

学位論文の要旨

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 病態解明医学講座 臨床薬剤学分野	氏 名	池 村 健 治
主論文の題名			
Decreased Oral Absorption of Cyclosporine A after Liver Ischemia-Reperfusion Injury in Rats: The Contribution of CYP3A and P-Glycoprotein to the First-Pass Metabolism in Intestinal Epithelial Cells			
主論文の要旨			
【背景】			
<p>免疫抑制薬である Cyclosporine A (CsA)は、肝移植後の拒絶反応を抑制する目的で 多用されるが、治療域が狭く体内動態の個体差が大きい為、血中濃度測定に基づく綿 密な投与設計が必須とされる。とりわけ術後早期には CsA の吸収変動が大きいことが 知られているが、その機構には不明な点が多い。CsA は、主に肝臓並びに小腸粘膜に 存在するチトクローム P450(CYP)3A によって代謝され体内から消失する薬物である。 また、経口投与された CsA は小腸粘膜並びに肝臓における初回通過効果を受けること が知られており、その機構には CYP3A に加え、小腸粘膜に発現する P-糖蛋白質(P-gp) の関与が指摘されている。肝移植時には、移植肝の虚血と血流再開による肝虚血再灌 流(I/R)障害が必発し、術後管理の要となる CsA の体内動態もその影響を受ける可能性 が高いが、肝 I/R 障害が腸管の薬物トランスポーターや薬物代謝酵素の発現、機能に及 ぼす影響については明らかでなく、臓器移植後に用いられる CsA の体内動態が肝移植 術に伴う I/R 障害の影響を受ける可能性が考えられる。本研究では、肝 I/R 障害モデル を作成し、生体肝移植術後早期における CsA の体内動態に及ぼす肝 I/R 障害の影響と その要因に関する検討を行った。</p>			
【方法】			
<p>Wistar 系雄性ラット（9 週齢）を用い、肝臓の左葉及び中葉への血流を 60 分間遮断 することにより 70%部分肝虚血を行った。再灌流 12 時間後に CsA を単独経口投与ま たは ketoconazole（CYP3A 阻害剤）の同時投与を行った。また、頸静脈から CsA を 単独投与し、経時的に採血を行った。<i>in situ</i> closed loop 法にて小腸の上部、中部、下 部からの CsA 吸収量を、門脈採血により評価した。全血中の CsA 濃度は Affinity Column Mediated Immunoassay 法により測定した。肝障害は血漿中 ALT を測定する ことで確認した。小腸粘膜に発現する P-gp は Western blot 法により、小腸および肝</p>			

臓のミクロソーム中 CYP3A 活性は、テストステロンの 6 β 水酸化活性を測定することにより評価した。

【結果・考察】

肝 I/R 群では Sham 群と比較し、再灌流 12 時間後において血漿 ALT は約 16 倍に上昇していたことから、肝 I/R による肝障害が確認できた。肝 I/R 群に CsA を単独経口投与したところ、CsA の血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) は Sham 群に比べ有意に低下していた。一方、静脈内投与及び ketoconazole 同時投与時の AUC には両群間で差が認められず、また、肝臓における CYP3A 活性についても差が認められなかった。これらの結果から、肝 I/R 群における CsA のバイオアベイラビリティの低下には、肝代謝能の変動による影響は少なく、小腸における初回通過効果の亢進が関与していることが示唆された。*in situ* closed loop 法を用い小腸部位別の CsA 吸収量を比較したところ、肝 I/R 群並びに Sham 群の小腸上部からの CsA 吸収量は中部・下部と比較し高く、肝 I/R 群では小腸上部における CsA の吸収量が Sham 群に比べて顕著に低下していた。これらの結果から、肝 I/R 後に CsA の AUC が低下した要因として、小腸上部における CsA の初回通過効果の亢進が示唆された。さらに、肝 I/R 群では小腸上部における CYP3A 活性及び P-gp 発現量が Sham 群に比べ有意に増加しており、CsA の消化管吸収量の変動要因となりうるものと考えられた。

以上の結果より、肝 I/R 障害時に CsA の AUC が低下することが明らかになった。その要因として、小腸上部の CYP3A 活性、並びに P-gp 発現量上昇に伴う初回通過効果の亢進が示唆された。本研究成果は、肝移植術後早期における免疫抑制薬の個別化薬物療法の実現に向けた臨床応用可能な有用な知見と考えられる。