

氏名(本籍)	なか がわ とし と 中 川 俊 人 (和歌山県)			
学位の種類	博 士 (生物科学)			
学位記番号	博 甲 第 5719 号			
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当			
審査研究科	生命環境科学研究科			
学位論文題目	Study on Pharmacokinetics of a New Quinolone Antibiotic Balofloxacin (ニューキノロン系抗菌剤バロフロキサシンの体内動態に関する研究)			
主査	筑波大学教授	博士(医学)	千葉 智 樹	
副査	筑波大学教授	理学博士	漆 原 秀 子	
副査	筑波大学教授	学術博士	橋 本 哲 男	
副査	筑波大学准教授	博士(理学)	中 田 和 人	

論 文 の 内 容 の 要 旨

薬剤の薬効・副作用を検証するためには、作用発現臓器に存在する薬剤の濃度レベル、存在形態およびその経時変化を知ることが非常に重要である。新薬の開発研究において、その薬効および安全性は、まず実験動物で検討され次いでヒトにおける体内動態解析および臨床試験を経て、最終的に結論される。しかし現在、実験動物を用いた体内動態解析は動物種間差が大きいことから、ヒトにおける体内動態を試験管内で予測する方法の開発が求められている。

ニューキノロン系抗菌剤は、一般に広い抗菌スペクトルと良好な経口吸収性および組織分布、高い尿中排泄率を有しているため、種々の感染症治療に有用な薬剤の一つとして現在利用されている。本研究は、新規ニューキノロン系抗菌剤バロフロキサシン (BLFX) の実験動物における消化管吸収、組織分布、代謝および排泄に関わる体内動態特性を明らかにし、さらに、その解析結果から実験動物における体内動態の支配要因を検討することで、ヒトの体内動態特性の予測向上に应用することを目的とした。

まず体内動態を検討するにあたって、生体試料中 BLFX 濃度を正確に定量する方法を開発した。HPLC を用いたこの定量法は、血漿、尿および胆汁中の BLFX 濃度を正確かつ精度よく測定できた。そこで様々な実験動物 (イヌ、ラット) の経口吸収性を検討するために、BLFX を静脈内および経口投与し血漿中濃度推移を測定した。結果、BLFX はいずれの動物でも速やかかつ良好な経口吸収性をもつことが確認された。次に BLFX の組織分布を、放射性標識 BLFX をラットに投与して解析した。その結果、BLFX は投与後 30 分以内に脳と眼球を除く全ての組織に広く分布し、速やかかつ良好な分布特性を持つことが明らかとなった。体内における BLFX の代謝経路は、尿中および胆汁中に排泄された放射性標識 BLFX を HPLC およびマススペクトル解析することで検討した。結果、BLFX は主に未変化体として尿中へ、そして主にグルクロン酸抱合体として胆汁へ排泄されることが明らかとなった。さらに腎クリアランス (CL_r) と糸球体濾過速度 (GFR) を測定した結果、ラットでは CL_r 値が GFR 値より高く、イヌでは CL_r 値が GFR 値より低かったため、ラットでは尿細管分泌による寄与の大きいこと、尿細管分泌に動物種間で差のあることが示された。実際ラット

にトランスポーター阻害剤を投与すると、腎クリアランスは阻害され、トランスポーターを介して尿細管分泌されていることが明らかとなった。

これらの結果から、BLFXは良好な体内動態特性をもつこと、その主要な代謝酵素は、グルクロン酸抱合に関与するUDPグルクロナシルトランスフェラーゼ(UGT)および尿中排泄に関わるトランスポーターであることが示唆された。さらに動物種間で差のあることも判明し、その差はグルクロン酸抱合および尿細管分泌のステップによるものであると考えられた。

これらの動物実験結果をもとに、ヒトにおける体内動態予測を行った。まずグルクロン酸抱合に関してはヒト肝臓由来マイクロソームを用いて、その代謝速度を測定した。その結果、対照として用いたラット肝マイクロソームではグルクロン酸抱合反応が速やかに起きたのに対して、ヒト肝マイクロソームではその反応が検出されず、ヒトにおいてはUGTによる代謝クリアランスは小さいと予測された。実際に第I相臨床試験試料を分析した結果、BLFXは主に未変化体として尿中に排泄され、グルクロン酸抱合体としての排泄は僅かであった。このことから、肝マイクロソームによる予測精度は高いことが示唆された。

一方の腎臓クリアランスについては、主に実験動物の体重を基にしたパラメトリックな解析方法を用いた。結果、予測されたCL_r値は、第I相臨床試験で得られた値よりひと桁小さかった。腎臓重量を基にしたパラメトリック解析は、少なくともGFRを正確に予測可能であることが明らかとなっているが、尿細管分泌の寄与が大きい化合物の場合はそのCL_r値の予測性の悪いことが判明した。実際、BLFX以外のニューキノロン系抗菌剤を解析した場合も、その尿細管分泌の寄与に応じてCL_r値の予測性は悪く、今後化合物に応じたトランスポーターの機能解析が必要であることが明らかとなった。

本研究において、新規ニューキノロン系抗菌剤BLFXの実験動物における体内動態特性を明らかにし、特にグルクロン酸抱合および尿中排泄機構において動物種間で差のあることを明らかにした。その結果を踏まえ、ヒト材料を用いてヒト体内動態を*in vitro*で予測したところ、代謝クリアランスの定性的な予測に成功した。その一方で、CL_rの予測精度を高めるにはトランスポーターの分子メカニズムに基づいた予測法の確立が課題であると考えられた。

審査の結果の要旨

本論文において中川氏は、ニューキノロン系抗菌剤パロフロキサシンの高感度定量法を開発し、多種の動物を用いてその体内動態を定量解析した。その結果、パロフロキサシンの体内動態には動物種間で差のあること、すなわち実験動物から得られた結果をヒトの体内動態へと単純に外挿できないことを明らかにした。さらに氏は、その代謝経路を解析することで、ヒト体内動態を予測する上で標的とするべき酵素群を明らかにした。実験動物を用いた体内動態解析は薬剤開発の可否を決める重要な項目であるが、氏の研究成果は今後重要視されるヒトの体内動態予測法の予測改善に貢献するものとして高く評価できる。

よって、著者は博士(生物科学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。