

論文審査の結果の要旨

氏名：福田 光 良

博士の専攻分野の名称：博士 (薬学)

論文題名：新規経鼻投与方法による水溶性中分子の鼻から脳への分布評価に関する研究

審査委員：(主 査) 教授 鈴木 豊史

(副 査) 教授 藤井 まき子 教授 松本 宜明

分子量が 600–10,000 の範囲の中分子ペプチドは、血液-脳関門を通過できないため、全身投与から中分子ペプチドを脳に送達することは困難であった。近年、脳に薬物を送達する投与方法として、経鼻投与が注目されている。経鼻投与には、血液-脳関門を回避して鼻腔内から脳に直接つながる経路 (Nose-to-Brain 経路) が存在する。Nose-to-Brain 経路は、嗅神経、三叉神経、および脳脊髄液 (CSF) を介した複数の経路が関与する。これらの経路を介した薬物送達は、静脈内投与 (IV) に対する経鼻投与後の相対的な脳への薬物送達効率 (%DTE) ならびに脳への全薬物送達量に対する Nose-to-Brain 経路の寄与率 (%DTP) のような定量的な指標を用いることで、鼻から脳への移行性を相対的に評価できる。しかし、中分子ペプチドのような水溶性中分子の鼻から脳への送達に関する研究では、これらの指標を用いることなく、主に薬効・薬理試験に焦点が当てられていた。水溶性中分子の鼻から脳への分布を評価する技術の開発は、脳疾患に対する治療薬の創製に貢献する有望な糸口になる。本論文は、鼻から脳への水溶性中分子送達に関する分布を定量的に明らかにすることを目的に、新規経鼻投与方法の開発とその方法を用いた定量的な体内分布を検討したものである。

はじめに、げっ歯類に対する経鼻投与の条件や様式は、水溶性中分子の鼻から脳への移行に影響を及ぼす可能性があるとして仮説を立てた。著者は、粘液繊毛クリアランスが経鼻投与後の薬物吸収に影響を及ぼす点に着目し、その影響を抑えるために新規経鼻投与方法である食道逆挿管鼻腔内投与方法 (Reverse 法) を開発した。Reverse 法は、食道に挿入したカニューレをマイクロシリンジポンプに接続する方法である。水溶性中分子のモデル化合物として、血液-脳関門非透過性のイヌリンを用いた。吸入麻酔下で Reverse 法を用いて、仰向けにしたマウスの鼻腔内に放射性標識イヌリンを投与した。投与 60 分後における脳の放射活性から分布量を算出し、投与速度および薬液量が脳への移行性に及ぼす影響を評価した。薬液の投与速度を 5 から 500 $\mu\text{L}/\text{min}$ に増加させたところ、500 $\mu\text{L}/\text{min}$ におけるイヌリンの分布量 (%ID/g tissue) は、5 $\mu\text{L}/\text{min}$ に比べて、脳で 30%低下する傾向を示した。また、経鼻投与する薬液量を 3 μL から 25 μL に増加させたところ、脳へのイヌリンの分布量は 2 倍以上に増加した。これらの結果から、Reverse 法を用いて仰向けにしたマウスの嗅粘膜領域を満たす薬液量を投与すると、イヌリンの脳内分布量は向上することが明らかになった。以上、Reverse 法による経鼻投与時の速度と薬液量は、水溶性中分子の鼻から脳への移行に寄与する因子であることが示唆された。

次に、Reverse 法により投与したイヌリンの脳の経時的分布から %DTE と %DTP を算出したところ、それぞれ 1,478% と 93% であった。%DTE は 100% を超えると IV よりも効率的に脳内へ薬物を送達できることを示す。したがって、Reverse 法による脳への移行が、水溶性中分子を全身投与よりも約 15 倍効率的に脳内へ送達できることを定量的に示した。Reverse 法による脳内のイヌリン分布が 60 分でピークを示したことから、その時点における脳、ならびに Nose-to-Brain 経路に関わる嗅球、三叉神経および CSF 内のイヌリン分布を評価した。脳および嗅球内分布は、マイクロピペットを用いた経鼻投与方法 (MP 法) と比較して 2 倍以上の高い分布を示した。一方で、三叉神経および CSF におけるイヌリンの分布は、Reverse 法および MP 法による投与間で有意な差が認められなかった。したがって、Reverse 法は、嗅粘膜領域から薬物を吸収させることにより、水溶性中分子の鼻から脳への移行性が有意に向上することを明らかにした。

以上、Reverse 法を用いた分布評価方法は、水溶性中分子の鼻から脳への移行性に投与速度と投与量が影響すること、および鼻から脳への送達経路を介した水溶性中分子の分布を定量的に評価できることを明らかとした。これらの知見は、今後、脳に選択的かつ効果的に中分子ペプチドを送達する経鼻投与剤の開発に大きく貢献するものと考えられる。

よって本論文は、博士 (薬学) の学位を授与されるに値するものと認められる。

以 上

令和 4 年 1 月 20 日