

## 環境汚染物質、四塩化炭素によるラット肝機能障害の再検討

○得丸定子\*、田中恭子、小城勝相

(奈良女大・生環、\*上越教大・生健)

【目的】環境汚染物質、四塩化炭素( $\text{CCl}_4$ )による肝障害はミクロソームのP450との反応で生ずるトリクロロメチルラジカルにより壊死を引き起こすとされている。しかし、ラジカル反応と壊死の関係はまだ明らかではない。よって、本研究室において開発したROOHの特異的、高感度測定法<sup>(1)</sup>を用い、ラットにおける $\text{CCl}_4$ 中毒を再検討した。

【方法】ラットに $\text{CCl}_4$  (2 mL/Kg体重)を経口投与し、6、12時間後の肝障害値を示す血漿GOTを測定すると共に、肝臓をミトコンドリア(mito)、ミクロソーム(micro)、サイトゾルに分画後、 $\text{CCl}_4$ の標的と考えられる酵素活性を測定し、各画分におけるROOHレベルを測定した。さらに、*in vivo*、*in vitro*でmito画分の電子伝達系酵素のCytochrome c oxidase(Cox)活性を測定し、Heme a,bを抽出、定量した。

【結果】 $\text{CCl}_4$ 投与後6、12時間でGOTは有意に上昇した。投与後6時間のmito画分においてのみROOHは有意に上昇し、ラジカル反応の標的は、mitoであることが示唆された。mitoにおけるCox活性は投与後6、12時間で対照群のほぼ半分に低下し、mitoの機能は大きく低下していることが示唆された。同時に、mitoのHeme a量が同程度減少しているので、Coxの活性阻害はHeme aの化学的修飾によることが判明した。また、*in vitro*において、 $\text{CCl}_4$ によるCox阻害はmito + micro画分でも同様に起こることから、 $\text{CCl}_4$ はmitoと直接反応し、microに存在するP450の関与はなく、従来から言われている $\text{CCl}_4$ による肝障害は、電子伝達系の機能障害による影響が大きいことが判った。

(1) S. Tokumaru, et al. *Anal. Chim. Acta*, 307, 97-102 (1995).