

261-am01

P-gp 発現細胞株におけるタダラフィルの経細胞輸送～シルデナフィルとの比較
○東 宏伎¹, 渡辺 直¹, 田口 雅登¹ (¹富山大院薬)

【目的】PDE-5 阻害剤である Tadalafil(TAD)と Sildenafil(SIL)は肺高血圧症の治療薬として広く使用される。半減期の短い SIL は心臓手術後の肺高血圧症に使われ、長期管理へ移行する際に TAD へ切り替えられる。これまでに我々は、両薬剤の代謝特性の違いを明らかにしたが、近年 SIL の体内動態に P-糖タンパク質(P-gp)の関与を示唆する報告がなされた。我々は SIL の場合と同様に、P-gp が TAD の体内動態変動機構に関与している可能性を考えた。本研究では、TAD が P-gp の基質であるか否かを明らかにすることを目的とした。

【方法】腎上皮由来細胞株 LLC-PK₁ およびその P-gp 発現株 LLC-GA5-COL150 を実験モデルとして、SIL と TAD の経細胞輸送活性を比較評価した。また、LLC-GA5-COL150 における薬物輸送の速度論的な解析を追加した。

【結果・考察】LLC-GA5-COL150 では SIL (5 μM)の basolateral 側から apical 側 (B→A)への 120 分間の輸送活性が反対方向(A→B)の 1.52 倍であり、LLC-PK₁ の場合(0.71 倍)と比べて有意に大きかった。同様に、LLC-GA5-COL150 では TAD (5 μM)の B→A 方向の 120 分間の輸送活性が A→B 方向の 10.4 倍であり、LLC-PK₁ の場合(1.2 倍)と比べて有意に大きかった。LLC-GA5-COL150 における SIL 輸送の V_{max} および K_m 値は、それぞれ 91.2 ± 35.3 pmol/min/cm², 114 ± 18 μM であった。同様に、LLC-GA5-COL150 における TAD 輸送の V_{max} および K_m 値は、それぞれ 11.0 ± 0.9 pmol/min/cm², 31.9 ± 12.6 μM であった。Hill 係数は SIL と TAD でそれぞれ 1.05 ± 0.15 , 1.34 ± 0.21 と算出された。本研究の結果から、TAD が少なくとも P-gp の基質であることは明らかであり、TAD の体内動態変動の一因となる可能性が考えられた。