

氏名	溝 渕 憲 子
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	薬 学
学位授与番号	博乙第3159号
学位授与の日付	平成9年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	アダマンタン導入プロドラッグによる脳への薬物送達
論文審査委員	教授 木村聰城郎 教授 中山 太二 教授 齋藤 寛 教授 河津 一儀 教授 田中 英彦

学位論文内容の要旨

著者はadamantane骨格のもつ物理化学的性質に着目し、脳へのdrug carrierとしてadamantaneを用いることを思いついた。本論文では、その可能性を探るべく、モデル薬物にオピオイドペプチドの[D-Ala²] Leu-enkephalin および抗AIDS薬のazidothymidineを選び、それらのadamantane誘導体を合成し、体内挙動を調べた。

その結果、両薬剤ともにadamantaneを導入することで脂溶性が増大し、血液脳関門の透過性が改善されることが明らかになった。また、種々の*in vivo*試験において、脳内移行性が増大することが確認された。さらに、他の末梢臓器への分布に比べ、脳への移行性に著しい改善が認められた。一方、*in vitro*代謝実験ならびに*in vivo*試験において、誘導体は脳内で親化合物を生成するプロドラッグであることを示すことができた。誘導体の脳内移行性促進機構は、adamantane導入による脂溶性増大に起因する受動拡散の増大であることを明らかにした。

以上の知見より、adamantaneは脳へのdrug carrierとして有用であることが示唆された。

論文審査結果の要旨

脳での作用を期待して投与した薬物が脳に到達するためには血液・脳関門 (blood-brain barrier; BBB) を透過しなければならないが、BBB は脳への異物の侵入を妨げる役割を果たしており、薬物にとっても大きな関門となっている。脳への到達が困難な薬物の脳移行性を増大させるために、種々の工夫がなされているが、決定的な方法はない。

本論文では、adamantaneの物理化学的性質及び体内動態に着目し、adamantaneを利用したプロドラッグとして、薬物の脳移行性改善を検討した結果が論述されている。薬物としては [D-Ala²]Leu-enkephalin と azidothymidine (AZT) を選び、adamantaneを異なる様式で結合させた誘導体とした。前者の場合、親化合物を皮下注射しても鎮痛効果は認められないが、adamantane誘導体とすることにより異なる強さの鎮痛効果が認められた。著者はその原因について系統的に検討を加え、adamantane導入により親油性が増大した結果、BBB の透過性が改善され、脳内へ移行して親薬物を再生するプロドラッグとなっていることを明らかにした。AZT についても同様に、adamantane導入により脳移行性改善を示している。本論文で示された研究成果は、普遍性を示すまでには至らないが、adamantaneグループの脳への薬物キャリアーとしての有用性を明らかにしたものであり、本論文は博士（薬学）の学位論文に値すると判定する。