

Title	心不全治療における $\beta$ 遮断薬の個別化適正投与を目指した臨床ゲノム薬理学研究
Author(s)	南畝, 晋平
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/49168">http://hdl.handle.net/11094/49168</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

氏名	南 畝 晋 平
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 22327 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	心不全治療における $\beta$ 遮断薬の個別化適正投与を目指した臨床ゲノム薬理学研究
論文審査委員	(主査) 教授 東 純一 (副査) 教授 松田 敏夫 教授 高木 達也 教授 上島 悦子

#### 論文内容の要旨

心不全患者数は世界的に急速な増加を示しており、欧米では心不全の 5 年生存率が 50%以下と悪性腫瘍よりも予後が悪い。我が国でも急速な高齢化に伴い心不全患者が増加の一途をたどっており、心不全の効率的な治療が求められる。

慢性心不全患者では交感神経の活性が亢進している。この状態は短期的には低下した心機能を改善するが、長期的には心負荷の増大、心室リモデリングや心筋への直接的障害などを引き起こし慢性心不全の増悪因子となる。このことから、交感神経刺激を抑制する  $\beta$  遮断薬が心不全に有効であると考えられる。しかし最近まで  $\beta$  遮断薬は、元来有する陰性変力作用のため心不全に禁忌とされていた。ここ約 10 年間に行われた様々な大規模臨床試験から、 $\beta$  遮断薬が心不全の進行を抑制し、死亡率及び入院回数の減少をもたらすことが明らかとなり、現在では  $\beta$  遮断薬は心不全治療に必須の薬剤として位置づけられている。

心不全治療における  $\beta$  遮断薬の問題点として、治療反応性に大きな個人差が見られ、反応性の判定に数ヶ月の期間を要すること、さらに非反応群への投与は、その陰性変力作用のために心不全を悪化させる危険性が高いことが挙げられる。近年、個々人の体質に合った薬物治療、すなわち個別化適正投与の実現を目指し、薬効の個人差に影響を与える遺伝子多型の探索が注目されている。本研究では、心不全に対する  $\beta$  遮断薬の個別化適正投与の実現を目指し、 $\beta$  遮断薬に対する反応性の個人差を規定する遺伝的素因を探索するため、遺伝子多型解析を行った。

まず  $\beta$  遮断薬反応性の個人差を検討するための基盤研究として、心不全発症の個人差におけるアドレナリン受容体 (AR) 遺伝子多型の関与について検討した。アミノ酸置換を伴いその機能変化が報告されている AR 遺伝子多型として  $\beta_1$ AR Ser49Gly、 $\beta_1$ AR Arg389Gly、 $\beta_2$ AR Arg16Gly、 $\beta_2$ AR Gln27Glu、 $\alpha_{2c}$ AR De1322-325 がある。これらの遺伝子多型の頻度を、健常人-心不全患者間で比較した。心不全が病態の終末像である拡張型心筋症患者 91 名、循環器疾患の既往のない成人男性 119 名 (年齢; 20~40 歳) を対象にした。

$\beta_1$ AR Ser49Gly、 $\beta_1$ AR Arg389Gly、 $\beta_2$ AR Gln27Glu では健常人-拡張型心筋症患者間で遺伝子多型頻度に有意な差は見られなかった。 $\beta_2$ AR Arg16Gly については、拡張型心筋症患者で Arg/Arg 型の頻度が健常人に比べ有意に高値を示した ( $p=0.006$ )。しかし、Arg アレル頻度は高値を示したものの、有意な差には至らなかった ( $p=0.08$ )。このことから、 $\beta_2$ AR Arg16Gly と心不全発症との関連を強く支持するためには、本検討とは別の健常人-患者集団で検証することが必要である。 $\alpha_{2c}$ AR Del322-325 に関しては、Del アレルを持つ患者の割合が健常人で高く ( $p=0.012$ )、アレル頻度の比較でも、健常人の方が高い Del アレル頻度を示した ( $p=0.011$ )。白人及び黒人では心不全患者において Del アレルの頻度が高く、心不全の危険因子になることが報告されているが、日本人では Del アレルが

心不全の危険因子にはならないことが示唆された。

次に、 $\beta$ 遮断薬反応性の個人差におけるアドレナリン関連遺伝子多型の関与を検討した。 $\beta$ 遮断薬が投与されている拡張型心筋症患者 76 名を対象とした。アドレナリン関連遺伝子上に存在する遺伝子多型を文献及びデータベースを用いて検索し、16 遺伝子 39 遺伝子多型を解析対象とした。 $\beta$ 遮断薬投与前及び投与 6 ヶ月後から最も近い時期の心エコーにより左室内径短縮率 (LVFS) を算出し、LVFS の回復により  $\beta$ 遮断薬反応性を評価した。

解析対象遺伝子多型のうち、ノルエピネフリントランスポーター (NET) A-3789T ( $p=0.039$ )、 $\alpha_{1D}AR$  T1848A ( $p=0.028$ )、ドパミン  $\beta$  ヒドロキシラーゼ (DBH) G444A ( $p=0.021$ ) の 3 多型で、遺伝子多型と  $\beta$ 遮断薬反応性との間に関連が見られた。しかし DBH G444A については、遺伝子型間の  $\beta$ 遮断薬投与前 LVFS に有意な差が認められた ( $p=0.021$ ) ため、後の解析には含めないこととした。

NET プロモーター領域には、A-3789T 以外にも遺伝子多型が存在する。そこで、文献及びデータベース検索により日本人に存在すると確認された T-3787C、A-3542G、G-3395T、G-2190A、A-2123G、G-1520C、A-1063G、T-182C 遺伝子多型を併せて解析し、NET 遺伝子多型ハプロタイプと  $\beta$ 遮断薬反応性との関連を検討した。

各遺伝子多型単独では、A-2123G と  $\beta$ 遮断薬反応性との間に関連が見られたが ( $p=0.048$ )、他の NET 遺伝子多型では関連が見られなかった。遺伝子多型の判定結果より NET 遺伝子多型のハプロタイプを決定し、-3789T、-2123G、-1520C、-182C アレルを含むハプロタイプを“ノンレスポonderハプロタイプ”と定義した。ノンレスポonderハプロタイプを 2 つ持つ被験者では、このハプロタイプを 1 つ持つ、もしくは全く持たない被験者に比べ LVFS の回復が低かった (ノンレスポonderハプロタイプ数 2 vs. 1+0,  $p=0.008$ )。

最後に、NET 遺伝子多型ハプロタイプ、 $\alpha_{1D}AR$  T1848A の組み合わせと  $\beta$ 遮断薬反応性との関連を検討した。1848T アレルを有する群内で NET 遺伝子多型のノンレスポonderハプロタイプを 2 つ持つ被験者では、LVFS の回復が有意に低値を示した (ノンレスポonderハプロタイプ数 2 vs. 1+0,  $p=0.002$ )。

本研究により、以下の結論を得た。

- ①  $\alpha_{2c}AR$  Del322-325 アレルは、日本人では心不全発症の危険因子にはならない。
- ②  $\beta_2AR$  Arg16Gly 遺伝子多型は心不全発症に関連する。
- ③ NET 遺伝子多型のハプロタイプ及び  $\alpha_{1D}AR$  T1848A 多型が  $\beta$ 遮断薬反応性の個人差を規定する因子となる。

今後、本研究による知見が大規模臨床試験により検証され、慢性心不全に対する  $\beta$ 遮断薬の個別化適正医療が確立される一助となることを期待する。

## 論文審査の結果の要旨

近年、アドレナリン  $\beta$  受容体遮断薬 (以下、 $\beta$ 遮断薬) が心不全による死亡率及び入院回数の減少をもたらすことが明らかとなり、心不全治療に必須の薬剤として位置づけられるようになった。しかし、その治療反応性には大きな個人差が見られ、さらに反応性の判定に数ヶ月の期間を要すること、非反応群への投与は心不全を悪化させる危険性が高いことが、臨床上問題となっている。

申請者は、心不全に対する  $\beta$ 遮断薬の個別化適正投与の実現を目指し、 $\beta$ 遮断薬に対する反応性の個人差を規定する遺伝的素因を探索するため、アドレナリン関連因子に着目し検討を行った。その結果、アドレナリン  $\alpha_{2c}$  受容体 del322-325 遺伝子多型の del アレルは、日本人では心不全発症の危険因子にはならないこと、一方、アドレナリン  $\beta_2$  受容体 Arg16Gly 遺伝子多型は心不全発症に関連することを示した。さらに  $\beta$ 遮断薬反応性の個人差を規定する因子として、ノルエピネフリントランスポーター遺伝子多型のハプロタイプ及びアドレナリン  $\alpha_{1D}$  受容体 T1848A 遺伝子多型を見出した。

これまで心不全治療における  $\beta$ 遮断薬反応性については、専らアドレナリン  $\beta$  受容体についてのみ検討がなされていて、ノルエピネフリントランスポーター及びアドレナリン  $\alpha_{1D}$  受容体遺伝子多型が  $\beta$ 遮断薬反応性の個人差を規定することを明らかにしたのは申請者が初めてである。本成果は、心不全治療における  $\beta$ 遮断薬の個別化適正医療を実現する上で極めて大きな貢献をもたらすものであり、臨床的観点からも高く評価できることから、博士の学位を授与するに相応しいと考える。