

30-0542

薬剤の細胞毒性におけるカルシウムの影響

平良 全栄¹, ○楠本 明子¹, 上田 ゆかり¹ (¹徳島文理大薬)

【目的】従来、臨床において、「薬の作用はそのまま副作用だけを軽減できないか」という薬物療法での課題がある。このような課題のために、DDSが用いられてきたが、必ずしも十分な成果を挙げてない。一般に、薬剤毒性により、毒性に対する抵抗性が誘導されることが知られ、オートプロテクションと呼ばれている。我々は、このオートプロテクションは細胞内カルシウムをシグナルとして誘導や調節が行われている可能性を示唆してきた。本研究の目的は、このようなオートプロテクションを介した生体防御機能を検出するアッセイ系の開発である。

【実験】四塩化炭素 (0.2mL/kg)、LPS (1mg/kg)、5-FU (30mg/kg) などの腹腔内投与や、部分肝切除をおこなった8週令のWistar 雄性ラットから、投与後の時間や日を変えて遊離肝細胞を調製し、イブプロフェン (~10mg)、ジフェンヒドラミン (~1mg)、シメチジン (~10mg)、メフェナム酸 (~1mg) などの薬剤に対する生存率をNR法やCell Counting Kit-8(DOJINDO)により測定し、50%致死率(LD50)を求めた。

【結果】1) 四塩化炭素投与ラットから調製した遊離肝細胞で、投与後の日による上記薬剤に対する毒性感受性に違いはみられなかったが、2) LPS、5-FU 投与ラットから調製した遊離肝細胞を使った毒性感受性試験では、投与3時間後に毒性感受性の低下(非感受性期)が見られた。3) 部分肝切除ラットから調製した遊離肝細胞の毒性感受性試験では1日と3日後に非感受性期が認められた。以上のように、遊離肝細胞を使用した毒性感受性試験は、動物に様々の刺激を与えた後の影響を計量する方法として有意義であると考えられた。今後、得られた結果の解釈法などの問題も残されており、この課題を続ける必要がある。