

平成 30 年 5 月 16 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460219

研究課題名(和文) 薬局・在宅における濾紙血マイクロTDMの実践：ゲノム薬理学的アプローチの基盤構築

研究課題名(英文) Practice of micro TDM using dried blood spot in pharmacies or at home:
construction of infrastructure for pharmacogenomic approach

研究代表者

池田 佳代 (IKEDA, Kayo)

広島大学・医歯薬保健学研究科(薬)・助教

研究者番号：30379911

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：肥満関連遺伝子検査等は、遺伝子の知識が少ない一般市民が安易に自らの遺伝情報を手にした結果、十分な行動変容が得られない問題がある。本研究では、薬剤師/薬局が健康サポートとして本遺伝子検査に関与することで、一般市民は遺伝的特性に関する基本的な知識を習得して食事・飲酒や運動の改善への意識が向上し、それと並行して血圧計・血液検査等を併用した健康チェックを継続的に実施することにより、自らの健康維持への行動変容が向上することが明らかとなった。

研究成果の概要(英文)： In this study, we constructed for the pharmacist / pharmacy to participate genetic testing such as obesity related genes for the general public, and constructed a health support function that contributes to prevention of lifestyle diseases and promotion of health maintenance. In addition to improvement of meals and exercise based on constitution by this genetic testing, health check using blood pressure gauge or blood test etc. was carried out.

We noticed that pharmacists have difficulties to engage in genetic testing from the present study. However, because the pharmacist's awareness of genetic testing was increased by educational seminars, they would be able to contribute to the maintenance and promotion of the public's health in the future.

研究分野：医療薬学

キーワード：遺伝子検査 薬局薬剤師 健康サポート薬局 健康フェア 肥満 生活習慣病 予防医学 事前教育

1. 研究開始当初の背景

ゲノム薬理学の基盤構築について、研究成果をより高める意図で、マスメディアで報じられることが多い肥満関連等の direct to consumers (DTC) 遺伝学的検査に注目した。遺伝子分野への薬局薬剤師の介入という目的を維持したまま、薬局薬剤師の DTC 遺伝学的検査への貢献として、研究の質の向上を図ることができることを見出した。

ゲノム薬理学とは薬物応答と関連する個人の遺伝子変異である。外来・在宅薬物療法における薬物応答と関連する個人の遺伝子変異に応じた、個人のための薬物療法把握 (マイクロ TDM) の基盤構築である。

2. 研究の目的

近年、薬局では肥満関連遺伝子等の検査キットが発売されているが、遺伝子の知識が少ない一般市民が安易に自らの遺伝情報を手にした結果、不安に陥る、自らの判断で生活習慣を変える、医師への受診や治療が遅れるなどの問題が発生しつつある。そこで本研究では、一般市民の身近にいる薬剤師/薬局が遺伝情報の入手に積極的に関与することにより、一般市民の生活習慣病予防の行動変容に正しい動機を促し、健康維持増進に寄与できると考えた。

具体的には、direct to consumers (DTC) 遺伝学的検査であり、興味を持つ人が多い肥満関連遺伝子及びアルコール代謝関連遺伝子検査による個人の体質に基づいた食事・飲酒や運動の改善を目指すことを目的とした。

この薬剤師/薬局の役割は、2016年4月1日に施行された新制度による「健康サポート薬局」及び「かかりつけ薬剤師」の果たすべき役割と考えられ、時代の要請に合った研究と考えられた。

さらに、本研究は当初の目的である薬物応答と関連する遺伝子の個人の変異に応じた、個人のための薬物療法把握の基盤構築になると考えられた。

3. 研究の方法

(1) 乾燥口腔粘膜上皮細胞を使用した遺伝子検査法作成

乾燥濾紙血は、外来・在宅薬物療法における対象者の試料の採取・運搬の簡便性に優れた方法である (Ikeda K. *et al.*, Biomed. Chromatogr., 28, 1756-62, 2014)。DTC 遺伝学的検査ではゲノム DNA の採取に血液を使用せず、唾液や爪といった侵襲性が血液より低い試料を使用していることから、本研究では乾燥濾紙口腔粘膜上皮細胞の使用による遺伝子検査法を作成した。

(2) 肥満関連遺伝子検査セミナー

薬学生、薬剤師、一般市民を研究対象として「肥満関連遺伝子検査セミナー」を実施し

た。本セミナーはアンケートにより評価した。

(3) 広島市内薬局薬剤師を対象とした遺伝子検査に関する意識調査

(2)記載の一般市民を対象とした肥満関連遺伝子検査セミナーを行うために、広島県薬剤師会の協力により同会在籍の広島市内薬局の薬剤師を対象とした遺伝子検査に関する意識調査を行った。

(4) 一般市民を対象とした健康フェア

一般市民を対象とした肥満関連遺伝子検査セミナーをさらにステップアップした。すなわち、本遺伝子検査による体質に基づいた食事・飲酒や運動の改善を目指す一般市民を対象とした薬局実施の健康フェアを緑風会薬局と共に行った。その際、血圧計、体組成計、骨密度計、指先自己穿刺による指頭血を用いた HbA1c、コレステロール値等の測定による健康チェックを導入した。指頭血を用いた HbA1c、コレステロール値等の測定は、申請者の基盤研究 (C) 平成 23~25 年度の成果である Point of care testing (POCT) 機器を用いた健康チェックを活用した。

本健康フェアは、広島市薬剤師会が営む広島南薬局へ拡大した。

(5) 広島市内薬剤師/薬局が遺伝子検査に関係するための啓発セミナー

広島市内薬剤師/薬局が遺伝子検査に関係するための啓発セミナーとして、「生活習慣病予防のための遺伝子検査セミナー」を 2016 年、2017 年に実施した。さらに 2017 年には、広島市薬剤師会及び同会薬局機能向上委員会の下、広島南薬局と共に一般市民を対象とした健康フェアを広島市内薬剤師/薬局に紹介するセミナーを実施した。

(6) 倫理的配慮

本研究は、研究全体を通して、「ヘルシンキ宣言」の主旨にそって、「臨床研究に関する倫理指針」及び「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。広島大学の「疫学研究倫理審査委員会」及び「ヒトゲノム・遺伝子解析研究審査委員会」の審査の許可を得て行った。第ヒ-137号、第ヒ-137-1~5号、第ヒ-182号、第ヒ-182-1号、第 E-884号。

4. 研究成果

(1) 乾燥口腔粘膜上皮細胞を使用した遺伝子検査法作成

ヘッド部分が滑らかなスポンジであるアプリーターチップ (GE ヘルスケア・ジャパン(株)) を用いて、口腔粘膜上皮細胞を採取して、FTA Elute カード (GE ヘルスケア・ジャパン(株)) に保存した。FTA Elute カードから抽出したゲノム DNA は、日鉄住金環境社製のリアルタイム PCR 用 SNP タイピングキッ

アプリケーターチップで頬の内側をこすり口腔粘膜を採取



アプリケーターチップ(滅菌済)

アプリケーターのスポンジ部分をFTA Elute カードに押付け、採取した口腔粘膜をカードにスポット 乾燥



内径 3 mm あるいは 8 mm でパンチで繰りぬき、滅菌水で水洗後、滅菌水でゲノム DNA を溶出



図 1 乾燥口腔粘膜上皮細胞

トを 3 種類 (QP Genotyping Probe/Primer Set ADRB3·UCP1·ADRB2 3plex, UCP1, ALDH2·ADH1B 2plex) 使用して肥満関連遺伝子とアルコール関連遺伝子の遺伝子多型検査を実施した (図 1)。

肥満関連遺伝子は、DTC 遺伝学的検査でよく用いられている 3 つの基礎代謝量に影響する遺伝子多型を選択した。すなわち、 β_2 -アドレナリン受容体遺伝子多型、 β_3 -アドレナリン受容体遺伝子多型、及び脱共役タンパク質 1 遺伝子多型を対象とした。またアルコール関連遺伝子としては、アルコール脱水素酵素遺伝子多型及びアルデヒド脱水素酵素遺伝子多型を対象とした。論文 (2016 年)、学会発表 (2015 年)、(2016 年) では、本方法を用いた。一般市民を対象とした際には、今後の薬局での実施を考え、体質遺伝子検査業務委受託による遺伝子検査を依頼した。

口腔細胞からのゲノム DNA 採取法についての検討は、初年度に開始した検討を継続した結果、様々なゲノム DNA 採取法及び遺伝子多型解析についての検討が実施できた。今後の新規遺伝子検査に有効であると考えられる。

(2) 肥満関連遺伝子検査セミナー

薬学生、薬剤師、一般市民を研究対象として「肥満関連遺伝子検査セミナー」を実施した。

薬学部学生

(論文 (2016 年)、学会発表 (2015 年))

薬学部学生 (11 名) を対象として、本セミナーを実施及び評価を行い、薬剤師事前教育としての有用性が示唆された。

ゲノム薬理学の目的のため、遺伝子情報の医療への貢献が増しており、薬剤師もチーム医療や地域連携医療の中で遺伝子情報においても寄与していくべきと考えられることを詳細に説明した。

アルコール代謝関連遺伝子は、アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素の遺伝子多型であり、遺伝子多型によりアルコール依存症、飲酒による発がんのリスクが異なる。

また、参加学生に対して、薬剤師の遺伝子検査への役割等の説明、食行動質問表への記入、肥満の指標となる BMI 及び腹囲の測定を行った。食行動質問表の全 50 項目には、肥満症の患者だけが有意に高得点を示す 30 項目が含まれる。これらを分類すると 7 領域に類型化され、どの食行動の領域に異常さがあるかを判別することができる。アルデヒド脱水素酵素の活性を検査する、エタノールパッチテスト及び簡易フラッシング質問表法も学生への教育目的のため実施した。

食事量と運動量のバランスから判断して参加学生の生活習慣は概ね健康と考えられた。しかし、「本セミナーに参加して生活習慣についてのあなたの行動や意識に変化はありましたか？」に参加学生の 55% が「ある」と回答したことから、参加学生の生活習慣の改善への寄与が示唆された。

本セミナー後に 82% の参加学生が、薬剤師となった時の説明に「とても役立つ」または「役立つ」と回答したことから、本セミナーの薬剤師事前教育としての有用性が示唆された。

薬剤師/薬局 薬局-大学間連携の必要性

(論文 (2017 年)、学会発表 (2016 年))

薬剤師への肥満関連遺伝子検査セミナー実施のため、第 35 回広島県薬剤師会学術大会 (2015 年 11 月) において、記載の薬学部学生を対象としたセミナーを発表 (学会発表 (2015 年)、図 2) することにより、セミナーの勧誘を行った。その結果、「薬剤師への肥満関連遺伝子検査セミナー」が緑風会薬局において実施でき、薬剤師の遺伝子検査への意欲調査を行うことができた。

生活習慣病予防のための遺伝子検査セミナー

薬剤師は、肥満関連遺伝子多型等を知りたいという、一般市民の前向きな姿勢を、検査結果を基に、生活習慣改善へ導くべきではないでしょうか？

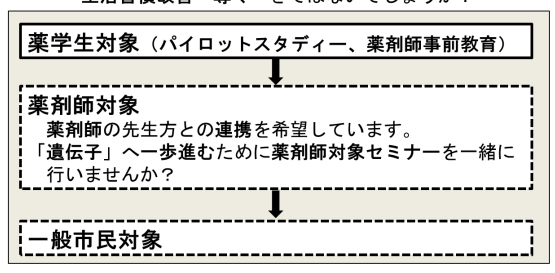


図 2 第 35 回広島県薬剤師会学術大会 (2015 年 11 月) にて薬剤師対象セミナーへの勧誘

(論文 (2017 年)、学会発表 (2016 年))

「薬剤師/薬局として遺伝子検査 (生活習慣病関連や薬物代謝関連) に関係したいですか？」に対して、薬剤師 (11 名) の 55% が「とても関係したい」または「関係したい」と回答した。一方で、薬剤師の 9% が「関係したくない」と回答した。薬学部学生では、

遺伝子検査に関する意欲が事前に比べ事後では向上した(論文(2016年)が、本セミナーにおいては向上しなかった。おそらく、薬学部学生の薬剤師事前教育とは異なり、薬剤師が薬局で熱心に業務に取り組む傍ら「遺伝子検査」について深く考え、薬剤師/薬局が関わるべきかを考えた結果と思われる。

Customer Satisfaction (CS ; 顧客満足度) 分析は、実務実習等の改善項目抽出等に使用されている。薬剤師を対象として、「薬剤師/薬局として遺伝子検査(生活習慣病関連や薬物代謝関連)に関係したいですか?」を総合評価として、「とても関係したい」及び「関係したい」を満足とし、これに関連する事前及び事後アンケート項目の満足度に対する影響をCS分析した。括弧内の値は「改善度指数」を示し、その値が負の場合は改善の必要がないが、値が大きくなるに伴い要改善度が増す。

薬剤師の遺伝子検査への意欲に関するものは、「他人の遺伝子検査結果を知りたくない(改善度指数(以下同じ)19.7)」、「遺伝子検査に対する薬剤師/薬局の立場(事後)(10.1)」、「自分の肥満型の遺伝子(7.7)」、「自分の遺伝子検査結果が肥満型であると遺伝子検査に関係したくなることが示唆」、「時間(事前, 事後)(5.9, 7.0)」であると推測された。「倫理的な困難さ(-4.2)」は改善の必要がなく、遺伝子検査に意欲ある薬剤師も倫理的な困難さを感じたと推測された。

大学が担うべき役割は次の3つと考えられた。一つ目は「薬剤師/薬局が遺伝子検査に関係する啓発」である。多くの薬剤師/薬局が遺伝子検査へ率先して介入することは困難と考えられるため、啓発が必要である。二つ目は「倫理的配慮」である。三つ目は「困難な事態での援助」である。「遺伝子検査に関係する場合には援助・助言」が「全く必要がない」または「必要がない」と回答した薬剤師はおらず、薬局-大学間連携の必要性が示唆された。

「今までの自分の食生活について」に対して、64%の薬剤師と40%の事務職員(5名)が「注意してきた」と回答した。これは9%の薬学部学生が「注意してきた」(論文(2016年)ことと比較すると、「注意してきた」割合が高かった。

「今後自分の食生活の生活習慣について注意しますか?」及び「食行動質問表は参考になりましたか?」の結果から、食生活習慣が概ね良い参加者への、さらなる食生活習慣改善の寄与が示唆された。

「本セミナーに参加して生活習慣についてのあなたの行動や意識に変化はありましたか?」に対し、薬剤師の55%が「ある」

事務職員の60%が「とてもある」または「ある」と回答した。従って、本来の目的ではないが、参加者個人の生活習慣改善への寄与が示唆された。さらに「この変化が薬剤師/薬局での説明などに役立つと思いますか?」に対し、薬剤師の73%が「役立つ」と回答したため、今後の一般市民対象のセミナーへの寄与が示唆された。

薬局にとって、本セミナーは新しい試みのため親近感がなく、日々の業務で多忙なため、今回は緑風会薬局のみの協力による検討となった。またそれに関連して、薬剤師/薬局は遺伝子検査を「難解である」、「遺伝子に関わる倫理面の躊躇」等のハードルがあるとの意見が薬剤師や薬学関係者から多数寄せられた。そこで、次項目(3)において、薬剤師/薬局の現状分析を行なった。

(3) 広島市内薬局薬剤師を対象とした遺伝子検査に関する意識調査

(学会発表(2017年))

広島県薬剤師会の協力により、同会所属の広島市内薬局(645薬局)に、「遺伝子検査に関する質問表」アンケートを依頼した(2016年9月下旬~11月下旬)。アンケートでは5段階選択の回答及び意見等の記載を依頼した。

アンケートの回答は280薬局(薬局の回収率43%)から得られ、回答者の薬剤師総数は674名であった。「遺伝子検査への関心」は関心がある薬剤師が68%(図3)。「遺伝子検査に対する学習意欲」は学習したいと考えている薬剤師が58%だった。一方で、「薬剤師/薬局として生活習慣病関連の遺伝子検査」に関係したい薬剤師は26%にとどまった(図4)。さらに、「遺伝子検査への薬剤師/薬局の立場」として関わるべきであると回答した薬剤師も31%にとどまった(図5)。

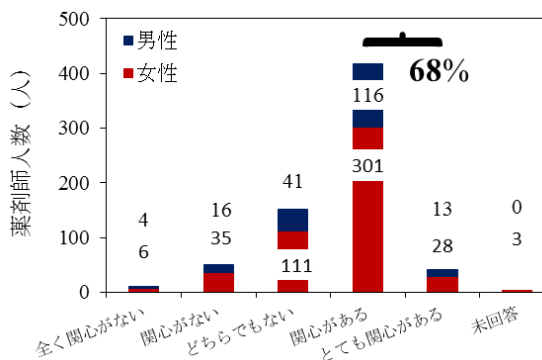


図3 遺伝子検査に関心がありますか?
(広島市内薬局薬剤師対象の遺伝子検査に関する意識調査(学会発表(2017年)))

しかし、薬剤師の59%が「遺伝子検査への薬剤師/薬局の立場」は「どちらでもない」

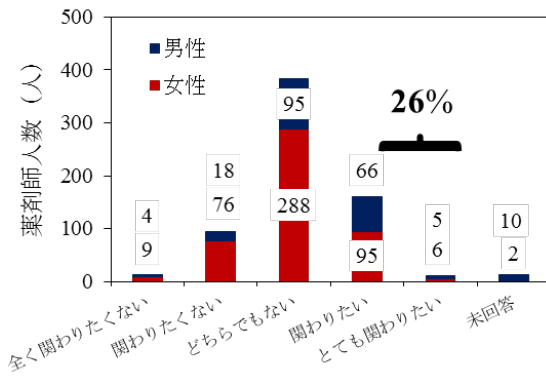


図4 薬剤師/薬局として遺伝子検査（生活習慣病や薬物代謝関連）への関係
（同上の意識調査(学会発表 (2017年))

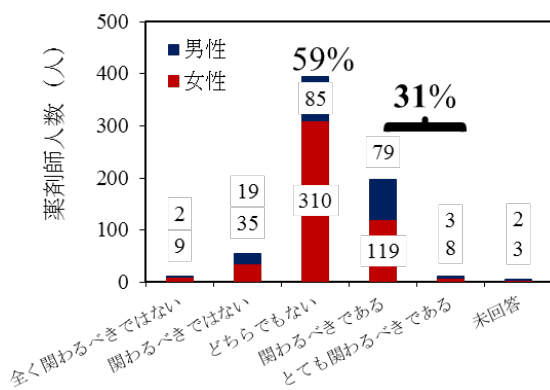


図5 遺伝子検査への薬剤師/薬局の立場
（同上の意識調査(学会発表 (2017年))

と回答している（図5）ことから、「薬剤師/薬局が遺伝子検査に係る啓発」の効果が期待された。

「薬剤師/薬局として遺伝子検査（生活習慣病関連や薬物代謝関連）に関係したいですか？」を総合評価として、「とても関係したい」及び「関係したい」を満足とし、これに関連する各アンケート項目の満足度に対する影響をCS分析した。緑風会薬局の11名の薬剤師の結果と異なりはあるが、方向性は一致していた。

薬剤師の意欲に関与するのは、「遺伝子検査に対する薬剤師/薬局の立場（改善度指数（以下同じ）10.1）」、「他人の遺伝子検査結果を知りたくない（8.6）」、「時間（8.6）」であると示唆された。一方で、「倫理的な困難さ（0.6）」は改善の必要性は小さく、意欲ある薬剤師も倫理的な困難さを感じていることが示唆された。

また、本遺伝子検査は、DNAの一つの塩基が他の塩基に置き換わる一塩基多型（single nucleotide polymorphisms (SNPs)）の検査である。「SNPs」を20歳代の薬剤師の91%が「知っている」と回答したが、40～60歳代では薬剤師の12～16%が「知っている」と回答した。

これは、近年の遺伝子情報の医療への貢

献・重要性の増加に向けた大学の教育カリキュラムの効果と考えられる。しかし、「遺伝子検査に関わりたい」と回答した割合は、薬剤師の年代による大きな違いは認められなかったため、さらなる遺伝子検査セミナーによる遺伝子検査への啓発が必要と考えている（学会発表（2018年））。

本意識調査から薬剤師/薬局は遺伝子検査への関心がある一方で、実際の遺伝子検査にはハードルが高いことが判明した。そこで、薬剤師/薬局と共に一般市民を対象者とした実際の肥満関連遺伝子検査を用いた「生活習慣病予防のための遺伝子検査セミナー」の実施により、上記ハードルの克服を目指した。

(4) 一般市民を対象とした健康フェア

緑風会薬局と共に一般市民を対象とした「肥満関連遺伝子検査セミナー」を実施した。一般市民から薬剤師に対する今後の期待が示されたと共に「遺伝子検査結果の情報提供のみならず、個人の生活スタイルに応じた具体的な提案が必要」という、さらなるステップアップの目標となる意見を得た。また、健康維持増進や生活習慣病予防には継続的に支援する体制作りが必要であることが抽出できた。これらが検討課題となった。（学会発表（2016年）（2017年））

そこで、この課題を解決するため、平成29年度では、本遺伝子検査による体質に基づいた食事・飲酒や運動の改善を目指す一般市民を対象とした薬局で実施する健康フェアを緑風会薬局と共に開催し、情報の収集と解析を行った。本フェアでは、血圧計、体組成計、骨密度計、指先自己穿刺による指頭血を用いたHbA1c、コレステロール値等の測定により健康チェックを組み入れた。

(5) 広島市内薬剤師/薬局が遺伝子検査に係るための啓発セミナー

本フェアを広島市薬剤師会が営む広島南薬局へ拡大した。両薬局での評価から本フェアの有用性が確認されたことから、広島市薬剤師会及び同会薬局機能向上委員会の下、広島南薬局と共に広島市薬剤師会の薬剤師を対象とした本健康フェア拡大のための「薬剤師/薬局が遺伝子検査に係るための啓発」セミナーを行った。この結果、課題であった薬剤師/薬局の意識が向上したため、今後の一般市民の健康維持増進への寄与が可能となった。

今後、薬剤師/薬局は、本遺伝子検査を一般市民の生活習慣病予防の行動変容の動機とし、健康維持増進に寄与するための重要な役割を果たすことが期待される。

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2件)

池田佳代, 細井徹, 吉井美智子, 杉山政則, 小澤光一郎, 薬学部学生への生活習慣病予防に関する遺伝子検査の実施とそれを題材としたセミナーの評価
Implementation and Evaluation of Genetic Testing Seminars on Lifestyle-related Disease Prevention for Pharmacy Students, YAKUGAKU ZASSHI, 査読有, Vol.136, No.2, 2016: 337-350
DOI: 10.1248/yakushi.15-00170.

池田佳代, 春日真由, 細井徹, 吉井美智子, 杉山政則, 若生あき, 小澤光一郎
YAKUGAKU ZASSHI, 査読有, Vol.137, No.12, 2017, 1517-1531
DOI: 10.1248/yakushi.16-00243.

〔学会発表〕(計8件)

池田佳代, 細井徹, 吉井美智子, 杉山政則, 小澤光一郎: 薬学生を対象とした生活習慣病関連遺伝子検査セミナーの実施 遺伝子情報に基づく新たな貢献を目指した試み
第35回広島県薬剤師会学術大会, 2015年11月15日, 広島

池田佳代, 細井徹, 吉井美智子, 杉山政則, 小澤光一郎: 薬剤師としての遺伝子情報貢献を目指した薬学部学生を対象とする肥満・アルコール代謝関連遺伝子検査セミナー
第25回日本医療薬学会年会, 2015年11月21日~23日, 横浜

池田佳代, 細井徹, 吉井美智子, 杉山政則, 小澤光一郎: 生活習慣病予防のための遺伝子検査セミナー 薬剤師の予防医学への貢献を目指して Genetic testing seminars for students in the faculty of pharmaceutical sciences and pharmacists: Pharmacist future direction contribute for prevention medicine
日本薬学会第136年会, 2016年3月26日~29日, 横浜

春日真由, 池田佳代, 細井徹, 吉井美智子, 杉山政則, 若生あき, 小澤光一郎: 保険薬局における一般市民を対象とした生活習慣病関連遺伝子検査セミナー

の実施 第35回広島県薬剤師会学術大会での提案に基づく新たな試み
第36回広島県薬剤師会学術大会, 2016年11月20日, 福山

池田佳代, 春日真由, 細井徹, 吉井美智子, 杉山政則, 若生あき, 小澤光一郎: 生活習慣病予防のための遺伝子検査セミナー ー保険薬局での一般市民を対象とした検討ー Genetic testing seminar for the prevention of lifestyle disease: Examination for general public at insurance pharmacy
日本薬学会第137年会, 2017年3月24日~27日, 仙台

池田佳代, 細井徹, 吉井美智子, 杉山政則, 小澤光一郎: 広島市内薬局を対象とした遺伝子検査に関する意識調査
第27回日本医療薬学会年会, 2017年11月3日~5日, 千葉

池田佳代, 細井徹, 吉井美智子, 杉山政則, 小澤光一郎: 遺伝子情報に基づく一般市民の生活習慣病予防への貢献を目指した試み ー広島県薬剤師会所属の広島市内薬局を対象とした意識調査についてー

第37回広島県薬剤師会学術大会, 2017年11月19日, 広島

池田佳代, 細井徹, 吉井美智子, 杉山政則, 小澤光一郎: 広島市内薬局を対象とした遺伝子検査に関する意識調査 薬剤師の年齢及び地域による解析
日本薬学会第138年会, 2018年3月25日~28日, 金沢

6. 研究組織

(1) 研究代表者

池田 佳代 (IKEDA, Kayo)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・助教
研究者番号: 30379911

(2) 研究分担者

森川 則文 (MORIKAWA, Norifumi)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・教授
研究者番号: 30346481

猪川 和朗 (IKAWA, Kazuro)
広島大学・大学院医歯薬保健学研究科・准教授
研究者番号: 40363048