

Effect of Phenobarbital on hepatic enzyme induction in juvenile rats

○浅岡 由次, 板村 理央, 堀本 政夫, 堀井 郁夫

ファイザー株式会社中央研究所安全性研究統括部

○Yoshiji ASAOKA, Rio ITAMURA, Masao HORIMOTO, Ikuo HORII

Worldwide safety sciences, Pfizer Global Research & Development, Pfizer Inc.

【目的】今回幼若動物における酵素誘導の影響についてのデータを収集するために、日齢の異なるラットを用いて、Phenobarbital(PB)によって肝代謝酵素を誘導したときの肝 cytochrome P450 (CYP)、および peroxisome 脂質代謝酵素の変動について比較検討した。【方法】生後 12 日齢、26 日齢、および 7.5 週齢の Crj:CD(SD)IGS 雌雄ラットにそれぞれ PB (80mg/kg) を 4 日間腹腔内投与した群と無処置群を設定した (12 日齢: 20 rats/sex/group, 他: 6 rats/sex/group)。各動物を安楽殺して肝重量を測定した後、Microsome および peroxisome を調製し、Ethoxyresorufin O-dealkylase (EROD), Testosterone 7 alpha- (T7A), 6 beta- (T6B), 16 alpha- (T16A), 16 beta- (T16B), 2 alpha- (T2A) hydroxylase, peroxisomal beta-oxidation(PBO), Acyl-CoA oxidase(ACO) の酵素活性を測定した。【結果】PB 投与群では、すべての日齢で無処置群と比較して約 30% の相対肝重量の増加が認められた。7.5 週齢 PB 群では、雄は無処置群と比較して、T16B が約 8 倍、EROD・T6B が約 3 倍、T7A が約 1.3 倍誘導され、雌は T16B が約 12 倍、T6B・T16A が約 6 倍、EROD・T7A が約 2 倍誘導され、雌雄で酵素活性値に差が認められた。これに対して、12 日齢 PB 群は、無処置群と比較して雌雄ともに T16A が約 20 倍、EROD・T16B が約 13 倍、T7A・T6B が約 5 倍誘導され、26 日齢 PB 群は、雌雄ともに無処置群と比較して T16A・T16B が約 15-25 倍、T7A・T6B が約 4-5 倍、EROD が約 2 倍誘導され、12 日齢 PB 群および 26 日齢 PB 群では酵素活性値に雌雄の差が認められなかった (26 日齢の T7A を除く)。一方、ACO および PBO ではいずれの日齢においても PB による誘導はみられなかった。【まとめ】以上より、幼若ラットでは PB によって 7.5 週齢と同様に CYP の酵素誘導がおこり、かつ 7.5 週齢よりも誘導の影響が大きい可能性が示唆された。さらに 7.5 週齢でみられる性差が幼若ラットではほとんどないことが示された。