

C3H/HeN 系マウス及び ICR 系マウスの 肝薬物代謝酵素に対するエンドトキシン 投与の影響

堀口美恵子¹⁾・増田宏之²⁾・岩間昌彦²⁾・菅家祐輔³⁾・碓井之雄⁴⁾

¹⁾大妻女子大学短期大学部家政科栄養学研究室

²⁾東京農業大学応用生物科学部栄養科学科生体機能防衛学研究室

³⁾大妻女子大学家政学部食物学科食安全学研究室, ⁴⁾東京医療保健大学医療栄養学科

Changes of Hepatic Drug Metabolizing Enzyme Systems following Endotoxin Exposure in Mice

Mieko Horiguchi, Hiroyuki Masuda, Masahiko Iwama
Yusuke Kanke and Yukio Usui

Key Words : endotoxin, lipopolysaccharide, drug metabolizing enzyme system,
cytochrome P450, glutathione S-transferase

1. 緒論

我々は日常の食生活を通して栄養素以外の様々な化学物質の摂取を余儀なくされている。それらの化学物質は、天然物または化学的合成品由来の医薬品、農薬、環境汚染物質、食品添加物など多種多彩である。これらは我々の生体には本来無用のものであり、生体異物と称される。生体異物の進入に対し、生体は一連の酵素よりなる生体異物代謝系(薬物代謝系)を有し、それらをより排泄しやすい形に変換する¹⁾。すなわち、生体異物は、第I相の酸化、還元、加水分解などにより、水酸基、カルボキシル基、アミノ基などの極性官能基が生成または導入され、極性化されるのに伴い、薬理作用などの生物作用の作用部位に対する親和性を失い、排出されやすくなる。第I相で生成した代謝産物や未代謝異物は、続く第II相でグルクロン酸、グルタチオン、硫酸などと抱合反応を受け、より高い極性をもった抱合体に転換され、有していた生物作用を失って体外へ排出される。これらの反応には全て酵素が触媒として働き、第I相においてはモノオキシゲナーゼ系酵素であるチトクローム P-450(以下 P-450)、第II相においてはグルタチオンS-トランスフェラーゼ(以下 GST)、UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ(以下 UDPGT)、スルホトランスフェラーゼ(以下 ST)が主に関与する²⁾。

薬物代謝酵素活性の変動をもたらす要因には、外

来異物の進入や喫煙、飲酒、食事(餌)、薬の服用などの外的要因の他、内的要因として種差、系統差、性差、年齢差、栄養状態、疾病の有無、遺伝的要因に基づく個体差など、様々な要因があげられる。ただしヒトは、それぞれが異なる生活様式、食習慣、嗜好、健康状態をもっているため、薬物代謝酵素活性は個人差が大きく、その要因を特定することは困難な場合が多い³⁾。

院内感染として、易感染性患者の増加に伴った日和見感染症が、薬剤耐性菌の出現と共に医療上重要な課題となっている。その中でも特に、抗生剤の多用に起因する多剤耐性のグラム陰性桿菌による敗血症が注目されている⁴⁾。敗血症は、皮膚や粘膜の傷、種々の臓器にある感染巣から、細菌がリンパ流より血中に侵入し、エンドトキシンを発生して悪寒戦慄を伴う間歇熱・疱疹などの中毒症状を起こしたり、新たに転移性の感染巣を形成したりする重篤な細菌感染症である⁵⁾。エンドトキシンは、グラム陰性桿菌の細胞壁の再外層を構成し、その成分からリポ多糖体(Lipopolysaccharide: LPS)とも呼ばれる。構造はO抗原特異多糖鎖と、ヘプトース、エタノールアミンや2-ケト-3-デオキシオクトン酸などからなるコア多糖と、グルコサミンを含むリピドAで構成され、一つの分子内に親水基と親脂基を併せもつ両親媒性の酸性高分子である。リピドAは活性中心として働き、発熱、白血球増加など多彩な生体への作用を示す事が知られている。特に敗血症においては、細

菌の破壊に伴い多量の LPS が遊離し、循環系の組織に働いてショックを引き起こすといわれている⁶⁾。このような感染症に罹患した場合の生体機能の変化については、様々な観点から多くの研究がなされているが、生体防御機構の一つである薬物代謝に対する影響に関する知見は非常に乏しい。そこで筆者らは、感染症時に受ける薬物代謝酵素系への影響を、大腸菌由来の LPS をマウスに投与した場合、肝薬物代謝酵素系全般にどのような変化を与えるかを検討するために以下の実験を行った。

2. 方法

大腸菌由来の LPS をマウスに投与した場合の肝薬物代謝酵素活性への影響について、マウスの種と週齢、及び LPS 投与後時間の違いによる変動を調べた。すなわち、始めにエンドトキシン感受性マウスである C3H/HeN 系マウスと通常 ICR 系マウス (6 週齢、19 週齢) について、LPS の投与が肝薬物代謝酵素系に与える影響の違いを検討した。次にこの結果から実験動物として ICR 系マウス (6 週齢) を選び、LPS 投与が肝薬物代謝酵素活性に与える時間的変動を検討した。

(1) LPS 投与マウスの種差と週齢の違いによる肝薬物代謝酵素活性の変動

生後 7 週齢 (体重 23~25 g) の C3H/HeN 系雄マウス (日本エスエルシー株式会社、マウス SPF、Sle: C3H/HeN) 8 匹を 4 日間の予備飼育後、2 群に分けた。1 群には対照として生理食塩水を、もう 1 群には生理食塩水に 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で溶解した大腸菌由来の LPS 溶液を、それぞれ 0.2 ml ずつ尾静脈より投与し、以下コントロール群 (C 群)、LPS 投与群 (LPS 群) とした。投与 24 時間後、頸椎脱臼により屠殺し、肝臓を 1.15% 塩化カリウム溶液で灌流した後摘出し、肝臓のホモジネートを調整し、9,000 \times g、4 $^{\circ}\text{C}$ で 20 分間遠心分離した。その上澄みを 105,000 \times g、4 $^{\circ}\text{C}$ で 60 分間遠心分離し、得られたミクロゾーム分画で薬物代謝酵素第 I 相のチトクローム P-450 (P-450) 含量と第 II 相の UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UDPGT) 活性を、サイトゾール分画で薬物代謝酵素第 II 相のグルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST) 活性、スルホトランスフェラーゼ (ST) 活性をそれぞれ常法により測定した。P-450 量は Omura と Sato の方法⁷⁾ で、UDPGT 及び ST 活性は *p*-nitrophenol を基質とする Matsui と Watanabe の方法⁸⁾ で定量した。GST

活性は、Habig らの方法により基質 1-chloro-2, 4-dinitrobenzene (CDNB) を用いて総活性、3, 4-dichloronitrobenzene (DCNB) を用いてサブユニット 3、trans-4-phenyl-3-buten-2-one (TPBO) を用いてサブユニット 4 を定量した⁹⁾。一方、生後 6 週齢 (以下 6w)、体重 26~28 g の ICR 系雄マウス (日本エスエルシー株式会社、マウス SPF、Slc: ICR) 10 匹を 1 週間予備飼育した後 2 群に分け、C3H/HeN 系雄マウスと同様の実験を行った。さらに生後 19 週齢 (以下 19w)、体重 40~50 g の ICR 系雄マウス 10 匹についても 2 群に分け、同様の実験を行った。なお、飼料及び飲料水は *ad. lib* で与え、温度 23 \pm 1 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 50 \pm 15%、明暗サイクル 12 時間の飼育室で飼育した。統計学的検定には、Duncan の多重範囲検定法を用いた。

(2) ICR 系マウスにおける LPS 投与後の肝薬物代謝酵素活性の変動

生後 7 週齢、体重 26~28 g の ICR 系雄マウス (日本エスエルシー株式会社、マウス SPF、Sle: ICR) 84 匹を 1 週間の予備飼育後、2 群に分けた。1 群には対照として生理食塩水を、もう 1 群には生理食塩水に 2.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で溶解した大腸菌由来の LPS 溶液を、それぞれ 0.2 ml ずつ尾静脈より投与し、以下コントロール群 (C 群)、LPS 投与群 (LPS 群) とした。1 群 6 匹として、投与 3、6、12、24、36、48、72 時間後に頸椎脱臼により屠殺し、肝臓を 1.15% 塩化カリウム溶液で灌流した後摘出し、P-450 含量、GST 活性、UDPGT 活性、ST 活性の実験に用いた。なお、各酵素の活性測定法、及び飼育条件は実験 1 と同様にした。

3. 結果

(1) LPS 投与マウスの種差と週齢の違いによる肝薬物代謝酵素活性の変動

各酵素活性の測定結果を Table 1 に示した。P-450 含量は LPS 群が C 群に比べ、C3H/HeN 系マウスで約 43%、ICR 系マウス (7w) で約 27%、ICR 系マウス (19w) で約 29% となり、活性を有意に下げた (Fig. 1)。GST 活性は、基質 CDNB においては LPS 群が C 群に比べ、ICR 系マウス (7w) では有意差はみられなかったが、C3H/HeN 系マウスで約 57%、ICR 系マウス (19w) で約 69% となり、それぞれ有意に低かった (Fig. 2)。基質 DCNB においては LPS 群が C 群に比べ、C3H/HeN 系マウスで約 77%、ICR 系マウス (7w) で約 70%、ICR 系マウス

Table 1. Effect of LPS on Hepatic Drug-metabolizing Enzyme Activities in Endotoxin Sensitive C3H/HeN Mice (6 weeks), ICR Mice (7 weeks) and ICR Mice (19 weeks).

	C3H/HeN		ICR(7w)		ICR(19w)	
	Control	LPS	Control	LPS	Control	LPS
P-450 (nmol/mg Protein)	0.45±0.09	0.19±0.07*	0.55±0.11	0.16±0.07*	0.48±0.16	0.13±0.06*
GST [CDNB] (μ mol/min/mg Protein)	0.45±0.05	0.26±0.11*	0.67±0.04	0.58±0.18	0.61±0.15	0.42±0.08*
GST [DCNB] (nmol/min/mg Protein)	35.2±1.7	16.5±2.2*	51.2±2.6	36.7±3.4*	62.4±1.2	43.2±2.5*
UDPGT (nmol/min/mg Protein)	12.4±1.2	9.7±0.8*	9.84±0.34	7.85±0.76	7.41±0.63	5.73±0.45*
ST (nmol/min/mg Protein)	0.128±0.017	0.177±0.024*	0.169±0.006	0.223±0.021*	0.138±0.029	0.212±0.011*

Values are means±S.E. of 4-6 mice and significant differences from the control value are indicated as * ($p < 0.05$) by Student's *t* test. Abbreviations; P-450 (cytochrome P-450), GST [CDNB, DCNB] (glutathione S-transferase [substrate 2, 4-Dinitrochlorobenzen, 3, 4-Dichloronitrobenzen]), UDPGT (UDP-glucuronyltransferase), ST (Slufotransferase)

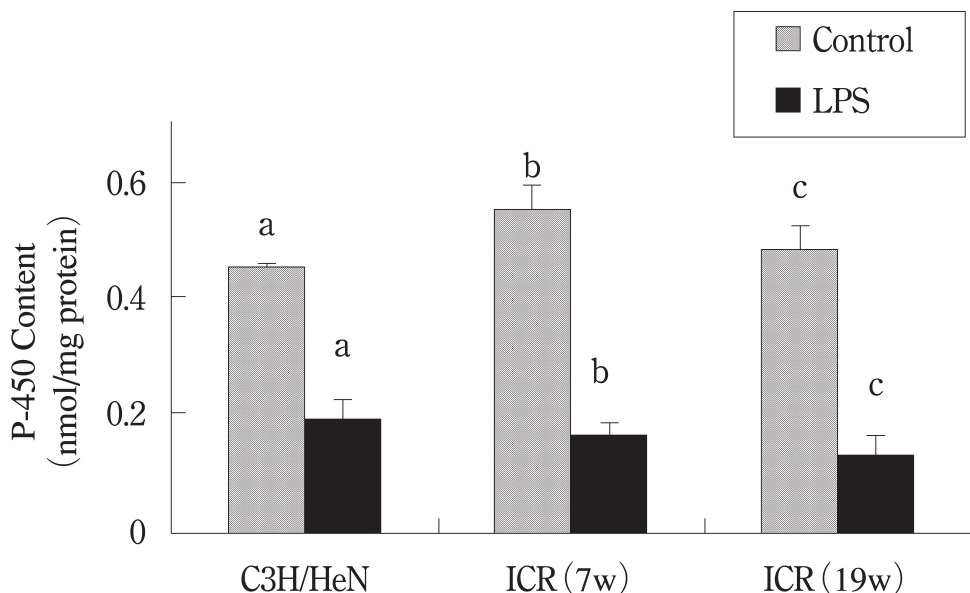


Fig. 1. Effect of LPS on Cytochrome P-450 content in Endotoxin sensitive C3H/HeN mice (6 weeks), ICR mice (7 weeks) and ICR mice (19 weeks). Values are means±S.E. of 4-6 mice and significant differences from the control value are indicated as a, b, c ($p < 0.05$) by Student's *t* test.

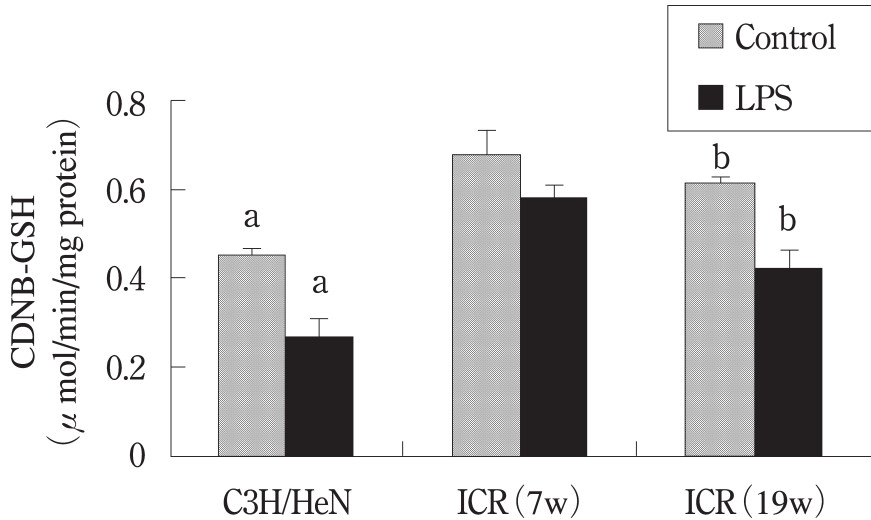


Fig. 2. Effect of LPS on Glutathione S-transferase activity (substrate; 2, 4-Dinitrochlorobenzen). Values are means±S.E. of 4-6 mice and significant differences from the control value are indicated as a, b ($p < 0.05$) by Student's *t* test.

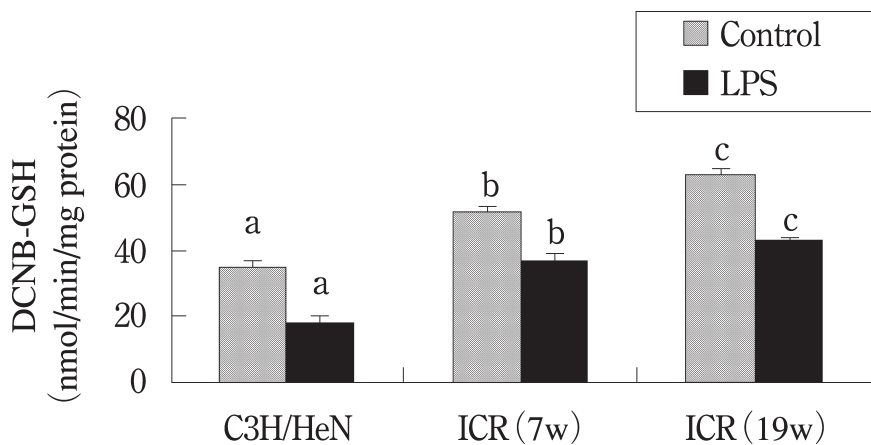


Fig. 3. Effect of LPS on Glutathione S-transferase activity (substrate; 3, 4-Dichloronitrobenzen). Values are means±S.E. of 4-6 mice and significant differences from the control value are indicated as a, b, c ($p < 0.05$) by Student's *t* test.

(19w) で約 71% となり、それぞれ有意に低かった (Fig. 3)。UDPGT 活性は LPS 群が C 群に比べ、C3H/HeN 系マウスで約 78%、ICR 系マウス (7w) で約 70%、ICR 系マウス (19w) で約 77% となり、それぞれ有意に低かった (Fig. 4)。ST 活性は LPS 群が C 群に比べ、C3H/HeN 系マウスで約 138%、ICR 系マウス (7w) で約 131%、ICR 系マウス (19w) で約 129% となり、それぞれ有意に高かった (Fig.

5)。以上の結果より、薬物代謝系への LPS の影響に関しては、C3H/HeN 系マウスと ICR 系マウスの種差、及び週齢差は少ないと考えられ、(2) の実験における被験動物は ICR 系マウス (7w) とした。

(2) ICR 系マウスにおける LPS 投与後の肝薬物代謝酵素活性の変動

各酵素活性の測定結果を Table 2、3 に示した。P-450 含量は、投与 24 時間後に LPS 群が C 群の約

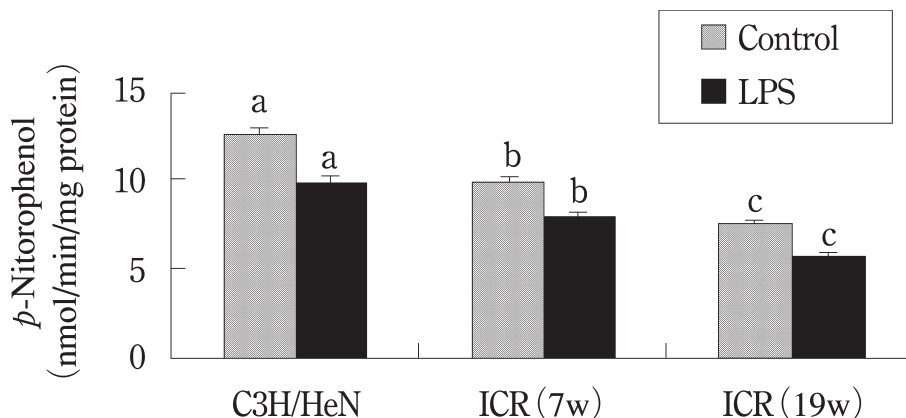


Fig. 4. Effect of LPS on UDP-glucuronyltransferase activity. Values are means \pm S.E. of 4-6 mice and significant differences from the control value are indicated as a, b, c ($p < 0.05$) by Student's t test.

53% となり、有意に低下した。その後、時間の経過と共に上昇したが、投与 72 時間後でも C 群の約 60% までしか回復しなかった (Fig. 6)。GST 活性は、基質 CDNB で投与 24、36 時間後において LPS 群が C 群に比べ、優位な低値を示した (Fig. 6)。基質 DCNB 及び基質 TPBO では、LPS 群が C 群に比べ、低値を示す傾向があったが、いずれの時点でも両群間に有意差はみられなかった。UDPGT 活性では、LPS 群が C 群に比べ、低い傾向にあったが、どの時点でも両群間の有意差はみられなかった (Fig. 6)。ST 活性は、投与 24 時間後 LPS 群が C 群に比べ、高値を示す傾向にあったが、いずれの時点でも両群間に有意差はみられなかった (Fig. 6)。

4. 考察

P-450 含量は LPS 投与によって、C3H/HeN 系マウス、ICR 系マウス (7w)、ICR 系マウス (19w) のいずれでも活性を有意に低下した。この結果は既に Williams らが発表している知見¹⁰⁾と一致した。GST 活性については、概ね LPS 投与が活性を低下させる傾向があるが、再現性を含めた実験が必要と思われる。UDPGT 活性は LPS 投与によって、C3H/HeN 系マウス、ICR 系マウス (7w)、ICR 系マウス (19w) のいずれでも有意に低下したのに対し、ST 活性はいずれの系のマウスでも活性を有意に上昇したことは興味深い。一般に硫酸抱合とグル

Table 2. Time Course of Hepatic Drug-metabolizing Enzyme Activities in ICR Mice After Injection of LPS.

Time after i.v. (hr)	P-450 (nmol/mg Protein)		UDPGT (nmol/min/mg Protein)		ST (nmol/min/mg Protein)	
	Control	LPS	Control	LPS	Control	LPS
3	1.25 \pm 0.13	0.91 \pm 0.07	8.93 \pm 0.36	8.29 \pm 0.33	0.233 \pm 0.031	0.194 \pm 0.014
6	1.45 \pm 0.07	0.99 \pm 0.08	8.95 \pm 0.32	8.40 \pm 0.54	0.203 \pm 0.017	0.231 \pm 0.012
12	1.51 \pm 0.17	0.98 \pm 0.10	10.65 \pm 0.42	10.73 \pm 0.17	0.232 \pm 0.039	0.243 \pm 0.044
24	1.44 \pm 0.08	0.77 \pm 0.09*	10.20 \pm 0.18	9.76 \pm 0.18	0.226 \pm 0.039	0.336 \pm 0.029
36	1.57 \pm 0.08	0.96 \pm 0.07	9.82 \pm 0.40	9.28 \pm 0.37	0.510 \pm 0.075	0.568 \pm 0.066
48	2.03 \pm 0.16	1.22 \pm 0.16	9.20 \pm 0.42	9.49 \pm 0.44	0.408 \pm 0.017	0.476 \pm 0.019
72	1.76 \pm 0.12	1.07 \pm 0.12	9.95 \pm 0.30	9.68 \pm 0.57	0.238 \pm 0.029	0.334 \pm 0.005

Values are means \pm S.E. of 6 mice and significant differences from the control value are indicated as * ($p < 0.05$) by Student's t test.

Abbreviations; P-450 (cytochrome P-450), GST (glutathione S-transferase: substrate 2, 4-Dinitrochlorobenzene), UDPGT (UDP-glucuronyltransferase), ST (Sulfotransferase)

Table 3. Time Course of Glutathione S-transferase Activities in ICR Mice After Injection of LPS.

Time after i.v. (hr)	GST [CDNB]		GST [DCNB]		GST [TPBO]	
	($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg Protein}$)		($\mu\text{mol}/\text{min}/\text{mg Protein}$)		(nmol/min/mg Protein)	
	Control	LPS	Control	LPS	Control	LPS
3	3.58±0.21	2.91±0.19	0.036±0.004	0.039±0.004	1.15±0.09	0.99±0.04
6	4.19±1.18	4.06±0.43	0.038±0.003	0.039±0.003	0.99±0.04	0.82±0.04
12	4.24±0.10	4.06±0.20	0.039±0.002	0.037±0.002	0.87±0.05	0.80±0.03
24	5.00±0.46	3.69±0.21*	0.050±0.005	0.050±0.002	0.83±0.08	0.80±0.03
36	5.12±0.38	3.90±0.16*	0.051±0.004	0.038±0.002	0.96±0.03	0.73±0.03
48	4.40±0.05	4.13±0.03	0.055±0.007	0.047±0.005	1.13±0.08	1.08±0.03
72	5.48±0.51	5.24±0.24	0.048±0.004	0.045±0.002	1.10±0.07	1.12±0.06

Values are means±S.E. of 6 mice and significant differences from the control value are indicated as * ($p < 0.05$) by Student's t test.
 Abbreviations; GST of Substrate: CDNB (2, 4-Dinitrochlorobenzen), DCNB (3, 4-Dichloronitrobenzen), TPBO (*trans*-4-Phenyl-3-buten-2-one)

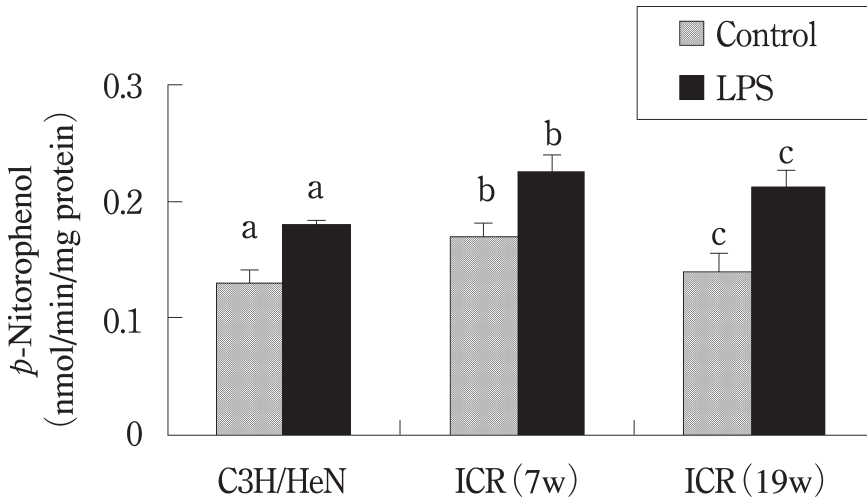


Fig. 5. Effect of LPS on Slufotransferase activity. Values are means±S.E. of 4-6 mice and significant differences from the control value are indicated as a, b, c ($p < 0.05$) by Student's t test.

クロン酸抱合は競合する反応で、ラットやマウスではグルクロン酸抱合が優勢である³⁾。恐らく LPS が UDPGT の存在する小胞体膜の脂質過酸化に作用し、細胞質に何らかの影響を与えていると考えられる。また、今回はデータを示していないが、C3H/HeN 系マウスについてのみ、LPS の投与が、抗酸化系酵素に与える影響を調べた。その結果、グルタチオンリダクターゼ活性が LPS 投与により有意に上昇した。これは LPS が小胞体膜の脂質過酸化に作用していることを示唆している。以上の結果より、薬

物代謝系への LPS の影響に関しては、C3H/HeN 系マウスと ICR 系マウスの種差、及び週齢差は少ないことが分かった。

P-450 含量の LPS 投与後の経時的変動については、Sasaki らは投与 24 時間後で約 45% と、一番低値を示し、投与 72 時間後で約 80% まで回復すると報告している^{11,12)}。(2) の実験の結果は、LPS 投与量が Sasaki らの 50 分の 1 にもかかわらず、投与 72 時間後の回復の度合いはあまりみられなかった。この原因がどこにあるのかは分からないが、種差、飼

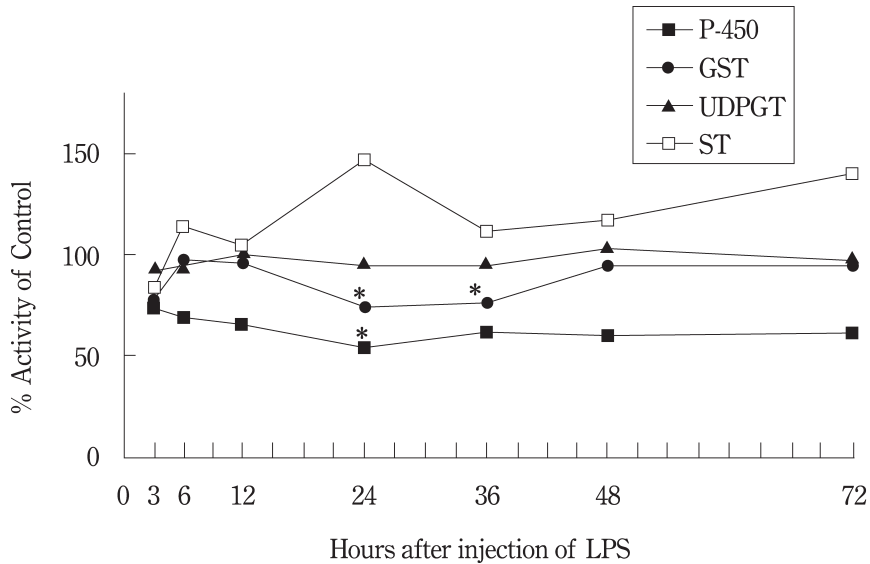


Fig. 6. Time Course of Hepatic drug-metabolizing enzyme activities in Mice after injection of LPS. All values are given as percentages of the mean values for the control. This graph summarizes both experiments shown in table 2.

*Significantly different from control, ($p < 0.05$) by Student's *t* test.

Abbreviations; P-450 (cytochrome P-450), GST (glutathione S-transferase), UDPGT (UDP-glucuronyltransferase), ST (Sulfoltransferase)

育条件などが考えられる。今後、再現性を含めた LPS 投与後の回復における Dose Response の実験が必要と思われる。肝薬物代謝第 II 相に対する LPS 投与の影響は知見に乏しい。今回 GST 活性の基質は、肝の主要分子種を含む多くの GST の基質と成りうる CDNB、Mu クラスに選択的なサブユニット 3 の基質 DCNB、及びサブユニット 4 の基質 TPBO を用いた。基質 DCNB で投与 24、36 時間後において LPS 群が C 群に比べ、活性を優位に下げた。基質 DCNB、基質 TPBO では有意差はどの時点でもみられなかった。従って、代謝物質によってグルタチオン抱合に LPS の及ぼす影響が異なる可能性がある。UDPGT 活性では、Banhegyi らが、LPS 投与後 45 分間における初期の UDPGT 活性の変動で投与後 35 分での低下を報告している¹³⁾が、今回の実験では、LPS 投与による UDPGT 活性の変動はあまりみられなかった。ST 活性は LPS 投与 24 時間後、高値を示す傾向にあり LPS 投与が何らかの影響を及ぼしていると考えられ、分子種について詳しく実験してみる必要がある。ST 活性以外の肝薬物代謝酵素は LPS 投与後 24 時間において活性が低下した

が、その程度や回復の度合いは各酵素により異なっていた。

LPS の生体に及ぼす影響は多種多様で、肝のクッパー細胞の刺激から始まる免疫機構の増強などは既に報告されている¹⁴⁾が、LPS 投与における異物代謝酵素に関する知見は少ない。異物代謝酵素は薬物のような生体異物だけではなく、ステロイド、脂肪酸、胆汁酸などの生体内異物の合成や分解にも関与しているため、種々の内的因子や外的因子の影響を受けやすい。今回の実験により、LPS を投与することによる異物代謝酵素への影響が明らかになった。LPS 投与における P-450 への作用機序については、脱メチル化反応の低下によるアミノレプリン酸合成酵素の活性阻害、及びヘムオキシゲナーゼの活性促進により、ヘムたんぱく質量を減少させるという報告がある¹⁵⁾。また、Sasaki らは LPS 投与後 24 時間にチトクローム P-450、チトクローム b_5 含量、NADPH チトクローム c リダクターゼ、及び NADH c リダクターゼ活性が最も大きく低下することから、LPS 投与後にみられる P-450 の低下にはヘムタンパク質量の減少と電子伝達系機能の抑制が

関与していることを報告している¹¹⁾。本実験で得られた LPS 投与後の P-450 減少は、これらの報告と一致する。P-450 については、酵素誘導をさせた状態での LPS の影響を研究したものが多いのに対し、我々は LPS そのものの肝 P-450 への影響を調べることにより、感染症を想定した、より臨床的な結果が得られた。今後は P-450 の分子種や抗酸化系酵素についても LPS 投与の影響を確認するとともに、生体の栄養状態も変動させた条件下で実験を行う予定である。

5. 参考文献

- 1) 菅家祐輔, 岩間昌彦: 生体異物と食物・栄養因子, 食衛誌, 41 95 (2000)
- 2) 入野勤, 菅家祐輔, 瀬山義幸, 山川敏郎: コメディカルのための生化学, 三共出版, 99-100 (2002)
- 3) 加藤隆一, 哲也鎌滝: 薬物代謝学—医療薬学・毒理学の基礎として—, 東京化学同人, 131-142 (2005)
- 4) (財)厚生統計協会: 国民衛生の動向・厚生 の指標, 225 (1996)
- 5) 沖山茂雄: 内科学 中巻, 南山堂, 224-230 (1997)
- 6) 本間遜, 斉藤和久, 河西信彦, 丹羽充: 細菌内毒素, 講談社サイエンティフィック, 5-9 (1973)
- 7) Omura, T. and Sato, R.: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. *J. Biol. Chem.*, 239 2370-2378 (1964)
- 8) Matui, M. and Watanabe, H.: Developmental alteration of hepatic UDP-glucuronosyltransferase and sulphotransferase towards androsterone and 4-nitrophenol in wister rats. *Biochem. J.*, 204 441-447 (1982)
- 9) Habig, W.H., Pabst, M.J., and Jacoby, W.B.: Glutathione S-transferase, the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *J. Biol. Chem.*, 249 7130-7139 (1974)
- 10) Williams, J.F. and Szentivanyi, A.: Depression of hepatic drug-metabolizing enzyme activity by *B.pertusis* vaccination. *Eur. J. pharmacol.*, 43 281 (1977)
- 11) Sasaki, K., Saitou, M., and Takayanagi, G.: Decrease of hepatic drug-metabolizing enzyme activity and formation of lipid peroxide in Lipopolysaccharide - or died *M. butyricum*-treated mice. 東北薬科大学年報, 27 109-118 (1980)
- 12) Sasaki, K., Saitou, M., and Takayanagi, G.: Effect of Lipopolysaccharide and OK-432, streptococcus preparation, on the hepatic drug-metabolizing system in mice. 薬誌, 101 932-938 (1981)
- 13) Banhegyi, G., Mucha, I., Garzo, T., Antoni, F., and Mandl, J.: Endotoxin inhibits glucuronidation in the liver. *Biochem. Pharmacol.*, 49 65-68 (1995)
- 14) Ghezzi, P., Saccardo, B., Villa, P., Rossi, V., Bianchi, M., and Dinarello, C.: Role of interleukin-1 in the depression of liver drug metabolism by Endotoxin. *Infect. Immun.*, 54 837-840 (1986)
- 15) Bissell, D.M. and Hammaker, L.E.: Cytochrome P-450 heme and the regulation of hepatic hemo oxygenase activity. *Arch. Biochem. Biophys.* 17 91-102 (1976)

Summary

The purpose of this study was to investigate the effect of endotoxin (Lipopolysaccharide; LPS) on the hepatic drug-metabolizing enzyme activities in the animals. The drug-metabolizing enzyme activities (cytochrome P-450 (P-450), glutathione S-transferase (GST), UDP-glucuronyltransferase (UDPGT), and sulphotransferase (ST)) were measured in endotoxin sensitive C3H/HeN mice or ICR mice which were injected with LPS at a dose of 2.5 μg /mouse intravenously in 0.2 ml of saline and sacrificed 24 hr later. LPS depressed mostly the hepatic drug-metabolizing enzyme activities, apart from an increase in ST. All of the hepatic drug-metabolizing enzyme activities were greatly changed at 24 hr after LPS injection.