

平成14年度学長所管研究奨励金交付に伴う研究

研究課題 食品成分中のポリアミンによる腸管吸収の修飾

細胞生理化学講座 杉田 義昭 (Yoshiaki Sugita)

[緒言]

多くの脊椎動物では、腸の成熟は出生後、初期の週で起こることが知られている。この成熟は生物にとって新しい環境、特に新しい食物成分やアレルゲンに対する適応のための本質的（必須）なものである。乳児ラットに対するポリアミン経口投与は、幼児ラットと比較して腸粘膜における構造的、生化学的変化（種々の消化酵素活性の変化など）を引き起こすことが示され、ポリアミンが消化管の正常な発育において重要であることが示唆されている¹⁻³⁾。また、ポリアミンは豚の成熟を促し、豚酵素（トリプシン、キモトリプシンおよび α -アミラーゼ）の酵素活性を向上させることが知られており⁴⁾、ヒトにおいては、ポリアミンが食物アレルギーの予防に何らかの役割を果たしているのではないかと考えられている⁵⁾。

一方、ポリアミンは、授乳期での腸の成熟を促すのに加え、成熟期においても薬物やストレスによって引き起こされる消化管粘膜傷害の予防および修復に関わっていることが示唆されている⁶⁻⁸⁾。よって腸管腔内ポリアミンが、薬物やストレスでの粘膜傷害による消化不良および吸収異常（トランスポーター機能阻害による吸収不良、腸のバリア機能傷害での過剰吸収）を修復する可能性は高い。

ポリアミン（スペルミジン、スペルミン）は、真核細胞において細胞の増殖や分化過程に関わる増殖因子として作用する生体内物質あり、多くの生物材料食品に多量に存在している。したがって食物由来のポリアミンが消化管での消化・吸収を修飾している可能性は高いと考えられる。スペルミン、スペルミジンおよびスペルミジンの前駆体であるブトレシンは、メチレン鎖3個あるいは4個を単位とする極めて単純な構造をしており、細胞内の生理的条件下では、すべての窒素がイオン化したカチオン性物質である（図1）。

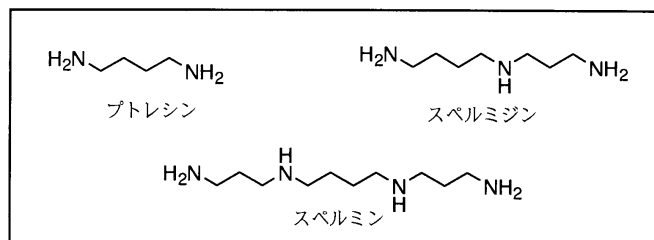


図1 ブトレシンおよびポリアミンの構造

消化管粘膜を介する物質透過は、上皮細胞層の構造および機能により制御されており、水溶性や高分子薬物にとっては、この上皮細胞層を介する透過が吸収の律速段階となっている。とくに腸管腔表面に面する吸収上皮細胞の刷子縁膜および上皮細胞間の接着部〔tight junction (TJ)〕が最大の透過障壁となっている。近年、カチオン性多糖類であるキトサンの誘導体が、水溶性物質の吸収性を著しく促進すると報告されている⁹⁾。さらに、カチオン性ポリマーのポリ-L-アルギニンが水溶性高分子物質の粘膜吸収を増加させるという報告もある¹⁰⁾。このように、カチオン性物質が薬物の吸収を促進する可能性は十分考えられる。

本研究は、食品成分の一つとして広範囲にかつ多量に存在するポリアミンに着目し、食品成分が薬物、アレルギー抗原等の消化管粘膜の吸収に影響を与える可能性を探る研究の一環として、ポリアミンによる水溶性高分子物質の腸上皮細胞に対する透過の影響を詳細に検討することを目的とする。

[方法・結果]

ポリアミン共存下による水溶性高分子物質の腸管吸収実験

In situ closed loop 法を用いて、ラット小腸におけるポリアミン共存下での水溶性高分子物質の膜透過実験を検討した。水溶性膜非透過性分子として fluorescein isothiocyanate dextran (分子量 4.4 kDa, FD-4) を用いた。loop 法は、ラット空腸部に 10 cm のループを作成した。ループ内に薬物を投与後、血液サンプルを頸静脈より経時的に採血し、遠心分離後、血漿サンプル中の FD-4 の蛍光強度を蛍光分光光度計により測定した。また上記実験と並立して、*in vivo* の実験系での腸管吸収実験を検討した。その結果、loop 法での FD-4 とスペルミンの同時投与は、FD-4 単独 (コントロール) に比べて顕著な FD-4 の血中濃度の上昇がみられた。ポリアミンとしてスペルミジンおよびその前駆体であるプトレシンについて同様な吸収実験を検討したところ、スペルミジンにはスペルミンと同様、FD-4 の血中濃度の上昇がみられたが、プトレシンでは吸収促進効果がみられなかった。スペルミンと FD-4 の経口投与による *in vivo* 実験系での腸管吸収実験では、コントロール (スペルミン溶液のかわりに生理食塩液を経口投与) に比べて有意差はないものの若干の FD-4 の血中濃度の上昇がみられた。

[考察]

本研究の結果、作用発現機構は明らかではないが、ポリアミンが水溶性高分子薬物の腸管吸収に対して影響を与えることが確認された。

一般的に成人は、一日の典型的な食事からポリアミンを数百 μmol 摂取しているとされている。ポリアミンを多量に含有する食事直後に、小腸上部の腸管内ポリアミン濃度が、局所的に mM レベルに達することもありうるであろう。本実験は、食品由来のスペルミンが腸管での吸収に対して影響を与える可能性を示唆するものであり、ポリアミンの過剰摂取が腸管のバリア機能を変化させ、健康状態に影響を与える可能性も十分に考えられるであろう。ポリアミンによる腸管での消化・吸収に対する

影響は、不明な点が多い。今後、同手法による低濃度でのポリアミンの効果および他の水溶性薬物に対する腸管吸収への影響を検討するとともに、*in vitro* の実験系での評価として、ラット摘出小腸上皮および細胞を用いての膜透過実験を行い、さらなるポリアミンの腸管吸収に対する影響を検討する予定である。

[謝辞]

本研究は、平成 14 年度学長所管研究奨励金を用いおこなわれました。ここに感謝いたします。

[参考文献]

- 1) E. Harada, Y. Hashimoto and B. Syuto, *Comp. Biochem. Physiol.*, 109A, 667-673 (1994).
- 2) J.C.A. ter Steege, W. A. Buurman and P.-P. Forget, *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 25, 332-340 (1997).
- 3) K. Shimizu, S. Mushiake, N. Yoshimura, T. Harada and S. Okada, *Cell. Biol. Int.*, 17, 543-546 (1993).
- 4) N. Romain, M. S. Gesell, O. Leroy, P. Forget, G. Dandrifosse and G.D. Luk, *Comp. Biochem. Physiol. A*, 120, 379-384 (1998).
- 5) G. Dandrifosse, O. Peulen, N. El Khefif, P. Deloyer, A.C. Dandrifosse and C. Grandfils, *Proc. Nutr. Soc.*, 59, 81-86 (2000).
- 6) J.-Y. Wang and L.R. Johnson, *Am. J. Physiol.*, 259, G584-G592 (1990).
- 7) C. Kummuerlen, N. Seiler, M. Galluser, F. Gosse, B. Knodgen, M. Hasselmann and F. Raul, *Digestion*, 55, 168-174 (1994).
- 8) J.-Y. Wang and L.R. Johnson, *Gastroenterology*, 102, 1109-1117 (1992).
- 9) N.G.M. Schipper, K.M. Varum and P. Artursson, *Pharm. Res.*, 13, 1686-1692 (1996).
- 10) M. Miyamoto, H. Natsume, S. Iwata, K. Ohtake, M. Yamaguchi, D. Kobayashi, K. Sugibayashi, M. Yamashina and Y. Morimoto, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 52, 21-30 (2001).