

## 遺伝子型に基づいた個別化予防

浜島 信之

名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学推計・判断学

(平成 20 年 3 月 4 日受付)

**要旨：** 遺伝子型と生活習慣が組み合わさって疾病発生リスクを上昇させる現象（遺伝子環境交互作用）が多くの疫学研究から明らかになってきた。遺伝子多型は、遺伝病を引き起こす遺伝子型と異なり、高危険遺伝子型の場合においても生涯累積発生率は高くないが、高危険遺伝子型の頻度は稀ではない。このことから、遺伝子型情報は広く一般集団に応用することができる。名古屋大学大幸医療センターでは、遺伝子型検査を含む 5 つの自由診療を提供している。1) ピロリ菌除菌診療ではプロトンポンプ阻害剤を分解する CYP2C19 の遺伝子型を調べ、高活性型を持つ人には相対的に分解されにくいラベプラゾールをランソプラゾールの代わりに処方する。2) アルコール代謝に関する ADH2 Arg47His と ALDH2 Glu487Lys の遺伝子型を調べ、適切な飲酒量を説明する。飲酒できない人には、要望に応じて証明書を発行する。3) 禁煙外来で発がん物質の活性化酵素の遺伝子である CYP1A1 Ile462Val と解毒酵素の遺伝子である GSTM1, GSTT1, NQO1 C609T の遺伝子型を知らせ、禁煙行動へと誘導する。これまでの受診喫煙者では 4 割程度が 3 カ月後に禁煙した。4) 葉酸不足は動脈硬化、胎児の神経管閉鎖障害のリスク要因であり、MTHFR の 677TT 型の人でその影響が顕著である。葉酸値、総ホモシステイン値と共に遺伝子型を検査し、677TT 型の人には特に葉酸摂取の必要性を説明する（677TT 型であっても葉酸を十分に摂取することにより、リスクは 677CC 型や 677CT 型と同じになる）。5) 腫瘍マーカーである CA19-9 はルイス酵素が欠損する遺伝子型を持つと腫瘍があっても合成されず、分泌型酵素の欠損する遺伝子型を持つと腫瘍がなくとも高値となることがある。両遺伝子多型の検査希望者に検査を実施する。遺伝子型検査は個別化予防に役立つものと期待される。

(日職災医誌, 56 : 1—5, 2008)

### キーワード

遺伝子環境交互作用, 葉酸代謝酵素, CA19-9

### I. はじめに

遺伝子型検査が簡単に行えるようになり、疫学研究でも、また日常医療においても利用できるまでに環境が整ってきた。疫学研究では、どのような遺伝子型を持つ者に生活習慣が強く影響するかを検討する遺伝子環境交互作用の研究が世界中で行われており、飲酒、喫煙、バランスを欠いた食事、運動不足などのハイリスク生活習慣の影響を受けやすい遺伝子型がいくつかわかってきた。ここでは、遺伝子多型について概説し、名古屋大学大幸医療センターで行っている遺伝子多型を用いた自由診療の内容を紹介する。

### II. 遺伝子多型

人の 23 組の染色体には塩基が 30 億対あり、数百万カ

所に塩基配列の違いが存在する。遺伝子多型は、塩基配列の違いが疾病発生に関連しない場合、もしくは関連があっても弱い場合に対する用語で、疾病発生に決定的な役割を持つ塩基配列の変化は単一遺伝子病の遺伝子とは区別される。

塩基配列の変化は、1 つの塩基が置き換わる SNP (single nucleotide polymorphism)、1 塩基から遺伝子全体が挿入欠失する多型、繰り返し配列の繰り返し数の違いの 3 つのタイプがある。これらの遺伝子多型は例えば以下のように表記される。MTHFR C677T は MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) の遺伝子の 677 番目の塩基がシトシン (C) の場合とチミン (T) の場合がある多型、ACE 287ins/del は ACE (angiotensin converting enzyme) 遺伝子にある 287 塩基が挿入された型と欠失した型があるという多型、TS 28bp VNTR は TS (thymi-

dylate synthase)にある28塩基の繰り返しの違いによる遺伝子多型を意味する。なお、ここではイタリックで示した場合には遺伝子名、遺伝子型名、対立遺伝子名(アレル名)を、そうでない場合にはその生成物であるタンパク質を意味する。複雑なことに遺伝子多型名はイタリックではないが、遺伝子多型名として制限酵素が使われる場合には制限酵素の部分だけイタリックとなる表記法が多く使われており、ここでもその表記法に従う。

### III. 遺伝子多型を用いた予防診療

#### 1. ピロリ菌除菌

ピロリ菌感染は十二指腸潰瘍、胃がんの原因であることがわかっており、その除菌は特発性血小板減少症(ITP)において血小板増加効果を持つことがわかっている<sup>1)</sup>。また、動脈硬化や不妊とも関連するという報告がある<sup>1)</sup>。ピロリ菌除菌にあたってはランソプラゾール、クラリスロマイシン、アモキシシリンの3剤併用療法が一般的で、除菌に失敗した場合には、ラベプラゾール、メトロニダゾール、アモキシシリンの3剤併用療法が保険医療で認められている。ランソプラゾールおよびラベプラゾールはCYP2C19により代謝され薬効を失うため、CYP2C19の活性が高い遺伝子型を持つ者では投与量が相対的に不足する。ラベプラゾールはランソプラゾールに比べ相対的にCYP2C19に代謝されにくく、その分、CYP2C19の遺伝子型に影響を受けにくいと考えられる。そのため、処方前にCYP2C19の遺伝子型を検査し、高活性型の人には、はじめからラベプラゾール、メトロニダゾール、アモキシシリンの3剤を処方している。

#### 2. 禁煙支援

たばこ煙には多様大量の発がん物質が含まれている。体内に入った発がん物質は、活性化酵素によりDNA分子に結合しやすい分子となり、ついで解毒酵素によりその発がん活性を失った物質に代謝され排泄される。活性化酵素は多数あり、その遺伝子多型の1つとしてCYP1A1Ile462Valがある。ValVal型はIleIle型よりも酵素活性化が高く、IleVal型はその中間である。活性化された発がん物質は多数の解毒酵素により解毒され排泄されるが、その遺伝子多型にはGSTM1 present/null, GSTT1 present/null, NQO1 C609Tなどがある。GSTM1およびGSTT1のnull型とは遺伝子全体が欠失している型のホモ接合の場合であり、それぞれGST (glutathione S-transferase)  $\mu$  およびGST  $\theta$  がそれぞれ生成されない。NQO1では609CC型が活性を持ち、609TT型は活性が低い。609CT型の活性は中間となる。CYP1A1 ValVal型、GSTM1 null型、GSTT1 null型、NQO1 609TT型の組み合わせは、喫煙の有害作用を一番受けやすいと考えられる。これまでに、検診受診者を対象に遺伝子型を通知するという調査を行ってきたが、遺伝子型通知による問題は認められていない<sup>2)</sup>。この4つの遺伝子型を検査し、自分の

体に対する関心を持ってもらい、禁煙の動機付けに利用している。

#### 3. アルコール代謝酵素遺伝子型検査

アルコールは、アルコール脱水素酵素2 (ADH2) により発がん作用および不快な症状の原因となるアセトアルデヒドに代謝され、アルデヒド脱水素酵素2 (ALDH2) により酢酸に解毒される。

ADH2にはHis47Argという多型があり、HisHis型およびHisArg型に比べArgArg型では活性が低く、この遺伝子型を持つ者では、アルデヒドの濃度があがりやすく、アルコールによる高揚した気分が続き、二日酔いの程度も軽い。そのためこの遺伝子型を持つ者はアルコール依存になりやすいことが報告されている。ALDH2にはGlu487Lysという多型があり、LysLys型には酵素活性がなく、GluLys型の酵素活性はGluGlu型に比べ低い。酵素活性がないLysLys型の人では、少量の飲酒により重篤な症状が生じるため、通常は飲酒習慣を持たない。GluLys型の人には酵素活性が低いことから、同じ量の飲酒をしてもGluGlu型の人に比べ、血液中でおおよそ20倍、唾液中で2~3倍アルデヒド濃度が高くなる<sup>3)</sup>。即ち、GluLys型の人にとっては1本のお酒がGluGlu型の人のお酒の数本のお酒に匹敵する。そのため同量の飲酒でもGluLys型の人の方がアルコール性疾患にかかりやすいことになる。

遺伝子型検査によらなくとも、飲酒によりある程度遺伝子型が推定できるものの、遺伝子型検査を受けることにより、飲酒習慣を見直す契機となりうる。また、全く飲めない人がそのことの確認とともに、証明を希望し来院した事例があった。職場にて飲酒を強要されているため、その書類を提出するとのことであった。

#### 4. 葉酸代謝体質検査

葉酸が欠乏するとホモシステインが上昇し、動脈硬化が起きやすくなる。また、妊婦中の葉酸摂取不足は児の神経管閉鎖障害の発生頻度を高めるため、厚生労働省(当時は厚生省)は「神経管閉鎖障害の発生リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進について」(厚生省 児母第72号、健医地生第78号 平成12年12月28日)という通知を行い、妊娠可能な年齢の女性に十分な葉酸を摂取するよう呼びかけている。

図1に示すようMHTFRはホモシステインをメチオニンに代謝する経路に関与する酵素で、677TT型で酵素活性が低い。そのため葉酸欠乏の影響は677TT型の者で影響が強く表れ、更に同じ葉酸量を摂取していても血清葉酸値が低い傾向にある。われわれの調査では、677TT型の人には677CC型や677CT型の人に比べ20%程度平均値が低く、同じ血清葉酸値を維持するには40%程度多く葉酸を摂取する必要があることが示唆された<sup>4)</sup>。大幸医療センターでは、血清葉酸値、血漿総ホモシステイン値と共に、希望者にはこの遺伝子型検査を行い、その結果

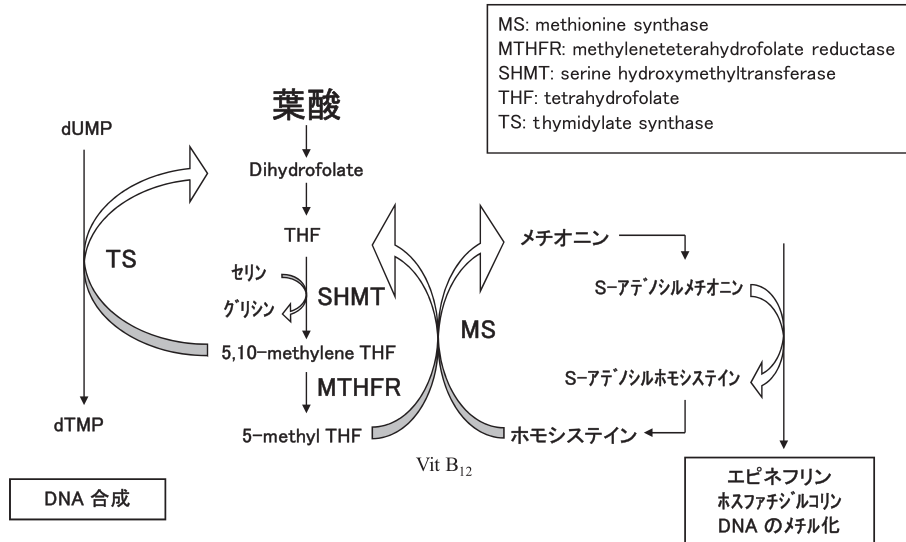


図1 葉酸の代謝経路

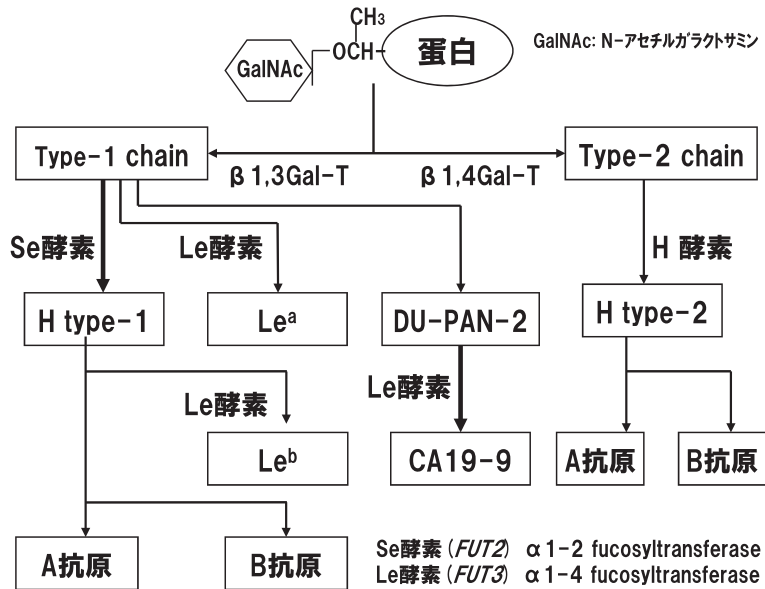


図2 腫瘍マーカー CA19-9の代謝経路

を説明している。

5. 腫瘍マーカー CA19-9 に関する遺伝子多型

CA19-9は膵がん、胆道がん、大腸がんなどで上昇する腫瘍マーカーで、ルイス酵素によりDU-PAN-2から合成される(図2)。DU-PAN-2は1型糖鎖から合成されるが、1型糖鎖にフコースを転移する分泌型酵素の活性が欠損した人では多くのDU-PAN-2が合成される傾向にある。これらのことより、ルイス酵素の欠損した遺伝子型 *lele* 型の人ではCA19-9は合成されず、酵素活性をもつ *Le* アレルを持ち分泌型酵素の活性が欠損する *sese* 型の人ではCA19-9が高値になる傾向がある<sup>9)</sup>。図3は遺伝子型別に見た非がん健常者のCA19-9の値を遺伝子型別に示

したものである。*lele* 型である人は、がんが発生してもCA19-9が上がることはなく検査を行う意味がない。一方、*Le* アレルを持つ *sese* 型の人では、がんがなくてもCA19-9が高くなることがある。遺伝子型がCA19-9の値に影響を与えることは医療者の間にもあまり知られていない。がんが発見されないにもかかわらずCA19-9が高い人が本検査を希望して来院する。

IV. おわりに

遺伝子型は変えることができないが、それを知ることにより行動変容契機になりうるし、検査結果の解釈にも役立つ。遺伝子型検査は薬剤の効果、有害作用の出

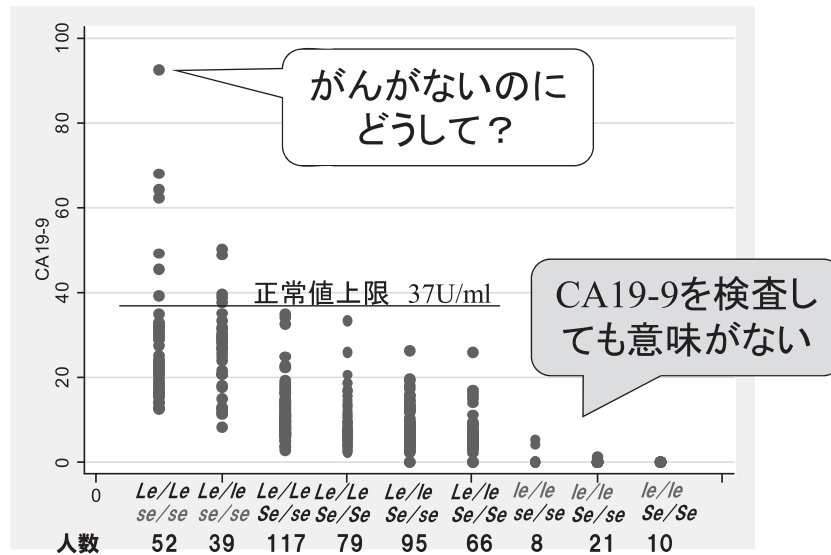


図3 ルイス酵素の遺伝子 (Le) と分泌型酵素の遺伝子 (Se) の遺伝子型別にみた健康者での血清 CA19-9 の分布 (Le と Se は酵素活性のあるアレルで le と se は酵素活性のないアレル)

現にも関与することから、治療にも今後利用されるようになるであろう。

遺伝子型情報は究極の個人情報といわれるが、遺伝子多型の場合にはそのような特殊な情報ではない。ABO式赤血球型はほぼ遺伝子型と同じ情報であるが、通常、その情報を特殊と考える人はいない。個人特定には顔や歯型のほうが実生活では使用されているし、社会生活への影響力は感染症の有無などのほうがはるかに大きい。遺伝子型はほとんどの場合3通りしか分類されないし、社会的影響力の大きいものは限られている。このようなことが認識されれば、遺伝子型情報は決して究極の個人情報ではないことが理解されよう。有用な遺伝子型情報が現実に利用されはじめれば、多くの方は究極の個人情報ではないことを正しく理解できるようになると思われる。今後も遺伝子型の有用な使い方を考えていきたい。

#### 文献

- 1) Kurotsuchi S, Ando H, Iwase A, et al: The plausibility of *Helicobacter pylori*-related infertility in Japan. *Fertil Steril* (in press).
- 2) Hamajima N, Suzuki K, Ito Y, Kondo T: Genotype announcement to Japanese smokers who attended a health

checkup examination. *J Epidemiol* 16: 45—47, 2006.

- 3) Vakevainen S, Tillonen J, Agarwal DP, et al: High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. *Alc Clin Exp Res* 24: 873—877, 2002.
- 4) Nishio K, Goto Y, Kondo T, et al: Serum folate and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T polymorphism adjusted for folate intake. *J Epidemiol* (in press).
- 5) Narimatsu H, Iwasaki H, Nakayama F, et al: *Lewis* and *secretor* gene dosages affect CA19-9 and DU-PAN-2 serum levels in normal individuals and colorectal cancer patients. *Cancer Res* 58: 512—518, 1998.

別刷請求先 〒466-8550 名古屋市昭和区鶴舞町 65  
名古屋大学大学院医学系研究科予防医学/医学  
推計・判断学  
浜島 信之

#### Reprint request:

Nobuyuki Hamajima  
Department of Preventive Medicine/Biostatistics and Medical Decision Making, Nagoya University Graduate School of Medicine, 65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya, 466-8550, Japan

### Individualized Prevention Based on Genotypes

Nobuyuki Hamajima

Department of Preventive Medicine/Biostatistics and Medical Decision Making,  
Nagoya University Graduate School of Medicine

Many epidemiologic studies reported gene-environment interactions, the phenomena that combinations of genotype and lifestyle elevate disease risks. While genotypes causing hereditary diseases have a high lifetime cumulative incidence rate (penetrance), high risk polymorphism genotypes do not so. Since high risk polymorphism genotypes are common, the genotype tests are applicable for general populations. In Daiko Medical Center of Nagoya University provides five preventive cares with genotype testing. 1) For patients who seek *Helicobacter pylori* eradication, CYP2C19, which metabolizes proton pump inhibitors, is genotyped, and rabeprazole is prescribed instead of lansoprazol for individuals with the high activity genotype. 2) Polymorphisms of alcohol metabolizing enzymes, *ADH2* Arg47His and *ALDH2* Glu487Lys, are genotyped to explain the appropriate amount of alcohol intake. If requested, the document is issued to certify that the person cannot drink alcohol genetically. 3) Polymorphisms of carcinogen activating enzyme (*CYP1A1* Ile462Val) and detoxifying enzymes (*GSTM1*, *GSTT1*, and *NQO1* C609T), are genotyped. The results are explained in a manner to induce smoking cessation behavior. To date, about 40% of smokers quitted smoking after the notification of their genotypes. 4) Folate deficiency is a risk factor of arteriosclerosis and neural tube defect. The association is more marked among those with *MTHFR* 677TT. The Center provides the tests of serum folate, plasma homocystein, and *MTHFR* C677T genotype, and explains the importance of folate intake, especially for those with *MTHFR* 677TT, emphasizing that enough folate intake reduces the risk of 677TT to a similar level of 677CC or 677CT. 5) Lewis genotype without enzyme activity disturbs synthesis of tumor marker CA19-9, indicating that CA19-9 testing has no meaning for individuals with the enzyme-lack genotype, while it is not rare that secretor genotype without enzyme activity elevate the CA19-9 level among cancer-free individuals. The two genes are genotyped according to their requests. Such genotype tests would be useful for individualized prevention.

(JJOMT, 56: 1—5, 2008)