

令和 4 年 5 月 20 日現在

機関番号：11101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06778

研究課題名(和文)ポリコナゾールの薬物動態に及ぼすC反応性蛋白および核内受容体遺伝子多型の影響

研究課題名(英文) Effects of C-reactive protein and nuclear receptors on pharmacokinetics of voriconazole

研究代表者

新岡 丈典(Niioka, Takenori)

弘前大学・医学研究科・教授

研究者番号：20722276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：薬物動態関連遺伝子多型及び炎症反応が、ポリコナゾール(VRCZ)とその代謝であるN-oxide体(VNO)とのレシオ(VNO/VRCZ)及び投与量で補正したVRCZのトラフ濃度(C0h/D)に及ぼす影響について検討した。多変量解析の結果、炎症反応が正常あるいは弱い(CRP < 4.0 mg/dL)患者群では、CYP2C19*1/*1遺伝子多型及びプレグナンX受容体遺伝子多型(NR112 rs3814057 C/C)が、VNO/VRCZ及びC0h/Dに影響を及ぼす独立因子であった。一方、炎症反応が強い(CRP ≥ 4.0 mg/dL)患者群では、これらの遺伝子多型の影響は認められなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗真菌薬であるポリコナゾールは、血中濃度治療域が狭く、かつ、個体内-個体間変動も大きいため、最適な投与量を決定するのに難渋する。したがって、ポリコナゾールの血中動態に影響を及ぼす要因を特定できれば、投与量の個別化において有用な情報となり得る。本研究を通じ、我々は、CYP2C19遺伝子多型、プレグナンX受容体遺伝子多型、及び炎症反応(CRP)が、ポリコナゾールの血中動態に影響を及ぼすことを明らかにした。これらの結果は、ポリコナゾールの適正使用推進に繋がるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)： The effects of polymorphisms of pharmacokinetics related genes and the inflammatory response on the ratio of voriconazole (VRCZ) N-oxide to VRCZ (VNO/VRCZ) and steady-state dose-adjusted trough concentrations (C0h/D) of VRCZ were investigated. Results of multiple linear regression analyses demonstrated that the presence of the CYP2C19*1/*1 genotype and the presence of the NR112 rs3814057 C/C genotype were independent factors influencing the VNO/VRCZ ratio and C0/D in patients with CRP levels of less than 4 mg/dL. On the contrary, in patients with CRP levels of at least 4 mg/dL, no independent factors were found to affect these.

研究分野：臨床薬理学

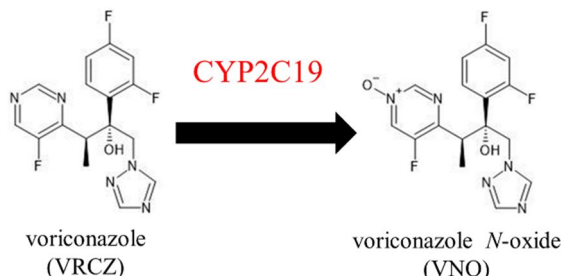
キーワード：ポリコナゾール ポリコナゾールN-オキシド体 炎症反応 CYP2C19遺伝子多型 核内受容体遺伝子多型

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ボリコナゾール (VRCZ) は、侵襲性真菌症の治療および予防に広く使用されている。しかし、血中濃度治療域が狭く、かつ、個体内 - 個体間変動が大きいと、使用時には、治療薬物モニタリング (TDM) を実施することが推奨されている^{1, 2)}。定常状態のトラフ濃度 (C_{0h}) 推奨域は $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上および $4 \sim 6 \mu\text{g}/\text{mL}$ 未満と報告されており、この範囲から逸脱すると、治療に失敗したり、肝毒性などの重大な副作用が発現したりする可能性が高くなる²⁾。



左図に示す通り、VRCZ は主にチトクローム P450 (CYP) 2C19 によって代謝され、不活性代謝物である VRCZ N-オキシド体 (VNO) へ変換される³⁾。CYP2C19 遺伝子多型は、VRCZ の薬物動態に影響を及ぼし、CYP2C19*2 および CYP2C19*3 は活性を低下させることが知られている⁴⁾。

これらの遺伝子多型に基づいて、extensive metabolizer (EMs: CYP2C19*1/*1)、intermediate metabolizer (IMs: CYP2C19*1/*2 または *1/*3)、及び poor metabolizer (PMs: CYP2C19*2/*2、*2/*3、または *3/*3) の表現型で患者を分類することができる。また VRCZ は CYP2C19 以外にも、CYP3A4/5 やフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) によっても代謝される²⁾。CYP の発現及び活性には、核内受容体であるプレグナン X 受容体 (PXR, NR112) や構成的アンドロスタン受容体 (CAR, NR113) 及び電子伝達系補酵素である P450 オキシドレダクターゼ (POR) も影響を及ぼすことが知られている^{5, 6)}。したがって、これらの遺伝子多型もまた VRCZ の体内動態に影響を及ぼす可能性が考えられる。近年、炎症反応が強い患者では、VRCZ の血中濃度が高値を示すことが報告されている⁷⁻⁹⁾。しかし、様々な炎症状態の VRCZ 投与患者において、CYP2C19 活性の指標となり得る VNO/VRCZ や投与量 (D) で補正した VRCZ の C_{0h} (C_{0h}/D) に、CYP2C19、CYP3A5、FMO3、NR112、NR113、及び POR 遺伝子多型がどの程度影響を及ぼすか明らかにされていなかった。

2. 研究の目的

本研究における第一の目的は、炎症反応 (C 反応性ペプチド: CRP) の程度により、CYP2C19 遺伝子多型が VNO/VRCZ や C_{0h}/D に及ぼす影響が異なるか検討することであった。第二に、CYP2C19 遺伝子多型や CRP に加え、CYP3A5、FMO3、NR112、NR113、POR 遺伝子多型が、VNO/VRCZ や C_{0h}/D に影響を及ぼすか検討することであった。

3. 研究の方法

本研究は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施された (承認番号: 2019-1021、2019-1140)。

2018 年 1 月から 2021 年 7 月までの期間において、当院で真菌感染症の予防または治療のために VRCZ が投与され、TDM が実施された患者を対象とした。18 歳未満の患者、透析を受けていた患者、遺伝子多型解析が実施されなかった患者、プロトンポンプ阻害薬 (PPI) 以外で、VRCZ の体内動態に影響を及ぼすことが知られている薬物が併用されていた患者は、本研究から除外された。

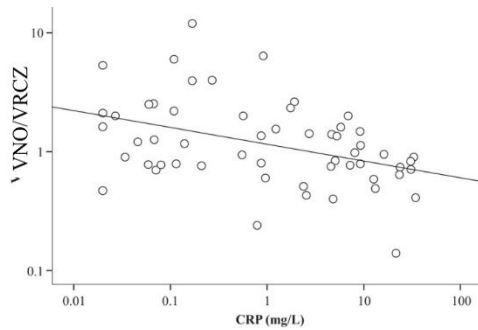
VRCZ の投与開始後または投与量変更後、3 日以上が経過してから採血された検体の血中濃度データが本研究に登録された。同一患者において、炎症反応の程度 (CRP が $4 \text{ mg}/\text{dL}$ 未満または $4 \text{ mg}/\text{dL}$ 以上) VRCZ の投与経路 (静脈内または経口) あるいは VRCZ の投与量が異なった状態で TDM が実施された場合、これらの血中濃度は異なる患者のデータとして本研究に登録された。VRCZ は 1 日 2 回投与され、経口摂取が可能な場合は食間に投与された。VRCZ の治療域 C_{0h} は、 $1 \sim 5 \mu\text{g}/\text{mL}$ に設定された。VRCZ の TDM が実施された同一日の臨床検査値が解析に使用された。

VRCZ 及び VNO の血漿中濃度は UPLC-MS/MS 法にて測定した。CYP2C19*2、*3 及び *17、CYP3A5*3、FMO3 rs2266780 A>G 及び rs2266782 G>A、NR112 rs3814057 A>C、rs7643645 A>G、rs2472677 C>T、及び rs3814055 C>T、NR113 rs2307424 C>T、及び POR*28 遺伝子多型は、TaqMan プローブを用いたリアルタイム PCR 法にて解析した。

連続変数の群間差の評価には、Kruskal-Wallis 検定または Mann-Whitney U 検定を用いた。Spearman の順位相関係数は、連続変数間の相関関係を評価するために用いられた。単変量解析で評価した全ての説明変数を多変量解析に組み入れ、総当たり法で決定係数 (R^2) が最も高くなった説明変数を独立因子と判断した。

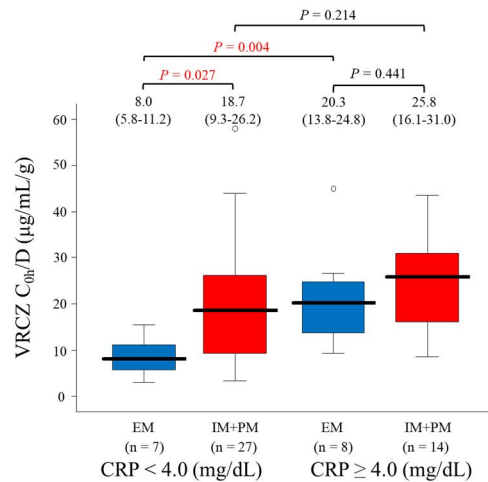
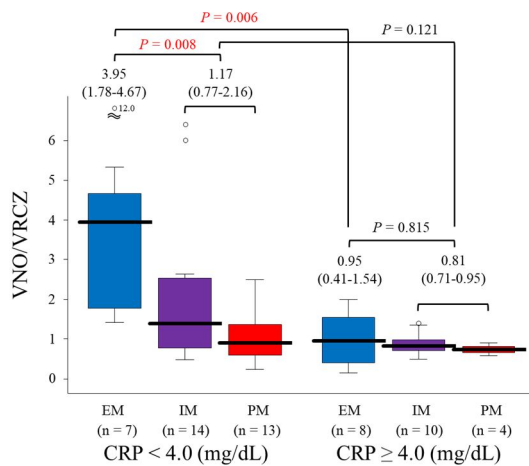
4. 研究成果

36名のVRCZ投与患者から計56検体の血液を採取した。重篤な肝障害(Child-PughスコアB以上)を有する患者は、本母集団に含まれていなかった。VRCZ C_{0h} が治療域を逸脱していた患者の割合は全体の37.5%であった($C_{0h} < 1.0 \mu\text{g/mL}$: 9名、 $C_{0h} > 5.0 \mu\text{g/mL}$: 12名)。



左図に示す通り、VNO/VRCZとCRPとの間には有意な相関が認められた($r = -0.404$, $p = 0.002$)。

CRPが4 mg/dL未満の患者群と4 mg/dL以上の患者群との間には、VNO/VRCZの中央値に有意差が認められた(1.39 vs. 0.81, $p = 0.007$)。一方、CYP2C19遺伝子多型間では有意差が認められなかった(CYP2C19 EMs:IMs:PMs = 1.55:0.95:0.80, $p = 0.191$)。

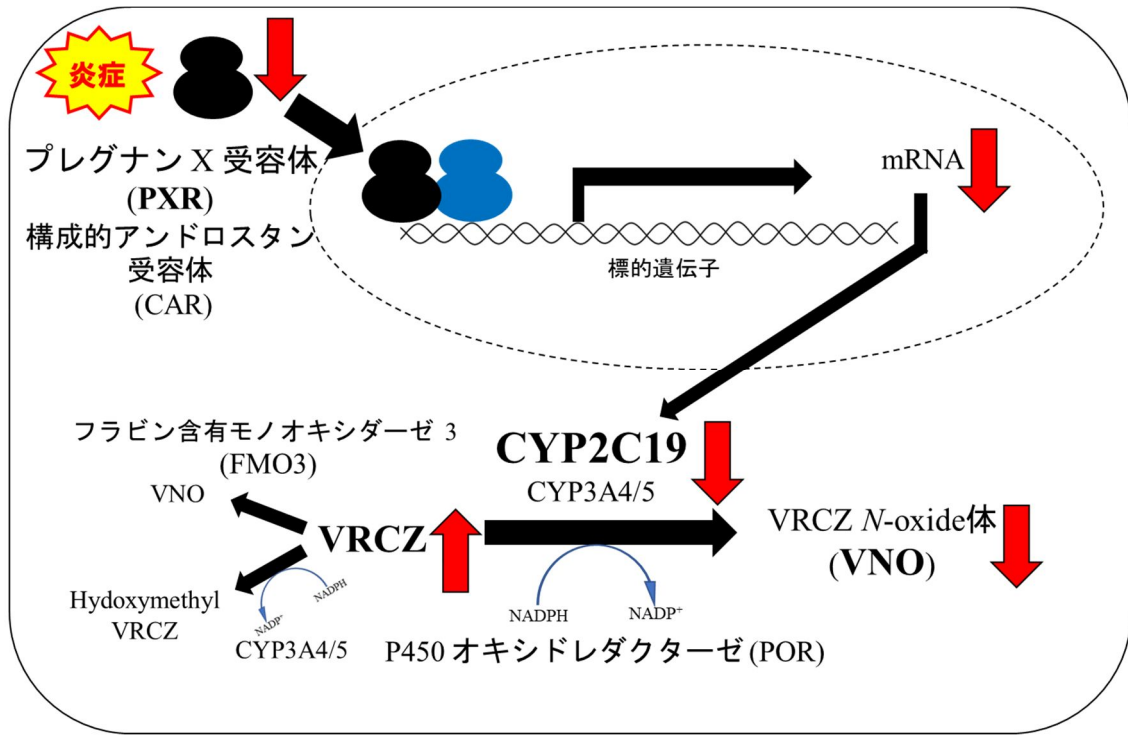


一方、左上図に示す通り、炎症反応の程度に基づきVNO/VRCZ中央値を比較したところ、CRPが4 mg/dL未満の患者群では、CYP2C19 EMsとIMs+PMsとの間に有意差が認められたが(3.95 vs 1.17, $p = 0.008$)、4 mg/dL以上の患者群では有意差が認められなかった(0.95 vs 0.81, $p = 0.815$)。また、CYP2C19 EMsにおいては、CRPが4 mg/dL未満の患者群と比較し4 mg/dL以上の患者群のVNO/VRCZは低値を示したが($p = 0.006$)、CYP2C19 IMs+PMsにおいては、両群間に有意差が認められなかった($p = 0.121$)。さらに右上図に示す通り、炎症反応の程度に基づき C_{0h}/D 中央値を比較したところ、CRPが4 mg/dL未満の患者群では、CYP2C19 EMsとIMs+PMsとの間に有意差が認められたが(8.0 vs 18.7 $\mu\text{g/mL/g}$, $p = 0.027$)、4 mg/dL以上の患者群では有意差が認められなかった(20.3 vs 25.8 $\mu\text{g/mL/g}$, $p = 0.441$)。

目的変数	説明変数	傾き	標準誤差	標準化係数	P値	R ²
VNO/VRCZ	CRP < 4.0 mg/dL (n=34)					
	CYP2C19 (EM=1)	2.554	0.782	0.448	0.003	0.455
	1回投与量 (mg)	-0.006	0.003	-0.301	0.034	
	NR112 rs3814057 (C/C=1)	1.975	0.690	0.390	0.008	
独立変数なし						
VRCZ C_{0h}	CRP < 4.0 mg/dL (n=34)					
	CYP2C19 (EM=1)	-2.471	0.762	-0.430	0.003	0.545
	1回投与量 (mg)	0.018	0.005	0.424	0.003	
	NR112 rs3814057 (C/C=1)	-1.661	0.667	-0.326	0.019	
	rs3814055 (T/T=1)	-4.492	1.497	-0.455	0.006	
	rs7643645 (G/G=1)	2.335	0.859	0.406	0.011	
独立変数なし						
CRP ≥ 4.0 mg/dL (n=22)						
独立変数なし						

多変量解析にて、VNO/VRCZおよびVRCZ C_{0h} に影響を及ぼす要因を特定したところ、CRPが4 mg/dL未満の患者群において、前者については、CYP2C19 EMs、1回投与量及びNR112 rs3814057 C/Cに独立性が認められ、さらに後者については、これら3要因に加え、NR112 rs3814055 T/T及びrs7643645 G/Gにも独立性が認められた。一方、CRPが4 mg/dL以上の患者群においては、VNO/VRCZおよびVRCZ C_{0h} に影響を及ぼす要因は特定されなかった(左表)。

炎症反応が強い患者では、IL-6などの炎症性サイトカインがPXRの活性、ひいては、CYPの発現を低下させるため、これらの遺伝子多型は、VNO/VRCZやVRCZ C_{0h} に影響を及ぼさなくなると考えられる。すなわち、VRCZのTDMにおける薬物動態関連遺伝子多型情報の有用性は、患者の炎症状態に左右されると考えられる。



< 参考文献 >

1. Drugs. 2007; 67: 269-298.
2. Clin Pharmacokinet. 2015; 54: 1223-1235.
3. Drug Metab Dispos. 2003; 31: 540-547.
4. Clin Pharmacol Ther. 2018; 104: 957-965.
5. Eur J Clin Pharmacol. 2020; 76: 515-523.
6. Pharmacogenomics J. 2016; 16: 375-387.
7. Antimicrob Agents Chemother. 2016; 60: 2727-2731.
8. Clin Chim Acta. 2015; 441: 127-132.
9. Antimicrob Agents Chemother. 2014; 58: 7098-7101.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Aiuchi N, Nakagawa J, Sakuraba H, Takahata T, Kamata K, Saito N, Ueno K, Ishiyama M, Yamagata K, Kayaba H, Niioka T.	4. 巻 10 (2)
2. 論文標題 Impact of polymorphisms of pharmacokinetics-related genes and the inflammatory response on the metabolism of voriconazole	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacol Res Perspect.	6. 最初と最後の頁 e00935
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/prp2.935.	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 相内尚也、中川潤一、上野桂代、木村正彦、萱場広之、新岡文典
2. 発表標題 ポリコナゾール投与患者における炎症反応がCYP2C19活性に及ぼす影響
3. 学会等名 第30回医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 相内 尚也、中川 潤一、上野 桂代、木村 正彦、萱場 広之、新岡 文典
2. 発表標題 ポリコナゾールの体内動態に及ぼすCYP2C19遺伝子多型およびC反応性蛋白の影響
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 新岡 文典
2. 発表標題 ポリコナゾールのtherapeutic drug monitoring推進拡大と代謝変動要因を加味した個別化投与設計の試み
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
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
研究協力者	相内 尚也 (Aiuchi Naoya)		
研究協力者	中川 潤一 (Nakagawa Junichi)		
研究協力者	上野 桂代 (Ueno Kayo)		

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
---------	---------