

## 29P1-am197

ラット小腸におけるmethotrexateの担体介在性吸収:in-situ ループ法による部位差及びpH依存性の評価

○神夏磯 俊介<sup>1</sup>, 井上 勝央<sup>1</sup>, 林 弥生<sup>2</sup>, 湯浅 博昭<sup>1</sup>(<sup>1</sup>名市大院薬, <sup>2</sup>金城学院大薬)

**【目的】**葉酸代謝拮抗薬である methotrexate (MTX) の腸管吸収には、酸性域に最適 pH を有する pH 感受性 folate 担体輸送系が関与している事が知られている。その分子実体は長く不明なままであったが、最近になって、ヘム輸送担体としてクローニングされた heme carrier protein 1 (HCP1) がヘムよりも folate に対して高い輸送活性を示し、また pH 感受性葉酸輸送系としての特徴を有することが明らかとなった。さらに、ラット小腸において、HCP1 の分布が上中部に著しく限局しているという特徴が見出された。そこで、本研究では、MTX の腸管吸収ならびに folate 担体輸送系の実態解明の一環として、ラット小腸での閉鎖ループ法により *in situ* 組織レベルでの MTX 及び folate 吸収について検討を行うことにした。

**【方法】**Wistar 系雄性ラット (300g, 一晚絶食) を用い、urethane 麻酔下で実験を行った。薬液としては Krebs-Ringer bicarbonate buffer (20 mM の HEPES または MES を添加後、pH を調整) を用い、<sup>3</sup>H 標識の MTX または folate を添加した。また、非吸収性マーカーとして <sup>14</sup>C 標識の PEG4000 を添加した。ラットの空腸、小腸中央部、回腸に作成したループ (各 10 cm) に薬液 (1 mL) を注入し、30 分間の消失量を吸収量とした。

**【結果・考察】**pH6.4 の条件下で、空腸及び小腸中央部での MTX の吸収率は、1 nM では 75% に達したが、100 μM の高濃度では検出不能なレベルに低下し、担体介在性の輸送の寄与が大きいことが明らかとなった。一方、回腸においては、濃度に関わらず吸収は著しく小さく、検出不能であった。この輸送活性の部位差は、HCP1 の分布特性と一致していた。また、小腸中央部を用いた検討で、薬液の pH 低下に伴う MTX の吸収率の増大傾向が認められ、酸性域に最適 pH を有する輸送の特徴が表れているものと考えられた。folate もほぼ同じ吸収特性を示した。以上のように、MTX および folate の両薬物について、小腸上中部に限局するという HCP1 の分布特性に対応した輸送活性の部位差を確認することができた。