

氏名・(本籍)	坂本 祥 (東京都)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1039 号
学位授与の日付	令和 3 年 3 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	ABCG2 C421A polymorphisms affect exposure of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib. (ABCG2 C421A 遺伝子多型は EGFR 阻害薬 gefitinib の血中濃度に影響する)
論文審査委員	(主査) 南谷 佳弘 教授 (副査) 柴田 浩行 教授 後藤 明輝 教授

学位論文内容要旨

ABCG2 C421A polymorphisms affect exposure of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib.

(ABCG2 C421A 遺伝子多型は EGFR 阻害薬 gefitinib の血中濃度に影響する)

申請者氏名 坂本 祥

研究目的

gefitinib は epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対する標準治療薬の一つであり、効果や忍容性は臨床の現場において広く認識されている。我々は gefitinib の血中濃度と効果の関係に着目し、血中濃度の低下が progression free survival (PFS) を短縮させることを報告した。

薬物血中濃度には吸収、分布、代謝、排泄に関わる因子が影響する。gefitinib は小腸から吸収され血液中に移行した後、肝細胞内で代謝、胆管から排泄される。血液中から肝細胞内への輸送はトランスポーターが担っているが、トランスポーターが gefitinib の血中濃度へ及ぼす影響は明らかになっていない。

ATP binding castle protein G2 (ABCG2) は 7 回貫通型の膜上蛋白であり肝細胞膜上にも発現している。ABCG2 は他のトランスポーターによる肝細胞内への gefitinib の輸送を抑制するため、代謝の低下を伴い gefitinib の血中濃度が上昇する。ABCG2 C421A には C/C、C/A、A/A の遺伝子多型が報告されており、A アレルにより ABCG2 の量と機能が低下する。そこで、肝細胞内への gefitinib の輸送制御を担う ABCG2 C421A 遺伝子多型が血中濃度に影響を及ぼす可能性を考え、その C/A と A/A は gefitinib の血中濃度低下につながるという仮説を検証した。

また、proton pump inhibitor (PPI) も胃内の pH 上昇により gefitinib の溶解を低下させ、吸収を抑制し、血中濃度を低下させる。そればかりか、PPI は ABCG2 阻害することも知られている。本研究では ABCG2 C421A 遺伝子多型による gefitinib の血中濃度の変化を調査し、さらに PPI 併用下で遺伝子多型が gefitinib の血中濃度に及ぼす影響を検討した。

研究方法

2010 年 5 月から 2017 年 9 月までに秋田大学医学部附属病院呼吸器内科において、gefitinib で治療した EGFR 陽性非小細胞肺癌の全 61 症例を対象とした。投与開始 14 日目で血中濃度を測定した。血液サンプルより PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 法を用いて ABCG2 C421A 遺伝子多型を調査した。

対象集団を ABCG2 C421A 遺伝子多型の C/C 群と C/A または A/A 群に分け、gefitinib の血中濃度のトラフ値、ピーク値、24 時間の area-under-curve (AUC 0-24h) を比較した。さらに、遺伝子多型と PPI 併用の有無で対象集団を 4 群に分けて同様に比較した。

研究成績

ABCG2 C421A 遺伝子多型の C/C 群よりも C/A または A/A 群が gefitinib の血中濃度のトラフ値が有意に低かった (454.5 ± 206.3 vs 333.2 ± 188.71 ng/mL; $p=0.019$)。PPI 内服群でも C/A または A/A 群の方が有意に低く、PPI 非内服群でも同様の傾向であった。

C/A または A/A 群では PPI によりさらにトラフ値が低下した (380.8 ± 196.02 vs 220.1 ± 112.69 ng/mL; $p=0.041$)。これは PPI 併用による gefitinib の吸収低下、および ABCG2 阻害による影響が示唆された。

結論

ABCG2 C421A 遺伝子多型が gefitinib の血中濃度に影響を及ぼすことが示唆された。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主 査： 南谷 佳弘

申請者： 坂本 祥

論文題名：

ABCG2 C421A polymorphisms affect exposure of the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib.

ABCG2 C421A 遺伝子多型は EGFR 阻害薬 gefitinib の血中濃度に影響する

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌において有用性が報告されている gefitinib という薬剤の血中濃度と、本剤の薬物動態に関わる ABCG2 C421A 遺伝子多型との関係を検討したものである。対象集団を ABCG2 C421A 遺伝子多型の CC 群と CA/AA 群で分け、gefitinib の血中濃度を比較した。また、血中濃度の低下因子として知られている proton-pump inhibitor (PPI) の影響も考慮し、同様に比較した。

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

gefitinib の血中濃度は予後に関連することが報告されているが、同剤の薬物動態に関わるトランスポーターの遺伝子多型について、その臨床的意義は分かっていない。本研究の斬新性は、ABCG2 C421A 遺伝子多型に焦点を当て、CA/AA 群で gefitinib の血中濃度の有意な低下を指摘し、その有用性を見いだしたことにある。また、PPI 併用の有無も考慮し 4 群に集団を分けての解析も行っているが、同様の結果であった。

2) 重要性

これまでの研究で gefitinib の血中濃度低下が progression-free survival (PFS) を短縮させることがわかっている。gefitinib の血中濃度、ひいては予後につながる因子を考える上で ABCG2 C421A 遺伝子多型、PPI の影響が重要である。

3) 研究方法の正確性

血中濃度の測定は high-performance liquid chromatography (HPLC) 法を、遺伝子多型の調査は PCR-restriction fragment length polymorphism (RFLP) 法を用いて行われ、それぞれ客観的で再現性が担保された方法であると考えられる。血中濃度の比較にあたり、いずれも統計学的検討を加えており、客観的な評価法で正確性があると考えられる。

4) 表現の明瞭さ

gefitinib の血中濃度に影響を与える因子として、ABCG2 C421A 遺伝子多型の意義を明らかにするための研究目的、方法、研究結果、考察を、簡潔、明瞭に記載していると考ええる。

以上述べたように、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。