

21PO-pm297S

5-FU 曝露による消化管の薬物トランスポーターの経時的発現変化

○安藤 花乃莉¹, 秋好 健志¹, 今岡 鮎子¹, 大谷 壽一¹ (慶應大薬)

【目的】抗がん剤により障害を受けた消化管では、トランスポーターなどの機能蛋白質の発現が変動している可能性がある。我々は過去に、5-FU をラットに反復経口投与すると、5日目の時点で、小腸における P 糖蛋白質 (P-gp)、*Pept1*、*Bcrp* の mRNA および蛋白質の発現量が変動することを明らかにした。しかし 5-FU 投与前から投与中、および休薬後までの経日的な発現量変動については検討されていない。本研究では、上記 3 種の mRNA と蛋白質の発現量に加えて、*Mdr1b*、*Oatpla5* の mRNA 発現量を、5-FU 投与開始前から休薬後まで経日的に評価した。

【方法】SD 系雄性ラットに 5-FU (30 mg/kg/day) を 5 日間経口投与し、投与前、投与中、および休薬 2 日後までの毎日、小腸上部、中部、下部における *Mdr1a/1b*、*Pept1*、*Bcrp*、*Oatpla5* の mRNA 量を定量的リアルタイム PCR 法により、P-gp、*Pept1* の発現量を western blot 法によりそれぞれ定量した。

【結果と考察】P-gp の mRNA (*Mdr1a*, *1b*) および蛋白質発現量は、小腸上部において 5-FU 投与初日より経日的に上昇し、mRNA は 4 日目に、蛋白質は 5 日目にそれぞれ最大 12 倍、10 倍まで上昇し、休薬後は減少した。一方、*Pept1* の蛋白質発現量は中部で経日的に 2 倍まで増加したが、mRNA は曝露初日に一時的に上昇したものの経日的な変動は認められなかった。また、P-gp、*Pept1* 蛋白質とも、4~6 日目に糖鎖付加の経時的な亢進が確認された。*Oatpla5* の発現量は *Mdr1a*, *1b* と同様の変動が確認されたが、*Bcrp* の発現量に経日的な変動は見られなかった。すなわち、5-FU 曝露の影響は蛋白質ごとに異なっていた。临床上、5-FU を数日間曝露すると、P-gp の基質薬物の消化管吸収は徐々に低下し、逆に *Pept1* や *Oatpla5* の基質薬物の吸収は徐々に上昇する可能性がある。