

学位論文の要旨

氏名

渡辺 壮

学位論文題目

電流と超音波を用いた経皮吸収促進に関する研究

本論文は、電流と超音波により角質層のバリアー機能を緩和し、薬物の経皮吸収性を促進させることを目的とした研究をまとめたものである。経皮吸収とは、皮膚から薬物などの物質を吸収させるドラッグデリバリーシステムの一手法であり、肝初回通過効果の回避による薬効の維持、長時間にわたる薬物の送達が可能なること、更に嚥下困難な患者や小児や老人などに対する投与の簡便化など様々なメリットを有する。皮膚を薬物が透過するメカニズムは、親水性薬物の場合、皮膚の角質細胞中のケラチン層及び付属器管を經由し、また疎水性薬物においては配列した脂質二重層中の脂質部分を經由した透過である。いずれのルートにせよ、角質層は結果として薬物などの物質に対するバリアーとして機能し、薬効を発現させる程度の透過量を得るのは容易ではなく、角質層が無い粘膜と比較しても薬物の吸収性は極めて低い。これまで化学的、物理的に様々な経皮吸収促進法が研究されており、その中でも物理的吸収促進法である電流と超音波に着目した。

第1章は、薬物の体内動態、ドラッグデリバリーシステム、皮膚の構造、経皮吸収について言及することにより研究背景及び本論文の目的を明確にした。

第2章は、電流と超音波を同時に適用できるデバイスを用い、医療分野で用いられている薬物に対するデバイスの有効性について述べた。デバイスの様々な適用パラメーターによって、医療分野で用いられている薬物の透過性が向上した。また、デバイス適用後の皮膚表面形態観察により、その透過促進メカニズムについて考察した。

第3章は、前章で用いた薬物と分子量が類似し、電氣的に性質の異なる2種の薬物を用いてヘアレスマウスの皮膚にデバイスを適用することで、デバイスの様々な薬物に対する汎用性の評価を行った。その結果、適用する電極を適宜変更することで、電氣的性質の異なる薬物の皮膚透過性が適用電極と薬物の荷電による反発作用によって促進されたことが示唆された。またここでも単独で適用するよりも同時に適用した方が電流による作用と超音波による作用が効果的に働き、相乗効果となって薬物の透過が更に促進されたことが示唆された。

第4章は、前章までの透過促進に関するメカニズムをより詳細に検証するために、デバイスを適用した直後に薬物の除去を行い、薬物の皮膚を介した透過挙動の評価を行った。また、薬物の代わりに色素を用いて、皮膚表面及び皮膚モデル膜内部における電流、超音波の適用条件の透過様式の観察も行った。その結果、デバイスを適用して薬物を除去した条件において、除去したにも関わらず、薬物は経時的に透過し続けたことから、薬物は皮膚内部に導入されていると示唆された。デバイスを用いて色素を皮膚モデル膜と皮膚に適用すると電流、超音波による皮膚表面、皮膚モデル膜内部における伝達様式の違いが示され、更に電流と超音波による相乗効果も示唆された。

第5章は、デバイスの適用拡大を目的とし、用いる薬物の剤形を軟膏、ゲルと変更させることで、デバイスの電流及び超音波の単独、同時適用における皮膚を介した薬物透過量の観点から比較を行った。その結果、剤形が軟膏、ゲルと変化するにつれて電流、超音波の皮膚への伝達様式に違いが現れ、皮膚表面への電流、超音波の作用が抑制される結果を得た。これによって、デバイスを適用する際の剤形設計については、電流及び超音波が皮膚表面へ伝達が可能な構造設計が必要なことが示唆された。

第6章は、本研究全体を総括した。

論文審査の要旨

報告番号	理工研 第310号	氏名	渡辺 壮
審査委員	主査	青柳 隆夫	
	副査	湯ノ口 万友	橋本 雅仁
<p>学位論文題目 電流と超音波を用いた経皮吸収促進に関する研究 (Studies on Enhancement of Transdermal Drug Penetration Using Iontophoresis and Sonophoresis)</p> <p>審査要旨</p> <p>本論文は、電流と超音波により角質層のバリア機能を緩和し、薬物の経皮吸収性を促進させることを目的とした研究をまとめたものであり、全文6章から構成されている。</p> <p>第1章は、薬物の体内動態、ドラッグデリバリーシステム、皮膚の構造、経皮吸収について言及することにより研究背景及び本論文の目的を明確にした。</p> <p>第2章は、電流と超音波を同時に適用できるデバイスを用い、医療分野で用いられている薬物に対するデバイスの有効性について述べた。デバイスの様々な適用パラメータによって、医療分野で用いられている薬物の透過性が向上した。また、デバイス適用後の皮膚表面形態観察により、その透過促進メカニズムについて考察した。</p> <p>第3章は、前章で用いた薬物と分子量が類似し、電気的に性質の異なる2種の薬物を用いてヘアレスマウスの皮膚にデバイスを適用することで、デバイスの様々な薬物に対する汎用性の評価を行った。その結果、適用する電極を適宜変更することで、電気的性質の異なる薬物の皮膚透過性が適用電極と薬物の荷電による反発作用によって促進されたことが示唆された。またここでも単独で適用するよりも同時に適用した方が電流による作用と超音波による作用が効果的に働き、相乗効果となって薬物の透過が更に促進されることがわかった。</p> <p>第4章は、前章までの透過促進に関するメカニズムをより詳細に検証するために、デバイスを適用した直後に薬物の除去を行い、薬物の皮膚を介した透過挙動の評価を行った。また、薬物の代わりに色素を用いて、皮膚表面及び皮膚モデル膜内部における電流、超音波の適用条件の透過様式の観察も行った。その結果、デバイスを適用して薬物を除去した条件において、除去したにも関わらず、薬物は経時的に透過し続けたことから、薬物は皮膚内部に導入されていると示唆された。デバイスを用いて色素を皮膚モデル膜と皮膚に適用すると電流、超音波による皮膚表面、皮膚モデル膜内部における伝達様式の違いが示され、更に電流と超音波による相乗効果も示唆された。</p> <p>第5章は、デバイスの適用拡大を目的とし、用いる薬物の剤形を軟膏、ゲルと変更させることで、デバイスの電流及び超音波の単独、同時適用における皮膚を介した薬物透過量の観点から比較を行った。その結果、剤形が軟膏、ゲルと変化するにつれて電流、超音波の皮膚への伝達様式に違いが現れ、皮膚表面への電流、超音波の作用が抑制される結果を得た。これによって、デバイスを適用する際の剤形設計については、電流及び超音波が皮膚表面へ伝達が可能な構造設計が必要なことが示唆された。</p> <p>第6章は、本研究全体を総括した。</p> <p>以上本論文は電場および超音波を用いた薬物の皮膚吸収の促進法に関する研究を行うことを目的に、電場および超音波の出力や極性などのパラメータを変化させたときの薬物吸収に対する促進の程度を詳細に追究し、さらに皮膚構造の電子顕微鏡の観察結果などを総合的に考察してその促進メカニズムを明らかにした。また、その実用性を検証しており実用的な経皮吸収型製剤研究に関して大きく寄与する。よって、審査委員会は博士（工学）の学位論文として合格と判定する。</p>			

最終試験結果の要旨

報告番号	理工研 第310号	氏名	渡辺 壮
審査委員	主査	青柳 隆夫	
	副査	湯ノ口 万友	橋本 雅仁

2009年2月13日17時00分より理工系総合研究棟2階のプレゼンテーションルームにおいて、学位論文発表会が開催された。24名の出席者があり、本研究の背景、実際の研究の経緯、実用性などについての詳細な発表と質疑応答が行われた。具体的には電場および超音波の出力や極性などのパラメータを変化させたときの薬物吸収に対する促進の評価、皮膚構造への影響などを総合的に考察してその促進メカニズムを明らかにした。また、動物の皮膚、人工モデル皮膚を用いて透過促進の様子を視覚化した。これらを通じて超音波と電場の同時適用に対する相乗効果を明確にした。その後、両副査を含め会場から研究全般にわたる質疑応答が行われた。おもな内容は以下の通りである。

【質問】剥離皮膚を用いており、生体の修復能がない材料を使用しているがその影響はあるのか。

【回答】皮膚へのダメージというよりも可逆的な構造変化であろうと考えている。実際に、剥離皮膚を用いて、イオントフォーシスのONからOFFによって透過性が回復する報告もある。

【質問】このような物理的な促進手段を前処理として適用して、薬物の透過を促進できるのか。

【回答】できると考えている。実際にイオントフォーシスの作用によって皮膚の水和が促進されており、これは親水性薬物の透過にとって有利である。

【質問】0.45mAの微弱な電流をあえて用いている理由は。

【回答】これよりもさらに大きい電流だと急激な皮膚透過が観察され、ダメージが大きすぎると考えた。実用化を考慮して、また超音波との併用効果をより明確にさせるために微弱な電流値を用いた。

【質問】皮膚のモデル膜を用いているが、材質は。また、クラックを通してモデル薬物が浸透したのでは。

【回答】ブタ由来のゼラチンを用いてモデル膜を作成した。クラックではなく、電流および超音波の効果で薬物分子の拡散が促進されている。電流および超音波の作用によって、薬物の拡散の程度や広がり異なっている。

【質問】透過の促進メカニズムに関して薬物分子と電極間の反発であるとあるという結論に至った理由は何か。

【回答】今回、カチオン性、アニオン性、非イオン性の薬物を選択し、電極の極性を変化させて、各薬物の透過挙動を追跡した。その結果、電極がプラスの時はカチオン性の薬物、電極がマイナスの時はアニオン性の薬物の透過が促進される結果であった。また、非イオン性の薬物に関しては電極の極性を変化させても差はなかった。これらの結果から、電極と薬物分子の反発が大きな要因と結論づけた。

【質問】非イオン性の薬物もコントロールと比較してある程度透過しているが。

【回答】超音波の効果と、電流による角質層の水和に影響であると考えている。電子顕微鏡観察によって角質の水和の増大は確認されている。また、超音波については、くぼみが観察されているのでそこを優先的に透過しているのかもしれないと考えている。

【質問】超音波と電場の併用について。

【回答】超音波によって薬物の拡散性を向上させ、電流によってより深部に浸透させているのでであろうと考えている。皮膚モデル膜での促進の様子から裏付けられると考えている。

以上のように各質問に対して的確な回答が得られ、審査委員会は申請者が博士課程の修了者としての学力ならびに見識を有するものと認め、博士(工学)の学位を与えるに足りる資格を有するものと判定した。