

27C-am02S

アレルギー疾患時にシトクロム P450 代謝を阻害する一酸化窒素の産生因子
○板東 徹¹, 谷野 公俊¹, 野尻 幸江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】 気管支喘息患者の呼気に一酸化窒素(NO)が高濃度含まれるため、NO は病態マーカーとして広く利用される。近年、我々はアレルギー誘発マウスで、新たな薬物-病態相互作用の“NO-シトクロム P450(CYP)複合体”形成を見出した。本研究ではニワトリ卵白アルブミン感作マウスで肝代謝律速型薬物の体内動態変動を起こす NO の産生因子を検討した。【方法】 血漿総 IgE 濃度と NO 濃度測定は市販キットを用いた。CYP 活性は肝ミクロソームと NADPH 生成系共存下で測定した。NO スカベンジャーまたは、一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤の L-NAME とアミノグアニジン(AG)は腹腔内投与した。肝内の IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、iNOS と F4/80 発現は real-time PCR により解析した。

【結果・考察】 初感作マウスにスカベンジャーを投与すると、CYP1A2、2C、2E1 と 3A 活性は正常値まで回復した。誘導型 NOS(iNOS)阻害剤 AG は、IgE 産生に影響を与えず、血中 NO 濃度を正常レベルまで低下させた。同時に、CYP1A2、2C、2E1 と 3A 活性は、正常レベルまで回復した。初感作と再感作マウス肝の iNOS 発現量は、それぞれ約 4.5 倍と 20 倍増加した。クッパー細胞は両感作とも 2.5 倍程度、発現が増加した。誘導型 NOS(iNOS)を刺激するサイトカインは TNF- α 、IFN- γ と IL-1 β が考えられたので、それらの発現量を測定すると、初感作はそれぞれ約 3 倍、4 倍と 2.5 倍、再感作はそれぞれ約 8 倍、9 倍と 3.5 倍増加した。以上の結果から、本アレルギー誘発による薬物消失を大きく遅延させた NO の産生経路は、TNF- α と IFN- γ 刺激による iNOS 活性化が考えられ、さらに刺激サイトカインの根源に、クッパー細胞の介入はかなり低いと推察される。