

| | | | |
|---------|---|----------|---------|
| 氏名 | 根 笹 賢 一 | | |
| 授与した学位 | 博 士 | | |
| 専攻分野の名称 | 薬 学 | | |
| 学位授与番号 | 博乙第3838号 | | |
| 学位授与の日付 | 平成15年 3月25日 | | |
| 学位授与の要件 | 博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当) | | |
| 学位論文の題目 | 新規HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatinの肝細胞 選択的移行性に関する研究 | | |
| 論文審査委員 | 教授 木村 聡城郎 | 教授 黒崎 勇二 | 教授 斉藤 寛 |

学位論文内容の要旨

新規 HMG-CoA reductase inhibitor である rosuvastatin の体内動態及び肝臓への選択的な分布に関する知見を得るため、ラットを用いて *in vivo* 及び *in vitro* 実験系より種々の検討を加えた。

ラットに [¹⁴C]-rosuvastatin を単回経口投与した後の肝臓中放射能濃度は、他の組織に比べて極めて高かった。また、吸収された rosuvastatin の大部分は未変化体として胆汁を介して排泄され、rosuvastatin はほとんど代謝を受けないことが明らかとなった。

In vivo での各組織への初期取り込みについて、既存薬である pravastatin 及び simvastatin と比較したところ、rosuvastatin の肝臓への取り込みクリアランスは pravastatin の値より有意に大きく、また、rosuvastatin は simvastatin に比べて高い肝臓選択性を示すことが明らかとなった。マイクロオートラジオグラフィーにより組織中細胞内及び細胞外分布を評価したところ、rosuvastatin は pravastatin 及び simvastatin に比べ、より選択的に肝細胞内へ分布することが確認された。

さらに、ラット遊離肝細胞を用いた *in vitro* 取り込み実験より、rosuvastatin は pravastatin よりも効率的に肝細胞内に能動輸送されることが示された。Rosuvastatin の取り込み機構は pravastatin とほぼ同様であると推察され、さらに、rosuvastatin は、その K_m 値に近似した K_i 値をもって pravastatin の取り込みを競合的に阻害したことから、pravastatin と同一の輸送系により肝細胞内に取り込まれることが示唆された。

以上のように、標的組織である肝細胞への rosuvastatin の分布特性は非常に優れており、pravastatin 及び simvastatin に比べ、より効率的かつ選択的であることが示された。

論文審査結果の要旨

本論文では、高脂血症治療薬である新規 HMG-CoA reductase inhibitor である rosuvastatin の体内動態をラットにより検討し、その薬効発現組織である肝臓への選択的分布特性を有することを明らかにするとともに、肝臓選択的移行機構の解析を行った結果が系統的に述べられている。

まず、 $[^{14}\text{C}]$ -rosuvastatin を経口投与した後の組織分布及び全身 ARG の結果から、肝臓中放射能濃度は他の組織中放射能濃度に比べて極めて高いことが明らかとなり、また、静脈内投与した後、各組織中の取り込みクリアランスを算出したところ、肝臓での値は他の組織に比べて顕著に大きいことが明らかとなった。Pravastatin 及び simvastatin と比較した場合、rosuvastatin の肝臓への取り込みクリアランスは pravastatin より有意に大きく、また、rosuvastatin は simvastatin に比べて極めて高い肝臓選択性を有していることが示された。マイクロオートラジオグラフィより、rosuvastatin は肝細胞内に特異的に分布することが明らかとなり、その分布量は pravastatin の約 1.5 倍であった。一方、simvastatin も rosuvastatin と同程度肝細胞内に分布したものの、他の臓器にも高い分布を示し、simvastatin の肝臓選択性は低いことが明らかとなった。遊離肝細胞を用いた取り込みの阻害実験の結果、rosuvastatin は pravastatin と同一の輸送系により肝細胞内に取り込まれることが示唆されたが、速度論的解析より、rosuvastatin は pravastatin に比べ、より効率的に肝細胞内に能動輸送されることが示された。

以上、本論文は rosuvastatin が、薬効発現部位である肝細胞内に特異的に分布し、肝細胞内への取り込みには能動輸送系が関与していることが明らかするとともに、肝臓への分布特性が、既存の pravastatin 及び simvastatin に比べ、より効率的かつ選択的であることを明らかにした研究成果の詳細が論述されたものであり、博士（薬学）の論文に値するものと判定する。