

氏 名	たか つか しん や 高 塚 慎 也
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	論 薬 博 第 741 号
学位授与の日付	平 成 20 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当
学位論文題目	粘 液 溶 解 剤 と 非 イ オン 性 界 面 活 性 剤 の 併 用 に よ る 難 吸 収 性 薬 物 の 経 粘 膜 吸 収 の 改 善 に 関 す る 研 究

論文調査委員 (主査) 教授 佐 治 英 郎 教授 高 倉 喜 信 教授 橋 田 充

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、数多くのペプチド性薬物をはじめとする難吸収性薬物が開発され、臨床応用されているが、これら薬物は経口投与しても殆ど吸収されないため、筋肉投与や皮下投与などの注射により投与されることが一般的である。しかし、注射の場合には痛みや頻回投与によるアレルギー等の問題があるため、注射に代わる経口及び経粘膜投与可能な製剤の開発が望まれており、その目的を達成するために、難吸収性薬物の消化管をはじめとする粘膜からの吸収改善方法の開発が求められている。

難吸収性薬物の経粘膜吸収には、上皮細胞による透過バリアー、粘液層による粘液バリアー及び蛋白質分解酵素による酵素バリアーが複合的に関与しており、吸収性の改善にはこれらバリアーの透過性を合理的に高める必要がある。しかしながら、これまでは、1つのバリアーのみの透過性を改善する研究が中心であり、複数のバリアーの透過性を同時に改善した場合の効果については殆ど研究されていない。また、酵素バリアーの寄与の程度は、薬物の蛋白質分解酵素による分解の受けやすさに依存すると共に、分解に関与する蛋白質分解酵素も薬物特異的であることが知られている。そこで、本研究では、透過バリアーと粘液バリアーに着目し、この2つのバリアーのそれぞれの透過性を改善する添加剤を併用した場合を中心に、難吸収性薬物の経粘膜吸収改善について検討することを計画した。

そこで、まず、FITC (fluorescein isothiocyanate) 標識デキストラン (平均分子量約4,400; FD-4) を難吸収性薬物のモデル薬物として用い、粘液バリアーに作用する粘液溶解剤と透過バリアーに作用する吸収促進剤の併用によるFD-4のラット消化管吸収改善効果を検討することを計画した。そのため、粘液溶解剤として、粘液層のムチンに作用することで粘液層の粘度を低下させることが報告されているN-アセチルシステイン (NAC) を、また、吸収促進剤として、上皮細胞の膜透過性を亢進させることが知られている数種の添加剤を用い、消化管吸収改善効果を調べた。その結果、NACと吸収促進剤の幾つかの組み合わせにおいて有意な併用効果が見出され、特に、NACと非イオン性界面活性剤であるトリトン X-100 (TX-100) の組み合わせにおいて、コントロール群に比べて20倍以上の大幅な吸収改善効果が認められた。そこで、NACとの併用時における非イオン性界面活性剤の吸収促進効果を系統的に調べるため、非イオン性界面活性剤としてアルキル鎖長及びエチレンオキシド鎖長が異なる種々の一本鎖ポリオキシエチレンアルキルエーテルを用いて検討した。その結果、中アルキル鎖長/短~中エチレンオキシド鎖長又は長アルキル鎖長/長エチレンオキシド鎖長という、適度な親水性/親油性バランスを有するものに有意な吸収改善効果が認められ、同様な親水性/親油性バランスを有するTX-100の有効性を支持した。一方、粘液溶解剤についても、TX-100との併用下にて、NACとSH基を有しない種々の誘導体とを比較検討した結果、NAC特異的に高い吸収改善効果が認められ、その作用にはSH基が関与している可能性が示された。以上の結果から、NACのようなSH基を含有する粘液溶解剤とTX-100のような適度な親水性/親油性バランスを有する非イオン性界面活性剤とを組み合わせる用いることが、難吸収性薬物の消化管吸収の改善に有効であることが示された。

次いで、FD-4で得られた結果を基盤に、粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の組み合わせによるペプチド性薬物の消化管吸収改善効果を調べることを計画し、ペプチド性薬物であるサケカルシトニン (SCT) を用いて評価した。その結果、

FD-4の場合と同様、NACとTX-100の組み合わせにより、SCTの消化管吸収はコントロール群に比べて10倍以上増加することを認めた。更に、本組み合わせの吸収促進効果を種々の吸収促進剤の場合と比較した結果、NACとTX-100との組み合わせが、添加濃度の観点も含めて最も有効であることが示された。以上の結果から、粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の適切な組み合わせは、ペプチド性薬物の消化管吸収の改善に対しても有効であることが示された。

更に、鼻、肺及び大腸の各種粘膜部位は、消化管同様、粘液層と上皮細胞から成る組織学的構造を有しており、粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の併用による吸収改善効果が期待される。そこで、NACとTX-100の併用によるFD-4及びSCTの各粘膜部位からの吸収改善効果を調べた。その結果、NACとTX-100を併用することにより、FD-4については鼻、肺及び大腸において、SCTについては鼻及び肺において、コントロールに比べて有意に吸収が増加することを認めた。また、これらの吸収促進効果の部位特異性には粘液層の厚みが関係していることが示唆された。以上の結果から、粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤を組み合わせることは、消化管以外の種々の粘膜部位からの難吸収性薬物の吸収改善にも有効である可能性が示された。

以上、本研究では、粘液バリアーに作用する粘液溶解剤と透過バリアーに作用する吸収促進剤を適切な組み合わせで用いることにより、ペプチド性薬物をはじめとする難吸収性薬物の消化管並びに種々の粘膜からの吸収を改善できることを見出した。これらの研究成果は、今後の難吸収性薬物の経粘膜吸収改善技術の開発に有益な基礎的情報を与えるものと考えられる。

#### 論文審査の結果の要旨

近年、ペプチド性薬物をはじめ、数多くの難吸収性薬物が開発され、臨床応用されている。しかし、これら薬物は消化管吸収率が低いため、現在、筋肉注射や皮下注射などにより投与されているが、これら注射での投与の場合には痛みや頻回投与によるアレルギー等の問題があり、消化管吸収の改善によって、経口投与を可能とする製剤の開発が求められている。そこで本論文は、多くの難吸収性薬物の消化管吸収での共通のバリアーとなっている、上皮細胞による透過バリアーおよび粘液層による粘液バリアーでの透過性の改善による、難吸収性薬物の消化管吸収改善について検討することを計画したものである。

著者は、まず、FITC (fluorescein isothiocyanate) 標識デキストラン (平均分子量約4,400; FD-4) を難吸収性薬物のモデル薬物として用い、粘液バリアーに作用する粘液溶解剤と透過バリアーに作用する吸収促進剤の併用による、ラット消化管吸収改善効果を検討した。その結果、粘液層のムチンに作用することで粘液層の粘度を低下させる粘液溶解剤N-アセチルシステイン (NAC) と、上皮細胞の膜透過性亢進作用を有する、数種の添加剤吸収促進剤、特に非イオン性界面活性剤であるトリトンX-100 (TX-100) との組み合わせにおいて、大幅な吸収改善効果を見出した。さらに、NACとの併用時における非イオン性界面活性剤の吸収促進効果を系統的に調べるため、非イオン性界面活性剤としてアルキル鎖長及びエチレンオキシド鎖長が異なる種々の一本鎖ポリオキシエチレンアルキルエーテルを用いて検討した結果、中アルキル鎖長/短~中エチレンオキシド鎖長又は長アルキル鎖長/長エチレンオキシド鎖長という、適度な親水性/親油性バランスを有するものに有意な吸収改善効果を認め、同様な親水性/親油性バランスを有するTX-100の有効性を支持した。一方、粘液溶解剤についても、TX-100との併用下にて、NACとSH基を有しない種々の誘導体とを比較検討した結果、NAC特異的に高い吸収改善効果を認め、その作用にはSH基が関与している可能性を示した。以上の結果から、NACのようなSH基を含有する粘液溶解剤とTX-100のような適度な親水性/親油性バランスを有する非イオン性界面活性剤とを組み合わせることで、難吸収性薬物の消化管吸収の改善に有効であることを見出した。

次いで、FD-4で得られた結果を基盤に、粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の組み合わせによるペプチド性薬物の消化管吸収改善効果を調べるために、ペプチド性薬物として、カルシウム低下作用を持つサケカルシトニン (SCT) を対象として、その有効性を評価した。その結果、FD-4の場合と同様、NACとTX-100の組み合わせにより、SCTの消化管吸収は大幅に増加するとともに、顕著な血漿中カルシウム低下が観察された。これより、粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤の適切な組み合わせは、ペプチド性薬物の消化管吸収の改善に対しても有効であることを見出した。

更に、消化管同様、粘液層と上皮細胞から成る組織学的構造を有する鼻、肺及び大腸の各種粘膜部位について、NACと

TX-100の併用によるFD-4及びSCTの各粘膜部位からの吸収改善効果を調べた結果、NACとTX-100を併用することにより、FD-4については鼻、肺及び大腸において、SCTについては鼻及び肺において、有意に吸収が増加することを認めた。以上の結果から、粘液溶解剤と非イオン性界面活性剤を組み合わせることは、消化管以外の種々の粘膜部位からの難吸収性薬物の吸収改善にも有効である可能性が示された。

以上、本研究は、粘液バリアーに作用する粘液溶解剤と透過バリアーに作用する吸収促進剤を適切な組み合わせで用いることにより、ペプチド性薬物をはじめとする難吸収性薬物の消化管並びに種々の粘膜からの吸収を改善できることを見出したものであり、これらの研究成果は、今後の難吸収性薬物の消化管をはじめとする種々の粘膜からの吸収改善技術の開発に有益な基礎的情報を与えるものと評価される。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成20年2月1日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。