

30-0573 W36-5

Nicardipine 投与によるラット肝での薬物トランスポーター遺伝子の発現誘導

○関本 征史¹, 大森 智史¹, 中谷 早希¹, 今野 芳浩¹, 根本 清光¹, 出川 雅邦¹

(¹静岡県大葉)

【目的】我々はこれまでに、ジヒドロピリジン (DHP) 系カルシウム拮抗薬である Nicardipine (Nic) や Nifedipine (Nif) をラットに単回経口投与することにより、肝臓の薬物代謝酵素 (CYP1A、CYP2B や CYP3A subfamily 酵素) 遺伝子の発現が増加することを報告している。本研究では、薬物の体内動態に大きな影響を与える薬物トランスポーターに着目し、カルシウム拮抗薬投与によるこれらトランスポーター遺伝子の発現変動について検討した。

【方法】Nif、Nic および非 DHP 系カルシウム拮抗薬である Diltiazem (Dil)、Verapamil (Ver) を雄性 F344 ラットに単回経口投与し、24 時間後の肝臓における薬物トランスポーター遺伝子 (*mdr1a*、*mdr1b*、*mrp1*、*mrp2*、*mrp3* および *mrp5*) の発現量を RT-PCR 法によって測定した。また、ラット培養肝細胞株 (Kan-R2) を用いて、Nic や Nif 処理によるこれら遺伝子発現への影響を合わせて検討した。

【結果および考察】用いた 4 種のカルシウム拮抗薬のうち、Nic のみが *mdr1a* の発現量を増加させた。この誘導は投与後 6 ~ 24 時間で認められ、48 時間後には対照レベルにまで回復した。24 時間後における *mdr1a* 発現は 200 $\mu\text{mol}/\text{Kg}$ 以上と比較的高用量の Nic 投与により誘導された。また、Nic 処理により 24 時間において *mrp2* 発現の軽微な誘導が見られたが、他のトランスポーター遺伝子の発現変化は認められなかった。さらに、Nic は Kan-R2 細胞においても、*mdr1a* の発現量を増加させたが、Nic と同様、DHP 系カルシウム拮抗薬の Nif ではこの増加は認められなかった。これらの結果より、Nic による *mdr1a* の発現誘導には、Nic の化学構造自身が深く関わっていることが示唆された。