

ラットにおけるマキサカルシトールの体内動態に関する研究

徳田, 和雄

<https://doi.org/10.15017/2534402>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (創薬科学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 徳田和雄

論文題名 : ラットにおけるマキサカルシトールの体内動態に関する研究

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

マキサカルシトール maxacalcitol (以降 OCT と略す) は, 活性型ビタミン D₃ (以降 1 α ,25(OH)₂D₃ と略す)の側鎖の 22 位の炭素原子が酸素原子に置換された構造を有している。1 α ,25(OH)₂D₃ の薬理作用は多岐にわたり、消化管からのカルシウム吸収促進作用, 骨吸収作用, 腎臓からのカルシウム再吸収促進作用等血中カルシウム上昇作用の他に、未分化な白血病細胞の分化誘導作用、表皮角化細胞増殖抑制作用, 軟骨分化作用, 副甲状腺ホルモン(PTH)の直接抑制作用、免疫抑制作用などが知られている。OCT は, 1 α ,25(OH)₂D₃ が持つ様々な作用から血中のカルシウム濃度を上昇させる作用を分離することを目的に合成され, 二次性副甲状腺機能亢進症の治療薬として注射剤が, 尋常性乾癬をはじめとする角化異常症に対する治療薬として外用剤が開発されている。本研究では, ラットに OCT を静脈内投与および経皮投与した時の体内動態を検討した。

雄性ラットに[26-³H]OCT を 0.1, 1 あるいは 10 μ g/kg の投与量で単回静脈内投与した時の血漿中未変化 OCT 濃度推移を検討した。消失半減期は 16.2 分から 20.7 分であり, 投与量間でクリアランスに有意な差は認められず, この投与量の範囲において OCT の動態は線形性を示した。また, 雌雄差は認められなかった。[18-³H]1 α ,25(OH)₂D₃ を 0.1 μ g/kg の投与量で雄性ラットに単回静脈内投与した時の未変化体の消失半減期は 17.4 時間であり, OCT は 1 α ,25(OH)₂D₃ に比べ, 急速に消失することが明らかとなった。雄性ラットに[28-³H]OCT を単回静脈内投与した時, 投与後 30 分において血漿中濃度よりも 2 倍以上高い濃度を示した組織は肝臓, 副腎, 副甲状腺を含む甲状腺および消化管等であった。一方, [18-³H]1 α ,25(OH)₂D₃ を雄性ラットに単回静脈内投与した時, 投与後 30 分において血中濃度よりも高い濃度を示した組織は無かったことより, OCT は 1 α ,25(OH)₂D₃ よりも速やかに組織に移行することが示された。雄性ラットに [26-³H]OCT を単回静脈内投与後の細胞内分布をマイクロオートラジオグラフィにより検討した結果, 副甲状腺への放射能分布は隣接する甲状腺に比べ高く, 細胞核内に局在して分布していた。また, 1000 倍量の非標識 OCT または 1 α ,25(OH)₂D₃ を同時に投与すると細胞核内への放射能の局在化は著しく低下したことより, OCT はビタミン D レセプター(VDR)に結合していると考えられた。OCT の血漿中濃度が 0.2 ng/mL から 20 ng/mL の範囲におけるラット血漿タンパク質との結合率は約 98%と高率に結合したが, 25(OH)D₃ および 1 α ,25(OH)₂D₃ の血漿タンパク結合率には影響を与えなかった。雄性ラットに[28-³H]OCT を 1 μ g/kg の投与量で単回静脈内投与した時, 投与 7 日後

までに投与放射能の 74.20%が糞中に排泄された。胆汁中には投与 24 時間までに投与した放射能の 77.59%が排泄された。また、腸肝循環することが明らかとなった。OCT の主排泄経路が胆汁であり、腸肝循環することは $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ と同様であった。

雄性ラットに $[28\text{-}^3\text{H}]\text{OCT}$ を $3\ \mu\text{g}/\text{kg}$ 単回経皮投与した場合、投与後 24 時間までに投与放射能の 72%が吸収された。投与 24 時間後の投与部位の皮膚には 51%の放射能が分布していた。血漿中の未変化体の消失半減期は 1.88 時間であり、 $0.1\ \mu\text{g}/\text{kg}$ を静脈内投与した時の消失半減期 16 分よりも長かった。これは、皮膚から循環血への移行の速度に依存していると考えられた。未変化体の全身循環血への移行率は、投与量の 5.5%であり、主に皮膚で代謝を受けていると考えられた。角質層を除去した損傷皮膚では、正常な皮膚に比べ、軟膏から皮膚への吸収率は約 1.4 倍に増加し、投与 24 時間後の皮膚中放射能分布率は 0.28 倍に減少した。また、未変化体の AUC は 10 倍に増加した。一般的に角質層が経皮吸収に際してバリアーとなっていると言われていたが、損傷皮膚を用いた検討より OCT の場合も角質層がバリアーおよびリザーバーとして機能していると考えられた。また、吸収率以上に未変化体が全身循環血に移行した原因として、OCT が皮膚に滞留しにくく速やかに全身に移行するため、皮膚において代謝される率が低下したことが考えられた。皮膚から吸収された放射能は、静脈内投与時と同様に主に肝臓、腎臓、消化管等に分布し、主排泄経路は胆汁中排泄であった。

OCT のビタミン D 結合タンパク質 (DBP)との結合親和性は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ の $1/600$ であり、OCT はリポタンパク質にのみ結合しているとの報告がある。OCT のカルシウム上昇作用が $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりも極めて弱い理由として、OCT は血漿タンパクには高率に結合するものの DBP との親和性は $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ よりもきわめて弱く、速やかに組織に移行し、代謝を受けて胆汁中に排泄されることが考えられた。