

*SOD2* 遺伝子は抗結核薬による肝障害感受性遺伝子である

○吉田 真里子<sup>1</sup>, 藤江 祥子<sup>1</sup>, 馬渡 力<sup>1</sup>, 樋口 則英<sup>2</sup>, 近藤 新二<sup>1</sup>, 塚元 和弘<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>長崎大院・医歯薬学総合研究科, <sup>2</sup>長崎大学医学部・歯学部附属病院)

【背景】結核治療において主要な妨害要因は肝障害等の副作用である。この出現には個人差が認められ、宿主側の要因が主に影響している。本研究では抗結核薬イソニアジドの代謝経路において発生した活性酸素種を抑制する抗酸化酵素である superoxide dismutase (*SOD*)に着目し、その遺伝子多型と副作用である肝障害の発症との相関解析を行うことで、*SOD* 遺伝子が抗結核薬による副作用感受性遺伝子であるか、またこの遺伝子多型が副作用出現を予測できる biomarker となりえるかを検証した。

【方法】抗結核薬治療を受けた肺結核患者 100 名を肝障害発現群と非発現群に分けた。International HapMap データベースより *SOD1/SOD2/SOD3* の 3 つ遺伝子内に存在する一塩基多型(SNP)から 5 つの tag SNP を選出した。PCR-制限酵素断片長多型法と PCR-直接塩基配列決定法で多型を検出し、肝障害発現群と非発現群間で各多型の出現頻度を有意差検定した。

【結果】*SOD2* の allele 解析で有意差を認めた。つまり、この SNP で G allele をもつ患者は A allele をもつ患者と比べて有意に肝障害を起こしやすいことがわかった ( $P = 0.036$ , odds ratio = 2.348)。

【考察】*SOD2* が抗結核薬による肝障害感受性遺伝子である可能性が示唆された。G allele をもつ患者では、肝細胞内のミトコンドリアでアポトーシスを抑制している *SOD2* の機能が低下し、肝細胞のアポトーシスが促進されることで肝障害に陥りやすいと推察される。今後、他の遺伝子多型と組み合わせて副作用発現を予測できる biomarker として遺伝子診断へ応用できるかもしれない。