

氏名	王 釗
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1501号
学位授与の日付	平成8年3月25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4条第1項該当)
学位論文題目	Pharmacokinetics of Glycyrrhizin and Glycyrrhiza Extract in Normal Rats and Rats with Experimental Acute Hepatitis (グリチルリチン及び甘草エキスのラットにおける体内動態と実験的急性肝炎時の変化)
論文審査委員	教授 木村聰城郎 教授 齋藤 寛 教授 吉田 隆志 教授 三浦 嘉也 教授 山口 恒夫

### 学位論文内容の要旨

The pharmacokinetic behaviors of glycyrrhizin (GZ), which is a main active ingredient of glycyrrhiza extract (GE), and its major metabolite glycyrrhetic acid (GA) were investigated in normal and experimental diseased model rats, and their absorption mechanisms after oral administration of pure GZ and GE. The experimental results showed that the plasma concentrations of GZ and GA after oral administration of GE were lower than those after oral administration of pure GZ. These differences in pure GZ and crude GE could be explained by the differences in gastric emptying rate, intestinal absorption and transit, and rate of hydrolysis of parent drug. Further experiments proved that these differences were caused by the lipophilic components of GE.

The results in D-galactosamine-intoxicated (GAL) rats indicated that, after oral administration of GZ, the AUC, MRT,  $T_{max}$  and bioavailability of GZ in plasma were higher, but the  $C_{max}$  lower, than those in normal rats. Furthermore, the AUC,  $C_{max}$  and bioavailability of GA in GAL rats were higher than those in normal rats. These changes could be explained by the changes in absorption profiles and the reduction of hepatic elimination (biliary excretion and metabolism) in the hepatic diseased rats.

## 論文審査結果の要旨

甘草は最も汎用される漢方薬成分の一つであり、その主薬効成分であるグリチルリチン(GZ)自身も医薬品として使用されているが、GZの消化管からの吸収動態の詳細や、甘草エキスを投与した場合のGZの吸収動態の純GZとの違いについてはほとんど知られていなかった。本論文では、これらの点をラットを用いて系統的に検討した結果が述べられている。その結果、GZは小腸からわずかではあるがそのままの形で吸収されること、吸収されたGZが全身循環に到達する前にかなりの部分が胆汁中に排泄されてしまうという特殊な初回通過効果ためバイオアベイラビリティは非常に低くなること、吸収されなかったGZが大腸に到達すると、そこで腸内細菌の作用により活性代謝物であるグリチルレチン酸(GA)となり、GAは大腸からの吸収が良好で、胆汁中への排泄もほとんどないため、GZのGAとしてのバイオアベイラビリティが高いことなど、GZを経口投与後の吸収動態の詳細を明らかにしている。さらに、甘草エキスとして投与した場合には、GZ及びGAのバイオアベイラビリティは著しく低下することを明らかにし、それがエキス中のどのような成分が上述の吸収過程のどの段階で影響するかについての解析結果も示している。

一方、GZは肝疾患時に用いられるが、肝疾患時の体内動態についてもほとんど報告がない。そこで、急性肝炎のモデルとして知られるガラクトサミン誘発肝疾患ラットでの体内動態の解析を行い、胃内容物排出速度、腸粘膜透過性、肝における代謝、胆汁中排泄の各過程での変化が、GZ及びGAの血中濃度変化を引き起こすことを明らかにしている。

これらの研究結果は、GZの体内動態の解明のみならず、漢方薬成分の体内動態の研究の規範となるもので、本論文は博士(薬学)の学位論文に値するものである。