

氏 名 ・ (本籍)	加賀谷 英彰 (秋田県)
専攻分野の名称	博士 (医学)
学位記番号	医博乙第 598 号
学位授与の日付	平成 27 年 9 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
研究科 ・ 専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Influence of NAT2 polymorphisms on sulfamethoxazole pharmacokinetics in renal transplant recipients (腎移植患者におけるスルファメトキサゾールの体内動態に及ぼす NAT2 遺伝子多型の影響)
論文審査委員	(主査) 教授 廣川 誠 (副査) 教授 柴田 浩行 教授 清水 徹男

学位論文内容要旨

Influence of *NAT2* polymorphisms on sulfamethoxazole pharmacokinetics in renal transplant recipients

腎移植患者におけるスルファメトキサゾールの体内動態に及ぼす
NAT2 遺伝子多型の影響

申請者：加賀谷 英彰

研究目的

スルファメトキサゾール(SMX)-トリメトプリム(TP)の合剤(ST 合剤)は腎移植後のニューモシチス肺炎予防目的で用いられる抗菌薬である。SMX は肝臓において、チトクロム P450(CYP)2C9 により SMX-hydroxylamine へ代謝され、その後 N-acetyltransferase 2 (NAT2)により N-acetoxy-SMX へ代謝され尿中に排泄される。これらの代謝酵素には遺伝子多型の存在が認められ、日本人では、*CYP2C9**3(1075A>C)および *NAT2**5(341T>C)、*6(590G>A)、*7(857G>A)の変異が知られている。既存の研究では、*NAT2* 遺伝子の変異により代謝活性が低下し、SMX の副作用発現リスクが上昇したと報告されている。一方、SMX の血中濃度と患者背景、*CYP2C9* および *NAT2* 遺伝子多型との包括的な関連は、これまで検討されていない。本研究の目的は、腎移植患者における SMX の体内動態に及ぼす *CYP2C9* および *NAT2* 遺伝子多型の影響について明らかにすることである。

研究方法

本研究は秋田大学医学部倫理委員会の承認を得て、文書にて同意が得られた腎移植患者 118 名を対象に実施された。腎移植後 14 日目より、ST 合剤(SMX 400mg-TP 80mg)の投与(1 日 1 回朝食後)が開始となり、28 日目の服用後 1, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 13 および 22 時間目に血中濃度測定のための採血が実施された。HPLC-UV 法を用いて SMX の血中濃度を測定し、血中濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₂₄)を算出した。また、PCR-RFLP 法を用いて各代謝酵素の遺伝子多型を解析し、腎移植患者を *CYP2C9**1/*1 群、*1/*3 群、および *NAT2* Rapid acetylator(RA)群 (*NAT2**4/*4)、Intermediate acetylator(IA)群 (*NAT2**4/*5、-*4/*6、及び -*4/*7)、Slow acetylator(SA)群 (*NAT2**5/*6、-*6/*6、-*6/*7 及び -*7/*7)に分類した。AUC₀₋₂₄ を従属変数、遺伝子多型および患者背景を説明変数として単変量および多変量解析を行い、SMX の体内動態に影響を及ぼす要因を特定した。

研究成績

腎移植患者の平均年齢は 46.3±12.3 歳、平均体重は 55.6±10.3kg、男女比は 68:50 であった。各臨床検査値において正常域を大きく逸脱した症例は認められなかった。*CYP2C9**1/*1 群および*1/*3 群との間で、SMX の AUC₀₋₂₄ に有意差は認められなかった(579.2±323.1 および 534.1±287.0 μg·h/mL、*p*=0.7019)。一方、*NAT2* RA 群と比較し、SA 群の AUC₀₋₂₄ は有意に高かった(537.2±257.5 および 766.4±432.3 μg·h/mL、*p*=0.0430)。多変量解析の結果、SMX の AUC₀₋₂₄ に影響を及ぼす要因は、*NAT2* SA 群およびクレアチニンクリアランスであった(*p*=0.0095 および *p*=0.0499)。また、腎移植後 3~6 カ月に亘る SMX の投与期間において、全症例にニューモシチス肺炎の発症は認められず、ST 合剤投与終了前後における臨床検査値の変動も認められなかった。

結論

NAT2 遺伝子多型は SMX の AUC₀₋₂₄ に影響を及ぼし、SA 群で有意に上昇することが明らかとなった。したがって、*NAT2* 遺伝子多型は SMX の個別化投与設計において有用な指標になり得ると考えられる。一方、SMX 1 日 400mg の投与において、全症例でニューモシチス肺炎の発症は認められず、かつ臨床検査値の異常も認められなかったことから、ST 合剤による本予防投与は、腎移植患者に対し安全かつ有効に実施できると考えられる。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主 査： 廣川 誠

申請者： 加賀谷英彰

論文題名： 英文（和訳） Influence of NAT2 polymorphisms on sulfamethoxazole pharmacokinetics in renal transplant recipients （腎移植患者におけるスルファメトキサゾールの体内動態に及ぼす NAT2 遺伝子多型の影響）

要旨

申請者の研究は、腎移植後早期の免疫抑制状態において発症し易い、ニューモシスチス肺炎の予防に用いられるスルファメトキサゾールトリメトプリム（ST 合剤）の主な有効成分、スルファメトキサゾール（SMX）の代謝に係る CYP2C9 および N-acetyltransferase 2(NAT2)の遺伝子多型が SMX の薬物動態にどのような影響を与えるかについて検討したものである。対象は腎移植患者 118 例、CYP2C9 と NAT2 の遺伝子多型は末梢血由来 DNA を試料として PCR-RFLP 法により解析し、SMX の体内動態（pharmacokinetics, PK）の解析は SMX 予防投与開始後 14 日目に行い、SMX 濃度測定は HPLC 法によった。SMX の PK の指標として C_{max}、T_{max}、AUC₀₋₂₄ を用いた。

NAT2 の遺伝子多型により SMX の代謝速度が遅い slow acetylator (NAT2*4 遺伝子アリル欠損者)が存在する可能性が他のグループによる先行研究により示唆されていたが、当該研究の対象となった患者群では、NAT2 の遺伝子多型により rapid acetylator 56 例、intermediate acetylator 47 例、slow acetylator 15 例と解析を行うのに適切なサンプル数のサブグループが形成された。単変量解析の結果、これらの 3 群間で有意差のみられる PK のパラメータは AUC₀₋₂₄ であることが判明した。また、多重回帰解析による多変量解析により AUC₀₋₂₄ に影響を与える因子として、NAT2 の slow acetylator を示す遺伝子多型およびクレアチニンクリアランスが同定された。CYP2C9 の遺伝子多型による 2 群間には AUC₀₋₂₄ の有意差はみられなかった。今回解析対象となった移植患者において SMX に関連すると思われる有害事象は ST 合剤開始後 6 か月以内には観察されなかった。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

CYP2C9 および NAT2 の遺伝子多型と SMX の薬物動態との関連性を直接的に調べたのは本研究が初めてである。

2) 重要性

NAT2 の遺伝子多型にもとづく NAT2*4 遺伝子アリル欠損者は slow acetylator であることが示唆されていたが、実際にヒトにおける薬物動態が他のサブグループとは異なり AUC₀₋₂₄ が高値を示すことが明らかとなった。今回解析対象となった患者群において SMX 関連有害事象は観察されていないが、NAT2 の遺伝子多型が治療量の ST 合剤を用いた場合の有害事象発現リスクのひとつの指標となりうることを示唆している点において重要な知見を提供するものと考えられる。

3) 研究方法の正確性

CYP2C9 と NAT2 の遺伝子多型の解析方法、SMX の体内動態解析手法は標準的であり、統計学的なデータ処理も妥当なものと考えられる。

4) 表現の明瞭さ

これまで明らかにされていなかった SMX の pharmacogenomics に関する学術的背景と本研究の目的、研究方法、実験結果、考察を簡潔、かつ明瞭に記載していると考えられる。

以上より、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。