

リキッドバイオプシーを用いた薬物動態個人差の予測とテーラード医療への応用

ひろた たけし
廣田 豪

九州大学病院 薬剤部



学歴

- 2000年 九州大学薬学部卒業
- 2002年 九州大学大学院薬学研究院医療薬科学専攻修士課程修了
- 2005年 九州大学大学院薬学研究院医療薬科学専攻博士課程修了

職歴

- 2005年 九州大学大学院薬学研究院薬物動態学分野 特別研究員
- 2006年 九州大学薬学研究院薬物動態学分野 助手
- 2007年 九州大学薬学研究院薬物動態学分野 助教
- 2017年 九州大学薬学研究院薬物動態学分野 准教授
- 2021年 九州大学病院 薬剤部 副薬剤部長（現在に至る）

投与された薬物は一般に、体内に吸収され組織に分布した後、薬効を示し、未変化体のまま、あるいは代謝され体外へ排泄される。この薬物の吸収・分布・代謝・排泄に、薬物代謝酵素や薬物トランスポーターなどの薬物動態関連遺伝子が重要な役割を果たしており、その発現の変動は薬物動態に大きく影響を及ぼす。薬物動態関連遺伝子機能の個人差の要因解明は、薬物治療の個別適正化に重要であることから、これまで遺伝子多型を中心に多くの研究が行われてきた。近年ではこれら遺伝子多型情報は、薬物の投与量設定のための遺伝子多型診断をはじめ、実用化の段階に至っている。一方で遺伝子多型の分布や頻度などの情報が整備されてきたにも関わらず、一部を除いて個別化医療の実現に十分貢献できているとは言い難い。これは、遺伝子多型のみでは説明のつかない個体間変動が残されていることが大きな要因の一つであると考えられる。近年新たな遺伝子機能の変動要因として microRNA (miRNA) が注目されている。miRNA は約 22 塩基からなる内在性 non-coding RNA であり、mature miRNA として部分的に相補的配列を持つ標的 mRNA の 3'非翻訳領域に結合し、標的遺伝子の発現制御を行う。miRNA は様々な遺伝子発現を制御している一方で、その発現量は個体間で大きく異なるという報告や、miRNA は血漿中に分泌しており、癌などの場合血漿中 miRNA 量は癌組織における miRNA 発現量の変動に基づいて変化するという報告がある。近年では、複数の薬物トランスポーターが miRNA により発現制御されていることが明らかとなっている^{1,2)}。このことから、薬物動態関連遺伝子を制御する miRNA をその機能予測バイオマーカーとして応用できる可能性がある。

遺伝子多型をバイオマーカーとすることの利点として、ヒトから採血などを介して容易に採取することが可能なゲノム DNA を用いることが挙げられる。その一方で、miRNA をバイオマーカーとする場合は、解析対象遺伝子が発現する臓器において miRNA 解析を行う必要があることから、侵襲性の観点から実施が困難である。そこで近年、血液中の exosome を用いて miRNA を定量する研究が盛んにすすめられている。しかしながら、これまでの exosome 内 miRNA をバイオマーカーとする解析は、いずれも血中の total exosome を解析対象としたものであり、薬物動態の主要な臓器である消化管や肝臓における miRNA の発現を反映したものではないと考えられる。これまでに我々は、消化管由来の exosome を、消化管特異的な膜抗原である糖タンパク質 A33 (GPA33) を用いた免疫沈降による分離する手法を確立した³⁾。薬物トランスポーター Breast cancer resistant protein (BCRP) は、miR-328 により発現が抑制されることが報告されていることから⁴⁾、免疫沈降により分離したエクソソームを用いた臨床試験を実施した³⁾。その結果、BCRP の基質薬物であるスルファサラジン (SASP) の血中濃度時間曲線下面積はヒト末梢血から得た total exosome 中の miR-328 量と相関を示さなかった一方で、消化管特異的な GPA33 による免疫沈降後の exosome 中 miR-328 量とは正相関を示した。このことから、臓器内における薬物動態関連遺伝子の機能予測にリキッドバイオプシーによる臓器特異的な exosome 内 miRNA 定量が有用な手法となることが示された。

薬物治療を進める上で、経時的变化をとらえるためには、患者の臨床経過を追って頻回の試料採取が可能な血液や体液等のリキッドバイオプシーによって測定できるバイオマーカーが必要である。本研究におけるリキッドバイオプシーの重要な利点は、血液から exosome を得

ることができるため、被験者の同意を得やすく、臨床研究を行いやすいことである。本研究で確立した手法は、他の臓器由来の *exosome* の分離と *miRNA* 定量に応用することが可能と考えられることから、幅広いテーラーメイド医療への展開が期待できる。

- 1) Hirota T, Tanaka T, Takesue H, Ieiri I. Epigenetic regulation of drug transporter expression in human tissues. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 ;13(1):19-30.
- 2) Tajiri A, Hirota T, Kawano S, Yonamine A, Ieiri I. Regulation of Organic Anion Transporting Polypeptide 2B1 Expression by MicroRNA in the Human Liver. *Mol Pharm.* 2020 ;17(8):2821-2830.
- 3) Gotanda K, Hirota T, Saito J, Fukae M, Egashira Y, Izumi N, Deguchi M, Kimura M, Matsuki S, Irie S, Ieiri I. Circulating intestine-derived exosomal miR-328 in plasma, a possible biomarker for estimating BCRP function in the human intestines. *Sci Rep.* 2016 ;6:32299. doi: 10.1038/srep32299.
- 4) Saito J, Hirota T, Furuta S, Kobayashi D, Takane H, Ieiri I. Association between DNA methylation in the miR-328 5'-flanking region and inter-individual differences in miR-328 and BCRP expression in human placenta. *PLoS One.* 2013 ;8(8):e72906.