

審査の結果の要旨

氏名 奥平典子

近年、溶解度、膜透過定数などの物理科学的なパラメータにより薬物の経口吸収性を予測する方法が確立されつつあり、未変化体として吸収される薬物の場合、比較的正確に経口吸収性が予測できるようになった。しかし、プロドラッグの吸収動態の予測は極めて困難であり、膜透過性の改善が必ずしも吸収率の上昇に結びつかない事例が多い。その原因としては消化管管腔内での安定性、吸収過程における代謝的変換など、プロドラッグの吸収率を支配する要因が十分に解明されていないことにある。また、吸収過程でプロモイエティより生成される代謝物の体内挙動についての情報も非常に少ない現状にある。そこで本研究では、プロドラッグ化による吸収改善効果が得られなかった Glycoprotein IIb/IIIa 拮抗剤のカルボキシエステル体プロドラッグ ME3229 をモデル化合物として、種々の要因、特にトランスポータの関与について解析され、消化管吸収に及ぼす影響が検証された。また、プロモイエティより生成される代謝物については、多くのプロドラッグに使用されている Pivaloyloxymethyl (POM) 基が取り上げられ、薬物動態解析及び内因性物質である carnitine 代謝への影響について検討された。

1. カルボキシエステル体プロドラッグ ME3229 の消化管吸収動態の解析

ラットの消化管一回灌流法により、ME3229 の吸収動態を解析した結果、ME3229 はその脂溶性、膜透過性に応じた速度で消化管粘膜を透過し、消化管細胞内に移行するものの、細胞内で生成した代謝物の血液側への到達率が低いことが示された。ME3229 を preload した後、血液側、管腔側への代謝物の出現速度を比較したところ、その速度比は 17 : 1 (管腔側 : 血液側) であった。従って、血液側への到達率が低かった原因は、細胞内で生じた代謝物が主として管腔側へ排出されたためであることが示された。

2. 消化管内で生成される代謝物の消化管管腔への排出メカニズム

ME3229 の代謝物の消化管組織透過性を、反転腸管法及び Ussing chamber 法により検討した。その結果、消化管組織内で ME3229 より生成される代謝物 (活性体 ME3277 及びモノエステル体代謝物) は、brush border membrane 上に存在する transporter により、エネルギー依存的に管腔側へ排出されることが示された。消化管粘膜上に存在し、消化管吸収のバリアーとして機能することが示唆されている efflux transporter としては、P-glycoprotein (P-gp)、canalicular multispecific organic anion transporter/multidrug resistance associated protein 2 (cMOAT/MRP2) 等が報告されている。ME3277 の膜透過特性を、既知の transporter の輸送特性と比較した。ME3277 の Caco-2 細胞単層膜透過性には方向性が認められず、ラット小腸における透過定数に部位差は認められなかった。

P-gp の特異的阻害剤である verapamil による efflux の阻害効果は認められず、cMOAT/MRP2 が遺伝的に欠損した Eisai hyperbilirubinemic rat (EHBR)における efflux の低下も認められなかった。以上により、ME3277 の efflux には、P-gp、cMOAT/MRP2 以外の transporter が関与している可能性が示された。また、ME3277 の efflux は、1-naphthol、CDNB 及び BSP により有意に阻害されたことから、MRP family または OATP family と類似の基質特異性を持つことが示された。

3. プロドラッグの消化管吸収における efflux transporter の関与

プロドラッグが消化管細胞内移行した後、細胞内で生成された代謝物は、細胞内→管腔、細胞内→血液側の両方向に濃度勾配を生じるが、ME3229 のように、代謝物が消化管粘膜上に存在する efflux transporter の基質となり管腔に排出される場合、血液側への移行率が低下し、これがプロドラッグの経口吸収性を決定する重要な要因の一つであることが明らかになった。

4. プロモイエティ POM 基が内因性 carnitine 代謝に及ぼす影響

POM 基より消化管吸収過程で遊離される pivalic acid(PVA)は、carnitine と抱合して排泄され、血漿中 carnitine レベルを低下させるが、通常の用法・用量において carnitine 代謝に関連する副作用の発現は報告されていない。ラットを用いた検討結果より、PVA は血漿中 carnitine 濃度を低下させるが、carnitine の利用臓器である肝、筋、心臓中の濃度は投与期間中ほとんど低下せず、血漿中濃度は臓器中濃度を必ずしも反映しないことが示された。無処置ラットと PVA 投与ラットを用いて、各臓器への取り込み能 (CL_{uptake})を *in vivo* で測定した結果、臓器により carnitine の turnover rate が大きく異なり、また、PVA 投与により肝臓、筋肉において CL_{uptake} が上昇することが示された。これらのパラメータを用いることにより、各臓器中の carnitine 濃度推移を説明することができた。 CL_{uptake} の上昇メカニズムとしては、carnitine transporter の up-regulation の関与が示唆された。

以上、トランスポーターの関与に注目したプロドラッグの体内動態解析により、消化管粘膜上の transporter による、活性代謝物の管腔への排泄がプロドラッグ化による経口吸収性改善の障害になること、また、代表的なプロモイエティである POM 基の安全性には、内因性物質 carnitine の利用臓器における取り込み能力の調節が関わっていることが明らかにされた。本研究により、プロドラッグ化による経口剤の効率的開発に有用な知見を与えることができ、博士(薬学)の学位を授与するに値するものと考えられた。