

28PA-am059

トリプトファン併用投与によるバイオ薬物の消化管粘膜吸収促進作用の評価
○亀井 敬泰¹, 宮田 真里¹, 武田 真莉子¹ (¹神戸学院大薬)

当研究室では近年、細胞膜透過ペプチド (Cell-penetrating peptides: CPPs) を構成する塩基性および疎水性アミノ酸の併用投与により、ペプチド薬物インスリンの消化管吸収性を改善できることを明らかにした。特に疎水性アミノ酸であるトリプトファンが、強力な両親媒性 CPP である penetratin に匹敵する優れたインスリン吸収促進作用を発揮することを見出した。

そこで本研究では、トリプトファンの有用性を確立することを目的として、トリプトファンの有効性、安全性および応用性に関する各種検討を実施した。ラット回腸ループにインスリンおよび各種疎水性アミノ酸 (トリプトファン、イソロイシン、プロリンおよびフェニルアラニン) を同時投与した結果、トリプトファンを併用した場合にのみインスリンの吸収が顕著に増大することが明らかになった。一方、トリプトファン溶液を回腸ループ内に 30 分間前処理および洗浄後にインスリンを投与した場合には、トリプトファン同時投与後と比較して、吸収促進効率が減弱することが明らかになった。また、ラット回腸および Caco-2 細胞を用いた検討の結果より、トリプトファン適用後に粘膜上皮からの細胞内タンパク質の漏出や単層膜抵抗値および細胞生存性の低下等の細胞毒性を示唆する変化は認められなかった。さらにトリプトファンは、インスリンのみならず、グルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) および Exendin-4 などのペプチド薬物や、分子量 70,000 程度の高分子薬物の吸収性を飛躍的に改善できることが明らかになった。以上の検討結果より、トリプトファンは有効性および安全性が高く、かつ、様々なバイオ薬物に対して応用性の高い経口吸収促進剤となりうることが示唆された。