

25I-am01S

I型アレルギー誘発マウスでの薬物動態変動を起こす一酸化窒素

○野尻 幸江¹, 谷野 公俊¹, 駒田 爽¹, 板東 徹¹, 岡田 祐奈¹, 上田 ゆかり¹, 櫻井 栄一¹ (徳島文理大薬)

【目的】アトピー性皮膚炎や気管支喘息に代表される I 型アレルギーが広く蔓延しており、I 型アレルギー惹起は血中一酸化窒素(NO)濃度が大きく上昇させる。本研究はニワトリ卵白アルブミン (OVA) 感作マウスを作製して、薬物の体内動態変動への NO の関与を評価した。

【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で感作させ、その後 8 日目に OVA 溶液により再感作した。血漿総 IgE と NO 濃度測定は市販キットを用いた。初感作 7 日と再感作 7 日にシトクロム P450 (CYP) 1A2 基質フェナセチン(PH)と CYP2E1 基質クロルゾキサゾン(CHZ) を静注し、血液と肝臓を採取した。タンパク結合は CHZ 静注後 10 分の血漿を用い、限外ろ過法で評価した。また NO スカベンジャーを連続投与した。CYP 活性は肝ミクロソームと NADPH 生成系共存下で測定した。肝 CYP タンパク発現量は Western blot 法で測定した。

【結果・考察】アセトアミノフェンの体内動態を評価すると、初と再感作群の AUC 値はそれぞれ 58%および 47%低下した。血中からの CHZ 消失は有意に遅延し、AUC 値は初感作群で 1.4 倍、再感作群は 1.2 倍増加した。タンパク結合率は、アレルギー誘発の影響を受けなかった。初と再感作群の肝内 PH と CHZ 濃度が対照群に比べ、有意に高値であったことは、CYP1A2 と 2E1 代謝能が大きく低下したのが原因であると考えられる。CYP1A2 および 2E1 活性はアレルギー群で、それぞれ 50—75%と 50—60%低下し、タンパク発現量は、僅かに低下した。NO スカベンジャーで処理マウスの肝 CYP1A2, 2C, 2E1 と 3A 活性は、無処置レベルまで回復した。以上の結果から、本アレルギー誘発では、NO 産生が肝代謝律速型薬物の消失を大きく遅延させ、さらに初感作後から CYP 分子種の活性阻害に、NO-CYP 複合体形成が関与すると示唆される。