

学 位 論 文 の 要 旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態制御医学講座 循環器内科学分野	氏 名	仲 田 智 之
<p>主論文の題名</p> <p>Relationship between CYP2C19 loss-of-function polymorphism and platelet reactivities with clopidogrel treatment in Japanese patients undergoing coronary stent implantation</p> <p>主論文の要旨</p> <p>【背景】冠動脈ステント留置術(PCI)を受けた患者はステント血栓症や心血管イベント予防のために抗血小板剤である低用量アスピリンとクロピドグレルの2剤併用療法(DAPT)がガイドラインでは必須とされている。しかしながら、近年薬物代謝酵素の一つであるCYP2C19の機能喪失型遺伝子変異(CYP2C19 loss-of-function: LOF)を有する患者はクロピドグレルによる十分な血小板凝集能の抑制が得られず(低反応性)、ステント血栓症や心血管イベントの再発リスクが高いとされている。CYP2C19 LOFは比べて日本人の保有頻度が欧米人より高いことが報告されているが、この遺伝子多型と日本人の血小板クロピドグレル反応性との関連性については不明な点が多い。今回、我々は三重県下で多施設共同研究(McLORDD study)を行い、冠動脈疾患で待機的PCIを実施した患者を対象にCYP2C19 LOFと血小板活性化マーカーおよび各種血小板凝集能の測定を行い、血小板反応性に対するCYP2C19 LOFの影響を検討した。</p> <p>【方法】McLORDD研究で登録されたDAPT治療を行っているPCI患者155症例を対象とした(Fig 1)。評価項目はCYP2C19の遺伝子型を測定し3種類(正常型EM: Extensive metabolizer、中等度代謝異常型IM: Intermediate metabolizer、重度代謝異常型PM: Poor metabolizer)に分類した。また、血小板凝集能として、ADP惹起吸光度法凝集能(ADP-LTA)、vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation (VASP) index、全血凝集能 VerifyNow-P2Y12、ずり応力凝集能(SIPA)、血小板活性化マーカーとして可溶性P-selectinや血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)を測定し、CYP2C19遺伝子型や患者の臨床背景因子との関連性を解析した。</p>			

【結果】CYP2C19 の遺伝子型は 62 人(40%)が EM、70 人(45.2%)が IM、23 人(14.8%)が PM で、LOF は欧米人より高頻度であった。ADP-LTA、VASP index や VerifyNow-P2Y12 の ADP 特異的凝集能は、CYP2C19 の EM,IM,PM の順に高くなり各遺伝子型間において有意差を認めた。一方、血小板活性化マーカーである可溶性 P-selectin や PDMP は、SIPA は CYP2C19 の各遺伝子型間で差は認められなかった。すなわち、CYP2C19 遺伝子変異がより多い PM 群が血小板凝集能の抑制が得られていない。臨床背景因子では年齢、男性、糖尿病の罹患歴が有意差を持って血小板高凝集能に影響していた。CYP2C19 LOF の凝集能のばつきに対する効果は ADP-LTA で 12.2%、VASP index で 14.3%、VerifyNow-P2Y12 で 14.7%であり、背景因子の影響より高かった。この 3 種類の ADP 特異的測定方法では各検査間で血小板凝集能の相関 (r) は比較的高いが、一致率(κ)はあまり高くなかった。この 3 種類の ADP 特異的凝集能で得られた測定結果をもとに 4 分位法にて cut off 値を求めたところ、ADP-LTA では最大凝集が 62%、VASP index では 61.6%、VerifyNow-P2Y12 では 302 Platelet reaction unit(PRU)が cut off 値として算出され、この値以上を呈した症例をクロピドグレル低反応症例とした。クロピドグレル低反応症例の予測因子を算出するために、CYP2C19 の変異遺伝子型、年齢、性別、糖尿病、腎機能障害、プロトンポンプ阻害剤服用の背景因子を用いて多変量解析を行った。PM の症例のみが有意差を持ってクロピドグレル低反応症例の予測因子となった。また、IM の症例でもその傾向は認められた。

【結語】CYP2C19 の LOF 遺伝子多型を保有する患者は十分な血小板凝集能の抑制が得られていないことが 3 つの ADP 特異的凝集能測定法にて判明した。また、日本人では、欧米からの報告と異なりクロピドグレル低反応性は臨床背景因子に比べて CYP2C19 の LOF 遺伝子変異がより強い影響を与えられられる。