

26P-pm265

副腎切除ラットにおける肝薬物代謝酵素活性とテオフィリンの体内動態の変化
○富田 祐作¹, 今井 邦行¹, 加藤 美紀¹, 長谷川 高明², 灘井 雅行¹ (¹名城大薬,
²愛知医大病院薬)

【目的】副腎皮質ステロイド薬は、cytochrome P450 (CYP) や輸送担体の発現を誘導して薬物体内動態を変化させることが知られている。したがって、Addison 病など副腎機能不全に伴って内因性ステロイドの分泌が低下した場合には、薬物体内動態が正常時と異なることが考えられる。そこで本研究では、副腎切除 (ADX) ラットを作成し、CYP3A2、CYP2C11、CYP1A2 について酵素活性ならびに mRNA 発現量の変化を観察するとともに theophylline (TH) の体内動態について検討した。

【実験方法】実験には 8-9 週齢の Wistar 系雄性ラットを用いた。両副腎を切除した 3 日後 (ADX3 群) および 7 日後 (ADX7 群) に肝臓を摘出し、CYP3A2、CYP2C11 は testosterone を、CYP1A2 は 7-ethoxyresorufin を基質として、肝ミクロゾームにおける酵素活性を測定した。また、リアルタイム PCR を用いて各 CYP 分子種の mRNA 発現量を測定した。さらに ADX3 群に TH (10 mg/kg) を静脈内投与した後の血漿中濃度推移ならびに尿中への TH および代謝物の排泄率から TH の体内動態の変化について検討した。

【結果・考察】CYP3A2 と CYP2C11 の活性は ADX によって変化しなかったが、CYP3A2 mRNA 発現量は ADX3 群で有意に増加し、逆に CYP2C11 mRNA 発現量は ADX3 群で有意に低下した。一方、CYP1A2 の活性および mRNA 発現量は control 群に対して著しく低下したが、ADX3 群と ADX7 群との間に大きな差はなかった。そこで ADX3 群において TH の体内動態を検討したところ、全身クリアランス、代謝クリアランスが有意に低下した。以上の結果、内因性ステロイドの分泌が薬物体内動態に影響を及ぼすことが明らかとなった。なお、ADX 後にステロイドホルモンを補充したラットについて同様の検討を行ったので併せて報告する。