

# 27AB-pm218

ピオグリタゾンの薬効に対するナリングゲニンの影響とその機構解析

吉田 裕樹<sup>1</sup>, 〇津波古 梨花<sup>1</sup>, 渥美 聡孝<sup>2</sup>, 鳴海 恵子<sup>3</sup>, 渡辺 渡<sup>4</sup>, 杉田 千泰<sup>1</sup>, 黒川 昌彦<sup>1</sup>  
(<sup>1</sup>九州保福大院薬・生化学, <sup>2</sup>九州保福大院薬・生薬学, <sup>3</sup>九州保福大院薬・臨床薬学第  
一, <sup>4</sup>九州保福大院薬・微生物学)

本研究では、核内受容体 PPAR $\gamma$  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グゲニン (Nar) と糖尿病治療薬 (PPAR $\gamma$  作動薬) ピオグリタゾン (Pio) の食品-医薬品相互作用を検証した。

Reporter Assay において、Nar は PPAR $\gamma$  を活性化した。一方、Pio との併用においては、Nar 低濃度は、Pio による PPAR $\gamma$  活性を増加させた。しかし、Nar 高濃度では、Pio による PPAR $\gamma$  活性を抑制する傾向が見られた。次に、Nar が、*in vivo* において Pio の薬効に影響を与え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、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 $\gamma$  転写活性化機構に対する影響を検証するために、PPAR $\gamma$ -NcoR および PPAR $\gamma$ -CBP の複合体形成に対する影響を測定した。その結果、Nar および Pio それぞれ単独で、濃度依存的に PPAR $\gamma$ -NcoR 複合体の解離を促した。また、ナリングゲニンとピオグリタゾンの併用は、複合体の解離を増強した。一方、PPAR $\gamma$ -CBP 複合体形成においては、Nar と Pio は、濃度依存的に複合体形成を促したが、併用では、高濃度域で複合体形成を阻害する傾向が得られた。現在、*in vitro* における Pio による炎症性アディポカイン等の発現制御に対する Nar の影響を検証しているので、併せて報告したい。