

馬渡 力 論文内容の要旨

主 論 文

A Combination Polymorphism of the Glutathione Synthesis Genes Can Be a Predictive Biomarker for Anti-Tuberculosis Drug-Induced Hepatotoxicity in Japanese Patients with Pulmonary Tuberculosis

(グルタチオン合成関連遺伝子の多型の組み合わせは日本人肺結核患者における抗結核薬誘発性肝障害の予測バイオマーカーとなり得る)

馬渡 力、吉田恵莉、樋口則英、佐藤加代子、稲嶺達夫、近藤新二、
福島喜代康、須山尚史、迎 寛、河野 茂、塚元和弘

Journal of Lung Diseases & Treatment 2:105, 2016

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：塚元和弘教授)

【緒言】

結核は再興感染症の一つであり、特に発展途上国(アジアとアフリカ)においてその拡がりを見せている。結核治療において、AIDSの合併、多剤耐性結核菌の増加、抗結核薬による副作用出現および効果的なワクチンのないことが深刻な問題となっている。特に主な治療妨害要因となっているのが抗結核薬誘発肝障害(ATDH)であり、その出現には個人差が認められる。現在までの研究で、肝障害の臨床的危険因子として、高齢者、女性、低栄養、アルコール飲酒、慢性肝炎およびAIDSが報告されている。また、肝障害を起こしやすい遺伝因子として、肝臓の代謝酵素や解毒酵素、HLA、トランスポーター、抗酸化酵素等が報告されている。

以前、我々は抗酸化酵素の発現機序(促進系と抑制系)に関連する遺伝子がATDHに強く相関することを報告した。今回は、抗結核薬の代謝過程で生じた活性酸素種を除去する別の機序として、グルタチオン(GSH)合成経路に関連する遺伝子に着目した。GSH合成の第一段階に関連するグルタチオン-S-システインリガーゼ(GCL)の2つのサブユニット(GCLCとGCLM)と第二段階に関連するグルタチオン合成酵素(GSS)の計3つの遺伝子を候補遺伝子として症例-対照研究による相関解析を行い、これらの遺伝子が、(1) ATDH感受性遺伝子であるか、(2) ATDHを起こしやすい肺結核患者を検出するためのバイオマーカーとなるかを検証した。

【対象と方法】

イソニアジドとリファンピシンを含む抗結核薬の治療を受けた日本人肺結核患者100名を対象とし、治療期間中の肝障害出現の有無により肝障害発現群と非発現群に分けた。本研究は長崎大学ヒト・ゲノム遺伝子解析研究倫理審査委員会より承認を得ている。International HapMap Databaseからminor allele frequencyが0.2以上のSNPsを選出し、Haploview 4.1 ソフトウェアを用いて、グルタチオン合成経路に関連する3つの候補遺伝子 (*GCLC*/*GCLM*/*GSS*) から17のtag SNPsを選出した。PCR-RFLP法またはPCR-direct sequencing法を用いて遺伝子型を決定した。

3つの遺伝モデルを用いて統計解析を行った。ATDHと相関を認めた遺伝子多型について多変量解析を行い、独立してATDHに寄与していることを確認した。最後に、相関した遺伝子多型を組み合わせるバイオマーカーとして遺伝子診断に用い、感度や特異度を算出してバイオマーカーとしての有用性を検証した。

【結果】

患者の臨床所見と治療前の臨床検査値について肝障害出現群と非出現群間で有意差はなかった。*GCLC*のrs553822でC/C genotypeを持つ患者は約7.5倍、rs670548でT/CあるいはC/C genotypeを持つ患者は約4.3倍ATDHを起こしやすかった(それぞれ $P = 0.019$ と $P = 0.005$)。同様に、*GCLM*のrs2301022でG/AあるいはA/A genotypeを持つ患者は約3.0倍、rs12140446でA/TあるいはT/T genotypeを持つ患者は約5.4倍ATDHを起こしやすかった(それぞれ $P = 0.034$ と $P = 0.019$)。

多変量解析の結果、相関した4つの遺伝子多型のうち、*GCLC*のrs553822のC/C genotypeと*GCLM*のrs12140446 SNPのA/TまたはT/T genotypeはお互いに独立してATDHの出現に寄与していた。この独立因子をバイオマーカーに用いて遺伝子診断を行った結果、両遺伝子多型を持つ患者は約11.4倍ATDHを起こしやすかった($P = 0.0091$)。この検査の感度は22.2%、特異度は97.6%、陽性的中率は66.7%、陰性的中率は85.1%であった。

【考察】

*GCLC*と*GCLM*の遺伝子多型はお互いに独立して抗結核薬による肝障害の出現に関連していたことから、両遺伝子は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。また、これらの遺伝子多型をバイオマーカーとして用いた遺伝子診断では高い特異度と陰性的中率を示したことから、これらのバイオマーカーを有しない患者には比較的安全に抗結核薬による治療が継続できる可能性も示唆された。

本研究の対象患者数は比較的少なく、今回相関を示した遺伝子多型の機能解析を行っていないため、今後更なる研究が必要であるが、今回の結果は結核治療における個別化治療へ応用できるかもしれない。