

27M-am01

CYP7A1 遺伝子は原発性胆汁性肝硬変の重症化感受性遺伝子である

○比嘉 辰伍¹, 稲嶺 達夫¹, 飯尾 直美¹, 野口 扶美枝¹, 河内 歩美¹,
近藤 新二¹, 中村 稔², 石橋 大海², 大曲 勝久³, 塚元 和弘¹(¹長崎大院・医歯
薬学総合研究科, ²長崎医療センター, ³長崎県立大学)

【目的】原発性胆汁性肝硬変 (primary biliary cirrhosis : PBC) は自己免疫性肝疾患であり、発症や進行に遺伝因子の関与が示唆されている。本研究では胆汁酸合成の律速酵素である cholesterol 7 alpha-hydroxylase (*CYP7A1*) に着目し、その遺伝子多型と PBC 重症度との相関解析を行うことで、*CYP7A1* が PBC 重症化感受性遺伝子であるかを検証した。

【方法】PBC 患者 149 名を組織学的な病期分類と臨床所見に基づいた 3 つの臨床ステージ (I/II/III 期) を、PBC の重症度や予後の観点から non-jaundice 群 (I + II 期) と jaundice 群 (III 期) の 2 つに再分類した。*CYP7A1* 遺伝子内に存在する single nucleotide polymorphisms (SNPs) の中から 5 つを tag SNPs とし、PCR-direct DNA sequencing 法や PCR-restriction fragment length polymorphism 法により多型解析を行った。有意差のあった 2 つの SNPs を組み合わせて haplotype を構築した。Non-jaundice 群と jaundice 群間で各多型の出現頻度の有意差検定 (カイ二乗法、ロジスティック回帰分析) を行った。

【結果】Genotype 解析で有意差を認めた 2 つの SNPs を組み合わせた haplotype 解析の結果、haplotype 3 や haplotype 1/haplotype 3 をもつ患者は jaundice 群で有意に多かった (前者が $P=0.0152$, OR = 3.348 で、後者が $P=0.00403$, OR = 8.370)。

【考察】*CYP7A1* は PBC の重症化感受性遺伝子である可能性が示唆された。*CYP7A1* の haplotype 3 や haplotype 1/haplotype 3 をもつ患者では *CYP7A1* の機能が亢進し、胆汁酸の合成が促進されることで、肝細胞内で胆汁酸が蓄積して重症化することが示唆された。また、重症化しやすいハイリスク患者群を検出できる genetic biomarker として遺伝子診断へ応用できるかもしれない。