

粒子状環境汚染物質が誘導する薬物代謝酵素に対する 食品因子の作動もしくは拮抗効果

井澤弘美

青森県立保健大学栄養学科

Key Words ①ケルセチン ②CYP1A1 ③AhR ④ディーゼル排気微粒子

I. はじめに

PM2.5の一部でもあるディーゼル排気微粒子(Diesel Exhaust Particles: DEP)は、変異原性や発がん性を有する多環芳香族炭化水素を含んでいる。DEPが代謝される際には、芳香族炭化水素受容体(Aryl Hydrocarbon Receptor: AhR)が深く関与しており、AhRの活性化を介して、CYP1A1などの薬物代謝酵素の発現が活性化され様々な毒性を引き起こすと考えられている。

タマネギに多く含まれるフラボノイドの一種のケルセチンは、生体内での異物代謝に関与するCYP酵素の誘導および拮抗に影響することが知られている。in vitro系の実験でケルセチンはAhRを介してCYP1A1酵素活性を誘導することが報告された¹⁾。一方、細胞種に依存しながらAhR活性を誘導しないことも報告された²⁾。このようにケルセチンは、CYP1A1のアゴニスト(作動薬)とアンタゴニスト(拮抗薬)の両方の性質を有していることが示唆されている。

そこで、本研究ではDEP投与マウスにおいてケルセチンがCYP1A1酵素活性およびCYP1A1タンパク質発現と、さらにAhRタンパク質発現に対してどのような作用を示すのかを調べることを目的とした。

II. 研究方法

C57BL系統雄性マウスをVehicle群(n=10)、Vehicle+ケルセチン(V+Q)群(n=9)、DEP群(n=11)およびDEP+ケルセチン(D+Q)群(n=11)に分け、AIN93G固形飼料を与えて飼育した。Vehicle群とDEP群にはオリーブ油を、V+Q群とD+Q群には10mg/mLケルセチン懸濁液をそれぞれ0.2mL/匹を週1回ずつ6週にわたって計6回の経口投与をした。経口投与1~2時間後にVehicle群とV+Q群にはPBSTを、DEP群とD+Q群には2mg/mL DEP懸濁液を吸入麻酔下でそれぞれ50 μ L/匹の気管投与をした。最終投与の5日後に解剖し、採取した臓器を実験に供した。

肺および肝のEthoxyresorufin-O-Deethylase(EROD)活性はCYP1A1活性の間接指標として、Kennedyらの方法を改良して測定した。タンパク質1mg当たり1分間のResorufin生成量として表した。

肝CYP1A1タンパク質及びAhRタンパク質はウェスタンブロッティングにて定量した。

III. 結果および考察

D+Q群の肺EROD活性は、Vehicle群のそれに対して有意に低値を示した(図1)。また、D+Q群の肝EROD活性は、DEP群のそれに対して有意に高値を示した(図2)。肺ではDEP

とケルセチンが相互作用で CYP1A1 活性を弱め、肝臓では DEP が CYP1A1 活性を弱める傾向があるが、ケルセチンの摂取により活性が回復する可能性が示唆された。

肝 CYP1A1 タンパク質の発現は各群の間に統計学的有意差は認められなかった。また、肝 AhR タンパク質の発現においても各群の間に統計学的有意差は認められなかった。このことから、肝 CYP1A1 タンパク質および肝 AhR タンパク質の発現はケルセチンや DEP に影響されず、一定量発現していると考えられた。それにも関わらず、DEP 投与群において、DEP 投与のみでは肝 EROD 活性に減弱傾向が認められた。したがって、DEP は肝 CYP1A1 タンパク質の発現に影響を与えずに肝 CYP1A1 酵素活性を弱めたと推察され、さらにケルセチンは DEP の肝 CYP1A1 酵素活性を弱める作用を抑制したのではないかと推察された。

IV. 結論

ケルセチンは CYP1A1 酵素活性に対して肺では抑制的に、肝臓では保持的に作用したことから、臓器特異的に CYP1A1 酵素活性へ影響を与えることが考えられた。また、肝臓において DEP は AhR タンパク質の発現と CYP1A1 タンパク質の発現に影響を与えずに CYP1A1 酵素活性を弱めることが示唆された。

さらにケルセチンが、DEP による CYP1A1 酵素活性への影響を抑制すると考えられた。DEP 誘導における AhR を介した CYP1A1 mRNA の発現は、DEP が高濃度ではなく低濃度の場合に生じることが *in vitro* 系の研究で報告されている³⁾。したがって、本実験では、DEP 投与濃度が比較的高かったために、AhR タンパク質や CYP1A1 タンパク質の発現に影響しなかった可能性が示唆された。

V. 文献

- 1) Ciolino HP et.al. Biochem J, 340(3):715-722(1999)
- 2) S Zhang et.al. Environ Health Perspect, 111(16):1877-82(2003)
- 3) Totlandsdal et.al. Particle and Fibre Toxicology, 7:41(2010)

VI. 発表 なし

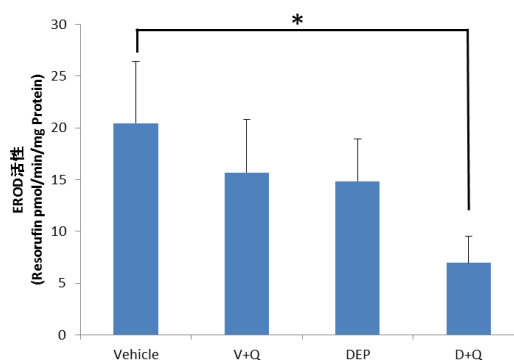


図1 肺の EROD 活性に及ぼす DEP とケルセチンの影響
値は平均±標準誤差で示した。 * p<0.05

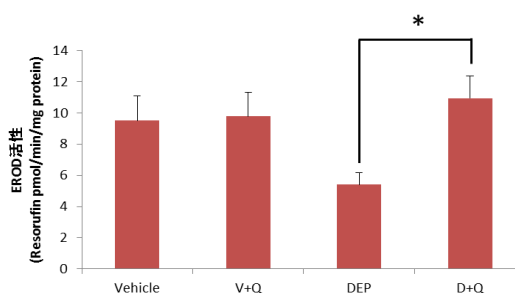


図2 肝臓の EROD 活性に及ぼす DEP とケルセチンの影響
値は平均±標準誤差で示した。 * p<0.05