

カワウチ ショウジ

氏名(本籍)	河内 正二 (大阪府)
学位の種類	博士 (薬学)
学位記番号	博第 29 号
学位授与年月日	平成 26 年 3 月 14 日
学位授与の条件	学位規程第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	腸疾患時の肝臓および小腸における薬物代謝機能変動に関する研究
論文審査委員	主査 教授 水野 成人 副査 教授 岩川 精吾 副査 教授 江本 憲昭 副査 准教授 小西 守周

## 論文内容の要旨

### 緒言

薬物の体内動態を決定する因子として、消化管上皮細胞を介した膜透過性と小腸および肝臓での代謝が挙げられる。薬物代謝は主に肝臓において薬物代謝酵素である cytochrome P450 (CYP) によって行われると考えられてきたが、近年、小腸上皮細胞において CYP3A の発現が明らかとなり、小腸における薬物代謝の重要性が注目されている。さらに、薬物代謝酵素と同じく、薬物の吸収および排泄過程を制御する因子として薬物トランスポーターがあり、全身に広く発現する薬物排泄型トランスポーターである P-glycoprotein (P-gp: MDR1) は最も研究がなされている。CYP3A4 は肝臓および小腸での CYP 発現量のそれぞれ 35% および 70% を占め、薬物代謝の約 50% に関与する。また、CYP3A4 と P-gp は類似の基質特異性を有する<sup>1)</sup>。両者は肝臓と小腸において連携し、その幅広い基質特異性により多くの薬物の代謝および排泄過程に関与する可能性が示唆されている (図 1)。

通常、薬物は様々な疾患を有する患者に投与される。一般的に、病態時では薬物代謝能は低下するとされている。特に、薬物代謝で中心的な役割を担っている肝臓の機能が障害を受ける疾患では、薬物の体内動態に大きな影響を及ぼす。肝機能障害時における CYP の酵素活性には、分子種間に差異が見られることが明らかとなり<sup>2)</sup>、CYP3A4 は活性が低下することが知られている。慢性肝炎や肝硬変患者では、CYP3A4 および CYP1A2 の基質薬物であるリドカインの代謝が低下することが報告されている。さらに、関節リウマチ患者に CYP3A4 および P-gp の基質薬物であるベラパミルを投与した場合、健常成人と比較してベラパミルの血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) がおよそ 3 倍に上昇することが報告されている。また、関節炎モデル動物では、肝臓および小腸における CYP3A のタンパク質発現量および酵素活性の低下が明らかにされている。すなわち、肝疾患以外にも炎症が基礎にある病態で

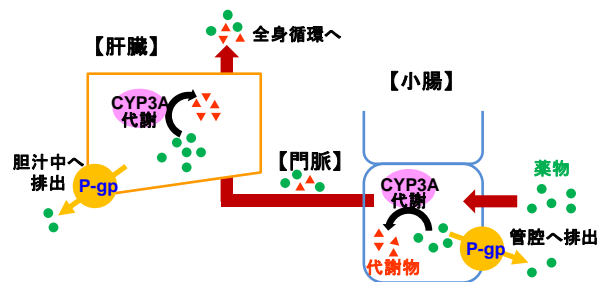


図 1. 小腸および肝臓での薬物の代謝排泄過程における CYP3A と P-gp の協調作用

は、CYP および P-gp の機能変化が生じることで薬物の体内動態に影響する可能性が考えられる。

腸管は、薬物の代謝および排泄過程で、肝臓と腸肝循環を介して機能的に密接に関わっている。すなわち、腸管がびまん性の障害を受けた場合には、腸管および肝臓での薬物代謝および排泄過程に変動が生じる可能性が考えられる。そこで本研究では、難治性の慢性腸管炎症を主体とし、肝胆道系に合併症を有する潰瘍性大腸炎、および薬剤性小腸障害の非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）起因性小腸粘膜障害に注目し、腸疾患における小腸と肝臓の機能低下に起因する薬物代謝および薬物動態の変動、ならびにその調節機構の解明を目指して研究を実施した。

## 第 1 章 潰瘍性大腸炎モデルの肝臓および小腸における CYP3A と P-gp の発現変動による薬物動態への影響

潰瘍性大腸炎は、主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症である。病因は、遺伝的因子および環境因子が複雑に関与する免疫系の異常反応と考えられているが、その詳細は不明である<sup>3)</sup>。

最近、潰瘍性大腸炎患者において MDR1 遺伝子多型とタクロリムスの治療効果との関連が報告されており<sup>4)</sup>、小腸における P-gp の機能変動が影響する可能性が示唆されている。また、潰瘍性大腸炎は消化管病変以外に脂肪肝、胆石症、高アマラーゼ血症、膵炎および原発性硬化性胆管炎などの肝胆膵系の疾患を合併する<sup>5)</sup>。実際、潰瘍性大腸炎患者において肝代謝型薬物の血漿中濃度の上昇が認められることが報告されている。

以上の知見より、潰瘍性大腸炎では肝臓および小腸での薬物代謝および排泄過程に機能変動が生じている可能性が考えられる。そこで本研究では、潰瘍性大腸炎モデル動物を構築し、小腸および肝臓での CYP3A および P-gp の mRNA およびタンパク質発現量の変化ならびにその調節機構に関して検討した。さらに、CYP3A および P-gp の基質、且つ臨床上的治療薬である cyclosporine A (CsA) の血中濃度を評価し、薬物動態への影響を検討した。

### 【実験方法】

#### Dextran sulfate sodium (DSS) 誘発潰瘍性大腸炎モデルの構築

C57BL/6Jcl 系雄性マウスを無作為にコントロール群と DSS 群に割り付け、コントロール群および DSS 群には、それぞれ滅菌水および 5%DSS 水溶液を 7 日間自由摂取させた。大腸炎の程度は、大腸粘膜のびらんや潰瘍形成 (hematoxylin-eosin 染色)、体重および便の性状、大腸の全長および炎症性細胞の浸潤 (myeloperoxidase 活性) を指標に評価した。

#### Real time PCR 法による mRNA 発現量の検討

DSS 摂取開始後 3、5 および 7 日目に肝臓、小腸 (3 等分して上部、中部、下部と規定) および大腸を採取し、全 RNA を調製した。CYP3A、P-gp、炎症性マーカー、肝胆汁輸送関連トランスポーターおよび核内受容体の mRNA 発現量は real time RT-PCR 法を用い、内在性コントロール遺伝子 ( $\beta$ -actin) の threshold cycle (Ct) 値の差を基に比較相対定量した。

#### CYP3A および P-gp のタンパク質発現量の検討

滅菌水あるいは 5%DSS 摂取開始後 3、5 および 7 日目にマウスから肝臓および小腸上部を摘出した。摘出した組織からミクロソーム画分あるいは膜画分を調製し、CYP3A および P-gp のそれぞれの画分におけるタンパク質発現量は western blot 法を用いて検討した。

#### 核内受容体のタンパク質発現量の検討

滅菌水あるいは 5%DSS 摂取開始後 7 日目にマウスから肝臓を摘出した。肝臓から細胞質画分および

核画分を調製し、pregnane X receptor (PXR) および farnesoid X receptor (FXR) のそれぞれの画分におけるタンパク質発現量は western blot 法を用いて検討した。

### 血清中の生化学パラメーターの測定

滅菌水あるいは 5%DSS 摂取開始後 7 日目、麻酔下にマウス下大静脈から採血した。血清中の aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、胆汁酸および総ビリルビン濃度は、三菱化学メディエンス株式会社に測定を依頼した。

### 小腸管腔内の胆汁酸およびリン脂質の濃度測定

小腸管腔内に分泌された胆汁は、滅菌水および 5%DSS 摂取開始後 3、5 および 7 日目に小腸上部を摘出し、管腔内を生理食塩液で洗浄して回収した。胆汁中の胆汁酸濃度およびリン脂質濃度は、Total Bile Acid Assay およびリン脂質 C-テストワコーを用いて測定した。

### 全血中の CsA 濃度測定

滅菌水あるいは 5%DSS 摂取開始後 7 日目、マウスに CsA 溶液を 1 mg/kg の用量で経口投与した。麻酔下に投与 30 分および 60 分後に、下大静脈より全血を採取した。全血中の CsA 濃度は Viva-E analyzer および Emit®2000 Cyclosporine Specific Assay を用いて測定した。

### 【結果および考察】

マウスに 5%DSS 水溶液を 7 日間摂取させることで下痢、血便、体重減少および大腸粘膜への炎症性細胞浸潤を認めた。さらに、大腸では tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ 、interleukin (IL)-1 $\beta$ 、IL-6、cyclooxygenase (COX)-2 および inducible nitric oxide synthase (iNOS) の mRNA 発現が上昇し、既報通り実験的大腸炎モデルが構築できることを確認した。

DSS 群の大腸では摂取開始後 3 日目より、コントロール群と比較して TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、COX-2、iNOS の mRNA 発現量の有意な上昇が認められた。肝臓でも同様に、3 日目より TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  および IL-6 の mRNA 発現量の上昇が認められた。このように大腸と肝臓では、DSS 摂取後に上昇する炎症性マーカーの種類と上昇時期が類似していた。さらに、DSS 群では血清中の AST および ALT 濃度の上昇が見られた。潰瘍性大腸炎患者および大腸炎モデル動物では、門脈を介して腸内細菌由来成分が大腸から肝臓へ移行することが報告されている。すなわち、DSS 誘発潰瘍性大腸炎モデルでは、大腸から門脈を介して肝臓に炎症性物質が移行し、肝臓での炎症反応が惹起された可能性が考えられる。小腸では、DSS 摂取開始後 7 日目に小腸上部において iNOS の mRNA 発現上昇のみが認められた。DSS は負の電荷を有する難吸収性の高分子化合物である。さらに、DSS は大腸粘膜への直接的な障害により大腸炎を惹起することが報告されている。つまり、小腸上部での iNOS の発現上昇は、少なくとも DSS による直接的な影響ではない可能性を示している。

肝胆道系と小腸は、胆管と門脈を介した胆汁成分の分泌と再吸収を担う腸肝循環によって密接に関連している。DSS 群では、摂取開始後 3 日目または 5 日目から胆汁の主成分である胆汁酸、リン脂質およびビリルビンの輸送を担う bile salt export pump (Bsep)、multidrug resistance 2 (Mdr2) および multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) の mRNA 発現の減少 (図 2) および小腸上部内のリン脂質の濃度低下が認められた。これらの変化は、肝臓での炎症性マーカーの発現上昇と同時期に生じており、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  および IL-6 が Bsep、Mdr2、Mrp2 の mRNA 発現を低下させるという報告とも一致している。胆汁酸は、胆汁成分として小腸上部から小腸管腔内に分泌され、リン脂質とミセルを形成している。しかし、このミセル形成に異常が生じた場合、胆汁酸の界面活性作用による組織障害が引き起こされる。本研究では、DSS 群の小腸上部において胆汁酸/リン脂質の濃度比率の増大が認められ、これが小腸上部における二次的な炎症反応に起因している可能性が考えられた。

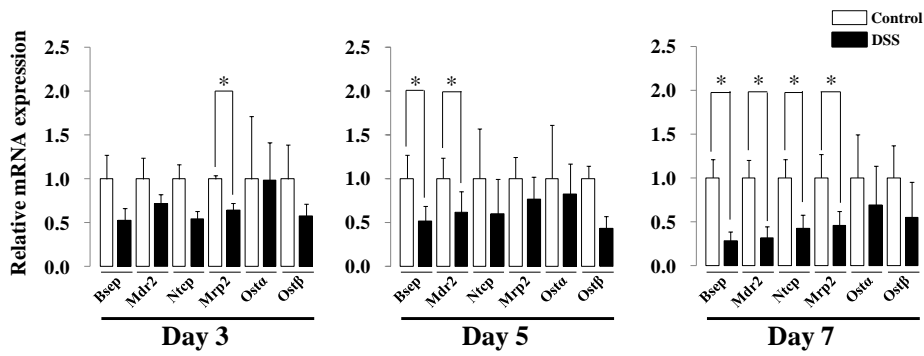


図 2. 肝胆汁輸送関連トランスポーターの mRNA 発現量の変化

DSS 群の mRNA 発現量はコントロール群に対する相対比で示した。データは一群 4-8 匹より得られた値の平均値±標準誤差で表示した。\*Significantly different from the control at  $p < 0.05$  (Student's t-test)

肝臓では、DSS 摂取開始後 3 日目あるいは 5 日目から CYP3A の mRNA およびタンパク質発現量の低下が見られ、小腸上部では、7 日目において CYP3A および P-gp の mRNA およびタンパク質発現量の低下が認められた (図 3)。また、肝臓および小腸上部での CYP3A および P-gp の発現低下は、それぞれの部位での炎症性マーカーの発現上昇時期と一致していた。CYP3A、

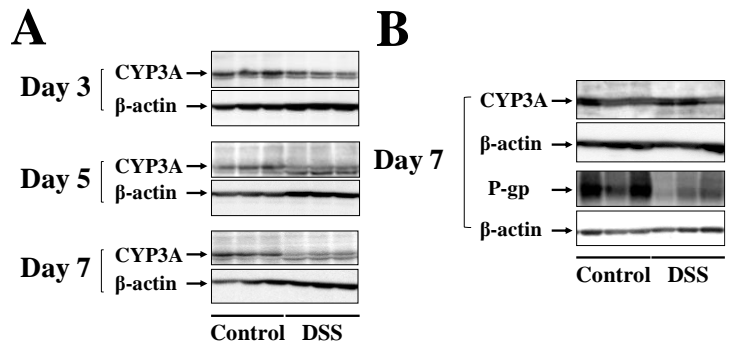


図 3. CYP3A および P-gp のタンパク質発現量の変化

A : 肝臓、B : 小腸上部

P-gp、Bsep および Mrp2 の転写調節には、核内受容体である PXR、constitutive androstane receptor (CAR)、FXR および retinoid X receptor  $\alpha$  (RXR  $\alpha$ ) が重要な役割を担っている。DSS 群の肝臓では、PXR および FXR の mRNA 発現低下が見られた。さらに、PXR および FXR のタンパク質発現量は、DSS 群では核内でその発現量の低下が認められたが、細胞質ではコントロール群と違いはなかった。すなわち、本研究結果からは CYP3A、Bsep および Mrp2 の発現低下は、PXR および FXR の核内でのタンパク質発現量の低下に起因する可能性が示唆された。小腸上部では、DSS 摂取開始後 7 日目に CYP3A および P-gp の発現量の低下が認められたが、PXR、CAR および RXR $\alpha$  の mRNA 発現量に変化は認められなかった。また、DSS 群の小腸上部では、CYP3A および P-gp の発現低下と iNOS の mRNA 発現上昇の時期が一致していた。iNOS 由来の nitric oxide (NO) は活性酸素との反応により細胞傷害性を有する活性窒素種を産生する。CYP2B および P-gp のタンパク質の分解は、活性窒素種による直接的な作用により促進されることが報告されている。つまり、肝臓と小腸上部では、CYP3A および P-gp の発現調節機序が異なる可能性が考えられた。今後は、炎症性刺激に伴う CYP3A および P-gp の発現低下機序に関して、培養細胞を用いたより詳細な検討が必要であると思われる。

DSS 群では、コントロール群と比べ投与 60 分後の CsA の血中濃度は有意に高値を示した (図 4)。CsA の生物学的利用能は、肝臓および小腸の CYP3A および P-gp により調節されていることが知られている<sup>6)</sup>。本研究では、DSS 摂取開始後 7 日目の肝臓および小腸上部では CYP3A および P-gp の発現低下が認められている。すなわち、これらの結果は、肝臓および小腸上部での CYP3A および P-gp の活性低下が CsA の代謝と排泄過程に影響を及ぼし、CsA の血中濃度が上昇したことを示唆している。今後は、CsA の詳細な薬物動態変動を検討するため、投与後 60 分以降の消失過程での血中濃度を評価する必要があると思われる。

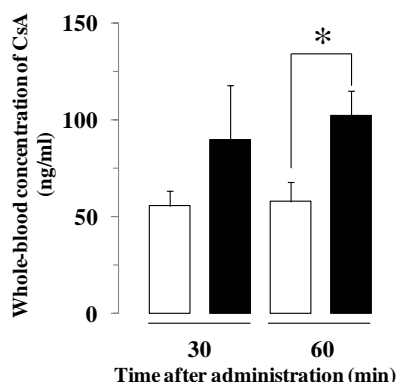


図 4. 潰瘍性大腸炎モデルマウスにおける CsA の血中濃度変化

データは一群 3 匹より得られた値の平均値±標準偏差で表示した。

\*Significantly different from the control at  $p < 0.05$  (Student's t-test)

以上、DSS 誘発潰瘍性大腸炎モデルでは、大腸の炎症が肝臓および小腸上部に二次的に波及し、炎症性マーカーの発現上昇と関連して CYP3A および P-gp の発現低下が認められることを明らかにした。さらに、その結果として CsA の薬物動態が変動する可能性を見出した。

## 第 2 章 NSAIDs 誘発小腸粘膜障害モデルの肝臓および小腸における CYP と P-gp の発現変動 ならびに薬物吸収への影響

NSAIDs は、解熱鎮痛効果を期待して様々な疾患に用いられる最も汎用されている薬剤の一つである。NSAIDs による抗炎症作用は、炎症部位での prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 産生抑制により発揮される。しかし、PGE<sub>2</sub> は消化管粘膜の恒常性を維持する重要な役割を担っており、NSAIDs の副作用として、びらん、潰瘍、出血および狭窄など重篤な消化管粘膜障害が引き起こされる。近年、小腸にもびらんや潰瘍が認められ、その発生頻度は 68–75% と胃や十二指腸と同様に高率であることが明らかとなり注目されている<sup>7)</sup>。

NSAIDs 誘発小腸粘膜障害の発生機序には、腸内細菌の小腸粘膜内への浸入に伴って遊離される炎症性サイトカインや NO などの関与が指摘されている<sup>8)</sup>。また、炎症性サイトカインが CYP および P-gp の mRNA およびタンパク質発現に影響を及ぼすことが報告されている。つまり、NSAIDs 誘発小腸粘膜障害では、障害部位での炎症反応により小腸での CYP および P-gp の発現に影響が生じている可能性が考えられる。

そこで本研究では、NSAIDs 起因性小腸粘膜障害モデル動物を構築し、小腸および肝臓に発現する主要な CYP 分子種および P-gp の mRNA 発現量の変化ならびにその変化に影響を及ぼす因子の探索を行った。小腸は、薬物代謝過程に加えて薬物吸収においても重要な役割を担っており、小腸粘膜障害による粘膜バリア機能の破綻は、薬物の予期しない吸収をもたらす可能性がある。そこで、消化管から吸収されないバンコマイシン塩酸塩 (VCM) の血漿中濃度を指標として、薬物吸収への影響について検討を行った。

### 【実験方法】

#### インドメタシン (indomethacin: INM) 誘発小腸粘膜障害モデルの構築

Sprague-Dawley 系雄性ラットを無作為にコントロール群と INM 投与群に割り付け、小腸粘膜障害は INM 懸濁液を 10 mg/kg の用量で皮下投与することで惹起した。コントロール群には溶媒を投与した。INM 投与 24 時間後、小腸は胃幽門部から回腸末端部までを 3 等分して小腸上部、小腸中部および小腸下部の 3 つの部位を採取した。その後、それぞれの小腸組織を腸間膜の対側で切開し、実体顕微鏡下に潰瘍面積 (mm<sup>2</sup>) を測定した。

#### CYP、P-gp および炎症性マーカーの mRNA 発現量の検討

溶媒あるいは INM 投与 24 時間後、コントロール群および INM 群から、肝臓、小腸上部、小腸中部お

よび小腸下部を採取した。さらに、INM 群の各小腸部からは実体顕微鏡下で潰瘍部と非潰瘍部に分けて組織を採取した。摘出した組織から全 RNA を調製後、目的遺伝子の mRNA 発現量は real time RT-PCR 法を用い、内在性コントロール遺伝子 ( $\beta$ -actin) の threshold cycle (Ct) 値の差をもとに比較相対定量した。なお、P-gp の遺伝子として *mdr1a* を評価した。

### 血清中の生化学的パラメーターの測定

溶媒あるいは INM 投与 24 時間後、麻酔下にラット下大静脈から採血した。血清中の生化学的パラメーターは、三菱化学メディエンス株式会社に測定を依頼した。

### VCM の血漿中濃度の定量

溶媒あるいは INM 投与 24 時間後、麻酔下のラットに VCM を静脈内 (20 mg/kg) あるいは十二指腸内 (500 mg/kg) に投与した。VCM 投与後、頸静脈から経時的に採血し、血漿中の VCM 濃度は HPLC により定量した。

### 【結果および考察】

ラットに INM を 10mg/kg の用量で皮下投与することで、主に小腸下部に著明な潰瘍面積の増大が観察され、既報通り実験的小腸粘膜障害モデルが構築できることを確認した。

NSAIDs による小腸粘膜障害の発生機序は、重炭酸分泌や粘液分泌の減少ならびに小腸運動の亢進による粘膜防御機能の脆弱化により、腸内細菌の粘膜内浸入に伴って遊離される炎症性因子が傷害的に作用するためと考えられている。腸内細菌由来のリポ多糖 (LPS) により誘導される iNOS 由来の NO は、小腸粘膜に対する傷害因子として重要な役割を担っている。本研究では、iNOS および炎症性サイトカインの mRNA 発現量は小腸下部の潰瘍部において最も高く、非潰瘍部あるいはコントロール群と比較して有意な上昇が認められた。また、潰瘍部における iNOS および炎症性サイトカインの mRNA 発現量は、小腸上部、小腸中部、小腸下部の順に発現量が上昇する傾向にあった。この結果は、各小腸部位で認められる潰瘍形成の程度と相関するものであった。

INM 投与群の肝臓では、コントロール群と比較して iNOS および TNF- $\alpha$  の mRNA 発現量の有意な上昇が認められた。さらに、INM 投与群では血清中の総蛋白およびアルブミン濃度の低下が観察され、肝機能の低下が認められた。小腸粘膜障害モデル動物において、門脈血清中の NO 代謝物 ( $\text{NO}_2 + \text{NO}_3$ ) 濃度が上昇し、血清アルブミン値の低下や胆汁排泄機能の低下など肝機能の低下が確認されている。さらに、INM 誘発小腸粘膜障害モデルラットでは、肝臓への腸内細菌移行が認められ、抗菌薬処置によってこの移行が抑制されることが報告されている。すなわち、INM 誘発小腸粘膜障害モデルでは、小腸粘膜障害に伴う粘膜バリア機能の低下により、小腸潰瘍部から門脈を介して肝臓に炎症性物質が移行し、肝機能低下を引き起こした可能性が考えられる。

汎用薬である NSAIDs を使用する患者背景は複雑で、実際には様々な薬物と併用して使用されている可能性が考えられる。従って、NSAIDs による小腸粘膜障害によって小腸および肝臓での薬物の代謝や排泄機能に変動が生じた場合、多くの薬物の体内動態に影響を及ぼすことが考えられる。そこで本研究では、薬物代謝への広範囲に及ぶ影響を評価するために、小腸および肝臓に発現する複数の主要な CYP 分子種の遺伝子発現量を検討した。その結果、CYP2D2 の mRNA 発現量は、小腸上部の潰瘍部でコントロール群と比べて有意な低下を示した (図 5)。しかし、それ以外の CYP および *mdr1a* の潰瘍部における mRNA 発現量は、非潰瘍部およびコントロール群と比較して有意差が認められなかった (図 5)。対照的に、肝臓では、INM 投与群において CYP2C11、CYP2E1 および CYP3A1 の mRNA 発現量がコントロール群に比べ有意に低下していた (図 5)。これらの分子種は、本研究の検討対象とした CYP のなかでも肝臓での発現量が相対的に高い分子種である。ヒトにおいて CYP2C、CYP2E および CYP3A は肝臓

での CYP 発現量のそれぞれ約 25%、9%および 40%を占め、様々な薬物の代謝に関与していることが知られている。また、肝機能障害時には CYP2C、CYP2E および CYP3A はその酵素活性が低下することが報告されている<sup>2)</sup>。一方、肝臓での CYP2D2 の発現量は、小腸潰瘍部とは異なり低下は認められなかった。ヒトの肝臓での CYP2D 分子種の発現量は、小腸に比べておよそ 40 倍高いことが報告されており、CYP2D 分子種の発現低下が小腸でのみ認められる場合、薬物代謝に対する影響は小さいと考えられる。今回の検討から、INM による小腸粘膜障害は、小腸よりも肝臓において CYP の mRNA 発現に影響を及ぼす可能性が示された。今後は、肝臓で mRNA 発現量の低下が認められた CYP 分子種のタンパク質発現量や酵素活性の検討を行い、薬物代謝に及ぼす影響に関して機能的に評価する必要があると思われる。

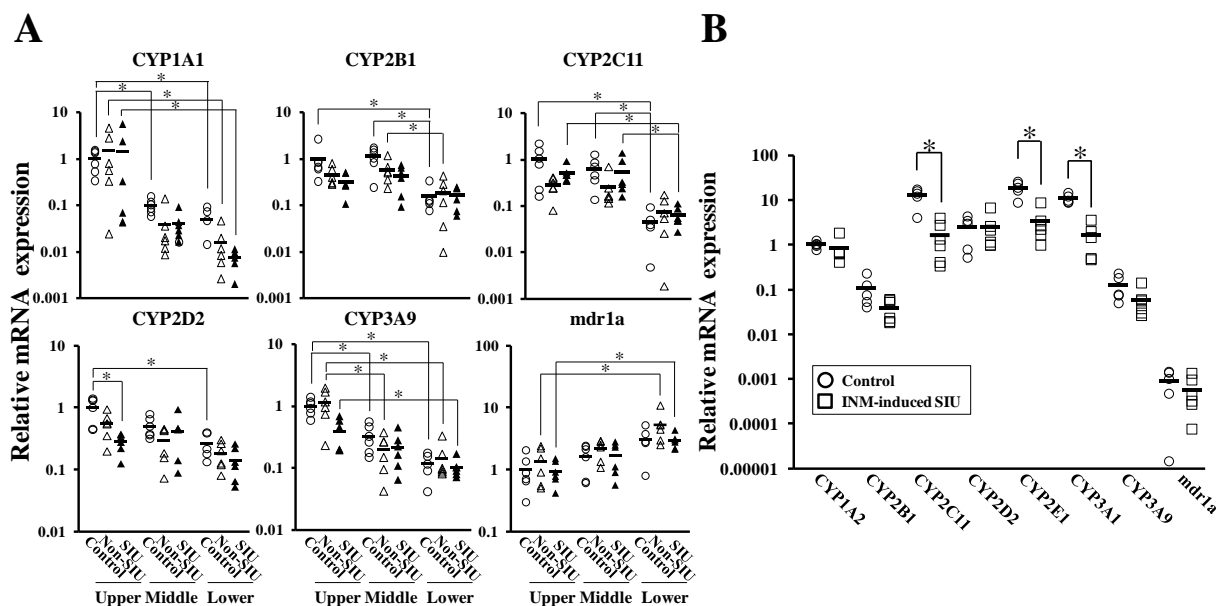


図 5. CYP および mdrla の mRNA 発現量の変化

小腸 (A) における mRNA 発現量は、それぞれの目的遺伝子のコントロール群の小腸上部での発現量の平均値を 1 として相対比で示し、一群 5-6 匹から得られた個々の値とその平均値で表示した。一方、肝臓 (B) における mRNA 発現量は、コントロール群の CYP1A2 の mRNA 発現量の平均値を 1 として相対比で示し、一群 5-6 匹から得られた個々の値とその平均値で表示した。

\*Significantly different from the control at  $p < 0.05$  (Student's t-test or Tukey-Kramer test)

Non-SIU : 非潰瘍部、SIU : 潰瘍部、INM-induced SIU : INM 投与群

本研究において INM 投与群では、VCM の十二指腸内投与により 5 匹中 3 匹で血液中に VCM が検出されたが、コントロール群では検出されなかった (図 6)。一方、静脈内投与後の VCM の血漿中濃度推移は、INM 投与群とコントロール群で違いは認められなかった。VCM は、難吸収性の腎排泄型薬物である<sup>9)</sup>。本研究では、INM 投与群において腎機能の指標である血清クレアチニンおよび BUN 値の低下は観察されなかった。すなわち、INM 群では潰瘍形成による小腸粘膜の透過性亢進により、小腸での VCM の吸収が促進された結果、血液中に VCM が検出されたと考えられる。また、十二指腸内投与後に INM 群で観察された VCM の濃度上昇は、腎臓でのクリアランスの低下を反映したのではなく、小腸で持続的に VCM の吸収が行われている可能性を示している。

以上、INM 誘発小腸粘膜障害モデルでは、小腸粘膜障害に伴う薬物吸収の増大および肝臓での CYP の機能低下により、薬物の生物学的利用能が変動する可能性が示唆された。

## 総括

潰瘍性大腸炎および NSAIDs 起因性小腸粘膜障害のモデル動物を用いた本研究では、肝臓での CYP 発現量の低下が共通して認められた。また、前者では、小腸への二次的な炎症反応の波及に伴い CYP3A および P-gp の発現量が低下し、後者では小腸粘膜障害による消化管吸収の変化が認められた。つまり、腸の広汎な炎症を有する腸疾患では、小腸での薬物吸収の増大および肝臓での CYP 発現低下により薬物の生物学的利用能が変動する可能性が示唆された。今回の研究成果は腸疾患時における薬物治療に関して意義ある情報を提供するものと考えられる。

## 参考文献

- 1) Kivistö KT, et al. *Fundam Clin Pharmacol.*, **18**, 621-626(2004).
- 2) Frye RF, et al. *Clin Pharmacol Ther.*, **80**, 235-245(2006).
- 3) NPO 法人日本炎症性腸疾患協会編. 潰瘍性大腸炎の診療ガイド 第 2 版. 文光堂, pp.6-22(2011).
- 4) Herrlinger KR, et al. *Clin Pharmacol Ther.*, **89**, 422-428(2011).
- 5) Broomé U, et al. *Gut*, **35**, 84-89(1994).
- 6) Jin M, et al. *Int J Pharm.*, **309**, 81-86(2006).
- 7) Maiden L, et al. *Gastroenterology*, **128**, 1172-1178(2005).
- 8) Boelsterli UA, et al. *Toxicol Sci.*, **131**, 654-667(2013).
- 9) Matzke GR, et al. *Clin Pharmacokinet.*, **11**, 257-282(1986).

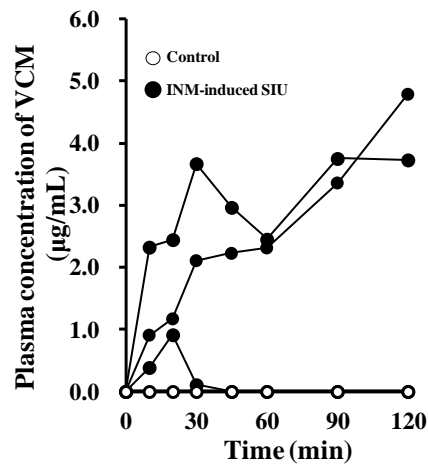


図 6. INM 誘発小腸粘膜障害モデルラットにおける VCM の血漿中濃度変化

データは一群 4-5 匹から得られた個体ごとの血漿中濃度推移を表示した。

INM-induced SIU : INM 投与群



## 論文審査の結果の要旨

腸管は薬物を吸収すると同時に薬物代謝酵素や薬物トランスポーターが存在し、薬物のバイオアベイラビリティに関与する。腸管にびまん性の炎症が生じた場合、腸管の炎症が肝臓にも波及し、薬物代謝に変動を及ぼす可能性があるものの、この点について十分な説明がなされていない。

本研究では、潰瘍性大腸炎のモデルである DSS 腸炎マウスおよびインドメタシン小腸粘膜障害ラットを用いて、小腸および肝臓の薬物代謝酵素とトランスポーターの mRNA、タンパク質レベルでの発現を検討した。その結果、DSS 腸炎マウスでは肝臓における CYP3A 発現が低下し、小腸上部において CYP3A および P-gp の発現が低下していた。大腸の炎症である DSS 腸炎が小腸に影響した原因として、肝臓における胆汁関連トランスポーターの変動による小腸内での胆汁組成変化が寄与している可能性を示した。DSS 腸炎マウスでは、経口投与されたシクロスポリンの血中濃度が対照に比べて上昇した。インドメタシン小腸粘膜障害ラットでは、小腸上部の CYP2D2 が潰瘍部で低下し、肝臓での CYP2C11、2E1、3A1 の mRNA 発現が低下していた。腸管内投与した難吸収性のバンコマイシンがインドメタシン投与群のみで血中から検出され、粘膜バリアの破綻による薬物吸収が示唆された。

以上の結果から本研究は、びまん性の腸疾患が薬物のバイオアベイラビリティに影響を及ぼし、薬物の効果や副作用に変動をきたす可能性を示した。潰瘍性大腸炎、NSAIDs 起因性小腸粘膜障害は共に増加傾向にある病態であり、安全な薬物治療を行う上で重要な知見と考えられた。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。