

S2-2

**排出輸送系トランスポーター：Pgp の消化管吸収における役割、基質認識における種差**  
**Efflux transporter: Role of P-glycoprotein (P-gp) on intestinal absorption and species**  
**differences of its substrate recognition**

藤田 卓也<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>京都薬科大学 )

経口投与製剤の研究開発においては、ヒトにおける消化管吸収性に関して未だに十分な予測ができていないといえな  
いのが現状であり、このような原因のひとつとして、消化管上皮細胞に発現し、異物排泄に関わっていると考えられる  
P-glycoprotein (P-gp) をはじめとした輸送タンパクが吸収障壁として機能している可能性が指摘されている。しかしなが  
ら、消化管吸収において P-gp が吸収障壁であると考えられる既存の経口薬は数種にすぎず、現段階ではあまり問題  
視されていない。一方で、受容体や酵素を標的とした近年の医薬品開発においては、高脂溶性でかつ難溶解性な化合  
物がリード化合物として選択される傾向にある。このような特徴を持つ新規化合物はしばしば P-gp の基質となり、既存  
の経口薬に比べ投与量設定も低いことから、P-gp が吸収障壁となり得ることは十分に予想される。演者らは、これまで  
に、マウス門脈 循環血同時採血法 (P-S difference 法) が in vivo における薬物の消化管吸収性を評価するのに妥  
当な方法であることを報告しているが、本シンポジウムではまず、P-S difference 法を mdr1a/1b knockout マウスに適  
用することにより、in vivo での薬物の消化管吸収における P-gp の影響についての発表を行うとともに、他の動物種に  
おいて得られた消化管吸収実験の結果、Caco-2 細胞を用いた得られた透過実験の結果とあわせて、in vitro-in vivo  
相関性の検討結果や消化管吸収における P-gp の種差についても考察する予定である。