

学位論文題名

アシル CoA : コレステロールアシル転移酵素阻害剤の

バイオアベイラビリティーと血清コレステロール低下作用に関する一考察

学位論文内容の要旨

アシル CoA:コレステロールアシル転移酵素(ACAT)によるコレステロールのエステル化が小腸や肝臓からのリポ蛋白の分泌に関与しており、ACAT の阻害薬はコレステロール低下薬として期待されている。しかしこれまで開発された ACAT 阻害薬は実験動物で顕著なコレステロール低下作用を示すにもかかわらず、ヒトで薬効の発現が認められていなかった。一方、コレステロール代謝に関与する主な組織は肝臓と小腸であるが、小腸の ACAT 阻害による薬効発現に関する研究は多数報告されているのに対し、肝臓の ACAT 阻害と薬効との関連は明らかでなかった。標的組織として小腸のみが注目されていたために、薬物のバイオアベイラビリティーと薬効の関連はほとんど検討されてこなかった。そこで著者は、ACAT 阻害薬のバイオアベイラビリティーと薬効との関係を明らかにすることと、ACAT 阻害薬のヒトにおける有効性を論及することを目的として、YM17E をモデル化合物として用い検討を行い、以下の重要な知見を得た。

まず、ACAT 阻害薬 YM17E のラットにおける基礎的な体内動態を検討した。ラットに YM17E を経口投与した時の血漿中濃度は用量依存的に上昇し、用量依存的な薬効が期待されたが、バイオアベイラビリティーは約 10%であった。一方、 ^{14}C -YM17E を用いた検討から、YM17E の経口吸収率は少なくとも 40%以上であったことから、YM17E は代謝を受けやすいことが明らかになった。YM17E を静脈内投与した時の分布容積は 7.2 l/kg と大きい値であり、組織移行性は高いことが示された。 ^{14}C -YM17E を経口投与した時の放射能は ACAT を多く含む消化管に長時間滞留し、体内へ吸収された後は標的器官である肝臓に高い濃度で分布していた。 ^{14}C -YM17E を 10 mg/kg 経口投与した時の小腸または肝臓内放射能は IC_{50} 値以上の値が長時間維持されており、さらに ACAT を含有する肝ミクロソーム画分および小腸粘膜内の放射能は、その多くが未変化体由来していることが明らかになった。以上のように YM17E の吸収性、分布性は ACAT 阻害薬として好都合な結果であった。すなわち、薬効の期待される標的部位(小腸)へ比較的長時間存在し、また小腸のみならず肝臓へも高濃度に分布した。報告されている他の ACAT 阻害薬と比較すると、吸収率、肝臓への移行性において、他薬より勝っており、より強力な効力が期待された。

次に、YM17E の代謝物の同定とそれらの薬理効果への寄与を検討した。YM17E は CYP3A によって N-脱メチル化を受け、5 つの代謝物(M1,M2a,M2b,M3,M4)が生成することが明らかになった。代謝物の *in vitro* の ACAT 活性阻害を調べたところ、未変化体より効力は弱かったが、すべての代謝物が ACAT を阻害した。代謝物を静脈内に投与することにより高コレステロール食負荷ラットにおける薬効を検討したところ、顕著な血清コレステロール低下作用を示した。以上の検討から YM17E を投与した際、代謝物が薬効に寄与することが示された。YM17E と代謝物の同時定量法を確立し、血漿

中のみならず小腸粘膜および肝臓中の YM17E および代謝物濃度(活性体濃度)を測定した。経口投与時では肝臓、小腸の両組織に活性体が分布しており、薬効発現に両組織の ACAT 阻害が関与することが示唆された。一方、静脈内に投与した時には肝臓に高濃度に分布し、小腸中濃度は低く、 IC_{50} 値以上に達したのは短時間のみであった。したがって、コレステロール低下作用における作用部位は投与経路により異なり、経口投与では主に小腸の ACAT 阻害が、静脈内投与では主に肝臓の ACAT 阻害が期待された。

血清コレステロール低下作用における肝臓 ACAT 阻害の関与は、未だよく理解されていない。YM17E を経口投与および静脈内投与すると、ほぼ用量に依存した血清コレステロールの減少がみられた。しかし、YM17E を経口投与した時の消化管からのコレステロール吸収抑制効果は顕著であったが、静脈内に投与した時には投与直後に小腸 ACAT 活性が阻害され、小腸からのコレステロール吸収もやや抑制されたのみであった。ACAT 阻害薬のコレステロール低下作用はそのほとんどが小腸からのコレステロール吸収抑制と、それに続く肝臓内コレステロールの減少で説明されてきたが、静脈内投与の結果はそれ以外の作用機序が存在することを示している。YM17E を静脈内投与した時、肝 ACAT 活性は用量依存的に低下したが、肝臓内コレステロール濃度に変動はなかった。本研究で用いたモデルにおいては肝臓内コレステロール濃度の決定因子はコレステロール吸収量であり、肝臓 ACAT 活性は大きく影響しないことが示された。通常食のラットに Triton WR1339 を投与した高脂血症モデルラットは、VLDL の分泌亢進により血液中のコレステロール濃度が上昇するが、YM17E を 10 mg/kg 投与すると血清コレステリルエステル濃度上昇を抑制した。また高コレステロール食負荷モデルラットにおける ^{125}I -LDL のクリアランスは、YM17E をの経口投与および静脈内投与すると有意に増大した。以上の検討から YM17E を静脈内投与した時の血清コレステロール低下作用は、主に肝 ACAT 阻害により引き起こされることが明らかになり、その作用機序は肝臓からの VLDL 分泌抑制であることが推察された。

以上のように YM17E の血清コレステロール低下作用に対する肝 ACAT 阻害の寄与を小腸のそれから分離評価することが可能になった。また、薬物の血漿中濃度と血清コレステロール低下作用の関係から、小腸および肝の薬効への寄与を評価することができた。その結果、肝 ACAT の寄与を期待するには高い血漿中薬物濃度が要求されることが明らかになった。また経口投与時では小腸でのコレステロール吸収抑制効果のため血漿中濃度が低くてもコレステロールが低下するが、YM17E を高用量投与した時には血漿中濃度が増大し肝 ACAT 阻害も寄与してくることが明らかになった。

YM17E はヒトにおいても吸収率が高いことが予想され、代謝物と合わせた血漿中薬物濃度は既報の ACAT 阻害薬と比較して高かった。本薬は ACAT 阻害薬として初めてヒトにおいて血清コレステロールの低下効果を示したが、血漿中濃度および血清脂質低下作用の関係は、ラットに静脈内投与した時の状況に近かった。したがってヒトで見られたコレステロール低下効果に対しては、小腸とともに肝臓の ACAT 阻害関与が示唆された。

これまで ACAT 阻害薬のバイオアベイラビリティーと有効性の相関を明らかにする目的で研究を行ってきたが、バイオアベイラビリティーの低い ACAT 阻害薬は小腸の関与のみが期待され、バイオアベイラビリティーの増大により小腸のみならず肝臓の ACAT 阻害の寄与も期待できることを明らかにした。またヒトにおいても ACAT 阻害薬のバイオアベイラビリティー増大によりその有効性が期待された。

学位論文審査の要旨

主 査	教 授	鎌 滝 哲 也
副 査	教 授	野 村 靖 幸
副 査	助教授	徳 光 幸 子
副 査	助教授	横 井 毅

学 位 論 文 題 名

アシル CoA : コレステロールアシル転移酵素阻害剤の

バイオアベイラビリティーと血清コレステロール低下作用に関する一考察

高コレステロール血症は我が国の代表的な成人病として早急に解決しなければならない代表的な疾患である。高コレステロール血症は多くの疾患の原因ともなり得ることから、新しいメカニズムで奏効する薬物の開発が望まれている。新しいコレステロール低下薬としてアシル CoA:コレステロールアシル転移酵素 (ACAT) の阻害が注目されてきたが、種々の問題があり成功例はなかった。本研究では、なぜこれまでに ACAT 阻害薬が医薬品として開発できなかったのかに注目して研究し、数々の新知見を得た。本研究は新規なコレステロール低下薬の開発に関して有用な概念を提供するものであり、以下に詳述するように極めて優れた研究成果であると評価される。

1) モデル化合物 YM17E の ACAT 阻害と体内動態

これまで開発が試みられた ACAT 阻害薬は実験動物で顕著なコレステロール低下作用を示すにもかかわらず、ヒトで薬効の発現が認められなかった。一方、コレステロール代謝に関与する主な組織は肝臓と小腸であるが、小腸の ACAT 阻害による薬効発現に関する研究は多数報告されているのに対し、肝臓の ACAT 阻害と薬効との関連は明らかでなかった。そこで、まず YM17E のラットにおける体内動態を検討した。 ^{14}C -YM17E を用いた検討から、YM17E の経口吸収率は少なくとも 40%以上であった。YM17E を静脈内投与した時の分布容積は大きく、組織移行性は高いことが示された。 ^{14}C -YM17E を経口投与した時の放射能は ACAT を多く含む消化管に長時間滞留し、体内へ吸収された後は標的器官である肝臓に高い濃度で分布していた。さらに ACAT を含有する肝ミクロソーム画分および小腸粘膜内の放射能は、その多くが未変化

体に由来していることが明らかになった。

2) YM17E の代謝と薬効

YM17E の代謝物の同定とそれらの薬理効果への寄与を検討した。YM17E は CYP3A によって N-脱メチル化を受け、5 つの代謝物 (M1, M2a, M2b, M3, M4) が生成することが明らかになった。代謝物の *in vitro* の ACAT 活性阻害を調べたところ、未変化体より効力は弱かったが、すべての代謝物が ACAT を阻害した。また、コレステロール低下作用における作用部位は経口投与では主に小腸の ACAT 阻害が、静脈内投与では主に肝臓の ACAT 阻害が予想された。ACAT 阻害薬のコレステロール低下作用はそのほとんどが小腸からのコレステロール吸収抑制と、それに続く肝臓内コレステロールの減少で説明されてきた。YM17E を静脈内投与した時、肝 ACAT 活性は用量依存的に低下したが、肝臓内コレステロール濃度に変動はなかった。これらを含めた種々の検討から YM17E を静脈内投与した時の血清コレステロール低下作用は、主に肝 ACAT 阻害により引き起こされることが明らかになり、その作用機序は肝臓からの VLDL 分泌抑制であることが推察された。

以上のように YM17E の血清コレステロール低下作用に対する肝 ACAT 阻害の寄与を小腸のそれから分離評価することが可能になった。また、薬物の血漿中濃度と血清コレステロール低下作用の関係から、小腸および肝の薬効への寄与を評価することができた。その結果、肝 ACAT の寄与を期待するには高い血漿中薬物濃度が要求されることが明らかになった。また経口投与時では小腸でのコレステロール吸収抑制効果のため血漿中濃度が低くてもコレステロールが低下するが、YM17E を高用量投与した時には血漿中濃度が増大し肝 ACAT 阻害も寄与してくることが明らかになった。

3) ヒトにおける ACAT 阻害

YM17E はヒトにおいても吸収率が高いことが予想され、事実代謝物と合わせた血漿中薬物濃度は既報の ACAT 阻害薬と比較して高かった。本薬は ACAT 阻害薬として初めてヒトにおいて血清コレステロールの低下効果を示したが、血漿中濃度および血清脂質低下作用の関係は、ラットに静脈内投与した時の状況に近かった。したがって、ヒトで見られたコレステロール低下効果に対しては、小腸とともに肝臓の ACAT 阻害の関与が示唆された。以上の研究結果から、バイオアベイラビリティの低い ACAT 阻害薬は小腸の関与のみが期待され、バイオアベイラビリティの増大させると小腸のみならず肝臓の ACAT 阻害の寄与も期待できることを明らかになった。またヒトにおいても ACAT 阻害薬のバイオアベイラビリティ大きくその有効性が期待された。

以上、本研究は新しいコレステロール低下薬の開発に重要な概念を提案した。

本論文『アシル CoA:コレステロールアシル転移酵素阻害剤のバイオアベイラビリティと血清コレステロール低下作用に関する一考察』に含まれる研究成果は薬学における基礎および応用のいずれにおいても優れており、博士（薬学）の学位を受けるに充分値するものと認めた。