

Title	高分子化合物の吸収促進剤による直腸吸収に関する研究
Author(s)	三宅, 正敏
Citation	大阪大学, 1984, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/33862">https://hdl.handle.net/11094/33862</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名・(本籍)	三宅正敏
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 6437 号
学位授与の日付	昭和 59 年 3 月 24 日
学位授与の要件	薬学研究科 応用薬学専攻 学位規則第 5 条第 1 項該当
学位論文題目	高分子化合物の吸収促進剤による直腸吸収に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 鎌田 皎 (副査) 教授 近藤 雅臣 教授 岩田平太郎 教授 青沼 繁

### 論 文 内 容 の 要 旨

現在医薬品として用いられている高分子化合物，例えばホルモン等の多くは注射剤で，これらの医薬品を治療に用いている患者は連投を強いられていることも多く，注射剤であるが故に医師の手を必要とし，その都度通院もしくは入院しなければならない。その上，注射は疼痛を伴うとともに筋短縮症等，投与形態としてまぬがれない問題がある。今後高分子の生理作用の解明や生産技術の向上に伴い，さらに多くの高分子医薬品が用いられる可能性がある。それ故注射以外の投与経路を開発することは有意義であるが，高分子医薬品は消化管から吸収されにくく，経口投与では食事等の影響を受け，さらに消化管内で分解される可能性がある。現在までに難吸収性医薬品を吸収させる目的でいくつかの Drug Delivery Device について研究されているが実用化には至っていない。当教室ですでに，amino acid と ethyl acetoacetate からなる enamine 誘導体が分子量 6000 の insulin の直腸吸収を促進することを報告している吸収促進剤について他の高分子化合物に対する効果を検討し，今回新たに吸収促進剤効果を認めた diethyl ethoxymethylenemalonate を見出し，種々の効果とその作用機序について検討した。

吸収促進剤を用いた高分子医薬品の直腸吸収を検討するためには，血中濃度の測定が必要である。そこで実験動物における血中濃度測定法を，lysozyme と [Asu<sup>1,7</sup>] -eel calcitonin (ECT) について検討した。ECT のラット血漿中濃度を測定するために，enzymeimmunoassay の系を確立した。

Insulin と性質の異なる高分子医薬品 (heparin, lysozyme, ECT) に対する種々アジュバント (GlyDA, GlyIA, EGlyAA, PGEtAANA, PheEtAANA, GlyDEMNa, PheDEMNa) の直腸吸収促進作用を検討した。

Insulin 直腸吸収促進作用を持つアジュバントは，heparin lysozyme, ECT に対しても程度の差はあ

るが有効であった。

Enamin誘導体であるPheDEEMNa及びGlyDEEMNaの合成原料であるdiethyl ethoxymethylenemalonate (DEEMM)のlysozyme直腸吸収に対する作用を検討したところ、吸収促進効果を認め、その作用は5%配合時で最も強かった。

DEEMM及びその類似体であるdiethyl acetoxy malonateはlysozyme直腸吸収促進作用を示し、その効果は他のアジュバントと同様にカルシウムイオンにより抑制された。

次にDEEMMの吸収促進効果の作用機序を知る目的で、DEEMMの作用点について検討した。

まずmucin層に対する影響を検討した。そのもの自身は吸収されないと考えられる、アルギン酸ナトリウムとペクチン酸ナトリウムをアジュバントとして用い、ECT直腸吸収に対する効果を検討したところ、controlの約2倍が吸収されたがDEEMMによる作用と比べると弱いものであった。

次に粘膜下組織の透過性に関与している可能性を考え、血管透過性抑制剤である $\epsilon$ -aminocaproic acid及びtransamineのDEEMM直腸吸収促進作用に対する効果を検討したところ、その作用は抑制された。

次に細胞内に作用点がある可能性について検討した。DEEMMはカルシウムイオンによって作用が抑制されたことからDEEMMにカルシウム結合能があると考え、カルシウムイオンと結合して作用するカルモジュリンの阻害剤である、trifluoperazineの直腸吸収に対する作用を検討したところ、吸収促進効果のあることがわかった。

以上、直腸吸収促進作用をもつアジュバントは、高分子医薬品に対して程度の差こそあれ非特異的に吸収を促進することを見出した。

今回新たにdiethyl ethoxymethylenemalonateに直腸吸収促進効果を認め、その作用も他アジュバントと同様に主薬に対して非特異的であった。

DEEMMの吸収促進作用はカルシウムによって抑制されたこと、また主薬に対する特異性が見られずintactな状態で主薬を吸収せしめたことなどから、DEEMMの作用点を検討し、mucin層、細胞内、粘膜下組織に作用点を見出した。

DEEMMの高分子医薬品直腸吸収促進はsolvent dragによると考えることが妥当である。

## 論文の審査結果の要旨

高分子医薬品は一般に消化管から吸収され難い。そのため、その投与は注射による方法が採られている。本論文は、他の投与経路として坐剤による直腸投与に関する基礎的検討を行った。主題にある吸収促進剤の開発に関連して、カルモジュリン阻害剤に強い吸収促進効果が認められたことは特筆すべきことである。今後の安全性の高い吸収促進剤の開発に寄与するところ大である。本研究は薬剤学的領域において高く評価されるものである。