



薬剤学講座 准教授

西村 友宏

ニシムラ トモヒロ

博士（薬学）

Associate Professor
Division of Pharmaceutics

NISHIMURA Tomohiro

Ph.D. in Pharmacy

胎盤透過性／胎児成長／
妊婦薬物治療／有害事象データ解析

Placental Transfer／Fetal Growth／
Drugs in Pregnancy／
Adverse Event Database Analysis

研究概要

妊婦における薬物治療は胎児の先天異常回避に最も注意を払わなければいけません。しかし、妊婦においても治療を必要とする場合は多く、危険性を検証し安全性の高い治療を施す方法を開発することは極めて大切です。私たちは、胎児成長に重要な働きをする胎盤因子の解明や、薬剤の胎児移行性、副作用の少ない妊婦治療薬の推定などを行っています。

胎児の成長は、母体因子、胎児因子、胎盤因子によって規定されています。母体因子は主に母体の血液に含まれる成分など胎児にとっての環境因子です。胎児因子は主に遺伝的要因です。胎盤因子は、胎盤の機能である物質交換や内分泌器官としての機能です。正常な胎児の成長にはいずれの因子も重要ですが、原因が不明であることが多い胎児成長不全に対する将来の薬物治療の可能性から特に胎盤因子に注目しています。私たちは細胞膜タンパクの機能維持に関わるezrinというタンパクが胎児成長に関与することを明らかにし、成長不全胎児が抗酸化物質ヒポタウリンの欠乏症状を示すことをマウスも用いて明らかにしました。胎児成長に関わる胎盤の機能性分子の解明を続けています。

胎盤の基本的な栄養物および薬物の透過機構を解明することは健全な胎児の成長の基盤情報になり、また薬物治療上の戦略を開発するうえでもっとも基礎的な取り組みです。私たちは、核酸および類縁医薬品、アミノ酸、浸透圧調節物質の胎盤透過とその制御機構の解明を行なっています。

妊婦においてもっとも頻度の高い病気の一つに妊娠高血圧症が知られています。妊娠後期に頻発し、重篤な高血圧が母子の生命の危険にもかかわる病態ですが、一般的な高血圧である本態性高血圧の治療薬剤の大部分は妊婦において禁忌であるという実態があり、治療の選択肢が極めて限定的で本病態の発症予測や治療方法が模索されています。我々は有害事象データベースの独自解析から安全性の比較的高い高血圧をスクリーニングし、将来の治療薬として利用できる可能性を検証しています。

Many pregnant women require pharmaceutical care. It is important to avoid adverse fetal events caused by drugs. Placenta has a pivotal role in transfer of nutrients, gases and drugs from maternal circulation to fetus. We aim to clarify the molecular mechanisms of placental function in material transfer.

Fetal growth is regulated by maternal factors, fetal factors and placental factors. Maternal factors are biochemical contents in maternal plasma. Fetal factors primarily indicate genetic factors. Placental factors are roles of material transfers between mother and fetus, and biosynthesis and secretion of hormones. Every factor is essential in normal fetal growth and we focus on placental factor in terms of drug target and transfer. Ezrin is an adaptor protein for membrane proteins and it is significantly expressed in the placenta. We found that ezrin maintains fetal growth using gene knockout mice. The ezrin knockout mice showed deficiency of hypotaurine, a precursor of taurine and a physiological antioxidant in fetus. We continue to clarify the function of ezrin on fetal growth.

It is crucial to unveil molecular mechanism of material transfer in placenta in order to understand basic structure maintaining fetal growth and to establish novel pharmaceutical therapy. We have shown the transport mechanism of nutrients, nutrient analogous drugs, amino acids, and organic osmolytes across the placenta in molecular level.

Pregnancy-induced hypertension is one of the diseases frequently observed in pregnant women. Most of antihypertensive are contraindicated in pregnant women. We have re-evaluated antihypertensive drugs using clinical adverse event database and screened the relatively safe drugs in pregnant women. We aim to develop antihypertensive from approved drugs that is compatible for pregnant women.

主な論文

- 1) Nishimura T, et al., Protective effect of hypotaurine against oxidative stress-induced cytotoxicity in rat placental trophoblasts. *Placenta*, 36(6): 693-698 (2015)
- 2) Nishimura T, et al., Fetal growth retardation and lack of hypotaurine in ezrin knockout mice. *PLoS One*, 9(8): e105423 (2014)
- 3) Nishimura T, et al., System A amino acid transporter SNAT2 shows subtype-specific affinity for betaine and hyperosmotic inducibility in placental trophoblasts. *Biochim Biophys Acta*. 1838(5): 1306-12 (2014)