

28L-am01

P-glycoprotein の薬物吸収制御因子としての影響

○藤永 郁江¹, 富田 幹雄¹, 林 正弘¹(¹東京薬大薬)

【目的】近年、小腸・肝臓・脳などの主要臓器や悪性腫瘍組織において多くのトランスポーターが同定されている。今日の薬物治療は多剤併用療法が行われており、その多剤併用によるトランスポーターの関与は、一方の薬物が他方の薬物の吸収を上昇させることによる予期せぬ薬効の増強、さらには副作用発症の可能性が考えられ、重要な薬効影響因子と考えられる。副腎皮質ステロイドは、炎症性疾患あるいは臓器移植後の免疫抑制のための第1選択薬として認識されている。一般にこれらは高脂溶性のため、受動輸送による腸管吸収は良好と考えられるが、ABC トランスポーターの基質となることも報告されている。我々の研究室において、ラット腸管を用いた検討より、Methylprednisolone (MP)が P-gp あるいは bcrp、mrp2 の基質となることおよびその吸収部位特異性について報告している。そこで本研究では、ABC トランスポーターを介する薬物間相互作用およびその予測法開発を念頭に、MP の膜透過機構について、Caco-2 単層膜を用いて検討した。

【方法】Transwell 上に Caco-2 細胞を3週間培養後、実験に供した。MP を頂側膜側あるいは基底膜側に添加し、ドナー側およびレシーバー側からサンプリングを行った。定量は HPLC により行い、得られた膜透過速度を初濃度で除し、膜透過クリアランスを算出した。

【結果・考察】コントロール条件下における MP (50~200 μ M) の efflux clearance は influx clearance に比較し、高値を示したが、MP500~1000 μ M の濃度範囲における両方向の clearance は、ほぼ同程度となった。また、Verapamil 添加群における MP の influx clearance は、非添加群と比較し上昇した。以上の結果から、Caco-2 単層膜を介する MP の膜透過は、P-gp に制御されることが示された。