

31P1-pm126

ペプチドトランスポーター PEPT1 を制御する天然由来生薬製剤の探索

○大橋 美希¹, 中瀬 朋夏¹, 川原 さと実¹, 侯 曉瓏¹, 邱 峰², 高橋 幸一¹ (1) 武庫川女大薬, (2) 瀋陽薬大天然薬物化学教研室)

【目的】小腸に発現するプロトン駆動型ペプチドトランスポーター(PEPT1)は、ジペプチドやトリペプチドの輸送を介したタンパク質の吸収のみならず基質認識性が比較的広範なことから薬物吸収にも寄与し、吸収改善の有力なターゲットとして注目されている。PEPT1 を標的とした効率的に吸収を制御できる天然由来生薬製剤を見出すことは、栄養生理学的だけではなく、薬物動態学的にも重要な知見となりうる。本研究では、腸管上皮細胞株 Caco-2 細胞を用いた *in vitro* モデルを用いて、PEPT1 の輸送活性に影響を与える生薬製剤の探索を行うことを目的とした。【方法】ヒト結腸癌由来腸管上皮細胞株 Caco-2 細胞を 2 週間培養した後、PEPT1 の基質薬物である cephalexin の取り込み実験を行った。さらに、ジペプチド GLY-SAR を競合的阻害剤として同時投与することにより cephalexin 取り込みの動態学的パラメータ V_{max} と K_m 値を算出した。生薬製剤については、熱水抽出エキスを作成し、各エキス(0.1 mg/mL)の同時投与により cephalexin 取り込みに対する影響を検討した。【結果・考察】基質薬物 cephalexin による取り込み実験の結果より、 V_{max} は 27.83 nmol/15 min/mg protein、 K_m 値は 6.92 mM と算出された。中国において臨床で用いられている 16 種類の生薬エキスについて、PEPT1 の輸送活性に対する影響を検討したところ、生地黄、牡丹皮、肉桂、益母草、山薬、沢瀉の 6 種類が cephalexin の取り込みを 20%以上阻害し、その阻害は、濃度依存的であった。さらに、阻害様式としては、 V_{max} あるいは K_m 値が変動しており、生薬エキスによって異なる阻害パターンが示された。以上のことから、PEPT1 の輸送活性を阻害する可能性のある生薬製剤として、生地黄、牡丹皮、肉桂、益母草、山薬、沢瀉の 6 種類を同定した。さらに、*in situ* closed loop 法を用いて、PEPT1 の輸送活性に対する影響を現在詳細に検討中である。