

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

トリカブリン経口投与による体内動態把握と検出法の検討

研究分担者 瀬川波子 福岡大学医学部 生化学 准教授

研究協力者 山口知是 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学 特任研究員

研究要旨

中性脂肪蓄積心筋血管症の治療薬として開発を進めているトリカブリンは、経口投与を行うと、胃でカブリン酸に分解され、小腸で吸収され、門脈を経て肝臓で代謝されるため、全身に到達しにくいと考えられているが、その体内での動態は完全には解明されていない。経口投与されたトリカブリンの体内動態を明らかにするため、マウスにトリカブリンを経口投与し、小腸灌流法を行い、リンパ管から灌流液を採取し、得られた灌流液に対して液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS）による解析を行った。

A. 研究目的

我々は、細胞実験および遺伝子改変動物（ATGL 欠損マウス）を用い、中鎖脂肪酸であるカブリン酸による中性脂肪蓄積に対する有効性を示してきた。また、少数例の中性脂肪蓄積心筋血管症（TGCV）症例に対して、市販の中鎖脂肪酸（中鎖脂肪酸含有トリグリセリド）による食事療法を行い、有効性を認めている。

従来、経口投与された中鎖脂肪酸含有トリグリセリドは胃で加水分解を受け、中鎖脂肪酸は門脈を経て肝臓で酸化を受けるため、経口投与された中鎖脂肪酸が体循環に入ることはないと考えられてきた。しかし、上記のごとく、経口投与された中鎖脂肪酸含有トリグリセリドが動物およびヒトで心臓・骨格筋などの臓器に効果を示していることから、経口投与された中鎖脂肪酸が体循環に入る経路

が存在する可能性が示唆された。

本研究の目的は、マウス小腸灌流法により得られた灌流液中の脂肪酸組成を明らかにすることで、中鎖脂肪酸の体循環に入る経路について明らかにすることである。

B. 研究方法

トリカブリンを強制投与した野生型マウスを麻酔下で開腹し、マウス小腸灌流法の如く各血管を結紮、灌流を行うと共に、リンパ管へ注射針を装着したチューブを挿入し、自然落下により灌流液を採取した。

採取した灌流液を超速心法を用いて各リポ蛋白分画へ分離（CM、VLDL、LDL、HDL、LPDS）し測定試料とした。測定試料は液体クロマトグラフィー質量分析法（LC/MS）を用いて、各リポ蛋白分画にお

けるトリグリセリドの分析を行った。

(倫理面の配慮)

大阪大学の審査委員会の承認を受け、規定に従い研究を実施した。

C. 研究結果

血清、腸管リンパ管からの灌流液より超遠心法を用いて分離したカイロミクロンイロミクロン (CM) 分画および超低密度リポ蛋白 (VLDL) 分画にカプリン酸を含有するトリグリセリド (カプリン酸と長鎖脂肪酸を含有するキメラトリグリセリド) を検出することができた。

D. 考察

本研究より、経口投与されたトリカプリンの一部は、長鎖脂肪酸とのキメラトリグリセリドの形で小腸リンパ系に入ることが確認できた。小腸リンパ系に認められたキメラトリグリセリドは、肝臓での酸化を受けることなく、体循環に入ると考えられるので、経口投与されたトリカプリンが体循環に入り、全身的な効果を示す可能性が示唆された。また、胃での加水分解を免れるようデザインされた腸溶カプセルなどの投与方法の工夫により、小腸からの吸収効率を増加させることで、bioavailability の高い製剤の開発が可能である可能性も示された。

E. 結論

経口投与されたトリカプリンの一部が、カプリン酸を含有するトリグリセリド (カプリン酸と長鎖脂肪酸のキメラトリグリセリド) の形で小腸リンパ系に入る

ことが示された。

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamaguchi S, Zhang B, Tomonaga T, Seino U, Kanagawa A, Nagasaka H, Suzuki A, Miida T, Yamada S, Sasaguri Y, Doi T, Saku K, Okazaki M, Tochino Y, Hirano K. Selective evaluation of high density lipoprotein from mouse small intestines by an in situ perfusion technique.

J Lipid Res. 55:(5) 905-918, 2014
First Published on February 25, 2014,
doi:10.1194/jlr.M047761

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし