

Title	胎盤関門の薬物排出トランスポーターがタダラフィルの胎児移行性に及ぼす影響
Sub Title	Effects of placental efflux transporters on the fetal transfer of tadalafil
Author	西村, 友宏(Nishimura, Tomohiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	タダラフィルは、ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害剤であり、胎児成長不全や妊娠高血圧症の治療薬として有効であることが期待されている。本研究では、タダラフィルの胎児への移行機構を解明することを目的に、胎盤透過におけるP-糖タンパク質 (MDR1) と乳がん耐性タンパク質 (BCRP) の関与を検討した。タダラフィルを妊娠した野生型、MDR1a/bダブルノックアウト、またはBCRPノックアウトマウスに妊娠日 (GD) 14.5から17.5まで持続静注し、GD17.5での非結合形薬物の胎児対母体血漿濃度比 (非結合形F/M比) を評価した。野生型マウスでは、タダラフィルの非結合形F/M比は0.80であった。MDR1a/bノックアウトおよびBCRPノックアウトマウスでは、タダラフィルの非結合形F/M比はそれぞれ1.1および1.7に増加した。 MDCKII-ヒトBCRP細胞を用いた経細胞輸送評価では、タダラフィルの基底細胞膜側から刷子縁膜側への輸送が、逆向きの輸送よりも有意に高かった。また、マウスBCRPを発現した細胞膜小胞を用いた取り込み輸送評価では、タダラフィルの輸送が観察された。この研究から、タダラフィルがヒトおよびマウスのBCRPの基質であることが明らかになった。以上より、タダラフィルの胎盤を介した胎児への移行を、BCRPが一部制限することが示唆された。 Tadalafil, a phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor, is expected to be effective in the treatment of fetal growth restriction and hypertensive disorders of pregnancy. In this study, we aimed to elucidate the mechanism of fetal transfer of tadalafil and investigate the involvement of P-glycoprotein (MDR1) and breast cancer resistance protein (BCRP) in placental permeability. Tadalafil was continuously infused into pregnant wild-type, MDR1a/b double-knockout, or BCRP knockout mice from gestational day (GD) 14.5 to 17.5, and the fetal-to-maternal plasma concentration ratio of unbound drug (unbound F/M ratio) was evaluated at GD17.5. In wild-type mice, the unbound F/M ratio of tadalafil was 0.80. In MDR1a/b knockout and BCRP knockout mice, the unbound F/M ratio of tadalafil increased to 1.1 and 1.7, respectively. Transcellular transport assessment using MDCKII-human BCRP cells revealed significantly higher transport of tadalafil from the basolateral to apical membrane compared to the reverse direction. Moreover, uptake transport evaluation using membrane vesicles expressing mouse BCRP demonstrated transport of tadalafil. These results suggest that tadalafil is a substrate of human and mouse BCRP. Therefore, it indicates that BCRP may partially restrict the placental transfer of tadalafil to the fetus.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230083

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023年度 学事振興資金（個人研究） 研究成果実績報告書

研究代表者	所属	薬学部	職名	准教授	補助額	300千円 (A)
	氏名	西村 友宏	氏名(英語)	TOMOHIRO NISHIMURA		
研究課題(日本語)						
胎盤関門の薬物排出トランスポーターがタダラフィルの胎児移行性に及ぼす影響						
研究課題(英訳)						
Effects of placental efflux transporters on the fetal transfer of tadalafil						
1. 研究成果実績の概要						
タダラフィルは、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害剤であり、胎児成長不全や妊娠高血圧症の治療薬として有効であることが期待されている。本研究では、タダラフィルの胎児への移行機構を解明することを目的に、胎盤透過におけるP-糖タンパク質(MDR1)と乳がん耐性タンパク質(BCRP)の関与を検討した。タダラフィルを妊娠した野生型、MDR1a/bダブルノックアウト、またはBCRPノックアウトマウスに妊娠日(GD)14.5から17.5まで持続静注し、GD17.5での非結合形薬物の胎児対母体血漿濃度比(非結合形F/M比)を評価した。野生型マウスでは、タダラフィルの非結合形F/M比は0.80であった。MDR1a/bノックアウトおよびBCRPノックアウトマウスでは、タダラフィルの非結合形F/M比はそれぞれ1.1および1.7に増加した。						
MDCKII-ヒトBCRP細胞を用いた経細胞輸送評価では、タダラフィルの基底細胞膜側から刷子縁膜側への輸送が、逆向きの輸送よりも有意に高かった。また、マウスBCRPを発現した細胞膜小胞を用いた取り込み輸送評価では、タダラフィルの輸送が観察された。この研究から、タダラフィルがヒトおよびマウスのBCRPの基質であることが明らかになった。以上より、タダラフィルの胎盤を介した胎児への移行を、BCRPが一部制限することが示唆された。						
2. 研究成果実績の概要(英訳)						
Tadalafil, a phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitor, is expected to be effective in the treatment of fetal growth restriction and hypertensive disorders of pregnancy. In this study, we aimed to elucidate the mechanism of fetal transfer of tadalafil and investigate the involvement of P-glycoprotein (MDR1) and breast cancer resistance protein (BCRP) in placental permeability. Tadalafil was continuously infused into pregnant wild-type, MDR1a/b double-knockout, or BCRP knockout mice from gestational day (GD) 14.5 to 17.5, and the fetal-to-maternal plasma concentration ratio of unbound drug (unbound F/M ratio) was evaluated at GD17.5. In wild-type mice, the unbound F/M ratio of tadalafil was 0.80. In MDR1a/b knockout and BCRP knockout mice, the unbound F/M ratio of tadalafil increased to 1.1 and 1.7, respectively. Transcellular transport assessment using MDCKII-human BCRP cells revealed significantly higher transport of tadalafil from the basolateral to apical membrane compared to the reverse direction. Moreover, uptake transport evaluation using membrane vesicles expressing mouse BCRP demonstrated transport of tadalafil. These results suggest that tadalafil is a substrate of human and mouse BCRP. Therefore, it indicates that BCRP may partially restrict the placental transfer of tadalafil to the fetus.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)		発表課題名 (著書名・演題)		発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)	
Nishimura T, Ishii M, Tanaka H, Noguchi S, Ikeda T, Tomi M.		Breast Cancer Resistance Protein Limits Fetal Transfer of Tadalafil in Mice.		J Pharm Sci.	2024年2月	