

26PB-am188

柑橘類フラボノイドと糖尿病治療薬ピオグリタゾンの食品-医薬品相互作用の解析

○津波古 梨花¹, 吉田 裕樹¹, 渥美 聡孝², 鳴海 恵子³, 渡辺 渡⁴, 杉田 千泰¹, 黒川 昌彦¹
(¹九州保福大薬・生化学, ²九州保福大薬・生薬学, ³九州保福大薬・臨床薬学第一, ⁴九州保福大薬・微生物学)

糖尿病治療薬ピオグリタゾン (Pio) は、核内受容体 PPAR γ を活性化し、脂肪細胞・組織の機能制御を介してインスリン抵抗性を改善する。一方、食品成分の中にも PPAR γ を活性化することが知られている分子があり、糖尿病の予防・改善に対する有用性が期待されている。しかしながら、PPAR γ 標的薬との相互作用に関する研究はいまだ十分に行われていない。そこで本研究では、PPAR γ 活性化能を有することが示唆されている柑橘類フラボノイドのナリンゲニン (Nar) と Pio の食品-医薬品相互作用を薬力学 (生化学・薬理学) および薬物動態学の見地から検証した。

Reporter Assay において、Nar は PPAR γ を活性化した。また、Nar と Pio の併用は、PPAR γ 活性を相加的・相乗的に増加させた。次に、Nar が、*in vivo* において Pio の薬効を相加的・相乗的に増強しうるか検証するために、TSOD マウス (糖尿病モデルマウス) を用いて OGTT (グルコース負荷試験) を行った。その結果、Nar の併用は、予想に反して Pio の血糖降下作用を減弱させた。また、TSOD マウスの脂肪組織を用いて Protein Array を行ったところ、Pio によって抑制された CRP や MCP-1 等の炎症マーカーの発現量が Nar の併用により回復・増加することが明らかとなった。次に、Pio の薬物動態に対する Nar の影響を検証するために、単回・反復投与後の血中 Pio 濃度を HPLC により測定した。その結果、Nar は、血中 Pio 濃度には影響を与えなかった。また、PPAR γ -CBP 複合体形成に対する影響を検証したところ、Nar 単独では複合体形成が亢進されることが確認されたが、Pio との併用では大きな変動は見られなかった。今後、Nar と Pio の相互作用における PPAR γ 依存的・非依存的の両方の機構に対するさらなる解析を続ける予定である。