

新規 α -アミラーゼ阻害剤CS-1036の薬物動態：CS-1036の濃度依存的かつ飽和性のタンパク結合の影響および組織分布における同化代謝に関する検討

本田，友博

<https://hdl.handle.net/2324/1470646>

出版情報：九州大学，2014，博士（薬学），論文博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

本田友博

(様式9-3)

論文審査の結果の要旨

本研究の目的は、新規 α -アミラーゼ阻害剤(2*R*, 3*R*, 4*R*)-4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-yl 4-*O*-(6-deoxy- β -D-glucopyranosyl)- α -D-glucopyranoside (CS-1036) のラットおよびサルにおける吸収、代謝、排泄および消化管内の経時的な分布と薬理作用の関係を評価することを目的とした。またラットおよびサルにおいてCS-1036は二相性で長い半減期($t_{1/2}$: 18.4-30.0 h)で血漿中から消失したが、ヒトの $t_{1/2}$ (3.7-7.9 h)は短かったことから、 $t_{1/2}$ の種差の原因を明らかにすることを目的とした。さらに ^{14}C CS-1036をラットに単回経口投与後、様々な組織において放射能が投与7-14日後まで検出され、血漿中放射能推移における消失相はCS-1036とその主代謝物M1では説明できなかった。この原因が生体内のタンパク質などの高分子への共有結合か ^{14}C CS-1036由来の放射能の生体成分への利用によるものかを解明することを目的とした。

方法として、ラットおよびサルにCS-1036あるいは ^{14}C CS-1036を静脈内あるいは経口投与後のCS-1036の吸収、代謝、排泄および消化管内分布と薬理効果との関係を検討した。またヒトにCS-1036を経口投与後のCS-1036の体内動態を評価するとともに限外濾過によりCS-1036のラット、サルおよびヒト血漿中タンパク結合率を評価した。CS-1036の結合タンパクを同定するため、アルブミンおよびアミラーゼに対するCS-1036の結合および抗アミラーゼ抗体により免疫沈降した血漿におけるタンパク結合についても検討した。さらに ^{14}C CS-1036をラットに経口投与後の組織分布を評価し、生体成分への利用について血漿タンパクのアミノ酸分析と脂肪組織の脂質分析を高速液体クロマトグラフィー、加速器質量分析、薄層クロマトグラフィーおよび液体クロマトグラフィー/質量分析により検討した。

実験結果として、CS-1036の全身クリアランス(CL)および分布容積(V_{d})はともに低く、ラットではそれぞれ2.67-3.44 mL/min/kgおよび0.218-0.237 L/kgであり、サルではそれぞれ2.25-2.84 mL/min/kgおよび0.217-0.271 L/kgであった。 ^{14}C CS-1036をラットおよびサルに静脈内投与後、放射能は主に尿中に排泄(ラット: 77.2%, サル: 81.1%)された。経口投与後の経口バイオアベイラビリティ(F_{oral})はラットで1.73%-2.44%、サルで0.983%-1.20%と低く、放射能は主に糞中に排泄(ラット: 80.28%, サル: 88.13%)された。ラットでは静脈内投与後の糞中排泄(15.66%)が観察されたことから、ラットにおいては消化管分泌が一部、糞中排泄に寄与していることが示唆された。CS-1036の代謝には腸内細菌が関与するものの、糞中の主成分はCS-1036(ラット: 70.3%, サル: 48.7%)であり、投与後2hまではラット小腸内容物中においてCS-1036が投与量の33%-68%を占めた。Zucker diabetic fatty (ZDF; ZDF/Crl-Lep^{rfa})ラットにおいてCS-1036はデンプン負荷後の血糖上昇抑制効果を示し、50%有効用量は0.015 mg/kgであった。CS-1036は α -アミラーゼ阻害により食後過血糖抑制を示した。

またラットおよびサルにおいてCS-1036は濃度依存的で飽和性の血漿タンパク結合を示し、乖離定数(K_D)はそれぞれ8.95および27.2 nM、最大結合濃度(B_{max})はそれぞれ52.8および22.1 nMであったが、ヒト血漿タンパク結合はほぼ一定($\leq 10.2\%$)であった。組換えラット唾液アミラーゼおよび免疫沈降の結果からラットにおける主な結合タンパクは唾液アミラーゼ(K_D : 5.64 nM)と同定され、CS-1036はヒト唾液および膵臓アミラーゼに対してもラットと同等の K_D で結合した。CS-1036のin vitro血漿における K_D および B_{max} からin vivoにおける f_u の推移を算出した結果、経口投与後に用量依存的な f_u の増加が認められた。

さらに ^{14}C CS-1036を投与後の血漿タンパク質を加水分解後のアミノ酸分析において、グルタミン酸、アスパラギン酸、アラニンおよびプロリンが主な放射性アミノ酸として検出され、同定され

た放射性の非必須アミノ酸は血漿中放射能の76.0%を占めた。脂質の加水分解により放射性脂質は中性脂質を構成する脂肪酸と同定され、放射性脂肪酸はパルミチン酸、オレイン酸および8, 11, 14-エイコサトリエン酸であると同定された。

考察として、CS-1036はほとんど吸収されず、薬理活性発現部位である小腸管腔側に高濃度に分布し、消化管管腔内で安定であった。このようなCS-1036の動態プロファイルがグルコースの吸収抑制と密接に関連していることが示唆された。

血漿中の α -アミラーゼに結合することによりCS-1036はラットおよびサルにおいて濃度依存的で飽和性の血漿タンパク結合を示したが、ヒトでは血漿中アミラーゼ濃度が低いいため、CS-1036のタンパク結合はほぼ一定となったと考えられ、血清中アミラーゼ濃度、つまり、 B_{max} に種差があることが示唆された。CS-1036を経口投与後の用量依存的な f_u の増加によって用量依存的にCLが増加し、ラットに0.3 mg/kgを経口投与した場合、1 - 10 mg/kgに比べて高いAUC/doseになったと推測された。

[^{14}C]CS-1036由来の放射能は、血漿タンパクのアミノ酸および中性脂肪の脂肪酸の構成成分として取り込まれたことから、CS-1036あるいはCS-1036由来の代謝が腸内細菌などの関与によりさらなる低分子代謝物へ代謝され、アミノ酸および脂肪酸に取り込まれる可能性が示唆された。

以上のことから、学位論文調査委員会で評価した結果、博士(薬学)の学位を与えるに相応しいと判断した。