

## 12. 薬物誘起性肝障害の発現とグルタチオン-S-転移酵素の遺伝子型との関係に関する検討

東京大学 大学院薬学系研究科 分子薬物動態学教室

岡田 蘭、田島 朋知、前田 和哉、  
池田 敏彦、杉山 雄一

これまで、トログリタゾンなど数多くの薬物に誘起される肝障害が臨床で報告されてきている。現状では、有力な仮説がいくつか提唱されているものの、毒性発現機構の完全な解明には未だ至っていない。特に、特異体質性の肝障害は動物実験で再現することができず、医薬品開発の後期や上市された後に初めて副作用が報告される例が後を絶たないことから、肝障害を起こす可能性のある薬物を事前に判断し回避するための実験系・評価法の確立が急務となっている。

薬物誘起性肝障害を引き起こす薬については、一般に化学的に反応性の高い代謝物を生成する事例が多く知られており、代謝物が細胞内タンパク質に共有結合することが肝障害発現のトリガーとなると考えられている。反応性代謝物は、通常はグルタチオン-S-転移酵素 (GST) を介してグルタチオン抱合を受け、反応性を失うことで毒性を示さなくなるとされる。しかし、GSTの遺伝的欠損がある場合には、反応性代謝物の解毒効率が落ちることで、肝障害発現の確率が上昇することが想定される。GSTの中でも、特にGSTM1およびGSTT1の2分子種の主な変異は完全欠損(\*0)であり、その頻度も比較的高いことが報告されている。さらに、過去の報告によると、トログリタゾン、タクリンおよびカルバマゼピンによる肝障害を発現した患者群では、対照群と比較してGSTM1およびGSTT1の両遺伝子を欠損している頻度が有意に高いことが示されている。

本研究では、過去、薬剤誘起性肝障害を引き起こすことが既知な化合物であるアセトアミノフェンとトログリタゾンの<sup>14</sup>C標識体を用いて、反応性代謝物のヒト肝ミクロソーム蛋白への共有結合量と、GSTM1およびGSTT1の遺伝子型との関係を調べることにより、反応性代謝物の生成量とGSTを介したグルタチオン抱合による解毒能力とのバランスが、反応性代謝物の共有結合量、ひいては肝毒性発現を決定する可能性があるという仮説をたて、検証を行うことを目的とした。現在、ヒト肝サイトゾル含有ヒト肝ミクロソームへの反応性代謝物の共有結合量の評価系を構築し、GSTM1、GSTT1遺伝子型と共有結合量との相関について検討を進めている。