福井大学リポジトリ
UNIVERSITY OF FUKUI REPOSITORY

解毒酵素GSTM1 遺伝子多型とvincristineの薬動力学、効果・副作用との関連

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2013-01-15
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 岸, 慎治, 細野, 奈穂子, 五十嵐, 敏明
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/10098/7087

福井大学トランスレーショナルリサーチ推進センター平成２３年度公募採択型研究費
「学内共同研究等」

解毒酵素 GSTM1 遺伝子多型と vincristine の薬動力学、効果・副作用との関連

研究代表者： 岸 慎治（医学部・助教）
共同研究者： 細野 奈穂子（医学部・助教）、五十嵐 敏明（医学部附属病院・薬剤部）

概　　要　一般に抗がん薬は治療域と毒性の幅が極めて狭いにもかかわらず作用には幅広い個人差が存在する。この原因の一つとしてとして抗がん薬の血中・組織中濃度の相違、およびその背景にある遺伝子多型が考えられている。Vincristine は血液悪性疾患の Key drug であるが低濃度での簡便な測定は難しく、その薬物動態/薬力学（PK/PD）関連の報告は少ない。解毒酵素の一部である GSTM1 は遺伝子多型によりヒトの約半数が欠損しており、その発現は vincristine の薬剤耐性と関連する事が示唆されている。本研究では血液悪性腫瘍患者で GSTM1 の有無、vincristine の PK/PD の関連を明らかにする事を目的とした。液体クロマトグラフ-質量検出器を用いて、簡便かつ鋭敏な血中 vincristine の定量が可能となった。その薬物動態は幅広い個人差を認めた。末梢神経障害を認めた症例では、クリアランスの低下、半減期の延長を認めた。フルコナゾールが併用された患者では半減期の延長と AUC の増加傾向が認められた。少数例の検討では GSTM1 の有無と vincristine の薬物動態、副作用と有意な関連は認められなかったが、重篤な末梢神経障害を認めた例では GSTM1 は認めなかった。

関連キーワード　vincristine、GSTM1、遺伝子多型、PK/PD、治療薬物モニタリング

研究の背景および目的

一般に抗がん薬は致死的毒性を内包するにも関わらず治療域と毒性の幅が極めて狭く、しかもその作用には幅広い個人差が存在し、ときに予想外の毒性が出現したり、期待どおりの抗腫瘍効果が得られない症例が存在する。この患者間のばらつきの原因として薬剤相互作用、年齢、性別、栄養状態、肝・腎機能、腫瘍組織型、局在部位、腫瘍量、病期、薬剤耐性などがあげられ、これらの結果、抗がん薬の血中・組織中濃度に相違が生じ、個人差が生じると考えられている。そのため、がん化学療法は本来治療薬物モニタリング（therapeutic drug monitoring: TDM）が重要な分野である。さらに個人差の背景には代謝酵素や、受容体などの薬剤の“標的”における遺伝子多型が薬物治療の効果と毒性に重要な影響を与えることが認識されている。投与された抗がん薬の薬物動態およびその背景にある遺伝的素因とその治療効果および副作用との関連が明らかとなり、個人差が予測できれば、抗がん薬のテーラーメード治療が可能となり、将来のがん化学療法は飛躍的に安全かつ効果的に行いうる。

Vincristine はリンパ系腫瘍を中心とした血液悪性疾患の Key drug であり、細胞内に転入後 tubulin と結合し、microtubules の合成を阻害し、分裂毒として働く事を作用機序としている。肝で CYP3A により代謝され、薬剤特有の副作用として容量規定毒性である末梢神経障害や消化器毒性、内分泌毒性が知られている。また文献的にその血中薬物動態は 3 相性で、副作用はその薬物血中濃度－時間曲線下面積（AUC）と関連するとされるが、低濃度での簡便な測定は難しく、その薬物動態/薬力学（PK/PD）関連の報告は少ない。

Glutathione S-transferase (GST)は発がん物質や薬剤などの外因物質をグルタチオン抱合することで細胞を保護する解毒酵素として働く。ヒトには GSTα, GSTμ, GSTπ, GSTθ の 4 種類のアイソザイム があり、 *GSTM1, GSTP1, GSTT1* にはその表現型を変化させる遺伝子多型が存在する。そのうち *GSTM1* は遺伝子多型によりヒトの約半数が欠損しており、細胞株を用いた基礎的実験で、その発現は vincristine の薬剤耐性と関連する事が示唆されている。また臨床的にも小児急性リンパ性白血病患者で *GSTM1* を有する患児は有しない患児より再発率が高い事が報告されている。

そこで、本研究では新規発症の成人リンパ系腫瘍患者において、GSTM1 遺伝子の有無と vincristine の血中濃度測定を行い、*GSTM1* の有無が vincristine の PK/PD に与える影響を明らかにし、将来の個別化医療の一助となる事を目的とする。

研究の内容および成果

酢酸エチルにて抽出後、内部標準をビンブラスチンとして、液体クロマトグラフ-質量検出器を用いて測定を行った。検量線は良好な相関が得られ、検出限界は 0.1ng/ml であり、簡便かつ鋭敏な血中 vincristine の定量が可能となった（図 1)。対象は悪性リンパ腫患者 15 例（男/女：6/9）で全例に

CHOP like regimen が施行された。経時的に採血された血中濃度は 2 コンパートメントモデルで解析した。抗酸菌感染症疑いの一例ではリファンピシンの投与有無により、2 回測定した。別に文書で同意が得られた患者につき単核球を分離し、DNA を抽出、genomic PCR で GSTM1 を検出した。

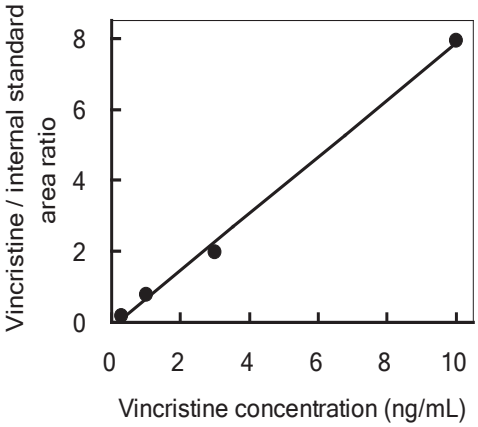

図1. LC-MS法によるvincristineの標準曲線

Vincristine の薬物動態は、クリアランス；0.56±0.30 L/h/kg、消失相半減期：28.6±37.4 h、AUC：65.5±54.6 ng・h/ml と幅広い個体差を認めた。Grade 2 以上の末梢神経障害を認めた症例では、クリアランスの低下、半減期の延長、AUC が増加を認めた（図 2）。リファンピシンが併用された 74 才男性患者では、リファンピシン併用時に消失相半減期の短縮傾向がみとめられ（併用時 10.7 h、非併用時 17.3 h）、リファンピシンによる CYP3A の代謝誘導作用のためと推測された。アゾール系抗真菌剤フルコナゾールが併用された患者では消失相の半減期の延長と AUC の増加傾向がみとめられ、同薬による、vincristine の CYP3A 阻害作用が示唆された（図 3）。

GSTM1 を解析しえた 9 例（無 5 例、有 4 例）では vincristine の薬物動態、副作用と有意な関連は認められなかったが、同薬の中止が必要な grade3 の末梢神経障害を認めた例では GSTM1 は認めなかった。

Vincristine の血中薬物動態は副作用（末梢神経障害）・薬物間相互作用（リファンピシン・フルコナゾール）と関連を認めた。

今後、さらに症例集積を重ね、リンパ系腫瘍の患者において GSTM1 の有無による vincristine の体内動態の変化、および同薬の薬物相互作用による効果・副作用の差異を明らかにすることで、将来のテーラーメード治療に貢献しうると考えられた。

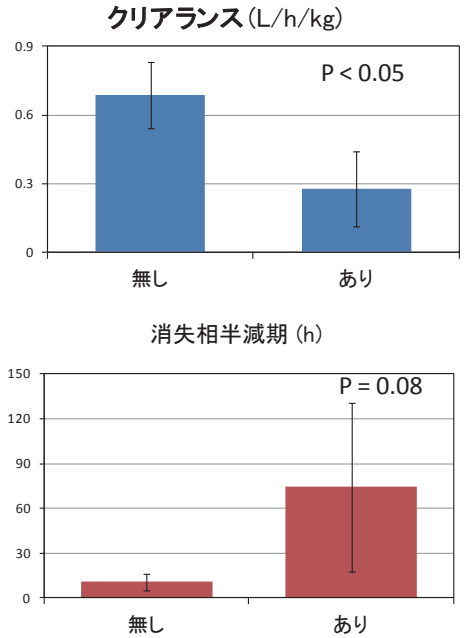

図2. Vincristineの血中濃度と末梢神経障害

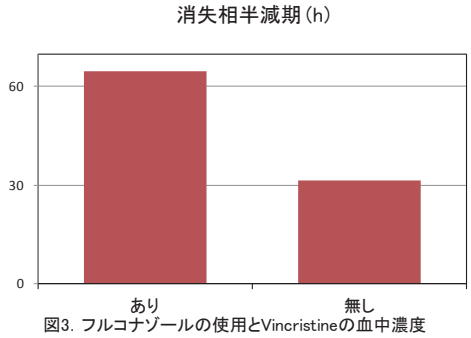

図3. フルコナゾールの使用とVincristineの血中濃度

本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

「主な発表論文等」

悪性リンパ腫患者における vincristine の血中薬物動態と毒性・薬物相互作用の検討、日本血液学会北陸地方会、2011 年、金沢

「特記事項」

ゲノム研究を含む臨床研究として、説明と同意書を含む詳細な研究計画書がすでに作成されており、倫理的な配慮についても本学の IRB で十分な検討がなされ、承認されている。

「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

平成 24 年度科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）基盤研究（C）に研究代表者として申請中。研究課題：血液がん治療の薬物治療モニタリングと薬理遺伝学的解析によるテーラーメード化