

薬学研究科・生物薬剤学研究室

1. 研究課題名

「医薬シーズの薬物動態特性の最適化」

2. 研究メンバー

岩城 正宏	近畿大学薬学部医療薬学科生物薬剤学研究室・教授
川瀬 篤史	近畿大学薬学部医療薬学科生物薬剤学研究室・講師

3. 研究成果

医薬シーズによる治療効果を向上させ、副作用を低減させるためには医薬シーズ摂取後の有効成分の体内動態について明らかにするとともに、効果部位への送達の最適化を行うことが重要である。昨今、薬物の体内動態を決定する因子として、シトクロム P450 (CYP) などの薬物代謝酵素や種々のトランスポーターの重要性が指摘されている。また、これらの因子は毒性発現の各過程においても種々関与していることが知られている。医薬シーズの薬物動態特性の最適化を考えるうえで、薬物の膜透過性、代謝的安定性および肝毒性の回避などを考慮する必要がある。これらはいずれも小腸、肝臓や腎臓に発現する CYP およびトランスポーターの機能と大きく関わっている。我々は、これらの主な発現部位として知られる肝臓と小腸を中心に、病態モデルを使用した炎症時における CYP およびトランスポーター発現変動と薬物動態への影響および早期スクリーニング時にしばしば使用されるラットモデルにおける系統差について検討を行った。以下、研究テーマごとに研究内容および成果の概略を示す。

病態時における薬物動態の変動

1) 病態時にはいくつかの薬物において体内動態が変動することが知られており、その原因の一つとして CYP およびトランスポーター機能の変動が関係している。また、特定の患者に見られる特異体質性肝障害の発生にもこれらの機能の変化が関与していると考えられる。そこで、慢性炎症モデル動物としてアジュバント関節炎 (AA) ラットを用い、新電子性反応性代謝物 (ERM) を生成することが知られている非ステロイド系抗炎症剤 (NSAIDs) としてジクロフェナク (DF) およびイブプロフェン (IB) を選択し、アシルグルクロン酸の肝内動態について肝還流法により検討した。その結果、AA ラットで DF のグルクロン酸抱合体の胆汁排泄は低下し、還流液中へのグルクロン酸抱合体の移行は上昇した。AA ラットでトランスポーター mRNA 発現がどのように変動するかを見たところ、グルクロン酸抱合体を基質とする multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 の低下が認められ、肝毒性発症の危険が高まる可能性が示された。また、IB のキラル変換に対する AA の影響を調べたところ、正常時に比較してキラル変換能が低下し、R 体の CL_{bile} および S 体の CL_h が低下することが明らかとなった。その他のトランスポーターおよびいくつかの薬物の消化管吸収率を決定する小腸トランスポーターについても併せて検討を行った。本研究成果の一部は日本薬剤学会第 23 年会にて発表した。

2) トランスポーターは肝臓のみならず腎臓や小腸さらには脳にも発現しており、基質の体

内動態を決定する要因として機能している。AA のトランスポーターへの影響は、これまでに示した肝臓以外の組織にも及んでいることが考えられ、今回小腸トランスポーター mRNA 発現への影響について検討を行った。併せて慢性炎症に至るまでの急性炎症および亜急性炎症期においても代謝酵素またはトランスポーターに与える影響を検討した。その結果、肝臓では慢性炎症期に小腸では急性炎症期にそれぞれ測定したほとんどのトランスポーターで mRNA 発現量の有意な低下が見られた。トランスポーターの転写制御に関与する核内レセプターとして pregnane X receptor (PXR) や constitutive androstane receptor (CAR) が知られているが、これら核内レセプターのうち特に PXR がトランスポーター変動パターンと類似していた。このことより、肝臓と小腸で AA の影響が異なった一因として炎症の核内レセプター機能への影響が考えられた。また、炎症各期における代謝酵素の変動では、測定したいずれの CYP においてもアジュバント投与 24 時間後の急性炎症期に肝 CYP mRNA 発現量は大きく低下した。その後、慢性期に至るまでコントロールレベルより低い発現量を維持した。第 2 相反応に関わる抱合酵素についても同様の検討を行ったところ、UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) ではいずれも 24 時間で低下を示したが、UGT2B はその後コントロールレベルに回復するものの UGT1A は慢性炎症期においても低下が認められた。硫酸抱合酵素 (SULT) についても慢性炎症期に SULT1A1 は回復したが、SULT2A1 では低下したままであった。これより抱合酵素に対する AA の影響は分子種により異なることが明らかとなった。本研究成果の一部は日本薬学会第 129 年会および 2nd Asian Pacific Regional ISSX Meeting にて発表した。

植物資源の生物薬剤学的研究

1) 脂質代謝には種々の CYP やトランスポーターが関与している。植物資源由来の医薬シーズも数多く存在し、今回自律神経系やホルモン系、免疫系また代謝系に至るまで生体に対して様々な作用を有することが知られている薬用人参を用い、脂質代謝における CYP およびトランスポーターに対する影響について検討を行った。肝臓においてコレステロールは CYP7A, CYP8B および CYP27A により胆汁酸に変換される。胆汁酸は核内レセプターの内因性リガンドとして機能し、対象となる遺伝子の転写を調節する。したがって、胆汁酸の生成により薬物動態が影響を受けることが考えられる。生成した胆汁酸は bile salt export pump (BSEP) や Na^+ /taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) または MRP2, MRP3 によって能動輸送を受ける。今回、ラット初代培養肝細胞を用い、紅参エキスまたは紅参成分添加時の CYP およびトランスポーター mRNA 発現量の変動について検討を行った。その結果、紅参エキス添加により CYP7A1 が有意に上昇し、他の CYP についても上昇傾向を示した。また、トランスポーターについては MRP2 mRNA を上昇させることが明らかとなった。これらの作用は紅参中の主成分であるサポニン ginsenoside- R_{b1} および R_{g1} によるものである可能性が示された。

2) フラボノイドは植物資源に多く存在しているが、その中で chrysin は P-糖タンパク質と同じく排出トランスポーターとして機能する breast cancer resistance protein (BCRP) をラットにおいて阻害することが知られている。今回、chrysin の BCRP 阻害作用におけるラット-マウス間の種差を検討するとともに発現量との関連について考察した。その結果ラットで見られた

chrysin の BCRP 阻害作用はマウスでは見られなかった。これはマウス小腸においてラットに比べ低い BCRP 発現に起因するものと考えられた。本研究成果の一部は日本薬学会第 128 年会および第 2 回トランスポーター研究会にて発表した。

肝臓および小腸 CYP におけるラット系統差

薬物の非臨床試験に頻繁に用いられるラットの系統間での CYP の発現量の違いについて検討を行った。実験には、ヒトの Poor metabolizer のモデルとして CYP2D1/2 が遺伝的に欠損している DA 系ラットおよび Extensive metabolizer として SD 系ラットを用いた。肝臓および小腸における CYP さらには核内受容体について mRNA レベルを調べたところ、DA ラットの肝臓において、CYP2D2 mRNA 発現量が低下し、CYP1A1、3A1、3A2 では上昇を示した。また、これらの上昇には核内受容体である CAR の上昇が寄与していることが推察された。一方、小腸においてはいずれの CYP についても変化が認められなかった。本研究成果の一部は 2nd Asian Pacific Regional ISSX Meeting にて発表した。