

30pmL-008

サラゾスルファピリジンとその代謝物の Caco-2 細胞単層膜透過に及ぼすノビレチンの影響

○倉田 沙織¹, 梶原 基¹, 上敷領 淳¹, 杉原 成美¹(¹福山大薬)

【目的】 関節リウマチや潰瘍性大腸炎の治療薬であるサラゾスルファピリジン (SASP) とその活性代謝物である 5-アミノサリチル酸 (5-ASA) 並びに N-アセチル-5-サリチル酸 (Ac-5-ASA) の Bioavailability は低く、SASP の 1 日当たりの服用量は数グラムに達する。その一因として、消化管に発現している BCRP、MRP2 等の transporter による管腔側への排出の関与が報告されている。ノビレチンは柑橘系の果実に含まれるフラボノイドの一種であり、サプリメントとしても摂取されている。今回、SASP の服用量の低量化の可能性について、ノビレチンの併用による SASP 及び 5-ASA、Ac-5-ASA の消化管吸収に及ぼす影響を検討した。

【方法】 ノビレチンによる SASP 及び 5-ASA、Ac-5-ASA の消化管吸収に及ぼす影響は、Caco-2 細胞を単層培養させた Transwell を用いた透過実験により検討した。細胞単層膜を透過した SASP は、UV 検出器 (363nm;SASP) あるいは蛍光検出器 (Ex:310nm, Em:500nm;5-ASA 及び Ac-5-ASA) を装着した HPLC により定量した。

【結果と考察】 ノビレチンは BCRP の関与が報告されている SASP の Basolateral 側から Apical 側への透過 (排泄方向輸送) を抑制し、一方 Apical 側から Basolateral 側への透過 (吸収方向輸送) も有意に促進した。5-ASA に関してもノビレチンによる排泄方向輸送の抑制と吸収方向輸送の促進が観察された。さらにノビレチンは 5-ASA から Ac-5-ASA の代謝を阻害することが示された。Ac-5-ASA の排泄方向輸送には MRP2 の関与が報告されているが、ノビレチンは Ac-5-ASA に対しても排泄方向輸送の抑制並びに吸収方向輸送を促進した。以上のことから、ノビレチンは SASP と併用摂取することにより、SASP 及び 5-ASA、Ac-5-ASA の消化管吸収を増加させる可能性があり、SASP の投与量の低量化を図ることが推察された。