

第 8 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)	氏名	十 亀 祥 久
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1・2 項該当		
論 文 題 目 ビグアナ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			
論文審査担当者 主 査 教 授 太 田 茂 印 審査委員 教 授 仲 田 義 啓 審査委員 准 教 授 永 井 純 也			
〔論文審査の要旨〕 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。 先ず、ビグアナイド薬の肝臓への取り込みを検討するため、 ¹⁴ C-メトホルミンおよび ¹⁴ C-フェンホルミンをラットに経口投与した。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 (CL _{int}) 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、 <i>in vitro</i> 肝細胞への取り込み活性は <i>in vivo</i> 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となった。

次に、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 倍高い値を示した。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いる。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の減弱が認められる。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つながることから、hOCT1 がビグアナイド薬の毒性発現頻度を高める可能性は低いと考えられた。

さらに、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ヒトの OCT2 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。その結果、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_m 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 は遺伝子の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。また、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た。なお、メトホルミンは生体内で代謝を受けない。

以上の結果から、本論文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、重要な基礎的知見を与えるものと考えられる。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (薬学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。