# 30E16-am09S

## Transcellular route を介した薬物の吸収・排泄に対するSodium nitroprussideの影響

瀧沢　裕輔[1], ◯戸邉　慈英[1], 中川　聖波[1], 坂本　菜沙[1], 伊藤　保彦[1], 石坂　遥[1], 富田　幹雄[1], 林　正弘[1]([1]東京薬大薬)

【背景】Nitric oxide (NO)による Tight junction 開口が報告されており、NO 供与剤投与による、Paracellular route を介した薬物吸収改善が報告されている。しかしながら、NO による吸収促進機構は明らかにされていない。本研究では、Transcellular route を介して吸収される薬物に対しても、NO による吸収促進作用が認められるか否かを検討した。さらに、排泄型トランスポーターである P-glycoprotein (P-gp)への影響も併せて検討した。

【方法】Wistar/ST 系雄性ラットを用い、NO 供与体として Sodium nitroprusside (SNP)を、Transcellular marker として Antipyrine (APY)を、P-gp 基質として Rhodamine 123 (Rho123)を、さらに P-gp 阻害剤として Verapamil (VER)を選択し、各種検討を行った。また、P-gp の発現変動として、mdr-1a, -1b mRNA および P-gp タンパク発現量の変化を real time RT-PCR および Western blotting によりそれぞれ検討した。

【結果・考察】SNP の投与量依存的な Rho123 の吸収 (血中 AUC)および、回腸管腔側への排泄クリアランス ($CL_{ex}$ to ileum)の有意な増大が示された。また、SNP 投与による回腸 P-gp タンパク発現量に変化は認められず、VER を用いた P-gp 阻害実験から得られた結果を基に算出した P-gp 相対活性は、SNP 投与群と非投与群とで変化が認められなかったことから、SNP は P-gp に影響を及ぼさずに、P-gp 基質の膜透過性を亢進させることが示された。さらに、APY の膜透過は SNP 投与により有意な増大が認められた。

【結論】SNP は P-gp への影響を伴わない Transcellular route を介した薬物透過亢進作用を有することが示された。