



Title	弱解離性芳香族化合物の角膜透過の解析
Author(s)	岸田, 健一
Citation	大阪大学, 1974, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/30987
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

【4】

氏 名・(本籍)	岸 田 健 一
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	第 3 1 2 2 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 3 月 30 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	弱解離性芳香族化合物の角膜透過の解析
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 水 川 孝
	(副査) 教 授 中 馬 一 郎 教 授 和 田 博

論 文 内 容 の 要 旨

〔目 的〕

眼科領域で繁用されている点眼薬は、主として角膜をとって眼内に移行するが、その機構の解明は、今後点眼薬を改良していく上に重要なことである。それ故、私は薬物の角膜透過の機構を点眼薬の側から解明するために、種々の薬物の角膜透過速度を測定し、さらにそれら薬物の物理化学的性質を調べ、それらの間の相関性について数値解析を試みた。

〔方法ならびに結果〕

薬物には、細胞障害など細胞への影響をできるだけ除くため、特に目立った薬理活性のない aniline およびその誘導体12種を用いた。そしてそれら薬物の角膜透過速度と物理化学的性質を測定した。

方 法

1. 薬 物

使用した薬物は表 1 のとおりである。これら薬物のうち p-aminobenzylalcohol と p-isopropylaniline は市販されていないので合成した。他の薬物は全て市販品を用いた。

2. 物理化学的性質の測定

酸解離定数 (pKa) は紫外吸収法もしくは電位滴定法により測定した。

分配係数の測定は Fujita らの方法に従い油層には n-octanol を用い、水層には Sørensen の特張リン酸緩衝液 pH7.4 を用いた。

3. 角膜透過実験

条件を一定にするため in vivo 系を避け、摘出したウサギの角膜をアクリル樹脂製チェンバーに固定

(表 1) 薬物の角膜透過速度と物理化学的性質

薬 物 名	角膜透過速度 (μ mole/hr)	分 配 係 数* (log P)	酸 解 離 定 数 (pKa)
Aniline	1.044	0.950	4.61
p-Chloroaniline	0.994	1.825	4.01
p-Isopropylaniline	0.762	2.234	4.89
p-Ethylaniline	0.858	1.959	5.00
p-Toluidine	0.904	1.445	5.16
p-Methoxyaniline	0.986	0.807	5.36
p-Aminoacetophenone	0.886	0.829	2.11
p-Aminophenylethanol	0.620	0.103	4.89
p-Aminobenzylalcohol	0.584	-0.215	4.45
p-Aminobenzamide	0.064	-0.441	2.81
p-Aminoacetanilide	0.138	-0.308	4.46
Sulfanilamide	0.020	-0.756	2.11
2,5-Dimethoxyaniline	0.938	1.198	3.89

*分配係数はその対数値 log P で表わした。

して実験を行う方法をとった。チェンバーは内皮側と上皮側の2つのコンパートメントよりなり、両コンパートメントを有効径9mmの角膜で隔てるようにした。内皮側には bathing medium を、上皮側には薬物を bathing medium に溶かした液を入れ、角膜を37℃で75分間 incubate し、その間15分毎にサンプリングを行い上皮側から内皮側へ透過した薬物の量を定量し、角膜透過速度を計算した。

結 果

1. 測定値の結果をまとめると表1のとおりであった。
2. pKaはすべて5.5以下で角膜透過実験の条件である pH7.4ではすべて弱解離性物質として挙動し、置換基についても同様であることがわかった。
3. 角膜透過速度についてみると、anilineに親水性の官能基を導入しても、疎水性の官能基を導入してもその程度に比例して角膜透過速度は減少した。
4. 以上の結果をもとに線型多元回帰分析を試みると次の回帰式を得た。Yを角膜透過速度とすると、

$$Y = -0.252 (\log P)^2 + 0.662 (\log P) + 0.552$$

$$n = 13, F = 57.359, \rho = 0.959$$

nは例数、Fは分散分析における分散比、 ρ は重相関係数である。

この回帰式の補正項として、分子量とハメット定数を入れることを試みたが相関性を上げることはできなかった。

回帰式から最高の角膜透過速度を与える log P が求まるが、それは1.31であった。

〔総 括〕

anilineとその誘導体12種の角膜透過速度と物理化学的性質を測定した。

角膜透過速度をみた場合、anilineが最高で、親水性の官能基を導入しても疎水性の官能基を導入し

てもその程度に比例し角膜透過速度は低下した。

その結果を線型多元回帰分析すると、弱解離性芳香族化合物の角膜透過速度を支配する因子は、分配係数の対数値 ($\log P$) であることがわかった。さらに最高の角膜透過速度を与える $\log P$ は、回帰式から 1.31 であることがわかった。

この結果は、非常に親水性の強い物質（例えば糖類）と弱解離性芳香族化合物とでは角膜透過のメカニズムが異なることを示唆するものである。

論文の審査結果の要旨

点眼薬は眼科領域で最もよく使われる治療手段の一つであるが、その眼内移行については従来からよく研究されているにも拘らず、その機構については不明の点が多い。

本論文では、薬物の眼内移行の機構を解明するために、モデル薬物としてアニリンを用い、それに種々の置換基を導入した誘導体の角膜透過速度と物理化学的性質を測定し、その相関性をコンピューターを用いて統計学的に解析したものである。角膜透過速度の測定は摘出角膜を用いた *in vitro* 系で行っているが、摘出した角膜は非常に障害を受けやすいので、本研究では角膜を障害しないよう細心の注意が払われている。また、コンピューターによる解析は線型回帰モデルを用いており、その結果統計学的にかなり有意な回帰式を導き出している。この解析の結果、角膜透過速度を支配するのは、分配係数であること、最高の角膜透過速度を与える分配係数が存在することなどが明らかになった。

これらのことは、今後点眼薬を改良していく上に有益な知見となるものと考えられる。