

氏名	小森 有希子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第3482号
学位授与の日付	平成19年 9月30日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	カプサイシンによるパニロイド受容体刺激が小腸における薬物吸収に及ぼす影響に関する研究
論文審査委員	教授 黒崎 勇二 教授 木村聰城郎 教授 川崎 博己

学位論文内容の要旨

腸管の機能は中枢神経系および腸神経系による影響を受け、薬物の腸管吸収においてもこれら神経系の影響が示唆されている。したがって、消化管の恒常性維持に重要であると考えられているカプサイシン感受性知覚神経刺激によって薬物吸収は変化すると考えられるが、現在までに十分な検討は行われていない。本研究ではカプサイシン感受性知覚神経上に発現し、外部刺激の受容体である TRPV1 刺激が、ラット小腸からの薬物吸収に及ぼす影響についてその作用薬である capsaicin を用いて検討を行った。

その結果、難吸収性の cefazolin は 10 および 400 μM capsaicin 存在下で空腸、回腸ともにその吸収が有意に増加し、capsaicin は cefazolin の腸管粘膜への蓄積に影響を及ぼさなかった。また、capsaicin による cefazolin の吸収増加作用は TRPV1 の非競合阻害薬である ruthenium red によって抑制されたことから、capsaicin の cefazolin 吸収に対する作用は TRPV1 刺激を介することが示唆された。

主に PEPT1 を介して吸収される cephalixin および cefadroxil については、400 μM capsaicin 存在下で、空腸、回腸ともにその吸収が減少した。また、この capsaicin による作用は ruthenium red によって抑制されたことから、PEPT1 を介した薬物吸収の減少作用についても TRPV1 刺激によって起こることが示唆された。さらに、cephalexin の受動的な吸収に及ぼす capsaicin の影響について PEPT1 の競合阻害薬である Gly-Sar による PEPT1 阻害下で検討したところ、空腸において 10 および 400 μM capsaicin 存在下で cephalixin 吸収の増加が認められた。これは cefazolin 吸収に及ぼす影響と良く一致していた。

Capsaicin は 100 μM 以上で、腸管の上皮細胞に直接的に作用することが示唆されている。そこで、ラット小腸で認められた capsaicin の影響が知覚神経を介した起こるものかを検討するために、神経系の影響のない Caco-2 細胞を用いて検討をおこなった。その結果、capsaicin 10 μM 存在下では cefazolin および cephalixin の膜透過に影響は認められなかった。400 μM 存在下でも、80 分までの各薬物の膜透過に影響は認められなかったが、120 分後の cefazolin および cephalixin の膜透過が上昇し、実験終了後の TEER 値は実験開始前の 30%程度まで低下していた。

以上、本研究では capsaicin は知覚神経を刺激することで腸管における難吸収性薬物の受動拡散による吸収を増加させ、PEPT1 を介した吸収を減少させることが示唆された。また、この作用は空腸、回腸ともに認められ、部位による影響の差はほとんど認められなかった。さらに、400 μM capsaicin が 80 分以上存在する条件下では、知覚神経を介することなく細胞間隙からの薬物吸収は増加することが明らかとなった。

論文審査結果の要旨

香辛料として汎用される唐辛子の主成分である **capsaicin** は知覚神経上に存在する vanilloid 受容体 TRPV1(transient receptor potential subfamily V1)を活性化するが、TRPV1 を発現するカプサイシン感受性知覚神経が消化管において恒常性維持に重要な働きをすることが報告されている。

本研究では、**capsaicin** による TRPV1 刺激が薬物の腸管吸収に及ぼす影響について吸収経路の異なるモデル薬物を用いて系統的な検討を行った。

まず、ラット腸管を用いた *in situ* 吸収実験による検討を行い、**capsaicin** は知覚神経を刺激することで腸管における薬物の受動拡散による吸収を増加させ、能動的なペプチド輸送担体である PEPT1 を介した吸収を減少させることを示唆する知見を得た。また、**capsaicin** の濃度によって薬物吸収特性への影響の程度に違いが見られ、この作用は空腸および回腸ともに認められ、部位による影響の差はほとんど認められなかったことを明らかにした。さらに、400 μ M **capsaicin** が 80 分以上存在する条件下では、知覚神経を介することなく細胞間隙からの薬物吸収は増加することを明らかにした。

本研究で得られた成果は、食品と薬物との相互作用だけでなく、カプサイシン感受性知覚神経刺激作用を持つ薬物と薬物間の相互作用や TRPV1 の発現が亢進することが報告されている炎症性腸疾患時の薬物治療を考える基礎的知見を与えるものと考えられる。

以上、本研究は医療薬学分野における学術的意義は高く、博士（薬学）の学位に値するものと判断した。