

# 論文内容要旨

ビッグアライド系糖尿病治療薬の薬効・毒性支配要因としての  
トランスポーター介在性輸送の解析

主指導教員：高野 幹久教授  
(基礎生命科学部門 医療薬剤学)

副指導教員：松尾 裕彰教授  
(応用生命科学部門 病態解析治療学)

副指導教員：湯元 良子助教  
(基礎生命科学部門 医療薬剤学)

十亀 祥久

(医歯薬学総合研究科 薬学専攻)

序

ビグアナイド薬の重篤な副作用として乳酸アシドーシスが知られている。フェンホルミンはこの副作用が頻発したことにより、1970年代にほとんどの市場から撤退した。しかし、類薬のメトホルミンは副作用の発現頻度が低く、欧米では糖尿病治療薬の第一選択薬として使用されている。ビグアナイド薬におけるこの副作用の発現頻度の違いに関する詳細については未だ明らかではない。

一方、メトホルミンは有機カチオントランスポーター1 (organic cation transporter1: OCT1) を介して薬効および毒性標的組織である肝臓に取り込まれ、腎臓に発現する OCT2 を介して尿中へ排泄されることが報告されている。そこで本研究では、カチオン性薬物の体内動態を制御する OCT1 および OCT2 に着目し、ビグアナイド薬の肝臓および腎臓への取り込み動態特性について比較検討した。

## I. ラットにおける肝臓への取り込みに関する検討

ビグアナイド薬の薬効および毒性標的組織である肝臓への取り込みを検討するため、 $^{14}\text{C}$ -メトホルミンおよび  $^{14}\text{C}$ -フェンホルミンをラットに投与した。両剤ともに血漿中濃度に比べて肝臓中濃度が高値を示し、フェンホルミンはメトホルミンに比べて肝移行性が約 15 倍高かった。また、ラット凍結肝細胞を用いた検討では、両剤とも濃度依存的な取り込みが認められ、トランスポーターの関与が示唆された。取り込み活性 ( $V_{\max}/K_m$ ) はフェンホルミンがメトホルミンに比べて約 22 倍高い値を示し、*in vitro* 肝細胞への取り込み活性は *in vivo* の肝臓への移行性を反映することが推察された。これらの結果から、ビグアナイド薬はトランスポーターを介して肝臓内に取り込まれ、高い移行性を示すことが明らかになった。

## II. ヒト肝細胞および hOCT1 発現系を用いた評価

ヒト肝臓への取り込みを調べるため、ヒト凍結肝細胞を用いて検討した。フェンホルミンはメトホルミンに比べて約 43 倍高い取り込み活性を示し、トランスポーターを介して輸送されることが示唆された。ヒト肝細胞における取り込みは、膜電位を抑制すると低下した。さらに OCT の代表的基質であるテトラエチルアンモニウム (TEA) を添加すると、取り込みが濃度依存的に阻害され、肝細胞への取り込みはヒト肝臓に特異的に発現している hOCT1 によるものと推察された。そこで hOCT1 を発現させた卵母細胞を用いた検討を行ったところ、各ビグアナイドの  $K_m$  値は肝細胞の値と一致し、取り込み活性はフェンホルミンがメトホルミンに比べて約 34 倍高い値であった。以上、フェンホルミンの肝取り込みは、hOCT1 を介したものであり、取り込み活性はメトホルミンよりも高いことが示された。一方、hOCT1 は遺伝子の変異によってメトホルミンの輸送活性を低下させることが報告されており、このような変異を有する患者においては肝臓への取り込みが

低下することにより薬効が減弱する。従って、メトホルミンよりも hOCT1 に対する親和性が高く、輸送活性が高いフェンホルミンにおいても同様に薬効の減弱が生じると推察される。薬効の減弱は毒性発現の低下にもつながることから、hOCT1 はビグアナイド薬の薬効発現に関与する要因の 1 つではあるが、毒性発現頻度を高める可能性は低いと考えられた。

### III. 腎臓に発現する hOCT2 に関する検討

ビグアナイド薬の主たる消失経路である腎排泄に関与する hOCT2 について調べるため、hOCT2 を発現させた卵母細胞を用いて検討した。両剤とも OCT の代表的基質である TEA によって取り込みが阻害された。また濃度依存的な取り込みが認められたことから、ビグアナイド薬が hOCT2 の良好な基質として作用することが示された。K<sub>m</sub> 値はフェンホルミンがメトホルミンの約 1/6 程度であり、取り込み活性はフェンホルミンが約 3 倍高い値を示した。これらの結果から、フェンホルミンは hOCT2 を介して腎排泄されていることが示唆された。hOCT2 は遺伝子変異によりメトホルミンの輸送活性が低下することが報告されており、このような変異を有する患者においては、腎排泄量が低下し血中および肝臓中濃度が上昇することが推察される。肝臓中濃度の上昇は乳酸アシドーシス発現のリスクを高める可能性があり、hOCT2 はビグアナイド薬の毒性発現に影響を及ぼす要因の 1 つと考えられた。hOCT2 の輸送活性が低下した変異を有する患者が、フェンホルミンの代謝酵素 (CYP2D6) の poor metabolizer であった場合、フェンホルミンの体内動態はさらに大きく変動し、毒性発現の危険性が増すことが考えられる。

以上、これらの知見は、ビグアナイド薬の重篤な副作用である乳酸アシドーシスの発現頻度を規定する要因を明らかにする上で重要な基礎的知見と考える。

以上