

## 臓器間の複合的要因による薬物動態・臓器障害と MPS を用いた解析

かとう ゆきお

加藤 将夫

金沢大学薬学系 分子薬物治療学研究室



### 略歴

- 1990年3月 東京大学薬学部薬学科卒
- 1992年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士課程中退
- 1993年8月 東京大学薬学部助手
- 2001年4月 Visiting Fellow, National Institutes of Health
- 2002年6月 金沢大学薬学部助教授
- 2008年9月 金沢大学医薬保健研究域（薬学系）教授

### 役職

日本薬物動態学会（副会長、理事、評議員）、日本薬理学会（学術評議員）、日本薬剤学会（代議員）、日本薬学会（ファルマシア委員）、日本 DDS 学会（評議員）

Microphysiological systems (MPS)は、培養液を灌流させ複数種の細胞を共培養することで生体を模倣することが可能な *in vitro* 細胞培養系である。我々はこれまで、共同研究者が開発した圧力駆動型循環培養システムを用い、消化管と肝臓の細胞を搭載した共培養 MPS を用い、薬物動態評価への応用の可能性を検討してきた。その結果、薬物代謝酵素の発現量や機能が共培養により単培養に比べ増加すること（共培養効果）、長期(~48 h)の動態評価が可能なこと、数理モデルとの組み合わせによりヒト経口投与後の親化合物と代謝物の濃度比や血中濃度推移の予測が一部可能なことを示唆してきた<sup>1)</sup>。MPS が臓器連関の解明や、これまでできなかった薬物動態・毒性予測に有用な可能性がある。本発表では薬物動態のどのような領域で MPS の発展が期待されるかを論じる。

**1. ヒトにおける腸肝循環や prodrug の体内動態予測** 我々は昭和大学との共同研究で tyrosine kinase inhibitor (TKI)の一つ regorafenib の大腸がん患者における full-scale の薬物動態を評価した。1日1回繰り返し経口投与で day 15 の血中濃度推移は day 1 と大きく異なり、投与時に  $C_{max}$  が見られた ( $C_{max} = C_{trough}$ )<sup>2)</sup>。Regorafenib は CYP3A によって活性代謝物 M-2、M-5 に逐次代謝されるが、これらも同様の推移を示した。数理モデルでの説明を試みたところ、regorafenib 自身の腸肝循環が day 15 の血中濃度推移に大きく影響する可能性が示された。抗腫瘍効果や副作用には体内への薬の曝露が大きく影響することから、腸肝循環とそれに伴う血中濃度推移が *in vitro* から予測できる意義は大きい。

**2. 複合要因による毒性・副作用** TKIs の重篤な副作用に hand-foot skin reaction (HFSR) がある。HFSR の原因は十分に解明されておらず、有効な動物モデルも乏しい。我々は免疫抑制サイトカインである interleukin-10 遺伝子欠損マウスに TKIs を反復投与し、かつ皮膚に物理的損傷を施すと、当該皮膚組織において HFSR と同様の病変を認めた。さらに、ヒト初代培養角化細胞に TKIs を添加後の細胞生存率と、血管新生に主要な役割を果たす血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) -2 のリン酸化活性に対する阻害効果を 21 種類の TKIs で検討し、得られた  $IC_{50}$  値と臨床濃度の比 ( $C_{trough}/IC_{50}$ ) を求めたところ、ヒトで HFSR を示す TKIs はいずれかまたは両方の  $C_{trough}/IC_{50}$  の値が大きかった<sup>3)</sup>。以上の結果は、HFSR に炎症反応、細胞障害、血管新生など複合要因が関わる可能性を示す。複数種の細胞が関与する副作用を予測する *in vitro* 培養系の構築が期待される。

**3. 臓器障害時の他臓器における薬物動態変化** 腎障害患者では、腎消失型だけでなく肝消失型薬物の体内動態が変化し、肝取り込みトランスポーター OATP1B の基質薬の多くが血中消失の遅延を示す。しかし最近の報告では、OATP1B の生体内基質の血中濃度が腎障害患者で変化せず、他のメカニズムの関与も示唆される<sup>4)</sup>。ヒトでの臓器間相互作用を *in vitro* で評価できる系があれば、より詳細なメカニズム解明が可能であろう。

#### 【引用】

- 1) Lab on a Chip **20**, 537, 2020.
- 2) Clin Pharmacol Ther **108**, 586, 2020.
- 3) Biochem Pharmacol **197**, 114914, 2022.
- 4) Clin Pharmacol Ther **109**, 403, 2021.