

25I-am02S

I型アレルギー誘発による肝フラビン含有モノオキシゲナーゼ代謝変動と誘発メ
ディエーターの関与

○岡田 祐奈¹, 谷野 公俊¹, 駒田 爽¹, 板東 徹¹, 野尻 幸江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 型アレルギー惹起がシトクローム P450 (CYP) 依存的な薬物の消失遅延に一酸化窒素 (NO) が関与することを報告した。薬物の N-酸化を担うフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) は CYP と同様、数種の分子種を有する一原子酸素添加酵素であり、さらに FMO3 機能が低下すると、トリメチルアミン尿症を引き起こす。本研究はニワトリ卵白アルブミン (OVA) 感作マウスを用い、FMO1 と FMO3 代謝でアレルギー誘発の影響を検討した。【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 溶液を尾静注で再感作した。血漿総 IgE 濃度と NO 濃度は市販キットを用い、測定した。肝ミクロソーム中での FMO 活性は NADPH 生成系共存下、benzylamine (BZD)とイムプラミン(IMP) の N-酸化体を測定した。アレルギー誘発メディエーター(NO、ヒスタミンおよびセロトニン)の FMO 活性阻害効果を検討した。肝 FMO1 と FMO3 のタンパク発現量は Western blot 法で測定した。

【結果・考察】FMO1 と FMO3 による BZD N-酸化活性は、初および再感作群とも対照群の約 30%低下した。アレルギー誘発は FMO1 のタンパク発現量に影響を与えなかったが、FMO3 のタンパク発現量を有意に低下させた。FMO 活性の低下因子を評価するために、NOC7 (NOドナー) 共存下で *in vitro* 代謝実験を行うと、NO 産生は BZD N-酸化活性を約 37%低下させたが、IMP N-酸化活性 (FMO1 関与) に影響を及ぼさなかった。ヒスタミンおよびセロトニン添加では BZD 代謝を有意に阻害しなかった。以上の結果から、タイプ 1 型アレルギーの誘発は FMO1 と FMO3 間で活性抑制に相違が見られ、さらに強く抑制される FMO3 活性には病態で産生される NO が関与することが判明した。