

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461626

研究課題名(和文) ミゾリピン吸収における濃縮型拡散トランスポーターの関与

研究課題名(英文) Involvement of the concentrative nucleoside transporter on mizoribine absorption
syo

研究代表者

岡田 満 (OKADA, MITSURU)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：20233348

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：今回、ミゾリピン(MZR)吸収における個体差がhCNT1、hCNT2、hCNT3の遺伝子多型に関連するかについて検討した。hCNT1,2,3の遺伝子多型とMZR血中濃度の間には明らかな有意な関係は認めなかった。hCNT1,2,3の遺伝子多型の各組合せとMZR血中濃度の間にも明らかな有意な関係は認められなかった。MZR血中濃度上昇例と非上昇例に分けた検討にても、性別、hCNT1,2,3の遺伝子多型との間には優位な関係はなかった。以上結果より、hCNT1、hCNT2、hCNT3のそれぞれの遺伝子多型、および組み合わせにおいても、MZR血中濃度の間には明らかな関係性が認められないことを見出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated whether individual differences in mizoribine (MZR) absorption are related to gene polymorphisms of hCNT1, hCNT2, hCNT3. There was no clear significant relationship between gene polymorphisms of hCNT1, 2, 3 and MZR blood concentrations. There was no clear significant relationship between each combination of gene polymorphisms of hCNT1, 2, 3 and MZR blood concentration. Even in the study divided into MZR blood level elevation cases and non-elevation cases, there was no dominant relationship between gender and hCNT1, 2, 3 gene polymorphism. From the above results, it was found that no clear relationship was found between MZR blood concentrations in hCNT1, hCNT2, and hCNT3 gene polymorphisms and combinations, respectively.

研究分野：小児科学

キーワード：医学 薬物動態 遺伝子多型 トランスポーター ミゾリピン Na依存性

1. 研究開始当初の背景

免疫抑制薬のミゾリピン (MZR) は、小児再発型ネフローゼ症候群 (FRNS) に対して、十分な血中濃度を得られる場合に非常に有効な薬剤である。しかし、同体重、同年齢の患児に同一量の MZR を投与しても血中濃度の大きな差がみられ、また、同一症例にても日によって血中濃度の変動が認められることをこれまでに報告してきた。一方、我々は、MZR 吸収においてヒト濃縮型核酸トランスポーター:hCNT) 輸送系が関与していることを基礎および動物実験にて見いだしている。しかし、ヒトでの MZR 吸収と個体差の関係や、同一症例における日による血中濃度の変動の原因は明らかではない。

2. 研究の目的

各個人での MZR 血中濃度の差の原因として、MZR 吸収における hCNT の関与、特に hCNT 1、hCNT 2、hCNT 3 遺伝子の一塩基多型 (SNPs) との関連性を明らかにしていく。また、hCNT では、Na 存在の有無によって MZR の吸収には差があることから、日による変動が食事での塩分摂取量と関連性があるかを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 小児 FRNS で MZR 内服中患者において、遺伝子解析装置 i-densy™ IS-5320 (arkray) を用いて、hCNT 1(SLC28A1)G565、hCNT 2(SLC28A2)C65T、hCNT 3(SLC38A3)A338G の 3 つの既知の SNPs を測定する。次いで、hCNT 1 (SLC28A1) G565A、hCNT 2 (SLC28A2) C65T、hCNT 3 (SLC38A3) A338G と MZR 血中濃度の関係について検討した。

(2) 各個人の実際の食事での塩分量が MZR の吸収に影響しているかについて、小児 FRNS で MZR 投与中患者での食事における塩分量を塩分計にて測定し、食事日誌に食事内容や内服時間記入してもらい、MZR 血中濃度と日々の関係について検討した。

4. 研究成果

(1) 小児 FRNS 患者にて MZR 内服中の男子 43 例、女子 30 例の計 73 例を対象として、年齢の中央値は 11 歳 (0~34 歳) で、全例内服後 2 時間の血中濃度を測定した。hCNT 1 遺伝子の SNPs の頻度は G/A 39 例、A/A 11 例、G/G 23 例であり、体表面積当たりの MZR 血中濃度 (mg/m²/day) は、hCNT1 G/A 1.52、A/A 1.32、G/G 1.58 (p=0.57) であった。

hCNT1(SLC28A1)G565A

	症例数	(血中濃度/mg/m ² /day)
G/G	23	1.58 ± 0.67 × 10 ⁻²
G/A	39	1.52 ± 0.70 × 10 ⁻²
A/A	11	1.32 ± 0.60 × 10 ⁻²

G/G VS G/A VS A/A p = 0.57

hCNT 2 の頻度は C/C 66 例、C/T 7 例、あり、MZR 血中濃度は、hCNT2 C/C 1.50、C/T 1.71(p=0.42)であった。

hCNT2(SLC28A2)C65T

	症例数	血中濃度 / (mg/m ² /day)
C/C	66	1.50 ± 0.66 × 10 ⁻²
C/T	7	1.71 ± 0.84 × 10 ⁻²
T/T	0	-----

C/C VS C/T p = 0.42

hCNT 3 の頻度は A/A 64 例、A/G 9 例であり、MZR 血中濃度は、hCNT3 では A/A 1.53、A/G 1.47 (p=0.85)であった。

hCNT3(SLC38A3)A338G

	症例数	血中濃度 / (mg/m ² /day)
A/A	64	1.53 ± 0.63 × 10 ⁻²
A/G	9	1.47 ± 0.97 × 10 ⁻²
G/G	0	-----

A/A VS G/G p = 0.85

hCNT 1 G565A、hCNT 2 C65T、hCNT 3 A338G の遺伝子多型と MZR 血中濃度の間には明らかな有意な関係は認められなかった。

hCNT 1 G565A、hCNT 2 C65T、hCNT 3 A338G の各遺伝子多型を組み合わせた場合での頻度は G/A-C/C-A/A 30 例、G/A-C/C-A/G 4 例、G/A-C/T-A/A 5 例、A/A-C/C-A/A 8 例、A/A-C/C-A/G 2 例、A/A-C/T-A/A 1 例、G/G-C/C-A/A 19 例、G/G-C/C-A/G 3 例、G/G-C/T-A/A 1 例であった。各々を組み合わせた場合での MZR 血中濃度の値は、それぞれ

れ G/A-C/C-A/A 1.53、 G/A-C/C-A/G 1.06、
G/A-C/T-A/A 1.86、 A/A-C/C-A/A 1.45、
A/A-C/C-A/G 0.74、 A/A-C/T-A/A 1.44、
G/G-C/C-A/A 1.46、 G/G-C/C-A/G 2.50、
G/G-C/T-A/A 1.20(p=0.11)であった。

各SNPとの組み合わせ

hCNT1-hCNT2-hCNT3	症例数	血中濃度 / (mg/m ² /day)
G/A-C/C-A/A	30	1.53 ± 0.65 × 10 ⁻²
G/A-C/C-A/G	4	1.06 ± 0.59 × 10 ⁻²
G/A-C/T-A/A	5	1.86 ± 0.97 × 10 ⁻²
A/A-C/C-A/A	8	1.45 ± 0.62 × 10 ⁻²
A/A-C/C-A/G	2	0.73 ± 0.40 × 10 ⁻²
A/A-C/T-A/A	1	1.44 × 10 ⁻²
G/G-C/C-A/A	19	1.46 ± 0.55 × 10 ⁻²
G/G-C/C-A/G	3	2.50 ± 0.85 × 10 ⁻²
G/G-C/T-A/A	1	1.2 × 10 ⁻²

p = 0.11

hCNT 1 G565A、 hCNT 2 C65T、 hCNT 3 A338G の遺伝子多型の各組合せと MZR 血中濃度の間には明らかな有意な関係は認められなかった。

MZR 血中濃度上昇例 (2.0 × 10⁻² μ g/ml/mg/m² 以上) と (2.0 × 10⁻² μ g/ml/mg/m² 未満) とに分けて、性別、hCNT 1、hCNT 2、hCNT 3 の SNPs を検討した。

MZR血中濃度上昇例と性別の関係

性別	体表面積あたりの血中濃度		
	2.0 × 10 ⁻² 以上	2.0 × 10 ⁻² 未満	total
男	5例	38例	43例
女	8例	22例	30例
total	13例	60例	73例

p = 0.10

MZR血中濃度上昇例と hCNT1のSNPsの関係

hCNT1	体表面積あたりの血中濃度		
	2.0 × 10 ⁻² 以上	2.0 × 10 ⁻² 未満	total
G/A	6例	33例	39例
G/G	6例	17例	23例
A/A	1例	10例	11例
	13例	60例	73例

p = 0.41

MZR血中濃度の上昇例と hCNT2のSNPsの関連

hCNT2	C/C	体表面積あたりの血中濃度	
		2.0 × 10 ⁻² 以上	2.0 × 10 ⁻² 未満
		12例	54例
	C/T	1例	6例
		13例	60例

p = 0.80

MZR血中濃度の上昇例と hCNT3のSNPsの関連

hCNT3	A/A	体表面積あたりの血中濃度	
		2.0 × 10 ⁻² 以上	2.0 × 10 ⁻² 未満
		11例	53例
	A/G	2例	7例
		13例	60例

p = 0.71

MZR 血中濃度上昇例 (2.0 × 10⁻² μ g/ml/mg/m² 以上) と非上昇例に分けて検討したが、性別、hCNT 1、hCNT 2、hCNT 3 の SNPs との間には優位な関係はなかった。

なお、体表面積あたりの MZR 投与量と血中濃度の 上昇には正の相関があり (r=0.41、 p=0.00031)、血中濃度の上昇は投与量に依存していた。

以上結果より、今回の検討からは、hCNT 1 (SLC28A1) G565A、hCNT 2 (SLC28A2) C65T、hCNT 3(SLC38A3) A338G のそれぞれ、および組み合わせた場合ともに、MZR 血中濃度の間には明らかな関係性が認められないことを見出した。

(2) 小児 FRNS で MZR 投与中患者での実際の食事での塩分量を塩分計を用いて 1 か月間記録してもらった。しかし、食事日誌に書かれている食事内容と塩分量、および MZR 内服時間と MZR 血中濃度との関係は認められなかった。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計 1 件)

(1) 永田知裕, 岡田 満, 宮沢朋生, 宮崎紘平, 杉本圭相, 竹村 司

ミゾリピン吸収とヒト濃縮型核酸トランス
ポーター（hCNT）遺伝子の一塩基多型の関
与について

第 52 回日本小児腎臓病学会学術集会、2017
年 6 月 2 日 京王プラザホテル（東京都）

6 . 研究組織

(1)研究代表者

岡田 満 (OKADA ,Mitsuru)

近畿大学・医学部・教授

研究者番号：20233348