

科学研究費助成事業 研究成果報告書



令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号： 1 7 5 0 1

研究種目： 奨励研究

研究期間： 2021 ~ 2021

課題番号： 2 1 H 0 4 2 2 7

研究課題名 テイコブラニン6成分の体内動態に影響するアルブミンの質的変動の検討と臨床応用

研究代表者

宮城 知佳 (Miyagi, Chika)

大分大学・医学部・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 430,000 円

研究成果の概要：本研究ではアルブミンの質的変動とテイコブラニン(TEIC)の遊離型分率の関係性を評価することを目的とした。大分大学医学部附属病院においてTEICが投与され、通常診療目的でTDMが実施された患者を対象とし、1症例あたり最大2検体回収した。測定はTDM用の残余血清を使用する。現在37症例、58検体を回収しており、目標症例数(100例、200検体)のリクルートが完了後、アルブミンの翻訳後修飾体はエレクトロスプレーイオン化・飛行時間型質量分析計、TEICの総・遊離型濃度は高速液体クロマトグラフィーを用いて定量し、TEIC遊離型分率とアルブミンの翻訳後修飾体の割合との関係性を評価する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗菌薬のTEICは治療薬物モニタリング(TDM)対象薬である。現行のTDMでは血中総濃度を指標としているが、実際に薬効を示すのは遊離型薬物である。TEICは主にアルブミンと結合するため、低アルブミン血症時の薬物動態に関しては議論されている。しかし近年、糖尿病時や慢性腎臓病時にアルブミンの構造が変化し、薬物のリガンド結合能が変化することが明らかとなってきたことから、TEICもアルブミンの質的変動の影響を受ける可能性が示唆された。今後、TEICの遊離型分率とアルブミンの質的変動を評価することで、TEICの個別化医療への貢献が期待できる。

研究分野：医療系薬学

キーワード： テイコブラニン アルブミン 質的変動 タンパク結合率 抗MRSA薬 薬学 TDM

1．研究の目的

テイコプラニン（TEIC）は抗メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）薬の一種であり、6 種類の主要成分からなる混合物である。有効性を担保し、副作用を回避するために治療薬物モニタリング（TDM）が推奨されているが、現行の TDM は全成分の血中総濃度を合算して目標値が設定されている。また、TEIC はタンパク結合率が高く、実際に薬効を示すのは遊離型薬物であるが、日常診療における遊離型薬物濃度の測定は不要とされてきた。

TEIC の主要 6 成分はそれぞれタンパク結合率が異なり、さらに *invitro* における抗菌活性も異なるうえ、製剤に含まれている各成分の割合も異なる。また、血中の TEIC は主にアルブミンと結合する。近年の報告によると、糖尿病（DM）や慢性腎臓病（CKD）時にアルブミンの構造が変化し、薬物のリガンド結合能が変化することが明らかとなってきた。よって、DM や CKD 患者の場合、薬物の遊離型濃度が上昇し、現行の TDM において同じ総濃度であっても薬物の薬効および副作用の発現頻度に影響を与える可能性が窺える。TEIC の場合は、タンパク結合率の高い 6 種の異なる成分で構成されているため、成分ごとに影響度に違いがあると予測される。このような背景の下、本研究ではアルブミンの翻訳後修飾体の割合と TEIC 主要 6 成分の遊離型分率との関係性を評価することを目的とした。

2．研究成果

本研究は大分大学医学部倫理委員会において既に承認済みである（承認番号：1248）。本研究の対象は、大分大学医学部附属病院において TEIC が投与され、通常診療目的に TDM が実施された患者とし、1 患者あたり最大 2 検体回収した。対象患者の TDM 用の残余血清を回収後、アルブミンの翻訳後修飾体用に 50 μ L（10×クエン酸バッファー含む）TEIC 総濃度測定用に 100 μ L 分注し、-40℃で保存した。また、遊離型濃度測定用に 500 μ L を限外濾過し、濾過後の free fraction を-40℃で保存した。現在、目標症例数 100 例（200 検体）のうち、37 症例（58 検体）の回収が完了している。

目標症例数のリクルートが完了した後、アルブミンの翻訳後修飾体はエレクトロスプレーイオン化-飛行時間型質量分析計を用いた測定法（Tanaka R et al, *Clin Biochem*, 2020）TEIC の総・遊離型濃度は我々が確立した高速液体クロマトグラフィーを用いて定量する予定である。また、測定後は測定結果をもとに、TEIC 総濃度、遊離型濃度および遊離型分率とアルブミンの翻訳後修飾体の割合との関係性を評価し、TEIC 遊離型分率の変動が病態の進行度、すなわち糖化修飾については HbA1c、酸化修飾については CKD のステージや GFR をはじめとした各種腎機能パラメータにより影響を与えられるか、共変量因子に組み込み評価する予定である。

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
田中 遼太	(Tanaka Ryota)
白岩 健	(Shiraiwa ken)