリノテカン療法における *UGT1A1* 遺伝子多型の意義について筆者らの見解を述べたい。

6. 東アジア人における遺伝子診断マーカーとその臨床的意義

前述のように、日本人においては、特に “*6 or *28” のホモ接合体 (+/+) (*6/*6, *6/*28 又は *28/*28) は、それ以外の集団 (-/- 及び +/-) と

比較し、SN-38 の AUC が 2 倍以上に上昇することから、この群が副作用のリスクが高い集団であるものと予測された。さらに、グレード 3 以上の好中球減少の頻度はこの群において有意に増大したこと³²⁾ から、日本人においては、少なくとも “*6 or *28” (+/+) がハイリスク群であると考えられる。なお、治療法毎にイリノテカン投与量との関係をみると、単剤投与の場合は 100 mg/m² (肺がん他) 又は 150 mg/m² (大腸がん) であり (Table 2), 100 mg/m² (毎週日投与) の場合は “*6 or *28” (+/- or +/+) における好中球減少の頻度はそれ以外 (-/-) より高く ($p=0.0082$, Fisher’s exact test), 150 mg/m² (隔週日投与) では、 “*6 or *28” (+/+) 群において、それ以外 (-/- or +/-) と比較し有意な増大が認められている ($p=0.0061$, Fisher’s exact test)。また、シスプラチン併用の場合には、イリノテカン投与量は 60 mg/m² (肺がん他) 又は 70 mg/m² (胃癌) に減らされているものの、 “*6 or *28” (+/+) 群ではグレード 3 以上の好中球減少発生はいずれの場合も 100%で観察され、60 mg/m² (毎週日投与) の場合には、 “*6 or *28” (+/- or +/+) 群において、(-/-) 群に対し有意な頻度の増大 ($p=0.0189$, Fisher’s exact test) がみられた。なお、このシスプラチン併用療法においては、グレード 4 の好中球減少の頻度も高かったが (24.5%)、この場合にも “*6 or *28” 依存的な頻度の増大 [-/- (12.9%), +/- (37.5%), +/+ (50.0%)] がみられ、(+/- or +/+) 群の (-/-) 群に対する有意な増大も確認された ($p=0.0264$, Fisher’s exact test) (未発表データ)。

前節で述べた欧米の報告³⁴⁾においては、低用量レジメンとしては、5-FU, raltitrexed 又はカペシタビン併用の臨床試験例が解析に用いられており、日本で多く用いられるシスプラチン併用療法は対象とされていない。一方、日本においては、イリノテカンは低用量でシスプラチンと併用とされることが多く、シスプラチン併用下では “*6 or *28” のヘテロ接合体 (+/-) においてもグレード 4 の好中球減少発生率が高いことも留意すべきである。

なお、*UGT1A1**6 は東アジア人に特徴的な多型であるため、日本人³³⁾のみならず、韓国人や中国人においても、*28 とともに*6 を考慮する必要がある。韓国人の肺がん患者においては、イリノテカン

(80 mg/m²) とシスプラチン (60 mg/m²) 併用により *UGT1A1**6 ホモ接合体患者で、グレード4の好中球減少が有意に増大することが報告されている (Table 3).²³⁾ さらに、中国人を主体としたアジア人がん患者への高用量レジメン (375 mg/m²) においても、*6 はグレード4の好中球減少リスクを3倍以上高めることが示された (Table 3).³⁵⁾ なお、これらの報告では、*28を持つ患者の頻度が低く、ホモ接合体患者がいない集団であった。そのため*28の影響は検出されなかった。このように、臨床試験の規模により、対象患者の*6及び*28の頻度にバラツキが生じるため、一方の多型のみに着目すると、リスクが検出できない可能性がある。特に、*6と*28のダブルヘテロ接合体 (*6/*28) におけるリスク^{32,36)}の見落としを避けるためにも、東アジア人においては“*6 or *28”を遺伝子診断マーカーとすることが合理的であると思われる。

なお、頻度は少ないが *UGT1A1**27 アレル [686C>A (Pro229Gln)] の寄与については、*6又は*28アレルの効果を増大させる可能性が示唆されている。⁶⁾ しかしながら、筆者らのハプロタイプ解析によると、*27アレルは*28アレルとリンクしている¹⁹⁾ため、その正確な効果の評価は難しく、今後の大規模臨床試験において、併用抗がん剤による影響も含めて検討する必要があると考えられる。また、*UGT1A1**60 ハプロタイプ (*28アレルがなく-3279T>Gを持つ) については、UGT活性低下は認められるものの、副作用に対しては有意な影響は認められていない。^{32,37)} 一方、筆者らは健常人において、*60ハプロタイプと3'-非翻訳領域にある多型*1B [*211 (1813) C>T, *339 (1941) C>G 及び*440 (2042) C>G] を同時に持つハプロタイプ (#60-#1B) が、*6あるいは*28による血清ビリルビン値の上昇を相加的に増強することを見い出して

いる。³⁸⁾ このようなハプロタイプの複合的効果の可能性についても、今後の検討課題と考えられる。

7. その他のイリノテカン代謝酵素 (CES2, CYP3A4) の遺伝子多型について

筆者らは *UGT1A* 以外のイリノテカン代謝関連酵素の遺伝子多型の関連も検討している。SN-38を生成するCES2のアミノ酸置換をもたらし遺伝子変異に関しては、いずれも日本人の頻度は低い (0.002) が、活性低下をもたらし*2 [100C>T (Arg34Trp)] 並びに発現低下をもたらし*5 [1A>T (Met1Leu)] をヘテロで保持する患者が見い出された。これらの患者では、CES2活性指標 [(SN-38+SN-38G)/イリノテカン AUC 比] の顕著な低下がみられたが、他の主要ハプロタイプを有する患者では、イリノテカン体内動態並びに副作用発現の変化は認められなかった。³⁹⁾ また、イリノテカンから不活性化化合物 APC を生成する *CYP3A4* の遺伝子多型については、東アジア人及びメキシコ人に特徴的な*16B [554C>G (Thr185Ser)] において、*CYP3A4* 活性指標 [APC/イリノテカン AUC 比] の有意な低下が認められたが、副作用発現頻度には影響はみられなかった。⁴⁰⁾ 以上のように、イリノテカン代謝に係わる遺伝子多型の中では、*UGT1A1* “*6 or *28” が最も臨床的に重要なマーカーであるものと考えられる。さらに、イリノテカン及び代謝物を輸送するトランスポーター (*ABCB1*, *ABCC2*, *ABCG2*, *SLCO1B1* など) に関しても、アジア人に特有の機能的多型が見つまっていることから、^{41,42)} これらの遺伝子多型の複合的効果も検討していく必要がある。

8. おわりに

近年の国内外におけるイリノテカンのファーマコジェネティクス研究により、イリノテカンの重篤な副作用発現における *UGT1A1* 遺伝子多型の役割が

Table 3. Effect of *UGT1A1**6 on Incidence of Severe Neutropenia in East Asians after Irinotecan-containing Regimens

Initial dosage of irinotecan (mg/m ²)	Treatment schedule	Concomitant chemotherapy	Tumor type	Ethnics	<i>UGT1A1</i>			Reference
					-/- ^{a)}	*6/-	*6/*6	
80	weekly	Cisplatin	Lung	Koreans	18/75 ^{b)} (24.0%)	4/6 (66.7%)		Han <i>et al.</i> ²³⁾
375	Every 3 wk	None	Stomach (35)・ Lung (5)・ Others (5)	Chinese and Others ^{c)}	8/35 (22.8%)	2/8 (25.0%)	2/2 (100%)	Jada <i>et al.</i> ³⁵⁾

a) - : non-*6 haplotypes. b) Incidence of grade 4 neutropenia. c) Chinese (n=36), Malay (n=8) and Others (n=1).

明らかとなり、米国では*28の遺伝子診断が実用化された。しかしながら、重篤な副作用のハイリスク群において、どの程度投与量を削減すべきかの基準に関しては、さらに前向き臨床試験によって、得られる副作用と有効性のバランスを考慮して、結論を出すことが必要と考えられる。わが国においては、国内のイリノテカン療法の実状を踏まえ、日本人に適切な遺伝子診断マーカーの選択、用量の設定基準を定めることが重要となる。すなわち、日本人においては、*UGT1A1**28に加えて*6も同等な作用を有する。また、日本での治療方法では、イリノテカン単独療法のみならず、副作用の頻度が高い併用療法（シスプラチンなど）においても、“*6 or *28”に依存して副作用が増強する可能性がある。今後は、さらに薬物トランスポーターの遺伝子多型との複合効果も考慮しながら、前向きの臨床試験によって検証を進め、より日本人に適したイリノテカン個別化治療法を確立し、これにより副作用軽減が実現することを期待している。

謝辞 本稿で紹介した筆者らのデータは、獨逸薬基盤研究所“保健医療分野における基礎推進事業”の支援により、国立がんセンターとの共同研究として行われたものである。

REFERENCES

- Slatter J. G., Su P., Sams J. P., Schaaf L. J., Wienkers L. C., *Drug Metab. Dispos.*, **25**, 1157-1164 (1997).
- Iyer L., King C. D., Whittington P. F., Green M. D., Roy S. K., Tephly T. R., Coffman B. L., Ratain M. J., *J. Clin. Invest.*, **15**, 847-854 (1998).
- Haaz M. C., Rivory L., Riche C., Vernillet L., Robert J., *Cancer Res.*, **58**, 468-472 (1998).
- Sparreboom A., Danesi R., Ando Y., Chan J., Figg W. D., *Drug Resist. Updat.*, **6**, 71-84 (2003).
- Nozawa T., Minami H., Sugiura S., Tsuji A., Tamai I., *Drug Metab. Dispos.*, **33**, 434-439 (2005).
- Ando Y., Saka H., Ando M., Sawa T., Muro K., Ueoka H., Yokoyama A., Saitoh S., Shimokata K., Hasegawa Y., *Cancer Res.*, **60**, 6921-6926 (2000).
- Iyer L., Das S., Janisch L., Wen M., Ramirez J., Karrison T., Fleming G. F., Vokes E. E., Schilsky R. L., Ratain M. J., *Pharmacogenomics J.*, **2**, 43-47 (2002).
- Innocenti F., Undevia S. D., Iyer L., Chen P. X., Das S., Kocherginsky M., Karrison T., Janisch L., Ramirez J., Rudin C. M., Vokes E. E., Ratain M. J., *J. Clin. Oncol.*, **22**, 1382-1388 (2004).
- Marcuello E., Altes A., Menoyo A., Del Rio E., Gomez-Pardo M., Baiget M., *Br. J. Cancer*, **91**, 678-682 (2004).
- Rouits E., Boisdron-Celle M., Dumont A., Guérin O., Morel A., Gamelin E., *Clin. Cancer Res.*, **10**, 5151-5159 (2004).
- Mackenzie P. I., Bock K. W., Burchell B., Guillemette C., Ikushiro S., Iyanagi T., Miners J. O., Owens I. S., Nebert D. W., *Pharmacogenet. Genomics*, **15**, 677-685 (2005).
- Ciotti M., Basu N., Brangi M., Owens I. S., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **260**, 199-202 (1999).
- Gagne J. F., Montminy V., Belanger P., Journault K., Gaucher G., Guillemette C., *Mol. Pharmacol.*, **62**, 608-617 (2002).
- Oguri T., Takahashi T., Miyazaki M., Isobe T., Kohno N., Mackenzie P. I., Fujiwara Y., *Anticancer Res.*, **24**, 2893-2896 (2004).
- Hanioka N., Ozawa S., Jinno H., Ando M., Saito Y., Sawada J., *Xenobiotica*, **31**, 687-699 (2001).
- Beutler E., Gelbart T., Demina A., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **95**, 8170-8174 (1998).
- Sugatani J., Yamakawa K., Yoshinari K., Machida T., Takagi H., Mori M., Kakizaki S., Sueyoshi T., Negishi M., Miwa M., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **292**, 492-497 (2002).
- Jinno H., Tanaka-Kagawa T., Hanioka N., Saeki M., Ishida S., Nishimura T., Ando M., Saito Y., Ozawa S., Sawada J., *Drug Metab. Dispos.*, **31**, 108-113 (2003).
- Sai K., Saeki M., Saito Y., Ozawa S., Katori N., Jinno H., Hasegawa R., Kaniwa N., Sawada J., Komamura K., Ueno K., Kamakura S., Kitakaze M., Kitamura Y., Kamatani N., Minami H., Ohtsu A., Shirao

- K., Yoshida T., Saijo N., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **75**, 501–515 (2004).
- 20) Kaniwa N., Kurose K., Jinno H., Tanaka-Kagawa T., Saito Y., Saeki M., Sawada J., Tohkin M., Hasegawa R., *Drug Metab. Dispos.*, **33**, 458–465 (2005).
- 21) Innocenti F., Liu W., Chen P., Desai A. A., Das S., Ratain M. J., *Pharmacogenet. Genomics*, **15**, 295–301 (2005).
- 22) Innocenti F., Grimsley C., Das S., Ramírez J., Cheng C., Kuttub-Boulos H., Ratain M. J., Di Rienzo A., *Pharmacogenetics*, **12**, 725–733 (2002).
- 23) Han J. Y., Lim H. S., Shin E. S., Yoo Y. K., Park Y. H., Lee J. E., Jang I. J., Lee D. H., Lee J. S., *J. Clin. Oncol.*, **24**, 2237–2244 (2006).
- 24) Ki C. S., Lee K. A., Lee S. Y., Kim H. J., Cho S. S., Park J. H., Cho S., Sohn K. M., Kim J. W., *Clin. Chem.*, **49**, 2078–2081 (2003).
- 25) Zhang A., Xing Q., Qin S., Du J., Wang L., Yu L., Li X., Xu L., Xu M., Feng G., He L., *Pharmacogenomics J.*, **7**, 333–338 (2007).
- 26) Ando M., Ando Y., Sekido Y., Ando M., Shimokata K., Hasegawa Y., *Jpn. J. Cancer Res.*, **93**, 591–597 (2002).
- 27) Carlini L. E., Meropol N. J., Bever J., Andria M. L., Hill T., Gold P., Rogatko A., Wang H., Blanchard R. L., *Clin. Cancer Res.*, **11**, 1226–1236 (2005).
- 28) Yamanaka H., Nakajima M., Katoh M., Hara Y., Tachibana O., Yamashita J., McLeod H. L., Yokoi T., *Pharmacogenetics*, **14**, 329–332 (2004).
- 29) Jinno H., Saeki M., Tanaka-Kagawa T., Hanioka N., Saito Y., Ozawa S., Ando M., Shirao K., Minami H., Ohtsu A., Yoshida T., Saijo N., Sawada J., *Drug Metab. Dispos.*, **31**, 528–532 (2003).
- 30) Saeki M., Saito Y., Jinno H., Sai K., Ozawa S., Kurose K., Kaniwa N., Komamura K., Kotake T., Morishita H., Kamakura S., Kitakaze M., Tomoike H., Shirao K., Tamura T., Yamamoto N., Kunitoh H., Hamaguchi T., Yoshida T., Kubota K., Ohtsu A., Muto M., Minami H., Saijo N., Kamatani N., Sawada J. I., *Pharmacogenomics J.*, **6**, 63–75 (2006).
- 31) Kohle C., Mohrle B., Munzel P. A., Schwab M., Wernet D., Badary O. A., Bock K. W., *Biochem. Pharmacol.*, **65**, 1521–1527 (2003).
- 32) Minami H., Sai K., Saeki M., Saito Y., Ozawa S., Suzuki K., Kaniwa N., Sawada J., Hamaguchi T., Yamamoto N., Shirao K., Yamada Y., Ohmatsu H., Kubota K., Yoshida T., Ohtsu A., Saijo N., *Pharmacogenet. Genomics*, **17**, 497–504 (2007).
- 33) Sai K., Saito Y., Sakamoto H., Shirao K., Kurose K., Saeki M., Ozawa S., Kaniwa N., Hirohashi S., Saijo N., Sawada J., Yoshida T., *Cancer Lett.* **261**, 165–171 (2008).
- 34) Hoskins J. M., Goldberg R. M., Qu P., Ibrahim J. G., McLeod H. L., *J. Natl. Cancer Inst.*, **99**, 1290–1295 (2007).
- 35) Jada S. R., Lim R., Wong C. I., Shu X., Lee S. C., Zhou Q., Goh B. C., Chowbay B., *Cancer Sci.*, **98**, 1461–1467 (2007).
- 36) Araki K., Fujita K., Ando Y., Nagashima F., Yamamoto W., Endo H., Miya T., Kodama K., Narabayashi M., Sasaki Y., *Cancer Sci.*, **97**, 1255–1259 (2006).
- 37) Kitagawa C., Ando M., Ando Y., Sekido Y., Wakai K., Imaizumi K., Shimokata K., Hasegawa Y., *Pharmacogenet. Genomics*, **15**, 35–41 (2005).
- 38) Saeki M., Saito Y., Sai K., Maekawa K., Kaniwa N., Sawada J., Kawamoto M., Saito A., Kamatani N., *Clin. Chem.*, **53**, 356–358 (2007).
- 39) Kim S.-R., Sai K., Tanaka-Kagawa T., Jinno H., Ozawa S., Kaniwa N., Saito Y., Akasawa A., Matsumoto K., Saito H., Kamatani N., Shirao K., Yamamoto N., Yoshida T., Minami H., Ohtsu A., Saijo N., Sawada J., *Drug Metab. Dispos.*, **35**, 1865–1872 (2007).
- 40) Sai K., Saito Y., Fukushima-Uesaka H., Kurose K., Kaniwa N., Kamatani N., Shirao K., Yamamoto N., Hamaguchi T., Kunitoh H., Ohe Y., Tamura T., Yamada Y., Minami H., Ohtsu A., Yoshida T., Saijo N., Sawada J., *Cancer Chemother. Pharmacol.* (2008) (in press).
- 41) Sai K., Kaniwa N., Itoda M., Saito Y., Hasegawa R., Komamura K., Ueno K., Kamakura S., Kitakaze M., Shirao K., Minami H., Ohtsu A., Yoshida T., Saijo N., Kitamura Y., Kamatani N., Ozawa S., Sawada J., *Pharmacogenetics*, **13**, 741–757 (2003).

-
- 42) Xiang X., Jada S. R., Li H. H., Fan L., Tham L. S., Wong C. I., Lee S. C., Lim R., Zhou Q. Y., Goh B. C., Tan E. H., Chowbay B., *Pharmacogenet. Genomics*, **16**, 683–691 (2006).