

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月20日現在

機関番号：34306

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790182

研究課題名（和文） 成長に伴う腎薬物トランスポータの変動機構解明と薬物動態への影響

研究課題名（英文） Alteration of renal drug transporters during growth and its effects on the pharmacokinetics

研究代表者

本橋 秀之 (Motohashi Hideyuki)

京都薬科大学・講師

研究者番号：30359822

研究成果の概要（和文）：薬物腎排泄における重要な膜タンパクである薬物トランスポータの成長における変動と薬物腎排泄に対する影響について検討した。その結果、生後0日から8週にかけて、薬物トランスポータの発現量は増加するが、トランスポータごとに発現変動の時期が異なることが示唆された。一方、薬物の尿中排泄速度は2週齢ラットにおいて8週齢ラットと比較して顕著に低く、トランスポータ発現量が薬物腎排泄の低下につながると示唆された。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to elucidate the developmental changes in the expression of transporters and their effects on the renal excretion of drugs. The protein expression of the transporters were very low at postnatal day 0 and gradually increased with age. On the other hand, the tubular secretion of PSP was significantly lower in postnatal day 14 rats than adult rats. These results indicate that age-dependent changes in organic anion transporter expression affect the tubular secretion of anionic drugs in pediatric patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

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：薬学・医療系薬学

1. 研究開始当初の背景

生体に投与された薬物は全身に循環した後、おもに肝臓および腎臓から排泄される。腎臓には薬物の排泄に関わる重要なトランスポータ群が発現しており、効率的な薬物の排泄を媒介している。一方、腎臓は生体の恒常性維持にとって最も重要な臓器の一つであり、様々な環境に対応して機能調節されることが知られている。

腎機能は年齢とともに変化することが知られている。生後間もない乳児では腎機能は十分に発達しておらず、糸球体濾過速度は約 50 mL/min/1.73 m² である。ちなみに成人は正常値で 90 mL/min/1.73 m² 以上、60

mL/min/1.73 m² 以下で慢性腎臓病とされる。また尿細管機能、たとえば尿濃縮能やグルコースの輸送機能なども成人と比較して十分でない (Robert and Chevalier. J. Urol., 156:714-719, 1996)。一方、成人以降、加齢に伴い腎機能は緩やかに低下するため高齢者ほど腎機能が低下することとなる。したがって幼児や高齢者においては一般に成人とは異なる体内動態を示すことから、投与計画の最適化が必須となっている。しかしこれらの患者群では体内動態の情報が乏しく、具体的な投与量については成人への投与量を基準として、体重や体表面積を用いたスケール計算によって算出される。すなわち詳細な薬

物動態を考慮した投与設計がなされておらず、これらの問題点は「日本学術会議「日本の展望—学術からの提言 2010」：薬学分野の展望」においても解決すべき問題点として指摘されていた。

2. 研究の目的

腎臓や肝臓に発現する薬物トランスポータは生体に投与された薬物の体外への排泄に重要な役割を果たしている。これらのトランスポータの発現および機能変動によって、薬物の体内動態が変動し、その結果薬効や副作用発現が変化する。このことから薬物トランスポータ研究は、創薬および医療薬学的観点から世界的にも非常に注目度の高い研究分野となっている。研究代表者は過去、腎疾患患者において、トランスポータ発現量が薬物腎排泄速度を規定する因子の一つであることを報告していた。一方、これらトランスポータの成長過程における変動について不明な点が多く残されており、これらを考慮した薬物の投与設計などは行われていない。そこで本研究では年齢に伴う薬物トランスポータの変動機構ならびに薬物動態学的意義の解明を目的とした。

本研究では成長過程における腎薬物トランスポータの変動と薬物腎排泄との関連について明らかにする。さらに腎薬物トランスポータの変動メカニズムについて *In vivo* および *In vitro* の両面から明らかにする。さらに薬物動態との関連性まで発展させることで、腎薬物排泄全体の変化について明らかにするものである。成長過程における腎薬排泄能を予測するための基礎情報を収集し、乳幼児への至適投与設計法の確立を目指す。

3. 研究の方法

生後0日から8週にかけてのWistar/ST系ラットの腎臓より、total RNAおよび粗膜画分を調製し、有機アニオントランスポータOAT1、OAT3、多剤耐性関連タンパクMRP2、MRP4のmRNAおよびタンパク質発現量の変化について、リアルタイムPCRやWestern Blottingなどの方法で検討した。また、4週齢やadult ratにおける薬物腎排泄については腎排泄型のアニオン性モデル薬物PSPを用い、静注後の血中濃度推移および尿中への薬物を測定した。得られた結果をもとに、薬物腎排泄について評価した。

4. 研究成果

生後0日から8週にかけてのWistar/ST系ラットの腎臓より、total RNAおよび粗膜画分を調製し、発達過程におけるOAT1、OAT3、MRP2、MRP4のmRNAおよびタンパク質発現量の変化を調べた。生後0日から8週にかけて、OAT1とOAT3のmRNAおよびタンパク質発現量は増

加した。一方、MRP2とMRP4の発現量は、生後0日では検出されず、生後2週で検出され、8週にかけて増加した。以上より、薬物トランスポータの発現量は発達過程において増加するが、側底膜側に発現するOAT1およびOAT3と、刷子縁膜側に発現するMRP2およびMRP4では発現変動の時期が異なることが示唆された(Fig. 1)。

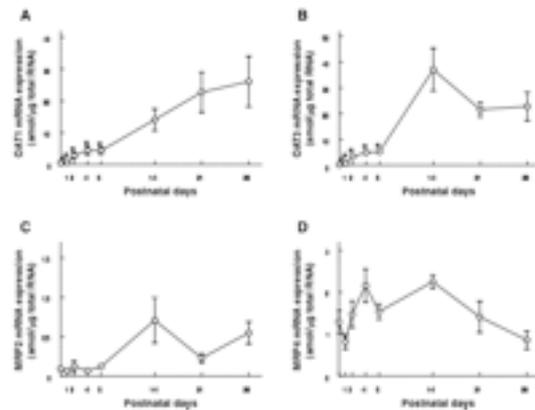


図1, 発達過程における腎薬物トランスポータの発現変動

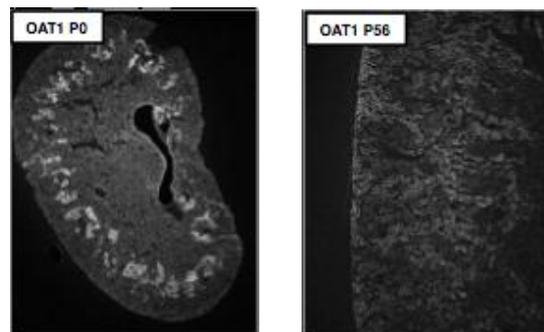


図2, 発達過程における腎薬物トランスポータの発現分布

さらに免疫組織学的検討から、腎臓の成熟過程に伴って各トランスポータの局在が変動することが明らかとなった(図2)。一方、アニオン性のモデル薬物であるPSPの尿中排泄速度は2週齢ラットにおいて8週齢ラットと比較して顕著に低下しており(図3)、PSPが主に尿細管分泌される薬物であることを考え合わせると、トランスポータ発現量の低下が薬物腎排泄の低下につながると示唆された。

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)

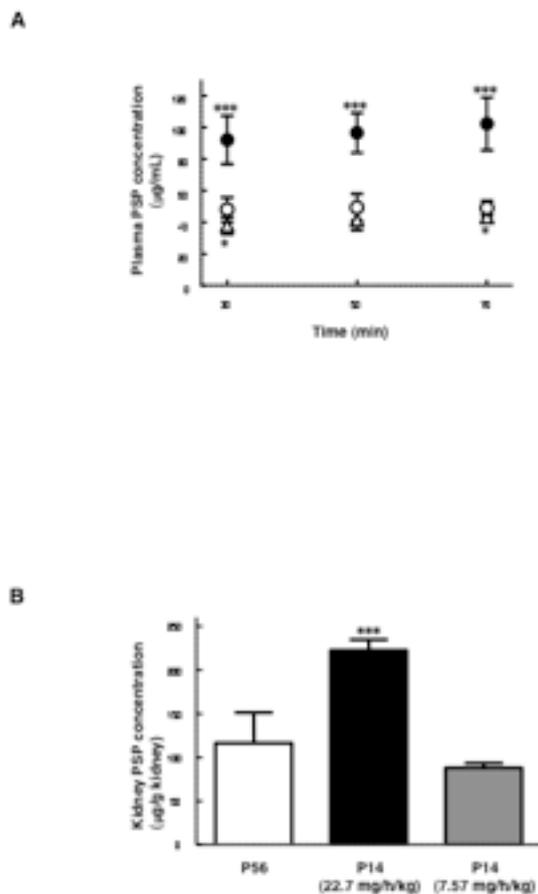


図3, 発達過程におけるアニオン性モデル薬物 PSP の血中濃度推移 (A) と腎蓄積 (B)

〔雑誌論文〕 (計5件)

- ①Motohashi H, Nakao Y, Masuda S, Katsura T, Kamba T, Ogawa O, Inui K. Precise comparison of protein localization among OCT, OAT, and MATE in human kidney. *J Pharm Sci.* 査読有り. Vol. 102. 2013. in press.
- ②Motohashi H, Inui K. Multidrug and toxin extrusion family SLC47: Physiological, pharmacokinetic and toxicokinetic importance of MATE1 and MATE2-K. *Mol Aspects Med.* 査読有り. Vol. 34. 2013. 661-668.
- ③Motohashi H, Inui K. Organic Cation Transporter OCTs (SLC22) and MATEs (SLC47) in the Human Kidney. *AAPS J.* 査読有り. Vol.15. 2013. 581-588.
- ④Nomura M, Motohashi H, Sekine H, Katsura T, Inui K. Developmental expression of renal organic anion transporters in rat kidney and its effect on renal secretion of phenolsulfonphthalein. *Am J Physiol Renal Physiol.* 査読有り. Vol. 302. 2012. F1640-1649.
- ⑤Gaowa A, Motohashi H, Katsura T, Inui K.

Effects of metabolic acidosis on expression levels of renal drug transporters. *Pharm Res.* 査読有り. Vol. 28. 2011. 13-18

〔学会発表〕 (計9件)

- ①北野あすか、バラシクロビル投与時における腎機能障害の発症と患者背景に関する解析、日本薬学会第133年会、2013年03月28日～2013年03月30日、パシフィコ横浜
- ②池野有美、カフェイン大量補助化学療法における体内動態シミュレーションと個別投与設計の可能性、日本薬学会第133年会、2013年03月28日～2013年03月30日、パシフィコ横浜
- ③酒井美和、文献調査にもとづいたゲフィチニブ耐性非小細胞肺癌における化学療法の比較、日本薬学会近畿支部総会・大会、2012年10月20日～2012年10月20日、武庫川女子大学
- ④岡本圭史、蛍光測定を利用した手指衛生評価法とパームチェック法との比較、日本薬学会近畿支部総会・大会、2012年10月20日～2012年10月20日、武庫川女子大学
- ⑤藤本敦子、精神疾患と自殺に関わる社会的要因に関する研究—都道府県別解析による精神疾患の現状把握—、日本薬学会近畿支部総会・大会、2012年10月20日～2012年10月20日、武庫川女子大学
- ⑥中川静子、メトロニダゾール軟膏基剤のin vitro 吸水試験方法に関する検討、日本薬学会近畿支部総会・大会、2012年10月20日～2012年10月20日、武庫川女子大学
- ⑦Nomura M, Developmental expression of renal organic anion transporters and its effect on the renal drug secretion、第26回日本薬物動態学会年会、2011年11月18日、広島国際会議場
- ⑧Gaowa A, Effect of Metabolic Acidosis on Urinary Drug Excretion, 4th Asia Pacific Regional Meeting of ISSX, 2011.4. 22-24, TAINAN, Taiwan
- ⑨阿栄高娃、アシドーシス時における腎薬物トランスポータの機能及び発現変動、日本薬剤学会第26年会、2011年5月29日～2011年5月31日、タワーホール船堀

〔図書〕 (計1件)

- ①本橋秀之、中外医学社、**Annual Review 腎臓 2013 Clinical nephrology** 尿細管・間質障害 副作用発現における腎薬物トランスポータの寄与、2013、7ページ

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

名称:

発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本橋 秀之 (Motohashi Hideyuki)
京都薬科大学・講師
研究者番号：30359822

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：