



薬剤学講座 助教

野口 幸希

ノグチ サキ

博士（薬学）

Assistant Professor
Division of Pharmaceutics

NOGUCHI Saki

Ph.D. in Pharmacy

トランスポーター／胎盤／関門輸送／
薬物動態Transporter／Placenta／Barrier
transport／Pharmacokinetics

研究概要

物質および方向選択的な胎盤関門における透過の特徴を理解することで、薬物の胎児移行機構および薬物による胎児毒性発生機構を動態学的側面から明らかにする研究を行っています。胎児内環境を制御する胎盤関門は、種差の大きな器官です。ヒト胎児への薬物曝露量を適切に予測するための基盤情報を与えることで、妊婦および胎児への医薬品の適応拡大や創薬に研究成果を繋げ、安全かつ積極的に妊婦や胎児を治療できる選択肢を広げることが目標です。

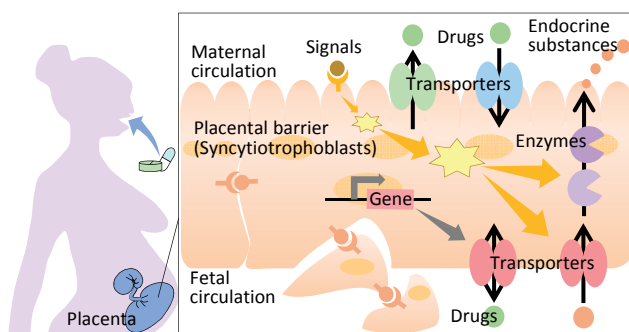
これまで、有機アニオン系薬物トランスポーターであるorganic anion transporter (OAT) 4に着目し、OAT4が薬物のヒト特異的な体内動態の制御に果たす役割について研究を行ってきました。OAT4は、ヒトにおいて、胎盤関門の胎児側膜と腎近位尿細管上皮細胞の管腔側膜に発現します。一方、げっ歯類でヒトOAT4相同遺伝子は見出されないことから、OAT4を介した輸送は薬物動態の種差の一因になり得ます。OAT4を介した基質および方向選択的な輸送の検討や胎盤関門組織を用いた検討から、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるolmesartanや抗ヒスタミン薬であるlevocetirizineについて、OAT4の発現が、ヒトにおける胎児毒性の発生や腎排泄過程に有意に影響する可能性を見出しました。

また、胎盤が関門としての機能を成熟させる過程は、独自の遺伝子発現調節機構によって制御されます。個人差や、妊娠進行、病態時における薬物の胎児移行性の変化を予測する上では、胎盤の関門機能を担う遺伝子や関門の成熟を司る遺伝子の発現調節についての理解が重要です。例えば、OAT4の胎盤関門における発現については、腎臓とは異なる機構で制御されることや、胎盤での妊娠期特有のエストロゲン合成に関わる遺伝子群と同調して増えることなどを明らかにしつつあります。

We are working on the mechanism regulating the fetal entry and toxicity of drugs from the perspective of pharmacokinetics. Our approach is to understand the substance-selective and direction-selective permeation properties of placental barriers. Placental barriers which separate materno-fetal circulation and regulate fetal environment exhibit significant species differences. The goal of our research is to provide platforms to evaluate more precisely the human fetal concentration, efficacy, and toxicity of drugs that further contribute to the expansion and development of pharmacotherapy for pregnant women and fetuses that can be used in safe and aggressive manners.

We have been researching about the role of organic anion transporter (OAT) 4, a drug transporter, in the regulation of human characteristic pharmacokinetics. Human OAT4 is localized at the fetal-facing basal plasma membrane of placental barriers (syncytiotrophoblasts) and luminal membrane of renal proximal tubule epithelial cells. On the other hand, the human ortholog of OAT4 has not been detected in rodents used in animal teratology studies. We have found the possibility that OAT4 significantly affects the fetal toxicity and renal excretion of olmesartan (an angiotensin II receptor antagonist) and levocetirizine (a second generation antihistamine) through the bidirectional transport studies using OAT4 expressing cells and human placental chorionic membrane vesicles.

In order to predict the inter/intra-individual changes of fetal permeability of drugs in pregnancy progression, complications, and so on, it is important to improve our understanding about the regulatory mechanisms of the placental gene expressions involved in the barrier function and governing barrier maturation. The maturation processes of the placenta's barrier functions are controlled by unique placental gene expression regulations. Regarding OAT4, we are revealing that the placental transcription of OAT4 is regulated by a different mechanism from that of the renal one, and its placental expression is coincident with genes involved in the pregnancy characteristic estrogen synthesis in the trophoblasts.



主な論文

Noguchi S, Nishimura T, Mukaida S, Benet LZ, Nakashima E, Tomi M: Cellular uptake of levocetirizine by Organic Anion Transporter 4, *J Pharm Sci*. **106**(9):2895-2898 (2017).
Noguchi S, Nishimura T, Fujibayashi A, Maruyama T, Tomi M, Nakashima E: OAT4-mediated transport of olmesartan at basal plasma membrane of human placental barrier, *J Pharm Sci*. **104**(9): 3128-3135 (2015).