

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2022

課題番号：20K16089

研究課題名（和文）抗菌薬併用によるアルミニウム吸収亢進の全身曝露評価およびメカニズムの解明

研究課題名（英文）Evaluation of aluminium absorption under the co-administration of antibiotics.

研究代表者

今岡 鮎子（Imaoka, Ayuko）

慶應義塾大学・薬学部（芝共立）・助教

研究者番号：10710957

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究ではキレート形成に起因する薬物相互作用に伴う金属カチオンの吸収変動について、ラットを用いて評価した。ラット小腸を用いた反転腸管法による検討において、アルミニウムの消化管吸収は、代表的なニューキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシンの併用により増大した。一方、ラットを用いた薬物動態試験において、マグネシウムの消化管吸収はシプロフロキサシンの併用により低下した。以上より、生体レベルにおいても抗菌薬併用時に金属カチオンの吸収が変動することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ニューキノロン系抗菌薬併用時の金属カチオンの吸収変動について評価した研究は、本研究が初めてである。アルミニウムは過剰摂取するとアルツハイマー病などの神経変性疾患につながるといわれている。本研究により、生体レベルにおいても、代表的なニューキノロン系抗菌薬であるシプロフロキサシンの併用により、アルミニウムの消化管吸収が増大することが示された。これは、体内へのアルミニウムの吸収が増大するリスクについて、臨床現場への注意喚起につながる実用的な知見であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：In this study, we evaluated the variations in the absorption of metal cations due to chelation in rats. In the everted sac model using rat small intestine, the gastrointestinal absorption of aluminium was increased by the combination of ciprofloxacin, a typical new quinolone antibiotics. On the other hand, in pharmacokinetic studies in rats, the gastrointestinal absorption of magnesium was decreased by the co-administration of ciprofloxacin. These results indicate that the absorption of metal cations is altered by the co-administration of antibiotics in vivo.

研究分野：薬物動態学

キーワード：アルミニウム 金属カチオン キレート形成 ニューキノロン系抗菌薬 消化管吸収 薬物相互作用

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

アルミニウム (Al) はヒトにおいて必須の元素ではなく、腸管からほとんど吸収されない。むしろ過剰摂取するとアルツハイマー病などの神経変性疾患につながるとされている。一方、薬物の消化管吸収過程において生じる薬物相互作用は、最適な薬物治療の障壁となる。ニューキノロン系抗菌薬 (NQs) は、Al やマグネシウム (Mg) などの金属カチオン含有製剤と同時に併用すると、両剤による難吸収性のキレート体形成により、NQs の吸収が顕著に低下し、血中濃度が低下することは周知の事実である。しかし、両剤併用時の金属カチオンの動態については、まったく検討されていなかった。

申請者は今までに、消化管吸収モデル細胞を用いた検討において、Al と NQs であるシプロフロキサシン (CPFX) やレボフロキサシン (LVFX) を併用した際に、NQs の吸収 (透過性) が低下する一方で、Al の透過性は 3~10 倍に増大することを見出した。これは、両剤により形成された難吸収性であるはずのキレート体が細胞単層膜を透過する可能性を示唆している。NQs 吸収低下のメカニズムについては、教科書や医薬品添付文書にも、キレート形成によると記載されてきたが、この知見により長年通説とされてきた仮説を覆す可能性もたらされた。しかし、Al 透過性が NQs により増大したメカニズムはおろか、Al 自体の吸収メカニズムについても不明である。

アルツハイマー病などの神経変性疾患は、脳への Al の蓄積が関与するとの報告もある。脳には薬物脳内移行を制限するための血液脳関門が存在し、排出トランスポーターである P 糖タンパク質 (P-gp) が重要な役割を担っている。LVFX は P-gp の基質であることが報告されているが、Al とのキレート体が P-gp 基質であるか否かは不明であった。そこで P-gp 過剰発現細胞を用いて評価したところ、LVFX-Al³⁺ キレート体は P-gp 基質ではなかった。つまり、LVFX と Al を併用した際には、P-gp によるキレート体の排出は期待できず、Al は脳へ移行する可能性が高いことが示唆された。

上述のとおり、申請者は現在までに、細胞を用いた検討において、NQs と Al のキレート体が Al の消化管吸収を増加させる可能性があることを示してきた。しかし、NQs 存在下における Al の吸収亢進が生体レベルでみられるかは検討されていない。また、Al 以外の金属についても吸収動態の変動は評価されていない。さらに、Al 自体の吸収特性も不明であり、NQs 存在下における Al 吸収増大のメカニズムも未だ解明できていない。

2. 研究の目的

ラットを用いて、NQs 併用による Al の吸収亢進が誘発されるかを明らかにする。また、Al 以外の金属カチオンにおいても、NQs 併用による吸収亢進がみられるか検討する。

また、金属を細胞内に取り込むトランスポーターとして報告されている DMT1 に着目し、消化管吸収モデル細胞を用いて、Al および NQs-Al³⁺ キレート体の吸収特性を評価する。

3. 研究の方法

(1) *In vivo* 検討：金属カチオンと NQs 併用時の両剤の消化管吸収の定量的評価

① Al と CPFX 併用時の吸収動態評価

ラット小腸を用いた反転腸管法により、Al および CPFX 併用時の両剤の吸収動態を定量的に評価した。具体的には、まず、SD 系雄性ラットから小腸を摘出し、管腔側と血液側を反転させ両端を結紮し袋状の反転腸管を作製した。反転腸管を Al 単独、CPFX 単独、両者併用の各薬液に浸し、腸管内から経時的にサンプリングした。サンプル中の Al、CPFX 濃度を定量し、吸収クリアランスを算出した。また、薬液中に溶解している Al および CPFX 濃度も定量した。

② Mg と CPFX 併用時の体内動態評価

ラットに酸化マグネシウム製剤 (MgO) と CPFX を経口投与し、両剤の吸収動態を定量的に評価した。具体的には、SD 系雄性ラットに、頸静脈カニューレーションを施し、薬剤を経口投与後、経時的に採血し、同時に蓄尿を行なった。なお、薬剤投与群は、Mg 単独 (80 mg/kg)、CPFX 単独 (480 mg/kg) および両者併用群とし、投与量は、定量性およびラットへの忍容性を考慮し設定した。血漿中および尿中 Mg、CPFX 濃度を定量し、各薬物動態パラメータを算出した。

(2) *In vitro* 検討：Al 吸収特性と NQs 存在下における Al 吸収増大メカニズムの解明

消化管吸収モデル細胞として汎用されるヒト大腸がん由来培養上皮細胞 (Caco-2 細胞) を用いて、細胞単層膜形成の指標である膜抵抗が $800 \Omega \cdot \text{cm}^2$ に到達した Transwell® の apical 側 (管腔側) に薬液 (Al 単独、CPFEX 単独および両者併用) を添加し、経時的に basal 側 (血液側) からサンプリングを行なった。膜透過実験用溶液、各薬液の溶媒は、薬液に含まれる Al の影響を評価するため、 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 濃度を通常の 10 分の 1 にした HEPES-Tris 液を調製し、実験に供した。サンプル中の Al、CPFEX 濃度を定量し、みかけの透過係数 (P_{app}) を算出した。また、添加薬液中の Al および CPFEX 濃度も定量し、各物質の収支 (マスバランス) を検討した。

4. 研究成果

(1) *In vivo* 検討：金属カチオンと NQs 併用時の両剤の消化管吸収の定量的評価

① Al と CPFEX 併用時の吸収動態評価

Al の吸収クリアランスは、CPFEX 併用により Al 単独時の最大 3.1 倍に増大した。Al 単独および CPFEX 併用群の薬液に溶解している Al 濃度は、それぞれ理論上の濃度の 3% および 100% であった。また、Al 併用により、CPFEX の吸収クリアランスは単独時の最大 0.4 倍と低下した。CPFEX 単独および Al 併用群の薬液に溶解している CPFEX 濃度は、いずれも理論上の濃度の 100% であった。

以上より、ラットにおいても Al の消化管吸収は CPFEX の併用により増大することが示された。そのメカニズムとして、CPFEX は Al 吸収クリアランスを増大させるとともに、Al の溶解性を増大させることによってその吸収量を増加させることが示唆された。一方で、Al は CPFEX の溶解性には影響を与えないが、CPFEX の吸収クリアランスを低下させることが示された。

② Mg と CPFEX 併用時の体内動態評価

Mg の最高血漿中濃度 (C_{max}) および血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は、CPFEX の併用によりそれぞれ単独時の 0.93 倍、0.56 倍に低下した (Figure 1)。また、尿中 Mg 排泄量および Mg の腎クリアランスもそれぞれ 0.65 倍、0.7 倍と低下した。CPFEX 併用により Mg の腎クリアランスが低下したにもかかわらず AUC も低下したことから、CPFEX により Mg の吸収は低下したと考えられ、消失のクリアランスが線形だと仮定すると、Mg の全身移行量は 40% 程度にまで低下したと考えられる。

以上より、Mg の消化管吸収は CPFEX の併用により低下することが示され、Al とは異なる傾向であった。また、CPFEX の C_{max} および AUC は、Mg 併用によりそれぞれ 0.28 倍、0.2 倍にまで低下した (Figure 2)。これは、ヒト臨床試験において、Mg 含有製剤を CPFEX と併用した際の CPFEX の AUC 低下率と同等であった。

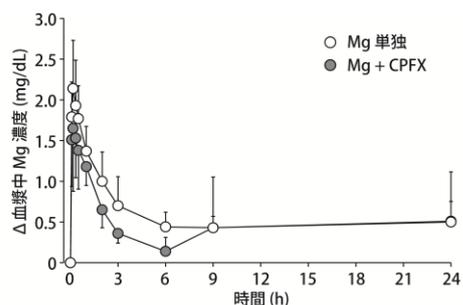


Fig. 1 ラットに MgO 80 mg/kg 単独経口投与および CPFEX 480 mg/kg を併用投与した際の Δ 血漿中 Mg 濃度推移
Data are mean \pm SD, n=7-8.

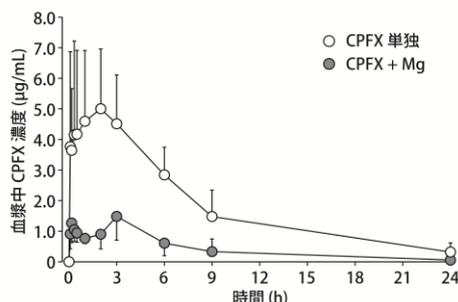


Fig. 2 ラットに CPFEX 480 mg/kg 単独経口投与および MgO 80 mg/kg を併用投与した際の血漿中 CPFEX 濃度推移
Data are mean \pm SD, n=8.

以上 2 つの検討より、ラットにおける金属カチオンの消化管吸収は代表的な NQs である CPFEX の併用により変動することが示された。CPFEX 併用による影響は、金属カチオンの種類により異なり、Al は吸収が増大する一方で、Mg の吸収は低下することが示唆された。以上より、ヒトにおいても CPFEX と金属カチオン含有製剤併用時には金属カチオン含有製剤の吸収変動に注意が必要かもしれない。

(2) *In vitro* 検討 : Al 吸収特性と NQs 存在下における Al 吸収増大メカニズムの解明

まず Al の吸収特性を解明するべく、Al 単独の膜透過実験を実施したが、実験後の Al の回収量を検討したところ、Al が Transwell® に吸着し、正確な Al 吸収量 (透過量) を算出できないことが判明した。一方で、CPFX 併用下においては、Al は十分回収できていた。よって、Al の Transwell® への吸着は Al の荷電状態が原因であると考えている。この吸着を回避するために帯電防止剤を使用するなど、対策を検討している。よって、現時点では、Al の吸収特性を解明することができなかった。

(3) まとめ

本研究により、生体レベルにおいても NQs の併用により Al の吸収が増大することが示された。また、このメカニズムとして、Al の吸収クリアランスの増大のみならず、NQs 存在下での Al 溶解性の増大によることが示唆された。これは、体内への金属の吸収が増大するリスクについて臨床現場への注意喚起につながる実用的な知見であると考えられる。

一方で、Al の吸収特性については解明に至らなかったが、実験系の問題点を解決すべく、引き続き検討を行っていく。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 鈴木玲奈、今岡鮎子、秋好健志、大谷壽一
2. 発表標題 マグネシウムの消化管吸収に対するシプロフロキサシンの影響
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------