

28P2-am006

γ -glutamylcysteine synthetase ノックダウンによる薬物誘導性肝障害試験系の構築

○赤井 翔¹, 細見 浩子¹, 南 圭一¹, 加藤 美紀¹, 中島 美紀¹, 横井 毅¹ (金沢大院薬)

【目的】薬物の活性代謝物は主に肝臓におけるグルタチオン抱合によって解毒されるが、この解毒能はヒトに比べてげっ歯類の方が高い。そこで、グルタチオン合成酵素である γ -glutamylcysteine synthetase (γ -GCS) をノックダウンすることにより、グルタチオン減少モデルラットを作成し、活性代謝物による薬物誘導性肝障害を高感度に予測することを目的とした。**【方法】** γ -GCS をノックダウンするショートヘアピン RNA 配列を組み込んだアデノウイルス(AdGCS_h-shRNA)を構築し、8 週齢の雄性 F344 ラットの尾静脈よりアデノウイルス投与を行った。その後、同条件で肝臓中総グルタチオン含量が減少していることを確認し、0、300 および 1000 mg/kg 量でアセトアミノフェン投与実験を行った。肝障害への影響は血清 AST, ALT 値および肝組織像より判断した。

【結果および考察】AdGCS_h-shRNA 投与によって肝臓中総グルタチオン含量のウイルス投与量依存的な減少が認められた。また、そのラットを用いて絶食を行わず、アセトアミノフェン投与実験を行ったところ、1000 mg/kg 経口投与において、AdGCS_h-shRNA 投与群における 24 時間後の ALT は対照群に比べ顕著な上昇が認められた。さらに、中心静脈周囲の肝細胞壊死が確認できた。

本研究では、AdGCS_h-shRNA によりラット γ -GCS 遺伝子をノックダウンすることに成功した。また、作成したグルタチオン減少モデルラットにおいてアセトアミノフェン投与による肝障害が顕著に増強されたことから、グルタチオン減少モデルラットは薬物誘導性肝障害を高感度に予測する有用な手段となると考えられる。