

Title	炎症性腸疾患に対する5-ASA製剤代謝酵素活性測定による治療効果予測
Sub Title	Prediction of therapeutic effect on inflammatory bowel disease by measuring metabolic enzyme activity for 5-aminosalicylates
Author	長沼, 誠(Naganuma, Makoto)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2020
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2019.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>5-アミノサリチル酸製剤(5-ASA)は潰瘍性大腸炎(UC)の軽症から中等症の症例に対する第一選択治療薬である。5-ASA製剤は小腸で吸収されずに大腸まで到達させて、大腸局所で効果を発揮させることが重要であり、臨床効果と大腸粘膜内の5-ASA濃度が関係することを我々はこれまで報告してきた。一方で5-ASAは大腸局所で吸収されたのち、代謝酵素であるN-acetyl-transferase(NAT)により、acetyl-5ASA (Ac-5ASA)に変換される。Ac5ASAは代謝産物であり薬効とは関連がないことより、大腸粘膜のAc-5ASA濃度と治療効果との関連はないことが考えられるが、我々の探索的検討では、大腸粘膜内の5-ASAおよびAc-5ASAの双方が臨床的活動度および内視鏡的活動度と関連があることが示されている。本研究では5-ASAを服用している患者における内視鏡活動度と、代謝産物であるAc-5ASAおよび代謝酵素であるN-acetyl-transferase(NAT)活性との関連を検討した。</p> <p>5-ASA製剤を8週間以上服用しているUC患者を対象に大腸内視鏡を施行し、直腸およびS状結腸の内視鏡的活動度と大腸粘膜Ac-5ASA濃度との関連を検討した。その結果、S状結腸における内視鏡的寛解例は非寛解例に比して大腸粘膜内5-ASAおよびAc-5ASA濃度が有意に高いことが示された。一方で、直腸粘膜では内視鏡的寛解例の方が、非寛解例よりAc-5ASA濃度が高い傾向にあったが、有意差は認められなかった。さらに5-ASA製剤の中で大腸で緩徐に5-ASAが放出されるmultimatrix system 5-ASA服用患者においては、直腸粘膜濃度の方がS状結腸濃度より高いことが示された。以上より大腸Ac-5ASA粘膜濃度も5-ASA濃度と同様に治療効果と関連があることが示された。ドラッグデリバリーシステムによりS状結腸、直腸に5-ASAをより多く到達させることが治療効果の向上につながると考えられた。またNAT活性については測定系が安定せず、有意な結果を示すことができなかった。</p> <p>5-aminosalicylic acid (5-ASA) is the first-line treatment for mild to moderate cases of ulcerative colitis. It is important that 5-ASA preparations reach the large intestine without being absorbed in the small intestine and have an effect locally in the large intestine. We have previously shown that the clinical effect is related to the concentration of 5-ASA in the colonic mucosa. On the other hand, 5-ASA is absorbed locally in the large intestine and then converted to acetyl-5ASA (Ac-5ASA) by the metabolic enzyme N-acetyl-transferase (NAT). Ac-5ASA is not related to clinical efficacy. Therefore, it is conceivable that there is no relationship between mucosal Ac-5ASA concentration and the therapeutic effect. However, our preliminary investigation indicated that both 5-ASA and Ac-5ASA have been shown to be associated with clinical and endoscopic activity. In this study, we investigated the relationship between endoscopic activity in patients taking 5-ASA and the activity of metabolite Ac-5ASA and metabolic enzyme N-acetyl-transferase (NAT). The relationship between endoscopic activity and mucosal Ac-5ASA concentration in the colonic mucosa was examined. The results showed that endoscopic remission in the sigmoid colon had significantly higher concentrations of 5-ASA and Ac-5ASA in the colonic mucosa than patients without endoscopic remission. On the other hand, Ac-5ASA concentrations in the rectum tended to be higher in patients with endoscopic remission than without remission, but no significant difference was observed. In addition, the rectal mucosal concentration was higher than the sigmoid colon concentration in patients receiving the multimatrix system 5-ASA, which releases 5-ASA slowly in the large intestine among the 5-ASA preparations. Our results indicated that the concentration of mucosal Ac-5ASA was related to the therapeutic effect similarly to the concentration of 5-ASA. It was thought that the drug delivery system would allow 5-ASA to reach the sigmoid colon and rectum in greater amounts, leading to an improved therapeutic effect. The measurement system was not stable for NAT activity, and no significant results could be shown.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2019000007-20190009

保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	准教授	補助額	300 (A) 千円
	氏名	長沼 誠	氏名 (英語)	Makoto Naganuma		
研究課題 (日本語)						
炎症性腸疾患に対する5-ASA製剤代謝酵素活性測定による治療効果予測						
研究課題 (英訳)						
Prediction of therapeutic effect on inflammatory bowel disease by measuring metabolic enzyme activity for 5-aminosalicylates						
1. 研究成果実績の概要						
<p>5-アミノサリチル酸製剤(5-ASA)は潰瘍性大腸炎(UC)の軽症から中等症の症例に対する第一選択治療薬である。5-ASA製剤は小腸で吸収されずに大腸まで到達させて、大腸局所で効果を発揮させることが重要であり、臨床効果と大腸粘膜内の5-ASA濃度が関係することを我々はこれまで報告してきた。一方で5-ASAは大腸局所で吸収されたのち、代謝酵素であるN-acetyl-transferase(NAT)により、acetyl-5ASA (Ac-5ASA)に変換される。Ac5ASAは代謝産物であり薬効とは関連がないことより、大腸粘膜のAc-5ASA濃度と治療効果との関連はないことが考えられるが、我々の探索的検討では、大腸粘膜内の5-ASAおよびAc-5ASAの両方が臨床的活動度および内視鏡的活動度と関連があることが示されている。本研究では5-ASAを服用している患者における内視鏡活動度と、代謝産物であるAc-5ASAおよび代謝酵素であるN-acetyl-transferase(NAT)活性との関連を検討した。</p> <p>5-ASA製剤を8週間以上服用しているUC患者を対象に大腸内視鏡を施行し、直腸およびS状結腸の内視鏡的活動度と大腸粘膜Ac-5ASA濃度との関連を検討した。その結果、S状結腸における内視鏡的寛解例は非寛解例に比して大腸粘膜内5-ASAおよびAc-5ASA濃度が有意に高いことが示された。一方で、直腸粘膜では内視鏡的寛解例の方が、非寛解例よりAc-5ASA濃度が高い傾向にあったが、有意差は認められなかった。さらに5-ASA製剤の中で大腸で緩徐に5-ASAが放出されるmultimatrix system 5-ASA服用患者においては、直腸粘膜濃度の方がS状結腸濃度より高いことが示された。以上より大腸Ac-5ASA粘膜濃度も5-ASA濃度と同様に治療効果と関連があることが示された。ドラッグデリバリーシステムによりS状結腸、直腸に5-ASAをより多く到達させることが治療効果の向上につながると考えられた。またNAT活性については測定系が安定せず、有意な結果を示すことができなかった。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>5-aminosalicylic acid (5-ASA) is the first-line treatment for mild to moderate cases of ulcerative colitis. It is important that 5-ASA preparations reach the large intestine without being absorbed in the small intestine and have an effect locally in the large intestine. We have previously shown that the clinical effect is related to the concentration of 5-ASA in the colonic mucosa. On the other hand, 5-ASA is absorbed locally in the large intestine and then converted to acetyl-5ASA (Ac-5ASA) by the metabolic enzyme N-acetyl-transferase (NAT). Ac-5ASA is not related to clinical efficacy. Therefore, it is conceivable that there is no relationship between mucosal Ac-5ASA concentration and the therapeutic effect. However, our preliminary investigation indicated that both 5-ASA and Ac-5ASA have been shown to be associated with clinical and endoscopic activity. In this study, we investigated the relationship between endoscopic activity in patients taking 5-ASA and the activity of metabolite Ac-5ASA and metabolic enzyme N-acetyl-transferase (NAT).</p> <p>The relationship between endoscopic activity and mucosal Ac-5ASA concentration in the colonic mucosa was examined. The results showed that endoscopic remission in the sigmoid colon had significantly higher concentrations of 5-ASA and Ac-5ASA in the colonic mucosa than patients without endoscopic remission. On the other hand, Ac-5ASA concentrations in the rectum tended to be higher in patients with endoscopic remission than without remission, but no significant difference was observed. In addition, the rectal mucosal concentration was higher than the sigmoid colon concentration in patients receiving the multimatrix system 5-ASA, which releases 5-ASA slowly in the large intestine among the 5-ASA preparations.</p> <p>Our results indicated that the concentration of mucosal Ac-5ASA was related to the therapeutic effect similarly to the concentration of 5-ASA. It was thought that the drug delivery system would allow 5-ASA to reach the sigmoid colon and rectum in greater amounts, leading to an improved therapeutic effect. The measurement system was not stable for NAT activity, and no significant results could be shown.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Fukuda T, Naganuma M et al	Complete endoscopic remission is not only associated with higher mucosal concentrations of 5-aminosalicylic acid but also with N-acetyl-5-aminosalicylic acid in patients with ulcerative colitis.	Annual meeting of European Crohn and Colitis Organization	2020/2			
長沼誠他	実臨床における潰瘍性大腸炎に対する新規治療法の短期有効性と安全性	日本消化管学会総会	2020/2			