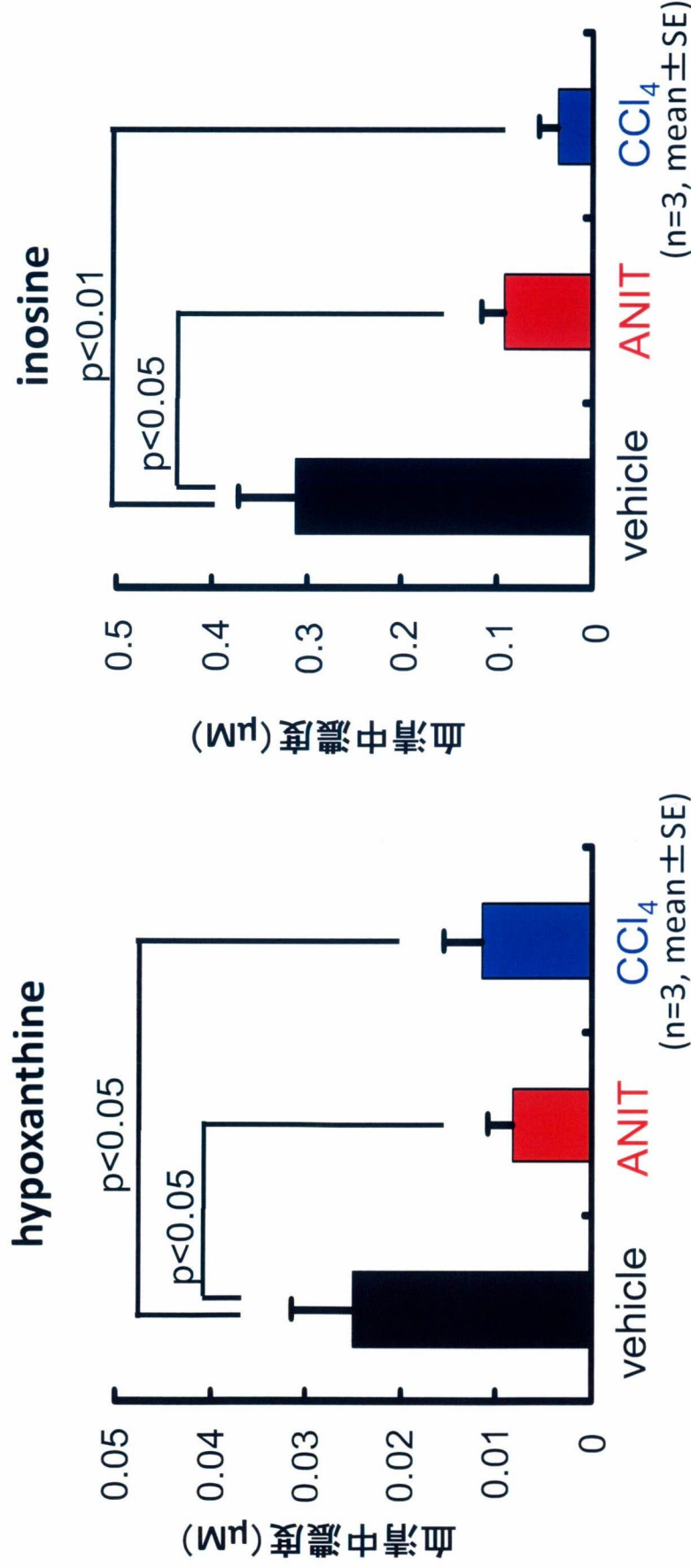


ANITおよびCCl₄誘発性肝障害ラットにおけるヒポキサンチンおよびイノシンの血清中濃度変動

ラットにANIT (50mg/kg) あるいはCCl₄ (25μL/kg) を腹腔内投与後 48hr で、頸静脈より採血し、血清中ALT値および総ビリルビン値を測定した。Vehicle としては、オリーブ油を用いた。



ANIT、CCl₄による肝障害ではDILI症例と同じく、ヒポキサンチン、イノシン濃度が低下することが確認された。

ヒポキサンチンおよびイノシンによる肝障害改善作用の検討

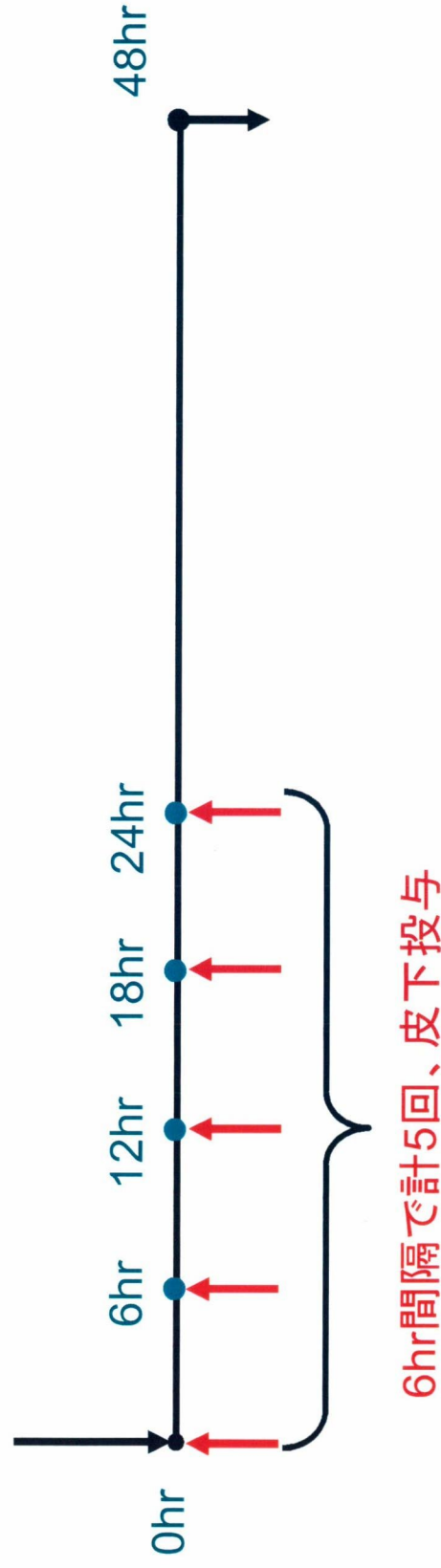
【実験方法】

ラットにANITあるいはCCl₄を腹腔内投与し、次いで下記のスケジュールに従いプリン誘導体溶液を2.5mg/kgで皮下投与した。ANITあるいはCCl₄投与後48hr後に採血を行い、血清中ALT値を測定した。

ANIT (50mg/kg)

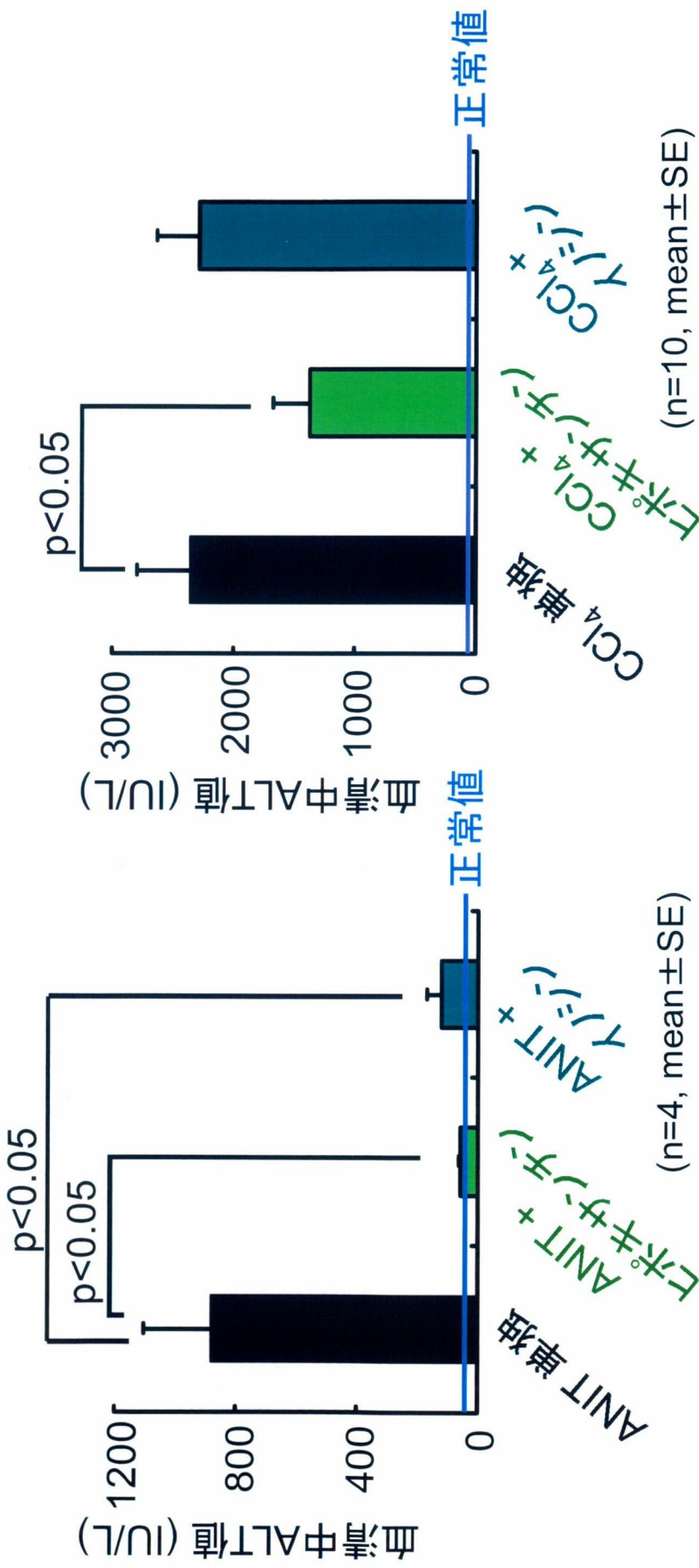
or

CCl₄ (25 μ l/kg)



使用したプリン誘導体：
ヒポキサンチン、イノシン、グアニン、グアノシン、アデニン、アデノシン

ヒポキサンチンおよびイノシンによる肝障害改善作用の検討

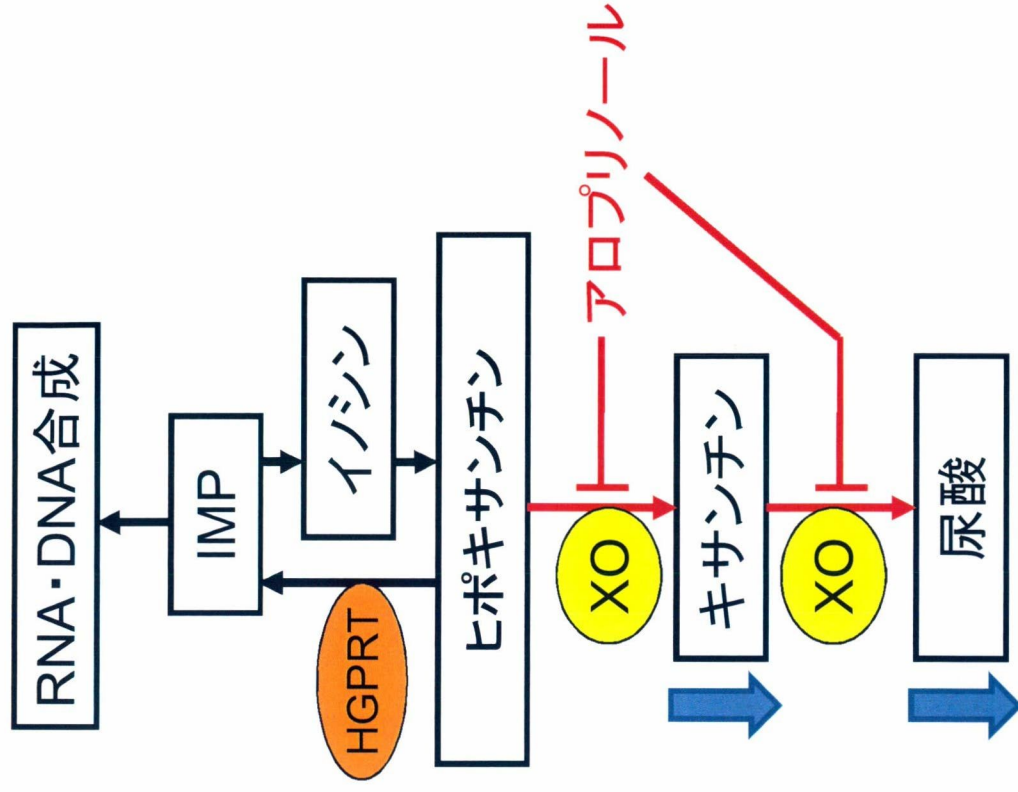
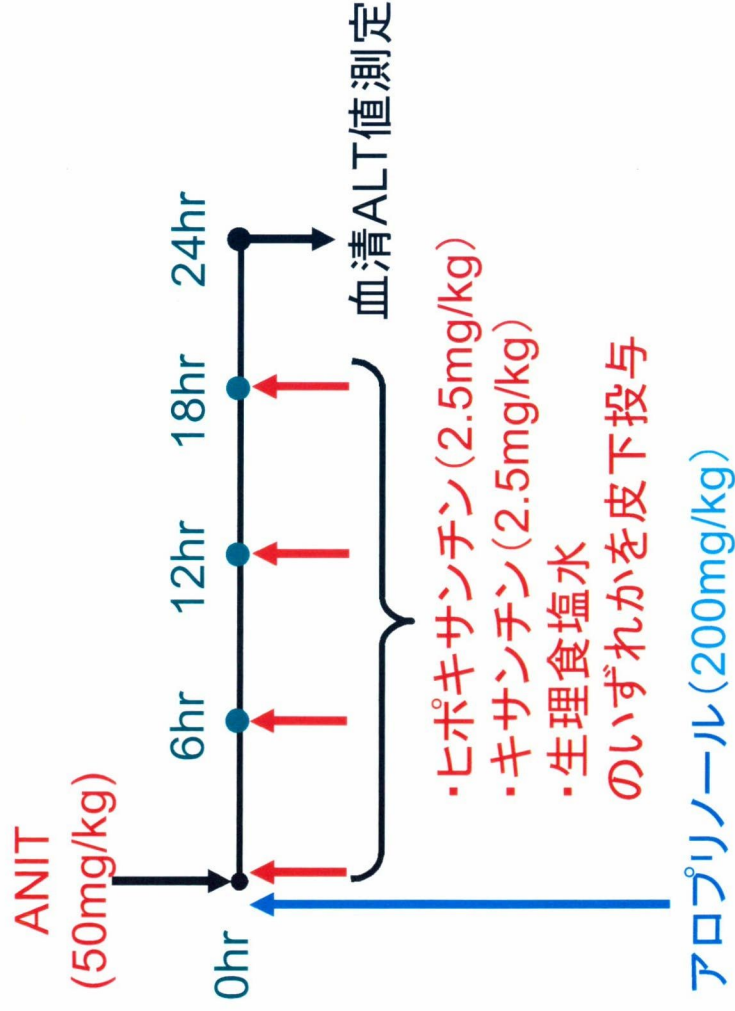


ヒポキサンチン、イノシンは共に肝障害改善作用を示したが、特にヒポキサンチン併用群において、強力な肝障害改善作用が認められた。他のプリン誘導体投与では肝障害改善作用は認められなかったことから、この作用はヒポキサンチン及びイノシンに特異的であると考えられた。

ヒポキサンチンによる肝障害改善作用のメカニズムの検討

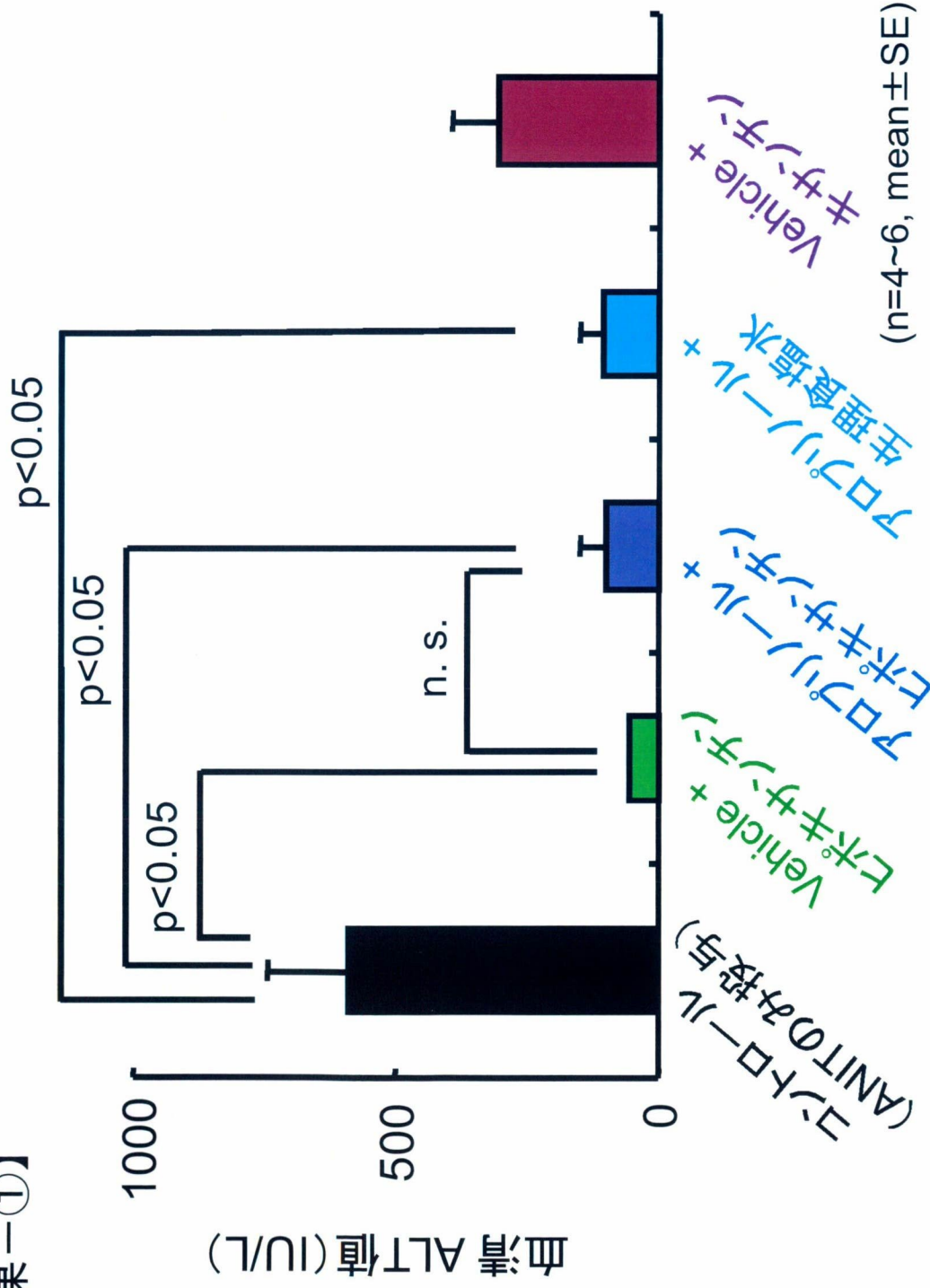
【実験方法①】

ヒポキサンチンの肝障害改善作用に対するXOの影響を検討するため、下のプロトコールに従い、①コントロール群、②ヒポキサンチン投与群、③アロプリノール投与群、④アロプリノール+ヒポキサンチン投与群、⑤キサンチン投与群でALT値を比較した。



ヒポキサンチンによる肝障害改善作用のメカニズムの検討

【結果-①】

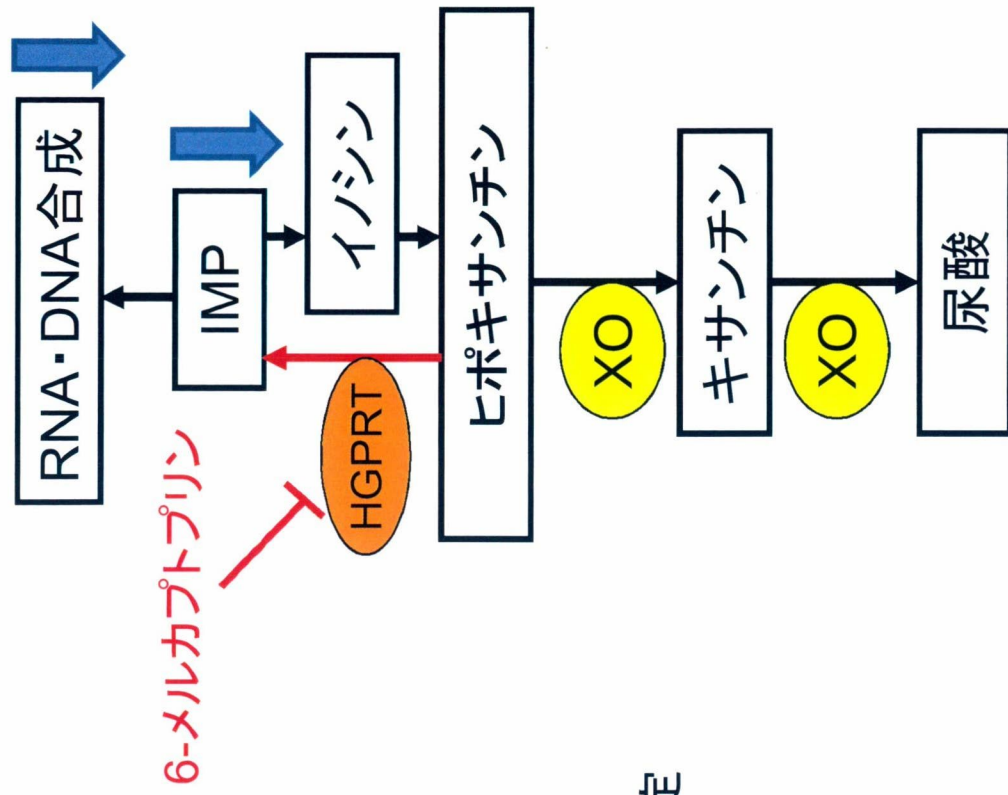
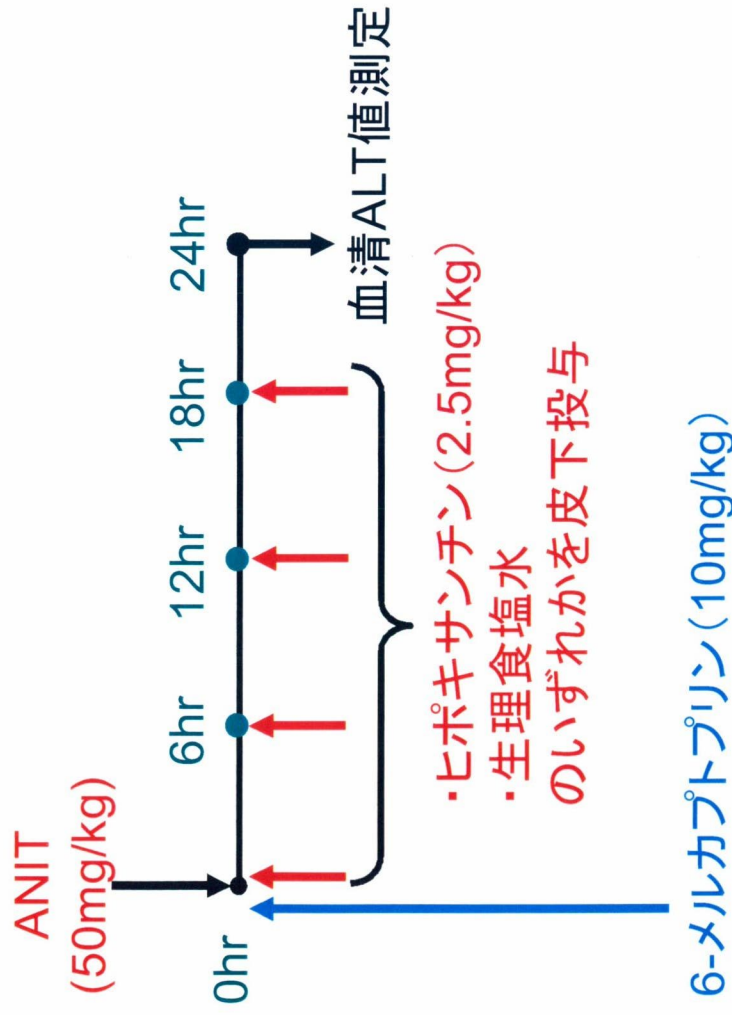


アロプリノール併用はヒポキサンチンの肝障害改善作用に影響を与えなかった。

ヒポキサンチンによる肝障害改善作用のメカニズムの検討

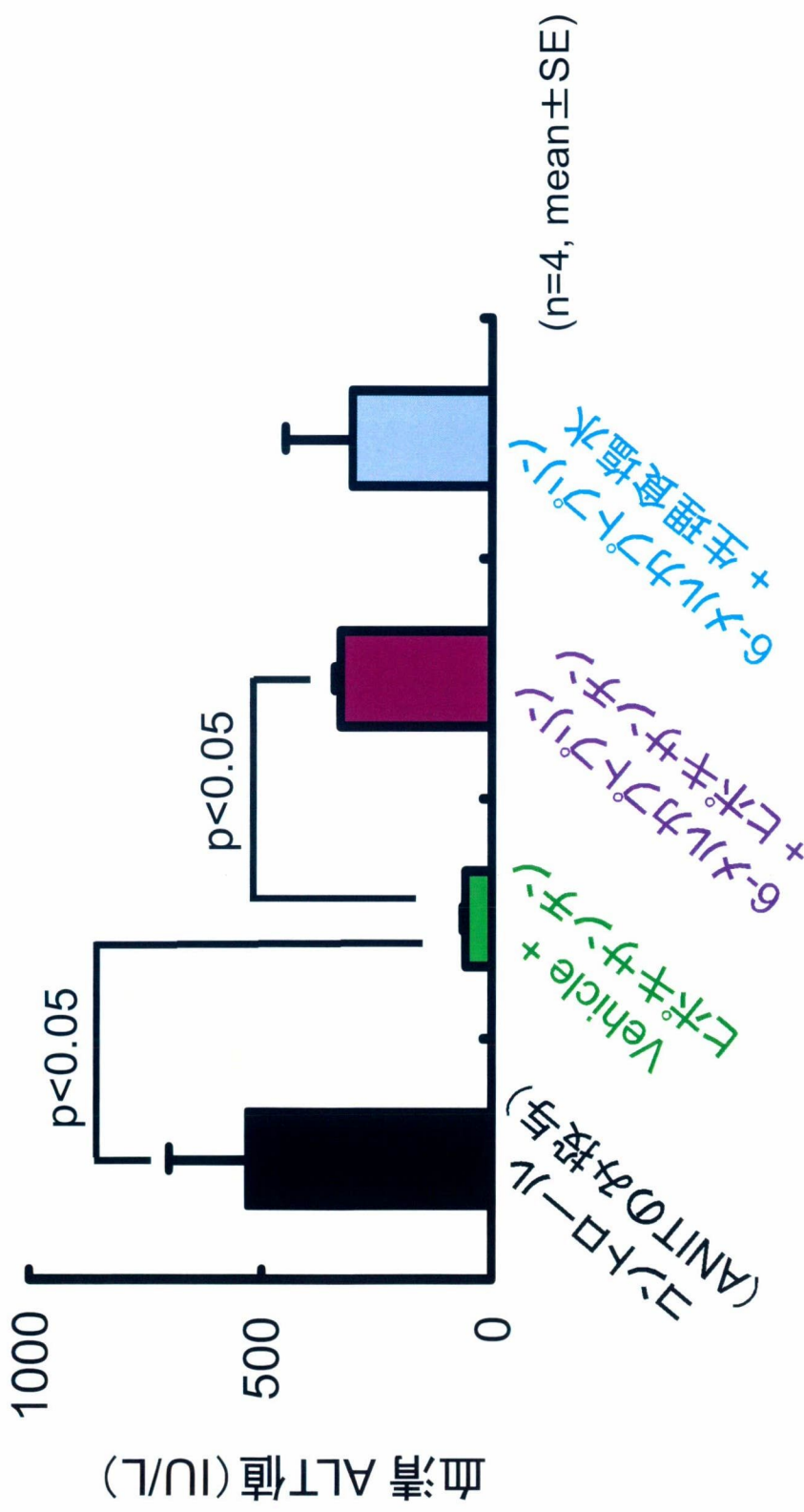
【実験方法-②】

ヒポキサンチンの肝障害改善作用に対するHGPRTの影響を検討するため、下のプロトコールに従い、①コントロール群、②ヒポキサンチン投与群、③6-メルカプトプリン投与群、④6-メルカプトプリン+ヒポキサンチン投与群でALT値を比較した。



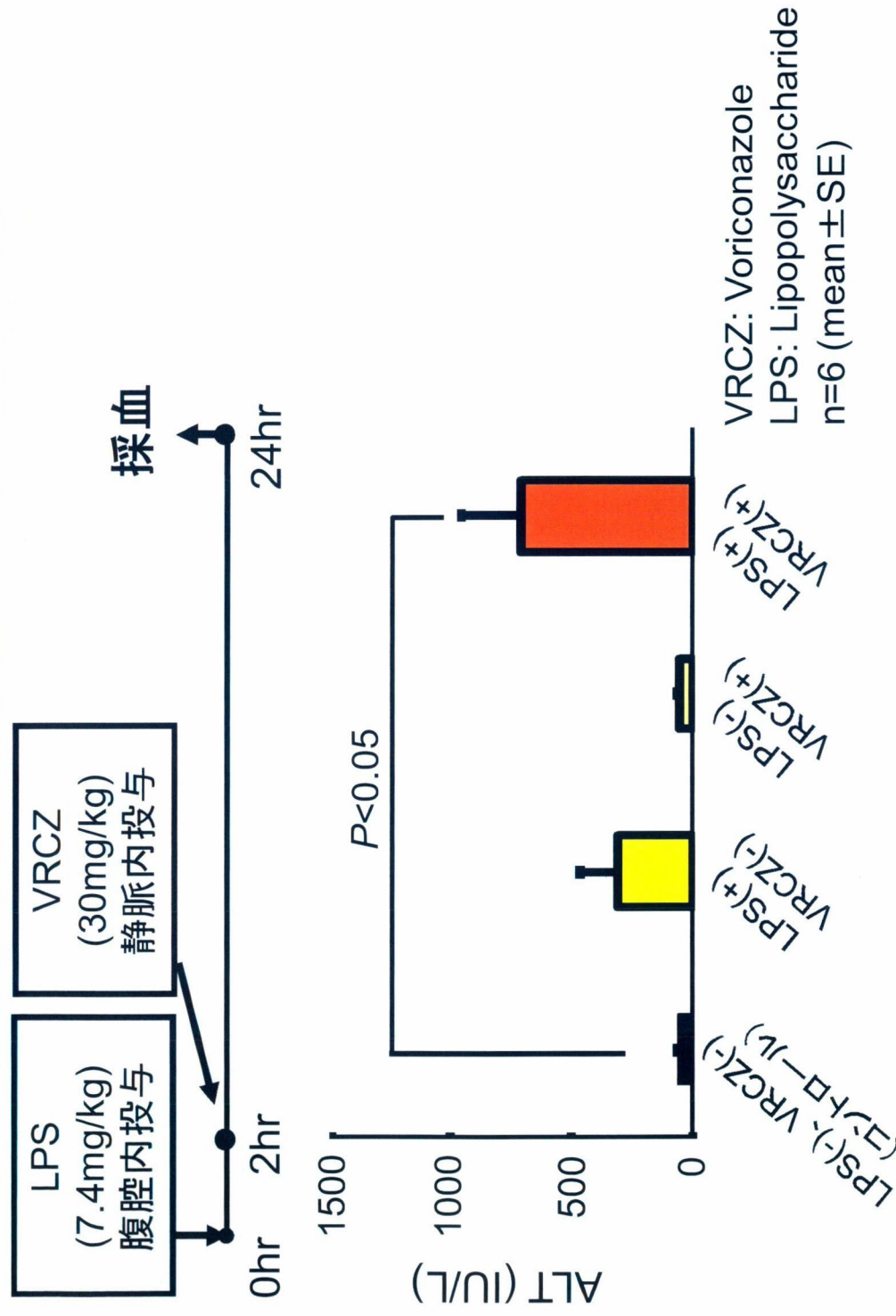
ヒポキサンチンによる肝障害改善作用のメカニズムの検討

【結果②】



6-メルカプトプリン併用によりヒポキサンチンの肝障害改善作用は減弱した。
⇒肝障害改善作用の発揮にはヒポキサンチンからイノシンモリン酸(IMP)への
変換が必須であると考えられた。

臨床で使用される薬物による肝障害モデルラットの作成



LPSを前感作させることにより、臨床におけるDILI症例の報告が多い薬物であるVRCZ誘発性のDILIモデルラットを構築した。
 VRCZ誘発性DILIはマーカーの推移から肝細胞障害型と考えられた。

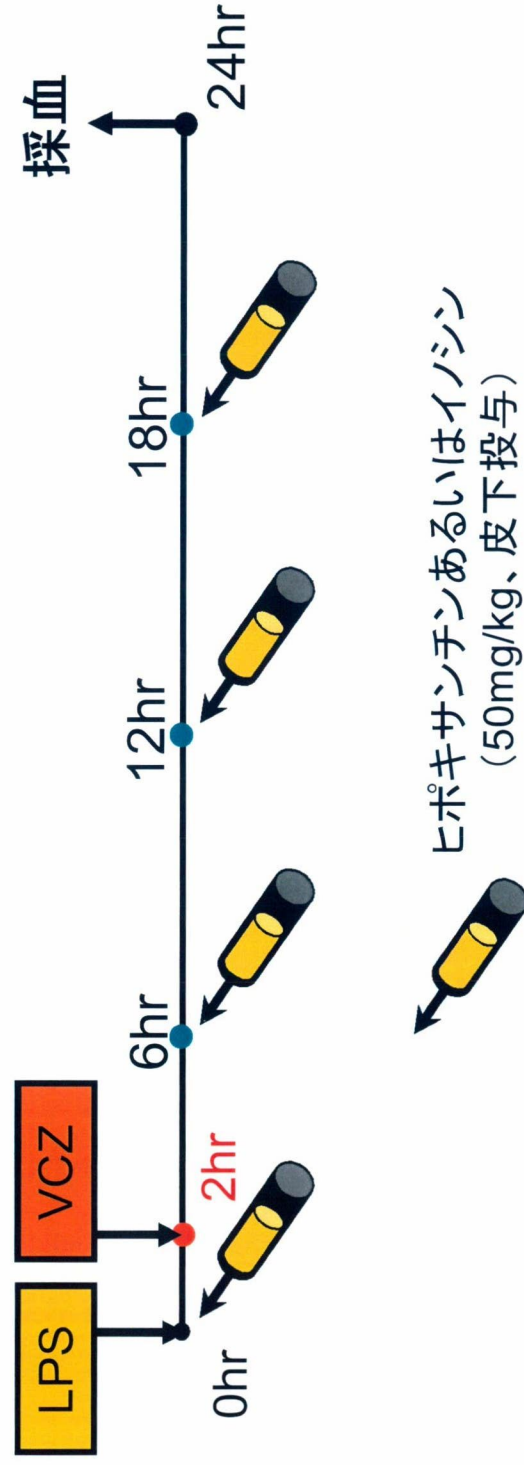
VRCZ誘発性DILIモデルラットにおけるヒポキサンチンの 肝障害改善作用の検討

【実験目的】

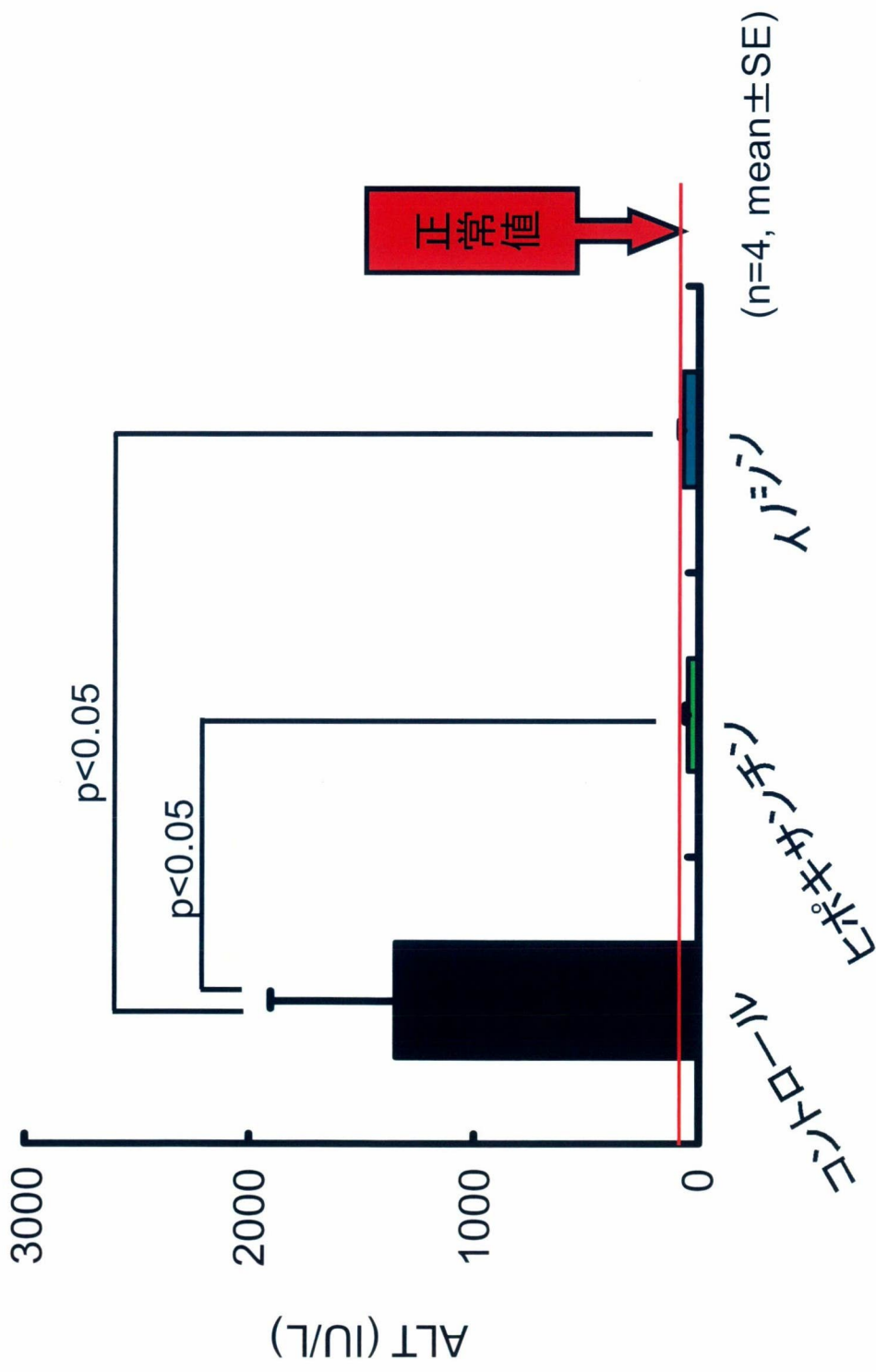
ANITあるいは CCl_4 誘発性肝障害モデルラットにおいて観察されたヒポキサンチン、イノシンの肝障害改善作用がVRCZ誘発性DILIモデルラットでも認められるかどうかを検討する。

【実験方法】

下記タイムコースに従い、VRCZ投与ラットに対してヒポキサンチン(50mg/kg)を6hr毎に合計4回皮下投与し、24hr後に肝機能マーカーを測定した。



VRCZ誘発性DILIモデルラットにおけるヒポキサンチンの 肝障害改善作用の検討(続き)



ヒポキサンチンは、VRCZ誘発性DILIモデルラットにおいても、
肝障害改善効果を示した。

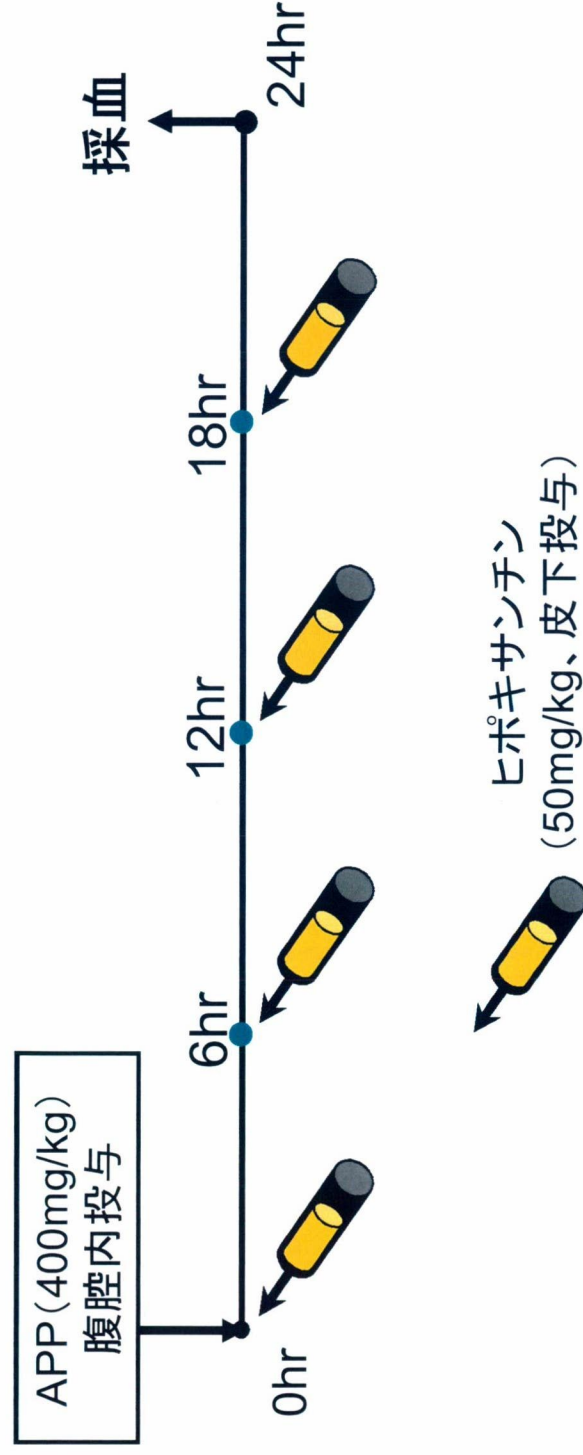
APP誘発性DILIモデルラットにおけるヒポキサンチンの 肝障害改善作用の検討

【実験目的】

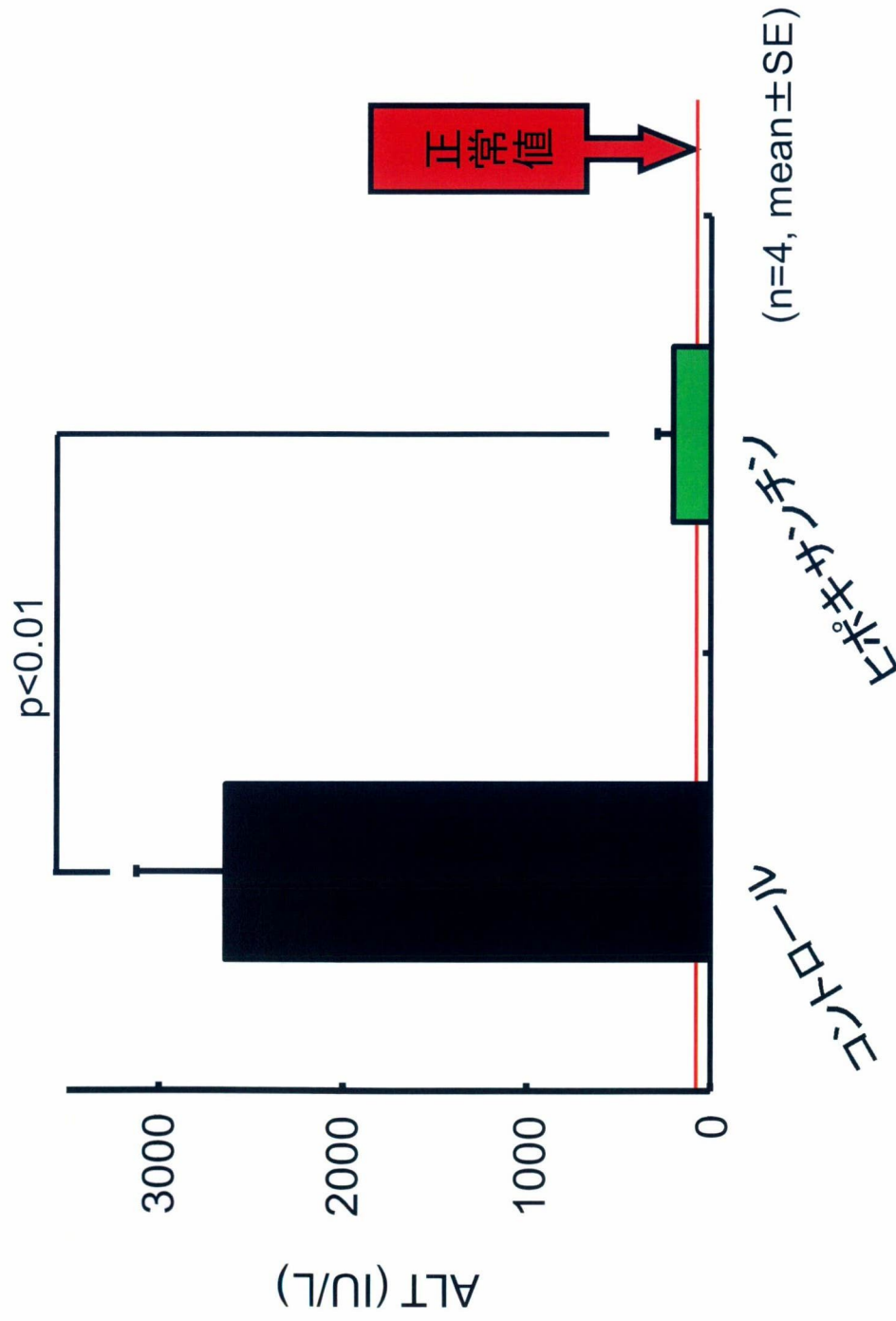
ヒポキサンチンの肝障害改善作用がアセトアミノフェン(APP)誘発性DILIモデルラットでも、VRCZ誘発性DILIモデルラット同様に認められるかどうか検討する。

【実験方法】

下記タイムコースに従い、APP投与ラットに対してヒポキサンチン(50mg/kg)を6hr毎に合計4回皮下投与し、24hr後に肝機能マーカーを測定した。



APP誘発性DILIモデルラットにおけるヒポキサンチンの 肝障害改善作用の検討(続き)



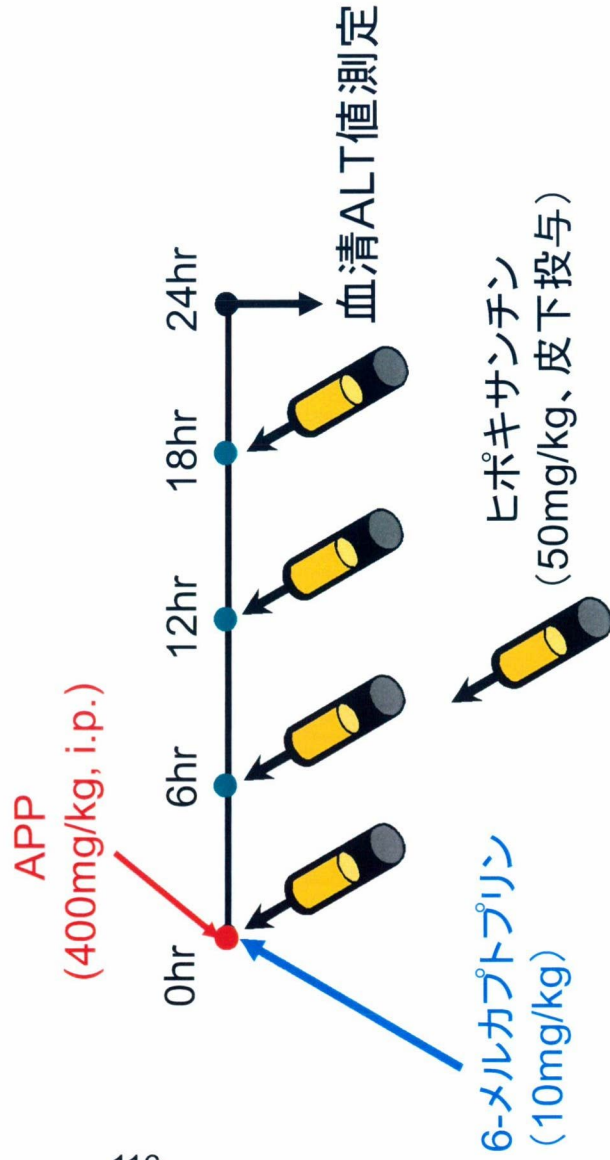
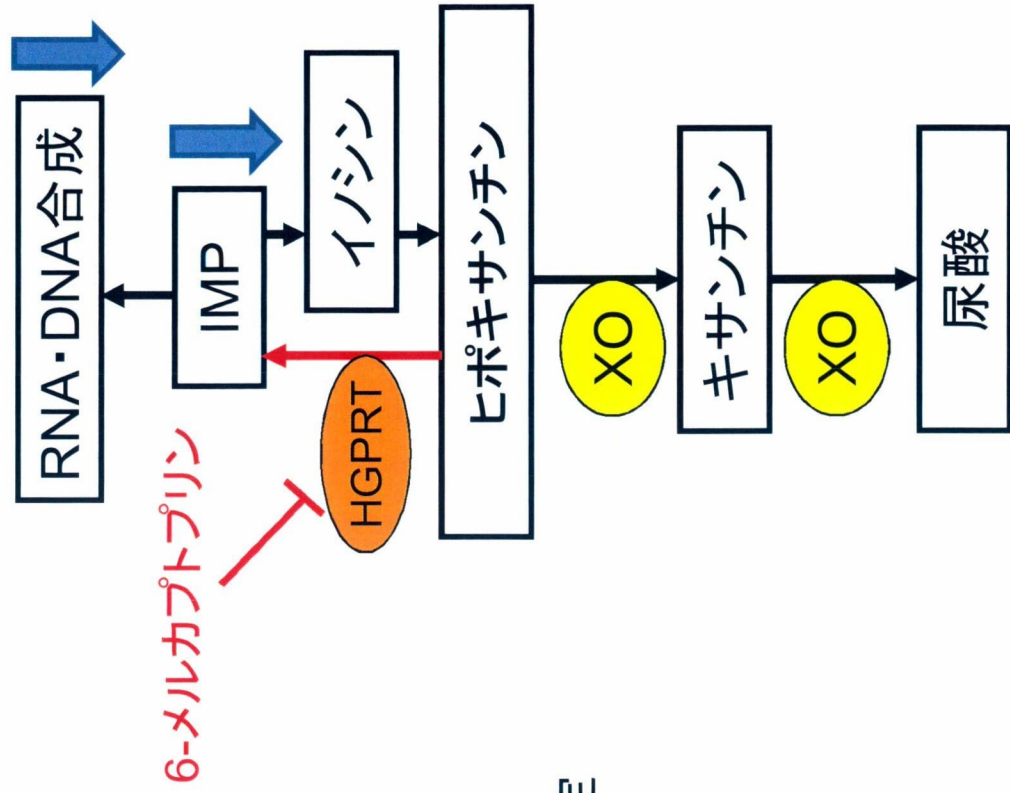
ヒポキサンチンは、APP誘発性DILIモデルラットにおいても、
肝障害改善効果を示した。

ヒポキサンチンによるAPP誘発性DILI改善作用の

メカニズムの検討-①

【実験方法-①】

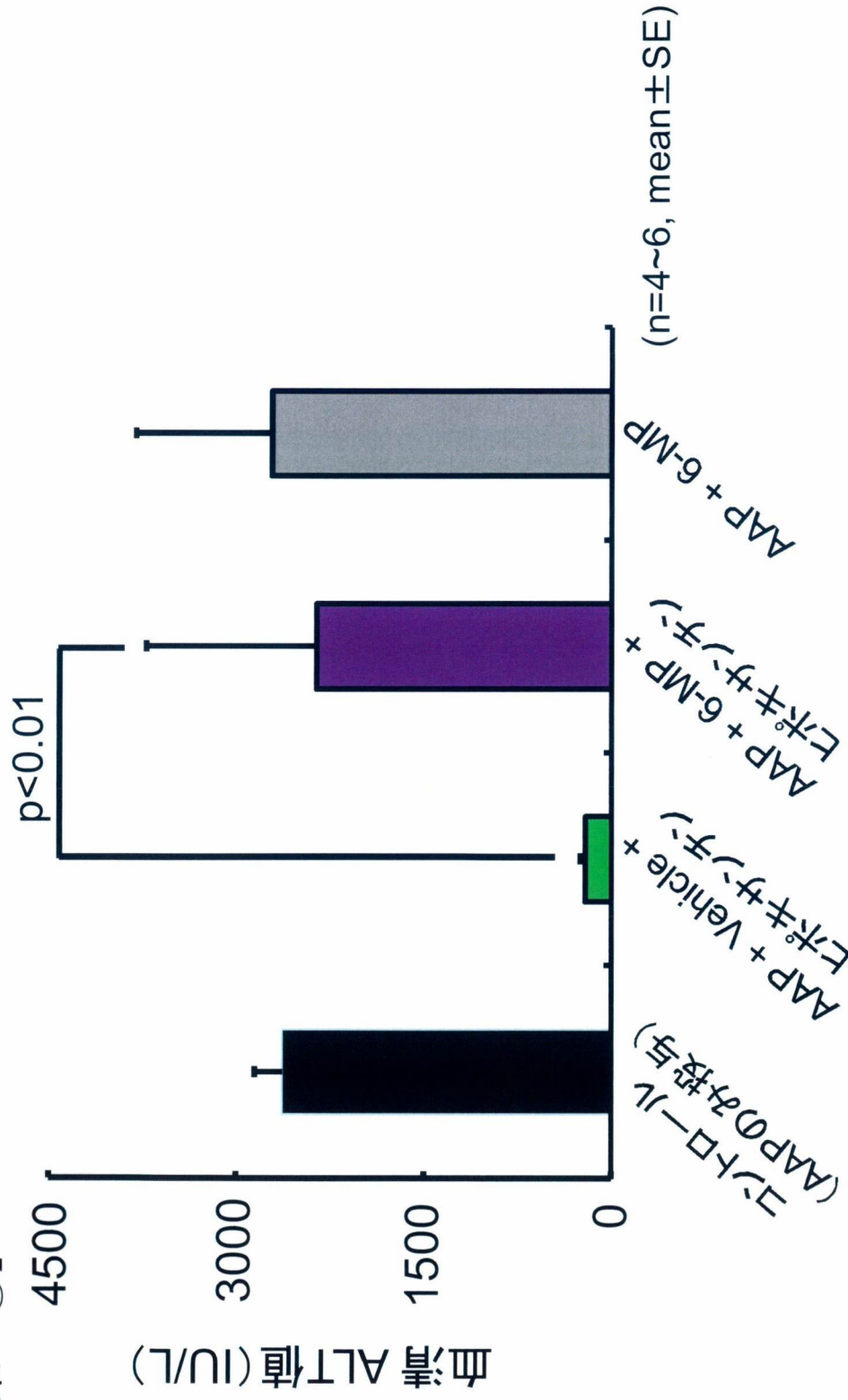
下記のタイムコースに従い、HGPRT阻害剤 6-メルカプトプリン(6-MP)を併用した場合のヒポキサンチンの作用の変化を検討する。



ヒポキサンチンによるAPP誘発性DILI改善作用の

メカニズムの検討-①

【結果-①】



6-MPの併用によりヒポキサンチンのAAP誘発性DILI改善作用はほぼ消失したこと
から、HGPRRTによるヒポキサンチンの代謝が効果発現に必須であると考えられた。

ヒポキサンチンによるAPP誘発性DILI改善作用の

メカニズムの検討-②

【実験方法-②】

下記のタイムコースに従い、XO阻害剤アロプリノール
リノールを使用した場合のAAP誘発性DILIによる肝障害
の変化を検討する。

