

カルボン酸系薬物の消化管吸収・分泌機構の解析

板垣 史郎

Intestinal Absorption and Secretion Mechanism of Carboxylate Drugs

Shirou ITAGAKI

Laboratory of Clinical Pharmaceutics and Therapeutics, Department of Biopharmaceutical Sciences and Pharmacy, Division of Biopharmaceutical Sciences and Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University, Kita 12-jo Nishi 6-chome, Kita-ku, Sapporo 060-0812, Japan

(Received May 19, 2009)

Oral drug delivery is generally the most desirable means of administration, mainly because of patient acceptance, convenience in administration. Intestinal absorption mechanisms of anionic drugs have been mainly explained by the passive diffusion of nonionized compounds. However, several studies have suggested the involvement of specific transporters in intestinal absorption of weak acids including monocarboxylates. (–)-N-(*trans*-4-Isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-phenylalanine (nateglinide) is a oral hypoglycemic agent possessing a carboxyl group and a peptide-type bond in its structure. Although nateglinide quickly reaches the maximal serum concentration after oral administration, nateglinide itself is not transported by PepT1 or MCT1. We demonstrated that nateglinide transport occurs *via* a single system that is H⁺ dependent but is distinct from PepT1 or MCT1. In clinical, patients usually take many kinds of drugs at the same time. Thus, drug-drug interactions involving transporters can often directly affect the therapeutic safety and efficacy of many drugs. However, there have been few studies on food-drug interactions involving transporters. Dietary polyphenols have been widely assumed to be beneficial to human health. Polyphenols are commercially prepared and used as functional foods. We reported that ferulic acid, which is widely used as a functional food, affects the transport of clinical agents. The major dose-limiting toxicity after administration of irinotecan hydrochloride, 7-ethyl-10-(4-[1-piperidino]-1-piperidino)-carbonyloxycamptothecin (CPT-11) is severe diarrhea. We have found that a specific transport system mediates the uptake of active metabolite 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin (SN-38) across the apical membrane in Caco-2 cells. Baicalin and sulfobromophthalatein inhibit this transporter. Inhibition of this transporter would be a useful means for reducing late-onset diarrhea.

Key words—transporter; intestine; monocarboxylate; nateglinide; polyphenol; irinotecan

1. はじめに

医薬品の投与形態は様々であるが、一般に最も望まれる投与形態は経口投与である。¹⁾ 米国における経口薬の市場は注射剤の40倍、50兆円にもなる。経口投与された薬剤は消化管のうち表面積の広い小腸から主に吸収される。²⁾ その吸収機構は経細胞受動拡散が主要な経路であるが、一般に脂溶性の低い薬物は小腸上皮細胞刷子縁膜を透過しづらく、受動拡散による吸収がされ難い。しかし脂溶性の低い薬物の中には、消化管からの吸収が良好なものも

ある。そのような薬物の吸収は、能動的な輸送担体(トランスポータ)により促進されていることがある。²⁾ 消化管の吸収に関与するトランスポータは、そのほとんどが生命維持に必要な栄養成分を効率よく取り込む消化管機能の1つとして位置付けられる。したがって、トランスポータを介する吸収が主要な経路となる薬物にとって、トランスポータを競合する栄養成分又はほかの薬物の存在は、吸収バイオアベイラビリティの低下につながる可能性がある。³⁻⁵⁾ 薬物動態学の最終目標は薬物療法の最適化であり、基礎的知見を医療現場へとフィードバックすることにある。筆者は2003年2月に北海道大学大学院薬学研究科臨床薬剤学分野に助手として着任後、臨床現場でみられたユニークな消化管薬物動態の原因解明に取り組んできた。本稿ではその代表例

北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室(〒060-0812 札幌市北区北12条西6丁目)

e-mail: itagaki@pharm.hokudai.ac.jp

本総説は、平成20年度日本薬学会北海道支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

のいくつかを紹介する。

2. 経口糖尿病治療薬ナテグリニドの消化管吸収特性の解明

経口糖尿病治療薬ナテグリニドは、速効短時間型のインスリン分泌促進剤である。作用機序はトルブタミドやグリベンクラミドなどのスルホニル尿素 (SU) 剤と同様だが、それらに比べ吸収及び排泄が速い。SU 剤の中でも速効短時間型に分類されるグリベンクラミドでも T_{max} が約 1.5 時間、 $T_{1/2}$ は約 2.7 時間であるのに対し、ナテグリニドでは T_{max} が約 0.9–1.8 時間 $T_{1/2}$ は 1.1–1.3 時間である。^{6,7)} そのためナテグリニドは、これまでの SU 剤では正しきれなかった食後高血糖並びに作用の持続が招く低血糖を回避し、厳格な血糖コントロールを実現する薬として広く用いられている。ナテグリニドは pK_a が 3.1 であり、主な吸収部位である小腸 (pH4.5–8.0) で、95% 以上が解離型で存在する。分子全体の脂溶性も低く、その消化管吸収性は低いと予想される。しかしながらナテグリニドは、消化管からの吸収が非常に速いことを特徴としており、その吸収機構を受動拡散のみで説明づけることは不可能である。そのため小腸上皮細胞におけるナテグリニドの透過には、なんらかの能動的な輸送機構が関与していると考えられた。この機構を解明するため、消化管吸収過程を担う代表的トランスポータ、ペプチドトランスポータ (PEPT) やモノカルボン酸トランスポータ (MCT) に着目した検討が行われていたものの、それらの関与は否定されていた。^{8,9)} 一方、当研究室では、ジペプチド構造を有する大部分の β -ラクタム系化合物はその消化管吸収に PEPT が関与すること、セフチブテンの消化管吸収には PEPT のほかにもなんらかのプロトン駆動性のトランスポータが関与していることを報告していた。¹⁰⁾ これらの背景から、小腸に存在するセフチブテン輸送トランスポータがナテグリニドの吸収に関与しているとの仮説を立て、検討を行った。¹¹⁾ ラット小腸 brush-border membrane vesicle (BBMV) を用いた取り込み実験の結果、ほかの多数の β -ラクタム系化合物とは異なり、セフチブテンはナテグリニドのラット小腸 BBMV への取り込みを有意に阻害し、その阻害様式は競合的であった (Fig. 1)。続いて、ラット小腸 BBMV へのセフチブテンの取り込みに関する検討を行った。ラット小腸 BBMV へのセフ

チブテンの取り込みは大過剰の Gly-Sar 存在下でも完全には阻害されなかったが、さらにナテグリニドを共存させることにより、ほぼ完全に阻害された (Fig. 2)。さらに、ラット小腸 BBMV 可溶化タンパク質をヒドロキシアパタイトカラム及び *p*-アミノ安息香酸 (PABA) アフィニティーカラムにより分離・精製した画分を組み込んだプロテオリポソームにあらかじめセフチブテンを取り込ませた後、ナテグリニドを取り込ませることで、セフチブテンのナテグリニド取り込みに対する *trans*-stimulation 効果について検討を行った。その結果、ナテグリニドのプロテオリポソームへの取り込みはセフチブテンの共存下において顕著に促進された (Fig. 3)。¹²⁾ これらの結果は、ナテグリニドとセフチブテンが同一の輸送系を介して輸送されていることを示すものである。

次に、このトランスポータの基質認識性に関する検討に着手した。¹³⁾ まず、ヒト消化管吸収モデルとして繁用されている Caco-2 細胞を用いてナテグリニドの取り込み実験を行い、プロトン依存性のナテグリニドの取り込みを確認した。このことは、Caco-2 細胞にも前述のナテグリニドトランスポータが存在することを示す結果であった。続いて、種々のモノカルボン酸型化合物が Caco-2 細胞へのナテグリニドの取り込みに与える影響について検討した。その結果、Caco-2 細胞へのナテグリニドの取り込みはフルオレセインを始めとする比較的分子量の大きいモノカルボン酸によって阻害された (Table 1)。一方、MCT の代表的基質とされていた乳酸は Caco-2 細胞へのナテグリニドの取り込みに影響を与えなかった。また、Caco-2 細胞へのフルオレセインの取り込みはナテグリニドにより、競合的に阻害された。さらに、ナテグリニド溶出画分組み込みプロテオリポソームを用いて、フルオレセインのナテグリニド取り込みに対する *trans*-stimulation



板垣史郎

昭和 50 年 12 月生まれ。1999 年 3 月北海道大学薬学部総合薬学科卒業。2003 年 1 月北海道大学大学院薬学研究科博士課程退学。2003 年 2 月北海道大学大学院薬学研究科助手。2007 年 4 月北海道大学大学院薬学研究科助教。この間、2004 年 9 月博士 (薬学) 取得、2005 年 3 月から 2006 年 3 月米国ジョージア医科大学生化学部門博士研究員。

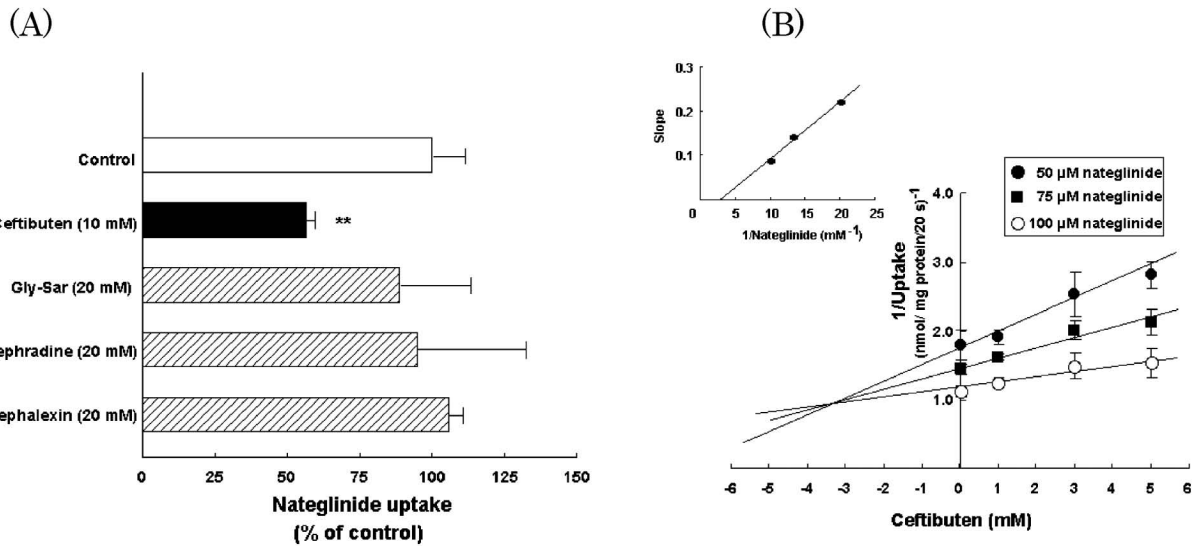


Fig. 1. Inhibitory Effect of Cefbuten on Nateglinide Uptake

(A) Inhibitory effects of PepTI substrates on the uptake of nateglinide into rat intestinal brush-border membrane vesicles. Uptake of 100 μM nateglinide into brush-border membrane vesicles was measured for 30 s with or without (control) inhibitors. Membrane vesicles were suspended in 100 mM D-mannitol, 100 mM KCl, and 20 mM MES/Tris (pH 5.5) or 20 mM HEPES/Tris (pH 7.5). The substrate mixture contained 100 mM D-mannitol, 120 μM nateglinide, 100 mM KCl, and 20 mM MES/Tris (pH 5.5) in the presence of various compounds. Uptake values in the absence of an inwardly directed H⁺ gradient were subtracted from those in the presence of an inwardly H⁺ gradient. Each column represents the mean with S.D. of three to nine preparations. The control value for the uptake of nateglinide was 1.16 ± 0.15 nmol/mg of protein/30 s. **p < 0.01, significantly different from the control. (B) Dixon plot of the nateglinide uptake into rat intestinal brush-border membrane vesicles in the presence of ceftibuten. Uptake of 50, 75, and 100 μM nateglinide was measured for 20 s with ceftibuten. Incubation conditions were identical to those described in the legend to Fig. 1 (A). Each point represents the mean with S.D. of three preparations. Inset, replot of the slopes of the Dixon plot. The apparent K_i value was determined to be 3.20 mM by linear regression analysis from the Dixon plot.

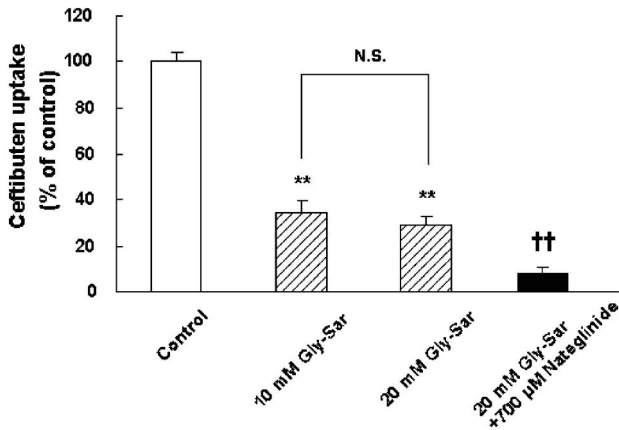


Fig. 2. Additive Inhibitory Effects of Gly-Sar and Nateglinide on the Uptake of Cefbuten into Rat Intestinal Brush-border Membrane Vesicles

Uptake of 100 μM ceftibuten into brush-border membrane vesicles was measured for 30 s with or without (control) inhibitors. Membrane vesicles were suspended in 100 mM D-mannitol, 100 mM KCl, and 20 mM MES/Tris (pH 5.5) or 20 mM HEPES/Tris (pH 7.5). The substrate mixture contained 100 mM D-mannitol, 120 μM ceftibuten, 100 mM KCl, and 20 mM MES/Tris (pH 5.5) in the presence of various compounds. Uptake values in the absence of an inwardly directed H⁺ gradient were subtracted from those in the presence of an inwardly H⁺ gradient. Each column represents the mean with S.D. of three preparations. The control value for the uptake of ceftibuten was 610 ± 9.88 pmol/mg of protein/30 s. **p < 0.01, significantly different from that in the absence of Gly-Sar; ††p < 0.01, significantly different from that in the absence of nateglinide.

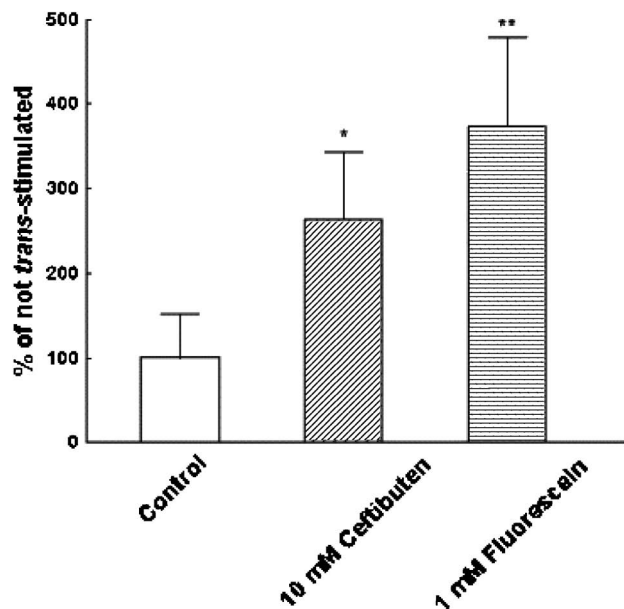


Fig. 3. trans-Stimulation of Nateglinide Uptake by Cefbuten and Fluorescein

Proteoliposomes reconstituted from the 500 mM NaCl-eluted fraction of PABA-affinity chromatography were preincubated for 60 min with or without (control) salicylic acid. The transport experiment was started by 3-fold dilution in incubation buffer with nateglinide and allowed to proceed for 3 min. Each column represents the mean with S.D. of three determinations. *p < 0.05, **p < 0.01, significantly different from the control.

Table 1. Effects of Various Compounds on the Initial Uptake of Nateglinide by Caco-2 Cells

Compound	Concentration (mM)	Nateglinide uptake (% control)
Control		100
Fluorescein	1	56.6±7.01**
Benzoic acid	10	48.2±1.72**
Pravastatin	10	76.0±2.68**
Salicylic acid	10	37.8±3.99**
L-Lactic acid	10	96.6±7.57

The uptake of nateglinide (50 μ M) by Caco-2 cells was determined in the presence or absence of inhibitors. Each value represents the mean with S.D. of 3-6 preparations. The control value for the uptake of nateglinide was 12.3±2.12 nmol/mg protein/5 min. ** p <0.01, significantly different from the control.

効果について検討を行った。その結果、ナテグリニドの取り込みはフルオレセインの共存下で顕著に増加した (Fig. 3)。¹²⁾ これらの結果より、われわれが見出したトランスポータは比較的分子量の大きいモノカルボン酸を基質とすることが示唆された。

3. 植物由来フェノール性化合物の取り込みに対するナテグリニドトランスポータの関与

薬物治療の際には複数の薬物が併用されるため、時に予期せぬ作用減弱や副作用発現が生じる。入院が必要とされる患者には健康食品を摂取している人も多く、それらと薬物間で生じる相互作用もまた临床上重要な意味を持ち得るものの、その情報は極めて少ない。近年、植物由来フェノール性化合物に抗酸化作用、抗がん作用などの有用な薬理作用が確認され注目を集めている。^{14,15)} 特にフェルラ酸はアメリカでその抗酸化作用、及び成長ホルモン合成促進作用等に有用性が認められ、サプリメントとして市販されるに至っている。日本でも玄米に含まれる有効成分として、また化粧品の美白成分などとして、徐々にその名前が知られてきており、国立がんセンターでは発がん抑制作用を持つ物質として研究が進められている。ほかにも、コーヒーなどに含まれるカフェー酸、クロロゲン酸、ぶどうに含まれるクマル酸などもサプリメントとしての使用が広がりつつある。これらの化合物にはモノカルボン酸構造を有するものも多い。このような背景から、われわれは植物由来フェノール性化合物の取り込みに対するナテグリニドトランスポータの関与について検討を行った。^{16,17)} Caco-2 細胞へのナテグリニドの取り込みに対して、カフェー酸とキナ酸のエステル体であ

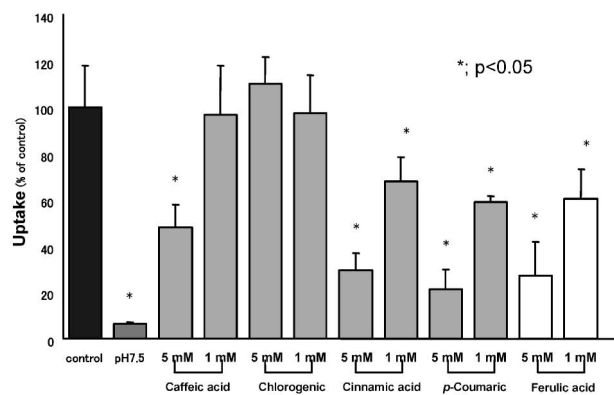


Fig. 4. Inhibitory Effect of Phenolic Acids on H⁺-driven Nateglinide Uptake by Caco-2 cells

The uptake of nateglinide (50 μ M) by Caco-2 cells was determined in the presence or absence of ferulic acid. Uptake of nateglinide was measured for 5 min. Each column represents the mean with S.D. of 4 determinations. The control value of the uptake of nateglinide was 10.9±1.94 nmol (mg of protein)⁻¹ (5 min)⁻¹. * p <0.05, significantly different from the control.

り、ほかのフェノール性化合物に比して大きな分子構造を有するクロロゲン酸以外のすべてのフェノール酸が阻害効果を示した (Fig. 4)。この結果は、ナテグリニドトランスポータを介した薬物-食物間相互作用の可能性を示すものである。また、阻害効果を示さなかったクロロゲン酸については、小腸においてクロロゲン酸のまま取り込まれることはなく、大腸に達してから腸内細菌によりカフェー酸とキナ酸に分解されて吸収されるため、サプリメントとして摂取する際には、カフェー酸などと同様に吸収過程における薬物-食物間相互作用に注意する必要があると言えよう。桂皮酸、*p*-クマル酸、フェルラ酸がほぼ同程度の阻害を示したのに対し、カフェー酸の阻害効果はやや弱かった。カフェー酸の阻害様式がほかのフェノール酸とは異なる可能性を考え、ナテグリニドの取り込みに対するフェルラ酸及びカフェー酸の阻害様式を調べた。^{16,17)} その結果、ナテグリニドの取り込みに対し、フェルラ酸は競合阻害、カフェー酸は非競合阻害を示した (Fig. 5)。フェルラ酸とカフェー酸は構造が非常に類似した物質であるにもかかわらずナテグリニドの取り込みに対して異なる阻害様式を示したことは、ナテグリニドを輸送するトランスポータの基質認識性を考える上で非常に興味深い。カフェー酸は比較的水溶性の高い物質であるが消化管からの吸収は良好である。よってカフェー酸もなんらかのトランスポータにより能動的に吸収されている可能性が考えられるが、

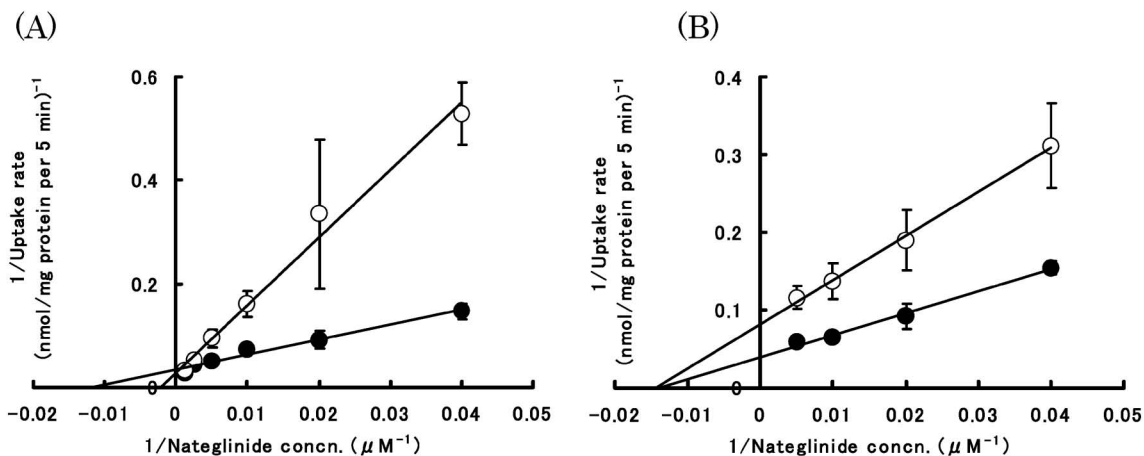


Fig. 5. Lineweaver-Burk Plot of H⁺-driven Nateglinide Uptake by Caco-2 Cells
 Uptake of nateglinide was measured in the presence or absence of 5 mM ferulic acid (A) and 5 mM caffeic acid (B). Each point represents the mean with S.D. of three to five measurements.

詳細についてはカフェー酸を基質としたさらなる検討が必要である。

さらに、Caco-2細胞へのフェルラ酸の取り込みに対する、種々医薬品の阻害作用について検討を行った。Caco-2細胞へのフェルラ酸の取り込みはナテグリニドのほか、イブプロフェン、ケトプロフェン、テルミサルタン、サリチル酸、フルオレセインなどの薬物により阻害された (Fig. 6)。反対にナテグリニドのように薬物の取り込みを植物由来フェノール性化合物が阻害する可能性もあり、薬物とサプリメントの併用による吸収低下については今後、より一層の研究の進展が望まれる。

4. 抗がん剤塩酸イリノテカン及びその代謝物の消化管吸収機構

肺がんは日本人がん死亡原因の第一位を占める疾患であり、その罹患率・死亡率は増加傾向にある。加えて、5年生存率は15%程度と予後不良であり、膵がんと並ぶ「難治性がん」とされている。肺がん治療は薬物療法 (がん化学療法)・外科的療法・放射線療法を組み合わせで行われる。薬剤師はがん化学療法を通じ、肺がん治療に積極的に貢献していく必要がある。がん化学療法を適切に施行するためには、がんの進行度や術後の病態などを十分考慮しながら標的抗がん薬や併用薬の投与設計を立てることが重要となる。抗がん剤は通常の薬物に比較して副作用の発現頻度が高いことから、投与方法、投与経路を制御することで可能な限り副作用を抑制することが臨床上望ましい。このように、がん化学療法施

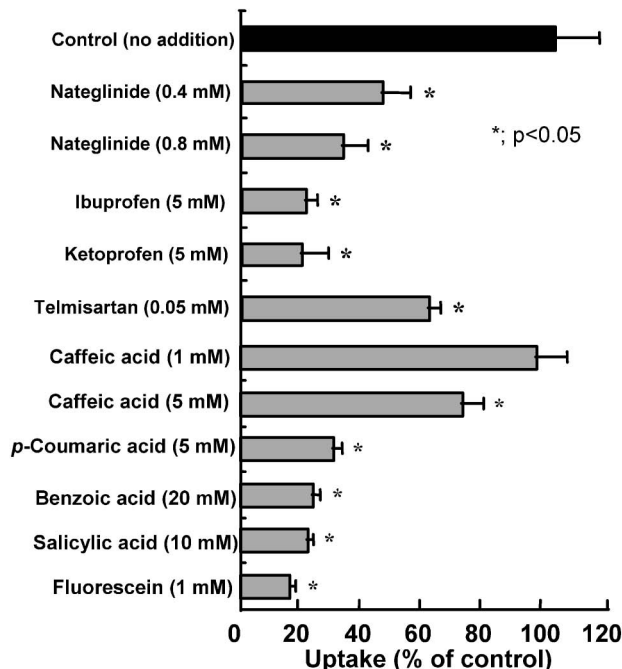


Fig. 6. Inhibitory Effects of Various Monocarboxylates on H⁺-driven Ferulic Acid (500 μM) Uptake by Caco-2 Cells
 Uptake of ferulic acid was measured for 30 s. Each point represents the mean with S.D. of 4 determinations. The control value of the uptake of ferulic acid was 9.72 ± 0.82 nmol (mg of protein)⁻¹ (30 s)⁻¹. **p < 0.01, significantly different from the control.

行時における薬理効果の発現と副作用の抑制を適切に遂行していくためには、がん病態における標的抗がん薬の薬物動態学的特性を十分に把握し投与設計を立てる必要がある。塩酸イリノテカン (CPT-11) は肺がん、子宮頸がん、卵巣がん、悪性リンパ腫、胃がん、大腸がんなど極めて広い適応を持つ。特に

肺がんに対する奏功率は約 35% と非常に高く、世界的に肺がん治療の第 1 選択薬とされている。CPT-11 はプロドラッグであり、主に肝ミクロソームのカルボキシエステラーゼによって活性代謝物である SN-38 に代謝される。¹⁸⁾ SN-38 は優れた抗腫瘍効果を発揮するが、反面、治療の中断を余儀なくさせるほどの副作用として遅延性の下痢を引き起こす。^{19,20)} CPT-11 及び SN-38 は構造上、ラクトン環の可逆的開閉を生じ、酸性側ではラクトン体、アルカリ側ではカルボキシル体として存在する。CPT-11 は投与の段階ではほぼすべてがラクトン体であるが、投与後、経時的にカルボン酸体へと変換される。²¹⁾ また、SN-38 は CPT-11 と同様の構造変化を生じるほか、肝臓でグルクロン酸抱合を受け、グルクロナイド体 (SN-38-Glu) となって胆汁中へと排泄される。²²⁾

CPT-11, SN-38, SN-38-Glu の胆汁排泄経路の存在は下痢発症と大きく関わっていることが知られている。SN-38 の小腸への排出、小腸に排出された SN-38-Glu の小腸 β -グルクロニダーゼによる SN-38 への変換、及び小腸に排出された CPT-11 の小腸カルボキシエステラーゼによる SN-38 への変換などにより下痢が生じる。^{23,24)} 臨床現場においてバイカリンを含む漢方薬が SN-38 を原因とする下痢に対して抑制効果を発揮することが報告されている。²⁴⁾ バイカリンは β -グルクロニダーゼによる SN-38-Glu から SN-38 への変換を抑制することにより、その効果を発揮していると考えられている。しかしながら、SN-38 が直接消化管内に直接排出された場合には、この効果だけでは下痢を抑制することは期待できない。ところが、臨床報告ではバイカリンは優れた下痢抑制効果を示していることから、バイカリンの作用は SN-38 の消化管挙動に対してもなんらかの影響を及ぼしている可能性が考えられる。SN-38 の Caco-2 細胞への取り込みに対するバイカリンの影響を検討した結果、1 mM バイカリン共存時には Caco-2 細胞への SN-38 の取り込みは約 60% 減少することが明らかとなった (Fig. 7)。²⁵⁾ この結果から、バイカリンは β -グルクロニダーゼ活性を抑制するばかりではなく、SN-38 の小腸からの吸収をも抑制している可能性が示唆された。小腸には organic anion transporting polypeptide (OATP) ファミリー、MCT ファミリーなど、化合物の取り込

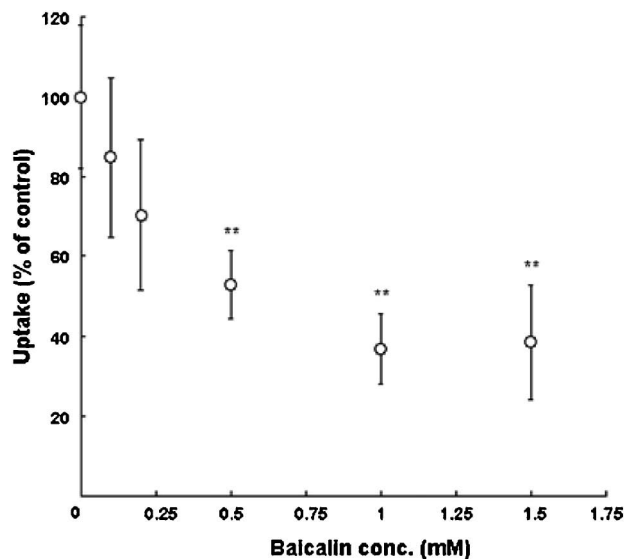


Fig. 7. Inhibitory Effects of Baicalin on the Uptake of SN-38 by Caco-2 Cells

The uptake of SN-38 (25 μ M) by Caco-2 cells was determined in the presence or absence of baicalin at defined concentrations. Each value is the percentage of the uptake in the absence of baicalin, and is the mean with S.D. of three or four determinations. ** $p < 0.01$, vs. absence of baicalin.

Table 2. Effects of Various Compounds on the Uptake of SN-38 by Caco-2 Cells

Compound	Concentration (mM)	Relative uptake (% of control)
Control		100 ± 18.9
	0.05	95.6 ± 6.70
BSP	0.2	40.2 ± 9.95**
	1	34.1 ± 7.26**
Probenecid	1	86.8 ± 13.2
Pravastatin	1	89.9 ± 31.4
Grepafloxacin	1	98.1 ± 28.4

Cells were incubated with SN-38 (25 μ M) for 10 min at 37°C in the presence or absence of inhibitors. Each value is the mean with S.D. of 3-5 determinations.

みを担うトランスポーターが多く存在する。^{2,4,8,26-28)} OATP ファミリーの典型的基質であるスルフォプロモフタレイン (BSP) は Caco-2 細胞への SN-38 の取り込みを有意に抑制した (Table 2)。しかしながら、OATP ファミリーの阻害剤として繁用されているプロベネシドは Caco-2 細胞への SN-38 の取り込みに影響を与えなかった。これらの結果から、既知の OATP ファミリーとは異なるトランスポーターが SN-38 の小腸上皮細胞への取り込みに関与している可能性が示唆された。MCT ファミリーの典型的基質であるプラバスタチンは Caco-2 細胞への

SN-38 の取り込みに対し、なんら影響を与えなかった。プロベネシドもまた MCT の阻害剤となることを合わせて考えると、SN-38 の消化管細胞への取り込み MCT は寄与していないと考えられる。

5. テルミサルタンの消化管吸収機構

虚血性心疾患、高血圧、不整脈に代表される循環器疾患は、本邦において悪性腫瘍と並び、病死の主たる原因疾患である。循環器疾患は一部を除いて根治的治療が困難であり、通常は対症的な薬物療法により病態をコントロールしている。また、長期にわたる薬物療法を必要とし、合併症などにより併用薬が追加されることも多い。したがって、種々の薬物相互作用を考慮しながら治療計画を立てることが重要となる。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は薬効の類似しているアセチルコリンエステラーゼ (ACE) 阻害薬と比較して空咳が生じにくい抗圧薬である。²⁹⁻³¹⁾ ACE 阻害薬と同等以上の心不全予後改善作用、腎保護作用が期待されており、循環器疾患の薬物療法において、広く用いられるようになってきた。しかしながら、その薬物動態学的特徴に関する研究は決して多くはない。われわれは市立札幌病院と共同で当時わが国最後発の ARB であるテルミサルタンの消化管吸収機構に関する研究を行った。テルミサルタンはほかの ARB とは異なり、P-gp を介したジゴキシンの尿中排泄を阻害すること、及びそれに伴うジゴキシンの吸収率上昇を引き起こすことが報告されていた。³²⁾ 一方で、その消化管吸収機構に関する報告は非常に限定されていた。われわれは、Caco-2 細胞へのテルミサルタン取り込み実験を行い、テルミサルタンの消化管吸収はプロトン勾配依存性を示すこと、及び種々のモノカルボン酸型薬物の共存により低下することを見出した (Table 3)。³³⁾ 特に、サリチル酸は Caco-2 細胞へのテルミサルタンの取り込みに対して強い阻害効果を示したが、そのカルボン酸基を修飾した誘導体は全く阻害効果を示さなかった。このことは、分子中のカルボン酸が輸送担体の基質認識に重要な役割を果たしていることを示すものであり、テルミサルタンの消化管吸収に対するなんらかの MCT の関与が示唆された。MCT に関しては、現在まで 14 のアイソフォームの報告があり、その中でも MCT1-4 に関して機能解析が精力的に進められている。MCT1-4 の代表的その質としては乳酸

Table 3. Effects of Various Compounds on the Uptake of Telmisartan in Caco-2 Cells

Compound	Concentration (mM)	Telmisartan uptake (% of control)
Control		100
Antilipaemic agents		
Fluvastatin	0.5	72.0±0.85**
Atorvastatin	0.5	84.9±3.01**
Bezafibrate	0.5	92.9±2.99
Antihypertensive agents		
Enalapril	1	94.0±3.28
Lisinopril	1	101±5.45
Nifedipine	0.1	98.0±6.87
Metoprolol	1	99.6±2.89
Furosemide	1	94.2±6.12
NSAIDs		
Ketoprofen	1	73.5±1.45**
Salicylic acid	5	51.0±5.63**
Salicylic acid derivatives		
Acetylsalicylic acid	5	69.4±5.42**
Salicyl alcohol	5	96.1±3.47
Salicyl amide	5	95.2±7.21
Phthalic acid	10	92.9±12.8
Various monocarboxylates		
Acetic acid	5	57.8±1.05**
Benzoic acid	5	87.0±1.03*
Butyric acid	5	76.4±4.98*
Propionic acid	5	64.5±2.50**
L-Lactic acid	10	98.0±6.39
CHC	10	59.8±6.21**

The uptake of telmisartan (50 μM) by Caco-2 cells was determined in the presence or absence of inhibitors. Each value represents the mean with S.D. of 3 preparations. The control value for the uptake of nateglinide was 9.36±0.514 nmol/mg protein/5 min. * p<0.05, ** p<0.01, significantly different from the control.

が知られているが、²⁷⁾ テルミサルタンの消化管吸収は乳酸による阻害を受けなかった。一方、エナラプリル、リシノプリルなどの抗圧薬はテルミサルタンの消化管吸収に影響を与えず、患者の症状に応じて併用することが可能であると考えられた。

6. おわりに

医薬品は患者の命に直接係わることから、人類の健康に貢献するという医薬品の使命を果たすためには、有効性・安全性に関する情報に基づく適正な使用が必要となる。通常、臨床での薬物治療では単剤による治療よりむしろ複数の薬物が併用投与されるケースが多く、ときとして予期せぬ作用減弱や副作用発現が生じる。消化管トランスポータの機能解析により得られた情報を患者の QOL 維持・向上に結

びつけていくことが重要だと考えている。

謝辞 本研究を遂行するにあたり多大なご協力を頂きました札幌社会保険総合病院薬剤部並びに市立札幌病院薬剤部の皆様に感謝いたします。研究の一部は科学研究費補助金、秋山記念生命科学振興財団並びに一般用医薬品セルフメディケーション振興財団によるご支援を受けました。ここに記し、深く感謝の意を述べます。最後に、本研究の遂行にあたり終始多くのご鞭撻を賜りました井関 健教授を始め、研究協力者である北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室のスタッフ・多くの学生たちにこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Martinez M. N., Amidon G. L., *J. Clin. Pharmacol.*, **42**, 620–643 (2002).
- 2) Katsura T., Inui K., *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **18**, 1–15 (2003).
- 3) Ganapathy M. E., Prasad P. D., Mackenzie B., Ganapathy V., Leibach F. H., *Biochim. Biophys. Acta*, **1324**, 296–308 (1997).
- 4) Itagaki S., Gopal E., Zhuang L., Fei Y.-J., Miyauchi S., Prasad P. D., Ganapathy V., *Pharm. Res.*, **23**, 1209–1216 (2006).
- 5) Hirano T., Yasuda S., Osaka Y., Kobayashi M., Itagaki S., Iseki K., *Biochim. Biophys. Acta*, **1758**, 1743–1750 (2006).
- 6) Akiyoshi M., Kakei M., Nakazaki M., Tanaka, H., *Am. J. Physiol.*, **268**, E185–E193 (1995).
- 7) Interview form of “Starsis,” Astellas Pharma Inc. (2008).
- 8) Terada T., Sawada K., Saito H., Hashimoto Y., Inui K., *Eur. J. Pharmacol.*, **392**, 11–17 (2000).
- 9) Okamura A., Emoto A., Koyabu N., Ohtani H., Sawada Y., *Br. J. Pharmacol.*, **137**, 391–399 (2002).
- 10) Iseki K., Sugawara M., Sato K., Naasani I., Hayakawa T., Kobayashi M., Miyazaki K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**, 66–71 (1999).
- 11) Itagaki S., Saito Y., Kubo S., Otsuka Y., Yamamoto Y., Kobayashi M., Hirano T., Iseki K., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **312**, 77–82 (2005).
- 12) Saito Y., Itagaki S., Kubo S., Kobayashi M., Hirano T., Iseki K., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **340**, 879–886 (2006).
- 13) Itagaki S., Otsuka Y., Kubo S., Okumura H., Saito Y., Kobayashi M., Hirano T., Iseki K., *Biochim. Biophys. Acta*, **1668**, 190–194 (2005).
- 14) Gescher A. J., *Planta. Med.*, **74**, 1651–1655 (2008).
- 15) Chen W., Zhao Z., Li L., Wu B., Chen S. F., Zhou H., Wang Y., Li Y. Q., *Free Radic. Biol. Med.*, **45**, 60–72 (2008).
- 16) Itagaki S., Kobayashi Y., Otsuka Y., Kubo S., Kobayashi M., Hirano T., Iseki K., *J. Agric. Food Chem.*, **53**, 2499–2502 (2005).
- 17) Saito Y., Itagaki S., Otsuka Y., Kobayashi Y., Okumura H., Kobayashi M., Hirano T., Iseki K., *J. Agric. Food Chem.*, **53**, 6100–6104 (2005).
- 18) Rivory L. P., Bowles M. R., Robert J., Pond, S. M., *Biochem. Pharmacol.*, **52**, 1103–1111 (1996).
- 19) Kehrer D. F. S., Sparreboom A., Verweij J., de Brujn P., Nierop C. A., van de Schraaf J., Ruijgrok E. J., De Jonge M. J. A., *Clin. Cancer Res.*, **7**, 1136–1141 (2001).
- 20) Abigerges D., Armand J. P., Chabot G. G., Da Costa L., Fadel E., Cote C., Herait P., Gandia D., *J. Natl. Cancer Inst.*, **86**, 446–449 (1994).
- 21) Rivory L. P., Chatelut E., Canal P., Mathieu-Boué A., Robert J., *Cancer Res.*, **54**, 6330–6333 (1994).
- 22) Lokiec F., Canal P., Gay C., Chatelut E., Armand J. P., Roche H., Bigat R., Goncalves E., Mathieu-Boué A., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **36**, 79–82 (1995).
- 23) Gupta E., Lestingi T. M., Mick R., Ramirez J., Vokes E. E., Ratain M. J., *Cancer Res.*, **54**, 3723–3725 (1994).
- 24) Takasuna K., Hagiwara T., Hirohashi M., Nomura M., Nagai E., Yokoi T., Kamataki T., *Cancer Res.*, **56**, 3752–3757 (1996).
- 25) Itoh T., Itagaki S., Sumi Y., Hirano T., Takemoto I., Iseki K., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **55**, 420–424 (2005).
- 26) Kunta J. R., Sinko P. J., *Curr. Drug Metab.*, **5**, 109–124 (2004).
- 27) Halestrap A. P., Price N. T., *Biochem. J.*, **343**, 281–299 (1999).

-
- 28) Hirano T., Yasuda S., Osaka Y., Kobayashi M., Itagaki S., Iseki K., *Biochim. Biophys. Acta*, **1758**, 1743–1750 (2006).
- 29) McKelvie R. S., Yusuf S., Pericak D., Avezum A., Burns R. J., Probstfield J., Tsuyuki R. T., White M., Rouleau J., Latini R., Maggioni A., Young J., Pogue J., *Circulation*, **100**, 1056–1064 (1999).
- 30) Jacobsen P., Andersen S., Jensen B. R., Parving H. H., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **14**, 992–999 (2003).
- 31) Pitt B., Segal R., Martinez F. A., Meurers G., Cowley A. J., Thomas I., Deedwania P. C., Ney D. E., Snively D. B., Chang P. I., *Lancet*, **349**, 747–752 (1997).
- 32) Stangier J., Su C. A., Hendriks M. G., van Lier J. J., Sollie F. A., Oosterhuis B., Jonkman J. H., *J. Clin. Pharmacol.*, **40**, 1373–1379 (2000).
- 33) Goto Y., Itagaki S., Umeda S., Kobayashi M., Hirano T., Iseki K., Tadano, K., *Biol. Pharm. Bull.*, **28**, 2235–2239 (2005).