グルタミン酸の消化管粘膜保護薬としての可能性

天ヶ瀬紀久子,^{*,a} 中村英志,^b 加藤伸一,^a 竹内孝治^{a,c}

Glutamate as a Potential Protective Drug in the Gastrointestinal Mucosa

Kikuko Amagase,^{*,a} Eiji Nakamura,^b Shinichi Kato,^a and Koji Takeuchi^{a,c}^aDepartment of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Division of Pathological Sciences, Kyoto Pharmaceutical University; 5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan:^bFrontier Research Labs., Institute for Innovation, Ajinomoto Co., Inc.; 1-1 Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-8681, Japan: and ^cGeneral Incorporated Association, Kyoto Research Center for

Gastrointestinal Diseases; 671 Marukizaimoku-cho, Oikesagaru, Nakagyo-ku, Kyoto 604-8017, Japan.

(Received October 27, 2014)

Monosodium glutamate (MSG) is known to provide the umami taste in the food. We have recently reported that glutamate has the potential to protect the small intestine against non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)-induced lesions in rats. In this paper, we examined this protective effect using sodium loxoprofen, one of the NSAIDs frequently used in Asian countries, to determine whether MSG accelerates the healing of loxoprofen-induced small intestinal lesions in rats. Loxoprofen at 60 mg/kg caused hemorrhagic lesions in the small intestine, mainly in the jejunum and ileum. These lesions spontaneously healed within 7 days, but this healing process was delayed by repeated administration of loxoprofen at low doses (10, 30 mg/kg) for 5 d after lesion induction. The healing-impairment action of loxoprofen was accompanied by the down-regulation of vascular endothelium-derived growth factor (VEGF) expression and an angiogenic response. The impaired healing caused by loxoprofen was significantly restored by co-treatment with a diet containing 5% MSG for 5 d, accompanied by the enhancement of VEGF expression and angiogenesis. We suggest that daily intake of MSG not only protects the small intestine against NSAIDs-induced damage but also exerts healing-promoting effects on these lesions.

Key words—monosodium glutamate; loxoprofen; small intestinal lesion; healing-promoting action

はじめに

グルタミン酸ナトリウム (monosodium glutamate; MSG) がアンモニア誘起細胞死に対して胃上皮細胞を保護すること (*in vitro*) やヘリコバクターピロリ関連胃炎に対して保護作用を示すこと (*in vivo*) が報告されている。^{1,2)} また、畝山らは、胃粘膜上皮に代謝型グルタミン酸受容体が発現していることを示しており、³⁾ 管腔内のグルタミン酸はセロトニンや一酸化窒素といった化学伝達物質を介して迷走神経終末に伝えられることも報告している。⁴⁾ 一方、秋葉ら^{5,6)} は、十二指腸粘膜の酸に対す

る MSG の保護作用が種々のグルタミン酸受容体を介したものであると報告している。さらにわれわれは、これまでに、1% MSG がラットにおけるロキソプロフェンナトリウム (ロキソプロフェン) 誘起小腸損傷の発生を有意に抑制することを報告している。^{7,8)} 非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) 誘起小腸損傷の成因としては、NSAID 投与によるシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase; COX) 阻害によるプロスタグランジン (prostaglandin; PG) 低下、小腸運動の亢進、粘液分泌の低下、並びに腸内細菌の粘膜内への浸潤、^{9,10)} 好中球浸潤や誘導型一酸化窒素 (NO) 合成酵素 (iNOS) の発現増大などが挙げられている。¹¹⁾ MSG 添加食の摂取は、Muc2 mRNA の発現増大を介した粘液分泌の促進により腸内細菌の粘膜内浸潤を防止し、結果的に iNOS の誘導を抑制することによりロキソプロフェン誘起小腸損傷の発生を予防するものと思われる。そこで本稿では、ロキソ

^a京都薬科大学病態薬科学系薬物治療学分野 (〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5), ^b味の素株式会社イノベーション研究所 (〒210-8681 川崎市川崎区鈴木町 1-1), ^c京都消化器疾患リサーチセンター (〒604-8017 京都市中京区堺町通御池下る丸木材木町 671)

*e-mail: amagase@mb.kyoto-phu.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 134 年会シンポジウム S10 で発表した内容を中心に記述したものである。

プロフェン誘起小腸損傷の治癒に対する低用量ロキソプロフェン投与による遅延作用、及びMSG添加食の治癒促進作用について概説する。

1. NSAID 誘起小腸損傷の治癒

胃潰瘍の治癒過程におけるCOXとPGE₂の役割については、ラットやマウスを用いた研究が多くなされている。それらの報告では、COX-2由来の内因性PGE₂が胃潰瘍の治癒に関与しており、PGE₂受容体(EP)のうち、EP4受容体を介して細胞内cAMP濃度を上昇させ、血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)の発現を促進し、血管新生を刺激することにより治癒を促進していることが明らかとなっている。^{12,13)}同様な結果は、インドメタシンによって惹起される小腸損傷の治癒過程においても認められている。インドメタシン(10 mg/kg)はラットの小腸粘膜に重篤な損傷を誘起するが、その治癒速度は速く、損傷面積は7日以内に約1/5にまで治癒縮小する。COX-2発現の増大と平行して、胃粘膜PGE₂含量はインドメタシン投与2-3日後に約4-5倍の上昇が認められ、その後徐々に正常レベルにまで回復する。¹⁴⁾インドメタシン誘起小腸損傷の治癒においてはCOX-1とCOX-2の両者が関与しており、治癒過程の前半相ではCOX-2が、後半相ではCOX-1が寄与するようになり、治癒の段階において寄与するCOXアイソザイムが異なることも報告されている。¹⁵⁾また、ロキソプロフェン(60 mg/kg)投与は、インドメタシンと同様に空・回腸部を中心に重篤な出血性損傷を発生させ、インドメタシンと同様にその損傷は経日的に治癒が進行し、7日目における損傷面積は、ロキソプロフェン投与24時間後の20%に縮小した。¹⁶⁾組織学的な観察においても、ロキソプロフェン(60 mg/kg)投与24時間後における損傷は非常に深く、上皮は完全に剥離しており、粘膜下層には重篤な浮腫がみられた。損傷部分は経日的に縮小し、7日目には大部分が再生上皮で覆われていた。

2. 小腸損傷の治癒に対するMSG添加食摂取の影響

NSAIDsは小腸に損傷を発生させるだけでなく、その慢性的な使用により既に発生した損傷の治癒を遅延させる。われわれは、以前、インドメタシン10 mg/kg誘起小腸損傷の治癒が、非選択的COX阻害薬(インドメタシン2 mg/kg)の投与や選択的

COX-2阻害薬の連続投与により遅延することを報告している。¹⁴⁾この低用量インドメタシン(2 mg/kg)による治癒遅延効果は、PGE₂の併用投与によって拮抗され、EP4作用薬の経口投与が低用量インドメタシンによる治癒遅延を抑制した。このことは、小腸損傷の治癒過程においてPGE₂/EP4受容体が重要であることを示唆している。¹⁷⁾これらの結果に基づいて、ラットにロキソプロフェン(60 mg/kg)投与24時間後より1日1回、5日間継続して低用量ロキソプロフェン(10, 20, 及び30 mg/kg)を投与した群では、溶媒投与群と比較して用量依存的な損傷治癒の遅延が認められた。特にロキソプロフェン30 mg/kg投与群では、小腸損傷の治癒の進行が著明に遅延していた。ロキソプロフェン(60 mg/kg)投与24時間後の損傷に対する治癒率において、自然治癒群(溶媒投与群)では5日目に約80%の治癒率を示し小腸損傷の大部分が回復していたのに対して、低用量ロキソプロフェン(30 mg/kg)投与群では40%以下と顕著な治癒遅延効果が確認された。興味深いことに、ロキソプロフェン(60 mg/kg)投与24時間後より低用量ロキソプロフェン(30 mg/kg)投与下に、1%MSGあるいは5%MSG添加食を摂取させた群において、6日目では標準食摂取群の損傷に対して治癒効果を示し、5%MSG添加食を摂取させた群は標準食を摂取させた群に比較して有意な治癒遅延抑制効果を示していた。

3. MSGによる小腸損傷治癒促進作用の機序

損傷組織における治癒過程では傷害部位での肉芽組織の形成、血管新生、組織の再構築及び再上皮化など、様々な段階が関与している。¹⁸⁾特に、血管新生は潰瘍底部の肉芽組織形成のために必要な酸素や栄養素を供給するため、傷害の治癒過程において必要不可欠である。^{19,20)}特にVEGFは血管新生を強く刺激することが知られており、実際にインドメタシン誘起小腸損傷の治癒過程において、VEGF産生

天ヶ瀬紀久子

京都薬科大学病態薬科学系薬物治療学分野・講師、博士(薬学)。京都薬科大学大学院博士前期課程修了。京都薬科大学応用薬理学教室助手、同大学薬物治療学教室助手、助教。2013年10月より現職。研究テーマ：薬剤起因性消化管傷害の病態解明、及びヘリコバクター・ピロリ関連胃病変に関する研究。

の増大に続いて血管新生が著明に促進することが確認されている。¹⁸⁾ 馬嶋らは、²¹⁾ エアポートモデルにおいて COX-2 由来の PGE₂ の刺激により VEGF 産生が増加していると報告している。われわれも以前、小腸粘膜中の VEGF タンパク質発現は、小腸損傷発生日より正常粘膜と比較して約 2 倍の発現が認められ、3 日後まで経日的に増加しその後減少したことを報告している。¹⁵⁾ この変動はインドメタシン投与後の粘膜 PGE₂ 含量の経日的変化とほぼ一致しており、VEGF が小腸損傷の治癒過程に関与している可能性、さらには、内因性 PGE₂ が VEGF 産生に関与している可能性が考えられている。¹⁴⁾ 加えて、治癒過程における VEGF の発現増加は低用量インドメタシンの連続投与により抑制されたが、この抑制は EP4 受容体作動薬の連続投与により抑制された。^{14,17)} したがって、内因性 PGE₂ は EP4 受容体を介して VEGF 発現を刺激し治癒に貢献していると示唆されている。一方、インドメタシンと同様、低用量ロキソプロフェン (30 mg/kg) によって小腸損傷の治癒が遅延したことから、低用量ロキソプロフェンの VEGF 発現の変動を検討したところ、予想通りに VEGF 発現がロキソプロフェン投与 3 日目に減少していた。⁸⁾ 一方、このロキソプロフェンによる VEGF 発現の抑制は、5% MSG 添加食を 3 日間摂取させた群において回復した。また治癒に大きく関与する血管新生に関して検討をしたところ、低用量インドメタシンと同様、低用量ロキソプロフェンも血管新生を抑制し、新生血管数を有意に減少させたが、これらの反応も 5% MSG 添加食摂取によって有意に回復した。⁷⁾ これらの結果は、MSG が VEGF 発現の増大を介した血管新生を促進することによって低用量ロキソプロフェンによる小腸損傷の治癒遅延に対して治癒促進作用を示したものと考えられる (Fig. 1)。

おわりに

NSAID 誘起小腸損傷の基礎研究では、主にインドメタシンが用いられてきていたが、わが国ではロキソプロフェンが臨床において繁用されている。したがって小腸損傷に有効な治療薬を検討する上では、ロキソプロフェン誘起小腸損傷モデルを用いた基礎研究を行うことがより臨床に近い考察をするために重要であると言える。NSAIDs は慢性関節疾患や循環器疾患など、慢性的な投与が必要とされるこ

Fig. 1. Schematic Illustration of Protective Action of MSG

MSG increases mucus secretion through the upregulation of Muc 2 expression, inhibits mucosal bacterial invasion, and suppresses the upregulation of iNOS expression and neutrophil migration, positively resulting in preventing the development of lesions induced by loxoprofen. In addition, MSG upregulates VEGF expression and increases the number of newly formed microvessels, thereby accelerating the healing of small intestinal lesions.

とがあり、患者の Quality of Life の向上に係わる薬剤であるため、服用中止や減量が困難であることも十分に考えられる。そのため、既に損傷が惹起されている恐れのある状態であっても継続して NSAIDs を服用し、損傷治癒の正常な進行が抑制されている場合が考えられる。

このような NSAIDs の継続投与下においても損傷治癒に貢献できる治療法の確立が必要である。グルタミン酸は栄養成分であるため日々の食生活に追加するだけで自然と摂取することが容易である。したがって、消化管機能に関与していることが確認されているグルタミン酸が NSAIDs 誘起の損傷に対しても効果があることが認められたことは、NSAIDs の慢性的な利用による消化管リスクを、食事療法から軽減させる治療法の確立の一助になることを期待する。

利益相反 天ヶ瀬紀久子 (開示すべき利益相反はない)、中村英志 (味の素株式会社の社員)、加藤伸一 (開示すべき利益相反はない)、竹内孝治 (開示すべき利益相反はない)。

REFERENCES

- 1) Nakamura E., Hagen S. J., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **283**, G1264–G1275 (2002).
- 2) Amagase K., Nakamura E., Endo T., Hayashi S., Hasumura M., Uneyama H., Torii K., Takeuchi K., *J. Pharmacol. Sci.*, **112**, 25–32 (2010).
- 3) San Gabriel A. M., Maekawa T., Uneyama H., Yoshie S., Torii K., *FEBS Lett.*, **581**, 1119–1123 (2007).
- 4) Uneyama H., Nijima A., San Gabriel A., Torii K., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **291**, G1163–G1170 (2006).
- 5) Akiba Y., Watanabe C., Mizumori M., Kaunitz J. D., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **297**, G781–G791 (2009).
- 6) Akiba Y., Kaunitz J. D., *Digestion*, **83**, 25–31 (2011).
- 7) Kojo A., Ochi A., Amagase K., Nakamura E., Takeuchi K., *Gastroenterology*, **138** (Suppl. 1), S-704 (2010).
- 8) Amagase K., Ochi A., Kojyo A., Mizunoe A., Taue M., Kinoshita N., Nakamura E., Takeuchi K., *J. Pharmacol. Sci.*, **118**, 131–137 (2012).
- 9) Takeuchi K., Yokota A., Tanaka A., Takahira Y., *Dig. Dis. Sci.*, **51**, 1250–1259 (2006).
- 10) Yamada T., Deitch E., Specian R. D., Perry M. A., Sartor R. B., Grisham M. B., *Inflammation*, **17**, 641–662 (1993).
- 11) Whittle B. J., Laszlo F., Evans S. M., Moncada S., *Br. J. Pharmacol.*, **116**, 2286–2290 (1995).
- 12) Mizuno H., Akamatsu T., Kasuga M., *Gastroenterology*, **112**, 387–397 (1997).
- 13) Hatazawa R., Tanaka A., Tanigami M., Amagase K., Kato S., Ashida Y., Takeuchi K., *Am. J. Physiol.*, **293**, G788–G797 (2007).
- 14) Takeuchi K., Tanigami M., Amagase K., Ochi A., Okuda A., Hatazawa R., *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **25**, S67–S74 (2010).
- 15) Hatazawa R., Ohno R., Tanigami M., Tanaka A., Takeuchi K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **18**, 691–699 (2006).
- 16) Amagase K., Kimura Y., Wada A., Yukishige T., Murakami T., Nakamura E., Takeuchi K., *Curr. Pharm. Des.*, **20**, 2783–2790 (2014).
- 17) Takeuchi K., “Cell/Tissue Injury and Cytoprotection/Organoprotection in the Gastrointestinal Tract: Mechanism, Prevention and Treatment,” ed. by Filaretova L., Takeuchi K., Karger Publication, Basel, 2012.
- 18) Tarnawski A., *Dig. Dis. Sci.*, **50**, S24–S33 (2005).
- 19) Tarnawski A., Hollander D., Stachura J., Krause W. J., Eltorai M., Dabros W., Gergely H., *J. Clin. Gastroenterol.*, **12**, 148–157 (1990).
- 20) Jones M. K., Kawanaka H., Baatar D., Szabó I. L., Tsugawa K., Pai R., Koh G. Y., Kim I., Sarfeh I. J., Tarnawski A. S., *Gastroenterology*, **121**, 1040–1047 (2001).
- 21) Majima M., Hayashi I., Muramatsu M., Kataoka J., Yamashina S., Katori M., *Br. J. Pharmacol.*, **130**, 641–649 (2000).