

Cytochrome P4501A1 遺伝子多型と 喫煙習慣および血液学的検査所見との関連

篠崎 眞一* 山縣然太郎^{2*}
飯島 純夫* 浅香 昭雄*

喫煙対策において、個人の素因に適合した1次予防の方策を探ることを目的とし、肺癌発生と関連があるとされるCYP1A1遺伝子型が喫煙習慣や血液学的検査所見とどのような関連があるかを男性391人を対象に検討を行い、喫煙者においてVal対立遺伝子をもつ個体の白血球数はVal対立遺伝子をもたない個体の白血球数に比べて有意に多いという結果を得た。さらに、重回帰分析により喫煙者の白血球数にCYP1A1遺伝子型および1日喫煙本数が有意に関連していた。しかし、CYP1A1遺伝子型と喫煙習慣には統計学的に有意な関連は認められなかった。

Key words: チトクローム P450, CYP1A1, 遺伝子多型, 喫煙習慣, 白血球数

I 緒 言

喫煙は肺癌、咽頭癌など多くの悪性腫瘍や循環器疾患、呼吸器疾患、消化器疾患、神経疾患等の発症に関連していることが報告されているが、これらの疾患を引き起こすメカニズムは不明の点が多い。最近、生化学的手法ならびに分子生物学的手法を取り入れることによって喫煙による疾患発症の遺伝要因や発症機構が次第に明らかになるとしている。個人差のうち遺伝要因の研究においても、チトクローム酵素群の多型などが喫煙により体内に吸入される物質の代謝に影響を与えていることが示唆されている^{1,2)}。特にチトクローム P-4501A1 (CYP1A1) はたばこ煙中のベンゾピレンの代謝に関与し、遺伝子型によって肺癌感受性が異なることが報告されている^{3,4)}。

また、喫煙が各種血液学的検査所見に影響を及ぼしていることは多くの報告^{5,6)}があり、特に喫煙者の末梢白血球数が増加していることは広く知られている。しかし、それらの機序、意義については不明であり、喫煙による血液検査異常者の事後指導や精密検査項目についてははっきりとした方

向性は示されていない。白血球数の増加と虚血性心疾患の罹患⁷⁾や癌による死亡率^{8,9)}が関連があるという報告や、慢性肺疾患の進展に白血球が関与しているとの報告¹⁰⁾もある。さらに喫煙者における白血球数増加群に肺機能(1秒率)の低下がみられ、閉塞性肺疾患のハイリスクグループと白血球数増加に関連があることも示唆されている¹¹⁾。

以上より、本研究では単に健康管理上の問題にとどまらず、予防医学全般の重要な課題である喫煙対策において、個人の素因に合った1次予防の方策に結びつく個体要因を探究した。すなわち、CYP1A1遺伝子型と喫煙との関連を明らかにし、CYP1A1遺伝子型と喫煙習慣の関連、CYP1A1遺伝子型と各種血液学的検査所見との関連(喫煙習慣を含めて)について検討した。

II 対象と方法

1. 対象

某製造業の男性従業員のうち、定期健康診断(1994年2月14日～24日実施)を受診した40歳以上の男性450人で、下記検査項目および調査項目に記入漏れがなく、自覚症状や他覚症状(胸部X線写真)にて特に異常の認められない391人(40～72歳)を対象とした。

健康診断検査項目は労働安全衛生規則によるものであった。今回の分析には赤血球数、白血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、平均赤

* 山梨医科大学保健学Ⅱ講座

^{2*} 山梨大学保健管理センター

連絡先: 〒409-38 山梨県中巨摩郡玉穂町下河東1110

山梨医科大学保健学Ⅱ講座 篠崎眞一

血球容積 (MCV), 平均赤血球色素量 (MCH), 平均赤血球色素濃度 (MCHC) を用いた。これらの測定には自動血球計数機 (NE-8000) を使用した。

調査項目としては喫煙習慣を含む生活習慣アンケートを行った。調査内容は Breslow¹²⁾ の健康生活習慣に基づいた 12 項目 (規則正しい生活, 睡眠時間, 労働時間, 朝食, 栄養のバランス, 間食, 塩分, 飲酒, 喫煙, 運動, 自分の時間, ストレス) であり, 喫煙に関しては現在の喫煙状況 (吸う, 吸わない, やめたの 3 通り), 一日あたりの喫煙本数, 喫煙年数を調査した。また, これらの結果により Brinkman Index (B.I.=1 日喫煙本数×喫煙年数)¹³⁾ を求めた。

2. CYP1A1 遺伝子型決定方法

ゲノム抽出には上記対象者より血算用に採血された末梢血の使用済血液を用い, フェノール抽出法により上記末梢血白血球からゲノム DNA を抽出した。

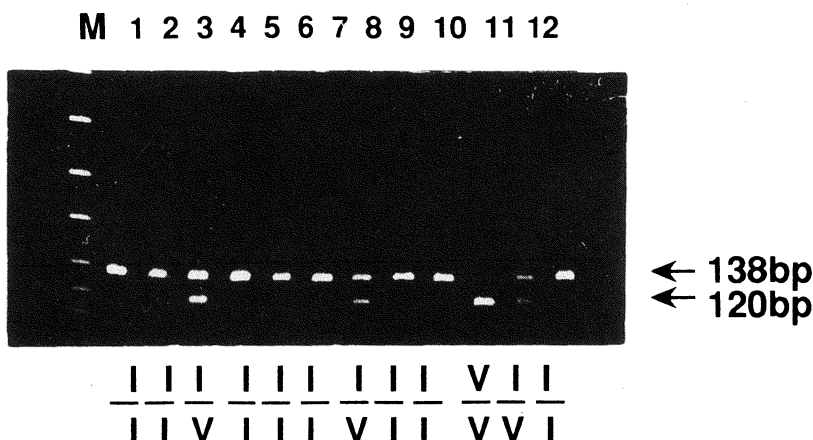
CYP1A1 遺伝子の第 7 エキソンに存在する多型の部位には制限酵素の認識部位が存在しないため, そのままでは従来の PCR-RFLP (Polymerase Chain Reaction-Restriction Fragment Length Polymorphism) による同定はできない。そこで, Val 型の対立遺伝子のみが制限酵素 *Hinc* II にて消化されるように 3' 末端より 4 塩基目にミスマッチを入れた (G→T) プライマー (CYPIb: AAGACC-

TCCCAGCGGTCAA) を作成し, PCR を行った。他方向のプライマー (CYPIa: GAACTGCCACT-TCAGCTGTCT) は Hayashi ら²⁾ と同一のものを使用した。PCR 反応は全量 30 μ l で行い, はじめに 94°C, 5 分の熱変性反応をした後, 94°C, 30 秒の変性反応, 55°C, 30 秒のアニーリング反応, 72°C, 1 分の伸長反応を 1 サイクルとして, 30 サイクルで増幅させ, 最後に 72°C, 5 分の伸長反応を追加した。DNA 増幅はザイモリアクター II (アトー) を使用した。この PCR 産物のうち 10 μ l を, 2 単位の制限酵素 *Hinc* II (Bio Labs) で, 37°C にて 4 時間消化した後, 非変性 6% ポリアクリルアミドゲル (アクリルアミド: ビスアクリルアミド=49:1, 10% グリセリンを含む) を用いて, 400 V, 1 時間 30 分間電気泳動した。ゲルをエチジウムブロマイドで染色した後, 紫外線下で PCR 産物を観察し, 遺伝子型を決定した (図 1)。

3. 統計学的解析法

分割表の検定は χ^2 検定, 相関係数の算出はピアソンの相関係数を用いた。2 群の検定は Student-t 検定, 多群の検定には一元配置分散分析, Kruskal-Wallis 順位と検定を用いた。多群の比較で有意差があった場合は, 多重比較検定法のうち Scheffe の方法を用いた。多変量解析には重回帰分析を用いた。統計的有意差の判定には $p < 0.05$ を用いた。

Fig. 1 Electrophoresis of PCR products digested with *Hinc* II
The 138 bp fragment is allele Ile and the 120 bp fragment is allele Val



Ⅲ 結 果

1. 対象者の属性（喫煙習慣および CYP1A1 遺伝子型頻度）

対象者の年齢は40歳から72歳，平均年齢は47.3±6.1歳であった。現在喫煙習慣のあるもの（喫煙者）は218人（55.8％）で平均年齢は46.6±5.9歳，以前より喫煙習慣のない者（非喫煙者）は115人（29.4％）で平均年齢は48.0±5.6歳，以前は喫煙習慣があったが現在はすわない者（既喫煙者）は58人（14.8％）で平均年齢は48.2±7.0歳であった。各喫煙状況別の平均年齢に有意な差はなかった。年齢別の人数は40歳代275人，50歳代114人，60歳以上22人であった。

対象者の遺伝子型頻度は，Ile/Ile型：0.632，Ile/Val型：0.327，Val/Val型：0.041となったことより，CYP1A1の遺伝子頻度はIle型：0.795，Val型：0.205と計算された。Hardy-Weinbergの法則から期待される遺伝子型頻度を求めると，Ile/Ile型：0.633，Ile/Val型：0.325，Val/Val型：0.042となり，観察された遺伝子型頻度と期待値はきわめてよく一致していた（ $\chi^2=0.0048$ ，df=1， $p>0.9$ ）。また，遺伝子型別の平均年齢にも有意差はみられなかった。

2. CYP1A1 遺伝子型と喫煙状況の関連

CYP1A1の遺伝子型と喫煙状況の関係を示したのが表1である。喫煙経験の有無を重視し，喫煙者のデータと既喫煙者のデータをあわせ，かつ

Val/Val型のデータ数が少ないので遺伝子型をValの対立遺伝子をもつ群ともたない群に分けた2×2分割表で χ^2 検定を行ったところ，遺伝子型によって喫煙状況に有意な差は認められなかった。

喫煙者における1日喫煙本数では表2に示すように，Val対立遺伝子をもつ人のうち，1日喫煙本数が20本を越える者の割合が26.2％であるのに対して，Val対立遺伝子をもたない人の1日喫煙本数が20本を越える者の割合が34.3％と，Val対立遺伝子を有するものの1日喫煙本数が少ない傾向がみられたが， χ^2 検定において有意差はなかった。

3. CYP1A1 遺伝子型および喫煙習慣と血液検査所見との関連

対象者の喫煙状況別の各検査値の結果は表3に示すとおりである。喫煙状況と血液検査所見との関連はKruskal-Wallis順位和検定で，白血球数（ $H=66.0$ ， $p<0.0001$ ），ヘモグロビン量（ $H=17.8$ ， $p=0.0001$ ），ヘマトクリット値（ $H=14.3$ ， $p<0.001$ ），MCV（ $H=36.6$ ， $p<0.0001$ ），MCH（ $H=37.4$ ， $p<0.0001$ ）が有意な差を認めた。多重比較検定法であるScheffeの方法で，これらの項目では喫煙者群が非喫煙者群に比べて増加していることが示された（WBC: $p<0.001$ ，Hb: $p<0.01$ ，Ht: $p<0.01$ ，MCV: $p<0.001$ ，MCH: $p<0.001$ ）。

喫煙者群と既喫煙者群を比較する（Scheffeの方法）と，白血球数（ $p<0.001$ ），MCV（ $p<0.05$ ），

Tab. 1 Association between CYP1A1 genotypes and smoking behavior

CYP1A1 genotype	Smoker	Ex-smoker	Non-smoker	Total
Ile/Ile	134(54.3%)	32(13.0%)	81(32.7%)	247(100%)
Ile/Val	73(57.0%)	25(19.5%)	30(23.4%)	128(100%)
Val/Val	11(68.7%)	1(6.3%)	4(25.0%)	16(100%)
Total	218	58	115	391

Tab. 2 Association between CYP1A1 genotypes and number of cigarettes smoked per day

CYP1A1 genotype	<20	20	>20	Total
Ile/Ile	32(23.9%)	56(41.8%)	46(34.3%)	134(100%)
Ile/Val and Val/Val	14(16.7%)	48(57.1%)	22(26.2%)	84(100%)
Total	46	104	68	218

Tab. 3 Hematological findings according to smoking behavior

	WBC ($\times 10^9/l$)**	RBC ($\times 10^{10}/l$)	Hemoglobin (g/dl)*	Hematocrit (%)**	MCV (fl)**	MCH (pg)**	MCHC (g/dl)
Smoker(n=218)	7.47 $\pm$ 1.90	492.9 $\pm$ 38.3	15.6 $\pm$ 1.0	46.4 $\pm$ 2.8	94.4 $\pm$ 4.8	31.8 $\pm$ 1.6	33.7 $\pm$ 0.9
Ex-smoker(n=58)	6.15 $\pm$ 1.58	497.3 $\pm$ 40.2	15.4 $\pm$ 1.2	45.9 $\pm$ 2.9	92.5 $\pm$ 4.8	31.0 $\pm$ 1.8	33.5 $\pm$ 1.0
Non-smoker(n=115)	5.97 $\pm$ 1.32	494.7 $\pm$ 35.0	15.2 $\pm$ 1.0	45.3 $\pm$ 2.9	91.8 $\pm$ 3.7	30.8 $\pm$ 1.4	33.5 $\pm$ 0.8

* $p<0.001$, ** $p<0.0001$

Tab. 4 Hematological findings according to number of cigarettes per day

	WBC($\times 10^9/l$)*	Hemoglobin(g/dl)*	Hematocrit(%)	MCV(fl)**	MCH(pg)*
<20(n=46)	7.13 $\pm$ 1.75	15.5 $\pm$ 1.0	46.1 $\pm$ 2.9	92.5 $\pm$ 4.7	31.2 $\pm$ 2.0
20(n=104)	7.30 $\pm$ 1.72	15.6 $\pm$ 1.0	46.3 $\pm$ 2.9	94.6 $\pm$ 4.1	31.9 $\pm$ 1.8
>20(n=68)	7.88 $\pm$ 2.13	15.9 $\pm$ 0.9	46.8 $\pm$ 2.7	95.3 $\pm$ 5.1	32.0 $\pm$ 1.7

* $p<0.05$, ** $p<0.01$

MCH($p<0.01$) において喫煙者群の値が有意に増加していた。既喫煙者群と非喫煙者群の血液検査所見で有意差の認められた項目はなかった。

つぎに一日あたりの喫煙本数の影響をみるために、各検査結果ととの間の相関をとった。白血球数($r=0.274$, $p<0.001$), ヘモグロビン量($r=0.168$, $p<0.001$), ヘマトクリット値($r=0.140$, $p<0.01$), MCV($r=0.192$, $p<0.001$), MCH($r=0.217$, $p<0.001$) と有意な相関を認めたが、赤血球数, MCHC とは有意な相関は認められなかった。そこで1日あたりの喫煙本数を20本未満($n=46$, 平均年齢 $\pm$ 標準偏差 $=48.0\pm7.2$ 歳), 20本($n=104$, 平均年齢 $\pm$ 標準偏差 $=46.2\pm6.2$ 歳) および21本以上($n=68$, 平均年齢 $\pm$ 標準偏差 $=47.3\pm5.6$ 歳) の3群に分類し、有意な相関のみられた検査値について喫煙本数との関連をみた(表4)。白血球数($F=3.11$, $p<0.05$), ヘモグロビン量($F=3.28$, $p<0.05$), MCV($F=5.84$, $p<0.01$), MCH($F=4.03$, $p<0.05$) は1日あたりの喫煙本数が増えると有意に増加していた。また、各群の平均年齢に有意な差はなかった。

CYP1A1 の遺伝子型ごとの検査結果を表5に示した。赤血球数, ヘモグロビン量, ヘマトクリット値, MCV, MCH, MCHC は CYP1A1 遺伝子型による差はなかったが、喫煙者における白血球数のみが、有意な差が認められた($F=3.91$, $p<0.05$)。さらに、Val/Val 型の頻度が少ないこ

と Ile/Val 型の個体の白血球数と Val/Val 型の個体の白血球数に差が少ないことから、遺伝子型の分類として Val の対立遺伝子を有する群と有さない群に分けると、喫煙者群において Val 対立遺伝子を有する群の白血球数が有意に増加していた($t=3.17$, $p<0.01$)。

4. 白血球数に影響を与える因子

以上の結果から、喫煙者の白血球数と関連する要因を検討するため遺伝子型、一日喫煙本数、喫煙年数、年齢を独立変数とし、白血球数を従属変数とした重回帰分析を行ったところ表6のような結果が得られた。遺伝子型を得点化するに当たって、gene dose の概念を導入し、Ile/Ile 型を0, Ile/Val 型を1, Val/Val 型を2とした。重回帰関数は

$$\begin{aligned} (\text{白血球数}) = & 8425.7 + 708.5 \times (\text{遺伝子型}) \\ & - 55.5 \times (\text{年齢}) + 35.7 \\ & \times (\text{1日喫煙本数}) + 19.3 \\ & \times (\text{喫煙年数}) \end{aligned}$$

となった。

喫煙者において、年齢、1日喫煙本数、喫煙年数を調整した場合においても、遺伝子型と白血球数は有意な関連を認めた。また1日喫煙本数も年齢、喫煙年数、遺伝子型を調整後も有意に白血球数との関連を認めた。

Tab. 5 Hematological findings according to CYP1A1 genotypes

CYP1A1 genotype	WBC ($\times 10^9/l$)	RBC ($\times 10^{10}/l$)	Hemoglobin (g/dl)	Hematocrit (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)
Smoker							
Ile/Ile (n=134)	* ┌ 7.14±18.0 ├ 7.99±2.04 └ 7.93±1.20	493.8±34.6	15.7±1.2	46.6±3.3	94.1±5.2	31.7±1.9	33.7±1.0
Ile/Val (n=73)		492.0±44.6	15.6±1.0	46.3±2.6	95.0±4.0	32.0±1.5	33.7±1.0
Val/Val (n=11)		475.9±53.6	15.2±1.0	45.6±3.3	96.3±5.3	32.1±2.0	33.3±0.6
Non-smoker							
Ile/Ile (n=81)	6.02±1.26	495.4±34.3	15.3±1.0	44.5±3.3	92.3±3.7	31.0±1.4	33.5±0.7
Ile/Val (n=30)	5.96±1.51	492.0±38.1	15.1±1.1	45.7±2.7	90.1±3.4	30.6±1.4	33.9±0.8
Val/Val (n=4)	4.97±0.43	499.2±33.3	14.9±0.9	45.4±2.0	91.1±3.3	30.0±1.4	33.8±1.3

* p<0.01

Ⅳ 考 察

喫煙習慣と遺伝要因の関連については双生児を用いた報告がいくつかみられる。Fisher¹⁴⁾らは一卵性双生児の喫煙習慣（喫煙するか、喫煙しないかの2グループに分類している）の一致率が二卵性双生児よりも高いと報告し、喫煙習慣を規定する遺伝子の存在を示唆した。しかし、それがどのような遺伝的素因に基づくかについて検討した報告は少ない。山口ら¹⁵⁾はニコチンの代謝酵素であるCYP2B1遺伝子多型と喫煙習慣について検討したが、有意差は認められなかった。今回、CYP1A1遺伝子多型においてはVal対立遺伝子を有する群の1日喫煙本数は少なく、喫煙を止めるものの割合は多かったが、統計学的に有意差は認められなかった。Val対立遺伝子が低頻度であり、さらに対象を増やして検証する必要がある。

喫煙習慣は親や友人の喫煙習慣などの外因や気分転換等の心理的因子、ニコチン依存などとの薬理的因子を含めて多種の因子が複合している表現型と考えられるため、一つの遺伝子多型との相関はそれがかなり大きな影響を持たない限り有意とはならないと考えられ、これらの因子を調整した上で遺伝子多型との関連をみる必要がある。

喫煙と白血球数との関係については喫煙者の方が非喫煙者よりも高値を示すことはCorreら¹⁶⁾をはじめ、数多く報告されており、今回の結果も同様のものになった。1日喫煙本数が増加すると、白血球数も増加していることが本研究によっても示されたが、これはCarelら¹⁷⁾および我々の別の対象での報告¹¹⁾と一致した。

Tab. 6 Results of multiple regression analysis

Variables	β	tvalue
Genotypes	0.210	2.91**
Age	-0.161	-1.74
Number of cigarettes	0.149	2.07*
Years of smoking	0.075	0.81

R=0.29, F=3.68, p=0.007

* p<0.05, ** p<0.01

CYP1A1遺伝子多型の検討では喫煙者においてCYP1A1遺伝子型別に白血球数に有意差があった。すなわち、Val対立遺伝子を有するものはVal対立遺伝子を持たないものに比べて白血球数が有意に多かった。しかし、非喫煙者および既喫煙者ではCYP1A1遺伝子多型と白血球数に関連は認められなかった。Bartschら¹⁸⁾は肺癌患者における喫煙者而非喫煙者のベンゾピレンの代謝について検討した結果、喫煙者のCYP1A1遺伝子の発現が高いレベルにあることを推測している。また、Rojas¹⁹⁾らも肺癌患者における肺ミクロゾームと末梢白血球のベンゾピレンの代謝物を測定した結果、喫煙者の肺ミクロゾームにおいてベンゾピレンの代謝物がより高いレベルにあったことより、喫煙者におけるCYP1A1遺伝子の発現がより多いことを示唆している。

また、遺伝子型によって白血球数に差がでた原因として、2つの異なるアミノ酸配列をもつCYP1A1酵素の触媒能に差があることが考えられる。Kawajiriら²⁰⁾はVal対立遺伝子のCYP1A1酵素のaryl hydrocarbon hydroxylase誘導能(AHH

activity) が Ile 対立遺伝子のそれよりも高いことを報告している。また, Peterson ら²¹⁾ は CYP1A1 遺伝子の *Msp*I 多型において B 型の AHH activity が A 型の AHH activity よりも高いことを報告している。このような2つの異なる蛋白の存在により, 代謝される物質の特質も異なってくる可能性が考えられ, これらによる直接的あるいは間接的な白血球造血系への刺激をも含めたさまざまな要因が白血球数に影響を与えているのかもしれない。

CYP1A1 遺伝子の Val 対立遺伝子は喫煙者において肺癌発生と関連があるとされている。本研究では喫煙者において Val 対立遺伝子を有するものの白血球数が多く, 非喫煙者ではその関連が認められなかった。この結果と白血球数増加が癌や心疾患と関連しているという報告とを考えあわせると, Val 対立遺伝子は喫煙による癌や心疾患の発症と関連があり白血球増加はその一つのマーカーとなる可能性を示唆しているのかもしれない。

今後, 各遺伝子型ごとにライフスタイルおよび身体的健康度などをさらに詳細に検討し, 他の候補遺伝子についても遺伝子型と喫煙習慣との関連および遺伝子型と白血球数との関連について検討を加えていきたい。

(受付 '95. 7.11)
(採用 '96. 2.20)

文 献

- 1) Uematu F, et al. Association between Restriction fragment Length Polymorphism of the Human Cytochrome P450IIE1 Gene and Susceptibility to Lung Cancer. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 254-256.
- 2) Hayashi S, et al. Genetic linkage of lung cancer associated *Msp*I polymorphisms with amino acid replacement in the heme binding region of the human cytochrome P4501A1 gene. *J Biochem* 1991; 110: 407-411.
- 3) Nakachi K, et al. Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. *Cancer Res* 1991; 51: 5177-5182.
- 4) Nakachi K, et al. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993; 53: 2994-2999.
- 5) Chan-Yeung M, et al. The effect of age, smoking, and alcohol on routine laboratory test. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 320-326.
- 6) Sparrow D, et al. The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult men. *Chest* 1984; 86: 383-386.
- 7) Friedman GD, et al. The leukocyte count as a predictor of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1974; 290: 1275-1278.
- 8) Grimm RH, et al. Prognostic importance of the white blood cell count for coronary, cancer, and all cause mortality. *JAMA* 1985; 254: 1932-1937.
- 9) Phillips AN, et al. The leukocyte count and risk of lung cancer. *Cancer* 1992; 69: 680-684.
- 10) Cosio MG, Ghezzi H, Hogg JC. The relations between structural changes in small airways and pulmonary function tests. *N Engl J Med* 1978; 298: 1277-1280.
- 11) 山縣然太郎, 他. 喫煙による白血球数増加と肺機能との関連, *健康医学* 1994; 9: 90-94.
- 12) Lisa F Berkman, Lester Breslow. *HEALTH AND WAYS OF LIVING*. New York: Oxford University press, 1983.
- 13) Brinkman GL, et al. The effects of bronchitis, smoking, and occupation on ventilation. *Am Rev Res Dis* 1962; 86: 684-693.
- 14) Fisher RA. Lung cancer and cigarettes. *Nature* 1958; 182: 108.
- 15) 山口悦郎, 他. 喫煙習慣を如何に判断するか—喫煙習慣と遺伝的因子. *日胸疾会誌* 1991; 29: 186-189.
- 16) Corre F, Lellouch J, Schwartz D. Smoking and leukocyte-counts results of an epidemiological survey. *Lancet* 1971; 18: 632-634.
- 17) Carel RS, et al. Factors affecting leukocyte count in healthy adults. *Prev. Med.* 1985; 14: 607.
- 18) Bartsch H, et al. Expression of pulmonary cytochrome P4501A1 and carcinogen DNA adduct formation in high risk subjects for tobacco-related lung cancer. *Toxicology letters* 1992; 64: 477-483.
- 19) Rojas M, et al. Stereoselective metabolism of -benzo[a]pyrene-7,8-diol by human lung microsomes and peripheral blood lymphocytes. *Carcinogenesis* 1992; 13: 929-933.
- 20) Kawajiri K, et al. The CYP1A1 gene and cancer susceptibility. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 1993; 14: 77-87.
- 21) Peterson DD, et al. Cosegregation of the enzyme inducibility phenotype and an RFLP. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 720-723.

ASSOCIATION OF CYTOCHROME P-450 1A1 (CYP1A1) GENE POLYMORPHISM TO SMOKING STATUS AND HEMATOLOGIC FINDINGS

Shin-ichi SHINOZAKI*, Zentaro YAMAGATA^{2*}, Sumio IJIMA*, Akio ASAKA*

Key words: Cytochrome p450, CYP1A1, Gene polymorphism, Smoking, Hematologic test, Leukocyte count

Measures to control smoking are important in the field of preventive medicine. In order to clarify differences in susceptibility in individuals to lung cancer of genotypes of CYP1A1, which are considered to be related to lung carcinogenesis were evaluated in 391 healthy males to study relationship to smoking status and hematological findings. No correlation was observed between genotypes of CYP1A1 and smoking status. White blood cell counts in smokers with a Val allele were significantly higher than in those without a Val allele. Multiple regression analysis showed that the genotype of CYP1A1 and daily cigarette consumption had significant relationship with white blood cell count in smokers. However, red blood cell count, hemoglobin, hematocrit, MCV, MCH, or MCHC were not significantly associated with genotype of CYP1A1.

There have been no previous reports on the relationship between the genotype of CYP1A1 and hematological findings. In consideration of the epidemiologic findings that many individuals with increased white blood cell counts have cancer or cardiac diseases, and reports that the increase in the white blood count was associated with poor respiratory function, white blood cell count may be candidate to for being a risk marker and thus contribute to prevention of these diseases.

* Department of Health Sciences, Yamanashi Medical University

^{2*} Health Care Center, Yamanashi University