

指 導 教 授 氏 名	指 導 役 割
宮脇卓也 印	実験計画の立案、実験および論文の指導
印	
印	

学 位 論 文 要 旨

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

専攻分野：歯科麻酔・特別支援歯学	身分：大学院生	氏名：谷村 博史
<p>論 文 題 名： ミダゾラムをリポソームまたは細粒化リポソームに封入することによるバイオアベイラビリティと鎮静効果への影響について</p> <p>論文内容の要旨（2000字程度）</p> <p><緒言></p> <p>知的障害者は歯科治療に対する協力が得難く、鎮静や全身麻酔を併用して歯科治療を行う場合があるが、知的障害者にとって静脈路確保が大きなストレスとなる。そのストレスを軽減させるために、前投薬として抗不安作用や前向性健忘作用を有するミダゾラムの経口投与が頻用されている。しかし、ミダゾラムには特有の苦みがあり、経口投与が困難な場合がある。そこでミダゾラムの苦みをマスキングする方法として、リポソームにミダゾラムを封入した経口用ミダゾラム封入リポソームが開発された。リポソームは内側に親水相をもつ脂質二重層で構成された人工の閉鎖小胞で、様々な薬物を小胞内に包含することが可能である。また生体適合性や生体分解能などに優れていることからDrug Delivery System(DDS)の分野において有用な薬物担体として研究されている。</p> <p>ミダゾラム封入リポソーム溶液および細粒化ミダゾラム封入リポソーム溶液を経口投与した際、ミダゾラム原液よりもバイオアベイラビリティが高いことが報告されているが、それらの鎮静効果についての十分検討はなく、また、なぜバイオアベイラビリティが高くなるのかも不明である。そこで、本研究では、まず鎮静効果を評価し、さらに、バイオアベイラビリティが高くなる機序を解明するために、ミダゾラムを封入したリポソーム溶液を静脈内投与した際の血中薬物動態を調べ、経口投与との違いを検討することとした。また、リポソームに含まれる脂質は腸管で吸収され、リポタンパク質カイロミクロンの材料となることから、これに特異的な構造タンパク質であるアポリポrotein B-48 (ApoB-48) の血中濃度を測定することで、リポソームに封入されたミダゾラムの腸管で吸収の程度を評価することができると考えた。</p> <p>よって本研究では、ミダゾラム封入リポソーム溶液、細粒化ミダゾラム封入リポソーム溶液、およびミダゾラム原液を試験薬として、これらを経口投与した際のミダゾラム血中濃度および鎮静効果の評価（実験①）、試験薬を静脈内投与した際のミダゾラム血中濃度の評価（実験②）、試験薬を経口投与した際のApoB-48の血中濃度変化の評価（実験③）に分けて研究を行い、ミダゾラムをリポソームまたは細粒化リポソームに封入することによるバイオアベイラビリティと鎮静効果への影響を検討すること、さらに、バイオアベイラビリティが高くなる機序を解明することを目的とした。</p>		

論文内容の要旨（2000字程度）

<方 法>

ミダゾラム封入リポソームはジパミトイルホスファチジルコリン、コレステロール、ジパミトイルホスファチジン酸、ミダゾラムで作製した。細粒化ミダゾラム封入リポソームは、ミダゾラム封入リポソームを作製後に超音波処理を行うことで作製した。粒子径は、動的光散乱システムを用いて測定し、ミダゾラムの封入率は内部標準法を用いて測定した。ウサギへの *in vivo* 実験で、実験①、②、③を行った。血中のミダゾラム濃度は高速液体クロマトグラフィ (HPLC) で測定し、経口投与時の鎮静効果は上眼瞼下垂の状態を指標として判定した。また血中ApoB-48濃度はELISAキットを用いて測定した。統計学的分析には、Two-way ANOVAとTurkey's multiple comparisons test、またはKruskal-Wallis testを用いた。

<結 果>

実験①：ミダゾラム封入リポソーム溶液では投与後20、30、および60分においてミダゾラム原液と比較して血中ミダゾラム濃度が有意に高値であった。さらに、細粒化ミダゾラム封入リポソーム溶液では投与後20、30、60、および90分においてミダゾラム原液と比較して血中ミダゾラム濃度が有意に高値であり、ミダゾラムをリポソームまたは細粒化リポソームに封入することによってミダゾラムのバイオアベイラビリティは上昇した。鎮静効果については3群間に有意な差はみられなかった。

実験②：それぞれの試験薬投与で血中ミダゾラム濃度に有意な差はみられなかった。

実験③：ミダゾラム封入リポソーム溶液とミダゾラム原液では有意な差はみられなかったが、細粒化ミダゾラム封入リポソーム溶液では120および180分においてミダゾラム原液と比較して血中ApoB-48が有意に高値に維持されていた。

<結 論>

ミダゾラムをリポソームまたは細粒化リポソームに封入することによってミダゾラムのバイオアベイラビリティは上昇したが、鎮静効果の上昇はみられなかった。これは、ミダゾラムをリポソームに封入することによって、ミダゾラムの遊離型薬物濃度およびBBB通過に影響を及ぼしたためではないかと考えられた。また、リポソームまたは細粒化リポソームに封入したミダゾラムを静脈内投与しても血中ミダゾラム濃度に有意な上昇がみられなかったことから、リポソームが肝臓でミダゾラムの代謝に影響を及ぼしたとは考えらず、消化管内でのミダゾラム代謝を回避した可能性が考えられた。一方、細粒化リポソームに封入したミダゾラムを経口投与した後、血中ApoB-48が高値であったことから、リポソームに封入されたミダゾラムは腸管での吸収が増加している可能性が示唆された。