

神経芽腫細胞のメチル水銀感受性におけるミトコンドリア内ピルビン酸の関与
○李 辰竜^{1,2}, 黄 基旭¹, 佐藤 雅彦², 永沼 章¹(¹東北大院薬, ²愛知学院大薬)

【目的】我々は、無毒性濃度のピルビン酸を培地中に添加することによってヒト由来の神経芽腫細胞に対するメチル水銀の毒性が増強されることを明らかにしている。ピルビン酸はミトコンドリアに取り込まれ ATP 産生に関与していることが知られている。一方、ミトコンドリアはメチル水銀毒性の発現において重要な標的オルガネラの1つと考えられている。我々は、メチル水銀がミトコンドリア中へのピルビン酸取り込みを促進させることも明らかにしている。そこで、本研究ではヒト由来神経芽腫細胞を用いて、ピルビン酸によるメチル水銀毒性増強作用におけるミトコンドリアの関与について検討した。

【結果および考察】ミトコンドリアは細胞内における活性酸素種産生の主要なオルガネラである。培地中へのピルビン酸の添加はメチル水銀による活性酸素種産生を増強させた。ミトコンドリアは膜電位を維持してその機能を発揮するが、メチル水銀はミトコンドリア膜電位を低下させ、この作用をピルビン酸が増強させることも判明した。また、ミトコンドリア内でピルビン酸をアセチル CoA に変換する酵素 (pyruvate dehydrogenase) の活性を抑制した場合にはピルビン酸によるメチル水銀毒性増強作用がさらに高まり、逆に促進させた場合には同作用が軽減された。なお、ミトコンドリア内に能動的に取り込まれることが知られている methyl pyruvate で単離ミトコンドリアを処理したところ、ミトコンドリア膜電位が有意に低下した。以上のことから、メチル水銀はミトコンドリア内ピルビン酸濃度を上昇させることによってミトコンドリア機能に障害を与える可能性が考えられる。