

---

## 経口投与されたヒアルロン酸の血液・リンパ液への移行性 および小腸免疫系への関与

北海道大学大学院薬学研究院薬物動態解析学研究室・助教 佐藤 夕紀

---

### ■ 目的

ヒアルロン酸とは、N-アセチルグルコサミンとグルクロン酸の2糖を1単位としたムコ多糖である。低分子のヒアルロン酸オリゴ糖は $n=1-10$ 、分子量約1,000-8,000程度であるが、一般に高分子のヒアルロン酸は分子量が数万から数百万に至るものまで存在し、類似した構造を持ちながら多様な分子量を有する化合物である。これまでに、摂取したヒアルロン酸が消化管の免疫系などに影響を与えていることが報告された。ヒアルロン酸は、通常経口摂取されるが、その消化管吸収機構は未解明な点も多く、実際にリンパ液への移行性について報告された例はない。そこで本研究では、分子量の異なる数種のヒアルロン酸を用いて、水溶性薬物の分子量と血液/リンパ液移行性との関係を明らかにすることを目的とする。さらに、未だそれぞれの分子量における消化管吸収性に関して報告の少ないヒアルロン酸の吸収経路を明らかにし、ヒアルロン酸経口製剤開発の一助とすることを旨とする。

### ■ 方法

12時間程度絶食させたWistar雄性ラット(約280-320g)に麻酔後、胸管リンパカニューレーション処置を施した。ヒアルロン酸製剤(平均分子量2,000)を200mg/kgで経口投与し、12時間後まで2時間間隔でリンパ液を分取した。また同様に血液に関しては門脈、または末梢静脈より経時的に採血後、血漿として測定まで保存した。得られたサンプルは、ヒアルロン酸測定キットやHPLC等を用いて、定量した。

### ■ 結果および考察

当初、HPLC-UV法を用いてサンプル中のヒアルロン酸を定量するため種々の測定条件を検討したものの、夾雑タンパク質とヒアルロン酸とを分離しての定量は非常に困難であった。また、試料が過度に希薄になることなく分離できる手法として限外濾過法が使用可能と考え、サイズ別限外濾過膜を用いて、分子量小( $MW < 1,000$ )、中( $1,000 < MW < 3,000$ )、大( $3,000 < MW$ )の画分に分け、まずは吸収されたヒアルロン酸のおおよその分子量を特定する方向で実験を進めることとした。その結果、リンパ液中のサンプルから分子量大( $3,000 < MW$ )の画分において、ヒアルロン酸が検出された。また、末梢静脈血からもヒアルロン酸が検出された。

### ■ 結語

経口投与されたヒアルロン酸(平均分子量2,000)は、末梢血で検出されたこと、門脈血中にも投与開始10分後から経時的にヒアルロン酸濃度が上昇している様子が確認された。また、リンパ液にも検出されたことから、経口投与されたヒアルロン酸は、一部は門脈へ、一部はリンパ液へと移行することが示された。