

26PB-am062

肥満・糖尿病時における薬物性肝障害リスク上昇メカニズムの解析

○濱田 和真¹, 武石 麗菜¹, 瀧川 めぐみ¹, 上野 聡彦¹, 中埜 貴文¹, 堀江 利治¹ (1帝京平成大薬)

【目的】薬物性肝障害(DILI)の非遺伝的リスク因子として、肥満・糖尿病が知られているが、機序は明らかではない。これまで我々は、様々な DILI 誘発薬物が肝ミトコンドリア障害を惹起することを示してきた。本研究では、leptin 受容体欠損肥満 2 型糖尿病マウス(db/db)と正常対照マウス(db/+)の肝ミトコンドリアを用いて、DILI 誘発薬物に対する感受性の違いとその機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】断頭肝摘出後、遠心分離法によって肝ミトコンドリア画分を調製した。540nm の吸光度減少で示されるミトコンドリア膨潤を薬物性ミトコンドリア膜透過性遷移現象(MPT)の指標とし、毒性感受性を評価した。肝単離ミトコンドリアにおける呼吸機能は、クラーク型酸素電極を用いた酸素消費速度の測定によって評価した。【結果】DILI 低リスク化合物 pioglitazone では、db/db と db/+とにおける MPT 感受性に明らかな差は見られなかった。一方、DILI 高リスク化合物 troglitazone では、db/db における MPT が有意に強く誘発された。ADP 存在下の酸化的リン酸化と共役した酸素消費は両群いずれも troglitazone によって阻害されるが、その程度に明らかな差は見られなかった。MPT 阻害剤 cyclosporine A(CsA)は、troglitazone によって惹起される MPT を両群ほぼ完全に抑制するものの、ATP 合成阻害作用に対する抑制効果は見られなかった。プロトノフォア FCCP で誘発される酸素消費亢進は、db/db で有意に感受性が高いものの、MPT については両群間に明らかな差は見られなかった。【考察】肥満・糖尿病時に DILI 高リスクとなりうる機序として、肝ミトコンドリアにおける MPT 感受性の高さが関与する可能性が示された。MPT 感受性の差を生み出す機序として、CsA 標的分子である cyclophilin D の機能制御が関係しているかもしれない。