

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	化学物質のオートファジー活性への影響と肝毒性発現との関連性に関する研究				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	吉成 浩一
		所属・職名	薬学部・講師	氏名	菅野 裕一郎
		所属・職名	薬学部・助教	氏名	志津 怜太
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	保坂 卓臣

講演題目	反復投与毒性試験における肝脂肪化又は肝細胞肥大の発現と化学物質のオートファジー阻害活性との関連性
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【目的】肝特異的オートファジー欠損動物は、肝肥大、非アルコール性脂肪性肝疾患、肝がんなどを発症することが報告されていることから、オートファジーを阻害する化学物質は肝脂肪化や肝細胞肥大などを引き起こす可能性が考えられる。しかし、化学物質のオートファジー阻害活性とこれら所見との関連は明らかではない。そこで本研究では、この関連性の解明を目的とした。</p> <p>【方法】オートファジーの進行に伴って分解され、オートファジーマーカーとして用いられている LC3 タンパク質を、HiBiT タグ融合タンパク質として発現するプラスミドをマウス肝細胞株 AML12 に導入し、被験物質を 100 μM で 24 時間処置した。100 μM 処置で細胞毒性を示した物質は、30 μM 又は 10 μM で処置した。細胞溶解液中の HiBiT タグ融合 LC3 による発光を定量することでオートファジー活性を評価した。被験物質にはラット 2 年間反復投与毒性試験結果を入手可能な農薬 120 種を用いた。</p> <p>【結果・考察】雌雄いずれかで肝脂肪化を起こした農薬 47 種のうち、29 種 (62%) がオートファジー阻害活性を示した。雌雄いずれかでびまん性肝細胞肥大を起こした農薬 36 種のうち、24 種 (67%) がオートファジー阻害活性を示した。雌雄ともに肝脂肪化又はびまん性肝細胞肥大を示さなかった農薬 51 種をこれら所見の陰性物質とし、このうち 17 種 (33%) がオートファジー阻害活性を示した。フィッシャーの正確確率検定の結果、肝脂肪化とオートファジー阻害、並びにびまん性肝細胞肥大とオートファジー阻害との間に有意な関連が認められた。また、オートファジー阻害活性の有無による肝脂肪化並びにびまん性肝細胞肥大のオッズ比はそれぞれ 3.2 及び 4.0 であった。以上より、化学物質のオートファジー阻害活性が肝脂肪化及びびまん性肝細胞肥大の発現と関連していること、オートファジーを阻害する化学物質はこれら所見を引き起こす可能性があることが示された。これはオートファジー阻害が化学物質による肝毒性の新たな発現機序となりうることを示唆するものである。</p>