

令和 4 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K16037

研究課題名(和文) 予期せぬ副作用回避のための薬物-胆汁酸相互作用研究：OATP4C1に着目して

研究課題名(英文) Drug-bile acid interaction study aiming to reduce the unexpected adverse effects of drugs through the evaluation of OATP4C1

研究代表者

佐藤 紀宏 (SATO, TOSHIHIRO)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：50770723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、肝障害時の腎排泄型薬物の投与設計最適化に貢献する事を目的として、腎薬物トランスポーターOATP4C1における、薬物-胆汁酸相互作用を調べた。まず、OATP4C1の輸送に対する遊離型・抱合型胆汁酸45種の相互作用を調べた。続いて、相互作用を示した胆汁酸について、濃度依存性試験を実施し、IC50およびKi値を算出した。さらに、肝疾患患者の血中胆汁酸濃度を調べた。胆汁酸の血中濃度とIC50値を用いて算出したBile acid-drug interaction indexにより、肝疾患患者において、実際に胆汁酸の一部が腎薬物トランスポーターを阻害していることが予測された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

臨床現場では、患者の状態を十分に勘案し投与設計しても、薬物血中濃度上昇による副作用を経験する患者がいる。例えば、肝障害時の腎排泄型薬物の血中濃度は、腎臓に発現する薬物トランスポーターの機能変動に基づく可能性が示唆されているが、解析が進んでいない。本研究では、肝疾患時に血中に蓄積する胆汁酸と腎臓の薬物トランスポーターOATP4C1の相互作用を詳細に解析した。本成果は、肝疾患を有する患者における安全な薬物療法実施に貢献するものである。今後も薬物の投与設計最適化研究に貢献することで、予期せぬ副作用で苦しむ患者を減らし、入院期間の短縮等による社会的かつ医療経済的に有益な効果をもたらすことが期待される。

研究成果の概要(英文)：Patients with liver diseases experience not only the adverse effects of liver metabolized drugs, but unexpected adverse effects of renal excretion drugs. We predicted that the inhibition of OATP4C1-mediated transport by bile acids is a potential mechanism of altered pharmacokinetics of renal excretion drugs in patients with liver disease. To assess the effect of bile acids on OATP4C1, we screened 45 bile acids and calculated IC50 and Ki values of bile acids whose inhibitory effect on OATP4C1 was more than 50%. Next, we evaluated the bile acids-drug interaction (BDI) indices to clarify whether the inhibition occur in clinical situation. Our findings suggested that the dose adjustment of renal excreted drugs may be required not only in the patients with renal failure but also in the patients with hepatic failure. We believe that our findings provide essential information both for drug development and for the safety drug treatment in clinics.

研究分野：医療薬学、薬物相互作用、トランスポーター

キーワード：OATP4C1 薬物トランスポーター 副作用回避 胆汁酸 薬物相互作用 肝障害 腎排泄型薬物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

肝障害時に腎排泄型薬物の体内動態が変動することが知られており、トランスポーターの機能変動に起因する可能性が示されていた。

これまでに肝障害モデル動物等を用いた研究で、Brandoni らが腎臓の近位尿細管腔側に発現する薬物取り込みトランスポーター-OAT1 (*Pharmacology*, **68**: 57-63, 2003, *Hepatology*, **43**: 1092-1100, 2006, *Biochim. Biophys. Acta*, **1762**: 673-682, 2006) について、Dietrich らは、消化管に発現する Multidrug resistance-associated protein (Mrp) 2 (*Gastroenterology*, **126**: 1044-1053, 2004) についてタンパク質発現量の変動に基づく薬物動態の変化を報告した。MRP2 は腎臓にも発現しており、肝障害時の腎排泄型薬物の体内動態変動を推測するうえで有用な知見と言える。

しかしながら、以上の報告はすべてトランスポーターのタンパク質レベルの変動のみに着目しており、トランスポーター上の実際の薬物相互作用の詳細は不明であった。また、臨床現場における、予期せぬ血中濃度上昇や副作用発現を説明するためには近位尿細管に発現するすべての薬物トランスポーター上の薬物相互作用に関する情報が必要である。

腎臓に発現する唯一の OATP ファミリーに属する OATP4C1 は、申請者が近年精力的に評価を続け、薬物トランスポーターとして、その重要性を報告した (Sato T. et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **362**: 271-277, 2017)。現在も、薬物動態への寄与を明らかにすべく評価を続けている。申請者は、上述のエビデンスに基づき、OATP4C1 の薬物動態への寄与を明らかにすることに加え、肝障害時の OATP4C1 の輸送変化に基づく薬物体内動態変動が起こりうるかを明らかにすべきたと考えた。

他方、Takehara らは、肝臓に発現する OATP1B1 および OATP1B3 の薬物相互作用を見積もるために、様々な生体内物質のうち一部の胆汁酸の代謝物が有用であることを報告した (*Pharm. Res.*, **34**: 1601-1614, 2017)。同じく OATP ファミリーに属する腎臓の OATP4C1 についても胆汁酸が相互作用することが予測されるが、これまでに、ケノデオキシコール酸 (CDCA) が OATP4C1 の基質輸送を阻害することのみが知られており、胆汁酸と OATP4C1 の相互作用の全容は未知であった (*Drug Metab. Pharmacokinet.*, **25**: 314-317, 2010)。

2. 研究の目的

本研究では、肝障害時における腎排泄型薬物の真の適正使用を目指し、新規投与設計方法構築に向けたエビデンス蓄積を目的として、腎臓に発現する薬物トランスポーター-OATP4C1 における遊離型および抱合型を含む種々の胆汁酸の相互作用を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

本研究では、これまで申請者らが行ってきた研究をさらに発展させ、OATP4C1 における遊離型・抱合型胆汁酸と薬物の相互作用を解析する。

- 1) *in vitro* では、OATP4C1 安定発現系を用いて、OATP4C1 の基質薬物取り込みに対する胆汁酸及びその代謝物の相互作用を網羅的に評価する。
- 2) 相互作用のスクリーニングを行い、その結果、阻害を示した化合物は、IC₅₀ 値および K_i 値を算出する。
- 3) 肝疾患を有する患者における、OATP4C1 に阻害を示した胆汁酸を含めた胆汁酸 45 種の血中濃度変動を明らかにする。
- 4) 胆汁酸が薬物の腎排泄にどれほど影響するかを見積るために、2)で求めた IC₅₀ 値から Bile acid-drug interaction index を算出する。

4. 研究成果

- 1) OATP4C1 における遊離型・抱合型胆汁酸と薬物の相互作用を明らかにすべく、OATP4C1 安定発現系を用いて、基質取り込みに対する 45 種の胆汁酸の相互作用を調べた。すでに相互作用が報告されていた CDCA に加えて 3 種の胆汁酸が阻害を示すことが明らかとなった。
- 2) 続いて、相互作用が見られた胆汁酸について、実際に生体で相互作用を引き起こすか評価すべく、IC₅₀ 値および K_i 値を算出するための濃度依存性試験を実施した。すべての胆汁酸の阻害は濃度依存性を示した。
- 3) 新たに臨床研究を立案し、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会から承認を得た上で肝疾患を有する患者の血液サンプルを収集した。申請者が所属する研究室で開発した胆汁酸一斉定量法 (Shoji S., Sato T. (4th/5) et al., *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Biol. Lipids*, **1867**: 159135, 2022.) を用いて、ヒトの胆汁酸血中濃度を測定した。その結果、OATP4C1 に阻害を示した胆汁酸を含めたほぼ全ての胆汁酸の血中濃度が上昇することが明らかとなった。
- 4) 肝疾患を有する患者において、胆汁酸が薬物の腎排泄にどれほど影響するかを見積るために、本研究で求めた IC₅₀ 値から Bile acid-drug interaction index を算出した。その結果、一部の胆汁酸が、肝障害を有する患者において、腎臓に発現する薬物トランスポーター-OATP4C1 の阻害に基づく腎排泄型薬物の動態変動を引き起こす可能性が示唆された。

以上の研究成果より、これまで未知であった胆汁酸と OATP4C1 の相互作用の詳細が明らかになった。本研究は肝疾患を有する患者において血中濃度が上昇する胆汁酸が腎臓に発現する薬物トランスポーターに直接相互作用を示すことを初めて示したものである。本研究により、肝障害時の腎排泄型薬物の投与量調節の必要性が考えられた。今後も本研究を継続し、臨床現場における安全な薬物療法の実施に貢献したい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Shoji Saori, Maekawa Masamitsu, Ogura Jiro, Sato Toshihiro, Mano Nariyasu	4. 巻 1867
2. 論文標題 Identification cholesterol metabolites altered before the onset of nonalcoholic steatohepatitis by targeted metabolomics	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids	6. 最初と最後の頁 159135 ~ 159135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbalip.2022.159135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sato Toshihiro, Maekawa Masamitsu, Mano Nariyasu, Abe Takaaki, Yamaguchi Hiroaki	4. 巻 24
2. 論文標題 Role of OATP4C1 in Renal Handling of Remdesivir and its Nucleoside Analog GS-441524: The First Approved Drug for Patients with COVID-19	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 227 ~ 236
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18433/jpps31813	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 佐藤 紀宏、前川正充、阿部 高明、山口 浩明、眞野 成康
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症治療薬レムデシビルおよびGS-441524の腎排泄および薬物相互作用におけるOATP4C1の役割
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤紀宏
2. 発表標題 安全な薬物療法の提供を目指した薬物相互作用研究
3. 学会等名 PPF2020/2021・第18回次世代を担う若手のためのフィジカル・ファーマフォーラム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高崎 新也、佐藤 稔之、鈴木 博也、青柳 哲史、森下 啓、千葉 僚、佐藤 裕、佐藤 紀宏、菊地 正史、大島 謙吾、徳田 浩一、前川 正充、眞野 成康
2. 発表標題 新型コロナウイルス感染症治療に使用されるレムデシビル、ファビピラビルおよびエトボシドのLC-MS/MS定量法の構築
3. 学会等名 第46回日本医用マススペクトル学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 臼井 拓也、佐藤 紀宏、佐藤 裕、前川 麻央、佐藤 祐司、前川 正充、眞野 成康
2. 発表標題 薬剤師教育を主目的とした病棟疑義照会・副作用報告・ブレアボイド事例集の解析：薬物間相互作用に着目して
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 横田 真希、前川 正充、鈴木 直人、小林 大典、鈴鹿 雅人、佐藤 祐司、公文代 将希、佐藤 裕、佐藤 紀宏、菊地 正史、眞野 成康
2. 発表標題 抗精神病薬および併用薬の処方状況とCYPを介した薬物間相互作用の可能性に関する調査
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 佐藤 稔之、高崎 新也、森下 啓、千葉 僚、小林 大典、鈴木 博也、佐藤 裕、佐藤 紀宏、菊地 正史、早川 禎宏、杉浦 久敏、青柳 哲史、前川 正充、眞野 成康
2. 発表標題 東北大学病院で新型コロナウイルス感染症（COVID-19）治療に用いた薬物の血中濃度と臨床指標との相関解析
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 光太郎、佐藤 紀宏、臼井 拓也、佐藤 裕、前川 麻央、佐藤 祐司、前川 正充、眞野 成康
2. 発表標題 薬物相互作用に着目した東北大学病院の疑義照会・副作用報告・プレアポイド事例集解析
3. 学会等名 第152回宮城県病院薬剤師会学術研究発表会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤 智見、佐藤 裕、鷹尾 月舟、佐藤 朗、菅原 英里奈、鈴木 博也、公文代 将希、佐藤 紀宏、前川 正充、徳田 浩一、眞野 成康
2. 発表標題 東北大学病院における新型コロナウイルスワクチン接種による副反応調査
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------