

令和 5年 6月 23日

鎮痛薬代謝物の新規同定と腎臓における詳細な分布を可視化

<研究成果のポイント>

- アセトアミノフェンは、市販の鎮痛剤および解熱剤として広く使われていますが、過剰摂取すると腎臓に害を及ぼす可能性が知られています。
- アセトアミノフェンがどのような代謝物となり、それらが腎臓内でどのように分布しているか、まだ十分にはわかっていませんでした。
- 今回、アセトアミノフェンの新規の代謝物を同定しました。
- アセトアミノフェンと新規代謝物は主に腎盂（尿が集まる場所）に蓄積され、別の代謝物は外側髄質（尿ができる場所）と腎盂で特定のパターンを示しました。
- 腎盂を高解像度で測定してみると、クラスター（小さな塊）のような分布を形成するアセトアミノフェンと代謝物があることもわかりました。
- これらの分布パターンを理解することは、アセトアミノフェンの過剰摂取による腎障害を予防または軽減することに役立ちます。

※本研究成果は、米国科学誌「**Journal of the American Society for Mass Spectrometry**」に日本時間 2023 年 6 月 12 日に公表されました。

<概要>

浜松医科大学国際マスイメージングセンター・医学部細胞分子解剖学講座の瀬藤光利教授らの研究グループは、鎮痛剤であるアセトアミノフェンの新規代謝物（化学反応によって異なる構造になったもの）を同定し、マウスの腎臓内でアセトアミノフェンとその代謝物がどのように分布しているかを明らかにしました。今回の研究成果により、アセトアミノフェンの過剰摂取による腎臓の損傷を予防または軽減するための研究に貢献し、より尿に排出されやすい薬や、分解されにくい／されやすい薬、特定の場所に留まりやすい薬などの開発に展開していくことが期待されます。

<研究の背景>

アセトアミノフェンは広く使われる市販の鎮痛剤・解熱剤です。この薬を過剰摂取すると、肝臓や腎臓に損傷を与える可能性が知られています。しかし、アセトアミノフェンがどのように代謝されるのか、腎臓にどのように分布しているのか、についてはよくわかっていませんでした。そこで、アセトアミノフェンとその代謝物がマウスの腎臓にどのように分布するかを、マスイメージングという手法を用いて調べました。

<研究の成果>

研究グループは、マウスにアセトアミノフェンを投与し、分子の同定と分布を同時に測定することが可能なマスイメージングと呼ばれる高度なイメージング技術を駆使して、腎臓を測定しました（図1）。その結果、これまで報告のないアセトアミノフェンの新規代謝物を同定しました（図2）。さらに、アセトアミノフェンとその新規代謝物が主に腎盂（尿が集められる場所）に分布していることがわかりました。一方、アセトアミノフェンの別の代謝物は外側髄質（尿ができる場所）と腎盂に分布していました（図3）。興味深いことに、ア

セトアミノフェンと代謝物の一部が腎盂内でクラスター状の小さな塊として分布していました（図4）。高い空間解像度を持つマスイメージング技術によって、これまで知られていなかった薬物の詳細な分布が明らかになりました。

<今後の展開>

今回の研究成果により、アセトアミノフェンとその代謝物が分布する腎臓の場所が明らかになったため、アセトアミノフェンの過剰摂取による腎臓の損傷を予防または軽減するための研究に貢献することが期待されます。また、今回の手法を応用することで、より尿に排出されやすい薬や、分解されにくい／されやすい薬、特定の場所に留まりやすい薬などの開発に展開していくことも目指しています。

<用語解説>

マスイメージング：試料中の分子をイオン化（原子・分子レベルの微細な状態）にし、その質量数と数を測定することにより、その分子が何なのかを知る分析手法を質量分析といいます。マスイメージングは、この質量分析を薄く切った組織などに対して二次元的（縦横）に繰り返し行い、組織中の分子の分布を可視化する技術のことです。

<発表雑誌>

Journal of the American Society for Mass Spectrometry（米国質量分析学会誌）
(<https://doi.org/10.1021/jasms.3c00149>)

<論文タイトル>

AP-MALDI イメージングマスマススペクトロスコピーを用いた、腎臓内におけるアセトアミノフェンとアセトアミノフェンシステインの異なる分布の検出と、10 μm までの空間分解能を用いて新規アセトアミノフェン代謝物の同定

<著者>

エムディ アル マムン、エムディ ムドゥル ラーマン、坂本 匠、アリフル イスラム、大山 壮歩、エムディマハモドゥン ナビ、佐藤 智仁、華表 友暁、高橋 豊、瀬藤 光利

<研究グループ>

この研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）創薬基盤推進研究事業（21ak0101179）、文部科学省科学研究費基盤 S(JP18H05268)、先端研究基盤共用促進事業（顕微イメージングソリューションプラットフォーム, JPMXS0410300221）の支援により実施されました。

<本件に関するお問い合わせ先>

国立大学法人 浜松医科大学細胞分子解剖学講座
〒431-3192 浜松市東区半田山 1-20-1
教授 瀬藤 光利

Tel: 053-435-2086、Fax: 053-435-2468

E-mail: setou@hama-med.ac.jp

<参考図>

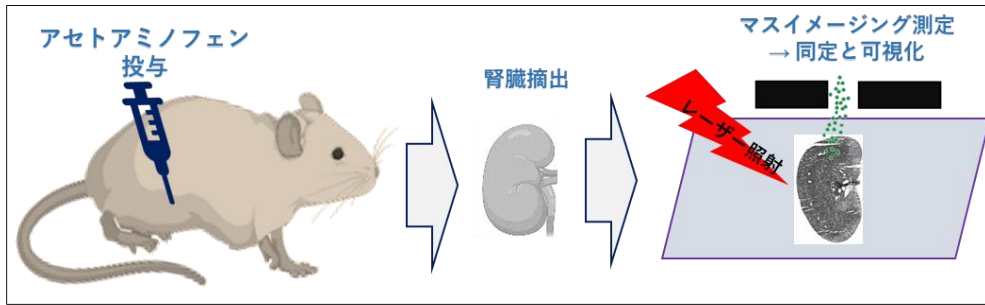


図 1: アセトアミノフェンを投与したマウスの腎臓をマスマイメーjing測定し、アセトアミノフェンとその代謝物の分布を解析

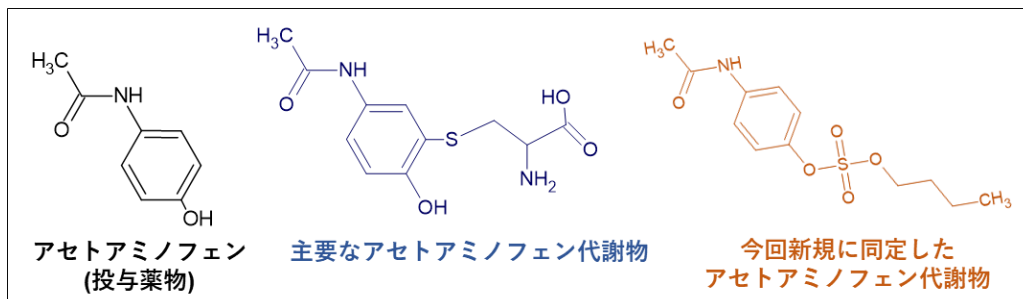


図 2: アセトアミノフェンとその代謝物の化学構造

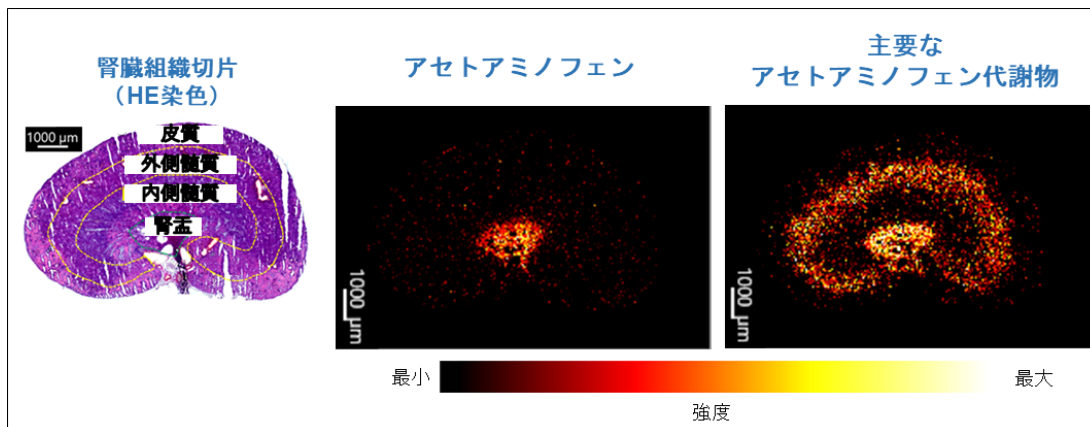


図 3 (上): アセトアミノフェンとその代謝物の分布 (腎臓)

アセトアミノフェンは腎盂、主要なアセトアミノフェン代謝物は外側髄質と腎盂に分布していることがわかった。

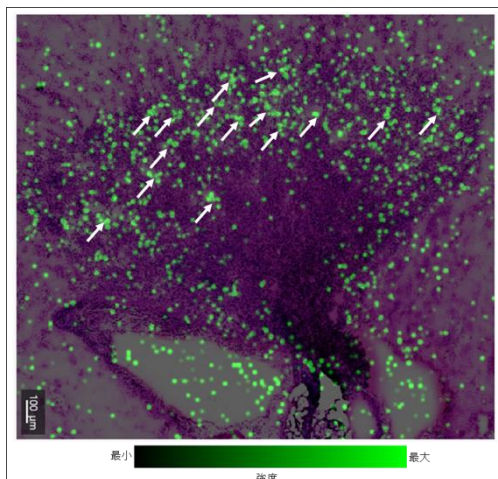


図 4 (左): 腎盂におけるアセトアミノフェンの詳細な分布

白矢印はアセトアミノフェンが小さな塊として分布していることがわかった。