

26N-am02

潰瘍性大腸炎モデルラットにおける Methylprednisolone の体内動態および必須不飽和脂肪酸の効果

○野村 綾子¹, 若林 聡¹, 富田 幹雄¹, 林 正弘¹(¹東京薬大薬)

【目的】潰瘍性大腸炎 (UC) の治療において、必須不飽和脂肪酸であるリノール酸 (LA) および α -リノレン酸 (α -LnA) の有用性が注目されている。当研究室では、Dextran sodium sulfate (DSS) 誘導 UC モデルラットの腸管各部位における *mdr1* mRNA 発現量の低下および P-糖タンパク質 (P-gp) の機能低下が、両脂肪酸投与により回復することを *in vitro* 実験により明らかにした。本研究では、UC に対して薬物療法および栄養療法を最大限に引き出せる臨床応用可能な戦略構築を目的として、P-gp 機能変動を *in vivo* 動物実験により検討した。

【実験方法】7% DSS 溶液をラットに 5 日間自動給水により摂取させ、UC モデルラットを作製した。LA および α -LnA は 1% 溶液を 0.5mL ずつ 5 日間経口投与した。Myeloperoxidase (MPO) 活性は o-dianisidine 法により測定した。P-gp 機能は、腸管においては、Methylprednisolone (MP) の静注後 *in situ* single pass perfusion 法により腸管管腔側への排泄クリアランス (CLe) を算出し、肝臓においては、胆汁中への CLe を算出することにより評価した。

【結果・考察】MPO 活性は、腸管各部位において正常群に比較して DSS 投与群では上昇し、両脂肪酸の投与により、その上昇が抑制された。MP 静注後の空腸および結腸への CLe は、DSS 投与群において正常群に比較して減少し、P-gp 機能低下が示された。これに対して、両脂肪酸の前投与により CLe の減少は回復が見られ P-gp 機能の回復が示された。なお肝臓においても同様な効果を示した。以上より、両脂肪酸は空腸および結腸の P-gp 機能低下を回復させるだけでなく、肝臓においても回復させることが *in vivo* において示された。さらに、脂肪酸の併用投与における効果を検討した。