

氏 名 (本籍)	伊 原 正 樹
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 第 2 0 4 6 号
学位授与年月日	平成元年 2 月 22 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 2 項該当
最 終 学 歴	昭和 53 年 3 月 東京工業大学大学院総合理工学研究科 (生命化学専攻) 修士課程修了
学位論文題目	A New Potential Prodrug to Improve the Duration of L-Dopa : L-3-(3-Hydroxy-4-pivaloyloxyphenyl)alanine. (新しい持続性レドーパプロドラッグ : L-3-(3-ヒドロキシ-4-ピバロイロキシフェニル)アラニン)
論文審査委員	(主 査) 教授 小 暮 久 也 教授 渡 辺 建 彦 教授 平 則 夫

論 文 内 容 要 旨

【目 的】

Parkinson病は、振戦、無動、筋固縮を主症状とする錐体外路系の慢性進行性変性疾患であり、黒質一線条体系の神経細胞が変性脱落し、主に脳内Dopamine量が減少することにより発症することが知られている。

Parkinson病患者へのDopamine前駆体であるL-Dopaの投与は、不足した脳内Dopamine量を補充し、Parkinson病症状を劇的に改善した。投与されたL-Dopaが末梢で脱炭酸されて生じるDopamineの消化器などへの副作用を軽減するため、末梢性脱炭酸酵素阻害剤Carbidopaとの併用が行なわれ、このL-Dopa - Carbidopa併用療法は、現在、最も重要なParkinson病治療法の一つとなっている。しかし、近年多くの症例で、その長期投与時に、不随意運動の出現、薬効時間の短縮等の問題点が指摘されるようになった。これらの問題点の多くは、L-Dopaを静脈内へ持続注入して一定のL-Dopa血中濃度を保つことにより改善されることから、L-Dopa経口投与後のL-Dopa血中濃度の早い立ち上がりと、その後の早い血中からの消失に起因すると考えられる。そのため、経口投与後のL-Dopaの血中濃度を持続させるために、製剤的工夫やプロドラッグ化など多くの試みが行なわれてきたが、未だに成功したものはない。

本研究は、以上の問題点を解決することを目的として合成された新しいタイプのL-Dopa ProdrugであるL-DopaのCatechol Monoester L-3-(3-ヒドロキシ-4-ピバロイロキシフェニル)アラニン(NB-355)の動物での評価に関するものである。

【実 験 方 法】

S. D. ラット(雄性, 8週令)に、NB-355およびL-Dopa 5, 10, 20mg/kg (L-Dopa当量)をCarbidopa 2mg/kgとともに経口投与した。あらかじめ頸動脈に挿入されたカニューレよりスケジュールに従い採血をおこない、遠心分離(3,000rpm, 10min, 4℃)してプラズマを得た。プラズマは、4倍量の0.5N過塩素酸水溶液にて処理後遠心分離(10,000rpm, 10min, 4℃)することにより除蛋白を行い、上澄を高速液体クロマトグラフィー(HPLC, ODSカラム)に注入し、電気化学検出器によりL-Dopa, 3-o-MethyldopaおよびCarbidopaの同時測定を行った。NB-355未変化体量は、プラズマを4倍量のエタノールで処理し、遠心分離(10,000rpm, 10min, 4℃)した上澄をo-phthalaldehydeにより誘導體化した後、HPLC(ODSカラム)に注入し蛍光検出器(Ex. 340nm, Em. 450nm)にて定量した。また、NB-355およびL-Dopa 10mg/kg (L-Dopa当量)を静脈内投与した後頸動脈採血を行いプラズマ中L-Dopa およびNB-355

濃度を測定した。さらに、ビーグル犬にNB-355およびL-Dopa 10mg/kg (L-Dopa当量) を経口投与し、静脈採血後同様にL-Dopa濃度を測定した。

【結果と考察】

L-Dopa Prodrug NB-355 10mg/kg (L-Dopa当量) をCarbidopa 2mg/kgとともにS. D. ラットに経口投与した場合、L-Dopa 10mg/kg - Carbidopa 2mg/kg投与と比べ、プラズマ中L-Dopa Bioavailability (AUC) を1.4倍増加するとともに、プラズマ中L-Dopa濃度の持続性(平均滞在時間: MRT) を2.3倍延長することを見いだした。このようなNB-355経口投与後のL-Dopa Bioavailabilityの増加とその持続性の延長はビーグル犬においても見られ、このことは動物種によらず人においても同様の結果が期待される。また、併用経口投与された末梢性脱炭酸酵素阻害剤Carbidopaのプラズマ中濃度推移は、L-Dopa投与後のL-Dopa濃度推移と大きく異なり、NB-355投与後のL-Dopa濃度推移とほぼ平行であることから、Carbidopaとの合剤としてNB-355は現在使用されているL-Dopaよりも適しているものと考えられる。NB-355経口投与に見られるプラズマ中L-Dopa濃度の持続は、経口投与後血中に未変化体が見られず、またL-Dopa血中消失半減期がL-Dopa経口投与の場合と同じであることから、NB-355の胃腸管からの吸収の遅れが、持続性の原因と考えられる。

NB-355経口投与量を5, 10, 20mg/kg (L-Dopa当量) と増加させた場合、L-Dopaの持続性を示すMRTは投与量にかかわらず一定であり、AUCについては投与量に比例した増加が見られた。一方L-Dopaを経口投与した場合、高投与量では投与量に比例したAUCの増加が見られたが、低投与量である5mg/kgにおいてはAUCの顕著な低下が見られた。L-Dopa低投与量でのAUCの低下は主に消化管などでの代謝のためと考えられており、NB-355は、L-Dopa投与で見られるような消化管などでの代謝を受けにくいものと考えられる。

NB-355静注後、NB-355未変化体はすみやかにプラズマ中より消失し、等モルのL-Dopa投与と同じL-Dopa Bioavailabilityを示すことから、NB-355は体内にてすみやかにかつ完全にL-Dopaに水解されることが示された。また、NB-355のマウスでの急性毒性はL-Dopaより低かった。

以上より、NB-355は安全性の面でも危険性の少ない新しい持続性L-Dopa Prodrugとして、Parkinson病の治療における临床上の有用性が期待される。

審査結果の要旨

本研究は、Parkinson病の新しい治療薬に関するものである。

Parkinson病は、振戦、無動、筋固縮を主症状とする錐体外路系の慢性進行性変性疾患であり、黒質一線状体系の神経細胞が変性脱落し、主に脳内Dopamine量が減少することにより発症することが知られている。Parkinson病患者へのDopamine前駆体であるL-Dopaの投与は、不足した脳内Dopamine量を補充し、Parkinson病症状を劇的に改善する。また、投与されたL-Dopaが末梢で脱炭酸されて生じるDopamineの消化器などへの副作用を軽減するため、末梢性脱炭酸酵素阻害剤Carbidopaとの併用が行なわれ、このL-Dopa-Carbidopa併用療法は、現在、Parkinson病の最も重要な治療法の一つとなっている。しかしながら、近年多くの症例で、その長期投与時に、不随意運動の出現、薬効時間の短縮等の問題点が指摘されるようになった。これらの問題点の多くは、L-Dopaを静脈内へ持続注入して一定のL-Dopa血中濃度を保つことにより改善されることから、L-Dopa経口投与後のL-Dopa血中濃度の早い立ち上がり、その後の早い血中からの消失に起因すると考えられる。そのため、経口投与後のL-Dopaの血中濃度を持続させるために、製剤的工夫やプロドラッグ化など多くの試みが行われてきたが、未だに成功したものはない。

伊原正樹は本学位論文のなかで、新しいタイプのL-Dopa ProdrugであるL-DopaのCatechol Monoester L-3-(3-ヒドロキシ-4-ピパロイロキシフェニル)アラニン (NB-355) が、L-Dopaに比べ、ラットおよび犬に経口投与後、L-Dopa bioavailabilityを増加するとともに、2倍以上L-Dopa血中濃度を持続することを見いだした。また、併用経口投与された末梢性脱炭酸酵素阻害剤Carbidopaのプラズマ中濃度推移は、L-Dopa投与後のL-Dopa濃度推移と大きく異なり、NB-355投与後のL-Dopa濃度推移とはほぼ平行であることから、Carbidopaとの合剤としてNB-355は現在使用されているL-Dopaよりも適しているものと考えられる。NB-355経口投与に見られるプラズマ中L-Dopa濃度の持続は、経口投与後血中に未変化体が見られず、またL-Dopa血中消失半減期がL-Dopa経口投与の場合と同じであることから、NB-355の胃腸管からの吸収の遅れが、持続性の原因と考えられる。さらに、NB-355のマウスでの急性毒性はL-Dopaより低いことが示された。

以上、本研究より、NB-355は、安全性の面でも危険性の少ない新しい持続性Parkinson病治療薬として、L-Dopa長期投与時に見られる薬効時間の短縮、不随意運動の出現等の臨床上の問題点を解決することが期待される。したがって、伊原正樹の本学位論文は、医学博士の学位授与に十分値するものと考えられる。