

# 31E14-am03S

アラキドン酸からのエポキシエイコサトリエン酸類生成に及ぼすアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の影響

○千田 明日菜<sup>1</sup>, 戸田 貴大<sup>1</sup>, 劉 揚<sup>1</sup>, 藤岡 可奈絵<sup>1</sup>, 細川 歩美<sup>1</sup>, 早川 達<sup>1</sup>, 猪爪 信夫<sup>1</sup>, Birgitta ASK<sup>2</sup>, Erik ELIASSON<sup>2</sup>, Anders RANE<sup>2</sup>(<sup>1</sup>北海道薬大, <sup>2</sup>カロリンスカ研)

【目的】我々の研究グループは、高血圧症に対して用いられるアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARBs) のロサルタンが、*in vitro*系において CYP2C9 などの CYP 酵素を阻害することにより、アラキドン酸の代謝産物であるエポキシエイコサトリエン酸類 (EETs) の生成速度を減少させることを見出した。今回我々は、他の ARBs による阻害について確認するため、6 種類の ARBs を用いてアラキドン酸からの EETs 生成に対する影響を検討した。

【方法】ARBs として、ロサルタン、テルミサルタン、イベルサルタン、オルメサルタン、バルサルタン、カンデサルタンを用いた。ARBs によるアラキドン酸からの EETs 生成阻害は、リコンビナント酵素 (rCYP2C9) によるインキュベーション実験により検討した。インキュベーション中の各 ARBs の濃度は 0~500  $\mu$ M、インキュベーション時間は 30 分とした。EETs 生成量は LC-MS/MS により測定した。

【結果】rCYP2C9 における EETs 生成速度は、10  $\mu$ M 以上のロサルタン、テルミサルタンの添加により濃度依存的に減少した。イベルサルタン、カンデサルタンにおいては、添加濃度 100  $\mu$ M 以上で EETs 生成速度の有意な減少が認められた。一方、バルサルタン、オルメサルタンにおいては、添加濃度 500  $\mu$ M のみで有意な減少が認められた。ARBs 非添加時の EETs 生成速度に対する ARBs 添加時の EETs 生成速度から、各 ARBs による EETs 生成阻害の強度は、テルミサルタン、ロサルタン、イベルサルタン、カンデサルタン、オルメサルタン、バルサルタンの順となった。

【考察】ARBs により EETs 生成阻害強度が異なることが示された。テルミサルタンとロサルタンについては、CYP2C9 を介した EETs 生成阻害により EETs による心保護作用が減弱し、心血管系イベントの増加につながる可能性が示唆された。