

# Clarification of organ specific transport mechanism of drug and its application to regulation of pharmacokinetics and pharmacodynamics

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Tsuji, Akira メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00049359">https://doi.org/10.24517/00049359</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



平成7、8年度 文部省科学研究費補助金

基盤研究（A）

# 薬物の臓器特異的移行機構の解明と

## その薬効・動態制御への応用

研究成果報告書

（課題番号 07307035）

研究代表者

金沢大学薬学部教授

辻 彰

平成7、8年度文部省科学研究費補助金（基盤研究（A））研究成果報告書

1. 課題番号 07307035
2. 研究課題 薬物の臓器特異的移行機構の解明とその薬効・動態制御への応用
3. 研究代表者 金沢大学薬学部教授 辻 彰
4. 研究分担者 東京薬科大学薬学部教授 栗津 荘司  
京都大学医学部教授 乾 賢一  
大阪市立大学医学部教授 井上 正康  
岡山大学薬学部教授 木村 聰城郎  
東京大学薬学部教授 杉山 雄一  
金沢大学薬学部助教授 玉井 郁巳  
国立小児病院小児医療研究センター  
小児薬理研究部部長 辻本 豪三  
京都大学薬学部教授 橋田 充  
日本大学薬学部教授 花野 学  
東京理科大学薬学部教授 林 正弘  
大阪大学薬学部教授 真弓 忠範  
北陸大学薬学部教授 山本 郁男  
名古屋市立大学薬学部教授 渡辺 淳
5. 研究経費 平成7年度 9,600千円  
平成8年度 4,800千円  
計 14,400千円



8000-55147-0

金沢大学附属図書館

## 6. 研究目的

### 本研究の背景

平成5年度に、日大・薬・花野 学 教授を研究代表者とした課題研究「生化学的、生理学的実体に基づく薬物体内動態、薬効、安全性の予測および制御法の開発」が総合研究(A)として採択された。我が国の先駆的な医・薬学の研究者14名によって構成された上記研究班は6年度に継続して、「薬効と安全性の予測と制御」という目的を達成するために、臓器、細胞、蛋白、遺伝子レベルへと遡る解析的な研究が展開された。この研究によって、正常時及び病態時における体内動態の解析と生理学的薬物速度論による予測という課題を解決する突破口が開かれた。本研究課題は、上記研究成果に対して更に奥行きを深め、薬物体内動態の分子基盤としての細胞膜透過、解毒（代謝・排泄）、臓器内分布・蓄積、薬効・毒性発現の諸過程の機構を最先端の技術を駆使して解析し、臓器特異的に機能する薬物処理の機構を合理的に制御する手法を開発することを目的に計画された。本研究組織には上記研究代表者花野を研究分担者として、さらに研究分担者であった辻が研究代表者として継続性を配慮し、半数の継続参加と、臓器内薬物の薬効・動態研究において世界をリードする医・薬学研究者の新規参入を得て編成され、平成7年度総合研究(A)として、本研究課題が採択され、以下に述べる目的に沿って2年間の研究が展開されることとなった。

### 本研究の目的

生体に投与された薬物は種々の臓器に移行し、体内に蓄積または排出されるが、その程度は、薬物の性質と臓器の生化学的、生理学的、解剖学的特性との関わりに依存している。したがって、体循環系を介してネットワークを構築する臓器内外における薬物動態を時間的、量的かつ空間的に制御できれば、薬効を最大限に発揮させ、毒性を最小限にする道が開かれる。本研究は、薬物の臓器内動態と薬効に影響を与える因子とその機構を小腸、大腸、口腔、肺、肝臓、腎臓、脳など特定臓器と血管内皮、受容体に焦点を当て、臓器レベル、細胞レベル、分子レベル、遺伝子レベルで解明し、薬物動態・薬効の臓器普遍性または臓器特異性を明確にし、その成果をもって個体レベルの動態を定量的に予測する理論を構築し、薬物の体内動態・薬効を合理的に制御する方法を開発することを目的とした。

### 本研究の特色・独創性・意義

臓器が薬物に対して特異的あるいは非特異的に認識し、取り込み、蓄積あるいは排除する生体反応の機構を解明し、その機構を利用したドラッグデリバリーシステムを構築するために、薬物動態学、分子薬理学、生化学、毒性学、細胞生理学、製剤学、臨床薬学などの領域の研究陣が協力して達成することに本研究の特色がある。この知見に基づいて体内動態と薬効・毒性発現過程を解析・予測し、さらに拡張してこれを合理的に制

御する手法を開発することをねらっている点に本研究の独創性がある。この成果は生体反応に適合した薬物の合理的な分子設計に新しい手法を提供するという点で意義深い。

本研究は「臓器細胞膜物質輸送と蓄積、排泄の機構の解明」、「受容体介在薬効・毒性発現の機構の臓器間相関の解明」、「臓器への標的指向化法の開発」という3つの側面からなる。上記のそれぞれの研究領域について研究を進めている研究グループは世界中に多くいる。しかしながら、その大部分は各研究領域の詳細を追うに急なあまり、全体像が把握できていない研究が多い。本研究の特色・独創性はまさしくこの3つの研究領域を連結する点にある。研究代表者は、薬物の臓器細胞膜輸送に担体が介在する数々の新規発見を成し遂げており、研究分担者らは、薬物体内動態に関わる各過程について、いずれも我が国を代表する研究者であり、本報告書から理解されるように、どの研究成果を挙げてみても独創的であり、世界的にもリードしている。

## 7. 分担研究項目

	(頁)
1. 薬物の口腔粘膜透過機構の解明 （岡山大・薬）木村聰城郎 . . . . .	6
2. 高分子ペプチド医薬品の有効利用を目的とした 膜透過性の改善 （東理大・薬）林 正弘 . . . . .	1 2
3. 医薬品の消化管吸収促進剤及びその製剤化の研究 （東薬大・薬）栗津荘司 . . . . .	1 8
4. 腎尿細管における薬物輸送機構の 分子・細胞生物学的解析 （京大・医）乾 賢一 . . . . .	2 4
5. 薬物の肝取り込み及び胆汁排泄機構の解析 （東大・薬）杉山雄一 . . . . .	3 0
6. タンパク性生体高分子による酸性ムコ多糖類の 特異的組織移行性の制御 （名市大・薬）渡辺 淳 . . . . .	3 6
7. 脳毛細血管内皮細胞担体介在性薬物輸送の機構論 的解析とその中枢移行性制御への応用 （金沢大・薬）玉井郁巳 . . . . .	4 2
8. ヒト薬物受容体のクローニングとその細胞内情報 伝達機構の解析 （国立小児病院）辻本豪三 . . . . .	4 8
9. 末梢におけるウリジン受容体の検索 （北陸大・薬）山本郁男 . . . . .	5 4

10. 中枢性鎮痛薬の脳内移行・受容体結合・鎮痛効果  
の速度論的解析  
(日本大・薬)花野 学 . . . . . 6 0
11. 糖鎖認識機構を利用した細胞特異的薬物  
送達法の開発  
(京大・薬)橋田 充 . . . . . 6 6
12. 腫瘍血管内皮細胞に対する特異抗体の作製と  
標的指向への応用  
(大阪大・薬)真弓忠範 . . . . . 7 2
13. 生体分子構造特性に立脚した酵素分子設計と  
病態代謝制御  
(大阪市大・医)井上正康 . . . . . 7 8
14. 薬物の細胞膜透過機構に基づいた臓器移行性制御と  
全体総括  
(金沢大・薬)辻 彰 . . . . . 8 4

## 8. 研究成果

## 9. おわりに

本研究成果の報告会として、平成8年12月5日（木）、6日（金）の2日間、金沢大学医学部十全講堂において、文部省科学研究費基盤研究（A）「薬物の臓器特異的移行機構の解明とその薬効・動態制御への応用」と題して、公開シンポジウムを開催した。我が国における薬物動態・薬効研究の第一線で活躍中の研究者約200名が参加し、極めて活発なシンポジウムとなった。このように多数の研究者がこの研究報告会に参加したことは、本研究成果に対する反響の大きさを改めて驚くとともに、本研究課題に対する関心が極めて高いことを物語っている。本研究は、平成5年、6年度にかけて行われた研究課題「生化学的生理学的実体に基づく薬物体内動態、薬効、安全性の予測および制御法の開発」（研究代表者：花野 学）の思想を継続することも含まれ、平成7、8年度にかけて本研究班が組織され、薬物臓器移行動態の制御と薬効の発現制御において、当初の目標をほぼ満足する成果を得ることができた。このように、総合研究として学問的に成熟しつつあるこの分野をさらに活性化し、研究者の情熱の火を絶やさないためには、薬物動態研究の基盤が飛躍的に整備される必要がある。