

氏名	久世 治朗
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 4100 号
学位授与の日付	平成 22 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 5 条第 1 項該当)
学位論文の題目	ラット門脈と全身血採血によるベンゾジアゼピン系向精神薬の消化管ならびに肝代謝の分離評価
論文審査委員	教授 森山 芳則 教授 檜垣 和孝 教授 成松 鎮雄

### 学位論文内容の要旨

本研究では、経口投与薬物の体内動態解析の鍵を握る消化管と肝アベイラビリティーの分離評価法構築とその意義解明を目的に以下の検討を行った。先ず薬物経口投与後の消化管と肝アベイラビリティーを見積もるために、門脈と頸静脈のダブルカニューレションラット並びに非カニューレションマウスを用いて、3種のベンゾジアゼピン系鎮静薬ミダゾラム (MDZ)、トリアゾラム (TRZ) またはアルプレゾラム (APZ) を経口投与後、門脈血と末梢血の未変化体と代謝物 (1'-OH 体及び4-OH 体) をLC/MS により定量し、PK パラメーターを比較した。バイオアベイラビリティーはラットでMDZ≒TRZ≪APZ、マウスではMDZ≪TRZ<APZ であり、特にMDZ の値がラットとマウスで著しく異なっていたが、肝アベイラビリティーは類似していた。また3種の薬物のFh (横軸) とAUCpor/AUCsys (縦軸) をプロットすると、ラットとマウスいずれにおいても高い相関が認められた。

続いてマウス、ラット、イヌ及びサルにおけるMDZ 及びTRZ のバイオアベイラビリティーに及ぼす、グレープフルーツジュース (GFJ) 前処置 (経口投与) の影響を検討した。GFJ とMDZ の併用で、マウスとイヌでは水投与対照群の間でMDZ や代謝物のAUC に差はなかったが、ラットとサルではMDZ のAUC が上昇した。またGFJ とTRZ の併用では、対照群に比べてマウス、ラット及びサルでTRZ のAUC が上昇した。In vitro 実験において、上記4動物種の小腸マイクロゾーム (Ms) によるMDZ とTRZ 代謝活性は、いずれもGFJ 添加量依存的に阻害された。さらに、いずれの酵素源においても基質濃度上昇に伴いMDZ からの1'-OH 体生成量が低下し、特にマウスとイヌで顕著であった。TRZ の場合はいずれの動物種でも基質濃度上昇に伴い1'-OH 体生成量が増加した。この結果より、小腸MsによるMDZ とTRZ の酸化的代謝には顕著な違いのあることが明らかとなった。

最後にマウス同時採血法を用いて、TRZ を基質とした場合の代謝酵素の阻害と誘導について検討した。酵素阻害実験では、CYP 阻害剤1-アミノベンゾトリアゾール (ABT、100mg/kg)、あるいはGFJ (200 μL、1 日 1 回3 日連続) をマウスに経口投与して、TRZ アベイラビリティーの、肝臓と消化管の分離評価を行った。その結果、ABT やGFJ 投与により消化管のみならず肝代謝にも影響があると考えられた。また酵素誘導実験において、RFP を0.5% HPMC 懸濁液あるいは0.5%DMSO in 5%乳酸溶液として連続経口投与(各20 mg/kg)した後、TRZ を経口投与して小腸と肝アベイラビリティーを比較したところ、RFP 懸濁液投与群では小腸のみに酵素誘導が起り、RFP 溶液投与群では小腸と肝臓の両方で酵素が誘導された。すなわち、用いた条件下では、RFP が腸管アベイラビリティーのみに影響していることが見出され、投与形態を変えることで酵素誘導を引き起こす臓器が異なり、誘導剤や摂取する飲食物等により誘導率が異なる可能性も明らかとなった。

## 論文審査結果の要旨

先ず学位論文申請者である久世治朗君が上記学位申請論文「ラット及びマウス門脈血と全身血の同時採血によるベンゾジアゼピン系鎮静薬の消化管と肝臓アベイラビリティーの分離評価」の概要をスライドを使って30分程で説明した。続いて、森山教授（主査）、檜垣教授（副査）及び成松教授（副査）の3人で、その内容に付き、30分程で種々質問し、申請者がそれに答えた。

その結果、字句など訂正すべき箇所がいくつか指摘されたものの、本学位論文の内容には新規性が含まれていること、実験方法並びに実験結果には信頼性があり、実験結果の図表が適切に表現されていること、実験結果の基づく議論・結論が妥当であること、文献の引用も適切であること、及び参考論文に関する資料も添付されていることが確認された。

以上の審査結果に基づき、本論文が学位（博士）論文に相当すると認められる。