

循環器疾患治療薬の心筋梗塞モデルラットにおける ABC トランスポーター発現および機能への影響

○後藤 悠子¹, 富田 幹雄¹, 林 正弘¹(¹東京薬大薬)

【背景・目的】薬物動態と薬効は密接な関わりを持ち、その橋渡しとなる薬効標的の近傍への移行性にはトランスポーターが大きく関与する。循環器疾患時あるいは治療薬の連続投与や多剤併用投与によるトランスポーターの発現変動は薬物動態の変化を介して薬効へ影響を与える。多剤併用の多い循環器疾患の薬物療法において薬物相互作用を介した副作用が生じる可能性も否定できない。このような背景のもと、本研究では循環器疾患治療薬の連続単独投与および連続多剤投与が ABC トランスポーターに与える影響を P-gp および mrp2 の mRNA の発現変動と機能変動の両面から正常ラットおよび心筋梗塞モデルラットについて検討した。

【方法】モデル薬物として、 β 遮断薬、Ca²⁺拮抗薬、ACE阻害薬、ARBを選択し、Wistar/ST 雄性ラットに 5 日間腹腔内投与を行った。空腸、回腸および肝臓の mdrla および mrp2 mRNA の発現を real time RT-PCR 法により検討した。P-gp の基質には rhodamine123 (Rho123)を、mrp2 の基質には bromosulfophthalein (BSP)を選択し、それらの体内動態を評価した。心筋梗塞モデルラットは冠動脈結紮法により作成した。

【結果・考察】正常ラットにおいて、薬物投与が P-gp および mrp2 へ与える影響はほとんど見られず、各種循環器疾患治療薬の連続投与による P-gp 基質および mrp2 基質の体内動態は、ほとんど変動しないと推察できた。一方、心筋梗塞モデルラットにおいては、回腸における mdrla mRNA 発現量および Rho123 の全身 CL が減少傾向を示した。以上の結果から、心筋梗塞が ABC トランスポーターの発現レベルに影響を与える可能性が示唆され、治療薬投与時の影響も含めて、さらに詳細な検討が必要であることが示された。