

論文の内容の要旨

氏名：石井倫子

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：Caffeine 呼気試験による caffeine 代謝関連 single nucleotide polymorphism の同定

^{13}C -caffeine breath test (CBT) は caffeine のメチル基に ^{13}C を標識しており, caffeine 代謝関連 single nucleotide polymorphism (SNP) が脱メチル化に影響していれば結果に影響する. Caffeine-N-3-methyl- ^{13}C breath test (N3CBT) および caffeine-trimethyl- ^{13}C breath test (TriCBT) で caffeine 代謝関連 SNPs が同定可能であるかを検討した.

N3CBT は若年健康成人 130 例 (平均年齢 21.9 歳, 男性 97 例, 女性 33 例), TriCBT は若年健康成人 132 例 (平均年齢 21.8 歳, 男性 101 例, 女性 31 例) に施行した. 施行前に唾液とコントロール呼気を採取し, caffeine-N-3-methyl- ^{13}C または caffeine-trimethyl- ^{13}C 100 mg を蒸留水 100 ml に溶解し内服した. 内服後は 10 分間隔で呼気を 90 分まで採取し, 呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ の変化 ($\Delta^{13}\text{CO}_2\%$) を測定した. 測定結果は 90 分までの $\Delta^{13}\text{CO}_2$ の総和を $S^{90\text{m}}$ とし, ROC 解析で検討し, $\Delta^{13}\text{CO}_2$ に影響する因子は一般化線形混合モデルで検討した. Caffeine 代謝・感受性に関わる SNPs (*CYP1A2*: rs762551, rs2472297, *AHR*: rs4410790, *ADORA2A*: rs5751876) を TaqMan® SNP Genotyping Assay で解析した.

N3CBT の $S^{90\text{m}}$ では, rs4410790 の genotype C/C と T/T 間にのみ有意差を認め, C/C が有意に高値であった. Genotype C/C を陽性とした曲線下面積 (AUC) は 0.768 であった. $\Delta^{13}\text{CO}_2$ に影響する因子は rs4410790 の genotype と caffeine 消費量であった.

TriCBT の $S^{90\text{m}}$ では, rs4410790 のすべての genotype 間に有意差を認め (Genotype C/C > T/C > T/T), 喫煙者は非喫煙者に比べ有意に高値であった. Genotype C/C を陽性とした AUC は 0.758 であった. $\Delta^{13}\text{CO}_2$ に影響する因子は rs4410790 の genotype と喫煙の有無であった.

rs2472297 の genotype は全例が C/C であり, rs762551 と rs5751876 の SNPs は両 CBT の $S^{90\text{m}}$ と $\Delta^{13}\text{CO}_2$ に影響していなかった.

Caffeine の脱メチル化は *CYP1A2* の遺伝子発現を調節する *AHR* の SNP である rs4410790 の genotype に依存しており, N3CBT では caffeine 消費量, TriCBT では喫煙に影響されることを示した. 若年健康成人であれば, CBT で *AHR* の SNP である rs4410790 の genotype が同定可能であることが示唆された.