

### GS03-3 肝臓のチトクロムP450 3Aの発現に及ぼす腸内細菌の影響

○石井 敬<sup>1</sup>, 戸田 雄大<sup>1</sup>, 大井 かな<sup>1</sup>, 堀田 麻乃<sup>1</sup>, 早瀬 卓<sup>1</sup>, 五十嵐 信智<sup>1</sup>,  
落合 和<sup>1</sup>, 杉山 清<sup>1</sup>

<sup>1</sup>星薬大

薬物代謝酵素チトクロム P450 (CYP) の発現量および活性には個人差がある。遺伝的素因がこの主要な要因として考えられているが、ストレス、疾病、加齢など様々な要因も関与しているものと考えられている。本研究では CYP の発現変動に対して腸内細菌が一定の役割を担っている可能性を検討した。腸内細菌が存在しない Germ Free (GF) マウスと Specific Pathogen Free (SPF) マウスの肝臓の Cyp3a のタンパク質発現量を比較した結果、SPF マウスの Cyp3a のタンパク質発現量は GF マウスに比べて有意に増加していた。また、肝臓の Cyp3a の活性をトリアゾラムを基質として比較したところ、SPF マウスの方が GF マウスに比べて有意に高いことがわかった。これらのことから、腸内細菌が肝臓の Cyp3a の発現量を上昇させていることが明らかとなった。次に、腸内細菌の減少をきたす抗菌薬の Cyp3a の発現に及ぼす影響を調べた。SPF マウスにシプロフロキサシン (CPX) を 5 日間投与したところ、CPX 投与群においては、腸内細菌の減少に伴い、肝臓の Cyp3a11 の発現量が非投与群と比較して有意に低下していた。一方、GF マウスに CPX を投与した場合には、Cyp3a11 の発現量に変化はみられなかった。本研究の結果は、腸内細菌の変動に伴って CYP の発現量が変動する可能性を示すものであり、腸内細菌が薬物動態の個人差の一因として機能している可能性を示唆するものである。加えて、CYP が原因で生じる薬物間相互作用が多いので、腸内細菌の変動を伴う薬物が、薬物間相互作用を起こしうることを考慮すべきである。