

氏名	よし だ ひさ ひろ 吉 田 久 博
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第 435 号
学位授与の日付	平成 3 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
学位論文題目	薬物肺移行性に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 堀 了平 教授 瀬崎 仁 教授 佐藤公道

論 文 内 容 の 要 旨

肺はガス交換のほかに生体内物質の取り込み、代謝、分泌などの多様な機能を営み、生体恒常性を維持するために重要な役割をはたしている。また生物薬剤学的にも肺は吸入による治療や麻酔への応用、初回通過効果などの観点より関心を集めている臓器である。これら複雑な機能を有する肺での薬物動態を解明し、その移行特性を明確にすることは、薬物を有効かつ安全に使用する上で極めて重要であるが、それらの系統的研究は十分行われていない。著者は、摘出肺還流法を始め各種実験法を駆使して薬物肺移行性について詳細に検討し、移行性を制御する薬物側要因および生体側要因の解明を行なった。

1. 還流肺における薬物移行性

ラット摘出肺還流実験法を用いて物性の異なる各種薬物の肺移行性を詳細に解析した。中性・酸性薬物では、還流液から肺への薬物移行率が低く、還流液中遊離薬物濃度に対する肺組織中濃度の比が広い濃度範囲で一前後となり、単純拡散による肺移行が推察された。これに対して塩基性薬物では、還流液から肺への薬物移行率が高く、濃度依存性があり、薬物の肺移行率と脂溶性との間に良好な相関性が認められた。この薬物蓄積性は、各種代謝阻害剤の前処理によって変化せず、還流液 pH の変化に対しても僅かな変動を示すのみであった。還流後、還流液及び肺組織中に塩基性薬物の代謝物は検出されず、還流液から消失した薬物の大半が肺組織より回収された。各塩基性薬物の肺蓄積は他の塩基性薬物の共存によって競合的に抑制され、その抑制効果と脂溶性との間に良好な相関性が認められた。更に、肺に取り込まれた塩基性薬物は、第二の塩基性薬物を還流液に添加することによって容易に置換された。この第二の塩基性薬物による置換率と先の共存時の取り込み抑制率とがほぼ等しい値を示した。これらの結果は、肺に塩基性薬物に対する特異的かつ可逆的な結合部位が存在し、その親和性に薬物の脂溶性が大きく関与していることを示している。

2. 肺細胞内における薬物局在性

肺に存在する塩基性薬物の特異な結合部位をよりミクロな観点から精査するために細胞成分分画を行ない、subcellular level における薬物分布特性について検討した。各細胞成分分画への薬物分布は、ミトコ

ンドリア局在酵素の分布と良く対応した成績を示し、ミトコンドリア画分への親和性が他の画分に比して最も高いことを認めた。またミトコンドリアに対する塩基性薬物の結合は、脂溶性の高い薬物ほど強く、濃度依存性があり、他の塩基性薬物の共存によって競合的に阻害された。その阻害効果は共存薬物濃度に依存しており、各共存薬物の阻害効果と脂溶性との間に良好な相関性が認められた。また、各塩基性薬物のミトコンドリア結合性ならびに還流肺蓄積性を各々 Scatchard plots したとき、両者に結合性の異なる2種の結合部位の存在が認められ、両実験系の結合パラメーターは薬物間で良い相関を示した。これらの成績は、塩基性薬物の肺蓄積部位として、ミトコンドリアが重要な役割を担っていることを示している。そこで更にミトコンドリア内の薬物結合部位を精査するために、薬物結合したミトコンドリアの細分画を行なった。その結果、ミトコンドリア外膜画分に塩基性薬物に対する高親和性結合部位の存在することを認めた。

3. 塩基性薬物蓄積部位としてのMAOの役割

ミトコンドリア外膜における塩基性薬物の蓄積が明らかとなったのでその詳細な機構を解明するために、ミトコンドリア外膜局在酵素に及ぼす薬物の影響について検討した。その結果、モノアミン酸化酵素(MAO)のみが塩基性薬物によって阻害された。そこで塩基性薬物の肺蓄積部位としてのMAOの役割について検討した。ミトコンドリアのMAO活性は塩基性薬物の共存によって競合的に阻害され、そのMAO活性阻害効果と脂溶性との間に相関性のあることが認められた。また摘出灌流肺実験系においても同様の結果が認められた。これらの成績は先の還流肺薬物移行実験ならびにミトコンドリアの薬物結合実験で得た成績と良く対応しており、塩基性薬物の肺蓄積におけるMAOの重要性が示唆された。この点を更に明確にするために、塩基性薬物のミトコンドリア結合性に及ぼす各種MAOI阻害剤(MAOI)の影響について検討した。MAOI処理によってミトコンドリアの薬物結合性は低下し、各MAOIによる薬物蓄積の抑制効果とMAO活性阻害効果との間に良好な相関性が認められた。このMAOIによる薬物結合阻害効果はミトコンドリアの塩基性薬物高親和性結合部位に対して特異的に認められ、その阻害は非競合的であった。灌流肺実験においてもミトコンドリアを用いた実験と同様、MAOI処理によって薬物蓄積の低下が観察され、各MAOIによる灌流肺薬物蓄積の低下度とミトコンドリア薬物結合の低下度との間に良好な相関性が認められた。これらの結果は、MAOがミトコンドリアレベルにおいて塩基性薬物高親和性結合部として機能しているだけでなく、肺の臓器レベルにおいても薬物蓄積部位として重要な役割を担っていることを示唆している。

以上、薬物肺移行性の制御要因について精細に検討した結果、薬物の脂溶性ならびに塩基性基の有無が肺蓄積に重要な影響を及ぼすこと、またミトコンドリアMAOが塩基性薬物の高親和性結合部位として機能していることを始めて明らかにした。これらの知見は、薬物の体内分布特性や薬効毒性発現機構の把握ならびにエアロゾル等による drug delivery system を考慮して行く上で、有益な示唆を与えるものと判断される。

論文審査の結果の要旨

肺はガス交換のほかに生体内物質の取り込み、代謝、分泌などの多様な機能を営み、生体恒常性を維持

するために重要な役割をはたしている。また生物薬剤学的にも微粒子製剤の取り込み、吸入による感染や炎症の治療などの観点より関心を集めている。これら複雑な機能を有する肺での薬物動態を解明し、その移行特性を明確にすることは、薬物を有効かつ安全に使用する上で極めて重要であるが、それらの系統的研究は十分行なわれていない。本論文において著者は、薬物の肺における移行特性について詳細に検討を重ね、移行性を制御する薬物側要因および生体側要因の解明を行なった。

まず、ラット摘出還流肺により薬物取り込みを検討した結果、中性・酸性薬物に比し塩基性薬物の取り込みが大きく、しかも濃度依存性のあることが認められた。またこの塩基性薬物の移行が脂溶性とよく相関すると共に、他の塩基性薬物によって競合的に阻害され容易に置換されること、代謝阻害剤によって影響を受けないことなどが確かめられた。従って、肺には塩基性薬物に対して脂溶性が大きく関与する特異的かつ可逆的な結合部位が存在し、それによって肺での薬物移行も制御されていることが明らかとなった。

この点を更にミクロな観点から検討し、還流肺における細胞内の薬物分布ではミトコンドリア外膜画分が最も高い親和性を示すこと、同画分への薬物結合は脂溶性の高い薬物ほど強いことから、ミトコンドリア外膜画分には塩基性薬物に対して高親和性を示す結合部位の存在することを明らかにした。

更にミトコンドリア外膜での挙動を詳細に追跡した結果、ミトコンドリア外膜局在酵素のうちモノアミン酸化酵素 (MAO) のみが塩基性薬物によって競合的に阻害され、一方塩基性薬物の還流肺蓄積およびミトコンドリア結合が MAO 阻害剤による処理によって抑制されることが認められた。しかも各 MAO 阻害剤による薬物蓄積の抑制効果と MAO 活性阻害効果との間に相関性のあること、その抑制効果が塩基性薬物の高親和性結合部位に対して特異的であることから、ミトコンドリア MAO が塩基性薬物の高親和性結合部位として機能している可能性を強く支持することができた。

以上の成果は、薬物の体内分布特性や薬効毒性発現機構の把握ならびにエアロゾル等による drug delivery system を考慮して行く上で有益な示唆を与えるものであり、医療薬剤学の発展に寄与するものと考えられる。よって本論文が薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。

さらに平成 3 年 2 月 6 日論文内容とそれに関連した事項につき試問を行った結果優秀と認定した。