

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 9 月 1 日現在

機関番号：32624

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2016～2017

課題番号：16H07201

研究課題名(和文)個別化医療を目指した生活習慣病に関する薬剤疫学の国際共同研究

研究課題名(英文) Collaborative study of pharmacoepidemiology toward personalized medicine for non-communicable diseases

研究代表者

橋本 梓(原梓)(HASHIMOTO, Azusa)

昭和薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：20740426

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,450,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、Erasmus Medical Centreとの共同研究であり、大規模長期前向きコホート研究であるRotterdam研究の処方データ、生化学データ、ゲノム情報、その他の基礎特性データを突合したデータセットを用いて、HMG-CoA還元酵素阻害薬の薬剤感受性遺伝子を検討した。また、我が国の大規模長期前向きコホート研究である次世代多目的コホート研究において、薬剤疫学データの整備・検証を行った。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated whether the variation in genes involved in lipid metabolism modify the effect of the 3-hydroxymethyl-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors on serum low density lipoprotein cholesterol concentration reduction, using the information from treating physicians and pharmacies, laboratory assessments and genomic data in the Rotterdam Study in the Netherlands, a prospective population-based cohort study that aims to study the frequency and determinants of diseases in middle-aged and elderly individuals,. We also verified the pharmacoepidemiological data from a longitudinal cohort study in Japan.

研究分野：疫学、薬剤疫学

キーワード：薬剤疫学研究 コホート研究

1. 研究開始当初の背景

近年、個々人の遺伝子情報に基づいた個別化予防・個別化医療の実現が期待されており、武藤らの調査では、一般市民からのゲノム医学研究に対する期待も高く、疾患感受性または薬剤感受性をみる遺伝子検査にも積極的な意見が過半数を超えている(武藤ら. 実験医学. 2009)。がん治療の分野では、肺がん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う個別化医療が行われるようになってきているが、生活習慣病治療においてはこの方法はまだ確立していない。これは生活習慣病薬の効果や副作用を確実に予測できる遺伝子多型がわかっていないことが原因である。

個別化予防・個別化医療の実現のためには、疾患と関わりのある遺伝・環境因子およびそれらの相互作用、さらには薬剤感受性の同定が重要であり、これにはとくに大規模データベースを用いた薬剤疫学研究を用いたアプローチが有効である。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、コレステロール低下薬として、日本をはじめ世界各国で利用され、脳心血管疾患発症の予防に効果を発揮している(Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2006)。しかしながら、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の治療効果は、コレステロール低下作用に関しても、脳心血管疾患予防効果に関しても、個人差がみられることが知られており、遺伝的要因が関わっている可能性が考えられている(Mangravite LM, *et al.* Pharmacogenomics J. 2006)。

先行研究において 12 遺伝子が HMG-CoA 還元酵素阻害薬であるスタチンの薬剤感受性遺伝子として報告されたが(de Keyser, *et al.* Pharmacogenet Genomics. 2014, 2015, de Keyser, *et al.* Pharmacogenomics 2013, Schmitz, *et al.* Curr Opin Lipidol. 2007, Mangravite and Krauss. Curr Opin Lipidol.

2007)、その効果を確実に予測できる遺伝子多型は未だ明らかにされていない。近年、大規模疫学研究コンソーシアムより、LDL コレステロールに影響を及ぼす新たな遺伝子多型が報告された(Surakka, *et al.* Nat Genet. 2015, Holmen, *et al.* Nat Genet 2014, van Leeuwen, *et al.* Nat Commun. 2015)。この新たに発見された遺伝子多型の中に、HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬剤感受性遺伝子多型が存在する可能性が考えられる。

一方、我が国での大規模薬剤疫学研究は、ナショナル・レセプト・データベースのレコード・リンケージを行うことができない点や疾病登録の整備不足など、多くの問題点により発展が阻まれており、欧米やナショナル・データベースの研究利用が盛んな台湾から大きく後れをとっている。そのためこれまでには小規模な研究における解析や選択バイアスを有する介入試験のデータから検討を行うことしかできない状況であった。今後我が国でも日本人における遺伝子情報に基づいた個別化予防・個別化医療のエビデンスを構築していくためには、一般地域住民を対象とした大規模コホート研究内で、質問票・血液・がん登録などのデータに、長期間の薬剤レセプトデータを突合させることが必要であり、まずは薬剤データベースの整備および検証が望まれている。

2. 研究の目的

本研究では、オランダの長期前向きコホート研究のデータを用い、生活習慣病薬に関する薬剤疫学研究「大規模長期前向きコホート研究 Rotterdam 研究における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬剤感受性遺伝子多型の探索」を行った。

さらに、日本においても個別化予防・個別化医療へ向けた大規模コホート研究における薬剤疫学研究を可能にするための、薬剤デ

ータベースの整備および検証を行った「次世代多目的コホート研究における薬剤疫学研究の構築に向けた薬剤レセプトデータの検証」。

3. 研究の方法

大規模長期前向きコホート研究 Rotterdam 研究における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬剤感受性遺伝子多型の探索

Rotterdam 研究は、1989 年に開始されたオランダ Rotterdam 郊外の Ommoord 地区の 55 歳以上の住民を対象とした、長期前向きコホート研究である。第 1 期、第 2 期、第 3 期、第 4 期と追跡研究がおこなわれている。地域の家庭医の処方データおよび薬局データは 1997 年 1 月より収集されている。Rotterdam 研究における解析のための、薬剤処方データ、コレステロール値およびゲノム情報を含むデータセットを作成し、コレステロール低下薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬剤感受性遺伝子解析を行った。解析手法としては、性、年齢、HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用前の LDL コレステロール値、および Defined Daily Dose (DDD) で調整を行った線形混合モデルを用い、従属変数に HMG-CoA 還元酵素阻害薬服用前後の LDL コレステロール値の差をとり、遺伝子多型による交互作用を評価した。

次世代多目的コホート研究における薬剤疫学研究の構築に向けた薬剤レセプトデータの検証

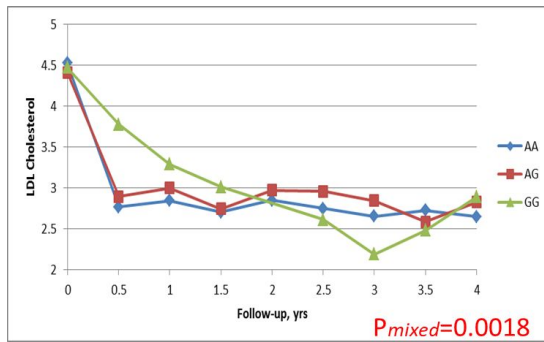
次世代多目的コホート研究は、2011 年に開始された大規模長期前向きコホート研究であり、質問票による食事・生活習慣や検診データに加え、ゲノム情報や電子化医療情報も収集されている。次世代多目的コホート研究において、薬剤レセプトデータ収集およびデータベースの作成を行い、医療データおよび質問票から得られる薬剤データとの妥当性

など、コホート研究における薬剤レセプトデータの検証を行った。

4. 研究成果

大規模長期前向きコホート研究 Rotterdam 研究における HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬剤感受性遺伝子多型の探索

すでに先行研究にてスタチンの薬剤感受性遺伝子として報告されている 12 遺伝子から各リード SNP について追試を行ったところ、4 多型 (rs13064411, rs72875462, rs247617, rs4253772) で先行研究と同様の結果が得られたが、他の 8 多型では有意な関連は得られなかった。さらに近年 LDL コレステロールに影響を及ぼすことが報告された 65 遺伝子から Hardy-Weinberg equilibrium および minor allele frequency で絞り込み、各候補遺伝子のリード SNPs (51 SNPs) に関して、スタチン服用前後の LDL コレステロール値の差に及ぼす遺伝子多型を検討したところ (ボンフェローニ補正により有意水準は $p < 0.00098$)、rs11648003 多型において (AA 群 (wild homo), AG 群 (hetero) と比較して、GG 群 (mutant homo) では LDL コレステロール降下作用が有意に小さい結果となった ($p < 0.0004$)。さらに、共同研究先である The GIST consortium (Postmus, *et al.* Nat Commun. 2014) において、リプリケーション研究を行ったところ、本研究では有意な関連が認められなかった rs515135 のみ、統計学的有意な関連が認められた。



(n=402, MAF=14,5%)

図：rs13064411 A>G 遺伝子多型が、スタチン服用による LDL コレステロール降下作用に及ぼす影響

次世代多目的コホート研究における薬剤疫学研究の構築に向けた薬剤レセプトデータの検証

次世代多目的コホートの匿名化された情報解析研究を行うため、昭和薬科大学倫理審査委員会で承認を受けた。次世代多目的コホート研究で収集されたアンケート・健診・追跡などの匿名化された既存情報を用いたデータ解析研究として、コホート研究対象地域内のレセプトデータについてデータを検証し、コホートデータとの妥当性などを検討した。

5．主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

原 梓、大久保孝義、ビッグデータを高血圧診療に生かすには、Medical Practice、査読なし、34 巻、2017、1268-1275

〔その他〕

原 梓、医療ビッグデータで調剤現場はどう変わるか？、安心処方 infobox、<https://anshinshoho.ims-japan.co.jp>、査読なし、第 125 回、2017

6．研究組織

(1)研究代表者

原 梓 (HARA, Azusa)

昭和薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：20740426