

抗悪性腫瘍薬は、治療効果がみられる投与量と副作用が生じる投与量が近接した治療域の狭い薬物である。そのため、薬物動態の個体間ならびに個体内変動は、効果・副作用における個体差の原因となる。近年、その変動因子として薬物輸送タンパクの遺伝子多型などが報告されているが、これらと抗悪性腫瘍薬の薬物反応との関連を解明することは、安全かつ効果的な個別化治療を行ううえで重要である。そこで本研究では、シスプラチンにおける副作用発現機序の解明ならびに薬物応答の個体間変動因子を同定し、ゲムシタビンにおける薬物応答の個体内変動因子を探索することで、副作用軽減を目指した治療戦略の構築に関して検討をおこなった。以下に本研究で得られた知見について要約する。

1. シスプラチン誘発急性腎障害時におけるインドキシル硫酸の病態生理学的な関与とAST-120の毒性防御効果の検討

ラットを用いた実験により、シスプラチン (CDDP) 誘発急性腎障害時におけるインドキシル硫酸 (IS) の病態生理学的な役割とともに、活性炭である AST-120 の毒性軽減効果について精査した。CDDP 単独投与群では、コントロール群と比較して血清尿素窒素ならびに血清クレアチニン (SCr) の上昇に伴う腎機能低下が観察され、AST-120 併用投与群においては、CDDP 単独投与群と比較して腎機能低下の軽減傾向が観察された。また、血清、脳、腎臓および肝臓における内因性 IS 濃度は CDDP 投与後 72 時間から時間依存的な上昇が観察された。AST-120 併用投与群においては、CDDP 単独投与群と比較して血清および各臓器中の内因性 IS 濃度の有意な減少が認められた。CDDP 単独投与群では、コントロール群と比較して投与後 72 時間以降において直腸体温の著しい低下を認めたが、AST-120 併用投与群では、CDDP 単独投与群と比較して直腸体温低下が有意に抑制された。CDDP 単独投与群ならびに AST-120 併用投与群においては、コントロール群と比較してリズム中枢である視交叉上核 (SCN) および腎臓において時計遺伝子 (*rPer2*) のリズム位相変化が観察された。

以上の結果より、慢性腎障害時のみならず急性腎障害時においても IS が腎障害の進展因子として一部関与していることを見出した。さらに、CDDP による体温維持中枢の機能低下においても IS が一部関与していることが示唆された。また、*rPer2* 位相変化において IS の関与は少ないことが推察された。これらのことから、CDDP 誘発急性腎障害ならびに中枢性副作用に IS が一部関与し、AST-120 の毒性防御薬としての有用性が示唆された。

2. シスプラチン誘発急性腎障害時における腎臓内概日リズム変動

ラットを用いた実験により、腎臓のネフロン分画における時計遺伝子 (*Per2*) の発現分布ならびに CDDP 誘発急性腎障害時における腎臓内の概日リズム変動について精査した。全てのネフロン分画において *rPer2* 発現量は強固なリズムを刻むこと、その発現量は糸球体において最も高く近位尿細管において最も低いこと、*rPer2* 発現リズムは生体リズム中枢である SCN と同位相であることが判明した。また、ラット腎臓において近位尿細管に局在している有機アニオントランスポーター *rOat1* ならびに *rOat3* mRNA 発現量は強固なリズムを示したことから、時計遺伝子発現が少ない分画においても腎特異的な排泄機

能は概日リズムを刻むと推察される。また、rOATsの基質であるISの腎取り込み量は、*rOat1*ならびに*rOat3* mRNA発現量がピーク時に、トラフ時と比較して有意に増加した。一方、CDDP投与ラットにおいて、時計遺伝子の概日リズムの破綻がみられ、同時にISの腎取り込みにおける差は消失した。また、細胞周期の制御因子である*rCyclinD1*ならびに*rWeel* mRNAの発現量は、ラット腎臓において強固な概日リズムを示したが、CDDP投与により概日リズムの破綻ならびに発現量低下が観察された。

これらの結果より、腎臓のネフロン分画における時計遺伝子の発現量には差があるが、腎臓の概日リズムはSCNにより制御されている可能性が示唆された。さらに、CDDP投与ラットにおいて*rOat1*、*rOat3*、*rCyclinD1*ならびに*rWeel* mRNA発現リズムが消失したことが示された。

3. 薬物輸送トランスポータ Organic Cation Transporter 2 (OCT2) ならびに Multidrug and Toxin Extrusion 1 (MATE1) の遺伝子多型とシスプラチン腎障害との関連

高用量CDDPを投与された53例の担癌患者を対象に薬物輸送トランスポータ Organic Cation Transporter 2 (*OCT2*) 808G>T ならびに Multidrug and Toxin Extrusion 1 (*MATE1*) rs2289669G>A の遺伝子多型が与えるCDDPの有害事象ならびに血中CDDP濃度との関連を精査した。その結果、*OCT2* 808GG群ではGT群と比較して腎障害の発現率が高いことが示された。加えて、腎機能の指標であるSCr ならびにeGFRは、CDDPの投与によりGG群で有意に減少したがGT群では有意差は認められなかった。一方、血液毒性ならびに血中CDDP濃度においてGG群とGT群に有意差は観察されなかった。これらの結果より、*OCT2* 808G>T 遺伝子多型がCDDP誘発性腎障害の個体間変動に関与している可能性が示唆された。また、*MATE1* rs2289669GG群、GA群およびAA群において、CDDP投与によるSCr、eGFR、白血球、血小板、赤血球および血中CDDP濃度の変動は、各群間で差は認められなかった。以上の結果より、*MATE1* rs2289669G>A はCDDP誘発性の有害事象ならびに血中CDDPに影響を与えないこと、*OCT2* 808G>T がCDDP誘発性腎障害の個体間変動に一部関与することが示唆された。

4. 薬物投与時間が及ぼすゲムシタビン誘発骨髄毒性の影響

ゲムシタビン (GEM) 単剤療法を施行された癌患者77例を対象に、GEMの投与時刻と血液毒性の関連をレトロスペクティブに調査した。GEM誘発性の白血球ならびに血小板減少は、GEMを9:00に投与することで15:00に投与するより約10%軽減することが判明した。加えて、CTCAE Grade 2以上の白血球減少が生じる頻度は15:00投与群と比較して9:00投与群で有意に低いことが明らかとなった。これらの結果より、GEM誘発性の骨髄毒性は投与時間を考慮することで軽減できることが示された。

以上、本研究では、基礎的検討から、CDDP誘発急性腎障害の進展因子ならびに中枢毒性因子としてISの蓄積ならびに生体リズム異常が一部関与していることを示した。また、癌患者における臨床的検討から、ヒト有機カチオントランスポータ *OCT2* の遺伝子多型 (808G>T (Ala270Ser)) がCDDP誘発性腎障害の個体間変動に関与していること、薬物投与時刻がGEM誘発骨髄毒性の個体内変動因子として関与していることを見出した。本研究は、CDDPならびにGEM治療における安全かつ効果的な治療戦略を構築する上で有用な基礎的知見になることが期待される。