

# 30G-am10

一酸化炭素結合型赤血球による肝 CYP 保護効果

○大柿 滋<sup>1</sup>, 田口 和明<sup>1</sup>, 渡邊 博志<sup>1,2</sup>, 門脇 大介<sup>1,2</sup>, 小田切 優樹<sup>1,3</sup>, 丸山 徹<sup>1,2</sup>  
(<sup>1</sup>熊本大院薬, <sup>2</sup>熊本大薬・育薬フロンティアセンター, <sup>3</sup>崇城大薬)

【目的】大量出血に伴う輸血施行は、全身性の虚血再灌流状態を惹起する。これまで、肝虚血再灌流に伴い肝チトクローム P450 (CYP) 含量が減少することが報告されており、輸血施行後の薬物治療に際しては注意が必要である。一方、一酸化炭素 (CO) はヘムタンパクの安定化による細胞傷害軽減効果を有するため、CO は虚血再灌流時に惹起される CYP 分解を抑制することが推察される。本研究では、出血性ショックモデルラットを作製し、輸血時に投与される赤血球 (RBC) の代替物として、CO 結合型 RBC (CO-RBC) による肝 CYP 保護効果を検討した。

【方法】出血性ショックモデルラットはラット全血液量の 40 %を脱血することにより作製した。等容量の RBC 又は CO-RBC により蘇生し、蘇生 1 時間後における肝 CYP (CYP1A2、2C11、2E1 及び 3A2) 発現量を Western blotting 法により評価した。加えて、CYP 分子種 (CYP1A2、2C11、2E1 及び 3A2) 特異的基質薬物 (カフェイン、トルプタミド、クロロゾキサゾン及びミダゾラム) を混合した CYP カクテルを尾静脈内投与 (2.5 mg/kg) 後の体内動態について検討した。

【結果及び考察】Western blotting の結果、未処置群と比較して、RBC 蘇生群では CYP1A2、2C11、2E1 及び 3A2 の発現量が有意に低下した。対照的に、CO-RBC 蘇生群では発現量の低下は観察されなかった。また、CYP カクテルを用いた薬物動態の結果、CYP 発現量の低下を反映して、RBC 蘇生群では全ての薬物の血漿中濃度の有意な上昇が観察された。一方、CO-RBC 蘇生群では、未処置群と類似した動態特性を示した。以上の結果より、大量出血に伴う RBC 輸血時には、CYP 含量の減少に伴い、薬物の体内動態が変動することが明らかとなった。CYP を保護する観点からも、CO-RBC は有用な蘇生剤となり得る可能性が示唆された。