

23PO-am341S

抗結核薬投与中に生じるピルシカイニドの血中濃度低下メカニズムの解明

○三柳 心路¹, 辻本 雅之¹, 辻本 都¹, 大西 佑実¹, 甲斐 稚子¹, 峯垣 哲也¹,
西口 工司¹ (1京都薬大)

【目的】リファンピシンを含む抗結核薬投与中に、腎排泄型薬物であり、P-糖タンパク質の基質ではないピルシカイニドの血中濃度が顕著に低下することが報告されている。我々は、この現象に対するメカニズムとして、少なくとも一部、消化管におけるピルシカイニドの取り込み低下が関与する可能性を報告している。しかしながら、消化管におけるピルシカイニドの取り込みに関与する輸送担体は未だ不明である。そこで本検討では、消化管におけるピルシカイニドの取り込みに関与する輸送担体を明らかにすることを目的とした。

【方法】実験には、ヒト消化管モデル細胞として、常法にて21日間培養したヒト結腸がん由来 Caco-2 細胞を用いた。細胞内取り込み実験には、基本的な緩衝液として、MES 含有 Krebs-Ringer-Henseleit 緩衝液 (pH 6.0) を使用した。また、ピルシカイニドの初期取り込み速度は、線形性が認められる2分間の取り込み量により評価した。細胞内のピルシカイニド濃度は、HPLC-UV法を用いて定量した。

【結果および考察】Caco-2 細胞において、ピルシカイニドは、時間依存的かつ濃度依存的に取り込まれ、その取り込みは4°C条件下において顕著に低下した。また、その初期取り込み速度は、NaをN-Methyl-D-glucamineで置換した緩衝液により促進し、pH8.5の緩衝液でも顕著に亢進するという外向きのプロトン勾配依存性が認められた。以上のことから、ピルシカイニドの消化管取り込みは、コリントランスポーター様タンパク質 CTL1 のような有機カチオンの輸送担体で取り込まれる可能性が示唆された。今後、この輸送担体を同定し、この輸送担体を介したピルシカイニドの取り込みに及ぼす抗結核薬の影響について検討する予定である。