

京都大学	博士（ 医 学）	氏 名	李 英哲
論文題目	Trypsin as a novel biochemical enhancer for improving the transdermal delivery of macromolecules （トリプシンを新規吸収促進剤とした高分子薬物の経皮吸収改善に関する研究）		
（論文内容の要旨） ペプチドや蛋白質のような親水性高分子薬物の粘膜吸収性は極めて低いため、臨床では主に注射により投与するのが現状である。その 1 例として I 型糖尿病患者は 1 日 2～3 回のインスリン注射が必要であり、注射以外の投与方法が実現できればこれらの患者の日常生活 QOL を著しく向上させることができる。経皮吸収製剤はその観点から注目されているが、吸収性が低く実用化には遠いのが現状である。そこで、本研究ではトリプシンを新規吸収促進剤として用い、インスリンおよびモデル高分子化合物である蛍光性分子フルオレセインで標識した分子量 4-250kDa のデキストラン(FDs)の経皮吸収改善に関する検討を行った。 In vitro 経皮透過試験ではトリプシンは高分子 FDs 及びインスリンの経皮透過性を有意に増大させ、その促進効果はトリプシン濃度に依存していることが分かった。また、in vivo 糖尿病ラットモデルにおけるトリプシン前処理したインスリン投与群は未処理群より血糖値を有意に低下させ、8h 投与では初期値の 60%まで低下させた。組織学的観察ではトリプシン処理群において角質層の拡張や部分的欠陥が見られ、角質層のバリアーを低下させたことが示唆された。蛍光顕微鏡観察ではトリプシン処理群において FITC-insulin は主に角質層から表皮への拡散を顕著に増大させたことが認められた。ATR-FTIR スペクトルではトリプシン処理群において未処理群より角質層ケラチンの amide I 及び amide II 関連吸収波数が高波数へシフトし、トリプシンがケラチン構造の乱れを起こす可能性が示された。トリプシン処理した皮膚の電気抵抗値も処理前より 65.4%まで低下した。 以上の結果からトリプシンは主に角質層へ作用し、ケラチン細胞の結合を弱めることにより皮膚のバリアー機能を低下させ、FDs やインスリンのような高分子の角質透過を容易としその結果として経皮吸収が改善されたと考えられる。			

（論文審査の結果の要旨） バイオ技術の進歩と共にペプチドや蛋白質の医薬品への応用が急増している。また臨床の場においては患者の QOL 向上の観点から自宅で患者自身が投与できる医薬品への要請とともに、それを実現する方法である経皮吸収投与方法への関心が深まりつつある。本研究では、インスリンの経皮投与方法の研究をさらに進めるため、インスリンおよび高分子モデルとして蛍光性分子フルオレセインで標識した分子量 4-250kDa のデキストラン（FDs）を用いて、これらの分子の経皮吸収に対するトリプシンの促進効果に着目し詳細な研究を行った。 トリプシンは FDs 及びインスリンの経皮透過に対して優れた促進効果を示した。また、in vivo 糖尿病ラットモデルにおいてもトリプシン処理したインスリン投与群が未処理群より顕著な血糖値降下作用が確認されたことから、トリプシンは高分子薬物の経皮投与における新規吸収促進剤としての可能性が示された。トリプシンの吸収促進機構についても諸検討を行い、トリプシンが主に角質層のケラチン細胞の結合を弱めることにより、高分子薬物の経皮吸収を改善させたものと考察した。 以上のように本研究はトリプシンの生化学的反応性を活かし高分子医薬品の経皮投与における新たな吸収促進剤の発見であり、これまで経皮投与不可能とされたペプチドや蛋白質の経皮投与を可能にするものとして、今後の開発に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 23 年 8 月 17 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。
要旨公開可能日： 年 月 日 以降