

30P-am09

副腎切除がラット Ugt1a6 および Ugt1a7 の発現と誘導に及ぼす影響

○榊原 有季子¹, 加藤 美紀¹, 鈴木 雅也¹, 川邊 諒子¹, 岩瀬 圭佑¹, 灘井 雅行¹
(¹名城大薬)

【目的】第二相薬物代謝反応を担う UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)1A は、aryl hydrocarbon receptor (AhR)などの核内受容体を介して発現が制御されている。また、AhR の発現は副腎皮質から分泌されるグルココルチコイドにより制御される可能性がある。本研究では、副腎切除がラット肝および小腸での Ugt1a6 と Ugt1a7 の常在的発現に及ぼす影響、さらには、AhR のリガンドである β -naphthoflavone (BNF) による Ugt1a6 と Ugt1a7 の誘導作用に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】7 週齢の雄性 Sprague-Dawley ラットに副腎切除術(ADX)または偽手術(SHAM)を施した4日後から BNF (40 mg/kg)を4日間連続腹腔内投与し、最終投与24時間後に肝と小腸を摘出した。Ugt1a6 および Ugt1a7 mRNA 量と、これらの分子種で主に触媒されるアセトアミノフェン(APAP)グルクロン酸抱合活性の測定を行った。

【結果および考察】副腎切除により、常在的な肝 Ugt1a6 mRNA は 1/10 に有意に減少したが、小腸 Ugt1a6 や Ugt1a7 mRNA には大きな変動が認められなかった。また、肝と小腸の APAP グルクロン酸抱合活性は有意に変動しなかった。BNF 投与により、肝 Ugt1a6 mRNA は SHAM 群で 9.1 倍、ADX 群で 27 倍に増加したが、小腸ではそれぞれ 3.7 倍、2.3 倍であった。また、肝 Ugt1a7 mRNA は SHAM 群で 27 倍、ADX 群で 16 倍に増加したが、小腸では両群とも大きな変動は認められなかった。さらに、BNF 投与による肝と小腸の APAP グルクロン酸抱合活性は SHAM 群だけでなく ADX 群でも増加した。以上より、副腎切除による常在的な Ugt1a6 と Ugt1a7 mRNA の発現変動は臓器間での差が認められ、さらに副腎切除により BNF の酵素誘導作用は消失しないことを明らかにした。