

# 末梢血中肝臓特異的 mRNA の安全性バイオマーカーとしての有用性に関する研究

申請者氏名：大久保 慎吾

## 【論文内容の要旨】

薬剤性肝障害を適確にモニターするために、肝臓特異的 mRNA に着目し、その有用性を薬剤性肝障害モデルラットおよび肝障害患者の末梢血を用いて解析した。評価には前者では、既知の肝毒性物質によるモデルラットの、後者では肝障害患者および肝動脈塞栓術施行患者の末梢血（血漿）を用いた。その結果、既存肝障害マーカーである ALT と比較して、申請者が見いだした肝臓特異的 mRNA は、肝障害に対する応答性が高く、組織学的な肝傷害性変化が顕在化するのに先だって増加することを示した。さらに、骨格筋障害モデルラットを用いて、その高い肝障害特異性を確認した。また、ヒトでの検証では、健常人と比較して肝障害患者において血漿中で増加していることを示した。さらに、同 mRNA は、肝動脈塞栓術による肝臓限定的傷害を誘発した後に増加したこと、および血漿中 ALT の高値を伴う心筋障害患者において増加は認められなかったことから、ヒトにおいても肝障害特異性の高さを確認した。最終的には 4 種の肝臓特異的 mRNA を同定するに至っている。

## 【審査結果の要旨】

本研究で得られた知見は、肝臓特異的 mRNA は医薬品の肝障害評価の精度を向上させる新規バイオマーカーとして、医薬品の開発および臨床での適正使用に貢献すると示唆された。つまり、4 種の肝臓特異的 mRNA の変動パターン解析による詳細な肝障害病態の診断につながる可能性を有し、簡便な検出法の開発をあわせヒトへの外挿が多いに期待される。よって、博士（薬学）の学位を授与するに充分値すると認められた。

平成 29 年 3 月

(主査) 渡邊 泰男

(副査) 伊東 進

(副査) 水谷 顕洋