

26PA-am005

P 糖蛋白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ソルビタン脂肪酸エステルの影響

○記虎 昇史¹, 田中 圭一郎¹, 田所 修平¹, 草森 浩輔¹, 勝見 英正¹, 坂根 稔康¹, 山本 昌¹
(¹京都薬大)

【目的】 P-糖タンパク質 (P-gp) は、消化管上皮細胞において P-gp の基質となる様々な薬物を ATP を駆動力にして消化管腔側へ排出することから、消化管吸収性を低下させる障壁として機能している。したがって、P-gp の基質となる様々な薬物の消化管吸収性を改善するためには、消化管における P-gp の排出輸送機能を抑制する有効かつ安全性に優れた P-gp 阻害剤を見いだすことが重要である。一方、非イオン性界面活性剤であるポリエチレンソルビタン脂肪酸エステル類 (Tween) の一種である Tween 80 は、近年、P-gp 阻害作用を有することが報告されているが、その他の Tween 類の P-gp 阻害効果についてはほとんど報告が見られない。そこで本研究ではラット消化管及び Caco-2 細胞を用いて Rhodamine123 (Rho) の消化管粘膜透過性に及ぼす各種 Tween の影響について検討した。

【実験方法】 Caco-2 細胞透過実験: 培養した Caco-2 細胞単層膜を用いて透過実験を行い、各種 Tween 添加後の Rho の累積透過量及び見かけの透過係数 (P_{app}) を算出するとともに、経時的に膜抵抗値を算出した。In vitro diffusion chamber 法: 18 時間絶食した Wistar 系雄性ラット (240-260g) を脱血致死後、回腸部位の筋層を剥離し、5 mg/kg の Rho を投与し経時的にサンプリングを行い、サンプル中の Rho 濃度を測定した。

【結果・考察】 細胞透過実験において、Rho の吸収方向の透過性は各種 Tween の併用により増大した。また Rho の排出方向の透過性は各種 Tween の併用により低下し、阻害剤の濃度依存的に Rho の排出方向の透過性を抑制することが認められた。また In vitro diffusion chamber 法 でも同様の結果が得られた。一方、P-gp の基質でない 5(6)-carboxyfluorescein (CF) の吸収及び排出方向の透過性は各種 Tween を併用しても変化しなかったことから、各種 Tween の吸収促進作用には P-gp の機能抑制による薬物透過性増大作用が寄与している可能性が示唆された。