〈抄録〉 第 21 回 日本臨床薬理学会年会 2000 年 9 月 28~29 日 札幌

レセプター介在性薬物の時間薬理学的研究 —薬効とレセプター発現量の日周リズム—

高 根 浩* 大 戸 茂 弘* 馬 場 礼 治*
岩 永 芳 博* 吉 田 都* 湯 川 榮 二*
樋 口 駿*

【目的】

近年の時間薬理学的研究において、生体リズムの影響により薬物の効果が投薬時刻により異なることが明らかにされている¹⁾。

薬物の効果は、薬物の血中あるいは組織内濃度の時間的推移（薬物動態学的過程）、さらに作用部位における薬物と機能蛋白質（レセプター、酵素など）との相互作用（薬力学的過程）により規定され、これらの個体間あるいは個体内変動を考慮することは最適な薬物治療を行う上で重要である。特にレセプター介在性薬物において、レセプター発現量の個体差が薬効の個体間変動の要因となることが報告されている²⁾。さらに、一部のレセプター発現量には日周リズムが存在することが知られている。

そこで本研究では、マウスを対象にレセプター介在性薬物であるインターフェロン- β (IFN- β)、エリスロポエチン(EPO)およびモルヒネ(Mor)の薬効に及ぼす投薬時刻の影響を検討し、その機序をレセプター発現量の日周リズムより検討した。

【方法】

実験動物：自由摂食摂水・明暗周期(明期7:00-19:00)条件下で2週間飼育した7週齢ICR雄性マウス(チャールス・リバー)を使用した。**薬剤：**IFN- β (フェロン, 東レ)、EPO (エポジン, 中外) およびMor (塩酸モルヒネ, 三共)を使用した。**投薬時刻：**薬物の投与時刻は9:00、13:00、17:00、21:00、1:00および5:00のいずれかとした。**2',5'-oligoadenylate synthetase (2', 5'-OAS) mRNA量および活性：**IFN- β 15MIU/kg(i.v.)投与後、4および12時間目に肝を摘出し、2',5'-OAS mRNA発現量および酵素活性をそれぞれ競合RT-PCR法およびRIA法(2-5A kit, 栄研)で測定した。**赤血球数およびヘモグロビン濃度測定：**EPO1000IU/kg(s.c)投与後、5日目の19:00に眼窩より採血し、血球カウンターで測定した。**鎮痛効果測定：**Mor 15mg/kg (i.p.)投与後、30分目にHot-plate法で測定した。**レセプターmRNA発現量および結合実験：**肝、骨髓細胞および脳幹よりRNAを抽出し、競合RT-PCR法でIFN- α/β レセプター(IFNAR)、EPOレセプター(EPOR)およびmu-opioidレセプター(MOR)のmRNA発現量を測定した。また各[¹²⁵I]-IFN- α 、[¹²⁵I]-EPOおよび[³H]-DAMGO

* 九州大学大学院薬学研究科臨床薬学講座薬物動態学分野

〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1

Fig.1 Influence of dosing time on liver 2',5'-OAS activity at 12 hr after IFN- β (15 MIU/kg, i.v.) (■) or saline (□) injection. Each value is the means with S.E. of 7-8 mice. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ when compared with the corresponding saline group or between the two dosing times using Tukey's test.

を用いて結合実験を行った。統計解析：分散分析(ANOVA)、Tukey's testおよびStudent's t-testで行い、有意水準を5%とした。

【結果・考察】

IFN- β 投薬後の抗ウイルス効果の指標である肝2',5'-OAS mRNA発現量および活性は5:00投薬群で17:00投薬群と比較して有意に増強した($P < 0.05$, Fig. 1)。肝およびリンパ球IFNAR mRNA発現量にも5:00に高値、17:00に低値を示す有意な日周リズムが存在することが明らかとなった。さらにリンパ球を用いた結合実験において、5:00で17:00と比較してIFNAR数の有意な増加が認められ($P < 0.05$, Table. 1)、IFNAR mRNA発現量の日周リズムおよびIFN- β の薬効の時間的変化との対応が認められた。また、我々はIFN- β の抗腫瘍効果が投薬時刻により変化する機序として、腫瘍細胞におけるIFNAR発現量の日周リズムとの関連性を明らかにしている³⁾。

一方、EPOおよびMorの造血および鎮痛効果にも投薬時刻による有意な差異が認められ、骨髓細胞EPORおよび脳幹MORのmRNA発現量および結合部位数の日周リズムとの対応が

Table 1 Time-dependent difference of IFNAR expression on lymphocytes prepared at 17:00 or 5:00

IFNAR	Time of cell preparation (clock hours)		Student's t-test
	17:00	5:00	
Number (sites/cell)	218 $\pm$ 22	341 $\pm$ 29	$P < 0.01$
Apparent Kd ($\times 10^{-10}$ M)	4.02 $\pm$ 0.39	4.43 $\pm$ 0.29	N.S.

The value is mean with S.E. of 5 mice.

認められた。

以上の結果は、薬物の標的組織におけるレセプター発現量の日周リズムを考慮して至適投薬タイミングを設定することにより、レセプター介在性薬物の効果を増強できる可能性を示唆するものである。

【謝辞】

IFN- β (フェロン)を提供頂きました東レ株式会社に感謝致します。また、EPO(エポジン)を提供頂きました中外製薬株式会社に感謝致します。

【参考文献】

- 1)小川暢也, 大戸茂弘: Chronopharmacology と DDS. 日本臨床51(10):2778-2787(1993).
- 2)Zhou H-H, Silberstein DJ, Koshakji RP and Wood AJJ: Interindividual differences in β -receptor density contribute to variability in response to β -adrenoceptor antagonists. Clin Pharmacol Ther 45:587-592 (1989).
- 3)Takane H, Ohdo S, Yamada T, Yukawa E and Higuchi S: Chronopharmacology of antitumor effect induced by interferon- β in tumor-bearing mice. J Pharmacol Exp Ther 294:746-752 (2000).