

カイコと哺乳動物における薬物体内動態の共通性

○堀江 亮¹, 浜本 洋¹, 関水 和久¹(¹東大院薬・微生物)

<背景・目的>従来の抗生物質の開発においては試験管内で抗菌活性を示す化合物を選別した後に、哺乳動物の感染モデルで治療効果を検討するという方法がとられてきた。しかしながら、抗菌活性を有する化合物の大部分は体内動態が不良であるために治療効果を示さない。従って、治療効果を指標とした化合物の探索が有効であると考えられるが、多数の哺乳動物を実験に供することは動物愛護及びコストの観点から困難である。我々はこれらの問題を克服した評価系として、カイコ感染モデルを提案している。この系が評価系として有用であるためには、治療有効性を左右する薬物の体内動態が哺乳動物と共通している必要がある。本研究ではこの点について検証を行った結果を報告する。

<結果・考察>カイコ血液内に 7-Ethoxycoumarin を投与し、その代謝物を解析した。その結果、シトクローム P450 を介した反応に続いて抱合反応が起こることを見出した。また、7-Ethoxycoumarin 及び 4-Methylumbelliferone を用いたカイコ摘出組織培養系において、腸管でのシトクローム P450 による脱エトキシ化反応及び脂肪体での抱合反応がそれぞれ見出された。さらに、いくつかの抗生物質についてカイコ血液内の薬物濃度推移の解析を行った。体重当たりの全身クリアランス(CL_{tot})や定常状態分布容積(V_{dss})という体内動態パラメーター値がカイコと哺乳動物でよく一致していた。以上の結果はカイコと哺乳動物の薬物の体内動態には共通性があり、カイコは治療効果を示す抗生物質の探索モデル動物として有用であることを示唆している。