

# 輸送体を基盤とした薬物・生理的物質の動態と作用に関する研究

金沢大学医薬保健研究域薬学系教授

玉井 郁巳



トランスポーター(輸送体)は、駆動力の相違からSLC型とABC型に分類され、500種以上の分子が化合物の細胞膜透過に働く。多々の輸送体分子は選択的な薬物・生理的物質調節を通じて生理的役割を有し、一部の分子は薬物など多様な生体異物も幅広く認識することで薬物動態に関わる。

しかし、このような理解が進んだのは2000年以降であり、本研究ではここに至る輸送体の生理的・薬物動態的意義を明確にするため、多くの輸送体を対象に検討を進めてきた。その一部を紹介する。

薬物動態上重要な肝動態は、血中から肝細胞内への取り込み、細胞内薬物代謝および輸送体を介した胆汁中排泄過程を含み、全過程の評価が必要だが、胆汁中排泄評価手法は不十分であった。既存のサンドイッチ培養細胞(SCH)法では培養系への薬物の蓄積量から胆汁中移行性を評価するが、胆管腔が閉鎖系となるため胆汁中排泄物を採取できないことや、操作が煩雑などの課題がある(図1-1)。

培養フィルタ上に塗布し、胆管腔を培養フィルタ上に性から算出した胆汁中排泄クリ

間に形成されるように着目し、汎用される経細胞輸送測定により胆汁中排泄を評価する手法 icHep (Induced open-form bile Canaliculus Hepatocytes) を樹立した(図1-2)。具体的には、胆管腔形成に必要な肝細胞接着因子として見出したcaudinsを合成、

誘導できた。icHepは輸送体発現を維持し、両膜の輸送体を介した胆汁中排泄を評価できる簡便な方法となる。icHepでの経細胞輸送

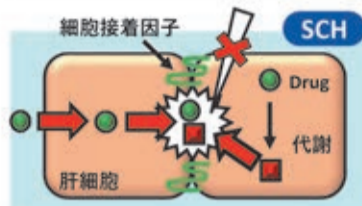
フランス(CLBile)は胆汁中排泄を含む簡便な薬物および代謝物の invitro 肝動態解析手法として有用である。

一方、SGLT2阻害薬が共通して示すSUA低下作用は、薬効により増大した尿糖が腎尿酸輸送体への作用を介して尿酸の尿中排泄を促進することで説明される。本現象は、糖尿病悪化がSUA低下と関連するという臨床データとも一致することで裏付けられる。

また、尿酸動態に糖が影響するという生理的物質間の相互作用は、SUA変動に伴う他の物質動態異常を通じた生理現象変動を示唆する。尿酸は多様な疾患と関連するため、新たに尿酸結合蛋白質が尿酸作用を媒介するという仮説を考えたところ、CD38を尿酸の作用標的として見出した(図2-2)。CD38は主たるNAD分解酵素であるが(図2-3)、可溶性尿酸はCD38活性を抑制し、尿酸結晶はCD38発現を増大させ、尿酸の存在形態によって相反する作用を示す結果を得た(図2-4)。NADは炎症反応を調節するため、尿酸輸送体はSUAを制御することでCD38を通じて炎症反応を調節する可能性が示された(図2-5)。

研究成果の一部として、invitro胆汁中排泄評価法ならびに尿酸輸送体を介したSUA変動と尿酸作用を説明するCD38仮説を記載した。輸送体は物質の動態制御を通じて薬効・毒性・生理作用・病態に深く関わり、その理解を深めることは生理現象の理解の促進と創薬・医療への貢献が期待できる。

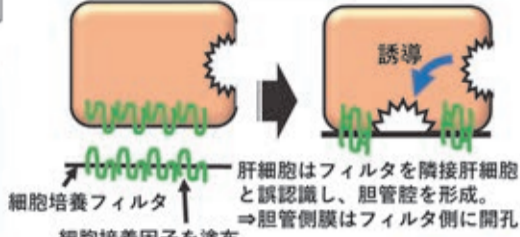
1-1: 既存のサンドイッチ培養肝細胞(SCH)と閉鎖型胆管腔



蓄積量測定で排泄量評価 (SCH培養時の胆管腔赤色) ⇒閉鎖系を形成

胆管腔は細胞接着部位に閉鎖系で形成  
胆管腔内排泄物の直接測定不可  
低胆汁中排泄薬物の定量化困難  
管腔内蓄積薬物による細胞毒性  
操作が煩雑

1-2: icHepの概念と開放型胆管腔

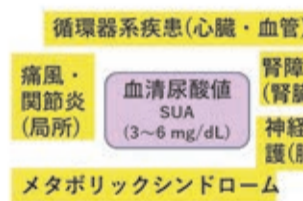


透過量測定で排泄量評価 (icHepの胆管腔(赤色)) ⇒下(フィルタ)側に開孔

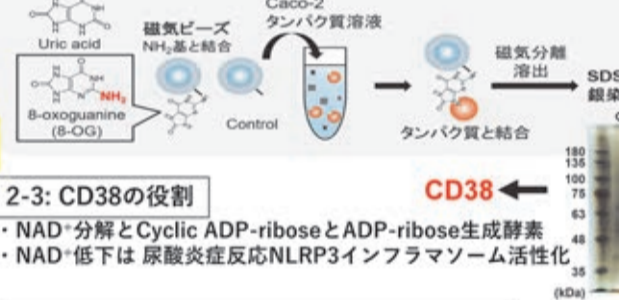
肝細胞はフィルタを隣接肝細胞と誤認識し、胆管腔を形成。⇒胆管側膜はフィルタ側に開孔  
細胞培養フィルタ  
細胞接着因子を塗布  
開放した胆管腔  
胆汁側の試料採取

図1

2-1: 高尿酸と相関する病態



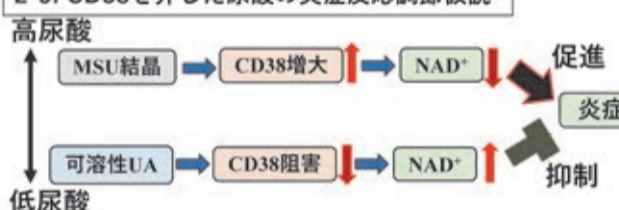
2-2: 尿酸作用を媒介する尿酸結合タンパク質CD38の発見



2-3: CD38の役割

・NAD<sup>+</sup>分解とCyclic ADP-riboseとADP-ribose生成酵素  
・NAD<sup>+</sup>低下は尿酸炎症反応NLRP3インフラマソーム活性化

2-5: CD38を介した尿酸の炎症反応調節仮説



2-4: CD38への尿酸作用

・可溶性尿酸(UA): CD38酵素活性を阻害 ⇒ NAD<sup>+</sup>維持 ⇒ 炎症抑制  
・尿酸結晶(MSU): 炎症細胞においてCD38発現量を上昇 ⇒ NAD<sup>+</sup>分解促進 ⇒ 炎症促進

研究結果の一部として、invitro胆汁中排泄評価法ならびに尿酸輸送体を介したSUA変動と尿酸作用を説明するCD38仮説を記載した。輸送体は物質の動態制御を通じて薬効・毒性・生理作用・病態に深く関わり、その理解を深めることは生理現象の理解の促進と創薬・医療への貢献が期待できる。

超簡単!!

## 研究倫理審査と申請

第2版

～適正な臨床・疫学研究の推進に向けて～

著者 飯嶋久志、氏原淳、内田直樹、神里彩子、佐藤愛美



A5判/209頁 定価 2,750円(本体2,500円+税)

医学系研究を行うために理解したい倫理審査の基礎知識や関係法令、倫理審査側(倫理審査委員会)と申請側(研究者)それぞれの留意事項や書類作成手順、インフォームド・コンセント、個人情報の取り扱いなどについてわかりやすくまとめています。

- 令和5年3月改正の「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に対応して改訂
- 特に重要な「研究計画書」は書き方や留意点がわかる記載例を収載
- 「審査のポイント」では審査の際にどのような点がチェックされるのかわかる

【目次】

- 第1章 臨床・疫学研究のススメ
- 第2章 倫理審査が必要なわけ
- 第3章 倫理審査委員会と事務局体制
- 第4章 審査申請書類の作成
- 第5章 審査の実際
- 第6章 臨床・疫学研究に関する法令など
- 第7章 適切なインフォームド・コンセントとは
- 第8章 個人情報の取扱いに関する基礎知識



書籍の詳細・ご注文はURLまたはQRコードからオンラインショップ ⇒ <https://yakuji-shop.jp/>