

28CD-am06

LPS 誘発性胆汁うっ滞時の Mrp2 機能低下に対するジメルミン酸の抑制効果について

○矢野 健太郎¹, 関根 秀一¹, 根本 華奈子¹, 不破 亨², 堀江 利治¹(¹千葉大院薬, ²湧永製薬)

【目的】Mrp2 は肝臓の毛細胆管側膜に発現し、胆汁流を生成する輸送担体である。グラム陰性細菌由来毒素 LPS は、転写後調節の一因である Mrp2 の胆管側膜から細胞質内への局在変化(内在化)及び、転写調節である mRNA 発現量低下を伴って胆汁うっ滞を引き起こすことが知られている。また、我々はラット肝臓の急性酸化ストレスモデルにおいて、数分という短時間で Mrp2 の内在化を伴った胆汁うっ滞が引き起こされることを明らかとしている。しかし、LPS により誘発される胆汁うっ滞時の Mrp2 機能低下に関わるメカニズムは明らかとなっていない。そこで、強い抗酸化作用を有することが報告されている紅麴菌抽出物 Dimerumic acid (DMA)を用いることで、Mrp2 機能低下における酸化ストレスの関与を検討した。

【方法】Wistar ラットに DMA(12 mg/kg B.W. i.v.)を LPS(4 mg/kg B.W. i.v.)投与の 1、15 時間前に投与し、LPS 投与 3、12 時間後に採血、肝臓の摘出を行った。血清中の ALT 値、NO 濃度を肝障害、肝臓内グルタチオン(GSH)量を酸化還元状態の指標とし、Mrp2 の mRNA 及び蛋白発現量、肝組織中の局在を評価した。

【結果・考察】LPS 投与 3 時間後に、肝臓内 GSH 量の 50%程度の低下が引き起こされると共に Mrp2 の内在化も確認された。一方、DMA の前処置により、肝臓内 GSH 量の減少は完全に阻害され、Mrp2 の胆管側膜局在が維持された。更に、LPS により誘発された内在化の抑制により、胆汁うっ滞が顕著に抑制された。一方、LPS 投与 12 時間後には Mrp2 の mRNA 及び総蛋白発現量の低下が確認され、これに対して DMA は抑制効果を示さなかった。これらの結果から、LPS 誘発性の Mrp2 局在変化は肝臓内 GSH 量とよい相関性があり、mRNA 発現量の低下には酸化ストレスが関与していないことが明らかとなった。