

氏名	勘解由	昭		
学位の種類	学	術	博	士
学位授与番号	博甲第	759	号	
学位授与の日付	平成元年	3月28日		
学位授与の要件	自然科学研究科生体調節科学専攻 (学位規則第5条第1項該当)			
学位論文題目	テルペン系化合物の薬剤学的研究			
論文審査委員	教授 木村 聰城郎	教授 藤田 勇三郎	教授 田坂 賢二	
	教授 三浦 嘉也	教授 河津 一儀		

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

天然に広く存在するテルペン系化合物のうち、直鎖状で分子量が大きく且つ水に不溶な dolichol をモデルとして取り上げ、その消化管吸収および小腸における吸収促進効果について薬剤学的に検討を行い、以下の知見を得た。

1. Dolichol は界面活性剤で分散させた場合には殆ど消化管吸収されないが、エマルジョン製剤およびリポソーム製剤とすることにより吸収が有意に改善されることを見出し、これらの製剤からの吸収機構についても明らかにした。
2. リポソーム製剤として小腸に投与後、管腔から消失した dolichol は血流およびリンパ系への移行は少なく、大部分が小腸組織内に留まる。また、一部は小腸組織中で長鎖脂肪酸のエステル体に代謝されることを明らかにした。
3. 水溶性の難吸収性薬物の消化管吸収に対して dolichol は促進効果を示した。各種のモデル膜系での検討から、その吸収促進効果は小腸上皮細胞膜の流動性を上昇させることに起因することを明らかにした。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

天然に広く存在するテルペン系化合物には生理活性を有するものが多いが、一般に水に不溶なため経口投与後の生物学的利用率が低く、期待する効果が得られないものが少なくない。著者はテルペン系化合物であるドリコールについて製剤的に生物学的利用率を改善し、その後の動態、また作用についても検討を加え、意義深い成果をあげている。論文にはこれらの研究業績が3章にわたって論述されている。

- (1) ドリコールは界面活性剤で分散した場合にはほとんど消化管から吸収されないが、エマルジョン製剤、リポソーム製剤とすることにより吸収が改善され、その効果は特にリポソーム製剤で大きいことを明らかにした。さらに、系統的に検討を行い、吸収機構の解析にも成功した。
- (2) リポソーム製剤から小腸で吸収されたドリコールのその後の動態について検討を行い、小腸粘膜に取り込まれたドリコールはかなりの部分が組織内に留まり、その一部は長鎖脂肪酸エステル体に代謝されること、通常脂質の移行経路であるリンパ系の寄与は少なく、門脈血を経て肝臓に至る経路が主であること、肝臓では約半分がより極性の代謝物として胆汁に排泄されることなど、これまで未解明であった点を明らかにした。
- (3) 小腸粘膜に取り込まれたドリコールが長時間組織中に止まり、その際、水溶性難吸収性薬物の消化管吸収を促進することを見出し、各種モデル膜系での検討から、その吸収促進効果は小腸上皮細胞刷子縁膜の流動性上昇によることを明らかにした。本研究に導入した手法および得られた知見はテルペン系化合物の生物活性の解析の際極めて有用であり、学術上の寄与が少なくない。
- よって本論文は学術博士の学位論文に値するものと判定する。