

29W-pm14S

LPS 併用薬剤性肝障害モデルラットにおけるミトコンドリア機能評価

○荒川 公一¹, 関根 秀一¹, 田中 彩華¹, 劉 聡¹, 伊藤 晃成¹(¹千葉大院薬)

【目的】多くの薬物により誘発される薬物性肝障害(DILI)は、臨床使用が制限されるほか、医薬品開発において大きな問題となっている。しかしヒトで発現したDILIをラット等の実験動物で再現させるのは難しいためDILI発症機序に関わるリスク因子の多くが不明である。炎症性物質のリポ多糖(LPS)を前投与したラットにDILI誘発薬物を投与するとDILI様の症状が観察されることが報告されている。一方で一部のDILI誘発薬物ではミトコンドリア障害を引き起こすことが示唆されている。そこで本研究においては、LPSの前投与によるDILI誘発薬物のDILI増悪メカニズムにミトコンドリア機能変化が関与するかについて検討した。

【方法】LPS(1mg/kg, ip)投与2時間後にDILI誘発薬物diclofenac(DIC)(100mg/kg, ip)を投与して12時間後に血漿中の肝障害マーカーであるALTを測定した。またLPS投与2時間後の肝臓からミトコンドリアを単離して、膜電位、呼吸活性、ATP量、ATP合成速度、酸化ストレスマーカーであるグルタチオン量を測定した。

【結果・考察】LPS/DIC投与群において血清中のALT量がLPS, DIC単独投与群よりも上昇し肝障害の増悪が確認された。LPSが投与されたラット肝ミトコンドリアの膜電位はControl群と比較して変化はなかった。一方でミトコンドリア呼吸活性とATP合成速度の亢進が見られた。さらに肝臓とミトコンドリアのATP量とミトコンドリアのグルタチオン量は減少した。以上のことから、LPSによりミトコンドリア内でATPの合成亢進が起きているものの、総ATP量は減少していることから、ATPの消費が亢進していると推察された。またLPSによるミトコンドリア内GSH量の低下が見られ、DILI増悪メカニズムへの関与の可能性が考えられる。