

論文審査の結果の要旨

氏名：谷川 寛明

博士の専攻分野の名称：博士（薬学）

論文題名：NSAIDsを含有する脳標的経鼻投与製剤の開発に向けたイオン液体の適用に関する研究

審査委員：(主査) 教授 鈴木 豊 史

(副査) 教授 辻 泰 弘 教授 田 口 博 之

難治性の中枢神経系疾患の多くは、脳内で生じる炎症反応がその発症要因の一つであることが知られている。この炎症反応を抑制する治療候補薬として非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）が期待されているものの、NSAIDsは、従来の経口あるいは注射による経路では血液脳関門（BBB）の存在により血液中から脳への移行が厳密に制限される。近年、鼻から脳への直接経路（Nose-to-Brain 経路）を利用可能な経鼻投与が注目を集めている。Nose-to-Brain 経路を利用する脳標的経鼻投与製剤の設計では、鼻粘膜表面における薬物の滞留性を改善し、鼻粘膜における薬物透過性を促進させる必要がある。イオン液体（IL）は、アニオンとカチオンのイオン性相互作用を介して形成される液状有機塩の総称である。薬物を構成成分とするILを設計することで、経鼻投与製剤に鼻腔内滞留性や鼻粘膜透過性を付与することが可能となり、Nose-to-Brain 経路による薬物の効率的な脳送達を達成できると考えた。本論文は、NSAIDsの経鼻投与による脳への送達にILの有用性を明らかにしたものである。

NSAIDsと既報のカウンターイオンであるプロリンエチルエステル（ProOEt）を用いた新規ILを試み、その形成に関するスクリーニングならびに疑似鼻粘液に対する溶解挙動を評価した。5種類のNSAIDsとProOEtをそれぞれ混合したところ、メロキシカム（MLX）およびピロキシカム（PRX）ではそれぞれ結晶が析出した。これに対して、ケトプロフェン（KPF）、インドメタシン（IMC）およびエトドラク（ETD）では澄明な液状混合物が得られた。それらのモル比は、それぞれKPFで1:1、IMCで1:3およびETDで1:2であった。ETDとProOEtより得られた液状混合物中では、DSC測定、¹H-NMRおよびIRスペクトルより2成分間で新たにイオン結合が形成されたことから、ILの形成が示唆された。KPF、IMCおよびETDのIL溶液において、疑似鼻粘液添加直後に各薬物濃度の顕著な増加が示され、イオン化による溶解性の改善が認められた。一方、結晶状態のMLXおよびPRXでは、各薬物の溶解度に到達したままであった。3種類（KPF、IMCおよびETD）のNSAIDsとProOEtからなるILは経鼻投与した場合、鼻粘液層において局所的な高濃度層を形成し、鼻粘膜透過性を向上させる可能性が示唆された。

新規に見出したエトドラク（ETD）含有ILについて、経鼻投与後の脳移行性ならびに脳内炎症モデルマウスにおける抗炎症効果を評価した。ETD含有ILを用いることで投与液の増粘が認められMCCによる消化管への薬物の排泄を遅延させ、鼻内滞留性を改善できることが明らかとなった。さらに、脳内における薬物量はIL化によりETD溶液に比べ約7倍高い値を示した。これは、鼻腔粘膜層においてIL化によりETD溶液より高い薬物濃度を維持することで、鼻粘膜透過性が促進され、脳への薬物送達性が向上したと示唆された。

脳内炎症モデルマウスに対するETD含有ILの薬効発現については、モデルマウス脳内のPGE₂量は薬物を経鼻投与しない未治療群と比較して、ETD含有ILの経鼻投与群で約40%有意に減少した。これに対して、ETD溶液群では未治療群との間に有意な差が認められなかった。このことから、従来の経口あるいは注射による経路ではBBBにより薬物の脳移行性が著しく制限されるETDが、IL化による経鼻投与で脳移行性を著しく改善することで薬効発現が期待できる薬物量を送達できることが示唆された。

以上、3種類（KPF、IMCおよびETD）のNSAIDsとProOEtとは、それぞれの液状混合物中においてILを形成することが示唆された。さらに、これらILは疑似鼻粘液に対する溶解性が顕著に改善できることに加え、IL化したETDの経鼻投与は薬物の鼻腔内滞留性の改善に伴い、脳内炎症を抑制するために必要な薬物量を脳内へ送達できることを明らかにした。これらの知見は、Nose-to-Brain 経路を利用したNSAIDsの効率的な脳送達性を達成するためにILが有用であり、医薬品有効成分からなるILは脳標的経鼻投与製剤の開発のために価値のある製剤材料になり得ることが期待される。

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 6年 1月 11日