

29【P2】Ⅱ-342

C型肝炎ウイルス(HCV)コア蛋白によるミトコンドリア呼吸鎖の阻害

○田島 藍¹, 伊藤 晃成¹, 森屋 恭爾², 小池 和彦², 堀江 利治¹(¹千葉大院薬,²東大医)

【目的】C型肝炎ウイルス(HCV)は感染すると急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、最終的には肝細胞ガンへと病態が進行していくが、そのメカニズムは未だ明らかになっていない。これまでに HCV コア蛋白が細胞系において活性酸素種 (ROS) を発生させることやミトコンドリア (Mt) にも局在すること、またコア蛋白トランスジェニックマウスの肝において脂質過酸化と Mt の形態変化が起きていることが報告されている。これらのことからコア蛋白による肝炎発症に Mt の酸化ストレスの関与が考えられる。以上より本研究ではコア蛋白が Mt に与える影響を検討した。【方法】無処理雄性 Wistar 系ラットから肝 Mt を調整し、呼吸活性と呼吸鎖の複合体 I、II、III、IV の活性測定を行った。酸化ストレスの指標として ROS の測定と、HPLC により GSH 含量の測定を経時的に行った。【結果・考察】コア蛋白によって呼吸活性に抑制傾向がみられ、また呼吸鎖の複合体は I のみが顕著に抑制された。これらのことからコア蛋白は呼吸鎖の複合体 I を阻害することで呼吸活性を低下させている可能性が示唆された。ここで ROS の発生が予想されたが 60 分間のインキュベーションでは ROS の発生あるいは GSH の減少は観察されず、コア蛋白は Mt 分画では酸化ストレスを起こさないという結果になった。コア蛋白トランスジェニックマウスにおいて 16 ヶ月齢では脂質過酸化が見られるが 3-12 ヶ月齢では見られていないことから酸化的ストレスが起こるにはコア蛋白に長期間曝されることが必要であると推察でき、60 分というインキュベーション時間では短かった、もしくは細胞質成分が必要である可能性が考えられた。