

緑茶カテキン EGCG・薬物相互作用を修飾する、性差、投与経路、および絶食の影響の解析

研究代表者：川寄達也（創薬科学ユニット）

緑茶の渋み成分であるカテキン類は、抗酸化や抗アレルギー作用など種々の生理活性を持つことから、創薬シーズとして着目されている。一方、高濃度・高容量の摂取によって胆汁うっ滞、肝細胞傷害などの有害作用が生じること、肝臓および小腸に発現する種々のトランスポータの発現低下や輸送の阻害を起こすことが報告されている。しかし、腎臓に発現するトランスポータに対するカテキン類の影響に関する検討は十分ではない。

そこで本研究では、腎臓に発現し多くのアニオン性薬物を基質とする薬物トランスポータであるOrganic Anion Transporter (OAT) に着目し、茶カテキン類がヒトOAT1 (SLC22A6)およびOAT3 (SLC22A8) の輸送機能に及ぼす影響について、培養細胞とラットを用いて検討した。

1. 茶カテキン類が、OAT1/3の輸送機能に及ぼす影響

研究代表者はこれまでに、蛍光有機アニオン性化合物とHEK293細胞の一過性発現系を用いたトランスポータOATP2B1の評価系を構築している。また、げっ歯類などのOATについて、フルオレセイン系化合物が基質となることが報告されている。そこで同様に、ヒトOATの輸送機能評価系の構築を目的として、ヒトOAT 1/3を発現させたHEK293細胞への4種のフルオレセイン系化合物（フルオレセイン、5-カルボキシフルオレセイン、6-カルボキシフルオレセイン6-CF、8-フルオ-cAMP）の蓄積を検討した。その結果、6-CFが良好なOAT1/3の基質となることを見出した。

これを受けて6-CFを用い、6種の茶カテキン（カテキンC、エピカテキンEC、エピガロカテキンEGC、没食子酸カテキンCg、没食子酸エピカテキンECg、没食子酸エピガロカテキンEGCg）が*in vitro*レベルでヒトOATに及ぼす影響の検討を行った。

その結果、没食子酸エステル型のカテキン（Cg、ECg、EGCg）がOATを阻害した。このうち、緑茶中最多のカテキンであるEGCgが最も強い阻害を示した。各カテキンの混合溶液はそれぞれの単独時よりも低濃度でより強い阻害を示した。EGCgによるOATの阻害は競合的であった。

2. 茶カテキン類がOAT基質の動態に及ぼす影響

EGCgは生理的pHで不安定であることが報告されている。そのため、*in vitro*でOATの阻害が認められる場合でも、*in vivo*では影響を及ぼさない可能性がある。そこで、ラットを用いて茶カテキン類がOAT基質の動態に及ぼす影響を検討した。

OAT基質として、動態試験に汎用されるフェノールスルホンフタレインPSPを用いた。EGCg (25 mg/kg, i.v.)の投与によって、PSPのAUCが増加、全身クリアランスが低下したが腎クリアランスは変化せず、OAT以外のトランスポータの関与が示唆された。またこの変化に、性差は認められなかった。

一方、緑茶カテキン混合液(25 mg/kg, i.v.)の投与によってPSPのAUCが増加、腎クリアランスが低下し、OATの阻害が示唆された。

6-CFについても同様の検討を行った。EGCgの投与によって6-CF (0.5 mg/kg i.v.) の腎クリアランスが低下し、EGCgは*in vivo*においてもOATによる6-CF輸送を阻害することが示唆された。

以上の結果より、茶カテキンEGCgは種々の薬理試験で用いられている濃度において*in vitro*および*in vivo* いずれにおいてもヒトOAT1/3を阻害することが明らかとなった。

研究成果発表

学会発表

川寄達也、上井優一、鍋倉智裕

茶カテキン類による有機アニオントランスポータOAT1/3輸送機能の阻害

第10回トランスポーター研究会年会、東京、平成27年6月