

高血圧のテーラーメイド診療を目指した研究



医療と技術

神出 計*

Individualized medicine in the management of hypertension

Key Words : hypertension, genetic variations, SNP, individualized medicine

はじめに

ポストゲノム時代を迎えた当初から、一塩基多型 (SNP) を解析することによって高血圧の発症を予測し、治療薬の選択を行う個別治療 (テーラーメイド治療) の確立に期待がかけられてきた。我が国では癌、高血圧、糖尿病、痴呆、喘息に対するテーラーメイド医療の確立とゲノム創薬を目標に掲げた遺伝子解析計画、ミレニアム・ゲノムプロジェクト (MGP) が2005年3月末に予定期間を終了したが、残念ながら高血圧診療におけるテーラーメイド医療は未だに実現できていないのが現状である。2009年頃から高血圧に関して全世界で大規模なゲノムワイド関連解析 (GWAS) の結果が公表され (1)、いくつかのSNPが人種差を超えて高血圧の原因であることがわかって来た。しかしながらこれらのSNPの血圧に及ぼす影響は1mmHg程度であり、これらのSNPを実際の臨床で調べて用いることは現実的ではない。こういった現況ではあるが、我が国でもMGPを機にゲノム研究の基盤は整備され、得られた膨大なゲノム情報はここ数年のうちに高血圧領域においても臨床的の現場に適用されていくことは間違いないと考えられる。本態性高血圧はその原因から合併症の発生、生活習慣改善への反応性から薬剤に対する効果に至るまで遺伝子素因が関与すると考えられており、遺伝素因の関与は30-70%

とされる (図1)。そのためさまざまな形で遺伝子情報を用いた高血圧テーラーメイド診療の可能性が考えられる。なかでも最も早期に実現が期待されるのは、遺伝子情報を用いて降圧薬の選択を行う高血圧テーラーメイド治療の確立である。我々は、大阪大学ならびに国立循環器病研究センターにおいて行われたMGP、さらにはその後のポストミレニアム研究において降圧薬の pharmacogenomics を重視して研究を行って来た (2)。抗癌剤や抗リウマチ薬など副作用が重篤な薬剤ではすでに遺伝子多型や変異を調べることによって副作用の発現を予測し、投薬の可否を決めるテーラーメイド治療が行われている。降圧薬は副作用が少なく効果がなければ他剤に変更すればいいということもあり遺伝情報を基にしたテーラーメイド治療がこれらの薬剤ほど切望されているわけではないが、高血圧は慢性疾患として最も数が多く、非専門医も多く投薬を行っている現状を考えると遺伝情報に基づく降圧薬選択法が確立すれば非常に有用であることは間違いない。本総説では、我々の得た成果や他施設の研究成果も含めて降圧薬 pharmacogenomics とテーラーメイド治療確立の可能性につき述べる。



* Kei KAMIDE

1965年7月生
高知大学医学部 (1990年)
現在、大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 総合ヘルスプロモーション科学講座 教授 医学博士 老年医学、循環器病学
TEL : 06-6879-2551
FAX : 06-6879-2551
E-mail : kamide@sahs.med.osaka-u.ac.jp

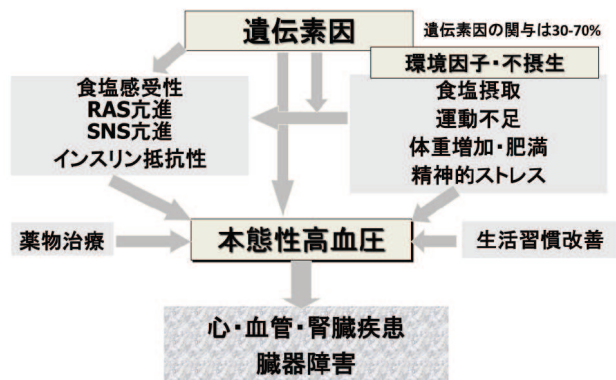


図1. 本態性高血圧の成因・経過・治療への遺伝素因の関与

高血圧遺伝子解析研究の流れ

高血圧の遺伝子多型研究の始まりは1994年のアンジオテンシノーゲン遺伝子多型 (AGNM235T) と高血圧 (3)、ならびにアンジオテンシン変換酵素遺伝子 (ACE I/D) と心筋梗塞の関連性 (4) が報告されてからスタートした。ACE I/D は日本人男性の高血圧に関連することが吹田研究大規模一般住民を対象にした研究で明らかとなり (5)、高血圧素因遺伝子としても注目されるようになった。これらのレニン・アンジオテンシン系関連遺伝子多型を用いた高血圧テーラーメイド診療が期待されてきた。現在、一部の検査メーカーや健診施設がDTC (direct to consumer) の形でACE I/D などのタイピングをしている場合があるが、うまく機能していないのが現状である。その原因として、高血圧素因遺伝子多型を臨床検査として調べることの意義が確立していないことにある。これには以下のような種々の問題が関係する。既報の高血圧素因遺伝子多型の高血圧発症への寄与率が小さい (オッズ比で1.2-1.4程度)、研究対象集団間での再現性が低い、本来高血圧の素因の有無を検索すべき若年期での積極的遺伝子診断が倫理的には受け入れられていない、などの点が挙げられる。しかしながらGWASを含めて多くの高血圧素因遺伝子の同定を目指した研究が施行されており、今後より強力な関連性も持つ遺伝子多型が明

らかになって来る可能性はある。また原発性アルドステロン症 (PA) などの頻度の多い二次性高血圧への遺伝子の関与が注目されている。米国エール大学 Lifton Rらは手術で摘出したPAの副腎腺腫組織からKチャンネル遺伝子であるKCNJ5の体細胞変異がPA腺腫発症の原因であることを明らかにした (6)。この成果は体細胞変異であるため広く疾患の診断や個別治療に応用される可能性は低い、臨床的には組織の病理診断の一助となることや、PA治療に関連する創薬のターゲットになる可能性が期待される。

高血圧治療におけるテーラーメイド医療 生活習慣改善に対する反応性への関与

大阪大学の勝谷らは日本人には食塩感受性を示す遺伝子多型を有する人が欧米人より多いことを自験のデータをもとに提唱している (7) (図2)。つまり日本人は食塩摂取量が多いのみならず食塩感受性が強いために高血圧になる可能性が高い。たとえば *angiotensinogen* T235 は日本人に多い遺伝子型で食塩感受性高血圧になりやすい遺伝素因である。逆に食塩制限に対しては敏感に反応し、高血圧の発症抑制や降圧治療として有効である可能性が高い。事実、Hunt SCらはTOHP phaseIIにおいて日本人でも高血圧のリスクアレルである *angiotensinogen* T235 アレルを有する患者では、減塩がM235を有する患者

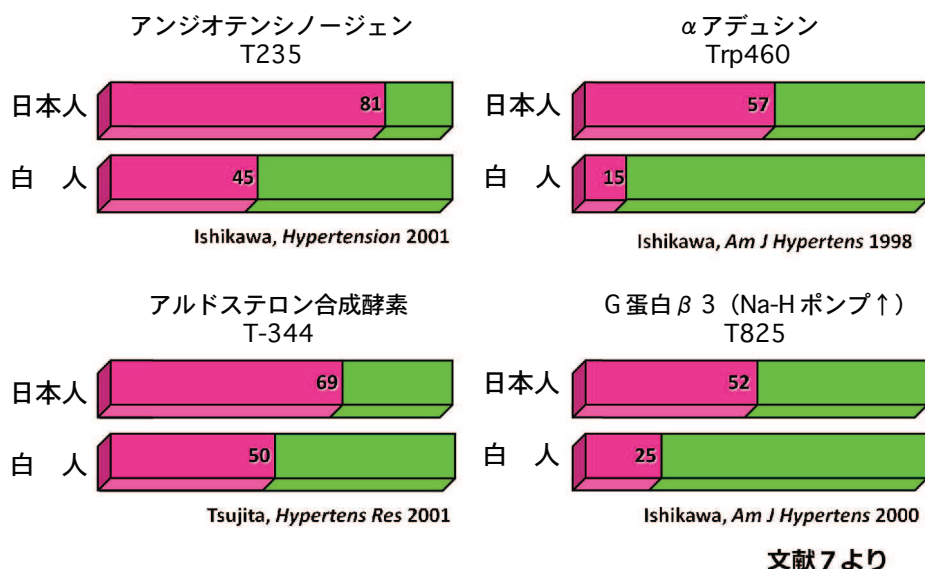


図2. 食塩感受性に関係する遺伝子型アレル頻度 -日本人と白人の比較-

日本人では複数の食塩感受性関連遺伝子のリスクアレルを有する割合が白人に比較して多い。

よりも有効であったと報告している (8)。このように生活習慣改善療法では持っている遺伝子多型の違いによりその反応性が違っており、遺伝情報を基にしたテーラーメイド治療が期待される。大規模な前向き介入試験により、もっと確実な生活習慣改善の効果と遺伝子多型の関連性が明らかになることが望まれる。

降圧薬の pharmacogenomics

もっとも実現しやすく臨床的に有用性が高いと考えられるのは降圧薬関連遺伝子多型を用いて薬剤選択を行うテーラーメイド診療である。しかしながら肺癌治療薬のゲフィチニブの効果を上皮成長因子受容体 (EGFR) の遺伝子変異で予測するといったテーラーメイド医療が癌治療の分野では行われるようになってきているが、高血圧治療においてはこの方法はまだ確立していない。これは降圧薬の効果や副作用を確実に予測できる遺伝子多型はわかっていないことが原因である。我々はミレニアム研究施行時より降圧薬関連遺伝子多型を明らかにするために降圧薬の pharmacogenomics 研究を行ってきた。これまでにレトロスペクティブな方法でサイアザイド利尿薬

(TSC C1784T、ADRB3 Trp64Arg) (9) (図3)、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 (CACNA1C 527974G>A、CACNA1D rs312481G>A) (10) ならびにアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (CYP2C9*30: Ala447Thr) (11) の降圧効果に關与する SNPs の存在を報告してきた。これらの降圧薬関連遺伝子多型は複数存在することが予測され、明らかな薬剤応答性・感受性遺伝子の同定のためには、多数例の無治療高血圧患者に前向きに降圧薬を投与し、正確に降圧の程度を把握し、数多くの薬物代謝酵素や薬理作用機序関連の遺伝子多型との相関を検討する必要がある。これまで我が国にこのような研究はなかったが、国立循環器病研究センター、大阪大学では厚生労働科学研究として全国の大学・医療センター計24施設とともに降圧薬感受性遺伝子多型同定のための多施設共同研究 (GEANE 研究: Gene Evaluation for Antihypertensive drug Effect) を施行した。GEANE 研究では同一患者にサイアザイド利尿薬、ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬をクロスオーバー法で服用させて降圧効果を調べ、遺伝子多型はゲノム網羅的に 50 万 SNPs を検討している。現在、症例登録や遺伝子解

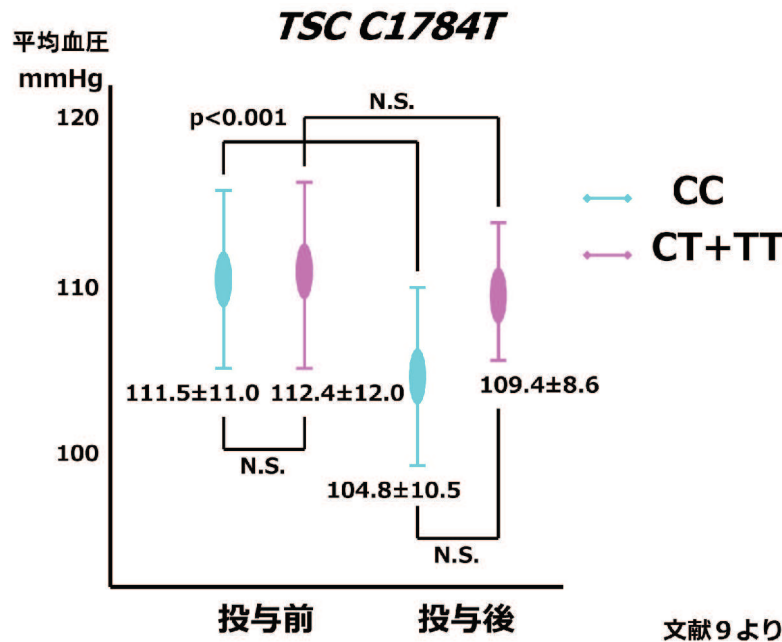


図3. アレル間のサイアザイド利尿薬投与後降圧度の差

サイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体 (TSC) 遺伝子の C1784T 多型において遺伝子型 CC を有する高血圧患者では有意にサイアザイド利尿薬投与後明らかな降圧を認めるが、CT+TT 型の患者ではサイアザイド利尿薬が奏功しない。このような遺伝子情報は今後の降圧薬の選択における遺伝子情報を用いたテーラーメイド診療に応用できる可能性がある。

析は終了し、最終の解析を行っている段階であり、この研究によりこれら3種類の薬剤関連SNPsが数多く明らかになることが期待されている。

しかしながら降圧薬のテーラーメイド治療にはいくつかの解決すべき問題点がある(2)。①血圧という表現型は非常に変動が大きいため降圧薬感受性遺伝子の同定には診察室血圧のみならず家庭血圧や24時間血圧などの評価が必要になってくる点。②降圧薬へのレスポンスをどのレベルで良好、不良と判断するか。③遺伝子解析の方法としてゲノム網羅的な解析が望ましいが多重比較の問題から非常に大量の対象者を必要とすることになるが、薬剤の研究では疫学研究のような大量サンプルの集積は難しい点、などが挙げられる。これらの問題点も考慮しながら降圧薬関連遺伝子の研究を進めて行くことが肝要である。

まとめ

高血圧のテーラーメイド診療実現には適確な研究成果の集積と再現性の確認、成果として出てきた遺伝子多型を用いた迅速遺伝子診断システムの開発、このような遺伝子診断システムを導入した場合の有用性を確かめる前向き試験、遺伝子多型診断を考慮した新しい高血圧診療ガイドラインの制定などが必要と考えられ、道程は長い。しかしながら確実な研究成果の集積により必ずや実現できるであろう。無駄が少なく、より安全で、合併症を減少させることができるような高血圧診療を患者に提供することを最終目標に研究を進めることが重要である。

参考文献

- (1) International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011 ;**478**:103-109.
- (2) Kamide K, Kawano Y, Rakugi H. Pharmacogenomic approaches to study the effects of antihypertensive drugs. *Hypertens Res* 35:796-799:2012.

- (3) Caulfield M, et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. *N Engl J Med* 1994;**330**:1629-33.
- (4) Cambien F, et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin-converting enzyme is a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature* 1992 ;**359**:641-644.
- (5) Higaki J, et al. Deletion allele of angiotensin-converting enzyme gene increases risk of essential hypertension in Japanese men : the Suita Study. *Circulation* 2000 ;**101**:2060-2065.
- (6) Choi M, et al. K channel mutation in adrenal-producing adenomas and hereditary hypertension. *Science* 2011 ;**331**:768-772.
- (7) Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, Rakugi H, Ogihara T. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res* 2003;**26**:521-525.
- (8) Hunt SC, et al. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension : trials of hypertension prevention, phase II. *Hypertension* 1998;**32**:393-401.
- (9) Matayoshi T, et al. Thiazide-sensitive Na⁺-Cl⁻ cotransporter gene, C1784T, and adrenergic receptor-β3 gene, T727C, may be gene polymorphisms susceptible to the antihypertensive effect of thiazide diuretics. *Hypertens Res* 2004; **27**:821-833.
- (10) Kamide K, et al. Genetic polymorphisms of L-type calcium channel α_{1C} and α_{1D} subunit genes are associated with sensitivity to the antihypertensive effects of L-type dihydropyridine calcium-channel blockers. *Circ J* 2009; **76**:732-740.
- (11) Yin T, et al. Genetic variations of CYP2C9 in 724 Japanese individuals and their impacts on the antihypertensive effects of losartan. *Hypertens Res* 2008; **31**:1549-1557.