

GS01-2 糖尿病病態時における腸管 P-glycoprotein の発現変動と薬物作用への影響

○名和 文花¹, 藤田 和歌子¹, 中本 賀寿夫¹, 岸岡 史郎², 徳山 尚吾¹

¹神戸学院大薬, ²和医大医

P-glycoprotein (P-gp) は薬物排出ポンプの 1 つで、幅広い基質特異性を有し、多くの薬物動態に影響することが知られている。また、様々な病態において、その発現や活性が変動することも報告されている。我々は、streptozotocin (STZ) 誘発 1 型糖尿病モデルマウスを用いて糖尿病病態時に腸管上皮細胞に発現する P-gp が誘導型 NO 合成酵素 (iNOS) の活性化を介して変動することを見出してきた。こうした変動は基質薬物の作用や体内動態に影響を及ぼす可能性が考えられることから、P-gp の基質の 1 つである morphine を用い、糖尿病病態時に腸管 P-gp の変動が、経口投与の morphine の鎮痛作用ならびに体内動態に及ぼす影響について解析した。我々が既に報告しているように、STZ 投与 9 日目において腸管 P-gp の発現は有意に減少し、NOS 活性は有意に上昇した。興味深いことにこの時、morphine 経口投与後の鎮痛作用には有意な増強が認められ、morphine 血中濃度および脳内含量の有意な増加も観察された。脳内含量は、血中濃度と正比例することから、鎮痛作用の増強には腸管での morphine の吸収増大が深く関与する可能性が示された。さらに、iNOS 特異的阻害剤によって P-gp 発現減少は抑制され、同時に morphine の鎮痛作用増強も抑制された。これらの知見から、糖尿病病態では、経口投与した P-gp の基質薬物の薬理作用の発現が変動することが示唆され、この一部に iNOS を介した腸管 P-gp 発現変動と腸管吸収の変動が関与すると考えられる。