

腸肝臓器間相互作用による薬物動態変動の観測と分子メカニズムの解明

金沢大学医薬保健研究域薬学系

荒川 大

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ことが想定される。このような臓器間相互作用は、臓器障害患者などで生じ、健常人とは異なる薬物動態特性を示すと考えられるが、その実態はほとんど明らかとなっていない。我々は消化管と肝臓の臓器間相互作用の観測とその分子メカニズムの解明を目指し、胆汁うっ滞モデル動物や生体模倣デバイス *microphysiological system (MPS)* を用いた解析を行った。

肝障害時では、肝臓の機能低下を補うため消化管における薬物吸収の変化が生じると考えられる。そこで胆管結紮による胆汁うっ滞モデルマウスにおける薬物吸収への影響を調べた。その結果、健常時と比較し、胆汁うっ滞時に分子標的薬イマチニブの経口吸収が低下することを見いだした。さらにその吸収変化は、薬物排出トランスポーター **BCRP** の小腸上皮細胞膜における発現量の上昇と対応することを明らかとした。また **BCRP** の発現上昇メカニズムとして、胆汁うっ滞時の血漿成分によるアリアル炭化水素受容体 (**AhR**) の活性化が示唆された。これらの検討により、胆汁うっ滞時において薬物の消化管吸収が抑制される臓器間相互作用を提示した。

また、臓器間相互作用の解明においては、動物モデルを用いた解析が有効であるが、様々な臓器が複雑に絡み合うため、基盤となるメカニズムの探索は難しい。また、用いる動物モデルのヒトとの相同性や薬物動態制御タンパク質の種差も問題となる。そのため、臓器間相互作用の解明には既存の動物モデルとともに、ヒト細胞を搭載した **MPS** を複合的に用いて解析していくことが必要と考えられた。そこで、消化管 (**Caco-2** 細胞) 及び肝臓 (**HepaRG** 細胞) を用いた **MPS** において、第 I 相および第 II 相代謝反応を受けるトリアゾラムの定量的動態評価を行った。その結果、共培養によりトリアゾラムのグルクロン酸抱合体生成量が著しく上昇する共培養効果を見出し、またトリアゾラム及びその代謝物の臨床血中濃度推移のスケールアップ手法の開発に成功し、異物排泄に及ぼす腸肝臓器間相互作用を提示した。

一方、臓器間相互作用を観測および解明するためには、薬物動態の経時的評価が必要となる。そこで、生体化合物を化学修飾することにより生体機能のモニタリング方法の構築を行なった。これまでに有機合成系および物理化学系の研究者と異分野融合研究を行い、非代謝性ジペプチドのフッ素誘導体を用いた **MRI** プローブや尿酸トランスポーターの *in vivo* プローブの開発に成功した。

以上、腸肝の薬物動態における臓器間相互作用の観測とメカニズム解明を行った。今後、本成果を基盤として臓器間相互作用を含めた薬物動態の予測評価モデル構築が期待される。

荒川 大 (あらかわ ひろし)

学歴

2007年3月 東京理科大学薬学部 卒業

2009年3月 東京理科大学大学院薬学研究科博士前期課程 修了

2013年3月 金沢大学大学院自然科学研究科生命科学専攻博士後期課程 (玉井郁巳教授) 修了

2013年3月 博士 (薬学) 取得

職歴

2013年4月 高崎健康福祉大学 薬学部 助教

2016年2月 金沢大学 医薬保健研究域薬学系 創薬科学分野 助教 (リサーチプロフェッサー)

2018年4月 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究員 (兼任)

2021年2月 金沢大学 医薬保健研究域薬学系 臨床薬学研究室 准教授

受賞歴

2017年9月 モーリーン&マイク・マンズフィールド財団 PhRMA 研究者プログラム

2017 スカラール