

炎症性腸疾患に対するレシチン化 SOD の効果

熊本大学大学院薬学教育部 分子機能薬学専攻
創薬化学講座 薬学微生物分野 石原 知明

炎症性腸疾患 (IBD) は、大腸及び小腸の粘膜に慢性の炎症や潰瘍を引き起こす原因不明の疾患の総称である。IBD の中でも潰瘍性大腸炎 (UC) とクローン病の患者数が多い。IBD の発症には活性酸素種 (ROS) が重要な役割を果たしている。すなわち、過剰な炎症反応、特に Tumor necrosis factor- α (TNF- α) などの炎症性サイトカインの増加により腸組織内に好中球などの炎症性細胞が浸潤し、浸潤した炎症性細胞から放出される ROS が組織傷害を誘発することにより、さらに炎症反応が亢進すると考えられている。このような悪循環を繰り返すことで、IBD の病態が進行する。したがって、ROS を標的とした IBD 治療薬の開発が求められている。

Superoxide dismutase (SOD) は代表的な ROS であるスーパーオキシドアニオンを特異的に消去する酵素である。SOD はスーパーオキシドアニオンを過酸化水素に変換し、この過酸化水素は生体内に存在するカタラーゼによって水と酸素に無毒化される。IBD 患者において SOD の発現量が低下していることが知られており、SOD は IBD の有効な治療薬になるのではないかと期待されてきた。しかしながら、SOD には血中安定性、及び組織親和性が低いという欠点があり、その臨床応用は成功しなかった。そこで我々はこれらの問題点を克服するために、Drug delivery system (DDS) 技術を応用し、SOD にレシチン (フォスファチジルコリン (PC)) を共有結合させたレシチン化 SOD (PC-SOD) を開発した。PC-SOD は非修飾 SOD (U-SOD) に比べ、血中半減期が 100 倍以上長く、また高い組織親和性を示した。

最近、PC-SOD の UC に対する第 2 相臨床試験の結果が報告され、1 日 1 回の点滴静注を 4 週間行うことにより、症状が顕著に改善することが示された。しかしながらこの臨床試験において、高用量の PC-SOD では治療効果が消失する現象、即ち Bell-shaped 現象が確認された。Bell-shaped 現象は作用の消失だけでなく、副作用の発生にもつながる重要な性質であるが、その原因は不明であった。従って、PC-SOD を UC の治療薬として用いるためには、PC-SOD の Bell-shaped 現象を回避することが必要である。また、現在の投与プロトコールでは入院治療が必要なため、患者の Quality of life (QOL) の低下を招いている。従って QOL の向上を目指した PC-SOD の投与プロトコールの改善も必要である。そこで私は IBD、特に UC の病態モデルであるデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 腸炎マウスモデルを用いて、PC-SOD の作用メカニズム、特に Bell-shaped 現象に関する詳細な解析と、QOL の向上を目的とした新しい投与法の検討を行った。

まず、マウスに DSS を 7 日間自由飲水させ、同時に、PC-SOD 或いは U-SOD を毎日静脈内投与し、DSS 腸炎に対する効果を比較した。その結果、PC-SOD は、DSS 腸炎の発症を顕著に抑制したが、U-SOD では抑制効果は見られなかった。また、腸組織内における ROS の産生量を電子スピン共鳴法で調べた結果、PC-SOD が DSS 依存に産生された ROS を消去していることを見出した。次に、PC-SOD の用量依存性を調べたところ、高用量では腸炎抑制効果が消失する現象 (Bell-shaped 現象) が見られた。私は、高用量の PC-SOD を投与することで、カタラーゼに対して SOD が過剰になり、過剰量の過酸化水素が産生されることがこの原因ではないかと考えた。そこで、DSS 腸炎に対する PC-SOD とカタラーゼを併用投与の効果を調べた。その結果、Bell-shaped 現象はカタラーゼを併用投与することにより見られなくなることがわかった。さらに、高用量の PC-SOD の存在下では腸組織内の過酸化水素量が増加しており、TNF- α の産生、及びその転写因子である Nuclear factor kappa B の活性化 (過酸化水素依存に起こることが報告されている) が促進されたが、これらの現象はカタラーゼを同時投与することにより抑制されることを見出した。

次に、患者の QOL の向上を目指し、PC-SOD の新しい投与方法の検討を行った。具体的には、入院治療を通院治療に切り替えることが可能な投与方法である、PC-SOD の週 1 回静脈内投与、或いは毎日の経口投与の、DSS 腸炎に対する効果を検討した。その結果、PC-SOD は用量を増すことにより週 1 回の静脈内投与においても、毎日の静脈内投与と同程度の DSS 腸炎の抑制効果を示した。また、経口投与した PC-SOD は低用量から高用量まで Bell-shaped 現象を示すことなく、DSS 腸炎を抑制した。さらに、この時の PC-SOD の血漿中、及び組織内濃度変化を調べたところ、経口投与した PC-SOD は血中に移行せず、直接患部に作用していることが示唆された。

以上の結果をまとめると私は、PC-SOD が DSS 腸炎を抑制することを見出した。また、高用量の PC-SOD の存在下では、腸内に過剰量の過酸化水素が蓄積し、Bell-shaped 現象が見られること、及びカタラーゼを同時投与することにより、この現象が見られなくなることを見出した。即ち、カタラーゼを同時投与することにより PC-SOD の効果を増大かつ安定化させることができると考えている。さらに私は、PC-SOD が週 1 回の静脈内投与、或いは毎日の経口投与においても、DSS 腸炎を抑制することを見出した。この結果から、PC-SOD の投与量を増やし、かつ投与回数を週 1 回程度にすること、或いは PC-SOD の投与方法を経口投与に変えることにより、治療効果を減弱することなく患者の QOL を改善させることができると考えている。今後はこの結果を基に、新たな臨床プロトコールを作成し、PC-SOD の IBD 治療薬としての開発につなげたいと考えている。