

グルタミン酸による消化管粘膜保護作用

天ヶ瀬紀久子,^{*,a} 中村英志,^b 加藤伸一,^a 竹内孝治^a

Prophylactic Effect of Glutamate on Gastrointestinal Damage

Kikuko AMAGASE,^{*,a} Eiji NAKAMURA,^b Shinichi KATO,^a and Koji TAKEUCHI^a

^aDepartment of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Division of Pathological Sciences, Kyoto Pharmaceutical University, 5 Nakauchi-cho, Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto 607-8414, Japan, and ^bFrontier Research Labs., Institute for Innovation, AJINOMOTO CO., INC., 1-1 Suzuki-cho, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-8681, Japan

(Received August 23, 2011)

Glutamate is known as the umami substance in the diet and umami taste has been traditionally preferred in East Asian countries. Recent our and others' studies showed that glutamate has potential to protect the gastrointestinal mucosa against noxious agents. In contrast, *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are recognized as the two major causes of gastrointestinal diseases characterized by gastritis or gastrointestinal ulcers. We examined whether dietary supplementation of glutamate prevents the *Helicobacter pylori* infection- and NSAIDs-induced gastrointestinal damages in animal models. In this paper, we first review how these noxious agents develop gastrointestinal damages, and secondly discuss the possible candidates of protective factors as well as the mechanisms how glutamate prevents these gastrointestinal damages. We propose that our daily intake of glutamate has important roles in protecting the gastrointestinal mucosa against *Helicobacter pylori* and NSAIDs and possibly contributes to the maintenance of our healthy lives.

Key words—glutamate; *Helicobacter pylori*; gastritis; non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID); small intestinal lesion

はじめに

消化管は、摂取した食物の消化、栄養素の吸収・代謝、老廃物の排泄などを行う臓器であり、中でも胃や小腸は消化・吸収に加え、種々の消化管ホルモン分泌を介して代謝調節、摂食調節に関与していることから、言うまでもなく、健康な日常生活を維持していく上で極めて重要な役割を担っている。

これら消化管において、世界的に患者数の多い代表的疾患として、*Helicobacter pylori* (ピロリ菌) 誘起胃・十二指腸疾患 (胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌、胃 MALT リンパ腫など) 及び非ステロイド性抗炎症薬 (Non steroidal anti-inflammatory drugs; NSAID) 誘起胃腸傷害 (本稿では実際の損傷に焦

点を絞る意味で、「障害」ではなく「傷害」を用いる) が挙げられる。

ピロリ菌感染は東アジア (中国、韓国、日本など) において特に高く (約 7 割、注; 日本では昔と比べ、衛生管理、医療の進展など生活環境の改善に伴い、減少傾向)、¹⁾ 慢性胃炎を経て、胃・十二指腸潰瘍、胃癌などへ進行するが、胃・十二指腸潰瘍、胃癌などに至る患者は感染者の中の極一部 (約 1-5%) である。近年、東アジア型のピロリ菌株の大半が後述の *cagA* 遺伝子を持ち、欧米型のピロリ菌 (CagA 保有率は 50% 程度) と比較し、毒性・傷害性が強いことが細菌学的、分子生物学的に判明しているとともに、胃癌発生率の地域差と相関している。²⁻⁴⁾ 臨床においては、ピロリ菌感染疾患の治療には 3 剤療法 (胃酸分泌抑制薬 1 剤、抗生物質 2 剤) が強く推奨されているが、薬剤耐性菌の出現⁵⁻⁷⁾ や高い薬価、また、進行した萎縮性胃炎患者に対する除菌治療が胃癌の発症に対し効果が低いこと⁸⁾ など、いまだ問題点は多い。

^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フロンティア研究所味覚・消化管研究グループ (〒210-8681 川崎市川崎区鈴木町 1-1)

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

本総説は、日本薬学会第 131 年会シンポジウム S15 で発表したものを中心に記述したものである。

一方、現在、世界で約 3000 万人の患者が NSAID を毎日服用しており、服用者の 10-20% に副作用として消化管傷害を発症、米国では毎年約 10 万人が入院し、約 1.6 万人が重篤な消化管傷害で死亡している。関節炎などへの鎮痛・抗炎症作用を目的として使用したはずの治療薬による副作用であり、その状況は依然、深刻である。⁹⁾

これら、ピロリ菌誘起胃・十二指腸疾患や NSAID 誘起胃腸傷害を未然に防ぐ目的で、種々の機能性を持った天然由来の成分や乳酸菌製品、食品などが報告され、注目を集めている。われわれは以前から、タンパク性の食物に多量含まれており、口腔内で「うま味」として作用するグルタミン酸がこれらの消化管粘膜傷害の動物モデルに対し、防御的に作用することを見い出し、そのメカニズムを研究してきた。そこで、最近の知見を交えて、グルタミン酸が持つ粘膜保護機能の消化管疾患モデルに対する効果を整理するとともに、日常の食事に含まれ得るグルタミン酸の生理的役割に関して推察する。

グルタミン酸について

グルタミン酸は結合型、遊離型を含め、食事性タンパク質の中で最も多く含まれている非必須アミノ酸であり、多くの場合、無意識であれ日々の食生活に密接に関与している物質である。また、遊離型であるグルタミン酸塩の味は「うま味」として、1909 年に池田らにより昆布より抽出・同定、発表されたが、¹⁰⁾ 現在では甘味、塩味、酸味、苦味とともに 5 基本味の 1 つであり、「umami taste」と英語表記され、国際的にも認められている。¹¹⁾ わが国では古来より昆布などのうま味成分が豊富に含まれている乾物が使用されており、グルタミン酸は日本人にとって非常に身近な栄養成分である。一方で興味深いことに、グルタミン酸は最も血中移行量が少ないアミノ酸でもある。¹²⁾ 食事中の含有量が最も多いにもかかわらず摂食により血中濃度が変動しない事実は、グルタミン酸が血中への移行以前に消化管内で利用されているためである。ブタを用いた検討では、食事由来のグルタミン酸は 95% 以上が消化管粘膜上皮での代謝エネルギー産生や、他のアミノ酸及びタンパク質合成に利用されることが確認されている。¹³⁾

グルタミン酸は食事に豊富に存在し、さらに消化管においてその大部分が消費されていることか

ら、グルタミン酸が消化管機能に関与していることは容易に想像できる。実際にグルタミン酸が胃酸分泌を亢進する、胃の迷走神経活性を増大する¹⁴⁾ といった、胃機能に影響を及ぼす報告がなされている。また、グルタミン酸が十二指腸粘液分泌を亢進し、粘液層を厚くし、粘膜防御機能を亢進させることも報告されており、¹⁵⁻¹⁷⁾ 胃・十二指腸に対して様々な影響を与えることが確認されている。

ピロリ菌誘起胃疾患の発症機序

1983 年にオーストラリアの Warren と Marshall がヒト胃からピロリ菌の培養に成功¹⁸⁾ して以来、種々の研究が進んだ結果、この菌の感染により胃炎、胃・十二指腸潰瘍、胃癌、胃 MALT リンパ腫などの疾患が発症すること、その治療に除菌療法が有用であることなどが明らかとなった。¹⁹⁻²¹⁾ このピロリ菌の発見並びに病態発症解明に至る一連の業績で、Warren, Marshall がノーベル医学生理学賞を 2005 年に受賞したことは一般社会におけるこの研究の重要性を物語っている。この過程において、日本人研究者による貢献として、1996 年に平山らにより、スナネズミの胃にピロリ菌を感染させ、ヒトと同様の慢性胃炎（感染 3 ヶ月後）、胃潰瘍、腸上皮化生（感染 6 ヶ月後）が誘導されること、^{22,23)} 1998 年に渡辺らにより、ピロリ菌感染スナネズミを長期間（62 週）飼育することにより胃癌が発生すること²⁴⁾ が報告され、コッホの原則を満たすことが証明されたことは興味深い。

ピロリ菌は Vac A や Cag PAI、ウレアーゼ由来のアンモニアなど、様々な毒素を分泌することが報告されており、胃炎などの病態発症に深く関与する。²¹⁾ Vac A や Cag PAI は、従来報告されていた空胞化や細胞死誘導などの細胞毒性に加え、感染上皮細胞内におけるタンパクリン酸化制御による細胞増殖攪乱という新しい病原性機能が提唱されている。^{21,25-27)} 一方、ウレアーゼ由来のアンモニアによ



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助教。福岡県生まれ。博士(薬学)。1995年3月京都薬科大学大学院博士前期課程修了。同年4月より京都薬科大学応用薬理学教室助手。2004年4月より同大学薬物治療学教室助手。2007年4月より現職。研究テーマ：薬剤起因性消化管傷害の発生と治療に関する研究。

る胃粘膜病変の発症に関しては早くから研究が進められてきたが、²⁸⁻³⁰⁾ Vac A や Cag PAI の台頭により、影は薄れていた。しかし、Vac A や Cag PAI の遺伝子欠損ピロリ菌によるスナネズミやマウスの感染実験においても、胃炎が十分発症することが報告される³¹⁻³⁴⁾ とともに、ピロリ菌の同属である *Helicobacter felis* (ウレアーゼを持つが、Vac A, Cag PAI を産生しない) が、マウスにおいて、胃炎を経て、胃がんを誘導することが報告された。^{21,35-38)} さらに、ウレアーゼ遺伝子欠損ピロリ菌は胃粘膜に感染、生育することができない。^{39,40)} これらの結果を考え合わせると、アンモニアが単独で胃炎を起こし得ることを強く示唆しており、特に胃炎などの発症初期を始め、病態発症及びその持続における重要性は非常に高いと考える。実際、ピロリ菌感染患者の胃液中アンモニア (NH_4^+) 濃度は 10–50 mM 程度に達する。⁴¹⁾

ラット正常胃粘膜上皮細胞株 RGM1 の単層培養系を用いたわれわれの検討においても、この濃度範囲のアンモニアが RGM1 細胞内に流入し、長期蓄積し、細胞内の pH の異常、酸性化を持続させること、並びに、ミトコンドリア機能抑制による ATP 産生能を低下させることにより、結果的に上皮細胞を死に至らしめることが判明した。⁴¹⁾ すなわち、ピロリ菌による胃粘膜疾患の発症において、アンモニアによる被蓋上皮細胞の傷害は重要であり、このアンモニアの傷害性を抑制する薬物はピロリ菌誘起胃粘膜疾患の予防・治療薬として有用であることが強く示唆される。

ピロリ菌誘起胃疾患に対するグルタミン酸の保護作用の機序

われわれは胃粘膜防御機構において、ファーストバリアである被蓋上皮細胞の機能に注目し、RGM1 細胞を用いて、ピロリ菌により産生される毒素（空胞化毒素やアンモニアなど）に対する抵抗性の観点から検討を進めた結果、グルタミンやグルタミン酸が新規の防御機構を介して胃粘膜を保護することを見出した。⁴¹⁾ すなわち、細胞内に流入、蓄積したアンモニアをグルタミンやグルタミン酸が濃度依存的、かつ、強力に細胞外に排出させることが判明した。実際、RGM1 細胞において、塩化アンモニウム 30 mM の 24 時間処理により、細胞生存率は 30 % 以下に著明に低下したが、グルタミンやグルタミ

ン酸が共存することにより、その低下はほぼ完全に改善される。また、アンモニア排出と細胞死抑制の濃度依存性は極めて相関していた。保護作用機序が粘液分泌増加だけでなく、既述のようにグルタミンやグルタミン酸によるアンモニアの細胞外への排出が、細胞死の抑制につながると考えられる。面白いことに、グルタミン酸はグルタミンより強い保護作用を培養細胞レベルの検討において有していた [Fig. 1(A)].⁴¹⁾

そこで、*in vivo* のピロリ菌誘起胃疾患モデルにおいて、グルタミン酸が保護効果を示し得るかを検討すべく、標準餌 (AIN93 ベース; コントロール群)、グルタミン酸を 5% 含む混餌食 (グルタミン酸群)、比較コントロールとしてグルタミンを 5% 含む混餌食 (グルタミン群) を作製し、スナネズミにピロリ菌感染 4 時間後から与え、3 ヶ月間飼育し、胃粘膜の病態変化を解析した。⁴²⁾

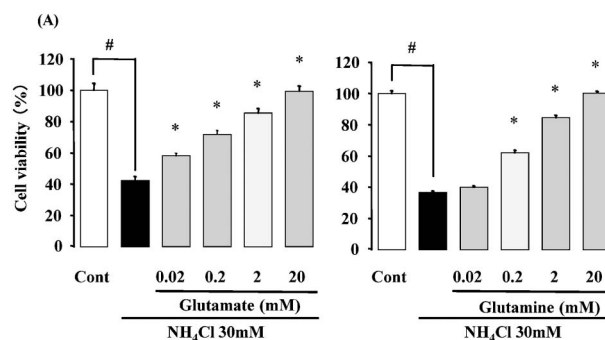


Fig. 1. A) Effect of Glutamate (Glu) and Glutamine (Gln) on Gastric Epithelial Cell Death Induced by NH_4Cl ($n=4$, $^{\#}p<0.05$ vs. Control, $^*p<0.05$ vs. NH_4Cl 30 mM (modified from Ref. 41)).

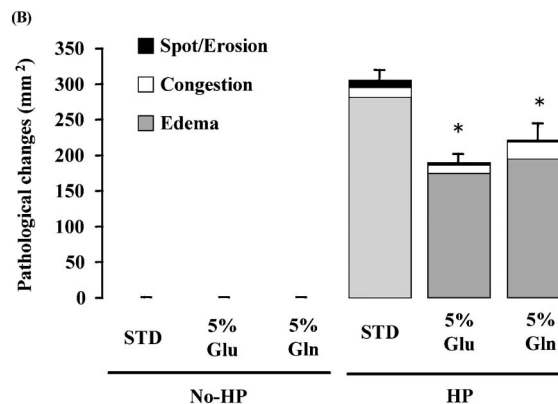


Fig. 1. B) Effect of Glutamate (Glu) and Glutamine (Gln) on Gastric Mucosal Damages Induced by *Helicobacter pylori* (HP) ($n=4$ in No-HP groups, $n=6$ in HP groups, $^{\#}p<0.05$ vs. HP Control).

ピロリ菌非感染群において、コントロール群、グルタミン酸群、グルタミン群、ともに、実態顕微鏡下に胃粘膜は健康な状態であり、出血や浮腫、充血、潰瘍など、餌摂取3ヵ月による病的症状は全く認められなかった。これら非感染の3群においては胃粘膜湿重量や胃粘膜丈にも有意な変化は認められなかったが、組織学的検討から、グルタミン酸群、グルタミン群の被蓋上皮細胞周辺は、コントロール群と比較し、PAS染色に強く染まる傾向を示した。したがって、正常（非感染）時にもグルタミン酸やグルタミンは粘液分泌を増加させることが示唆された。

一方、ピロリ菌感染群においては、コントロール群の胃のサイズ、胃粘膜湿重量は著明に増加し、大弯側を除く胃体部全体に浮腫を主とし、充血、出血などの付随する病的症状が認められた [Fig. 1 (B)]。また、組織学的解析から、胃粘膜丈の著明な増加、被蓋上皮細胞の剥離や胃粘膜内に好中球を主とする炎症性細胞の著明な浸潤、リンパ濾胞の形成、壁細胞や主細胞の著明な萎縮、PAS陽性粘液の胃腺深部での異所性発現増加など、正常粘膜構造とは全く異なる組織像が認められた。

これに対し、グルタミン酸群、グルタミン群は、ともに胃粘膜の病的変化（浮腫、充血、出血）を感染コントロール群のそれぞれ62、72%に改善し、グルタミン酸の方がわずかながら強い改善効果を示した。組織学的解析から、グルタミン酸群、グルタミン群は、上記胃粘膜異常（胃粘膜丈の増加、被蓋上皮細胞の剥離、胃粘膜内への炎症性細胞の浸潤、リンパ濾胞の形成、壁細胞や主細胞の萎縮、PAS陽性粘液の胃腺深部での発現増加など）が依然認められたが、その程度は大きく改善された。特に、壁細胞や主細胞の萎縮は大きく減少した。非常に興味深いことに、粘膜の炎症状態や病変が改善していたにもかかわらず、ピロリ菌の胃内生菌数はグルタミン酸、グルタミンにより、微生物学的にLogオーダーの変わる大きな変化は認められなかった (10^6 CFU/stomach オーダーの範囲)。すなわち、上皮細胞が晒されるピロリ菌のアンモニア量が変わらないにもかかわらず胃粘膜が保護されたことを意味する。これはグルタミン酸やグルタミンが抗生物質などのようにピロリ菌自体に直接作用し、除菌活性を示した結果に基づくものではなく、宿主側の粘膜防

御機能を活性化した結果によるものと考えられる。

グルタミンについては1970年代に実験動物を用いた検討から、NSAIDs誘起胃炎などの発症を抑制すること、アスピリンによる酢酸潰瘍の治癒遅延を改善することが報告されており、わが国において古くから安価な胃粘膜保護薬として利用されてきたが、⁴³⁻⁴⁵⁾ その作用機序として、ヘキソサミン含量の増加、すなわち胃粘液成分の増加が報告されている。⁴⁶⁾ また、最近、秋葉らによる麻酔下ラットの灌流胃・十二指腸を用いた粘液（分泌共焦点レーザー顕微鏡を用いた粘液ゲル層の厚さの定量）、重炭酸分泌 (CO_2 電極による測定)、粘膜血流（レーザードップラー計測定）、及び粘液分泌細胞内pH変化（蛍光色素観察）に関する検討から、グルタミン酸の管腔側刺激 (0.1-10 mM) により、粘膜血流に影響を与えることなく、用量依存的に粘液ゲル層が厚くなるとともに、細胞内pHの上昇、重炭酸分泌の増加が認められた。さらに、CINC/GROは胃粘膜傷害時、上皮細胞により産生され、好中球浸潤に関与するケモカインであるが、われわれはこれまでにRGM1細胞を用いて、塩化アンモニウム刺激により強力に産生誘導されるCINC/GROが、グルタミンにより抑制された。したがって、グルタミン酸やグルタミンが、これらの複数の粘膜防御系機能の賦活化を介して、ピロリ菌の毒素、特にアンモニアにより誘起される被蓋上皮細胞の細胞死を防ぎ、結果として、胃粘膜の炎症惹起や萎縮への進展を抑制することが示唆された。

われわれのピロリ菌感染スナネズミを用いた検討において、グルタミン酸やグルタミンは水溶液として経口投与するのではなく、混餌食として与えたが、この目的として、これらのアミノ酸をなるべく胃内に長く留めておくことを期待した。実際、われわれのRGM1細胞並びに秋葉らの結果から、グルタミン酸やグルタミンが管腔側に存在していること、すなわち、直接、被蓋上皮細胞に接していることが保護効果の発揮に特に重要であることが判明した。^{16,17,41,42)} したがって、食事（餌）中にグルタミン酸やグルタミンが遊離型として十分量含まれている場合、胃内に持続的に存在することにより、細胞へのアンモニアの蓄積を抑制し、上皮細胞死が抑制され、胃炎症状が改善される可能性が強く考えられた。ここで興味深いことに、東アジア（中国、韓

国、日本など)におけるグルタミン酸(うま味調味料である Monosodium glutamate; MSG として)消費量は世界の他の地域と比較して顕著に多い(<http://www.sriconsulting.com/CEH/Public/Reports/543.6000/>)。したがって、ピロリ菌感染胃疾患が多い東アジア地域においては、感染者の多くの人はグルタミン酸の日常摂取により守られている可能性が示唆され、今後、疫学調査などで関連性を明らかにされることが望まれる。

NSAID 誘起小腸傷害の発症機序

インドメタシンなどの NSAID は、シクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することにより炎症部位におけるプロスタグランジン(PG)産生を抑制し、抗炎症作用を発揮する。⁴⁷⁾しかしながら、PGは消化管においては保護的に働いていることが知られており、消化管粘膜の恒常性の維持において非常に重要な役割を担っている。そのため、NSAIDは抗炎症作用を期待して臨床で使用されているが、一方で副作用として重篤な消化管傷害を誘発する。^{48,49)}これら NSAID による消化管傷害はこれまで胃傷害ばかりが注目され、下部消化管に対する影響はあまり考察されてこなかった。しかし、近年ではカプセル内視鏡あるいはダブルバルーン内視鏡の使用により、臨床においても従来考えられてきた以上に NSAID によって高頻度に小腸損傷が発生することが明らかになっている。さらに、小腸における NSAID の傷害誘起用量は胃の場合と比較して数倍低く、より低用量で惹起されることが確認されている。⁵⁰⁾ NSAID 誘起小腸傷害の成因としては、NSAID 投与後の COX 阻害作用に基づく PG 低下を起因とした小腸運動の亢進、⁵¹⁾並びに腸内細菌の粘膜内への浸潤、^{52,53)}腸内細菌から遊離される lipopolysaccharide (LPS) 刺激による好中球の浸潤や誘導型一酸化窒素(NO)合成酵素(iNOS)を介した NO 産生に起因する活性酸素種による傷害などが挙げられている。⁵⁴⁾したがって、小腸損傷の発生には胃・十二指腸潰瘍とは異なり胃酸が関与していない。そのため、NSAID 誘起小腸損傷に対しては、併用薬としてよく用いられるヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬やプロトンポンプ阻害薬などの抗分泌系の薬剤が予防効果を示さない例も報告されており、^{55,56)}これらの損傷に有効性を示す物質の探求が求められている。

NSAID 誘起小腸傷害に対するグルタミン酸の保護作用の機序

2007年に行われた統計において、わが国で COX 非選択的 NSAID の第一選択薬として処方されている薬剤はロキソプロフェンナトリウム(ロキソプロフェン)が 87%であることから、ラットにおいて、ロキソプロフェン誘起小腸傷害の発生に対するグルタミン酸添加食摂取の影響を調べた。ロキソプロフェン(10–100 mg/kg)投与 24 時間後には、空・回腸部にかけて出血性の損傷が用量依存的に発生する。⁵⁷⁾この傷害の発生に対し、1–5%グルタミン酸添加食の摂取はロキソプロフェン投与による iNOS mRNA 発現や MPO 活性の増大を有意に抑制し、ロキソプロフェン誘起小腸傷害の発生を著明に抑制することから(Table 1)、グルタミン酸添加食の摂取は小腸傷害の発生に対する保護効果を示すことが示唆されている。⁵⁸⁾

NSAID 誘起小腸傷害の発生機序に関しては、内因性 PG の産生低下に起因した大腸菌などのグラム陰性菌を主とする腸内細菌の粘膜内浸潤が最も重要であると考えられている。^{52,59)}1%グルタミン酸は小腸粘膜内の腸内細菌浸潤を著明に抑制したことから、1%グルタミン酸添加食摂取によるロキソプロフェン誘起小腸傷害の発生抑制効果は、これら腸内細菌の粘膜内浸潤を抑制することに起因していると推察される。腸内細菌と小腸組織が最初に接するのは粘液層であるため、小腸粘液分泌は腸粘膜バリア機能の維持にとって非常に重要となる。粘液層は上皮細胞の上部から基底膜周辺の外縁部、微絨毛まで全体を覆っている。正常な粘膜組織においては腸粘液分泌が腸内細菌数に関連して増減すること

Table 1. Effect of Glutamate on Loxoprofen-induced Small Intestinal Ulceration in Rats

Group	Small intestinal lesions (mm ²)
Standard diet	271.6 ± 42.6
0.1% Glutamate	195.0 ± 62.1
0.5% Glutamate	144.5 ± 27.8
1% Glutamate	111.4 ± 23.4*
5% Glutamate	41.8 ± 13.2*

Animals were given loxoprofen (60 mg/kg) *p.o.* and killed 24 h later. Glutamate was mixed into the standard diet in amounts of 0.1–5% (w/w) and given for 5 days before the administration of loxoprofen. Data are presented as the mean ± S.E. from 5–10 rats. *Significant difference from standard diet, at $p < 0.05$.

で、粘膜内部への細菌の侵入から上皮細胞を保護している。⁶⁰⁾ グルタミン酸は十二指腸粘液分泌を増大させ、十二指腸粘膜保護効果を持つことが報告されている。¹⁵⁻¹⁷⁾ 1%グルタミン酸添加食の摂取は単独で小腸粘液分泌の増大をさせ、ロキソプロフェンによる粘液分泌の減少を回復させることから、グルタミン酸は小腸粘液分泌を増大させることで粘膜層バリアー機能を強化し、腸内細菌浸潤を防ぐことで小腸傷害の発生を抑制していると考えられる。これら粘液の主成分であるムチンは、上皮細胞などが産生する分泌型ムチンと疎水性の膜貫通部位を持ち細胞膜に結合した状態で存在する膜結合型ムチンに分類される。ムチンコアタンパクは総称して Muc と呼ばれ、腸では Muc2 が、胃においては Muc5AC が主に分泌される。実際、インドメタシン誘起小腸傷害において Muc1 及び Muc2 mRNA 発現が減少することを確認しており、⁵⁷⁾ ロキソプロフェンの投与も同様に Muc2 mRNA 発現を明らかに減少させることが判明している。1%グルタミン酸はロキソプロフェンによる Muc2 mRNA 発現の低下を回復したことから、グルタミン酸による粘液分泌の増大には Muc2 mRNA 発現の増大によるムチン生成の亢進が関与していると考えられる。

グルタミン酸はロキソプロフェンによる iNOS mRNA 発現や MPO 活性の増大を抑制し、小腸傷害の発生を抑制することが明らかとなっており、この傷害発生抑制効果は Muc2 mRNA の発現を増大させるなど、小腸粘液分泌を亢進させることによって小腸粘膜層のバリアー機能を高め、NSAID 誘起小腸傷害発生の要因の1つと考えられている腸内細菌の粘膜内浸潤を抑制することによると推察される (Fig. 2)。

小腸上皮細胞はこれら腸内細菌を始めとして、食餌や胆汁酸などの傷害因子に絶えず晒されており、数日内に迅速な再構築を行う必要がある。^{61,62)} そのため小腸の上皮細胞は多くのエネルギーを必要としている。⁶³⁾ 小腸内でのエネルギー産生においてグルタミン酸は大きな役割を担っており、腸細胞にとりこまれたグルタミン酸は α ケトグルタル酸に代謝され TCA サイクルを介したエネルギー産生に寄与している。⁶⁴⁾

まとめ

ピロリ菌感染は先述のごとく、日本を含む先進国

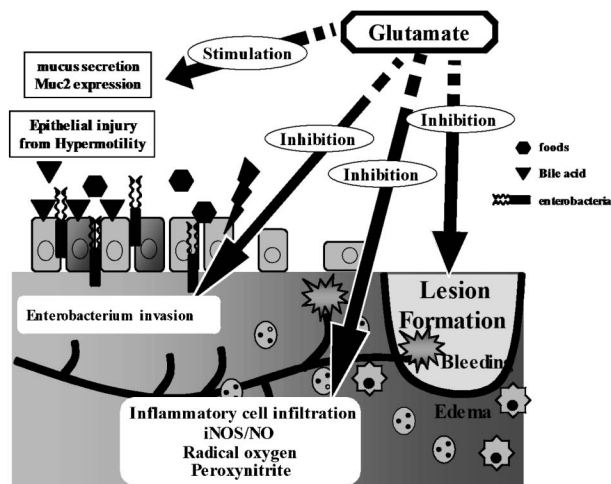


Fig. 2. Factors Involved in the Development of NSAID-induced Small Intestinal Damage, and the Influences of Dietary Glutamate on the Ulcerogenic Processes

NSAIDs cause functional changes such as an increase in intestinal motility and a decrease in mucus secretion, followed by enterobacterial invasion in the mucosa. Endotoxin released from enterobacteria upregulates iNOS expression and NO production as well as inflammation, and by so doing damages the small intestine. Glutamate, by increasing mucus secretion through the upregulation of Muc2 expression, hampers the mucosal invasion of enterobacteria and suppresses the upregulation of iNOS expression as well as neutrophil migration, eventually preventing the damage in the small intestine.

においては若年層の感染率が低下してきているものの、高齢者においては長期感染を経て、慢性胃炎・萎縮性胃炎など、自覚症状には乏しいが消化機能を低下した状態に陥っている方が多いと考えられる。

また、NSAID は高齢化社会において増加している慢性関節疾患や循環器疾患などの治療において慢性的に投与されることが多く、患者の Quality of Life (QOL) にも直結する薬剤であるため、服用の中止が難しいことが多い。そのため慢性的な NSAID の服用により、消化管における既存の潰瘍に対する影響も考えられる。

グルタミン酸は日々の食事から容易に摂取できる栄養成分であり、薬剤とは異なり、摂取により患者に与えるストレスも少なく、むしろ、おいしく食べて QOL を改善することが可能であると考えられる。グルタミン酸添加食摂取による胃腸粘膜防御作用が見い出されたことは、ピロリ菌感染や NSAID 使用による消化管に対するリスクを軽減する上で、併用薬を追加するという形ではなく食生活に取り入れることで自然にサポートする方法の一助となることを期待する。

REFERENCES

- 1) Taylor D. N., Blaser M. J., *Epidemiol. Rev.*, **13**, 42–59 (1991).
- 2) Abe T., Kodama M., Murakami K., Matsunari O., Mizukami K., Inoue K., Uchida M., Okimoto T., Fujioka T., Uchida T., Moriyama M., Yamaoka Y., *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **26**, 688–693 (2011).
- 3) Huang J. Q., Zheng G. F., Sumanac K., Irvine E. J., Hunt R. H., *Gastroenterology*, **125**, 1636–1644 (2003).
- 4) Yamaoka Y., *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, **7**, 629–641 (2010).
- 5) Kawakami Y., Oana K., Okimura Y., Katsuyama T., Ota H., *Nippon Rinsho*, **63** (Suppl. 11), 203–208 (2005).
- 6) Murakami K., Fujioka T., *Nippon Rinsho*, **63** (Suppl. 11), 198–202 (2005).
- 7) Takahashi S., Tokunaga K., Tanaka A., *Kansenshogaku Zasshi*, **80**, 203–211 (2006).
- 8) Wong B. C., Lam S. K., Wong W. M., Chen J. S., Zheng T. T., Feng R. E., Lai K. C., Hu W. H., Yuen S. T., Leung S. Y., Fong D. Y., Ho J., Ching C. K., Chen J. S., *JAMA*, **291**, 187–194 (2004).
- 9) Green G. A., *Clin. Cornerstone*, **3**, 50–60 (2001).
- 10) Sano C., *Am. J. Clin. Nutr.*, **90**, 728S–732S (2009).
- 11) Nakamura E., Hasumura M., San Gabriel A., Uneyama H., Torii K., *J. Pharmacol. Sci.*, **112**, 13–18 (2010).
- 12) Adibi S. A., Mercer D. W., *J. Clin. Invest.*, **52**, 1586–1594 (1973).
- 13) Reeds P. J., Burrin D. G., Jahoor F., Wykes L., Henry J., Frazer E. M., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, **270**, E413–E418 (1996).
- 14) Uneyama H., Niijima A., San Gabriel A., Torii K., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **291**, G1163–G1170 (2006).
- 15) Akiba Y., Kaunitz J. D., *Am. J. Clin. Nutr.*, **90**, 826S–831S (2009).
- 16) Akiba Y., Mizumori M., Kaunitz J., *Gastroenterology*, **134** (Suppl. 1), A137 (2008).
- 17) Akiba Y., Watanabe C., Mizumori M., Kaunitz J. D., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **297**, G781–G791 (2009).
- 18) Warren J. R., Marshall B., *Lancet*, **321**, 1273–1275 (1983).
- 19) NIH Consensus Development Panel on Helicobacter pylori in Peptic Ulcer Disease, Yamada T., Searle J. G., Ahnen D., Aipers D. H., Greenberg H. B., Gray M., Joscelyn K. B., Kauffman G., Podolsky D. K., Ray W. A., Schaberg D., Silverstein F. E., Sivak M. V. Jr., Williams A. L. B., Yolken R., Blaser M. J., Borsch G., Correa P., Czinn S. J., Forman D., Graham D. Y., Isenberg J. L., Jensen D. M., Marshall B. J., Parsonnet J., Peterson W. L., Sipponen P., Smoot D. T., Soil A. H., Sonnenberg A., Talley N. J., Thompson W. G., Tytgat G. N. J., Walsh J. H., Ulf Westblom T., Wormsley K. G., Hamilton F. A., Blaser M. J., Scoville A. B., Burton B. T., Curtis L., Elliott J. M., Everhart J., Ferguson J. H., Foster W. R., Graham D. Y., Hall W. H., Hoofnagle J. H., Johnson L. D., Marshall B. J., Smoot D. T., Walsh J., Yamada T., Gorden P., Ferguson J. H., Fauci A. S., *JAMA*, **272**, 65–69 (1994).
- 20) “IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans,” International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1994.
- 21) Fox J. G., Wang T. C., *J. Clin. Invest.*, **117**, 60–69 (2007).
- 22) Hirayama F., Takagi S., Kusuhara H., Iwao E., Yokoyama Y., Ikeda Y., *J. Gastroenterol.*, **31**, 755–757 (1996).
- 23) Hirayama F., Takagi S., Yokoyama Y., Iwao E., Ikeda Y., *J. Gastroenterol.*, **31** (Suppl. 9) 24–28 (1996).
- 24) Watanabe T., Tada M., Nagai H., Sasaki S., Nakao M., *Gastroenterology*, **115**, 642–648 (1998).
- 25) Fujikawa A., Shirasaka D., Yamamoto S., Ota H., Yahiro K., Fukada M., Shintani T., Wada A., Aoyama N., Hirayama T., Fukamachi H., Noda M., *Nat. Genet.*, **33**, 375–381 (2003).
- 26) Higashi H., Tsutsumi R., Muto S., Sugiyama T., Azuma T., Asaka M., Hatakeyama M., *Science*, **295**, 683–686 (2002).
- 27) Yamazaki S., Yamakawa A., Ito Y., Ohtani M., Higashi H., Hatakeyama M., Azuma T., *J. Infect. Dis.*, **187**, 334–337 (2003).
- 28) Cover T. L., Dooley C. P., Blaser M. J., *In-*

- fect. Immun.*, **58**, 603–610 (1990).
- 29) Kawano S., Tsujii M., Fusamoto H., Sato N., Kamada T., *Dig. Dis. Sci.*, **36**, 33–38 (1991).
 - 30) Tsujii M., Kawano S., Tsuji S., Fusamoto H., Kamada T., Sato N., *Gastroenterology*, **102**, 1881–1888 (1992).
 - 31) Akanuma M., Maeda S., Ogura K., Mitsuno Y., Hirata Y., Ikenoue T., Otsuka M., Watanabe T., Yamaji Y., Yoshida H., Kawabe T., Shiratori Y., Omata M., *J. Infect. Dis.*, **185**, 341–347 (2002).
 - 32) Israel D. A., Salama N., Arnold C. N., Moss S. F., Ando T., Wirth H. P., Tham K. T., Camorlinga M., Blaser M. J., Falkow S., Peek R. M. Jr., *J. Clin. Invest.*, **107**, 611–620 (2001).
 - 33) Ogura K., Maeda S., Nakao M., Watanabe T., Tada M., Kyutoku T., Yoshida H., Shiratori Y., Omata M., *J. Exp. Med.*, **192**, 1601–1610 (2000).
 - 34) Shibata W., Hirata Y., Maeda S., Ogura K., Ohmae T., Yanai A., Mitsuno Y., Yamaji Y., Okamoto M., Yoshida H., Kawabe T., Omata M., *J. Pathol.*, **210**, 306–314 (2006).
 - 35) Fox J. G., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **12** (Suppl. 1), 37–60 (1998).
 - 36) Fox J. G., Li X., Cahill R. J., Andrutis K., Rustgi A. K., Odze R., Wang T. C., *Gastroenterology*, **110**, 155–166 (1996).
 - 37) Fox J. G., Wang T. C., Rogers A. B., Poutahidis T., Ge Z., Taylor N., Dangler C. A., Israel D. A., Krishna U., Gaus K., Peek R. M. Jr., *Gastroenterology*, **124**, 1879–1890 (2003).
 - 38) Wang T. C., Dangler C. A., Chen D., Goldenring J. R., Koh T., Raychowdhury R., Coffey R. J., Ito S., Varro A., Dockray G. J., Fox J. G., *Gastroenterology*, **118**, 36–47 (2000).
 - 39) Perez-Perez G. I., Olivares A. Z., Cover T. L., Blaser M. J., *Infect. Immun.*, **60**, 3658–3663 (1992).
 - 40) Tsuda M., Karita M., Morshed M. G., Okita K., Nakazawa T., *Infect. Immun.*, **62**, 3586–3589 (1994).
 - 41) Nakamura E., Hagen S. J., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **283**, G1264–G1275 (2002).
 - 42) Nakamura E., Amagase K., Hasumura M., SanGabriel A., Uneyama H., Torii K., Takeuchi K., *Gastroenterology*, **134** (Suppl. 1), A334 (2008).
 - 43) Okabe S., Otsu K., Takeuchi K., Takagi K., *Jpn. J. Pharmacol.*, **24**, 169–171 (1974).
 - 44) Okabe S., Takeuchi K., Honda K., Takagi K., *Digestion*, **14**, 85–88 (1976).
 - 45) Okabe S., Takeuchi K., Nakamura K., Takagi K., *J. Pharm. Pharmacol.*, **26**, 605–611 (1974).
 - 46) Ito M., Yokochi E., Kobayashi C., Suzuki Y., *Nippon Yakurigaku Zasshi*, **79**, 327–334 (1982).
 - 47) Vane J. R., *Nat. New Biol.*, **231**, 232–235 (1971).
 - 48) Hawkey C. J., Rampton D. S., *Gastroenterology*, **89**, 1162–1188 (1985).
 - 49) Miller T. A., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **245**, G601–G623 (1983).
 - 50) Takeuchi K., Ueki S., Okabe S., *Dig. Dis. Sci.*, **31**, 1114–1122 (1986).
 - 51) Takeuchi K., Miyazawa T., Tanaka A., Kato S., Kunikata T., *Digestion*, **66**, 30–41 (2002).
 - 52) Takeuchi K., Yokota A., Tanaka A., Takahira Y., *Dig. Dis. Sci.*, **51**, 1250–1259 (2006).
 - 53) Yamada T., Deitch E., Specian R. D., Perry M. A., Sartor R. B., Grisham M. B., *Inflammation*, **17**, 641–662 (1993).
 - 54) Whittle B. J., Laszlo F., Evans S. M., Moncada S., *Br. J. Pharmacol.*, **116**, 2286–2290 (1995).
 - 55) Goldstein J. L., Eisen G. M., Lewis B., Gralnek I. M., Zlotnick S., Fort J. G., *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, **3**, 133–141 (2005).
 - 56) Kato S., Tanaka A., Kunikata T., Umeda M., Takeuchi K., *Digestion*, **61**, 39–46 (2000).
 - 57) Amagase K., Ochi A., Sugihara T., Kato S., Takeuchi K., *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **25**, S111–S118 (2010).
 - 58) Kojo A., Ochi A., Amagase K., Nakamura E., Takeuchi K., *Gastroenterology*, **138** (Suppl. 1), S-704 (2010).
 - 59) Robert A., Asano T., *Prostaglandins*, **14**, 333–341 (1977).
 - 60) Forstner J. F., *Digestion*, **17**, 234–263 (1978).
 - 61) Grossmann J., Mohr S., Lapentina E. G., Fiocchi C., Levine A. D., *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **274**, G1117–G1124 (1998).
 - 62) Moore K. A., Lemischka I. R., *Science*, **311**,

-
- 1880–1885 (2006).
- 63) Watford M., Lund P., Krebs H. A., *Biochem. J.*, **178**, 589–596 (1979).
- 64) Duee P. H., Darcy-Vrillon B., Blachier F., Morel M. T., *Proc. Nutr. Soc.*, **54**, 83–94 (1995).