

Pharmacokinetic association of newly discovered single nucleotides (SNPs) of *CYP2C8* in Korean population

장인진

서울의대 약리학교실

Cytochrome P450 (CYP) 2C8은 생체 내에서 생성되는 arachidonic acid, retinoic acid 등을 대사하는 중요한 효소이며, 항암제인 paclitaxel, 당뇨병 치료보조제인 thiazolidendione 계 약물 등 다양한 외인성 물질을 대사하는 효소이다. 본 연구진의 한국인을 대상으로 한 이전 임상시험연구에서 glitazone계 약물의 약동학적 파라미터 특히 청소율 또는 용량으로 보정한 AUC가 서양인과 의미있게 차이를 보였으나 그 원인을 간단히 규명할 수 없었다. 그러나 최근 glitazone계 약물을 주로 대사하는 *CYP2C8*의 인종별 유전적 다형성에 대한 연구가 보고되어 이러한 유전적 다형성의 차이가 약동학적 파라미터의 차이를 나타낼 수 있음을 시사하였다. 이러한 이유로 한국인에서 *CYP2C8*의 유전적 다형성을 규명하고 한국인 특유의 유전자형과 표현형 (약동학적 특성)의 상관관계를 연구함으로써 약동학의 인종적 차이의 원인을 규명하고자 하였다.

한국인 건강한 자원자 305명의 혈액 샘플에서 *CYP2C8* 유전자의 5'-upstream region (~2.0kb)과 9개의 exon을 포함하는 exon-intron junction의 변이를 검색하였다. *CYP2C8* 유전자 scanning법으로 fluorescence two-dimensional gene scanning (TDGS) 방법을 이용하였는데, TDGS법은 multiplex PCR과 two-dimensional DNA electrophoresis를 수행함으로써 다량의 샘플에서 유전자 변이를 정확하고 적은 비용으로 검출해 낼 수 있는 장점을 가지고 있다. 한국인에서 10개의 새로운 유전자 변이를 검출하였고, 그 중에서 -411T>C (29.1%), -370G>T (64.2%), -271C>A (16.1%), IVS2-13insT (23.3%)는 발현빈도가 매우 높았다. 한국인에서 발견된 *CYP2C8* 유전자의 non-synonymous SNP은 370C>T (Arg124Trp)과 1171C>A (Leu391Met)로 각각 1명에서 나타나 그 빈도가 매우 낮았다. 한편 5'-upstream region에서 발견된 3종의 SNP은 linkage disequilibrium이 있어 4가지의 haplotype으로 존재하였다. 이들 한국인 특유의 유전자형과 *CYP2C8* 기질약물의 체내동태와의 상관성을 관찰하기 위하여 이전에 연구된 glitazone계 약물의 약동학 연구 피험자에서 유전자형을 결정하였고 유전자형에 따라 약동학 파라미터를 분석하였으며 향후 유전형에 따른 약동학 연구를 계획 중이다.