

研究内容の説明文

献血者説明用課題名※ (括弧内は公募申請課題名)	がん治療薬が引き起こす溶血性貧血のリスク要因の探索 (分子標的がん治療薬が引き起こす溶血性貧血の副作用の分子機構の解明およびリスク変動要因の探索)
研究期間（西暦）	2019年4月～2022年3月
研究機関名	東京大学大学院薬学系研究科
研究責任者職氏名	教授 楠原 洋之

※理解しやすく、平易な文言を使用した課題名

研究の説明

1 研究の目的・意義・予測される研究の成果等

がん治療薬によりまれに引き起こされる副作用の一つである溶血性貧血のリスクとなる要因は、未だ完全には解明されていません。そこで本研究では、がん治療薬それぞれの薬効の標的となる分子の違いによって、どの程度、薬の種類によって引き起こされる溶血のリスクが異なるかを評価するために、献血血液を用いた試験系の確立を目指します。さらにその試験系を用いて、がん治療薬が、どのような場合に溶血を引き起こしうるかについて検討を行います。

また、溶血リスクを考える上で重要な要素の一つとして、薬物の赤血球内への移行が挙げられます。移行のしやすさは、赤血球の膜表面に発現している輸送担体（トランスポーター）分子による薬物の赤血球内への取り込み・赤血球内からの汲みだしの能力のバランスによって決まります。また、がん治療薬の一部は、Jr^a血液型抗原の実体であるBCRP (breast cancer resistance protein) という排出トランスポーターによって細胞内から汲みだされます。BCRPは、赤血球のみならず、健常人のあらゆる臓器に発現しており、異物から生体を防御すべく、臓器から異物を汲みだす役割を担う分子です。そこで、BCRPによる赤血球からの薬物の汲みだし能力の変動が、溶血性貧血にどのように関与するかについても、あわせて検討を進めます。

これらにより、がん治療薬による溶血性貧血を回避するための基礎情報を収集します。

2 使用する献血血液等の種類・情報の項目

献血血液等の種類：全血（規格外）、検査残余血液（全血）

献血血液等の情報：血液型

3 献血血液等を使用する共同研究機関及びその研究責任者氏名

日本赤十字社近畿ブロック血液センター 田中光信

4 研究方法《献血血液等の具体的な使用目的・使用方法含む》

献血血液等のヒト遺伝子解析：行いません。 行います。

《研究方法》

献血血液（全血）を用いて、がん治療薬と血液を一定時間接触させたときに、ヒト赤血球が崩壊するまでに要する時間、その時の薬物濃度の依存性を試験する実験系を構築します。また、ヒト赤血球が体内で減少する前段階に起ころる現象の一つである、細胞膜の質的変化を調べる実験系(Annexin-V assay) も構築します。

これらを用いて、どの細胞内の情報伝達システムが異常になると、赤血球の崩壊や質的変化が促進されるのかについて解析を実施します。

また、各薬物の赤血球内への移行に影響しうる、赤血球の細胞膜上に発現する取り

込み・汲みだしトランスポーターによる薬物の輸送能力を測定するとともに、各種がん治療薬の赤血球内への移行に対する個々のトランスポーター分子の相対的な重要性について、それぞれに対する選択的な阻害薬を用いることで明確にしていきます。また、Jr^a抗原陰性と陽性の献血血液を用いて、汲みだしトランスポーターの一つであるBCRPの発現の有無が、溶血の強度に影響を与えるか否かについて検討を実施します。

なお本研究では、Jr^a抗原陰性の元となるBCRP(ABCG2)遺伝子の変異探索も行います。また、研究の過程で必要に応じて、がん治療薬の薬効の標的となる分子および薬物の赤血球への分布をつかさどると考えられる複数のトランスポーター分子の遺伝子の変異も解析します。この解析は、特定の分子のみの遺伝子配列を調べるものですので、本解析の結果をもって、個人が同定されることはありません。

5 献血血液等の使用への同意の撤回について

研究に使用される前で、個人の特定ができる状態であれば同意の撤回が出来ます。

6 上記5を受け付ける方法

「献血の同意説明書」の添付資料の記載にしたがって連絡をお願いします。

受付番号 31J0030

本研究に関する問い合わせ先

所属	東京大学大学院薬学系研究科
担当者	前田 和哉
電話	03-5841-4772
Mail	kmaeda@mol.f.u-tokyo.ac.jp