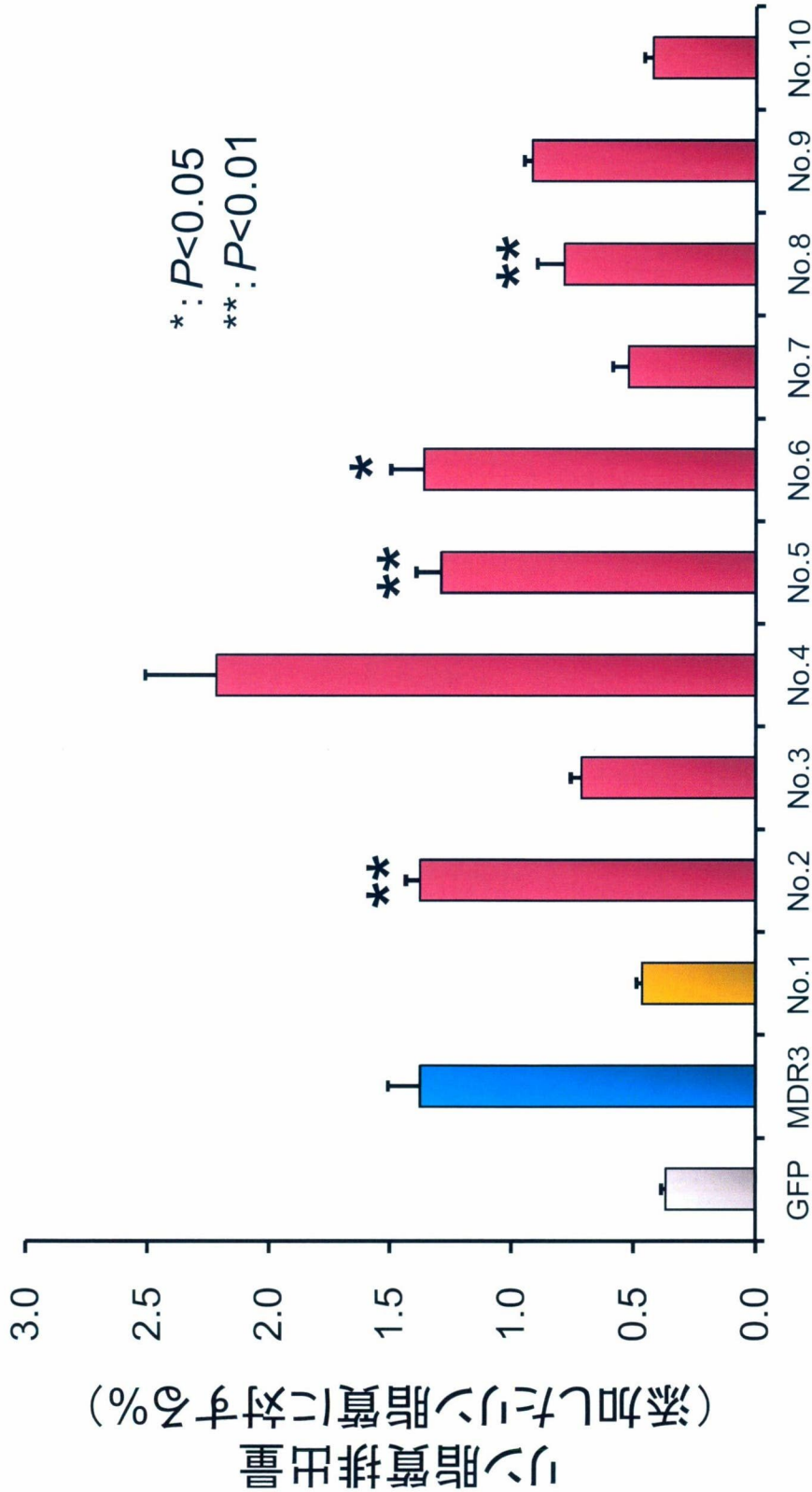
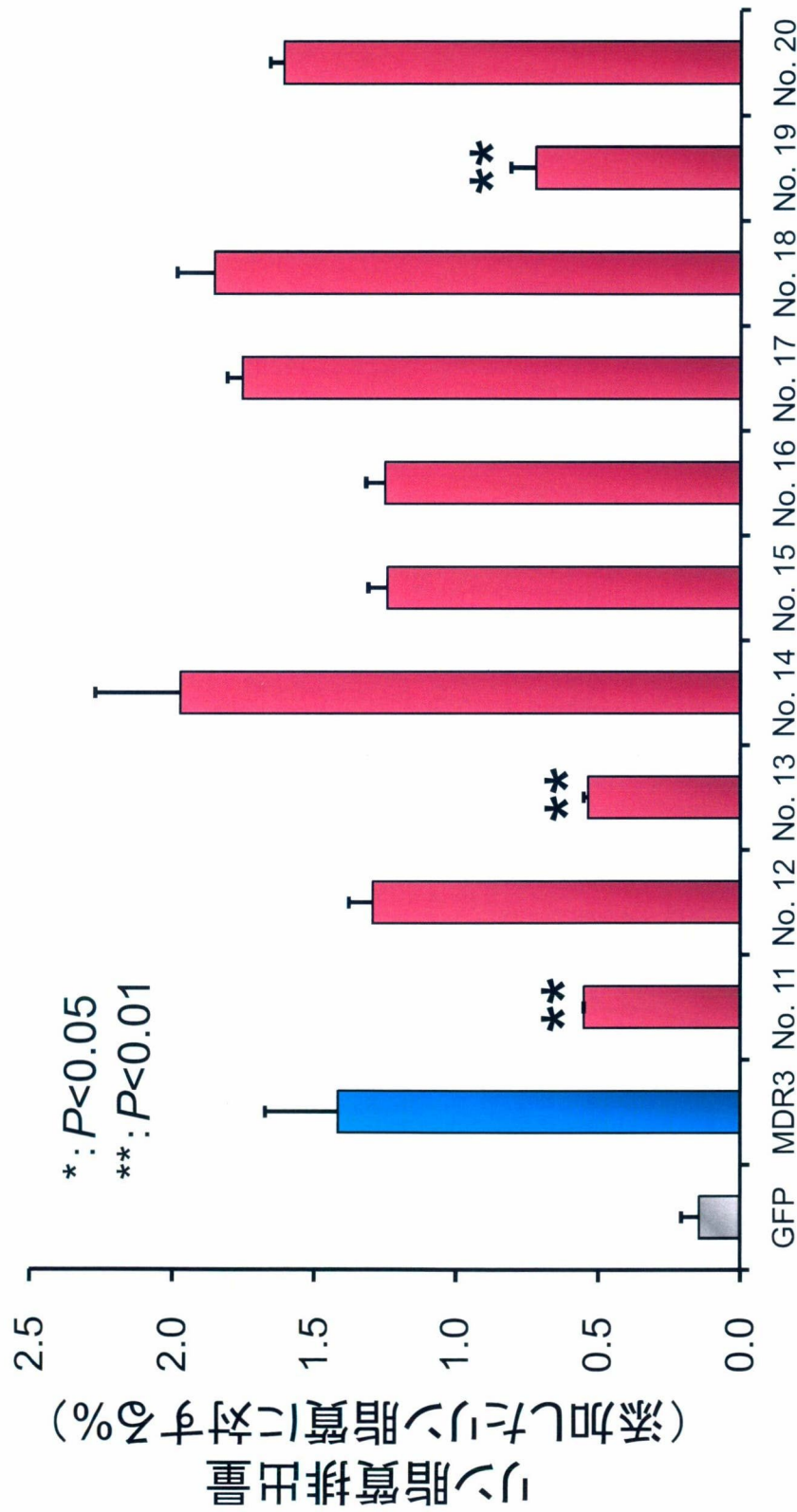


MDR3によるリン脂質排出を指標とした
胆汁うっ滞誘発薬物のスクリーニング



GFP: コントロール細胞、MDR3: MDR3発現細胞
論文投稿準備のため、具体的な化合物名は伏せた

MDR3によるリン脂質排出を指標とした 胆汁うつ滞誘発薬物のスクリーニング(続き)



GFP: コントロール細胞、MDR3: MDR3発現細胞

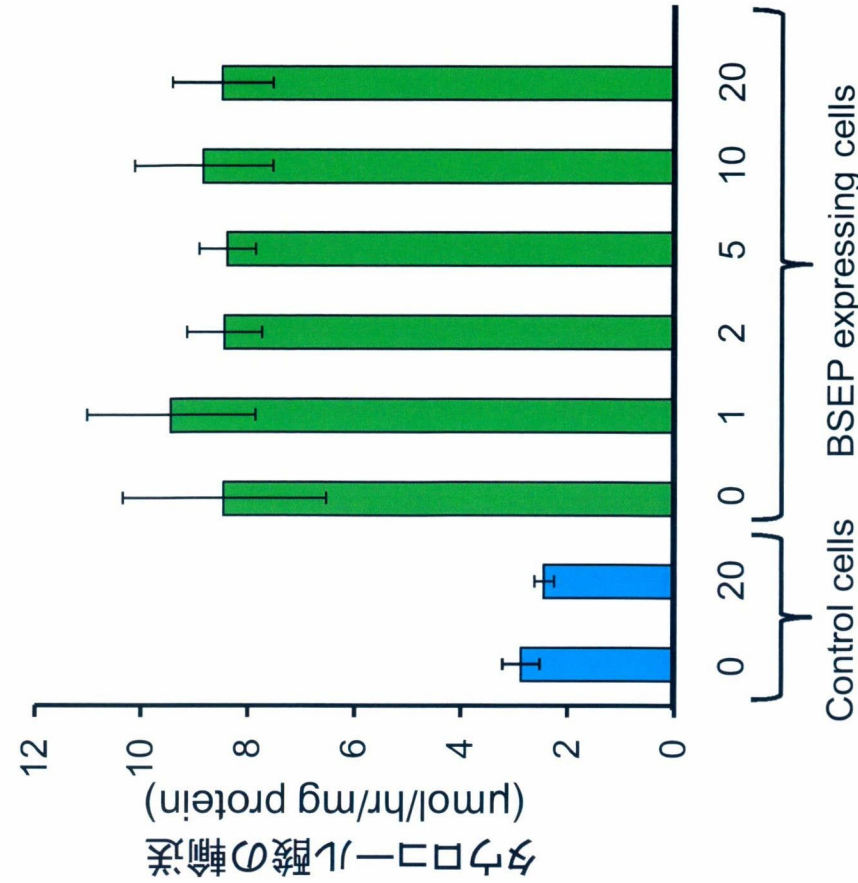
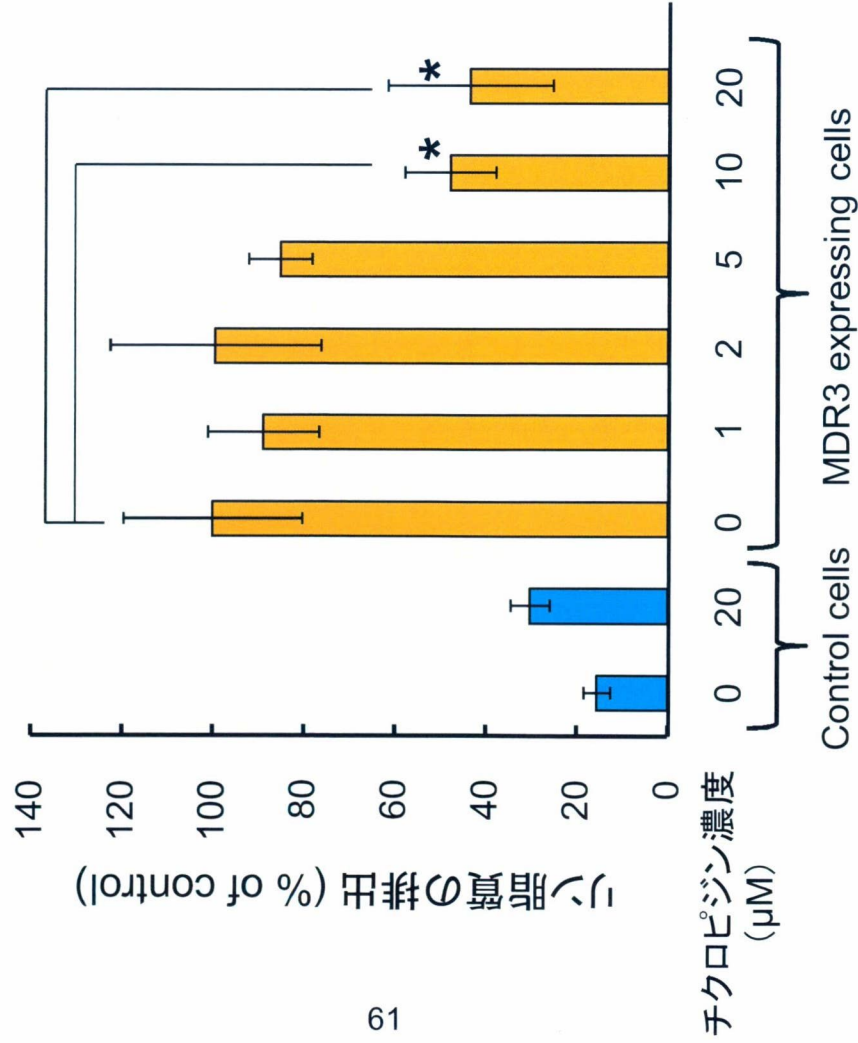
論文投稿準備のため、具体的な化合物名は伏せた

胆汁うつ滞誘発薬物にはMDR3を阻害する物が存在し、胆汁中へのリン脂質排出阻害が発症メカニズムの一つとなることが示唆された。

In vitroにおけるチクロピジンの作用

MDR3による
リン脂質排出実験

BSEP/NTCPによる
タウロコル酸輸送実験

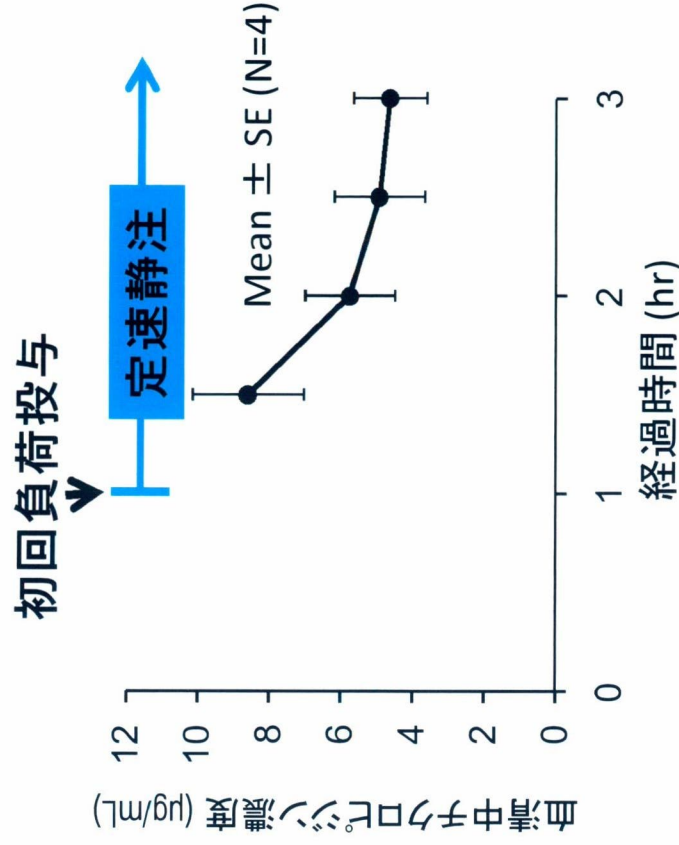
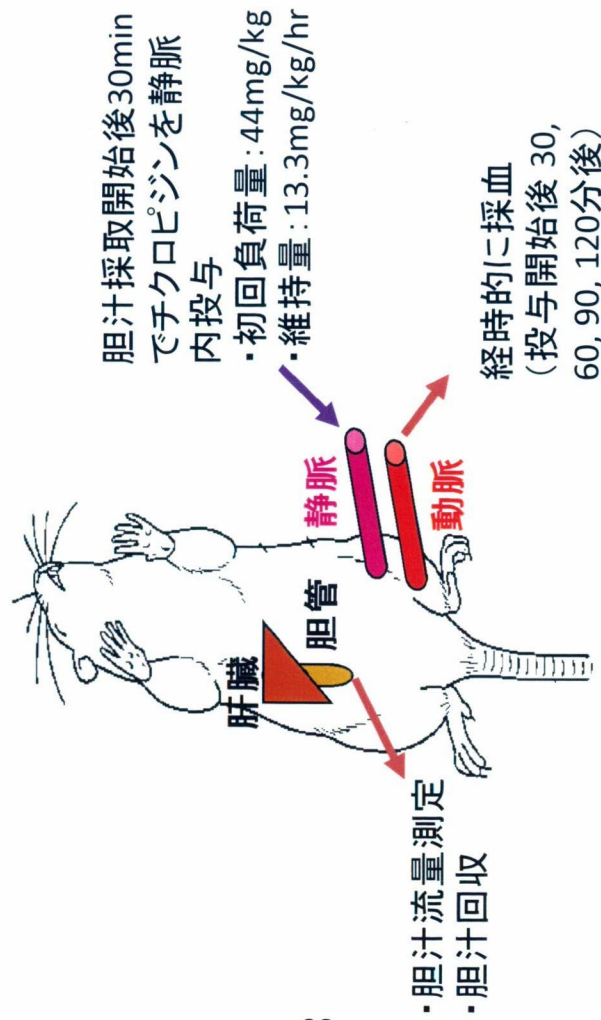


チクロピジン添加により、MDR3によるリン脂質の輸送に対する阻害は見られた一方、BSEPによる胆汁酸の輸送に対しては阻害作用は見られなかった。

胆汁流量、胆汁組成に対するチクロピジンの影響

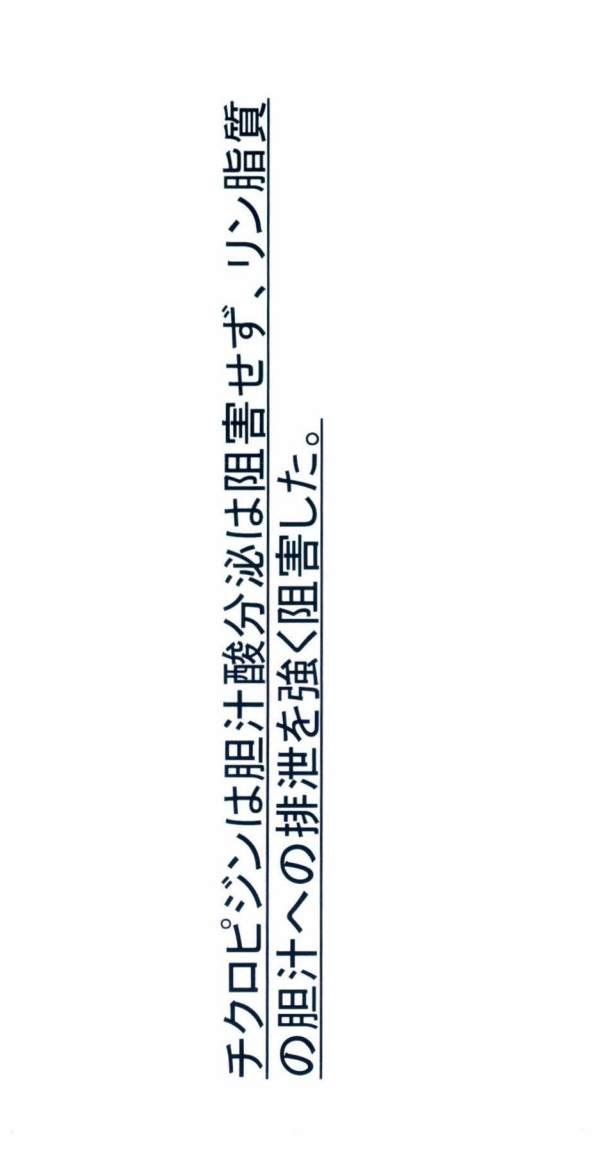
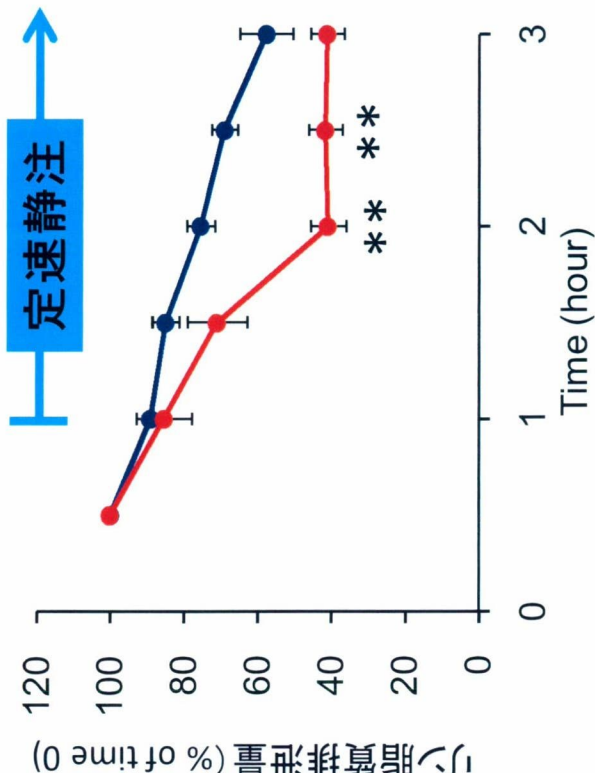
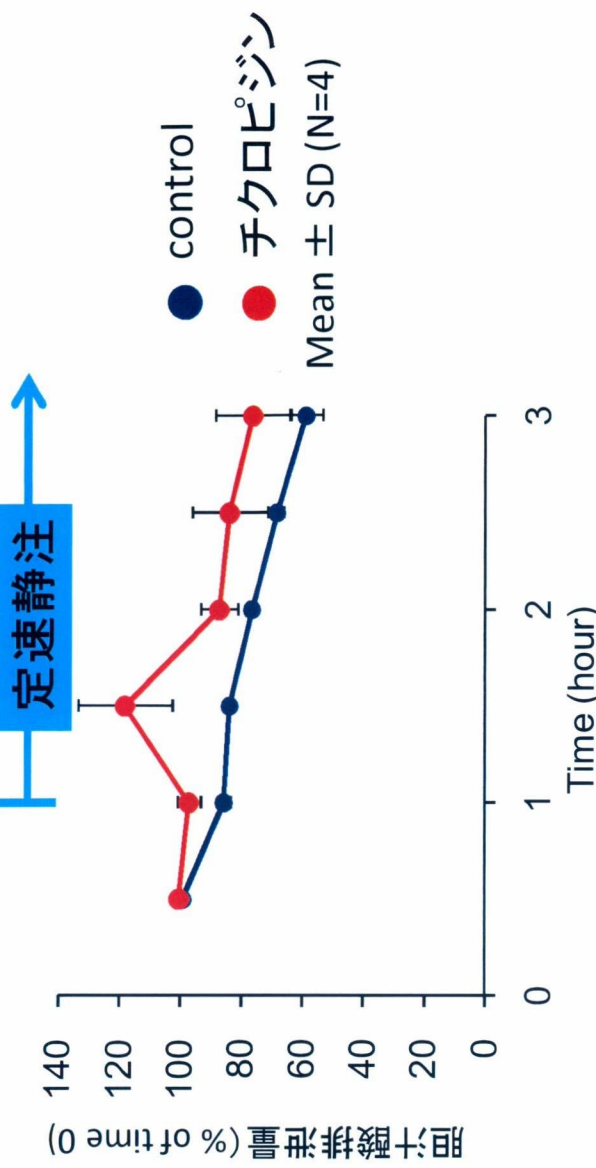
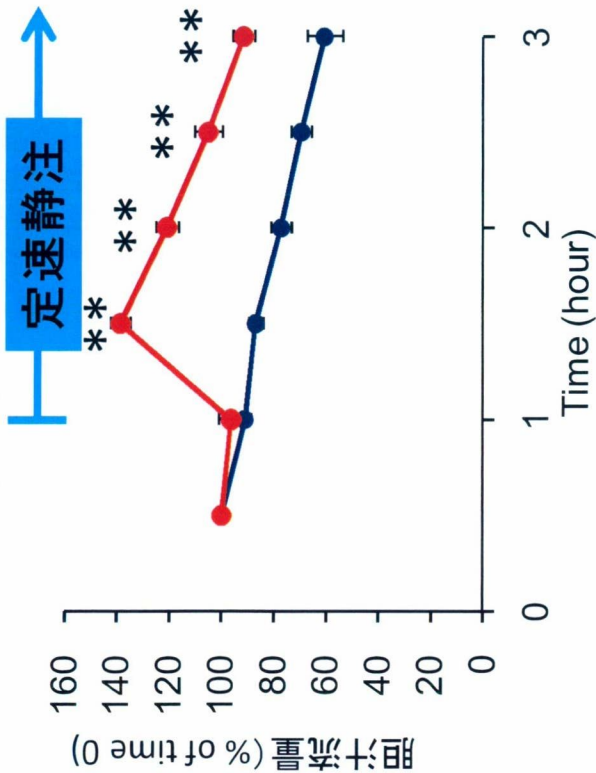
- ラットを用いた検討 -

【実験方法】



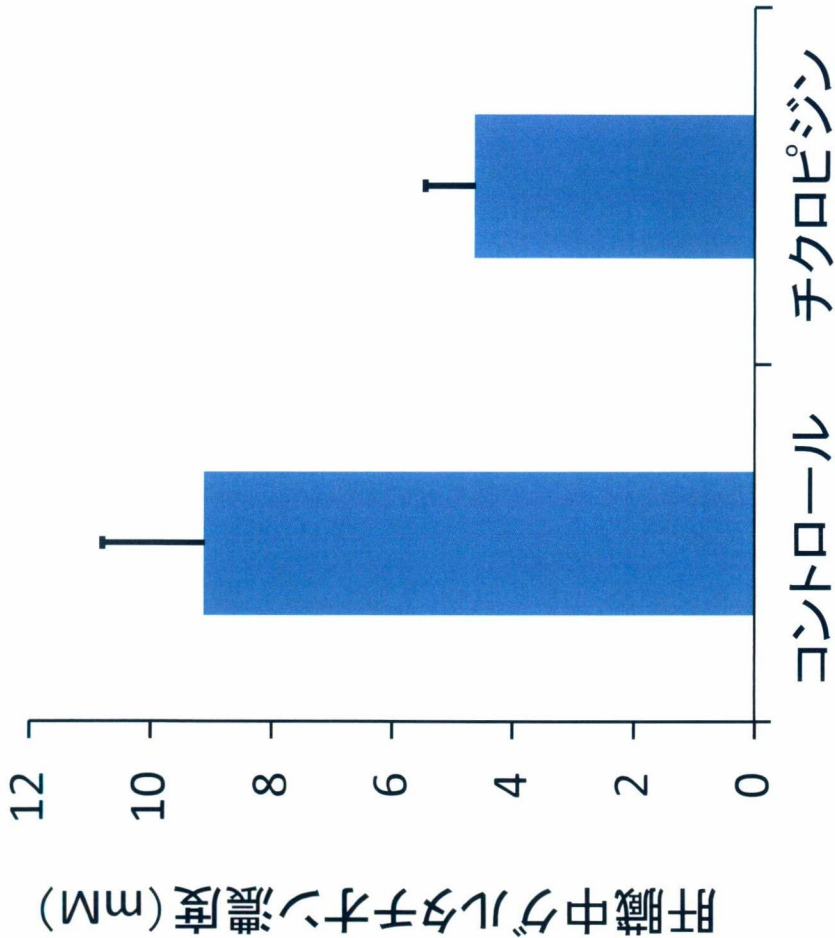
ラットをウレタンで麻酔後、大腿動静脈および胆管にカニュレーションを施した。胆汁採取開始から30min後にチクロピジンを投与し、チクロピジン投与から2hr まで経時的に採血、胆汁流量測定および胆汁採取を行った。血清中チクロピジン濃度はLC-MS/MSにより測定した。胆汁中の総胆汁酸濃度およびリン脂質濃度は和光純薬より購入した測定キットを使用して測定した。

胆汁分泌に対するチクロピジンの影響



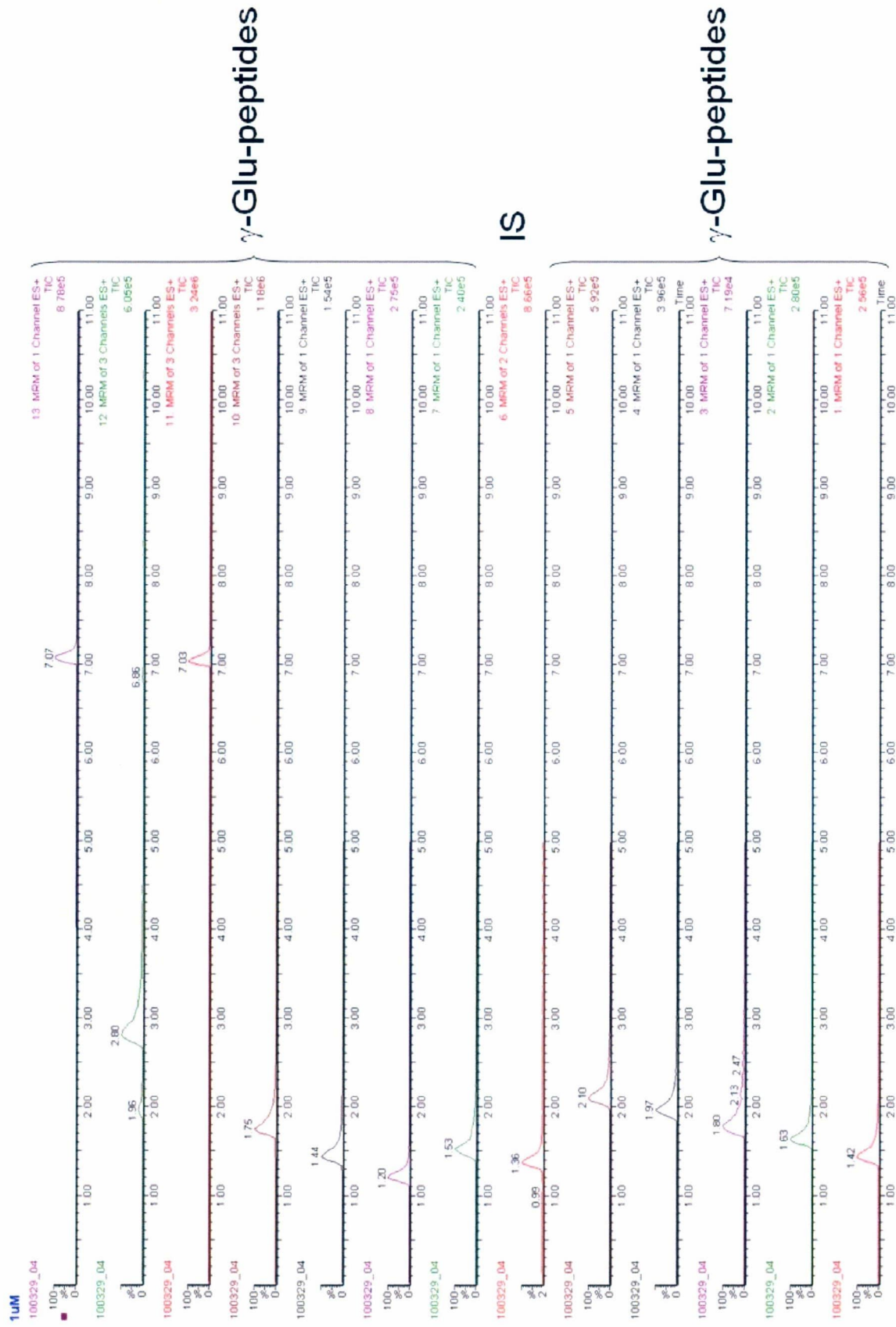
チクロピジンは胆汁酸分泌は阻害せず、リン脂質の胆汁への排泄を強く阻害した。

肝臓中グルタチオン濃度に対するチクロピジンの影響

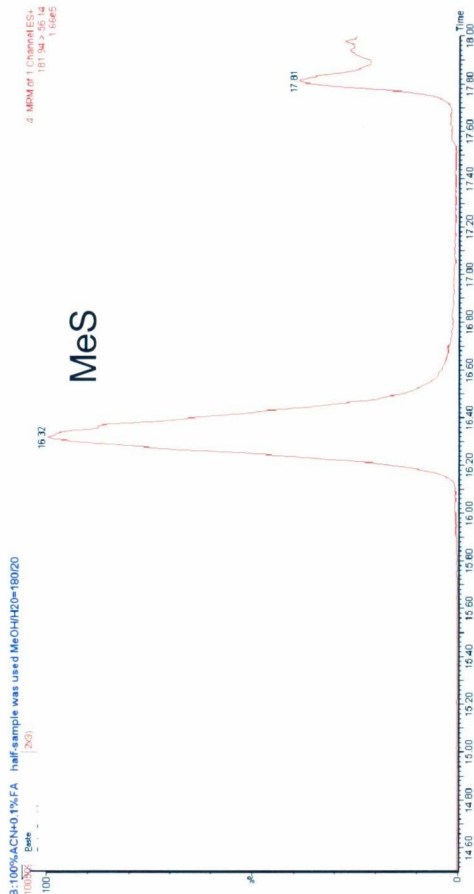
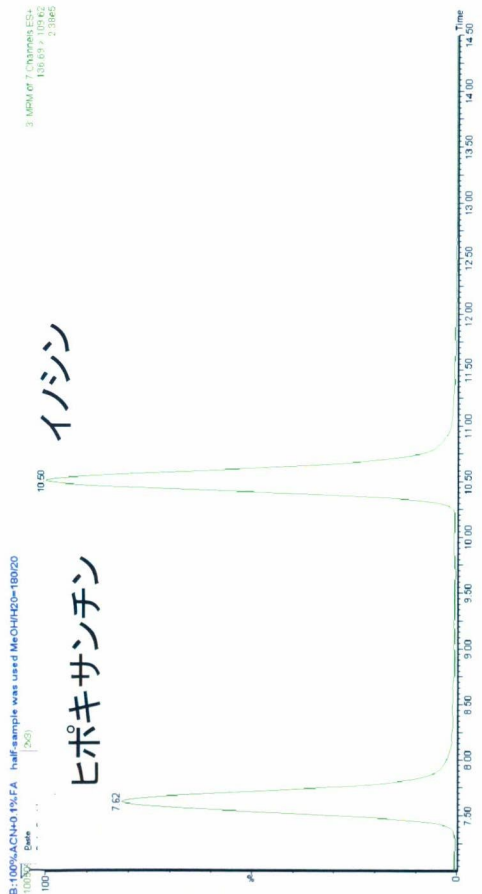


チクロピジンの投与により、肝臓中グルタチオン濃度は低下した。

LC-MS/MSでのオフタルミン酸関連物質の分離・定量分析



LC-MS/MSでのヒポキサンチン関連物質の分離・定量分析



DILI 発症患者における γ -Glu-Xs の定量結果

→DILI 発症時には γ -Glu-Xsの血清中濃度が上昇する。

