

京都大学	博士（ 医 学 ）	氏 名	水 野 知 行
論文題目	Impact of genetic polymorphism in <i>ABCG2</i> on pharmacokinetics of sunitinib in patients with renal cell carcinoma (腎細胞がん患者における <i>ABCG2</i> 遺伝子多型のスニチニブ体内動態に及ぼす影響)		
(論文内容の要旨)			
経口のマルチキナーゼ阻害剤スニチニブは、進行性腎細胞がん患者の生存期間を既治療と比較して有意に延長することが知られており、現在一次治療に位置づけられている。しかし、高頻度で発現する有害事象のために治療中止を余儀なくされる症例も多く、治療継続のためには、緻密な投与設計により有害事象の発現を抑えることが重要と考えられている。このような背景から、スニチニブの体内動態および有害事象発現を規定する因子の同定が望まれているが、これまでにスニチニブの体内動態を規定する遺伝的要因は同定されていない。 ATP-binding cassette (ABC) トランスポータである <i>ABCG2</i> は小腸上皮細胞の刷子縁膜等に発現し、基質化合物の細胞内からの排出を媒介している。これまでに、<i>ABCG2</i> が多くの抗がん剤を基質とすることが明らかとされており、421C>A 遺伝子多型が細胞膜におけるタンパク質発現量の低下と関連することが報告されている。そこで本研究では、<i>ABCG2</i> 421C>A 遺伝子多型のスニチニブ体内動態に及ぼす影響を調べた。 スニチニブが投与された 5 名の腎細胞がん患者を対象とし、治療開始後 8 日目に経時的に採血をした。<i>ABCG2</i> 421C>A 遺伝子多型は、C/C 型 3 名、C/A 型 1 名、A/A 型が 1 名であった。スニチニブの投与後 24 時間までの血中濃度曲線下面積 (AUC) は、A/A 型症例で他の症例より約 2.5 倍高かった。また、A/A 型症例では、療開始後早期から多くの重篤な有害事象が観察された。 また、<i>ABCG2</i> 過剰発現細胞を用いてスニチニブの細胞内への蓄積および細胞内からの排出を調べた。その結果、<i>ABCG2</i> 過剰発現により、スニチニブの細胞内への蓄積は有意に低下し、細胞内からの排出は有意に増加した。これらより、スニチニブが <i>ABCG2</i> の基質となることが明らかとなった。 次に、スニチニブ体内動態における <i>ABCG2</i> および同じく ABC トランスポータであり、スニチニブを基質とする <i>ABCB1</i> の意義を調べるため、<i>Abcg2</i>、<i>Abcb1a/1b</i> および両トランスポータのノックアウトマウスにスニチニブを投与し、経時的に血中濃度を測定した。その結果、経口投与後のスニチニブの AUC は、全てのノックアウトマウスにおいて、野生型マウスより顕著に高いことが明らかとなった。一方、スニチニブを腹腔内投与した場合は、AUC に有意な差はなかった。これらの結果から、小腸に発現する <i>ABCG2</i> と <i>ABCB1</i> がスニチニブの消化管吸収を制限している可能性が示唆された。 さらに、19 名の腎細胞がん患者において、<i>ABCG2</i> および <i>ABCB1</i> の遺伝子多型とスニチニブ曝露量の関連を調べたところ、投与量当たりのスニチニブの AUC は、<i>ABCG2</i> 421C>A の C/A 型症例で C/C 型症例より有意に高く、A/A 型症例で最も高かった。一方、<i>ABCB1</i> の遺伝子多型とスニチニブ曝露量の有意な関連は認められなかった。 最後に、スニチニブの曝露量と有害事象発現および治療の認容性との関連を			

調べたところ、曝露量が高い症例では血小板減少症が高頻度で発現し、治療の認容性が著しく低いことが明らかとなった。 以上の結果、ABCG2 421C>A が、スニチニブの体内動態に影響を及ぼす遺伝子多型であることを初めて見出した。また、スニチニブ曝露量の増加により有害事象発現のリスクが増加し、治療の認容性が低下することが示唆された。本研究成果は、ABCG2 421C>A の遺伝子型に基づいた投与設計がスニチニブの安全性向上に貢献する可能性を示しており、スニチニブ治療の最適化のために有用な情報であると考ええる。 (論文審査の結果の要旨) スニチニブは進行性腎細胞がんの一次治療に用いられているが、日本人では、血小板減少症などの副作用のために標準投与量での治療を継続できない症例が、全体の約 70%を占める。副作用を回避するために、患者個別の緻密な投与設計が望まれるが、その体内動態を規定する遺伝的要因は同定されていない。申請者は、スニチニブ体内動態を規定する因子の同定を目的として、以下の検討を行った。 <i>In vitro</i> 輸送実験から、薬物排出トランスポータ ABCG2 の過剰発現によりスニチニブの細胞内からの排出が増加することが判明した。また薬物排出トランスポータである ABCB1 と ABCG2 をコードする遺伝子のノックアウトマウスを用いた体内動態実験により、両トランスポータが消化管より吸収されたスニチニブの排出を担っていることが示された。一方腎細胞がん患者におけるスニチニブの曝露量は、ABCG2 421C>A の遺伝子型が C/A 型の症例では C/C 型症例より有意に高く、A/A 型症例で最も高いことに加えて、スニチニブの曝露量の増加は副作用発現の危険因子となり、治療の認容性が低下することが明らかになった。これらの結果より、ABCG2 421C>A 遺伝子多型はスニチニブ体内動態に影響を及ぼす遺伝的要因であることが明確に示された。 以上の研究は、スニチニブの体内動態制御機構の解明に貢献し、経口分子標的抗がん薬の個別化治療法の確立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 24 年 8 月 6 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。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			