

2) Propionylmaridomycin

a) 動物

松 沢 兌

武田薬品工業株式会社中央研究所

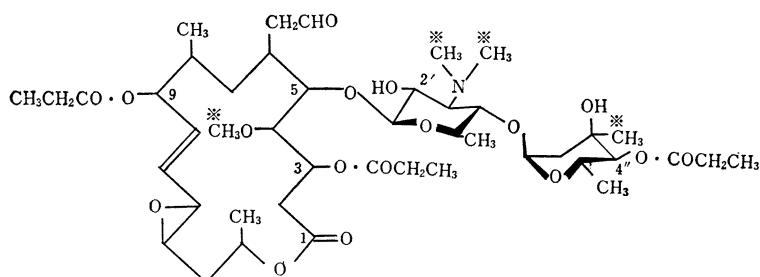
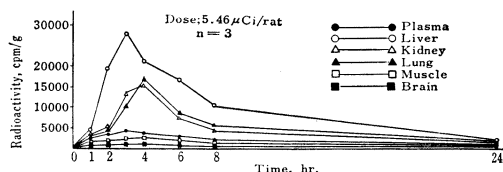
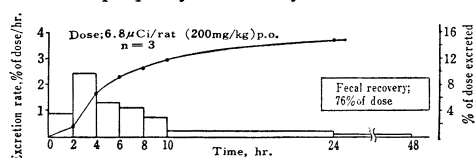
Propionylmaridomycin (PMDM) の動物における生体内運命について、各研究機関で検討された成績ならびに私どもが検討した ^{14}C -PMDM のラットにおける生体内運命およびイヌにおける PMDM の消化管吸収機構の検討成績について報告する。

 ^{14}C -Propionylmaridomycin の生体内運命

Methyl 基を ^{14}C でラベルした放射性 PMDM (Fig. 1) を非放射性 PMDM で希釈した後、懸濁剤を調製し、

投与量 $5.46\mu\text{Ci/rat}$ (200mg/kg) としてラットに経口投与した。Fig. 2 に示すとおり PMDM は経口投与後、比較的速やかに吸収され、組織内に移行する。すなわち、血液中および肝臓中における放射活性は投与後 3 時間で最高値を示し、肺臓および腎臓では投与後 4 時間目に最高値を示した。また、肝臓、肺臓および腎臓には血中濃度に較べて著しく高い放射活性が認められたが、脳にはほとんど移行しなかった。いつぼう、尿中排泄および糞中排泄は Fig. 3 に示すように経口投与時には投与後

Fig. 1 Structure of propionylmaridomycin

Specific activity: 0.853mCi/m mol Fig. 2 Tissue distribution of radioactivity after oral administration of ^{14}C -propionylmaridomycin to ratsFig. 3 Urinary and fecal recoveries of radioactivity after oral administration of ^{14}C -propionylmaridomycin to rats

48時間で、尿中には投与量の16%、糞中では76%の放射活性が回収され、合わせて投与量の92%が回収され、呼気中にはまったく放射活性は認められなかった。さらに尿中排泄に関しては、投与後24時間までに尿中排泄量の大部分が排泄され、投与後2~4時間で最大排泄速度を示すことが明らかになった。いつぼう、静脈内投与時には投与量の約30%の放射活性が尿中に回収されることから、PMDM の消化管吸収は少なくとも投与量の50%以上が吸収されるものと思われる。

血中濃度および組織内濃度

つぎに組織内における放射活性と抗菌活性との関係

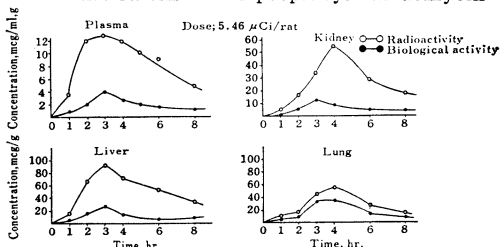
Fig. 4 Comparison of biological activity with radioactivity in rat tissues after oral administration of ^{14}C -propionylmaridomycin

Table 1 Blood levels of propionylmaridomycin following oral administration to animals

Species	Dose	n	Blood level (mcg/ml)						Method	Strain	研究機関
			0.5	1	2	3	4	6 hr			
Rat	200 mg/kg	3	1.6	0.81	0.92	1.23			Disc 法	<i>Sarcina lutea</i> 9341	日本大学 第三外科
	200 mg/kg	2	0.9	2.7	4.5		2.2	0.6	Cup 法	<i>Sarcina lutea</i> PCI-1001	長崎大学 第二内科
	100 mg/kg	3		0.69	1.58		1.0		帯培養法	<i>Bac. subt.</i> PCI-219	関西医科大学 第一内科
	50 mg/kg	3		1.6	3.0		1.6		重層法	<i>Strept. hemolyticus</i>	慈恵会医科大学 第三内科
	50 mg/kg	3		2.8	9.6	2.2	0.3		Disc 法	<i>Sarcina lutea</i>	名古屋市立大学 第一内科
Mouse	350 mg/kg	3	3.6	3.8		1.5			重層法	<i>Strept. hemolyticus</i>	東京大学医科研 内科
Rabbit	200 mg/kg	3		10.5	8.0	5.2		1.4	Cup 法	<i>Sarcina lutea</i>	新潟大学 眼科
Beagle dog	400 mg/dog	8	3.3	5.3	4.7	3.5	2.9	1.7	Cup 法	<i>Sarcina lutea</i>	武田薬品 中研

Fig. 5 Tissue distribution of propionylmaridomycin

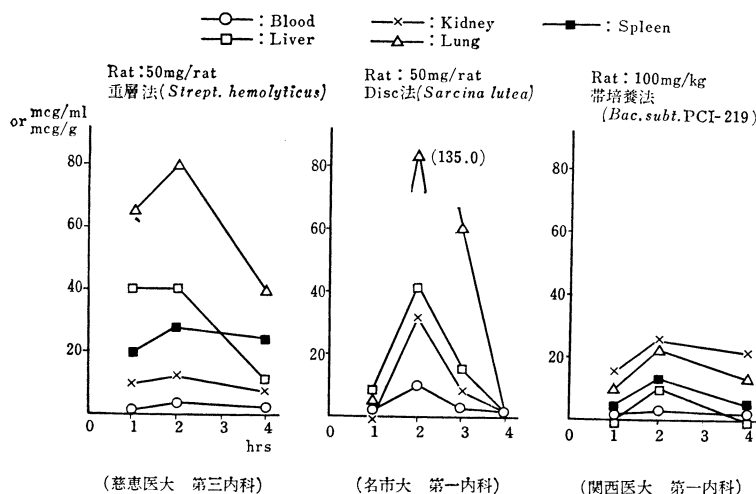
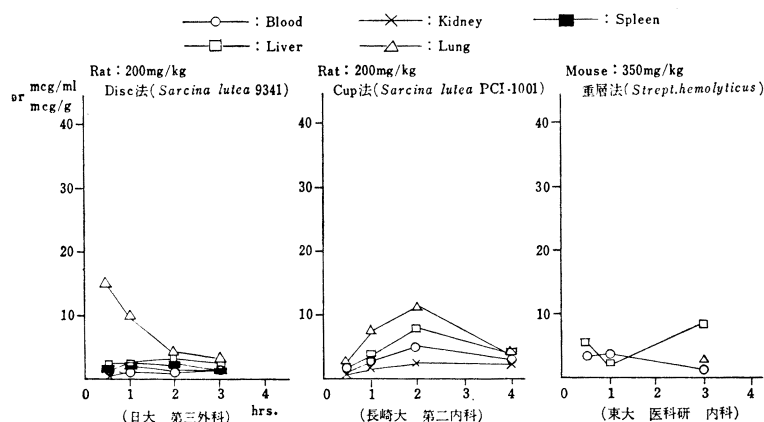
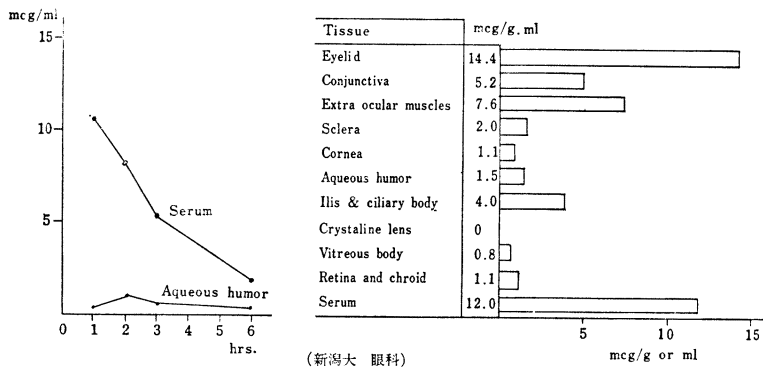


Fig. 6 Tissue distribution of propionylmaridomycin



検討した。Fig. 4 に示すように放射活性はみかけ上の PMDM の濃度に換算し、抗菌活性は PMDM を基準として測定し、比較した結果、血漿、肝臓および腎臓では総放射活性の約 1/4 ~ 1/5 が抗菌活性を示すに過ぎなかったが、肺臓においては総放射活性の大部分が抗菌活性のある物質で占められているという非常に興味ある現象が見出された。また、これら血中濃度および組織濃度について、各研究機関で測定された結果と比較すると、血中濃度は Table 1 に示すように使用した動物種、投与量、測定法および検定菌が異なるため、投与量と血中濃度との関係を明らかにすることはできないが、いずれにおいても投与後 2 時間付近で最高血中濃度を示した。いつばう、主要組織内への移行は Fig. 5, 6 に示すように放射性 PMDM を投与した際と同じように肝臓、肺臓、腎臓ではいずれも血中濃度より著しく高い値を示した。さらに、特殊な組織移行として家兎における前房水および眼組織への移行を Fig. 7 に示した。前房水の濃度は血清に比べ非常に

Fig. 7 Distribution of propionylmaridomycin in the rabbit eye

Dose: 200mg/kg Cup法 (*Sarcina lutea*)

低く、組織部位によつて移行性が異なるが、眼瞼の濃度は血中濃度とはほぼ同じ濃度を示した。

Propionylmaridomycin の代謝

PMDM の人尿中の代謝物に関しては現在までに Fig. 8 に示すように 3 種類のものが知られている。すなわち、9-位の propionyl 基のはずれた maridomycin

(MDM), 4''-位の acyl 基のはずれた 4''-deacyl-propionylmaridomycin (PMDM-M) および 9-位の propionyl 基と 4''-位の acyl 基のはずれた 4''-deacyl-maridomycin (MDM-M) が確認されている。Fig. 9 に示すような薄層クロマトグラフィー・バイオオートグラフィー法で分別定量を行なうと、ラットにおける各組織内の抗菌活性の内容は Fig. 10 で示されるように大部分が PMDM-M で占められており、その他、若干の

MDM と推定される物質が存在していることが明らかになり、肝臓および腎臓には活性を有する構造未定のいわゆる unknown 物質が比較的少量存在していた。尿中の代謝物については Fig. 11 に示すように、尿中には抗菌活性を有する物質は投与量の約 5% が存在するが、その大部分が PMDM-M であり、その他に若干の MDM と推定される物質および構造未定の物質が存在していた。

Fig. 8 Propionylmaridomycin の代謝物

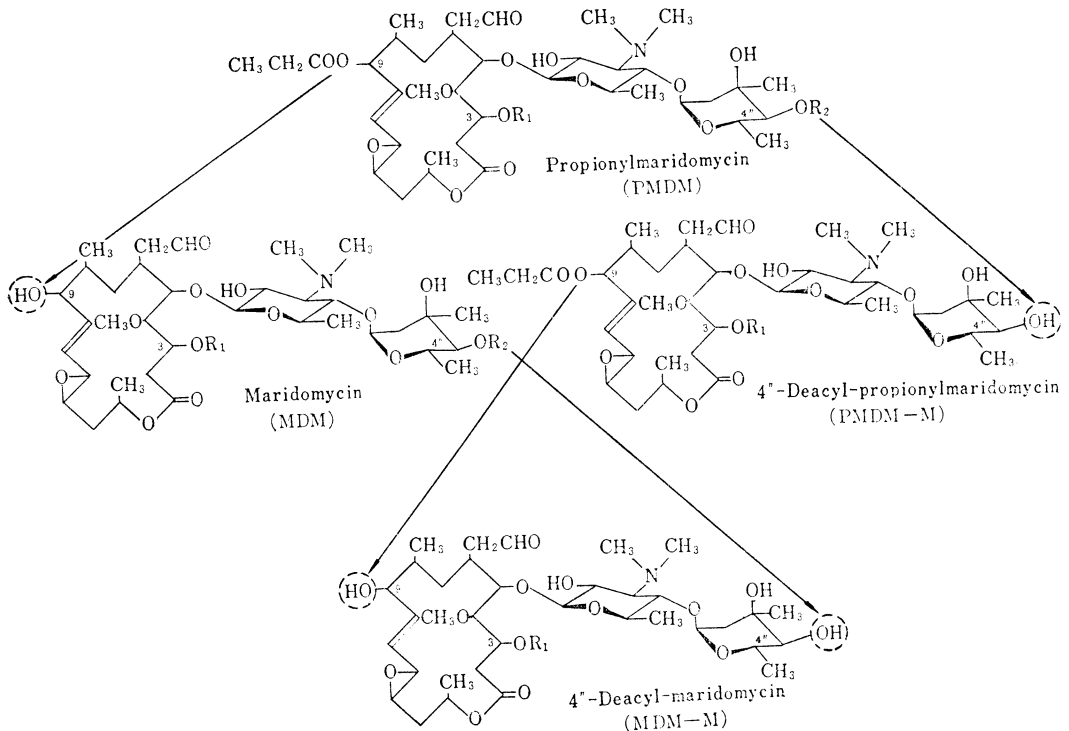


Fig. 9 Bioautogram of propionylmaridomycin metabolites in blood

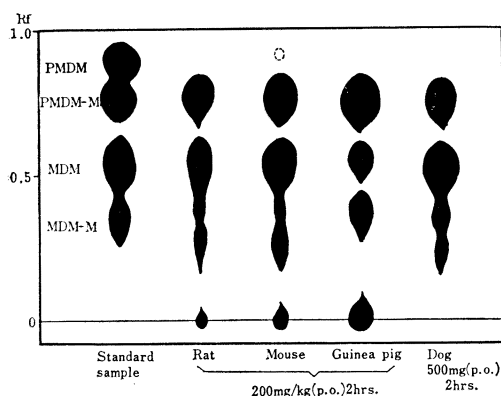


Fig. 10 Concentration of metabolites of propionylmaridomycin in tissues of rats 3 hours after oral administration

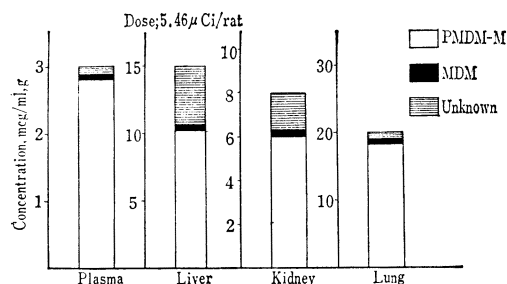
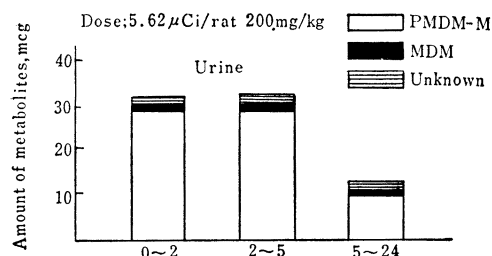


Fig. 11 Urinary metabolites of propionylmaridomycin in rats



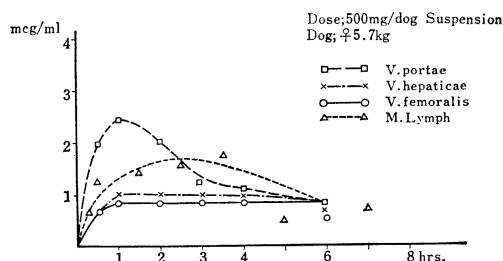
つぎに、ラット、マウス、モルモット、イヌにおける血液中の代謝物を bioautography で検討した。その結果、動物の種類によって代謝物の質的および量的な構成が異なっており、PMDM の代謝には明らかに種差が存在することが判明した (Fig. 9)。

消化管吸収機構および組織移行性

PMDM の消化管吸収の経路が門脈系、リンパ系のい

ずれによるものかを明らかにする目的および吸収され血液中に入った PMDM の末梢リンパ移行性をも知る目的で、ビーグル犬を用い、門脈血、肝静脈血、末梢血、腸管膜リンパおよび胆汁中濃度を PMDM として測定した。

Fig. 12 Propionylmaridomycin concentrations in plasma of v. portae, v. hepaticae and v. femoralis and mesenteric lymph following intraduodenal administration



門脈血、肝静脈血、末梢血および腸管膜リンパ液中の濃度の比較結果は Fig. 12 に示すとおりで、PMDM は投与後速やかに吸収され門脈血の濃度は非常に高くなる。この濃度は肝静脈さらに末梢血になるにしたがつて低下した。また腸管膜リンパでは投与後速やかに PMDM が検出され時間の経過とともに上昇し、その値は門脈血より低く、肝静脈血および末梢血よりも高い値を示した。これらの結果から PMDM の消化管吸収は主に門脈血によって行なわれるが、リンパ系による吸収の寄与も無視できないと考えられる。胆汁中に分泌される PMDM の濃度と門脈血の濃度比を Table 2 に示すが、濃度比は極めて大きな値を示し、このことから PMDM は胆汁によって積極的に排泄されと考えられる。したがって PMDM の胆汁への移行は active transport によるものであり、門脈血と肝静脈血との濃度勾配はこの積極的な胆汁排泄によるものであると考えられる。

Fig. 13 Concentrations of propionylmaridomycin in plasma and peripheral lymph

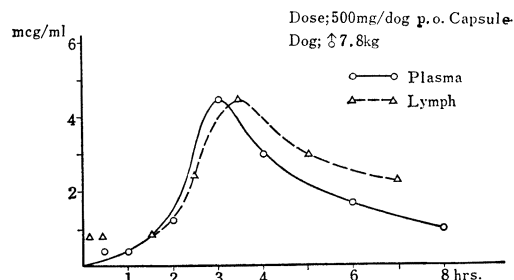


Table 2 Biliary excretion of propionylmaridomycin following intraduodenal administration

Dose : 500 mg/dog

Dog No.	Dosage form	Concentration (mcg/ml)								Amount in bile 0~8 hrs.
		Time(hrs.)	0.5	1	2	3	4	6	8	
I 7.8 kg	suspension	V. portae	2.1	2.1	1.7	1.7	1.6	1.7	1.6	12.05 mg
		Bile	330	500	480	470	420	500	470	
		Ratio	157	238	282	276	262	294	293	
II 6.5 kg	suspension	V. portae	3.8	3.1	3.4	2.4	1.8	1.6	1.0	26.64 mg
		Bile	500	1000	1200	1300	1300	1150	940	
		Ratio	131	322	353	541	722	718	940	
III 5.4 kg	suspension	V. portae	2.0	2.4	2.0	1.3	1.1	0.8	1.5	8.14 mg
		Bile	250	400	450	520	500	490	480	
		Ratio	125	166	225	400	454	612	320	

$$\text{Ratio} = \frac{\text{Concentration in bile}}{\text{Concentration in plasma}}$$

血流中に入った PMDM の組織移行性を解明するため 1 つの方法として組織の細胞外液を代表する末梢リンパ液中の濃度を測定した。Fig. 13 に示すように血中濃度と末梢リンパ中濃度を比較すると、末梢リンパ中の PMDM 濃度は血中濃度と若干のおくれがあるが血中濃度の濃度変化をよく反映していた。この現象は PMDM の組織移行性がよいことを示唆する 1 つの事実と考えられる。

結 論

Propionylmaridomycin の消化管吸収は比較的速やかであり、その吸収は主として門脈系を介して行なわれ

るが、リンパ系による吸収の寄与も無視できない。血流中に入った propionylmaridomycin は組織に比較的速やかに移行する。とくに肝臓、肺臓、腎臓などの組織は血中濃度に較べ著しく高い濃度を示し、これらの組織において、propionylmaridomycin は主に代謝物 4''-deacyl-propionylmaridomycin として存在する。また propionylmaridomycin の排泄経路としては尿路系の寄与は少なく主に能動的な胆汁排泄などを介しての糞中への排泄が主体である。これらの経路における代謝物としては 4''-deacyl-propionylmaridomycin および maridomycin と推定される物質などが存在し、代謝には明らかな種差が存在する。