30O-am01S

P450 3A4 タンパク発現量および薬物代謝酵素活性におよぼす *CYP3A4*22* 遺伝子多型の影響

○大久保　真穂[1], 村山　典恵[1], 清水　万紀子[1], 山崎　浩史[1]([1]昭和薬大)

【目的】肝薬物代謝酵素チトクロム P450 3A4 (CYP3A4)の薬物代謝酵素活性には 10-100 倍の個人差が存在しており、その要因の一つに遺伝子多型の影響が考えられる。近年同定された *CYP3A4* イントロン 6 C>T (*CYP3A4*22*) ではスタチン系薬剤および免疫抑制剤の感受性から代謝酵素活性の低下が報告されているが、詳細は不明である。そこで本研究では *CYP3A4*22* 変異による CYP3A4 タンパク発現および代謝酵素活性への影響について調べることを目的とした。
【方法】白人および日本人肝より抽出したゲノム DNA について、定量 PCR 法を用いた *CYP3A4*22* 多型解析を行った。遺伝子判定を行った個別白人肝ミクロゾームを用いて、高速液体クロマトグラフ法による CYP3A の指標基質に対する薬物代謝酵素活性測定およびウエスタンブロット法による CYP3A タンパク発現量測定を行った。
【結果および考察】*CYP3A4*22* アリル頻度は白人で 6.1% (5/82) であったのに対し、日本人では 1.0%未満 (0/106) であり、人種差が認められた。一方、遺伝子型既知の個別肝ミクロゾームのデキストロメトルファン *N*-脱メチル化、テストステロン 6β-水酸化およびミダゾラム 1'-水酸化酵素活性はいずれも *CYP3A4*1/*1* に比べて *CYP3A4*1/*22* で有意に低値を示した ($p<0.05$)。さらに CYP3A タンパク発現量も同様に、*CYP3A4*22* 変異を有する場合に有意に低値を示した ($p<0.05$)。したがって *CYP3A4*22* 変異は CYP3A4 タンパク発現量を低下させることにより、CYP3A4 による薬物代謝酵素活性の低下を引き起こすことが推察された。以上の結果から、*CYP3A4*22* 変異は特に白人において CYP3A 活性の個人差の要因となり得ることが示唆された。