

氏名	関根豊 せきね ゆたか
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第165号
学位授与の日付	昭和51年9月24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	ピロミド酸の代謝に関する研究

(主査)
論文調査委員 教授 宇野豊三 教授 山科郁男 教授 富田謙吉

論文内容の要旨

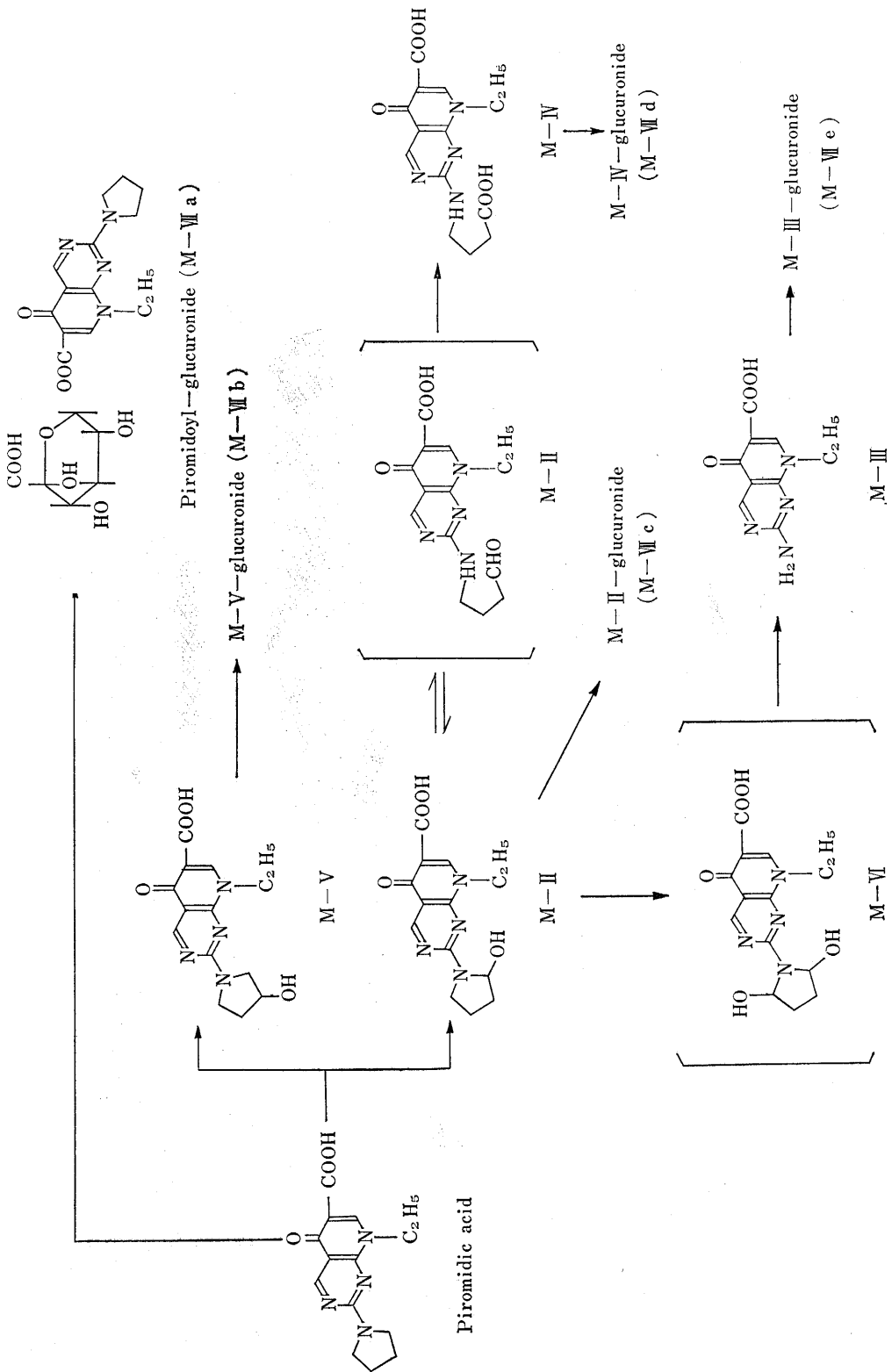
薬物の代謝や生体内動態を明らかにすることは薬物活性や毒性を合理的に検討し評価する上に必要かつ重要である。この認識のもとにこの分野の研究は、最近急速に発展し多くの有用な知見が蓄積されつつある。

一般に多くの代謝物は母化合物に比較し、より極性化されることにより、その薬物活性は減弱する傾向が認められるが、不活性な母化合物プロントジルの代謝物であるスルファニルアミドに抗菌活性が認められるように、いくつかの例外も知られている。

著者は、ピロドピリミジン環とピロリジン環を有する合成化学療法剤ピロミド酸についてその代謝ならびに生体内動態を詳細に検討し、薬効との関係を明らかにし、ピロミド酸の薬効を合理的に評価するとともにピロドピリミジン環を有する合成化学療法剤開発に基礎的寄与をなすべく本研究を行なった。

まず、ピロミド酸のラットおよびヒトにおける尿中、胆汁中、血中代謝物について検討し、その構造を決定し、更に代謝物の物理化学的性質、抗菌活性を明らかにするとともに、いくつかの新しい知見を得た。すなわち、未変化体の他、10種の代謝物を分離、同定したが、これらのうち2—および3—hydroxypyrrolidine 体 (M-II, M-V), amino 体 (M-III) は pyrrolidine 環の代謝物としてはじめて単離されたものであり、中間代謝物 2,5-dihydroxypyrrolidine 体 (M-VI) の分離もはじめてのものである。代謝物はいずれも母化合物に比較し極性化されていたが、M-II, M-V は母化合物と同等あるいはそれ以上の抗菌活性を有しており、ピロミド酸投与後、生体内の抗菌活性に代謝物の寄与が示唆された。代謝物中ピロリジン環の開裂体は抗菌活性を著しく減弱させた。

ピロミド酸の代謝機構についてラットで *in vitro* の検討を行ない、代謝経路を確認するとともに各過程に関与する酵素系の検討をした。代謝の第1段階であるM-II, M-Vの生成は肝ミクロゾーム分画、NADPH、分子状の酸素を必要とする mixed function oxidase による反応であった。M-IIは更に閉環体のまま mixed function oxidase によりM-VIをへてM-IIIを生成すると同時に、M-IIは開環シアルデヒ



ド体をへて肝の soluble 分画により γ -aminobutyric acid 誘導体(M-IV)を生成した。一方、M-Vは肝のいずれの分画によっても変化は認められなかった。ピロミド酸よりそのグルクロナイドの生成は uridine diphosphate glucuronic acid, D-saccharic acid-1,4-lactone の存在下、肝9000×g上清によって認められた。

ピロミド酸および代謝物の化学定量法を確立し、これを用いピロミド酸投与後の血中、尿中、胆汁中代謝物の定量を行ない、Bioassay の結果と比較検討した。その結果、生体内における抗菌活性は主として未変化体および代謝物であるM-II, M-V (2-および3-hydroxypyrrrolidine 体) の和としてあたえられ、血中では未変化体および M-II が、尿中では M-V が主体であることが明らかになった。

ついでピロミド酸の代謝経路、排泄経路をもとにラットおよびヒトにおけるピロミド酸の薬動学的検討を行ない、未変化体および代謝物の生体内動態を明らかにした。すなわち、ピロミド酸は吸収後、分布し、代謝され、各々一次の消失速度で尿、胆汁へ排泄され、投与24時間後にはほぼ完全に生体内から消失し蓄積は認められなかった。

以上、著者はピロミド酸の広範な代謝を明らかにするとともにピロミド酸の生体内動態をその薬効との関連において明らかにした。本研究の成果は、ピロミド酸の薬効および毒性を合理的に評価する上に重要な知見であるばかりでなく、ピリドピリミジン環を有する新しい合成化学療法剤の開発に重要な指針となりうるものと考えらる。

論文審査の結果の要旨

ピロミド酸は新しい合成化学療法剤の一つとして知られているものであるが、著者はピロミド酸を経口投与後のラット尿および人尿、胆汁中より未変化体の他十種の代謝物を分離してその構造を明らかにした。そのうち2-および3-hydroxypyrrrolidine 体とアミノ体はピロリジン環の代謝物としてはじめて単離されたものであり、2,5 dihydroxypyrrrolidine 体の分離もはじめてのものである。2-および3-hydroxypyrrrolidine 体はピロミド酸と同等の抗菌活性を有し、ピロミド酸投与後の生体内における抗菌活性は未変化体とこれら代謝物の和として与えられ、血中では未変化体及び2-hydroxypyrrrolidine 体が主体であり、尿中では3-hydroxypyrrrolidine 体が主体であることを明らかにした。

著者は更にピロミド酸の代謝機構をラットを用い in vitro で検討し2-及び3-hydroxypyrrrolidine 体は肝ミクロゾーム分画 NADPH, 分子状の酸素を必要とする mixed function oxidase による反応によって生成し、2-hydroxypyrrrolidine 体は更に mixed function oxidase により 2,5 dihydroxypyrrrolidine 体となりついで非酵素的にアミノ体を生ずるか、もしくは開環してアルデヒド体をへて肝の soluble 分画により σ -aminobutyric acid 誘導体を生成することを明らかにした。

ラットと人の尿、胆汁中の代謝のパターンは各々類似しており、人に於てもその代謝はラットと同様の機構経路をとっているものと推定した。

著者は更にピロミド酸の薬動学的検討をラット、人について行い、linear compartment model を仮定して投与後の血中レベル、尿中排泄量より各速度定数を求めた。求めた速度定数より計算した値は測定値とよい一致を示し、著者の仮定したピロミド酸の動態モデルが妥当なものであることを証明した。

本論文はピロミド酸の広範な代謝を明らかにすると共に生体内における動態を解明したもので、薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。