

【目的】チアゾリジンジオン系抗糖尿病薬(TZD)の一つトログリタゾンにより、稀に重篤な肝障害が起こることが知られている。一方、他のTZDでは臨床上のリスクは小さいとされている。トログリタゾンによる肝障害のメカニズムとして、活性代謝物の共有結合や硫酸抱合体による胆汁うっ滞などが示されているが、これら代謝物が毒性を発揮するに十分な量生成するかは不明である。一方、トログリタゾンそのものが誘発し得る毒性メカニズムとして、ミトコンドリア機能への影響が指摘されているが、他のTZDとの差異を説明するに至っていない。本研究では毒性標的としてミトコンドリアに着目し、TZDの作用について比較した。

【方法】雄性CD-1マウスから常法により肝ミトコンドリア画分を調製した。被験薬物としてトログリタゾン、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、シグリタゾンを用い、ミトコンドリア膨潤および膜電位に対する影響を*in vitro*で調べた。

【結果・考察】トログリタゾンおよびシグリタゾンは濃度依存的にミトコンドリア透過性遷移(MPT)の指標であるミトコンドリア膨潤を引き起こした。両化合物によるミトコンドリア膨潤はMPT特異的阻害剤であるシクロスポリンAによって抑制された。一方、ピオグリタゾンおよびロシグリタゾンもミトコンドリア膨潤を引き起こしたが、トログリタゾンに比べ顕著に高い濃度を要した。また、膜電位についても同様の結論が得られた。以上の結果、TZDはシクロスポリンA感受性のMPT poreを開孔させ、このMPT誘発作用はある程度TZD共通の性質であると考えられた。また、トログリタゾンより毒性が低いとされるピオグリタゾン、ロシグリタゾンはMPT誘発作用が弱いことから、MPTはトログリタゾン特有の肝毒性を説明し得る要因の一つとなることが示唆された。