

高血圧自然発症ラット腸管の酸化ストレスの変動と P-糖蛋白質の発現
○深谷 睦¹, 神内 伸也¹, 岡崎 真理¹, 日比野 康英¹ (¹城西大薬)

【目的】P-糖蛋白質 (P-gp) は、多種類の薬物を細胞内から細胞外へ排泄する作用を示す。このため、腸管における P-gp の発現変動は、薬物の吸収過程に大きく影響を与えることが示唆されることから、病態に応じた発現状況をモニタリングすることは、薬効を予測する上で重要である。一方、酸化ストレスは、細胞や組織を障害し、高血圧症をはじめとする様々な疾病の発症リスクとなる。我々はこれまでに、高血圧状態に達した 14 週齢の高血圧自然発症ラット (SHR) において、正常ラット (WKY) と比較して、酸化ストレスが上昇していること、また、P-gp の発現が亢進していることを明らかにしてきた。そこで今回は、P-gp の発現の亢進と酸化ストレス上昇との関連を明らかにする目的で、SHR での腸管における酸化ストレスと P-gp の発現を 14 週齢まで経時的に検討した。【方法】SHR と WKY の血圧、体内酸化ストレス度を 4 週齢より経時的に測定した。さらに、摘出した 4、9、14 週齢の腸管を 4 部位 (十二指腸、空腸、回腸、結腸) に分け、各部位の GSH/GSSG 比、抗酸化酵素群の mRNA 発現量、8-OHdG の生成量から酸化ストレスを評価した。また、腸管における P-gp の発現を免疫組織染色法、Real Time RT-PCR 法、Western blot 法により解析した。【結果・考察】SHR では、経時的に血圧が上昇したが、WKY はほぼ一定であった。一方、体内酸化ストレス度は、両者ともに経時的に上昇したが、WKY に比べて SHR で顕著であった。また、腸管各部位においても経時的に酸化ストレスが上昇しており、それに伴い、P-gp の発現量が有意に増加した。すでに、糖尿病モデルラットで酸化ストレスが上昇し、P-gp の発現が誘導されることを明らかにしており、SHR においても亢進した酸化ストレスが P-gp の発現量を増加させたものと考えられる。