

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20590138

研究課題名（和文）エストロゲン受容体遺伝子多型と薬剤選択との相関性に関する研究

研究課題名（英文）Effect of estrogen receptor polymorphisms on clinical drug usage

研究代表者

上野 光一 (Ueno Koichi)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：60125903

研究成果の概要（和文）：本研究は性差医療の中でエストロゲン受容体（ER）の重要性に着目し、ER遺伝子多型と疾患の病態および薬剤選択との相関性を明らかにすることを目的とした。その結果、更年期障害において、ER β CAリピート多型が漢方治療薬の桂枝茯苓丸の治療効果に影響する可能性が示された。一方で、関節リウマチ症（RA）においては、ER β Rsa多型のGG遺伝子型が特に女性の重症患者と相関することが示唆された。以上の成果は性差に基づく服薬指導やテーラーメイド薬物適正使用の確立に貢献できると考えられた。

研究成果の概要（英文）：To investigate the possible influence of the polymorphism of the estrogen receptor- β gene against menopausal disease and rheumatoid arthritis (RA). As a result, it was found that CA repeat polymorphism affected on the sensitivity to a Kampo-drug, *keishibukuryogan*. On the other hand, Rsa polymorphism was revealed to have significant relationship to RA severity. These results could contribute to improve the clinical use of drugs based on gender specific medicine.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
20年度	2,100,000	630,000	2,730,000
21年度	1,100,000	330,000	1,430,000
22年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬学、薬剤反応性、臨床、遺伝子、薬理

1. 研究開始当初の背景

女性に多い疾患である更年期障害、骨粗鬆症、関節リウマチ症（RA）等においてはエストロゲンとの関連が指摘されている。一方、エストロゲンが生体内で結合し、生体内シグナルを下流へ伝えるエストロゲン受容体（ER）との関連についてはエビデンスがまだ少ない。そこで、ER遺伝子多型との相関性が病態や処方薬剤との間に認められれば、病因と薬物療法選択にエビデンスを与えることができる。

現在、閉経後のエストロゲン減少を補うホルモン補充療法（HRT）の導入や更年期症状緩和の薬物療法における漢方方剤の選択は、医師の知識と経験により行われているが、閉経後のHRTにつ

いては、近年米国で行われた大規模臨床試験（WHI）の結果、血栓性疾患やある種のガンの頻度が高くなることから、根拠ある代替療法の開発の必要性が指摘されている。従って、本研究はHRTの代替療法提案の根拠を与えることができる。

また、RAも閉経前後の女性に多く見られる疾患であるが、ER α 受容体遺伝子多型との相関が報告されている。しかし、ER β 遺伝子多型CAリピートとRAとの相関を検討した報告はMEDLINEを検索した限りで申請時点では存在せず、この点に本研究の新規性がある。

2. 研究の目的

本研究は性差医療の中でエストロゲン受容体（ER）の重要性に着目し、ER遺伝子多型と疾患の病態および薬剤選

扱との相関性を明らかにすることで薬物療法の個別化に貢献するものであり、国内外の性差医学研究動向と連携しその発展に寄与することを目的とした。

3. 研究の方法

1. ER 遺伝子多型と更年期障害治療薬の処方薬剤、特に桂枝茯苓丸との相関性を明らかにし、本遺伝子解析が治療薬剤選択の補助的指標となりうるか検討した。
2. ER 遺伝子多型および性別と RA 患者の症状との相関性を検討した。

4. 研究成果

(1) ER 遺伝子多型と更年期障害治療薬の治療効果に関する検討

①ER遺伝子CAリピートおよびRsa多型と更年期障害患者の症状および処方薬との相関

研究協力者である天野恵子より提供された更年期障害患者 127 検体について ERβ 遺伝子 CA リピート等の多型解析を行った。ERβ 遺伝子 CA リピート多型のうちリピート数 21 以下を SS genotype とした。SS genotype 患者は血管運動神経症状の自覚スコア (1~5 点、4 点以上で重症) が LL genotype (22 以上) に比べ有意に高く、症状が強い群の割合も高い傾向を示した (Fig. 1)。

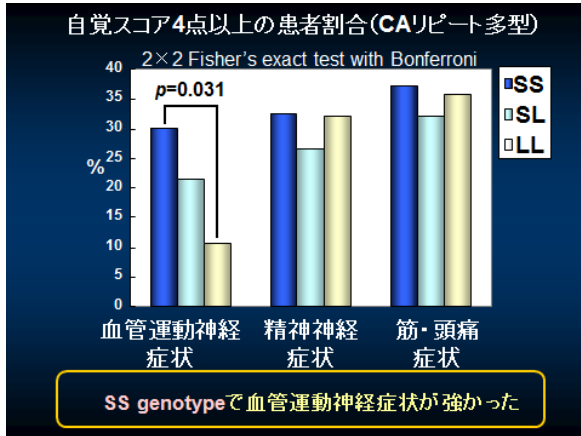


Fig. 1 自覚スコア重症度とCAリピート遺伝子多型 (SS, SL, LL) との相関

一方、ERβ 遺伝子 Rsa 多型解析の結果、AA genotype の患者は血管運動神経症状の自覚スコアが GG genotype に比べ有意に高く、症状が強い群の割合も有意に高かった。このことから、血管運動神経症状の発症リスクに対する Rsa 多型 AA genotype の関連性も示唆された (Fig. 2)。

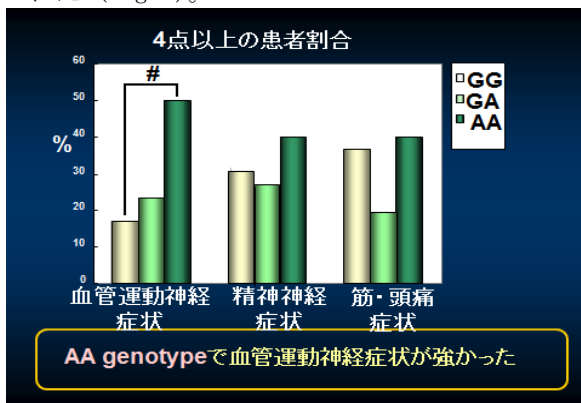


Fig. 2 自覚スコア重症度とRsa遺伝子多型

(GG, GA, AA) との相関

また、CA リピート多型および Rsa 多型の間に連鎖不平衡の傾向が見られ、血管運動神経症状の発症リスクに対する上述の相関がハプロタイプおよびディプロタイプとなった際にも認められた。

さらに、更年期障害治療における処方薬剤実態調査の結果、CA リピート多型 SS genotype および Rsa 多型 AA genotype においてホルモン製剤の使用率が有意に高いことが示された。このことから、両 genotype が血管運動神経症状のリスクを反映し、ホルモン製剤という治療薬の選択に応用できる可能性が示唆された。

②ER遺伝子CAリピート遺伝子多型と更年期障害患者の病態および桂枝茯苓丸の治療効果に関する臨床試験

①の相関性を明らかにするために、日本人女性の更年期症状に多い血管運動神経症状の治療薬として処方割合の高い桂枝茯苓丸について、治療開始時の病態ならびに治療効果と遺伝子多型の相関を検討した。対象患者は、千葉大学医学部附属病院和漢診療科および千葉大学環境フィールドセンター柏の葉診療所において、更年期障害を主訴として受診した 40 歳以上の女性で、Kupperman index (更年期指数) において軽症以上かつ血管運動障害様症状が認められた方に対し、既往歴の問診および血液検査等で症状の起因となる他の器質的疾患や除外項目が認められず、漢方専門医師の診察により桂枝茯苓丸の証が認められた 34 名とした。

同意の得られた患者より採血後、ゲノム DNA を抽出して CA リピート多型 (SS, SL, LL に分類) を決定した。期間中、1 ヶ月ごとに来院していただき、問診などにより治療経過を観察し、3 ヶ月後の状態を確認したところ、ERβ 遺伝子多型の LL genotype の患者で、桂枝茯苓丸服用で血管運動症状の有意な改善がみられ、漢方医学的な病態の改善もみられた (Table-1)。また、SL genotype の患者で、血管運動症状およびゆううつ症状の改善がみられた。このため、LL genotype および SL genotype では桂枝茯苓丸で治療効果が期待できることが示唆された。

Table-1 3ヶ月治療後のKIおよび漢方学的スコアの遺伝子多型別変化

	SS	SL	LL
KI	—	↓	↓
血管運動症状	—	—	↓
気虚	—	↗	—
気鬱	—	—	—
気逆	—	↓	—
血虚	—	↓	↓
瘀血	—	↘	↓
水滯	—	↘	↘

(2) ER遺伝子多型および性別とRA患者における症状との相関に関する検討

女性に多い疾患である更年期障害、骨粗鬆症や関節リウマチ症 (RA) においてもエストロゲンとの関連が指摘されているが、ER遺伝子多型との関連についてはエビデンスが少ない。本研究では変形性関節症 (OA) 患者を対照に、RA患者におけるER遺伝子多型 (CAリピートおよびRsa遺伝子多型) との頻度分布の差を検証し、さらにRA患者の重症度 (関節破壊の程度による分類、軽症からLES, MES, MUDの3群) と遺伝子多型の相関について検討した。

RA患者264名 (男性53名、女性211名) 及び変形性関節症 (OA) 患者174名 (男性19名、女性155名) を対象に、2種類のERβ遺伝子多型について頻度分布を解析した。

まず、RA患者とOA患者間のERβ遺伝子CAリピート多型の頻度分布の差を検討したところ、ERβ遺伝子CAリピート多型について、RA患者とOA患者との間に頻度分布の差は認められなかった。

一方、ERβ遺伝子Rsa多型について遺伝子多型分布を比較した。RA患者群を重症度別に分類した。この検討では各群の間にgenotype頻度の差は見られなかったが、OA患者のものと比較すると、重症RA患者 (MES+MUD) においてGG genotypeの頻度が有意に高く、症状に応じてgenotype頻度の分布傾向に有意な差が見られた (Table-2)。

Table-2 RA患者 (軽症患者: LES、重症患者: MES+MUD) とOA患者間におけるRsa 遺伝子多型の頻度分布比較

Genotype	OA		RA (LES)		RA (MES+MUD)		95% CI	P-value
	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
GG	76	(43.7)	37	(53.6)	112	(57.7)	0.61 ~ 0.93	0.025
GA + AA	98	(56.3)	32	(46.4)	82	(42.3)		
Total (n)	174		69		194			

また性別で層別化すると、男性では両患者とも同様の頻度分布であったのに対し、女性においては、重症RA患者 (MES+MUD) において軽症RA患者 (LES) およびOA (変形性関節炎) 患者とは異なり、GG genotypeの頻度が有意に高かった (Table-3)。

Table-3 性別および重症度ごとのRA患者 (軽症患者: LES、重症患者: MES+MUD) とOA患者間におけるRsa 遺伝子多型の頻度分布比較

Genotype	OA		RA (LES)		RA (MES+MUD)		95% CI	P-value
	n	%	n	%	n	%		
GG	65	(41.9)	25	(47.2)	90	(57.3)	0.59 - 0.92	0.022
GA + AA	90	(58.1)	28	(52.8)	67	(42.7)		
Total (n)	155		53		157			
GG	11	(57.9)	12	(75.0)	22	(59.5)	0.58 - 1.80	0.561
GA + AA	8	(42.1)	4	(25.0)	15	(40.5)		
Total (n)	19		16		37			

これらの結果から、Rsa 多型 GG genotype は、女性において重症 RA の発症に何らかの関与を示す可能性が示唆された。

以上の検討より、ER 遺伝子多型解析と更年期障害や RA の病態や薬物療法の治療効果にそれぞれ相関性を見出すことができた。従って患者に適切な薬物療法を行うよりきめの細かい薬物療法の個別化や薬物適正使用に貢献できる。さらに、本研究の成果により薬学領域に性差に基づく服薬指導や医薬品適正使用を導入することが期待された。これらの成果をテーラーメイド薬物適正使用の確立に資し、疾病の予防、診断、治療が向上されることを望む。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 26 件)

1. H. Sato, A. Ito, A. G. Canga, H. Okuzawa, K. Ugai, M. Suzuki, T. Namiki, K. Ueno. Association of Rsa Polymorphism of the Estrogen Receptor-β Gene with rheumatoid arthritis. *Rheumatology International* 2011 (in press), 査読有
2. 上野光一. 大学生とセルフメディケーション. *CAMPUS HEALTH*, 査読なし 2010;48:91-94
3. 佐藤洋美, 上野光一. 薬物代謝における性差. *ファルマシア* 2010; 47: 218-222, 査読有
4. 上野光一. 薬剤師の立場から考える更年期障害と漢方. *Kampo Square*. (http://www.tsumura.co.jp/password/magazine2/133/index2_ss2.htm) 2010; 133, 査読無
5. 上野光一, 佐藤洋美. 病態生理からアプローチした薬物療法 高齢者と薬物療法 (下). *ファーマシストぷらす* 2010;9:4-9, 査読無
6. 上野光一, 佐藤洋美. 病態生理からアプローチした薬物療法 高齢者と薬物療法 (上). *ファーマシストぷらす* 2010;8:4-9, 査読無
7. 上野光一, 佐藤洋美. 薬物代謝における

- 性差. *診断と治療* 2010;98:1173-1177, 査読無
8. 上野光一, 松本友香理, 佐藤洋美. 薬剤師の立場から考える更年期障害とのお上手な付き合い方. *更年期と加齢のヘルスケア* 2010;9:134-140, 査読有
 9. 佐藤洋美, 伊藤彩乃, 上野光一. 薬物効果における性差と人種差. *呼吸器内科* 2010;17:190-197, 査読あり
 10. 上野光一. 特集 だいじょうぶ!? ホルモンバランス 性差医療と性差薬学の現在 男女で異なる「薬の効き方」(取材) *栄養と料理*. 2010;76:90-97, 査読無
 11. 菅井波名, 鶴飼加奈子, 竹尾愛理, 平井愛山, 天野恵子, 並木隆雄, 佐藤洋美, 山浦克典, 松村正明, 上野光一. 更年期障害におけるER β 遺伝子多型解析と臨床応用 *漢方と最新治療* 2010;19:341-348, 査読有
 12. G. Canga, A. Ueno K, *et al.* Association of Cytosine-Adenine Repeat Polymorphism of the Estrogen Receptor-1² Gene with rheumatoid arthritis symptoms. *Rheumatology International (Clinical and Experimental Investigations)*. 2010;30:1259-1262, 査読有
 13. 上野光一, 菅井波名, 佐藤洋美. PPAR γ 標的薬物の性差発現機序とその臨床的意義 *日本臨床*, 2010;68:224-228, 査読有
 14. 上野光一, 佐藤洋美. 薬物動態にみられる性差 *治療学*, 2009;43:1285-1288, 査読有
 15. 上野光一, 佐藤洋美. 薬物動態の性差 *Clinical Neuroscience*, 査読有 2009;627:1131-1133
 16. 上野光一. 薬物動態と性差 *麻酔*, 2009;51:51-58, 査読有
 17. Misuzu Fujita, Koichi Ueno, and Akira Hata. Effect of obesity on incidence of type 2 diabetes declines with age among Japanese women. *Exp Biol Med*, 2009;234:750-757, 査読有
 18. Kanako Ugai, Kazuhiro Nishimura, Katsumi Fukino, Tomonori Nakamura and Koichi Ueno. Functional analysis of transcriptional activity of cytosine and adenine (CA) repeats polymorphism in the estrogen receptor β gene. *J. Toxicol. Sci.*, 2008;33:237-240, 査読有
- [学会発表] (計 21 件)
1. 菅井波名, 中村智徳, 黒崎浩史, 生城山克巳, 佐藤洋美, 上野光一. 脂肪細胞におけるPPAR γ 発現に対する性ホルモンの影響(優秀発表賞受賞) 第52回日本薬学会関東支部大会 2008年10月4日 東京理科大学(野田市)
 2. 上野光一. 薬学の立場から考える性差医療(特別講演) 山口性差医療研究会第5回学術講演会 2009年 6月28日(山口)
 3. 菅井波名, 鶴飼加奈子, 竹尾愛理, 平井愛山, 天野恵子, 佐藤洋美, 山浦克典, 村松正明, 上野光一. 更年期障害におけるER β 遺伝子多型解析と臨床応用 和漢医薬学会 2009年 8月30日(幕張)
 4. 柿倉遙, 仲栄真さつき, 伊藤彩乃, 佐藤洋美, 山浦克典, 上野光一. 医療機関から処方された漢方製剤の男女別使用実態調査 和漢医薬学会 2009年 8月30日(幕張)
 5. 菅井波名, 佐藤洋美, 山浦克典, 上野光一. 医療機関から処方されたアクトスTM錠の使用実態調査 第19回日本医療薬学会年会 2009年 10月25日(長崎)
 6. 柿倉遙, 仲栄真さつき, 伊藤彩乃, 佐藤洋美, 山浦克典, 上野光一. 医療機関から処方された生活習慣病治療薬の男女別使用実態調査 第19回日本医療薬学会年会 2009年 10月25日(長崎)
 7. 上野光一, 伊藤彩乃, 柿倉遙, 仲栄真さつき, 佐藤洋美, 山浦克典. 処方医薬品の男女別使用実態に関する研究. 第19回日本医療薬学会年会 2009年 10月25日(長崎)
 8. 上野光一. 薬剤師の立場から考える更年期障害とのお上手な付き合い方(教育講演) 第8回更年期と加齢のヘルスケア研究会学術集会 2009年 11月 1日(東京)
 9. 松本友香理, 柿倉遙, 伊藤彩乃, 菅井波名, 地野充時, 佐藤洋美, 山浦克典, 上野光一, 並木隆雄, 寺澤捷年. 桂枝茯苓丸とHRTの更年期障害患者に対する効果比較とエストロゲン受容体との関連に関する研究 第3回 性差医学・医療学会学術大会 2010年 2月21日(東京)
 10. 石川桃子, 菅井波名, 佐藤洋美, 山浦克典, 上野光一. 3T3-L1脂肪細胞におけるピオグリタゾン塩酸塩の性差に関する研究 第3回 性差医学・医療学会学術大会 2010年 2月21日(東京)
 11. Sugai H, Ugai K, Takeo C, Hirai A, Amano K, Namiki N, Sato H, Yamaura K, Muramatsu M, Ueno K. Association of ER β gene polymorphisms with climacteric symptoms. 国際東洋医学会 2010年 2月27日(幕張)
 12. Kakikura H, Matsumoto Y, Sugai H, Ueno K, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K. Association of serum Anti-mullerian hormone (AMH) level for climacteric symptoms 国際東洋医学会 2010年 2月27日(幕張)
 13. Kakikura H, Ito A, Matsumoto Y, Ueno K, Kaneko A, Hisanaga A, Kita T, Chino A, Namiki T, Terasawa K. Pharmacogenetics of keishibukuryogan therapy for climacteric symptoms 国際東洋医学会 2010年 2月27日(幕張)
 14. 柿倉遙, 並木隆雄, 松本友香理, 地野充時, 伊藤彩乃, 菅井波名, 久永明人, 喜多敏明, 佐藤洋美, 山浦克典, 上野光一. 更年期障害患者におけるエストロゲン受容体 β 遺伝子多型と桂枝茯苓丸の治療効果に関する研究第130回日本薬学会年会 2010年 3月28日(岡山)
 15. 石川桃子, 菅井波名, 佐藤洋美, 山浦克典, 上野光一. 3T3-L1脂肪細胞におけ

るピオグリタゾン塩酸塩の性差に関する研究 第130回日本薬学会年会 2010年 3月28日(岡山)

16. 上野光一. 薬剤師の立場から考える更年期障害と漢方. 第25回日本更年期医学会学術集会 2010年10月3日(鹿児島)
17. 上野光一. 大学生とセルフメディケーション. 第48回全国大学保健管理研究集会教育講演 2010年10月21日(幕張)
18. 上野光一. 薬物療法における性差 第12回性差医学・医療セミナー 特別講演 2010年11月11日 (東京)
19. Yukari Matsumoto, Tomomi Sato, Haruka Kakikura, Atsushi Chino, Takao Namiki, Hiromi Sato, Koichi Ueno. Association between CA repeat polymorphism of estrogen receptor β gene and effect of keishibukuryogan therapy for climactericsymptoms 第4回 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 2010年11月28日(東京)
20. 佐藤友美、松本有香理、佐藤洋美、山浦克典、上野光一、並木隆雄、寺澤捷年. 更年期障害患者における桂枝茯苓丸治療効果に及ぼすER β 遺伝子多型の影響 性差医学・医療学会 第4回学術大会 2011年2月5日(山口)
21. 松本友香理、佐藤友美、地野充、並木隆雄、佐藤洋美、上野光一. 更年期障害患者に対する桂枝茯苓丸治療効果とエストロゲン受容体遺伝子多型の関係 第131回日本薬学会年会(誌上開催)

[図書] (計2件)

1. 上野光一、松田昌子、河端恵美子 監修 じほう, 女性とくすりQ&A, 2008, 197頁
2. 鄭忠和(班長), 上野光一(班員) 日本循環器学会、他、循環器領域における性差医療に関するガイドライン. *Circulation Journal*. 2010, 76頁

[その他]

ホームページ等
千葉大学学術成果リポジトリ
<http://mitizane.ll.chiba-u.jp/curator/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上野 光一 (Ueno Koichi)
千葉大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号：60125903

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

天野恵子 (Amano Keiko)
千葉県立東金病院・副院長
研究者番号：9999999

鈴木昌彦 (Suzuki Masahiko)
千葉大学医学部附属病院・整形外科, フ

ロンティアメディカル工学研究開発センター・教授)
研究者番号：10312951