

| | |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏名(生年月日) | 田 中 栄 一 |
| 本 籍 | |
| 学 位 の 種 類 | 博士 (医学) |
| 学位授与の番号 | 乙第 2214 号 |
| 学位授与の日付 | 平成 15 年 6 月 20 日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第 4 条第 2 項該当 (博士の学位論文提出者) |
| 学位論文題目 | Adverse effects of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis are associated with diplotype configuration at the N-acetyltransferase 2 gene (関節リウマチ患者におけるサルファサラジンの副作用発現と NAT2 遺伝子ディプロタイプ形との関連) |
| 主論文公表誌 | The Journal of Rheumatology 第 29 巻 第 12 号 2492-2499 頁 2002 年 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 山口 直人 (副査) 教授 丸 義朗, 小早川隆敏 |

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

サルファサラジン (SSZ) は関節リウマチ (RA) 治療薬として広く用いられているが、時に重篤な副作用も出現する。本研究では SSZ の代謝酵素である N-アセチルトランスフェラーゼ-2 (NAT2) の遺伝子多型と SSZ による副作用の出現が NAT2 遺伝子多型から予測しうるか否かについて検討した。

〔対象および方法〕

当院通院中の RA 患者で SSZ 服用歴を有する 144 例を無作為に選択した。患者の同意を得てゲノム DNA を抽出し、NAT2 遺伝子の多型部位 7 か所のゲノタイプを PCR-RFLP 法や allele specific PCR 法により決定した。

次いで、ハプロタイプを推定するプログラムを用いて正常ハプロタイプである NAT2*4, 変異ハプロタイプの NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, NAT2*14 群を同定し、これらからディプロタイプ形を決定した。

さらに NAT2 酵素活性を、正常ハプロタイプを 1 つでも有するものを fast acetylator, 有しないものを slow acetylator と分類し、診療記録を基に SSZ による副作用発現とディプロタイプ形との関連につき解析を行った。

〔結果〕

対象 144 例における NAT2 遺伝子ハプロタイプの頻度は、健常日本人における頻度とほぼ同等であった。推定された計 288 のハプロタイプのうち、正常ハプロタイプは 208, 変異ハプロタイプは 80 であった。また fast・slow acetylator はそれぞれ 136 例, 8 例であり、両群における SSZ 投与量や併用薬には差を認めなかった。

副作用は 16 例に出現し、このうち 4 例が骨髄抑制などの重篤な副作用のために入院加療を要していた。副作用発現は fast acetylator 11 例 (8.1%), slow acetylator 5 例 (62.5%) で、slow acetylator に有意に副作用の発現が多かった ($p < 0.001$, OR = 7.73, 95%CI = 3.54 - 16.86)。同様に重篤な副作用も、fast acetylator 2 例 (1.5%), slow acetylator 2 例 (25.0%) で、slow acetylator に有意に発現が多かった ($p < 0.005$, OR = 17.0, 95%CI = 2.74 - 105.5)。

〔考察〕

以前から NAT2 は生化学的に slow acetylator と fast acetylator に分類されていたが、RA 患者における NAT2 遺伝子多型と SSZ 副作用との関連は明らかではなかった。本研究では NAT2 遺伝子多型から NAT2 の acetylator を分類することで、SSZ 副作用発現が slow acetylator に多いことを明確に示した。

また、入院加療を要する副作用の発現についても NAT2 遺伝子ディプロタイプ形との関連が認められているので、投与前に NAT2 遺伝子多型を調べることで重篤な副作用の発現を減少させうる可能性が示唆された。一般に抗リウマチ薬は副作用の発現頻度が高く、時に重篤な副作用も認められることがあり、本研究で用いた手法は他

の抗リウマチ薬にも応用可能ではないかと考えられる。

〔結語〕

NAT2 遺伝子多型から RA 患者における SSZ 副作用発現が予測しうることが示唆された。

論文審査の要旨

スルファサラジン (SSZ) は関節リウマチ治療薬として広く用いられているが、時に重篤な副作用も出現する。

本研究では、SSZ の代謝酵素である N-アセチルトランスフェラーゼ 2 (NAT2) の遺伝子多型によって副作用出現に違いがないかどうかを検討した。

対象は 144 名でハプロタイプ分析の結果、fast acetylator, slow acetylator はそれぞれ 136 名, 8 名であった。副作用は 16 名に出現したが、骨髄抑制などの重篤な副作用は 4 名に出現した。副作用の発現率を fast, slow acetylator 間で比較した結果、slow acetylator に有意に出現率が高いことが明らかとなった。

本研究の結果から、NAT2 遺伝子多型から関節リウマチ患者に SSZ を投与した際の副作用の出現率を予測できる可能性が示唆されたが、この結果は、治療における副作用を遺伝子型から事前に予測し、より副作用の少ない薬剤を選択する可能性を示すものであり、価値のある論文と考える。