

## 29-0502

Casein phosphopeptide(CPP)の Caco-2 単層膜薬物透過性に及ぼす影響

○小見山 佳織<sup>1</sup>, 相場 大樹<sup>1</sup>, 従二 和彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>城西大薬)

【目的】生理活性ペプチドの消化管吸収を改善する一つの方法として、吸収促進剤を薬物と併用した化学的促進法の研究が進められている。しかし、これらの物質の多くは透過促進作用を発現する一方で高い細胞障害性を有しているため、より安全性の高い吸収促進剤の探索が求められている。当研究室では以前、牛乳由来の Whey protein により引き起こされる粘膜透過性の変動について検討を行った。そこで我々は、同じく牛乳由来であり、天然のキレート化剤と言われている Casein phosphopeptide(CPP)に着目し、CPP の薬物透過性への影響について検討を行った。

【方法】Caco-2 細胞を Transwell<sup>®</sup>で常法に則り 3 週間培養し、透過実験を行い、モデル薬物単独あるいは CPP 併用時のみかけの透過係数  $P_{app}$  を求めた。同時に、膜の経上皮電気抵抗 (TEER) を測定した。なお、モデル薬物として 5(6)-Carboxyfluorescein(MW 376, CF)、FITC-dextran(MW 4300-4400, FD-4)、そして FITC-dextran(MW 42000, FD-40)を用いた。さらに、CPP の粘膜障害性を検討するため、TEER 回復実験、DNA-ヨウ化プロピジウム染色試験、そして赤血球溶血試験を行った。

【結果および考察】CPP 併用時、TEER の減少とモデル薬物の透過量の増加が認められた。この作用は、適用液を Ca-free にした系でわずかに増強した。また、CPP を apical 側に適用した時よりも basal 側も適用した時に強く観察された。これらのことから、CPP は EDTA と同様に、細胞外液の Ca に影響を与えて TJ を開口させる可能性があることが推察された。また、CPP 併用時に Caco-2 細胞単層膜への重大な障害性は観察されなかった。現在、CPP の細胞内 Ca イベントに与える影響についても検討を行っている。