

氏 名	中 村 純 三 なかむらじゅんぞう
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 172 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 3 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	水溶性色素の腸管吸収に関する研究

(主 査)
論文調査委員 教 授 瀬 崎 仁 教 授 高 木 博 司 教 授 宇 野 豊 三

論 文 内 容 の 要 旨

イオン性薬物の消化管吸収に関しては、一般に pH-分配仮説が受け入れられている。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吸収の良好な薬物もあり一概には説明できない。このため、小腸粘膜ホモジネートへの結合やリン脂質を含む有機溶媒への移行と薬物の吸収との関連を示した報告がみられるが、なお十分とは言い難い。

著者は、小腸の生理的 pH 領域でほとんど解離型として存在し有機溶媒への分配が極めて小さい薬物のモデルとして 4 種類の水溶性色素 methylene blue (MB), bromthymol blue (BTB), bromphenol blue (BPB), phenol red (PR) を選び、これらのラット小腸からの吸収における小腸粘膜構成成分の寄与を中心に検討し、一般の水溶性薬物の消化管吸収機構解明上有益な基礎的知見を得ることができた。

I 水溶性色素の腸管吸収

ラット小腸管腔内の平均的 pH とされている pH 6.5 において、MB, BTB, BPB, PR はほとんど解離型として存在している。各色素共その脂溶性は低く pH-分配仮説に従えば吸収は一樣に小さいことが予測されるが、in situ 小腸連続灌流法で検討したところ 1 時間の灌流液からの減少は、MB, BTB, BPB, PR の順にそれぞれ 57.8, 42.5, 12.4, 3.3% となり吸収性に大きな差異のあることが認められた。

そこで脂溶性のみでは説明できないこれらの色素の吸収について、まず小腸粘膜への親和性を明らかにするため小腸粘膜ホモジネートへの結合について検討を行った。その結果、小腸粘膜ホモジネートへの結合と灌流液からの減少および小腸組織内蓄積との間に相関関係が認められた。しかしながら、小腸粘膜ホモジネートへの結合は細胞内成分を含む小腸粘膜質への結合であり、吸収の初期の段階においては小腸刷子縁への結合及びそれに続く小腸上皮細胞内への取り込みがより重要な過程と考えられる。そこで、更に小腸刷子縁画分への結合と小腸上皮細胞への取り込みを比較検討したところ両者の間に高い相関関係が認められた。したがって、これら色素の管腔内から小腸組織内への移行には、小腸刷子縁への結合が重要な運程となりうるものと考えられる。又、BPB, PR の難吸収性については別の観点からも考察を加えるため methylxanthine 誘導体の影響について検討を行ったところ、小腸粘膜での透過性の変化によると考え

られる吸収の増大が認められた。

II 水溶性色素の腸管吸収における小腸粘膜構成成分の寄与

小腸の粘液細胞は粘液を分泌し、小腸粘膜表面を覆い機械的、化学的傷害から粘膜を保護していると考えられている。そこで、in situ 小腸連続灌流法と in vitro 反転腸管法により色素の吸収に及ぼす粘液の影響について検討を行った。又、BTB については quinine との ion pair complex 形成時の吸収についても考察を加えた。その結果、従来薬物の吸収における役割について未知の点が多かった小腸粘膜表面の粘液は、MB, BTB, BPB の灌流液からの減少並びに BTB, BPB, PR の反転腸管への取り込みの増大などこれらの色素の吸収に少なからず影響を及ぼしていることが明らかとなった。

一方、小腸上皮細胞刷子縁には surface coat の存在が知られている。そこで、水溶性色素の吸収過程における surface coat の寄与を考察するため、papain などのタンパク質分解酵素処理による影響について検討を行ったところ、papain 消化により MB, BTB, BPB の反転腸管および小腸上皮細胞への取り込みが低下し、BTB, BPB では小腸刷子縁画分への結合も低下した。これらの結果より、小腸刷子縁への結合および吸収過程に寄与する成分としての surface coat の役割が明らかとなった。そこで更に、生体膜を構成する主要な成分である脂質の寄与についても検討を加えた。すなわち、小腸粘膜より抽出した総脂質をケイ酸カラムクロマトグラフィにより中性脂質、糖脂質、phosphatidylethanolamine, phosphatidylcholine 画分に分離した後色素と脂質との相互作用を分配法で測定したところ、脂質を溶解していない chloroform 層への色素の移行は少ないが、各脂質を 1 mg/ml 溶解させた場合には移行の著しい増大が認められた。そこでこれらの相互作用と(1)で示した1時間の吸収との関連を比較検討したところ、総脂質に対する相互作用と小腸組織内蓄積量、糖脂質に対する相互作用と循環系への移行量との間にそれぞれ相関関係が認められ、色素の組織内蓄積における総脂質および膜透過における糖脂質の寄与が示唆された。

以上、著者は、水溶性色素の腸管吸収に関して系統的考察を加えた結果、色素の小腸粘膜への親和性、特に小腸刷子縁への結合が吸収性に関与しているとの知見を得ることができた。更に、これらの水溶性色素の吸収過程における小腸粘膜表面の粘液、小腸上皮細胞刷子縁の一部を構成している surface coat、生体膜の主要な構成成分である脂質などの寄与をも明らかにすることができた。

これらの研究結果は、一般の水溶性低分子薬物の消化管吸収機構解明上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

水溶性低分子薬物の消化管吸収機構については、脂溶性をはじめとする薬物の物理化学的性質の寄与の大きいことが明らかにされて来ているが、なお十分とは言い難い。

著者は、小腸の生理的 pH 領域において解離型として存在し、有機溶媒に対する分配も一様に小さくしかも吸収動態を異にする4種の色素を水溶性薬物のモデルとして選び、色素と吸収膜面との相互作用の観点からそれらの吸収機構を検討した。

すなわち、色素の吸収の初期の段階では、小腸刷子縁への結合および小腸上皮細胞への取り込みが吸収

挙動を明らかにする上に重要であることを示した。また、従来、薬物の吸収における役割が不明確であった吸収膜表面近傍の性質については、色素の膜表面に対する親和性が粘液の存在により影響を受け、これが色素単独あるいはイオンペア形成時における吸収を変化させることを認めた。surface coat については、小腸粘膜表面における色素の有効濃度を高めるという役割をも明らかにすることができた。さらに、小腸粘膜総脂質、糖脂質については、これらと色素との相互作用の大小がそれぞれ色素の小腸組織内蓄積、循環系への移行に寄与していることを明らかにした。

以上の知見は、水溶性低分子薬物の腸粘膜透過機構の解明に寄与するところが大きい。

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。