

研究論文紹介

D-ガラクトサミン投与後のラット肝臓における Mitogen activated protein kinase (MAPK) 活性化

奈良女子大学食物栄養学科

西岡 瞳, 岸岡 輝実, 飯田ちなつ, 藤井こずえ, 市 育代, 小城 勝相

Vitamins (Japan), 80 (9), 465-466 (2006)

Activation of Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) during D-Galactosamine Intoxication in The Rat Liver

Hitomi Nishioka, Terumi Kishioka, Chinatsu Iida, Kozue Fujii, Ikuyo Ichi and Shosuke Kojo

[*Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 3019-3022 (2006)]

Department of Food Science and Nutrition, Nara Women's University

増殖, 分化, 細胞死などの基本的な細胞活動に Mitogen activated protein kinase (MAPK) カスケードが重要な役割を果たすことが明らかにされている。これらの研究はほとんどが培養細胞を用いる研究であり, 動物実験でその動態を研究したものは数少ない。さらに酸化ストレスによって MAPK の活性化が起こるとされているが, 実際に酸化ストレスと MAPK 活性化の関係を動物組織で検討した例はない。

本研究は酸化ストレスと MAPK, 特に JNK, ERK, p38 の活性化の時間経過を肝臓で検討した最初の論文である。酸化ストレスによって広汎にアポトーシスや壊死を起こすことが我々の研究¹⁾で判明している D-ガラクトサミン (D-Galn) を用いた。

D-Galn (1g/kg 体重) を腹腔内投与すると, 6 時間後から血漿 AST, ALT 活性が有意に上昇し, 肝臓で壊死が起こることがわかった。血漿 AST, ALT 活性は 12 時間後にはさらに上昇し, 24 時間後には最高値に達した。

肝臓における酸化ストレス指標として最も鋭敏であるビタミン C¹⁾²⁾ の濃度変化を調べると, D-Galn 投与後 1.5 時間では対照群との差はないが, 3 時間後には有意に低下した。この結果は 3 時間後に肝臓での酸化ストレスが亢進していることを示している。その後, 肝臓のビタミ

ン C は低レベルを維持した。

リン酸化された JNK と ERK は D-Galn 投与後 3 時間で有意に増加し, 6 ~ 12 時間の間, 活性化状態が持続した。p38 MAPK のリン酸化は投与後 6 時間で有意に増加した。JNK, ERK, p38 MAPK のトータルの濃度は 1.5 ~ 24 時間の間, 変化しなかった。

これらの結果から, 酸化ストレスの亢進と MAPK の活性化はほぼ同時に起こることがわかった。これまで培養細胞を用いた研究でも両者の時間関係を調べたものは少なく, 単純に酸化ストレスが MAPK を活性化するとされている。本研究の場合も, もし酸化ストレスが MAPK 活性化を引き起こすと仮定しても, 両者の間には時間的にも緊密な関係が存在することから, 何らかの情報伝達機構の存在がうかがえる。

MAPK の中でも JNK と p38 MAPK は細胞死を促進し, ERK は細胞死を抑制するといわれている。ERK の活性化も起こっており, 細胞死とともにそれを阻害する機構が同時に活性化されていることがわかる。本実験では大量の D-Galn を投与しているため, 圧倒的に強い細胞死の機構が生存シグナルを上回った結果, 大量の細胞死につながったと考えられる。

(平成 18.4.28 受付)

文 献

- 1) Sun F, Hamagawa E, Tsutsui C, Sakaguchi N, Kakuta Y, Tokumaru S, Kojo S (2003) Evaluation of oxidative stress during apoptosis and necrosis caused by D-galactosamine in rat liver. *Biochem Pharmacol* **65**, 101-107
- 2) Kojo S (2004) Vitamin C, Basic Metabolism and Its Function as an Index of Oxidative Stress. *Curr Med Chem* **11**, 1041-1064