

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
論文調査委員	主査 九州大学大学院薬学府 教授 田中 嘉孝 副査 九州大学大学院薬学府 教授 森元 聡 副査 九州大学大学院薬学府 准教授 阿部 義人 副査 九州大学大学院薬学府 准教授 石井 祐次

論文審査の結果の要旨

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。本研究は、OCT をラットに静脈内投与および経皮投与した場合の体内動態を検討し、1 α ,25(OH)₂D₃ の体内動態と比較することによりその特徴を明らかにすることを目的としている。

OCT 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薬物動態パラメータを同じ投与量の 1 α ,25(OH)₂D₃ と比較すると、消失半減期は 1 α ,25(OH)₂D₃ が 17.4 時間であるのに対し OCT は 0.27 時間と短かった。また、クリアランスは 1 α ,25(OH)₂D₃ が 20.0 mL/h/kg であるのに対し OCT は 989 mL/h/kg と大きく、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[2 β -³H]OCT を 1 μ g/kg の投与量で単回静脈内投与した時の放射能の体内分布を組織摘出法により検討した結果、投与後 30 分において血中濃度よりも 2 倍以上高い濃度を示した組織は空腸、副腎、十二指腸、盲腸、副甲状腺を含む甲状腺、肝臓、回腸、ハーダー腺および下垂体であった。一方、[1 β -³H]1 α ,25(OH)₂D₃ を 0.4 μ g/kg の投与量で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。[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、標的臓器である副甲状腺のビタミン D 受容体に局在していると考えられた。

OCT の濃度が 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[2 β -³H]OCT を経皮投与した場合、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おり、未変化体の全身循環血への移行率は、投与量の 5.5% であった。吸収された未変化体は静脈内投与時と同様な挙動を示すと考えられた。

本研究結果より、OCT のカルシウム上昇作用が 1 α ,25(OH)₂D₃ よりも極めて弱い理由として、OCT の DBP との親和性が 1 α ,25(OH)₂D₃ よりもきわめて弱く、速やかに組織に移行し、体内から消失することが考えられた。

このような研究成果は、学術的新規性に加え新たな医薬品の開発にも有益な知見を与えるものであり、申請者は博士(創薬科学)の学位を取得するに相応しいと判断した。