

研究・調査報告書

報告書番号	担当
577	独立行政法人酒類総合研究所
題名（原題／訳）	
<p>The ethanol metabolite acetaldehyde increases paracellular drug permeability <i>in vitro</i> and oral bioavailability <i>in vivo</i>. エタノール代謝産物であるアセトアルデヒドは <i>in vitro</i> で傍細胞薬剤透過性、<i>in vivo</i> で経口バイオアベイラビリティを上昇させる</p>	
執筆者	
Fisher SJ, Swaan PW, Eddington ND.	
掲載誌（番号又は発行年月日）	
J Pharmacol Exp Ther. 2010 Jan;332(1):326-33.	
キーワード	
アセトアルデヒド、傍細胞薬剤透過性、経口バイオアベイラビリティ	
要 旨	
<p>アルコール摂取は反応性の高いエタノール代謝産物であるアセトアルデヒドの産生をもたらす。腸のタイトジャンクションに影響を与えて傍細胞透過性を上昇させる。本研究では、親水性マーカーと様々な分子量と形状の薬剤分子を用い、消化管におけるアセトアルデヒド濃度の上昇がこれらの透過性とバイオアベイラビリティに与える影響を調べた。アセトアルデヒド、エタノール、ジスルフィラム存在下、<i>in vitro</i> で Caco-2 や MDCKII 細胞モデルを用い、透過性を一定方向で測定した。ジスルフィラムはアルデヒド脱水素酵素阻害剤で <i>in vivo</i> でエタノールと共投与することにより、アセトアルデヒド蓄積を引き起こす。アセトアルデヒドは細胞単層の経上皮抵抗を有意に低下させ、マンニトールやシュークロースといった低分子量マーカーの透過性を上昇させたが、ポリエチレングリコールやイヌリンといった高分子量マーカーの透過性には影響を与えなかった。オスの Sprague-Dawley ラットをエタノール、ジスルフィラム、生理食塩水を単独あるいは組み合わせて 6 日間処理し、<i>in vivo</i> で透過性を調べた。ナプロキセンのバイオアベイラビリティは影響を受けなかったが、パクリタキセルはアセトアルデヒド暴露によってバイオアベイラビリティが上昇した。以上より、アセトアルデヒドが <i>in vitro</i> でタイトジャンクションと傍細胞透過性を制御し、<i>in vivo</i> で低分子で親水性のプロープと治療用分子の経口バイオアベイラビリティを制御することを示した。これらは肝臓外でのエタノール代謝と薬剤の相互作用を示す。</p>	