

28Q-pm02

P-糖タンパク質の基質となる薬物の消化管吸収性に及ぼす各種ポリオキシエチレンアルキルエーテルの影響

○趙 婉廷¹, 勝見 英正¹, 坂根 稔康¹, 山本 昌¹(¹京都薬大)

【目的】近年、消化管上皮細胞には P-糖タンパク質 (P-gp) などの排出型トランスポーターが発現していることが知られており、一旦細胞内に取り込まれた P-gp の基質となる薬物を ATP 依存的に細胞外に排出することが知られている。したがって、P-gp の基質となる薬物の消化管吸収性を改善するためには、P-gp modulators を併用し、消化管に発現している P-gp の機能を低下させることが重要になる。一方、ポリオキシエチレンアルキルエーテル類は、非イオン性界面活性剤の一種であり、既に乳化剤や可溶化剤として利用されている製剤添加物である。そこで本研究では、P-gp の基質となる薬物の消化管吸収性に及ぼす各種ポリオキシエチレンアルキルエーテルの影響について検討した。

【実験方法】実験動物は Wistar 系雄性ラットを用い、P-gp の基質となるモデル薬物として Rhodamine123 を、また P-gp modulators として各種ポリオキシエチレンアルキルエーテル類を選択した。また消化管粘膜透過性実験は、*in vitro* diffusion chamber 法により行った。

【結果・考察】Rhodamine123 の吸収方向の透過性は、各種ポリオキシエチレンアルキルエーテル類 (0.01%) の併用により減少したのに対し、分泌方向の透過性は増大することが認められた。しかしながら、各種ポリオキシエチレンアルキルエーテル類は、P-gp の基質とならない薬物の透過性には影響を与えないことから、この現象は P-gp の基質に特異的な現象であることが示唆された。また、各種ポリオキシエチレンアルキルエーテル類は、Caco-2 細胞の膜抵抗値を変化させず、粘膜障害性も示さなかったことから、Rhodamine123 の吸収方向の透過性の増大はタイトジャンクションの開口や粘膜障害性によるものでないことが示唆された。