

氏 名	野 口 哲 男
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬 博 第 154 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 1 項 該 当
研究科・専攻	薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
学位論文題目	脂溶性薬物の消化管吸収ならびにリンパ移行に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 瀬 崎 仁 教授 高 木 博 司 教授 中 垣 正 幸

論 文 内 容 の 要 旨

水に難溶な薬物はしばしば低い bioavailability と吸収の変動を示すため、そのままでは経口投与に適さない。そこで水に対する溶解度を増大せしめるために、通常、製剂的には結晶の微粒子化、複合体の形成、また化学構造の修飾という観点からは水溶性誘導体の導入などが行われているが、近年、このような薬物を油溶液あるいはエマルションとして投与することが多くなってきた。

エマルションからの薬物の吸収機構解明については、薬物の油・水間の分配を始めとして物理化学的見地からする種々の研究が行われており、また一方、油脂自体の吸収・リンパ移行の機構についても多くの報告があるが、油脂製剤中に溶解した薬物の消化管吸収及びそれに続くリンパ移行の機構を生理学的立場から明らかにしたものはほとんどないのが現状である。

著者は、モデル薬物として小腸での代謝が無視でき、ほとんど油相にのみ存在するとみなし得る脂溶性色素などを選び、水中油型エマルションとして小腸ループ内に投与した際の吸収・リンパ移行を油脂のそれと対比させながら検討し、製剤設計上有用な基礎的知見を得ることができた。

(1) 脂溶性の高い薬物の吸収動態は用いた剤形・油脂により異なった。すなわち、tributyrin エマルション、oleic acid-monolein 混合ミセル溶液、polysorbate80 可溶化液の場合は、消化管からの薬物の消失は見掛け上一次反応式に従うが、実際の製剤に用いられる天然油脂の主成分である triolein を油相とするエマルションでは消失に飽和現象が認められ、油脂自体の消失パターンとの相関性が示唆された。

そこでさらに triolein エマルションからの吸収の部位差を薬物と油脂の双方について検討した結果、両者とも胃ではほとんど吸収されず、十二指腸・空腸・回腸・大腸の順に吸収率が低下し、油脂中に溶解した薬物は油脂の吸収に伴って吸収されることが明らかとなった。

次に油脂の代謝面から薬物の吸収機構を解明すべく種々の阻害剤を用いて前処理実験を行ったが、これら薬物の取り込みにはエネルギー系は関与していないことが明らかとなった。

また、小腸での triolein の主代謝産物である oleic acid, monolein のエマルションを作製し、これらのエマルションからの薬物の吸収を検討したところ、上皮細胞への取り込みは triolein エマルションと同程度認められるものの、循環系への移行が著しく低下することを見出した。

この点を明らかにすべく、さらに小腸 brush border 画分への薬物の分布を triolein エマルションと oleic acid エマルションの場合とで比較したところ、前者の方が後者に比して少なく、triolein エマルションの場合に認められる吸収の飽和現象は、triolein の代謝により生成した oleic acid の共存により薬物の brush border などとの親和性が増大し、上皮細胞の通過が著しく遅れるためと推察された。

(2) 天然油脂は大部分がキロミクロン中に取り込まれてリンパ系へ移行する。そこで triolein エマルションを用いて脂溶性薬物のラット腸リンパへの移行を検討した結果、同様に水に不溶でありながら、Oil Red XO はリンパ系へ移行せず、Sudan Blue は総吸収量の5%前後がリンパ系へ移行した。

胆汁が欠除するとキロミクロン生成低下によって油脂のリンパ移行量が減少する。そこでリンパ移行性薬物である Sudan Blue, vitamin A acetate を triolein エマルションの形で bile fistula ラットに投与したところ、油脂と同様リンパ移行が大きく抑制され、これらの薬物は油脂とともにリンパ系へ移行することが明らかとなった。これに対し、Oil Red XO では bile fistula による影響は認められなかった。

また、oleic acid エマルションからの薬物のリンパ移行も検討したところ、量的には triolein エマルションの場合と有意な差が認められず、(1)の結果から考察して、総吸収量に占めるリンパ移行量の割合は前者の方が後者に比して大きいことが明らかとなった。そこで吸収効率が高いと考えられる油溶液の経口投与を行ったところ、oleic acid 溶液からのリンパ移行量は24時間で投与量の16%と triolein 溶液の約2倍の値を示し、リンパ移行性製剤への応用の可能性が示唆された。

(3) リンパ系へ選択的に移行する薬物は、肝臓による first-pass effect を受けにくく、その分だけ高い bioavailability を示すであろうし、リンパ系疾患に対しても直接的な効果が期待できる。

従来、低分子化合物のリンパ移行性は、主としてその脂溶性あるいは代謝物の脂溶性に支配されると考えられていたが、Sudan Blue と同様に脂溶性で水に不溶な Oil Red XO がリンパ系へ移行しないのはこの考えでは説明できない。

薬物のリンパ移行性を支配する要因を知ることは、リンパ移行性物質の動態を知るだけでなく、リンパ移行を目的とした pro-drug などの開発の点からも有用であると考えられる。著者はリンパ流量が門脈流量の約 1/500 である点を考慮し、リンパ移行量を決定するのはリンパ系に対する親和性よりも門脈系に対する親和性の低さであるとの考えに基づき、リンパ移行性薬物の担体となることの多いキロミクロンのモデルとして triolein や egg lecithin からなる水中油型エマルションを、門脈移行性を知る尺度として bovine serum albumin 溶液を用い、in vitro で両溶液への薬物の溶出速度を測定した。その結果、両溶出速度の比と in vivo における薬物のリンパ移行性とは良い相関を示した。

このことから、in vitro で溶出速度比を知ることによって、リンパ移行性薬物のスクリーニングを行い得る可能性が示唆された。

以上、著者はこれまであまり検討されていなかった水に難溶な、脂溶性の高い薬物の水中油型エマル

ションからの消化管吸収ならびにリンパ移行における諸性質，特に生理学的要因につて検討を加え，エマルションという剤形にリンパ移行性増大による *bioavailability* の改善という新しい特性を見出すとともに，その機構の一端を明らかにし，リンパ移行性経口投与製剤開発への基礎的知見を得ることができた。

論文審査の結果の要旨

薬剤の品質を支配する重要な因子の一つとして生物学的利用性が注目を集めている。

生物学的利用性に関する研究は薬物の血液中への移行を測定することを主としたものが大部分であり，リンパ系に移行する薬物の生物学的利用性についての研究にはほとんど見るべき物が無かった。

著者は，モデル薬物として油相にのみ存在する色素などを選び，水中油型エマルションを調製し，消化管吸収およびリンパ移行性について基礎的検討を行った。

すなわち，はじめにモデル脂溶性薬物（Sudan Blue, Oil Red XO など）の吸収が，製剤に用いた油脂の性質に支配されること，細胞内透過を阻害するような強い結合を生ずる場合のあること，および，上皮細胞内からリンパ系への移行過程では，門脈系への移行とは異なり，胆汁成分，特にレシチンと胆汁酸塩の双方の存在が必要であることを明らかにした。

さらに，従来，脂溶性あるいはキロミクロン生成部位などとの相互作用を中心として考えられていた低分子薬物のリンパ移行性に，新しく門脈系への移行の難易という考えを導入し，*in vitro* で，リンパ系，門脈系への相対的な移行性を予知する可能性を持った新しい実験法を確立した。

これらの知見は，製剤法と薬物の生物学的利用性，特にリンパ移行性との関係について生物薬剤学的に重要な基礎資料を提供したものである。

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。