

Polyamidoamine dendrimer による alendronate の消化管吸収促進機構の解明ならびに骨粗鬆症治療効果の改善

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

【背景・目的】当研究室では既に alendronate (ALN) をはじめとする難吸収性薬物の消化管吸収改善に polyamidoamine dendrimer (PAMAM) が有用であることを明らかにしてきた。しかし、難吸収性薬物の消化管吸収に対する PAMAM の吸収促進効果には不明な点が多い。そこで、本研究では PAMAM の吸収促進機構ならびに ALN と PAMAM を併用した際の ALN の薬理効果について検討した。

【方法】吸収実験: Wistar 系雄性ラットを用い loop 法により ALN の消化管吸収性を評価した。障害性の評価: 吸収実験終了後のラットの小腸管腔液を回収し管腔液中の LDH 活性値を測定して粘膜障害性を評価した。体内動態実験: ¹¹¹In で PAMAM を標識し、ラットループ内に投与した後、各臓器の放射量を測定した。透過実験: 定法により培養した Caco-2 細胞の apical 側に CF と PAMAM の混合液を添加後、経時的に basal 側の透過量ならびに膜抵抗値 (TEER) の測定を行った。治療効果の評価: 高 Ca 血症・骨粗鬆症モデルを作成した後、ALN と PAMAM を十二指腸内投与し、高 Ca 血症モデルでは Ca 濃度を経日的に測定し、骨粗鬆症モデルでは投与 4 週間後、骨断面を観察した。

【結果・考察】透過実験から PAMAM が TEER を可逆的に減少させ、ALN と PAMAM を併用しても LDH が変化しないことから PAMAM は安全性が高いことが示された。体内動態実験から PAMAM は循環血中にほとんど移行せず、小腸に滞留することが認められた。吸収実験から正電荷を有する PAMAM のみ吸収促進効果がみられたことから、PAMAM の吸収促進機構に正電荷が寄与していることが示唆された。高 Ca 血症・骨粗鬆症の治療効果を評価したところ、ALN と PAMAM を併用投与した際、ALN 単独よりも効果が増強されることが確認された。