

京都大学	博士（薬学）	氏名	阿栄 高娃
論文題目	アシドーシス時における薬物腎排泄の変動とその分子機構に関する研究		
（論文内容の要旨） 腎臓は肝臓と並び、生体内の不要な異物や薬物を排泄する主要な臓器である。腎臓における薬物の排泄は主に糸球体濾過と尿細管分泌過程からなり、尿細管分泌には薬物の膜透過を支配する薬物トランスポータ群が重要な役割を果たしている。イオン性薬物は主に腎尿細管上皮細胞の側底膜に局在する有機アニオントランスポータ (Organic Anion Transporter: OAT) 並びに有機カチオントランスポータ (Organic Cation Transporter: OCT) によって血液中から細胞内へ取り込まれる。細胞内に取り込まれた薬物は、刷子縁膜に局在する多剤耐性関連タンパク質 (Multidrug Resistance-associated Protein: MRP) またはH⁺/有機カチオンアンチポータ (Multidrug and Toxin Extrusion: MATE) によって細胞内から管腔へ排泄されている。一方、病態時において薬物の腎排泄が変動することが知られているが、その分子機構について不明な点が多く残されている。アシドーシスは体内の酸塩基平衡が崩れ血液が酸性に傾いた状態である。アシドーシス病態時において尿細管細胞のH⁺排泄に関わるトランスポータの活性及び発現量が変動することが報告されているが、薬物腎排泄の変化については情報が乏しい。そこで著者は、アシドーシス時における薬物腎排泄の変動とその分子機構に関する研究を行い、以下の新知見を得た。 第Ⅰ章 アシドーシス時における薬物の腎排泄と腎薬物トランスポータの発現変動 塩化アンモニウム負荷により作成したアシドーシスモデルラットを用い、腎排泄型アニオン性薬物フェノールスルホンフタレイン (PSP) またはカチオン性薬物メトホルミンの体内動態パラメータ並びにトランスポータタンパク質の発現変動について検討を行った。その結果、アシドーシスモデルラットにおいて、PSPの血中濃度が正常ラットと比べ高値を示し、全身クリアランス及び腎クリアランスが有意に低下した。また、刷子縁膜に局在するMRP2やMRP4の発現には変動が認められないものの、側底膜に局在するOAT3のタンパク質発現量が有意に減少した。一方、クレアチニンクリアランスとメトホルミンの腎クリアランスにはアシドーシスによる影響が認められず、OCT2のタンパク質発現量にも変化が求められなかった。以上の検討により、アシドーシス時に腎近位尿細管上皮細胞のOAT3タンパク質発現量が減少し、アニオン性薬物の腎排泄低下を引き起こすことを明らかにした。 第Ⅱ章 OAT3の発現に及ぼすグルコルチコイドの影響 グルコルチコイドは腎臓による酸塩基平衡の維持において重要な役割を果たしており、アシドーシス時にはその血中及び尿中濃度が上昇することが知られている。グルコルチコイドは標的遺伝子の発現を直接的または間接的に制御する。そ			

こで、著者はグルココルチコイドに着目し、OAT3の発現に及ぼす影響について検討した。ラットにグルココルチコイド受容体アゴニストであるデキサメタゾン及びアンタゴニストであるRU-486を腹腔内投与し、OAT3のタンパク質発現変動とPSPの腎挙動について検討した。その結果、デキサメタゾンによってOAT3のタンパク質発現量が有意に低下し、さらにRU-486の併用によってデキサメタゾンによる発現低下が抑制された。また、PSPの腎クリアランスはデキサメタゾン処置により有意に減少したが、RU-486処置により腎クリアランスの減少が抑制された。以上の結果から、アシドーシス時におけるOAT3タンパク質発現変動にはグルココルチコイドを介した調節機構が重要である可能性が示された。

以上より、著者はアシドーシス時には、近位尿細管上皮細胞の側底膜に発現するOAT3のタンパク質発現量が低下し、アニオン性薬物の腎排泄低下を引き起こすことを明らかにした。また、OAT3の発現はグルココルチコイドにより制御されていることが示された。本研究成果は、アシドーシス時におけるアニオン性薬物の体内動態の変動を明らかにするとともに、OAT3の基質になる薬物の投与設計を行う上で有用な基礎的情報を提供するものとする。

(論文審査の結果の要旨)

腎臓は肝臓と並び、生体内の不要な異物や薬物を排泄する主要な臓器である。腎臓における薬物の排泄は主に糸球体濾過と尿細管分泌過程からなり、尿細管分泌には薬物の膜透過を支配する薬物トランスポータ群が重要な役割を果たしている。イオン性薬物は主に腎尿細管上皮細胞の側底膜に局在する有機アニオントランスポータ (Organic Anion Transporter: OAT) 並びに有機カチオントランスポータ (Organic Cation Transporter: OCT) によって血液中から細胞内へ取り込まれる。細胞内に取り込まれた薬物は、刷子縁膜に局在する多剤耐性関連タンパク質 (Multidrug Resistance-associated Protein: MRP) または H^+ /有機カチオンアンチポータ (Multidrug and Toxin Extrusion: MATE) によって細胞内から管腔へ排泄されている。一方、病態時において薬物の腎排泄が変動することが知られているが、その分子機構について不明な点が多く残されている。アシドーシスは体内の酸塩基平衡が崩れ血液が酸性に傾いた状態である。アシドーシス病態時において尿細管細胞の H^+ 排泄に関わるトランスポータの活性及び発現量が増加することが報告されているが、薬物腎排泄の変化については情報が乏しい。そこで著者は、アシドーシス時における薬物腎排泄の変動とその分子機構に関する研究を行い、以下の新知見を得た。

第 I 章 アシドーシス時における薬物の腎排泄と腎薬物トランスポータの発現変動

塩化アンモニウム負荷により作成したアシドーシスモデルラットを用い、腎排泄型アニオン性薬物フェノールスルホンフタレイン (PSP) またはカチオン性薬物メトホルミンの体内動態パラメータ並びにトランスポータタンパク質の発現変動について検討を行った。その結果、アシドーシスモデルラットにおいて、PSPの血中濃度が正常ラットと比べ高値を示し、全身クリアランス及び腎クリアランスが有意に低下した。また、刷子縁膜に局在するMRP2やMRP4の発現には変動が認められないものの、側底膜に局在するOAT3のタンパク質発現量が有意に減少した。一方、クレアチニンクリアランスとメトホルミンの腎クリアランスにはアシドーシスによる影響が認められず、OCT2のタンパク質発現量にも変化が求められなかった。以上の検討により、アシドーシス時に腎近位尿細管上皮細胞のOAT3タンパク質発現量が減少し、アニオン性薬物の腎排泄低下を引き起こすことを明らかにした。

第 II 章 OAT3の発現に及ぼすグルコルチコイドの影響

グルコルチコイドは腎臓による酸塩基平衡の維持において重要な役割を果たしており、アシドーシス時にはその血中及び尿中濃度が上昇することが知られている。グルコルチコイドは標的遺伝子の発現を直接的または間接的に制御する。そこで、著者はグルコルチコイドに着目し、OAT3の発現に及ぼす影響について検討した。ラットにグルコルチコイド受容体アゴニストであるデキサメタゾン及びアンタゴニストであるRU-486を腹腔内投与し、OAT3のタンパク質発現変動とPSPの腎挙動について検討した。その結果、デキサメタゾンによってOAT3のタンパク質発現量が有意に低下

し、さらにRU-486の併用によってデキサメタゾンによる発現低下が抑制された。また、PSPの腎クリアランスはデキサメタゾン処置により有意に減少したが、RU-486処置により腎クリアランスの減少が抑制された。以上の結果から、アシドーシス時におけるOAT3タンパク質発現変動にはグルココルチコイドを介した調節機構が重要である可能性が示された。

以上より、著者はアシドーシス時には、近位尿細管上皮細胞の側底膜に発現するOAT3のタンパク質発現量が低下し、アニオン性薬物の腎排泄低下を引き起こすことを明らかにした。また、OAT3の発現はグルココルチコイドにより制御されていることが示された。本研究成果は、アシドーシス時におけるアニオン性薬物の体内動態の変動を明らかにするとともに、OAT3の基質になる薬物の投与設計を行う上で有用な基礎的情報を提供するものとする。

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23年8月10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