

Caco-2 細胞におけるミトキサントロンの細胞内蓄積 および排出トランスポーターに対するカテキンおよび 類縁化合物の影響

杉原 成美、黒田 典彦、渡辺 郁也、町支 臣成、上敷 領淳、瀬尾 誠

J. Food Sci., **82**, 1224-1230 (2017)

Effects of catechins and their related compounds on cellular accumulation and efflux transport of mitoxantrone in Caco-2 cell monolayers

Narumi Sugihara, Norihiko Kuroda, Fumiya Watanabe, Tominari Choshi,
Jun Kamishikiryo and Makoto Seo

ABSTRACT: The ability of catechins and their related compounds to inhibit breast cancer resistance protein (BCRP) function in Caco-2 cell monolayers was investigated with mitoxantrone as a BCRP substrate. The gallate or pyrogallol moiety on the catechin structure seemed to promote increased cellular accumulation and inhibit efflux transport of mitoxantrone. The ability of gallate catechins such as (–)-epigallocatechin gallate (EGCG) and (–)-epicatechin gallate (ECG) to increase cellular accumulation and inhibit efflux transport of mitoxantrone was greater than that of nongallate catechins. Gallic acid octyl ester (GAO) also increased intracellular mitoxantrone accumulation. Experiments using GAO derivatives indicated that the gallate moiety required the presence of a long carbon chain for BCRP inhibition. Cellular accumulation and reduced efflux transport of mitoxantrone were greater with epigallocatechin 3-(3'-*O*-butyl) gallate than with EGCG. EGCG inhibition of BCRP seemed to be restricted by hydrophobicity. The co-administration of catechins, particularly EGCG and related compounds, with greater hydrophobicity may increase the therapeutic activities of BCRP substrates such as mitoxantrone.

抄録 カテキンおよび類縁化合物について、乳がん耐性タンパク質 (BCRP) 活性を検討するために、単層培養した Caco-2 細胞と BCRP の基質であるミトキサントロンを用いて検討した。カテキン構造にガレート基またはピロガロール基をもつカテキンは、ミトキサントロンの細胞内蓄積を増加し、排出トランスポーターの阻害効果を示した。(–)–エピガロカテキングアレート (EGCG) および(–)–エピカテキングアレート (ECG) のようにガレート基をもつカテキンは、ガレート基をもたないカテキンよりもミトキサントロンの細胞内蓄積の増加および排出トランスポーター阻害効果が高かった。没食子酸オクタールエステル (GAO) もミトキサントロンの細胞内蓄積を増加させた。GAO 誘

導体を用いた実験では、BCRP 活性を阻害するためには、ガレート基部位に長い炭素鎖の存在が必要であることが示された。ミトキサントロンの細胞内蓄積と排出トランスポーター活性阻害効果は、エピガロカテキン3-(3"-O-ブチル)ガレートの方がEGCGよりも大きかった。EGCGのBCRP活性阻害効果は、疎水性によって決定されているらしい。カテキン、特に疎水性の高いEGCGおよび関連化合物との同時投与は、ミトキサントロンのようなBCRPの基質である治療薬の効果を増加させる可能性がある。