



Title	テオフィリン代謝に関するチトクロムP-450分子種の特性とヒトの本代謝系に係わる薬物相互作用
Author(s)	小西, 廣己
Citation	大阪大学, 1996, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.11501/3113077
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	小西 廣己
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第12602号
学位授与年月日	平成8年3月29日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	テオフィリン代謝に関するチトクロムP-450分子種の特性とヒトの本代謝系に係わる薬物相互作用
論文審査委員	(主査) 教授 溝口 正
	(副査) 教授 真弓 忠範 教授 田中 慶一 教授 東 純一

論文内容の要旨

テオフィリンは、気管支喘息等の治療に臨床で広く用いられているが、その有効血清中濃度域は狭いため継続的なモニタリングが必要とされている。本剤は投与量のほとんどが肝臓で酸化的代謝を受け8-水酸化または1-あるいは3-脱メチル化されるため、その体内動態は代謝酵素の本体であるチトクロムP-450活性に大きく依存する。これらの代謝系にはCYP1Aが関与することが示されているが、CYP1A以外にいずれの分子種がどの程度寄与しているかの詳細についてはほとんど知られていない。本研究では、マウス肝ミクロソームにおけるテオフィリン代謝反応を速度論的に解析することにより関与するP-450分子種を明らかにするとともに、ヒトにおいて、フルコナゾール併用時のテオフィリン酸化的代謝能変動の有無を検証し、薬物相互作用の可能性を類推する指針を得ようとした。

肝ミクロソームにおけるテオフィリン代謝酵素活性測定法として、生成する3種の代謝物を同時定量するHPLC法の開発を試みた。内部標準としてアセトアミノフェンを採用し、Sep-Pak C₁₈カラムを用いた固相抽出により試料の前処理を行った。イオンペアクロマトグラフの原理を応用した逆相系のHPLCにより、一種類の移動相のみで3種の代謝物、内部標準および未反応のテオフィリンは短時間で明瞭に分離され、妨害ピークによる干渉も見られなかった。また、回収率や再現性などの分析精度も良好であることから、テオフィリン代謝酵素活性を簡便かつ高い精度で測定することが可能となった。

マウス肝ミクロソームのテオフィリン各代謝反応に携わるP-450種の多様性を明らかにするために、各種阻害剤や誘導剤を用いて速度論的検討を行った。無処置ミクロソームにおいて、1-脱メチル化反応のEadie-Hofsteeプロットは直線性を示したが、8-水酸化および1-脱メチル化反応のそれらは曲線を呈した。この二相性を示した代謝反応にはそれぞれ二種のP-450群が関与するものと推定された。Michaelis-Menten式より算出した2つのkm値と対応する2つのV_{max}値にはいずれも約10倍の隔差がみとめられたことから、ひとつはhigh-affinity low-capacity P-450群に、他方はlow-affinity high-capacity P-450群に分類されることが明らかとなった。前者は、β-ナフトフラボンによって効率的に誘導され、エリプチシンの存在下で活性が顕著に抑制された。一方、後者はフェノバルビタール(PB)の前投与によってのみ活性が上昇し、また、PB-誘導型P-450分子種に比較的選択性が高いとされる阻害剤によって阻害され易いことが認められた。次に、それぞれの代謝反応に関与するlow-affinity (high-capacity) P-450群の相異を明らかにし、特に、最も活性の高い8-水酸化反応を触媒するP-450分子種を特定しようとした。いずれの代謝酵素活性に対してもCYP3Aの誘導剤は無効であったが、アセトン投与により8-

水酸化活性のみが選択的に増加した。速度論的解析により、アセトンの誘導作用は high-affinity (low-capacity) P-450群には及ばないことが明らかとなった。無処置ミクロソームにおいて、8-水酸化酵素活性はCYP 2Eの選択的阻害剤によって濃度依存的に低下したが、脱メチル化反応はほとんど影響を受けなかった。また、テオフィリン 8-水酸化酵素活性はCYP 2Eに依存するP-ニトロフェノール水酸化酵素活性と有意に相関し、各種P-450阻害剤に対する阻害感受性も互いに類似していた。しかし、これら2つの代謝反応の酵素学的挙動とテオフィリン脱メチル化反応のそれとの間にはほとんど共通点は認めなかった。これらの結果から、high-affinity P-450群は従来より知られているCYP 1Aに分類され、low-affinity P-450群はCYP 1Aよりも capacity がはるかに大きいPB-誘導型P-450分子種に属することが示唆された。さらに、high-capacity P-450種も複数存在し、8-水酸化反応に関与するP-450種はCYP 2Eに相当し、脱メチル化反応に係わるP-450分子種とは本質的に異なることが明らかとなった。

抗真菌剤・フルコナゾール(FCZ)はいくつかの併用薬の血清中濃度を顕著に上昇させることが知られている。そこでヒトにおいて、FCZの酸化的薬物代謝酵素阻害作用をより明確にするとともに、本剤服用時におけるテオフィリン体内動態変動の様相を薬物動態学的に解析した。健康成人に1日200mgのFCZを連続経口投与したところ、コルチゾールの6 β -水酸化代謝能は経日的に抑制され、投与開始3日目には元の50%以下にまで低下した。次に、健康成人に1日200mgのFCZあるいは対照薬として1日600mgの合成抗菌剤・エノキサシン(ENX)を3日間連続投与した後に、240mgのテオフィリンを単回経口投与した。テオフィリン血中濃度推移およびテオフィリンとその代謝物の尿中排泄挙動より動態学的パラメータを算出し、FCZおよびENX非併用時の場合と比較した。ENX併用群では消失速度定数ならびに全身、肝および各代謝物生物クリアランスのすべての代謝関連パラメータに顕著な低下が認められた。しかし、FCZ併用群では、分布容積および腎クリアランスも含めいずれのパラメータにも有意な変動は認められなかった。以上より、FCZはヒトP-450の主要構成分子種であるCYP 3Aに対して強力な阻害作用を有するが、テオフィリン代謝に対してはほとんど阻害作用を持たないことが実証された。また同時に、テオフィリン代謝へのCYP 3Aの寄与は低く、本代謝系には特殊なP-450種の関与が推定された。

テオフィリンは代謝過程での薬物相互作用に留意すべき薬剤のひとつである。本研究で得られた結果はテオフィリン代謝に関与するP-450種の特性をより明確にしたものであり、今後のより良い薬物療法のために活用されることを期待したい。

論文審査の結果の要旨

慢性閉塞性肺疾患、特に気管支喘息の治療において、テオフィリンは臨床上で最も汎用されている薬剤のひとつである。その代謝は肝ミクロソームのチトクロムP-450に依存しているが、多様な分子種のいずれが寄与しているか詳細はいまだ知られていない。本研究ではマウスの肝ミクロソームにおけるテオフィリン代謝酵素活性の精度の高い測定法を開発し、テオフィリンの各代謝反応には速度論的に区別されうる多様なP-450分子種の関与を明らかにした。そこでは新たにhigh affinity-low capacity及びlow affinity-high capacityの性質を有する2つのP-450分子種の存在を示した。またヒトにおいて、テオフィリン代謝能に及ぼす新しい抗真菌剤フルコナゾールの併用の影響について検証し、フルコナゾールは薬物代謝酵素を強力かつ継続的に阻害するもののテオフィリン代謝に対してはほとんど阻害作用を示さないことを実証した。ヒトの主要なP-450分子種はCYP 3Aであるがテオフィリン代謝にはその寄与は低く、本代謝系には別の特有のP-450分子種の関与を示唆した。

以上の成果は薬学の博士論文として価値あるものと認める。