

30【P2】 I -456

日本人における CYP3A4 の遺伝子多型及びハプロタイプ解析と CYP3A5 ハプロタイプとの連鎖

○斎藤 嘉朗¹, 福島(上坂) 浩実¹, 駒村 和雄², 北風 政史², 中島 敏治³, 斎藤 博久³, 後藤 雄一⁴, 木村 英雄⁴, 田村 友秀⁵, 南 博信⁵, 吉田 輝彦⁵, 西條 長宏⁵, 鎌谷 直之⁶, 小澤 正吾¹, 澤田 純一¹(¹国立衛研,²国立循環器病セ,³国立成育医療セ,⁴国立精神・神経セ,⁵国立がんセ,⁶東京女子医大)

【目的】CYP3A4 は種々の医薬品の代謝に関与している重要な代謝酵素であるが、その活性には個人差のあることが知られている。その一因として考えられる遺伝子多型の解析を行い、さらにハプロタイプ解析を行った。

【方法】日本人患者 416 人由来のゲノム DNA を用いて、*CYP3A4* 遺伝子のエンハンサー及びプロモーター領域、各エクソンとその周辺のイントロン部分につき、シーケンシングにより遺伝子多型解析を行った。ハプロタイプ推定は EM アルゴリズムに基づく LDSUPPORT ソフトウェアにより行った。また昨年度の第 123 年会において発表した *CYP3A5* のハプロタイプ型との連鎖解析も併せて行った。

【結果および考察】*CYP3A4* において 17 種の新規を含む 24 種の遺伝子多型を見いだした。最も頻度の高い多型は、IVS10+12G>A (アリル頻度: 0.249) であった。また 4 種のアミノ酸置換を伴う多型 (554C>G, T185S, *16; 830_831insA, *6; 878T>C, L293P, *18; 1088C>T, T363M, *11) も併せて見だし、そのアリル頻度はそれぞれ 0.014, 0.001, 0.028, 0.002 であった。エンハンサーおよびプロモーター領域における既知の PXR/CAR 結合部位および HNF-4α 結合部位には、多型は見いだされなかった。次に見いだした多型情報を用いてハプロタイプ解析を行い、16 種を決定し、9 種を推定した。さらに 184 人分の情報を用いて *CYP3A4* と *CYP3A5* のハプロタイプの連鎖につき解析を行い、*CYP3A4* の IVS10+12G>A を含むハプロタイプ(*CYP3A4**1G, *CYP3A4**16B 等)と *CYP3A5**1 が、逆に *CYP3A4* の IVS10+12G>A を含まないハプロタイプ(*CYP3A4**1A 等)と *CYP3A5**3(IVS3-237A>G)が連鎖していることを見いだした。本結果は日本人における *CYP3A4* および *CYP3A5* の遺伝子型決定及びその活性への影響推定に基礎的な情報を提供するものと考えらる。