

30S-am08

ヒ素化合物のミトコンドリア活性への影響と活性酸素種産生機構の解明

○鈴木 紀行¹, 澤田 崇¹, 鈴木 和夫¹ (1千葉大院薬)

【目的】ヒ素化合物による毒性発現機序の一つとして、活性酸素種 (ROS) 産生の亢進が知られている。しかしながら、いかなる機構によって ROS 産生の亢進が起こるか、その分子メカニズムは未だ明らかではない。また、ヒ素暴露による細胞の酸化障害はヒ素の化学形によって異なることから、そのメカニズムが異なることも予想される。本研究ではミトコンドリア、小胞体などの ROS 産生機構を有するオルガネラに注目し、そのヒ素化合物との相互作用の検討を行った。

【方法】7週齢雄生 Wistar rat の肝臓よりミトコンドリア画分・ミクロソーム画分を調製し、さらにミトコンドリア画分よりサブミトコンドリアを調製した。これらの画分に arsenite、monomethylarsonous acid (MMA^{III})、dimethylarsinous acid (DMA^{III}) を暴露し、ヒ素化合物暴露時の各画分での ROS 産生量の変化を検討した。また、ミトコンドリア呼吸活性への影響、およびシトクロム P450 活性への影響を併せて検討した。

【結果および考察】ヒ素暴露による ROS 産生の亢進は、無機の arsenite よりもその代謝産物である MMA^{III}、DMA^{III} でより顕著であり、MMA^{III} ではミトコンドリア、DMA^{III} ではミトコンドリアと小胞体において強い亢進が観察された。そこでサブミトコンドリアを用いて呼吸活性への影響を検討した結果、MMA^{III} には電子伝達系の complex II 及び complex IV に対する阻害活性があることが確認された。CYP への阻害活性はいずれの化学形に於いても認められず、従ってこの経路の寄与は小さいと考えられる。以上の結果より本研究において、ヒ素化合物暴露による ROS 産生のメカニズムの主要な部分を明らかにすることができた。