

Epicatechin と Epicatechin gallate の細胞内蓄積量の相違に対する P-glycoprotein の関与の検討

○田頭 知彦¹, 杉原 成美¹, 笹木 史絵¹, 松本 信彦¹, 丸谷 加奈¹, 中谷 吏菜¹, 町支 臣成¹, 日比野 俐¹, 古野 浩二¹(¹福山大薬)

[目的] Epicatechin(EC)と Epicatechin gallate(ECg)の細胞内蓄積量に著しい差がある。当研究室では、EC と ECg の構造上の唯一の違いであるガレート基に P-glycoprotein(P-gp)阻害活性があることを報告してきた。そこで今回、EC 及び ECg の細胞内蓄積に対する P-gp の関与の可能性について、各種ガレート体及びその誘導体を用いて検討した。

[方法]Caco-2 細胞及び LLC-GA5-CoL150 細胞を定法に従い、Dish 上に 2×10^5 個播種後、14-18 日培養した。pH7.4 HBSS buffer(25mM HEPES 及び 25mM glucose 含有)に交換した培養液に、 $50 \mu\text{M}$ EC または ECg を添加し、3 時間インキュベーションした。細胞中の EC 及び ECg は 50mM 塩酸-エタノール(1:1)で抽出し、UV 検出器(278nm)を装着した HPLC で定量した。

[結果および考察]ECg 及び Epigallocatechin gallate(EGCg)共存下において EC の細胞内蓄積量は増大したが、ECg の細胞内蓄積量に対しては、いずれのカテキン類も影響を認めなかった。オクチルガレート(GAO)とその水酸基をメチル化した誘導体及びエーテル誘導体による EC の細胞内蓄積量に対する影響は、P-gp の基質である Rhodamine-123 の細胞内蓄積量への影響と同様の結果が得られた。従って、1) 脂溶性、2) 隣接する 2 つの水酸基、3) エステル構造が必要であることが示唆された。しかし、P-gp 過剰発現細胞である LLC-GA5-CoL150 細胞において、カテキン類の細胞内蓄積量は、P-gp 阻害剤である Quinidine の影響をほとんど受けなかった。以上のことから、EC と ECg の細胞内蓄積量の相異にガレート基が関与しているが、P-gp 以外の他の排泄型トランスポーターの影響を受けている可能性が示唆された。