

肝臓及び小腸における Estradiol 17 β -glucuronide 誘発性 Mrp2 機能低下機構の解明
○松尾 玲子¹, 関根 秀一¹, 堀江 利治¹(¹千葉大院薬)

【目的】 Multidrug-resistance associated protein 2(Mrp2)は肝臓の毛細胆管側膜に発現し、生体異物を胆汁中へと排泄することで胆汁流の生成を担っている。一方で小腸上皮細胞の管腔側膜に発現するMrp2 は、一度細胞内に取り込まれた異物を管腔側へと排泄することで異物に対する防御機構を担っている。これまで、ラット肝臓において卵胞ホルモンEstradiol 17 β -glucuronide(E₂17 β -G)により肝臓Mrp2 が細胞質へ内在化し、その輸送機能低下が起こされることが報告されている。そこで、本研究ではE₂17 β -Gの肝臓及び小腸に発現するMrp2 の輸送機能、局在性に対する影響とそのメカニズムについて検討した。

【方法】 肝臓での評価：雄性Sprague-DawleyラットにE₂17 β -G(15 μ mol/kg b. w.)を静脈投与し、経時的な胆汁流量を評価し、その後肝臓を摘出して免疫染色法によりMrp2 の局在を検討した。また、胆汁中のMrp2 基質を測定することによりMrp2 機能を評価した。小腸での評価：雄性Sprague-Dawleyラットから小腸を摘出し、50 μ M E₂17 β -G溶液中でインキュベーションした後、Ussing Chamber法によりMrp2 機能、及びWestern blot法によりその局在を検討した。

【結果・考察】 肝臓に発現するMrp2 はE₂17 β -G処置により、内在化を伴う輸送機能の低下が見られた。その一方で、小腸に発現するMrp2 はE₂17 β -G処置により機能低下は見られたが、管腔側膜から細胞質への局在変化は見られなかった。また、このとき細胞骨格であるF-actinは、肝臓では形態変化が見られたものの、小腸ではそのような変化は見られなかった。以上の結果から、E₂17 β -Gによる肝臓、小腸に発現するMrp2 の局在性の違いにはF-actinの形態変化が関与することが示唆された。