

13. Dextran sulfate sodium 誘発性炎症性腸疾患に対する magnesium 経口投与の予防効果

大堀健史¹、藤原麻紀子¹、大石晃弘¹、西田健太郎¹、魚住嘉伸²、[○]長澤一樹¹

(¹ 京都薬科大学・薬・衛生化学、² 赤穂化成)

1. 目的

炎症性腸疾患 (IBD) は難病に指定されており、その患者数は年々増加している。近年、IBD の発症には ATP 受容体の一つである P2X7 受容体 (P2X7R) を介した腸内肥満細胞の活性化が関与し、その抑制が IBD の発症を抑制することが報告された。P2X7R の活性化は二価金属カチオン (DMC) により阻害されることから、その経口摂取が、IBD 発症を抑制する可能性が考えられる。

そこで本研究では、ヒト及びマウス P2X7R のアゴニストによる活性化に対する DMCs の阻害効果を *in vitro* 実験系において精査し、その結果に基づき、DSS 誘発性 IBD モデルマウスに対して、MgCl₂ 溶液及び magnesium を高濃度を含む海洋深層水由来の硬水 (refined deep-seawater, RDSW) の経口投与を行い、IBD 所見に対する影響を *in vivo* 実験系にて評価した。

2. 方法

ヒト及びマウス P2X7R の安定発現 HEK293T 細胞は定法に従い樹立した。DMCs の P2X7R に対する阻害効果は、P2X7R 発現細胞の 5 mM ATP 又は 0.3 mM BzATP 誘発性 YO-PRO-1 取り込みを測定することにより評価した。IBD モデルマウスは、雌性 C57BL6/Ncr1 (7-8 週齢) に対し、dextran sulfate sodium (DSS) 3% (w/v) 水溶液を 10 日間自由摂取させることにより作製した。マウスには、MgCl₂ 水溶液 (100 又は 500 mg/kg) 又は P2X7R 選択的阻害剤 brilliant blue G (BBG, 250 mg/kg) の経口投与 (1 日 1 回) 若しくは RDSW (天海の水[®] 硬度 1000、magnesium 濃度: 212 ppm) 又は MgCl₂ 水溶液 (magnesium として 212 ppm) の自由摂取を DSS 投与前日から 11 日間行った。IBD 所見は、体重変化、糞便状態及び大腸からの出血に基づいた Disease Activity Index (DAI) スコア、並びに大腸

長、haematoxylin 及び eosin 染色による組織学的スコア、mast cell tryptase-及び P2X7R-陽性細胞の浸潤により評価した。大腸内 magnesium 量は ICP-MS により測定した。

3. 結果

In vitro 実験の結果、DMCs の P2X7R 活性化に対する阻害活性は、CuCl₂ > MgCl₂ ≈ NiCl₂ ≈ ZnCl₂ > CaCl₂ の順に強く、またヒト P2X7R の nickel 及び calcium に対する感受性はマウス P2X7R の場合と異なるが、magnesium、zinc 及び copper に関しては種差のないことがわかった。この結果を基に、*in vivo* 実験では magnesium を P2X7R の阻害剤として用いることとした。

Control 群と比較して、DSS 処置マウスの高い DAI スコア、短い大腸長及び高い組織学的スコアは BBG 群の場合と同様に、MgCl₂ 水溶液の経口投与及び RDSW の自由摂取により、一部ではあるが有意に改善され、それは大腸内 magnesium 濃度の増加と対応していた。また、MgCl₂ 水溶液経口投与及び RDSW 自由摂取は、大腸組織における P2X7R 陽性肥満細胞の蓄積も減少した。

4. 考察

Magnesium の経口摂取は、大腸における肥満細胞の P2X7R の活性化及びその蓄積を阻害することにより、DSS 誘発性 IBD の発症予防に有効であることが示された。このことと P2X7R の magnesium に対する感受性はヒト及びマウス間でほぼ同等であることを考え併せると、magnesium の経口摂取がヒトにおいても IBD の発症予防に有効であることが示唆される。