

くすりに弱い人？ 強い人？

薬物動態学研究室



Showa
Pharmaceutical
University

- 身近なくすりの代表としてお酒に入っているアルコールがあります。
- お酒をたくさん飲んでも、平気な人と、少しでもお酒を飲むと顔が赤くなって、二日酔いになる人がいます。どうしてこんな差がでるのでしょうか？



Showa
Pharmaceutical
University

- くすりの効き目には個人差があります。
- このような原因の一つに物質を分解する酵素の遺伝子が人によって異なることがあります。お酒やくすりを分解する体質の差となって現れます。

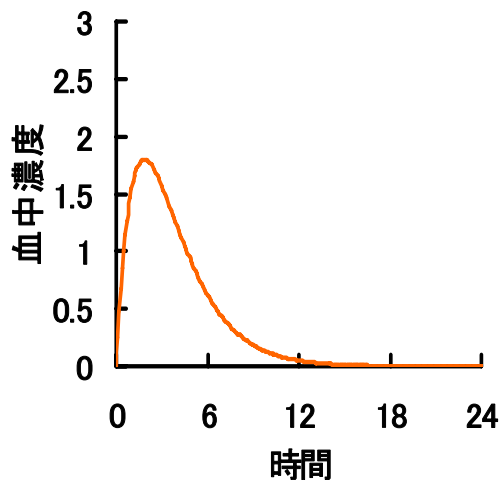


----actGaagtgaaaactgtgagtggtgg
 ----tgacttcacttttgacactcatacc



薬の分解(薬物代謝)のお話(1)

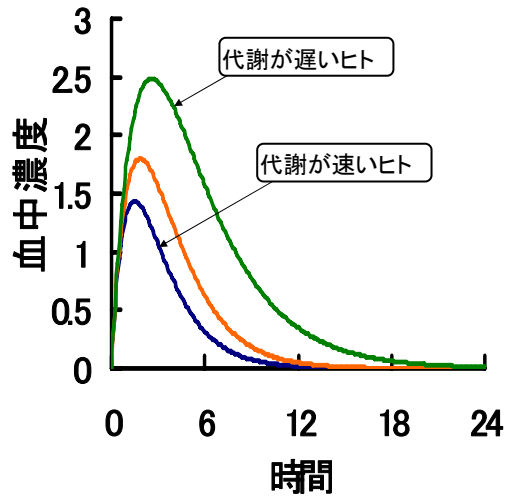
- 薬やアルコールを飲むと、消化管から吸収され、血液中に成分が増えます。
- 肝臓にある薬物代謝酵素がそれらの分解を行うことによって、血液中から薬物は消失します。



薬の分解(薬物代謝)のお話(2)

薬物代謝酵素の遺伝子の型がヒトによって違うため、薬物代謝酵素が強いヒトと弱いヒトが現れます。

- 薬と薬物代謝酵素の例
- 風邪薬の一種
→ CYP2D6
- エタノール(アセトアルデヒド)
→ ALDH2



Showa Pharmaceutical University

アルコールの代謝

エタノール



ADH (アルコール脱水素酵素)

アセトアルデヒド...顔が赤くなる、頭痛等の原因



ALDH2 (アルデヒド脱水素酵素)

遺伝子の異なる型がある

酢酸



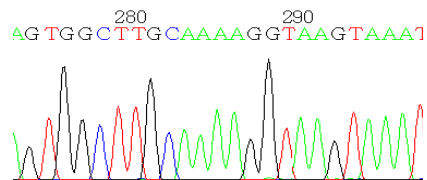
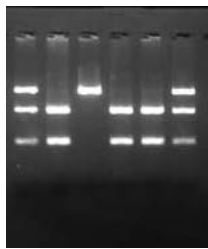
CO₂, H₂O

ALDH2*1
ALDH2*2

Showa Pharmaceutical University

遺伝子の判定

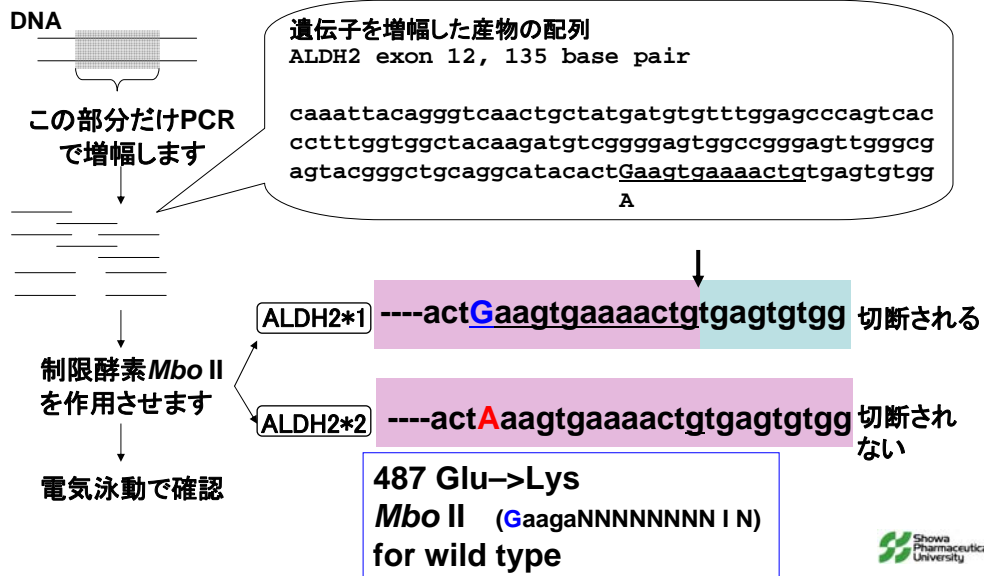
- DNAの抽出・・・体の組織から
例：頬の粘膜、毛根、血液(の白血球)等
- 遺伝子型の判定・・・PCR-制限酵素断片長多型法
DNAシーケンス法等



PCR-制限酵素断片長多型法

- PCRは遺伝子配列の一部を増幅する技術です。
- 増幅した産物に、ある遺伝子配列を認識して切断する酵素(制限酵素)を作用させます。
- 制限酵素で認識される場合、PCR産物は切断され、DNAが断片化します。これによって、判断します。

ALDH2遺伝子の判定(1)



今日の実験

- 遺伝子の抽出
- 電気泳動
- 遺伝子型の判定

電気泳動

- PCRを行い、制限酵素を作用させたサンプル10マイクロリットルを電気泳動の4%アガロースゲルに添加します。
- 一人1ウェルずつ入れます。
- 電気泳動を行います。
- UVトランスイルミネータでDNA断片がどのようになっているか確認しましょう。



サンプルを入れる順番

ALDH2

lane	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
サンプルNo.	マーカー	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
		U	C	U	C	U	C	U	C	U	C	U	C



遺伝子の抽出

- 頬の粘膜から遺伝子を抽出してみましよう。
- 簡単にDNAの溶液が作れます。



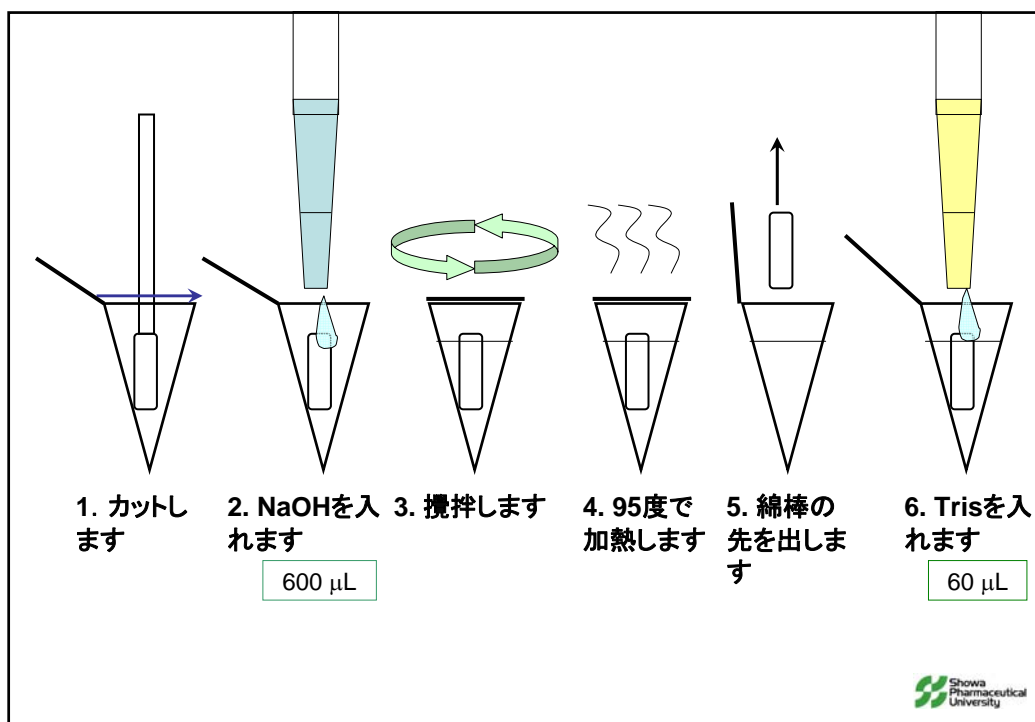
遺伝子の採取法

- 耳かき付き綿棒(一本化包装)の綿棒側を開封する。綿棒のコットン部分を頬の内側にあて、広い範囲をこすり取る。
- 頬の 右->左->右 または 左->右->左 と 片側の頬の内側を各30秒間、合計90秒間かけて、一本の綿棒を使ってこすり取る。



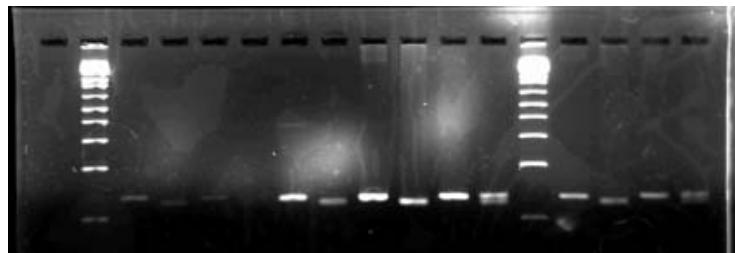
遺伝子の抽出法

1. 検体番号が書かれている1.5mLチューブに綿棒の先を入れる。
2. はさみ(毎回エタノールで消毒)で綿棒の先を切る。このとき綿棒の先にはなるべく触らないようにする。
3. 50mM NaOHを600 μ L加え、1分間激しく攪拌。
4. 95°Cで10-30分間加温。
5. 綿棒の先端を取り除く。
6. 1M Tris (pH 8.0)を60 μ L加え、10秒間振とうし、DNA試料とする。
7. 解析に使用するまで4°C(長期なら-20°C)で保存する。



判定

- ALDH2の電気泳動の写真(例)



U C U C
ALDH2*1/*1 ALDH2*1/*2

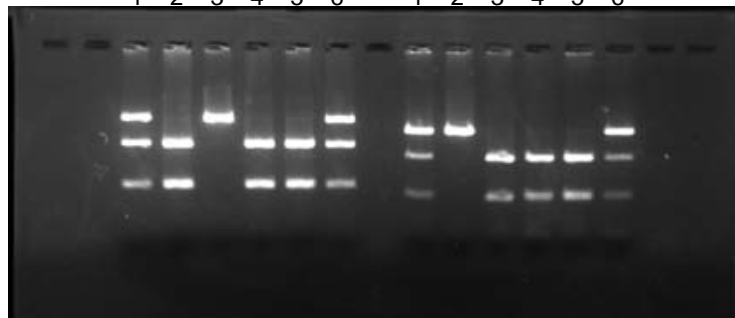
ALDH2*1/*1は代謝活性のあるヒト

ALDH2*2/*2は代謝活性の低いヒトと考えられます。



参考 CYP2C19の遺伝子多型判定

CYP2C19*2の判定 CYP2C19*3の判定
1 2 3 4 5 6 1 2 3 4 5 6



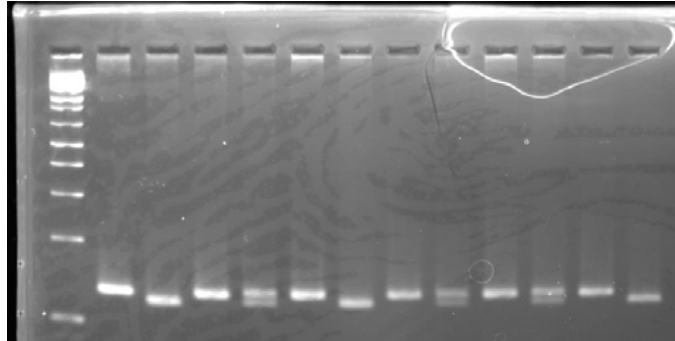
Sample 1: CYP2C19*2/*3
Sample 2: CYP2C19*3/*3
Sample 3: CYP2C19*2/*2
Sample 4: CYP2C19*1/*1

CYP2C19は胃酸の分泌を抑える薬の代謝を行います。胃炎の原因となるピロリ菌の除去を行う際に使用する薬です。

ヒトによって投与量を変えないと除去率に影響与える場合があります。



結果



1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13

レーン1: マーカー

2: A 制限酵素なし	3: A 制限酵素あり
4: B 制限酵素なし	5: B 制限酵素あり
6: C 制限酵素なし	7: C 制限酵素あり
8: D 制限酵素なし	9: D 制限酵素あり
10: E 制限酵素なし	11: E 制限酵素あり