

イトラコナゾールによる胆汁脂質輸送体阻害の検討

○吉門 崇^{1,2}, 高田 龍平², 山本 武人², 山道 寛子², 伊藤 晃成², 三田 智文¹, 鈴木 洋史²(¹東大院薬, ²東大病院薬)

【目的】肝細胞毛細胆管膜に発現する ATP-binding cassette (ABC) 輸送体である bile salt export pump (BSEP/ABCB11) と multidrug resistance 3 (MDR3/ABCB4) は胆汁中への胆汁酸・リン脂質の分泌を担っており、それぞれの遺伝的な機能欠損は進行性家族性肝内胆汁うっ滞 2 型および 3 型 (PFIC2, PFIC3) をもたらす。本研究では、臨床において薬剤性胆汁うっ滞の原因となることが示唆されている抗真菌薬イトラコナゾールについて、BSEP もしくは MDR3 の機能阻害が胆汁うっ滞を引き起こすという仮説のもと、ラット in vivo における胆汁脂質分泌と細胞系を用いた胆汁酸・リン脂質輸送にイトラコナゾールが与える影響について検討した。

【方法】ラットにイトラコナゾールを静脈内投与し、胆汁中の胆汁酸・リン脂質濃度を酵素反応法により測定した。イトラコナゾールが BSEP 機能に及ぼす影響は、胆汁酸取り込み輸送体である Na^+ /taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP/SLC10A1) と BSEP との共発現系を用いた ³H-タウロコール酸の経細胞輸送実験で評価した。MDR3 機能に関しては、MDR3 発現細胞における ¹⁴C-ホスファチジルコリンの排出能の変化を調べた。

【結果・考察】イトラコナゾール投与により、ラット胆汁中へのリン脂質分泌は顕著に減少した。NTCP と BSEP による ³H-タウロコール酸の経細胞輸送はイトラコナゾールにより影響を受けなかった一方で、MDR3 による ¹⁴C-ホスファチジルコリンの排出活性はイトラコナゾール存在下で有意に低下していた。以上の結果は、イトラコナゾールが MDR3 の機能阻害を介して胆汁中へのリン脂質分泌低下をもたらす、薬剤性胆汁うっ滞を誘発する可能性を示唆するものである。