

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年4月12日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590159

研究課題名（和文）腎機能不全に伴う中枢神経系の薬物感受性亢進機構の解明とこれに基づく薬物療法適正化

研究課題名（英文）Understanding mechanisms underlying an increased sensitivity of central nervous system to therapeutic compounds with decreased renal function for dose optimization and individualizing treatment

研究代表者

合葉 哲也（AIBA TETSUYA）

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：00231754

研究成果の概要（和文）：

腎機能不全に伴う中枢作用薬の作用増強メカニズムに関連し、腎不全時には、薬物の代謝消失を司る肝臓において薬物代謝酵素の発現量が減少すること、並びに、脳脊髄液の主要産生部位である脈絡叢において電解質輸送担体の発現量が変動することを明らかにした。従って、腎不全時には、中枢神経系への薬物移行量が上昇することに加え、脳中枢神経系の内部環境恒常性に乱れが生じることで、薬物作用が増強すると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

It has been elucidated that the hepatic expression of the drug metabolizing enzyme is altered with a decreased renal function. The expression of electrolyte transporter in choroid plexus also varies when renal function is impaired. These findings suggest that an increased sensitivity of central nervous system to therapeutic compounds is caused by the increase in the drug disposition to central nervous system. The increased drug disposition seems to be a result of an altered hepatic enzyme expression in conjunction with a perturbed homeostasis of central nervous system with an altered choroid plexial expression of electrolyte transporters.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：腎障害、薬効変動、肝代謝、薬物代謝酵素、発現変動、脈絡叢、中枢神経

1. 研究開始当初の背景

腎不全患者に対する薬物治療では、肝臓を

主な代謝消失経路とする肝消失型薬物を用いることが基本である。これは、腎機能が低下した際にも、肝消失型薬物の血中濃度推移は影響を受けず、よって薬効も変化しないと考えられているからである。しかし、こうした考えに対する検証は不十分であって、例えば、肝消失型薬物として知られるプロプラノロールでは、腎不全患者の場合に血中濃度の増加が起きることが知られている他、幾つかの麻酔薬においては、腎不全時に通常よりも低い脳組織内薬物濃度で薬効発現が見られることが報告されている。このような濃度上昇や薬効増強のメカニズムは未だ解明されておらず、よって腎不全患者に対し、病状に応じた基づく適切な薬物投与設計を実施することは困難である。腎不全患者に対し適切な薬物療法を行う場合には、薬物の血中濃度推移の変動メカニズムに加え、腎不全に伴って組織の薬物感受性が変化するメカニズムを理解することが不可欠である。そこで申請者は、その消失過程が腎機能に依存しないとされている肝消失型薬物を対象に、腎不全が薬物の血中濃度推移に及ぼす影響を評価するとともに、腎不全時に中枢神経系の薬物感受性が変動するメカニズムの解明を計画した。

2. 研究の目的

本研究では、腎不全に伴う薬物の組織移行性の変動を評価するとともに、薬物の標的部位である中枢神経系において、その機能維持に重要な脳脊髄液に焦点を当て、腎不全時が脳脊髄液の産生機構や電解質バランス維持機構に与える影響を明らかにする。

3. 研究の方法

(1)急性腎不全病態モデル動物を用い、側脳室内に挿入した微小透析プローブを介して脳脊髄液を連続採取する。この手法により循環血

液中に投与した電解質マーカの脳脊髄液への移行量を経時的に測定し、腎不全時に生じる脈絡叢の電解質輸送特性の変化を評価する。(2)急性腎不全病態モデル動物における肝消失型薬物の血中濃度推移を解析し、これを対照群と比較することで、薬物の血中濃度推移に及ぼす腎不全の影響を評価する。加えて、肝マイクロソーム実験系を用いて腎不全ラットにおける肝薬物代謝活性を検討し、肝機能に及ぼす腎不全の影響を評価する。(3)急性腎不全病態モデル動物を種々の手法により作成し、これらにおける肝薬物代謝活性及び側脳室脈絡叢の電解質輸送能の変化を比較検討する。これにより代謝活性や輸送能変化に関与する生体因子の同定を試みる。

4. 研究成果

脈絡叢の電解質輸送能に及ぼす腎不全の影響を病態モデル動物において検討した結果、腎不全に伴って脈絡叢における血液から脳脊髄液への電解質輸送が低下すること、またこの場合、輸送されるナトリウムとカリウムの化学量論的比率は変化しないことが明らかとなった。従って、腎不全に伴って観察された電解質輸送の変化は、脳脊髄液から血液への排出方向の電解質輸送が亢進することで生じていること、そしてこの亢進は、脈絡叢上皮の脳脊髄液側に存在するNa-K-Cl共輸送担体であるNKCC1の発現量の増加に起因していると考えられた。これらの知見は、腎不全時には脈絡叢の電解質輸送機構の発現が変動し、これによって脳脊髄液の電解質バランスの調節機構に変調が生じて中枢神経系を取り巻く生体内部環境の恒常性が変動する結果、薬物に対する中枢神経系の感受性が亢進することを強く示唆するものである。従来、腎不全に伴う薬効変動については、薬物の組織移行性の亢進が主な要因であるとされてきた。申請

者が今回見出した脈絡叢の電解質輸送機構の変調は、感受性変化を説明する新規のメカニズムであり、病態の重篤度を考慮した薬物投与設計を行う際の有用な知見を提供するものである。なお、これら一連の成果は学術専門誌にて報告した。(業績番号③)

申請者はまた、腎不全の影響の普遍性を検証する研究にも着手し、異なる誘発機序による2種類の急性腎不全病態モデルを作成して、肝消失薬物の血中濃度推移を比較検討した。その結果、薬物の血中濃度推移はどの腎不全モデルにおいても変化することが示されたが、変化方向については、検討に用いた薬物に応じ、上昇する場合と低下する場合があることが明らかとなった。変化の大きさは腎不全モデルの作成方法に依存し、薬剤性腎不全病態よりも炎症性腎不全病態において大きくなることが観察された。これらの結果は、腎不全時には肝消失型薬物の血中濃度推移が普遍的に変動することを明示したものであると同時に、腎不全時の薬物挙動の変化は一様ではなく、非常に複雑であることを改めて認識させるものであった。なお、これらの知見は学術専門誌にて報告した。(業績番号④)

次いで申請者は、薬物血中濃度推移の変動機序の解明を目的に、肝臓の薬物代謝酵素CYP3Aサブファミリーの発現量に及ぼす腎不全の影響を実験動物(ラット)を用いて精査した。その結果、CYP3A1の発現量に対する影響は認められなかったものの、3A2の発現量には低下が認められ、3A9においては発現量の亢進が示唆された。よって腎不全時には肝臓の薬物代謝活性が変化することで薬物血中濃度が変化し、これにより薬効が変動することが示唆された。これらの知見は学術専門誌にて報告した。(業績番号①)

更に申請者は、腎臓の機能不全が位置的に離れた脈絡叢や肝臓において輸送担体や代謝

酵素の発現変動を引き起こすメカニズムの解明を試みた。急性腎不全時には一般に炎症性サイトカインが誘導されて血液中に放出されることから、急性炎症病態モデルを正常腎機能条件下で用いて種々の検討を行った結果、急性炎症病態モデルにおいても、脈絡叢においては輸送担体の発現量が変動し、肝臓においては薬物代謝酵素の発現量が変動することが認められた。これにより、腎不全時には、腎不全に伴って血液中に放出される炎症性サイトカインが全身性に作用してそれぞれの組織の遺伝子発現調節に影響を与えることが示唆された。

また申請者は、上述の研究と平行して、適切な治療効果を得るための薬物投与設計法の構築に取り組み、血管拡張剤をモデル薬物に薬理作用の時間推移を的確に予測可能な薬物速度論モデルの開発を行った(業績番号②)。今後、この速度論モデルに腎不全の状態を示す指標を組み込むことで、血中濃度推移と薬効の変動を考慮した適切な薬物投与設計の具現化が期待できる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計8件)

- ① Kusaba J-I, Kajikawa N, Kawasaki H, Kurosaki Y, Aiba T. Comparative study on altered hepatic metabolism of CYP3A substrates in rats with glycerol-induced acute renal failure. *Biopharm Drug Dispos*, 33: 22-29 (2012). 【査読有】
- ② Inoue S, Aiba T, Masaoka Y, Shimizu K, Komori Y, Mio M, Takatori S, Kawasaki H, Kurosaki Y. Pharmacodynamic characterization of nitric oxide-mediated vasodilatory activity in isolated perfused rat mesenteric artery bed. *Biol Pharm Bull*, 34: 1487-1492 (2011). 【査読有】
- ③ Ishikawa A, Kono K, Sakae R, Aiba T, Kawasaki H, Kurosaki Y. Altered

electrolyte handling of the choroid plexus in rats with glycerol-induced acute renal failure. *Biopharm Drug Dispos*, 31: 455-463 (2010). 【査読有】

- ④ Izuwa Y, Kusaba J-I, Horiuchi M, Aiba T, Kawasaki H, Kurosaki Y. Comparative study of increased plasma quinidine concentration in rats with glycerol- and cisplatin-induced acute renal failure. *Drug Metab Pharmacokinet*, 24: 451-457 (2009). 【査読有】

〔学会発表〕(計43件)

- ① 岡田淳芳、合葉哲也、他5名：ラット脳脊髄液の電解質平衡調節機構に及ぼす急性炎症の影響、日本薬学会第132年会、2012-3-31、札幌市
- ② 河野健太郎、合葉哲也、他5名：Effect of acute inflammation on lithium disposition to cerebrospinal fluid in rats、第26回日本薬物動態学会年会、2011-11-16、広島市
- ③ 岡田淳芳、合葉哲也、他5名：急性炎症に伴う電解質の脳脊髄液移行特性の変動評価、第50回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、2011-11-13、高松市
- ④ 梶川典子、合葉哲也、他3名：ラットにおける薬物肝代謝酵素の発現に及ぼす急性腎不全の影響、日本薬学会第131年会、2011-3（震災による紙上開催）
- ⑤ 梶川典子、合葉哲也、他4名：ラットにおける薬物肝代謝活性に及ぼす急性腎不全の影響、第49回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、2010-11-7、米子市
- ⑥ 草場潤一、合葉哲也、他4名：Altered drug metabolizing activity of hepatic CYP3A subfamily in rats with acute renal failure、第25回日本薬物動態学会年会、2010-10-6、大宮市
- ⑦ 河野健太郎、合葉哲也、他4名：脈絡叢におけるCSF電解質濃度の調節機構の*in vivo*評価、日本薬学会第130年会、2010-3-28、岡山市
- ⑧ 合葉哲也、他8名：血管平滑筋弛緩作用の

薬力学モデル解析、日本薬学会第130年会、2010-3-29、岡山市

- ⑨ 草場潤一、合葉哲也、他3名：急性腎不全ラットにおける薬物肝代謝活性の変動評価、日本薬学会第130年会、2010-3-29、岡山市
- ⑩ 石川温子、合葉哲也、他5名：Functional investigation of mechanisms responsible for lithium disposition to cerebrospinal fluid in rats、第24回日本薬物動態学会年会、2009-11、京都市
- ⑪ 河野健太郎、合葉哲也、他5名：脈絡叢におけるリチウム輸送機構の*in vivo*解析、第48回日本薬学会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、2009-11、松山市

〔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〕

ホームページ等 なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

合葉 哲也 (AIBA TETSUYA)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：00231754

(2) 研究分担者

黒崎 勇二 (KUROSAKI YUJI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：90161786

川崎 博己 (KAWASAKI HIROMU)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授

研究者番号：60125151