

# 29AB-pm010

## 2 型糖尿病時の肝臓ミトコンドリアにおける薬物障害性の解析

○濱田 和真<sup>1</sup>, 桜田 啓広<sup>1</sup>, 齋藤 希衣<sup>1</sup>, 中埜 貴文<sup>1</sup>, 堀江 利治<sup>1</sup> (<sup>1</sup>帝京平成大薬)

【目的】非アルコール性脂肪肝などの肝疾患時には薬剤性肝障害(DILI:drug-induced liver injury)の発症頻度が上昇する。一方、薬物によるミトコンドリア(Mt)障害はDILI 発症の重要なリスク因子である。本研究では脂肪肝併発肥満 2 型糖尿病モデルマウス(db/db マウス)肝臓 Mt を用いて、PPAR $\gamma$  アゴニスト Troglitazone による障害性および機能への効果を解析した。【方法】db/db マウス肝臓から遠心分離法により Mt を単離した。Mt 膨潤を Mt 障害の指標とし、Troglitazone 添加後の 540nm における吸光度の減少度を継時的に評価した。酸化リン酸化(OXPHOS)依存的酸素消費を Mt 機能の指標とし、クラーク型酸素電極から成る液相酸素電極測定システムを用いて溶存酸素減少量から呼吸活性を評価した。【結果】db/db マウス肝臓 Mt では対照健常マウス肝臓 Mt に比べ、Glutamate/Malate、Succinate いずれの呼吸基質を用いた解析においても State3 呼吸活性が高かった。一方、RCR(State3/State4)は両群間に明らかな差は見られなかった。Troglitazone は濃度依存的に Mt 膨潤を誘発し、この効果は db/db マウス肝臓 Mt において有意に強く見られた。また Troglitazone は db/db マウス肝臓 Mt および健常マウス肝臓 Mt いずれにおいても OXPHOS を阻害し、濃度依存的に誘発されるプロトンリークについては db/db マウス肝臓 Mt でより強く見られた。【考察】db/db マウス肝臓 Mt では健常マウス肝臓 Mt に比べ Troglitazone による障害感受性が亢進しており、機序として脱共役の起きやすさが関与する可能性が示唆された。脂肪肝患者での DILI 発症頻度の高さは、Mt 障害感受性の高さが一因となっているかもしれない。