

氏名	天野 浩貴
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬科学
学位記授与番号	博乙 第 4478 号
学位授与の日付	平成 29 年 9 月 29 日
学位授与の要件	博士の論文提出者 (学位規則第 4 条第 2 項該当)
学位論文の題目	熟成ニンニク抽出液に特徴的な水溶性イオン化合物類の体内動態と薬物相互作用に関する研究
論文審査委員	教授 黒崎 勇二 (主査) 教授 小野 敦 准教授 合葉 哲也

## 学位論文内容の要旨

熟成ニンニク抽出液 (AGE) は生ニンニクから調製されるユニークな素材であり、その様々な薬理作用が臨床試験において実証されている。AGE 中には熟成過程で生成する水溶性の含硫アミノ酸類、*S*-allyl-L-cysteine (SAC)、*S*-methyl-L-cysteine (SMC)、*trans*-*S*-1-propenyl-L-cysteine (S1PC) が含まれ、AGE の薬効を担う主成分と考えられている。しかし、3 成分の体内動態に関する研究は限定的であり、その詳細は不明のままであった。本研究は、これら 3 成分の動態プロファイルを明らかにすることを目的とし、特に代謝については、代謝物の全容と代謝経路の解明、および代謝臓器の同定と代謝の種差を明らかにするために、ラットとイヌを用いて、種々、検討を行った。In vivo 動態試験から、SAC、SMC、S1PC の体内動態は、優れた経口吸収性 (bioavailability は 88~100%) と腎臓での再吸収 (イヌでの再吸収率は 99% 以上) によって特徴付けられ、SAC と S1PC の体内動態は極めて類似することが明らかになった。また、3 成分の血中からの消失は主に代謝に依存することも示された。しかし、その主要代謝経路は異なり、SAC と S1PC が主に N-アセチル化代謝によって消失するのに対して、SMC は N-アセチル化代謝を受け難いことが明らかになった。さらに、肝臓と腎臓の S9 画分を用いた *in vitro* 代謝試験により、両臓器には、3 成分の N-アセチル化を担う酵素とそれぞれの N-アセチル化代謝物の脱アセチル化を担う酵素が共存し、N-アセチル化代謝物生成の程度は肝臓と腎臓における N-アセチル化と脱アセチル化の活性比率によって決定されることも明示した。得られた *in vivo*、*in vitro* 実験の結果から、腎臓はその排泄機構 (再吸収と分泌の寄与) と代

謝活性（N-アセチル化と脱アセチル化の優位性）を介して、3成分の血中濃度の持続性に大きく影響を及ぼすことが示された。特に、イヌの腎臓は圧倒的に脱アセチル化が優位であることが示され、3成分のN-アセチル化代謝物は糸球体ろ過された後の腎尿細管を通過する過程で、そのほとんどが脱アセチル化を受け、未変化体として再吸収されると考えられ、このことがイヌでの血中濃度の持続（消失半減期は5~12時間）に大きく寄与しているものと思われる。さらに、N-アセチル化代謝には種差があり、ヒトでは肝臓、腎臓ともに、脱アセチル化が優位であり、N-アセチル化代謝を受け難いものと推定できた。最後に、薬物相互作用に関する知見を得るために、3成分のヒトCYP酵素活性に及ぼす影響をヒト肝臓ミクロソームとプローブ基質を用いた *in vitro* 評価系を用いて調べた。その結果、ヒトCYPの主要なアイソフォーム（CYP1A2、2C9、2C19、2D6、3A4）による酵素反応に対して、3成分はほとんど影響を与えず（ $IC_{50} > 1\text{mM}$ ）、これらの成分がCYP阻害に基づく薬物相互作用を引き起こす可能性は極めて低いと考えられた。以上、AGE中主要3成分（SAC、SMC、およびS1PC）のラットとイヌにおける体内動態を明らかにすることができた。得られた成果は、今後、これら3成分のヒトにおける体内動態研究実施に向けて重要な基礎的知見となると考える。また、本研究において用いた手法と得られた成果は、他の *cysteine-S-conjugate* の体内動態研究へも応用可能であり、*cysteine-S-conjugate* の体内動態の全容解明に寄与するものとする。

## 論文審査結果の要旨

審査委員3名との対面審査を行い、質疑応答の上、論文題目の修正と論文の一部修正を指示し、修正論文の提出を確認し、委員の総意として博士（薬学）の学位に値するものと判断した。

### 1) 研究内容の評価

本研究は、熟成ニンニク抽出液中の3種の特徴的な水溶性イオウ化合物類の体内動態と薬物相互作用について詳細な検討を行い、3報の学術論文として公表した成果を纏めたもので、博士（薬学）の学位論文として十分な質・量が担保されている。

### 2) 新規性・進歩性の評価

提出された学位論文は、3種の特徴的な水溶性イオウ化合物類の体内動態において、腎臓が代謝（N-アセチル化・脱アセチル化の優位性）と排泄（分泌・再吸収の寄与）の面で種特異的に重要な役割を示すという新たな知見を与えるものである。これらの化合物がCYP類に及ぼす影響も新規な知見である。

### 3) 審査時のコメントへの対応

論文題目の一部修正や論述の加筆などのコメントがあったが、論文の的確な修正が確認できた。