

# 29SE-am05

グリチルリチンおよびその代謝物の腎における 11 $\beta$ -HSDII 阻害活性の比較  
○上林 里絵<sup>1</sup>, 井上 勝央<sup>1</sup>, 牧野 利明<sup>1</sup>, 水上 元<sup>1</sup>, 大嶽 信弘<sup>2</sup>(<sup>1</sup>名市大院薬,  
<sup>2</sup>ツムラ研)

【目的】甘草は漢方薬に配合される割合が最も高い生薬であり、その副作用として偽アルドステロン症がある。その原因は甘草の主要成分 glycyrrhizin (GL) の代謝物の 1 つ glycyrrhetic acid (GA) が、腎尿細管細胞中の 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase (HSD) II を阻害するためとされてきた。しかし、偽アルドステロン症を発症した患者の血中では、もう 1 つの代謝物である 3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid (3MGA)濃度が高いこと、GA は尿中から検出されないことから、真の原因物質は 3MGA である可能性が示唆されている。本研究では、それら各化合物の腎組織での 11 $\beta$ -HSD II 阻害活性を比較検討した。

【方法】ラット腎スライスおよび腎ミクロソーム画分に、各化合物とコルチゾールを添加し、30 分後のコルチゾン生成量により 11 $\beta$ -HSD II に対する阻害活性を測定した。腎スライス実験では、各化合物は 5%ウシ血清アルブミン (BSA) 溶液に溶解して添加した。また有機アニオントランスポーター-OAT1 と OAT3 をそれぞれ強制発現させた HEK293 細胞を用いて、各化合物の取り込み試験を行った。

【結果・考察】腎ミクロソームで各化合物の 11 $\beta$ -HSD II 阻害活性は GA、3MGA、GL の順だったが、腎スライスでは同等の阻害活性を示した。腎組織内へは、GA は単純拡散で、3MGA は OAT1 と OAT3 で、GL はそれ以外のトランスポーターで能動輸送されると示唆された。GA と 3MGA はアルブミン結合率が 99%以上と高く、生体では単純拡散では腎組織内へは移行しにくくなるため、ミクロソーム画分での GA の比較的強い 11 $\beta$ -HSD II 阻害活性が腎スライスでは低下したものと推測された。

【結論】甘草の副作用である偽アルドステロン症の原因となる化合物は、GA ではなく、3MGA もしくは GL である可能性が高い。