

29V-am10S

CYP2J2 を介したエポキシエイコサトリエン酸類生成に及ぼすアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の影響

○千田 明日菜¹, 戸田 貴大¹, 向 祐志¹, 早川 達¹, Erik ELIASSON², Anders RANE², 福島 昭二³, 猪爪 信夫¹ (¹北海道薬大, ²カロリンスカ研, ³神戸学院大薬)

【目的】我々は、各種アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARBs) が、*in vitro* 系において CYP2C9 および 2C8 を阻害することにより、アラキドン酸 (AA) の代謝産物であるエポキシエイコサトリエン酸類 (EETs) の生成速度を減少させることをこれまでの年会で報告した。今回、CYP2J2 を介した EETs 生成に及ぼす 6 種の ARBs の影響を検討した。

【方法】ARBs として、ロサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、オルメサルタン、バルサルタン、カンデサルタンを用いた。ARBs による AA からの EETs 生成阻害は、リコンビナント酵素 (rCYP2J2) によるインキュベーション実験により検討した。インキュベーション中の各 ARBs の濃度を 0~500 μ M、インキュベーション時間を 30 分と設定した。EETs 生成量は LC-MS/MS により測定した。

【結果】rCYP2J2 を介した EETs 生成量は、rCYP2C9、rCYP2C8 と比べて約 7~8% と少なかった。しかし、rCYP2J2 においても ARBs 添加濃度の上昇により、EETs 生成速度は低下した。ロサルタンと比較すると、テルミサルタン、イルベサルタンでは EETs 生成が強く阻害され、バルサルタン、カンデサルタンでは阻害が弱かった。

【考察】ARBs の種類により CYP2J2 阻害強度が異なることが示された。テルミサルタン、イルベサルタン、ロサルタンについては、他の ARB に比較して各 CYP 酵素を介した EETs 生成阻害が強いことから、EETs の持つ心保護作用が減弱し、心血管系イベントの増加につながる可能性が示唆された。今後、ARBs 服用患者において心血管系イベントの発生と血中 EETs 濃度との相関性について検討する必要があると考えられる。