

30【P2】 I -455

UGT1A1 遺伝子多型の人種差

○黒瀬 光一¹, 頭金 正博¹, 長谷川 隆一¹, 佐伯 真弓¹, 斎藤 嘉朗¹, 越前 宏俊², 家入 一郎³, 千葉 寛¹, 鹿庭 なほ子¹(¹国立衛研,²明治薬大,³鳥取大病院薬,⁴千葉大薬)

【目的】 薬物代謝酵素の遺伝子多型の種類及び頻度には人種差が存在することが知られており、これは薬物動態、ひいては薬効や安全性に関する人種差を生じさせる要因のひとつと考えられている。従って、薬物代謝酵素やトランスポーターを予め同定し、その人種差を予測することは、現代のグローバルな医薬品開発環境においては、非常に重要であると考えられる。我々は薬効・副作用発現の人種差に関わる基礎データを蓄積することを目的に、今回、UGT1A1 の遺伝子多型の白人、黒人及び日本人間の人種差について検討した。UGT1A1 は、多くの薬物及びその代謝物のグルクロン酸抱合を担う、第 II 相代謝酵素である。

【方法】 UGT1A1 遺伝子の 3 つの多型、*28(TA repeat), *27 (P229Q, 686C>A), *6 (G71R, 211G>A)を検出するため、白人、黒人、日本人各 150 人分の末梢血より抽出したゲノム DNA を鋳型にして、変異の見られる領域をそれぞれ PCR で増幅し、pyrosequencing 法によって、多型の検出を行った。

【結果及び考察】 TA の反復数に応じて 4 種の多型が知られている UGT1A1*28 に関しては、黒人種が最も多様性に富んでいた。多型の比率は 3 人種でそれぞれ異なり、特に日本人では約 9 割が野生型であった。UGT1A1*27 (P229Q) においては、どの人種も殆ど変異型が検出されなかったが、既報とは異なる変異 (P229L) が黒人種で今回新たに見つかった。UGT1A1*6 に関しては、日本人における変異型のアレル頻度は約 16%であったが、白人種及び黒人種では変異型が殆ど観測されず、発現頻度に著しい人種差が観測された。これらのことから UGT1A1 遺伝子多型頻度の人種差が、UGT1A1 の関与する薬物動態の平均像の人種差に反映され得ることが示唆された。