

CYP2C9遺伝子多型解析においてPCR-RFLP法とリアルタイムPCRに不一致が見られた一症例の検討

錦 正樹, 松本 素江子, 松浦 佳代, 奥田 里佳, 泉本 裕美, 松崎 圭輔
上道 知之, 鈴木 友和 (近畿中央病院)

【目的】近畿中央病院遺伝子診療センターでは、個別薬物療法を目指し平成13年10月より抗凝固薬であるワルファリンを服用中の患者を対象に、薬物代謝酵素シトクロムP450 (CYP) 2C9遺伝子多型をNasuらのPCR-RFLP法 (Pharmacogenetics 1997;7:405) により検査してきた。CYP2C9は遺伝子型によって代謝能が低下することが確認されており、*3/*3の個体では酵素欠損のためワルファリンの通常投与量でも重篤な出血性合併症を起こす危険性があると報告されている。しかし今回ワルファリン服用中の1患者において*3/*3型と判定されたにもかかわらず、ワルファリンの維持量は1.5mg/日でPT-INR 1.52であり、出血性副作用も見られなかった。そのためこの患者の遺伝子型と表現型の不一致の原因を調べた。

【方法】PCR-RFLP法、ハイブリダイゼーション・プローブを用いたリアルタイムPCR及びDNAシーケンシングにより遺伝子型を調べた。

【結果】PCR-RFLP法では*3/*3型であったが、リアルタイムPCRでは*1/*3型と判定された。DNAシーケンシ

ングでは、CYP2C9のエキソン7に今までに報告のないSNP (1137T>C) を同定した。本患者のCYP2C9の遺伝子型は*3/1137T>Cの複合ヘテロ接合体と判定された。この新しいサイレント変異はPCR-RFLP法で用いたreverse primerの3'末端に存在するため対立遺伝子の一方が増幅されず、誤って*3/*3型と判定してしまったと考えられた。また我々が健常328人について調べた結果2名が1137T>C変異を有することがわかった。

【結論】個別薬物療法を臨床応用する際、PCR-RFLP法による遺伝子型と表現型が一致しない場合は、未知の変異の可能性も考慮し他の解析法で確認する事も必要である。