

論文審査の結果の要旨

慢性腎臓病患者の CYP3A 活性に尿毒症物質が与える影響に関する研究

Effect of Uremic Toxin on Cytochrome P450 3A Activity in Patients with
Chronic Kidney Disease

論文提出者 小田 絢子 (Oda, Ayako)

慢性腎臓病 (CKD) 患者へ腎排泄型薬物を投与する場合、腎機能に応じて薬物投与量が調節される。一方、肝代謝型薬物では腎機能に応じた投与量調節は一般に行われず。しかし、CKD 患者では尿毒症物質の蓄積により、肝臓における薬物代謝活性が低下することが報告されている。したがって、慢性腎臓病 (CKD) 患者における肝代謝型薬物の有効性及び安全性を考える上で、個々の患者における薬物代謝活性を正確に把握することは重要といえる。申請者は、臨床現場で使用される薬物の約 30%~40%の代謝に関与するシトクロム P450 (CYP) 3A の活性評価法を構築し、CKD 患者における CYP3A 活性と腎機能の関係及び CYP3A 活性に尿毒症物質が与える影響を明らかにした。

申請者は、侵襲性が低く腎機能による影響を受けにくい評価法として、CYP3A によってコレステロールから生成する 4β -hydroxycholesterol (OHC) の血中濃度に着目した。 4β -OHC は、CYP3A だけでなく非酵素的な自動酸化によっても生成することから、自動酸化のみによって生成する 4α -OHC で補正することの必要性について検討した。まず、超高速液体クロマトグラフータ

ンデム型質量分析法を用いて、血漿中 4β -OHC 及び 4α -OHC の高感度同時定量法を確立した。この方法を用いて、一般成人と CKD 患者における血漿中総コレステロール (TC) 濃度、血漿中 4β -OHC 濃度および血漿中 4α -OHC 濃度を測定し、血漿中 4β -OHC 濃度から血漿中 4α -OHC 濃度を減じた値 (4β -OHC - 4α -OHC) を従来の評価指標である血漿中 4β -OHC 濃度及び 4β -OHC/TC 比と比較した。比較には ROC 曲線を用い、一般成人については *CYP3A5*1* アレルの有無に関する識別性、CKD 患者については GFR 区分 G3a・G3b と GFR 区分 G4・G5 の分類に関する識別性を解析した。いずれの指標も *CYP3A5*1* アレル保有群は非保有群より高い値を示し、GFR 区分 G4・G5 群は G3a・G3b 群より低い値を示した。 4β -OHC - 4α -OHC の識別性は他の指標と変わらず、血漿中 4β -OHC 濃度を血漿中 4α -OHC 濃度で補正する必要性は低いことが明らかとなった。

次に、CKD 患者を対象として、腎機能および尿毒症物質であるインドキシル硫酸及び intact-PTH が CYP3A 活性に及ぼす影響について検討した。CYP3A 活性の指標には、血漿中 4α -OHC 濃度で補正しない血漿中 4β -OHC 濃度及び 4β -OHC/TC 比を用いた。前述したように、CYP3A 活性は *CYP3A5*1* アレル保有群で高いことから、CKD 患者を *CYP3A5*1* アレル保有群及び非保有群に分類し、CYP3A 活性と腎機能および血漿中尿毒症物質濃度との関連性を解析した。*CYP3A5*1* アレル保有群では、腎機能と CYP3A 活性との間に正の相関が認められたが、非保有群では認められなかった。両群において、血漿中インドキシル硫酸濃度は CYP3A 活性に関連する独立因子として特定されず、血漿中 intact-PTH 濃度は CYP3A 活性との間に有意な相関を示さなかった。以上より、*CYP3A5*1* アレル保有群では、腎機能の低下により CYP3A 活性が低下するものの、血漿中インドキシル硫酸濃度と intact-PTH 濃度が CKD 患者の CYP3A 活性に臨床的に与える影響は小さいことが示唆された。

本研究では、血漿中 4β -OHC 及び 4α -OHC の同時定量法を確立し、 4β -OHC

を指標とした CYP3A 活性の評価において、血漿中 4β -OHC 濃度を血漿中 4α -OHC 濃度で補正する必要性は低いことを明らかにした。さらに、*CYP3A5*1* アレルを保有する CKD 患者では、腎機能に応じた CYP3A 基質薬物の投与量調節の必要性が高いことを示唆した。本研究で得られた知見は、臨床での 4β -OHC を指標とした CYP3A 活性の合理的な評価及び CKD 患者における CYP3A 基質薬物の個別化治療に貢献するものと期待できる。本研究内容は、学術的にも高く評価でき、博士（薬学）の学位に相当するものであることを認める。

令和 6 年 3 月 1 日

主査 明治薬科大学 教授

小林カオル 印

副査 明治薬科大学 教授

小笠原裕樹 印

副査 明治薬科大学 教授

蒲生修治 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 6 年 3 月 1 日

主査（自署）：