

## 学位論文審査結果の要旨

博士課程 ①・乙	第 2 号	氏 名	大崎 卓
審 査 委 員		主 査 氏 名	直井 信久
		副 査 氏 名	池田 正浩
		副 査 氏 名	船佐 悦男
<p>[論文題名]</p> <p>Albumin-binding of diclofenac and the effect of a site II inhibitor in the aqueous humor of cataract patients with the instillation of diclofenac(英文題名)</p> <p>Biopharmaceutics &amp; Drug Disposition, accepted</p> <p>ジクロフェナクを点眼した白内障患者房水中におけるジクロフェナクのアルブミンへの結合とサイトII阻害薬の影響(邦文題名)</p> <p>[要 旨]</p> <p>目的: 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)であるジクロフェナクは、鎮痛や抗炎症を目的として多くの患者に使用されている。</p> <p>一般に、吸収された酸性薬物は、循環血液中に移行した後、程度の差はあるもののアルブミンと結合している場合が多い。アルブミンの薬物結合サイトにはサイトIとIIが存在する。ジクロフェナクはそのアルブミンのサイトIIに強く結合する薬物である。そのため、ジクロフェナクの遊離形濃度が少なく、十分な効果が得られない場合がある。したがって、効果を高めたい場合は、ジクロフェナクのアルブミンサイトII結合を阻害することで結合を弱め遊離形濃度を上昇させることができることが知られている。</p> <p>点眼投与に視点を變えてみると、ジクロフェナクは白内障手術時の術中縮瞳防止や術後の炎症抑制および黄斑浮腫の発生防止を目的として点眼で汎用されている。ジクロフェナクのアルブミンへの結合能は強いため、もし、点眼されたジクロフェナクが眼房水中アルブミンに強く結合する患者が存在する場合、十分な効果を発揮できない。したがって、ジクロフェナクのアルブミンサイトIIへの結合を弱め、その遊離形濃度を増加させることによってジクロフェナクの効果を増強することができるものと考えられる。我々は、点眼されたジクロフェナクの患者個々の眼房水中アルブミンへの結合、およびジクロフェナクの眼房水中アルブミンへの結合に対する阻害薬の影響を調べるために基礎的検討を行った。</p>			

試料：術前にジクロフェナクを点眼した白内障患者に対して行われる白内障手術時に房水を採取した。房水採取量 150  $\mu$ L 以下の房水は、混合してプール房水とした。またリン酸バッファーにアルブミン末を加えてヒ房水アルブミン濃度と同じにしたものを模擬房水とした。

方法：点眼されたジクロフェナクの個々の患者の眼房水中アルブミンへの結合阻害実験では、一定量の眼房水からジクロフェナクを抽出し総濃度を UHPLC にて測定し、種々の実験におけるジクロフェナクおよびフルビプロフェンの遊離形濃度は限外濾過法を用い UHPLC にて測定して行った。このデータによりジクロフェナクおよびフルビプロフェンのアルブミンへの結合率を算定した。アルブミン濃度はコハスイングラ 400 プラスを用いて測定した。

結果：個々の患者の眼房水において、ジクロフェナクのアルブミンへの結合率が 80%以上の強い検体が存在することが分かった。ジクロフェナクの模擬眼房水中アルブミンサイト II への結合はイブプロフェンにより有意に阻害できたにもかかわらず、ジクロフェナクのプール眼房水中アルブミンサイト II への結合はイブプロフェンにより有意に阻害できないことが明らかとなった（試料としては、ジクロフェナクのアルブミンサイト II への結合率の高い個別のヒ房水を使うことが望ましいが、房水採取量が少量であるため測定試料として使うことができなかった）。この原因を究明するために、ジクロフェナクの模擬房水中アルブミンサイト II への結合率の違いにおけるジクロフェナクによる結合阻害の効果を調べた。その結果ジクロフェナクの模擬房水中アルブミンサイト II への結合率が低くなるにつれて阻害の程度が弱くなることがわかった。よってジクロフェナクのプール眼房水中アルブミンサイト II への結合がイブプロフェンにより有意に阻害できない原因は、ジクロフェナクの眼房水中アルブミンへの結合が弱いため生じた現象だと考えられた。そこで、我々はジクロフェナクと同じサイト II への結合能の強いフルビプロフェン（ジクロフェナクよりアルブミンへの結合能は著しく高い）をジクロフェナクのかわりに用いて、薬物とアルブミンとの強い結合を再現した。フルビプロフェンのプール眼房水中アルブミンサイト II への結合に対しイブプロフェンの阻害効果を試みたところ、有意な結合阻害（置換）を生じることが示唆された。

考察：臨床応用として、適切なアルブミン結合阻害薬をジクロフェナク点眼投与前に点眼することにより、ジクロフェナクのアルブミンへの結合が強い患者に関してはジクロフェナクの効果的な投与方法を確立できる可能性がある。