

ナノ安全科学における microRNA の安全性バイオマーカーとしての有用性評価に向けた基礎検討

○永野 貴士^{1,2}, 吉岡 靖雄^{2,3}, 東阪 和馬^{1,2}, 國枝 章義^{1,2}, 畑 勝友^{1,2}, 長野 一也², 阿部 康弘², 鎌田 春彦^{2,3}, 角田 慎一^{2,3}, 鍋師 裕美^{1,2}, 吉川 友章^{1,2}, 堤 康史^{1,2,3} (1阪大院・薬, 2医薬基盤研, 3阪大MEIセ)

【背景・目的】サブミクロンサイズ (100nm) 以上の従来素材にはない革新的機能を発揮するナノマテリアル (NM) は、安全性情報が乏しいながらも、既に薬学領域を始めとする多くの分野で実用化されている。本観点から我々は、ナノ安全科学の観点から、NM の安全性を事前に予測する安全性評価マーカーの探索を試み、トキシコプロテオーム解析により、急性期蛋白質の一種が、製剤の助剤などに既に利用されている非晶質ナノシリカ (nSP) の安全性評価マーカーになり得ることを見出してきた。一方、NM の安全性予測の確度や精度をより高めていくためには、蛋白質以外のマーカーを活用した複合的解析、即ち多角的なバイオマーカー探索が必要不可欠となる。特に、microRNA (miRNA) は、臓器特異的な発現様式を示すことから期待を集めている。そこで本発表では、miRNA に焦点を絞り、nSP 曝露に対する安全性評価マーカーとしての有用性を基礎評価した。

【方法・結果・考察】BALB/c マウスに粒子径 70 nm の nSP (nSP70) を尾静脈より単回投与し、投与 8 時間後に血液を回収し、肝臓特異的な発現が報告されている miRNA-122 (miR-122) の血中での発現変動を定量的 RT-PCR により評価した。その結果、nSP70 投与群において、対照群と比較して、血中 miR-122 の発現が投与量依存的に上昇することが示された。また、肝障害の指標である血中 ALT・AST 量に変化は認められなかったことから、miR-122 は、nSP70 曝露により誘発される肝障害を高感度に予測し得る安全性評価マーカーとなり得る可能性が示された。現在、経皮・経口投与といった曝露経路での発現変動をも解析することで、miR-122 の安全性評価マーカーとしての有用性を精査しており、トキシコプロテオミクスとの融合による安全な NM の開発支援に資する情報集積を進めている。