

22PO-am218

ミトコンドリア電子伝達系に対するエパルレスタットの影響

○立浪 良介¹, 本郷 まりな¹, 西川 真由¹, 佐藤 恵亮¹, 丹保 好子¹(¹北海道科学大薬)

【目的】エパルレスタット (EPS) は、アルドース還元酵素阻害薬であり糖尿病性末梢神経障害の治療に用いられている。我々は、EPS の新規作用について培養細胞を用いた基礎研究を行い、これまでに EPS が Nrf2/Keap1 システムを活性化させることを明らかにしてきた。近年、Nrf2/Keap1 システムがミトコンドリアの機能維持に寄与することが示唆されている。今回、ミトコンドリア電子伝達系に対する EPS の影響について検討した。

【方法】ウシ大動脈内皮細胞を常法により培養後、EPS を添加しインキュベーションした。ミトコンドリア電子伝達系は、ATP 産生能あるいは MTS 還元能により評価した。Nrf2 ノックダウン細胞は、siRNA の導入により作製した。

【結果・考察】EPS は 50 および 100 μM で ATP 産生能を増大させたが、EPS 以外のアルドース還元酵素阻害薬であるソルビニルやアルレスタチンでは、ATP 産生能の増大は認められなかった。また、MTS 還元能に関しても同様の結果となった。さらに、ミトコンドリア脱共役剤、複合体阻害剤により、EPS による MTS 還元能の増大は抑制された。これらのことから EPS によるミトコンドリア電子伝達系の亢進が示唆され、これにアルドース還元酵素阻害作用は関与していないと考えられる。次に EPS によるミトコンドリア電子伝達系の亢進に対する Nrf2/Keap1 システムの関与について検討した。Nrf2/Keap1 の活性化剤であるスルフォラファンにより、ATP 産生能と MTS 還元能の両者共に増大することが確認できた。EPS による MTS 還元能の増大は、Nrf2 ノックダウン細胞において抑制された。以上の結果から、EPS はミトコンドリア電子伝達系の機能を亢進させることが明らかとなり、この機能亢進には Nrf2/Keap1 の活性化が関与していることが示唆される。