

# 29V-am06S

フェノバルビタールによる核内受容体 CAR の活性化が PPAR $\alpha$  依存的な脂質代謝調節に及ぼす影響

○石井 千鶴<sup>1</sup>, 大塚 祐多<sup>1</sup>, 山添 康<sup>1</sup>, 吉成 浩一<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東北大院薬)

【目的】CAR は薬物の代謝や排泄の調節に重要な役割を担う異物応答性の核内受容体である。最近我々は CAR の合成リガンドである TCPOBOP のマウスへの投与は、肝における核内受容体 PPAR $\alpha$  依存的な転写を抑制することを見出した。CAR は抗てんかん薬の phenobarbital (PB) によっても活性化されることから、本研究では、PB 投与による CAR の活性化が PPAR $\alpha$  シグナルを介するとされる高脂血症治療薬 fenofibrate (FF) の作用に及ぼす影響を解析した。

【方法】雄性 C57BL/6 マウスに PB (0.03% or 0.1%) と FF (0.03% or 0.1%) を単独または併用で一週間混餌投与した。屠殺後、血液と肝臓を採取し、血中の triglyceride (TG) レベルを臨床検査キットで測定した。肝 mRNA レベルは定量的逆転写 PCR 法により測定した。レポーターアッセイは HepG2 細胞およびマウス *Car* 遺伝子プロモーターを用いて行った。

【結果・考察】PB 投与による CAR の活性化は、FF 投与による PPAR $\alpha$  標的遺伝子の肝 mRNA レベルの増加を抑制した。また、FF 投与により血中 TG レベルは低下したが、PB 投与では上昇した。さらに、PB の併用投与は FF 投与による血中 TG レベル低下効果を若干減弱した。興味深いことに、FF 投与は *Car* およびその標的遺伝子 *Cyp2b10* の肝 mRNA レベルを増加させた。マウス *Car* プロモーターを用いたレポーターアッセイにより、PPAR $\alpha$  はマウス *Car* を転写活性化することが示された。以上の結果より、PB 投与により活性化された CAR は、マウス肝において PPAR $\alpha$  の機能を抑制し、フィブレート薬の PPAR $\alpha$  を介した作用を減弱させる可能性が示された。