

氏名	安原眞人 やすはらまさひと
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第182号
学位授与の日付	昭和54年9月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	パラアミノ安息香酸のラット腸管吸収機構に関する研究
論文調査委員	(主査) 教授 瀬崎 仁 教授 高木博司 教授 宇野豊三

論文内容の要旨

経口投与された薬物が体循環に入り期待される薬効を発揮するためには、消化管から吸収され、一般には未変化体として門脈血乃至リンパ液中に移行することがその前提条件となる。薬物の消化管吸収に関する研究は近年著しい発展を遂げつつあり、成果のある物は製剤化に関する有用な情報として活用されている。しかしながら、生理的 pH 領域で脂溶性が低いにもかかわらず良好な吸収を示す一群の低分子薬物の吸収機構については今なお未知の点が多い。一方、多くの薬物について初回通過効果の存在が指摘され始めているが、その中に占める小腸の役割が十分評価されているとは言い難い。

著者は、p-aminobenzoic acid (PABA) を対象としてラット小腸における吸収動態を系統的に検討し、吸収における小腸粘膜構成成分の寄与を明らかにすると共に、小腸がその代謝、排泄器官として極めて特異な役割を有することを示す知見を得ることができた。

〔I〕 小腸における代謝と吸収に及ぼす影響

小腸粘膜内には種々の薬物代謝酵素の存在が知られている。そこで吸収実験に先立ち、小腸における PABA の代謝物を検索し、主要代謝経路がアセチル化であり、反応を触媒する N-acetyltransferase が小腸粘膜ホモジネート 9000×g 上清画分に存在し、PABA のみならず p-aminosalicylic acid, p-aminohippuric acid に対しても高い活性を示すことを明らかにした。

このような小腸における代謝は二次的に小腸管腔内からの PABA の消失の kinetics にも影響を及ぼし、PABA の管腔内濃度が低い場合は見かけ上 1 次の消失となるのに対し、濃度が高い場合は 2 相性の消失を示し、初期に distribution phase が認められた。この投与量依存性の吸収動態が小腸上皮細胞内での PABA のアセチル化に基づくものであることは、非線形要素を含む compartment model を用いた解析からも裏付けられた。また、小腸におけるこのような PABA の代謝が systemic な bioavailability に占める役割についても定量的に検討し、代謝器官としての小腸の重要性を明らかにすることができた。

〔II〕 p-Aminobenzoic acid および p-acetamidobenzoic acid の小腸からの収吸

PABA およびその代謝物 p-acetamidobenzoic acid (Ac-PABA) は小腸の生理的 pH 領域において共

に解離型として存在し、有機溶媒への分配係数も小さい。しかしながら、両薬物の小腸からの吸収は Ac-PABA が pH-分配仮説に従う低い吸収を示すのに対し、同程度の吸収を示すと予想される PABA は極めて良く吸収される。吸収実験より得られた部位差、腸粘膜透過性に見られる方向性、濃度勾配に逆らった取り込み、両薬物に対する界面活性剤の作用の相違等、両薬物間に見られる著しい吸収性の差は薬物の物理化学的性質のみでは説明できず、生体側の要因をも考慮する必要があることを示している。

薬物の吸収の第一段階は、上皮細胞の brush border membrane 透過である。そこで小腸の brush border membrane vesicle を調製し両薬物の取り込みを検討したところ、PABA は Ac-PABA に比して著しく大きな取り込みを示し、両薬物の吸収性の差が brush border membrane の透過性に基づくものであることが推察された。また脂質二重膜モデルとして卵黄レシチンより調製した liposome を用い両薬物の透過性を比較したところ、Ac-PABA に比較して PABA は高い透過性を示したことより、脂質二重膜の透過過程が両薬物の吸収性の差を生ずる原因の一つとなり得るものと考えられた。

次に、brush border membrane に種々の修飾を施すことにより PABA の吸収に及ぼす影響を検討した。吸収膜面を水銀化合物で処理すると PABA の吸収は抑制されるのに対し、Ac-PABA では処理の効果は認められなかった。また、papain 消化により PABA の反転腸管への取り込みの抑制が認められた。これらの結果は、吸収過程における brush border membrane のタンパク成分の寄与を示唆するものである。

〔Ⅲ〕 薬物排泄器官としての小腸の役割

小腸粘膜は体表面の一部に分類されており、薬物の排泄経路の一つとして評価する必要があると考えられる。しかしながら、小腸のこのような機能に関してはこれまでほとんど検討されてはいない。著者は、PABA の吸収過程において代謝された Ac-PABA が再び腸管腔内に大量に排泄されるという興味ある現象を認めたことから、排泄器官としての小腸の役割に関し他の関連化合物も含め詳しい検討を行った。すなわち、芳香族アミノ基を有する 8 種の薬物を小腸内に投与したところ、その内 6 種に代謝物の腸管腔内排泄を認め、それらの排泄率は小腸 N-acetyltransferase 活性と相関を示した。

そこで、さらに Ac-PABA の排泄機構について詳しい検討を行い、漿膜側から粘膜側への移行に濃度依存性が存在し、粘膜側を水銀化合物で処理することによって Ac-PABA の粘膜側への移行が抑制されることを認めた。また brush border membrane vesicle からの Ac-PABA の放出は極めて速く、外液に非標識 Ac-PABA を添加することにより、¹⁴C-Ac-PABA の放出促進が認められた。これらの結果より、小腸から吸収された PABA が上皮細胞内で代謝されて Ac-PABA となり、後者が担体輸送により効率的に管腔内に排泄されるという経路の存在を明らかにすることができた。

以上、著者は、PABA の腸管吸収に関し系統的考察を加えた結果、pH-分配仮説のみでは説明できない PABA の小腸からの吸収に関し、brush border membrane を構成する脂質ならびにタンパク成分が関与しているとの新知見を得た。さらに、吸収された PABA が上皮細胞内で代謝された後、腸管腔内に効率良く排泄されるという bioavailability の点からも興味ある現象を認め、代謝および排泄器官としての小腸の重要性を明らかにすることができた。

これらの研究結果は、一般の非脂溶性薬物の消化管における挙動を取り扱う上で有益な基礎的知見とな

りうるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

有機弱電解質の腸管吸収を律する第一の要因は、吸収部位の pH における（油/水）分配比であるとされているが、脂溶性が乏しいにもかかわらず良好な吸収の見られる薬物も存在し、それらの吸収機構の解明が望まれている。

著者は、パラアミノ安息香酸を対照として、ラットを用い、小腸における代謝、吸収について多角的な検討を加えた結果、脂溶性に乏しいパラアミノ安息香酸アニオンの腸管吸収性に見られる特長を明らかにすると共に、小腸上皮細胞内における代謝とくにアセチル化と、アセチル化された代謝物の腸管腔内移行という、排泄器官としての小腸の重要性を示唆する新知見を得ることができた。

これらは、従来系統的検討が行われていなかった非脂溶性薬物の吸収機構の解明に有用な各種の実験方法を確立する途を開くことを可能にしたばかりでなく、小腸上皮細胞内における代謝や、それに続く代謝物の移行過程が二次的に薬物の吸収に迄影響を及ぼすという、薬物速度論の点でも、また bioavailability の点からも興味ある現象の存在を明らかにしたものである。

以上本論文は、非脂溶性有機弱電解質の腸管吸収機構に関し、生物薬剤学的に新知見を加えたものである。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。