

令和 6 年 5 月 31 日現在

機関番号：13802
研究種目：奨励研究
研究期間：2023～2023
課題番号：23H05307
研究課題名 CYP3A 活性低下によるポノプラザン血中動態の変動と血中ガストリン上昇の関係解析

研究代表者

坂口 健太 (Sakaguchi, Kenta)

浜松医科大学・医学部附属病院・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：ポノプラザン及び代謝物の血漿中濃度を測定し、代謝比を算出した。CYP3A4/5代謝活性を反映する内因性バイオマーカーとして、4-β-ヒドロキシコレステロール(4-β-OHC)の血漿中濃度を測定し、4-β-OHCの血中濃度とポノプラザン血中濃度との相関性が確認された。血中ガストリン値をELISAにより測定し、血中ポノプラザン濃度との相関性を解析し、ポノプラザン濃度はガストリン値に影響を与えないことが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、4-β-OHCの血中濃度がポノプラザンの血中濃度を推定するバイオマーカーとして活用できる可能性を示した。一方で血中ガストリン値と血漿中ポノプラザン濃度との相関性はなく、血漿中ポノプラザン濃度はガストリン値に影響しないことが確認された。今回、ポノプラザン及びその代謝物の血漿中濃度とCYP3A5遺伝子多型・CYP3A活性マーカーとの関連性を解析することで、ポノプラザン血中動態の個人差要因を一部明らかにした。今後さらなる個人差要因の特定を行うことで、ポノプラザンの血中濃度低下による治療失敗を防ぐとともに、遺伝子多型などを指標としたポノプラザンの個別化投与設計の確立が期待できる。

研究分野：医療薬学

キーワード：ポノプラザン 薬物動態 CYP3A4 4-β-ヒドロキシコレステロール ガストリン

1. 研究の目的

ボノプラザンは新規の酸分泌抑制薬であり、従来のプロトンポンプ阻害薬(PPI)に治療抵抗性を示す逆流性食道炎やヘリコバクター・ピロリの除菌治療に使用されている。ボノプラザンは、PPI に比べて血中動態・治療効果の変動が少ないと考えられている。しかしながら、強力な酸分泌抑制効果を持つボノプラザンによる高ガストリン血症は、カルチノイド腫瘍の発生リスクが懸念されており、ボノプラザンの血漿中濃度の上昇には注意が必要である。ボノプラザンは主代謝酵素である CYP3A4/5 により、主に代謝物 ODA-VP に代謝されることが知られている。CYP3A の活性は疾患や併用薬、炎症反応などによって個人間、個人内で大きく変動するが、これまで CYP3A4/5 の遺伝子多型によるボノプラザン血中動態の変動についてはほとんど調査されていない。ボノプラザン及びその代謝物の血漿中濃度から代謝比を算出することで、肝代謝における血中動態変動を定量的に評価することができると考える。本研究では、ボノプラザン及び代謝物 ODA-VP の血漿中濃度と代謝比を評価し、それらの CYP3A5 遺伝子多型・CYP3A 活性マーカーとの関連性を解析することで、ボノプラザン血中動態の個人差要因を明らかにする。また、ボノプラザンの血中動態と血中ガストリン濃度との関連性を評価する。

2. 研究成果

(1) ボノプラザン及び ODA-VP の血漿中濃度の測定

ボノプラザン及び ODA-VP の血漿中濃度を LC-MS/MS を用いた同時測定法によって評価した。

(2) CYP3A5 遺伝子多型とボノプラザン血中動態との関連性解析

real-time PCR 法を用いて、CYP3A5 遺伝子多型を評価した。CYP3A5 は*1 アレル保有患者群と酵素活性を持たない*3/*3 保有患者群にわけて評価した。

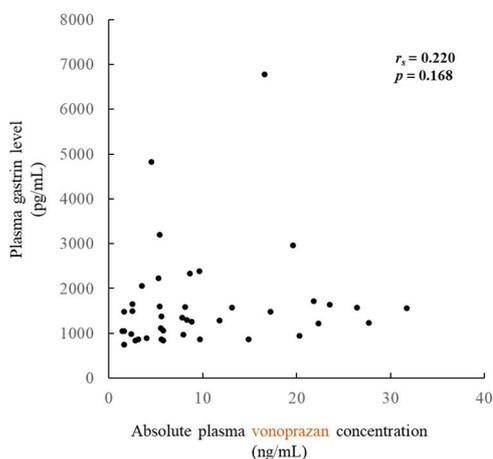
CYP3A5 の遺伝子多型の違いによってボノプラザンや代謝物の血中濃度の変化は見られなかった。解析は Mann-Whitney U 検定で行った。

(3) CYP3A 活性マーカーとボノプラザン血中動態との関連性解析

CYP3A4/5 代謝活性を反映する内因性バイオマーカーとして知られる 4β-ヒドロキシコレステロール(4β-OHC)の血漿中濃度を測定した。代謝活性の低い CYP3A5 *3/*3 群で 4β-OHC は低かった。4β-OHC が CYP3A 活性のマーカーとして本研究でも適用できることを確認した。4β-OHC の血中濃度とボノプラザン血中濃度との相関性が確認され、バイオマーカーとして有用である可能性が確認された。相関性については Spearman の検定で解析した。

(4) 血中ガストリン値の測定とボノプラザン血中動態との関連性解析

血中ガストリン値を市販の ELISA キットを用いて測定した。ガストリン値と血漿中ボノプラザンとの関連性を解析した。血中ガストリン値と血漿中ボノプラザン濃度との相関性は確認できなかった。相関性については Spearman の検定で解析した。



4 β -OHC の血中濃度がボノプラザンの血中濃度を推定するバイオマーカーとして活用できる可能性を示した。一方で血中ガストリン値と血漿中ボノプラザン濃度との相関性はなく、血漿中ボノプラザン濃度はガストリン値に影響しないことが確認された。今回、ボノプラザン及びその代謝物の血漿中濃度と CYP3A5 遺伝子多型・CYP3A 活性マーカーとの関連性を解析することで、ボノプラザン血中動態の個人差要因を一部明らかにした。

今後さらなる個人差要因の特定を行うことで、ボノプラザンの血中濃度低下による治療失敗を防ぐとともに、遺伝子多型などを指標としたボノプラザンの個別化投与設計の確立が期待できる。

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
内藤 隆文	(Naito Takafumi)
星川 昂平	(Hoshikawa Kohei)
古田 隆久	(Furuta Takahisa)
杉本 健	(Sugimoto Ken)
川上 純一	(Kawakami Junichi)