

30T-pm06

TRPV1刺激活性測定を用いた化学物質過敏症の代替試験法の開発

○柴 隆大¹, 丸山 貴司¹, 黒羽子 孝太¹, 岩崎 有作², 渡辺 達夫², 今井 康之¹
(¹静岡県大薬, ²静岡県大食品栄養科学)

【目的】FITC 誘導マウス接触性皮膚炎モデルにおいて、フタル酸ジブチル(DBP)のアジュバント作用を明らかにしてきた。トウガラシ成分のカプサイシンでマウス皮膚を前処置してから DBP 存在下 FITC で接触感作すると感作成立が抑制されることから、神経刺激の関与が推定された。このことは、カプサイシン受容体 TRPV1 の感作過程への関与を示唆すると考えてきた。今回、様々なフタル酸エステル類の TRPV1 への刺激活性を調べ、感作成立との相関性を比較し、フタル酸エステルのアジュバント作用を *in vitro* で予測できるかどうかを検討した。

【方法】TRPV1 を強制発現させた HEK293 細胞に細胞質カルシウム指示薬である Fluo-4 を負荷した。細胞懸濁液に様々なアルキル鎖をもつフタル酸エステル(側鎖炭素数 1 から 9 まで)標品を添加後、細胞内カルシウム濃度の変化を経時的に蛍光測定し TRPV1 への刺激活性を調べた。フタル酸エステル類のアジュバント作用を調べるため、雌性 BALB/c マウスを FITC 溶液(アセトン/フタル酸エステル、1:1)で経皮感作し、一週間後追加感作した。さらに一週間後、FITC 溶液(アセトン/DBP、1:1)を耳介に塗布して惹起を行い、耳介腫脹を測定した。

【結果および考察】DBP をはじめ、フタル酸エステルで側鎖炭素数が 3 から 6 のものが、TRPV1 発現 HEK293 細胞に対してカルシウム応答を誘導した。この応答は TRPV1 を発現していない HEK293 細胞では見られず、選択的阻害薬である 6-iodo-nordihydrocapsaicin で抑制された。また、マウスの耳介腫脹反応は側鎖炭素数が 2 から 7 のものが増強した。以上より、TRPV1 の刺激活性がアジュバント作用を予測するための候補となりうることを示唆され、化学物質の過敏症への関与を試験する代替試験法への展望が開けたと考えている。