

サイクロデキストリン包接オクタコサノールの体内吸収

川村美笑子¹⁾, 井戸達雄²⁾, 船田正³⁾, 宮本至³⁾, 菅原達也³⁾
(東北大, ¹⁾農学部栄養学*, ²⁾サイトクロトロンRIセンター**, ³⁾日本油脂㈱***)

Absorption in the Body of Inclusion Complex of γ -Cyclodextrin with Octacosanol after Oral Administration in Mice

Mieko Kawamura¹⁾, Tatsuo Ido²⁾, Tadasi Funada³⁾, Itaru Miyamoto³⁾, and Tatuya Sugawara³⁾

¹⁾Department of Applied Biochemistry, ²⁾Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University

³⁾Nippon Oil and Fats Co., Ltd.

Octacosanol ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{26}\text{-CH}_2\text{OH}$) is a natural substance which was contained the rice, the wheat with germs, the sugarcane, and so on. Although the increased motor endurance and physical performance from octacosanol were reported, their results did not coincide reason why that octacosanol absorption in the body was very slight. This present studies clarified with radioactive tracer (³H-octacosanol) that absorption in the body of inclusion complex of γ -cyclodextrin (CD) with octacosanol (CD-OCT) was 2 times higher in blood and each organ than that of liposome (Lip-OCT) or Tween-80 (TW80-OCT) complex in conventional mice after 24 hrs oral administration. In germ free mice, however, the absorption in the body of CD-OCT was not higher than that of Lip-OCT or TW80-OCT after 24 hrs oral administration. Octacosanol in the form of CD inclusion complex was absorbed markedly, this result suggest the participation of intestinal flora on the process of intestinal absorption.

オクタコサノールは、米、小麦胚芽、砂糖キビ等から抽出される炭素鎖28の天然アルコールである。オクタコサノールの生理作用については、運動能の増強¹⁻⁴⁾ やホルモン様の作用を有する⁵⁾ こと等の報告もある。最近では、オクタコサノールと同族体である、植物由来の炭素鎖26の長鎖アルコールがアルツハイマー病のような脳障害に対して有効であることを示唆する⁶⁾ 報告もあり、この点においてもオクタコサノールの生理作用について興味のある所である。しかし、オクタコサノールについては、その物の体内への吸収量は極僅かであると認識されていて、我々の実験でも同様の結果⁷⁾ を得ている。吸収量

*所在地：仙台市青葉区堤通雨宮町1-1 (〒981)

**所在地：仙台市青葉区荒巻字青葉 (〒980-77)

***所在地：東京都渋谷区恵比寿4-20-3 (〒150)

と生体における機能の発現について、また、吸収量を多くするための投与剤形の考案等、より具体的な解明が期待されている。

本研究では、オクタコサノールの、吸収性に優れた可溶化体を捜す目的で、標識したオクタコサノールに Tween-80 (TW80)、リポゾーム (Lip)、あるいはサイクロデキストリン (CD) を併用して調製した3種類の可溶化体の、マウス体内への吸収について検討した。

方 法

1) オクタコサノールの可溶化体の調製

オクタコサノールは、粉末オクタコサノール (日本油脂株式会社製) 及び³H-オクタコサノール (第一化学薬品株式会社製) を用いた。CD は γ -CD (塩水港製糖株式会社製) を用いた。

TW80 可溶化体：標識オクタコサノール (1650KBq) を含有するエタノール溶液、0.86mL から 0.2mL を採取、これにエタノールで5倍に希釈したポリオキシエチレンソルビタンモノオレート (TW-80, 花王アトラス社製) を 0.1mL 添加し、加温してエタノールを留去した。これに 2mL の生理食塩水を加え、加温 (80℃) して完全に分散させ、TW80 可溶化体を得た。

Lip 包含体：標識オクタコサノール (1650KBq) を含有するエタノール溶液 1mL をリポゾーム製剤 (コートソーム EL-A-01, 日本油脂株式会社製) をリポゾーム製剤バイアル1/2本容量 (500mg) に添加、振盪、窒素ガスで溶剤を留去、生理食塩水 2mL に溶解、フィルター (0.2 μ) で濾過し、Lip 包含体を得た。

CD 包接体：標識オクタコサノール (3700KBq) に、オクタコサノール (22 μ g/エタノール 200 μ L) を添加、さらにメタノール：エタノール：水 (25：55：20, v/v), 200 μ L を加え、加熱 (70℃) 溶解した。これに、CD, 0.4mg を含有するメタノール：エタノール：水 (30：40：30, v/v) 100 μ L を加え、70℃ の下 5 時間放置した。窒素ガスで溶媒を留去し、CD 包接体を得た。

2) 体内分布

6 週齢の ddY 系雄マウス (体重 25~30g) 及び 6 週齢の IQI 系雄無菌マウス (体重 27~32g) を実験に供した。1) で調製した投与液を、37KBq/0.2mL/マウスになるように調製し、胃ゾンデを用いて経口投与した (1 群 3~5 匹)。投与 4 時間後及び 24 時間後に屠殺、血液並びに各臓器を採取、それぞれを溶解剤 (ソルエン-350, Packard 社製) で可溶化、液体シンチレーションカウンター (2050CA TRI-CARB, Packard 社製) で放射能を測定した。体内分布は DAR により算出した。

$$\text{DAR} = \frac{\text{組織 g 当たりの放射能 (dpm)}}{\text{投与した放射能 (dpm) / 体重 (g)}}$$

結 果 と 考 察

投与 4 時間後におけるオクタコサノールの血液への集積は、CD 包接体群が Lip 包含体群、TW80 可溶化体群について最も低い傾向を示した (Fig. 1)。脳、肝臓、心臓、肺、脾臓、腎臓、筋肉、褐色脂

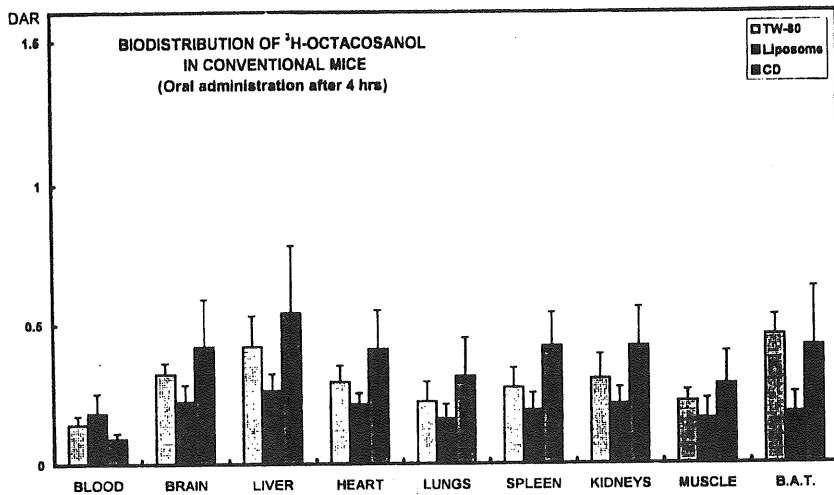


Fig. 1 Biodistribution of ³H-octacosanol in conventional mice.

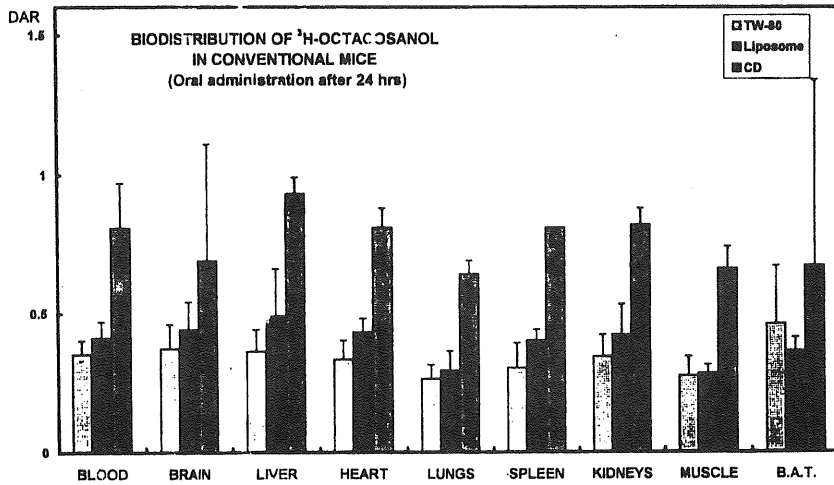


Fig. 2 Biodistribution of ³H-octacosanol in conventional mice.

脂肪組織では、血液とは逆の傾向を示し、CD 包接体群の集積は他の 2 群に比較して最も高い傾向を示した。

投与24時間後では、血液及び各臓器において CD 包接体群が顕著に高いオクタコサノールの取り込みを示し、その集積は、Lip 包接体群、TW80 可溶化体群の約 2 倍を示した (Fig. 2)。

摂取された CD 包接のオクタコサノールは、Lip 包接体、TW80 可溶化体と比較して、小腸管腔内に長時間滞留し、しかもゆっくりと吸収され、各臓器へと移行してゆくものと推測された。このような CD 包接体の小腸からの吸収に、腸内細菌が関与しているか否かを考察する目的で、無菌マウスを用いてオクタコサノールの可溶化体の吸収を調べた。

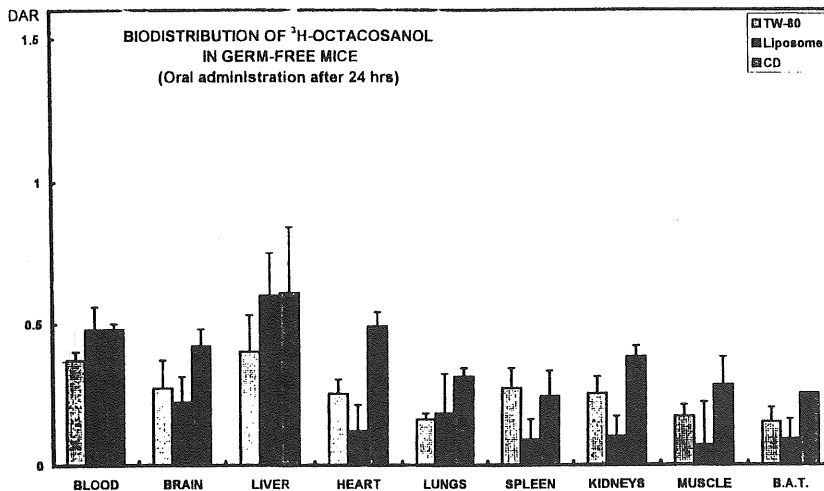


Fig. 3 Biodistribution of ³H-octacosanol in germ-free mice.

Table 1. Absorption* in the body of ³H-octacosanol

	4 hr	24 hr
TW80	14.25±2.11	18.70±4.03
Liposome	12.51±3.57	19.65±2.23
CD	17.39±6.86	43.52±4.72**

* Calculated values based on biodistribution. Each value showed the total of [% of dose/organ]; blood, liver, heart, spleen, kidney, lung, brain, brown adipose tissues, muscle, except for bone, skin, white adipose tissues.

** $p < 0.01$ (VS TW80, Liposome at 24hr)

無菌マウスにおける CD 包接体群のオクタコサノールの血液、臓器への移行は、投与24時間後でも Lip 包接体群及び TW80 可溶化体群とほぼ同じ値を示した (Fig. 3)。心臓で高い集積を示したが、通常マウスの2分の1程度にすぎなかった。

オクタコサノールの臓器への集積に基づいて可溶化体の経口投与4時間後並びに24時間後の体内吸収率を算出した (Table 1)。オクタコサノール摂取4時間後に比較して24時間後では各群共に吸収は増加したが、中でも CD 包接体は著しく、約40%が体内吸収された。

オクタコサノールは融点も高く、水に溶けにくいので、生体での消化吸収率が悪い。生体での吸収性を増すために、トコフェロールやトリグリセリドに溶解した製剤も検討されてきたが、それでも投与量の5~6%程度が吸収されるにすぎなかった。本研究において、オクタコサノールの水難溶性を改善し、且つ吸収性を高める目的で調製した、TW80 可溶化体及び Lip 包接体は約20%が体内吸収され、CD 包接体は約40%が体内吸収されることが明らかになった。TW80 可溶化体、及び Lip 包接体のオクタコサノールの体内吸収率は、投与4時間後からは、わずかの上昇にとどまったが、CD 包接体は、時間の経

過に伴い増加が認められ、24時間後では4時間後の約2.5倍の吸収率が認められた。オクタコサノールのCDで包接した水溶性化合物は、従来の剤形に増して、体内の各臓器に良く取り込まれ吸収性に優れていることが明らかになった。CD包接体のこのような優れた吸収は、無菌マウスでは認められなかったことから、小腸管腔内の腸内細菌によってCD包接が解かれ、オクタコサノールが効率良く吸収されることに起因するものと考えている。オクタコサノールが、脳、心臓、筋肉、褐色脂肪組織にも確実に取り込まれたことは、これまでに報告されているオクタコサノールの生理作用を検討する上で興味深い。

文 献

- 1) Katahira R. and I. Shichigo (1984) *Seiyakukojo* 4 : 461
- 2) Saino-John M. and Mcnaughton (1986) *L. Int. Clin. Nut. Rev.* 6 : 81
- 3) Shimura S., T. Hasegawa et al. (1987) *Nutr. Rept. Int.* 36 : 1029
- 4) Kabir Y., S. Okazaki and S. Kimura (1989) *Abstracts. The 14th Int. Nutr., Seoul, Korea, August* 340
- 5) Levin E. (1963) *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 112 : 331
- 6) Borg J., P. J. Kesslak and C. W. Cotman (1990) *Brain Research* 518 : 295
- 7) ヤルル・カビル, 木村修一, 川村美笑子, 井戸達雄 (1990) *微量栄養素研究 第7集*, 139