

215 ^{18}F -p-Fluoroacetanilide (p-FA) を用いた肝の薬物代謝能の測定についての基礎的検討
放医研 臨床研究部
○福士 清 入江俊章 福田信男

肝の薬物代謝能を指標とした肝機能検査の方法として、SchneiderらはSI標識 ^{13}C -Dimethyl-aminoopyrine投与後の呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ を測定している。このAminopyrineの脱メチル化反応は肝ミクロゾームに存在するCyt.P-450による事が知られている。

Cyt.P-450は、芳香環をもつ薬物の水酸化反応にも関与している。我々は、肝のミクロゾーム酵素活性に注目した肝のFunctional imagingを行なう目的で、 ^{18}F 標識p-FAを合成し、ラットを用いてその検討を行なった。

〔 ^{18}F -p-FAの合成〕市販のp-Aminoacetanilideを、酢酸、ホウフッ化水素酸中、亜硝酸イソアミルで還元、ジアゾ化してジアゾフルオロボレイトを得た。NIRSサイクロトロンで ^{20}Ne (d, α) ^{18}F 法で約30mCiの ^{18}F を製造し、Schiemann反応で目的物を得た。放射化学収量>10%、比放射能>0.25mCi/μg合成時間は約30分であった。

〔動物実験〕動物は、8~12週齢のWistar系、雄ラットを用いた。 ^{18}F -p-FAを静注後、0.5、1、2、3時間後の肝、骨、腎、血の放射能を測定した。又、Cyt.P-450の誘導剤として、カネクロール400(PCB)、及びメチルコラントレン(MC)を、阻害剤としてSKF-525Aを前投与してその影響を、 ^{18}F -p-FA投与3時間後に調べた。

〔結果と考察〕

- (1)骨の ^{18}F uptakeは3時間後まで単調に増大した。これは、Cyt.P-450によるp-FAのpara位が水酸化を受ける際に、脱F化が起り、 ^{18}F イオンが遊離した為と考えられる。従って骨への ^{18}F uptake、又は尿中 ^{18}F イオン量の測定により、直接かつ高感度で肝全体のミクロゾーム酵素活性が測定できると結論された。
- (2)Cyt.P-450の誘導の結果、肝からの ^{18}F の消失は速くなり、阻害剤は逆に遅くした。対照を1とするとPCB、MC、SKF投与群の肝の放射能は、それぞれ33%、19%、125%であった。血中の放射能も肝とほぼ同一であった。骨への取込みではこれ程顕著ではなかったが、PCB、MCは ^{18}F イオンの遊離を増大させた。肝での変化の方が大きい一つの理由は、Cyt.P-450によるp-FAのortho位の水酸化が同時に起きる為と思われる。この場合、脱F化は起らず、抱合反応の増大により肝、及び血中からの消失速度が誘導剤により促進される。以上の結果は肝のFunctional imageで、ミクロゾーム活性の低い領域で、positive scanを与えると予想された。
- (3)p-FAは比較的血中消失速度が遅い為、経腸投与方法について検討中である。

216 ラットにおける胆汁中へのブコロームの排泄… ^{14}C ブコロームによる検討

東京都老人研
○金井節子 木谷健一 野久保宗孝 三浦玲子
土屋美威子
明治薬科大学
上杉孝

ブコロームは非ステロイド系抗炎症剤として臨床に用いられているが、著明な利胆効果のあることが知られている。この利胆作用の機転の一つとしてブコローム又はその代謝産物の胆汁内排泄によるOsmotic Cholerisisが考えられる。しかし兎における胆汁内排泄が8時間に投与量の2%以下であること、全ての実験動物で血中半減期が3~24時間と長く、これらの事実から、Osmotic Cholerisisの可能性は少ないものと考えられて来た。我々はラットにおいて ^{14}C ブコロームによりこの可能性を追求した。

^{14}C ブコロームは Na^{14}C -Cyanateより合成し、カラムクロマトグラフィー(Sephadex LH-20, Solvent ethanol)により精製した。用いたラットはウィスター系10週令の雄であり、Carrierブコローム(Na塩)と共に、10mg/100g、20mg/100gを腹腔内投与したのち、2時間の胆汁を15分毎に採取し、その放射活性より胆汁内ブコローム(又はその代謝物)の排泄率を検討した。ブコローム10mg/100g投与ラット(n=3)では2時間内に投与量の 2.45 ± 4.0 (mean \pm SD)パーセントが胆汁中に排泄された。胆汁採取15分前にブコローム20mg/100gを腹腔内投与したラット(n=3)ではブコローム投与後15~120分間に投与量の 1.90 ± 4.0 パーセントが胆汁中に回収された。血漿ブコローム濃度は最高でも、20mg/100g投与で0.47mg/ml、10mg/100g投与で0.3mg/ml程度であったがその時間的変化は極めてゆるやかであった。胆汁流量とブコローム排泄率の間には正の相関が認められ、ブコローム1μmol当り約30μlの胆汁生産を仮定すると、ブコロームの利胆作用は、その胆汁内排泄によるOsmotic Cholerisisで説明しようと考えられた。