

氏名	井上 大輔		
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 4748 号		
学位授与の日付	平成 25 年 3 月 25 日		
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科創薬生命科学専攻 (学位規則第 5 条第 1 項該当)		
学位論文の題目	Mucociliary clearance (MC) 評価系の構築と MC—経鼻吸収相関に基づいた経鼻吸収予測システムの開発に関する基礎的研究		
論文審査委員	教授 黒崎 勇二	教授 成松 鎮雄	准教授 金 惠淑 教授 檜垣 和孝

学位論文内容の要旨

簡便かつ正確に薬物の経鼻吸収性を評価できるシステムの構築を目的として、鼻腔内投与後の薬物吸収性を決定する重要な因子の一つと考えられる Mucociliary clearance (MC) に着目し、*in vitro* で簡便かつ正確な MC 評価を可能にする、ラット鼻中隔を用いた *in vitro* MC 評価系の構築を試みた。さらに、考案した *in vitro* MC 評価法を利用して、経鼻投与後の薬物吸収に及ぼす鼻腔内繊毛運動の影響を定量的に評価し、その関係を解析することで、鼻腔内滞留性を考慮に入れた新たな経鼻投与後の薬物吸収予測システムの開発を試みた。

本研究で構築した *in vitro* MC 評価法では、MC のマーカーである蛍光微粒子 (FMS) を滴出したラット鼻中隔表面に滴下して、蛍光顕微鏡下、10 秒間隔で画像を撮影し、FMS が移動した直線距離から移動速度を算出し、それらの平均値 (V_{FMS}) を MC の指標とした。本評価系により、その変動を含め、MC の正確な評価が可能となった。

繊毛運動活性の評価系として汎用される ciliary beat frequency (CBF) 測定法を利用して、MC 変動薬物の CBF に対する影響を定量的に評価し、 V_{FMS} との関係を検討したところ、 V_{FMS} と CBF との間には正の有意な相関 ($R = 0.81, p < 0.001$) が認められた。得られた相関式からは、 V_{FMS} の方が薬物による MC 変化をより鋭敏に反映する parameter であること、また、MC として機能するためには一定以上の CBF が必要となる可能性が推察された。これらのことから、本研究で構築した *in vitro* MC 評価系は、より鋭敏かつ正確に MC を評価可能な有用な評価法であると考えられた。

MC の変動と *in vivo* 鼻腔内滞留性との関係を明らかにするため、 V_{FMS} と *in vivo* 鼻腔内滞留性実験より算出した FMS 消失速度定数 (k_{mc}) との関係の評価した結果、両者に正の有意な相関 ($R = 0.98, p < 0.001$) が認められた。また、得られた相関関係より、*in vitro* の parameter である V_{FMS} から、*in vivo* 鼻腔内滞留性を推定可能であることが示された。さらに、MC 変動時における薬物の *in vivo* 経鼻吸収性を評価した結果、MC の変動により、薬物の鼻腔内滞留性が変化し、経鼻投与後の bioavailability (BA) が変動することが明確になった。

最後に、MC 変動時における経鼻投与後の薬物吸収を良好に予測可能なシステムを構築するため、鼻腔内 MC を考慮に入れた薬物吸収モデルの構築を試みた。得られた関係式から、*in vitro* MC 評価系で求めた V_{FMS} 及び鼻粘膜吸収速度定数、経口投与後の BA から、経鼻投与後の BA の良好な推定が可能となり、MC の変動と経鼻吸収との関係を定量的に示すことが可能となった。

この理論により、薬物の経鼻製剤化に伴う MC 機能への影響を考慮に入れ、経鼻吸収性を予測可能となると考えられた。これまでに、MC の変動を考慮した吸収評価及び吸収予測を検討した例はなく、本研究の成果は、経鼻投与後の薬物吸収の簡便かつ正確な予測への可能性を示しており、経鼻投与型製剤の開発促進へ繋がる重要な知見を提供するものと考えられた。

論文審査結果の要旨

提出された学位論文は、独自の手法による鼻粘膜絨毛の生理的なダイナミクスの解析評価結果を薬物の経鼻吸収モデル中に組み込み経鼻投与後の吸収特性の予測を試みる新規性・進歩性のある学術研究を纏めた論文であり、薬剤学・製剤学領域の研究の進展に貢献するところが大きく考えられるので審査委員は全員一致で博士（薬学）の学位に値するものと判断した。なお、1月30日開催の審査委員会で本研究成果の応用についても考察中に加筆しても良いのではないかという助言があり、加筆訂正され提出された論文について2月12日（火）の審査委員会で最終的に合と判断した。