

酵素の特性を活かし組織特異的に薬効が期待されるプロドラッグの開発

千葉科学大学薬学部薬学科（製剤/薬物動態学研究室）

細川 正清

Keywords：プロドラッグ創薬、代謝活性化。酵素の基質特異性、バイオ人工細胞、組織分布

1. 研究目的

近年バイオアベイラビリティの改善を目的に多くのエステルやアミド型プロドラッグが合成され、臨床で使用されている。これらのプロドラッグの生体における代謝活性化過程において最も主要な役割を果たしているのがカルボキシエステラーゼ（CES）である。CESには基質特異性の異なる複数のアイソザイムが存在しており、その発現には臓器特異性も存在している。さらに、本酵素の基質特異性には大きな種差が存在しているため、動物実験で得られた結果をそのままヒトに当てはめられない場合がある。そこで、今回は組織特異的な発現を踏まえたプロドラッグの効率的な開発のためのツールとして、ヒト肝、小腸、腎臓、肺および脳毛細血管内皮細胞でのプロドラッグの代謝活性化特性を有するバイオ人工細胞を作成した。

2. 酵素の組織分布および特性を活かしたプロドラッグ開発の技術の概要と特徴

本研究で考案したプロドラッグの代謝活性化特性を有するバイオ人工細胞の概要を図1に示す。

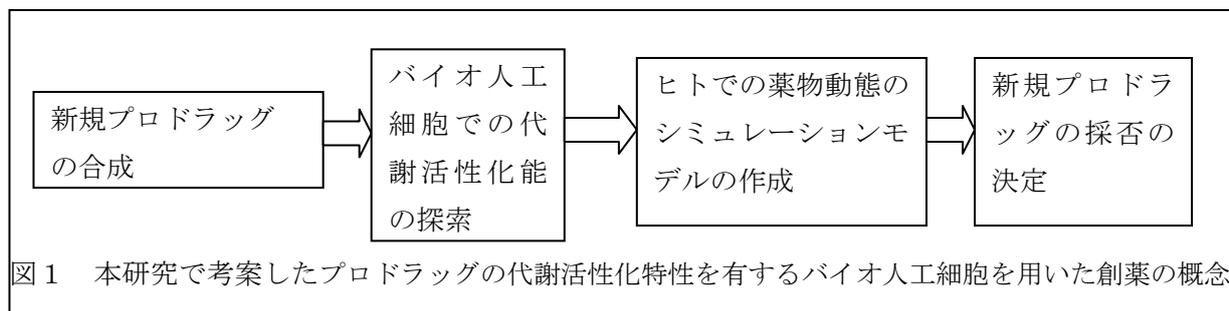


図1 本研究で考案したプロドラッグの代謝活性化特性を有するバイオ人工細胞を用いた創薬の概念

- 1) 本研究で考案した方法により、プロドラッグの開発過程において、従来は動物実験で薬物動態試験を行い、そのデータをヒトに外挿し、種差の問題にぶつかるといった問題が解消される。
- 2) さらに、この方法は最初からヒトの組織特異的なプロドラッグの代謝活性化を目指した開発が可能となり、短時間で目的を達成することが可能となる。

3. 応用の可能性

本技術は、新規プロドラッグの開発のみならず、エステルやアミド結合を持つ、多くの化合物の薬効や安全性の研究に応用することが出来る。さらに、環境化学物質に関してもヒトでの代謝活性化能を調べる事が可能になるなど、応用範囲はひろいものと考えられる。