

骨粗鬆症治療薬 alendronate の消化管吸収性に及ぼす polyamidoamine dendrimer の影響ならびにその吸収促進機構の解明

○藤森 健夫¹, 堤 大輔¹, 松川 昇平¹, 鈴木 克彦¹, 羽岡 秀幸¹, 勝見 英正¹, 坂根 稔康¹, 山本 昌¹(¹京都薬大)

【背景・目的】現在、骨粗鬆症治療薬としてビスホスホネート製剤が汎用されているが、ビスホスホネートは経口投与後、消化管吸収がきわめて悪いことが知られている。一方、当研究室では中心から規則的に分岐した構造を持つ樹状高分子であり、医薬分野などにおいて新しい高機能材料として期待されている polyamidoamine dendrimer (PAMAM) が難吸収性薬物の小腸吸収改善に有用であることを明らかにしてきた。そこで本研究では、ビスホスホネートとして alendronate (ALN)、新規吸収促進剤として PAMAM を選択し、ALN の消化管吸収性に及ぼす PAMAM の影響ならびにその吸収促進機構について検討した。

【方法】小腸吸収実験: 16~18 時間絶食した Wistar 系雄性ラットを麻酔下開腹し、*in situ* closed loop 法により評価した。ALN の投与量は 10mg/kg を用いた。小腸粘膜障害性の評価: 吸収実験終了後の小腸管腔液を回収し、管腔液中の lactate dehydrogenase (LDH) 活性値を測定して粘膜障害性を評価した。透過実験: Caco-2 細胞を Transwell で 18-21 日間培養し、apical 側に ALN 混合液を添加した後、basal 側よりサンプリングし ALN を測定した。また透過実験と並行して TEER の測定も行った。

【結果・考察】小腸吸収実験において ALN の小腸吸収性は PAMAM の併用により有意に増大し、その吸収促進効果は濃度及び世代により左右されることが認められた。一方、小腸粘膜障害性の評価において ALN と PAMAM 併用投与群における LDH の値は control 群に比べ若干増大するもののほとんど変化しなかった。また、透過実験において TEER が減少していることから PAMAM の吸収促進機構には tight junction の開口が関与している可能性が示唆された。