

氏 名	宮 城 孝 満
学 位 の 種 類	博士 (情報工学)
学 位 記 番 号	情工博甲第181号
学位授与の日付	平成18年6月30日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当
学 位 論 文 題 目	大型分子の経皮吸収と電場を用いた透過促進に関する研究
論 文 審 査 委 員	主 査 教 授 東 條 角 治
	” 米 谷 快男児
	” 清 水 和 幸
	” 田 中 和 博

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

経皮吸収システムは特別な投与技術を必要とせず、また痛みを伴わないので、注射や点滴の代替法として期待できる。しかし薬物分子量が 1,000 を超える物質の皮膚透過は一般に困難であると考えられている。そこで著者は分子量が 1,000 以上のモデル薬物の経皮吸収を実現するため、電場の利用を検討した。はじめに、薬物が分散、または溶解した親水性ゲル製剤を調整し、in vitro 実験装置に取り付け、受動拡散における薬物の皮膚透過実験を行った。続いて、直流電源装置を用いて電流密度 0.15 ~ 0.60 mA/cm² の電場を皮膚に 1 時間適用し、電場による薬物皮膚吸収の促進効果について in vitro 実験で詳細に検討した。動物モデルとしてヘアレスマウスが使用された。

ビタミン B₁₂(以下 VB₁₂: 分子量 1,355)、および分子量の異なる 3 種類のイソチオシアン酸フルオレセインデキストラン (FITC-Dextran, 重量平均分子量 4,400(FD-4)、10,500(FD-10)、19,400(FD-20)、pKa=5.9~6.5) をモデル薬物として使用した。受動拡散における皮膚透過実験の結果、モデル薬物は通常の皮膚 (intact skin) をほとんど透過しなかった。しかし、粘着テープで角質層を完全に剥離した viable skin を用いると、透過速度が intact skin の 100 倍以上に達することを見出した。このことからモデル薬物の皮膚透過で、角質層の拡散が律速段階になっている事が明らかにされた。さらに viable skin におけるモデル薬物の拡散係数は 10⁻⁷~10⁻⁸ cm²/sec で、分子量の 0.38 乗に反比例した。この結果から viable skin における拡散係数とモデル薬物分子量の関係は、水溶液中の拡散係数と物質の分子量の関係(約 1/3 乗に反比例)と類似している事が明らかになった。

つぎに、VB₁₂ および FITC-Dextran の皮膚透過におよぼす電場の影響が詳細に検討された。非イオン性薬物の VB₁₂ は電場適用中に透過速度が増加し、電場の適用を停止すると徐々に透過速度が低下した。また、VB₁₂ 透過速度は適用した電流密度 [mA/cm²] に比例して増加した。本実験条件ではヘアレスマウス角質層は負に帯電しているので、正電極から負電極に向かって溶媒が移動する電気浸透 (electro-osmosis) が起きる。非イオン性物質である VB₁₂ の透過速度の増加はこの対流に起因する事が示唆された。一方、電場適用中に FD-4 累積透過量はわずかに増加したが、FD-10 および FD-20 は増加しなかった。電場を適用して 1~2 時間後、徐々に累積透過量が増加し始め、実験期間中 FITC-Dextran の累積透過量は増加し続けた。この理由として角質層での薬物の貯留および角質層のバリア機能の低下が考えられた。そこでこれらの現象が FITC-Dextran 透過量の増加にどの程度寄与しているか検討された。電場適用後直ちに薬物ゲルを取り除くと、FD-20 累積透過量は約 1 時間で増加しなくなった。この結果より、電場適用中に角質層へ貯留する薬物量は少なく、累積透過量が増加し続ける原因ではない事が分かった。また電場で前処理を行った皮膚では、対照実験の透過プロファイルと差が見られなかった。以上の知見から、電場適用による角質層バリア機能の低下によって FITC-Dextran 累積透過量が増加したことが示唆された。さらに電場による角質層バリア機能の低下は電場の 2 回適用でより明確に観察された。これらの実験から以下の結論がえられた。

- (1) 薬物分子量が 1,000 を超える薬物は無傷の皮膚(intact skin)を透過しない
- (2) 薬物分子量が 1,000 を超えても電場を適用して皮膚吸収を促進できる(血中へ移行する)。また、

その皮膚吸収メカニズムは VB_{12} の場合 electro-osmosis による対流であり、FITC-Dextran の場合は電場による角質層の水和である。

(3) 電場による皮膚の前処理で水和を増大することによって大型分子も皮膚吸収が可能である。

これらの結果は、ペプチド医薬品の経皮治療システムを開発する際に有用な基礎的新知見である。

学位論文審査の結果の要旨

本論文に関し、調査委員から電場による皮膚透過促進のメカニズム、in vivo 実験装置の妥当性、電場による皮膚前処理の操作、薬物の電荷の影響、皮膚吸収から毛細血管への移行プロセスなどについて質問がなされたが、いずれも著者から満足な回答が得られた。

また、公聴会においても、多数の出席者があり、種々の質問がなされたが、いずれも著者の説明によって質問者の理解が得られた。

以上により、論文調査及び最終試験の結果に基づき、審査委員会において慎重に審査した結果、本論文が、博士(情報工学)の学位に十分値するものであると判断した。