

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		消化管部位特性の定量的解析に基づく薬物吸収動態予測システムの開発			
研究テーマ (欧文) AZ		Quantitative Evaluation of the Site-Dependent Intestinal Absorption of Drugs			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	シラサカ	ヨシユキ	研究期間 B	2015 ~ 2016 年
	漢字 CB	白坂	善之	報告年度 YR	2016 年
	ローマ字 CZ	Shirasaka	Yoshiyuki	研究機関名	東京薬科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		東京薬科大学 薬学部 薬物動態制御学教室・講師			
<p>概要 EA (600 字~800 字程度にまとめてください。)</p> <p>近年のより複雑で多様な構造を有した化合物の創製はその吸収動態予測そのものを複雑化させ、従来の <i>in vitro</i> 吸収性評価法の精度に混乱を与えている。その原因の一つとして、十二指腸、空腸、回腸、大腸などの消化管部位に起因した薬物吸収部位差が考えられている。特に、消化管上皮細胞に発現する機能性タンパク質“トランスポーター”や“代謝酵素”の発現部位差は、薬物吸収動態に大きな影響を及ぼす可能性が示唆されている。そこで本研究では、消化管部位差を考慮した新しい吸収性評価システムの開発を最終的な目的として、まず、トランスポーターの消化管発現部位差に起因した吸収動態変動の定量解析を試みた。</p> <p>II 型糖尿病治療薬である metformin は水溶性が高く、膜透過性も極めて低いにもかかわらず、そのバイオアビラビリティ (BA) は 50~60% と比較的高い。さらに、経口投与量に依存した吸収非線形性が報告されていることから、その消化管吸収過程にはトランスポーターを含めた多様な吸収機構が存在している可能性が示唆される。そこでまず、消化管に発現する有機カチオントランスポーター (OCT、OCTN、PMAT など) を介した metformin の消化管吸収部位差について解析を試みた。OCT1、OCT3 および PMAT を発現させた MDCK II 細胞を用いた検討により、metformin が各トランスポーターの基質となることが確認された。また、それらの輸送はいずれも decynium22 により阻害され、さらに WD201 により OCT3 が、WD103 により PMAT が阻害される可能性が見出された。次に、metformin のラット小腸膜透過性を評価したところ、その膜透過性は空腸および回腸において、decynium22 および WD201 により有意に低下した。一方で、大腸では、有意な差は観察されなかった。さらに、Oct3-knockout (Oct3^{-/-}) マウスを用いた <i>in vivo</i> 実験により metformin の BA が正常マウスに比べ Oct3^{-/-} マウスで顕著に低下することが示された。以上より、metformin の消化管吸収過程には OCT3/Oct3 をはじめとする有機カチオントランスポーターが関与している可能性が示された。一方、ヒトにおける消化管吸収過程では、OCT3 に加え、OCT1 および PMAT を介した輸送機構が寄与している可能性が示唆された。</p> <p>今後は、消化管部位差を考慮できる薬物吸収動態モデルの構築を目指し、メトホルミンおよび他のトランスポーター基質薬物を対象にしたモデリング & シミュレーションを行う予定である。</p>					
キーワード FA	薬物動態	薬物吸収	トランスポーター	徐放性製剤	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Involvement of organic cation Transporter 3 (Oct3/Slc22a3) in the bioavailability and pharmacokinetics of antidiabetic metformin in Mice.							
	著者名 ^{GA}	Shirasaka Y, Lee N, Zha W, Wagner D, and Wang J.	雑誌名 ^{GC}	Drug Metabolism and Pharmacokinetics					
	ページ ^{GF}	385 ~ 388	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	31(5)
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 ^{EZ}

Metformin is the most widely used oral antidiabetic drug for the treatment of type II diabetes mellitus. It undergoes neither hepatic metabolism nor biliary excretion, and over 90% of the absorbed metformin is eliminated into urine as an unchanged form. Although metformin exhibits hydrophilicity and poor membrane permeability, the drug is absorbed moderately and has an overall oral bioavailability of 50-60%, suggesting transporter-mediated absorption. Indeed, metformin has been reported to be a substrate for multiple organic cation transporters including OCTs, OCTNs, PMAT and MATEs, which are all expressed in the small intestine of human and experimental animals. Furthermore, an inverse relationship was reportedly observed between the dose and the relative absorption rate, implying a non-linear absorption kinetics. The aim of this study was to clarify the membrane transport mechanism involved in the intestinal absorption of metformin, mainly focusing on OCT1, OCT3 and PMAT.

The uptakes of metformin in MDCKII cells expressing OCT1, OCT3 and PMAT were significantly increased compared with those in MDCKII/mock cells, suggesting that metformin is a substrate for OCT1, OCT3 and PMAT. Decynium 22 strongly inhibited OCT1-, OCT3- and PMAT-mediated uptakes of metformin, indicating a non-selective inhibitor for OCTs and PMAT. In contrast, WD201 and WD103 specifically inhibited OCT3- and PMAT-mediated metformin uptakes, respectively. The intestinal permeability of metformin evaluated by *in situ* intestinal closed loop method was significantly decreased in the presence of decynium22 and WD201 but not WD103 in rats. Studying an *in vivo* pharmacokinetics of metformin using Oct3 knockout (Oct3^{-/-}) mice, Oct3 was found to be involved in the oral bioavailability of metformin in mice.

In conclusion, the present study supports that OCT3/Oct3 is one of the major determinants of the intestinal absorption processes of metformin.