

ゼノバイオティックスの取り込みと排出輸送がシンクロナイズした生体防御機構

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2021-10-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Tsuji, Akira メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00060932

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



ゼノバイオティックスの取り込みと排出輸送がシンクロナイズした生体防御機構

研究課題

サマリー

研究課題/領域番号

13022226

研究種目

特定領域研究

配分区分

補助金

審査区分

理工系

研究機関

金沢大学

研究代表者

辻 彰 金沢大学, 薬学部, 教授 (10019664)

研究分担者

玉井 郁巳 東京理科大学, 薬学部, 教授 (20155237)

研究期間 (年度)

2001 - 2002

研究課題ステータス

完了 (2002年度)

配分額 *注記

4,200千円 (直接経費: 4,200千円)

2002年度: 2,100千円 (直接経費: 2,100千円)

2001年度: 2,100千円 (直接経費: 2,100千円)

キーワード

トランスporter / 消化管吸収 / ゼノバイオティックス / 生体防御 / 小腸上皮細胞 / P-糖タンパク質 / 薬物体内動態 / 異物排泄 / 薬物代謝酵素 / 消化管分泌 / 発現変動 / 定量PCR / 体内動態

研究概要

本研究は、オリゴペプチド、有機アニオンおよび有機カチオン系薬物を輸送する一次性(ABC)トランスporterおよび二次性のトランスporterが、生体外異物(ゼノバイオティックス)の細胞内取り込みおよび排出に関わるシンクロナイズした生体防御のシステムの一つとして機能しているかを明らかにすることを目的とした。グレバフロキサシンは経口投与後の吸収率が良好なニューキノロン抗菌薬である。本薬物は胆汁クリアランスが高い特徴を持ち、遺伝子欠損ラットEHBRを用いた検討からMRP2の基質であると考えられている。そこで、HEBRを用いて消化管吸収過程に関わる分子メカニズムを解析した。

小腸組織をUssing型チャンバーに装着し、グレパフロキサシンの経組織輸送を測定したところ、正常ラットにおいては分泌方向の輸送が吸収方向の2倍高かったが、EHBRにおいて分泌輸送は顕著に低下していた。正常ラットでみられた分泌輸送はMRP2阻害剤およびABCトランスポーターMDR1の阻害剤に感受性であった。肝臓においてMRP2はグレパフロキサシンの抱合代謝物の胆汁排泄に働くことが明らかにされている。また、昨年度の我々の研究により、グレパフロキサシンは小腸上皮細胞刷子縁膜に発現するMDR1によっても排泄されることが明らかにされている。これら2つの分泌型トランスポーターの基質となる一方で、前述のように本薬物は優れた消化管吸収性を示すことから、吸収方向にも何らかの非常に強力なトランスポーターが関与する可能性が強く示唆される。以上のことから、グレパフロキサシンの消化管吸収過程には、細胞取り込みに働く未同定のトランスポーター、グレパフロキサシンの細胞への侵入に対して防御的に働くMDR1、さらにおそらく細胞に取り込み後に未変化体および代謝物の分泌輸送に関与するMRP2がシンクロナイズして働いているものと考えられた。

報告書 (2件)

2002 実績報告書

2001 実績報告書

研究成果 (11件)

すべて その他

すべて 文献書誌

[文献書誌] Naruhashi, K.: "Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 in intestinal secretion of grepafloxacin in rats"Anitmicrob. Agents Chemother.. 46(2). 344-349 (2002) ▼

[文献書誌] Yoshikawa, M.: "Molecular and cytogenetic characterization of the mouse ATP-binding cassette transporter Abcg4"Gene. 293(1-2). 67-75 (2002) ▼

[文献書誌] Yui, N.: "Inhibitory Effect of Supramolecular Polyrotaxane-Dipeptide Conjugates on Digested Peptide Uptake via Intestinal Human Peptide Transporter"Bioconjug Chem.. 13(3). 582-587 (2002) ▼

[文献書誌] Naruhashi K: "Secretory transport of p-aminohippuric acid across intestinal epithelial cells in Caco-2 cells and isolated intestinal tissue"J Pharm Pharmacol.. 53 · 1. 73-81 (2001) ▼

[文献書誌] Ohashi R: "Molecular and physiological evidence for multifunctionality of carnitine/organic cation fransporter OCTN2"Mol. Pharmacol.. 59 · 2. 358-366 (2001) ▼

[文献書誌] Kido Y: "Molecular and functional identification of large neutral amino acid transporters LAT1 and LAT2 and their pharmacological relevance at the blood-brain barrier"J. Pharm. Pharmacol.. 53 · 4. 497-503 (2001) ▼

[文献書誌] Naruhashi K: "Active intestinal secretion of new quinolone antimicrobials and the partial contribution of P-glycoprotein"J. Pharm. Pharmacol.. 53 · 5. 699-709 (2001) ▼

[文献書誌] Tamai I: "Na(+)-coupled transport of L-carnitine via high-affinity carnitine transporter OCTN2 and its subcellular localization in kidney"Biochim. Biophys. Acta. 1512 · 2. 273-284 (2001) ▼

[文献書誌] Tamai I: "Functional characterization of human organic anion transporting polypeptide B(OATP-B) in comparison with liver-specific OATP-C"Pharm Res.. 18 · 9. 1262-1269 (2001) ▼

[文献書誌] Ishikawa F: "Improved nasal bioavailability of elcatonin by insoluble power formulation"Int. J. Pharm.. 224 · 1-2. 105-114 (2001) ▼

[文献書誌] Higashi Y: "Effect of gamma-butyrobetaine on fatty liver in juvenile visceral steatosisin mice"J. Pharm. Phanncol.. 53 · 4. 527-533 (2001) ▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-13022226/>

公開日: 2001-03-31 更新日: 2018-03-28