

29P1-am192

Caco-2細胞における5-ASAのN-アセチル抱合体の細胞膜透過に及ぼすフラボノイドの影響

○吉村 真¹, 坂本 一貴¹, 寺尾 和美¹, 杉原 成美¹, 古野 浩二¹(¹福山大薬)

【目的】当研究室では、5-アミノサリチル酸(5-ASA)のN-アセチル抱合化反応に及ぼすフラボノイド(FL)の阻害作用についてこれまで報告してきた。本研究では、5-ASAのN-アセチル抱合体(Ac-5-ASA)のCaco-2細胞膜透過に対するFLの影響について検討した。

【方法】Caco-2細胞はtranswell及び35mm Dishに播種後、Dulbecco培地中で11-18日間培養した。培養液をHBSS buffer(25mM glucose含有25mM HEPES buffer pH7.4)に交換し、5-ASAの透過及び蓄積実験に用いた。5-ASAとそのAc-5-ASAは、蛍光検出器(Ex 310nm Em 500nm)を装着したHPLCにより定量した。

【結果】FLを添加したCaco-2細胞中で5-ASAのアセチル化反応を行い、5-ASAとAc-5-ASAの培養液と細胞内蓄積量を測定した。N-アセチル抱合阻害活性を持つFLの構造的特徴として、(1)A環5位に水酸基がなく、(2)B環4'位に水酸基を持ち、(3)C環2位と3位が二重結合を有することがあげられ、Fisetin、Geraldol、7.3'.4'-Trihydroxy flavonなどが阻害活性を示した。Ac-5-ASAの細胞内蓄積量は、N-アセチル抱合阻害活性を示さないLuteolin、Apigenin、KaempferolなどのFLにより著しく増大した。Caco-2細胞において、細胞内で生成されたAc-5-ASAの排泄方向輸送は吸収方向輸送に比べて著しく高く、さらにFL処理により排泄方向輸送の抑制が認められた。以上の結果から、Ac-5-ASAに対する排泄方向輸送のトランスポーターの関与と、FLによる輸送阻害作用が示唆された。