

博士（獣医学） 鳴 本 良 則

学 位 論 文 題 名

エンドトキシン誘発性脳炎モデルラットにおける
肝薬物代謝酵素活性の変動に関する研究

学位論文内容の要旨

疾病時における薬物代謝能評価は臨床上重要である。本研究では、感染性中枢炎症モデル動物として、細菌性エンドトキシンlipopolysaccharide (LPS) 脳室内投与ラットを作成し、その肝臓における薬物代謝酵素チトクロムP450 (CYP) の活性を測定した。

LPS (0.1 µg) 脳室内投与ラット（投与後24時間）において、総P450量、CYP1A、CYP2B、CYP2C11およびCYP3A分子種の著しい減少が観察された。一方、CYP2D分子種には何ら変動が観察されず、CYPの変動が分子種選択的であることが明らかになった。腹腔内投与による同程度の総P450量の減少には、10 µgのLPSを必要とし、さらに、その分子種分布も脳室内投与ラットのそれと全く異なっていた。これらの事実から、脳室内に投与されたLPSは、中枢神経系を介して肝CYPの選択的変動に関与することが示唆された。

LPS脳室内投与による肝CYPの変動に対する交感神経系あるいは副腎皮質系との関与を明らかにするため、肝交感神経切除、6-hydroxydopamine投与あるいは副腎摘出ラットを用いてLPS脳室内投与の効果を検討した。交感神経系はLPS脳室内投与によるCYPの減少に関与せず、また副腎皮質系は、CYPの減少にむしろ抑制的に関与することが明らかになった。

LPS脳室内投与による肝CYP変動の機構を探るために、特に減少の著しかったCYP2C11分子種のmRNAの変動を検討した。LPS投与10時間後のラットにおいてその量の減少が観察されたことから、CYP2C11分子種は転写段階でダウンレギュレーションを受けていることが明らかになった。この時、肝ミクログルームにおけるヘム分解酵素ヘムオキシゲナーゼ活性の増加も観察され、機能的CYP2C11酵素の減少と関係があると考えられた。

以上から、病態時の薬物代謝活性の検討の重要性が示された。

学位論文審査の要旨

主査教授 藤田正一
副査教授 斎藤昌之
副査教授 中里幸和
副査助教授 数坂昭夫

学位論文題名

エンドトキシン誘発性脳炎モデルラットにおける 肝薬物代謝酵素活性の変動に関する研究

疾病時における薬物代謝能評価は臨床上重要である。本研究では、感染性中枢炎症モデル動物として、細菌性エンドトキシンlipopolysaccharide (LPS) 脳室内投与ラットを作成し、その肝臓における薬物代謝酵素Cytochrome P450 (CYP) の活性を測定した。

1. LPS (0.1 μ g) 脳室内投与ラット（投与後24時間）において、総P450量、CYP1A、CYP2B、CYP2C11およびCYP3A分子種の著しい減少が観察された。一方、CYP2D分子種には何ら変動が観察されず、CYPの変動が分子種特異的であることが明らかになった。腹腔内投与による同程度の総P450量の減少には、10 μ gのLPSを必要とし、さらに、その分子種分布も脳室内投与ラットのそれと全く異なっていた。これらの事実から、脳室内に投与されたLPSは、中枢神経系を介して肝CYPの特異的変動に関与することが示唆された。

2. 肝交感神経切除、6-hydroxydopamine投与あるいは副腎摘出ラットを用いてLPS脳室内投与の効果を検討した結果、交感神経系はLPS脳室内投与によるCYPの減少に関与せず、また副腎皮質系は、CYPの減少にむしろ抑制的に関与することが明らかになった。

3. LPS脳室内投与による肝CYP変動の機構を探るために、特に減少の著しかったCYP2C11分子種のmRNAの変動を検討した。LPS投与10時間後のラットにおいてその量の減少が観察されたことから、CYP2C11分子種は転写段階でダウンリギュレーションを受けていることが明らかになった。この時、肝ミクロソームにおけるヘム分解酵素ヘムオキシゲナーゼ活性の増加も観察され、機能的CYP2C11酵素の減少と関係があると考えられた。

以上の成果は、脳炎や髄膜炎などの感染性中枢炎症時における薬物代謝変動に関する重要な知見を与えるものである。よって、審査員一同は、嶋本良則氏が博士(獣医学)の学位を受ける資格が十分あると認めた。