

6 Nrf2 活性化を介した マウス肝内胆汁うっ滞に対する コエンザイム Q10 の保護効果

○楠本智章^{1,2}, 関子哲平¹, 山下 敦¹, 田島奈緒子¹, 寺岡麻梨¹, 中曾一裕¹,
濱本哲郎², 松浦達也¹

¹鳥取大学医学部統合分子医化学, ²医療法人同愛会 博愛病院内科

【目的】

ナフタレンの α 位にイソチオシアネート ($R-N=C=S$) が結合した α -naphthyl isothiocyanate (ANIT) は、肝内胆管の炎症を介して肝内胆汁うっ滞を引き起こすことが知られている。体内に吸収された ANIT は肝細胞内に移行し、glutathione (GSH) と可逆的に抱合体を形成する。その抱合体はトランスポーターである multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) を介して毛細胆管内へ排泄される過程で、再び ANIT と GSH に分離され、ANIT は胆管上皮細胞に蓄積する。胆管上皮細胞で産生された遊走因子により浸潤してきた好中球は活性酸素を生成し、胆管上皮細胞や肝実質細胞を障害する。

転写因子 NF-E2-related factor 2 (Nrf2) はゲノム上転写調節領域の antioxidant response element を介して、数多くの抗酸化タンパク質や抗炎症システムを同時に誘導し、様々な障害を防御することが報告されている。また、ポリフェノールなどの多くのキノン性物質を含めた親電子性物質が Nrf2 を活性化することも示されている。

コエンザイム Q10 (CoQ10) は、その還元型が抗酸化物質として働き、多くの障害を防御することが報告されているが、ベンゾキノンである CoQ10 の障害抑制機序に Nrf2 活性化が関与しているかどうかは知られていない。

そこで今回、ANIT 誘導マウス肝障害モデルを用いて CoQ10 の障害抑制に Nrf2 活性化が関与しているかを検討した。

【方法】

実験前夜より絶食にした 6 週齢の雄性 ddY マウスに ANIT (80 mg/kg 体重; オリーブオイルに溶解) を経口投与した。CoQ10 (2.5 mg/kg 体重) は ANIT 投与 6 時間後に尾静脈より静注した。ANIT 投与 36 時間後に血漿トランスアミナーゼ (AST, ALT) 活性、総ビリルビン濃度、肝過酸化脂質 (TBARS) 量を測定し、肝組織像の変化を調べた。また、ウエスタンブロット法により、肝の Nrf2, Nrf2 誘導タンパク質 (HO-1, NQO-1, γ -GCS, xCT など) およびストレスタンパク質 (HSP70, GRP78) の発現量を測定した。

【結果と考察】

CoQ10 投与により ANIT 投与後の血漿 ALT 活性上昇が有意に抑制され、AST 活性上昇も抑制傾向を見せたが、血漿総ビリルビン濃度の上昇は改善されなかった。一方、肝組織像では、ANIT 投与による肝実質の胆汁うっ滞および肝細胞障害は CoQ10 投与により改善傾向を示した。ANIT 投与後の肝 TBARS 量増加は CoQ10 投与により著明に抑制された。また、CoQ10 投与によって ANIT 投与後に転写因子である Nrf2 を含めた Nrf2 誘導抗酸化タンパク質の発現が ANIT 単独投与に比べて増加していた。

以上より、CoQ10 は自らの抗酸化能だけではなく Nrf2 を誘導し、内在性抗酸化システムを活性化することによって ANIT 誘導肝障害を保護していると考えられた。