

反応性代謝物を考慮した薬剤性肝障害発症におけるミトコンドリア毒性の評価
○田中 彩華¹, 関根 秀一¹, 白川 真帆¹, 堀江 利治², 伊藤 晃成¹(¹千葉大院薬
生物薬剤学研究室, ²帝京平成大薬)

【目的】薬剤性肝障害(DILI)誘発薬物の多くで反応性代謝物(RMs)を生成し、それが免疫系を活性化し毒性発症・増悪に関わることが知られているが、RMsはその化学的不安定さから単離生成が困難であり、明確な毒性標的分子の同定にも至っていない。一方で、米国FDAの定めるDILIリスクがBlack Box Warning(BBW)に分類される薬物の多くで、そのDILI発症機序にミトコンドリア(Mito)障害が関係している。そこで本研究では、RMsの毒性標的のひとつとしてMitoに着目し、RMsによるMito毒性を評価可能な系を新規に構築した上で、親化合物のみの評価に加えてRMsのMito毒性を評価することのDILIリスク予測における有用性を検証した。

【方法】SD雄性ラットの肝臓から単離したMitoに薬物を曝露し、ミトコンドリア膜透過性遷移(MPT)を540nmの吸光度の経時的な低下により測定した(親化合物の毒性評価)。デキサメタゾンで代謝酵素を誘導したラット肝から単離したミクロゾームで30分間薬物を代謝させた後にMitoを添加し、同様にMPTによる毒性評価を行った(RMsの毒性評価)。被験薬物としてはDILIリスクの異なる48薬物を用いた。

【結果】DILI誘発薬物のうち67%で親化合物の濃度依存的Mito毒性が確認され、DILIリスクの低い薬物に比べ、BBWに分類される薬物では有意に高い毒性が見られた。また、全薬物のうち77%に代謝依存的なMito毒性が認められた。親化合物と代謝物の両方にMito毒性を認めた薬物には、市場からの撤退(WDN)、BBW、警告(WNG)に分類される薬物が多く含まれた。一方で親化合物と代謝物両方でMito毒性を認めなかった薬物はいずれもDILIリスクの低い薬物であり、WDN、BBWに分類される薬物は含まれなかった。**【考察】**親化合物に加え、RMsのMito毒性評価を組み合わせることでDILIリスク予測精度が向上することが示唆された。