

# 30CG-am06

ラット脳内における UDP-グルクロン酸転移酵素 1A サブファミリーの酵素学的検討

○今井 邦行<sup>1</sup>, 加藤 美紀<sup>1</sup>, 近藤 裕也<sup>1</sup>, 灘井 雅行<sup>1</sup>(<sup>1</sup>名城大薬)

【背景・目的】UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) は主に肝臓に発現しているが、小腸、腎臓、脳などでも発現が認められている。UGT1A サブファミリーは、抗てんかん薬、抗うつ薬、麻酔薬、麻薬性鎮痛薬など脳内に移行して作用を発現する薬物の代謝に関与することが報告されている。しかし、脳内における UGT1A の機能についての報告はほとんどなされていないのが現状である。そこで本研究ではラット脳を用いて、脳内における UGT1A の機能を明らかにすることを目的とし、酵素学的な検討を行った。

【方法】実験動物は 8 週令の雄性 Sprague-Dawley ラットを用いた。ラット脳を摘出し、9 部位 (小脳、前頭皮質、頭頂皮質、梨状皮質、海馬、延髄、嗅球、線条体、視床) に分割した。脳各部位のミクロソームを調製し、LC-MS/MS を用いて UGT1A の酵素活性を測定し、薬物動態学的パラメーターを算出した。一般的に UGT の基質として用いられている umbelliferone、*p*-nitrophenol、mycophenolic acid を用いて検討を行った。

【結果・考察】ラット脳内各部位において umbelliferone *O*-、*p*-nitrophenol *O*-、mycophenolic acid *O*-グルクロン酸抱合活性が全て認められ、小脳、延髄、嗅球で高い値を示した。また、mycophenolic acid *O*-グルクロン酸抱合反応は、Hill 式に従い、 $S_{50}$  は 152  $\mu$ M、 $V_{max}$  は 14.9 pmol/min/mg protein、Hill 係数は 1.7 であった。以上の結果より、ラット脳内に存在する UGT1A が抱合能を有することが明らかとなった。さらに、ラット脳内の UGT1A の酵素活性は脳各部位間で差異が認められ、部位特異性が存在することを明らかにした。本研究結果から脳内の UGT1A が、脳内に移行して作用を発現する薬物の代謝に関与する可能性が示された。