

30P-am08

胃切除は肝臓の Cytochrome P450 の発現を増加させる

○石井 敬¹, 戸田 雄大¹, 澤谷 枝里¹, 楠 欣己¹, 今 理紗子¹, 五十嵐 信智¹, 落合 和¹, 田中 嘉一¹, 町田 昌明¹, 杉山 清¹(¹星薬大)

【目的】薬物代謝酵素 Cytochrome P450 (CYP) の発現量は、疾病、加齢など、様々な要因によって変動することが知られている。胃がん治療の第一選択は胃切除となっているが、胃切除後の生理的な変化が肝臓の CYP の発現や活性にどのような影響を及ぼすのかについては全くわかっていなかった。本研究では、胃切除モデルマウスを作製し、肝臓の Cyp の発現に及ぼす胃切除の影響を検討した。また、Cyp3a の発現量はリガンド刺激を受けた核内受容体 pregnane X receptor (PXR) が核内へと移行し、標的配列に結合することで増加する。そこで、PXR の核内移行量および生体内リガンドである lithocholic acid (LCA) に着目し、Cyp3a の発現増加メカニズムを解析した。

【方法】マウスの胃を全摘出し、2、4、12 および 24 週目の肝臓における Cyp3a、Cyp1a、Cyp2c および Cyp2d の発現量を解析した。また、胃切除後 12 週目の肝臓における PXR の核内移行量、糞中 LCA 産生菌 (*Bacteroides fragilis*) 量および糞中 LCA 量を解析した。

【結果・考察】胃切除後 12 および 24 週目の肝臓における Cyp3a、Cyp1a、Cyp2c および Cyp2d のタンパク質発現量は、コントロール群と比べて、有意に高い値を示した。一方、これらの変化は、胃切除後 2 および 4 週目では認められなかった。また、胃切除後 12 週目の肝臓における PXR の核内移行量、糞中の *Bacteroides fragilis* 量および LCA 量はいずれもコントロール群に比べて有意に増加していた。本研究の結果から、胃を全摘出すると LCA を産生する腸内細菌が増加するため、肝臓において PXR の核内移行が亢進し、Cyp3a および Cyp2c の発現量が増加したものと考えられた。