

エトポシドの反復経口投与による腸管 P-gp 発現誘導機序における RhoA の関与
○小堀 宅郎¹, 小林 真菜¹, 松本 和磨¹, 原田 慎一¹, 中本 賀寿夫¹,
藤田(濱邊) 和歌子¹, 徳山 尚吾¹(¹神戸学院大薬)

【目的】 これまでに我々は、抗がん剤 etoposide (ETP) の反復経口投与により、腸管において P-gp が誘導され、経口投与した morphine の血中濃度ならびに脳内含量の低下とその鎮痛効果の減弱が生じることを明らかにしている。近年、低分子量 G タンパク質である RhoA の活性低下によって P-gp 発現量が低下するとの報告がなされた。このことから、RhoA が P-gp の発現制御において重要な役割を果たしている可能性が考えられる。そこで本研究では、ETP の反復経口投与による腸管 P-gp の発現誘導における RhoA の関与について検討を行った。

【方法】 4 週齢の ddY 系雄性マウスを用い、ETP (10 mg/kg, p.o.) は 1 日 1 回 7 日間反復投与した。また、RhoA 活性化の指標となる細胞膜移行を阻害する rosuvastatin (5 mg/kg, p.o.) は ETP と同時に反復投与した。また、腸管 P-gp ならびに細胞膜と細胞質における RhoA のタンパク質発現量を western blot 法により解析した。morphine (50 mg/kg, p.o.) の鎮痛効果は tail flick 法により測定した。

【結果・考察】 ETP の反復投与終了 24 時間後における腸管 P-gp のタンパク質発現量および RhoA の細胞膜局在性は有意に上昇した。同条件下において、morphine の鎮痛効果は有意に減弱し、この作用は rosuvastatin の併用によって阻害された。以上の結果から、ETP の反復経口投与では、腸管において RhoA の活性化が生じること、ならびにそれが腸管 P-gp の発現誘導に関与し、経口 morphine の鎮痛効果を減弱させた可能性が考えられる。