

28CD-am04

末梢血リンパ球を用いた Lipopolysaccharide 誘発感染症時における薬物体内動態を予測する非侵襲的システム

○畑中 恵¹, 富田 幹雄¹, 甲斐 友視¹, 林 正弘¹(¹東京薬大薬)

【目的】薬物の解毒排泄能の一端を担う ABC トランスポーターの発現および機能には個人差や病態時における変動が知られており、患者ごとの ABC トランスポーターの発現量を知ることで、テーラーメイド医療が可能となる。しかし、現在使用されている Biopsy は侵襲的な方法のため非実用的である。本研究では末梢血リンパ球に着目し、非侵襲的な方法によるトランスポーターの発現および機能評価を可能とするシステムの構築を目的とし、特に Pregnane X Receptor (PXR) とトランスポーター発現量との相関関係について検討した。

【方法】Wistar/ST 系雄性ラットに Lipopolysaccharide (LPS) (O111:B4) を腹腔内へ単回投与することで感染症初期モデルを、24 時間毎に 3 回または 5 回投与することで感染症進行期モデルを作成した。それぞれの病態時における回腸、肝臓、リンパ球中 ABC トランスポーターおよび PXR の mRNA 発現変動、回腸、肝臓中 P-gp のタンパク発現変動および機能変動を検討した。

【結果・考察】回腸、肝臓 ABC トランスポーターおよび PXR の mRNA 発現量は、いずれも感染症初期に低下し、感染症進行期に回復する傾向が見られた。一方、末梢血リンパ球中 ABC トランスポーターおよび PXR の mRNA 発現量は、いずれも感染症初期に増加し、感染症進行期には発現量の低下が見られた。さらに、末梢血リンパ球中 PXR と回腸および肝臓中 ABC トランスポーターの mRNA 発現変動は逆相関の関係があることが確認された。また、回腸、肝臓 P-gp 機能は感染症初期に低下し、感染症進行期に回復する傾向が見られたが、末梢血リンパ球中 PXR との相関関係は得られなかった。