

30-0353 W102-5

Doxorubicin 誘導心筋細胞アポトーシスに対する CoenzymeQ10 の影響

○鳴戸 郁江¹, 秋好 健志¹, 西 有希¹, 西方 真弓¹, 松野 純男¹, 谷本 敏子¹, 松山 賢治¹ (¹武庫川女大薬)

【目的】 Doxorubicin (Dox) は Anthracycline 系の抗腫瘍薬で、乳癌や悪性リンパ腫などに汎用されているが、一定用量を超えると強い心毒性を発症することが知られている。この心毒性は Dox の投与量規制因子で、心毒性を回避しうる治療法の確立が臨床上の課題の一つである。Dox 誘発性心毒性の発生機序として心筋細胞のアポトーシスが報告されている。一方、CoenzymeQ₁₀ (CoQ₁₀) はフリーラジカル捕捉作用を介した心臓保護効果が認められており、さらにミトコンドリアの膜電位低下抑制作用を介したアポトーシス抑制作用も報告されている。本研究では Dox 誘発性心毒性に対する予防的薬物療法として CoQ₁₀ の応用の可能性を検討するため、Dox 誘導アポトーシスのメカニズムの解明及び CoQ₁₀ の抗アポトーシス作用について評価を行った。【方法】 Dox 誘導心筋細胞アポトーシスは新生児ラット初代培養心筋細胞を用い、Hoechst 33342 による核染色と DNA ラダーによって確認した。ミトコンドリア膜電位変化の測定には陽イオン性蛍光色素 JC-1 を用い、蛍光顕微鏡下で観察を行った。なお、CoQ₁₀ は γ -Cyclodextrin 包接体を用いた。【結果及び考察】 心筋細胞は Dox 添加 24 時間後、クロマチンの凝集が確認され、また、同 48 時間後に DNA ラダーが認められ、アポトーシスの誘導を確認した。他方、添加 14 時間後に JC-1 染色によって著明なミトコンドリア膜電位の低下を確認した。このことから心筋細胞において Dox はミトコンドリア膜電位低下を介してアポトーシスを誘導することが示唆された。CoQ₁₀ の添加は、クロマチンの凝集、DNA ラダー及びミトコンドリア膜電位の低下を有意に抑制した。本知見より、CoQ₁₀ は Dox による心筋細胞のアポトーシスに対しミトコンドリア膜電位の低下の抑制を介して抗アポトーシス効果を発揮することが示唆された。