

# 28pmM-001

脂質メタボロミクスを用いた薬剤性リン脂質症の肝バイオマーカーの探索  
○齊藤 公亮<sup>1</sup>, 前川 京子<sup>1</sup>, 浦田 政代<sup>1</sup>, 村山 真由子<sup>1</sup>, 妹尾 勇弥<sup>1</sup>,  
石川 将己<sup>1</sup>, 中津 則之<sup>2</sup>, 山田 弘<sup>2</sup>, 斎藤 嘉朗<sup>1</sup>(<sup>1</sup>国立衛研, <sup>2</sup>基盤研)

[目的] 薬剤性リン脂質症は、FDA による研究グループが立ち上げられている医薬品の有害作用であり、創薬開発においては開発中止の原因となっている。これまでに我々は、4 種の医薬品(クロミプラミン・イミプラミン・アミトリプチン・ケトコナゾール)による肝臓性リン脂質症モデルラットを用いて、糖セラミドが共通の血中バイオマーカーになることを明らかにした。本研究では、リン脂質症の病態生理の解明を目指して、これらの医薬品の肝臓における共通のバイオマーカーの同定を目的とした。

[方法] 6 週齢 Sprague-Dawley 系雄ラットに 3 日及び 28 日間各薬剤もしくは溶媒を経口反復投与後採取した肝臓組織を用いて、リン脂質・スフィンゴ脂質・中性脂質を抽出した。脂質測定は超高性能液体クロマトグラフによる分離後、飛行時間型質量分析計を用いた。薬剤投与群とコントロール群間で多変量解析(OPLS-DA)を行い、S-plot によってバイオマーカー候補を同定した。

[結果] すべての薬剤に共通するバイオマーカー候補として 5 脂質分子を同定した。ほぼ全ての脂質分子について薬剤投与期間依存的な増加傾向が認められた。これらの脂質分子のうち、44:12 bis(monoacylglycero)phosphate (BMP)については 3 日間の薬剤投与によっても共通のバイオマーカー候補として抽出され、44:12BMP が最大の変化を示した。

[考察] 今回の検討から、44:12BMP の蓄積が他のリン脂質の蓄積に先立って引き起こされることが示唆された。BMP はライソゾームの機能に関わる重要な膜脂質であることから、リン脂質症の病態生理の解明のために BMP 蓄積メカニズム及び BMP 蓄積によるライソゾームの機能変化が今後の検討課題である。