

28CD-am08

小腸炎症時における薬剤排泄トランスポーター Mrp2 の機能制御機構の解明

○小島 亮人¹, 関根 秀一¹, 中埜 貴文¹, 堀江 利治¹(¹千葉大院薬)

[目的] Multi-drug Resistance associated Protein 2 (Mrp2)は小腸上皮細胞の管腔側に発現することで、一度細胞内に取り込まれた生体にとって異物である薬物等を再び消化管管腔内へと排泄することでそれらの吸収を制限している。また、我々は conventional Protein kinase C (cPKC)選択的活性化剤である Thymeleatoxin によって小腸 Mrp2 が管腔側膜からの内在化に伴う機能低下を起こすことを明らかとしている。そこで、PKC 活性化の生理的な役割を解明するため炎症に着目した。小腸は生体内と外部環境の境界に位置するため炎症が起きやすい臓器であり、炎症時には様々な薬物のバイオアベイラビリティの上昇及び PKC の活性化が報告されている。そこで、炎症時における Mrp2 の機能変動及び PKC 活性化の関与を、Lipopolysaccharide (LPS)誘発性炎症モデルラットを用いて検討した。

[方法]雄性 Sprague-Dawley ラットの大腿静脈に LPS (2 mg/kg B.W.)あるいは炎症性サイトカインである Tumor necrosis factor- α (TNF- α , 10 ug/kg B.W.)を単回投与し、投与 90 分後に単離した小腸を用いて Ussing-Chamber 法により Mrp2 の輸送機能を評価し、PKC 阻害剤の影響について検討した。

[結果・考察]LPS 誘発性炎症モデルにおいて、小腸 Mrp2 の輸送機能が 30%低下した。さらに PKC 阻害剤の併用により LPS による Mrp2 機能低下を抑制した。また、TNF- α を投与したラットにおいても Mrp2 の輸送機能が 35%低下した。これらの結果より炎症時に放出される TNF- α 、及び LPS により活性化される PKC を介して Mrp2 の機能が低下したことが示唆される。現在、Mrp2 の機能低下に対する膜局在変動の関与を、蛍光免疫染色法を用いて検討している。