

Caco-2 細胞単層膜透過におけるフェキソフェナジン光学異性体のMDR1及びOATPs 立体認識性の関与

○戸上 紘平¹, 戸崎 由佳¹, 丁野 純男², 森本 一洋², 早坂 正孝¹, 多田 均¹
(¹奥羽大薬, ²北海道薬大)

【目的】抗アレルギー薬のフェキソフェナジンは、光学活性を有するキラル医薬品である。フェキソフェナジンはラセミ体として経口投与されているが、R(+)¹体がS(-)²体より高い血中濃度を示すことが知られている。近年、キラル医薬品において、光学異性体間で薬物トランスポーターを介した輸送特性に差違が存在し、それに基づいて体内動態が異なる例が報告されている。本研究では、小腸上皮モデルである Caco-2 細胞単層膜を用いて、フェキソフェナジン光学異性体別の OATPs 及び MDR1 といった薬物トランスポーターによる輸送特性について検討した。

【方法】Caco-2 細胞をトランスウェルに播種し、細胞単層膜を調製した。Apical 側または basolateral 側に、R(+)-または S(-)-フェキソフェナジンを適用し、レシーバー側の液を経時的に採取した。光学異性体別の透過量を、キラルカラム (Chiral CD-ph-FF, 資生堂) を用いた HPLC により求め、Michaelis-Menten 式によって輸送速度を解析した。さらに、MDR1 及び OATPs の阻害剤を併用し、フェキソフェナジンの膜透過におけるトランスポーターの立体選択性の関与について検討した。

【結果および考察】フェキソフェナジンの Caco-2 細胞単層膜透過は、R(+)¹体 S(-)²体共に apical 側から basolateral 側 (吸収方向) より、basolateral 側から apical 側 (分泌方向) が優位であった。能動輸送速度の指標である V_{max}/K_m 値の R(+)/S(-) 比は、吸収方向では 1.6 と R(+)¹体が優位であり、分泌方向では 0.77 と S(-)²体が優位であった。また、OATPs 及び MDR1 阻害剤の併用により、R(+)¹体、S(-)²体共に透過速度が有意に変化し、R(+)¹体と S(-)²体の透過速度の差は吸収方向、分泌方向いずれの場合も減少した。以上の結果より、フェキソフェナジンは、小腸上皮において R(+)¹体優位な OATPs による輸送及び S(+)³体優位な MDR1 による輸送により、吸収に差異が生じていることが示された。