

25PB-am157S

マウスにおけるアセトアミノフェン誘発肝障害に対するメタ異性体の抑制効果
○熊切 真綾¹, 榊淵 泰宏¹ (¹千葉科学大薬)

【目的】アセトアミノフェン(APAP)のメタ異性体(3'-hydroxyacetanilide, AMAP)は、肝障害を惹起しない APAP の陰性対照として汎用されており、AMAP からも反応性代謝物(RM)が生成するため、RM の役割を解明するための重要なツールとも位置づけられている。両者の差異は、RM の質的な差異ではなく、AMAP においては RM による CYP 阻害(mechanism-based inhibition, MBI)によって RM 生成が制限されることを含めた量的な差異とされている。今回、*in vitro* および *in vivo* における AMAP による CYP の MBI 作用を調べ、その毒性学的意義を考察した。

【方法】未処理雄性 CD-1 マウスより調製した肝ミクロゾームを用いて CYP2E1 および CYP1A2 活性を測定し、AMAP による競合阻害及び時間依存的阻害(TDI)を調べた。また、マウスを一晩絶食した後、APAP、AMAP あるいは両方を腹腔内投与し、24 時間後の血清 ALT を測定することにより肝障害を評価した。

【結果・考察】AMAP により CYP2E1 の TDI が認められた。さらに TDI の速度論的解析、NADPH 要求性ならびに還元型グルタチオンへの抵抗性から、AMAP が MBI により CYP2E1 を阻害することが示唆された。一方、CYP1A2 に対してはこのような作用は見られなかった。これまで報告されている通り、CD-1 マウスに対して APAP が肝障害を誘発する 300 mg/kg の AMAP 投与では、血清 ALT の上昇は見られなかった。また、APAP 誘発肝障害は、AMAP を併用することにより増強されず、むしろほぼ完全に抑制された。このことは *in vivo* における AMAP による CYP2E1 の MBI を表し、AMAP 単独投与においては RM 生成を制限していることが示された。さらに、AMAP は単に APAP の低活性体でなく肝障害抑制的に働くことから、両者の RM には質的な差異があることが示された。