

21P-pm22

DSS 誘発性潰瘍性大腸炎モデルラットにおける P-糖タンパク質の機能変動

○熊谷 茉歩¹, 石井 敬¹, 森本 かおり¹, 富田 幹雄¹ (¹東北医薬大薬)

【目的】潰瘍性大腸炎は、潰瘍やびらんを形成し、腹痛や下痢、血便などの症状を呈する炎症性腸疾患である。薬物療法に用いられるものには、P-糖タンパク質 (P-gp) の基質となるステロイドが挙げられるが、副作用の点から経口投与ではなく、坐剤や注腸などでの使用が推奨されており、使用の不便さが問題となっている。経口投与によるステロイドの大腸ターゲティングを目標とし、潰瘍性大腸炎モデルラットでの吸収動態と吸収変動における P-gp の寄与について検討を行った。

【方法】8 週齢の Wistar 系雄性ラットに分子量 36,000~50,000 のデキストラン硫酸ナトリウム (DSS) の 5% 溶液を 7 日間自由飲水させ、潰瘍性大腸炎モデルラットを作製した。8 日目に開腹し空腸、回腸および結腸部を摘出後 diffusion chamber 法と反転腸管法を用いて、P-gp の基質である Rhodamine123 の膜透過実験を行い、P-gp の機能を評価した。また、ペラパミル存在下、非存在下における膜透過係数を基に、P-gp の相対活性を算出した。なお、diffusion chamber 法では膜抵抗の測定も実施した。【結果】正常ラットに比較し、DSS 誘発性潰瘍性大腸炎ラットの小腸および結腸において P-gp の相対活性の低下が認められた。また、DSS 誘発性潰瘍性大腸炎モデルラットにおいては正常ラットに比較し、膜抵抗の低下が観察された。【考察】DSS 誘発性潰瘍性大腸炎モデルラットでは、腸管において P-gp の機能低下が起こり、特に小腸からの吸収が上昇することで副作用発現が推察される。また、病態時 Tight junction が開口することにより吸収が増加する可能性も考えられた。潰瘍性大腸炎による P-gp の機能低下は、副作用発現上昇および大腸への薬物到達量の低下を招き、経口投与での薬物治療が困難となる要因の一つであると推測された。