

## 〔別紙 2〕

### 審 査 の 結 果 の 要 旨

氏 名 池 淵 祐 樹

薬物誘発性肝障害(Drug-Induced Liver Injury: DILI)は臨床上もっとも頻繁に遭遇する副作用の一つであり、稀ではあるものの重症化・劇症化し、肝移植などによる救命が必要となるケースもある。現状では予測が不可能であるため臨床上大きな問題となっており、また、そのため臨床試験段階での開発中止や市販後の販売中止に至る主要な原因の一つとなり医薬品開発の観点からも重大な障害となっている。現状の臨床においては、DILI 発症初期の休薬・処置が効果的に実施されることも相俟って DILI が劇症化する頻度は低く、劇症肝炎の発症機構解明は進んでいない。しかしながら、申請者が過去の DILI 及び劇症肝炎報告を整理した結果、特定の薬物が劇症化しやすい訳ではなく、DILI 全体の報告数と劇症肝炎の報告数には一定の相関があることが示唆された。従って、患者・薬物個々の DILI 発症リスクを精度良く予測することが可能となれば、結果的に臨床・医薬品開発において未解決の重要課題である劇症肝炎のリスク評価に繋がるものと考えられる。DILI 発症リスクに関しては患者側の遺伝的な背景に焦点を置いた解析が数多くなされてきたものの、ごく一部の薬物との関連性が報告されるに限られ、広範な薬物による DILI 発症を説明するには不十分であった。また、薬物毎の危険性を反映する指標として代謝依存的に生成される蛋白質との共有結合体量が注目を集めているが、スループットの問題などから網羅的な解析には至っていなかった。そこで本研究では、起因薬物を限定せず収集した患者検体に対してメタボローム解析等の網羅的な解析手法を用いて、DILI 患者に共通するリスク因子を探索している。種々の解析結果から、DILI 以外の患者の疾患背景に由来すると思われる肝臓中グルタチオン量の低下及び炎症性サイトカイン濃度の上昇が相乗的に薬物毒性を亢進させることが示唆され、これに基づいた薬物個々の DILI リスク評価法の構築を試みている。

第一章では、初めに DILI 患者に共通する遺伝的・非遺伝的な因子の網羅的な探索を行い、DILI を発症する以前から肝臓中グルタチオン量の低下・複数の炎症性サイトカイン濃度の上昇が生じていることを見出している。過去の動物モデル解析から、いくつかの因子に関しては DILI の進展・増悪に関わっていることが想定されていたものの、DILI 発症以前から複数の背景因子を有することが DILI の発症を規定していることをヒト臨床解析から示唆した初めての結果となっている。また、これに基づきラット *in vivo* 及びラット初代培養肝細胞を用いた解析を行い、薬物投与以前にこれらの因子が存在することが薬物の肝細胞傷害性を相乗的に高めることも確認されている。

第二章では、上述のリスク因子の影響を反映したラット肝細胞毒性評価系を構築し、223 種類もの薬物に関してその濃度依存的毒性発現プロファイルを決定している。ラット肝細胞死を引き起こすのに必要な薬物濃度がヒト臨床血漿中濃度に近い薬物ほど DILI 発症率が高いことが示され、このことから、リスク因子を満たす一部の患者において肝細胞死を起こし得る薬物濃度に達した場合に、実際の臨床においても DILI を発症することが想定される。さらに、一部の情報が得られる薬物に関して、蛋白質との共有結合体量に基づいた DILI リスク評価とその信頼性を比較した結果、本研究で提案された方法は DILI 発症率の高い薬物を有意に精度良く分離できることが示されている。

以上申請者の研究は、これまで主流であった薬物服用により生じる様々な因子が DILI を増悪させるとする DILI 発症スキームではなく、患者の疾患背景に由来すると考えられる複数のリスク因子が薬物の毒性発現を亢進させ、その結果として DILI の発症に至るとする新たなスキームを提唱している。個々の因子だけを見れば、過去に動物モデルでの解析から DILI の増悪に関わることが示唆されているが、薬物服用以前からそれらのリスク因子を有していることが、相乗的に DILI 発症に関わっていることをヒト臨床解析から示唆した初めての報告であり、今後のモデル研究として価値が非常に大きい。さらに、この知見に基づいて構築した薬物毎の DILI リスク評価法は、現在広く受け入れられている共有結合体量に基づいた予測法よりも精度良く DILI リスクを判定可能であり、前臨床試験段階での有効な評価ツールになり得ると思われる。今後より大規模な臨床研究を行い、患者・薬物個々の DILI リスクを定量的に評価することが可能となれば、治療効果と危険性を鑑みた上でのより安全かつ有効な薬物治療の実現に貢献し、また、効率的な創薬・安全性試験の実施に繋がる意義深い研究である。従って、申請者の業績は博士(薬学)の授与に相応しいものと判断した。