

論文審査の結果の要旨及び担当者

報告番号	博(薬)乙 第 33 号	氏 名	菊地 崇行
論文審査担当者	主査教員	中 島 憲一郎	
	副査教員	中 村 純 三	
	副査教員	塚 元 和 弘	
	副査教員	佐々木 均	
<p>・論文審査の要旨</p> <p>菊地崇行は、平成9年3月北海道大学大学院薬学研究科を修了後、三共株式会社に入社し、現在に至っている。申請者は同社において、製剤開発に従事し、点眼剤等に関する研究を行い、学位論文「緑内障治療薬 CS-088 の角膜透過性に及ぼす自己会合性および EDTA とホウ酸添加による相乗的吸収促進機構の解明」としてまとめ、博士(臨床薬学)の学位を申請した。薬学研究科教授会は、平成17年11月2日の教授会において論文内容の要旨、参考論文、研究歴、業績目録などを審査し、受理を決定するとともに上記審査委員会委員を選出した。審査委員会は、その内容を慎重かつ厳正に審議するとともに、同年11月29日に基礎学力を審査するために英語の試験を行った。また、同日開催された博士論文発表会において質疑応答を行うと共に、発表会の後、口答試問による最終審査を行った。審査委員会は下記の審査結果及び最終試験の結果を、平成18年2月1日の研究科教授会に報告した。</p> <p>(論文審査の結果)</p> <p>主論文は、緑内障治療薬 CS-088 の角膜透過性に及ぼす自己会合特性および EDTA とホウ酸添加による相乗的吸収促進機構の解明に関する研究結果をまとめたものである。すなわち、CS-088 は高濃度側で自己会合し、角膜透過が飽和するため、適切な処方設計および吸収促進剤の添加が必要となったため、著者は、EDTA とホウ酸を同時に添加することにより相乗的に角膜透過が促進されることを明らかとし、その機構を解明した。</p> <p>第1章では、表面張力測定、疎水性プローブの吸光度解析により、CS-088 の自己会合性を明らかとした。また、光散乱解析および ¹H-NMR 解析から、CS-088 は水溶液中で2量体または5量体を形成することや、会合体の安定化には疎水結合だけでなく、水素結合も関与していることを明らかとした。さらに、粒度分布測定より CS-088 の自己会合形式は2量体形成を介して5量体に到る相分離形式であることを明らかとした。ウサギ摘出角膜および人工膜を用いた透過実験では、自己会合による粒子径の増大により角膜透過性が低下すること、自己会合が薬理効果にも影響することを示した。</p>			

論文審査の結果の要旨及び担当者

報告番号	博(薬)乙 第 33 号	氏 名	菊地 崇行
<p>第 2 章では EDTA 及びホウ酸の相乗的吸収促進効果について検討し、in vitro 角膜透過実験において添加剤のスクリーニングを行い、EDTA およびホウ酸が CS-088 の角膜透過を相乗的に促進することを明らかとした。EDTA とホウ酸の効果は濃度依存的であったが、EDTA / ホウ酸は FD-4K の透過ならびに上皮膜抵抗に影響せず、細胞間隙経路には作用しないことを示した。上皮剥離により、透過速度が約 24 倍となったことから水溶性薬物である CS-088 の角膜透過においては、脂溶性の上皮透過が律速になると考えられたが、上皮剥離角膜においては EDTA / ホウ酸の効果を観察されなかった。これにより、EDTA / ホウ酸の作用部位は上皮であり、EDTA / ホウ酸は CS-088 の経細胞的な角膜透過を促進するもの推定した。次いで、in vivo 高眼圧ウサギモデルを用いて点眼投与時の眼圧低下効果を評価し、EDTA / ホウ酸添加により効果が相乗的に増強され、in vitro 透過実験結果と良く一致したことから、in vitro での評価の妥当性を確認した。</p>			
<p>第 3 章では、EDTA 及びホウ酸の相乗的吸収促進機構の解明を検討した。まず、薬物側および膜側への EDTA / ホウ酸の効果調べた結果、薬物側の分配係数および平均粒子径には影響しないことを示した。また、膜側の要因であるリポソームのゼータ電位は EDTA / ホウ酸によって殆ど変化しなかったのに対し、膜流動性は EDTA / ホウ酸の濃度依存的に高まることを明らかとした。すなわち、EDTA / ホウ酸による吸収促進作用は膜流動性の上昇に伴う、膜抵抗性の低下によることを示した。リポソーム膜内への CS-088 透過が EDTA / ホウ酸により促進されたことから、EDTA / ホウ酸が経細胞的な生体膜透過を促進していることを裏付けた。また、本吸収促進効果は他薬剤においても認められ、EDTA / ホウ酸が吸収促進剤として他薬剤にも適用できることを示した。</p>			
<p>以上、本論文は緑内障治療薬 CS-088 の角膜透過性に及ぼす自己会合特性および EDTA とホウ酸添加による相乗的吸収促進機構に関し、製剤学や基礎臨床の分野に重要なデータを提供した。審査委員会はこれらの知見が薬学の分野の発展に大きく寄与するものと評価した。</p>			
<p>薬学研究科教授会は審査委員会の報告に基づき審査した結果、本論文は薬学の進歩に貢献するものであることを認め、博士(薬学)の学位に値するものとして合格と判断した。</p>			