

令和 4 年 6 月 2 7 日現在

機関番号：12102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14974

研究課題名（和文）免疫抑制薬の血液中濃度の日内および日間変動に寄与する病態的因子の同定

研究課題名（英文）Identification of factors contributing to intra- and inter-patient variability in blood concentrations of immunosuppressive drugs

研究代表者

鈴木 嘉治（Suzuki, Yoshiharu）

筑波大学・附属病院・臨床講師（病院）

研究者番号：80760298

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000 円

研究成果の概要（和文）：免疫抑制薬タクロリムスの血液中濃度コントロールが不十分な場合には、拒絶反応により提供臓器が廃絶する可能性が高く、また副作用の発現リスクが上昇することから、タクロリムス血液中濃度を变化させる因子の把握が重要である。本研究では、CYP3A5およびPOR遺伝子多型はタクロリムスの個体間変動因子であることを明らかにした。また個体内変動の観点から、タクロリムス投与下においてプロトンポンプ阻害薬をラベプラゾールからボノプラザンへ変更した際に、タクロリムス血液中濃度が上昇することを確認した。タクロリムス血液中濃度の管理には、個体内変動にも注意すべきことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タクロリムス血液中濃度の変動には、遺伝子多型による個体間変動だけではなく、併用薬の変更や生理的因子の変化による個体内変動にも注意を配る必要がある。本研究では、タクロリムス血液中濃度の個体間および個体内変動について、臨床的な観点から情報の蓄積ができたと考える。一方で、生理的因子の変化がタクロリムス血液中濃度に与える影響は不明な点が多い。患者状態によって生じる生理的变化を避けることは困難であり、生理的因子の変化がタクロリムス血液中濃度に与える影響を明らかにできれば、タクロリムス血液中濃度コントロールを介して移植臓器の生着率向上に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Tacrolimus is used as an immunosuppressive agent for allograft transplantation and requires frequent measurements of the blood concentration due to the narrow therapeutic range. To avoid graft-versus-host diseases and tacrolimus-related toxicities, conducting therapeutic drug monitoring of tacrolimus is important for optimizing the dose keeping the therapeutic range of the blood concentration in individual patients. This study found that CYP3A5 and POR gene polymorphisms are inter-individual tacrolimus variation factors in renal transplant recipients. In the aspect of intra-individual variability, this study also indicated that vonoprazan coadministration increases the tacrolimus concentration regardless of CYP2C19 or CYP3A5 genetic polymorphisms. Thus, it is considered that frequent therapeutic drug monitoring of tacrolimus is necessary when intra-individual variabilities of tacrolimus blood concentrations are suspected.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：免疫抑制薬 薬物代謝酵素 薬物間相互作用 遺伝子多型 個体内変動

1. 研究開始当初の背景

(1) 移植医療において、免疫抑制薬タクロリムスは移植後の免疫抑制療法のキードラッグとして広く用いられている。タクロリムスは目標血液中濃度域が狭く、かつ薬物動態に個人差がある。すなわち、タクロリムスの血液中濃度が上限を超えた場合には副作用の発現が、下限を下回った場合には拒絶反応の発現が懸念されるため、頻回の血液中濃度測定を行って患者ごとにタクロリムスの投与量を調節する必要がある。タクロリムスの血液中濃度に個人差が生じる要因として、薬物代謝酵素 CYP の遺伝的背景が知られている。タクロリムスは、肝や消化管に存在する CYP3A4 や CYP3A5 によって代謝される。CYP3A5 には酵素活性のない遺伝子多型 (*CYP3A5*3*) の存在が報告されており、タクロリムスの個体間変動への寄与は明らかとなっている。そしてタクロリムスの初期投与量の決定に際しては、*CYP3A5* 遺伝子多型を考慮することが推奨されている。

(2) タクロリムの個体間変動には *CYP3A5* 遺伝子多型の寄与が明らかであるものの、実臨床においては薬物の併用による個体内変動も注意しなければならない。すなわち、*CYP3A4/5* で代謝される薬物の併用はタクロリムスの血液中濃度を变化させる可能性があり、併用前後のタクロリムス TDM が望ましい。また、患者体内の生理的变化によるタクロリムス血液中濃度の変化も示唆されている。例えば、炎症性サイトカイン IL-6 は外科手術後に血中濃度が一過性に上昇することが知られており、IL-6 は *CYP3A4* の発現を抑制されることも報告されている。

2. 研究の目的

(1) 既知のタクロリムス血液中濃度の個体間変動因子である *CYP3A5* 遺伝子多型に加えて、CYP の上流に位置する電子伝達系チトクローム P450 オキシドレダクターゼ (*POR*) 遺伝子多型とタクロリムス血液中濃度との関連を検証することを目的とした。

(2) タクロリムス血液中濃度の個体内変動の観点から、タクロリムスと *CYP3A4* および *CYP2C19* で代謝される新規プロトンポンプ阻害薬であるボノプラザンとの併用によるタクロリムス血液中濃度への影響を検証することを目的とした。

(3) 生理的变化として、腎移植後患者における術後早期の IL-6 の個体内変動を検証することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) *POR* の一塩基多型 (SNPs) である *POR*28* を保有すると、*CYP3A* の活性が上昇することが報告されている。タクロリムスは腸および肝に発現する *CYP3A4/5* で代謝されるため、*POR*28* は *CYP3A5* 遺伝子型に加えてタクロリムスのクリアランス (CL/F) にも影響を与える可能性がある。そこで、腎移植患者において、*CYP3A5*1* および *POR*28* 遺伝子多型の存在がタクロリムス血液中濃度に与える影響について検証した。対象は、タクロリムス徐放性製剤の投与を受ける腎移植患者とした。腎移植直後より移植後 4 週間までのタクロリムス血液中濃度をモニターした。タクロリムスの CL/F は以下のように推定された。本研究は所属施設内の倫理審査委員会の承認を得て実施した。

(2) タクロリムスによる免疫抑制療法を受ける腎移植患者には、胃潰瘍の合併症を予防するためにプロトンポンプ阻害薬が投与されることが多い。新規プロトンポンプ阻害薬であるボノプラザンは、従来のプロトンポンプ阻害薬 (オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールなど) とは異なる代謝経路を有する。しかし、移植後早期に従来のプロトンポンプ阻害薬であるラベプラゾールをボノプラザンに切り替えて併用した場合のタクロリムスの血中濃度の変化についてはデータが明らかではない。そこで、腎移植患者を対象に、移植後早期においてプロトンポンプ阻害薬をラベプラゾールからボノプラザンへ切り替えた際におけるタクロリムス血液中濃度への影響を検証した。

(3) 腎移植患者における生理的变化は、タクロリムス血液中濃度に影響を与える可能性がある。そこで、術後における IL-6 の個体内変動を検証した。

4. 研究成果

(1) 対象患者は、59 名であった。タクロリムス投与開始後 3-4 週目におけるタクロリムスのトラフ濃度は、*CYP3A5*1* 遺伝子の carrier (n=21) と non-carrier (n=38) (7.1 ± 1.8 vs. 9.0 ± 2.0 ng/mL) $\setminus$ *POR*28* 遺伝子の carrier (n=43) と non-carrier (n=16) (8.4 ± 2.3 vs. 8.2 ± 1.8 ng/mL) $\setminus$ のいずれの遺伝子型でも 5-10 ng/mL に維持されており、タクロリムス血液中濃度としては良好な濃度域にあった。また、*CYP3A5*1* carrier のタクロリムス CL/F は non carrier のそれよ

りも有意に高かった (1.07 ± 0.40 vs. 0.49 ± 0.19 L/hr/kg, $P < 0.0001$)。 *POR*28* carrier と non-carrier の間で、タクロリムス CL/F の差は認められなかった (0.73 ± 0.44 vs. 0.62 ± 0.24 L/hr/kg)。 *CYP3A5*1* carrier では、 *POR*28* carrier (n=15) のタクロリムス CL/F は、 non-carrier (n=6) よりも有意に高かった (1.16 ± 0.44 vs. 0.84 ± 0.15 L/hr/kg, $P < 0.05$)。 *CYP3A5*1* non-carrier では、 *POR*28* carrier (n=28) と non-carrier (n=10) の間でタクロリムス CL/F に差は認められなかった (0.49 ± 0.19 vs. 0.50 ± 0.19 L/hr/kg)。 タクロリムス代謝に關与する *CYP3A5* を発現する *CYP3A5*1* carrier 腎移植レシピエントにおいて、 *POR*28* carrier タクロリムス CL/F が高いことを確認した。(論文執筆中)

(2) 対象患者は、18 名であった。タクロリムスのトラフ濃度は、ラベプラゾールからボノブラザンへの変更により、7 日程度をかけて徐々に上昇することを確認した。またそのトラフ値はプロトンポンプ阻害薬の変更により、 5.2 ($3.6 \sim 7.4$) ng/mL から 8.1 ($6.1 \sim 11.7$) ng/mL へと有意に増加した ($P < 0.0005$)。 タクロリムスの concentration/dose (C/D) 比も 38.1 ($16.5-138.1$) から 48.9 ($26.2-207.2$) へと有意に増加した ($P < 0.0005$)。 タクロリムストラフ濃度および C/D の変化率は、それぞれ 65.8% および 41.8% であった。*CYP2C19* および *CYP3A5* 遺伝子多型は、タクロリムスの血液中濃度および C/D 比の変化に影響を及ぼさなかった。移植後早期にプロトンポンプ阻害薬としてボノブラザンを導入する場合には、タクロリムス血液中濃度を頻繁にモニタリングする必要がある。

(3) 対象患者は、10 名であった。いずれの患者においても IL-6 濃度は、術前と比較して術後 1 日目において上昇しており、既報と同様の傾向が確認された。典型的な症例における IL-6 値は、術後 1 日目より 7 日目にかけて経時的に低下を示し、術後 7 日目の値は術前と同等の値となっていた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Yoshiharu, Yoshihashi Takuya, Takahashi Kazuhiro, Furuya Kinji, Ohkohchi Nobuhiro, Oda Tatsuya, Homma Masato	4. 巻 10
2. 論文標題 Drug-Drug Interaction between Tacrolimus and Vonoprazan in Kidney Transplant Recipients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Clinical Medicine	6. 最初と最後の頁 3964-3964
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/jcm10173964	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 吉橋拓耶、鈴木嘉治、高橋一広、小田竜也、本間真人	4. 巻 27
2. 論文標題 腎移植患者におけるタクロリムスとプロトンポンプ阻害薬の薬物相互作用	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organ Biology	6. 最初と最後の頁 161-165
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉橋拓耶、鈴木嘉治、高橋一広、古屋欽司、小田竜也、本間真人
2. 発表標題 腎移植患者におけるボノプラザン併用がタクロリムス血中濃度に及ぼす影響（第2報）
3. 学会等名 第47回日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suzuki Yoshiharu, Yoshihashi Takuya, Takahashi Kazuhiro, Oda Tatsuya, Homma Masato
2. 発表標題 Effect of the POR*28 and CYP3A5*1 genotype on the blood concentration of tacrolimus in renal transplant recipients
3. 学会等名 International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木嘉治、吉橋拓耶、高橋一広、小田竜也、本間真人
2. 発表標題 CYP3A5およびPDR遺伝子多型がタクロリムスクリアランスに与える影響（第 2 報）
3. 学会等名 第46回日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉橋拓耶、鈴木嘉治、高橋一広、小田竜也、本間真人
2. 発表標題 腎移植患者におけるボノプラザン併用がタクロリムス血中濃度に及ぼす影響
3. 学会等名 第46回日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木嘉治、高橋一広、小田竜也、大河内信弘、本間真人
2. 発表標題 CYP3A5および PDR遺伝子多型がタクロリムスクリアランスに与える影響
3. 学会等名 第45回日本臓器保存生物医学会学術集会
4. 発表年 2018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
---------	---------