

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月13日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790161

研究課題名（和文） CYP3A基質薬物の至適投与設計を目指した遺伝的予測因子の解明

研究課題名（英文） To identify the genetic determinants of the inter-individual variability in human CYP3A activities.

研究代表者

猿渡 淳二 (SARUWATARI JUNJI)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：30543409

研究成果の概要（和文）：日本人てんかん患者と健康成人を対象として、核内受容体 pregnane X receptor 及び hepatocyte nuclear factor 4 α の遺伝子型が、薬物代謝酵素 CYP3A で主に代謝されるカルバマゼピンの体内動態と CYP3A 活性値（血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度）に影響することを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：We demonstrated that the genetic polymorphisms of nuclear receptors, pregnane X receptor and hepatocyte nuclear factor 4 α , could affect the carbamazepine disposition and the CYP3A activity (i.e., the plasma 4 β -hydroxycholesterol concentrations) in Japanese patients with epilepsy and healthy volunteers.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：オーダーメイド医療

1. 研究開始当初の背景

薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) 3A は半数以上の医薬品の代謝に関与するが、CYP3A 活性の個人差を予測する遺伝因子は未解明である。一方、本研究で着目した核内受容体はリガンドの刺激により CYP3A の発現を誘導する転写因子群である。従って、核内受容体のリガンド(CYP3A 誘導薬)を服用する患者集団では CYP3A 活性の個人差に核内受容体の遺伝的寄与が大きいと考えられるが、これに関する検討報告はない。

2. 研究の目的

本研究では、CYP3A で主に代謝され、かつ CYP3A を誘導する抗てんかん薬カルバマゼピン (CBZ) 服用患者と、健康成人を対象として、CYP3A 活性に影響する核内受容体の遺伝子型を解明することを目的とした。本研究の成果により、CYP3A 基質薬物の体内動態を遺伝的に予測して、適切な薬物投与量を設定するための突破口を開きたいと考えた。

3. 研究の方法

(1) CBZ の薬物動態及び薬力学に関する検討
対象：研究参加に同意が得られた CBZ 単剤治療歴のあるてんかん患者 104 名 (12.3 ± 7.2 歳)

- ① CBZ の血中薬物濃度/投与量比に及ぼす PXR*1B 及び HNF4 α rs2071197 (A>G) 遺伝子多型の影響の有無を解析した。
- ② 母集団薬物動態解析を用いて、CBZ のクリアランス (CL) 予測式に及ぼす PXR*1B 及び HNF4 α rs2071197 (A>G) 遺伝子多型の寄与率を算出した。
- ③ CBZ による発作抑制率、有害事象、維持投与量、用量漸増期間、維持投与量到達率に及ぼす PXR*1B 及び HNF4 α rs2071197 (A>G) 遺伝子多型の影響の有無を解析した。

(2) CYP3A 活性指標 (尿中 cortisol 代謝比又は血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度) に関する検討

対象：研究参加に同意が得られた健康成人ボランティア 102 名 (39.3 ± 17.2 歳) 及び CBZ 単剤治療歴のあるてんかん患者 126 名 (15.4 ± 7.9 歳)

- ① 健康成人を対象として、尿中 cortisol 代謝比に及ぼす PXR C63396T 及び PXR*1B、HNF4 α rs2071197 (A>G) 遺伝子多型の影響の有無を解析した。
- ② 健康成人とてんかん患者を対象で、血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度を比較した。
- ③ 健康成人及びてんかん患者を対象として、血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度に及ぼす PXR C63396T 及び PXR*1B、HNF4 α rs2071197 (A>G) 遺伝子多型の影響の有無を解析した。

4. 研究成果

(1) CBZ の薬物動態及び薬力学に関する検討
① 血中 CBZ 濃度/投与量比に対して各遺伝子型単独の影響はみられなかったが、PXR*1B と HNF4 α rs2071197 の遺伝子型間の組み合わせが CBZ の血中濃度/投与量比の予測因子であり (P=0.025)、HNF4 α G/G 遺伝子型の PXR*1B carrier は PXR*1B non-carrier に比べて血中濃度/投与量比の平均値が 1.6 倍高かった (0.89 vs. 0.56 μ g/mL/mg/kg、P=0.038、図 1)。

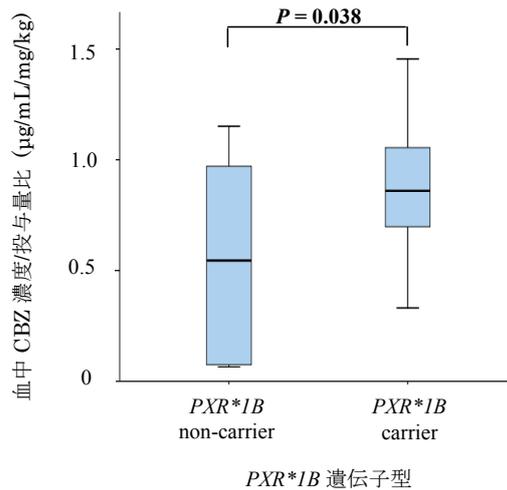


図 1. HNF4 α G/G 遺伝子型における血中 CBZ 濃度/投与量比の PXR*1B 遺伝子型間の比較

CBZ は核内受容体のリガンドとなり、CYP3A 等の代謝酵素を誘導するため、その誘導の程度は CBZ の体内動態の個人差を規定する要因のひとつと考えられる。本研究結果より、HNF4 α G/G 遺伝子型の PXR*1B carrier では CBZ の自己誘導の程度が小さいことが示唆された。

② CBZ の母集団 CL 予測式には CBZ 投与量が、分布容積には体重が組み込まれたが、遺伝子型は影響しなかった。

$$CL = 0.158 \times DOSE^{0.464}$$
$$Vd = 3.07 \times (BW/45)^{2.78}$$

DOSE: CBZ 投与量、Vd: 分布容積、BW: 体重

PXR 及び HNF4 α 遺伝子型が CBZ の CL に影響しなかった原因として、これらの遺伝子型はカルバマゼピンの投与量当りの血中濃度に影響したため、クリアランス式には投与量のみが組み込まれた可能性が考えられた。

③ HNF4 α G/G 遺伝子型では、PXR*1B carrier は PXR*1B non-carrier に比べて CBZ 投与開始後 3 ヶ月間の 50% 発作抑制率が高く (オッズ比: 12.7、P=0.020)、投与開始後 2 ヶ月までに PXR*1B carrier でのみ眠気の有害事象が認められた。さらに、維持投与量には各遺伝子型は影響しなかったものの、HNF4 α G/G 遺伝子型の PXR*1B carrier では、PXR*1B non-carrier に比べて用量漸増期間 (維持投与量に到達するまでの期間) の中央値が短く (2.3 ヶ月 vs. 24.8 ヶ月、P=0.004、図 2)、CBZ 投与開始後 1 年以内で維持投与量に到達する割合が高かった (オッズ比: 8.5、P=0.035)。

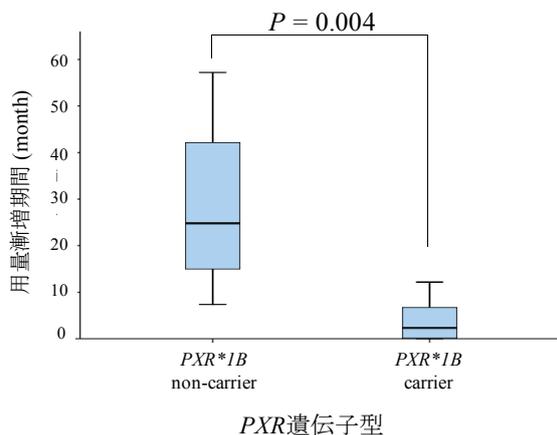


図 2. HNF4 α G/G 遺伝子型における CBZ の用量漸増期間の PXR*1B 遺伝子型間での比較

従って、HNF4 α と PXR 遺伝子型の組み合わせが維持投与量に到達するまでの期間に影響を与える因子であることが示唆された。

(2) CYP3A 活性指標（尿中 cortisol 代謝比及び血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度）に関する検討

① 健康成人では、尿中 cortisol 代謝比は遺伝子型ごとに有意差はなかった。

② 血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度の中央値は、健康成人に比べて、てんかん患者では 20.9 倍高かった（15.04 vs. 0.72 ng/mL、 $P < 0.0001$ 、図 3）。

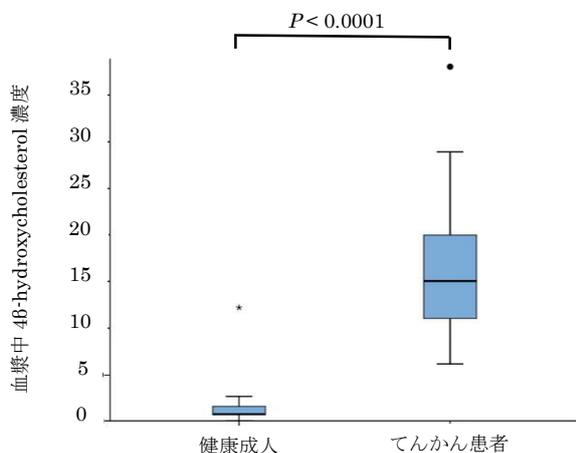


図 3. 健康成人とてんかん患者における血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度の比較

③ 健康成人の血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度は PXR C63396T の T/T 遺伝子型では C allele carrier に比べて有意に低かった（ $P = 0.023$ 、表 1）。一方、てんかん患者では、血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度は CBZ の投与量増加に伴い有意に上昇し（ $P < 0.001$ ）、遺伝子型で有意差はなかった。

表 1. 一般線形モデルによる血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度モデル式の推定

予測因子	df	Model 1
		P 値
性別	1	0.231
PXR*1B	1	0.661
PXR C63396T	1	0.023
HNF4 α A>G (rs2071197)	1	0.091
CYP3A5*3	1	0.133
PXR*1B \times HNF4 α A>G	1	0.755
PXR C63396T \times HNF4 α A>G	1	0.089

df : degrees of freedom.

PXR*1B \times HNF4 α : PXR*1B と HNF4 α rs2071197 遺伝子型の組み合わせ（相互作用）

PXR C63396T \times HNF4 α : PXR C63396T と HNF4 α rs2071197 遺伝子型の組み合わせ（相互作用）

従って、日本人の健康成人では、PXR C63396T が血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度を指標とした CYP3A 活性値に影響する要因であることが示唆されたが、てんかん患者ではその影響を確認できなかった。

以上、本研究結果より、PXR 及び HNF4 α の遺伝子多型は、CBZ の至適投与設計を行うための新規遺伝的因子となりうるということが初めて示唆された。さらに、本研究の結果は、核内受容体遺伝子型が CYP3A 活性の予測因子となりうることを示唆しており、遺伝情報に基づく CYP3A 基質薬物の個別化投与設計法を開発する一助になると考える。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 7 件）

- ① Saruwatari J, Takaishi C, Yoshida K, Takashima A, Fujimura Y, Umemoto Y, Abe T, Kitamado M, Shimomasuda M, Muramoto Y, Nakagawa K. A herbal-drug interaction study of keishi-bukuryo-gan, a traditional herbal preparation used for menopausal symptoms, in healthy female volunteers. *J Pharm Pharmacol*, 64:670-676, 2012. 査読有
- ② Saruwatari J, Deguchi M, Yoshimori Y, Noai M, Yoshida S, Ogusu N, Oniki K, Yoshida S, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Ishitsu T, Nakagawa K. Superoxide dismutase 2 Val16Ala polymorphism is a risk factor for the valproic acid-related elevation of serum aminotransferases. *Epilepsy Res*, 99:183-186, 2012. 査読有
- ③ Saruwatari J, Yasui-Furukori N, Niioka

T, Akamine Y, Takashima A, Kaneko S, Uno T. Different effects of the selective serotonin reuptake inhibitors fluvoxamine, paroxetine, and sertraline on the pharmacokinetics of fexofenadine in healthy volunteers. J Clin Psychopharmacol, 32:195-199, 2012. 査読有

- ④ Saruwatari J, Ishitsu T, Nakagawa K. Update on the genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in antiepileptic drug therapy. Pharmaceuticals 3:2709-2732, 2010. 査読有
- ⑤ Saruwatari J, Ishitsu T, Seo T, Shimomasuda M, Okada Y, Goto S, Nagata R, Takashima A, Yoshida S, Yoshida S, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Nakagawa K. The clinical impact of cytochrome P450 polymorphisms on anti-epileptic drug therapy. Epilepsy & Seizure 3: 34-50, 2010. 査読有
- ⑥ Yoshida S, Saruwatari J, Chen L, Fang L, Iwasa H, Sugawara T, Kaneko S, The Epilepsy Genetic Study Group, Japan. Individual medicine for epilepsy -based on genetic information-. Epilepsy & Seizure 3:163-191, 2010. 査読有
- ⑦ 中川和子, 岡田祐輔, 猿渡淳二. 精神科領域の用語解説 NONMEM. 分子精神医学 10:139-141, 2010. 査読無

[学会発表] (計5件)

- ① 高嶋綾佳, 吉田昂祐, 丁トンヒン, 今村元紀, 上橋諒子, 津田義之, 鬼木健太郎, 猿渡淳二, 中川和子. 薬物代謝酵素活性に及ぼす清上防風湯の影響に関する研究, 日本薬学会 第132年会, 2012. 3. 31、北海道大学 (北海道)
- ② Saruwatari J, Yoshida S, Ogusu N, Okada Y, Tsuda Y, Oniki K, Yasui-Furukori N, Kaneko S, Ishitsu T, Nakagawa K. The interactive effect of pregnane X receptor and hepatocyte nuclear factor 4 α polymorphisms on the duration to reach the maintenance dose of carbamazepine during monotherapy. 2012 American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics (ASCPT) Annual Meeting, 2012. 3. 15、Gaylord National Convention Center (Maryland, USA)
- ③ 猿渡淳二, 大楠直樹, 吉田志保, 下益田正嗣, 津田義之, 瀬尾享志, 後藤周志, 中田直之, 古郡規雄, 兼子直, 石津棟暎,

中川和子. 個別化投与設計を目指した抗てんかん薬の薬理遺伝学的検討. 第32回日本臨床薬理学会年会、静岡 2011. 12. 1、アクトシティ浜松 (静岡)

- ④ 吉田志保, 猿渡淳二, 岡田祐輔, 大楠直樹, 津田義之, 野相まどか, 今村元紀, 吉田昂祐, 高嶋綾佳, 鬼木健太郎, 古郡規雄, 兼子直, 石津棟暎, 中川和子. カルバマゼピン単剤治療における核内受容体遺伝子多型の影響. 第21回日本臨床精神神経薬理学会・第41回日本神経精神薬理学会、2011. 10. 27、京王プラザホテル (東京)
- ⑤ 猿渡淳二. 酵素誘導の個人差について. 第20回日本臨床精神神経薬理学会・第40回日本神経精神薬理学会合同年会、2010. 9. 15、仙台国際センター (宮城)

[図書] (計2件)

- ① 猿渡淳二、新興医学出版社、てんかん教室 (改訂第3版)、2011、pp106-115
- ② 猿渡淳二、新興医学出版社、臨床薬理学的側面からみた新薬の特徴. てんかんの薬物療法—新たな治療薬の導入後 (第一版)、2010、pp19-32

6. 研究組織

(1) 研究代表者

猿渡 淳二 (SARUWATARI JUNJI)
熊本大学・大学院生命科学研究所・助教
研究者番号：30543409

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 連携研究者

石津 棟暎 (ISHITSU TAKATERU)
国立病院機構熊本再春荘病院・小児科・医師
研究者番号：なし