

26PA-am001S

潰瘍性大腸炎ラットにおけるタクロリムスの経口吸収増加とその要因

○柳田 航平¹, 池村 健治², 川崎 達也¹, 岩本 卓也², 鍋倉 智裕¹, 奥田 真弘² (1愛知学院大薬, 2三重大病院薬)

【目的】潰瘍性大腸炎は、原因不明の難治性疾患であり、患者数は増加の一途を辿っている。治療薬のタクロリムス(TAC)は体内動態の個体内・個体間変動が大きく、その要因には薬物代謝酵素 CYP3A や薬物排泄トランスポータ P-糖タンパク質(P-gp)の発現量が関与している。しかしながら、TAC の体内動態に及ぼす潰瘍性大腸炎の影響は明らかではない。本研究では、潰瘍性大腸炎モデルラットを作成し、TAC の体内動態変動とその要因に関する検討を行った。

【方法】Wistar 系雄性ラット(9 週齢)を用い、5%デキストラン硫酸ナトリウム(DSS)水溶液を 7 日間、自由飲水させ潰瘍性大腸炎モデルラットを作成した。DSS 群及び Sham 群に TAC を経口投与した後、経時的に採血を行い、全血中 TAC 濃度は、LC-TOFMS により測定した。採血終了後に小腸、大腸及び肝臓を摘出し、P-gp 及び CYP3A mRNA 発現量は RT-PCR 法により測定した。また、各臓器の粗膜画分に発現する P-gp は Western blot 法により、ミクロソーム中 CYP3A 活性は、テストステロンの 6 β 水酸化活性を測定することにより評価した。

【結果・考察】DSS 群では Sham 群と比較し、大腸炎の重症度を示す disease activity index の顕著な増加を示した。DSS 群に TAC を経口投与したところ、TAC の血中濃度-時間曲線下面積(AUC)は Sham 群に比べ約 2.6 倍増加していた。DSS 群における小腸及び大腸の P-gp mRNA 及びタンパク発現量は、Sham 群と比較して有意に低下していたが、各臓器における CYP3A 活性及び mRNA 発現量は両群間で差が認められなかった。これらの結果から、潰瘍性大腸炎モデルラットでは、TAC の経口吸収が増加することが明らかになり、その機構の一部に小腸粘膜の P-gp 発現量の減少が関与する可能性が示唆された。