

27PB-am092

マウスにおいて血中 Glutathione peroxidase はアセトアミノフェン肝障害の抑制因子となる

○菅野 秀一¹, 富澤 亜也子¹, 蓬田 伸¹, 原 明義¹ (¹東北医薬大)

【目的】解熱鎮痛薬として汎用されるアセトアミノフェン (APAP) は、大量投与により重篤な肝障害を誘発する。先に我々は、この肝障害の程度に性差が存在することをマウスにおいて認めた。APAP 肝障害の発症機構には、活性代謝物 *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI) による酸化的ストレスが関与し、抗酸化物質のグルタチオン (GSH) やその関連酵素が APAP 肝障害の発症を抑制する。今回、マウス血中の GSH peroxidase (GPx) の一種である GPx3 が、APAP 肝障害の性差を生じさせる要因の一つであることを見出したので報告する。

【方法】実験は、*in vivo* と *in vitro* において行った。*In vivo* 実験系では、APAP (500 mg/kg) を雌雄の ddY 系マウスに経口投与した後、血清中の AST と ALT 活性を測定して肝障害の程度を評価した。また、血中 APAP 濃度は HPLC を用いて測定した。*In vitro* 実験系では、培養細胞株を用いて Gpx3 の発現過剰/抑制モデルを作製し NAPQI による細胞毒性の程度を解析した。

【結果】血中 APAP 濃度は雌雄間に差を認めなかったが、APAP 肝毒性の程度は、雌性マウスよりも雄性マウスで顕著であった。また、雌性マウスでは雄性マウスに比較し、2 倍以上の高い GPx3 mRNA 発現率と血中 GPx 活性の有意な増大が認められた。雄性マウスに 17 β -estradiol を前処置すると、APAP 肝障害の発症は抑制され、GPx3 の mRNA 発現と血中 GPx 活性も無処置群に比較して増大した。一方、siRNA により細胞内 Gpx3 を低下させた培養細胞株では、NAPQI による細胞毒性が増大し、Gpx3 発現ベクターを用いた過剰発現系では毒性が減弱した。

【考察】以上の結果から、血中の Gpx3 mRNA と GPx 活性の程度が、マウスにおける APAP 肝障害の性差発現に深く関与することが示唆された。