

氏名	乾 賢 一 <small>いぬい けん いち</small>
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第179号
学位授与の日付	昭和52年7月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	水溶性薬物の消化管吸収に及ぼす脂肪酸類の影響に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 瀬崎 仁 教授 宇野豊三 教授 山科郁男

論文内容の要旨

食餌性脂質に由来する脂肪酸は、生体のエネルギー源あるいは生体膜の主要な構築成分である複合脂質の基本的構成成分として、生体の生命活動に重要な役割を果している。摂取された脂肪の消化、吸収過程については、近年各方面より多角的な検討が行われており、種々の機構が解明されつつある。一方、医薬品を経口投与した際に、食餌性脂質は胃滞留時間、腸運動、胆汁分泌などの生理的因子や主薬の崩壊、溶解などの物理化学的因子に影響を及ぼし、その結果薬物の *bioavailability* に変化が生じ、これが有効性、安全性に関連して薬物療法上問題となる。しかし、一般の薬物吸収動態に及ぼす脂肪酸類の影響については報告が少なく、未だ系統的研究がなされていない。

著者は、生理的 pH 領域で解離の状態を異にし種々の吸収性を示す水溶性薬物を選び、それらの消化管吸収に及ぼす脂肪酸類の影響、更にその作用機構についても検討を加え、生物薬剤学的見地から薬物の消化管吸収特性の解明に必要な基礎的知見を得ることができた。

(I) 薬物の消化管吸収に及ぼす脂肪酸類の影響

脂肪酸は炭素鎖の長さによって溶解度、胆汁酸塩との相互作用などの物理化学的性質、及び小腸上皮細胞から循環系への転送機序の異なることが知られている。本研究では結果の解析を容易にするために短鎖、中鎖脂肪酸は水溶液として、長鎖脂肪酸は主に胆汁酸塩により可溶化して用い、薬物の消化管吸収に及ぼす脂肪酸類の影響について *in situ* ラット消化管吸収実験法により検討した。短鎖脂肪酸を添加することにより、生理的 pH 領域で負荷電を有する酸性薬物では吸収が抑制され、一方、正荷電を有する塩基性薬物、及び非解離型で存在する中性薬物では吸収が促進された。更にこれと関連して、水の吸収促進及び灌流液 pH の増大が認められた。又、中鎖脂肪酸によってもほぼ同様の効果が見られた。薬物と脂肪酸との相互作用、及び小腸吸収膜面に対する脂肪酸の直接作用は認められず、薬物吸収に及ぼすこれら脂肪酸の影響は、水の移動、腸粘膜近傍の pH 変化などの生理的効果によることが明らかとなった。

次に、脂肪を摂取した時、腸管内で生ずる脂肪酸やモノグリセリド並びに分泌される胆汁酸塩などの

挙動と関連して薬物の腸管吸収を考察するために、長鎖脂肪酸類可溶化溶液からの薬物吸収について検討を行った。脂溶性の高い薬物では胆汁酸塩単独の場合に比べ吸収抑制が、又水溶性の難吸収性薬物では胆汁酸塩による吸収促進作用の減少が認められた。これらの影響は、長鎖脂肪酸が胆汁酸塩と混合ミセルを形成するために、薬物-ミセル相互作用の増大及び胆汁酸塩の吸収膜面に対する直接作用の減少に起因する効果であると考えられた。

(II) 薬物の消化管吸収に及ぼす食餌性脂質の影響

食餌性脂質の消化管粘膜に対する影響を明らかにするために、脂肪酸類を胃内に投与し、数時間後における薬物の腸管吸収について検討した。又、一定期間無脂肪食を投与したラットの薬物吸収についても検討を加えた。小腸組織への蓄積性の大きい bromsulfophthalein などの水溶性色素では、長鎖脂肪酸類胃内前投与によって腸管への蓄積が減少したが、血流中への移行は増大した。一方、能動輸送される L-tryptophan は中鎖脂肪酸類胃内前投与において吸収抑制が認められた。in situ, in vitro 実験結果より、薬物吸収に見られるこれらの変動は、吸収膜面あるいは上皮細胞内に存在する脂肪酸の量、種類に支配された効果であることが明らかとなった。

無脂肪食を投与したラットでは、sulfaguanidine, metoclopramide, 2-allyloxy-4-chloro-N-(2-diethylaminoethyl) benzamide hydrochloride などの中性、塩基性薬物の吸収は変化しなかったが、酸性薬物である *p*-aminobenzoic acid, sulfisoxazole などでは腸管吸収の抑制が認められた。小腸 brush border 脂質組成を検討したところ、正常時には主にリン脂質、コレステロール、脂肪酸、トリグリセリドから成っていたが、無脂肪食投与の場合脂肪酸が減少しており、後述の膜透過実験と併せ考察した結果、これが酸性薬物の吸収に一部関与していることが判明した。

(III) 薬物の脂質黒膜透過に及ぼす脂肪酸類の影響

薬物の小腸粘膜透過における膜脂質組成の影響を明確にするために、再構成膜として脂質二分子層を基盤とした脂質黒膜を用い、小腸粘膜脂質や egg phosphatidylcholine より形成した膜の薬物透過性について検討し、これに対する脂肪酸類の効果について考察を加えた。薬物の黒膜透過性は、脂溶性の高い薬物において大きかったが、*p*-aminobenzoic acid などの酸性薬物の場合には分配係数から予測されるよりも良く、しかも phosphatidylcholine に比べ小腸全脂質系で大きな透過係数が得られた。これら酸性薬物は in situ 小腸吸収実験でも pH 分配仮説に従わず、生理的 pH 領域で吸収の良いことが報告されている。phosphatidylcholine に種々の脂肪酸を添加した膜では *p*-aminobenzoic acid, salicylic acid の透過性増大が認められたが、小腸全脂質では脂肪酸を添加しても透過は増加しなかった。小腸全脂質をリン脂質画分と脂肪酸などを含む中性脂質画分に分離すると、リン脂質画分の膜における *p*-aminobenzoic acid の透過係数は phosphatidylcholine 膜の値とほぼ等しくなった。リン脂質画分に脂肪酸を加えると *p*-aminobenzoic acid の透過性は増大し、又 phosphatidylcholine は中性脂質画分を添加しても透過性が増大した。これらの結果より、小腸粘膜脂質で形成した膜は他の脂質の膜とは異なった薬物透過性を示すこと、更に小腸粘膜脂質中の脂肪酸が *p*-aminobenzoic acid などの酸性薬物の透過を促進していることが明らかとなり、小腸の brush border に配向している遊離脂肪酸がこれら酸性薬物の易吸収性に関与していることが示唆された。

以上、著者は、水溶性薬物の消化管吸収に及ぼす脂肪酸類の影響について系統的に検討を加え、薬物の吸収がこれまで未知であった種々の機作によって変化することを明らかにすることができた。本研究は、薬物の bioavailability 評価、並びに消化管吸収機構の解明上、有益な基礎的知見となりうるものとする。

論文審査の結果の要旨

本研究は生物薬剤学の立場に立って薬物の消化管からの吸収に及ぼす脂肪酸類の影響ならびにその作用機構を明らかにするために行われたものである。

すなわち、薬物としては消化管内でイオン解離の状態を異にする物および、能動輸送によって吸収されることの知られている L-tryptophan を、また、脂肪酸としてはその物理化学的、生理学的特性から短鎖、中鎖、および長鎖脂肪酸を選び in situ ラット腸管吸収実験法ならびに再構成膜として脂質黒膜を用いて検討を行った。その結果、短鎖および中鎖脂肪酸の場合には、薬物の吸収に対する影響は管腔内の pH の変化および水の吸収などの生理的機作によるものであったが、長鎖脂肪酸の場合には、薬物固有の吸収性によって脂肪酸の影響が異なり、吸収膜面に対する直接的な作用およびミセル形成の効果が顕著に現れるという特長を明らかにすることができた。

ついで、食餌に由来する脂肪酸の影響についても種々検討を加え、多くの新知見を得ることができた。なかでも、その脂溶性から予測されるよりも吸収の良い *p*-aminobenzoic acid, sulfisoxazole などの酸性薬物については、無脂肪食投与時に吸収が低下し、その原因として小腸の microvillus membrane に存在する遊離脂肪酸の減少が考えられることを見出した。この事実はまた、小腸粘膜脂質などから形成した黒膜の薬物透過性並びにこれに対する脂肪酸類の効果からも裏付けることができた。

薬物の消化管吸収に及ぼす脂肪酸類の影響に関するこのような系統的研究は、脂溶性添加物を用いた製剤の処方設計あるいは薬物の腸管吸収機構の解明に寄与する所大である。

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。