

28Q-am005

ラット肺胞上皮 II 型・I 型細胞における P-glycoprotein の発現・機能の比較解析とステロイド処置の影響

○加藤 祐貴¹, 湯元 良子¹, 池畑 美香¹, 中村 孝佑¹, 永井 純也¹, 高野 幹久¹
(¹広島大院医歯薬)

【目的】医薬品の投与経路として、肺が注目を集めている。しかし、肺における薬物輸送システムに関しては不明な点が多い。肺胞上皮細胞における各種トランスポーターの発現・機能を解析することは、経肺投与製剤の開発を進める上でも非常に重要と考えられる。本研究では、ラット肺から単離した初代培養肺胞 II 型細胞及び II 型から I 型へ transdifferentiation させた I 型様細胞を用い、排出トランスポーターである P-glycoprotein(P-gp)の発現および機能について比較検討した。さらに、吸入ステロイド製剤に含まれる dexamethasone(DEX)及び budesonide(BUD)の P-gp の発現・機能に及ぼす影響について検討した。

【方法】P-gp の機能は、ラット初代培養肺胞上皮細胞に P-gp 基質である rhodamine123(Rho123)を含む薬液を添加し、Rho123 の細胞内取り込み量をペラパミル等の P-gp 阻害剤存在下、非存在下で測定することにより評価した。また P-gp 発現については、mdr1a の mRNA レベルを real-time PCR 法を用いて解析した。

【結果・考察】P-gp 阻害剤添加により II 型細胞における Rho123 取り込みに影響は認められなかったが、I 型様細胞における Rho123 取り込みは有意に高い値を示した。mdr1a の mRNA 発現は II 型細胞に比べて I 型様細胞で著しく高く、発現と機能に対応が認められた。I 型様細胞を DEX あるいは BUD で前処置したところ、P-gp 介在性輸送活性の低下がみられ、DEX では mdr1a の mRNA 発現の減少も認められた。以上の結果から、肺胞上皮では P-gp は主に I 型細胞において発現・機能していること、また吸入ステロイド製剤の投与によって P-gp の発現・機能が低下する可能性が示唆された。今後、P-gp タンパク質の発現についても検討する予定である。