

VI 尿中代謝物による薬物代謝酵素活性の測定

—アスピリン負荷による—

赤 阪 進, 岩 上 正 蔵 ()

緒 言

肝薬物代謝酵素系—Mixed Function Mono oxygenase (MFO) 系—の変化を、肝組織をとり出すことなく知るために、今回、我々はアスピリン (アセチルサリチル酸) をもちいて薬物負荷によるMFO活性測定法に関して検討した。薬物負荷による方法に関しては、すでに幾つかの報告があるが、これらは薬物投与後経時的に血中濃度を測定して、その半減期の変化をもとめることによるものであり、被験者に長時間の拘束を強いる必要がある。

アスピリンは、生体内でサリチル酸 (SA) になり、主に肝ミクロソームのMFO系によって水酸化され、ゲンチシン酸 (GA) になることが知られている。SA, GAおよびこれらのグリシン抱合体 (Salicyluric acid : SU, Gentsinacid : GU) さらに、これら4種のグルクロン酸抱合体が尿中に排泄されることが知られている。したがって、この尿中に排泄されるMFO系に依存したGA量を測定することによって、肝ミクロソームのチトクロームP-450量あるいはMFO活性の変化を知ることができ、さらには、この酵素系の強い誘導剤であるポリ塩化ビフェニール等の健康影響調査に利用できるのではないかと考えられる。

上記の仮説にしたがって、アスピリンの尿中代謝物の測定法を検討し、ポリ塩化ビフェニール (KC-500) で前処理したラットにアスピリンを経口投与して、尿中代謝物と肝ミクロソームのチトクロームP-450量との関連の検討を開始した。今回は、これまで得られた結果を報告する。

結果および考察

- i) 尿中アスピリン代謝物測定法：アスピリン投与によって尿中に排泄されることが知られている4つの代謝物、SA, GA, SU, GUを高速液体クロマトグラフィーをもちいることによって同時に測定することができた。操作手順を図1に示す。本操作による回収率は、各代謝物とも84~94%であった。高速液体クロマトグラフィーは、 μ -Bondapak C₁₈ ϕ 4 mm, 30 cmカラムをもちい、溶離液は、水、メタノール、酢酸の混液を用い、各種混合比のものについて検討した。
- ii) ラット肝ミクロソームによるSA水酸化活性：ラットにKC-500を100mg/Kg1日1回、

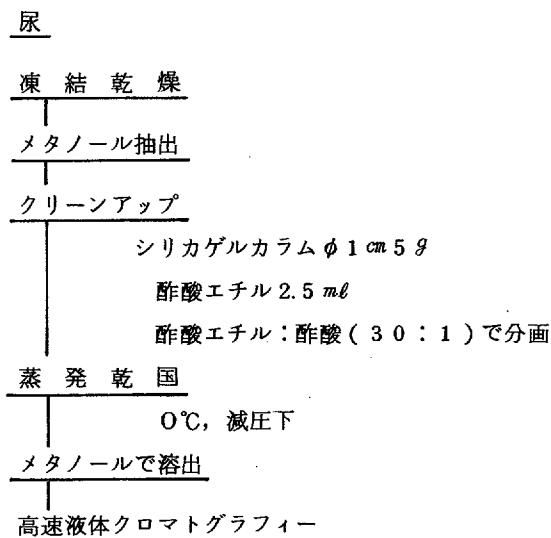
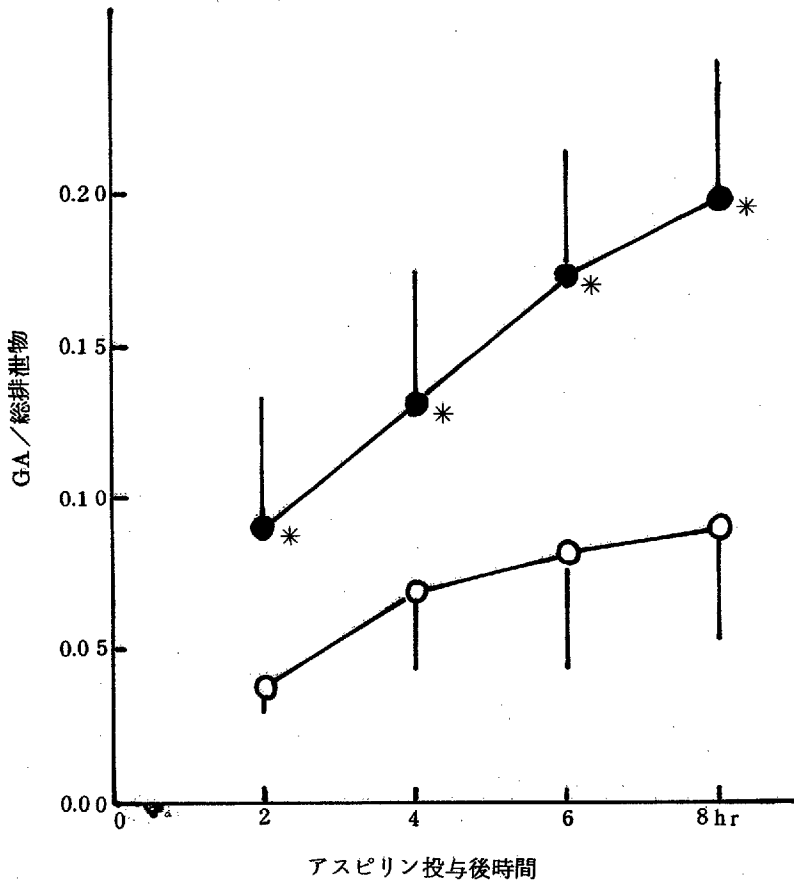


図 1. 尿中アスピリン代謝物判定操作

3日間連続して投与し、最終投与3日後に、肝ミクロソームを調整し、SA水酸化活性を測定した。KC-500投与によって単位ミクロソーム蛋白量あたりチトクロームP-450量で2.87倍の増加がみられ、同様にSA水酸化活性は2.60倍の増がみられた。

iii) KC-500投与によるラット尿中アスピリン代謝物の変化：ラットにKC-500を100 mg/Kgを1日1回、3日間連続投与し、最終投与後9日あるいは10日後にアスピリンを経口投与して採尿した。尿中水酸化代謝物(GA量)と総排泄物量との比の累積経時変化を図2に示した。肝ミクロソームのチトクロームP-450量は、対照群で0.734 nmol/mg蛋白、KC-500投与群は1.61 nmol/mg蛋白で約2倍の増加であった。一方尿中水酸化体の量も、KC-500投与によって約2倍の増加がみられた。また総排泄物量は差がみられなかった。

以上は経過報告であり、さらにチトクロームP-450量に対する水酸化体量を検討しなければならぬが、上記の結果は、先に述べた仮説を支持するものであった。



* : $0.001 < P < 0.02$

図 2 総尿中アスピリン代謝物に対する
ゲンチシン酸の比の経時変化



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



緒言

肝薬物代謝酵素系— Mixed Function Mono oxygenase(MFO)系—の変化を,肝組織をとり出すことなく知るために,今回我々はアスピリン(アセチルサリチル酸)をもちいて薬物負荷によるMFO活性測定法に関して検討した。薬物風荷による方法に関しては,すで幾つかの報告があるが,これらは薬物投与後経時的に血中濃度を測定して,その半減期の変化をもとめることによるものであり,被験者に長時間の拘束を強いる必要がある。アスピリンは,生体内でサリチル酸(SA)になり,主に肝ミクロソームのMFO系によって水酸化され,ゲンチシン酸(GA)になることが知られている。SA,GA およびこれらのグリシン抱合体(Salicyluric acid:SU,Gentisuncacid:GU)さらに,これら4種のグルクロン酸抱合体が尿中に排泄されることが知られている。したがって,この尿中に排泄されるMFO系に依存したGA量を測定することによって,肝ミクロソームのチトクロームP-450量あるいはMFO活性の変化を知ることができ,さらには,この酵素系の強い誘導剤であるポリ塩化ビフェニール等の健康影響調査に利用できるのではないかと考えられる。

上記の仮説にしたがって,アスピリンの尿中代謝物の測定法を検討しポリ塩化ビフェニール(KC-500)で前処理したラットにアスピリンを経口投与して,尿中代謝物と肝ミクロソームのチトクロームP-450量との関連の検討を開始した。今回は,これまで得られた結果を報告する。