

GS03-2 生体外異物に対する小腸エステラーゼのバリア機能

○野澤 孝章¹, 副島 寿充¹, 今井 輝子¹

¹熊本大院薬

小腸は栄養素の吸収という生命維持にきわめて重要な役割を果たすとともに、異物から生体を守るバリア能も併せ持っている。小腸に発現する多種多様なエステラーゼは栄養素の吸収にも生体外異物の代謝にも関与し、この相反する機能に対応している。

本発表では小腸エステラーゼの機能について、プロドラッグの腸粘膜への取り込みと加水分解から定量的に解析した結果を説明する。プロドラッグの多くは吸収改善を目的にしており、小腸粘膜透過性が良く、小腸粘膜に取り込まれた後、粘膜中に発現している加水分解酵素によって代謝を受ける。本研究では、ラットの小腸と血管を同時灌流する **single-pass** 灌流法によって、小腸吸収と加水分解の関係を詳細に解析した。プロドラッグが小腸粘膜内で代謝されると、粘膜内プロドラッグ濃度の低下に基づいてプロドラッグ取り込みが上昇した。一方、代謝物は血管腔及び小腸管腔の両サイドに主に受動拡散で移行し、微絨毛の存在のために血管腔よりも小腸管腔に3~4倍移行することにより、排泄を促進する効果を示した。また、**in situ** の小腸加水分解率と **in vitro** の小腸加水分解活性の相関性から、**in vitro** 加水分解固有クリアランスが **100 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ S9 protein** と非常に小さな値の化合物でも、小腸吸収時に **100%** 加水分解されると予測された。さらに、加水分解に関与するエステラーゼはカルボキシルエステラーゼなどのように細胞内に存在する酵素に加え、細胞膜上の酵素も関与する結果が得られ、小腸は異物の解毒を効率的に行う構造や酵素分布特性を持つものと考えられた。