

氏名	木本 尚宏
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位記授与番号	博甲第 3866 号
学位授与の日付	平成 21 年 3 月 25 日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第 5 条第 15 項該当)
学位論文の題目	腸神経系による受動拡散及び有機アニオン輸送系を介した薬物輸送制御に関する研究
論文審査委員	准教授 檜垣 和孝 教授 川崎 博己 准教授 杉本 幸雄

学位論文内容の要旨

小腸には、壁層内に広く分布する、中枢神経系とは独立した腸神経系 (enteric nervous system, ENS) が存在する。ENS は、主に筋層間神経叢および粘膜下神経叢の 2 種類の神経叢からなり、消化管の運動性や水・電解質の吸収など、小腸の様々な機能を支配している。しかしながら、ENS の薬物吸収に対する影響を検討した例は限られており、今回、受動拡散による薬物吸収に及ぼす ENS の影響について評価を行った。さらに、種々の消化管疾患との関連性が注目されているセロトニンに着目し、セロトニン枯渇ラットにおけるフェノールレッドの吸収性評価を通して有機アニオン輸送系を介した輸送に対する ENS の影響について解析を試みた。

アドレナリン受容体作動薬としてアドレナリンを、ムスカリン受容体作動薬としてベタネコールをそれぞれ選択し検討に用いた。まず、受動拡散への影響について、アンチピリンおよびフェナセチンをモデル薬物とした検討により、アドレナリン受容体またはムスカリン受容体の刺激は transcellular route を介した受動拡散に影響を及ぼさないことが明らかとなった。また、FITC-dextran (FD) をモデル薬物とした検討により、高分子薬物の paracellular route を介した受動拡散に対しては、アドレナリン受容体の刺激はこれを抑制的に、ムスカリン受容体の刺激は促進的に制御することが示唆された。続いて、アドレナリンの作用について詳細な検討を行った。その結果、アドレナリンによる FD-40 の吸収抑制作用は、主に α_2 受容体を介した細胞内 cAMP レベルの低下、およびプロテインキナーゼ A の活性抑制が関与することが推察された。

次に、セロトニン枯渇ラットを作成し、セロトニンが消化管薬物吸収に及ぼす影響について検討を行った。まず、フェノールレッドをモデル薬物として経口投与実験を行った結果、セロトニン枯渇ラットにおいて、バイオアベイラビリティに有意な上昇が認められた。一方、静脈内投与実験では大きな変動は認められず、経口投与時に認められたセロトニン枯渇ラットにおけるバイオアベイラビリティの上昇は、消化管からの吸収量の増大に起因することが示唆された。

また、Caco-2 細胞を用いた検討により、フェノールレッドが排出方向に機能する輸送担体の基質となることが示唆され、MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) の基質となるものと推察された。次にセロトニン枯渇ラットを用いて、フェノールレッドの消化管吸収挙動への影響について検討を行った。その結果、セロトニンの枯渇は胃排出速度を上昇させ、小腸内移行性を遅らせることがしめされた。また、*in vitro* 膜透過実験により、セロトニン枯渇ラットにおいて、空腸での受動拡散によるフェノールレッドの吸収が増大すること、さらにフェノールレッドの排出に関与する輸送担体の活性が抑制されることが示唆された。これらの結果より、セロトニン枯渇ラットにおける経口投与時のバイオアベイラビリティの上昇には、小腸内滞留時間の延長と、吸収性の上昇が関与しているものと推察された。

論文審査結果の要旨

本研究では、てんかん原性を獲得させた動物における薬物誘発けいれん特性を解明することを目的として行われた。

第一世代 H1 受容体拮抗薬である pyrilamine, diphenhydramine および ketotifen は、正常ラットおよびキンドリングラットに対して用量依存的なけいれん誘発作用を示した。また、キンドリングラットは正常ラットに比べ重篤なけいれん症状を発現することを見出した。第 II 章では三環系抗うつ薬である imipramine, amitriptyline, doxepin および clomipramine, 四環系抗うつ薬である maprotiline は、正常ラットおよびキンドリングラットに対して用量依存的なけいれん誘発作用を示した。また、キンドリングラットは、正常ラットに比べ重篤なけいれん症状を発現した。従って、てんかん原性の獲得により、三環系・四環系抗うつ薬によるけいれん誘発の危険性が高まる可能性を明らかにした。第 III 章では imipramine 誘発けいれんは、histidine および histamine の前投与により抑制され、さらに histamine によるけいれん抑制作用は pyrilamine および α -methyl-p-tyrosine (AMPT) の前投与によって抑制された。従って、imipramine 誘発けいれんには、ヒスタミン H1 拮抗作用およびノルアドレナリン再取り込み阻害作用が関与していると考えられる。一方、imipramine 誘発けいれんは、p-chlorophenylalanine (PCPA) およびコリンエステラーゼ阻害薬である physostigmine の前投与によって影響を受けなかったことから、セロトニン再取り込み阻害作用および抗コリン作用は imipramine 誘発けいれんに関与していないと考えられた。

以上の成績は、扁桃核キンドリングラットを用いることにより、ヒスタミン H1 拮抗薬および抗うつ薬のけいれん誘発特性とその作用機序を解明した点で新規であり、博士（薬学）の学位に値すると判断した。