

## 27C-am03

肝遊離細胞サンドイッチ培養法を用いたカルベジロールの輸送および代謝における光学異性体間相互作用の解析

○伊藤 圭祐<sup>1</sup>, 佐々木 萌子<sup>1</sup>, 佐藤 夕紀<sup>2</sup>, 鷺見 正人<sup>2</sup>, 武隈 洋<sup>2</sup>, 菅原 満<sup>2</sup>(<sup>1</sup>北大薬, <sup>2</sup>北大院薬)

【目的】演者らはラットサンドイッチ培養肝細胞(SCH)系において、アドレナリン  $\alpha\beta$  受容体遮断薬であるカルベジロール(CRV)の代謝がエナンチオマー間で相互阻害を生じることを報告している。しかし、その実験系には取り込み過程が含まれており、それぞれの寄与については不明だった。そこで本研究では取り込み過程と代謝過程における相互作用を分けて評価すること、また取り込み過程にトランスポーターが関与するか否かを明らかにすることを目的として検討した。【方法】Wistar 系雄性ラットから肝遊離細胞を採取し SCH を調製した。播種した日を day1 として、day5 にラセミ体もしくはエナンチオマー-CRV を基質として取り込み実験を行った。また各種トランスポーター阻害剤を共存させた取り込み実験を行った。細胞内液と外液中の CRV 未変化体、抱合体を UPLC により定量した。

【結果および考察】ラセミ体もしくはエナンチオマー-CRV を基質として取り込み実験を行った結果、*R* 体と *S* 体の取り込み量に差は生じず、取り込み過程にエナンチオマー間の相互作用は認められなかった。一方で抱合体生成量は *R* 体 CRV を基質としたときにラセミ体を基質としたときと比較して約 1.5 倍大きくなり、取り込み過程に比べて代謝過程におけるエナンチオマー間相互作用の寄与の方が大きいことが示された。*S* 体 CRV を阻害剤として共存させた *R* 体 CRV 取り込み実験の結果、*S* 体濃度依存的に *R* 体の取り込みが阻害されたため、CRV は両エナンチオマーが同一のトランスポーターによって輸送されることが明らかとなった。各種トランスポーター阻害剤を共存させた取り込み実験の結果、OATP および OCT 阻害剤共存時に CRV 取り込み量が 20-60%程度阻害され、CRV は OATP および OCT により輸送されることが示唆された。