

氏名	三宅 正 晃		
授与した学位	博 士		
専攻分野の名称	薬 学		
学位授与番号	博甲第2524号		
学位授与の日付	平成15年 3月25日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)		
学位論文の題目	アミノ酸含有非粘膜障害性吸収促進製剤開発のための基礎的研究		
論文審査委員	教授 木村 聰城郎	教授 黒崎 勇二	教授 斉藤 寛

学位論文内容の要旨

一般的に薬物吸収促進剤は、吸収性の乏しい薬物の経口投与製剤化を可能にする有用な手段であるが、その反面、適用部位への粘膜障害をもたらすため、ほとんど臨床応用されていないのが現状である。そこで、本研究では中鎖脂肪酸塩である sodium laurate (C12)の吸収促進効果と、C12によって引き起こされる消化管粘膜障害のアミノ酸併用による改善について生化学的及び病理組織学的に評価し、安全性の高い吸収促進製剤実用化の検討を行った。

C12 単独投与で認められる粘膜障害は、数種のアミノ酸を併用することで、C12 の吸収促進効果のある程度維持しながら、C12 による粘膜障害を顕著に抑制することが明らかとなった。また、アミノ酸の適用は、胆汁酸塩 sodium taurocholate による粘膜障害に対しても改善効果を示した。そこで、アミノ酸による粘膜障害抑制の作用機構について検討を行った。その結果、C12 適用時に認められる粘膜障害に対して、細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇抑制作用、炎症性メディエーター遊離抑制作用、L-Glutamine (L-Gln)においては heat shock protein 産出誘導が粘膜保護効果の一端を担っていることが明らかとなった。次に、実際に市販されている難溶性難吸収性薬物である rebamipide を用い、C12 の吸収促進効果と、アミノ酸添加による粘膜保護効果について検討を行った。C12 は、実用化されている唯一の吸収促進剤である sodium caprate (C10)と比較して、吸収改善効果が大きくかつ安全性も高いことが確認された。

以上の知見から、安全性の高い吸収促進製剤実用化の第一歩として坐剤を作成し、C12 による吸収改善効果と、アミノ酸による粘膜保護効果の両面について検討を行った。通常の rebamipide 坐剤では、十分な吸収を確保できなかったものの、C12 の添加によって、その吸収を大きく改善できることが明らかとなった。更に、これら C12 添加坐剤に Taurine (Tau)を併用することで、C12 による顕著な吸収改善効果を維持しつつ、粘膜障害を顕著に抑制できることを生化学的並びに病理組織学的検討より明らかにした。

本研究の結果、Tau 及び L-Gln を併用することで吸収促進剤 C12 の持つ薬物吸収促進作用を維持しながら、副作用である粘膜障害性を軽減できることを、基礎的検討、更には実用製剤の一例として調製した坐剤において明らかにすることができた。これらのことは、安全性の高い吸収促進剤の坐剤としての開発が可能であることを示すと共に、経口製剤などの他の製剤への応用の可能性を示すものと考えられる。

論文審査結果の要旨

本論文では、中鎖脂肪酸塩である sodium laurate の吸収促進作用、及び消化管粘膜への障害性について評価を行い、各種アミノ酸が sodium laurate 適用により引き起こされる粘膜障害性を抑制できることを明らかにし、実用製剤化の一例として、坐剤検討を行った結果が述べられている。

Sodium laurate と各種アミノ酸を併用することにより、sodium laurate の吸収促進効果は維持されたまま、消化管粘膜に対する障害は軽減されることを明らかにし、また、他の吸収促進剤である sodium taurocholate による粘膜障害に対しても、同様にアミノ酸が改善効果を有することを示した。アミノ酸の持つ粘膜障害抑制メカニズムについて解析を行い、吸収促進剤添加時に認められる細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を抑制すること、炎症性メディエーターの遊離を抑制すること、L-glutamine においては、細胞内における heat shock protein (HSP) の誘導を惹起することを明らかにした。粘膜障害性について生化学的及び病理組織学的評価を行い、L-glutamine はその前処理後の併用により、taurine は併用のみでも粘膜保護効果を示すことを確認している。さらに、sodium laurate を添加した坐剤に taurine を併用することで、生化学的及び病理組織学的に粘膜保護効果が確認でき、安全性の高い吸収促進坐剤製剤の実用化の可能性を示した。

本研究で得られたこれらの知見は、これまで副作用である粘膜障害のため、効果は優れていても汎用性に乏しかった吸収促進剤の使用を実用化できる一歩を記し、かつアミノ酸による粘膜保護効果を利用した今後の医薬品開発につながる有益な情報となる研究成果の詳細が論述されたものであり、博士（薬学）の論文に値するものと判定する。