

氏名	岩永一範
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博乙第3404号
学位授与の日付	平成11年9月30日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文の題目	リポソームの粘膜適用型製剤としての有用性に関する研究
論文審査委員	教授 木村聰城郎 教授 中山太二 教授 斎藤 寛

### 学位論文内容の要旨

リポソームは薬物担体として種々の利点を有しているためドラッグデリバリーシステム(DDS)の分野において注目を集めている。しかし、生体粘膜部位への投与製剤としてのリポソームの応用に関しては、系統立てた検討は行われていないのが現状である。そこで、本研究では薬物の粘膜投与部位として鼻粘膜及び消化管粘膜を選択し、リポソームの粘膜適用製剤としての有用性について詳細な検討を行った。まず、5(6)-carboxyfluorescein (CF)をモデル薬物として、鼻粘膜からの薬物吸収性に及ぼすリポソームの影響について検討を行った結果、リポソームを用いてCFを経鼻投与することにより、鼻粘膜からのCFの吸収が顕著に低下し、CF血漿中濃度の一過性の上昇を回避し得ることが明らかとなった。また、CF封入リポソームを経鼻投与した場合、CFの鼻腔内滞留性が上昇することが示された。以上の結果より、リポソームは抗アレルギー剤などの鼻粘膜に対する局所的作用を期待した経鼻投与製剤として極めて有用であることが明らかとなった。次に、ペプチド性薬物の経口投与製剤としてのリポソームの有用性について、モデルペプチドとしてインスリンを用いて検討を行った。インスリンを水溶液としてラットに経口投与した場合には、血糖低下効果は全く認められなかった。これに対して、PEGを修飾したリポソームにインスリンを封入して経口投与した場合には、血糖低下効果が長時間持続した。その原因として、リポソーム表面をPEGで修飾することにより、内封ペプチドの消化管内安定性が改善されるとともに消化管内滞留性が顕著に上昇することが明らかとなった。以上、構造的・機能的に異なる鼻粘膜及び消化管粘膜に対する薬物投与製剤として、リポソームの応用の可能性を明らかにした。今後、本研究の成果を基に、リポソームを用いた種々の粘膜適用型製剤が実用化されるものと期待される。

## 論文審査結果の要旨

本論文では、薬物の粘膜投与部位として鼻粘膜及び消化管粘膜を選択し、投与製剤としてのリポソームの有用性を系統的に検討した結果が述べられている。リポソームの基本的物性の評価では、表面非修飾リポソームについては、表面電荷、脂質組成にかかわらず、長時間にわたり安定に薬物を保持していることが確認され、リポソーム表面を cetyl-mucin あるいは distearoylphosphatidylethanolamine-polyethyleneglycol 2000 で修飾したものについては、これらの物質がリポソーム表面を完全に覆った形状になっていること、粒子径は若干増大するものの、安定に薬物を保持しており、薬物投与製剤として使用可能であることが確認されている。

鼻粘膜からの薬物吸収性に及ぼすリポソームの影響について 5(6)-carboxyfluorescein をモデル薬物として検討した結果、リポソームを用いることにより薬物の全身循環への吸収が抑えられ、粘膜滞留性が増大すること、この効果は正電荷を付与した、膜流動性の高いリポソームで特に顕著であることを明らかにした。この結果は、リポソームが鼻粘膜局所に作用部位を有する薬物の投与に有用であることを示唆しており、実際にリポソームを抗ヒスタミン薬 diphenhydramine に適用してその有用性を示した。

ペプチド性薬物の経口投与製剤としてのリポソームの有用性に関して、insulin を用いて検討を行い、表面をムチンの糖鎖部分あるいは polyethyleneglycol (PEG) で修飾した場合に吸収促進効果を認めた。その効果は特に PEG 修飾リポソームで顕著であり、それが消化管内での分解酵素からの保護及び粘膜表面粘液への付着性上昇による小腸内滞留性増大によることを明らかにした。

以上のように、本論文はリポソームの鼻粘膜及び消化管粘膜への適用を系統的に検討した結果、その有用性を明らかにしたもので、リポソームの粘膜適用型製剤としての実用化に極めて重要な情報を提供する基礎的研究成果であり、博士 (薬学) の論文に値するものと判定する。