

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：16101

研究種目：奨励研究

研究期間：2020～2020

課題番号：20H01016

研究課題名 ビッグデータ解析と基礎研究を融合したバンコマイシン関連腎障害予防薬の開発

研究代表者

近藤 正輝 (KONDO, Masateru)

徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 480,000円

研究成果の概要：バンコマイシン（VCM）は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）感染症に対する第一選択薬として広く用いられている。重篤な有害事象であるバンコマイシン関連腎障害（VIN）は、血中濃度に依存して高率に発症するため薬物治療モニタリングが有用であるが、完全な抑制は困難であり、新たな予防策の確立が求められている。本研究では、複数のビッグデータ解析より抽出した予防候補薬の腎障害抑制効果に対する作用機序について検討した。その結果、予防候補薬は尿細管細胞死による腎障害を抑制し、この腎障害抑制にアポトーシスが関連していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

バンコマイシン（VCM）の重篤な有害事象であるバンコマイシン関連腎障害（VIN）は、血中濃度に依存して高率に発症するため、完全な抑制は困難である。VINは、VCMの継続を妨げるとともに、予後悪化や医療費高騰の要因にもなっており、TDMに依らないVINの発症機序に基づくVINの新規予防策確立は喫緊の課題である。安全性や薬物動態に関する情報が集積している既存承認薬を用いるため、迅速な臨床応用が期待できる。抗菌薬の適正使用が強く望まれている昨今、VINの予防薬開発は、VCMの適正使用に大きく貢献することが期待される。

研究分野：医療薬学

キーワード：バンコマイシン 腎障害 ビッグデータ

1. 研究の目的

バンコマイシン(VCM)は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)感染症に対する標準治療薬である。重篤な有害事象である腎障害は、血中濃度に依存して高率に発症するため、薬物治療モニタリング(TDM)による予防が標準的に行われているが、TDM によって適切な血中濃度管理を行っても腎障害は 20%程度と高頻度に発症する。そのため、TDM に依らない VCM 関連腎障害(VIN)の発症機序に基づく VIN の新規予防策確立は喫緊の課題である。研究代表者は、先行研究において LINCS (ヒト由来細胞株において薬剤添加によるゲノムワイドな遺伝子の発現変動を格納した大規模データベース)によるインシリコ解析と FAERS (FDA に集積された約 1000 万件の副作用データベース)による RWD 解析から VIN の予防候補薬となり得る既存承認薬を見出し、VIN モデルマウスにおける腎障害抑制効果を既に確認している。本研究では、VIN 予防候補薬の VIN 予防効果の作用機序について検討し、VIN の臨床応用に繋がる基礎的知見を集積する。

2. 研究成果

ヒト腎近位尿細管由来細胞(HK-2cell)やVIN モデルマウスを用いてVIN 予防候補薬の有効性を腎機能マーカー、病理所見および LINCS 解析で着目した各種 (アポトーシスや酸化ストレス関連)分子の活性・発現等を指標に検討し、効果、機序等を多面的に解析した。その結果、*in vitro* において予防候補薬の併用によりHK-2cellのVCMによる細胞生存率の減少は有意に抑制された。また、*in vivo* においても腎臓でのアポトーシス関連タンパク質の有意な発現減少が認められた。これらのことから、予防候補薬は尿細管細胞死による腎障害を抑制し、この腎障害抑制にアポトーシスが関連していることが示唆された。

主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 Masayuki Chuma, Masateru Kondo, Yoshito Zamami, Kenshi Takechi, Mitsuhiro Goda, Naoto Okada, Akitomo Shibata, Mizuho Asada, Jun Oto, Hiroaki Yanagawa, Keisuke Ishizawa	4. 巻 74
2. 論文標題 Successful vancomycin dose adjustment in a sepsis patient with bacterial meningitis using cystatin C	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Med Okayama	6. 最初と最後の頁 365-370
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18926/AMO/60376	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 中馬 真幸, 岡田 直人, 武智 研志, 合田 光寛, 近藤 正輝, 座間味 義人, 楊河 宏章, 石澤 啓介	4. 巻 62
2. 論文標題 スペシャル・レビューの抗菌薬投与設計～第3章4 敗血症患者	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 月刊薬事7月増刊号	6. 最初と最後の頁 2048-2055
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 無
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2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中馬 真幸, 座間味 義人, 合田 光寛, 八木 健太, 濱野 裕章, 岡田 直人, 近藤 正輝, 楊河 宏章, 石澤 啓介
2. 発表標題 臨床研究から発想を得た薬剤耐性菌治療薬による副作用予防のためのドラッグリポジショニング研究
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中馬 真幸, 座間味 義人, 合田 光寛, 八木 健太, 岡田 直人, 濱野 裕章, 近藤 正輝, 楊河 宏章, 石澤 啓介
2. 発表標題 集中治療領域の臨床研究を進めるノウハウと工夫
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

〔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
----	--------