

氏 名	まつ ばやし けい こ 松 林 景 子
学位(専攻分野)	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 1902 号
学位授与の日付	平 成 9 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	医 学 研 究 科 社 会 医 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	Contribution of cytochrome P450 3A pathway to bromocriptine metabolism and effects of ferrous iron and hypoxia-reoxygenation on its elimination in the perfused rat liver (ラット灌流肝のプロモクリプチン消失過程に対するチトクローム P450 3A 代謝系の寄与およびフリーラジカル産生系のおよぼす影響の薬物動態学的評価)

論文調査委員	(主 査)
	教 授 中 尾 一 和 教 授 清 野 裕 教 授 福 井 有 公

論 文 内 容 の 要 旨

麦角アルカロイドの一つである bromocriptine (BRC) は、ドパーミン作動薬として高プロラクチン血症、末端肥大症、パーキンソン病の治療に用いられている。BRC は肝初回通過効果の高いことが知られており、また肝細胞を用いた実験では主としてチトクローム P450 3A (CYP3A) によって代謝されることが Ball ら (1992), Peyrunneau ら (1994) によって確認されているが、in vivo における CYP3A の寄与については十分に明らかでない。Yoshikawa ら (1994), Ogawa (1994) は BRC にラジカル捕捉作用 (antioxidant) を有することをラット脳細胞を用いた実験で報告している。したがって BRC の肝消失過程には CYP3A 系以外にラジカル消去 (scavenge) 系の関与している可能性が考えられ、ラジカルの産生が亢進された状態ではその系が大きく寄与することが予想される。そこで本研究では、この仮説を証明するために、ラット肝灌流モデルにおいて CYP3A 系の BRC 代謝への寄与ならびにラジカル産生亢進による BRC 肝消失の変化を薬物動態学的に検討した。

Wistar 系雄ラットを用いて灌流肝を作成した。灌流液には Hamilton lung を用いて酸素飽和された Krebs — Henseleit 溶液を使用し、毎分 14.4 ml で門脈から灌流した (一回通過灌流法)。BRC (30 μ g) を瞬時投与後経時的に採取した肝流出液中の濃度を HPLC にて測定した (Larsen ら 1979)。得られた濃度曲線に対してモーメント解析および dispersion model 解析を行って動態パラメータを算出した。CYP3A 系の寄与の評価のために、CYP3A 阻害剤である troleanomycin (TAO) を灌流し阻害率を灌流前後の動態パラメータの変化から評価した。ラジカル産生系として TAO — 鉄灌流と hypoxia-reoxygenation をそれぞれ行って同様に灌流前後のパラメータの変化を評価した。鉄付加はラジカル生産系のみならず、CYP 系の酵素活性も亢進させるため、鉄灌流実験では TAO を同時に灌流して CYP3A 系の亢進を予め抑えた。

BRC の肝初回通過効果は $90 \pm 1.5\%$ と評価され in vivo の文献値と一致した。モデル解析では、two-compartment dispersion model の AIC (赤池の情報量基準) が最も小さく最適であったことより、動態評価はすべて two-compartment model を適用した。消失係数から算出した TAO 灌流による阻害率は $5.7 \pm 2.4\%$ と低かった。したがって CYP3A 系は BRC の肝消失への寄与が小さいことが判明した。このことは他の消失系の存在を示唆した。ラジカル消去系の酵素である catalase の阻害剤 (aminotriazole) の灌流では BRC の動態パラメータの有意な変化を認めず、用いた灌流肝の実験条件では catalase 阻害剤によるラジカル発生が少なかった可能性が考えられる。そこでラジカル産生系を作成して同様の検討を行った。鉄灌流によって AUC および回収率の有意な低下が認められた。回収率の低下は肝分布容積の増大、あるいは消失の亢進を意味する。Dispersion model による解析で消失係数のみの有意な上昇が認められたことにより、鉄灌流によって BRC の消失が亢進し、その理由として、ラジカルの捕捉作用が考えられた。また、hypoxia-reoxygenation によっても鉄灌流と同様の結果が得られた。これらのことより、BRC の肝消失はラジカル産生の亢進によって促進することが判明し、その機序として BRC のラジカル消去系の存在が示唆された。また、灌流中の胆汁排泄量、門脈圧および LDH 値が一定であったことから、肝の viability は良好であったと評価された。このことは、dispersion model 解析において拡散係数および肝血流分布容積が不変であったことから、解剖学的あるいは病理学的肝損傷の小さいことを裏付けた (Chou ら1993, Yasui ら1995)。

本研究によって、BRC の肝消失過程には CYP3A を介する代謝系の寄与が小さく、ラジカル消去系が関与していることが明らかにされ、ラジカル発生病態への臨床応用の可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

本研究は、cytochrome P450 3A (CYP3A) 系のプロモクリプチン (BRC) 代謝への寄与ならびにラジカル産生亢進による BRC 肝消失の変化を、ラット肝灌流モデルを用いて薬物動態学的に検討したものである。

CYP3A 阻害剤灌流による BRC 肝流出濃度曲線の動態パラメータの変化から、CYP3A の BRC 肝消失過程への寄与率は $5.7 \pm 2.4\%$ と評価された。したがって、BRC の肝消失機序には従来主要な代謝系とされてきた CYP3A 系の寄与が小さいことが明らかになった。一方、ラジカル産生の亢進条件である鉄灌流および hypoxia-reoxygenation によって、流出曲線の AUC ならびに回収率の有意な低下、消失速度係数の有意な上昇が認められた。これらのラジカル産生下では、一様に BRC の肝消失の亢進することが判明し、その消失亢進は BRC のラジカル捕捉作用による可能性が示唆された。したがって、BRC の肝消失過程には CYP3A 系を介する代謝系の寄与は小さく、ラジカル消去系が関与していることが明らかになった。

以上の研究は、プロモクリプチンの肝消失機構の理解と解明に貢献し、プロモクリプチンのラジカル発生病態への臨床応用に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 9 年 3 月 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。