

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：15201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592629

研究課題名(和文) 眼圧下降薬に対する薬剤応答バイオマーカー遺伝子の網羅的探索

研究課題名(英文) Drug response biomarker genes of ocular hypotensives

研究代表者

谷戸 正樹 (Tanito, Masaki)

島根大学・医学部・客員研究員

研究者番号：30284037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：ラタノプロストハイレスポンダー10名とローレスポナー10名分について、眼局所におけるPG薬の代謝に関与する遺伝子を探索する目的で、Affymetrix社製のDMET (Drug Metabolizing Enzyme and Transporter)-Chipを用いたSNP解析を行った。タフルプロストとトラボプロストの薬剤反応性に関する多施設臨床研究を行い、約200名の緑内障症例について、個々の症例の薬剤反応性について調査した。

研究成果の概要(英文)：To explore the genes that responsible for prostaglandin metabolism in ocular tissue, SNP analyses by using DMET (Drug Metabolizing Enzyme and Transporter)-Chip (Affymetrix) were performed among 10 latanoprost high responder and 10 latanoprost low responder subjects. Drug response against tafulprost and travoprost was tested in about 200 subjects by the multicenter clinical study.

研究分野：緑内障

キーワード：緑内障

1. 研究開始当初の背景

- 多治見スタディによれば、緑内障の有病率は40歳以上人口の5%で、年齢と共にその有病率は上昇する。緑内障は、本邦における視覚障害原因疾患の第1位であり、高齢化の進む本邦において、今後さらに失明予防対策の強化が望まれる難治性眼疾患である。
- プロスタグランジン系眼圧下降薬(PG薬)は、その強力で安定な眼圧下降効果と重篤な全身副作用の少なさから、緑内障薬物治療の第1選択薬として広く用いられている。
- 集団を対象とした場合、4種類のPG薬(ラタノプロスト、トラボプロスト、タフルプロスト、ピマトプロスト)の眼圧下降効果はほぼ同等であると推測されている(van der Valk et al., Ophthalmology 2005; Bean GW et al., Surv Oph 2008; Aptel J et al., J Glau 2008)。
- 一方で、個々の症例では、それぞれの薬剤に対する反応性が異なることが臨床上しばしば経験される。ラタノプロストについては、薬剤に対する反応性が低い症例(**ノンレスポonder**)が5-40%程度存在すること(Aung T et al., AJO 2001; Rossetti L et al., J Glaucoma 2006; Ikeda Y et al., JJO 2006)が、トラボプロストについては、黒人と白人間でその反応性が異なること(Netland PA et al, Adv Ther 2003)が報告されている。これらの報告および臨床経験は、**ある種の遺伝子要因がPG薬の反応性に関与する**可能性が高いことを示唆している。
- ラタノプロストの反応性について、

プロスタグランジン F2 α 受容体の遺伝子領域における特定の1塩基多型(SNP)の関与が報告されている(Sakurai et al., Ophthalmology 2007)が、**その他の遺伝子領域、あるいは、その他のPG薬の反応性に関する関連遺伝子検索は報告されていない。**

- 我々の臨床検討でも、ラタノプロスト点眼・トラボプロスト点眼のクロスオーバー試験で、どちらかの薬剤に対する反応性が高い症例(**ハイレスポonder**)がそれぞれの薬剤で20-25%ずつ存在することを見出した。このことは、日常臨床において、**他のPG薬でより高い眼圧下降効果が得られるにもかかわらず(2種類のPG薬のみを考慮した場合でも4人に1人程度)、別種のPG薬を処方している**ことを示唆している。
- 臨床で、ハイレスポonder・ノンレスポonderの判定は、薬剤使用下に、数ヶ月~1年程度に渡って複数回の眼圧測定を行うことで判定される。しかし、判定に長期間を要することや、眼圧の日内変動・季節変動の影響等により、複数のPG薬に対する反応性を個々の症例で確認することは容易ではない。

2. 研究の目的

プロスタグランジン系眼圧下降薬(PG薬)の眼圧下降効果の個人差に関連する遺伝子について、マイクロアレイを用いて、探索すること。

3. 研究の方法

- ラタノプロスト・トラボプロスト・タフルプロストに対する眼圧下降効果が異なる症例について臨床研究を行い、臨床的特徴を明らかにする。
- 各種PG薬に対する反応性の個体

差に関連する PG 応答性遺伝子およびその発現に関連する SNP を、Drug Metabolizing Enzyme and Transporter (DMET)-Chip を用いたマイクロアレイ解析を用いて明らかにする。

4. 研究成果

・ラタノプロストハイレスポンダー 10 名とローレスポンドー 10 名分について、眼局所における PG 薬の代謝に関与する遺伝子を探索する目的で、Affymetrix 社製の DMET (Drug Metabolizing Enzyme and Transporter)-Chip を用いた SNP 解析を行った。本チップは、薬物代謝に関する(薬物代謝酵素やトランスポーター等)遺伝子多型を解析することを目的とした DNA チップであり、FDA によって承認された遺伝子のバイオマーカーを搭載しており、PharmaADME グループによって定義されている ADME Core マーカーの 90%以上をカバーしている。今回、225 遺伝子上の 1936 個の薬物代謝マーカーの解析を行った。本解析では、16 の SNP は、ラタノプロストハイレスポンダーとローレスポンドー間に P 値 0.1 未満の差を認められた。これらの 16 の SNP について、Applied Biosystem 社の Taqman SNP assay を用いた SNP 解析を、61 名のサンプルで順次進めている。

・ラタノプロストからタフルプロストあるいはトラボプロストに切替えた倍の眼表面因子と眼圧の変化を多施設無作為比較試験にて検討した。タフルプロスト とトラボプロストの眼圧下降効果は、ラタノプロストと同等であった。また、ラタノプロスト 使用中の角膜上皮障害がタフルプロスト への変更によって改善する可能性が示唆された。

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 1 件)

1. Kanamoto T, Kiuchi Y, Tanito M, Mizoue S, Naito T, Teranishi S, Hirooka K, Rimayanti U, Ocular Surface Disease and Glaucoma Study Group: Comparison of the toxicity profile of benzalkonium chloride-preserved tafluprost and SofZia-preserved travoprost applied to the ocular surface. J Ocular Pharmacology and Therapeutics 31(3), 156-64, 2015.

〔学会発表〕(計 2 件)

1. Kiuchi Y, Tanito M, Mizoue S, Bana T: Effects of benzalkonium chloride-preserved and SofZia-preserved topical prostaglandin analogues on the human ocular surface. American Academy of Ophthalmology Annual Meeting, New Orleans, Nov 16-19, 2013.

2. 金本尚志, 小松直樹, 谷戸正樹, 寺西慎一郎, 内藤知子, 馬場哲也, 廣岡一行, 溝上志朗, 木内良明, キーショットグループ: タフルプロストとトラボプロストの多施設無作為比較試験-ラタノプロストからの切り替え 第 67 回日本臨床眼科学会 パシフィコ横浜(横浜市)(2013.10.31-11.3)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

谷戸 正樹 (TANITO, Masaki)
島根大学・医学部・客員研究員
研究者番号：30284037

(2)研究分担者

大平 明弘 (OHIRA, Akihiro)
島根大学・医学部・教授
研究者番号：00169054

原 克典 (HARA, Katsunori)
島根大学・医学部・助教
研究者番号：00609323

高井 保幸 (YASUYUKI, Takai)
島根大学・医学部・助教
研究者番号：20397871

(3)連携研究者

()

研究者番号：