

22PO-am309

Aldehyde oxidase および CYP2A6 が nicotine 代謝に及ぼす影響

○田山 剛崇¹, 西村 さとみ¹, 杉原 数美¹, 北村 繁幸², 佐和 章弘¹, 三宅 勝志¹ (1)広島国際大薬, (2)日本薬大)

【目的】近年、喫煙と慢性閉鎖性肺疾患(COPD)など重篤な疾病との関連性が報告され、禁煙に向けた取り組みがなされている。禁煙治療の1つとして nicotine 補充療法がある。Nicotine は、肝臓にて薬物代謝酵素である cytochrome P450 2A6 分子種(CYP2A6)により 3'-hydroxynicotine へ代謝された後、aldehyde oxidase (AO)にて cotinine へ代謝される。ヒトにおいても AO 活性の大きな個体間差が存在することも報告されているため、nicotine 代謝能を考慮した投与設計は重要である。今回、AO 活性の異なる2系統のラットを用いて、nicotine 体内動態に及ぼす AO 活性の影響を検討した。【方法】高 AO 活性を示す jcl:SD 雄性ラットおよび低 AO 活性を示す Crlj:CD 雄性ラットを用いた。CYP2A6 選択的阻害剤である methoxsalen をラットに5日間連続経口投与後、nicotine を尾静脈投与した。その後、経時的に血中 cotinine 濃度をした。なお、in vivo AO 活性は生体内物質 nicotinamide 代謝物とその酸化体の尿中比より、in vivo CYP2A6 活性は経口投与した coumarine とその酸化体の尿中比より推定した。【結果・考察】両系統ラットにおいて、methoxsalen 前投与により CYP2A6 活性は vehicle の10%にまで阻害された。一方、AO 活性は3倍もの系統差を観察した。血中 cotinine 濃度において、jcl:SD ラットは Crlj:CD ラットに比して高値の傾向が見られた。また、methoxsalen 前投与により CYP2A6 活性を阻害した際には、さらに低値の傾向を示した。Nicotine 代謝には AO 活性の関与も大きく、AO 活性の個人差を考慮した nicotine 製剤の投与が望まれる。