

251-am06

マウス肝臓の発生過程に伴う薬物代謝酵素 cytochrome P 450 (CYP) 3A の発現勾配の形成に関する研究

○鳩貝 壤¹, 北岡 諭¹, 小坂 修¹, 富田 紗緒理¹, 中井 真美¹, 深澤 那南子¹, 宮崎 悟¹, 五十嵐 信智¹, 杉山 清², 落合 和¹ (¹星薬大 薬動学教室, ²星薬大 食品動態学)

【目的】Cytochrome P 450 (CYP) 3A などの薬物代謝酵素の多くは、成体の肝臓で発現が高い。また、肝臓における CYP3A の局在は中心静脈の周囲に強い発現を示し zonation と呼ばれる特徴的な発現勾配を形成している。しかしながら我々は、この zonation は胎児期の肝臓では見られないことを明らかにした。胎児期の肝臓の薬物代謝を評価する上で CYP3A の発現する時期と場所は非常に重要になるものと考えられる。そこで本研究では、マウスの肝臓発生過程で CYP3A などの薬物代謝酵素の zonation 形成がいつ頃から起こるのかについて解析した。

【方法】マウスの胎仔および新生仔から肝臓を摘出し、組織切片を作成した。その後、抗 CYP3A 抗体で免疫組織化学染色を行い、CYP3A の発現場所を解析した。また、CYP3A 分子種間のホモロジーが高いために抗体による解析では判断できない分子種については western blotting による解析を行い、免疫染色の結果を補った。

【結果・考察】肝臓における CYP3A の局在は、胎児期の間はほぼ均一に発現しており、生後 7 日目から徐々に zonation が形成され始めることが免疫染色の結果から明らかとなった。また、western blotting の解析から CYP3A11 は、胎生期および生後初期の肝臓では発現がほとんど見られず、生後 7 日目から発現が始まっていた。また、CYP3A16 あるいは CYP3A25 は、胎生期から発現が認められた。したがって、免疫染色による解析で胎児期の肝臓に見られた CYP3A 分子種の発現は CYP3A16 あるいは CYP3A25 の発現を示しているとも考えられる。