

30【P1】Ⅲ-144

NO 供与体の吸収促進特性と生理活性ペプチドの消化管吸収改善への適用

○山本 昌¹, Gihan Fetih^{1,2}, 岡田 直貴¹, 藤田 卓也¹, Fawzia Habib², Mohammed Attia²(¹京都薬大,²Assiut University)

【目的】従来から難吸収性薬物の消化管吸収を改善する一つの方法として、吸収促進剤の利用が試みられてきたが、こうした吸収促進剤は、粘膜傷害性を有するものも多く、臨床応用が制限されている。本研究では、こうした吸収促進剤のうち、消化管において促進効果を有し、なおかつ粘膜傷害性が少ないことが知られている NO 供与体に注目し、NO 供与体の吸収促進の特性を明らかにすると共に、生理活性ペプチドの消化管吸収性に及ぼす NO 供与体の影響について検討した。

【方法】消化管吸収実験は、Wistar 系雄性ラットを用いて *in situ* closed loop 法ならびに *in vitro* Ussing chamber 法により評価した。また、モデル薬物としては、5(6)-carboxyfluorescein (CF)、インスリンおよびウナギカルシトニンを用い、NO 供与体としては、SNAP, NOC5, NOC12 を用いた。

【結果・考察】CF の消化管吸収性は、SNAP, NOC5, NOC12 の併用により増大したが、従来の吸収促進剤(10-20 mM)よりもより低濃度(0.1-5 mM)で促進作用を有することが明らかとなった。また、一般に大腸における吸収促進剤の促進効果は、小腸よりも顕著にみられることが知られているが、NO 供与体の促進効果の部位差は、従来の促進剤に比べて大きな差異がなく、小腸においても明確な促進効果が観察された。また、インスリンおよびウナギカルシトニンをこれら NO 供与体と併用した場合、顕著な血糖降下作用や血漿中カルシウム低下作用が観察され、これら NO 供与体は、高分子の生理活性ペプチドの消化管吸収改善にも有用な吸収促進剤であることが明らかとなった。また、こうした NO 供与体の促進作用は、NO スカベンジャーである Carboxy-PTIO により抑制されることから、NO 供与体の促進作用には NO が関与している可能性が示唆された。