

300-am09

水浸拘束ストレスマウスにおける肝薬物代謝酵素の活性変動とタンパク発現
○上田 ゆかり¹, 辻本 正浩¹, 阿部 未沙¹, 櫻井 栄一¹, 櫻井 映子²(¹徳島文理
大薬,²いわき明星大薬)

【目的】現代人は様々なストレスを受けている。強いストレスは薬物の体内動態に影響を及ぼし、適切な薬物療法に支障を来すことが考えられる。本研究では ICR 8 週齢マウスに水浸拘束ストレスを負荷し、その肝ミクロソームにおける薬物代謝酵素の活性変動とそのタンパク発現への影響について検討した。またコバルト、亜鉛、銅の3種類の必須微量元素に着目し、水浸拘束ストレスマウスの肝薬物代謝酵素にどのような影響を与えるかを検討した。

【方法】ICR 8 週齢雄性マウスを筒に入れて拘束し、約 15°C の水浴に鎖骨下まで浸しストレスを与えた。この操作を 1 日 1 回 5 時間、1 日、3 日、5 日、7 日、9 日間行った。各マウス肝ミクロソームを調製し、NADPH 再生系にてイミプラミンの代謝反応をみた。イミプラミン代謝物であるイミプラミン水酸化体、デシプラミン、イミプラミン *N*-酸化体を、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて測定した。必須微量元素は、拘束後の 6 日目から 3 日間、塩化コバルト、硫酸亜鉛、硫酸銅をそれぞれ金属として 3mg/kg 腹腔内投与した。その肝ミクロソームを用い、前述同様 HPLC にて測定した。

【結果および考察】経時的に水浸拘束ストレスをかけ、シトクロム P450 (CYP) およびフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) の薬物代謝酵素活性を求めたところ、5 日間水浸拘束マウスの薬物代謝酵素活性が最も有意に低下した。ウエスタンブロット法によりそのタンパク発現への影響をみると、CYP2d と CYP1a の発現が顕著に低下したが、FMO3 の発現には変化が認められなかった。さらに、本実験で投与した 3 種の必須微量元素のうち、コバルト、銅が CYP の活性回復を促す効果が認められた。現在、他の様々なストレスについても検討中である。