

# 23PO-pm210

Caco-2 細胞におけるロスバスタチンの膜透過に及ぼす 5,7-ジメトキシフラボンの影響

○木村 治<sup>1</sup>, 太田 千穂<sup>2</sup>, 古賀 信幸<sup>2</sup>, 加藤 善久<sup>3</sup>, 藤井 由希子<sup>4</sup>, 原口 浩一<sup>4</sup>, 遠藤 哲也<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北医療大薬, <sup>2</sup>中村学園大栄養, <sup>3</sup>徳島文理大香川薬, <sup>4</sup>第一薬大)

【目的】ロスバスタチンは、強力な LDL-コレステロール低下作用のある HMG-CoA 還元酵素阻害薬である。ロスバスタチンの消化管吸収には、OATP (organic anion transporting polypeptide) や BCRP (breast cancer resistance protein) などのトランスポーターが関与していることが報告されている。一方、黒ショウガに含まれるポリメトキシフラボン化合物、5,7-dimethoxyflavone (5,7-DMF) は、他のフラボノイド類や薬物の細胞膜透過に影響を及ぼすことが報告されている。本研究では、小腸上皮細胞 Caco-2 を用いて、ロスバスタチンの細胞内取り込みに及ぼす 5,7-DMF の影響について検討した。

【方法】常法に従い Caco-2 細胞をディッシュおよび透過性フィルター上で培養した。コンフルエントに達した Caco-2 細胞の培養液を Hanks' balanced salt solution (HBSS) に置換しプレインキュベートした後、ロスバスタチンと 5,7-DMF を含む HBSS でインキュベートした。所定時間後、細胞内に取り込まれたロスバスタチンを HPLC にて測定した。

【結果および考察】ディッシュ上に培養した Caco-2 細胞へのロスバスタチンの細胞内蓄積は 5,7-DMF の共存により顕著に増加した。BCRP や MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) 阻害剤はロスバスタチンの細胞内蓄積を有意に増加させたが、P-glycoprotein 阻害剤による影響は認められなかった。透過性フィルター上で培養した Caco-2 細胞を用いた実験で、ロスバスタチンの分泌方向の経細胞輸送は吸収方向よりも顕著に高く、5,7-DMF の共存により分泌指向性は消失した。これらの結果から、ロスバスタチンは BCRP および MRP2 により分泌され、5,7-DMF はこれらのトランスポーターを阻害することが示唆された。