

カチオン性両親媒性薬物による細胞内リン脂質蓄積効果とリン脂質取り込み経路および細胞内 pH 勾配の関係

齋藤 まど香<sup>1</sup>, 平井 恵奈<sup>1</sup>, ○黒田 幸弘<sup>1</sup>(<sup>1</sup>武庫川女大薬)

【目的】カチオン性両親媒性薬物 (CAD) は薬剤誘発性リン脂質症を引き起こす。その原因は未確定であるが、酸性オルガネラ内 pH の上昇に起因する脂質輸送の変化や、リン脂質代謝酵素阻害等が有力視されている。対して、リン脂質の取り込み亢進説は劣勢のようである。これらの説はいくつかの薬物の実験結果に基づき提唱されているが、リン脂質症誘発能スクリーニング法の構築を考えると、広く CAD に共通する性質であることが望ましい。リン脂質代謝酵素阻害能は過去に比較的多くの薬物で報告されていることから、本研究ではリン脂質取り込み経路と細胞内 pH 勾配に着目し、CAD (7 種) によるリン脂質蓄積効果との関係を調べた。

【方法】実験 1: RAW264 細胞に CAD と各種阻害剤 (ポリイノシン酸, SSO, 抗 LDL 受容体抗体, サイトカラシン D) のいずれかを加え、細胞内のリン脂質蓄積量を FACS で測定した。脂質標識には DiI を用いた。実験 2: EggPC ベシクル (内水相酸性, 外水相中性) の外水相に CAD を加え、24 時間放置後、ベシクル内外の CAD 濃度を LC-MS/MS にて定量した。

【結果と考察】リン脂質症を誘発する CAD の投与で細胞内脂質蓄積量は増加した。サイトカラシン D により蓄積量の一部減少が認められたが、他の阻害剤では変化はなかった。EggPC ベシクル内への CAD の集積は高 pKa の CAD について顕著であった。しかし、リン脂質症誘発能の有無とベシクル内集積量が対応しない場合もあった (ジソピラミド, クロラムフェニコール)。これらの結果から、CAD によるリン脂質症は、①リン脂質の取り込み亢進には起因していないこと、②酸性オルガネラ内 pH の上昇 (に起因する脂質輸送の変化) だけでは説明できず、他に何らかの因子が関与していること、が示唆された。