

28L-am06

薬剤性ステアトーシスにおけるミトコンドリア脂質輸送阻害の関与
○菅原 慧人¹, 設楽 悦久¹, 堀江 利治¹(¹千葉大院薬)

【目的】ミトコンドリアにおける脂肪酸 β 酸化は細胞内エネルギー産生を行う上で重要な因子の一つである。一方で、脂肪酸 β 酸化の阻害やミトコンドリア障害に起因したステアトーシスと呼ばれる細胞内脂質異常蓄積が知られている。本研究では、薬剤性ステアトーシスにおけるミトコンドリア脂質輸送障害の関与を明らかにすることを目的とした検討を行った。

【方法】ステアトーシス評価：ヒト肝癌由来細胞である HepG2 細胞と SD ラットより調製したラット初代培養肝細胞を用い、脂質特異的な結合を示す蛍光試薬 Nile red の蓄積により評価した。被験薬物として現在までにステアトーシスを起こすことが知られている化合物群（アミオダロン、テトラサイクリン、バルプロ酸）を用いた。トランスポーター評価：SD ラットの肝臓、HepG2 細胞よりミトコンドリアを調製し、カルニチンを基質とした輸送を評価した。

【結果・考察】ステアトーシス評価：いずれの薬物においても、HepG2 細胞およびラット培養肝細胞のそれぞれにおいて曝露 48、24 時間でステアトーシスが確認された。しかし、テトラサイクリンによる効果は弱かった。トランスポーター評価：HepG2 細胞から単離したミトコンドリアにおけるカルニチンの輸送には二相性が確認され、少なくとも二つの異なる輸送機構が関与していることが示唆された。また、アミオダロン、テトラサイクリン、バルプロ酸によるカルニチン輸送の濃度依存的な阻害がみられた。特に、アミオダロンでは、ステアトーシスを引き起こす濃度とカルニチン輸送を阻害する濃度が近く、これらの因果関係が疑われた。現在、薬剤性ステアトーシスにおけるアシルカルニチン輸送阻害の関与を明らかにするための検討を行っている。