

28K-am10S

I型アレルギー誘発マウスでのイミプラミンとフェナセチンの体内動態

○駒田 爽¹, 谷野 公俊¹, 上田 耕士¹, 上田 ゆかり¹, 櫻井 栄一¹ (¹徳島文理大薬)

【目的】現代社会で、アトピー性皮膚炎や気管支喘息のI型アレルギーは広く蔓延している。本研究はニワトリ卵白アルブミン(OVA)感作マウスの肝シトクローム P450(CYP)とフラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)活性、そしてそれらのタンパクと遺伝子発現量を検討した。さらに、初感作および再感作時のイミプラミン(IMP)とフェナセチン(PH)の体内動態を調べた。

【方法】6週齢 ICR 雌性マウスに OVA 溶液と 2%水酸化アルミニウムゲルの混液に、百日咳菌体を添加した懸濁液を腹腔内投与、さらに再感作には OVA 溶液を静注した。血漿 IgE 濃度測定に市販キットを用いた。CYP および FMO 活性は肝ミクロソームを用い、NADPH 生成系存在下で測定した。初感作7日の肝 FMO1 と 3、CYP1A、2D、3A のタンパク発現量および *Fmo3*、*Cyp1a2*、*2d22*、*3a13* 遺伝子発現量をそれぞれウエスタンブロット法とリアルタイム RT-PCR 法で測定した。親薬物と代謝物は HPLC 法で同時定量した。

【結果・考察】初感作後、血漿 IgE 濃度は7日に急激な上昇が見られ、その後21日および再感作7日でも高い血漿 IgE 濃度が維持された。初感作7日で IMP-N-酸化に関する FMO3 活性が 20%低下し、デシプラミン水酸化と IMP 水酸化に関する CYP2D 活性は 30%低下した。デシプラミン生成に関与する CYP1A2 と 3A 活性は 47%低下したが、CYP3A タンパク発現量に変化はなかった。mRNA 発現量では、*Fmo3*、*Cyp1a2* および *2d22* がそれぞれ 20%、20%と 40%低下した。初感作7日と再感作7日マウスに PH を静注すると、血中からの親薬物消失変化は見られなかった。しかし、初感作と再感作は PH の活性代謝物アセトアミノフェンの血中濃度—時間曲線下面積を 50%減少させた。以上の結果、I型アレルギーは初感作から長期間にわたり CYP1A2 代謝を強く抑制し、アセトアミノフェンの体内動態を大きく変化させることが明らかになった。