

30【P1】Ⅲ-143

非ステロイド性抗炎症薬のMDR1/P糖蛋白質に及ぼす影響

○高良 恒史¹, 國府 美里¹, 久保田 章子¹, 林 隆平¹, 松田 真生子¹, 大西 憲明¹,
横山 照由¹(¹京都薬大)

【目的】消化管に存在するMDR1は、多数の薬物に対する吸収障壁として機能するため、薬物の体内動態規定因子の一つとして考えられている。さらに近年、MDR1の機能・発現が炎症性消化管疾患時に変動することも報告され、病態時におけるMDR1を介した薬物体内動態の変化が注目されている。一方、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)は消化管障害を頻発する汎用医薬品であり、消化管に存在するMDR1はNSAIDsの投与により影響を受ける可能性が考えられる。そこで今回、消化管粘膜常在性MDR1の発現・機能に及ぼすNSAIDsの影響について検討した。

【方法】MDR1の誘導解析モデルとしてsteroid-xenobiotic receptor(SXR)の高発現したLS180細胞及び消化管上皮モデルとしてCaco-2細胞を選択した。実験にはNSAIDsで24又は48時間処置した細胞を用いた。MDR1、SXR及びcyclooxygenase-2(COX-2)のmRNA発現はRT-PCR法により評価した。また、MDR1輸送能はローダミン123(Rh123)の蓄積及び排出量を測定することにより評価した。

【結果・考察】サリチルアミド、インドメタシン、スリンダク、イブプロフェン又はピロキシカムはLS180細胞のMDR1 mRNA発現を有意に増大させたが、SXR及びCOX-2 mRNA発現には影響を及ぼさなかった。一方、Caco-2細胞におけるMDR1 mRNAの発現は、一部のNSAIDs処置により有意に増大したが、これら薬物で前処置したCaco-2細胞において、Rh123の取り込み低下及び排出の亢進は観察されなかった。また、Caco-2細胞のMDR1 mRNAを誘導したNSAIDsは、LS180細胞の場合と同一ではなく、さらにCaco-2細胞のCOX-2 mRNA発現を増大させることが明らかとなった。以上の結果から、一部のNSAIDsは、消化管のMDR1 mRNA発現を誘導するが、その輸送機能には影響を及ぼさないことが示唆された。