

27C-am04

急性局所炎症モデルラットにおける糖尿病治療薬ナテグリニドの体内動態の変動メカニズム

○神志那 萌子¹, 鈴木 啓一郎¹, 藤本 和貴¹, 合葉 哲也² (¹岡山大薬, ²岡山大院医歯薬)

【目的】先に我々は病態時の薬物体内動態を精査する過程で、肝臓以外の臓器疾患が肝代謝型薬物の血中濃度推移に影響を与えることを示し、併せて、その影響要因のひとつが臓器障害に伴う組織炎症であることを報告した。生活習慣病である糖尿病も病状進行に伴い、種々の臓器障害と組織炎症を併発する。そこで今回、肝代謝型薬物である糖尿病治療薬ナテグリニド(NTG)を対象に、急性局所炎症(API)が薬物体内動態に及ぼす影響を病態モデルラットを用いて検討した。

【方法】Wistar 系雄性ラット(230-300 g)の後肢足底部にカラゲニンの皮下投与(1.6 mg/kg)を行い、API ラットを作製した。NTG の血漿中濃度推移は、NTG を用量 12 mg/kg で静脈内投与した後、経時的採血を行うことで把握した。血漿中の薬物濃度は HPLC により定量した。また、常法に従ってラット肝ミクロソームを調製し、これを用いたインキュベーション法により、 β -NADPH 依存性の NTG 消失速度を種々の NTG 濃度において測定した。併せて、肝ミクロソームを試料とするウエスタンブロッティングを行い、薬物代謝酵素 CYP2C11 の肝発現量を検討した。

【結果・考察】カラゲニン処置によってラット血漿中の α_1 -酸性糖タンパクの増加が認められ、API 惹起が確認された。API 群における NTG の血漿中濃度は対照群に比べ上昇することが認められ、全身クリアランスは対照群の 63.0%であった。NTG の血漿中遊離形分率には API の影響は認められなかった。肝ミクロソームを用いて薬物の肝代謝過程を評価した結果、API 群では対照群と比べ、 V_{max} 値が 60.5%に低下し、併せて CYP2C11 の発現量減少も観察された。以上より、API ラットでは NTG の血漿中濃度が上昇すること、そしてその要因として、API に伴う肝臓の CYP2C11 発現量減少に起因する NTG 全身クリアランスの低下が示された。