

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 10 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18926

研究課題名(和文)慢性腎不全患者に肝代謝型薬物の用量調節は必要か？ - CYP3A活性低下の要因探索

研究課題名(英文) Significant factors associated with the decrease in CYP3A activity in patients with chronic renal failure

研究代表者

鈴木 陽介 (Suzuki, Yosuke)

大分大学・医学部・薬物動態解析室主任

研究者番号：10737191

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、慢性腎不全患者におけるCYP3A基質薬の個別化投薬を展開することを目的とし、ヒトにおける腎不全時のCYP3A活性の低下に関与する要因を探索した。腎移植前と比較して、腎移植後90、180日の血漿中4-ヒドロキシコレステロール濃度は有意に上昇していた。その上昇の程度はCYP3A5*1アレル保有群で大きく、非保有群と比較して移植後90、180日に有意に高値を示した。また、安定期腎移植患者を対象に、CYP3AのPhenoconversionに関与する因子を探索した結果、インドキシル硫酸の蓄積との関連性が認められた。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to identify significant factors associated with the decrease in CYP3A activity in patients with chronic renal failure. Compared with before kidney transplantation, plasma 4-hydroxycholesterol concentrations were significantly elevated on days 90 and 180 after living kidney transplantation. Plasma concentrations of 4-hydroxycholesterol on days 90 and 180 after kidney transplantation were significantly higher in the presence of the CYP3A5*1 allele than in the absence of the CYP3A5*1 allele. Furthermore, accumulation of indoxyl sulfate was associated with phenoconversion of CYP3A in stable kidney transplant recipients.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：CYP3A 慢性腎不全 Phenoconversion 3-indoxyl sulfate CYP3A5

1. 研究開始当初の背景

医薬品の副作用発現の危険因子を探索した多くの研究において、腎不全が独立した危険因子として報告されており、肝代謝型薬剤であるワルファリンやカルシウム拮抗薬などを対象とした研究においても、同様の結果が報告されている。その原因として、腎不全時の肝代謝型薬剤の薬物動態の変化が想定される。近年、腎機能障害が Cytochrome P450 (CYP) 3Aをはじめとした薬物代謝酵素の分子種活性を低下させることが報告されており、腎機能に応じた CYP3A 基質薬の投与量調整の必要性が示唆されている。研究代表者は、末期腎不全患者における腎移植後の CYP3A 活性を評価した結果、腎移植により CYP3A 活性は約 50%上昇することを明らかにし、同時にその回復の程度には大きな個人差が存在することを報告している (J Lipid Res 2013)。腎機能障害による CYP3A 活性低下の機序として、腎不全に伴い蓄積するインドキシル硫酸をはじめとした尿毒性物質、副甲状腺ホルモンや、インターロイキン 6 や腫瘍壊死因子 α などの炎症性サイトカインがもたらす CYP3A 遺伝子の転写阻害、および CYP3A による薬物代謝に対する非競合的阻害が報告されている。しかし、これらの研究は動物実験の域を脱しておらず、ヒトにおいての検討はなされていなかった。

2. 研究の目的

本研究は、ヒトにおける腎不全時の CYP3A 活性の低下に関与する要因を解明し、慢性腎不全患者における CYP3A 基質薬の個別化投薬を展開することを目的とした。

3. 研究の方法

対象は、大分大学医学部附属病院腎臓外科・泌尿器科で腎移植術を受ける末期腎不全患者 25 名と移植後 180 日以上経過した安定

期腎移植患者 63 名とした。腎移植術を受ける末期腎不全患者については腎移植前および移植後 7、14、30、90、180 日の午前中にそれぞれ 1 回ずつ採血を行い、安定期腎移植患者については午前中に 1 回採血を行った。本研究では CYP3A 活性の指標として血漿中 4 β -ヒドロキシコレステロール濃度を用いた。この測定をガスクロマトグラフ/質量分析法にて行い、インドキシル硫酸、副甲状腺ホルモンおよび各種炎症性サイトカイン濃度の測定をそれぞれ高速液体クロマトグラフ法、電気化学免疫測定法および ELISA 法で行った。CYP3A5 遺伝子多型 A6986G (CYP3A5*3) の評価は、TaqMan プローブを用いたリアルタイム PCR 法で行った。本研究は大分大学医学部倫理委員会および大分大学医学部ゲノム委員会の承認を受け実施した。

4. 研究成果

(1) 腎移植後の CYP3A 活性の推移と CYP3A5 遺伝子多型の関連性の検討

腎移植前と比較して、腎移植後 90、180 日の血漿中 4 β -ヒドロキシコレステロール濃度は有意に上昇していた。その上昇の程度は CYP3A5*1 アレル保有群 (CYP3A5*1/*1 または CYP3A5*1/*3) で大きく、非保有群 (CYP3A5*3/*3) と比較して移植後 90、180 日に有意に高値を示した (図 1)。一方、両群間で腎機能の推移に有意差は認められなかった (図 2)。以上より、腎機能の回復に伴う CYP3A 活性の上昇は、CYP3A5*1 アレル保有患者で特異的に生じる可能性が示唆された。また、腎機能障害に伴う CYP3A 活性の低下は、主に CYP3A5 活性の低下に起因する可能性が示された。

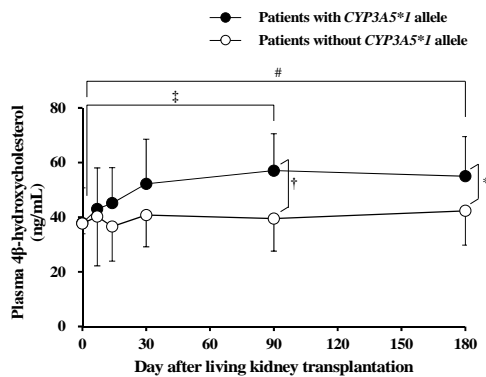


図1 CYP3A5 遺伝子多型別の腎移植後の血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度の推移

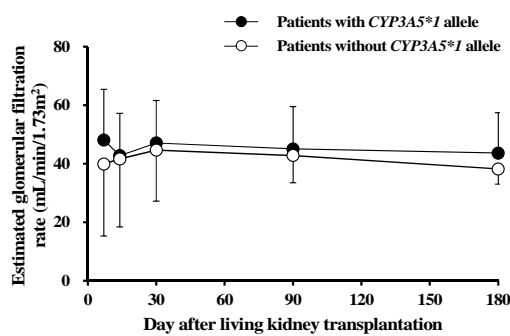


図2 CYP3A5 遺伝子多型別の腎移植後のeGFRの推移

(2) 腎移植後の CYP3A 活性の推移と血漿中インドキシル硫酸濃度の関連性の検討

末期腎不全患者における腎移植後の血漿中インドキシル硫酸濃度は、移植前と比較して有意に低下するものの、その度合いには大きな個人差が存在した。また、血漿中インドキシル硫酸濃度が腎移植後も高い場合、腎移植後の血漿中 4β-ヒドロキシコレステロール濃度の上昇の程度は小さかった。以上より、インドキシル硫酸の蓄積が腎移植後の CYP3A 活性に影響を及ぼす可能性が示された。

(3) 安定期腎移植患者における CYP3A の Phenoconversion の頻度とその要因探索

遺伝的に高い代謝能を有する患者において、遺伝的に低代謝能の患者と同程度まで代謝能が一過性に低下する現象

(Phenoconversion) に着目し、安定期腎移植患者における CYP3A の Phenoconversion の頻度を調査し、その要因を探索した。安定期腎移植患者における CYP3A の Phenoconversion の頻度は約 40% であった。Phenoconversion の有無で各因子の比較を行った結果、血漿中の副甲状腺ホルモン、インターロイキン 6 および腫瘍壊死因子 α 濃度には違いが見られなかったが、インドキシル硫酸濃度は Phenoconversion が認められた群で有意に高かった。以上より、インドキシル硫酸の蓄積が CYP3A の Phenoconversion に関与している可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 1 件)

1. Suzuki Y, Fujioka T, Sato F, Matsumoto K, Muraya N, Tanaka R, Sato Y, Ohno K, Mimata H, Kishino S, Itoh H. CYP3A5 polymorphism affects the increase in CYP3A activity after living kidney transplantation in patients with end stage renal disease. *Br J Clin Pharmacol* 2015, 80, 1421-8. doi: 10.1111/bcp.12733 (査読有)

[学会発表](計 5 件)

1. Suzuki Y, Muraya N, Fujioka T, Sato F, Tanaka R, Matsumoto K, Sato Y, Ohno K, Mimata H, Kishino S, Itoh H. Phenoconversion of CYP3A in chronic renal failure; what is the factor involved? 15th International Congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, 2017/9/24 ~ 9/27, Kyoto, Japan.

2. 村谷菜々子, 鈴木陽介, 藤岡孝志, 佐藤文憲, 松本邦洋, 田中遼大, 佐藤雄己, 大野恵子, 三股浩光, 岸野吏志, 伊東弘樹 腎機能障害時における CYP3A の Phenoconversion に関連する因子の探索 第 36 回日本臨床薬

理学会学術総会，2015/12/9～12/11，京王ブ
ラザホテル（東京・新宿）

3. 村谷菜々子，鈴木陽介，藤岡孝志，佐藤文
憲，松本邦洋，田中遼大，佐藤雄己，大野恵
子，三股浩光，岸野吏志，伊東弘樹 CYP3A5
遺伝子多型およびインドキシル硫酸の蓄積
が生体腎移植後の CYP3A 活性の回復に与え
る影響 第 25 回日本医療薬学会年会，
2015/11/21～11/23，パシフィコ横浜（神奈
川・横浜）

4. Suzuki Y, Fujioka T, Muraya N, Sato F,
Matsumoto K, Tanaka R, Sato Y, Ohno K,
Mimata H, Kishino S, Itoh H. CYP3A5
polymorphism and accumulation of indoxyl
sulfate affect the rate of increase in CYP3A
activity after living kidney transplantation in
patients with end stage renal disease. 14th
International Congress of Therapeutic Drug
Monitoring & Clinical Toxicology, 2015/10/11
～10/15, Rotterdam, the Netherlands.

5. Suzuki Y, Fujioka T, Sato F, Matsumoto K,
Muraya N, Tanaka R, Sato Y, Ohno K,
Mimata H, Kishino S, Itoh H. CYP3A5
Polymorphism Affects the Increase in CYP3A
Activity after Living Kidney Transplantation in
Patients with End Stage Renal Disease. The
12th Congress of the European Association
for Clinical Pharmacology and Therapeutics,
2015/6/27～6/30, Madrid, Spain.

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 陽介（SUZUKI, Yosuke）
大分大学・医学部・薬物動態解析室主任
研究者番号：10737191

(2) 研究分担者

（ ）

研究者番号：

(3) 連携研究者

（ ）

研究者番号：

(4) 研究協力者

（ ）