

27PB-am168

Caco-2 細胞におけるロキソプロフェンの輸送特性

○鳴海 克哉¹, 小林 正紀², 古堅 彩子¹, 高橋 夏子³, 井関 健^{1,2} (¹北大院薬, ²北大病院薬, ³北海道薬大)

[目的] 非ステロイド性抗炎症薬「ロキソプロフェン」は、医療用および一般用医薬品として本邦で最も汎用されている解熱鎮痛薬である。したがって、薬物間相互作用の観点からもその吸収動態を明らかにすることは重要であると考えられる。しかしながら、その消化管吸収機構については不明な点が多いのが現状である。本研究では、ヒト小腸上皮モデルとして Caco-2 細胞を用いてロキソプロフェンの消化管吸収機構の一端を明らかにするべく種々の検討を行った。

[方法] マルチウェルプレートに単層培養した Caco-2 細胞を用い、ロキソプロフェンの輸送実験を行った。ロキソプロフェンの細胞内蓄積量は液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

[結果と考察] Caco-2 細胞へのロキソプロフェンの取り込みは、基質濃度に対して飽和性が認められ、Eadie-Hofstee プロットは一相性を示した。また、その取り込みは H^+ 依存性かつ Na^+ 非依存性であることが示された。さらに、モノカルボン酸構造を有する各種化合物によりロキソプロフェンの取り込みが抑制されたことから、Caco-2 細胞へのロキソプロフェンの取り込みにモノカルボン酸トランスポーター (MCTs) の関与が示唆された。そこで消化管に発現している MCTs に着目し、MCT1 および MCT4 ノックダウン条件下におけるロキソプロフェン輸送を評価したところ、MCT1 および MCT4 siRNA はロキソプロフェンの取り込みに影響を与えなかった。以上、ロキソプロフェンの輸送に H^+ 依存的な輸送担体が寄与していることが示された一方で、MCT1 および MCT4 はロキソプロフェンの取り込みに関与しないことが明らかとなった。