

山本 浩一朗 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

抗血小板療法中の日本人の冠動脈疾患患者における残存血小板反応に対する CYP2C19 遺伝子多型の影響
(Impact of Cytochrome P450 2C19 Polymorphism on residual platelet reactivity
in Japanese patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy)

経皮的冠動脈インターベンション(PCI)後のステント血栓症を予防するクロピドグレルは、CYP2C19 により活性化されるプロドラッグである。近年、西洋において、CYP2C19 の機能喪失遺伝子のキャリアと、クロピドグレルに対する血小板凝集反応の個々のばらつきに関連性があることが指摘されている。また、アジア人と西洋人との間で、CYP2C19 の機能喪失遺伝子の頻度が異なっている。申請者は、日本人の抗血小板療法中の心血管疾患患者において、クロピドグレルの残存血小板反応に与える CYP2C19 遺伝子多型の影響を検討した。

安定心血管疾患患者 201 人の CYP2C19 遺伝子と血小板凝集能を測定し、さらに、ステント留置術を施行した 98 人の心血管イベントと CYP2C19 遺伝子多型の関係についても調査した。CYP2C19 の遺伝子型には正常型(*1)と機能喪失の変異型(*2、*3)があり、対象者における頻度は、*1/*1 が 37%、*1/*2 が 33%、*1/*3 が 11%、*2/*2 が 11%、*2/*3 が 7%、*3/*3 が 1%の割合であった。日本人の冠動脈疾患患者の機能喪失遺伝子を有しているキャリアの頻度は 63%であり、白人と比較して高い割合であった。クロピドグレルとアスピリンの 2 剤併用血小板療法中の患者の残存血小板凝集能は、アスピリン単剤群より抑制されていた(3975±1569 vs 5850±938 AU*min)。二剤併用血小板療法群における、血小板凝集能は、wild-type homozygotes (CYP2C19*1/*1)で有意に抑制されており、次に*2、*3 heterozygotes (*1/*2、*1/*3)が抑制されていたが、*2、and/or *3 homozygotes (*2/*2、*2/*3、*3/*3)は抑制されていなかった(3194±1570 vs 4148±1400 vs 5088±1080 AU*min)。すなわち、機能喪失遺伝子のキャリアはノンキャリアと比較すると、クロピドグレルにより血小板凝集能は抑制されていなかった。しかしながら、クロピドグレルの内服期間を 7 日以内、7 日以上に分けた時、7 日以上の血小板凝集能は、7 日以内の凝集能と比較すると有意に減少しており、内服期間が長くなるとキャリアとノンキャリアの凝集能の差は縮まっていた。この結果は、遺伝子多型を測定することで、クロピドグレルの内服期間を個々によって変える、オーダーメイド治療の可能性が示唆された。また、心血管イベントに関しては、wild-type と比較して少なくとも 1 つの機能喪失遺伝子をもつキャリアの方が、高い結果であった。

審査の過程で、ステント後の主要心血管イベントと CYP2C19 遺伝子多型の関係、キャリアに対する対処法、ADP 受容体拮抗薬の開発の展望、機能喪失アレル*2、*3 の酵素活性低下の機序、CYP2C19 で代謝される薬剤、ステント血栓症との関係、クロピドグレル内服での脳梗塞発症と遺伝子多型の関係、日本人のキャリアで*2 と*3 の活性差の有無、クロピドグレルの代謝に対する他の CYP 遺伝子多型の関与、クロピドグレル内服期間の 7 日以内と 7 日以降の血小板凝集能、クロピドグレルの血中活性代謝物の測定方法、血小板凝集能の測定法の限界などについて質問がなされ、申請者からほぼ適切な回答がなされた。本研究は、CYP2C19 遺伝子多型は、クロピドグレル治療中の残存血小板凝集能や心血管イベント発生に関連性があることを示唆した点で学位に値する研究と評価した。

審査委員長 生体機能薬理学担当教授

光山 勝慶

審査結果

学位申請者名：山本 浩一郎

分野名またはコース名：循環器病態学

学位論文題名：抗血小板療法中の日本人の冠動脈疾患患者における残存血小板反応に対する
CYP2C19 遺伝子多型の影響

(Impact of Cytochrome P450 2C19 Polymorphism on residual platelet reactivity
in Japanese patients with coronary heart disease during antiplatelet therapy)

指導：小川 久雄 教授

判定結果：

可

不可

不可の場合：本学位論文名での再審査

可

不可

平成23年 2月 7日

審査委員長 生体機能薬理学担当教授

光山勝慶

審査委員 分子遺伝学担当教授

尾池雄一

審査委員 心臓血管外科学担当教授

川筋道雄

審査委員 代謝内科学担当教授

荒木栄一