

## 29【P2】Ⅱ-343

アセトアミノフェンによる肝障害におけるミトコンドリアの重要性

○須田 智栄子<sup>1</sup>, 梶淵 泰宏<sup>1</sup>, 堀江 利治<sup>1</sup>(<sup>1</sup>千葉大院薬)

【目的】アセトアミノフェン (APAP) の肝毒性が活性代謝物 N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) を介することは広く知られているが、その作用機序は未だ確定していない。本研究では NAPQI による細胞障害を説明する経路の一つとしてミトコンドリア透過性遷移 (mitochondrial permeability transition, MPT) の関与を調べた。

【方法】CD-1 系雄性マウスに APAP を投与し、血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)、肝ホモジネート中グルタチオン (GSH、GSSG) 量、肝ミトコンドリア中 ATP 量、肝サイトソルへのシトクロム c の遊離を測定した。シクロスポリン A (CsA) を併用したマウスについても同様の検討を行った。無処理マウスより肝ミトコンドリアを調製し、ミトコンドリアの膨潤および膜電位を測定し、NAPQI の影響を調べた。

【結果・考察】APAP を投与すると肝ホモジネート中 GSH の減少、肝ミトコンドリア中 ATP の減少、サイトソルへのシトクロム c の遊離、血清中 ALT の上昇が見られた。また、MPT 阻害剤である CsA を併用することにより、これらのうち ATP の減少、シトクロム c 遊離と ALT の上昇が軽減された。一方、ミトコンドリア懸濁液に NAPQI を添加することにより膨潤、膜電位の低下が起こり、これは CsA の添加により抑制された。以上のことから、NAPQI は MPT pore を構成するタンパク質に直接結合し機能に影響するか、あるいは、GSH 枯渇による酸化還元バランスの崩壊、MPT pore の thiol 基の酸化によって MPT を惹起し、これが肝障害の要因の一つになるものと考えられた。