

京都大学	博士（薬学）	氏名	遠山 佳奈
論文題目	メトホルミンの薬物動態学的特性に基づく副作用発現機構に関する研究		
<p>（論文内容の要旨）</p> <p>メトホルミンはビグアナイド系薬剤に分類され、2型糖尿病治療薬として汎用される。有効性に関する知見の集積に伴いメトホルミンの需要は年々高まっており、本邦では近年、最大用量が従来の3倍まで使用可能である製剤が認可された。一方、致死的な副作用である乳酸アシドーシスは、メトホルミンの使用に対する大きな障壁となっている。メトホルミンは主として肝臓における糖新生抑制により血糖降下作用を示し、腎臓より速やかに排泄される。従って、腎機能低下はメトホルミンの腎排泄遅延に伴い血中濃度を上昇させるため、副作用発現との関連性が示唆されてきた。しかしながら、腎機能正常症例における乳酸アシドーシスの症例報告も見受けられ、副作用発現に寄与する因子のさらなる解明が望まれる。メトホルミンは水溶性が高い薬物であり、細胞膜輸送過程にはトランスポータを必要とする。肝臓、腎臓の管腔側膜には<math>H^+</math>/有機カチオンアンチポータMATEが発現し、メトホルミンの体内動態および薬力学的作用を制御している可能性が考えられる。そこで著者は、MATEの機能に着目し遺伝子多型がメトホルミン体内動態に与える影響を明らかにするとともに、メトホルミンの動態特性に基づく乳酸アシドーシス発現機構の解明を試み、以下の新知見を得た。</p> <p><b>I. MATE遺伝子多型によるメトホルミン体内動態への影響</b></p> <p>MATEタンパク質発現量の異なる野生型、ヘテロ型、ホモ型Mate1ノックアウトマウスを用い、メトホルミン静脈内投与後の体内動態を評価した。ホモ型マウスでは野生型マウスに比してメトホルミンの腎クリアランスは低下し、血中濃度の上昇が認められた。一方、ヘテロ型マウスの腎近位尿細管刷子縁膜におけるMate1発現量は野生型より低下していたにもかかわらず、メトホルミンの腎排泄能は維持されていることが判明した。さらに、メトホルミン服用中の患者48名のMATE遺伝子多型解析ならびに動態評価を行うことにより、マウスにより得られた結果の妥当性について検証した。7名の患者においてMATEの機能低下を伴う遺伝子多型が認められ、いずれもヘテロ型であった。メトホルミンの血中濃度ならびに見かけのクリアランスはMATEヘテロ型遺伝子多型の有無に依存せず、マウスを用いた検討結果との整合性が確認された。以上の結果より、MATEのヘテロ型変異はメトホルミンの体内動態に影響を与えないこと、MATEのホモ型機能欠失変異はメトホルミンの腎挙動を変化させメトホルミンの体内貯留の増大に寄与することが明らかとなった。</p>			

## II. メトホルミン誘発性乳酸アシドーシスの発現に対するMATEの役割

肝臓はメトホルミンの作用臓器であり、メトホルミンの肝蓄積は乳酸アシドーシスを惹起する危険性を高めることが予想される。そこで、**Mate1**ノックアウトマウスにメトホルミン含有溶液を自由飲水させ長期的な副作用評価を行った。ホモ型マウスでは、メトホルミン投与後7日目より血中乳酸値の上昇、重炭酸イオン濃度ならびにpHの低下を認めた。一方、ヘテロ型マウスの血中乳酸値は野生型マウスと有意な差を示さず、ヒトにおいても同様の結果を得た。さらに、メトホルミン単回投与後における組織内蓄積量について評価したところ、ホモ型マウスの野生型マウスに対するメトホルミン肝組織中濃度の上昇は血中濃度上昇に比して顕著に高いことが判明した。また、生化学的検査値の結果からホモ型マウスにおける乳酸アシドーシスの発症が確認された。従って、腎臓および肝臓におけるMATEの欠損によりメトホルミンの肝蓄積量が相乗的に上昇し、乳酸アシドーシスを招来することが示唆された。以上の検討より、MATEはメトホルミン誘発性乳酸アシドーシスの発現に対し保護的な役割を果たしていることが示された。

以上、著者はMATEの機能欠損がメトホルミンの腎排泄低下に加え肝蓄積量の顕著な増大をもたらす乳酸アシドーシスを惹起することを見出した。さらに、ヘテロ型変異によるMATEの発現低下はメトホルミンの体内動態ならびに副作用の個体間変動に寄与しないことが明らかとなった。本研究成果は、メトホルミンの体内動態におけるMATEの重要性を示すとともに、乳酸アシドーシスの危険因子を予測するうえで有用な基礎的情報を提供するものと考えられる。

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

メトホルミンはビグアナイド系薬剤に分類され、2型糖尿病治療薬として汎用される。有効性に関する知見の集積に伴いメトホルミンの需要は年々高まっており、本邦では近年、最大用量が従来の3倍まで使用可能である製剤が認可された。一方、致命的な副作用である乳酸アシドーシスは、メトホルミンの使用に対する大きな障壁となっている。メトホルミンは主として肝臓における糖新生抑制により血糖降下作用を示し、腎臓より速やかに排泄される。従って、腎機能低下はメトホルミンの腎排泄遅延に伴い血中濃度を上昇させるため、副作用発現との関連性が示唆されてきた。しかしながら、腎機能正常症例における乳酸アシドーシスの症例報告も見受けられ、副作用発現に寄与する因子のさらなる解明が望まれる。メトホルミンは水溶性が高い薬物であり、細胞膜輸送過程にはトランスポータを必要とする。肝臓、腎臓の管腔側膜には $H^+$ /有機カチオンアンチポータMATEが発現し、メトホルミンの体内動態および薬力学的作用を制御している可能性が考えられる。そこで著者は、MATEの機能に着目し遺伝子多型がメトホルミン体内動態に与える影響を明らかにするとともに、メトホルミンの動態特性に基づく乳酸アシドーシス発現機構の解明を試み、以下の新知見を得た。

#### I. MATE遺伝子多型によるメトホルミン体内動態への影響

MATEタンパク質発現量の異なる野生型、ヘテロ型、ホモ型Mate1ノックアウトマウスを用い、メトホルミン静脈内投与後の体内動態を評価した。ホモ型マウスでは野生型マウスに比してメトホルミンの腎クリアランスは低下し、血中濃度の上昇が認められた。一方、ヘテロ型マウスの腎近位尿細管刷子縁膜におけるMate1発現量は野生型より低下していたにもかかわらず、メトホルミンの腎排泄能は維持されていることが判明した。さらに、メトホルミン服用中の患者48名のMATE遺伝子多型解析ならびに動態評価を行うことにより、マウスにより得られた結果の妥当性について検証した。7名の患者においてMATEの機能低下を伴う遺伝子多型が認められ、いずれもヘテロ型であった。メトホルミンの血中濃度ならびに見かけのクリアランスはMATEヘテロ型遺伝子多型の有無に依存せず、マウスを用いた検討結果との整合性が確認された。以上の結果より、MATEのヘテロ型変異はメトホルミンの体内動態に影響を与えないこと、MATEのホモ型機能欠失変異はメトホルミンの腎挙動を変化させメトホルミンの体内貯留の増大に寄与することが明らかとなった。

#### II. メトホルミン誘発性乳酸アシドーシスの発現に対するMATEの役割

肝臓はメトホルミンの作用臓器であり、メトホルミンの肝蓄積は乳酸アシドーシスを惹起する危険性を高めることが予想される。そこで、Mate1ノックアウトマウス

スにメトホルミン含有溶液を自由飲水させ長期的な副作用評価を行った。ホモ型マウスでは、メトホルミン投与後7日目より血中乳酸値の上昇、重炭酸イオン濃度ならびにpHの低下を認めた。一方、ヘテロ型マウスの血中乳酸値は野生型マウスと有意な差を示さず、ヒトにおいても同様の結果を得た。さらに、メトホルミン単回投与後における組織内蓄積量について評価したところ、ホモ型マウスの野生型マウスに対するメトホルミン肝組織中濃度の上昇は血中濃度上昇に比して顕著に高いことが判明した。また、生化学的検査値の結果からホモ型マウスにおける乳酸アシドーシスの発症が確認された。従って、腎臓および肝臓におけるMATEの欠損によりメトホルミンの肝蓄積量が相乗的に上昇し、乳酸アシドーシスを招来することが示唆された。以上の検討より、MATEはメトホルミン誘発性乳酸アシドーシスの発現に対し保護的な役割を果たしていることが示された。

以上、著者はMATEの機能欠損がメトホルミンの腎排泄低下に加え肝蓄積量の顕著な増大をもたらす乳酸アシドーシスを惹起することを見出した。さらに、ヘテロ型変異によるMATEの発現低下はメトホルミンの体内動態ならびに副作用の個体間変動に寄与しないことが明らかとなった。本研究成果は、メトホルミンの体内動態におけるMATEの重要性を示すとともに、乳酸アシドーシスの危険因子を予測するうえで有用な基礎的情報を提供するものと考えられる。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成24年2月21日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降