

S2-1

消化管吸収における薬物トランスポーターの役割とその解析手法
Analysis for the involvement of drug transporters in gastrointestinal absorption

加藤 将夫¹, 久保 義行¹, 辻 彰¹ (¹金沢大学 自然科学研究科 (薬学系))

薬物の消化管吸収は、薬物自身の物理化学的特性、とりわけ分子サイズや脂溶性、電荷、分子内水素結合等に依存した単純拡散によって支配されると考えられてきた。しかし近年、多数の薬物トランスポーターが消化管上皮細胞に局在すること、トランスポーター遺伝子欠損マウスで薬物吸収に変化の見られることなど、薬物によっては消化管吸収にトランスポーターの関与するケースが報告されつつある。消化管での働きが明確となりつつあるトランスポーター分子は現在のところ MDR1 や BCRP など ABC transporter が中心であり、吸収方向に働く可能性のある SLC transporter の役割の解明は遅れている。我々は、Octn2(Slc22a5)がマウス消化管刷子縁膜に局在し、基質である carnitine の管腔側からの取り込みに関与することを、octn2 欠損マウス(jvs)を用い実証した。Carnitine は、Ussing chamber 法では主に apical 側から効率よく取り込まれ jvs で取り込みは大きく減少した。また単離小腸上皮細胞で見られた取り込みは遺伝子発現系で観察される Octn2 の機能に類似していた。消化管吸収は膜透過性ばかりでなく、溶解性、胃排出速度、小腸の運動性等によっても影響を受けることから、これら実験系はそれぞれ、輸送の方向性あるいは特徴付けに有用であり、遺伝子欠損マウスとの併用によって今後さらに、トランスポーターの役割が解明されるものと期待される。また、Octn2 はアダプターである Pdzk1 と微絨毛上で共局在しており、トランスポーターばかりでなくアダプター分子の機能解明も必要と考える。