

26PA-am182

薬物性肝障害感受性決定因子としての2型糖尿病肝ミトコンドリア薬物毒性の解析
○濱田 和真¹, 中埜 貴文¹, 堀江 利治¹ (帝京平成大薬)

【目的】薬物性肝障害(DILI)原因薬物の多くは、肝ミトコンドリア毒性を有する。これまで我々は、diclofenac がミトコンドリア脱共役を介して肝細胞障害を惹起することや troglitazone がミトコンドリア膨潤を強く誘発することを示してきた。一方、糖尿病や脂肪肝では DILI 感受性がしばしば増大するが機序は明確ではない。本研究では、肝ミトコンドリアの薬物感受性に着目してこの機序を明らかにすることを目的とした。そこで、肥満2型糖尿病モデル db/db マウスおよび健常 db/+マウスの肝単離ミトコンドリアを用いて、膨潤、呼吸機能に対する薬物感受性を解析するとともに in vivo で DILI 重症度の違いを評価した。【方法】遠心分離法により単離したミトコンドリア画分を解析に用いた。薬物添加後の呼吸機能および膨潤への効果をクラーク型酸素電極および 540nm の吸光度減少度からそれぞれ評価した。In vivo 肝毒性は血清 ALT 値により評価した。【結果】db/db マウス肝ミトコンドリアでは troglitazone による膨潤および ATP 合成と共役しない酸素消費が有意に強く見られた。ミトコンドリア膜透過性遷移阻害剤 cyclosporine A の併用により、両群ほぼ完全にこれらの現象が抑制された。プロトノフォア FCCP による酸素消費も db/db マウスで有意に強く見られた。さらに diclofenac 投与後の血清 ALT 値も db/db マウスでは db/+マウスに比べて高かった。【考察】肥満2型糖尿病 db/db マウスでは diclofenac 誘発性 DILI 感受性が増大することが示された。典型的脱共役剤 FCCP に対する感受性に加え troglitazone による膨潤および ATP 合成と共役しない酸素消費の感受性も同様に高いことから、DILI 感受性増大機序として、ミトコンドリア脱共役の関与が考えられた。これより、2型糖尿病時には脱共役作用を有する化合物に対して DILI 感受性が増大する可能性が示唆された。