

# 21P-pm20

各種吸収促進剤による難吸収性薬物の消化管吸収性改善並びにその吸収促進機構の解明

○木村 真子<sup>1</sup>, 朝倉 萌々子<sup>1</sup>, 鷓飼 裕紀<sup>1</sup>, 森下 将輝<sup>1</sup>, 勝見 英正<sup>1</sup>, 山本 昌<sup>1</sup> (<sup>1</sup>京都薬大)

【目的】従来から難吸収薬物の消化管吸収性を改善するため、消化管粘膜透過性を増大させる吸収促進剤の利用が試みられているが、その促進機構については未だ不明な点が多いのが現状である。そこで本研究では、消化管における NO 供与体 (NOC7)、polyethyleneimine (PEI) 及びグリココール酸ナトリウム (GC) の吸収促進機構について検討した。【実験方法】難吸収性薬物のモデル薬物として 5-carboxyfluorescein (CF) を選択した。薬物の消化管吸収性は、in situ closed loop 法により検討した。また、これら吸収促進剤の吸収促進機構については、蛍光偏光解消法による膜流動性、Caco-2 細胞を用いた膜抵抗値及び薬物の透過性について検討した。さらに、tight junction (TJ) 関連タンパク質の発現量は、Western blot 法により評価した。【結果・考察】CF の小腸吸収性は、NOC7、PEI 及び GC の併用により増大した。また、NOC7、PEI は膜流動性にほとんど影響しないのに対し、GC は膜流動性を低下させることが認められた。従って、GC の吸収促進機構の一つとして、transcellular route を介した薬物の透過性増大作用が寄与している可能性が示唆された。一方、Caco-2 細胞における CF の透過性は、これら吸収促進剤の併用により濃度依存的に増大することが認められた。さらに、TJ 関連タンパク質の一つである claudin-4 の発現量ならびに局在性は、各種吸収促進剤の併用により変化することが認められた。従って、これら促進剤の促進機構には、paracellular route を介した薬物の透過性増大作用が寄与している可能性が示唆された。