

## 29Q-pm19S

デキストラン硫酸ナトリウム誘発潰瘍性大腸炎モデルマウスの肝臓における  
Cytochrome P450 の発現変動

○楠 欣己<sup>1</sup>, 早川 由隆<sup>1</sup>, 今 理紗子<sup>1</sup>, 石井 敬<sup>1</sup>, 五十嵐 信智<sup>1</sup>, 落合 和<sup>1</sup>,  
田中 嘉一<sup>1</sup>, 町田 昌明<sup>1</sup>, 杉山 清<sup>1</sup>(<sup>1</sup>星薬大)

【目的】薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) の質と量は様々な病態において変化し、基質薬物の体内動態を変動させることが知られている。本研究では dextran sulfate sodium (DSS) により潰瘍性大腸炎モデルマウスを作製し、Cyp の発現および活性に及ぼす影響を調べた。さらに、最も主要な Cyp3a については、その発現変動メカニズムを解析した。

【方法】ICR 系雄性マウスに 3.5%DSS 水溶液を 9 日間自由に飲水させることにより、潰瘍性大腸炎モデルマウスを作製した。潰瘍性大腸炎の病態を確認後、肝臓を摘出し、各種 Cyp 分子種の発現量および Cyp3a の代謝活性を測定した。また、肝臓から核画分を抽出し、PXR および NF $\kappa$ B の核内移行量を解析した。

【結果・考察】DSS 投与群の肝臓ミクロソーム画分における Cyp1a、2c、2d、2e および 3a のタンパク質発現量は、いずれもコントロール群に比べて有意に減少していた。また、Cyp3a については代謝活性の著明な低下も認められた。DSS 投与群の肝臓における Cyp1a2、2c29、2d9、2e1 および 3a11 の mRNA 発現量もタンパク質と同様に低下していたことから、タンパク質レベルの低下には転写の抑制が考えられた。Cyp3a の発現量は、PXR および NF $\kappa$ B により制御されている。そこで、これらの核内移行量を解析し、Cyp3a 発現低下メカニズムを調べた。その結果、PXR の核内移行量は DSS 投与群ではコントロール群に比べて有意に低下していたが、NF $\kappa$ B の核内移行量には差が見られなかった。以上の結果から、潰瘍性大腸炎発症時には、肝臓の PXR の核内移行量が低下するため、転写が抑制され、Cyp3a の発現が低下する可能性が示唆された。PXR の核内移行量の低下の原因については、現在解析中である。