

21P-pm23S

アレルギー疾患の慢性化によるシトクロム P450 代謝能への影響

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

【目的】我々は、急性 I 型アレルギー誘発マウスで新たな薬物-病態相互作用の『一酸化窒素(NO)-シトクロム P450(CYP)複合体形成』を見出している。花粉症、気管支喘息やアトピー性皮膚は慢性化するので、長期にわたり薬物治療が必要である。本研究は慢性アレルギー誘発マウスを作製し、CYP 代謝への影響を検討した。

【方法】6 週齢 ICR 雌性マウスに、ニワトリ卵白アルブミン (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、その後 8 日目に OVA 溶液を尾静注で再感作した。その後、OVA 溶液を週一回尾静脈投与 15 週まで続けた。CYP タンパク発現量は Western blot 法で測定した。血漿総 IgE 濃度、NO 濃度、NO 合成酵素 (NOS) 活性の測定には市販キットを用いた。CYP 活性は NADPH 生成系共存下、評価した。肝臓の NOS、F4/80 陽性クッパー細胞と c-kit 陽性肥満細胞発現は real-time PCR で分析した。

【結果・考察】慢性アレルギー誘発マウス(7, 11 と 15 次感作)の血漿 IgE 濃度は高値を維持していた。血中 NO 濃度は 11 次感作群のみで有意な上昇がみられたが、初感作および再感作群に比べ、かなり低かった。CYP 代謝活性は 11 次感作群のみに有意に低下した。この活性低下の原因を調べるために、CYP のタンパク発現量を測定するとすべての感作群とコントロール群間に大きな変化はなかった。肝 iNOS mRNA 発現は顕著に上昇(5-10 倍)したが、F4/80 と c-kit は約 2 倍程度であった。しかし、iNOS mRNA 発現変化に異なり、肝 NOS 活性変化はみられなかった。以上の結果から、慢性アレルギー誘発時はクッパー細胞排出 NO ではなく、全身に分布する肥満細胞放出 NO が血液中を經由して肝内移行後、CYP 代謝を抑制メカニズムが考えられる。