

# 28L-am02

各種 Brij's を用いた Quinidine の消化管吸収性の改善及び P-gp の機能抑制機構の解明

○趙婉廷<sup>1</sup>, 草森浩輔<sup>1</sup>, 勝見英正<sup>1</sup>, 坂根稔康<sup>1</sup>, 山本昌<sup>1</sup> ( <sup>1</sup>京都薬大)

【背景・目的】P-糖タンパク質 (P-gp) は薬物排出トランスポーターであり、消化管上皮細胞において ATP を駆動力とし P-gp の基質となる様々な薬物を消化管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注目されている。また、我々は既に各種ポリオキシエチレンアルキルエーテル類 (Brij's) が、*in vitro* 透過実験系において P-gp 機能を抑制できる製剤添加物であることを明らかにしてきた。そこで本研究では各種 Brij's による P-gp の基質となる薬物の消化管吸収性の改善及びその P-gp 阻害機構について検討した。【実験方法】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 quinidine (QD) を選択した。消化管粘膜透過性実験は、*in vitro* diffusion chamber 法及び Caco-2 細胞透過実験により行った。P-gp 阻害機構の解明については、BBMV に対する膜流動性に及ぼす Brij's の影響を蛍光プローブを用いた蛍光偏光解消法により評価した。また P-gp ATPase 活性値に対する Brij's の影響を評価した。【結果・考察】QD の吸収方向の透過性は各種 Brij's の併用により増加したのに対し、分泌方向の透過性は減少することが認められた。しかし、各種 Brij's 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が明らかとなった。また、*in vitro* 実験系において、小腸粘膜から遊離した LDH 活性値及びタンパク質は、各種 Brij's を併用投与してもコントロールと比べて有意な差は見られなかった。さらに、Brij's による P-gp の機能抑制機構を検討したところ、脂質膜内部、脂質膜外部及び膜中のタンパク質の流動性が Brij's の併用により、有意に増大し、P-gp ATPase が顕著に低下していることが認められた。以上のことから、低濃度の BL-9EX 及び Brij97 は P-gp の機能を抑制できる製剤添加物であることが示唆された。