

Influences of haemodialysis on the binding sites of human serum albumin: possibility of an efficacious administration plan using binding inhibition

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-06 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Nishio, Toyotaka メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/19530

平成 21 年 2 月 20 日

博士論文審査結果報告書

報告番号 医博甲第 2037 号
学籍番号 _____
氏名 西尾 豊隆

論文審査員

主査（教授） 川井 恵一 
副査（教授） 高山 輝彦 
副査（教授） 小野口 昌久 

論文題名 Influences of haemodialysis on the binding sites of human serum albumin: possibility of an efficacious administration plan using binding inhibition.

生体に投与された薬物は血中に移行した後、結合の程度に差はあるものの血清蛋白質と結合する。血清蛋白分子上の共通する特定の結合サイトに対して 2 つの薬物が結合しようとする場合、薬物同士の競合的な結合阻害が生じる。その結果、阻害された薬物の蛋白結合率は低下し、組織移行性に関する遊離形濃度は上昇する。したがって、結合阻害薬の併用による人為的なヒト血清アルブミン (HSA) の結合置換を利用した薬物投与設計は、投与量を増すことなく薬効を高めるために有用な手段である。

本研究では、血液透析療法を受けている末期腎不全患者において、結合阻害を利用した投与法の可能性を評価する目的で、透析前後で結合能の変化を調べ、その変動要因とその機序を検討した。HSA 上の特異的結合 site-probe である ¹⁴C-warfarin (site I) と ¹⁴C-diazepam (site II) とを用いて、限外濾過法により患者血清中の透析前後の遊離率を求めた。内因性物質である 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropionate、indoxylo sulfate、hippurate などの各尿毒症物質濃度は HPLC により測定し、HSA および遊離脂肪酸 (FFA) 濃度等の血清データは採血時の臨床検査値を参照した。その結果、透析前に比較し透析後には、HSA site I に特異的に結合する ¹⁴C-warfarin 遊離率は 14 名すべての血清において顕著に低下した。一方、Site II において ¹⁴C-diazepam 遊離率は 14 名中 10 名が顕著に低下したが、4 名は予想に反し増加した。透析後の site I および II の結合能増大の主な要因は、透析による血液濃縮と尿毒症物質濃度の低下によると推測されたが、4 名の結合能低下は FFA 増大によるものと考えられた。これらの結果より、透析施行患者において血清蛋白結合阻害を利用する投与設計は可能であり、臨床上有益な知見が得られたものと考えられた。

以上、本論文は、薬物の体内動態に影響を及ぼす血清蛋白結合の腎障害患者における変動要因を明らかにし、腎障害患者に対する簡便な投与設計法の開発の可能性を示しており、博士（保健学）の学位を授与するに十分に値すると判断した。