

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06900

研究課題名(和文) 降圧薬同効薬間の有害事象報告頻度比較分析に基づく妊娠高血圧症治療薬開拓

研究課題名(英文) Development of therapeutic agents for preeclampsia based on comparative analysis of adverse event reports between antihypertensive drugs

研究代表者

西村 友宏 (NISHIMURA, Tomohiro)

慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・准教授

研究者番号：40453518

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)6剤が示す羊水過少の報告頻度は、オルメサルタン等に対し、イルベサルタンが顕著に低いことが示された。妊娠高血圧症候群モデルラットにおいてイルベサルタン投与群はARB非投与群と比較して胎児重量が同等で、オルメサルタンと比較して胎児移行性が低いことが示された。また、ヒト胎盤に発現するOATP2B1により輸送されることが示された。オルメサルタン投与群はARB非投与群と比較して胎児重量が減少した。また、OATP2B1による輸送は観察されなかった。以上より、イルベサルタンはオルメサルタンと比較して、胎児移行性が低く、胎児における毒性も示しにくいことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在は、ARBに分類されるすべての薬剤は羊水過少症のリスク増大のため妊婦において禁忌であるが、本研究において、イルベサルタンはARBのうちでも羊水過少が起こりにくいことが示唆された。非臨床試験においてイルベサルタンの胎児移行性が低いことが示され、また胎盤透過に関与するトランスポーターが推定されたことで、イルベサルタンが比較的低リスクであることを支持する結果が得られた。妊娠高血圧症候群において薬剤の選択肢が広がることは重要であり、妊娠高血圧腎症などの重篤例においても、これら薬剤の適切な利用により、妊娠期間を延長し、早産を予防する治療方法に繋がる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Reported frequencies of oligohydramnios against 6 drugs of angiotensin II receptor antagonist (ARB) were investigated. The normalized frequency of irbesartan compared that of olmesartan was significantly low. We analyzed the pharmacological effect, placental transfer and fetal toxicity of irbesartan and olmesartan using the preeclampsia model rats. The irbesartan-administered group had the same fetal weight as the ARB-non-administered group and irbesartan had a lower fetal transfer than olmesartan. It was also shown that irbesartan was transported by OATP2B1 which is expressed in human placenta. The olmesartan-treated group had a reduced fetal weight compared to the ARB-non-treated group. In addition, no transport by OATP2B1 was observed. These findings suggest that irbesartan has a lower fetal transfer and less adverse fetal effect compared to olmesartan.

研究分野：生物薬剤学

キーワード：妊娠高血圧症候群 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 胎児毒性 胎児移行性 トランスポーター



## (2) 非臨床試験による ARB の胎仔移行性および胎盤透過制御機構の解明

妊娠ラットへの L-NAME の投与により血圧の有意な上昇が示され、HDP モデルラットの作成に成功した。また、HDP モデルラットに対するオルメサルタンとイルベサルタンの投与はいずれも母獣高血圧を改善し、降圧効果は同程度であった。オルメサルタンとイルベサルタンはいずれも ARB 非投与群と比較して羊水量と胎盤重量を変動させなかった。しかし、オルメサルタン投与群の胎仔重量(g)は 3.3 であり、ARB 非投与群の 4.1 と比較して有意に減少した一方で、イルベサルタン投与群は 3.9 で有意な変動を示さなかった。したがって、オルメサルタンとイルベサルタンは母獣における降圧効果は同じでも胎仔毒性が異なることが示唆された。この胎仔毒性の差には、胎仔移行性の差が影響している可能性がある。

定常状態における胎仔/母獣血漿中濃度比(F/M Ratio)によって胎仔移行性を評価した。オルメサルタンとイルベサルタンの F/M Ratio はそれぞれ 1.4 と 0.18 であり、イルベサルタンはオルメサルタンと比較して胎仔移行性が低いことが示された。胎仔移行性に影響を与える因子としてタンパク結合及び胎盤透過性が挙げられる。一般に血漿中に存在する薬物の中で、タンパク結合型は胎盤を透過できず、タンパク非結合型は胎盤を透過できると考えられている。したがってタンパク結合によって F/M Ratio の差が生じている場合、定常状態における胎仔/母獣血漿中非結合型濃度比(unbound F/M Ratio)はオルメサルタンとイルベサルタンで同程度であると考えられる。しかし unbound F/M Ratio はオルメサルタンが 1.88、イルベサルタンが 0.331 と有意な差があった。したがってオルメサルタンとイルベサルタンの胎仔移行性の差には胎盤透過性の違いが関与している可能性がある。

胎仔胎盤灌流により算出したオルメサルタン とイルベサルタンの胎仔-母獣クリアランス( $CL_{fm}$ )はそれぞれ 233  $\mu\text{L}/\text{min}$  と 396  $\mu\text{L}/\text{min}$  であり、オルメサルタンと比較してイルベサルタンで有意に大きいことが示された。また、E1S 存在下ではイルベサルタンの  $CL_{fm}$  は 248  $\mu\text{L}/\text{min}$  であり、E1S 非存在下と比較して有意に減少しオルメサルタンと同程度まで低下した。これらのことから、オルメサルタンとイルベサルタンの胎仔移行性の差に、胎盤関門を構成するシンシチオトロホプラストの胎仔側基底細胞膜に局在する取り込みトランスポーター、もしくは母獣側刷子縁膜に局在する排出トランスポーターが寄与しており、このトランスポーターは E1S によって阻害されることが示唆された。

オルメサルタンとイルベサルタンの胎仔移行性の差に寄与しているトランスポーターを探索するため、ヒト胎盤に発現がみられ、かつオルメサルタンとイルベサルタンに対する基質認識性が不明なヒト OATP1A2, OATP2A1, OATP2B1 について、輸送能を検討した。OATP1A2 と OATP2A1 はオルメサルタンとイルベサルタンいずれの輸送もみられなかった。OATP2B1 はオルメサルタンの輸送はみられなかった一方で、イルベサルタンを取り込み輸送することが示された。OATP2B1 は胎盤において、シンシチオトロホプラストの胎仔側基底細胞膜に発現しているため、イルベサルタンを胎盤へ取り込むことで胎児から母体方向へ輸送している可能性がある。

胎児毒性を示さないイルベサルタンは胎児毒性を示すオルメサルタンと比較して胎児移行性が低いことが示された。またオルメサルタンとイルベサルタンの胎児移行性の差には  $CL_{fm}$  の差が寄与していることが示唆され、この差には E1S によって阻害されるトランスポーターが関与している可能性がある。

### < 引用文献 >

Zhao S, Nishimura T, Chen Y, Azeloglu EU, Gottesman O, Giannarelli C, Zafar MU, Benard L, Badimon JJ, Hajjar RJ, Goldfarb J, Iyengar R. Systems pharmacology of adverse event mitigation by drug combinations. *Sci. Transl. Med.* 5(206): 206ra140 (2013) doi: 10.1126/scitranslmed.3006548

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nishimura T, Sano Y, Takahashi Y, Noguchi S, Uchida Y, Takagi A, Tanaka T, Katakura S, Nakashima E, Tachikawa M, Maruyama T, Terasaki T, Tomi M.	4. 巻 108(12)
2. 論文標題 Quantification of ENT1 and ENT2 Proteins at the Placental Barrier and Contribution of These Transporters to Ribavirin Uptake.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharm Sci.	6. 最初と最後の頁 3917-3922.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.xphs.2019.09.005.	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 Takahashi Y, Nishimura T, Higuchi K, Noguchi S, Tega Y, Kurosawa T, Deguchi Y, Tomi M	4. 巻 35(12)
2. 論文標題 Transport of Pregabalin Via L-Type Amino Acid Transporter 1 (SLC7A5) in Human Brain Capillary Endothelial Cell Line.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharm Res.	6. 最初と最後の頁 246
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11095-018-2532-0	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 Nishimura T, Higuchi K, Yoshida Y, Sugita-Fujisawa Y, Kojima K, Sugimoto M, Santo M, Tomi M, Nakashima E	4. 巻 41(10)
2. 論文標題 Hypotaurine Is a Substrate of GABA Transporter Family Members GAT2/Slc6a13 and TAUT/Slc6a6	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 1523-1529
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b18-00168.	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12件（うち招待講演 1件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 西村友宏
2. 発表標題 妊婦および胎児への薬物治療を目指した胎盤機能解明と薬剤探索
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Nishimura, Yu Ishikawa, Saki Noguchi, Masatoshi Tomi
2. 発表標題 COMPARISON OF TOXICITY AND PERMEABILITY AMONG ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS TO THE FETUS
3. 学会等名 ISSX2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村友宏、石川優、野口幸希、登美斉俊
2. 発表標題 副作用報告頻度に基づく低胎児毒性アンジオテンシンII受容体拮抗薬の探索と低胎盤透過性の要因
3. 学会等名 第40回日本妊娠高血圧学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Nishimura, Natsuki Yonemura, Saki Noguchi, Masatoshi Tomi
2. 発表標題 Mother-to-Fetal Transfer Profiles of Statins in Rats
3. 学会等名 Asian Federation for Pharmaceutical Sciences (AFPS) Conference 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村友宏、石川優、野口幸希、登美斉俊
2. 発表標題 有害事象データを用いたARB同効薬間胎児毒性多寡比較と胎盤透過性の差
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柳下晴也、西村友宏、斉藤慶、野口幸希、登美斉俊
2. 発表標題 げっ歯類の妊娠後期胎盤におけるhypotaaurine取り込み輸送に関わるトランスポーターの解明
3. 学会等名 第4回トランスポーター研究会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石川優、西村友宏、野口幸希、登美斉俊
2. 発表標題 妊娠満期ラットにおけるolmesartanに対するirbesartanの胎児低移行性とヒトOATP2B1 による基質認識性の違い
3. 学会等名 第4回トランスポーター研究会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Naomi Fukazawa, Saki Noguchi, Kanako Furugori, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi
2. 発表標題 Identification of SLC22A11 promoter for placental OAT4 expression
3. 学会等名 The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (JKPW2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yu Takahashi, Tomohiro Nishimura, Chiho Fukushima, Saki Noguchi, Masatoshi Tomi
2. 発表標題 Association of SNAT2 3' UTR with the Upregulation of Placental SNAT2 Expression Induced by Hypertonic Stress
3. 学会等名 The 3rd Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics (JKPW2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuka Kibayashi, Saki Noguchi, Minako Tanabe, Yoshimasa Saito, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi
2. 発表標題 Induction of expression of placental barrier function molecules in a three-dimensional culture model of mouse trophoblast stem cells
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ken Kurosawa, Koji Chiba, Saki Noguchi, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi
2. 発表標題 Prediction of fetal metformin exposure using transplacental pharmacokinetic model developed in ex vivo perfused human placenta
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Saki Noguchi, Yu Takahashi, Tomohiro Nishimura, Masatoshi Tomi
2. 発表標題 Effect of plasma amino acids on the brain penetration of pregabalin
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019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
研究分担者	野口 幸希  (NOGUCHI SAKI)  (10803661)	慶應義塾大学・薬学部(芝共立)・助教    (32612)	

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
---------	---------