

令和元年6月4日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08219

研究課題名(和文) 交替勤務従事者のための糖尿病薬物治療の開発：光で変動し続ける治療効果のモデリング

研究課題名(英文) Development of diabetes drug treatment for shift workers: Modeling of the pharmacological effect caused by alterations in light exposure

研究代表者

宮崎 誠 (Miyazaki, Makoto)

大阪薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：10319593

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：交替勤務従事者に対する糖尿病薬物治療を提案するため、ラットの明暗環境を8時間遅らせた後の経日変化を検討した。通常の明暗環境(Day 0)に比べて8時間遅らせた後、薬物投与前の血糖値はDay 3に増加し、血漿中インスリン(Ins)濃度は、Day 3, 5で低下した。トルブタミド(TB)投与後の血糖低下効果はDay 0に比べてDay 3, 5で低下する傾向にあった。TB投与後の血漿中Ins濃度はDay 0に比べて、Day 3, 5で低下した。TB投与後の血漿中TB濃度-時間推移はDay 0よりもDay 3で高く推移したが、Day 5では血中へのIns分泌感受性が大きく亢進していることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は交替勤務従事者のシフトワークのように外界の環境因子の変化に生体リズムが同調するまでの不安定な過程で、薬物のPK-PDがどのような過程を経て変動するのか、その結果として薬効強度が時間経過と共にどのように変動していくかを報告した。このような薬効の変化に着目した報告例はない。近年の新しいと糖尿病治療薬も生体内のインスリンの作用を利用している。本研究で得られた定量的関係を今後さらにモデル化することができれば、交替勤務従事者の空腹時血糖値の日周変動等を指標に投与時刻毎に治療効果の変動を予想することができ、それを科学的根拠としてより適切な糖尿病治療薬の投与量や投与方法を決定することを期待できる。

研究成果の概要(英文)：To propose diabetes drug treatment for shift workers, we examined daily changes after delaying the light / dark (L/D) cycle of rats for 8 hours. After 8 hours of delay compared to the normal L/D cycle (Day 0), the plasma glucose level before drug administration increased on Day 3 and the plasma insulin (Ins) concentration decreased on Days 3 and 5. The hypoglycemic effect after tolbutamide (TB) administration tended to decrease on Days 3 and 5 compared to Day 0. The plasma Ins concentration decreased after Day 3 compared with Day 0 after TB administration. The plasma TB concentration-time profile after intravenous injection remained higher on Day 3 than that on Day 0. Consequently, hypoglycemic effect on Day 5 might be based on the high sensitivity to Ins secretion.

研究分野：薬物動態学

キーワード：生体リズム 薬力学 薬物動態学 交替勤務従事者 明暗環境 糖尿病 脱同調 シフトワーク

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、生体リズムに関する研究が多数報告され、光による明暗環境が生体リズムに強く影響を与えることや、種々の生理機能や疾病が生体リズムと関連することが示されつつある。その1つである糖尿病は、国内における患者総数が約237万人にも及び(厚生労働省 平成20年統計調査)。一方、国内企業の3割以上が深夜・交替勤務を強いていることも報告されており、交替勤務に就く糖尿病患者は少なくない。このような患者では、生活の明暗環境が断続的に変化するため生体リズムは安定した状態にないと考えられると同時に、次の理由から日常生活の中で薬物治療による十分な血糖値管理が行えず、入退院を繰り返すなど治療上の大きな問題となっている。

- 交替勤務と健康障害の関連性は指摘されているものの、現在の社会活動を支える上で、また労働者の生活収入に密接に関係するため、深夜・交替勤務を社会制度的に廃止することや患者に転職等を強要することはできない。
- 国内外の糖尿病診療ガイドラインでは患者のエネルギー摂取制限やエネルギー消費の目標は設定されているが、患者の生体リズムに応じた治療・投薬指針などはない。

トルブタミドは膵臓からのインスリン分泌を促すことで血糖低下作用を示す第1世代のスルホニルウレア系糖尿病治療薬であり、脂肪細胞等を介したその他の付加的な作用などは持たないとされている。この作用機序に着眼し研究代表者らはこれまでに、薬物によるインスリン分泌刺激を介した血糖低下効果の強さが投与時刻によって有意に変動する(日周変動)こと、その時刻差の主な原因は脂肪細胞における糖取り込みトランスポーター(GLUT4)による糖取り込み能の時刻差であることを見いだした。このとき、薬物の体内動態にも時刻差は見られたものの、同時に血中タンパク質濃度にも時刻差が存在しするために、薬物のタンパク結合率が変動することで薬効に直接関係のある血中非結合形薬物濃度-時間推移からは実質的な時刻差が偶然にも消えていることも明らかにした(Miyazaki et al. Drug Metab Pharmacokinet. 2011)。

### 2. 研究の目的

交替勤務従事者に適正な糖尿病薬物治療を提案するための基盤情報を得るため、本研究は光環境の変化に合わせて生体リズムが変化する(同調するまでの)過程における糖尿病治療薬の血中濃度と薬効発現との関係を明らかにする。本研究では薬物による作用機序として内因性インスリン分泌刺激とインスリンによる組織への血糖取り込みに着眼して研究を行うため、脂肪細胞等への付加的な作用を有しないことが明らかなスルホニルウレア系のトルブタミド(TB)をモデル薬物として用いる。

### 3. 研究の方法

#### 1) 動物飼育

実験動物には、Wistar 系雄性ラット(7週齢、日本エスエルシー)を使用した。コンピュータ制御により青色LED(200 lx)を任意に点灯および消灯できる黒色代謝ケージ(Fig. 1)にラットを個々に入れ、明期:暗期=12時間:12時間の明暗サイクル下、恒温(24±1℃)、恒湿(55±10%)の条件で水および標準固形飼料(オリエンタル酵母)を自由に摂取させ、1週間以上馴化飼育を行った。交替勤務環境のモデルとして明暗サイクルを8時間後退させる飼育スケジュールを採用した。すなわち、Fig. 1に示すように明暗サイクルを後退させる日をDay 1とし、Day 0のZeitgeber Time 8 h(ZT8)に相当する時刻をDay 1のZT0とした。その後、動物は最大Day 12まで明暗サイクルを変更せずに飼育した。

TB投与前日に麻酔下、ラットの右頸静脈および左大腿静脈にカニューレ(ファイブコンチューブおよびPE50:頸静脈には心臓方向へ2 cm、大腿静脈には中心静脈側へ5 cm)を施し、挿入したカニューレは血管と固く結紮した。カニューレの一端は皮下を通して後頭部へと導いた。切開部は縫合と消毒を施し、カニューレ内に生理食塩水あるいはヘパリンNa溶液を満たした。その後、動物を代謝ケージ内へ戻し飼育した。全て動物実験は本学動物関連研究施設内で実施し、実験計画は事前に本学動物実験委員会の承認を得た。

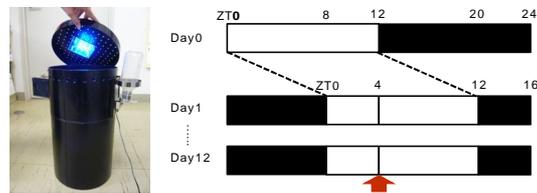


Fig. 1 代謝ケージと飼育スケジュール  
(図中の黒帯は暗期、白帯は明期を示す)

#### 2) 薬物投与実験と測定

トルブタミド(Sigma-Aldrich Co.)は用時調製とし60%ポリエチレングリコール400水溶液に溶解し用いた。3-1)に従い動物を飼育し、カニューレを施した。投与開始18時間前から絶食状態とし、実験当日、絶食および無麻酔非拘束下でトルブタミド10 mg/kg(投与容積:300 μL)をDay 1以降のZT4に大腿静脈より単回 i.v. bolus 投与した。投与後経時的に採血を行い、血漿を得た。血漿は定量分析時まで-20℃で冷凍保存した。血糖値はムタローゼ・GOD法、血漿中インスリン濃度はELISA法を用いて測定した。TB投与前の血漿について、血漿中のアルブミン(Alb)、総タンパク質濃度、A/G比は吸光度法により測定した。血漿中TB濃度はUPLC-MS/MS法により定量した。薬効強度の指標として、血糖値基底値とTB投与後の血糖値最低値との差を最大血糖低下効果 Gmaxとした。また、血漿中インスリン濃度

の基底値と TB 投与後の血漿中インスリン濃度最高値との差を最大血中インスリン濃度  $I_{max}$  とした。さらにインスリン抵抗性の指標として、次式に従い算出した HOMA-R を用いた。

$$HOMA-R = \frac{FBG \cdot Ins}{405}$$

ここで、FBG と Ins はそれぞれ絶食状態である TB 投与前の血糖値 (mg/dL) と血漿中インスリン濃度 ( $\mu\text{U/mL}$ ) である。Day 0 の ZT0 および ZT8, ZT12 のデータは先の報告 (Miyazaki et al. Drug Metab Pharmacokinet. 2011) を使用した。体内動態の速度論解析は Berman ら (Berman et al. Biophys J. 1962) のアルゴリズムに基づいて小泉, 掛見らにより作成された非線形最小二乗法プログラム (FKDM) によりコンピュータ (Windows 8.1) 上でパラメータの決定を行った。微分方程式は Runge-Kutta-Gill 法に従い数値積分を行うことにより計算を行った。統計学的な評価には JMP14.2.0 を使用した。すべてにおいて有意水準は 5% とした。

#### 4. 研究成果 (結果および考察)

##### 1) 明暗環境の後退が血糖基底値および血漿中インスリン濃度基底値, HOMA-R に与える影響

Fig. 2 は、ラットの明暗環境を Day 1 に 8 時間後退させた後の ZT4 における血糖基底値および血漿中インスリン濃度基底値について、Day 8 まで経日的に測定した結果を示す。比較対象として、明暗環境後退前日の Day 0 の ZT12 (Day 1 以降の ZT4 に相当) における血糖値および血漿中インスリン濃度も示す。血糖基底値は Day 0 に比べて Day 2, Day 3 と次第に上昇し、Day 3 では統計学的に有意であった。その後 Day 5, Day 8 は低下し、Day 0 との間に有意差はなかったものの Day 3 より有意に低い値となった。血漿中インスリン濃度の基底値は、Day 3 および Day 5 において Day 0 や Day 2 よりも統計学的に有意に低下した。その後再び Day 8 では Day 3 と同等まで増加し、Day 0 ~ 5 との間に有意な差は見られなかった。これらのデータから HOMA-R を算出したところ、Day 2 は Day 0 よりもやや上昇したが、その後は Day 3, Day 5 と低下し、Day 8 では Day 3 と同等にまで増加した。

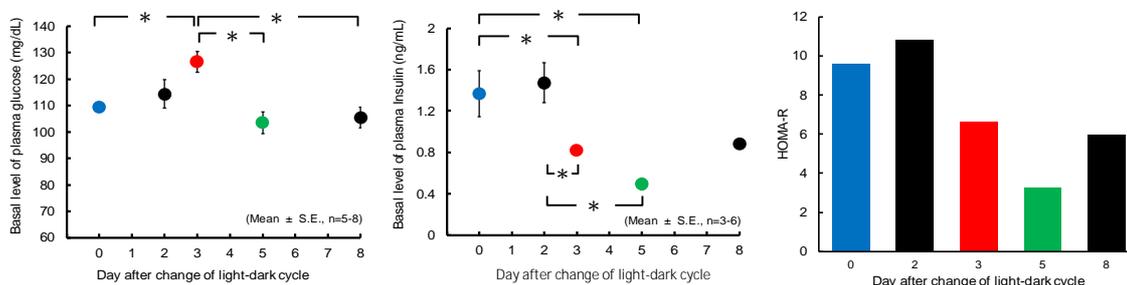


Fig. 2 明暗環境後退後の血糖基底値および血漿中インスリン濃度基底値, HOMA-R の変化

\*:  $p < 0.05$  (Tukey-Kramer の HSD 検定)

Day 2 は明暗環境後退の 24 時間後である。Day 2 において血糖基底値と血漿中インスリン濃度の基底値はほとんど変化がなく、HOMA-R で示されるインスリン抵抗性がやや亢進した。本研究代表者は、これまでに 48 時間恒暗環境下で飼育したラットにおいてインスリン抵抗性が亢進することを確認している。本研究の Day 1 ~ 2 は明暗環境後退直後であるため動物が Day 0 における暗期 (Day 1 以降の ZT4 ~ ZT16) での活動を継続したまま、Day 1 以降の暗期 (ZT12 ~ 24) にも活動し、結果的に ZT4 ~ 24 に活動していたのではないかと推測する。一方、その翌日である Day 3 ~ Day 8 の間ではインスリン抵抗性が減弱した。特にこの間の血糖値と血漿中インスリン濃度は激しく変動し、さらに両者の平衡関係は Day 0 のような明暗環境同調下とは著しく異なることが示唆された。

##### 2) 明暗環境の後退が TB 投与後の血糖値-時間推移に与える影響

Fig. 3 は Day 2 ~ 8 のいずれかの日の ZT4 に TB 10 mg/kg を単回 i.v. bolus 投与した後の血糖値-時間推移と最大血糖低下効果  $G_{max}$  を示す。Day 0 は明暗環境に同調下の ZT12 に TB 10 mg/kg を同様に投与した後のデータである。いずれの Day においても、TB 投与後およそ 30 ~ 45 分の間で最も血糖値が低くなった後、投与後 180 分前後には基底値へ回復した。Day 3 においても、4-1) で示したように他の Day よりも血糖基底値は高いが、同様の推移で血糖値の低下と回復を観察することができた。

$G_{max}$  を Day 0 (Control), Day 3, Day 5 で比較すると統計的に有意ではない (Steel 検定,  $p > 0.05$ ) もの、Day 0 (35.6 mg/dL) に比べて Day 3 で 33.7 mg/dL, Day 5 で 31.7 mg/dL と次第に低

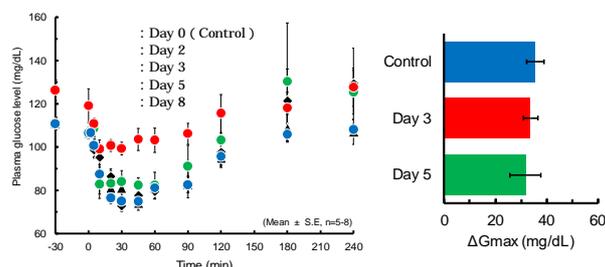


Fig. 3 明暗環境の後退が TB 投与後の血糖値-時間推移に与える影響

下する傾向が示された。この傾向は、本研究代表者が先の報告で報告した Day 0 の ZT0 および ZT12 の  $G_{max}$  が 20.8 mg/dL, 28.7 mg/dL であったこととあわせて考えると、明暗環境に対する脱同調状態から同調状態に向かうまでの様子を示す現象として推察できる。すなわち、明暗環境に同調した状態では ZT12 における TB 10 mg/kg による  $G_{max}$  は 35.6 mg/dL であるが、明暗環境を 8 時間後退させた後の当該時刻は ZT4 となる。ZT4 の  $G_{max}$  に関する具体的なデータは測定していないため明らかでないが、新しい明暗環境に同調すれば  $G_{max}$  は ZT0 と ZT12 の間の値を示すと思われる。したがって、本研究の Day 3, 5 は同調前の  $G_{max}$  が ZT0 と ZT12 の間の ZT4 を目指して低下している過程を示唆しているものと考えられる。

### 3) 明暗環境の後退が TB 投与後の血漿中インスリン濃度-時間推移に与える影響

Fig. 4 は Day 2~8 のいずれかの日の ZT4 に TB 10 mg/kg を単回 i.v. bolus 投与した後の血漿中インスリン濃度-時間推移と最大血中インスリン濃度  $I_{max}$  を示す。Day 0 は明暗環境に同調下の ZT12 に TB 10 mg/kg を同様に投与した後のデータである。TB 投与後、いずれの Day においても血漿中インスリン濃度は急激に増加し投与後 3 分以内に最高値となった。その後の消失は素速く、投与後 10 分にはほとんど基底値に戻っていた。しかし、Day 0 に比べて他の Day では最高値が低下した。 $I_{max}$  は Day 0 (Control) に比べて、Day 3 で急激に低下し、さらに Day 5 で低下したが、個体差が大きく統計学的に有意ではなかった。ところで、血糖値つまり血中グルコースの恒常系とスルホニルウレア系薬剤の血糖低下機序は一部が共通している。血中グルコースはトランスポーターにより膵細胞に取り込まれ、細胞内で代謝を受けることで  $K^+$ チャネルを閉口し、膜電位依存性  $Ca^{2+}$ チャネルを開口することによりインスリンを分泌する。したがって血中グルコース濃度がインスリンにより調節されると同時に血中へのインスリン分泌はグルコースにより調節されている。またスルホニルウレア系薬剤は膵細胞に存在する受容体に作用し  $K^+$ チャネルの閉口を介してグルコースと同様の経路でインスリンを分泌させ、血糖低下効果を発現する。以上のことからスルホニルウレア系薬剤のインスリン分泌作用や血糖低下効果は血中グルコース濃度(血糖)基底値やインスリン濃度基底値の変化と互いに密接に関係している。本研究で Day 0 に比べて Day 3, Day 5 で  $I_{max}$  が顕著に低下したにもかかわらず、 $G_{max}$  は Day 3, Day 5 でわずかに低下するのみであった (Fig. 3)。これは HOMA-R が示すインスリン抵抗性の減弱 (Fig. 2) が示すように Day 3 や Day 5 ではインスリンによる血糖低下機能が亢進していることと一致していると言える。

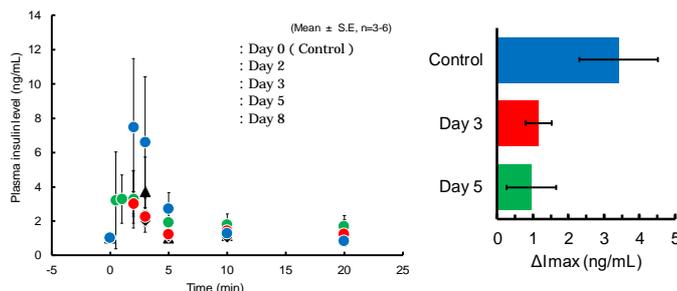


Fig. 4 明暗環境の後退が TB 投与後の血漿中インスリン濃度-時間推移に与える影響

Day 0 に比べて他の Day では最高値が低下した。 $I_{max}$  は Day 0 (Control) に比べて、Day 3 で急激に低下し、さらに Day 5 で低下したが、個体差が大きく統計学的に有意ではなかった。ところで、血糖値つまり血中グルコースの恒常系とスルホニルウレア系薬剤の血糖低下機序は一部が共通している。血中グルコースはトランスポーターにより膵細胞に取り込まれ、細胞内で代謝を受けることで  $K^+$ チャネルを閉口し、膜電位依存性  $Ca^{2+}$ チャネルを開口することによりインスリンを分泌する。したがって血中グルコース濃度がインスリンにより調節されると同時に血中へのインスリン分泌はグルコースにより調節されている。またスルホニルウレア系薬剤は膵細胞に存在する受容体に作用し  $K^+$ チャネルの閉口を介してグルコースと同様の経路でインスリンを分泌させ、血糖低下効果を発現する。以上のことからスルホニルウレア系薬剤のインスリン分泌作用や血糖低下効果は血中グルコース濃度(血糖)基底値やインスリン濃度基底値の変化と互いに密接に関係している。本研究で Day 0 に比べて Day 3, Day 5 で  $I_{max}$  が顕著に低下したにもかかわらず、 $G_{max}$  は Day 3, Day 5 でわずかに低下するのみであった (Fig. 3)。これは HOMA-R が示すインスリン抵抗性の減弱 (Fig. 2) が示すように Day 3 や Day 5 ではインスリンによる血糖低下機能が亢進していることと一致していると言える。

### 4) 明暗環境の後退が TB 投与後の血漿中 TB 濃度-時間推移 (体内動態) に与える影響

明暗環境を後退させた後の Day 3 および Day 5 において TB 10 mg/kg を単回 i.v. bolus 投与した後の血漿中総 TB 濃度-時間推移を Fig. 5 のプロットに示す。いずれにおいても血中濃度が消失する見かけの傾きは等しく見えた。しかし、Day 0 では明らかに 2 指数関数式にしたがって消失したが、Day 3 では 1 指数関数式に近くなり、Day 5 では明らかに 1 指数関数式にしたがった消失が観察された。TB は一般にも 2 指数関数式に従った消失を示すことが知られているが、一つの薬物の同一投与量におけるこのような薬動的な変化は研究代表者が知る限りこれまでに報告例はない。また、Day 0 に比べ Day 3, Day 5 では概して血中濃度は高く推移した。以上ことから、線形 2-コンパートメントモデルおよび線形 1-コンパートメントモデルを仮定し、これら 3 日間の血漿中総 TB 濃度それぞれを通常非線形最小二乗法を用いて速度論的に解析した。

解析の結果、Fig. 5 の実線で示すように、いずれの Day についても血漿中総 TB 濃度-時間を上手く表すことができた。算定された薬物動態学パラメータを Table に示す。ここで Day 0, 3 において  $k_{10}$  は血漿中からの一次消失速度定数、 $k_{12}$  と  $k_{21}$  は血漿コンパートメントと末梢コンパートメント間の薬物移動に関する一次速度定数、 $V_c$  と  $V_t$  はそれぞれ血漿コンパートメント、末梢コンパートメントの分布容積である。Day 5 において  $k$  は血漿中からの一次消失速度定数、 $V_1$  は血漿コンパートメントの分布容積である。Day 0 と Day 3 の  $k_{10}$  はほぼ等しく、これに相当する Day 5

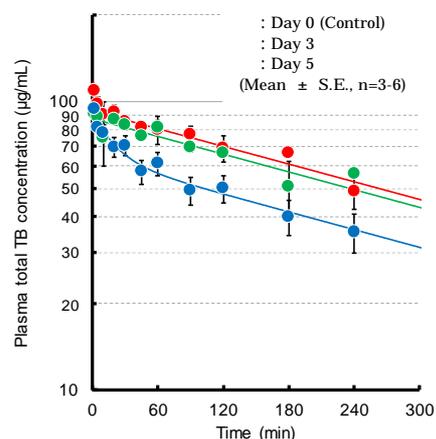


Fig. 5 明暗環境の後退が TB の血漿中総 TB 濃度-時間推移に与える影響プロットは実測値、曲線は理論値

の  $k$  は  $k_{10}$  よりも大きな値となった。  $k_{12}$  および  $k_{21}$  は Day 0 と Day 3 で大きく異なっており、TB の組織への分布が変化していることを示唆している。そこで Day 0, 3, 5 の分布容積における変化を Fig. 6 にまとめ比較した。  $V_c + V_t$  は定常状態における分布容積  $V_{ss}$  であり、これを全分布容積と考えると、  $V_{ss}$  は Day 3 では Day 0 より小さくなった。その後の Day 5 の  $V_1$  もこれとほとんど等しいものであった。特徴的であり、かつ非常に興味深い点として、Day 3 の  $V_{ss}$  は Day 0 の  $V_c$  にほぼ等しく、また Day 5 の  $V_1$  にもほぼ等しいことである。これらから以下のことが推測できる。明暗環境同調下 (Day 0) では明らかに 2 コンパートメントモデルで説明することができた体内動態が脱同調状態 (Day 3) となることで主に  $V_t$  が小さくなるために  $V_{ss}$  が低下する。その後 Day 5 にかけてさらに  $V_t$  が縮小する結果、見かけ上  $V_1$  だけ (= 1-コンパートメントモデル) が Day 0 の  $V_c$  とほぼ等しい分布容積として残ったのではないかと推察する。ヒトについても一般に TB の分布容積は薬物の中でも小さいものであることが知られており、

TB の多くは末梢の細胞内よりはむしろ血液や細胞外液中に分布していると考えられている。そのため体液量や浮腫などサードスペースの発生の影響によって分布容積が変動しやすい。しかし、薬理効

果や副作用と直接関係のある血漿中タンパク非結合形 TB の体内動態は血漿中タンパク結合率の変動の影響を受けやすい。TB の血漿中タンパク結合率は非常に高く (約 95~98%)、血漿中タンパク結合率の変動によって血漿中タンパク非結合形 TB 濃度が大きく影響を受ける可能性がある。本研究代表者はすでに明暗環境同調下のラットにおいて ZT0 と ZT12 で TB の血中タンパク結合親和性に変化がないことを報告している。また、48 時間恒暗または恒明条件の後や暗期または明期摂餌制限の環境に同調させた後にも TB の血中タンパク結合親和性に変化はないことを確認している。そこで、次に血漿中タンパク質濃度について検討した。

Table Day 0 および Day 3, Day5 における TB の薬物動態学パラメータ

Parameters	Day 0	Day 3	Day 5
$k_{10}, k$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.00339 ± 0.00049	0.00325 ± 0.0023	0.0237 ± 0.00019
$k_{12}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0142 ± 0.012	0.0969 ± 0.33	N.D.
$k_{21}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	0.0353 ± 0.0076	0.262 ± 0.030	N.D.
$V_c, V_1$ (mL/kg)	107.69	78.12	114.26
$V_t$ (mL/kg)	43.21	28.85	N.D.

The computer-fitted parameter ± S.D., N.D.: not defined

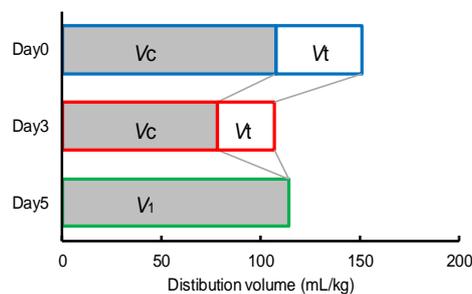


Fig. 6 明暗環境の後退が血漿中総 TB 濃度の分布容積に与える影響

##### 5) 明暗環境の後退が血漿中 Alb 濃度および血漿中総タンパク質濃度、A/G 比に与える影響

TB は酸性薬物であるため血漿中では主にアルブミン (Alb) と結合する。明暗環境を後退させた後の血漿中 Alb 濃度は Day 0 で  $3.50 \pm 0.11$  g/dL, Day 3 で  $3.55 \pm 0.17$  g/dL, Day 5 で  $3.60 \pm 0.21$  g/dL であり、Day 0 に比べ Day 3, Day 5 と次第に増加する傾向にあったが、有意なものではなかった (Tukey-Kramer の HSD 検定)。血漿中総タンパク質濃度は Day 0, 3, 5 でそれぞれ  $5.08$  (4.88 - 5.25, 0.367) g/dL,  $4.90$  (4.39 - 5.11, 0.725) g/dL,  $4.82$  (4.18 - 5.31, 1.14) g/dL (中央値 (第 1 四分位数 - 第 3 四分位数, 四分位範囲)) であった。A/G 比は Day 0, 3, 5 でそれぞれ  $2.26 \pm 0.188$  (n=6),  $2.61 \pm 0.373$  (n=5),  $2.88 \pm 0.538$  (n=5) であった。血漿中総タンパク質濃度は Day 0 から Day 5 へとわずかに低下する傾向にあったが、Day 3 や Day 5 のデータのばらつきは Day 0 よりも大きいものであった。一方、A/G 比は Day 0 から Day 5 へとわずかに増加する傾向が見られた。明暗環境同調下とは異なり、明暗環境の後退に対する動物の同調の感受性 (生体リズム) にも大きく個体差が現れる可能性があるため、今回の結果だけで動物の活動や水分摂取量との関係を明らかにすることはできないが、これら血漿中タンパク質濃度の変化が上述の薬物分布への影響をもたらしていたと考える。以上より Day 0, 3, 5 における血漿中タンパク非結合形薬物濃度-推移は、Fig. 5 に示した血漿中総 TB 濃度の 2~5% であり、濃度推移のプロファイルには大きな変化はなかったと推察できる。

##### 6) 明暗環境の後退が TB の Pharmacokinetics-Pharmacodynamics (PK-PD) に与える影響

TB の血糖低下効果は、投与後 3 分以内で最高値に達している血漿中インスリン濃度に依存することから、TB の血糖低下効果の強さは投与直後の血漿中 TB 濃度に依存すると考えるのが適当である。Fig. 9 は TB 投与直後の血漿中総薬物濃度 ( $C_0$ ),  $I_{max}$ ,  $G_{max}$  の薬力学的関係をまとめたものである。Fig. 9 左図より Day 0 や Day 3 の薬力学的関係に比べて Day 5 では特異的に  $I_{max}$  が高値であることが示された。Day 3 ではインスリンが分泌しやすくなっていることを示唆する。Fig. 9 中央より低濃度の  $I_{max}$  でも Day 3, 5 とともに Day 0 より高い  $G_{max}$  となっていることが示された。これらは HOMA-R (Fig. 2) が示したインスリン抵抗性の変化と一致する。Fig. 9 右図より Day 0, 3 の薬力学的関係に比べて Day 5 では特異的に  $G_{max}$  が高値であることを示され、この関係は Fig. 9 左図と類似していた。つまり、最終的

な見かけの薬理学的関係を決定づけているのは、血漿中 TB 濃度に対する血

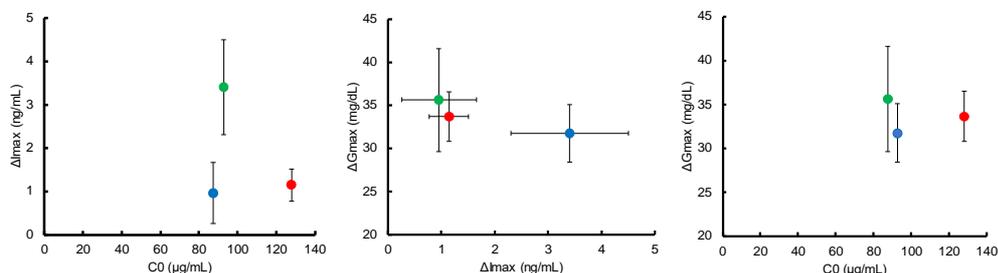


Fig. 7 明暗環境の後退後の PK-PD の経日変化  
 : Day 0, : Day 3, : Day 5 (Mean ± S.E., n=3-8)

漿中インスリン濃度分泌に関する感受性であると考えられる。以上のことから、シフトワークは、糖尿病薬物治療の観点では極めて血糖値を制御しにくい生活様式であり、単純に糖尿病治療薬の投与量や投与間隔の増減だけでは血糖値の厳密な制御は難しいものと予想される。本研究のデータについてはさらに速度論的な解析を行う余地があると思われ、今後実施する予定である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

中村万里, 宮崎 誠, 岡野志保, 柏井 琢, 木下智佳, 谷口裕一郎, 岩永一範, 永井純也, 長日環境におけるトルブタミドの体内動態に及ぼす投与時刻の影響, 医療薬学フォーラム 2016 / 第 24 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2016

木下智佳, 宮崎 誠, 谷口裕一郎, 中村万里, 永井純也, 長日環境におけるトルブタミドの体内動態の変動 - 投与時刻の影響について -, 第 66 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2016

上西愛華, 宮崎 誠, 中西弘佳, 吉田佳世, 竹林裕美子, 永井純也, シフトワークを想定した環境がトルブタミドの血糖低下効果に与える影響, 第 67 回日本薬学会近畿支部総会・大会, 2017 (ベストポスター賞受賞)

宮崎 誠, 陳 明佳, 竹林裕美子, 永井純也, PK-PD 関係の日周リズムが薬効に及ぼす影響 - 抗 PCSK9 抗体を例に -, 日本薬学会第 138 年会, 2018

Makoto Miyazaki, Kaya Sakurada, Sou Adachi, Makiko Hashida, Yumiko Takebayashi, Junya Nagai, Effect of desynchronization on hypoglycemic response of antidiabetic drug in rats, 第 25 回日本時間生物学会学術大会, 2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

当該研究内容に関して Science Impact 社より取材を受け IMPACT として出版された。

<https://www.ingentaconnect.com/content/sil/impact/2019/00002019/00000004/art00029>

DOI: <https://doi.org/10.21820/23987073.2019.4.85>

## 6. 研究組織

(1)研究分担者 該当者なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 柏井 琢	ローマ字氏名: KASHII Taku
研究協力者氏名: 岡野 志保	ローマ字氏名: OKANO Shiho
研究協力者氏名: 中村 万里	ローマ字氏名: NAKAMURA Banri
研究協力者氏名: 谷口 裕一郎	ローマ字氏名: TANIGUCHI Yuichiro
研究協力者氏名: 木下 智佳	ローマ字氏名: KINOSHITA Chika
研究協力者氏名: 中西 弘佳	ローマ字氏名: NAKANISHI Hiroka
研究協力者氏名: 吉田 佳世	ローマ字氏名: YOSHIDA Kayo
研究協力者氏名: 上西 愛華	ローマ字氏名: JONISHI Manaka
研究協力者氏名: 陳 明佳	ローマ字氏名: CHEN Meika
研究協力者氏名: 櫻田 佳野	ローマ字氏名: SAKURADA Kaya
研究協力者氏名: 橋田 牧子	ローマ字氏名: HASHIDA Makiko
研究協力者氏名: 足立 壮	ローマ字氏名: ADACHI Sou