

26N-am05

消化管上皮粘膜透過機構における受容体型チロシンホスファターゼの役割
○森 新吾¹, 森下 真莉子¹, 的崎 尚², 高山 幸三¹ (¹星薬大, ²群馬大生体調節研)

【目的】近年、受容体型チロシンホスファターゼ SAP-1 (Stomach Cancer-Associated Protein-Tyrosine Phosphatase-1)が消化管上皮細胞の apical 側に特異的に発現していることが明らかにされたが、生理的な役割は明らかにされていない。そこで、本研究は、薬物の生体膜の透過性、特に消化管トランスポーター機能、および細胞間隙透過性における SAP-1 の役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】トランスポーターとして、BCRP (breast cancer resistance protein)、P-gp (P-glycoprotein)および PEPT-1 (peptide transporter)、細胞間隙経路として、TJ (tight junction)に着目し、SAP-1 との関連性を *in vitro* 反転腸管法にて検討した。本実験では、雌性 C57BL/6J wild-type および SAP-1 KO マウスの回腸および結腸を摘出後、反転腸管を作成して Krebs Ringer-Henseleit bicarbonate buffer (KRB)で還流し、各種薬物を添加した KRB に浸した。各種トランスポーター基質として、topotecan (BCRP)、rhodamine123 (P-gp)および cefalexin (PEPT-1)を用い、また、TJ 機能評価については FITC-dextran 4400 および 10000 (FD-4 および FD-10)を選択して実験に用いた。投与後は経時的にサンプリングを行い、吸収クリアランスを算出した。

【結果】topotecan、rhodamine123 および cefalexin の吸収クリアランスについては、wild-type マウスと比較して SAP-1 KO マウスでは違いは認められなかった。一方、FD-4 および FD-10 の吸収クリアランスは、wild-type マウスと比較して、SAP-1 KO マウスの回腸および結腸で著しい上昇が認められ、特に結腸において顕著な差が示された。これらの結果より、SAP-1 は、消化管トランスポーターの機能には影響を与えずに、細胞間隙経路である TJ の機能、特に結腸において強く影響を与えている可能性が示唆された。