

○横井 毅¹

¹金沢大院薬

医薬品開発で薬物性肝障害に起因する予期せぬ副作用を回避する手段の一つとして、代謝物の安全性評価に関心が集まっている。開発化合物の代謝過程に質的または量的な種差を認める場合、とりわけヒト特異的な反応性代謝物の生成が推定される場合には、安全性の詳しい検討が必要である。一般に特異体質性に分類される毒性は、投与量非依存的に発現し、発現頻度は極めて低く、発現までに時間を要する 경우가多く、反応性代謝物の介在が示唆されるが、多くの場合でその構造や生成機序を明らかにすることは困難である。また、代謝物を同定・合成・投与できた場合でも、代謝物の動態特性が未変化体と異なるために、代謝物の毒性を検証できない場合が多い。反応性代謝物生成を予測する手段として、網羅的な GSH(グルタチオン)付加体試験等が一般化しているが、*in vivo* 予測性との相関等に問題もあり、より確実に感度の高い手法の開発が望まれている。我々は GSH 合成能をノックダウンし、肝 GSH 含量をヒトと同程度まで抑制したモデルラットや、SOD2 ノックダウンラットモデル作出し、薬物性肝障害を高感度に検出できるラットについて評価した。また、HepG2 などのヒト由来培養細胞に CYP3A4 などのヒト CYP 分子種を任意の発現レベルで発現させ、同時に解毒活性を抑制した新たな細胞試験系を構築し、高感度で安定的なスクリーニングが出来ることを示した。薬物性肝障害には、免疫学的因子の関与が明らかにされつつあり、我々は、ヒトモノサイト由来の THP-1 細胞等を用い、免疫反応の定量的評価および、代謝的活性化の寄与について、表面抗原分子の変動を指標に評価する系を検討した。また、ハロタンや抗生物質由来の肝障害に CD4⁺T 細胞の関与を詳細に示した。