

30G-am02

ABC トランスポーター発現変動と酸化障害の重度との関連

○寺田 悠介¹, 小倉 次郎¹, 小林 正紀¹, 山口 浩明¹, 井関 健^{1,2} (¹北大院薬, ²北大病院薬)

【目的】小腸の虚血再灌流 (I/R) 障害を引き起こす機序の一つに酸化障害が考えられる。小腸 I/R 時には、薬物動態に影響を及ぼすトランスポーターの発現が変動することが知られているが、酸化障害の程度との関連は不明な点が多い。そこで本研究では、酸化障害の程度が ABC トランスポーター発現に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】細胞は Caco-2 細胞を用い、小腸 I/R モデルラットの作成には Wistar 系雄性 rat を用いて側副血行路を上流より結紮し、上腸間膜動脈をクリッピングすることで虚血し、虚血 15 min 後、クリップを外すことで血液を再灌流させた。

【結果・考察】Caco-2 細胞に過酸化水素 1 mM を添加後 6 h で、MRP2 mRNA およびタンパク質量は有意に増加し、10 mM で有意に減少した。また、MDR1 mRNA および P-gp タンパク質量は過酸化水素 1 μ M 添加後 6 h で有意に増加し、10 mM で有意に減少した。さらに、Caco-2 細胞の酸化障害の指標である MDA (Malondialdehyde) 値は過酸化水素添加濃度依存的に増加したことから、過酸化水素添加により発生した活性酸素は、低濃度では ABC トランスポーター mRNA およびタンパク質量を増加させ、高濃度で減少させることが示された。一方、小腸 I/R モデルラット空腸において、I/R 1 h 後に *mdr1a*, *mdr1b*, *Mrp2* mRNA 量は有意に増加した。また、刷子縁膜上の P-gp タンパク質量は I/R 1 h 後では増加していたが、*Mrp2* タンパク質量は減少した。これまでに虚血時間を 30 min にした場合、P-gp, *Mrp2* mRNA およびタンパク質量は減少することが知られているが、虚血 15 min という軽度の虚血では ABC トランスポーター mRNA およびタンパク質量は増加することが示された。