

アシルカルニチンの吸収促進剤としての有用性

○土井 信幸¹, 富田 幹雄¹, 木村 あおい¹, 林 正弘¹(¹東京薬大薬)

【目的】 近年、多くの疾患でバイテク医薬品による薬物治療が導入されているが、高分子などの理由から注射剤などの侵襲的な非経口投与製剤が多く、薬物治療導入の遅延による寛解期間の延長や患者 QOL の低下などが問題となっている。そこで我々は 非侵襲的な投与経路である経口ルートによる繰り返し投与を念頭に置き、吸収促進剤の有用性に着目した。吸収促進剤として Acylcarnitine である Lauroylcarnitine (LC)、Palmitoylcarnitine (PC) を選択し、*in vitro* および *in situ* において吸収促進効果および安全性について検討を行った。

【方法】 Caco-2 単層膜を Diffusion chamber に固定し、LC、PC 存在下および不在下における膜間抵抗 TEER の測定を行い、同時に Paracellular marker である Lucifer yellow の透過クリアランスを算出した。また、Wistar 系雄性ラット 8 週齢の空腸部を用いた *In situ* closed loop 法により、血中濃度から吸収促進効果を検討した。細胞障害性および組織障害性は LDH の漏出から検討した。また、Claudin タンパク発現量解析には Western blotting 法を用いた。

【結果および考察】 Caco-2 単層膜を用いた検討から LC、PC の濃度上昇に伴い TEER は低下し、Lucifer yellow の膜透過クリアランスは増大した。ラット *in situ* 条件下の検討においても、LC、PC の濃度上昇に伴う Lucifer yellow の AUC が増大し、両吸収促進剤による有意な吸収促進効果が見られた。また両促進剤 50~数百 μM の濃度域において、LDH の漏出は Caco-2 および空腸のいずれの系においても Control 条件と同程度であった。Caco-2 を用いた検討から、両促進剤の濃度依存的な吸収促進効果と Claudin-4 タンパク発現レベルの低下との間に相関が見られ、吸収促進効果の作用機序の一つとして、Claudin-4 の関与が示唆された。