

複合薬物代謝研究の夜明け

服部征雄

富山大学 和漢医薬学総合研究所

和漢薬（複合薬物）の薬効発現までの課程において薬物の吸収、代謝、体内動態、排泄を明らかにすることは非常に重要であるが、西洋薬の様に単純ではない。私達は経口投与された薬物が吸収されるまでの過程で、腸内細菌による変換を受けることを多くの化合物を用いて証明し、この時、薬物の活性化が伴うことを明らかにしてきた。経口投与した sennoside, barbaloin などは無菌動物、抗生物質を前投与した動物では瀉下作用が発現されないことは配糖体を含めた難吸収性薬物は消化管下部まで輸送され腸内細菌によって活性成分に変換されることを示している。

一方、腸内細菌によって変換されない化合物でも、吸収された後に肝臓で代謝され多種の代謝物が血中に現れる例も多く、活性発現には P₄₅₀ 系の酵素の関与が必要な場合がある。最近明らかにした、berberine の薬物動態に関する実験では、血中の代謝物 berberrbine, demethyleneberberine, thalifendine などの曲線下面積 (AUC) は berberine の50倍、47倍、22倍にも達し、従来 berberine の薬効と考えられてきたものも、真の活性成分は異なる可能性は高い。

和漢薬の標準化、生薬のフィンガープリント等が世界的話題となっている今日、HPLC や質量分析計を使った成分の網羅的分析が可能となり、全和漢薬の成分プロファイル作りに意欲を燃やしている研究者も多い。これらの膨大なデータの蓄積が可能となれば、次いで経口投与後の生体内に取り込まれた薬物やその代謝物の網羅的解析は当然

の研究ターゲットとなろう。これまで単一成分の代謝における種間差、個人差も、複合成分において再度検討されることになるであろう。metabolomics/metabonomics の観点から外来薬物集団の消長を捉え、生体反応との相互関係を動的に解析できるようになるであろう。その結果、薬物間の相互作用に起因する副作用を抑え、個々の薬物が最も有効に働く方策を講ずることができるようになる。質量分析計、NMR 装置の著しい進歩で、和漢薬の複雑成分のダイナミックな生体内動態が明らかになり、各生薬成分間だけでなく、和漢薬と西洋薬との併用に於ける薬物間相互作用も事前に察知できるであろう。