

26J-am05

グリベンクラミドのCaco-2細胞透過に対するアルブミンの促進効果

○近藤 秀宣¹, 西村 友宏¹, 巨勢 典子¹, 崔 吉道¹, 中島 恵美¹(¹共立薬大)

【目的】一般に血漿タンパク結合は分布容積に影響を及ぼすものの、消化管吸収速度には影響しないと考えられている。しかし、組織中濃度が血漿タンパク結合により影響される薬物では、消化管吸収過程にも影響があると考え、「薬物の吸収過程において小腸上皮細胞内蓄積または側底膜透過に血漿タンパク結合が影響して吸収速度が変化する」と仮説を立てた。そこで本研究では著しいタンパク結合のために分布容積が小さく、また消化管吸収が良好である glibenclamide をモデル薬物として選択し、この仮説を証明することを目的とした。【方法】小腸上皮細胞モデルとして、Caco-2 細胞を用い transwell plate で 21 日間培養し実験に用いた。³H]glibenclamide の刷子縁膜側から側底膜側への透過、および細胞内蓄積における側底膜側溶液への牛血清アルブミン(BSA)添加の影響を調べた。またコントロールとして、主に単純拡散で吸収され、BSA の影響が少ない¹⁴C]theophylline、および細胞間隙透過マーカーとして¹⁴C]inuline を用いた。【結果・考察】BSA を側底膜側溶液に添加することで、³H]glibenclamide の透過速度が上昇した。一方、¹⁴C]theophylline および¹⁴C]inuline の透過速度には有意な変化が観察されなかった。BSA による³H]glibenclamide 透過速度の上昇は細胞内蓄積量の減少に相当した。以上の結果より、側底膜側溶液におけるタンパク結合は³H]glibenclamide の小腸上皮細胞内から側底膜溶液への移行を促進することで、細胞内蓄積を減少させ、刷子縁膜を介して取り込まれた薬物の側底膜側溶液への移行を促進することが示唆された。また生理的条件下ではこの効果により、glibenclamide の側底膜での透過が速く、刷子縁膜での透過が消化管吸収速度の律速となっていると推察された。