

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・特別支援歯学分野	身分 大学院生	氏名 西岡 由紀子
論文題名 ミダゾラム封入りリポソームの膜組成の違いがリポソームの性質および経口投与後のミダゾラムの薬物動態に与える影響		
論文内容の要旨（2000字程度）		
<p>緒言：全身麻酔を併用した歯科治療において、術前の不安を軽減させることを目的に前投薬としてミダゾラムの経口投与が行われることがあるが、ミダゾラムをリポソームに封入した経口用ミダゾラム封入りリポソームが開発されてきた。リポソームは脂質二重層から構成される人工の閉鎖小胞で様々な薬物を包含することができ、Drug Delivery Systemの分野において有用な薬物担体として研究されている。リポソームの物理化学的性質として、薬物の封入率、粒子サイズ（粒子径）および表面電荷（ゼータ電位）などが挙げられる。これらの特性は薬物の体内動態や細胞相互作用に重要な役割を果たしており、コレステロールや荷電性脂質の添加などのリポソームの膜組成によって大きく異なるとされている。また、多くの研究ではリポソームの表面をポリエチレングリコール（PEG）で修飾する方法が用いられている。これまでにミダゾラム封入りリポソーム溶液を経口投与した場合、ミダゾラム原液と比較してバイオアベイラビリティが高くなり、さらにミダゾラム封入りリポソームを細粒化することでよりバイオアベイラビリティが高くなることが報告されている。しかし、異なる脂質材料から成るミダゾラム封入りリポソームを経口投与した場合のバイオアベイラビリティについては検討されていない。そこで本研究では異なった荷電性脂質を用いてミダゾラム封入りリポソームおよび細粒化ミダゾラム封入りリポソームを作製し、膜組成の違いがリポソームの性質および経口投与後のミダゾラムの薬物動態に与える影響について評価することを目的とした。またミダゾラム封入りリポソームへのPEGの修飾がミダゾラムの薬物動態に与える影響についても評価した。</p> <p>方法：L-α-ホスファチジルコリンおよびコレステロールを基本組成とし、5種類の異なる荷電性脂質としてジパルミトイルホスファチジン酸（DPPA）、ジオレオイルホスファチジルコリン（DOPC）、ジラウオイルホスファチジルコリン（DLPC）、ジミストイルホスファチジルコリン（DMPC）、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）を用いて各種ミダゾラム封入りリポソーム（DPPAリポソーム、DOPCリポソーム、DLPCリポソーム、DMPCリポソーム、DSPCリポソーム）を作製した。リポソームの細粒化は超音波処理で行った。高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いてミダゾラム封入率を算出し、粒子径およびゼータ電位は動的光散乱システムを用いて測定した。</p>		

論文内容の要旨（2000字程度）

その結果から *in vivo* に使用する対称的な 2 種類（DPPA リポソームおよび DMPC リポソーム）を選択し、細粒化前後の各リポソーム試薬をウサギに経口投与した後、経時的に採血を行い血中ミダゾラム濃度を HPLC を用いて測定した。さらに細粒化 DMPC リポソームを PEG で修飾し、同様に経口投与後の血中ミダゾラム濃度を測定した。統計学的分析には One-way ANOVA および Tukey' s multiple comparisons test または Two-way ANOVA および Sidak' s multiple comparison test を用いた。

結果：ミダゾラム封入率は DPPA リポソームが最も低い傾向を示し、DOPC リポソームおよび DLPC リポソームと比較して有意に低かった。細粒化前の粒子径は各種リポソーム間に有意差はみられず、細粒化することで DPPA リポソームが最も小さく、DOPC リポソームおよび DLPC リポソームと比較して有意に小さかった。ゼータ電位は細粒化前後ともに DPPA リポソームが最も低かった。細粒化する前の DPPA リポソームおよび DMPC リポソームを経口投与した場合の血中ミダゾラム濃度は、両群間に有意差はみられなかった。細粒化 DPPA リポソームと細粒化 DMPC リポソームを比較すると、細粒化 DMPC リポソームの血中ミダゾラム濃度は有意に高かった。また細粒化 DMPC リポソームを PEG で修飾することで、血中ミダゾラム濃度の低下がみられた。

考察：本研究において DPPA リポソームのミダゾラム封入率や細粒化後の粒子径が他のリポソームと比較して最も低く示された理由のひとつとして、DPPA の形状の違いが考えられた。また、DPPA はアニオン性の荷電性脂質であることから、DPPA リポソームのゼータ電位は他のリポソームよりも有意に低かったが、細粒化 DPPA リポソーム投与後の血中ミダゾラム濃度は低かったことより、経口投与した場合、ゼータ電位の絶対値は必ずしも血中ミダゾラム濃度に有利な影響を与えないことが示唆された。また、PEG の修飾は、リポソームの凝集を引き起こしてしまい、経口投与の場合においては PEG の有効性は低いのではないかと考えられた。

結語：本研究の結果より、ミダゾラム封入リポソームの膜組成の違いが、ミダゾラム封入率、粒子径およびゼータ電位に影響を及ぼすことが示された。さらに、細粒化したミダゾラム封入リポソームを経口投与した場合においても、膜組成の違いが血中ミダゾラム濃度に影響を及ぼすことが示された。