

27S-am04

フェノバルビタールによるラット脳内 UDP-glucuronosyltransferase1a 発現変動と酸化ストレスとの関連

○榊原 有季子¹, 加藤 美紀¹, 近藤 裕也¹, 灘井 雅行¹ (¹名城大薬)

【目的】脳 UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) の発現変動は、鎮痛薬や抗てんかん薬などの脳での代謝を変化させる可能性がある。我々はこれまでに、フェノバルビタール (PB) により、ラット脳 Ugt1a の発現が変動することを明らかにした (日本薬学会第 132 年会)。一般に、PB による UGT の発現誘導は核内受容体 Constitutive androstane receptor (CAR) を介して生じると考えられている。一方で、PB は酸化ストレスを誘発し、抗酸化酵素の発現を変動させることが示唆されている。本研究では、PB によるラット脳 Ugt1a 発現変動の要因を解明するため、ラット脳 Ugt1a 発現変動と酸化ストレスとの関連を明らかにすること目的とした。

【方法】8 週齢、雄性 Sprague-Dawley ラットに PB (80 mg/kg/day) を 7 日間腹腔内投与後、常法に従って脳を 9 分割した。各部位の核を抽出し、SDS-PAGE ウェスタンブロット法により CAR タンパク質の核内移行量を測定した。酸化ストレスにより変動するヘムオキシゲナーゼ-1 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR により定量した。また、脂質酸化の指標であるチオバルビツール酸反応物を定量した。

【結果・考察】PB により Ugt1a6 ならびに Ugt1a7 mRNA の発現が増加した嗅球、線条体、視床において、CAR タンパク質の核内移行量は変動しなかった。一方、ヘムオキシゲナーゼ-1 mRNA は、PB により嗅球、線条体、視床において 1.6 倍、1.6 倍、1.5 倍に有意に増加した。さらに、チオバルビツール酸反応物量についても嗅球、線条体、視床において、1.2 倍、1.4 倍、1.4 倍に有意に増加した。以上から、PB 投与によりラット脳内で酸化ストレスが惹起されたことが示され、ラット脳 Ugt1a6 および Ugt1a7 の発現変動に酸化ストレスが寄与している可能性が示唆された。