

京都大学	博士（医学）	氏 名	陣内 俊和
論文題目	Impact of CYP2C19 Polymorphisms on the Antiplatelet Effect of Clopidogrel in an Actual Clinical Setting in Japan (日本人患者における CYP2C19 遺伝子多型のクロピドグレル抗血小板作用に対する影響)		
(論文内容の要旨)			
<背景>冠動脈ステントを用いた経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)は虚血性心疾患に対する標準的治療法であり、本邦では年間約 15 万件施行されている。冠動脈ステント留置術の最も重大な合併症はステント血栓症である。ステント血栓症の予防としてアスピリンと ADP 受容体拮抗薬の 2 剤併用療法が標準的治療である。近年第 2 世代の ADP 受容体拮抗薬であるクロピドグレルが本邦においても投与可能となり、広く用いられつつある。クロピドグレルはプロドラッグであり、その活性化には肝酵素 cytochrome P450(CYP)による代謝が必要である。近年そのひとつである CYP2C19 の遺伝子多型がクロピドグレルの抗血小板作用に影響を及ぼすことが報告された。今回、日本人患者においてクロピドグレルの抗血小板作用の個体差とそれに対して CYP2C19 の遺伝子多型が及ぼす影響につき検討を行った。 <方法、結果>過去の研究において、PCI を予定している患者群 30 名につき、低用量アスピリン療法下にクロピドグレルの内服を開始する際にクロピドグレルの抗血小板効果を検討し、日本人においてクロピドグレルに対する反応性が低い患者が存在することを示した(Hoshino K, et al. Circ J 2009; 73: 336-342)。今回、同患者群のうち同意の得られた 25 名において、これまでにクロピドグレルの抗血小板作用との関連が想定されている遺伝子である CYP2C19*2、CYP2C19*3、CYP3A4(IVS10+12G>A)および ADP 受容体 P2Y₁₂(T744C)の遺伝子多型につき解析を行った。CYP2C19 の遺伝子型によって、変異アレルを持たない extensive metabolizer(EM)、ヘテロの変異アレルを持つ intermediate metabolizer(IM)、ホモの変異アレルを持つ poor metabolizer(PM)の 3 群に分類したところ、11 名の EM 群、8 名の IM 群、6 名の PM 群に分けられた。クロピドグレルの抗血小板作用を示す指標である 5 μmol/L-ADP 惹起 IPA(inhibition of platelet activation)の 48 時間値を比較したところ、EM 群(31.6±14.3%)に比べて、CYP2C19 の遺伝子変異を有する IM 群(18.4±10.0%)および PM 群(16.0±13.0%)では IPA 値が有意に低値であった。本患者群に P2Y₁₂ の遺伝子多型は認めず、また CYP3A4 の遺伝子多型の有無による作用の差は認めなかった。 <考察、結論>ステント血栓症はひとたび発症すれば非常に予後不良な病態であり、その克服は重要な命題である。予防として現在クロピドグレルが標準的に投薬されているが、その抗血小板作用には個体差を認める。作用の個体差が CYP2C19 の遺伝子多型の有無により影響されることはこれまでに健常人においては示されていたが、今回臨床患者群において抗血小板作用と遺伝子多型の直接的関連を初めて明らかにした。CYP2C19 の遺伝子多型の頻度には人種間較差を認め、日本人においてその頻度が多いことが知られており、本研究においても同様の結果であった。また近年 CYP2C19 の有無により冠動脈疾患患者の予後に差があることが報告されており、CYP2C19 の遺伝子多型は非常に注目を集めている。今回の研究はクロピドグレルの抗血小板作用と CYP2C19 の遺伝子多型との直接的関連を明らかにしたものであり、日本人のステント血栓症の予防法の確立のための重要な基礎データとなることが期待される。			

(論文審査の結果の要旨) ADP受容体拮抗薬クロピドグレルは冠動脈ステント留置術後において必須の抗血小板薬であり、本邦でも標準的に投与されている。クロピドグレルは重篤な合併症であるステント血栓症を含めた心血管イベントの減少に寄与するが、近年その効果に大きな個人差があることが報告されている。虚血性心疾患患者において、クロピドグレル低反応群で予後が不良であることが報告されており、効果の個人間多様性の実態の把握とメカニズムの解明は循環器臨床における急務である。 本学位授与申請者は本邦の虚血性心疾患患者においてクロピドグレルの抗血小板効果の評価を行い、効果の個人差が大きいこと、効果が個人特異的であること、無反応群が一定割合で存在することを明らかにした。クロピドグレルはプロドラッグであり、生体内で薬効を獲得するにあたって肝代謝酵素チトクロームP450(CYP)による2段階の代謝を受ける。その中でCYP2C19の遺伝子変異に注目し、機能欠損型の遺伝子多型であるCYP2C19*2および*3の変異の頻度が欧米人に比べて日本人で非常に高いことを明らかにするとともに、遺伝子変異を有する群でクロピドグレルの効果が有意に低下していることを明らかにした。以上の研究は、クロピドグレルの抗血小板効果の個人間多様性のメカニズムの解明に貢献し、抗血小板療法を要する虚血性心疾患の臨床に寄与するところが多い。したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 21 年 9 月 11 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格とみとめられたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			