

所属	薬学部医療薬学科生物薬剤学研究室	氏名	岩城 正宏
----	------------------	----	-------

課題名	薬用資源由来成分の薬物動態に関する検討		
研究分担者	氏名	所属	職位
	川瀬 篤史	薬学部医療薬学科生物薬剤学研究室	准教授
	島田 紘明	薬学部医療薬学科生物薬剤学研究室	助教

研究概要

糖尿病発症抑制は抗加齢効果とも大きく関係する。今回優れた血糖降下作用を有することが伝承的にいわれている薬用資源カンカニクジュヨウ、マンジェリコンおよび苦丁茶を取り上げ、①カンカニクジュヨウ成分の初回通過効果の解明、②マンジェリコンおよび苦丁茶の抗糖尿病作用メカニズムの解明、について検討を行った。①では、カンカニクジュヨウ中主成分で血糖上昇抑制作用を有するエキナコシドおよびアクテオシドがグルコース/Na⁺共輸送体(SGLT1)の基質であることをこれまでに明らかにしており、消化管膜透過後のエキナコシドおよびアクテオシドの肝代謝に関与する酵素についてラット肝 S9 画分を用い検討を行った。②では、デンプン負荷したマウスにマンジェリコンまたは苦丁茶エキスを処置したときの血糖上昇抑制作用について評価した。さらに、Caco-2 細胞における SGLT1 および糖代謝酵素活性に与える影響について検討した。

その他以下③～⑦の課題について検討した。③非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) 誘発性肝障害における代謝酵素および輸送体の役割、④トランスポーター周辺タンパク質の調節による抗がん薬デリバリー効率の改善、⑤薬物誘発性肝障害における肝組織中 prostaglandin (PG) E₂ 動態変動、⑥炎症時の塩基性薬物の脳移行性およびトランスポーター機能変動、⑦プロテインキナーゼ N ファミリー機能遺伝的欠損マウスにおける肝代謝酵素変動。

研究成果

①CYP による代謝条件下ではエキナコシドおよびアクテオシドとも消失がみられなかったのに対して、Catechol-O-methyl transferase による代謝条件下ではエキナコシドおよびアクテオシドの消失がみられた。アクテオシドにおいては 2 相性の消失を示したことより、複数の酵素の関与が示唆された。

②マウスにおいてデンプン負荷後 30 および 60 分の血糖上昇がマンジェリコンエキス併用によって抑制することが確認された。また、マンジェリコンエキスはアミラーゼおよびマルターゼ活性を有意に阻害するとともに、Caco-2 細胞において SGLT1 を介するグルコース取込みを阻害することを明らかにした。さらに、マンジェリコンエキスにより Caco-2 細胞の SGLT1 mRNA 発現の低下が認められた。次に、苦丁茶エキスをい同様の検討を行ったところ、苦丁茶エキスもアミラーゼおよびマルターゼ活性を濃度依存的に阻害し、Caco-2 細胞におけるグルコース取込みを抑制した。これらのことより、苦丁茶エキスはデンプンの消化およびグルコースの消化管吸収を抑制することが示唆された。本検討結果は、これらエキスの抗糖尿病作用メカニズムのひとつを明らかにし、アンチエイジングの観点からも糖尿病予防にこれらエキスをさらに活用するうえで有用な知見であると考えられる。上記および③～⑦の検討課題で得られた研究成果の一部は、以下に示す原著論文または学会発表として報告した。

①原著論文

- Iwaki M, Niwa T, Tanaka H, Kawase A, Komura H. Prediction of hepatic clearance of stereoselective metabolism of carvedilol in liver microsomes and hepatocytes of Sprague-Dawley and cytochrome P450 2D-deficient Dark Agouti rats. *J Pharm Pharm Sci.* 22(1), 72-84, 2019
- Kawase A, Kaneto A, Ishibashi M, Kobayashi A, Shimada H, Iwaki M. Involvement of diclofenac acyl- β -D-glucuronide in diclofenac-induced cytotoxicity in glutathione-depleted isolated murine hepatocytes co-cultured with peritoneal macrophages. *Toxicol Mech Methods.* 29(3), 203-210, 2019
- Kawase A, Inoue Y, Nakazaki S, Koizumi E, Iwaki M. Radixin knockdown improves the accumulation and efficiency of methotrexate in tumor cells. *Oncol Rep.* 42(1), 283-290, 2019
- Shimada H, Kuma C, Iseri T, Matsumura S, Kawase A, Matsuura M, Iwaki M. Inhibitory effect of *Ocimum gratissimum* leaf extract on post-prandial increase of blood glucose. *Nat Prod Commun.* 14(10), doi.org/10.1177/1934578X19883728, 2019
- Kawase A, Kazaoka A, Yamamoto R, Minakata R, Shimada H, Iwaki M. Changes in transporters and metabolizing enzymes in the livers of rats with bile duct ligation. *J Pharm Pharm Sci.* 22(1), 457-465, 2019
- Kawase A, Nakasaka M, Bando H, Yasuda S, Shimada H, Iwaki M. Changes in radixin expression and interaction with efflux transporters in the liver of adjuvant-induced arthritic rats. *Inflammation.* doi: 10.1007/s10753-019-01097-9, 2019
- Kawase A, Inoue Y, Hirosoke M, Sugihara Y, Shimada H, Iwaki M. Decreased multidrug resistance-associated protein 2 activities by knockdown of phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase in hepatocytes and cancer cells. *J Pharm Pharm Sci.* 22(1), 576-584, 2019
- Shimada H, Hashimoto R, Aoki A, Yamada S, Oba K, Kawase A, Nakanishi T, Iwaki M. The regulatory mechanism involved in the prostaglandin E₂ disposition in carbon tetrachloride-induced liver injury. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 155, 102081, 2020

②学会発表

- 熊澤佳亮, 島田紘明, 野見真人, 塩尻眞弓, 川瀬篤史, 岩城正宏, 非ステロイド性抗炎症薬のアシルグルクロン酸抱合体生成・分解パラメータによる毒性予測の可能性, 日本薬剤学会第34回年会
- 島田紘明, 清水佑里子, 濱口健斗, 藤本和佳, 川瀬篤史, 岩城正宏, 非ステロイド性抗炎症薬のアシルグルクロン酸抱合体生成に対するCa²⁺およびMg²⁺の促進作用, 日本薬剤学会第34回年会
- 羽瀨風雅, 島田紘明, 岡本雄平, 川瀬篤史, 李 征, 村岡 修, 岩城正宏, カンカニクジュヨウ中主成分エキナコシド, アクテオシドのSGLT1阻害活性およびSGLT1介在性輸送, 日本薬剤学会第34回年会
- 風岡顯良, 川瀬篤史, 島田紘明, 岩城正宏, アジュバント関節炎ラットにおける塩基性薬物の脳移行性について, 日本薬剤学会第34回年会
- 山下莉央, 川瀬篤史, 高島桜花, 吉里 翼, 島田紘明, 岩城正宏, 肝細胞とマクロファージの共培養系を用いたジクロフェナク誘発性細胞傷害の評価, 日本薬学会第140回年会
- 中馬泰平, 川瀬篤史, 入江浩太, 覚野明日香, 松田尚也, 島田紘明, 岩城正宏, Lipopolysaccharide投与ラットにおけるdiphenhydramine脳移行性の変動, 日本薬学会第140回年会
- 清水佑里子, 島田紘明, 藤原麻由, 川瀬篤史, 岩城正宏, *In situ*肝還流法によるジクロフェナクの肝毒性評価, 日本薬学会第140回年会
- 島田紘明, 井芹太一, 笹井剛一, 上野省一, 岩城正宏, *Ilex latifolia*による食後血糖上昇抑制作用, 日本薬学会第140回年会
- 川瀬篤史, 向井秀幸, 立石駿介, 黒田真太郎, 松田尚也, 佐藤亮介, 島田紘明, 杉浦麗子, 岩城正宏, マウスにおけるシトクロムP450誘導過程におけるプロテインキナーゼNファミリーの役割, 日本薬学会第140回年会
- Shimada H, Hashimoto R, Aoki A, Yamada S, Kawase A, Iwaki M, The role of OATP2A1 in hepatoprotection against CCL₄-induced liver injury, IUTOX 15th International Congress of Toxicology
- Iwaki M, Shimada H, Hashimoto R, Oba K, Kawase A, The regulatory mechanism of hepatic PGE₂ disposition in carbamazepine-induced liver injury, IUTOX 15th International Congress of Toxicology
- Kawase A, Yamashita R, Takashima O, Kaneto A, Shimada H, Iwaki M, Diclofenac-induced cytotoxicity in hepatocytes co-cultured with macrophages, 79th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences