

氏名(本籍)	すずき よし はる 鈴木嘉治(千葉県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博甲第6597号
学位授与年月日	平成25年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	<b>Effect of nucleoside transporter SLC29A1 activity on pharmacokinetics of ribavirin</b> (リバビリンの薬物動態に及ぼすヌクレオシドトランスポーター SLC29A1 の影響)
主査	筑波大学教授 博士(医学) 田中 誠
副査	筑波大学准教授 博士(医学) 福島 敬
副査	筑波大学講師 博士(医学) 斉藤 知栄
副査	筑波大学准教授 博士(医学)、博士(薬学) 野上 晴雄

## 論文の内容の要旨

### (目的)

本研究では、ヌクレオシドトランスポーター SLC29A1 がリバビリン (RBV) の薬物動態に及ぼす影響を明らかにするために、*SLC29A1* 遺伝子多型がヒト末梢血単核細胞 (PBMC) 上の mRNA 発現に及ぼす影響と、SLC29A1 阻害薬 (ジピリダモール: DP) の併用投与が RBV の薬物動態に及ぼす影響を健常成人において検討した。

### (対象と方法)

健常成人 46 名を対象に、*SLC29A1* 遺伝子多型 (rs6932345A>C、rs747199G>C) が mRNA 発現に及ぼす影響を検討した。また、健常成人男性 10 名を対象に、RBV と DP の併用投与試験を実施した。RBV 単独投与と DP 併用投与時における RBV の血中濃度、尿中排泄量および RBV の薬物速度論パラメータ (血中濃度時間曲線下面積: AUC、最高血中濃度:  $C_{max}$ 、消失半減期:  $t_{1/2}$ 、経口クリアランス:  $CL_{oral}/F$ 、腎クリアランス:  $CL_R/F$ ) を比較した。

### (結果)

PBMC 上の SLC29A1 mRNA の発現量はいずれの遺伝子多型でも野生型で高く、変異型キャリアのそれぞれ 1.7 倍であった ( $P<0.05$ )。RBV の  $C_{max}$  と AUC は、RBV 単独投与と比較して DP 併用投与時に有意に低下した (血漿中  $C_{max}$  0.64 倍、 $AUC_{0-24}$  0.77 倍; 赤血球中  $C_{max}$  0.83 倍、 $AUC_{0-168}$  0.83 倍;  $P<0.05$ )。RBV の尿中排泄量も、DP 併用投与時に有意に低下した (0.90 倍、 $P<0.05$ )。この変化は DP 併用による RBV の  $CL_{oral}/F$  の上昇に対応していた (血漿中 1.18 倍、赤血球中 1.25 倍;  $P<0.05$ )。一方、RBV の  $CL_R/F$  は DP 併用時も変化がなく、 $t_{1/2}$  にも変化が認められなかった。DP 併用による赤血球中 RBV 濃度の AUC の低下率は PBMC 上の SLC29A1 mRNA 発現が低い被験者では、高い被験者と比較して小さかった。

### (考察)

DP の併用によって RBV の  $C_{max}$  と AUC が血漿中と赤血球中において、いずれも低下することを確認した。

このとき血漿中 RBV の  $CL_R/F$  と血中 RBV の  $t_{1/2}$  には変化が認められなかったことから、DP 併用による血中 RBV 濃度の低下は、腎排泄の変化や消失速度の上昇によるものではなく、DP が SLC29A1 を阻害することによって RBV の消化管吸収が低下したためと考えられた。本研究において、rs6932345 の野生型は変異型キャリアと比較して mRNA 発現量の高いことが明らかとなり、野生型では SLC29A1 活性が高いため、RBV の消化管吸収が高まると推測された。また、RBV と DP の併用投与においても mRNA 発現の低い 3 名の被験者では、DP 併用による血中 RBV の低下がほとんど認められなかったことから、ヒトにおいても SLC29A1 活性が RBV の血中濃度に影響を及ぼしていると考えられた。以上より、SLC29A1 活性が RBV の薬物動態に影響を及ぼすこと、および薬物動態の個体差の一因となり得ることがヒトにおいて検証された。

## 審 査 の 結 果 の 要 旨

本論文の内容は、RBV の血中濃度がこれまで示されていた年齢、性別、体重に加え SLC29A1 活性の影響を受けることをヒトにおいて初めて証明した研究である。これらの内容は雑誌 Biological & Pharmaceutical Bulletin への掲載が決定しており、本研究は至適 RBV 投与法の進歩に寄与することにより、C 型肝炎治療において副作用を軽減し治療効果を飛躍的に向上させる可能性をもたらす貴重な臨床研究といえる。

平成 24 年 12 月 28 日、博士（医学）学位論文審査委員会において審査委員全員出席のもと論文について説明をもとめ、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。