

遺伝医療・ゲノム医療

ゲノム創薬と栄養学

金沢大学附属病院遺伝診療部部长

渡 邊 淳

ヒトの全ゲノムが解明されたポストゲノム時代になり、ヒトの多様性を生み出すゲノムの個人差が次々と明らかになってきている¹⁾。医療現場でも、単一遺伝子病やがんゲノムのようにゲノム情報の活用や選択肢の機会が増え、遺伝医療、ゲノム医療が一般化、実現化してきた。本稿では、個人差がある薬理、栄養領域におけるゲノム情報の活用の状況について概説する。

薬剤・食品（成分）応答の違いとゲノムの個人差の関連

体内の分子を同定する手法も進歩し、薬剤・食品（成分）摂取後の生体内の応答の多様性もゲノムの個人差が関連する知見が散見してきている。これまでの、薬理、栄養へのゲノム研究による解明手法は共通している部分も多い。薬剤・食品（成分）摂取後、生体内でどのように応答（代謝・機能）している

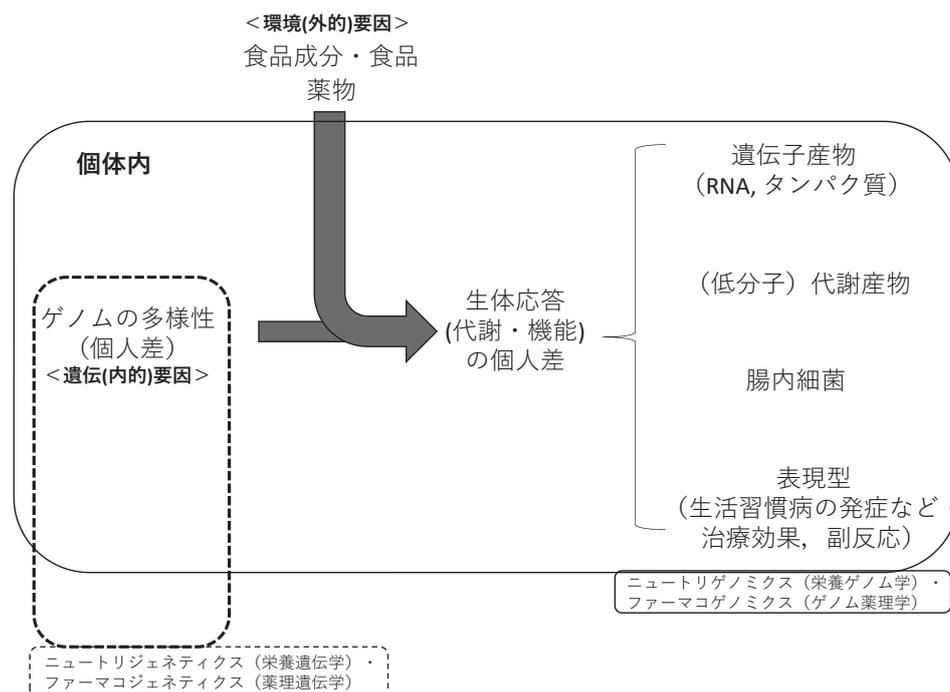
か、すなわち「この薬品や食品は、摂取すると体のなかで分子レベルでみてこんな機能がある」（ファーマコゲノミクス：PGx<ゲノム薬理学>、ニュートリゲノミクス<栄養ゲノム学>）、あるいは個人のもつ遺伝要因の違い—個人差（例えば、塩基配列の違い）を解析して、体質にあった適切な薬剤・食品（成分）を選択する、すなわち「あなたのゲノムはこうだから、こんな薬剤・食品（成分）をとるといい、あるいはこんな薬剤・食品（成分）は止めたほうがいい」（ファーマコジェネティクス<薬理遺伝学>、ニュートリジェネティクス<栄養遺伝学>）といった2つの方向性がある（図1）。近年、生体の働きを包括的に理解するため、バイオバンクのようなビッグデータの活用や、さまざまな生体内分子を網羅的に解析する「オミックス」が注目されている。これらの研究成果で得られたこれらの応答における客観的に測定され、評価される指標が発見されると、「バイオマーカー」となる。バイオマーカーは、正常な生物学的過程、発病過程、治療的介入等への反応を示す指標となり、通常の診療だけでなく、医薬品開発でも利用されている。

薬理遺伝学の面から

次にそれぞれ薬理遺伝学、栄養遺伝学の状況を個別にみてみたい。

同じ治療（薬剤・投与量）を同じ疾患や病期の患者に適用しても、薬剤応答性、すなわち薬効の有無（奏効性）や有害事象（望ましくない副作用）の発現には個人差や人種差がある。これらの薬剤応答性に多様性を引き起こす原因として、ゲノム情報の個人差が挙げられる。薬剤応答性は、ゲノム情報の対象となる標的<タンパク質>によっても役割が異なる。

図 1



1) 薬物代謝酵素活性の個人差

薬物が体内に入ると、それを分解あるいは排出するよう代謝反応が行われる。シトクロムP450 (CYP) は最も重要な薬物代謝酵素であり、薬剤応答性の個人差に大きな影響を与える。薬を代謝する能力の違いは、同じ遺伝子 (例えばCYP2D6) でも酵素活性に個人差があり、その遺伝子多型により血中濃度、治療効果 (有効性や副作用) の出現といった表現型に影響することがある。これらの薬物代謝酵素のリスクのある遺伝型 (検査結果、PGx情報) は生殖細胞系列の医療情報 (遺伝情報) だが、リスクを有しても特定の薬物の使用により初めて表現型 (副作用など) を生じ、対象の薬物を使用しなければ表現型 (副作用出現や効果) の出現を避けることができるといった、単一遺伝子病の遺伝情報とは異なる特徴がある。薬物代謝酵素の代表例として、わが国でも2008年11月に保険適用となった遺伝学的検査である抗がん剤イリノテカン治療に対するUGT1A1がある。

2) ゲノム創薬

従来の創薬研究には費用が掛かり、承認に至るには長期間を要し可能性は低い。最近の創薬研究のアプローチとしてゲノム情報を利用して、新しい薬やより効果が高く副作用の少ない薬を開発するゲノム創薬に注目されている²⁾。ゲノム創薬では、ゲノム情報を基点として、予め研究の対象 (疾患関連遺伝子の標的タンパク質分子など) が特定されたうえで薬剤の開発に取り組むため、開発期間を短くし、開発費用も減らせる可能性がある。ゲノム創薬の手法として、標的タンパク質を設定したうえで構造上から探索を行う target based drug discovery (TDD) と、細胞や臓器・個体の表現型 (フェノタイプ) に着目した phenotypic drug discovery (PDD) の2通りに大別される。PDDは、近年の幹細胞、特にiPS細胞研究の発展により、これまで入手が困難であったヒト患者由来の細胞を手に入れることが可能となり、着目したフェノタイプを阻害または亢進する物質をスクリーニングの後、ターゲット分子の同定が薬剤の発見につながると期待される。

新規の薬剤の発見に、希少な遺伝性疾患に関連する疾患の類似性に基づくアプローチがでてきた。希少疾患 (単一遺伝子病) の原因遺伝子を対象とした

治療薬 (阻害剤) が、症状 (表現型) の類似性がある疾患 (生活習慣病) の新規治療薬として適用された (表1)。また、近年、既存薬 (既承認薬や過去に開発失敗した化合物) のさらなる作用メカニズムの解析により、1つの疾患内では使用できなくても、治療効果が上昇する患者群を層別化することで効果があることの証明が可能となった例もある。非小細胞肺がんのイレッサにおけるEGFR変異陽性への適用変更が例として挙げられる。さらに、ヒトでの安全性と体内動態が実績によって既に確認されている既存薬の新しい効能を発見し、他疾患への適用拡大となるドラッグ・リポジショニングも注目されている。胎児の催奇形性のために発売中止となった睡眠導入剤サリドマイドは、その血管新生抑制作用から多発性骨髄腫の治療薬として用いられている。大規模なゲノム解析の成果により、ドラッグ・リポジショニングにつながる例も散見されてきている。

3) 分子標的薬・コンパニオン診断薬

一部の細胞 (特ながん) にのみ特有に認めるタンパク質や遺伝子変化を標的分子として開発された薬剤が分子標的薬である。分子標的薬は、標的分子を持つがん細胞には極めて有効だが、裏を返せば、標的分子を持たないがん細胞には効果を示さない。薬剤の臨床試験で、標的分子が患者を層別するバイオマーカーとして利用でき、このバイオマーカーを利用する医薬品が承認されると、バイオマーカーを測定するための診断薬は「コンパニオン診断薬」として利用される。「コンパニオン診断薬」による薬剤選択は、疾患ごとの標準治療ではなく、患者が持つバイオマーカーごとの個別化医療となる。多数のバイオマーカーとなる遺伝子を同時に調べるがん遺伝子パネル検査は一人一人の遺伝子変異に合わせて治療を行うがんゲノム医療に繋がった。コンパニオン診断やがん遺伝子パネル検査では、がんの組織だけでなく同時に採血を行うことにより、陽性遺伝子が遺伝性腫瘍に関連すると、治療の選択肢が追加される一方で、家族歴はなくても遺伝性腫瘍という別の所見 (ときに二次的所見になる) を有することになる。同じゲノム領域を調べる検査でも、目的により対象や付加情報が異なることがある。2018年に開始された再発乳がんにおけるBRCA1/2検査の例を表2にまとめた。

表 1

希少疾患 (単一遺伝子病)		生活習慣病
対象疾患名	原因遺伝子	対象疾患名
家族性高コレステロール血症	PCSK9	高脂血症
キサントニン尿症	XOR	痛風
腎性糖尿病	SGLT 2	2型糖尿病

栄養遺伝学の面から

次に、栄養遺伝学の状況はどうだろうか。

我々が食事を摂取した際に体内で行われる消化、吸収、代謝のステップに関わる酵素やタンパク質は、遺伝子の情報を基につくられている。つまり遺伝子は食事を摂取した際の生理的反応も制御しており、食事と遺伝子は無視できない関係にあるとも言える。

4) 代謝異常症から一酵素活性の個人差

新生児マススクリーニング等で発見される先天代謝異常症を来す単一遺伝子病（フェニルケトン尿症など）では、栄養素による食事療法が既に行われている。しかし、生活習慣病はその発症に関わる遺伝子が複数存在し、また環境因子も複雑に作用し合う多因子病であるため、遺伝要因を考慮した食事療法を行うにはまだ十分な知見が得られていない⁵⁾。しかしながら、個々人の持つ栄養状態や疾患発症に違いがあるバイオマーカーが近年報告され始め、治療の選択肢として栄養指導がある心血管疾患³⁾や糖尿病⁴⁾で注目されている。この状況は、従来の画一的な栄養指導では限界があることを示唆しており、栄養改善の分野でも遺伝要因を無視できないところまで来ているとも考えられる。

医療への活用—今後の課題

薬剤応答の違いとゲノムの個人差を医療への活用として、個別化医療/オーダーメイド（テーラーメイド）医療、先制医療につながるものが期待されている。

薬剤に関しては、コンパニオン診断薬やがん遺伝子パネル検査といった新しい流れが出てきている一方で、単一遺伝子病とのつながりが強くなる検査、情報伴う薬剤もあり、従来のガイドライン⁶⁾にある薬理遺伝学検査の範疇から幅が広がってきている。ときに遺伝カウンセリングが考慮される機会もあり、遺伝医療との橋渡し、すなわち医療への内在化が重要となってきた。

食品（成分）応答の違いとゲノムの個人差は、疾患としてよりは体質改善としての扱いでインターネ

ット遺伝子検査の対象の1つになっているが、医療への活用の一般化には課題も多い。一方で、最近個別化栄養(personalized nutrition)という語が使用される論文⁷⁾も増え、ゲノム情報の活用は上記に述べた栄養指導を伴う疾患においては検討されつつある。糖尿病学会が新たに策定した「第3次対糖尿病戦略5ヵ年計画」には、遺伝情報に基づく個別化対策法の構築が1つのテーマになっている⁸⁾。今後、医療においても薬剤・食品（成分）応答へのゲノム情報の活用には注目する必要が出てきている。

1. 渡邊淳：診療・研究にダイレクトにつながる遺伝医学，羊土社，2017
2. 田沼 靖一（編集）：ゲノム創薬科学，裳華房，2017
3. Ferguson JF, et al. ; American Heart Association Council on Functional Genomics and Translational Biology, Council on Epidemiology and Prevention, and Stroke Council. Nutrigenomics, the Microbiome, and Gene-Environment Interactions: New Directions in Cardiovascular Disease Research, Prevention, and Treatment: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9:291-313.
4. Wang DD, Hu FB: Precision nutrition for prevention and management of type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 ;6:416-426.
5. 平岡 真実, 香川 靖雄.: 栄養素と遺伝子多型 : テーラーメイド栄養学の実践. ビタミン 89, 59-64, 2015
6. 日本医学会 医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン 2011年
7. Ordovas JM et al. : Personalised nutrition and health. BMJ. 2018;361:bmj.k2173.
8. http://www.jds.or.jp/modules/education/index.php?content_id=23

表 2

	① HBOC (遺伝性乳がん卵巣がん症候群)	② コンパニオン診断
契機	遺伝性腫瘍の特徴 (家族歴・若年性・多重両側)	再発乳がん (家族歴は関係ない)
目的	遺伝性腫瘍の診断	分子標的薬(オラパリフ)投与の層別化
対象者	発端者(患者)・ 血縁者(患者でなくても)	患者のみ
方法<検体>	両方とも採血：遺伝学的検査	
解析遺伝子	同じ (BRCA1/2 2つの遺伝子)	
陽性時	HBOCと診断：関連臓器のがん発症リスクの上昇 (乳腺・卵巣・膀胱・前立腺) ⇒被検者：診断とともに、今後の健康管理(予防)への活用を考慮 血縁者：変異遺伝子を有する可能性	
検査費用 (2019年6月現在)	自費	保険