

251-am04

肝遊離細胞サンドイッチ培養法を用いたカルベジロールのグルクロン酸抱合反応に及ぼす光学異性体相互作用の評価

○佐々木 萌子¹, 武隈 洋², 佐藤 夕紀², 鷺見 正人², 菅原 満² (¹北大薬, ²北大院薬)

【目的】演者らは、アドレナリン $\alpha\beta$ 受容体遮断薬カルベジロール(CAR)はヒト肝ミクロソーム(HLM)系においてラセミ体を基質すると *S* 体を優位に代謝(グルクロン酸抱合)するがエナンチオマーを基質とするとその優位性が消失すること、この現象は *R* 体の代謝が *S* 体により阻害されやすいために生じることを報告している。しかし HLM で得られた IC_{50} 値が *in vivo* における CAR 血中濃度よりも高く、生体内でエナンチオマー間の相互作用が生じているのか不明である。そこで本研究ではサンドイッチ培養肝細胞(SCH)系を用いてこの相互作用が細胞内でも起こり得るのかを検討した。【方法】Wistar 系雄性ラットから肝細胞を単離し SCH を調製した。播種した日を day1 として、day5 にラセミ体もしくはエナンチオマー-CAR を基質として取り込み実験を行い、細胞内液、外液中の CAR 未変化体、抱合体を UPLC により定量した。【結果・考察】ラセミ体に比べエナンチオマーを基質とした場合に抱合体生成量が最大 1.7 倍程度大きくなり、SCH においても HLM と同様にエナンチオマー間の代謝阻害が生じることが示された。SCH における *R* 体と *S* 体の優位性は HLM と異なり *R* 体の抱合の方が優位となった。また、胆汁排泄率は *S* 体と比較して *R* 体の方が高く、ラセミ体とエナンチオマーを比較すると *R* 体ではエナンチオマーの方が高いが *S* 体では両者に違いは見られなかった。SCH で得られた *R* 体と *S* 体の優位性、選択性は既報の *in vivo* における薬物動態と一致した。このように、SCH においてカルベジロールのグルクロン酸抱合体の光学異性体選択性を再現することができ、SCH は薬物のエナンチオマー間の相互作用解明に有用な実験系であることを初めて示した。