

「クラッシュシンドロームラットにおける黄耆抽出物 astragaloside-4 の体内薬物動態の評価」

実施責任者 城西大学 薬学部 村田 勇

【研究目的と内容】

クラッシュ症候群(CS)は、地震などの災害時に倒壊物などによる圧迫の結果生じる骨格筋細胞損傷によって引き起こされる全身症状と定義されている。全身症状として急性腎不全及びショック、全身性炎症反応症候群がある。治療法は、急性腎不全回避のために血液透析や輸液療法などが実施されているが、病態進行因子の虚血再灌流傷害は炎症反応を惹起して症状の重篤化を起こす。我々は、腎不全だけでなく虚血再灌流傷害に対して有効である黄耆抽出物 astragaloside-4 (AS) を含有した輸液の有効性を明らかにしてきた。

本検討はASの有効性を検証するために、CSラットにおけるASの薬物動態学的評価をLC-MS/MSおよびHPLC-UV測定によって評価した。

【方法】

麻酔下のラットに採血用カテーテルを左頸静脈に挿入した。ラット両後肢を5時間の圧迫処置を行いAS含有輸液を投与したC-AS群、麻酔処置のみのラットにAS含有輸液を投与したS-AS群に分けた。AS含有輸液は、圧迫解除後から3時間以内にわたり30 mL/kg/hrの速度で尾静脈内投与した(10 mg/kg)。得られた血液・尿サンプルはASの抽出操作を行った後にLC-MS/MSおよびHPLC-UVにて測定した。測定の条件は、移動相 A 液: 10 mM 酢酸アンモニウム-0.1%酢酸 / B 液: アセトニトリル (A / B=60/40, 10/90, 60/40 計12分)、流速: 0.4mL/min、内部標準物質: ジゴキシン、とした。

なお、本研究で使用されるすべての実験動物は城西大学生命科学研究センターによって承認され、動物用ガイドラインに従って実施された。

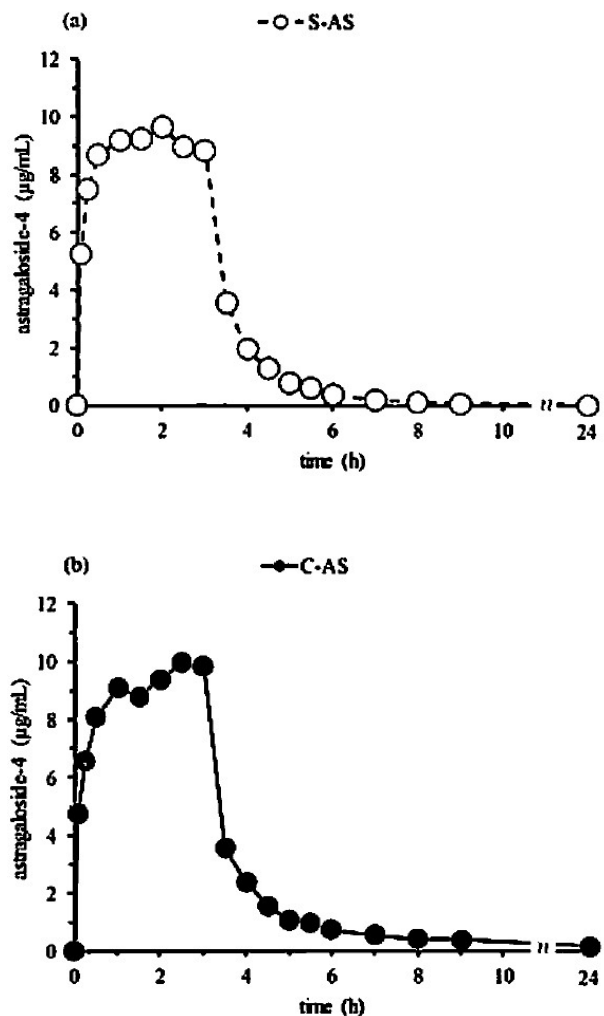
【結果と考察】

LC-MS/MSおよびHPLC-UV測定で得られたASの挙動はほぼ同様であったが、微量成分の詳細な検討を行うためにはHPLC-UV測定は困難であると考えられた。

血中濃度は、両群ともにAS 輸液投与開始後の3 時間値において最高血中濃度($10.3 \pm 0.3 \mu\text{g/mL}$)を示した。輸液投与終了後、両群の血中濃度は急速に低下したが、C-AS 群がS-AS 群と比較して血中濃度の低下が緩やかであった。CS 病態下では酵素誘導シトクロムP450 活性の阻害、薬物のタンパク結合率の低下、腎排泄機能の低下が報告されていることから、代謝の遅延が起こっていると考えられた。

【論文、学会発表等業績等】

日本薬学会第136年会(横浜), 2017
Ann. Intensive Care (2017)7:90



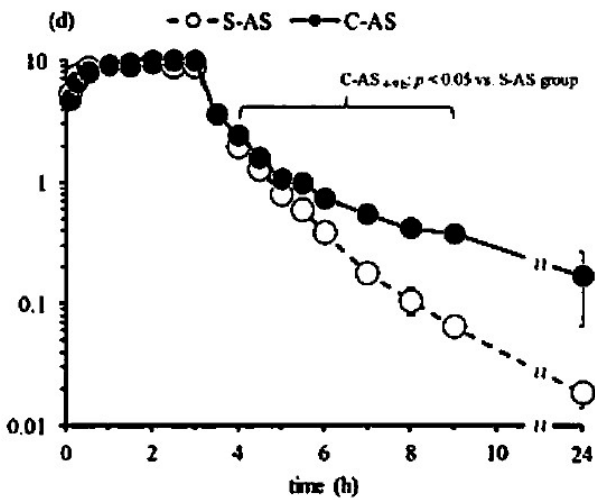
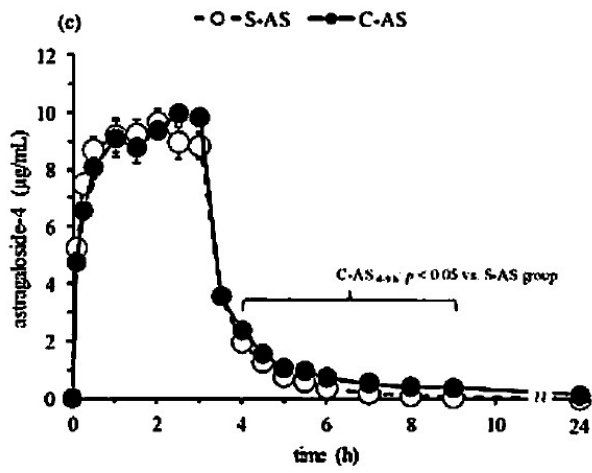


Fig Plasma concentration profile of the astragaloside-4 in sham and crush syndrome rats.

plasma concentration of AS in (a):S group, (b):C group, (c):normal scale and (d):semi-log scale, ○:S-AS and ●:C-AS, values are shown as the mean ± SEM, (respectively n=2-6), p<0.05 vs. S-AS group analyzed by Student's t-test.

S : sham rats, C : crush syndrome rats, AS : astragaloside-4