

妊婦および胎児に対する薬物療法指針の構築

平野 剛 [北海道大学大学院薬学研究科／助手]

背景・目的

胎盤は、母体血と胎児血の接点となり、母体と胎児との関門として機能している。しかし、これらの機能が実際に妊婦への薬物療法や環境汚染物質による暴露をどの程度防御しているか否かについての系統的な研究は十分でなく、特にその要因である薬物の胎児移行性は評価されていない。

そこで、本研究では、胎盤に局在する内因性物質を輸送するトランスポーターと各種薬物の輸送との関連性を明らかにすることにより、妊婦および胎児に対する安全かつ最適な薬物療法を目指した薬物治療指針の構築を行うこととする。

内容・方法

1.ヒトロホラスト細胞由来細胞株BeWo細胞における培養条件の確立

システムA(AT A1)の基質である α -(methylamino)isobutyric acid(MeAIB)などを用いて、BeWo細胞の最適な培養条件および輸送能を確認する。

2.BeWo細胞におけるカルニチン(L-carnitine)輸送特性の検討

L-[methyl-³H]Carnitineを用いて、Na⁺依存的な輸送機構に関する速度論解析などの基礎的な検討を行う。

3.BeWo細胞におけるキノロン系抗菌薬の輸送機構

メティウムpH条件を様々に変化させることにより、レボフロキサシンの荷電状態がカチオンあるいは両性イオンに変化することに着目し、その取り込み機構を検討する。

4.カルニチン輸送に対する感染症治療薬との関連

カルニチンのNa⁺依存的な輸送機構に対するキノロン系抗菌薬などの感染症治療薬の影響を明らかにする。

結果・成果

1.血液胎盤関門輸送機構における評価系の確立

ヒトロホラスト細胞由来BeWo細胞を用いた取り込み評価系を確立した。すなわち、培養液に15%FBSを含むF-12Kを用い、37°C、5% CO₂-95% airにて培養した。継代は3-5日間毎に行った。

2.カルニチンの輸送特性

L-[methyl-³H]Carnitineを用いて、Na⁺依存的な輸送機構に関して速度論解析など基礎的な検討を終了した。すなわち、1)カルニチンはNa⁺との共輸送であることを明らかにし、そのstoichiometryは1:1であること、2)無機アニオンの影響

をほとんど受けないこと、3)構造類似物により競合的に阻害されることを見出している。また、Na⁺依存的な取り込みは濃度飽和性を示し、Km値は約6μMと算出された。

3.キノロン系抗菌薬の輸送機構

レボフロキサシンの取り込みは、pHにより変化する両性イオンの割合と強い相関を示しpH7.0で最大となった。また、その取り込みは濃度飽和性を示し、かつ低温条件下および代謝阻害剤によって減少するにもかかわらずトランスポーターの関与については不明であった。

4.カルニチンの輸送に対する感染症治療薬との関連

(1)キノロン系抗菌薬

カルニチンの取り込みに対するレボフロキサシンの阻害効果を検討した結果、pH7.4においてはカルニチンの取り込みを顕著に阻害した。また、レボフロキサシンの両性イオンの割合とその阻害効果には相関が見られた。しかしながら、その阻害様式は非競合型であり、カルニチンのNa⁺非依存的な取り込みに対しても有意に阻害することが明らかとなった。

(2)セフェム系抗生物質

カルニチンの取り込みは、多くのセフェム系抗生物質の中でもセファロリジン、セフェピムおよびセフピロムなどの4級窒素分子を有し両性イオンとなる薬物により競合的に阻害された。しかしながら、4級窒素を有するにも関わらずジアニオンであるセフタジジムおよびセフスロジンによっては、全く影響を受けなかった。

以上の結果より、生体内で両性イオンとして存在するキノロン系抗菌薬および4級窒素分子を有するセフェム系抗生物質は、カルニチンの取り込みに対して強く影響を与えることが認められた。

さらに、その阻害様式の違いは両薬物における正および負電荷の距離に起因することが示唆された。

今後の展望

実験研究にて得られた成果を系統立てて評価することにより、医薬品情報管理学の一環として確立し、胎児への薬物移行の評価と血液胎盤関門における薬物輸送機構の解析に関する基礎的な知見を継続して積み上げていく。トランスポーターと薬物の物理化学的性質との関係を明らかにすることによって、薬物送達(Drug Delivery System:DDS)、すなわちトランスポータへの親和性を高めるドックデザインを行うことができ、妊娠のみならず胎児に対する治療を可能とし、新しい生命の健やかな誕生に多大な貢献をすることができる。