

機関番号：17102
 研究種目：基盤研究（B）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20390048
 研究課題名（和文） 薬物動態関連遺伝子に見るコピー数多型（CNV）のヒト生体中における意義解明
 研究課題名（英文） Investigation of clinical impacts of CNV in the pharmacokinetic-related genes
 研究代表者
 家入 一郎（IEIRI ICHIRO）
 九州大学・大学院薬学研究院・教授
 研究者番号：60253473

研究成果の概要（和文）：新規に calibrator vector を用いた絶対的コピー数多型の迅速な解析法を確立すると同時に、健常成人及び非小細胞肺癌検体を用いて PK/PD 関連遺伝子の CNV 解析を行い、その有用性を検証した。Real-time PCR 法を用いるために、プライマー・プローブの設計に留意が必要なものの、迅速かつ簡便に多検体を処理できる点、また絶対的コピー数を求めることができる点で、特に臨床に即した CNV 解析法として有用であると考えられる。健常成人及び非小細胞肺癌検体における CNV 解析では、薬物動態・薬力学関連遺伝子の一部に新規の CNV が見られ、その様態について詳細に検討した。機能変化をもたらす新規変異を特定したが、CNV の臨床的意義に関してはさらなる検討が必要である。

研究成果の概要（英文）：We developed a new method for the analysis of CNV, and analyzed of CNV in PK/PD-related genes in healthy volunteers and NSCLC patients. The new method, using real-time PCR and calibrator vector, was high-throughput to determine the absolute copy number, and it was expected to suit for the clinical diagnosis. But, it is necessary to take account of the localization of target sequence of primer and probes. We detected some new CNV in PK/PD related genes. As the result of the analysis in detail, some may change the function of the gene. The clinical impacts of CNV should be cleared by further investigations.

交付決定額

（金額単位：円）

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|------------|-----------|------------|
| 2008年度 | 8,200,000 | 2,460,000 | 10,660,000 |
| 2009年度 | 4,300,000 | 1,290,000 | 5,590,000 |
| 2010年度 | 2,400,000 | 720,000 | 3,120,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 14,900,000 | 4,470,000 | 19,370,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：薬物動態、遺伝子、コピー数多型、CNV、薬剤反応性

1. 研究開始当初の背景

ヒトは両親由来のアリルを1つずつ受け継ぐため、通常、遺伝子の数；コピー数は2であるとされている。コピー数の異常はダウン症などの希少疾患や、癌原遺伝子の増幅・癌抑制遺伝子の欠失など、発がんとの関連が示

されてきたが、稀な現象と考えられており、個体差を考える上では注目されてこなかった。しかし近年、4民族、270名の健常人におけるヒトCNVマップが作成された結果、かなり広いゲノム領域において、1 kbp以上のDNA配列が重複、あるいは欠失することが明

らかとなった。これはコピー数が様々な値を取り得ることを示し、このような変異は Copy Number Variation (CNV) と呼ばれる。CNV が起こり得る領域は、およそ 1500 カ所、ヒトゲノムの約 12% を占め、約 3000 個の遺伝子が含まれていると推定されている。従って、CNV は健常人においても遺伝子機能の個人差を生み出している可能性がある。

臨床上用いられる医薬品は、その体内動態の個人差が薬効や副作用の個人差の要因となっている。これには、様々な薬物代謝酵素やトランスポーターが関与しているため、CNV を含めた遺伝子多型の探索と機能への影響の検討が、医薬品の適正使用のために重要である。薬物代謝酵素である Cytochrome P450 (CYP) 遺伝子や、その他抱合酵素遺伝子においても CNV は観察され、これらに生じる CNV は基質薬剤の薬物動態に関与する。また、受容体などの作用部位の遺伝子の多型も、薬効に影響を与えるため、考慮する必要がある。

CYP2D6 は、特定の薬剤による誘導を受けず、遺伝子型と表現型が明確に相関する。そのため遺伝子多型解析によるオーダーメイド医療の可能性が示唆される代表的な薬物代謝酵素である。CYP2D6 遺伝子多型の特徴として CNV がある。日本人を含むアジア人では、CYP2D6 *36-**10* という異なる遺伝子型が連係することによるコピー数の増加が高い頻度で認められる。また、CYP2D6 には欠損型 (**5*) も知られる。従来、これらの CNV は long template PCR によって同定されてきたが、効率が悪いため実用性に問題があった。**10* と **36* は、共に CYP2D6 100C>T の変異を持ち、**36* では exon 9 が CYP2D7 の配列に置換して機能を欠損し、表現型は PM となる。しかし、100C>T の診断法である PCR-RFLP 法では、診断された T アリルが **10* 単独と **36-**10** のいずれに由来するか鑑別できなかった。

CNV 解析には様々な方法があり、CNV の状態が既知の遺伝子をターゲットとした long template PCR や、染色体レベルでの CNV を網羅的に解析するマイクロアレイの他、FISH 法、サザンブロッティング法、MLPA 法などが挙げられる。迅速性や利便性ではマイクロアレイが理想的で、技術の向上により、ほぼ各遺伝子レベルでの解析が可能となり、CNV 解析法の主流となっている。しかし高い技術力やコストが必要であり、網羅的に得られる膨大なデータ処理などの問題もある。その他の方法にも簡便性や、コスト面、技術面で問題があった。

そこで今回は簡便性、定量性に優れた real-time PCR 法を用い検討することとした。Real-time PCR 法を用いて正確なコピー数を測定する場合、コピー数が既知である検体を calibrator として用いる必要があるが、あら

かじめ別の方法でコピー数を同定しなければならず、不便であった。そこでコピー数として 2 を表す既知の数の DNA 領域を挿入した calibrator vector を作製し、これで代替することで、正確なコピー数の測定ができるかを初めて試みることにした。

本邦の肺癌による死亡者数は年々増加し、男性では悪性腫瘍死の第 1 位、女性においても第 2 位である。肺癌の約 75% は非小細胞癌 (NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer) であり、組織型により扁平上皮癌、腺癌、大細胞癌に分類される。早期では外科手術による摘出、術後化学療法を併用することにより生存率は比較的向上している。一方、切除不能例については化学療法・放射線治療が行われているが、予後不良であるうえ、遠隔転移を起ししやすい。このため、肺癌に関する治療のさらなる改善が期待されている。

一般に、癌細胞では様々な染色体異常が生じ、構造異常に伴い、この領域に含まれる遺伝子の数も変化する。特に固形癌の発癌や進行には癌原遺伝子・癌抑制遺伝子の異常が関係し、治療の標的として、また発癌リスクや予後の予測マーカーとしての可能性が示唆される。また、抗癌剤の pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) 関連遺伝子の構造・機能異常が、治療効果や副作用に影響するという報告もある。

以上のことから、癌におけるコピー数変異が抗癌剤の感受性と関係することが予想されるものの、抗癌剤の PK/PD 関連遺伝子を標的とした CNV 解析は少ない。また癌細胞系列での報告が多く、臨床検体を用いた解析は少ない。このように、CNV 解析の遺伝子多型診断法としての有用性や、表現型との相関についてはまだ検証段階である。

2. 研究の目的

本検討では以下の 4 つを目的とした。

- ① calibrator を人工の vector で代替可能であるかを検討し、その測定精度を検証した。また、実際の薬物動態との相関を検証するため、健常成人ボランティアによる臨床試験を行った。
- ② PK/PD 関連遺伝子について CNV の存在を明らかとするため、網羅的に CNV 解析を行った。
- ③ 非小細胞肺癌患者において、非小細胞肺癌に用いられる抗癌剤の PK/PD 関連遺伝子の CNV 解析を行った。
- ④ 新規 CNV が推定された遺伝子についてさらに広範囲な領域でコピー数に関する検討を加えた。

3. 研究の方法

①-1 calibrator vector の作成

TA クローニング用の vector に、RNase P

のプライマー・プローブ結合部位を含む配列、*CYP2D6* (intron 6, exon 9) の各プライマー・プローブ結合部位を含む配列をそれぞれ導入した。

次に、各 vector を制限酵素で処理し、ライゲーションすることで *RNase P*: *CYP2D6* = 1:1 とした vector を得た。*RNase P* はいずれの細胞においてもコピー数が 2 とされる内標準遺伝子であり、この vector は *CYP2D6* のコピー数として 2 を表す。

①-2 calibrator vector を用いた新規 CNV 解析法の確立

新規 CNV 解析法として、ゲノム DNA を鋳型とした Real-time PCR を用いた。測定は *CYP2D6* 遺伝子の intron 6 と exon 9 にプライマー・プローブの標的配列を設定した。intron 6 は pseudo gene との相同性が低く、高頻度の変異もなく、かつ欠失型である *5 を除く全ての遺伝子型に存在する。exon 9 は *36 において *CYP2D7* 遺伝子のものと置換する。このため両箇所のコピー数を定量し、intron 6 が exon 9 より大きくなった分は、*36 のコピー数とみなせる。これらは従来法における long template PCR の全てを 2 回の Real-time PCR で代替し、非常に簡便である。

日本人健常成人検体について、内標準遺伝子 (*RNase P*) の Ct 値と、標的遺伝子 (*CYP2D6*) の Ct 値より Δ Ct を算出した。また、先に作成した calibrator vector についても同様に Δ Ct を算出し、その差、すなわち $\Delta\Delta$ Ct による CNV 解析が行えるか検証した。

①-3 新規 CNV 解析法の精度の検証

日本人健常成人 84 検体について、*CYP2D6* 遺伝子型の詳細な同定を行った。long template PCR、及び 100C>T の各遺伝子多型解析を用いた従来法と、代替 calibrator vector を用いた $\Delta\Delta$ Ct 法による新規 CNV 解析、及び 100C>T の各遺伝子多型解析を用いた新解析法の結果を比較し、結果の検証と、新規 CNV 解析法の有用性の評価を行った。

①-4 CYP2D6 機能における CNV 及び *36-*10 の影響

日本人健常成人男性を対象に、*CYP2D6* の代謝能と新解析法による *CYP2D6* 遺伝子多型解析結果との関連を検討する臨床試験を行った。*CYP2D6* 機能評価のプローブ薬に Dextromethorphan (DEX) を使い、代謝率 (MR) を *CYP2D6* 機能とみなした。*CYP2D6* 遺伝子多型解析は、①-3 の新解析法を用いた。

② 健常日本人成人における PK/PD 関連遺伝子の CNV スクリーニング

今回は CNV 領域に関するデータベース上に掲載されている遺伝子を中心に、31 種類の PK/PD 関連遺伝子において SYBR® Green I を用いた real-time PCR による CNV スクリーニングを行った。

解析を行う遺伝子の選択には、CNV 領域に関する web データベースを利用した。このデータベースには、マイクロアレイ法などで同定された CNV 領域が報告毎に示され、範囲や頻度、CNV 領域内に含まれる遺伝子等の情報を得ることができる。今回は代表的な PK/PD 関連遺伝子について、データベース上に掲載されていた遺伝子を中心にコピー数の解析を行った。相対検量線法を用いて表される相対量に関して、標的遺伝子の対 *RNase P* 遺伝子比を算出した。全検体の中央値をコピー数 = 2 とした時の各検体のコピー数をその相対比で算出した。なお *CES1* 遺伝子はその近傍に高い相同性を示す *CES4* 遺伝子を有するため、*CES1* 遺伝子配列と *CES4* 遺伝子配列の両方に結合するプライマーを作製し、全検体の中央値をコピー数 = 4 として解析した。

③-1 非小細胞肺癌検体における PK/PD 関連遺伝子の CNV スクリーニング

非小細胞肺癌の治療に用いられる抗癌剤の輸送・代謝に関与するとされる 16 種類の標的遺伝子について、②と同様に CNV 解析を行った。*ATP7A* は X 染色体上に存在し、通常コピー数は男性で 1、女性で 2 である。

③-2 非小細胞肺癌検体における CNV と mRNA 発現量との関連

得られたコピー数と mRNA 発現量との関連の検討を行った。

③-3 非小細胞肺癌検体における臨床病理学的背景因子とコピー数 / mRNA 発現量との関係

各標的遺伝子のコピー数と mRNA 相対発現量について、臨床病理学的背景因子との関連を検討した。性別、組織型、喫煙歴、TNM 分類、血管浸潤、リンパ管浸潤、腹膜浸潤、分化度を挙げ、これらの背景因子毎に群分けを行い、比較検討を行った。

④ 健常日本人検体における *ABCC2* 遺伝子のコピー数増加例に関する検討

ABCC2 遺伝子について 1 検体の相対コピー数が大きく増加し、*ABCC2* 遺伝子に関する CNV は今までに報告がないため、これに関して詳細に検討を行った。まず、遺伝子上の複数箇所にプライマーを設計してコピー数を算出し、遺伝子全領域でのコピー数の変化が起きているのかを確認した。

また遺伝子内部における一部の DNA 配列のコピー数が変化した場合、coding region 内の一部領域における重複で、この配列が *ABCC2* 遺伝子配列以外のゲノム上に単独で存在した場合は、遺伝子機能に影響を及ぼすとは考えにくい。また重複した配列が遺伝子内部に挿入された形で存在し、異常な転写など *ABCC2* 遺伝子機能に影響を及ぼしている可能性がある。これを確認するために、ゲノムウ

オーキング法を用いてコピー数が増加した境界付近のシーケンスを解説した。今回は、コピー数が1近く低下していた exon 27 から exon 32 にかけて検討を行った。

4. 研究成果

①-2 calibrator vector を用いた新規 CNV 解析法の確立

calibrator vector を段階的に希釈した検体の測定結果より、「 $\Delta\Delta Ct$ と各検体のモル濃度との相関関係をプロットした際、近似直線の傾きが ± 0.1 の範囲内であれば $\Delta\Delta Ct$ 法を使用できる」という基準に基づき、CYP2D6 intron 6 及び exon 9 の各プライマー・プローブと *RNase P* のプライマー・プローブについて、この相関関係のプロットを行った。その結果、いずれも近似曲線の傾きが ± 0.1 の範囲内であったので、ともに $\Delta\Delta Ct$ 法による CNV 解析が可能であることが確認された。

①-3 新規 CNV 解析法の精度の検証

従来法と新解析法の完全一致率は 67.86 % (84 例中 57 例) であった。また、従来法で鑑別できなかった *36-*10/*36-*10 と *10/*36-*10 を新解析法により鑑別できた例が 21 例 (25 %)、*36-*36 と *10 を新解析法により鑑別できた例が 1 例 (0.60 %) であり、大幅な改善が認められた。一方、誤判定率は 5.95 % (84 例中 5 例) であり、代替 calibrator vector による CNV 解析が十分可能である、また有用であることが示唆された。

今回の誤判定例はいずれも機能性アレルの数、すなわち exon 9 の数では正確な値を示しており、intron 6 の誤差による誤判定であったと考えられる。これはプライマー・プローブに依存する PCR の増幅効率や特異性によるものと考えられる。しかし、これを他の遺伝子に適用する際は、プライマー・プローブの標的配列は 1ヶ所であるのが一般的であり、簡便である。よって、代替 calibrator vector を用いた CNV 解析法を他の遺伝子に適用するには、プライマー・プローブの設計にかなり留意する必要があると言える。

Real-time PCR 法を用いた場合、従来法と比較して、コスト面、解析精度、解析速度において優れ、また臨床での少数の検体を用いる場合でも、より正確な薬物動態の予測や疾患の確定診断が可能となると考えられる。さらに今回の検討より、calibrator vector を用いることで、CNV が未知の遺伝子であっても、正確なコピー数を算出することが可能となった。薬物動態や疾患感受性などに与える影響はコピー数ごとに異なることも多く、個別化医療を行うには絶対的なコピー数を把握することが重要である。

①-4 CYP2D6 機能における CNV 及び *36-*10 の影響

CYP2D6 機能における CNV の影響を検討するため、コピー数で 100C/C 群を細分化し、MR を比較した。その結果、コピー数の増大とともに MR が小さくなる、すなわち CYP2D6 の機能が上昇する傾向が認められた。結果については各群の例数が不十分であり、今後さらに例数を追加して結果を検証する必要がある。現時点では CYP2D6 の機能予測において CNV が重要であると考えられる。

② 健常日本人成人における PK/PD 関連遺伝子の CNV スクリーニング

コピー数のスクリーニング結果を PK 関連遺伝子について図 1 に、PD 関連遺伝子について図 2 に示した。多くの PK/PD 関連遺伝子について、各検体の相対コピー数は 2 付近で、ほぼ個体差はなく、CNV は存在しないと考えられた。データベースに掲載されている遺伝子でも、CNV 頻度が 1%未満のものも多く、また、データベースでは CNV 頻度の人種差が述べられていないため、今回の検体では検出されなかったと考えられる。さらに、データベースに掲載された CNV 領域は、マイクロアレイを用いて同定されたものが多い。しかし、この方法と real-time PCR 法を用いて同定される CNV 領域の比較した報告では、35%しか重複していない場合もあった。また多くの CNV 解析で解析方法によって CNV 領域が一致しないことや、同定されるコピー数が異なることもある。複数の方法でバリデーションが取られていない CNV も多く、false positive であることも多い。これらの要因が、今回の結果に反映された可能性がある。

ACHE 遺伝子では比較的大きなばらつきがあったが、この遺伝子は局所的に GC 含量が高い領域や、反復配列が存在する。このような領域では、PCR 反応が困難なことが知られ、結果としてコピー数がばらつき、false positive、false negative を生じる可能性がある。よって、プライマーを設計する領域付近の遺伝子配列の特徴や、ゲノム DNA の切断状態に配慮すれば、より精度の高い結果が得られると考えられる。

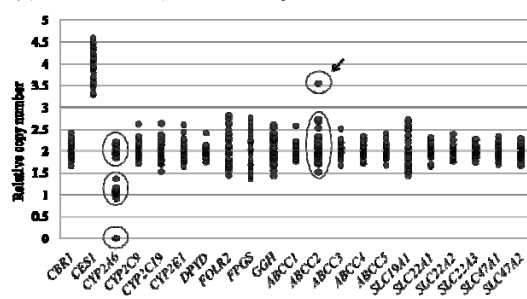


図 1 日本人健常成人における PK 関連遺伝子の相対的コピー数の分布 (n = 41 - 42)

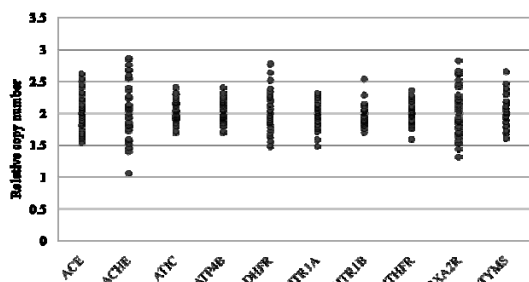


図2 日本人健常成人における PD 関連遺伝子の相対的コピー数の分布 (n = 41 - 42)

CYP2A6 遺伝子の対 *RNase P* 遺伝子比を測定した結果、既に知られる通り、欠失型に伴うコピー数 0 から 2 までの CNV が確認された。従来、遺伝子の欠失 (*CYP2A6**4) の遺伝子診断は RFLP 法を中心に行われてきた。この方法は野生型と*4A、*4B、*4D アリルを区別できる点で便利であるが、*4 アリルの亜型はいずれも機能の完全欠損型であり、臨床応用する際に区別する必要性は低く、今回の方法が有用と考えられる。

③-1 非小細胞肺がん検体における PK/PD 関連遺伝子の CNV スクリーニング

非癌部において、ほとんどの PK/PD 関連遺伝子では相対コピー数は 2 付近であった。*ATP7A* (male), *GSTP1*, *ABCBI* においてコピー数が増加した検体が存在し、*ENT1* においては減少している検体が存在した。

癌部においては、非癌部と比較して全体的にバラつきが大きくなる傾向にあり、*ATP7B*, *CTRI*, *GSTP1*, *ABCBI*, *ABCC2*, *ABCC5*, *ABCC11*, *ENT1*, *OPRT* においてはコピー数が顕著に増加している検体が存在した。

③-2 非小細胞肺がん検体における CNV と mRNA 発現量との関連

いずれの遺伝子も、コピー数が増加した検体であっても、mRNA 相対発現量に顕著な影響はみられなかった。また、mRNA 相対発現量が増大あるいは減少した検体であっても、コピー数は正常なものがほとんどであった。この理由として、今回検出された CNV が異なる染色体や離れた場所にあり、それぞれが独立して転写制御されている可能性や、構造の変化により転写因子との結合力が変化する可能性も考えられる。この結果から、非小細胞肺癌において抗癌剤の輸送・代謝に関与する遺伝子のコピー数は mRNA の発現に直接的な影響は与えない可能性が考えられる。

③-3 非小細胞肺がん検体における臨床病理学的背景因子とコピー数 / mRNA 発現量との関係

コピー数における背景因子による差異は、いずれの遺伝子においてもみられなかった。一方、mRNA 相対発現量については、肺癌部に

において、リンパ管浸潤の有無と組織型の違いによって差異がみられた。

リンパ管浸潤の認められる患者ではリンパ管浸潤のない患者と比較して、癌部における複数の遺伝子の mRNA 相対発現量が有意に低下していた。これには、プラチナ製剤の輸送に関与する *ATP7B*, *CTRI*、プラチナ製剤・タキサン系抗癌剤・5-FU の輸送に関わる *ABCG2*、5-FU の輸送・活性化・分解にそれぞれ関わる *ABCC1*, *OPRT*, *DYPD* が該当した。非小細胞肺癌においては、リンパ管浸潤と生存率との関連が報告されていることから、これらの遺伝子の発現量にも注意が必要となるかもしれない。

次に組織型については、腺癌の患者では扁平上皮癌の患者と比較して癌部における複数の遺伝子の mRNA 相対発現量が増加する傾向にあることがわかった。扁平上皮癌では腺癌と比較して Vinorelbine/Cisplatin 療法が著効する傾向にあるという報告や、腺癌では扁平上皮癌と比較して UFT 内服が著効するという報告がある。今回の結果から、これらの要因として、扁平上皮癌において Cisplatin の細胞外排出に関わる *ABCG2*, *ATP7B*、Vinorelbine の細胞外排出に関わる *ABCBI*、また Cisplatin の解毒に関わる *GSTP1* の発現が低いことにより、癌細胞内に Cisplatin と Vinorelbine が蓄積されることが要因の一つとして考えられる。また、腺癌においては 5-FU の細胞内での活性化に関わる *OPRT*, *UMPK*、5-FU の細胞内取込に関わる *ENT1* の発現が多いために、5-FU の代謝活性化が促進されることが著効する要因の一つであるとされる。Pemetresed では、標的となる *TS* 遺伝子の機能が組織型による治療効果の違いの要因となる可能性が示唆されているが、*TS* 発現量は組織型間で有意な差が見られなかった。*TS* 以外の *GARFT*, *DHFR* 遺伝子が重要な働きをする可能性も考えられるため、さらなる解析が必要である。

④ 健常日本人検体における *ABCC2* 遺伝子のコピー数増加例に関する検討

コピー数の大きな増加が見られたのは exon 23 を中心とした領域のみであり、*ABCC2* 遺伝子全体では見られなかった。また、ゲムウォーキング法で解読された配列は、全て正常な *ABCC2* 遺伝子の配列のみであり、一部増幅した配列は遺伝子内部に挿入していなかった。従って、今回見られた CNV は、*ABCC2* 遺伝子の機能には影響を及ぼさないと考えられる。

ABCC2 遺伝子は CNV に関するデータベース上には掲載されていなかったが、今回、およそ 15 kbp 程の短い領域でのコピー数の増加が見られた。データベースに掲載されている CNV 領域のほとんどは、マイクロアレイを用

いて同定されたものであるが、マイクロアレイを用いた場合、狭い領域で起こる CNV である程、同定が困難となっている。つまり、低頻度の CNV を含め、未特定の CNV 領域、CNV を持つ遺伝子が多く存在することが予想される。よって本研究によって得られた手法や情報が、今後、様々な基礎研究や臨床応用にも役立つと考えられる。PK/PD 関連遺伝子と CNV の関係に関する研究はまだほとんど検討がなされておらず、今後さらなる CNV に関する研究が薬物応答の個人差要因解明の一助となることが期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ①Kanda D, Takagi H, Kawahara Y, Yata Y, Takakusagi T, Hatanaka T, Yoshinaga T, Iesaki K, Kashiwabara K, Higuchi T, Mori M, Hirota T, Higuchi S, Ieiri I. Novel large-scale deletion (whole exon 7) in the ABCC2 gene in a patient with the Dubin-Johnson syndrome. Drug Metab Pharmacokinet. 2009;24(5):464-8. 査読有り
- ②Sasaki T, Hirota T, Ryokai Y, Kobayashi D, Kimura M, Irie S, Higuchi S, Ieiri I. Systematic screening of human ABCC3 polymorphisms and their effects on MRP3 expression and function. Drug Metab Pharmacokinet. 2011 Apr 22. 査読有り

[学会発表] (計 5 件)

- ①Yukie Ando, Tomohiro Kinoshita, Takeshi Hirota, Shun Higuchi, Ichiro Ieiri Determination of *CYP2D6* copy number variation by real-time quantitative PCR in Japanese. 2nd Asian Pacific ISSX Regional Meeting (2008 年 5 月 13 日 School of pharmacy, Fudan University)
- ②木下智広、廣田豪、安東幸恵、家入一郎、樋口駿 Real Time PCR 法を用いた薬物動態関連遺伝子の Copy Number Variation (CNV) 解析 第 25 回日本薬学会九州支部大会 (2008 年 12 月 7 日 九州保健福祉大学薬学部)
- ③家入一郎、木下智広、廣田豪、安東幸恵、樋口駿 薬物動態関連遺伝子の Copy Number Variation 解析とその活用における留意点 日本薬学会 第 129 回年会 (2009 年 3 月 28 日 京都国際会議場)

[図書] (計 3 件)

- ①木下智広 Real-time PCR 法を用いた pharmacokinetics/pharmacodynamics 関連遺伝子の Copy Number Variation (CNV) 解析

修士論文 2009 年 3 月

- ②近森綾子 抗癌剤の PK/PD 関連遺伝子におけるコピー数多型と遺伝子発現の臨床的意義の評価 修士論文 2010 年 3 月

6. 研究組織

(1) 研究代表者

家入 一郎 (IEIRI ICHIRO)
九州大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号：60253473

(2) 研究分担者

九州大学・大学院薬学研究院・助教
廣田 豪 (HIROTA TAKESHI)
研究者番号：80423573