

## 28S-am06

抗結核薬の副作用と *MafK* 遺伝子多型との相関解析

○稲嶺 達夫<sup>1</sup>, 飯尾 直美<sup>1</sup>, 田原 尚子<sup>1</sup>, 樋口 則英<sup>1</sup>, 小林 奨<sup>1</sup>, 塚元 和弘<sup>1</sup> (長崎大院医歯薬)

【背景・目的】高齢者の結核の再燃や AIDS 患者への感染, 多剤耐性結核菌の出現などが深刻な問題となっている。6 ヶ月以上も抗結核薬の多剤併用が行われるため治療の妨害要因となる肝障害等の副作用を防ぐことは結核治療において重要である。一方, 抗結核薬の副作用の発現に個人差を認め, この個人差の要因は主に宿主側にあるとされている。したがって, 副作用にかかわる宿主側の要因を明らかにするために, 候補遺伝子アプローチ法を用いた症例-対照研究による相関解析を行った。近年, 抗結核薬誘発肝障害の発生に活性酸素種(ROS)の関与が示唆されていることから, 抗酸化ストレス機構に関連する *MafK* 遺伝子を候補遺伝子とした。

【対象と実験方法】長崎大学医学部・歯学部附属病院とその関連病院にて肺結核としてイソニアジドとリファンピシンを含む抗結核薬の治療を受けた患者 100 人を対象とした。患者を副作用(肝障害・皮疹・好酸球増多症など)発現群と非発現群に分けた。*MafK* 遺伝子内の 3 個の一塩基多型(SNPs)を direct DNA sequencing 法で検出した。そして, この 3 つの SNPs より構成される 3 種類の haplotypes と 6 種類の diplotypes の出現頻度を両群間で有意差検定した。当研究については長崎大学ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会の承認を得ている。

【結果・考察】現在論文投稿中のため詳細なデータを現時点で示すことはできないが, 多変量解析の結果, *MafK* 遺伝子のある diplotype をもつ患者において肝障害の発現が有意に高かった( $P = 0.039$ , odds ratio = 3.031)。*MafK* 遺伝子は抗結核薬誘発肝障害の感受性遺伝子であり, 高リスク群を検出する biomarker として遺伝子診断へ応用できるかもしれない。