

27S-am02S

外科的切除肝における glutathione S-transferase の遺伝子多型と酵素活性の個人差
○藤宮 龍祥¹, 小林 靖奈¹, 青木 武士², 神山 紀子¹, 大林 真幸¹, 村上 雅彦², 山元 俊憲¹
(¹昭和大薬 薬物療法学講座 臨床薬学部門, ²昭和大医 外科学講座 消化器一般外科学部門)

【目的】薬物代謝第Ⅱ相抱合系酵素 glutathione S-transferase (GST) には 8 つの分子種が知られており、多岐に亘る医薬品の解毒に関与する。しかし、ヒト肝臓の主要な GST 分子種のうち、どの遺伝子多型が GST 活性の個人差に影響するか不明である。本研究では、GST の遺伝子多型、*mRNA* 発現量および酵素活性を解析し、GST 活性の個人差の要因を検討した。【方法】同意を得た日本人肝がん患者の外科的切除肝(非がん部位)より、genomic DNA、total RNA、cytosol 画分を抽出した。遺伝子多型は *GSTM1* と *GSTT1* の欠損型を multiplex PCR 法、他は direct sequence 法で解析した。*mRNA* 発現量は real-time PCR 法で解析した。GST 活性は *GSTM1*、*GSTP1*、*GSTA1* の共通基質 CDNB を用いた比色定量法 (340 nm) で測定した。【結果】肝がん患者 18 名で *GSTM1* 欠損型を 14 名 (77.8%)、*GSTT1* 欠損型を 6 名 (33.3%)、*GSTP1**A/*B を 7 名 (38.9%)、*GSTA1* *A/*B を 4 名 (22.2%) 認めた。*mRNA* 発現は *GSTM1* と *GSTT1* の欠損型で消失していた。GST 活性は測定可能な 12 名のうち、*GSTM1* 欠損型 (10 名) では低い傾向であった。【考察】*GSTM1* 欠損型では *mRNA* 発現が消失し、GST 活性が低下していた。他の遺伝子多型では *mRNA* 発現、GST 活性との関係は示せなかった。*GSTM1* 欠損型では GST 活性は低いと報告されており、本研究結果と一致した。一方、*GSTP1**B、*GSTA1**B でも GST 活性は低いと報告されているが、本研究では確認できなかった。以上より、主要な GST 遺伝子多型のうち、主に *GSTM1* 欠損型が GST 活性の個人差に影響すると推察する。今後、GST 活性をより詳細に検討する。