F-6 Pravastatin および Temocaprilatの肝臓移行メカニズム

池田敏彦

三共(株)分析代謝研究所

HEPATIC UPTAKE MECHANISM FOR PRAVASTATIN AND TEMOCAPRILAT

Toshihiko IKEDA

Analytical and Metabolic Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.

1. はじめに

放射性標識薬物を動物に投与した場合、ほとんど例外なく放射能が肝臓に高濃度で取り込まれる様子が観察される。肝臓は薬物の代謝・排泄に関する最も重要な臓器であることを考えればこの現象は当然のごとく思われるが、肝細胞内の薬物代謝の場に薬物が到達する前に、薬物は一旦、肝細胞膜を透過しなくてはならない。肝細胞への取り込みは、相当数の化合物についてはその脂溶性に基づいた分配および単純拡散によっているものと考えられている。しかし最近、内因性のみならず外因性の化合物を細胞に取り込むための輸送担体が見出され、かなりの数の薬物がこの機構によって肝臓に移行する事が明らかになってきた。現在ではcDNA Cloningも含めて薬物の肝細胞取込機構の分子生物学的な解明が急速に進みつつある。肝臓に高濃度で取り込まれる薬物が多岐に渡っている事を考えると薬物輸送担体の種類はこの分野の研究が進展するに従い飛躍的に増加すると思われる。

2. Pravastatinの肝細胞取り込み

ML-236Bは世界で最初に臨床適用が試みられたHMG-CoA還元酵素阻害剤である。PravastatinはML-236Bを投与後、イヌ尿中に親化合物よりも高い活性を有する代謝物として発見された。その経緯から理解されるごとく、pravastatinの水溶性は非常に高く、細胞移行性が低いものと予想された。しかし ^{14}C -pravastatinをラットに経口投与したところ、放射能が高濃度で肝臓に分布することが確認された。肝臓以外の組織への放射能の移行は低く、肝臓には何等かの取り込み機構が存在するものと考えられた。ラット肝細胞を用いた*in vitro*実験系ではpravastatinの肝細胞への取り込みが①温度感受性であること、②濃度を増加させると飽和現象が認められること、③rotenoneやoligomycin Aなどの代謝阻害剤により取り込みが抑制されること、④構造類縁体により阻害されること、⑤dibromosulfophthalein(DBSP)で拮抗阻害され、⑥ Na^+ および Cl^- イオン濃度に依存し

ないこと等の結果から、輸送担体を介した取り込みであることが示された^{1,2)}。一方、non-hepatic cellsであるマウス繊維芽細胞 (L-cells) では単純拡散で取り込まれ、その移行量も低いことが確認されたことから、肝細胞への移行が臓器特異的な機構によっている事が示された¹⁾。PravastatinはNa⁺非依存性の¹⁴C-cholate、³H-taurocholateおよび³H-ouabainの肝細胞取り込みを拮抗的に阻害したのに対して長鎖脂肪酸、rifampicinおよび有機cationの取り込みには影響を及ぼさなかったことから³⁾、Na⁺-非依存性胆汁酸輸送担体がその取り込みに関与していることが示された。肝臓取り込みに関するその後の詳細な解析により、この輸送担体による取り込みがpravastatinの肝への取り込みを説明できることが示された⁴⁾。

3. Temocaprilatの肝細胞取り込み

Temocaprilは動物においては胆汁排泄型の、またヒトでは胆汁・尿両排泄型のアンジオテンシン転換酵素阻害剤であり、体内では活性代謝物であるtemocaprilatとして循環する。ラット肝細胞への³H-temocaprilatの取り込みは温度感受性であり、Na⁺に依存せず、pravastatinにより拮抗的に阻害され、rotenone、DBSP、cholateおよびtaurocholateによって強く阻害された。Organic Anion Transporting

Polypeptide (oatp)を発現させた培養細胞でもその積極的な取り込みが同様に認められる事から、oatpによる取り込み機構が主として関与すると考えられた。一方、その胆汁排泄は canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT) が関与していることが示された⁵⁾。

4. おわりに

Cytochrome P450 (P450) は、かつて非常に広い基質特異性を有する一つの酵素であると思われていた。現在ではP450には複数のSubfamilyが存在し、それぞれのSubfamilyの基質特異性がある程度の幅を持って少しずつ重なりあって多数の異物代謝に対処できるようになっていることが明らかになってきた。肝臓は取り込み機構においてもこれと非常に類似したやり方で多数の化合物に対処しているように思われ、今後のこの分野の研究の進展が注目される。

参考文献

- 1) T. Komai, E. Shigehara, T. Tokui, T. Koga, M. Ishigami, C. Kuroiwa and S. Horiuchi, *Biochem. Pharmacol.*, **43**, 667-670 (1992).
- 2) M. Yamazaki, H. Suzuki, M. Hanano, T. Tokui, T. Komai and Y. Sugiyama, *Am. J. Physiol.*, **264**, G36-44 (1993).
- 3) K. Ziegler and W. Stünkel, *Biochim. Biophys. Acta*, **1139**, 203-209 (1992).
- 4) M. Ishigami, T. Tokui, T. Komai, K. Tsukahara, M. Yamazaki and Y. Sugiyama, *Pharm. Res.*, **12**, 1741-1745 (1995).
- 5) H. Ishizuka, K. Konno, H. Naganuma, K. Sasahara, Y. Kawahara, K. Niinuma, H. Suzuki and Y. Sugiyama, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **280**, 1304-1311 (1997).

謝辞：本稿に示した大部分のデータは東京大学薬学部製剤設計学教室 杉山雄一教授との共同研究によるものであり、厚くお礼申し上げます。