

肺組織における薬剤排出トランスポータ機能測定用分子プローブの開発研究
○岡村 敏充¹, 菊池 達矢¹, 岡田 真希¹, 張 明榮¹, 脇坂 秀克¹(¹放医研)

【目的】 Multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)は細胞内に侵入する有害な異物を排除する膜タンパク質であり、薬剤耐性や炎症反応に関与しているほか、一部の肺疾患では MRP1 の発現量の変化が認められている。従って、MRP1 機能の非侵襲的測定は肺疾患の病態解明や薬物治療の改善に繋がると期待される。本研究では、基質が拡散により排出されることなく MRP1 機能を特異的に測定するために、肺組織に移行した後、水溶性基質のグルタチオン(GSH)抱合体に変換する6-プロモ-7-[¹¹C]メチルプリン([¹¹C]1)を設計し、肺内 MRP1 機能測定用分子プローブとしての可能性を評価した。

【方法】 インビトロでの GSH との反応速度は、野生型マウスの肺ホモジネート中で [¹¹C]1 の経時変化を TLC により測定後、時間に対して未変化体の放射能の対数をプロットし、その傾きから求めた。また、Mrp1 欠損マウスを用いて、[¹¹C]1 の体内動態を組織摘出法により評価した。肺組織における化学形分析は、Mrp1 欠損マウスに [¹¹C]1 を静脈内投与後 15 分に肺を採取し、HPLC により分析した。

【結果・考察】 [¹¹C]1 の GSH との反応速度は $1.6 \text{ min}^{-1} \text{ g}^{-1} \text{ mL}^{-1}$ であり、[¹¹C]1 はインビボ肺においても効率良く GSH 抱合体に変換されることが期待された。また、[¹¹C]1 はマウスに投与後 1 分で速やかに肺に移行し、その後、肺の放射能は急速に減少した。一方、Mrp1 欠損マウスでは肺に取り込まれた後、緩やかに減少し、投与 60 分後の肺/血液比は野生型マウスに比べ、13 倍有意に高かった。さらに、肺組織の化学形の分析から、投与後 15 分で未変化体は消失し、放射能の大部分が GSH 抱合体であることが確認された。以上の結果より、[¹¹C]1 は肺組織における MRP1 機能を非侵襲的に測定するためのプローブとして有用であると考えられる。