



遺伝子多型からみた東アジア圏 の民族差

国立医薬品食品衛生研究所、医薬品医療機器総合機構
斎藤嘉朗、杉山永見子、松澤由美子、阿佐野霞、
高松昭司、佐井君江

2013年12月5日 第34回日本臨床薬理学会学術総会

「東アジア圏での薬物動態の民族差を考える」

本演題発症に関連して、開示すべき
COI(Conflict of interest)にある企業等は、
ありません。

本発表は、著者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構および国立医薬品食品衛生研究所の公式見解を示すものではありません。

背景

民族差

遺伝因子

(遺伝子多型、等)

環境因子

(併用薬、飲食物、サプリメント、医療環境等)

遺伝子多型のアレル頻度差は、民族差を考える上で重要



東アジア地域における遺伝子多型のアレル頻度差を、欧州EMAが一地域として取り扱うヨーロッパ内の地域差と比較することにより、その差の程度を考察する。

目的と方法

目的: 機能変化が報告されている薬物動態・薬力学関連遺伝子の機能多型に関し、日本人と東アジア・東南アジア人間の頻度を比較し、民族差の程度を明らかにする。

方法:

- 主として文献値を用い、同一民族で複数報ある場合には合算してアレル頻度を算出した。
- 同一国内でも、民族が明らかに異なる場合(中国におけるウイグル族や内モンゴル族)は別々に集計した。
- 日本人のアレル頻度が、0.1以上の遺伝子多型については、0.1以上の差を、0.1未満の場合は0.05以上の差に注目した。さらに注目多型については、2倍以上の差を有する多型を抽出した。
- 比較対照として、ヨーロッパにおける地域(東・西・南・北)差を併せて解析し、比較した。地域は、WHOの定義に従った。

対象遺伝子多型

薬物代謝酵素

シトクロムP450:

CYP2A6 (*4), **CYP2B6** (*4, *6), **CYP2C9** (*2, *3), **CYP2C19** (*2, *3, *17), **CYP2D6 haplotypes** (*4, *5, *10など、13種), **CYP3A5** (*3)

その他の代謝酵素:

UGT1A1 (*28, *6), **NAT2** (*5, *6, *7),
GSTM1・**GSTT1** null genotypes

薬物トランスポーター:

SLCO1B1 521T>C, **ABCG2** 421C>A

薬物受容体:

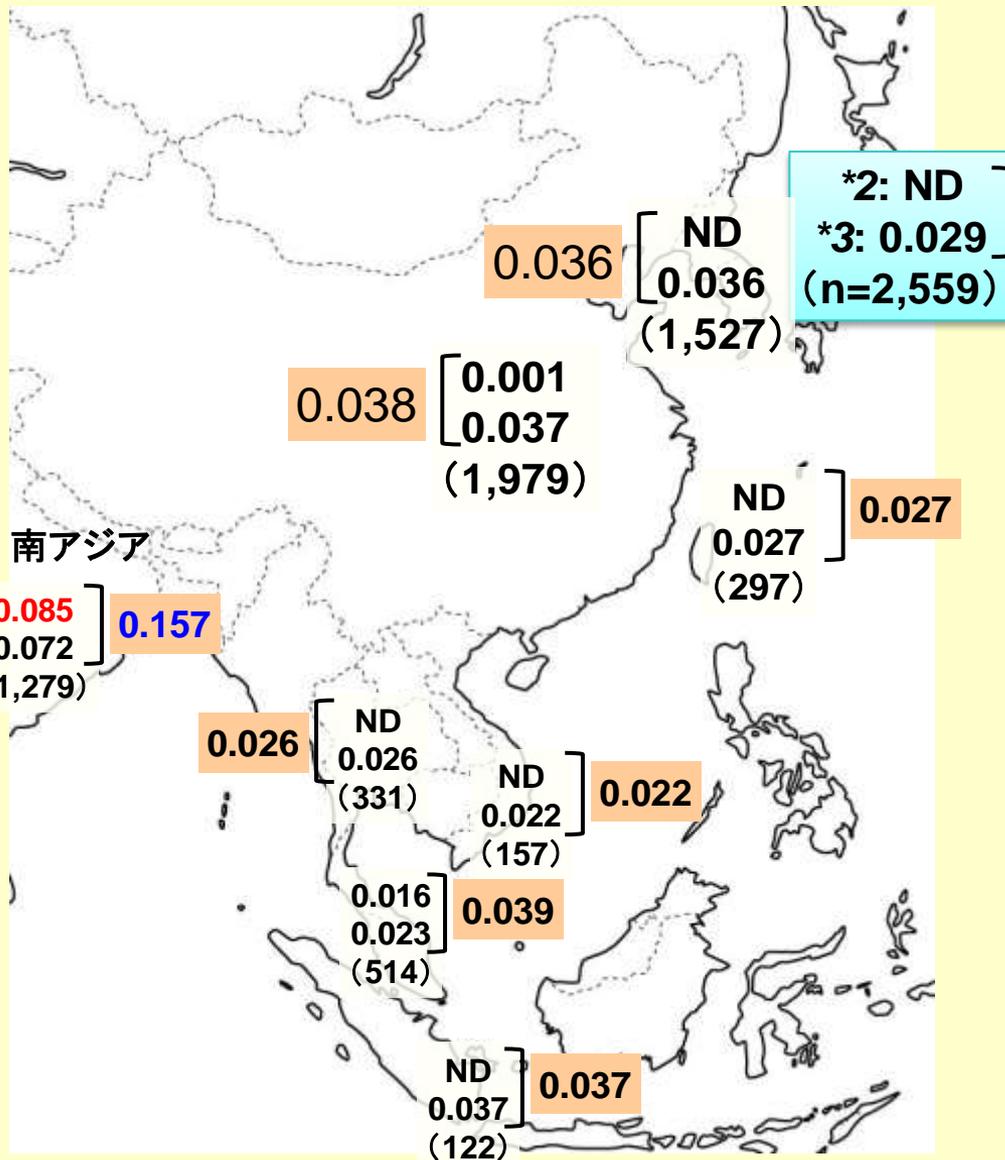
FCGR2A His131Arg, **FCGR3A** Phe158Val

HLA分子:

HLA-B*58:01, **HLA-B75**, **HLA-A*31:01**, **HLA-DQA1*02:01**

CYP2C9

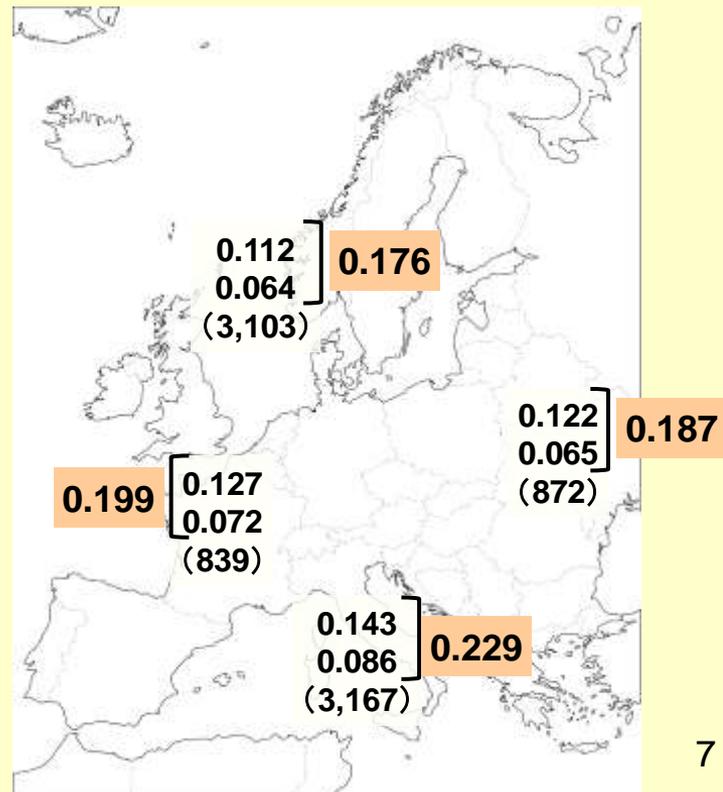
*2 : 430C>T, Arg144Cys (活性低下)
 *3 : 1075A>C, Ile359Leu (活性低下)
 括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)



0.029

*2: ND
 *3: 0.029
 (n=2,559)

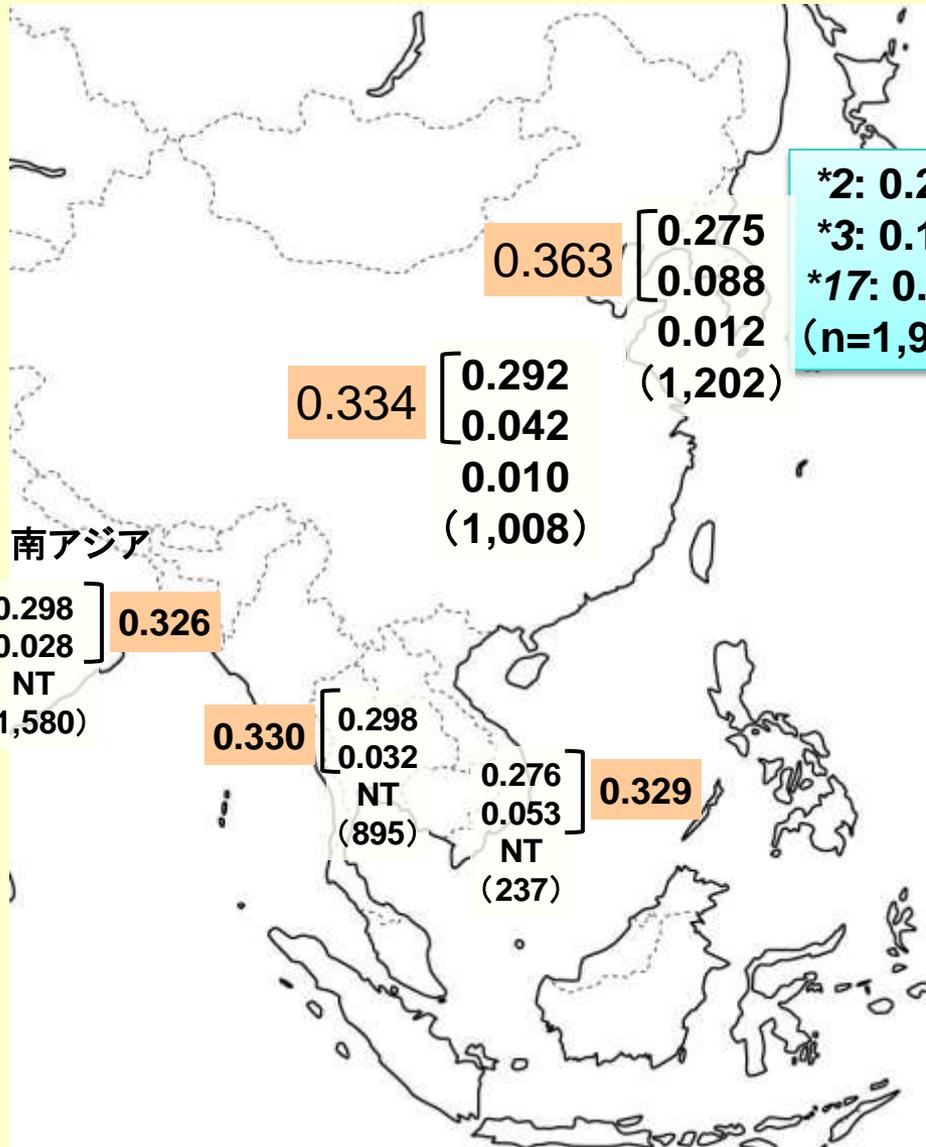
日中、日韓間で差なし
 日本と東南アジアとの差なし
 欧州4地域間で差なし



CYP2C19

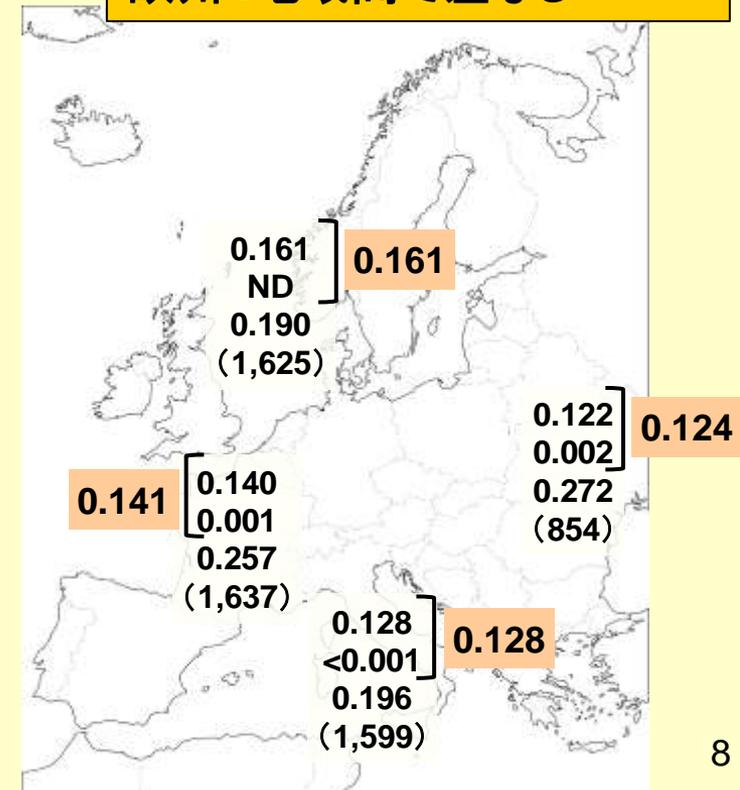
- *2 : 681G>A, スプライシング異常(活性消失)
- *3 : 636G>A, Trp212X (活性消失)
- *17: -806C>T (活性上昇)

括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)

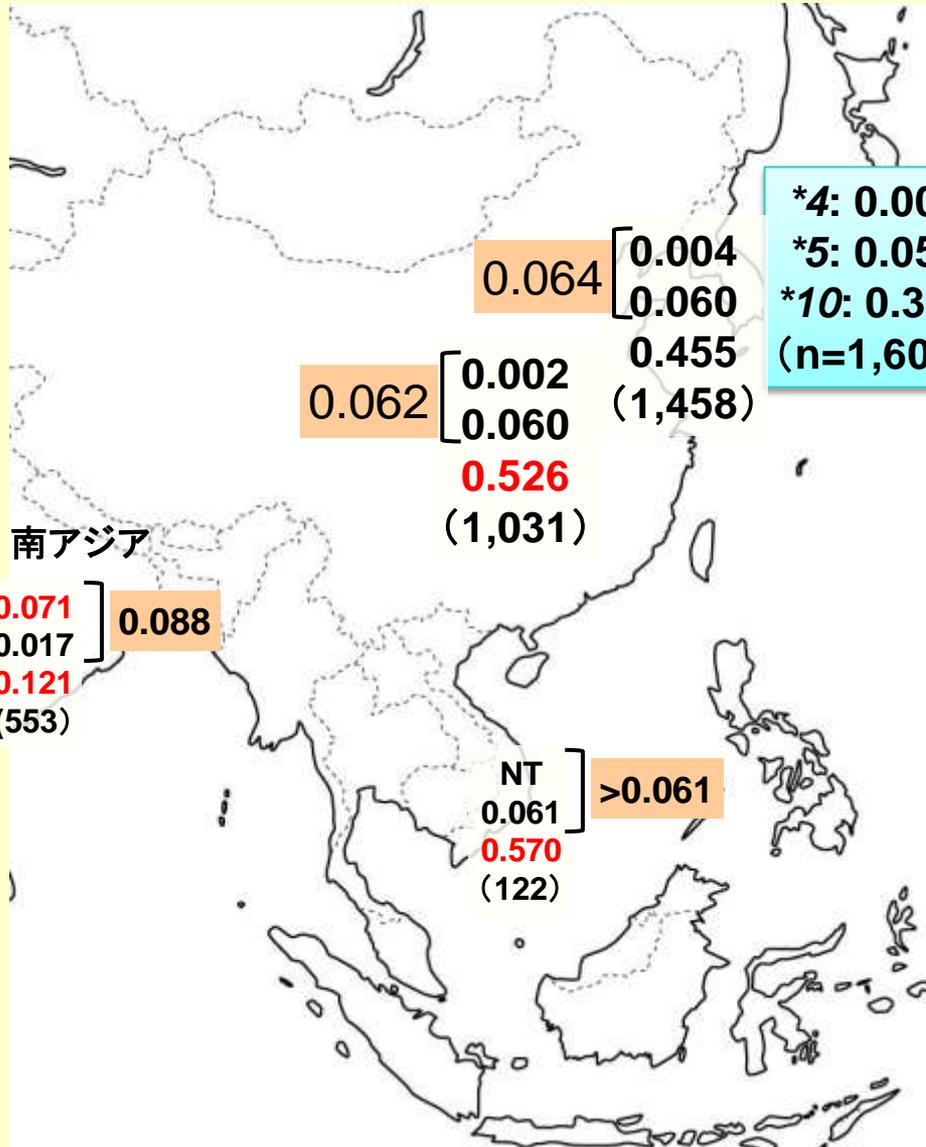


0.417

日中、日韓間で差なし
日本と東南アジアとの差なし
欧州4地域間で差なし

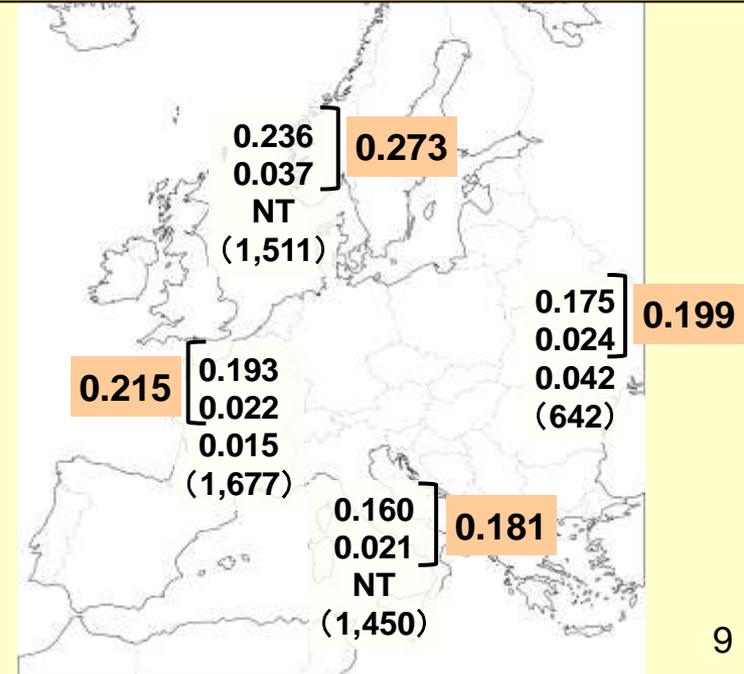


CYP2D6



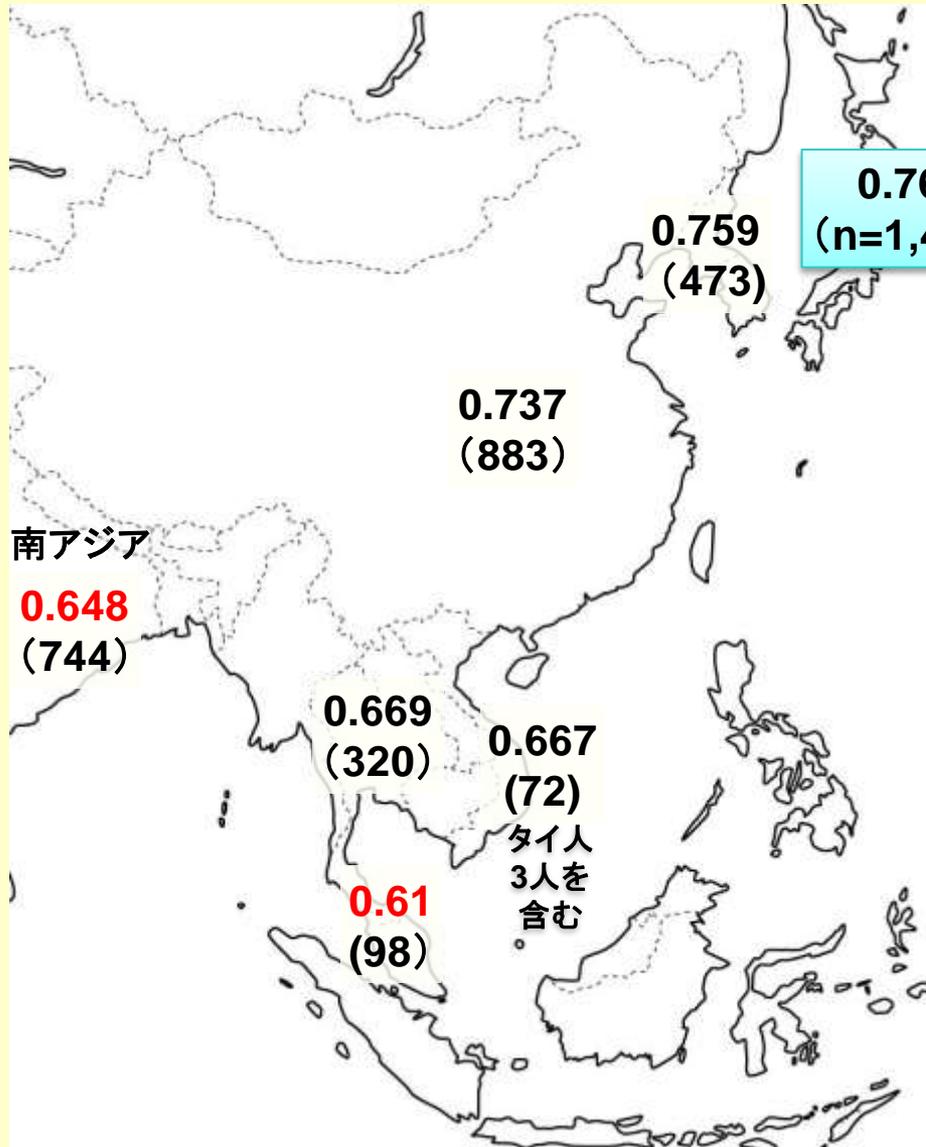
*4: 1846G>A, スプライシング異常(活性消失)
 *5: 遺伝子欠失(活性消失)
 *10: 100C>T, Pro34Ser 他(活性低下)
 括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)

日中:*10でアレル頻度0.147の差
 日韓間で差なし。活性消失アレルは
 日中韓の間で顕著な差なし
 日本と東南アジア間で*10の差あり
 欧州4地域間で差なし。

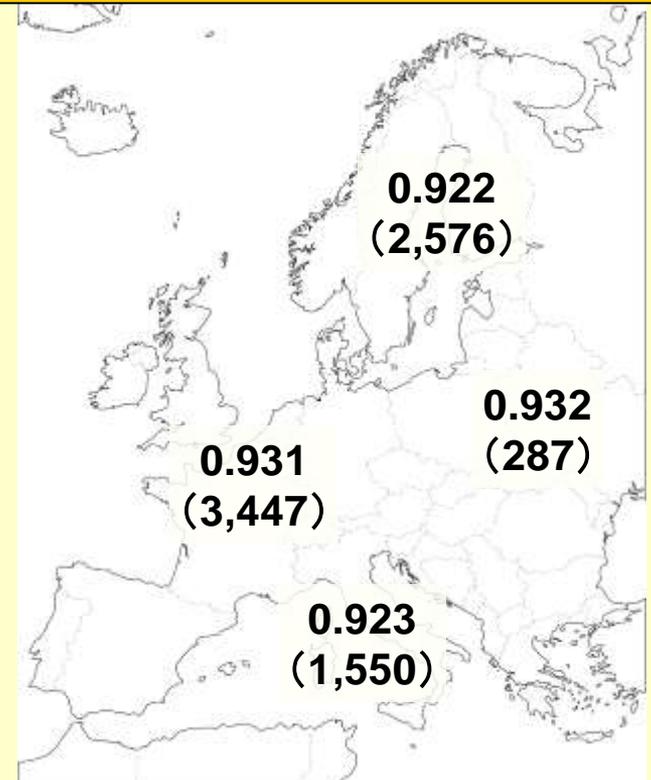


CYP3A5*3

6986A>G, スプライス異常 (発現低下)
括弧内は解析人数
括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)

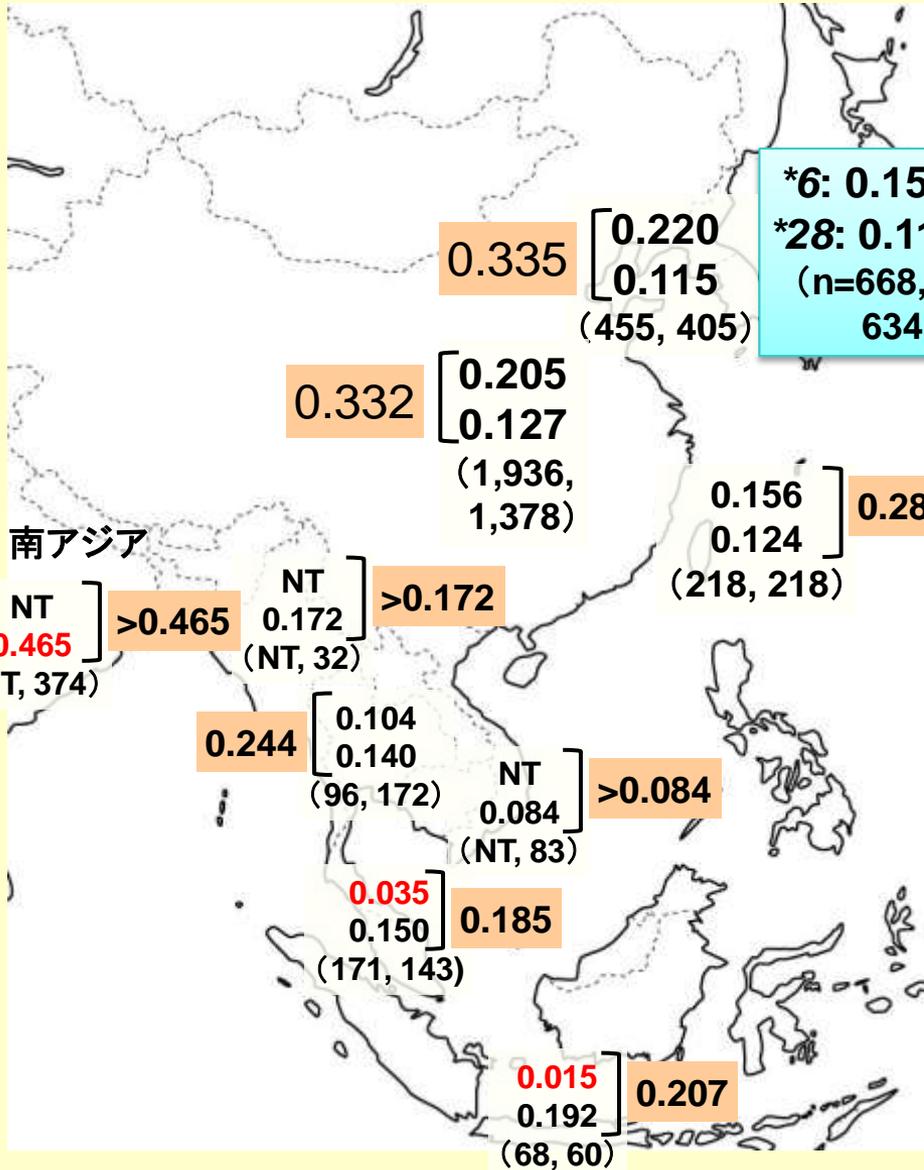


日中、日韓間で差なし
日本と東南アジアの一部の国間で差あり
欧州4地域間で差なし



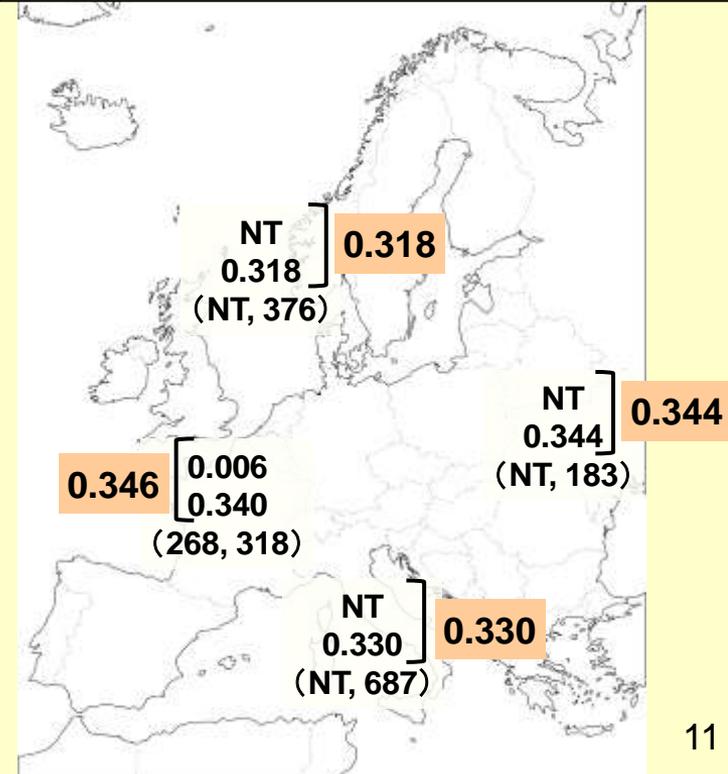
UGT1A1

*6: 211G>A, Gly71Arg (活性低下)
 *28: (TA)₆>(TA)₇ (活性低下)
 括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)

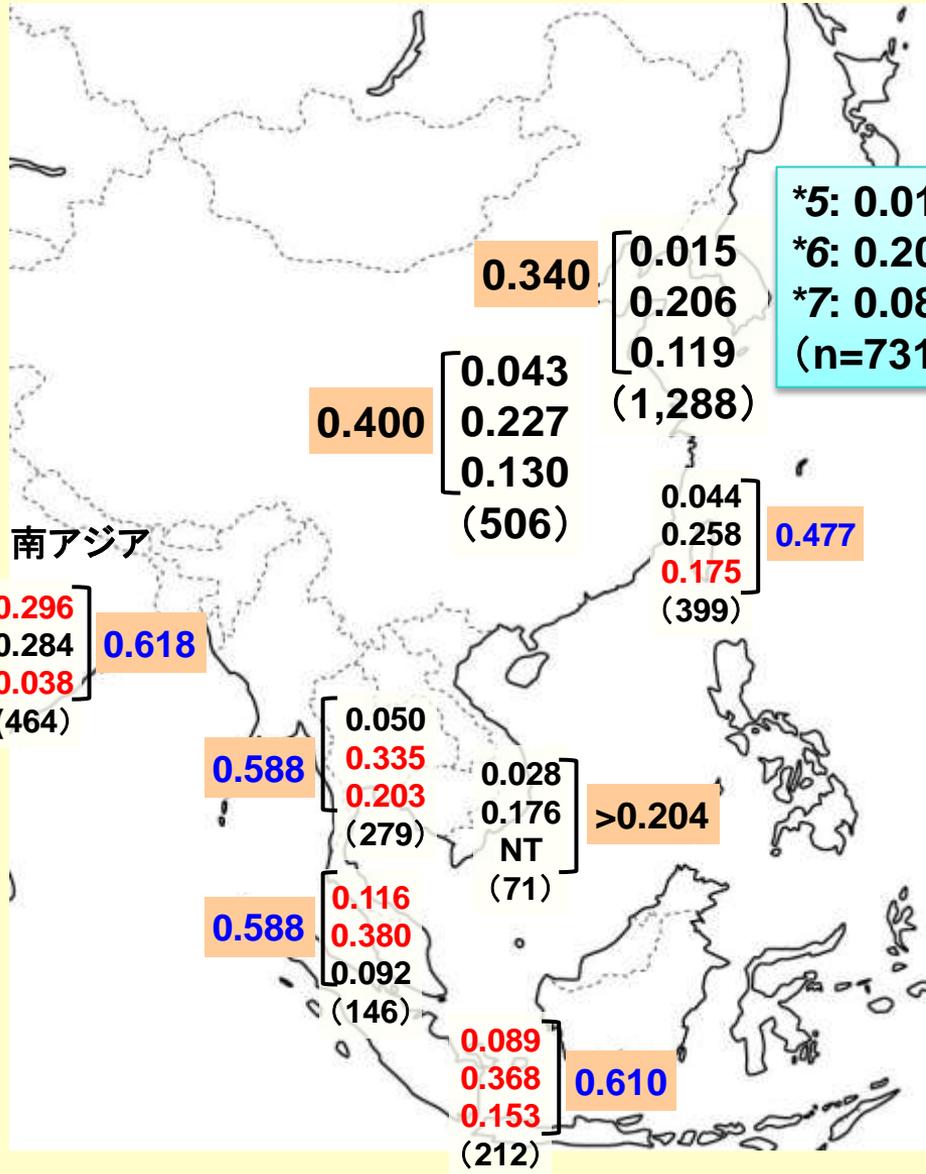


0.265

日中、日韓間で差なし。
 日本と東南アジアの一部の国間で、
 *6の差あるが総合的には差なし。
 欧州4地域間で差なし。



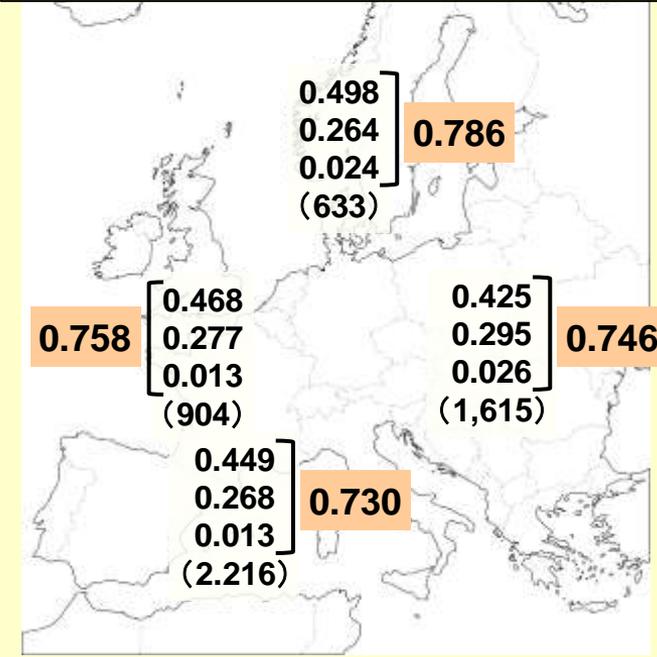
NAT2



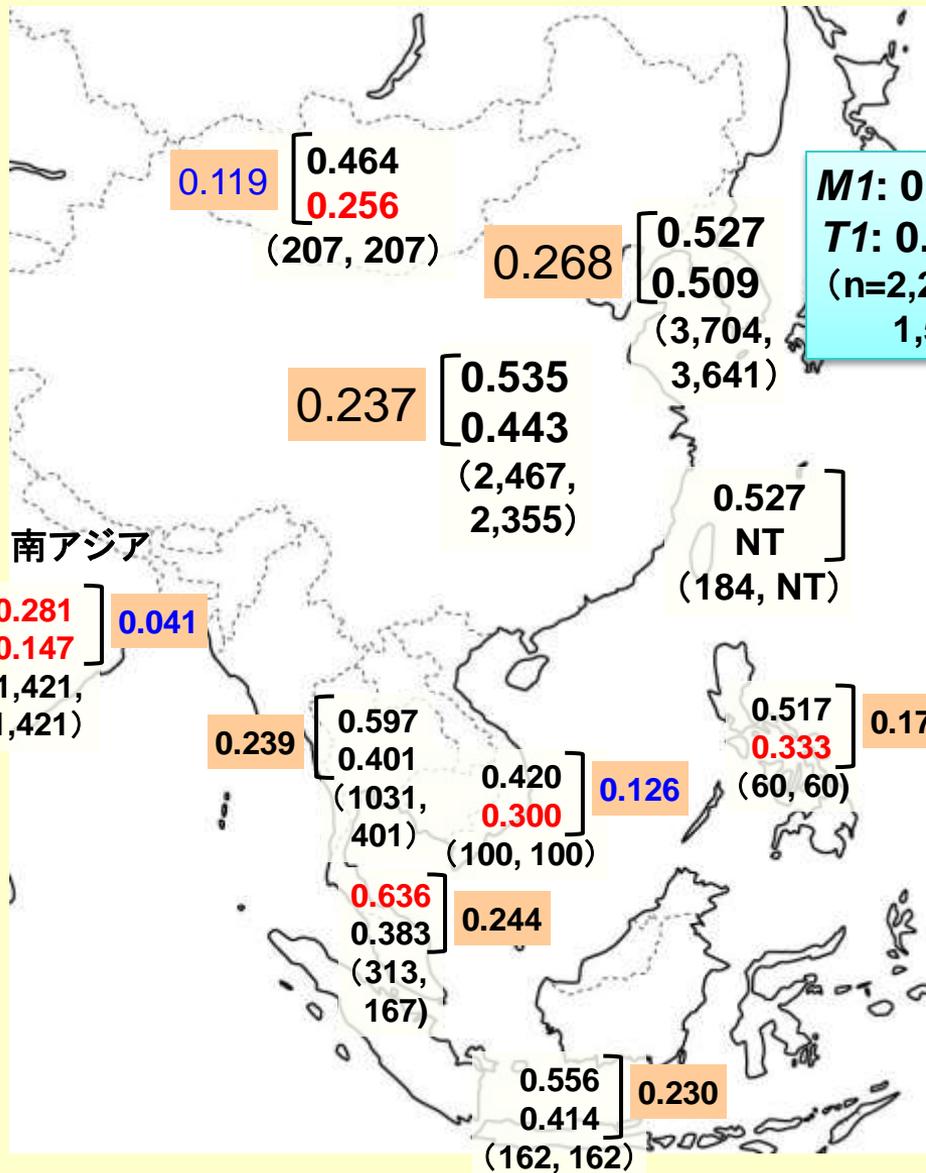
*5: 341T>C, Ile114Thr (活性低下)
 *6 :590G>A, Arg197Gln (活性低下)
 *7: 857G>A, Gly286Glu (活性低下)
 括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)

*5: 0.014
 *6: 0.205
 *7: 0.088
 (n=731)

日台間で*7のアレル頻度に差あり。
 日中、日韓間で差なし。
 日本と東南アジアの国間で、個別多型および総合的に差あり。
 欧州4地域間で差なし。



GSTM1/GSTT1 null genotype

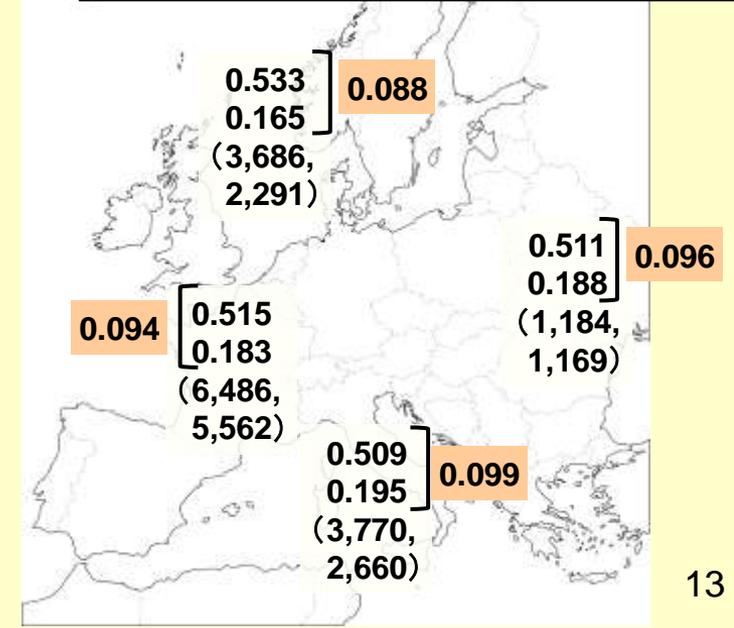


0.248
(double null)

M1: 0.501
T1: 0.496
(n=2,215, 1,518)

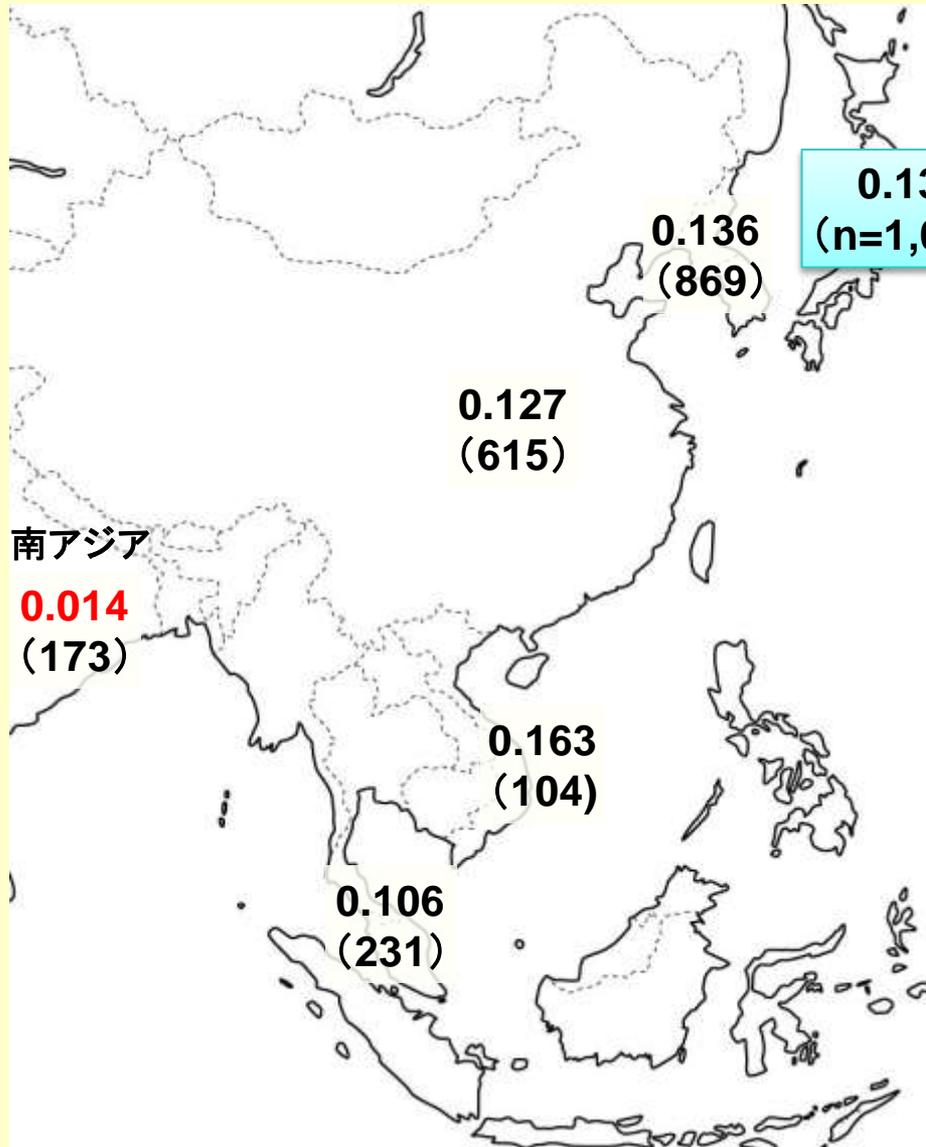
GSTM1 null/null: 活性消失
GSTT1 null/null: 活性消失
括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)

日蒙間:*GSTT1でアレル頻度0.24の差
日中韓間で差なし。
日本と東南アジアの一部の国間で差あり
欧州4地域間で差なし。

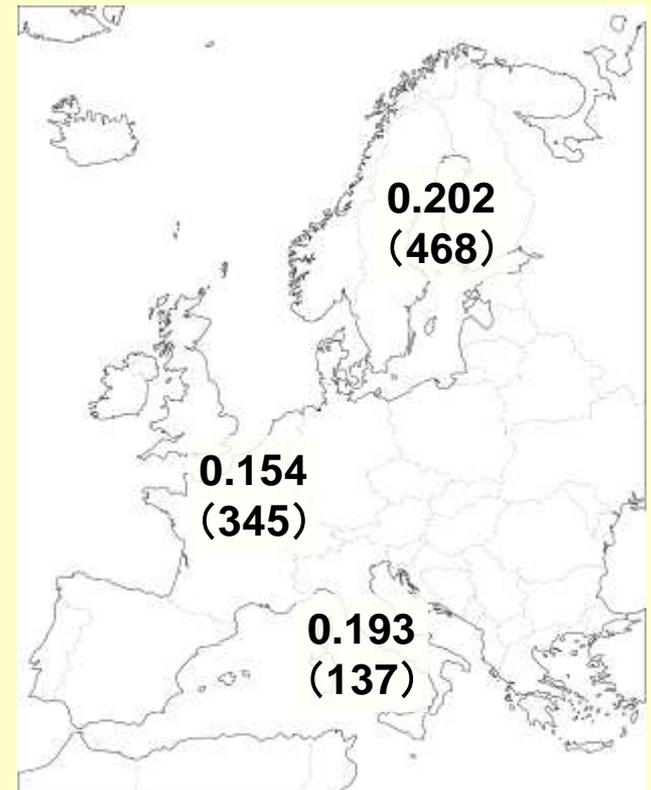


SLC01B1 521T>C

521T>C, Val174Ala (輸送活性低下)
シンバスタチンによる筋障害と関連
括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)

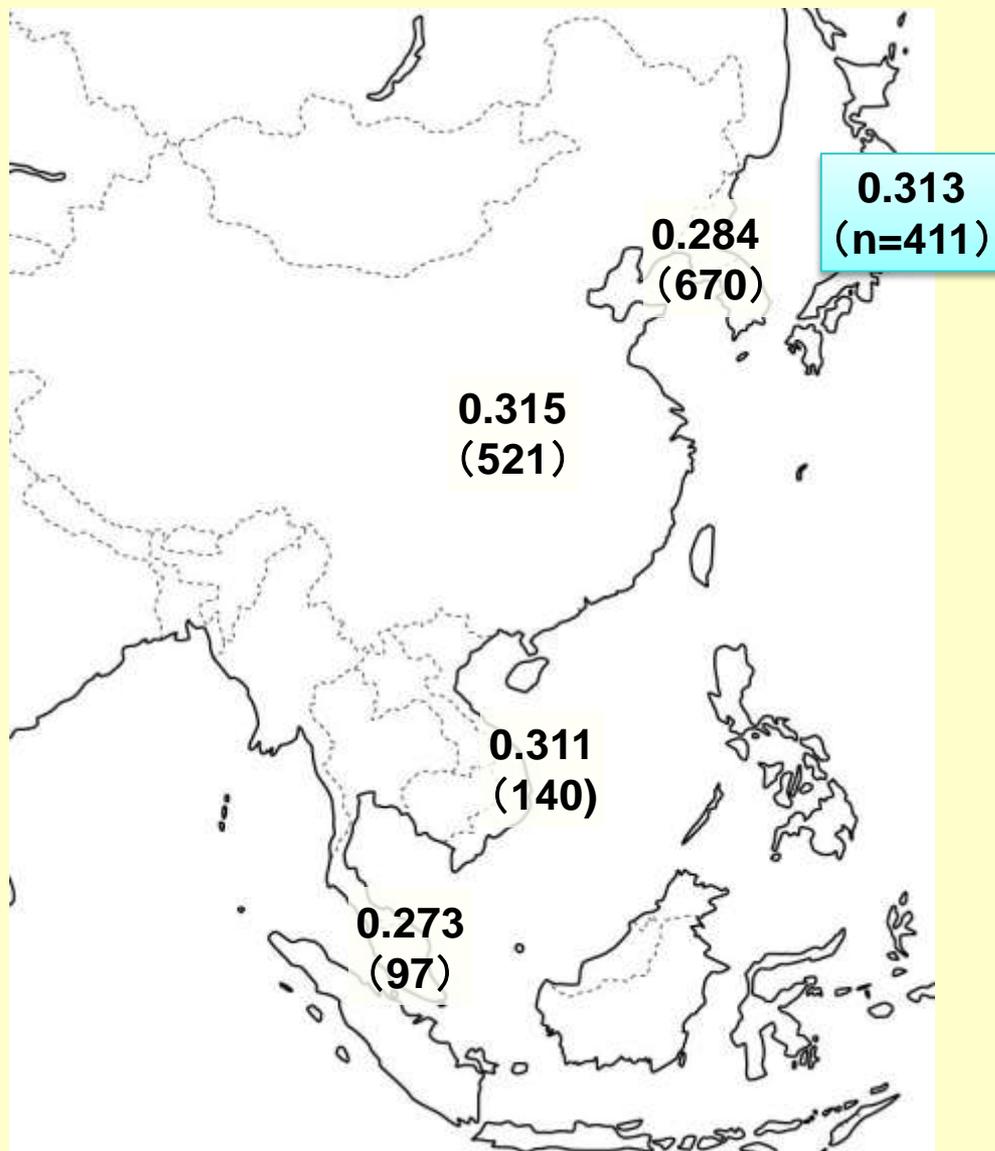


日中、日韓間で差なし
日本と東南アジアとの差なし
欧州3地域間で差なし

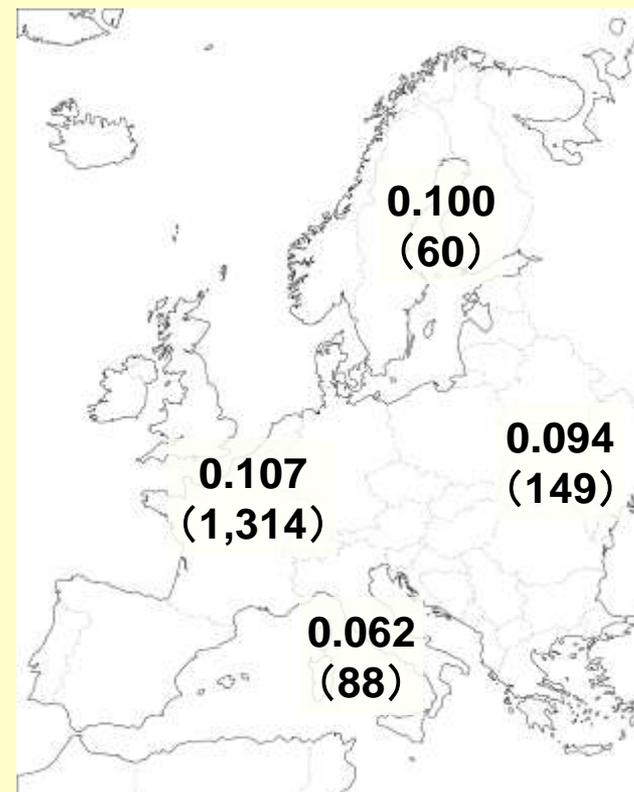


ABCG2 421C>A

421C>A, Gln141Lys (発現低下)
括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)

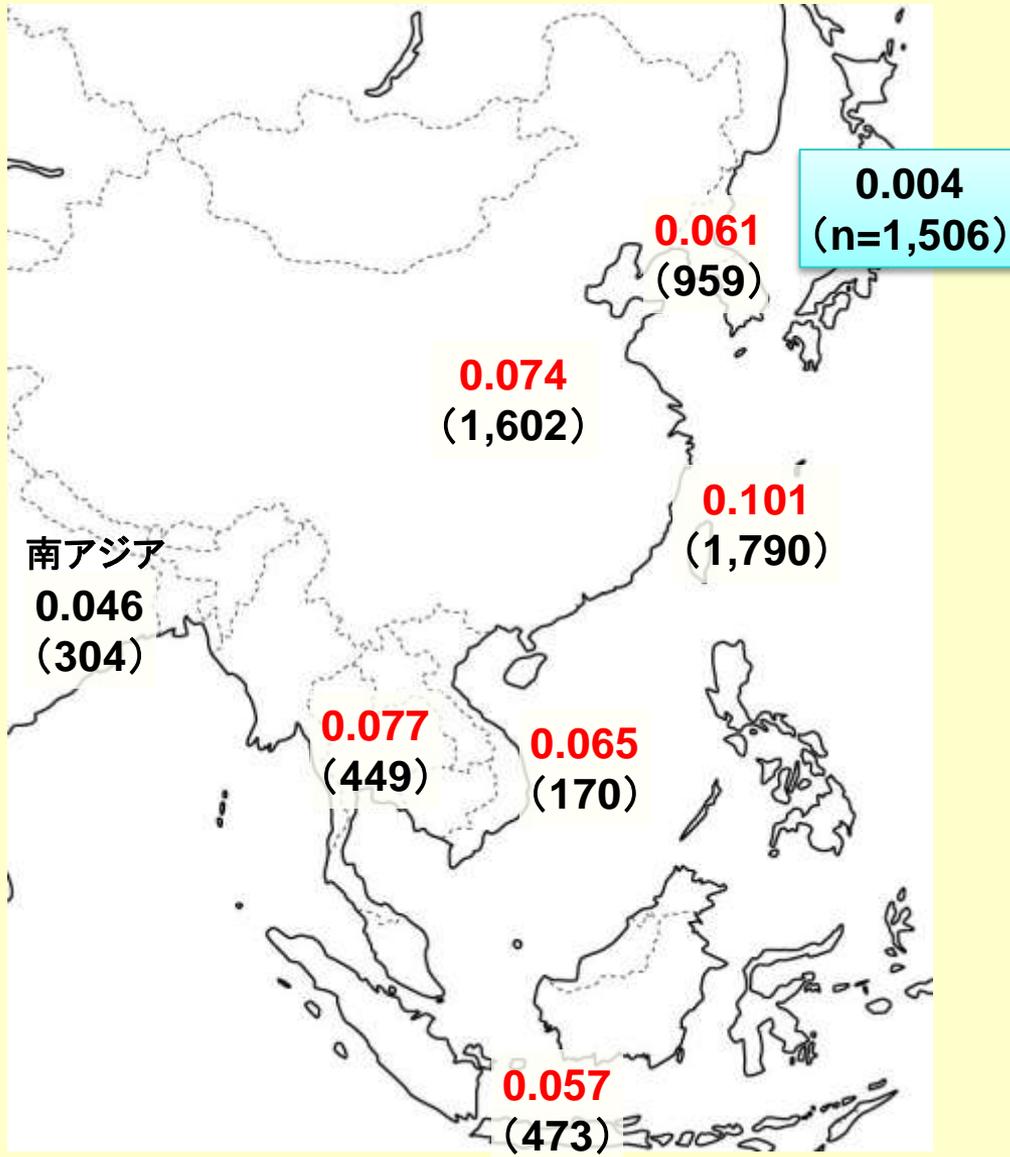


日中、日韓間で差なし
日本と東南アジアとの差なし
欧州4地域間で差なし

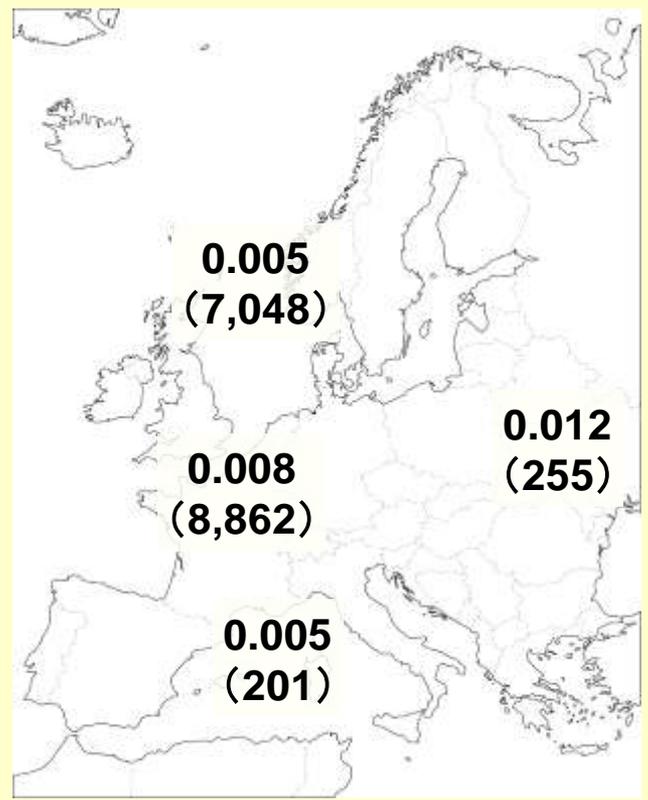


HLA-B*58:01

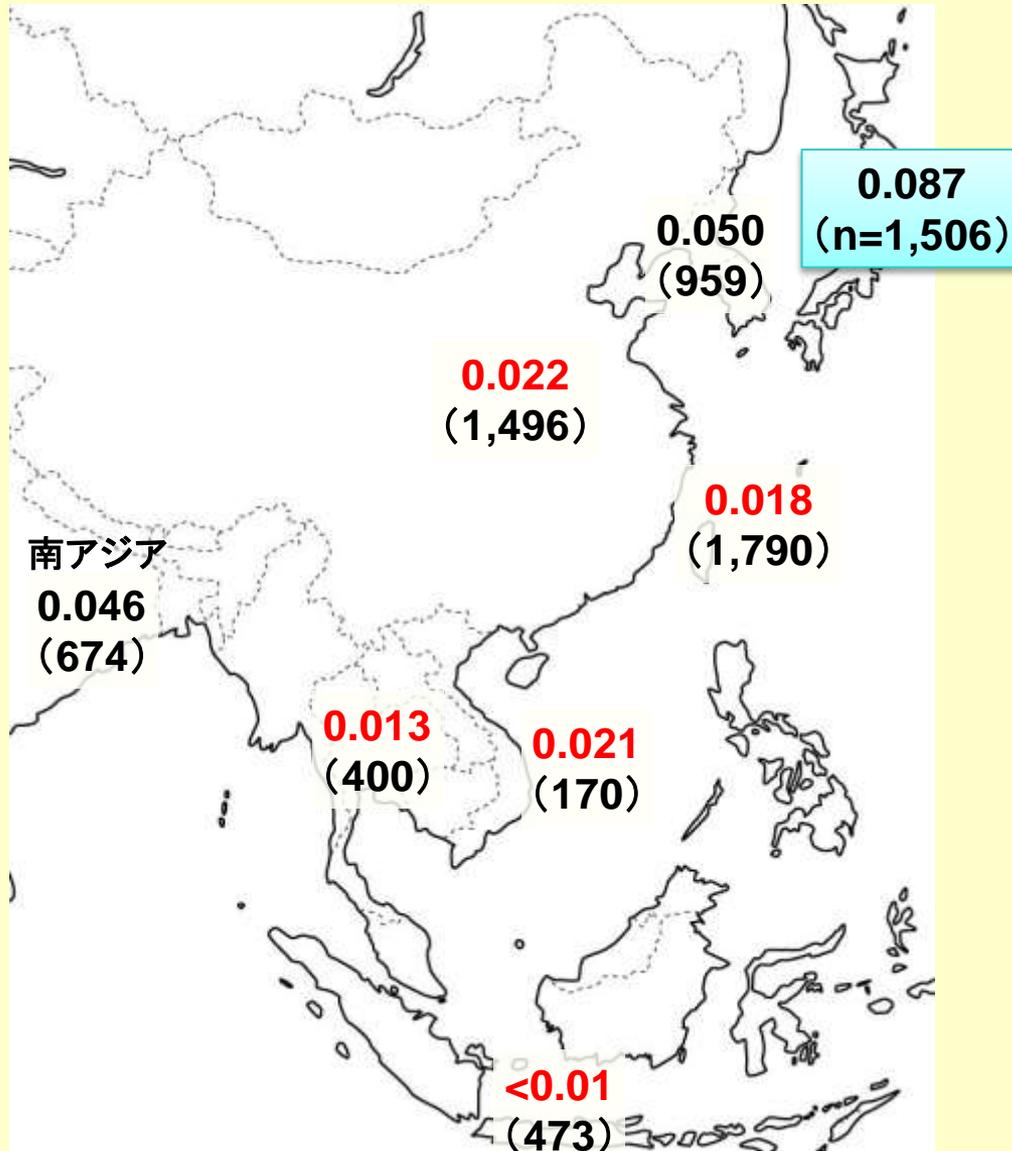
アロプリノールによる重症薬疹と関連
括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)



日中間で、アレル頻度0.070、
日韓間で0.057の差あり。
日本と東南アジア間で差あり。
欧州4地域間で差なし。

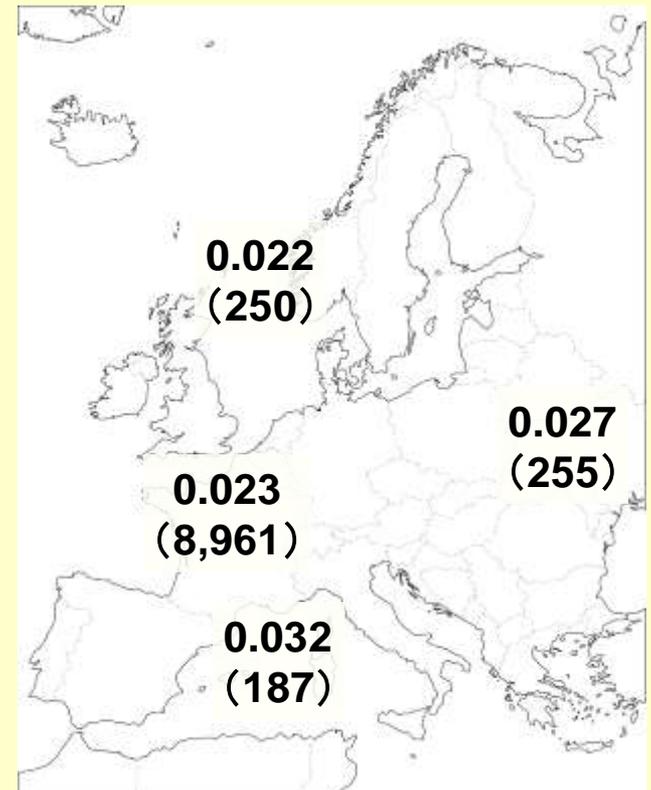


HLA-A*31:01



カルバマゼピンによる薬疹と関連
括弧内は解析人数(文献によりNTの場合有り)

日中間でアレル頻度0.065の差あり。
日韓間で差なし。
日本と東南アジア間で差あり。
欧州4地域間で差なし。



まとめ

結果のまとめ:

- **欧州4地域間**で、基準以上のアレル頻度差がある遺伝子多型は、*FCGR2A* His131Argのみであった。
- **日本と東アジア諸国間**では、
薬物代謝酵素・トランスポーター・受容体では、日中間で*CYP2A6*4*,
*CYP2D6*10*, *FCGR2A* His131Arg、日台間で*NAT2*7*, *FCGR2A*
His131Arg、日蒙間で*GSTT1* nullで基準以上の差が認められたが、2
倍以上の差は、日中間での*CYP2A6*4*のみであった。
*HLA*に関しては、全4アレルにつき日中間で基準以上の差(最大18.5倍の
差)が、*HLA-B*58:01*, *HLA-DQA1*02:01*では日韓間でもみられた。
- **日本と東南アジア間**では、
*CYP2A6*4*, *CYP2B6*6*, *CYP2D6*10*, *CYP3A5*3*, *UGT1A1*6*,
*NAT2*5*, *6, *7, *GSTM1*と*GSTT1* null, *FCGR2A* His131Arg, *FCGR3A*
Phe158Valで基準以上の差が認められた。2倍以上の頻度差は、
*CYP2A6*4*, *UGT1A1*6*, *NAT2*5*, *7のみであった。
*HLA*に関しても、全4分子種で基準以上の差(最大46倍の差)が認められた。

結論

- ✓ 欧州4地域間の遺伝子多型頻度差は小さい。
- ✓ 日本と他の東アジア諸国間の遺伝子多型頻度差は、薬物動態関連遺伝子に関しては、欧州よりも差が大きいものの、倍率は2倍以下が主で、実質的な影響は小さいと考えられる。一方、HLAが関与する副作用の民族差は、大きい可能性がある。
- ✓ 日本と東南アジア諸国間の遺伝子多型頻度差は、薬物動態に関しては、日本と東アジア諸国間の差よりも大きいものの、倍率が2倍以上の遺伝子多型の種類は限定されており、これら以外の主要分子では、実質的な影響は小さいと考えられる。一方、HLAが関与する副作用の民族差は、大きい可能性がある。