

氏 名	Fakhreldin Soliman Ghazy フアクルディン ソリマン ギャージー
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 160 号
学位授与の日付	昭 和 53 年 1 月 23 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	Photodynamic Action of Riboflavine on Intestinal Absorption of Drugs in Rats (薬物のラット腸管吸収に及ぼすリボフラビンの光力学的作用に関する研究)
論文調査委員	(主査) 教 授 瀬 崎 仁 教 授 岡 田 壽 太 郎 教 授 中 垣 正 幸

論 文 内 容 の 要 旨

自然界における光化学反応のもたらす様々な環境破壊作用が注目を集めつつある一方、太陽光に含まれる程度の低エネルギー光の利用が検討されつつある。生体内に存在する色素のあるものが光力学的作用を有することは古くから知られており、医療上からも新生児黄疸の治療に際し、過剰の bilirubin を分解する目的で光照射を行う phototherapy とか、赤血球内 protoporphyrin 濃度の上昇と光に対する皮膚の過敏症発生の関係などが知られている。また、最近動物実験レベルではあるが、neutral red, acridine orange をはじめとする各種の合成色素を投与し、目的とする組織に分布せしめたあと、低エネルギーの光線を照射して局所のウイルス感染、悪性新生物の治療を行うことが報告され、光力学的作用の医療への応用に対する関心が高まってきた。

riboflavine 誘導体は各組織に広く分布する色素であり、その光分解はよく知られているが、近年 phototherapy の効果増強剤としても用いられている。しかしながら、riboflavine 誘導体が生体内でどのような光力学的作用を示すか、またそれが生体に対してどのような影響を与えているかについてはほとんど明らかにされていない。

著者は、ターンオーバーが活発であり、放射線あるいは制癌剤、界面活性剤などがもたらす物理的、化学的影響を最も受け易い組織として知られている腸粘膜を対象に選び、薬物透過性の立場から riboflavine 誘導体の光力学的作用を検討し、これら誘導体が生体膜に及ぼす特異な作用の一端を明らかにすることができた。すなわち、ラット腸管灌流法により、タングステンランプ照射下、riboflavine および薬物を含む溶液を灌流させその吸収を調べたところ、吸収特性より一般に難吸収性に分類される水溶性薬物 (phenol red, bromthymol blue, lactose isonicotinoylhydrazine) の吸収を著しく増大し、吸収増大が胆汁中への排泄量や血中濃度にも反映することを認めた。これに対し、吸収が中程度もしくは良好な薬物 (isoniazid, salicylic acid など) さらには、能動輸送が支配的である D-glucose では、このような顕著な増大効果は全く認められなかった。

これらの現象は遮光条件下では認められないが、あらかじめ光照射下に riboflavine のみを含む灌流液により前処理を施した腸管ではほぼ同じ効果が認められ、比較的短時間にもとの透過性に戻った。また、このような特異な透過性の増大にもかかわらず、組織学的な著変は認められなかった。これらの事実は、従来難吸収性薬物の吸収増大効果で知られている界面活性剤の挙動とは異なるものであり、薬物の液化管吸収機構、特にその律速過程の解明などに対してもこのような特異な作用を応用し得る可能性のあることを示すものである。

riboflavine の示すこのような効果は FMN, FAD などの関連化合物についても認められたが、光分解の最終産物とされている lumichrome には認められなかった。卵黄 lecithin, 脂肪酸鎖に二重結合をもたない合成 lecithin である dimyristoyl lecithin から製した liposome, resealed erythrocyte ghost などにモデル薬物である phenol red, lactose isonicotinoylhydrazone などを包含させ、in vitro におけるこれら薬物の放出性に及ぼす光と riboflavine の影響を検討したところ、先に述べたような透過性の著しい増大の原因の一つが riboflavine 光分解物による lecithin 脂肪酸鎖の酸化分解、短縮によるものであることを認めた。また透過性の著しい増大が認められる条件下でも、灌流液あるいは放出液中に存在するタンパク量は対照と比較してほとんど変化せず、小腸上皮細胞を用いる取り込み実験の結果などを併せ、膜タンパクよりは脂質、特にリン脂質に対する riboflavine 光分解物の作用がこのような薬物透過性増大の主要因であることを明らかにした。

以上、著者は riboflavine の光力学的作用が生体に及ぼす影響について検討を加え、薬物透過性の立場からその特異な作用の一端を明らかにすることができた。本研究は光力学的作用の医療への応用、薬物の腸粘膜透過機構の研究などに寄与し得たものと考えている。

論文審査の結果の要旨

本論文は薬物の生体膜透過性に及ぼすリボフラビンの光力学的作用ならびにその機構に関するものである。

光力学的作用は生体にとっても極めて重大な影響を持つものであるが、これ迄このような反応を薬物の体内動態特に生体膜透過性の解明や投与法に利用した試みは見当たらない。

著者はまず、薬物の透過性について広汎なデータが得られているラットの腸粘膜を用い、吸収を異にする各種の薬物、特に通常の状態では透過性の極めて悪い物の吸収が、リボフラビン共存下、可視光線の照射によって著しく促進されるのに対し、中程度以上の吸収性を有する薬物や D-glucose のように特殊な輸送系の関与している物については影響を及ぼさないことを見出した。また、このような膜透過性の変化が一時的なものであり、照射を止めると速やかにもとのレベルに回復するという点で、同程度の透過性増大を示し、特殊な輸送系によって運ばれる薬物の透過性に影響を及ぼすことで知られている界面活性剤の作用とは対照的であることを明らかにした。さらに、このような特異な透過性の変化の原因を明らかにする目的で、モデル人工膜として liposome, 他の生体膜として resealed erythrocyte などを用い薬物の透過性、膜成分の影響、反応生成物の影響などについて検討した結果、膜構成成分であるリン脂質、特にその脂肪酸部の不飽和結合の過酸化反応による短縮に伴う膜構造の変化が主要

因であることを明らかにした。

低エネルギー光とビタミンによるこのような生体膜透過性の変化は、薬物の透過機構解明に対する一つの手法としても、また、局所における薬物の利用率の増大や、**phototherapy** への応用という点でも貢献する所大である。

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。