

令和元年6月17日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08114

研究課題名(和文)トランスポーターを介した薬物の組織移行性と毒性発現の統合的解析

研究課題名(英文)Comprehensive analysis between transporter-mediated tissue distribution of drugs and their toxicity

研究代表者

桂 敏也 (KATSURA, Toshiya)

立命館大学・薬学部・教授

研究者番号：10283615

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：身体の中の薬の動きと組織の細胞膜に局在する薬物の運び屋タンパク質(トランスポーター)の働きに関連、および薬の効果または副作用発現の関連について明らかにするため、トランスポーターを阻害する併用薬やトランスポーターの遺伝子変異が薬の動きや副作用発現に及ぼす影響について検討した。その結果、阻害薬の併用やトランスポーターの遺伝子変異によってその機能が低下した際に薬物の血中濃度や組織中濃度が変動し、薬物の副作用を引き起こす可能性があることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの薬物では、投与された薬物の血中濃度に依存して効果や副作用が現れる。薬物の血中濃度を規定する因子の一つとして薬物トランスポーターがある。本研究では、阻害薬の併用やトランスポーター遺伝子の変異によってその機能が低下した場合に薬物の血中濃度が上昇し、副作用を引き起こす可能性があることを見いだすとともに、患者間で薬物の効果が異なる要因となることを明らかにした。これらの成果は、安全で有効な薬物療法を遂行する上で有用な情報を与えるものである。

研究成果の概要(英文)：To elucidate the role of drug transporters in pharmacokinetic properties and drug efficacy or toxicity, we examined the effects of transporter inhibitors or genetic polymorphism of drug transporters on pharmacokinetics and toxicokinetics of various drugs. It was demonstrated that decreased function of transporters lead to the changes in blood and tissue concentration of drugs, which in turn causes the adverse reaction of drugs.

研究分野：薬物動態学、医療薬剤学

キーワード：薬物動態 薬物トランスポーター 副作用 薬物相互作用 遺伝子多型

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

イオン性薬物の体内動態(吸収・分布・排泄)は細胞膜に局在する特殊輸送体(トランスポーター)によって規定されている。小腸や腎臓、肝臓などの上皮細胞では、血管側(側底膜)と管腔側(刷子縁膜)に機能特性の異なる有機イオントランスポーターが局在し、薬物の臓器移行性や薬物輸送の方向性(吸収・分泌)の決定に重要な役割を果たしているものと考えられている。これまでの薬物トランスポーター研究は、薬物動態を規定する小腸、肝臓、腎臓における解析や薬効発現組織としての脳移行に関する解析が中心であった。一方で、骨格筋に有機アニオントランスポーターが発現し、HMG-CoA還元酵素阻害薬の副作用である横紋筋融解症の発症に関与する可能性が報告されているがその詳細は明らかではなく、薬物の毒性(副作用)発現臓器におけるトランスポーターの機能的発現と薬物の毒性発現との関連性については系統的に解析されていないのが現状であった。

### 2. 研究の目的

本研究では、薬物の毒性発現組織における薬物トランスポーターの発現を網羅的に解析し、さらに薬物の取り込みと毒性発現の関連について精査することによって、新たな副作用発現機構を解明する。さらに、薬物の組織移行性の検討とトランスポーター阻害薬の影響について検討し、薬物相互作用による毒性発現の可能性について明らかにする。これらの検討を通して、新たな副作用発現のメカニズムを提唱し、新薬開発や医薬品適正使用につながる基礎的情報を提供することを目的とする。

### 3. 研究の方法

(1) 腎有機カチオントランスポーター(OCT2, MATE1, MATE2-K)を安定発現または一過性に発現させた HEK293 細胞を用い、これらトランスポーターを介したカチオン性薬物の輸送に及ぼす種々セロトニン(5-HT<sub>3</sub>)受容体拮抗薬およびヨード造影剤の影響について検討した。代表的基質としてメトホルミンを用い、放射性標識体は液体シンチレーションカウンターで、非標識体は HPLC を用いて定量した。5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の濃度依存的阻害効果について検討を行い、50%阻害濃度(IC<sub>50</sub>値)を算出した。

(2) パーキンソン病治療薬エンタカポンの体内動態に個体差が生じる要因を解明する目的で、生理学的薬物速度論(PBPK)解析によってエンタカポンのヒトにおける体内動態を予測した。ヒト組織由来のミクロソームを用いて、エンタカポンのグルクロン酸抱合反応を評価し、この結果と生理学的パラメータや過去の臨床研究結果を Simcyp simulator に適用することで、ヒトに経口投与した時のエンタカポンの PBPK モデルを構築した。

(3) 滋賀医科大学医学部附属病院循環器内科を受診し、直接経口抗凝固薬(DOACs)を投与されている患者の血液検体を用い、DOACsの血中濃度を LC-MS/MS によって測定するとともに、DOACsの体内動態に関連すると考えられる薬物トランスポーターや薬物代謝酵素の遺伝子多型について解析を行い、血中濃度との関連性について検討した。さらに母集団薬物動態/薬力学/薬理ゲノム解析を行い、DOACsの体内動態/薬効発現の個体間変動要因について解析を進めた。

### 4. 研究成果

(1) 白金系抗がん薬シスプラチンの重篤な副作用である腎毒性発現に、腎近位尿細管に局在する有機カチオントランスポーター(OCT2, MATE1, MATE2-K)が関与することが報告されている。また、シスプラチンの別の副作用である悪心・嘔吐の予防に5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬が用いられる。5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬併用時に、シスプラチンのOCT2を介した腎取り込みを阻害することによる腎毒性の軽減、またはMATE1, MATE2-Kを介した腎排出を阻害することによる腎毒性の増強の可能性について検討するため、腎有機カチオントランスポーターを介したカチオン性薬物の輸送に及ぼす5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬の影響について検討を加えた。その結果、用いた5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗薬(オンダンセトロン、パロノセトロン、グラニセトロン、トロピセトロン)により阻害の程度が異なり、そのIC<sub>50</sub>値からオンダンセトロンでは臨床的に薬物相互作用が生じる可能性があることが明らかになった。

一方、糖尿病薬メトホルミンを服用している患者にヨード造影剤を用いた場合、メトホルミンの重篤な副作用である乳酸アシドーシスを発症することがあり、併用注意とされている。ヨード造影剤により腎障害が惹起され、メトホルミンの血中濃度が上昇することが考えられていたが、ヨード造影剤による有機カチオントランスポーターの阻害によってメトホルミンの血中濃度が上昇する可能性を考え、その阻害効果について検討した。その結果、有機カチオントランスポーターOCT2, MATE1 および MATE2-K を介したメトホルミンの輸送をイオパミドール等のヨード造影剤は高濃度でも阻害せず、臨床的に認められる両薬物の相互作用はこれらトランスポーターを介したものではないことを明らかにした。

(2) エンタカポンの体内動態には個体差が認められ、十分な治療効果が得られない症例が報告されているが、エンタカポンの体内動態における個体間変動要因については未だ不明な点が多い。そこで、PBPK解析によってエンタカポンのヒトにおける体内動態を予測したところ、グルクロ

ン酸抱合反応や消化管における排出トランスポーターの影響を考慮することで、ヒトにおけるエンタカポンの体内動態を予測しうることが示され、エンタカポンの体内動態にトランスポーターが重要な役割を果たしていることを明らかにした。

(3) 血液検査による抗凝固能の確認を必要としないとされることから、DOACs はワルファリンに代わって汎用されるようになってきている。しかし出血等の副作用が依然認められることから、DOACs の体内動態と薬効・副作用発現の関係について検討した。まず、第 Xa 因子阻害薬アピキサバンに関する検討を進め、薬物トランスポーター ABCG2 や薬物代謝酵素 CYP3A5 の遺伝子多型がアピキサバンのトラフ血中濃度に影響を及ぼすことを見いだした。また、母集団薬物動態解析の結果、これらの遺伝子多型や患者の腎機能がアピキサバンの体内動態の変動要因になることを明らかにした。さらに、他の第 Xa 因子阻害薬であるリバーロキサバンのトラフ血中濃度に影響を及ぼす薬物トランスポーターや薬物代謝酵素の遺伝子多型について解析を行い、体内動態の変動要因がアピキサバンとリバーロキサバンで異なることを明らかにした。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 4 件)

1. Ueshima S, Hira D, Kimura Y, Fujii R, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Ohno S, Horie M, Terada T, Katsura T. Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese adult patients with atrial fibrillation. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 査読有, 84(6): 1301-1312 (2018)  
DOI: 10.1111/bcp.13561
2. Ueshima S, Hira D, Fujii R, Kimura Y, Tomitsuka C, Yamane T, Tabuchi Y, Ozawa T, Itoh H, Horie M, Terada T, Katsura T. Impact of *ABCB1*, *ABCG2*, and *CYP3A5* polymorphisms on plasma trough concentrations of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. *Pharmacogenet. Genomics*, 査読有, 27(9): 329-336 (2017)  
DOI: 10.1097/FPC.0000000000000294
3. 本多伸二、村田龍宣、三松史野、佐分利美帆子、楠川侑吾、目黒裕史、大野恵一、伊藤鉄夫、桂 敏也、村岡淳二．オキサリプラチンによるアレルギーで中止後、再投与により薬剤誘発性血小板減少症に至った 1 症例．*医療薬学*, 査読有, 42(12): 834-838 (2016)
4. Kumagai M, Marui A, Tabata Y, Takeda T, Yamamoto M, Yonezawa A, Tanaka S, Yanagi S, Ito-Ihara T, Ikeda T, Murayama T, Teramukai S, Katsura T, Matsubara K, Kawakami K, Yokode M, Shimizu A, Sakata R. Safety and efficacy of sustained release of basic fibroblast growth factor using gelatin hydrogel in patients with critical limb ischemia. *Heart Vessels*, 査読有, 31(5): 713-721 (2016)  
DOI: 10.1007/s00380-015-0677-x

### 〔学会発表〕(計 20 件)

1. Ueshima S. et al., Association of genetic polymorphisms in drug transporters and enzymes with plasma concentrations of rivaroxaban in Japanese patients with atrial fibrillation. 2018 International Meeting on 22nd Microsomes and Drug Oxidations and 33rd Japanese Society for the Study of Xenobiotics, 2018.
2. 爲本雄太ら、生理学的薬物速度論に基づくエンタカポンの体内動態解析．日本医療薬学会第 2 回フレッシュャーズ・カンファランス、2018.
3. 桑田健司ら、リバーロキサバンの血中濃度と臨床検査値及び薬物動態関連遺伝子多型の相関解析．日本医療薬学会第 2 回フレッシュャーズ・カンファランス、2018.
4. 芝口 彩ら、アミオダロンの代謝に及ぼす血液凝固第 Xa 因子阻害薬の影響．日本医療薬学会第 2 回フレッシュャーズ・カンファランス、2018.
5. Ueshima S. et al., Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of apixaban in Japanese patients with atrial fibrillation. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology, 2018.
6. 桑田健司ら、リバーロキサバンの血中トラフ濃度に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響．*医療薬学フォーラム 2018/第 26 回クリニカルファーマシーシンポジウム*、2018.
7. 爲本雄太ら、ヒト組織におけるグルクロン酸抱合反応を考慮したエンタカポンの生理学的薬物速度論解析．日本薬剤学会第 33 年会、2018.
8. Ueshima S. et al., Population pharmacokinetics and pharmacogenomics of apixaban in Japanese patients. 2017 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2017.
9. 上島 智ら、心房細動患者におけるアピキサバンの母集団薬物動態/薬力学的解析．第 27 回日本医療薬学会年会、2017.
10. 上島 智ら、アピキサバン服用患者における出血症状及び血中薬物濃度と薬物動態関連遺伝子多型の相関解析．第 2 回黒潮カンファレンス、2017.
11. 上島 智ら、日本人心房細動患者におけるアピキサバンの母集団薬物動態解析．第 11 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、2017.

12. 山根拓也ら、心房細動患者におけるアピキサバンの母集団薬物動態解析．医療薬学フォーラム 2017/第 25 回クリニカルファーマシーシンポジウム、2017.
13. 越智由紀子ら、腎有機カチオントランスポーターを介したメトホルミン輸送に及ぼす造影剤の影響．日本医療薬学会第 1 回フレッシュャーズ・カンファランス、2017.
14. 原本真紀ら、HK-2 細胞における薬物トランスポーターの発現に対する DNA メチル化の寄与．日本医療薬学会第 1 回フレッシュャーズ・カンファランス、2017.
15. 元永 彩ら、アピキサバンの代謝反応における CYP3A5 の寄与に関する基礎的検討．日本医療薬学会第 1 回フレッシュャーズ・カンファランス、2017.
16. 上島 智ら、アピキサバン服用患者における出血症状と血中薬物濃度に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響．第 26 回日本医療薬学会年会、2016.
17. 野中千絵ら、有機カチオントランスポーターを介した薬物輸送に及ぼす 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の影響．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.
18. 富塚知歩ら、アピキサバンの血中濃度と血液凝固活性に関する速度論的解析．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.
19. 木村悠馬ら、アピキサバンの血中トラフ濃度に及ぼす薬物動態関連遺伝子多型の影響．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.
20. 上島 智ら、エンタカポンのグルクロン酸抱合反応における個体間変動の定量的評価．第 36 回日本臨床薬理学会学術総会、2015.

## 6．研究組織

### (1)研究協力者

研究協力者氏名：上島 智

ローマ字氏名：(UESHIMA, satoshi)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。