

| | |
|----------|-----------------------------------|
| 氏名 | しもむらまさひろ 下村昌寛 |
| 学位(専攻分野) | 博士(薬学) |
| 学位記番号 | 薬博第528号 |
| 学位授与の日付 | 平成15年3月24日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 研究科・専攻 | 薬学研究科医療薬科学専攻 |
| 学位論文題目 | 免疫抑制剤タクロリムスの初回通過効果における小腸の役割に関する研究 |
| 論文調査委員 | (主査) 教授 乾 賢一 教授 橋田 充 教授 高倉 喜信 |

論文内容の要旨

免疫抑制剤タクロリムスは、移植臓器の拒絶反応抑制薬として用いられており、臓器移植医療において術後管理の中心的な役割を果たしている。一方、タクロリムスは腎障害や中枢毒性などの重篤な副作用を有し有効血中濃度域が狭いことや、経口投与時のバイオアベイラビリティ ($F=4\sim 89\%$) を含めた体内動態の個体間変動が大きいことから、投与設計の難しい薬物とされている。これまで、タクロリムスは主に肝臓のチトクローム P450 (CYP) 3A によって代謝され体内から消失すると考えられていた。一方、CYP3A は肝臓のみならず小腸上皮細胞にも発現すること、いくつかの薬物について小腸での代謝が動態特性に強く影響することが示されつつある。従って、肝臓だけでなく小腸を含めた初回通過効果における大きな個体間変動が想定される。しかし、タクロリムスの初回通過効果に対する小腸及び肝臓の役割については不明の点が多い。そこで著者は、タクロリムスの初回通過効果に対する小腸と肝臓の薬物動態学的役割を明確にすることを目的として、ラット *in vivo* 実験による詳細な速度論的解析を行い、以下の新知見を得た。

I. タクロリムスの初回通過効果における小腸及び肝臓の役割

タクロリムスの小腸及び肝臓における初回通過効果を比較解析するため、タクロリムスを静脈、門脈、あるいは小腸管腔内に投与し経時的に採血した。門脈内投与後のタクロリムス血中濃度は、静脈内投与後の血中濃度と比べて大きく低下しており、タクロリムスが肝臓において顕著な初回通過効果を受けることが明らかになった。一方、タクロリムスを小腸管腔内に投与したところほぼ完全に吸収されたにもかかわらず、その AUC は門脈内投与時と比較して大きく低下しており、タクロリムスが小腸組織中で消失することが示された。タクロリムスの血中濃度推移から F 及び抽出率を算出した結果、小腸内投与時の F は 26.2% であり、タクロリムスは肝臓において約 60%、小腸において約 35% の抽出率で除去されることが明らかとなった。また摘出反転腸管を用いた検討から、タクロリムスは小腸組織中で代謝されることが認められた。さらに、CYP3A の阻害剤であるミコナゾールの共存によって、摘出反転腸管でのタクロリムスの代謝活性が完全に阻害されたことから、タクロリムスは小腸においても CYP3A を介した初回通過効果を受けることが明らかとなった。

II. 小腸部位差に着目したタクロリムス初回通過効果の比較解析

生体部分小腸移植では、ドナーの安全性を重視した術式の観点から回腸が移植片として選択されることが多いが、術後管理の中心となるタクロリムスの動態特性に着目した移植片選択の妥当性に関する情報はほとんど無い。そこで、摘出反転腸管におけるタクロリムス代謝活性の小腸部位差に関する検討を行った。反転腸管におけるタクロリムスの消失速度は、十二指腸>空腸>回腸の順となり、タクロリムス代謝活性の部位差が明確となった。また、空腸もしくは回腸を切除し、タクロリムス体内動態を解析したところ、模擬処置ラットに比べてタクロリムスの F はいずれの部分小腸切除ラットにおいても顕著に上昇し、小腸を切除することによって吸収障壁としての機能が低下することが示唆された。さらに、空腸切除ラットにおいて、タクロリムスの吸収遅延と最高血中濃度/最低血中濃度比の低下が認められた。以上、空腸及び回腸はそれぞれ異なる機能的特徴を有していること、回腸を用いた生体部分小腸移植ではタクロリムスの最高血中濃度が低く維持されるこ

と、すなわち術後管理の面からも空腸移植より優れていることが示唆された。

Ⅲ. 部分肝切除ラットにおけるタクロリムスの初回通過効果

生体部分肝移植術後の移植肝は経日的に再生し増大する。タクロリムスをはじめ、多くの薬物が肝臓において代謝・排泄を受けることから、肝再生期における薬物動態の変動を明らかにすることは、肝移植患者に対する薬物投与設計を行う上で重要と考えられる。そこで70%肝切除ラットを作製し、肝再生期におけるタクロリムス体内動態の変動について機能面を中心に検討した。静脈内投与時の血中濃度推移より求めたタクロリムスの全身クリアランスは、肝重量の増加が見られない肝切除2日目まで低下し、以降は肝重量の増加に伴って回復した。肝切除ラットではタクロリムス小腸内投与時のFが、肝切除4日目までの間、小腸における抽出率と良好な負の相関を示した。肝切除2日目を以降は肝重量との間に良好な負の相関を示し、術後2～4日では小腸における抽出率及び肝重量の両方の寄与が同程度であることが示唆された。以上の結果より、肝切除直後ではタクロリムスのFは小腸における初回通過効果に大きく依存すること、肝再生期では主に肝重量の回復に応じた初回通過効果の増大を示すこと、すなわちタクロリムス体内動態に対する支配臓器の転換を見出すことができた。

以上著者は、経口投与された免疫抑制剤タクロリムスが肝臓のみならず小腸においても顕著な初回通過効果を受けることを明らかにした。また、タクロリムス初回通過効果に対する小腸各部位の機能的役割や、肝再生期における小腸及び肝臓の寄与について新知見を得た。本研究成果は、タクロリムス体内動態の変動機構を解明し、臓器移植患者に対するタクロリムスの適正使用を推進する上で、有用な基礎的知見になると考える。

論文審査の結果の要旨

免疫抑制剤タクロリムスは、臓器移植医療において術後管理の中心的な役割を果たしている。しかし、タクロリムスは有効血中濃度域が狭いこと、バイオアベイラビリティ(F)を含めた体内動態の個体間変動が大きいことから、投与設計の難しい薬物とされている。これまで、タクロリムスは主に肝臓のチトクローム P450 (CYP) 3A によって代謝され体内から消失すると考えられていた。一方、CYP3A は肝臓のみならず小腸上皮細胞にも発現すること、また薬物によっては小腸での代謝が動態特性に強く影響することが知られている。本論文は、タクロリムス体内動態が小腸での代謝の影響を受けることを想定し、タクロリムスの初回通過効果に対する小腸と肝臓の役割を薬物動態学的に究明したものである。

タクロリムスの小腸及び肝臓における初回通過効果の比較解析を行った結果、タクロリムスが肝臓において顕著な初回通過効果を受けること、小腸組織中でも消失することが判明した。F 及び抽出率を算出したところ、小腸内投与時の F は 26.2% であり、タクロリムスは肝臓において約60%、小腸において約35%の抽出率で除去されることが示された。摘出反転腸管を用いた検討から、タクロリムスは小腸においても CYP3A を介した初回通過効果を受けることがわかった。

生体部分小腸移植では、ドナーの安全性を重視した術式の観点から回腸が移植片として選択されることが多いが、タクロリムスの動態特性に着目した移植片選択の妥当性に関する情報は乏しい。そこで、タクロリムス代謝活性の小腸部位差に関する検討を行ったところ、十二指腸>空腸>回腸という代謝活性の部位差が明確となった。また、空腸または回腸切除ラットを用いてタクロリムス体内動態を調べた結果、部分小腸切除によりタクロリムスの F はいずれにおいても上昇し、小腸切除は吸収障壁としての機能低下に繋がることを示唆された。さらに、空腸切除ラットでは、タクロリムスの吸収遅延と最高血中濃度/最低血中濃度比の低下が認められた。従って、空腸及び回腸はそれぞれ異なる機能的特徴を有していること、タクロリムスの動態特性、すなわち術後管理の面からも回腸移植は空腸移植よりも優れていることが実証された。

生体部分肝移植術後の移植肝は術後経過日数に伴い再生、増大する。タクロリムスなど多くの薬物が肝臓において代謝・排泄を受けることから、肝再生期における薬物動態の変動を明らかにすることは、肝移植患者に対する薬物投与設計を行う上で重要である。申請者は、70%肝切除ラットを用い肝再生期に着目したタクロリムス体内動態の変動について機能面を中心に検討し、タクロリムスの全身クリアランスは、肝重量の増加が見られない肝切除2日目まで低下すること、以降は肝重量の増加に伴って回復することを明らかとした。また、肝切除直後ではタクロリムスの F は小腸における初回通過効果に大きく依存すること、肝再生期では主に肝重量の回復に応じた初回通過効果の増大を示すこと、すなわちタクロリムス体内動態に対する支配臓器が転換することが判明した。

以上、本研究は免疫抑制剤タクロリムスの初回通過効果に対する小腸並びに肝臓の役割を薬物動態学的・病態生理学的に

解明したものであり、臓器移植患者におけるタクロリムスの適正使用に貢献するところ大であり、医療薬剤学の発展に寄与するものと考えらる。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成15年2月25日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。

以上