

ATP8B1 多型は原発性胆汁性肝硬変患者の UDCA 治療応答性に関与する
○後藤 奈津海¹, 鶴池 美希¹, 谷口 隼輔¹, 稲嶺 達夫¹, 近藤 新二¹, 中村 稔², 塚元 和弘¹
(¹長崎大院医歯薬, ²国立病院機構長崎医療センター)

【目的】原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)は緩徐に進行する慢性の胆汁うっ滞性肝疾患で、その病態進行に個人差が存在する。一部の PBC 患者は UDCA 治療に非応答性を示し、病態が進行して肝硬変や肝不全に至る。本研究では、肝細胞の胆管側膜に局在して脂質二重膜の外層から内層へのフリッパーゼとして機能する *ATP8B1* に着目し、同遺伝子多型が PBC の第一選択薬である UDCA の治療効果に寄与するかを症例-対照研究で検証した。

【方法】国立病院機構肝臓病研究グループの PBC コホート研究に登録された患者 377 名を対象とした。*ATP8B1* 遺伝子とその上流 2 kb 内に存在する single nucleotide polymorphisms (SNPs) の中から 13 個の tag SNPs を選出して多型解析を行った。PBC 患者を UDCA 治療効果 (検査値の改善) の有無で応答群と非応答群に分類し、両群間で各 tag SNP の出現頻度の有意差検定を行った。有意差を認めた SNP の前後 30 bp の塩基対を組み込んだ plasmid を作製し、dual luciferase reporter assay により転写活性能を調べた。

【結果】*ATP8B1* の rs17832364 (C/T)と rs2663849 (A/G)において治療効果と有意に相関した (それぞれ $P = 0.046$ と $P = 0.015$)。また、rs2663849 (A/G)で、A allele を持つと転写活性化能が G allele と比べて有意に低くなった ($P = 0.0004$)。

【考察】*ATP8B1* の promoter 領域近辺に存在する rs2663849 で A allele を持つ患者では、同 SNP に結合して *ATP8B1* の転写を促進する転写因子や転写補助因子の転写活性能が低下するために、*ATP8B1* の発現量が減少し、ひいては機能が減弱して UDCA の治療効果が低下すると推察された。同部位は UDCA 治療非応答性を克服する治療薬の標的部位になるかもしれない。