

吸収/排泄型トランスポーターの優位性に基づいた消化管吸収性評価システムの構築

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2022-07-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Shirasaka, Yoshiyuki メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00066753

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



吸収/排泄型トランスポーターの優位性に基づいた消化管吸収性評価システムの構築

Research Project

All

Project/Area Number

20890082

Research Category

Grant-in-Aid for Young Scientists (Start-up)

Allocation Type

Single-year Grants

Research Field

Medical pharmacy

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

白坂 善之 金沢大, 薬学系, 助教 (60453833)

Project Period (FY)

2008 - 2009

Project Status

Completed (Fiscal Year 2009)

Budget Amount [*help](#)

¥3,302,000 (Direct Cost: ¥2,540,000、Indirect Cost: ¥762,000)

Fiscal Year 2009: ¥1,560,000 (Direct Cost: ¥1,200,000、Indirect Cost: ¥360,000)

Fiscal Year 2008: ¥1,742,000 (Direct Cost: ¥1,340,000、Indirect Cost: ¥402,000)

Keywords

薬学 / 薬物動態学 / 消化管吸収 / トランスポーター / 薬物間相互作用 / 細胞・組織 / 生体分子

Research Abstract

非代謝性の β_1 受容体遮断薬talinololは、グレープフルーツジュースの併用により、ラットにおいてはAUCの上昇が、ヒトにおいてはAUCの低下が報告されており、その原因としてinflux/effluxトランスポーターの関与が推察された。そこで本年ではまず、モデル化合物としてtalinololを用い、消化管吸収に働くことが示唆されているOATP/Oatpと吸収障壁として働くP-gpとの相互作用をこれらトランスポーター間にある活性の優位性に基づいて評価を試みた。Oatp発現oocyteを用いた検討により、talinololはラットOatpla5の基質となることが明らかとなった。また、Oatpla5によるtalinololの輸送はnaringinにより阻害され、そのIC₅₀値は12.7 μ Mと算出された。一方、Mdr1a発現細胞による検討からラットP-gpによるtalinololの輸送もnaringinにより阻害され、そのIC₅₀値は604 μ Mであることが明らかとなった。したがって、実際の消化管におけるtalinololの吸収は、naringinのIC₅₀値の違いに基づいたOatpla5およびP-gp阻害に影響される可能性が示唆された。すなわち、低濃度naringinによりOatpla5が阻害され吸収性が低下し、高濃度naringinによりOatpla5に加えP-gpも阻害され吸収性が回復することが期待される。そこで次に、talinololの消化管吸収に及ぼすOatpla5の影響を観察することを目的に、様々な濃度のnaringin併用下におけるラット小腸膜透過性の評価を試みた。その結果、talinololの膜透過性は低濃度naringin存在下で有意に低下し、高濃度naringin存在下で有意に上昇した。経口投与後におけるtalinololのAUCも同様な変動傾向が観察されたことから、talinololの吸収過程においてOatpla5とP-gpがその活性の優位性に基づいて機能している可能性が示唆された。ヒトOATPもnaringinによって阻害されたことから、talinolol吸収がP-gp/OATPにより調節されていることが推察される。

Report (1 results)

2008 Annual Research Report

Research Products (5 results)

All 2009 2008

All Journal Article (1 results) (of which Peer Reviewed: 1 results) Presentation (4 results)

[Journal Article] Concentration-dependent effect of naringin on intestinal absorption of β_1 -adrenoceptor antagonist talinolol mediated by P-glycoprotein and organic anion transporting polypeptide (Oatp)	2009	▼
[Presentation] OATP-MEDIATED ABSORPTION OF TALINOLI IS RESPONSIBLE FOR THE REDUCED BIOAVAILABILITY BY FRUIT JUICE	2008	▼
[Presentation] トランスポーターを介した β 受容体遮断薬Talinololの消化管吸収	2008	▼
[Presentation] Influx/Effluxトランスポーターの優位性に基づいた薬物の消化管吸収解析	2008	▼
[Presentation] Counteracting Interplay of P-Glycoprotein and OATP I Intestinal Absorption of β -Blocker Talinolol	2008	▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-20890082/>

Published: 2008-03-31 Modified: 2016-04-21