

骨粗鬆症治療薬 alendronate の消化管吸収性に及ぼす polyethyleneimine の影響ならびにその吸収促進機構の解析

○片山 寛子<sup>1</sup>, 鈴木 彩子<sup>1</sup>, 菊池 保晴<sup>1</sup>, 秦 有里<sup>1</sup>, 児玉 朋子<sup>1</sup>, 勝見 英正<sup>1</sup>, 坂根 稔康<sup>1</sup>, 山本 昌<sup>1</sup>(<sup>1</sup>京都薬大)

【目的】骨粗鬆症治療薬である bisphosphonate は、経口投与後、消化管吸収が極めて悪く、食事によりさらに吸収性が低下することが知られている。一方、我々は既に過去の学会においてポリカチオンの一種である polyethyleneimine (PEI) が、5(6)-carboxyfluorescein (CF) や calcitonin などの難吸収性薬物の小腸からの吸収を大きく改善できる優れた吸収促進剤であることを見出している。そこで本研究では、bisphosphonate の一種である alendronate の小腸吸収性に及ぼす PEI の影響ならびにその吸収促進機構について検討した。

【方法】難吸収性薬物のモデルとして CF 及び alendronate を、吸収促進剤として各種濃度の PEI を用いた。小腸吸収実験: Wistar 系雄性ラットを用い、*in situ* closed loop 法で行った。モデル薬物と吸収促進剤を混合した薬液を小腸ループに投与後、頸静脈から経時的に採血を行った。小腸吸収性は、採血により得た、血漿中 CF 濃度あるいは血漿中 alendronate 濃度を定量して評価した。吸収促進機構の評価: 培養した Caco-2 細胞単層膜を用いて、経時的に膜抵抗値を測定して評価した。

【結果・考察】Alendronate の小腸吸収性は、PEI の併用により有意に増大し、中でも低分子の PEI 600 の吸収促進効果が最も強いことが認められた。また PEI で前処理を行った際の CF の吸収性には、有意な促進効果が認められなかったことから、PEI の促進効果には可逆性が認められた。さらに PEI の吸収促進機構を解析するため、Caco-2 細胞における PEI 存在下の膜抵抗値を測定したところ、PEI 600 (0.5 w/v%) の併用により有意に低下することが認められた。したがって、PEI の吸収促進機構には一部 paracellular route の tight junction の開口が寄与している可能性が示唆された。