

氏 名	さくら い ゆう じ 櫻 井 裕 治
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学位記番号	医 博 第 2851 号
学位授与の日付	平成 17 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学研究科内科系専攻
学位論文題目	Expression levels of renal organic anion transporters (OATs) and their correlation with anionic drug excretion in patients with renal diseases (腎疾患患者における腎有機アニオントランスポータ (OATs) の発現とアニオン性薬物排泄との相関に関する研究)
論文調査委員	(主 査) 教授 福田 和彦 教授 武藤 誠 教授 小杉 眞司

論 文 内 容 の 要 旨

腎尿細管に発現する有機イオントランスポータ群 (SLC22A) は、構造的に多様な薬物を輸送し、薬物の尿細管分泌を媒介している。これまで所属研究室において、ヒト正常腎組織では薬物トランスポータ中、有機アニオントランスポータ (hOAT)3(SLC22A8) の mRNA 量が最も高く次いで hOAT1(SLC22A6) であること、両トランスポータ蛋白質は尿細管側底膜に局在することなどが明らかにされた (参考論文; J. Am. Soc. Nephrol. Vol. 13 p866-874, 2002)。これらの結果から、hOAT1 及び hOAT3 はアニオン性薬物の血液から腎への移行に主要な役割を果たすことが示唆されている。

腎疾患患者では、腎機能の低下に伴って尿中への薬物排泄が遅延し副作用の発現頻度が上昇するため、残存腎機能に応じた投与設計が必要となる。現在、臨床では血清クレアチニン値またはクレアチニンクリアランス (CL_{cre}) をもとに投与設計が行われている。しかし、これらの検査値と薬物排泄速度との乖離が認められる症例が多数存在し、予期せぬ副作用発現が問題となる。一方、腎薬物トランスポータ群の機能・発現変動は、尿細管分泌を受ける薬物の排泄速度に影響することが想定されるが、腎疾患患者における変動及び腎排泄速度への関与については不明である。したがって本研究では、腎機能低下時における薬物トランスポータ発現変動と薬物腎排泄能との関係を明らかにすることを目的とし、腎疾患患者を対象として検討を行った。

腎生検が施行された腎疾患患者について、余剰生検組織を試料として用いリアルタイム PCR 法により hOAT1-4 の mRNA 量を測定した。また検体採取後、感染症予防を目的として投与される抗生剤セファゾリンをアニオン性薬物のモデルとして血中濃度を測定し、消失速度を算出した。なお hOAT mRNA 量については、腎摘除術を施行された腎癌患者の腎正常部を比較対象とした。その結果、セファゾリンの消失速度定数は CL_{cre} よりも、尿細管機能の指標であるフェノールスルホンフタレイン (PSP) 試験値と高い相関を示した。PSP は 95% 以上が尿細管分泌によって尿中排泄されるアニオン性薬物であることから、セファゾリンの消失速度はアニオン性薬物の尿細管分泌能に大きく影響を受けることが示唆された。一方、腎生検組織中の hOAT1 mRNA 量は正常組織に比べて有意に低く、hOAT1 は腎疾患時に減少することが示唆された。hOAT3 は疾患腎において減少傾向が認められるものの、hOAT2 や hOAT4 mRNA 量と同様に両群間で有意差は認められなかった。したがって、腎疾患時において各トランスポータが異なる発現変動を示すことが判明した。さらに、hOAT1-4 発現量のうち hOAT3 mRNA 量のみがセファゾリンの消失速度定数と有意な相関を示し、また発現細胞を用いたセファゾリンの輸送実験では、hOAT3 はセファゾリンを輸送した。以上の結果より腎疾患患者において、セファゾリンの消失速度は hOAT3 発現量の影響を受けることが示唆された。

本研究において、著者は腎疾患患者でのトランスポータ発現変動が、薬物腎排泄速度の規定因子である可能性を初めて明らかにした。これらの成果は、腎機能低下時における薬物トランスポータ発現量を考慮した至適薬剤投与設計法を確立するうえで重要な基礎的情報になるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

腎尿細管に発現する有機イオントランスポータ群 (SLC22A) は構造的に多様な化合物を認識し、薬物の腎排泄に重要な役割を果たしている。一方、腎疾患時における機能変動及び腎排泄速度への関与については不明である。申請者は、腎疾患患者における薬物トランスポータ発現量と薬物腎排泄能との関係について精査し、以下の研究成果を得た。

アニオン性抗生物質セファゾリンの消失速度定数と、尿細管機能の指標であるフェノールスルホンフタレイン (PSP) 試験値との間に良好な相関関係を見出した。また、腎疾患時に有機アニオントランスポータ (hOAT1-4) がアイソフォームごとに異なる発現変動を示すこと、hOAT3 mRNA 量のみがセファゾリンの消失速度定数と有意な相関を示すことを明らかにした。さらに *in vitro* 輸送実験において、hOAT3 がセファゾリンと PSP を輸送することを実証した。これらの結果より、腎疾患患者において hOAT3 発現量がセファゾリン腎排泄速度の一規定因子であることが示された。

以上の研究は、有機アニオントランスポータ hOAT3 発現量がアニオン性薬物の排泄速度と相関することを初めて明らかにしたものであり、腎薬物トランスポータ発現量を考慮した至適投与設計法確立に貢献し、薬物動態学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成17年2月7日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。