

演題名 CYP3A4 発現調整因子である PXR の SNPs とヒト尿中 6 β -hydroxycortisol/cortisol 活性分布との
関係検証

氏名 ○永井 慎¹, Mark A.Gill², 前田悟司¹, 稲垣員洋³

所属 1 岐阜医科大, 2 南カルフォルニア大薬, 3 名城大薬

【目的】

チトクローム P 450 (以下, CYP) は、薬物や環境物質などの外因物質、コルチゾールなどの内因物質の代謝において重要な役割を果たしている。ヒトの CYP3A は、CYP3A4、CYP3A5 及び CYP3A7 の 3 種類が見出されており、特に CYP3A4 は、医療で使用される薬物のうち、半分以上の代謝に係わっている。CYP3A7 は胎児型と呼ばれ、出生とともに急速に消失するが、CYP3A4、5 は生後恒常的に発現している。一方、CYP3A5 の発現には多型性が認められており、約 20~30%の成人に発現していることが報告されている。CYP3A4 及び CYP3A5 の基質特異性は類似しており、その酵素活性は CYP3A 活性として示されることが多い。ヒト CYP3A 活性は非常に大きな個体間のバラツキが示され、その差は 40 倍から 100 倍であると報告されている。この大きな個体間変動は薬物治療の実施において重要な問題を含んでいる。すなわち、CYP3A の基質となる薬物が高い薬物代謝能のために十分な血中濃度に達しない場合や低代謝能のために薬物中毒や副作用を引き起こす要因となる。また、CYP3A 基質の薬物同士による薬物間相互作用や薬物等による酵素誘導もしくは酵素阻害も個体間変動の要因が加わることで临床上重大な結果を引き起こすことが懸念されている。この個体間変動の原因は CYP3A4 および CYP3A5 の遺伝子多型だけでは説明できず、その詳細は不明である。薬物選択及び薬用量の設定を適正 (安全及び有効) に行うためには、CYP3A 活性を正しく評価することが非常に重要となる。そこで、CYP3A4 および 5 の発現調節因子タンパクである PXR の SNPs 解析とその CYP3A 活性指標である尿中 6 β -hydroxycortisol/ cortisol について調べた。

【方法】

同意の得られた日本人学生より尿および口腔内細胞のゲノム DNA を用いた。なお、対象者は、薬の服用、年齢差、飲酒、喫煙、疾病の要因を含んでいない者とした。CYP3A 活性指標は、基質となる内因性物質 cortisol とその代謝物である 6 β -hydroxycortisol の尿中排泄量の比 (6 β -OHC/Cortisol) から評価した。ゲノム DNA は、口腔内細胞より抽出し、各前後 260bps インترون領域を含んだエクソン領域を PCR にて増幅し、ダイレクトシーケンシング法にて解析した。

【結果及び考察】

CYP3A 活性は、正規分布を示し、高活性で 2.2、低活性で -1.1、poor metabolizer (PM) が 3.2% 存在した。PM 群は、いずれも女性群に認められなかった。CYP3A4 の SNPs は CYP3A4*18 のみが 2% 確認され、CYP3A5 では、CYP3A5*3 が 84.3% 確認された。CYP3A4*18, 3A5*3 の結果とステロイド代謝比との相関係数は、0.53 であり、関係は認められなかった。PXR 遺伝子の SNPs 解析は Exon 1a・1b~9 までの 9 つのエクソンを調べた結果、3 種類の SNPs、即ち Exon 1a (A→C) が全体に点在し、Intron 6 (C→G) が高活性群すべてに確認された。また、Exon 9 (A→C) が全員の SNPs が検出された。Intron 6 の SNPs についてはエクソン部分に近く、スプライシング異常による酵素タンパク質の欠損等を招く可能性がある。Exon 1a, Exon 9 (テイラー) の SNPs をルシフェラーゼアッセイで調べた結果、対象とほとんど変わりなく、影響はないと推察された。しかし、Intron とテイラーの相互作用によりサイレントイントロンが報告されている。サイレントイントロンの活性測定方法が確立されておらず、今後の測定技術に期待する。