

柑橘系飲料および健康食品による有機アニオントランスポーターOATP2B1を介した薬物 - 飲食物間相互作用

佐藤, 宏樹

<https://doi.org/10.15017/1654984>

出版情報：九州大学, 2015, 博士（創薬科学）, 論文博士
バージョン：
権利関係：全文ファイル公表済

(様式 9 - 3)

氏 名	佐藤 宏樹		
論 文 名	柑橘系飲料および健康食品による有機アニオントランスポーター OATP2B1 を介した薬物-飲食物間相互作用		
論文調査委員	主 査	九州大学大学院薬学府	教授 大戸 茂弘
	副 査	九州大学大学院薬学府	教授 家入 一郎
	副 査	九州大学大学院薬学府	准教授 小柳 悟
	副 査	東京大学大学院薬学系研究科	教授 澤田 康文

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

論文提出者佐藤宏樹氏は「柑橘系飲料および健康食品による有機アニオントランスポーター OATP2B1 を介した薬物-飲食物間相互作用」を論文題目とし、以下の研究を行った。

薬物体内動態の変化は、薬理作用の減弱・増強や副作用の発現・増悪などに繋がる可能性があり、これに影響を及ぼしうる諸因子を把握しておくことは、医薬品適正使用において非常に重要である。近年、飲料や健康食品・サプリメントなどの飲食物が薬物体内動態に影響を及ぼすことが明らかとなり、薬物-飲食物間相互作用として臨床上也問題とされている。本研究では、小腸上皮細胞の管腔側膜に発現する organic anion transporting polypeptide (OATP) 2B1 に着目し、OATP2B1 を介した薬物-飲食物間相互作用の可能性とそのメカニズムを明らかにすることが目的とされた。

本論文は四章から構成されており、第一章では OATP2B1 の機能を評価する *in vitro* 実験系を構築し、第二章で柑橘系飲料、第三章で健康食品の減量である植物エキスによる OATP2B1 阻害の可能性とそのメカニズムを明らかにするとともに、第四章で植物フラボノイドによる OATP2B1 の阻害に関する構造活性相関が明らかにされている。

第一章 OATP2B1 の輸送機能評価系の構築

常法に従い、ヒト OATP2B1 cDNA をヒト胎児腎由来 HEK293 細胞に導入した安定発現株 HEK/OATP-B 細胞およびベクターのみを導入した HEK/Mock 細胞が構築され (なお、構築時点で OATP2B1 は OATP-B と称されており、構築した細胞は HEK/OATP-B 細胞と名付けられた)。OATP2B1 を介した取り込みは、基質の HEK/OATP-B 細胞での取り込みから HEK/Mock 細胞での取り込みを差し引くことで評価された。その結果、構築した HEK/OATP-B 細胞は、OATP2B1 の典型的基質 estrone-3-sulfate を濃度依存的に取り込んだ。本研究で構築した HEK/OATP-B 細胞による estrone-3-sulfate の取り込みの親和定数 K_t 値は既報と同程度であり、OATP2B1 の機能の評価が可能な *in vitro* 実験系が構築された。

また、各種アニオン性薬物の放射標識体を用いて新規基質が探索され、OATP2B1 の基質として glibenclamide (K_t : 6.26 μ M) が初めて同定された。

第二章 柑橘系飲料が OATP2B1 の輸送機能に及ぼす影響

構築した OATP2B1 の輸送機能評価系を用い、柑橘系飲料およびそれらに含有される成分が及ぼす影響が検討された。なお、柑橘系飲料の検討は pH 7.4 の条件下で実施された。また、阻害様式、細胞外 pH の影響、プレインキュベーションの影響が検討された。グレープフルーツジュースおよびオレンジジュースは、OATP2B1 を介した estrone-3-sulfate、glibenclamide の取り込みを濃度依存的に阻害した。また、naringin をはじめとするグレープフルーツジュースおよびオレンジジュースに含まれるフラボノイドにより濃度依存的に阻害された。グレープフルーツジュースおよび

naringin による阻害は競合的であり、さらにグレープフルーツジュースによる阻害は可逆的であった。なお、細胞外 pH の影響は認められなかった。

グレープフルーツまたはオレンジジュースの摂取により抗ヒスタミン薬 fexofenadine やレニン阻害薬 aliskiren の血中濃度が顕著に低下することが報告されており、これらは OATP2B1 の基質であることから、本相互作用の一部に OATP2B1 が関与している可能性が推測され、臨床的にも重要な知見である。

第三章 植物エキスが OATP2B1 の輸送機能に及ぼす影響

構築した OATP2B1 の輸送機能評価系を用い、健康食品原料の植物エキスおよびそれらに含有される成分が及ぼす影響が検討された。また、阻害様式、プレインキュベーションの影響が検討された。イチヨウ葉エキスおよび緑茶エキスは、OATP2B1 を介した E1S の取り込みを濃度依存的に強く阻害した。イチヨウ葉エキスによる阻害は競合的、可逆的であり、イチヨウ葉エキスに含まれるフラボノイド、緑茶エキスに含まれるカテキンによる阻害が認められた。また、ヒトにおける通常摂取量から想定される消化管内濃度において、バナバ葉、ブドウ種子、イチヨウ葉、ビルベリー、エキナケア、緑茶、大豆の各エキスによる阻害が認められた。

イチヨウ葉エキスは加齢による記憶障害に効果があるとされ、特に欧州ではよく用いられており、緑茶エキスには体重低下作用があり、本邦では茶カテキンが脂肪の消費をやすくするとして特定保健用食品として販売されている。したがって、これらを原料とする健康食品と医薬品が併用される可能性は十分に考えられ、OATP2B1 の基質となる薬物と併用した場合には、薬物の血中濃度が低下する可能性が推測され、臨床的にも重要な知見である。

第四章 植物フラボノイドが OATP2B1 の輸送機能に及ぼす影響

構築した OATP2B1 の輸送機能評価系を用い、22 種のフラボノイドが及ぼす影響を検討した。各フラボノイドの 50% 阻害濃度 (IC₅₀) を指標に、脂溶性 (clogP)、平面構造、置換基 (水酸基、メチル基、配糖体) の変化による影響が検討された。また、IC₅₀ の逆対数 (pIC₅₀) を従属変数、clogP、平面構造、置換基を独立変数とし、減少法によるダミー変数を用いた重回帰分析が行われた。OATP2B1 を介した estrone-3-sulfate の取り込みに対する IC₅₀ は、cynaroside の 1.45 μM から flavone の 308 μM まで幅広い値を示した。アグリコンでは pIC₅₀ と clogP に有意な相関関係を認めしたが、配糖体では相関を認めなかった。同位置に同一の置換基を有するフラボン類とフラバノン類の間で、IC₅₀ はほぼ同等であった。フラボノイドの 3、3'、4' 位への水酸基付加により IC₅₀ は低下 (阻害効果は増強) し、3'、4' 位の水酸基のメチル化により IC₅₀ は上昇 (阻害効果は減弱) した。7 位の水酸基へのグルコース付加により IC₅₀ は顕著に低下 (阻害効果は増強) した。重回帰分析により上記を支持する結果が得られた。

フラボノイドは、様々な野菜や果物、植物性由来の健康食品に多く存在している。近年、健康食品を摂取する人が増えており、フラボノイドを過剰摂取することで、OATP2B1 の基質薬物の動態が変化する可能性が推測され、臨床的にも重要な知見である。

以上、本研究では柑橘系ジュース、イチヨウ葉エキス、緑茶エキスが OATP2B1 の機能を顕著に阻害することが明らかにされた。これら飲料や健康食品と OATP2B1 の基質薬物とを併用した場合、薬物の血中濃度が低下すると推測され、薬物治療の失敗につながる可能性を示唆するものであり、臨床的に重要な知見を提供していることから、非常に意義のある研究である。

以上のことから、学位論文調査委員会で評価した結果、博士 (創薬科学) の学位を与えるに相応しいと判断した。