

オメガ3系脂肪酸が薬物の消化管吸収に及ぼす影響

山口 浩明

東北大学病院薬剤部 准教授・副薬剤部長

緒 言

イワシなどの青魚に豊富に含まれているオメガ3系多価不飽和脂肪酸(オメガ3系PUFA)であるエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)は、動脈硬化予防効果や抗炎症作用などの様々な効果を有することが疫学的に証明されている。WHO(世界保健機構)、AHA(米国心臓協会)、NHMRC(国立健康医療研究協議会)、NHFA(オーストラリア国立心臓基金)は、心筋梗塞の標準的な治療の補完治療法として、これら魚油の摂取を推奨している。本邦においても、厚生労働省はEPA・DHAについて、摂取を増やすべき栄養素として挙げており、1日1グラム以上の摂取が望ましいとされている。EPAやDHAを含有するサプリメントは、インターネットや通信販売、ドラッグストアで簡単に入手できることもあり、サプリメントの売り上げでも上位に位置している。EPAやDHAは魚油成分ということもあり、消費者はあまり不安なく摂取できるものと思いがちである。しかし、米国FDAではEPAとDHAを合わせて2グラム以上はサプリメントから摂取しないよう限定的健康強調表示がされている。また、サプリメントは健康維持のために使用している健常人のみならず、薬物治療を受けている多くの患者が摂取している。医薬品同士の相互作用に関する情報は創薬段階から集積されるが、医薬品とサプリメントの相互作用についてのエビデンスはいまだ少ないのが現状である。

これまでに、オメガ3系PUFAは、NPC1L1やABCA1などのコレステロール輸送に関与するトランスポーターの発現に影響を与えていることが明らかとなっている^{1,2)}。また近年になり、P-糖タンパク質の発現を抑制することが報告された³⁾。これらのことから、オメガ3系PUFAが併用する薬物と相互作用を引き起こす可能性がある。オメガ3系PUFAは経口で用いられるため、特に消化管における薬物相互作用が重要であると考えられる。しかしながら、オメガ3系PUFAが薬物の吸収に関わるトランスポーターの発現量や輸送活性に及ぼす影

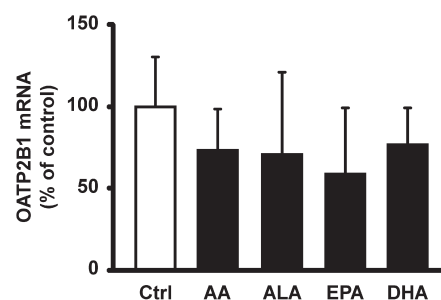
響について十分な検討がなされていない。本研究では、代表的なオメガ3系PUFAであるEPA、DHAおよび α -リノレン酸(ALA)が消化管のトランスポーターに与える影響について検討を行った。

実験方法

1. トランスポーター発現量変動の評価

消化管モデル細胞として汎用されているCaco-2細胞に、100 μ M PUFA溶液(100 μ M PUFA(アラキドン酸(AA)、EPA、DHA、ALA)、0.5% ethanol、20% fatty acids-free BSA in DMEM)を添加し、24、48時間後にtotal RNAおよびタンパク質を回収した。消化管において薬物輸送に関与している有機アニオントランス

(A) 24 h



(B) 48 h

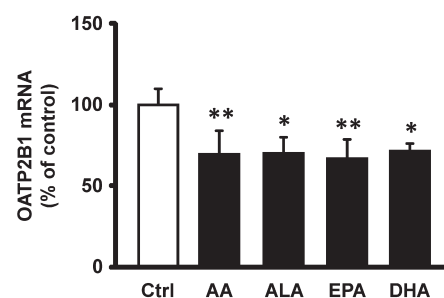


図1 Caco-2細胞におけるオメガ3系PUFAがOATP2B1 mRNA発現におよぼす影響

(A) PUFA添加24時間後 (B) PUFA添加48時間後

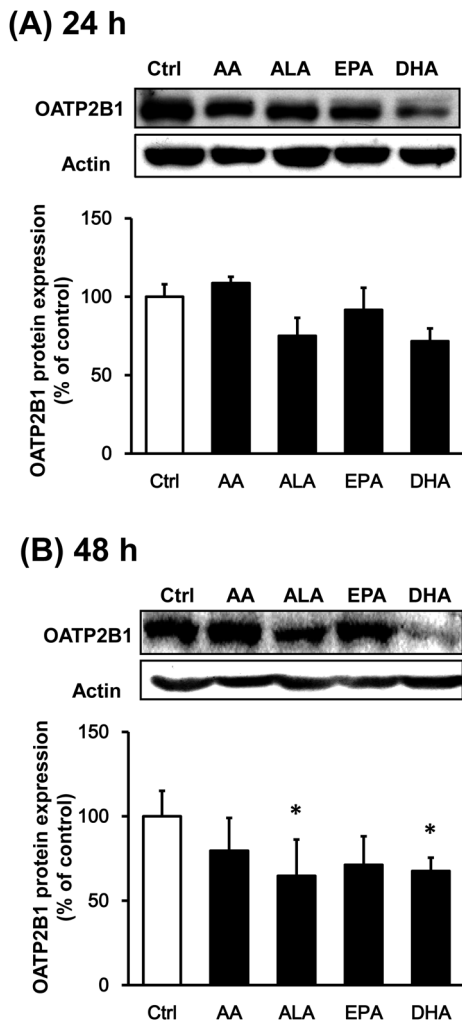


図2 Caco-2細胞におけるオメガ3系PUFAがOATP2B1タンパク質発現におよぼす影響
(A) PUFA添加24時間後 (B) PUFA添加48時間後

ポーター OATP2B1 およびペプチドトランスポーター PEPT1 について、mRNA の変動は real-time PCR 法にて、タンパク質の変動は Western blotting にて評価した。

2. トランスポーター輸送機能の評価

OATP2B1 および PEPT1 の輸送活性は、それぞれ [³H]estrone 3-sulfate (E3S)、[³H]glycyl-sarcosine (Gly-Sar) を用いて評価した。細胞内に取り込まれた放射活性を液体シンチレーションカウンターにて測定した。また、Bradford 法によるタンパク定量を行い、取り込み量を補正した。

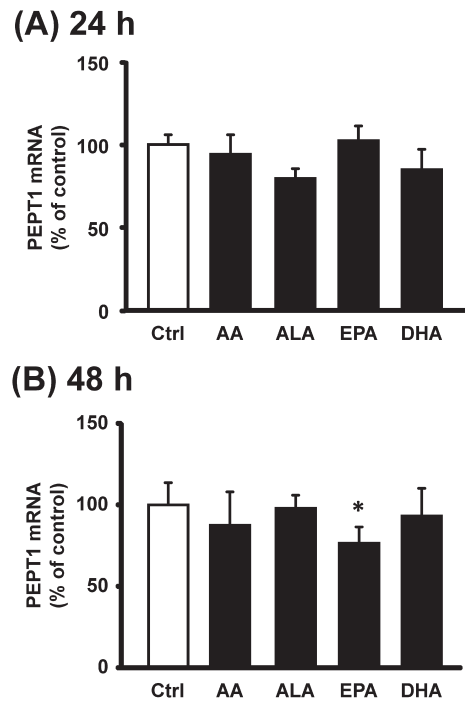


図3 Caco-2細胞におけるオメガ3系PUFAがPEPT1 mRNA発現におよぼす影響
(A) PUFA添加24時間後 (B) PUFA添加48時間後

結果・考察

1. オメガ3系PUFAがOATP2B1およびPEPT1発現におよぼす影響

消化管において薬物輸送に関与している OATP2B1 および PEPT1 の発現におよぼすオメガ3系PUFAの影響を検討した。OATP2B1 mRNA は今回検討したすべてのオメガ3系PUFA添加により24時間後から減少傾向を認め、48時間後には有意に発現が減少した(図1)。比較として検討したオメガ6系PUFAであるAA添加時にもオメガ3系PUFAと同様の結果が得られた。OATP2B1タンパク質発現量は、ALAおよびDHAの添加により48時間後に有意に減少した(図2)。またEPA添加においても、48時間後に減少傾向が観察された。

PEPT1 mRNAは、ALA、DHA添加では変化しなかったが、EPA添加時に有意な減少が観察された(図3)。一方で、PEPT1タンパク質は、ALA添加で24時間後に有意な増加が観察された。この増加は48時間後には対照群と同程度となった。EPA、DHAはPEPT1タンパク質に影響を与えなかった(図4)。しかしながら、観察されたPEPT1 mRNAおよびタンパク質の変動はOATP2B1の変動に比べると穏やかなものであった。

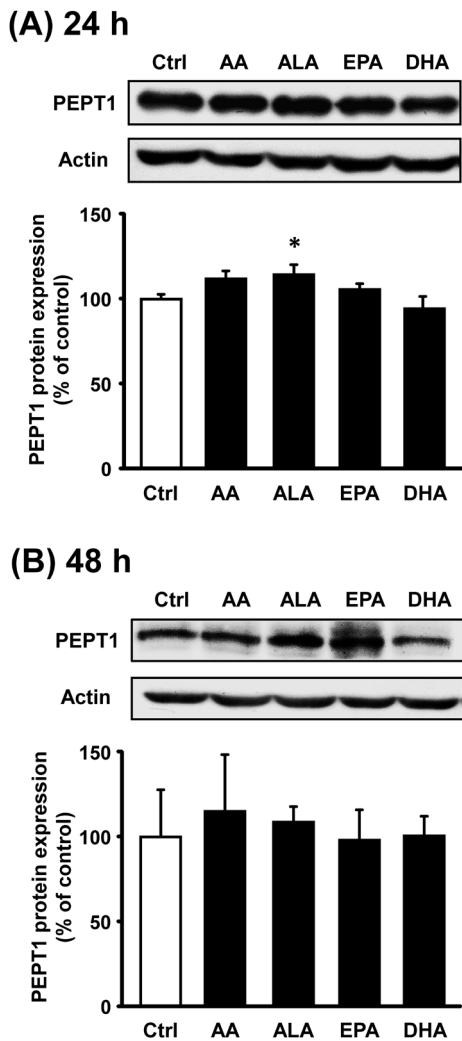


図4 Caco-2細胞におけるオメガ3系PUFAがPEPT1タンパク質発現におよぼす影響

(A) PUFA添加24時間後 (B) PUFA添加48時間後

2. オメガ3系PUFAがOATP2B1およびPEPT1輸送機能におよぼす影響

OATP2B1の輸送活性を評価するため、典型的基質であるE3Sの取り込み実験を行った。AA、EPA、DHAの添加によりE3Sの取り込み量が有意に低下した(図5)。プロモスルホフタレイン(BSP)を用いて、OATP2B1を介した輸送量を算出した結果、EPA、DHAの添加により、OATP2B1を介した輸送が低下することが明らかとなった。特に、DHAによる減少効果が強いことが示された。このことから、オメガ3系PUFA、特にDHA摂取時にはOATP2B1を介して吸収される薬物の吸収量が低下する可能性が示唆された。

PEPT1の輸送活性は、典型的基質であるGly-Sarの取り込み量により評価した。いずれのPUFA添加でも

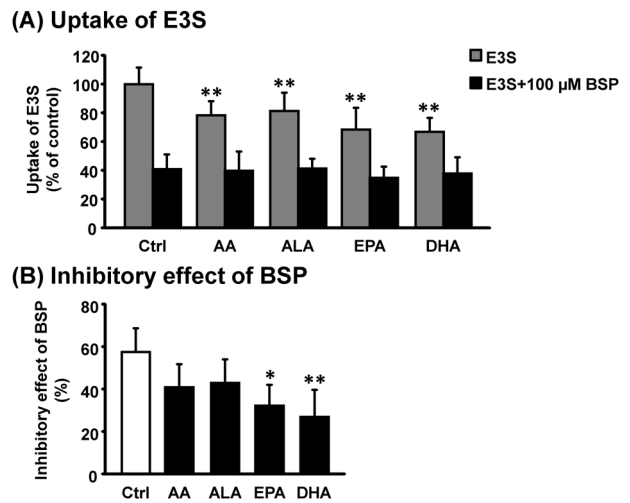


図5 オメガ3系PUFAがOATP2B1を介した基質輸送におよぼす影響

(A) Caco-2細胞におけるE3S取り込みにおよぼすPUFAの効果 (B) OATP2B1を介した取り込みにおよぼすPUFAの効果

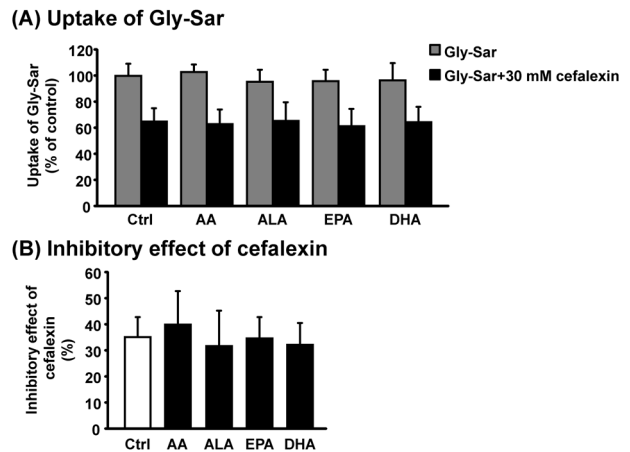


図6 オメガ3系PUFAがPEPT1を介した基質輸送におよぼす影響

(A) Caco-2細胞におけるGly-Sar取り込みにおよぼすPUFAの効果 (B) PEPT1を介した取り込みにおよぼすPUFAの効果

Gly-Sarの取り込み量およびセファレキシンの阻害効果から算出したPEPT1を介したGly-Sar取り込み量は、PUFA非添加時と同様の結果であった(図6)。これらの結果より、オメガ3系PUFAはPEPT1の輸送に影響を与えないことが示され、PEPT1を介したオメガ3系PUFAとの薬物相互作用の危険性は低いことが示唆された。

要 約

本研究では、消化管において薬物の輸送に関与しているトランスポーター OATP2B1およびPEPT1に対する

オメガ3系PUFAの影響について検討を行った。オメガ3系PUFAはPEPT1の発現および輸送活性に大きな影響を与えないことが明らかとなった。一方で、OATP2B1の発現および輸送活性はオメガ3系PUFA添加時に抑制され、OATP2B1を介して輸送される基質薬物の吸収を抑制する可能性が示された。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、助成を賜りました公益財団法人三島海雲記念財団ならびに関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) S. T. Ding, H. J. Mersmann: *J. Nutr. Biochem.*, **12**, 101-108, 2000.
- 2) A. Alvaro, et al.: *J. Nutr. Biochem.*, **6**, 518-525, 2010.
- 3) C. Y. Kuan, et al.: *J. Am. Coll. Nutr.*, **4**, 265-273, 2011.