

26J-am09

メチルプレドニゾロンの腸管吸収に対するABCトランスポーターの寄与および吸収部位特異性

○渡邊 敦子¹, 富田 幹雄¹, 山川 知子¹, 林 正弘¹ (1東京薬大薬)

【目的】副腎皮質ステロイドである Methylprednisolone (MP) は、比較的脂溶性が高いため、腸管からの受動輸送による吸収は良好であると考えられているが、Efflux Transporter の一種である P-glycoprotein (P-gp) の基質であることが明らかとなっている。また Efflux transporter 群の基質認識性は広く、基質の多くがオーバーラップしていることが報告されている。そこで本研究では、MP と Efflux Transporter との親和性から、その寄与率および吸収部位特異性を明らかにすることを目的とする。

【方法】MP の膜透過性は、ラットの空腸、回腸、結腸部の筋層を剥離後、Diffusion chamber 法により求めた。P-gp 阻害剤として Verapamil、bcrp 阻害剤として Mitoxantrone を、mrp2 阻害剤として Probenecid を用いた。

【結果・考察】MP の Efflux クリアランスは、空腸、回腸では MP 濃度 100 μ M でピークとなり、結腸では 150 μ M でピークとなった。Verapamil の阻害効果は、空腸、回腸において MP 濃度が 50、100 μ M の場合に見られたが、結腸においては MP 濃度が 200 μ M まで認められた。これらの結果を Eadie-Hofstee Plot 解析すると、固有クリアランス (V_{max}/K_m) は空腸<回腸<結腸の順序となった。特に回腸における K_m が空腸、結腸部位に比べて著しく低いこと、結腸における V_{max} が大きいことが見出された。P-gp、bcrp、mrp2 の相対活性の算出から、100 μ M の MP の場合には、いずれの部位においても、3種のトランスポーターの寄与率は同程度となった。150 μ M の MP の場合には、空腸および回腸においては bcrp および mrp2 の寄与が大きく、結腸においては3種の寄与率は同程度となった。さらに、3種のトランスポーターの腸管でのタンパク発現量を Western blot 法により解析した。