氏　　名	ぜん　きんか 全　錦華
学　　位	博 士（医学）
学位記番号	新大院博(医)第144号
学位授与の日付	平成19年 3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
博士論文名	Relationship between Single Nucleotide Polymorphisms in CYP1A1 and CYP1B1 Genes and the Bone Mineral Density in Postmenopausal Japanese Women with Hormone Replacement Therapy (CYP1A1とCYP1B1遺伝子多型(SNP)とHRT後の閉経後日本女性の骨密度変化に関する検討)
論文審査委員	主査　教授　田中憲一 副査　教授　遠藤直人 副査　教授　木南　凌

博士論文の要旨

エストロゲンは骨代謝に重要な役割を担っている。閉経後のエストロゲンの低下は骨量減少を加速化し骨粗鬆症の発症につながる。ホルモン補充療法（HRT）は更年期障害の治療のみならず、骨量減少の予防、骨粗鬆症の治療に有効であることが明らかであるが、治療を受けた女性のおよそ 8%はHRT に反応せず、薬剤抵抗性があるといわれている。

Cytochrome P450（CYP）は主に肝臓に存在し、ステロイドホルモンをはじめとする各種薬物の代謝に関与する酵素である。薬剤感受性は個人差があるがその原因のひとつに CYP の発現や酵素活性の差が影響していると考えられており、CYP の遺伝子型との関連性が指摘されている。

本研究ではエストロゲンの代謝に関与する CYP1A1 および CYP1B1 の遺伝子多型（一塩基多型（SNP））と HRT 後の腰椎骨密度の推移との関連性を解析し、CYP 遺伝子多型と HRT の治療効果に与える影響を検討した。

新潟大学医歯学総合病院産婦人科の更年期外来（いきいき外来）を受診した、骨量減少あるいは骨粗鬆症の女性で、1 年以上 HRT を行った 124 名を対象とした。

HRT はプレマリン 0.625m g /day、24 日（day 1－24）およびヒスロン 5mg/day、10 日（day 15－24）の投与法とし、腰椎骨密度（BMD）は Dual X-ray absorptiometry (DXA) 法にて腰椎 L2-4 前後方向測定を用いて計測した。BMD は HRT 開始前および 12 カ月後に測定を行った。対象患者の同意取得後、末梢血 2 ml を採取し、QIAamp DNA Blood Mini kit を用いて DNA を抽出した。JSNPdatabase より PCR primer をデザインし、Perkin Elmer GeneAmp 9700 system により PCR 増幅を行ない、CYP1A1 遺伝子の 3 種類の SNP（G45D、I462V、A463G）および CYP1B1 遺伝子の 4 種類の SNP（A 48G、A119S、L432V、N453S）を一塩基伸長反応により解析した。これらの SNP は全てアミノ酸置換を伴う多型である。解析した SNP と HRT 後の腰椎骨密度の変化率との関連性を検討した。

7 種類の SNP のうち 4 種類（G45D、A463G、A119S、N453S）の SNP については、今回の対象症例においては多型を認めなかった。残り 3 種類の SNP（CYP1A1 遺伝子 I462V、CYP1B1 遺伝子 A48G、L432V）は多型が認められ、そのアレル頻度はそれぞれ、0.80、0.81、0.77 であった。多型を認めたこれらの 3 種類の SNP の各遺伝子型と HRT 治療前の臨床的背景（年齢、閉経年齢、身長、体重、BMI、BMD ）との関連性は認められなかった。

HRT 開始後 12 ヶ月目の骨密度増加率と各遺伝子型との関連性を検討したところ、CYP1A1 遺伝子 I462V、CYP1B1 遺伝子 A48G の遺伝子型と骨密度増加率との関連性は認めなかったが、CYP1B1 遺伝子 L432V の遺伝子型と骨密度増加率との間に有意な相関が認められた（p-value: 0.001）。CYP1B1 遺伝子 L432V の CC 遺伝子型の骨密度増加率は 3.44%、CG 遺伝子型では 1.80%、GG 遺伝子型では -3.65% と variant の homo 遺伝子型においては HRT による骨密度の増加が認められなかった。

CYP1A1、CYP1B1 遺伝子多型と疾患の関連性として、乳癌、子宮体癌、前立腺癌と有意な相関を認めたとする報告が散見されている。乳がんでは CYP1A1 遺伝子 I462V と CYP1B1 遺伝子 L432V 多型がその発症と関連しており、子宮体癌では CYP1B1 遺伝子 A119S、L432V 多型とその発症との関連が報告されている。アミノ酸置換を伴うこれらの多型により、CYP の酵素活性が変化することも報告されている。今回骨密度の変化率と関連性がみられた CYP1B1 遺伝子 L432V の GG 遺伝子型ではその酵素活性が上昇するとの報告があり、投与されたエストロゲンの代謝が亢進し、骨密度の増加を妨げた可能性が考えられた。

本研究において CYP1B1 遺伝子 L432V の GG 遺伝子型（variant homo）を持つ女性では HRT 後の腰椎 BMD 値の上昇が認められず、治療に抵抗性（poor responder）である可能性が示された。CYP1B1 遺伝子多型の解析は閉経後骨粗鬆症に対する適切な治療を選択するひとつの判断材料となり得る可能性があり、治療の個別化に有用である可能性が示唆された。

（論文審査の要旨）

本研究ではエストロゲンの代謝に関与する CYP1A1 および CYP1B1 の遺伝子多型（一塩基多型（SNP））と HRT 後の腰椎骨密度の推移との関連性を解析し、CYP 遺伝子多型が HRT の治療効果に与える影響を検討した。

骨量減少あるいは骨粗鬆症の女性で、1 年以上 HRT を行った 124 名を対象とした。CYP1A1 遺伝子の 3 種類の SNP（G45D、I462V、A463G）および CYP1B1 遺伝子の 4 種類の SNP（A 48G、A119S、L432V、N453S）を一塩基伸長反応により解析した。

HRT 開始後 12 ヶ月目の骨密度増加率と各遺伝子型との関連性を検討したところ、CYP1B1 遺伝子 L432V の遺伝子型と骨密度増加率との間に有意な相関が認められた（p-value: 0.001）。CYP1B1 遺伝子 L432V の CC 遺伝子型の骨密度増加率は 3.44%、CG 遺伝子型では 1.80%、GG 遺伝子型では -3.65% と variant の homo 遺伝子型においては HRT による骨密度の増加が認められなかった。

以上、CYP1B1 遺伝子多型の解析は閉経後骨粗鬆症に対する適切な治療を選択する判断材料、および治療の個別化に有用である可能性が示唆された点に学位論文としての価値を認める。