

# 肥満病態におけるCYP2E1誘導作用によるChlorzoxazoneの体内動態の変化

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/19189">http://hdl.handle.net/2297/19189</a>

学位授与番号	甲第 1834 号		
学位授与年月日	平成 19 年 3 月 22 日		
氏名	Khemawoot Phisit		
学位論文題目	Obesity-induced increase of CYP2E1 activity and its effect on disposition kinetics of chlorzoxazone in Zucker rats (肥満病態における CYP2E1 誘導作用による Chlorzoxazone の体内動態の変化)		
論文審査委員	主査	教授	中沼 安二
	副査	教授	金子 周一
			吉本 谷博

### 内容の要旨及び審査の結果の要旨

食生活や生活習慣の変化により肥満が増加している。肥満になると肝 microsome の CYP2E1 活性が上昇することが報告されている。しかし、CYP2E1 は各種の組織で発現しているが肝臓以外の組織での情報は少ない。一方、筋弛緩薬の Chlorzoxazone (CZX) は CYP2E1 の基質薬物としてよく知られている。そこで、本研究は、肥満によって CZX の体内動態がどのように変化するかを検討した。

Zucker (+/+) 雄性ラット (8 週齢) に正常食 (ND) と高脂肪食 (HF) を与えて 3 ヶ月間飼育した。また、遺伝的肥満を呈する Zucker (*fa/fa*) (8 週齢) を正常食にて飼育した (OB)。3 ヶ月間飼育後、ラットに CZX 20 mg/kg を尾静脈内投与した後の体内動態を検討して以下の成果を得た。

- 1) CZX 20 mg/kg 尾静脈投与後の血中 CZX の AUC<sub>0-∞</sub> は、ND 群 > HF 群 > OB 群の順序であり、CZX の主代謝物 6OHCZX の AUC<sub>0-∞</sub> の順序は逆であった。ND 群、HF 群、OB 群の AUC<sub>6OHCZX</sub>/AUC<sub>CZX</sub> は、それぞれ 0.2, 0.3, 0.4 であり、肥満ラットで CZX の代謝が亢進していることが示された。また、CZX は脂溶性の薬物であり、脂肪に最もよく分布していた。
- 2) CYP2E1 の RNA、蛋白発現や microsome 酵素活性は OB 群の脂肪組織で顕著に上昇し、次いで HF 群、ND 群の順であった。肥満ラットや高脂肪食ラットの肝臓でも、CYP2E1 の活性は著しく上昇した。CYP1A や 3A のはつげんはひまんによるえいきょうをうけなかった。
- 3) 一方、CZX やその代謝物 6OHCZX は、グルクロン酸抱合された後、腎臓から排泄される。UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 活性は、脂肪組織ではほとんど検出されず、肝臓での活性も肥満の影響を受けなかった。しかし、腎臓での CZX および 6OHCZX グルクロン酸抱合能は肥満により有意に上昇した。

これらの結果は、肥満では肝臓だけでなく多量に増加する脂肪組織で CYP2E1 活性が誘導されるため CZX の代謝が亢進してクリアランスが上昇する。また、肥満により腎臓に誘導される UGT は肝臓のそれとは異なる分子種であり、CZX の排泄に強くかかわっている事を示唆している。以上、本研究は、肥満患者の薬物治療において注意が必要である事を示しており、薬物動態研究の発展にも寄与するものと評価された。