

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	総合医療・健康科学領域 臨床薬理学教育研究分野 氏名 相内 尚也
<p>(論文題目)</p> <p>“Impact of polymorphisms of pharmacokinetics-related genes and the inflammatory response on the metabolism of voriconazole” (ボリコナゾールの代謝に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型および炎症反応の影響)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【背景】</p> <p>ボリコナゾール (VRCZ) は侵襲性真菌症の治療および予防に使用される抗真菌薬である。VRCZ の血中濃度治療域は狭く、定常状態の血漿中トラフ濃度 (C_{0h}) が $1 \mu\text{g/mL}$ 未満では十分な治療効果が発揮されず、$4\sim 6 \mu\text{g/mL}$ を超えると副作用が発現しやすくなることが報告されている。VRCZ は主にシトクロム P450 (CYP) 2C19 によって、VRCZ <i>N</i>-オキシド体 (VNO) へ代謝される。CYP2C19 は遺伝子多型が存在し、エクソン 4 や 5 における変異によって代謝活性が異なることから、VRCZ 投与患者は、extensive metabolizer (EM: <i>CYP2C19</i>*1/*1)、intermediate metabolizer (IM: <i>CYP2C19</i>*1/*2、*1/*3)、poor metabolizer (PM: <i>CYP2C19</i>*2/*2、*2/*3、*3/*3) に分類される。VRCZ の代謝には CYP2C19 以外にも、CYP3A、フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) 3、CYP の電子伝達系補酵素である P450 オキドレダクターゼ (POR)、CYP を誘導する核内受容体であるプレグナン X 受容体 (PXR/NR1I2) および構成的アンドロスタン受容体 (CAR/NR1I3) 等が関与することが知られている。近年、炎症反応が強い患者では、VRCZ の血中濃度が上昇することが相次いで報告されている。しかし、VRCZ の C_{0h} に及ぼす影響について、これらの遺伝子多型や炎症反応の程度を包括して評価した報告はない。そこで本研究では、炎症反応の程度により VRCZ の代謝活性 (VNO/VRCZ 比) および C_{0h} に及ぼす <i>CYP2C19</i> 遺伝子多型の影響が異なるか検討した。さらに、<i>CYP2C19</i> 以外の薬物動態関連遺伝子多型が、これらに及ぼす影響についても検討した。</p> <p>【方法】</p> <p>本研究は弘前大学大学院医学研究科倫理委員会の承認を得て実施された (倫理委員会承認番号: 2019-1021、2019-1140)。2018 年 1 月から 2021 年 7 月までの期間において、弘前大学医学部附属病院で少なくとも 3 日以上 VRCZ が投与され、かつ、薬物血中濃度モニタリング (TDM) が実施された 18 歳以上の患者を対象とした。VRCZ の代謝に影響を及ぼすエリスロマイシンまたはクラリスロマイシンを併用していた患者は本研究から除外された。炎症状態が変化 (C 反応性タンパク (CRP) が 40 mg/L 以上/未満) した患者、または VRCZ の投与経路 (経口/静注) や 1 回投与量が変更になった患者においては、その都度 TDM を実施したため、同一患者から得られた複数のデータが統計解析に使用された。血漿中 VRCZ および VNO 濃度は ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MSMS) 法を用いて、また、<i>CYP2C19</i>*2、<i>CYP2C19</i>*3、<i>CYP3A5</i>*3、<i>NR1I3</i> rs2307424 C>T、<i>NR1I2</i> rs3814057 A>C、rs7643645 A>G、rs2472677 C>T、rs3814055 C>T、<i>POR</i>*28、<i>FMO3</i> rs2266780 A>G および rs2266782 G>A の遺伝子多型は TaqMan プローブを用いたリアルタイム PCR 法を用いて、薬剤部にて解析した。</p> <p>【結果】</p>	

36名のVRCZ投与患者から得られた計56検体について解析した。内、CRPが40 mg/L未満であったのは34検体、40 mg/L以上であったのは22検体であった。VNO/VRCZ比およびCRPの対数は有意な相関関係を示した($\rho = -0.404$ 、 $P = 0.002$)。CRPが40 mg/L未満の患者では、*CYP2C19* EM群のVNO/VRCZ比中央値は、IM + PM群と比較し高値を示したが(3.95 vs. 1.17、 $P = 0.008$)、CRPが40 mg/L以上の患者では、有意差が認められなかった(0.95 vs. 0.81、 $P = 0.815$)。また、CRPが40 mg/L未満の患者では、*CYP2C19* EM群のVRCZ 1回投与量で補正した C_{0h} (C_{0h}/D)中央値は、IM + PM群と比較し低値を示したが(8.0 vs. 18.7 $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{g}$ 、 $P = 0.027$)、CRPが40 mg/L以上の患者では、有意差が認められなかった(20.3 vs. 25.8 $\mu\text{g}/\text{mL}/\text{g}$ 、 $P = 0.441$)。*CYP2C19* 遺伝子多型に加え、*CYP3A5**3、*FMO3*、*NR1I2*、*NR1I3*および*POR**28の遺伝子多型がVNO/VRCZ比に及ぼす影響を検討したところ、多変量解析の結果、CRPが40 mg/L未満の患者では、*CYP2C19* EM遺伝子多型、VRCZ 1回投与量および*NR1I2* rs3814057 C/C遺伝子多型に独立性が認められた(標準化偏回帰係数 = 0.448、-0.301および0.390、全 $P < 0.05$ 、 $R^2 = 0.455$)。同様に、VRCZの C_{0h} に及ぼす影響を検討したところ、上記の3つの要因に加えて、*NR1I2* rs7643645 G/Gおよびrs3814055 T/T遺伝子多型に独立性が認められた(標準化偏回帰係数 = -0.430、0.424、-0.326、0.406および-0.455、全 $P < 0.05$ 、 $R^2 = 0.545$)。一方、CRPが40 mg/L以上の患者では、VNO/VRCZ比およびVRCZの C_{0h} に影響を及ぼす要因は特定されなかった。

【考察】

本研究において、VRCZの代謝や C_{0h} に及ぼす*CYP2C19*および*NR1I2*遺伝子多型の影響が、炎症反応の程度によって異なることが明らかとなった。炎症反応が正常～弱い(CRP < 40 mg/L)患者では、PXRが正常に発現し*CYP2C19*の発現を誘導していることから、これらのタンパクの機能に影響を及ぼすことが報告されている*CYP2C19**2、*3、*NR1I2* rs3814057 A>C、rs7643645 A>Gおよびrs3814055 C>T遺伝子多型が、VNO/VRCZ比やVRCZの C_{0h} に影響を及ぼしたと考えられる。一方、炎症反応が強い(CRP \geq 40 mg/L)患者では、IL-6などの炎症性サイトカインがPXRの発現を抑制し、ひいては*CYP2C19*の発現抑制に繋がることから、上記の遺伝子多型間で、VNO/VRCZ比やVRCZの C_{0h} に有意差が認められなかったと考えられる。VRCZ投与量の個別化に薬物動態関連遺伝子多型情報を利用する場合は、患者の炎症状態を考慮する必要があることが示唆された。