

分担研究報告書

ドラッグデリバリーシステムと腸粘膜内アミノアセチル酸濃度の研究

研究分担者 鳥巢 剛弘 九州大学病態機能内科 併任講師

研究要旨 油症は PCB やダイオキシン類の経口摂取による混合中毒で、消化器症状として下痢や過敏性腸炎症状が報告されてきた。ダイオキシン類の生体への毒性には活性酸素が中心的な役割を果たすと考えられている。5-アミノサリチル酸は活性酸素の産生抑制や活性酸素による細胞傷害の抑制に働くことが知られている。今回、ドラッグデリバリーシステムの相違による盲腸と直腸粘膜内での 5-アミノサリチル酸ならびに代謝産物のアセチル 5-アミノサリチル酸の濃度を明らかにした。

A 研究目的

ダイオキシン類による中毒である油症の早期より下痢が男性では 19.1% 女性で 17.0% 見られ、その後の経過においても 1988 年には 42.0%、2001-2003 年でも 31.5% に下痢症状が報告されている。ほかにも腹痛、嘔気や食欲不振などの多くの消化器症状が報告されてきた。一般住民と比較しても油症患者は明らかに下痢や過敏性腸症候群様の症状が多いことが明らかになってきている(1)。

ダイオキシン類の毒性は消化管を含む様々な臓器に広く存在する芳香族炭化水素受容体(Ah 受容体)を介すると考えられている。ダイオキシン類は生体内に取り込まれたのち Ah 受容体に結合し、Ah 受容体が細胞質から核内へ移行することにより様々な転写産物が作られる。その際に酸化ストレ

スが生じることで、たんぱく質や DNA に障害を与え細胞傷害が生じると考えられている。ダイオキシン類による消化器症状のメカニズムは不明であるが活性酸素の寄与が仮説として挙げられる。

5 アミノサリチル酸は活性酸素産生の抑制や活性酸素による細胞傷害の抑制効果が知られている薬剤である。5 アミノアセチル酸は腸管局所で作用し、腸粘膜内に吸収後は速やかに消化管粘膜内でアセチル化され、また血中に移行した際も肝臓で速やかにアセチル化され尿中に排泄される。そのため病変局所におけるアミノアセチル酸濃度は薬効に重要な役割を占める。

潰瘍性大腸炎は原因不明の慢性腸炎を生じる疾患で下痢を主症状とするが、活性酸素が病因の中心的役割を果

たすことが知られている。潰瘍性大腸炎は直腸炎型や全大腸炎型など病変範囲が異なる。そのため病型によりドラッグデリバリーシステムを考慮することでより有用な治療ができると考えられる。また5アミノノアセチル酸製薬は炎症性腸疾患に対し臨床応用されており、5アミノサリチル酸の濃度は腸炎の治療の有効性に相関することが報告されている(2)。現在、時間依存的薬剤とPH依存的に薬剤が放出される内服薬が存在する。時間依的に小腸から大腸にわたり徐放的に作用する薬剤は盲腸で、小腸と大腸でPHが異なることを利用し、PH依的に薬剤が放出される内服薬はより直腸で粘膜内濃度が高くなると考えられている。

そこで本研究では5アミノノアセチル酸薬内服中の潰瘍性大腸炎の患者において大腸粘膜内の薬剤濃度を測定することで異なるドラッグデリバリーシステムが薬剤分布に影響があるか検証をした。

B．研究方法

九州大学病院の通院中の潰瘍性大腸炎患者20名を対象とした。材料として大腸内視鏡施行時に生検により大腸粘膜組織を直腸と盲腸から採取した。50%acetonitrileを加えたのち内部標準液を加え破碎し遠心により抽出

液を分離した。抽出液をLC-MS/MSにより5アミノアセチル酸と代謝産物であるアセチル5アミノアセチル酸を測定した。

C．研究結果

5アミノサリチル酸ならびにアセチル5アミノサリチル酸に関して20症例(40検体)測定を行った。盲腸における粘膜内の5アミノサリチル酸濃度は最大4429.8ug/mL 最小89.8ug/mLで中央値126.9ug/mL、より病変が多い直腸においては最大7177.6ug/mL 最小78.6ug/mLで中央値132.2ug/mLと直腸において濃度が高かった。しかし同一患者における盲腸と直腸の5アミノサリチル酸の粘膜内濃度は相関がなかった(図1)。この結果はアセチル5アミノサリチル酸でも同様であった。内服量と盲腸および直腸の5アミノサリチル酸の粘膜内濃度も内服量が多くなるにつれ濃度が高くなる傾向があったものの影響はさほど大きくなかった(図2)。PH依存による徐放薬と時間依存性の徐放薬で大腸粘膜内の5アミノサリチル酸濃度は差がなかった。しかし時間依存製薬は個人による差が大きい傾向がみられた(図3)。アセチル5アミノサリチル酸も同様の傾向であった。

D．考察

ダイオキシン類での消化器症状については頻度が明らかになっているものの、いまだメカニズムは明らかではない。しかしダイオキシン類による毒性に活性酸素ストレスが大きな影響を与えていることから、消化器症状に対して活性酸素の抑制や活性酸素による細胞傷害を抑制する5アミノアセチル酸が有用な可能性が考えられる。本研究で同じ個人において盲腸と直腸の大腸粘膜内5アミノアセチル酸濃度が相関しないことは興味深い結果であった。薬剤の分布が個人により違うことを意味し、腸炎の分布に合わせてより適切な薬剤を選択することで治療効果が高まる可能性があることを意味する。本研究は時間依存的な薬はより盲腸で、PH依存薬はより直腸で粘膜内5アミノアセチル酸濃度が高いことを仮説としたものの、時間依存製剤とPH依存製剤で特徴的な薬剤分布を示さなかったことから単純に直腸炎に対しPH分布、全大腸炎型に時間依存薬が良いとは意味しなかった。むしろ個人の状態が大きく寄与する。特に時間依存性徐放薬はばらつきが大きく、下痢や食事などの薬剤の通過速度が粘膜内濃度に影響していると推察され、今後腸管蠕動などの評価も含めて解析をすることで詳細が明らかになると考えられる。また本研究では大腸粘膜での活性酸

素の評価ができていないため大腸粘膜内の5アミノアセチル酸濃度と活性酸素除去の生体での評価はできていない。しかし大腸粘膜に5アミノアセチル酸を添加することで活性酸素産生の抑制効果が報告され、In vitro 試験での活性酸素産生抑制効果は1umol/L以上で効果が生じ、活性酸素による細胞傷害抑制には10umol/L以上の濃度が必要とされている(3)。本研究では通常臨床の薬剤内服で生体においても十分な5アミノアセチル酸濃度が分布できていることが示された。今後、大腸粘膜における活性酸素や腸炎の治療効果を含めて評価をすることでより5アミノアセチル酸による活性酸素除去の臨床的意義が明らかになると考えられる。

E. 結論

ダイオキシン類の毒性に中心的役割を果たす活性酸素の腸管における軽減に5アミノサリチル酸が寄与しえるが、粘膜内5アミノサリチル酸濃度は薬剤特性よりも個人差が大きいことが推測された。

参考文献

Akahane M, Matsumoto S, Kanagawa Y, Mitoma C, Uchi H, Yoshimura T, Furue M, Imamura T. Long-Term Health Effects of PCBs and Related

Compounds: A Comparative Analysis of Patients Suffering from Yusho and the General Population. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2018 Feb;74(2):203-217.

Frieri G1, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, Caprilli R. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2000 Sep;47(3):410-4.

Simmonds NJ, Millar AD, Rampton DS. Antioxidant effects of aminosalicylates and potential new drugs for inflammatory bowel disease: assessment in cell-free systems and inflamed human colorectal biopsies. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13: 363-72.