

複数臓器が関わる薬物動態のmicrophysiological systemを用いた予測と障害モデル動物を用いた解析

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-11-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 河西, 巧, KAWANISHI, Takumi メールアドレス: 所属: 金沢大学, 金沢大学, 金沢大学
URL	http://hdl.handle.net/2297/00068055

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



学 位 論 文 概 要

学位論文題名(Title of Dissertation)

複数臓器が関わる薬物動態の *microphysiological system* を用いた予測と障害モデル動物を用いた解析

専攻(Division) : 創薬科学専攻 研究室(Laboratory) : 分子薬物治療学研究室

氏名(Name) : 河西 巧 主任指導教員氏名(Primary supervisor name) : 加藤 将夫

学位論文概要(Dissertation Summary)

薬物動態や毒性発現は単一の臓器・細胞種のみではなく、複数の臓器・細胞種の相互作用による制御を受けると考えられる。しかし、その実態はほとんど明らかとされていない。薬物動態の臓器間相互作用の観測とその分子機序の解明により、予測精度の高い薬物動態評価が期待される。本研究では臓器間相互作用の観測と解明を目的に、胆汁うっ滞モデルマウスおよび腸肝搭載 *microphysiological system* (MPS) を用いた解析を行なった。胆汁うっ滞モデルマウスを用いた検討では、雄性 ICR マウスの胆管を手術糸で結紮し、2 週間飼育することで胆管結紮 (BDL) マウスを作製した。対照群(sham)と BDL の小腸において種々の薬物の消化管膜透過を調べた結果、sham と比較し BDL において *imatinib* の消化管膜透過が低いことを見出した。さらに、*imatinib* の経口投与試験から、消化管膜透過性の低下が血中濃度の低下を伴うことを明らかとした。この機序を探索するため、小腸に発現する薬物動態関連因子の転写産物の発現量を比較したところ、sham と比較し BDL において薬物排出膜輸送体 *bcrp* タンパク質発現量が高値を示した。また、種々の *bcrp* 転写制御因子標的遺伝子を検討した結果、*cypla1* の mRNA 発現量が BDL マウス小腸で高値を示したことから、*bcrp* の発現上昇には AhR の活性化が一部関与することが示唆された。以上より、胆汁うっ滞では、AhR の活性化を介して消化管 *bcrp* の発現が増加し、*imatinib* など BCRP 基質の薬物吸収が低下することが示唆された。一方、BDL マウスにおける *imatinib* の腎臓集積を調べた結果、sham と比較し 16 倍高値を示した。BDL マウス腎臓スライスからの *imatinib* の排出速度は、sham と比較し顕著に低下した。この分子機序を調べるため、腎臓膜画分の網羅的プロテオミクス解析を行った。その結果、sham と比較し BDL 腎臓において薬物排出膜輸送体 *Mrp6* のタンパク質発現量が顕著に低かった。さらに、*Mrp6* 発現細胞膜小胞を用いた取り込み試験により、*imatinib* が *Mrp6* の基質となることが裏づけられた。*Mrp6* 阻害剤 *benzbromarone* を用いることにより、*Mrp6* が *imatinib* の腎臓への集積に関与することが示唆された。以上より、胆汁うっ滞時には、腎臓における *mrp6* の発現低下により *imatinib* の腎分布が増大することが示唆された。以上の小腸、腎臓での変化は、薬物消失臓器である肝の機能低下を補うフィードバックと考えられる。このような臓器間相互作用をヒトで解明する場合、適用できる実験系の種類には大きな制限がある。一方で近年開発が進む MPS はヒトでの臓器間相互作用を解明する唯一の *in vitro* 実験系である。そこでヒト由来小腸および肝臓由来細胞を搭載した MPS を用い、小腸と肝の相互作用を解析した。ヒト消化管 Caco-2 細胞とヒト肝がん HepaRG 細胞との共培養により、*triazolam* 水酸化体のグルクロン酸抱合活性が HepaRG 細胞単独培養に比べ顕著に増加した。さらに、MPS における *triazolam* の親化合物および代謝物の数理モデル解析を行い、*triazolam* 及びその代謝物の臨床血中濃度推移の予測手法を確立した。以上から、病態モデル動物および複数のヒト細胞を搭載した MPS を利用することで、薬物動態における臓器間相互作用の一部を定量的に評価できることが示された。