



Title	スルホンアミド誘導体 zonisamide の赤血球移行とその薬動物態学的意義に関する研究
Author(s)	松本, 堅志
Citation	大阪大学, 1989, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/36878">https://hdl.handle.net/11094/36878</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

氏名・（本籍）	まつ 松	もと 本	かた 堅	し 志
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	8920	号	
学位授与の日付	平成元年12月18日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	スルホンアミド誘導体 zonisamide の赤血球移行とその薬物動態学的意義に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	三村	務	
	(副査)			
	教授	近藤	雅臣	教授 眞弓 忠範 教授 岩田平太郎

### 論文内容の要旨

従来から、芳香属置換基を有するスルホンアミド類は炭酸脱水酵素と高い親和性を有し、赤血球での同酵素含量が比較的高いことから、赤血球に高度に移行すると考えられてきた。しかし、これらスルホンアミド類の無傷赤血球への移行が、主として炭酸脱水酵素との結合に起因するものであることを直接的に示した報告は提出されていない。また本現象の薬物動態上の意義についてもほとんど解明されていない。

著者は、スルホンアミド剤として主として zonisamide を用い、赤血球移行に関し、薬物動態学的、生化学的検討を加え、スルホンアミド類の赤血球移行とその体内動態上の意義を明らかにした。

ラットに [ $^{14}\text{C}$ ] zonisamide を経口投与後、血漿中濃度は数時間で最大に達し以後一次で消失した。ラットにおける大部分の組織中濃度は血漿中濃度の2倍以内と比較的一様な分布を示し、その経時的変化も血漿とほぼ平行した。しかし赤血球中放射活性は最も高い濃度を示し、その消失半減期も血漿や他の組織よりも長かった。この現象はイヌ、サルでも認められた。また種々の用量で経口投与後、赤血球中濃度は低用量域での寄与が比較的大きく、非線形性を示したが、血漿中濃度、尿中排泄率は用量に対し線形性を示し、zonisamide が赤血球に高度に移行しても全身での体内動態はほとんど影響をうけないことを明確に示した。一方、反復投与後の赤血球中濃度は単回投与時の消失半減期から予想されるほどは大きく上昇せず、本現象は血漿中濃度に依存することが示唆された。赤血球に移行した放射活性は未変化 zonisamide であることが判明した。

Zonisamide と無傷赤血球との結合は2成分性すなわち、高親和性結合と低親和性結合であることが判明した。Zonisamide はヒト赤血球溶血液に対しても同様に2成分性で結合することが認められ、そ

これらの  $K_d$ ,  $B_{max}$  値は無傷赤血球での値と一致した。一方, zonisamide と炭酸脱水酵素との結合は 1 成分性であることが認められ, パラメーターの計算値は, 無傷及び溶血赤血球において観察された高親和性結合でのパラメーターとほぼ類似し, 高親和性の結合成分は炭酸脱水酵素であることが判明した。さらに, 赤血球内炭酸脱水酵素のみでなく他の蛋白質成分もまた, 無傷および溶血赤血球で結合することが示されたが, 本実験で使用した溶血液試料は ghost 画分を含まないので, 本成分は膜成分以外の血球蛋白質であると推察された。Zonisamide のこれら 2 成分性との結合親和性 ( $K_d$ ) は zonisamide の albumin に対する親和性よりも充分高いので, 本結果により, 通常の薬理的治療的用量範囲内でスルホンアミド類が赤血球に高濃度で移行する原因が直接的に証明された。関連スルホンアミド剤も炭酸脱水酵素と結合するが, その親和性は各薬剤間で異なることを示した。

Zonisamide をはじめ各種のスルホンアミド剤による炭酸脱水酵素の阻害様式は非拮抗的であった。またスルホンアミド剤と炭酸脱水酵素との生化学的に算出した解離定数,  $K_i$  は物理化学的に求めた同定数,  $K_d$  の 0.1–0.2 倍程度であった。これらの知見は, 本条件下では, スルホンアミド剤と炭酸脱水酵素の物理化学的および機能的相互作用が, 基本的には酵素蛋白質上の共通の部位に基づいていることを示唆するものである。

スルホンアミド剤の赤血球移行は単純拡散により起こり, 非結合型薬物のみが赤血球蛋白質および炭酸脱水酵素と平衡に達することが示唆された。

[ $^{14}C$ ] Zonisamide を含有する赤血球外液中に他のスルホンアミドが存在すると赤血球内 zonisamide は種々の程度で放出された。しかし, diphenylhydantoin 等の赤血球膜に結合する薬物によっては置換されなかった。すなわち, 赤血球におけるスルホンアミド剤の結合部位が共通であり, その結合は可逆的で赤血球内 zonisamide は関連スルホンアミド剤により容易に置換されることを示した。置換の程度はスルホンアミド剤と炭酸脱水酵素や他の血球蛋白質成分との結合親和性 (解離定数) に主として依存することが明らかとなった。

Zonisamide をラットに経口投与後に sulthiame を静脈内投与すると, 血漿中 zonisamide 濃度は有意に変化しなかった。これと対照的に, 赤血球中濃度は有意に低下したが, 投与後 24 時間では対照群の濃度に回復した。このことは, in vivo においても sulthiame の投与により赤血球内 zonisamide が一部置換され, sulthiame の消失につれ, それと置きかわり zonisamide が赤血球内に再分布することを示唆するものである。すなわち, sulthiame の投与により遊離した zonisamide が一度組織コンパートメントに貯留され, sulthiame の消失につれ, zonisamide が血球に再分布することが推測された。先に記載したように, zonisamide の投与後大部分の組織中濃度は血漿中濃度と大差のないことから, 本条件下では, 赤血球コンパートメントに比較して血漿および組織コンパートメントが十分に大きいことを反映したものと思われる, このことは, sulthiame 投与後の主要組織中の zonisamide 濃度が大きく変化しないことから確認された。

Acetazolamide の投与によっても赤血球中 zonisamide 濃度は sulthiame 投与後と同様  $\frac{1}{2}$  程度に低下したが, chlorothiazide ではこの効果は小さく, diphenylhydantoin はほとんど影響を及ぼさなかった。これらの in vivo 相互作用に関する結果は, in vitro での置換の強さとほぼ対応しているものと考えら

れる。今回の条件下では、用いたスルホンアミド剤、すなわち zonisamide と sulthiame では有意な相互作用は認められなかった。しかし、投与するスルホンアミド剤の種類、用量によっては、全身組織に影響を及ぼすような相互作用の可能性が示唆された。

加齢に伴い、zonisamide の赤血球への移行量は上昇した。一方、各日齢の幼若ラットにおける炭酸脱水酵素活性は、加齢と共に直線的に上昇し、zonisamide の高親和性成分との最大結合量が炭酸脱水酵素活性と相関することが認められた。したがって、スルホンアミド剤の赤血球移行が同酵素活性と密接に関連することを確認した。

以上、スルホンアミド誘導体、zonisamide の赤血球移行は通常の薬理または臨床用量域では、赤血球炭酸脱水酵素および他の蛋白質成分との可逆的結合に起因することを明確にし、その薬物動態を明らかにした。

### 論文の審査結果の要旨

芳香族置換基を有するスルホンアミド類は炭酸脱水酵素と高い親和性を有し、赤血球中に同酵素が多量に含まれていることから赤血球に高濃度に移行すると考えられてきた。しかしこれを直接的に証明した報告はない。また本現象の薬物動態上の意義についても殆んど解明されていない。本論文はスルホンアミド剤として新規抗てんかん作用を有する zonisamide の赤血球移行に関し、薬物動態学的、生化学的検討を加えその体内動態上の意義を明らかにしたものである。

すなわち zonisamide とヒト赤血球との結合は高親和性結合成分と低親和性成分の 2 成分性であること、前者は炭酸脱水酵素であり、後者は膜成分以外の赤血球中蛋白質であることが明らかにされ、スルホンアミド類が赤血球に高濃度に移行する原因が直接証明された。zonisamide をはじめ各種のスルホンアミド剤による炭酸脱水酵素の阻害様式は非拮抗的かつ互いに可逆的に置換がおこり、基本的に酵素蛋白質上の共通の部位に基づいて相互作用がおこっていることを明らかとした。また加齢に伴い、zonisamide の赤血球への移行量が増加しそれが同酵素活性の増加に密接に関っていることを明確にした。これらの薬物動態的研究は学位論文として価値ある業績であると認めた。