

### 30-0543 W35-4

ラット初代培養肝細胞に対する 1,4-benzoquinone 及び 2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone の作用

○石原 康宏<sup>1</sup>, 芝 大<sup>1</sup>, 嶋本 典夫<sup>2</sup> (<sup>1</sup> 阪大院理,<sup>2</sup> 徳島文理大香川薬)

【目的】キノン化合物による細胞障害機構は、細胞内 SH との共有結合による arylation と O<sup>2</sup> 産生を介した酸化ストレス (redox cycle) とに大別される。Redox cycle は NADPH-cytochrome P450 reductase により触媒されることから、酸化ストレスを機序とするキノン細胞障害は cytochrome P450 (CYP) 系との関連が予期される。そこで、初代肝細胞を用いて CYP とキノン化合物毒性の関連について検討した。

【方法】肝細胞は雄性ウイスター系ラットからコラゲナーゼ灌流法により単離し、WE 培地を用いて培養した。Arylater である 1,4-benzoquinone (BQ) 及び redox cycler、2,3-dimethoxy-1,4-naphthoquinone (DMNQ) を 10-200 μM 添加し 5 時間培養した。細胞障害は細胞外遊離 LDH 量により、O<sup>2</sup> 産生量は cytochrome c の還元当量により、NADPH 酸化量はラット肝マイクロソームを用い、吸光度変化より測定した。

【結果および考察】BQ、DMNQ の肝細胞毒性は用量及び時間依存的に、同程度に増加した。CYP 阻害剤である ketoconazole、metyrapone 及び SKF の前処置は DMNQ による肝細胞障害を大きく亢進したが、BQ の障害作用には全く影響を与えなかった。また、O<sup>2</sup> 産生量は DMNQ 処置により増加したが、SKF 前処置はその産生を更に亢進した。NADPH の酸化も DMNQ で増進し、SKF の前処置により更に亢進した。抗酸化剤である vitamin E、GSH 及び N-acethyl cysteine 或いは鉄のキレーターである deferoxamine は、DMNQ 及び DMNQ+SKF による肝細胞障害を双方とも完全に抑制した。以上の成績は DMNQ 細胞障害作用及び SKF 前処置による細胞障害亢進作用には、いずれも酸化ストレスが関連することを示している。DMNQ、BQ の肝細胞障害作用は同程度であるが、CYP 阻害下では DMNQ は BQ より強い毒性を示すことから、キノン系薬剤の使用はその毒性発現機構への配慮が必要である。