

28amF-073

急性局所炎症に伴う薬物肝代謝活性の変動メカニズムの検討

○土居 雅美¹, 梶川 典子¹, 草場 潤一², 黒崎 勇二², 合葉 哲也²(¹岡山大薬,
²岡山大院医歯薬)

【目的】急性局所炎症は、循環器疾患を初めとする様々な全身性病態と関係することが示されている。こうしたことから、先に我々が報告した急性腎不全に伴う肝代謝型薬物の血中濃度の変動には、腎不全惹起の際に生じる局所炎症が関与している可能性が考えられる。そこで本研究では、急性局所炎症がラットの薬物肝代謝に及ぼす影響を、特に CYP3A に因る場合に焦点を当てて評価した。【実験方法】実験には Wistar 系ラット (260-300 g) を使用し、急性局所炎症モデルラットはカラゲニンの足底投与 (64 mg/kg) を行うことで作成した。炎症惹起の確認は、血漿中の α_1 -酸性糖タンパク質 (AGP) の濃度上昇により行った。薬物肝代謝実験では、CYP3A 基質薬物にミダゾラムを選択し、対照群並びに炎症惹起群の両群より調製した肝ミクロソームと NADPH を用いたインキュベーション実験を行って、薬物消失速度と代謝物の生成速度を評価した。CYP3A の発現は、SDS-PAGE 並びに抗 CYP3A1 及び抗 CYP3A2 抗体を用いたウエスタンブロットにより評価した。【結果・考察】雄性ラットにおいてミダゾラムの代謝消失過程を検討したところ、炎症惹起群においては代謝速度の低下が認められ、ミダゾラムの代表的な代謝物である 1' 位水酸化体と 4 位水酸化体の生成比率が異なることが示された。更に CYP3A の発現量を調べたところ、CYP3A1 の場合は上昇し、CYP3A2 の場合は減少することが明らかとなった。一方、CYP3A2 の発現がみられない雌性ラットにおいては、炎症惹起群のミダゾラム代謝活性に変化はなく、炎症の影響はみられなかった。従って、肝臓におけるミダゾラムの代謝活性は急性局所炎症に伴って変化すること、そしてその変化メカニズムには、炎症性因子による CYP3A2 の発現抑制が関係していることが示唆された。