

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：32684

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16455

研究課題名(和文) OATP1B活性の個人差に関連する生理的因子の探索

研究課題名(英文) Physiological factors involved in variability of OATP1B activity

研究代表者

鈴木 陽介 (Suzuki, Yosuke)

明治薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：10737191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、OATP1B活性に及ぼす生理的因子の影響をcoproporphyrin-I (CP-I)濃度を指標にして評価し、患者個々のOATP1B活性の予測に繋がるエビデンスを構築することを目的とした。一般成人を対象にした研究により、血漿中CP-I濃度はOATP1B1の遺伝的背景の影響を反映する精度の高いバイオマーカーであることを明らかにした。関節リウマチ患者と慢性腎臓病患者を対象にした研究により、尿毒症物質であるCMPFとCP-Iの血漿中濃度の間に有意な正の相関が認められることを明らかにし、CMPFの蓄積が認められる患者ではOATP1Bの基質薬の用量調節が必要となる可能性があることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究で、生体内で薬などの物質を運搬するトランスポーターの1種であるOATP1Bの働きの程度に大きな個人差があることが分かり、その個人差にCMPFと呼ばれる尿毒症物質の蓄積の程度が関わっていることが分かりました。このことから、CMPFが体に蓄積しやすい腎臓病などを患う患者さんが、OATP1Bで輸送される薬を使用する際には、投与量を減らすなどの対策が必要である可能性があることが分かりました。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify significant factors associated with the inter-individual variation in OATP1B activity. First, we performed clinical study in general population and confirmed the utility of plasma CP-I concentrations as an endogenous biomarker for phenotyping of OATP1B activity. Next, we performed clinical study in patients with rheumatoid arthritis and chronic kidney disease and confirmed significant positive correlation between plasma CP-I and CMPF concentrations, suggested that dose adjustment for OATP1B substrates may be needed in patients with accumulation of CMPF.

研究分野：医療薬学

キーワード：トランスポーター バイオマーカー OATP1B フェノタイピング 薬物動態

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

薬物トランスポーターの一種である organic anion transporting polypeptides (OATP)1B は、主に肝臓の類洞側膜に発現し、アニオン性化合物の取り込みに関与している。代表的な OATP1B の基質薬として HMG-CoA 還元酵素阻害薬が挙げられ、*in vivo* での OATP1B 活性が HMG-CoA 還元酵素阻害薬の薬物動態に大きく影響することが報告されている。また、近年上市された C 型肝炎治療薬の多くが OATP1B の基質となることが知られており、薬物動態が OATP1B 活性に依存する医薬品が増加してきている。そのため、個別化療法に基づく医薬品の適正使用を推進する上で、OATP1B 活性を評価することが重要視されてきている。

OATP1B 活性は遺伝的、環境的、および生理的要因によって変動すると考えられる。遺伝的要因として、OATP1B1 のアミノ酸置換を伴う一塩基多型 521T>C が知られており、この一塩基多型を有するとシンバスタチンの副作用である筋障害のリスクが上昇することが、ゲノムワイド関連解析により明らかになっている。環境的要因としては併用薬の影響が大きく、OATP を阻害するリファンピシンやシクロスポリン A は、OATP1B の基質薬の血中濃度を顕著に上昇させることが報告されている。一方で、生理的要因が OATP1B 活性に及ぼす影響はほとんど明らかにされていない。そのため、実地臨床では OATP1B 基質薬は固定用量で投与されており、このことが薬効や副作用発現の個人差に起因していると考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、生理的要因として腎機能障害と慢性炎症性疾患に焦点を当て、これらが *in vivo* での OATP1B 活性に及ぼす影響を coproporphyrin-I (CP-I) 濃度を指標にして評価し、患者個々の OATP1B 活性の予測に繋がるエビデンスを構築することを目的とした。

## 3. 研究の方法

対象は、京都府立医科大学で全国多施設共同コホート研究 (J-MICC Study) に参加した一般成人 391 名、大分大学医学部附属病院膠原病内科に通院する関節リウマチ患者 37 名、および大分大学医学部附属病院腎臓外科・泌尿器科に通院する慢性腎臓病患者 63 名とした。OATP1B 活性の指標として血漿中 CP-I 濃度を UHPLC-MS/MS 法で測定し、尿毒症物質である 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid (CMPF) 濃度、炎症性サイトカインであるインターロイキン (IL) -6 および tumor necrosis factor (TNF) - $\alpha$  濃度、および OATP1B1 遺伝子多型 (OATP1B1\*1b、\*1a および\*15) を評価した。本研究は明治薬科大学の研究倫理委員会、京都府立医科大学の医学倫理審査委員会および大分大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施した。

## 4. 研究成果

### (1) 一般成人における血漿中 CP-I 濃度と OATP1B1 遺伝子多型との関連

血漿中 CP-I 濃度 (平均  $\pm$  標準偏差) は、OATP1B1\*1b/\*1b 群、OATP1B1\*1a/\*1b 群、OATP1B1\*1a/\*1a 群、OATP1B1\*1b/\*15 群、OATP1B1\*1a/\*15 群および OATP1B1\*15/\*15 群でそれぞれ  $0.45 \pm 0.12$ 、 $0.47 \pm 0.16$ 、 $0.47 \pm 0.20$ 、 $0.50 \pm 0.15$ 、 $0.54 \pm 0.14$  および  $0.74 \pm 0.31$  ng/mL であり、6 群間で有意差が認められた。事後検定の結果、OATP1B1\*1b/\*15 群、OATP1B1\*1a/\*15 群および OATP1B1\*15/\*15 群における血漿中 CP-I 濃度は、OATP1B1\*1b/\*1b 群と比較して有意に高かった。CP-I の動態への関与が示唆されている他のトランスポーターの遺伝子多型の影響について検討した結果、MRP2 (rs717620)、OATP2B1 (rs12422149) および OATP1B3 (rs4149117 および rs7311358) 全てにおいて、血漿中 CP-I 濃度との関連は認められなかった。これより、血漿中 CP-I 濃度のベースライン値が明らかになり、血漿中 CP-I 濃度は OATP1B1 の遺伝的背景の影響を反映する精度の高いバイオマーカーであることが示唆された。

### (2) 関節リウマチ患者における血漿中 CP-I 濃度の個人差に関連する因子の探索

血漿中 CP-I 濃度 (平均  $\pm$  標準偏差) は  $0.63 \pm 0.17$  ng/mL であり、一般成人の値と比べて高い傾向が認められた。血漿中 CMPF、IL-6 および TNF- $\alpha$  濃度 [中央値 (範囲)] は、それぞれ  $1891.0$  ( $543.2 - 7483.7$ ) ng/mL、 $11.2$  ( $1.1 - 219.8$ ) pg/mL および  $7.1$  ( $0.51 - 101.2$ ) pg/mL であり、大きな個人差が認められた。OATP1B1\*15 アレル非保有群および保有群における血漿中 CP-I 濃度 (平均  $\pm$  標準偏差) は、それぞれ  $0.60 \pm 0.14$  および  $0.71 \pm 0.21$  ng/mL であり、両群間に有意差は認められなかった。血漿中 CP-I 濃度と CMPF 濃度の間には有意な正の相関が認められたが、IL-6 および TNF- $\alpha$  濃度との間には有意な相関は認められなかった。重回帰分析を行った結果、血漿中 CP-I 濃度に影響する有意な因子として、OATP1B1\*15 アレルの有無および血漿中 CMPF 濃度が抽出された。以上より、CMPF は *in vivo* において OATP1B 活性を低下させる可能性が考えられ、CMPF の蓄積が認められる患者では、OATP1B の基質薬の用量調節が必要となる可能性が示唆された。

### (3) 慢性腎臓病患者における血漿中 CP-I 濃度の個人差に関連する因子の探索

慢性腎臓病患者の血漿中 CP-I 濃度は、一般成人の値と比べて高い傾向が認められた。血漿中

CP-I 濃度と CMPF 濃度の間には有意な正の相関が認められたが、IL-6 および TNF- $\alpha$  濃度との間には有意な相関は認められなかった。重回帰分析を行った結果、血漿中 CP-I 濃度に影響する有意な因子として、*OATP1B1*\*15 アレルの有無および血漿中 CMPF 濃度が抽出された。このことから、慢性腎臓病患者においても CMPF は OATP1B 活性の個人差に関わる重要な生理的因子であることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Suzuki Y, Sasamoto Y, Koyama T, Yoshijima C, Nakatochi M, Kubo M, Momozawa Y, Uehara R, Ohno K	4. 巻 14
2. 論文標題 Substantially Increased Plasma Coproporphyrin-I Concentrations Associated With OATP1B1*15 Allele in Japanese General Population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Transl Sci	6. 最初と最後の頁 382-388
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cts.12889	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Y, Sasamoto Y, Koyama T, Yoshijima C, Oda A, Nakatochi M, Kubo M, Momozawa Y, Uehara R, Ohno K	4. 巻 -
2. 論文標題 Relationship of Hemoglobin Level and Plasma Coproporphyrin-I Concentrations as an Endogenous Probe for Phenotyping OATP1B	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Transl Sci	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/cts.12996	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Suzuki Y, Sasamoto Y, Yoshijima C, Tanaka R, Ono H, Ando T, Shin T, Mimata H, Itoh H, Ohno K	4. 巻 184
2. 論文標題 Simultaneous quantification of coproporphyrin-I and 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid in human plasma using ultra-high performance liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	6. 最初と最後の頁 113202
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jpba.2020.113202	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ono H, Tanaka R, Suzuki Y, Oda A, Ozaki T, Tatsuta R, Maeshima K, Ishii K, Ohno K, Shibata H, Itoh H.	4. 巻 110
2. 論文標題 Factors Influencing Plasma Coproporphyrin-I Concentration as Biomarker of OATP1B Activity in Patients With Rheumatoid Arthritis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clin Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 1096-1105
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cpt.2375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Suzuki Y, Sasamoto Y, Koyama T, Yoshijima C, Ohno K
2. 発表標題 Substantially increased plasma coproporphyrin-I concentrations associated with OATP1B1*15 allele in Japanese general population
3. 学会等名 18th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 笹本 雄理、鈴木 陽介、吉島 千智、田中 遼大、小野 寛之、秦 聡孝、三股 浩光、伊東 弘樹、大野 恵子
2. 発表標題 UHPLC-MS/MS法による血漿中coproporphyrin-Iの定量法の確立
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suzuki Y, Sasamoto Y, Koyama T, Yoshijima C, Oda A, Ohno K
2. 発表標題 Relationship of hemoglobin level and plasma coproporphyrin-I concentrations in Japanese general population
3. 学会等名 19th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野寛之、田中遼大、鈴木陽介、小田絢子、尾崎貴士、龍田涼佑、大野恵子、柴田洋孝、伊東弘樹
2. 発表標題 関節リウマチ患者における血漿Coproporphyrin-I濃度を指標としたOATP1B活性個人差の要因解析
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小野寛之、田中遼大、鈴木陽介、小田絢子、尾崎貴士、龍田涼佑、大野恵子、柴田洋孝、伊東弘樹
2. 発表標題 血漿中コプロボルフィリンI濃度を用いた関節リウマチ患者のOATP1B活性に影響を与える因子の探索
3. 学会等名 第15回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関