

平成 30 年 5 月 22 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15155

研究課題名(和文) 未知の脂質・薬物吸収経路の実体解明：新規輸送体分子の同定と生理的意義の解析

研究課題名(英文) Investigation of transport mechanisms of lipid and lipophilic drugs

研究代表者

高田 龍平 (TAKADA, Tappei)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90376468

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)： 生理的に重要な役割を有する脂質・脂溶性薬物の動態制御因子を同定することを目指し、研究を進めた。主に得られた成果として、LDLが脂質のみならず薬の運搬体としても機能することを明らかにすることができた。

種々のin vitro実験、in vivo実験、臨床検体を用いた解析の結果、水に溶けにくい性質をもつ薬の多くがLDLに分布すること、それらの薬の体内挙動がLDLコレステロールと同様にLDL受容体によって制御されていることを見出した。この成果は、LDLの新たな側面を明らかにするとともに、LDLの血液中濃度の変動を考慮した薬の投与設計や薬物治療の最適化に繋がるものと期待される。

研究成果の概要(英文)： Only free drugs have been believed to be carried into tissues through active or passive transport. However, considering that lipoproteins function as carriers of serum lipids, we hypothesized that lipoproteins can associate with certain drugs and mediate their transport into tissues in lipid-associated form. By a series of in vitro and in vivo studies, we showed the association of various drugs with lipoproteins and the uptake of lipoprotein-associated drugs through a lipoprotein receptor-mediated process. In clinical studies, investigation of the effect of lipoprotein apheresis on serum drug concentrations in patients with familial hypercholesterolemia demonstrated that lipoprotein-mediated drug transport occurs in humans as well as in mice. These findings represent a new concept regarding the transport and metabolism of drugs in the body and suggest that the role of lipoprotein-mediated drug transport should be considered when developing effective and safe pharmacotherapies.

研究分野：医療系薬学

キーワード：脂質 生理学 薬理学 薬物動態学 トランスポーター

## 1. 研究開始当初の背景

従来、受動的に細胞膜を通過すると考えられてきた脂質分子が、輸送体(トランスポーター)を介して輸送されることが明らかとなってきた。しかし、長い研究の歴史を持つ脂質の生理機能や代謝経路とは異なり、存在が推定される脂質および脂溶性薬物の体内・細胞内動態制御機構の多くは未解明のままである。

## 2. 研究の目的

生理的に重要な役割を有する脂質・脂溶性薬物の動態制御因子を同定することを目指し、研究を進めた。本研究の進展により、脂質や脂溶性薬物の動態制御機構のさらなる理解が達成されるとともに、脂質異常症の克服に向けた新たな創薬標的の同定に繋がることを期待された。

## 3. 研究の方法

研究代表者らが行ってきた、FPLC を用いたリポタンパク質分離、LC-MS/MS による小分子化合物の定量、人工胆汁酸ミセルを用いた脂溶性物質輸送実験や、転写調節領域を組み込んだプラスミドを用いたレポーター遺伝子アッセイなどの実験技術を踏襲しつつも、必要に応じて新たな技術開発を行いながら研究を進めた。

## 4. 研究成果

本研究により、以下の成果および知見を得ることができた。

(1) 低密度リポタンパク質 (low density lipoprotein (LDL)) は、血液中で水に溶けにくい脂質(コレステロールや中性脂肪など)を体の各組織に運搬する役割を担っていることがよく知られている。今回、種々の *in vitro* 実験、*in vivo* 実験、臨床検体を用いた解析の結果、水に溶けにくい性質をもつ薬の多くが LDL に分布すること、そして、それらの薬の体内挙動(血液中から体の各組織への移行)は、LDL コレステロールと同様に LDL 受容体によって制御されていることを見出した。この成果は、脂質のみならず薬の運搬体としても機能する LDL の新たな側面を明らかにするとともに、LDL の血液中濃度の変動を考慮した薬の投与設計や薬物治療の最適化に繋がるものと期待される。

(2) 消化管からのコレステロール吸収において重要な役割を果たす、Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) や scavenger receptor class B type I (SR-BI) などの輸送体群が、脂溶性ビタミンであるビタミン E やビタミン K の吸収においても重要な役割を果たす。

(3) フラボノイドの一種であるルテオリンは、転写活性調節を介して、NPC1L1 の発現量を負に制御する可能性がある。

(4) コレステロールの消化管吸収、胆汁排泄に関わる、NPC1L1 や ATP-binding cassette transporter G5 (ABCG5) / ABCG8 などのトランスポーター群が、生活習慣病の発症・進展に深い関わりを有する。

## 5 . 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 4 件 ) ( 査読有 )

(1) Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H. Associations between Lifestyle-Related Diseases and Transporters Involved in Intestinal Absorption and Biliary Excretion of Cholesterol. *Biol Pharm Bull*. 2018;41(1):1-10.

doi: 10.1248/bpb.b17-00690.

(2) Ogawa M, Yamanashi Y, Takada T, Abe K, Kobayashi S. Effect of luteolin on the expression of intestinal cholesterol transporters.

*J Funct Foods*. 2017;36:274-9.

doi: 10.1016/j.jff.2017.07.008.

(3) Yamamoto H, Takada T, Yamanashi Y, Ogura M, Masuo Y, Harada-Shiba M, Suzuki H. VLDL/LDL acts as a drug carrier and regulates the transport and metabolism of drugs in the body. *Sci Rep*. 2017 Apr 4;7(1):633.

doi: 10.1038/s41598-017-00685-9.

(4) Yamanashi Y, Takada T, Kurauchi R, Tanaka Y, Komine T, Suzuki H. Transporters for the Intestinal Absorption of Cholesterol, Vitamin E, and Vitamin K.

*J Atheroscler Thromb*. 2017 Apr 3;24(4):347-59.

doi: 10.5551/jat.RV16007.

[ 学会発表 ] ( 計 10 件 )

(1) Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, Yamamoto T, Toyoda Y, Yamamoto H, Tanaka Y, Komine T, Suzuki H. Novel mechanism of drug-drug interaction between ezetimibe and warfarin via the inhibition of vitamin K absorption. Pharmaceutical Sciences World Congress 2017 Stockholm, Sweden 2017年5月21日~24日

(2) 高田龍平、山梨義英、山本武人、豊田優、鈴木洋史 . 新規機序の薬物相互作用 : エゼチミブによるビタミン K の吸収阻害を介したワルファリンの作用増強 . 第 27 回日本医療薬学会年会 幕張 2017年11月3日~5日 ( シンポジウム講演 )

(3) 高田龍平、山梨義英、豊田優、鈴木洋史 . コレステロール・ビタミン E・ビタミン K の消化管吸収について . 生理研研究所 『 体内環境の維持機構における上皮膜輸送の多角的・統合的理解 』 岡崎 2017年9月7日~8日 ( シンポジウム講演 )

(4) 高田龍平、山梨義英、豊田優、鈴木洋史 . トランスポーターと臨床 . 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 鹿児島 2017年7月1日~2日 ( シンポジウム講演 )

(5) 高田龍平 . 薬剤とビタミン K およびビタミン E の相互作用 . 日本ビタミン学会第 69 回大会 横浜 2017年6月9日~10日 ( シンポジウム講演 )

(6) 高田龍平 . トランスポーターによる生活習慣病関連物質輸送と病態 ~ 脂溶性ビタミンと尿酸について ~ . 第 3 回炎症・生体防御研究セミナー 徳島 2017年2月23日 ( 招待講演 )

(7) 高田龍平 . NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. 第 37 回日本臨床薬理学会 学術総会 米子 2016年12月1日~3日 ( 第 27 回 ( 2016 年度 ) 臨床薬理研究振興財団賞 学術論文賞 受賞記念発表 )

(8) 高田龍平、山梨義英、小西健太郎、山本武人、豊田優、増尾友佑、山本英明、田中悠介、小峰瞳子、倉内亮弥、鈴木洋史．エゼチミブはビタミン K の吸収阻害を介してワルファリンの作用を増強する．第 48 回日本動脈硬化学会総会・学術集会 東京 2016 年 7 月 14 日～15 日(第 24 回若手研究者奨励賞選考発表会 最優秀賞受賞)

(9) 高田龍平、山梨義英、小西健太郎、山本武人、豊田優、増尾友佑、山本英明、田中悠介、小峰瞳子、倉内亮弥、鈴木洋史．ビタミン K の吸収阻害を介したエゼチミブとワルファリンの薬物相互作用機序の解明．日本病院薬剤師会東北ブロック第 6 回学術大会 郡山 2016 年 5 月 21 日～22 日(招待講演)

(10) 高田龍平．ビタミン K、お前もか！～コレステロールトランスポーター NPC1L1 の新たな一面．Scramble Crossing Forum 大阪 2016 年 4 月 27 日(招待講演)

〔図書〕(計 7 件)

(1) 高田龍平．コレステロールと医薬品．**日本栄養士会雑誌(日本栄養士会)** 2018 年 2 月 61(2), 72-5.

(2) 高田龍平、山梨義英．悪玉コレステロールは体の中で薬を運んでいた！？．**ニュートン別冊【くすりの科学知識】(ニュートンプレス)** 2017 年 12 月 64-5.

(3) 高田龍平、山梨義英．悪玉コレステロールは体の中で薬を運んでいた！？．**ニュートン(ニュートンプレス)** 2017 年 7 月 37(10), 12.

(4) 高田龍平、山梨義英、小西健太郎、山本武人、豊田優、増尾友佑、山本英明、鈴木洋史．ビタミン K 吸収輸送体の発見．**ビタミン(日本ビタミン学会)** 2016 年 7 月 90(7), 348-9.

(5) 高田龍平、山梨義英、山本武人、豊田優、山本英明、田中悠介、小峰瞳子、鈴木洋史．新規機序の薬物相互作用：ビタミンの体内動態の重要性．**くすりと糖尿病(日本くすりと糖尿病学会)** 2016 年 6 月 5(1), 48-50.

(6) 高田龍平、山梨義英、山本英明、田中悠介、小峰瞳子、倉内亮弥、鈴木洋史．ビタミンの体内動態変動を介した新規機序の薬物相互作用～エゼチミブはビタミン K の消化管吸収を阻害しワルファリンの抗凝固作用を促進する～．**医薬品相互作用研究(医薬品相互作用研究会)** 2016 年 5 月 39(3), 1-6.

(7) 高田龍平、鈴木洋史．ビタミン K の消化管での吸収をつかさどる NPC1L1．**医学のあゆみ(医歯薬出版)** 2016 年 4 月 257(3), 245-6.

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

○取得状況(計 0 件)

〔その他〕

自己紹介(研究室ホームページ内)

[http://plaza.umin.ac.jp/~todaiyak/t\\_takada.php](http://plaza.umin.ac.jp/~todaiyak/t_takada.php)

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

高田 龍平 (TAKADA, Tappei)

東京大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90376468

### (2)研究分担者

豊田 優 (TOYODA, Yu)

東京大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：80650340

### (3)連携研究者

該当なし

### (4)研究協力者

該当なし