

26PA-am004

小腸 H⁺/三級アミン対向輸送系の活性における基質の脂溶性および極性表面積の重要性

○深尾 美紀¹, 石田 和也¹, 松葉 映美¹, 渡邊 柚梨¹, 堀江 明日佳¹, 橋本 征也¹ (富山大院薬)

【目的】カチオン性薬剤の消化管吸収は、pH 分配仮説に従う単純拡散によって説明されてきたが、近年、トランスポーターの関与が報告されている。我々も、培養ヒト腸上皮 Caco-2 細胞と LS180 細胞において、ジフェンヒドラミンに加え、キニジンなどカチオン性薬剤の取り込みに未同定の H⁺/三級アミン対向輸送系が関与することを報告した。本研究では、他の培養ヒト腸上皮細胞である HT-29 細胞に、未同定の H⁺/三級アミン対向輸送系が発現しているか否かについて検討した。さらに、H⁺/三級アミン対向輸送系の輸送活性と基質薬物の物性の相関を評価した。

【方法】培養ヒト腸上皮 HT-29 細胞、Caco-2 細胞、LS180 細胞を用いて、キニジンの取り込みを評価した。また、LS180 細胞におけるジフェンヒドラミン感受性のカチオン性薬剤の取り込み (Δ uptake) と物性の相関を評価した。

【結果・考察】Caco-2 細胞と LS180 細胞に加え、HT-29 細胞におけるキニジンの取り込みは、細胞外 pH の上昇および細胞内 pH の低下によって有意に増加し、ジフェンヒドラミンによって有意に阻害された。従って、HT-29 細胞にも未同定の H⁺/三級アミン対向輸送系が発現していることが明らかとなった。また、12 種類のカチオン性薬剤 (セリプロロール、アセプトロール、ピンドロール、ピソプロロール、メトプロロール、プロプラノロール、プロカインアミド、キニジン、フレカイニド、クロニジン、ピリラミン、ベラパミル) の Δ uptake と Log D 値に正の相関が認められ、 Δ uptake と Log polar surface area (PSA) 値に負の相関が認められた。さらに、Log D 値と Log PSA 値を用いて推定した Δ uptake の値は、実測値と良好に相関した。以上の結果より、カチオン性薬剤の脂溶性と極性表面積は、H⁺/三級アミン対向輸送系の輸送活性にとって重要であると考えられた。