

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号： 12501
研究種目： 奨励研究
研究期間： 2021～2021
課題番号： 21H04189
研究課題名 薬物の中枢移行性予測を可能とする新規血液マーカーの開発

研究代表者

鈴木 翔太 (SUZUKI, SHOTA)

千葉大学・医学部附属病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 470,000 円

研究成果の概要：より簡便な薬物の中枢移行性を予測する指標を開発することを目的とした本研究では、まずバンコマイシンとバルプロ酸の二つの薬物の中枢移行性を比較した。その結果、バンコマイシンは薬物の中枢移行性の指標となる髄液蛋白/血清アルブミン比との相関関係が認められたが、バルプロ酸は相関を示さなかった。我々はこのバルプロ酸に着目し、バルプロ酸の髄液移行率と血清アルブミン濃度の相関を解析したところ、負の相関の傾向が認められた。バルプロ酸のような蛋白結合率の高い薬物の中枢移行性には血清アルブミンなどのタンパク濃度の変動が影響する可能性が示唆され、タンパク濃度に着目した中枢移行性予測の可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、バルプロ酸のような蛋白結合率の高い薬物の中枢移行性には血清アルブミンなどのタンパク濃度の変動が影響する可能性が示唆された。一般採血で高頻度に測定されるアルブミン濃度をもとに薬物の遊離型分率を予測することで、薬物の中枢移行性を予測することができる可能性を見出した。今後は血清アルブミン濃度や総薬物濃度などを組み合わせたパラメータから遊離型分率を予測する方法を検討するとともに、遊離型分率と中枢移行性の関係性を明らかにすることで、薬物の中枢移行性予測を可能とし、薬物の中枢神経系副作用の回避などより安全な薬物療法の提供が可能になると考えられる。

研究分野：薬物動態

キーワード：中枢移行

1. 研究の目的

医薬品による痙攣や脳症等の中枢神経系副作用は、薬物が中枢神経に移行して発現すると考えられている。薬剤性中枢神経系副作用は200種類以上の多くの医薬品で高頻度に発現し、重症化することも多く、薬物療法を行う上で中枢神経系副作用を回避することは重要な課題である。薬物の中枢神経への移行は血液脳関門(Blood Brain Barrier:BBB)によって制限されているが、炎症状態などの病態時にはBBBの薬物透過性が亢進することが知られている。しかしながら、BBBの薬物透過性を予測する有用なバイオマーカーは存在せず、あらかじめ薬物の中枢移行リスクを評価できないことが医薬品による中枢神経系副作用発現を助長している原因の一つと考えられる。

BBBの薬物透過性を予測する指標として、髄液/血清アルブミン比(Q_{alb} : Q_{alb})が知られているが、 Q_{alb} 算出のためには侵襲度の高い髄液採取が必要となる。髄液採取は日常診療で限られた状況でしかおこなわれず、 Q_{alb} を用いたBBB薬物透過性予測は簡便で汎用性が高いものとは言えない。一方で、血液採取は簡便で安全性が高く高頻度に実施される。そこで、より簡便で汎用性の高い Q_{alb} の代替となるBBB薬物透過性予測血液マーカーの開発が求められる。本研究では、薬物の中枢移行性予測を可能とする新規血液マーカーを開発することを目的とした。

2. 研究成果

本研究では、まずバンコマイシンとバルプロ酸の中枢移行性を評価した。その結果、バンコマイシンの髄液移行率は髄液蛋白/血清アルブミン比と統計学的に有意な正の相関を示した($r=0.897$, $p<0.001$)。一方で、バルプロ酸の髄液移行率は髄液蛋白/血清アルブミン比と有意な相関を示さなかった($r=0.579$, $p=0.08$) (図1)。我々はこのバルプロ酸に着目し、バルプロ酸の髄液移行率と血清アルブミン濃度との相関を解析したところ、統計学的に有意ではなかったものの負の相関の傾向が認められた($r=-0.591$, $r=0.07$) (図2)。バルプロ酸のような蛋白結合率が高い(約90%)薬物の髄液移行率には血清遊離型分率の変動が影響する可能性が示唆された。薬物の血清遊離型分率は、血清アルブミン等のタンパク濃度の変動に影響を受けることが知られており、一般採血で高頻度に測定されるアルブミン濃度やその他の因子、総薬物濃度などの複数のパラメータを組み合わせることで薬物の遊離型分率を予測することができれば、薬物の中枢移行性を予測する一つの指標になりうるものと考えられる。今後は、血清アルブミン濃度と総薬物濃度を組み合わせたパラメータなどのタンパク結合に影響を与え得る因子と薬物の遊離型分率との相関を明らかにすることで遊離型薬物濃度を予測する方法を検討し、その上で遊離型薬物濃度から薬物の中枢移行性を予測する方法について検討していく予定である。

今後の追加検討をおこなうことで血清アルブミン濃度と総薬物濃度を組み合わせたパラメータなどのタンパク結合に影響を与え得る因子と薬物の遊離型分率から薬物の中枢移行性を予測することが可能となれば、中枢神経系副作用が懸念される医薬品の使用時にあらかじめリスク評価をおこない、リスクに応じた用量調節や薬剤変更、厳重なモニタリングの施行などより安全な薬物療法の提供が可能となると考えられる。また、予期せぬ中枢神経系副作用の発現は入院期間の延長を来すため、中枢神経系副作用の回避により医療費削減にも貢献できると考えられる。

図1

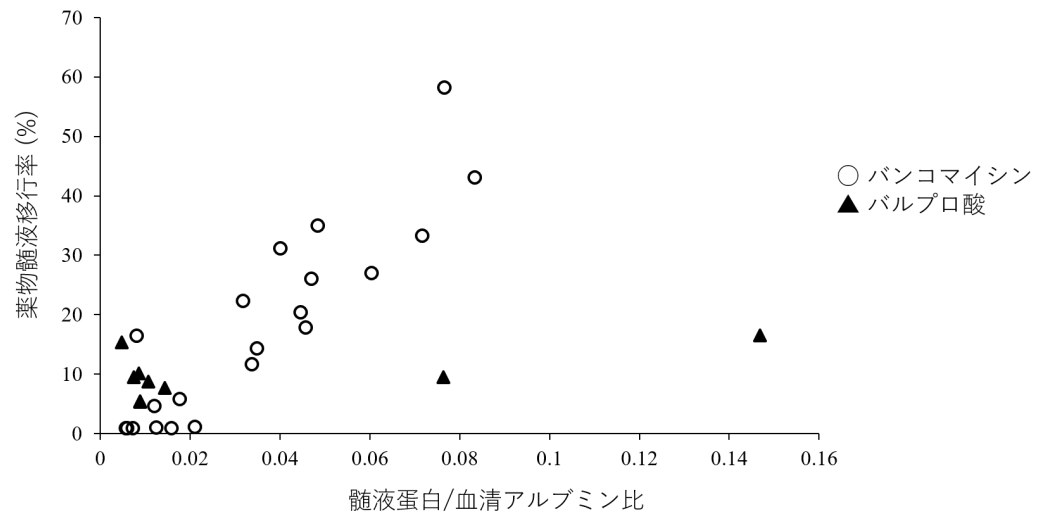
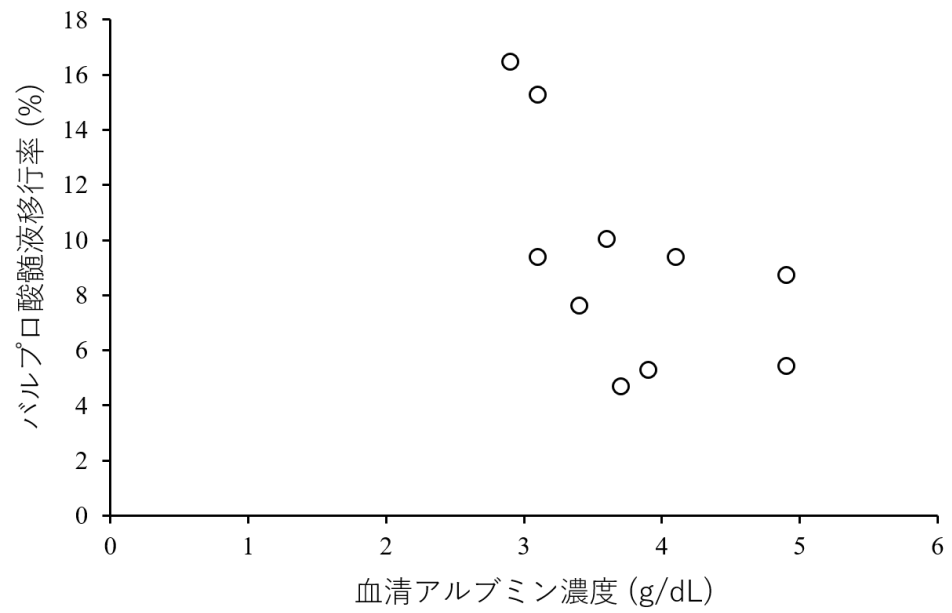


図2



主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

研究組織（研究協力者）

氏名	ローマ字氏名
----	--------