

令和 6 年 5 月 24 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15293

研究課題名（和文）造血幹細胞上のABCG2阻害を介した薬物相互作用の臨床的重要性の解明

研究課題名（英文）Elucidation of the clinical significance of drug interactions mediated by ABCG2 inhibition on hematopoietic stem cells

研究代表者

宮田 大資（Miyata, Hiroshi）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：90844415

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：ABCG2は薬物の体内動態や毒性の制御を担うトランスポーターである。本研究は、研究代表者がこれまでに見出した尿酸降下薬フェブキソスタット（FEB）によるABCG2阻害の臨床的重要性を有害事象発現の観点から明らかにすることを目的とした。東京大学医学部附属病院においてシクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン併用療法（CHOP療法）を施行した患者を対象に、FEB併用の有無で骨髄抑制の頻度や強度を比較した結果、有意な差は認められなかった。しかしながら、興味深いことに、尿酸代謝酵素であるラスプリカーゼの併用で骨髄抑制が増強する様子が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、FEBはCHOP療法施行患者であっても有害事象の頻度や強度を有意に増強することなく併用可能であることが示唆された。その他のABCG2基質薬物を含む治療に対するFEBの影響は今後の検討課題である。一方で、FEBと同様に腫瘍崩壊症候群に対して用いられるラスプリカーゼがCHOP療法による骨髄抑制を増強する可能性が示唆された。骨髄抑制は抗がん剤治療の継続や治療強度、ひいては治療の成否に影響を与える重要な要素であり、そのリスクの解明につながる重要な知見である。

研究成果の概要（英文）：ABCG2 is a transporter responsible for controlling the pharmacokinetics and toxicity of drugs. The purpose of this study was to clarify the clinical importance of ABCG2 inhibition by the uric acid-lowering drug febuxostat (FEB) from the perspective of adverse events. We investigated the frequency and intensity of myelosuppression by combination therapy of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone with/without FEB at the University of Tokyo Hospital. As a result, there was no significant difference between the group. However, interestingly, bone marrow suppression was observed to be enhanced when combined with rasburicase, a uric acid metabolic enzyme.

研究分野：医療系薬学

キーワード：薬物相互作用 ABCG2 抗がん剤 腫瘍崩壊症候群

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ATP-binding cassette transporter G2 (ABCG2) は、がんの多剤耐性遺伝子の一つとして見いだされてきた薬物トランスポーターである。ABCG2 は、小腸や腎臓、肝臓などの生体と外界の境界となる臓器や、血液脳関門や血液胎盤関門などにおいて生体外異物を排出することで生体防御に働いている。ABCG2 は広い基質認識性を有することが知られており、抗がん剤をはじめとして多くの薬物はその基質となることで、体内動態や薬理作用が制御されている。ABCG2 は幹細胞マーカーとしても知られ、造血幹細胞上の ABCG2 は、基質となるミトキサントロンからの造血幹細胞の保護に働くことが示唆されている。一方、ABCG2 は、生体外異物のみならず生理的な基質が存在することも明らかとなっており、研究代表者の所属する研究グループでは、尿酸の体内動態制御における ABCG2 の役割を世界に先駆けて明らかにしてきた。そこで、研究代表者は、ABCG2 と尿酸の関係に着目し、血清尿酸値を変動させる薬物が ABCG2 の機能に与える影響を検討した結果、高尿酸血症治療薬であるフェブキソスタット (FEB) が臨床到達し得る濃度域において ABCG2 を阻害することを明らかにした。本知見に基づき、ヒトにおいて ABCG2 基質薬物であるロスバスタチンと FEB の相互作用試験が実施され、FEB がヒトにおいても ABCG2 の阻害を介してロスバスタチンの体内動態に影響を与えうることが示唆されていた。しかしながら、FEB による ABCG2 の阻害が ABCG2 基質薬物を用いたがん化学療法における薬効や有害事象に与える影響は不明であった。

2. 研究の目的

本研究では、造血幹細胞に発現する ABCG2 に着目し、薬物有害事象の観点から、*in vivo* における FEB による ABCG2 阻害の影響を検証することを目的とした。造血幹細胞上の ABCG2 が FEB によって阻害された場合、ABCG2 による排出が低下することで基質となる抗がん剤が造血幹細胞内に蓄積し、造血幹細胞に対する毒性が増強することで骨髄抑制が増悪するとの仮説に基づき、FEB 併用の有無で ABCG2 基質薬物による骨髄抑制の頻度や強度を比較した。

3. 研究の方法

まず、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が提供する医薬品副作用データベース (Japanese Adverse Drug Event Report database ; JADER) を用いて、FEB 併用が骨髄抑制の報告オッズ比 (reporting odds ratio ; ROR) を上昇させる ABCG2 基質薬物を探索した。続いて、東京大学医学部附属病院のカルテ情報を用いて、ABCG2 基質となる抗がん剤による骨髄抑制が FEB の併用により増強するのかを後ろ向きカルテ調査により検証した。この時、対象とする患者は、JADER の解析結果および、FEB が腫瘍崩壊症候群 (TLS) に伴う高尿酸血症に対して承認されている薬剤であることを踏まえ、TLS 診療ガイドランスにおいて、患者背景に応じて FEB の併用が推奨される病態であるびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫の治療に用いられるシクロホスファミド、ドキシソルピシン、ピンクリスチン、プレドニゾロン併用療法 (CHOP 療法) 施行患者とした。各患者について、CHOP 療法施行前および施行後最低値 (Nadir) の白血球、好中球、血小板、ヘモグロビン値を抽出し、FEB 併用の有無で骨髄抑制の頻度および強度を比較した。

4. 研究成果

JADER の解析において、ABCG2 の基質薬物として知られるドキシソルピシンが被疑薬となっている骨髄抑制の報告は、FEB 併用により有意に増加していた (ROR : 6.57, 95% 信頼区間 : 3.42-12.67)。FEB と同様に尿酸合成を担うキサンチン酸化還元酵素 (XOR) を阻害することで血清尿酸値を低下させる一方で ABCG2 の阻害作用は持たないアロプリノールを併用した場合の ROR は、FEB 併用時と比べて低値であった (ROR : 1.74, 95% 信頼区間 : 1.21-2.48)。このことより、FEB によるドキシソルピシンの骨髄抑制増強作用は、一部は XOR の阻害もしくは血清尿酸値の低下を介している可能性があるものの、ABCG2 の阻害作用が関与している可能性が強く示唆された。

続いて、JADER の解析より FEB の併用がドキシソルピシンによる骨髄抑制を増強させる可能性が考えられたことから、東京大学医学部附属病院において、ドキシソルピシンを含むがん化学療法レジメンである CHOP 療法の施行患者を対象として、後ろ向きカルテ調査を実施した。FEB 高用量 (40 mg/day 以上) においては、骨髄抑制が増強する傾向が認められたものの、FEB 併用による有意な骨髄抑制の増強は認められなかった。FEB は腫瘍崩壊症候群 (TLS) 予防として抗がん剤と併用されうる薬剤であるが、CHOP 療法においては、有害事象のリスクを上昇させることなく FEB を併用可能であることを示唆する結果である。CHOP 療法以外にも ABCG2 基質薬物を含むがん化学療法は存在しており、それらの治療法に対して FEB が与える影響は今後の検討課題となる。一方で、興味深いことに、TLS に対して遺伝子組み換え尿酸代謝酵素であるラスブ

リカーゼを併用した群において骨髄抑制の有意な増強が認められた。ラスプリカーゼが組み換えタンパク質製剤であることを踏まえると、ラスプリカーゼが直接的に CHOP 療法で用いられる薬剤の薬物動態に影響を与えたことは考えにくく、本事象のメカニズムは今後の検討課題である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10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 Toyoda Yu, Miyata Hiroshi, Uchida Naohiro, Morimoto Keito, Shigesawa Ryuichiro, Kassai Hidetoshi, Nakao Kazuki, Tomioka Naoko H., Matsuo Hiroataka, Ichida Kimiyoshi, Hosoyamada Makoto, Aiba Atsu, Suzuki Hiroshi, Takada Tappei	4. 巻 475
2. 論文標題 Vitamin C transporter SVCT1 serves a physiological role as a urate importer: functional analyses and in vivo investigations	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Pflugers Archiv - European Journal of Physiology	6. 最初と最後の頁 489 ~ 504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00424-023-02792-1	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 豊田優、宮田大資、高田龍平	4. 巻 94
2. 論文標題 GLUT12の生理的重要性 - 尿酸の体内動態制御および脳へのビタミンC供給の観点から.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 生化学	6. 最初と最後の頁 599 ~ 604
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 宮田 大資, 井上 智景, 高田 龍平	4. 巻 46
2. 論文標題 近年明らかになってきた血清尿酸値を規定する尿酸トランスポーター	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 痛風と尿酸・核酸	6. 最初と最後の頁 1 ~ 8
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyata Hiroshi, Toyoda Yu, Takada Tappei, Hiragi Toshimitsu, Kubota Yu, Shigesawa Ryuichiro, Koyama Ryuta, Ikegaya Yuji, Suzuki Hiroshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Identification of an exporter that regulates vitamin C supply from blood to the brain	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 iScience	6. 最初と最後の頁 103642 ~ 103642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.isci.2021.103642	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 宮田大資、高田龍平	4. 巻 57
2. 論文標題 尿酸トランスポーター：ABCG2/BCRPに関する最近の知見と近年の尿酸トランスポーター研究の進展について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 902～906
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 オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inoue Chiaki、Yamamoto Takehito、Miyata Hiroshi、Suzuki Hiroshi、Takada Tappei	4. 巻 9
2. 論文標題 Elevation of tacrolimus concentration after administration of methotrexate for treatment of graft-versus-host disease in pediatric patients received allogeneic hematopoietic stem cell transplantation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences	6. 最初と最後の頁 38
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40780-023-00306-w	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Kuwabara Masanari et al	4. 巻 13
2. 論文標題 Exploring the Multifaceted Nexus of Uric Acid and Health: A Review of Recent Studies on Diverse Diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 1519～1519
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/biom13101519	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Toyoda Yu、Miyata Hiroshi、Shigesawa Ryuichiro、Matsuo Hirotaka、Suzuki Hiroshi、Takada Tappei	4. 巻 299
2. 論文標題 SVCT2/SLC23A2 is a sodium-dependent urate transporter: functional properties and practical application	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 104976～104976
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2023.104976	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Miyata Hiroshi, Toyoda Yu, Takada Tappei	4. 巻 49
2. 論文標題 Membrane Transporter (s)-mediated Regulation of Urate and Vitamin C Behavior in the Body	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 MEMBRANE	6. 最初と最後の頁 70 ~ 76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5360/membrane.49.70	査読の有無 有
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 -

1. 著者名 Toyoda Yu, Miyata Hiroshi, Takada Tappei	4. 巻 76
2. 論文標題 Recent Advances in Research on Vitamin C Transporters	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nippon Eiyo Shokuryo Gakkaishi	6. 最初と最後の頁 193 ~ 198
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4327/jsnfs.76.193	査読の有無 有
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8件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 豊田優、宮田大資、平木俊光、窪田優、重澤龍一郎、小山隆太、池谷裕二、鈴木洋史、高田龍平
2. 発表標題 新規ビタミンC排出輸送体としてのSLC2A12の同定および生理的役割の解明
3. 学会等名 第40回日本ヒト細胞学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田大資、豊田優、鈴木洋史、高田龍平
2. 発表標題 GLUT12/SLC2A12は脳内のビタミンC濃度を制御するトランスポーターである
3. 学会等名 第16回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 宮田 大資、高田 龍平、豊田 優、鈴木 洋史
2. 発表標題 新規尿酸輸送体GLUT12/SLC2A12の生理的重要性の解析
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021第29回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 豊田 優、齋藤 弘貴、高田 龍平、平田 拓、紺谷 愛美、宮田 大資、小林 直之、土屋 陽一、鈴木 洋史
2. 発表標題 -3脂肪酸が尿酸再吸収輸送体URAT1の尿酸輸送活性に与える影響
3. 学会等名 第75回日本栄養・食糧学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高田 龍平、宮田 大資、豊田 優、鈴木 洋史
2. 発表標題 膜輸送体研究の方法～巨人の肩に立ち、輸送体の囁きを聴く～ 新規尿酸輸送体GLUT12/SLC2A12 種差を考慮した研究デザインによるアンサングトランスポーターの発見
3. 学会等名 第94回日本生化学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原 政成、田中 敦史、宮田 大資、福内 友子、水田 栄之助、森川 渚、大内 基司、藏城 雅文、丸橋 達也、明石 直之、青木 雄平、西宮 健介、田中 仁啓、大谷 直由、森田 美穂子、阿部 弘太郎
2. 発表標題 痛風・尿酸核酸領域のアップデート～最近の論文まとめ読み～
3. 学会等名 第57回日本痛風・尿酸核酸学会総会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 宮田 大資、高田 龍平
2. 発表標題 高尿酸血症治療に用いられる薬剤と注意点
3. 学会等名 第44回日本臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 正木 寛、宮田 大資、川島 光明、此枝 千尋、佐藤 雅昭、高田 龍平
2. 発表標題 イトラコナゾール内用液からイトラコナゾールカプセルへ変更後のタクロリムスの血中濃度変化
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2023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