

【目的】医薬品による有害作用は、医療事故や医薬品の開発中止・市場撤退の大きな原因の一つである。そこで本研究では、医薬品服用前に薬物性肝障害の感受性を予測することを目的として、薬物性肝障害の感受性予測マーカーの探索を、脂質分子を網羅的に探索するリポミクス解析を用いて行った。

【方法】まず、4系統のマウス (ICR、C57BL/6、C3H、BALB/c) を用いて、マウス系統間のアセトアミノフェン (APAP) 誘導性肝障害への感受性の差異を検討した。次に、全てのマウス系統について、週齢、給餌を合わせた際の血漿中脂質レベルをリポミクス解析を用いて網羅的に測定した。さらに、肝障害への感受性と関連する脂質分子を多変量解析によって探索した。

【結果】APAP 単回投与による肝障害の程度を ALT を用いて測定したところ、BALB/c で最も強い肝障害が認められ、C3H で最も弱い肝障害が認められた (図上部)。また、血中脂質レベルは各系統群間で異なっていることが明らかになった。OPLS 回帰を用いて、重症度と関連する血中脂質を探索したところ、10 分子が候補として見出された (図下部)。これらのうち 8 分子がリゾフォスファチジルコリンまたはフォスファチジルコリンであった。

APAP による肝障害及びその強度と血中脂質の関連解析

