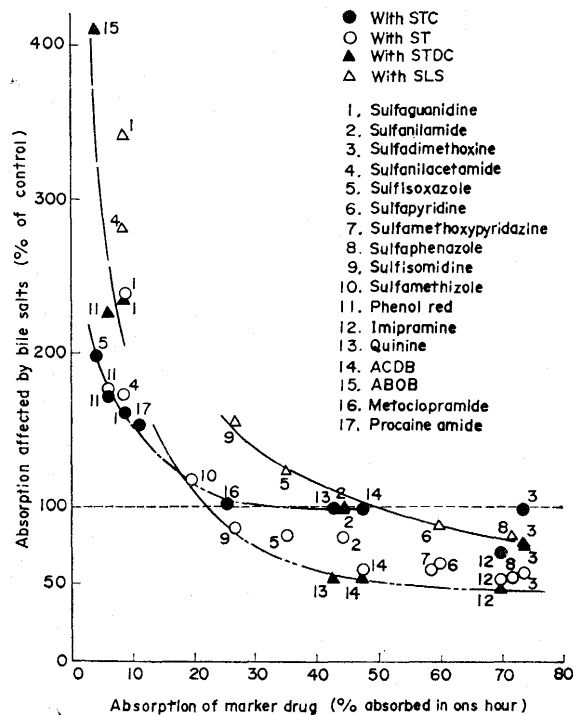


氏 名 木 村 聰 城 郎
 学位の種類 薬 学 博 士
 学位記番号 薬 博 第 94 号
 学位授与の日付 昭 和 47 年 11 月 24 日
 学位授与の要件 学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
 研究科・専攻 薬 学 研 究 科 薬 学 専 攻
 学位論文題目 薬物の消化管吸収におよぼす胆汁酸塩類の影響に関する研究

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

論 文 内 容 の 要 旨

胆汁が脂質の消化、吸収に重要な役割をはたしていることは周知の事実である。胆汁の構成成分のうち生理学的、病理学的観点から特に興味あるものの一つは、内因性界面活性剤としての胆汁酸塩類であり、多くの研究によって脂質の消化吸収の過程における重要性が明らかにされてきている。これに対し、一般の水溶性薬物の消化管吸収に対する胆汁酸塩類の影響に関する検討はこれまでほとんど行われておらず、



未知の点が多かった。

著者は生理的 pH 領域で解離の状態を異にし、すでにそれ自体の吸収機構が明らかにされている数種のモデル薬物を選び、それらの消化管吸収におよぼす主要胆汁酸塩類の影響を系統的に検討し、薬剤学的見地から経口投与した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およぼす胆汁酸塩類の影響

著者は薬物の消化管吸収におよぼす胆汁酸塩類の影響を種々のモデル薬物について、ラットを用いる *in situ* の消化管吸収実験法により検討し、薬物の物理化学的性質と胆汁酸塩類の効果の関連について考察を加えた。

胆汁酸塩類による難溶性薬物の可溶化についてはすでに若干の報告があり、溶解が律速になっている薬物の吸収は一般に促進されるものと思われるが、著者はすでに溶解状態にある薬物の吸収を中心として検討を行った。その結果図に示す如く、胆汁酸塩類の効果はほぼその薬物固有の吸収の難易に依存していることを認めた。すなわち、難吸収性の薬物に対してはその薬物の解離の状態の如何にかかわらず吸収促進効果を示したが、易吸収性の薬物に対しては、一般に抑制効果を示すことが明らかとなった。また、それらの効果の程度は胆汁酸塩の種類によって異り、タウロコール酸、グリココール酸は同様な、同程度の効果を示すが、それらの遊離型であるコール酸および腸内細菌による代謝産物であるタウロデオキシコール酸の効果は前2者に比べて大であることを認めた。

II 胆汁酸塩類による諸効果の解明

I で明らかとなった薬物吸収におよぼす胆汁酸塩類の種々の効果について作用機作の検討を行った。

組織学的観察によれば、これらの胆汁酸塩は一般の合成界面活性剤の場合にみられるような小腸粘膜への障害作用は極めて少ない。

胆汁酸塩は界面活性作用を有するためその効果は水溶液中（腸管腔内）における相互作用と吸収膜面における作用とに大別される。スルファグアニジンのような難吸収性の薬物で溶液中での相互作用がないものの吸収に対する促進効果は主として胆汁酸塩による吸収膜面への直接作用によることを認めた。この際、タウロコール酸の作用は膜面のカルシウムの脱離が主であるが、タウロデオキシコール酸にはその効果に加えて膜面のリン脂質を可溶化する作用があり、それが両胆汁酸塩によるスルファグアニジンの吸収促進の程度の差に現れた。このような吸収促進効果は同じ難吸収性薬物であるフェノールレッドについても認められたが、この場合は胆汁酸塩との相互作用が考えられ、胆汁酸塩共存時には腸管への吸着が増大するところから、膜面での複合体形成に伴って局所的にフェノールレッドの濃度が高まり、このため見掛け上の吸収が増大したものと思われる。

一方、易吸収性薬物であるイミプラミンなどに対する著しい吸収抑制効果は、溶液中でのミセル複合体形成による薬物の見掛けの活動度の低下が主因であることが明らかとなった。

III 胆汁酸塩の生理的特性と薬物の吸収との関連

胆汁中には胆汁酸塩とともにリン脂質なども含有されている。また腸管内では脂肪およびその加水分解産物、脂肪酸などと共存している。著者は、このうちリン脂質（レシチン）および脂肪酸（酪酸、パルミチン酸）を選び、胆汁酸塩と共存した場合の諸効果の変動について検討を加えた。その結果、胆汁酸塩と

混合ミセルを形成しない短鎖脂肪酸（酪酸）共存の場合はそれぞれの効果が独自に認められるにすぎないのに対して、胆汁酸塩と混合ミセルを形成するレンチンおよび長鎖脂肪酸（パルミチン酸）共存の場合に胆汁酸塩の効果の変動を認めた。

胆汁酸塩が回腸下部から能動輸送により吸収されることは、従来主として *in vitro* で種々の動物について報告されているが、その点を *in situ* で検討した例はほとんどない。著者はまず *in situ* の条件で胆汁酸塩自体の吸収について検討し、胃、空腸からの吸収がほとんど認められず、回腸からのみ特異的に吸収されることを確認した。

さらにこのような胆汁酸塩の特異的な吸収と I, II で述べた薬物の腸管吸収に対する影響との関連性についてタウロコール酸を用いて検討を加えた。その結果、薬物の腸管吸収に対する効果は胆汁酸塩自体の吸収部位と明らかに関係があり、合成界面活性剤の場合とは異なる生理的特性を明らかにすることができた。

以上、著者は水溶性薬物の消化管吸収におよぼす胆汁酸塩類の影響について系統的に検討を加え、経口投与した薬物の利用率に対して胆汁の影響を考慮することの重要性を示唆する知見を得ることができた。

論文審査の結果の要旨

胆汁が脂質の消化吸収に重要な役割を果していることは古くから知られているが、一般の薬物の消化管吸収にどのような影響をおよぼすかに関しては未知の点が多くその解明が望まれている。

本論文は薬物の消化管からの吸収におよぼす胆汁酸塩の影響およびその機構を明らかにすることを目的としたものである。

著者は生理的 pH 領域でイオン解離の状態を異にし、種々の吸収速度定数を有する各種のモデル薬物について、それらの溶解状態からの消化管吸収におよぼす主要胆汁酸塩類の影響、その作用機作および生理的特性などについて主としてラット消化管を用いた *in situ* の実験法により検討を行なった。その結果、胆汁酸塩の効果がほぼ薬物固有の吸収の難易に依存していること、すなわち難吸収性の薬物に対してはその薬物の解離の状態の如何にかかわらず吸収促進的に、易吸収性の薬物に対しては一般に抑制的に働くことを明らかにした。

また、組織学的観察の結果ではこれらの胆汁酸塩は一般の合成界面活性剤に見られるような小腸粘膜への障害作用はきわめて少なく、吸収におよぼす影響を腸管膜透過性および腸管腔内における薬物と胆汁酸塩類との相互作用によって説明することができた。すなわち前者の主なものは溶液中でのミセル複合体形成による薬物の見掛けの活動度の低下であり、後者のそれは吸収膜面のカルシウムの脱離および膜面のリン脂質の可溶化などであって、胆汁酸塩および薬物の種類によって両者の寄与の度が異なるものである。

著者はまた、このような胆汁酸塩の影響がリン脂質や脂肪酸などと混在した場合どのように変化するかについても検討を加え、さらにこのような効果が、一般の合成界面活性剤とは異なって、胆汁酸自体の吸収部位特異性と密接な関係があるという興味ある生理的特性をも明らかにした。

以上水溶性薬物の消化管吸収におよぼす胆汁酸塩類の影響を系統的に検討し、経口的に投与された薬物の消化管からの吸収に対して胆汁の影響を考慮することの重要性を明らかにしたことは薬剤学上寄与する処、大と考える。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。