

亜鉛および亜鉛関連化合物の消化管吸収性の評価

○永井 美帆¹, 山本 貴紀¹, 安野 徹¹, 岡元 裕己¹, 杉下 靖宜¹, 妹尾 彩香¹, 吉川 豊¹, 安井 裕之¹, 勝見 英正¹, 坂根 稔康¹, 山本 昌¹(¹京都薬大)

【目的】亜鉛は、酵素の成分や蛋白質の合成など、生体内ホメオスタシスの維持に重要な役割を果たしており、その欠乏により味覚障害や皮膚炎、免疫・生殖機能の減衰といった様々な障害が惹起される。そのため亜鉛は、様々な医薬品（プロマック®、酢酸亜鉛）やサプリメント（グルコン酸亜鉛）に含有され汎用されているが、亜鉛の体内動態に関する情報は乏しいのが現状である。また近年、亜鉛の吸収および排泄に関わるトランスポーターが同定された。本研究では、亜鉛および亜鉛関連化合物の消化管吸収ならびに膜透過性について、系統的な評価を行った。

【方法】小腸における亜鉛の吸収性は *in situ* closed loop 法により評価した。また、Caco-2 細胞単層膜透過実験およびラット摘出消化管膜を用いた *in vitro* diffusion chamber 法により、亜鉛の上皮細胞層透過性を詳細に検討した。各種亜鉛関連化合物の細胞障害性は、Cell Counting Kit-8 により評価した。

【結果】亜鉛の消化管吸収は非線形性を示し、吸収に担体輸送系の関与が示唆された。また、Caco-2 細胞膜の透過においても飽和現象が観察され、飽和成分の Michaelis 定数は約 10 μM であった。ラットの摘出消化管粘膜に対する透過性は十二指腸 > 回腸 > 空腸の順であり、生理的条件下では主として十二指腸から吸収される可能性が示唆された。一方、亜鉛関連化合物の消化管吸収性はプロマック® のみが硫酸亜鉛、酢酸亜鉛、グルコン酸亜鉛の 3 種とは異なる挙動を示し、血中濃度の AUC は約 1/2 であった。しかし、Caco-2 細胞膜においては、グルコン酸亜鉛の亜鉛透過量が他に比べ増加し、膜抵抗値は低下傾向にあった。これはグルコン酸のキレート作用により tight junction が開口したためと考えられる。グルコン酸による障害性が危惧されるが、化合物間の細胞障害性に差は観察されなかった。