

難吸収性薬物の消化管吸収性に及ぼす各種有機酸の影響とその促進機構の解明
○堤 大輔¹, 藤森 健夫¹, 松川 昇平¹, 鈴木 克彦¹, 羽岡 秀幸¹, 勝見 英正¹,
坂根 稔康¹, 山本 昌¹(¹京都薬大)

【目的】従来から難吸収性薬物の消化管吸収性を改善するため、各種吸収促進剤が用いられてきたが、これら促進剤の多くは消化管障害性を有するため臨床応用された例はきわめて少ない。一方、クエン酸などの有機酸は既に実用化されている製剤添加物であり、きわめて安全性が高いことが知られている。そこで本研究では難吸収性薬物の消化管吸収性に及ぼす各種有機酸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】消化管吸収実験：16~18 時間絶食した Wistar 系雄性ラットを用い、(5)6-carboxyfluorescein (CF) ならびにカルシトニンの消化管吸収性を *in situ* closed loop 法により評価した。小腸粘膜障害性の評価：吸収実験終了後の小腸管腔液を回収し、管腔液中の lactate dehydrogenase (LDH) 活性値およびタンパク濃度を測定して粘膜障害性を評価した。透過実験：Caco-2 細胞を Transwell で 18-21 日間培養し、apical 側に混合液を添加した後、basal 側よりサンプリングし CF を測定した。また透過実験と並行して TEER の測定も行った。

【結果・考察】消化管吸収性実験の結果から、CF の小腸吸収性は 5~10%クエン酸、コハク酸、酒石酸の併用により有意に増大することが認められた。さらにカルシトニンの吸収性は 5%クエン酸の併用により有意に増大した。一方、有機酸の中でも特にクエン酸において小腸粘膜障害性が軽微であることが示された。また、透過実験において TEER 値の可逆的な低下が見られることから各種有機酸の吸収促進機構には tight junction の可逆的な開口が関与していることが示唆された。