

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007~2010

課題番号：19791085

研究課題名 (和文) プロポフォールの代謝における遺伝子多型の影響

研究課題名 (英文) The effect of genetic polymorphism on metabolism of propofol

研究代表者

時永 泰行 (TOKINAGA YASUYUKI)

和歌山県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：60438281

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・麻酔・蘇生学

キーワード：遺伝子多型、プロポフォール、遺伝子頻度、SNP、薬物代謝

1. 研究計画の概要

国際ヒトゲノムプロジェクトが完了し、近年ではその応用として、SNPs (Single Nucleotide polymorphisms) のデータが蓄積されてきている。一方、Propofol は現在、頻用されている静脈麻酔薬であり、その context half time が短いという特性から、3コンパートメントモデルを用いて血中濃度を予測し、持続投与を行っている薬剤である。Propofol は主にグルクロン酸抱合により代謝され、その代謝には UDP-Glucuronosyltransferase 1A9 (UGT1A9) が関与している。In vitro において、ヒト肝ミクロソーム分画から得た UGT1A9 の発現量、および、UGT1A9 による Propofol を基質とした代謝活性が、UGT1A9 遺伝子の転写調節領域のいくつかの SNPs に応じて、野生型と比べて増加することが示されている。今回、我々は、UGT1A9 遺伝子の SNPs が、in vivo においても、Propofol の代謝に影響をおよぼし、ヒト血中 Propofol 濃度の予測因子となるという仮説をたてた。本研究により、UGT1A9 遺伝子の SNPs と、血中 Propofol 濃度との関連性を明らかにすることを目的とする。

2. 研究の進捗状況

本研究により、UGT1A9 遺伝子の SNPs と、血中 Propofol 濃度との関連性を明らかにすることを目的とし、以下の研究を行った。

(1) 日本人における allele 頻度の検討

和歌山県立医科大学倫理委員会の承認のもとで、UGT1A9 遺伝子のプロモーター領域の 4 カ所の SNPs (UGT1A9-T275A、C665T、T1887G、

C2152T) について、日本人における allele 頻度を検討するために 50 人のボランティアから血液を採取し、DNA を調製した。調製した DNA サンプルより melting curve 法にもとづき遺伝子多型のタイピングを行った。結果として 50 人のサンプルすべてが野生型であった。

(2) Propofol 血中濃度と UGT1A9 遺伝子多型との関連性の検討

研究の説明をし、同意を得た患者に対して、鎮静薬として Propofol を用いた麻酔を行い、Propofol 投与中止直前、Propofol の血中濃度が定常状態となっている時点で 1 度目の採血を行う (5 ml)。Propofol 投与中止から 5 分後に 2 度目の採血を行う (3 ml)。血液試料をもとに SNP タイピングを行い、野生型、SNP に分類する。Plummer らの方法に基づき、それぞれの血液試料において、Propofol を HPLC で分離し、蛍光光度法で Propofol 濃度を測定する。得られたデータをもとに SNPs と Propofol の代謝に相関性があるか否かを検討する。

3. 現在までの達成度

<区分> やや遅れている。
検討した 50 人のサンプルすべてが野生型であった。欧米人と allele 頻度が極端に異なる多型を対象としている可能性があり、従って variant type との比較が困難である。

4. 今後の研究の推進方策

サンプル数を増やし、引き続き UGT1A9 遺伝子の SNPs の頻度を明らかにし、さらに血中 Propofol 濃度との関連性を明らかにする。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

なし