

## V PCB<sub>s</sub> (KC-500) 投与ラットにおける過酸化脂質の生成

赤坂 進

緒言：過酸化脂質は生体内のさまざまな組織で生成するが、その毒性については、四塩化炭素、パラコート等によく知られている。肝臓における過酸化脂質は、主にアスコルビン酸に依存した反応と、NADPH Cytochrome P-450 reductase によって生成する。この内、還元酵素は、PCBs によって薬物代謝酵素系として誘導される。同様な誘導剤であるフェノバルビタール投与によって肝臓に過酸化脂質が増加することも報告されている。一方油症患者では、血清TBA値が高い傾向にあることが報告されている。これらのことから、毒性機序を考える上で、PCBsを投与したラットにおける過酸化脂質の生成および、その機序に関して検討した。

方法および結果：JCL・SD雄ラット(5週令)にKC-500を100mg/kgを1日1回、3日間腹腔内投与し、最終投与後2日、9日、16日、23日にエーテル麻酔下で解剖した(解剖前約17時間絶食させた)。

肝および血漿からFolch法により脂質を抽出し、過酸化脂質を0.67%TBAによって測定した(図1)。PCBs投与によって肝では過酸化脂質の有意な増加がみられた。一方、血漿では増加はみられなかった。又、肝の20%ホモジネートの脂質過酸化活性(図2)も観察した全ての期間で著しい増加がみられた。この活性は非酵素的なもので、主に10000×g上清分画によるものであった。

肝ミクロソームのNADPH Cytochrome P-450 reductaseは、投与後23日まで、23~16倍の誘導がみられたにもかかわらず、NADPH依存性脂質過酸化活性の増加はみられず、逆に減少が観察された(図3)。PCBs投与群のミクロソームには0.45~0.10μg/mg蛋白のPCBsが含まれており、これによる阻害が考えられる。

次に過酸化脂質生成を粗害する酵素系を観察し(表1)。Superoxide dismutase活性は、投与後2日に有意な増加がみられたが、16日では対照群と同程度であった。一方、肝のGlutathion peroxidase活性は投与後減少し、16日では対照群の55%であった。

考察：以上の様に、PCBs投与によって肝臓に過酸化脂質の増加がみられた。これは、過酸化脂質を還元するGlutathion peroxidaseの減少と、肝の脂質成分等の変化による潜在的な過酸化のされやすさが増加したことに起因するものと考えられる。in vitroのミクロソームの脂質過酸化活性がKC-500によって、阻害がみられた(500μg/mlで43%阻害)ことから、四塩化炭素等でみられる、肝ミクロソームの代謝で生成したラジカルによる脂質過酸化機序は考えられない。

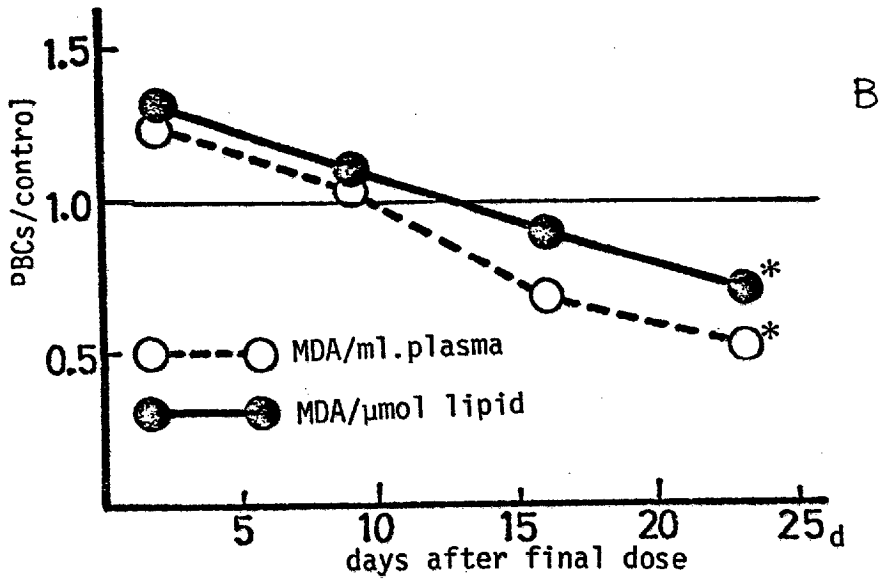
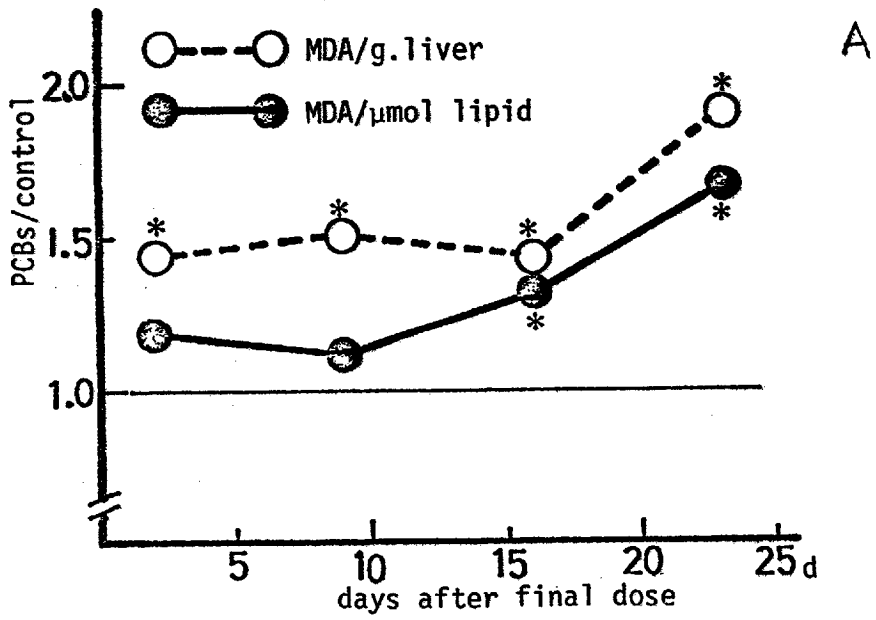


図1 KC-500投与による過酸化脂質量の変化の比  
A、肝臓 B、血漿

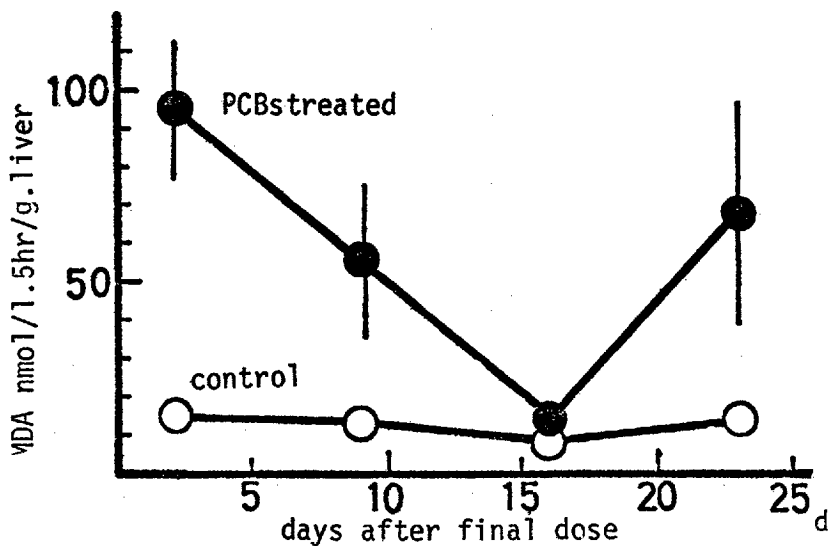


図2 肝ホモジネイトの脂質過酸化活性

20% ホモジネイト (1.15% KCl水溶液) を 37°C で 1.5 時間 インキュベート。0.5 ml 反応液を同量の 10% TCA と混合、0.67% TBA 水溶液 2.5 ml を加えて、98°C 30 分間熱し、3,000 rpm 5 分間遠心後、上清の 532 nm の吸収を測定。

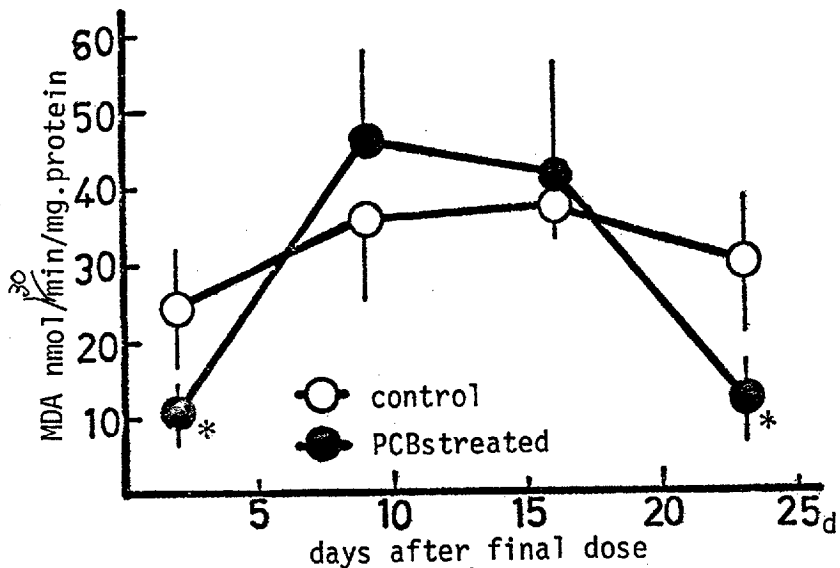
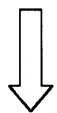


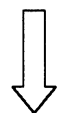
図3 肝ミクロソーム脂質過酸化活性

ミクロソーム (1 mg/ml)、NADPH 合成系、ADP-Fe を含む反応液 (0.1M リン酸緩衝液 pH 7.4) を 37°C で 30 分間 インキュベートした。反応液 0.5 ml を同量の 10% TCA と混合し、0.67% TBA 水溶液 2.5 ml を加えて、98°C 30 分間熱し 3,000 rpm 5 分間遠心後、上清の 532 nm の吸収を測定。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



緒言：過酸化脂質は生体内のさまざまな組織で生成するが、その毒性については、四塩化炭素、パラコート等によく知られている。肝臓における過酸化脂質は、主にアスコルビン酸に依存した反応と、NADPH CytochromeP-450 reductase によって生成する。この内、還元酵素は、PCBs によって薬物代謝酵素系として誘導される。同様な誘導剤であるフェノバルビタール投与によって肝臓に過酸化脂質が増加することも報告されている。