

30【P1】Ⅲ-142

Caco-2 細胞におけるジゴキシン経細胞輸送と薬物相互作用の速度論的解析

○合葉 哲也¹, 奥野 真里絵¹, 橋本 征也¹(¹富山医薬大薬)

【目的】 強心配糖体ジゴキシンの消化管吸収動態は、血中ジゴキシン濃度に大きな影響を与える因子のひとつである。本研究では、ジゴキシンの消化管吸収過程における制限因子を明らかにする目的で、ヒト腸上皮由来 Caco-2 細胞におけるジゴキシンの経細胞輸送を、速度論的手法 (*Pharm. Res.*, **14**:1236-1240, 1997, *Drug Metab. Dispos.* **10**:1214-1226, 2003) を用いて解析した。また、臨床的にジゴキシンと併用される強心薬ピモベンダンおよび β 遮断薬カルベジロールについて、これら薬物のジゴキシン消化管吸収動態に与える影響についても検討を加えた。

【方法】 Caco-2 細胞は、多孔性フィルター上で3週間培養した。先ず、Caco-2 単層膜を非標識ジゴキシン溶液で平衡化した後、³H-ジゴキシンを基底膜側または頂側膜側に添加して、経時的にジゴキシンの経細胞輸送量を測定した。細胞内への薬物流入クリアランス、および細胞内からの薬物排出クリアランスは、ジゴキシン経細胞輸送の時間推移を、常法に従って、速度論的に解析することで算出した。

【結果・考察】 ジゴキシン (10nM) の経細胞輸送を解析した結果、頂側膜側の薬物排出クリアランスは、基底膜側の値よりも4倍程度大きな値であった。また、ピモベンダン (5, 50 μ M) およびカルベジロール (5 μ M) 併用条件においては、頂側膜側の薬物排出クリアランスのみが、大きく減少することが明らかとなった。したがって、ジゴキシンの消化管吸収における制限因子は、頂側膜側での薬物排出過程であること、そして、ピモベンダンおよびカルベジロールは、この排出過程を阻害することでジゴキシンの消化管吸収を亢進する可能性があることが、示唆された。