

論文審査の結果の要旨

腎移植患者における内因性物質を指標とした降圧治療抵抗性および薬物代謝能の評価に関する研究

Evaluation of Resistance to Antihypertensive Therapy and Drug Metabolizing Capacity Using Endogenous Substances as Biomarker in Kidney Transplant Recipients

論文提出者 鈴木 陽介 (Suzuki, Yosuke)

近年、臓器移植、特に腎移植の治療成績は年々向上し、今や定着した治療法となっている。しかし、腎移植患者の長期生存に伴い、安定期における合併症、特に腎移植後高血圧は約 40～60%の症例に認められ、生活習慣の是正や薬剤による降圧治療が行われるが、一部の症例では治療抵抗性の高血圧が出現し、臨床上大きな問題となっている。また、腎移植患者では降圧剤や免疫抑制剤等の種々の薬剤が投与されることから薬物代謝酵素の活性を評価することは、個々の患者に最適な薬物療法を行う上で重要である。したがって、本研究では腎移植患者における降圧薬および免疫抑制剤等の最適な投与方法の確立を目的として、内因性物質を指標とした降圧治療抵抗性および薬物代謝能について評価法を行った。

1. 腎移植患者における血漿中 **mid-regional pro-adrenomedullin** 濃度を指標とした降圧治療抵抗性の評価

Adrenomedullin (ADM) は、ヒト褐色細胞腫から同定された 52 個のアミノ酸からなるペプチドであり、肺、心臓、腎臓や血管内皮細胞など循環器系の主要臓器で産生され、血管拡張作用を有することから血漿中 ADM 濃度は降圧治療抵抗性の予知マーカーとなる可能性が示唆される。しかし、ADM は血液中での消失が非常に早く、臨床適応は難しい。一方、近年 ADM の前駆体 preproADM の中央領域フラグメント (preproADM(45-92)) である mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM) が血液中で高い安定性を有し、生成される物質量が ADM と同等であることが明らかとなった。したがって、遅延添加法および二抗体固相法に基づいた酵素免疫測定法による血漿中 MR-proADM 濃度の測定法を確立した。

2. 腎移植患者における血漿中 4 β -hydroxycholesterol 濃度を指標とした CYP3A 活性の評価

近年、腎機能障害に伴い Cytochrome P450 (CYP)活性、特に CYP3A 活性が低下することが報告され、肝代謝型薬物の動態の個体差の要因の一つであることが示唆されている。したがって、腎移植術施行予定の末期腎不全患者 13 名を対象として腎機能回復の程度と CYP3A 活性との関連性について検討した。尚、CYP3A 活性の指標として血漿中 4 β -hydroxycholesterol (4 β -OHC) 濃度を測定した。その結果、血漿中 4 β -OHC 濃度は腎移植前と比べ、移植後 90 および 180 日目に有意な上昇が認められ、腎機能の回復に伴い CYP3A 活性は回復することが初めて明らかとなった。また、腎機能障害時に CYP3A 活性が低下する機序として尿毒症物質の蓄積による影響、特に indoxyl sulfate (3-INDS) および indole-3-acetic acid (3-IAA) の関与が示唆されている。したがって、CYP3A 活性の変動要因を探索することを目的に、安定期腎移植患者を対象として血漿中 4 β -OHC 濃度を測定し、CYP3A 活性

と CYP3A5 遺伝子多型、血漿中 3-INDS、3-IAA 濃度および各種患者背景との関連性を検討した結果、*CYP3A5**3 型の保持および 3-INDS の蓄積は血漿中 4β-OHC 濃度を低下させ、その個人差の約 47%を説明することが明らかとなった。すなわち、安定期腎移植患者における血漿中 3-INDS 濃度は、*CYP3A5* 遺伝子多型のみでは説明できない CYP3A 活性の個人差を説明する一要因であることが明らかとなった。

3. 総括

血漿中 MR-proADM 濃度は、降圧治療抵抗性を予測する指標となり得ることを明らかにした。また、安定期腎移植患者の CYP3A 活性は、*CYP3A5* 遺伝子多型と血漿中 3-INDS 濃度により変動することを明らかにした。

本研究は、臓器移植患者、特に腎移植患者における降圧治療および肝代謝型薬剤の最適な投与設計に関する有用な知見と独創性を有することから博士（薬学）の学位に値するものと認める。

平成 26 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

岸野 吏志

副査 明治薬科大学 教授

越前 宏俊

副査 明治薬科大学 教授

庄 司 優