

29-0505

オメプラゾールの消化管吸収における P-糖たん白との相互作用

○小田 雅子¹, 西海枝 有子¹, 西谷 美樹子¹, 小林 道也¹, 齊藤 浩司¹ (北医療大薬)

【目的】プロトンポンプ阻害薬のオメプラゾール(OPZ)は、Caco-2 細胞や L-MDR1 細胞を用いた検討から P-糖たん白(P-gp)の基質並びに阻害剤であることが報告されている(Pauli-Magnus et al., 2001)。しかしながら、P-gp との相互作用が OPZ の消化管吸収にどのように影響しているかについては未だ不明の点が多い。そこで本研究では、in situ ループ法によりラット小腸における OPZ の吸収特性を検討した結果、若干の興味ある知見を得たので報告する。

【方法】常法に従い、Wistar 系雄性ラットの小腸に長さ 10 cm のループを作製し、OPZ 溶液 1 mL を注入して一定時間における消失挙動を評価した。また Ussing 型拡散チャンバーに小腸切片をマウントして、OPZ の透過挙動を比較した。さらに透過性支持体上に培養した Caco-2 を用いて、吸収方向並びに分泌方向への OPZ の透過挙動を比較した。定量はすべて HPLC 法により行った。

【結果・考察】0.1 mM OPZ の空腸部での吸収は速やかであり、15 分までにほぼ 90% が消失した。これに対し回腸終末部では空腸に比べて消失の遅延が見られ 15 分で 68% であった。拡散チャンバーを用いた実験では、空腸部では吸収並びに分泌方向への OPZ の透過は同程度であったのに対し、回腸部では分泌方向の透過が吸収方向の透過を上回るという分泌指向性が見られ、排出輸送担体の関与が推測された。また P-gp の代表的基質であるローダミン 123 (Rho123) を OPZ (0.1 mM) と共に空腸ループ内に共存させた場合、Rho123 の消失は有意に増大した。Caco-2 細胞においては OPZ の分泌指向的な透過はほとんど認められなかった。これらの結果より OPZ は消化管内で自ら P-gp を阻害することで P-gp による能動的な消化管分泌を回避し、その結果良好な吸収性を示すことが示唆された。