

31L-am12

C型肝炎ウイルスコア蛋白質により誘発されるミトコンドリア障害に対する鉄蓄積の関与

○伊藤 好美¹, 関根 秀一¹, 堀江 利治¹, 小池 和彦², 森屋 恭爾³, 新谷 良澄², 藤江 肇², 堤 武也⁴, 三好 秀征², 藤永 秀剛², 新澤 靖子²(¹千葉大院薬, ²東大病院消化器内科, ³東大病院感染制御部, ⁴東大病院感染症内科)

【目的】C型肝炎ウイルス(HCV)による病態の悪化には酸化ストレスが関与していると考えられている。また、HCV患者では、肝臓内において鉄の蓄積が見られ、瀉血療法により肝癌への進行が抑制されることが知られている。我々はHCV構造タンパク質の一つであるコア蛋白質が発現しているトランスジェニックマウスの肝ミトコンドリアの形態変化を見出していることから、本研究ではHCVコア蛋白質を発現させたヒト肝癌由来細胞株(HepG2)に鉄剤を暴露することによる酸化ストレスとミトコンドリア機能に対する検討を行った。

【方法】HCVコア蛋白質発現 HepG2 (core-HepG2) に鉄剤 (鉄ニトリロ三酢酸) の暴露を行い以下の検討を行った。細胞障害の指標としてMTT assayを用い、ROSの生成は極微弱化学発光検出器を用いて評価した。ミトコンドリア機能への影響は、ミトコンドリアの膜電位をカチオン性蛍光試薬jc-1を用いて測定を行った。

【結果・考察】MTT assayでは、core-HepG2において、その非発現細胞(vector-HepG2)に比べて鉄剤暴露により細胞障害への感受性が高くなった。細胞より生成するROSは、core-HepG2でvector-HepG2に比べ約1.5倍のROSの生成が見られた。また鉄剤を暴露すると、core-HepG2でvector-HepG2に比べ約1.8倍のROSの生成が見られた。ミトコンドリアの膜電位測定においては、core-HepG2でvector-HepG2に比べ、膜電位が約20%低下した。また、鉄剤を暴露すると、core-HepG2でvector-HepG2に比べ、膜電位が約40%低下した。これらのことから、細胞内における鉄がコア蛋白質によるミトコンドリア障害とそれに付随しておこると考えられるROS生成および細胞障害の感受性に寄与することが示された。