

*In situ*評価系を用いた腸管P-glycoprotein機能に影響を及ぼす諸要因の検討  
飯田 愛子<sup>1</sup>, 瀧沢 裕輔<sup>1</sup>, 柳樂 眞友子<sup>1</sup>, 富田 幹雄<sup>1</sup>, 林 正弘<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東京薬大薬)

【目的】腸管における P-glycoprotein (P-gp) 機能制御が、どの程度薬物のバイオアベイラビリティの改善に寄与するかは明確な答えは出されていない。多くの場合、*in vitro* 評価系でその寄与率を求める試みがなされているが、必ずしも *in vivo* を反映できる評価系とは限らない。また *in vitro* と *in vivo* との結果が一致しない報告もなされている。そのため血流を保持した系にて P-gp 機能を評価することが必要である。そこで我々は、*in situ* 評価系を用いて、P-gp 基質の腸管からの吸収及び静脈内投与後の腸管管腔側への排出について、P-gp 阻害剤併用時ならびに P-gp への影響が予想される虚血・再灌流時での検討を行った。

【方法】P-gp 阻害剤 (D-酒石酸、verapamil) 併用時および非存在下における P-gp 基質 (rhodamine 123, daunorubicin) のラット腸管 (空腸、回腸及び結腸) からの吸収クリアランスを求めた。また、rhodamine 123 (0.35mg/kg) の静脈内投与後の回腸管腔側への排出を検討した。さらに、Western blot 法により、P-gp タンパク発現レベルを定量した。

【結果および考察】ラット回腸において、P-gp 阻害剤併用により、P-gp 基質の吸収クリアランスは有意に増大し、静脈内投与後の rhodamine123 の P-gp を介した回腸管腔内への排出は有意に抑制された。D-酒石酸は P-gp タンパク発現レベルには影響を与えず、P-gp の機能抑制をすることが明らかとなった。このように *in vitro* 系のみでなく、*in situ* 系においても、D-酒石酸は、P-gp の排出機能を抑制することによって P-gp 基質の腸管吸収を改善することが示された。一方、虚血・再灌流時においても P-gp 機能に変化が見られた。今後は諸要因の影響結果を用いて、腸管吸収改善に対する P-gp の寄与率も検討する予定である。