

氏名	牧野千里		
学位の種類	博 士 (生物工学)		
学位記番号	博 甲 第 7782 号		
学位授与年月日	平成 28年 3月 25日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
審査研究科	生命環境科学研究科		
学位論文題目	Development of Nateglinide Oral Controlled Release Formulation to Achieve Ideal Control of Blood Glucose Level for Type 2 Diabetes (2 型糖尿病患者の理想的な血糖値コントロールのためのナテグリニド経口放出制御剤の開発)		
主査	筑波大学教授	理学博士	中村 幸治
副査	筑波大学教授	工学博士	王 碧昭
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	内海 真生
副査	筑波大学准教授	博士 (理学)	山田 小須弥

中等症～重症 2 型糖尿病患者の食後血糖値 (PBG)、空腹時血糖値 (FBG) のコントロールは重要であるにもかかわらず、それを実現できる経口糖尿病薬製剤は存在しない。牧野氏は、速効型食後血糖降下剤ナテグリニドを経口放出制御剤 (徐放性製剤) 化することにより、PBG、FBG のコントロールが可能となるのではないかと考えた。一方で、インスリン分泌薬であるスルホニルウレア剤 (SU 剤) は正常ラット連続投与により、血糖降下作用が減弱することが報告されている。これは SU 剤の血漿中濃度が持続し、インスリンを分泌する β 細胞を刺激し続け、 β 細胞が疲弊、インスリンが分泌されなくなるためと考察されている。ナテグリニドもインスリン分泌薬である。ナテグリニドを経口徐放性製剤化することにより、SU 剤と同様、血糖値降下作用が減弱するのではないかという懸念があった。

本研究では、ナテグリニドを徐放性製剤化することにより正常ビーグル犬において PBG、FBG コントロールの可能性を検証することを目的とした。大きく分けて 3 つの研究を行なった。

第一に、経口徐放性形態として、腸溶性顆粒に着目した。溶出速度の異なる 3 種の腸溶性顆粒を調製し、正常ビーグル犬に単回投与したところ、溶出速度が早い腸溶性顆粒では PBG、FBG 両方を低下し、遅くなると FBG のみを低下することが観察された。ナテグリニド即放性製剤では PBG のみ低下させる。更に FBG のみを効率的に低下させる腸溶性顆粒とナテグリニド即放性錠剤を同時投与し、ナテグリニド血漿中濃度を 12 時間程度まで持続させ、PBG および FBG 両方を低下させることを確認した。

第二に、ナテグリニド徐放性製剤の剤形探索を行った。腸溶性顆粒含有錠剤と侵食性マトリクス含有有核錠、2 種を検討した。いずれの剤形も PBG、FBG を低下させることが期待される剤形であった。製造性の

観点から、開発候補剤形として侵食性マトリクス含有有核錠を選定した。

第三に、選定したナテグリニド徐放性製剤を用いて、8日間連続投与試験を計画した。第一の研究ではナテグリニド血漿中濃度持続時間は12時間程度であったが、1日2回、8日間連続投与により、192時間持続することが可能となる。試験の結果、8日後においてもPBG、FBG両方が低下することを確認した。

以上の研究成果により、速効型食後血糖降下剤ナテグリニドを経口徐放性製剤とすることにより、正常ビーグル犬において、PBG、FBG両方を低下させることが可能であることを証明した。ナテグリニド徐放性製剤は、中等症～重症2型糖尿病患者のPBG、FBGコントロールが可能な経口糖尿病薬になることが期待される。

審 査 の 要 旨

本学位論文において、牧野千里氏は、インスリン分泌型速効食後血糖降下剤ナテグリニド経口徐放性製剤が、PBG、FBG両方を低下させることを、正常ビーグル犬を用いて証明した。これは、これまでの経口糖尿病薬研究結果とは一線を画し、他のインスリン分泌薬に対するナテグリニドの優位性を発見したものであり、更には中等症～重症2型糖尿病患者用糖尿病薬開発の可能性を示した。ナテグリニドの生体への作用時間を製剤化技術によりコントロールし、生体反応（インスリン分泌、血糖値推移）を評価したという点で価値が高い研究を行なったといえる。

平成28年1月27日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもとに論文の審査及び最終試験を行い、本論文について著者に説明を求め、関連事項について質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって合格と判定された。

よって、著者は博士（生物工学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものとして認める。