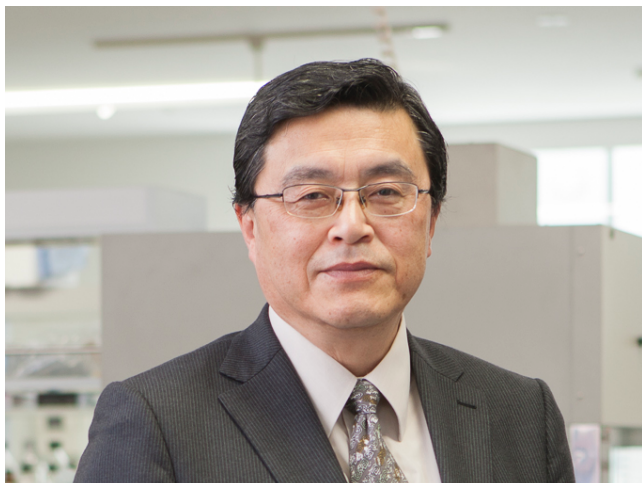


エクソソーム・マイクロ RNA と薬物誘導性毒性評価

よこ い つよし

横 井 毅

名古屋大学大学院医学系研究科 統合医薬学領域



略 歴

- 1978 年 岐阜市立岐阜薬科大学薬学部卒業
- 1980 年 岐阜薬科大学大学院薬学研究科修士課程修了
- 1980 年 岐阜大学医学部助手
- 1984 年 東北大学医学部助手
- 1985 年 米国バーラー大学医学部生化学部門博士研究員(2年間)
- 1989 年 東北大学医学部講師
- 1990 年 北海道大学薬学部助教授
- 1997 年 金沢大学薬学部教授
- 2001 年 金沢大学大学院医学系研究科教授 兼任
- 2013 年 名古屋大学大学院医学系研究科
- 2021 年 名古屋大学名誉教授、金沢大学名誉教授

細胞外小胞 (Extracellular vesicles, EVs, エクソソーム) は細胞から分泌される直径 50 - 200 nm の小胞であり、包含する RNA やタンパク質等分子を細胞間で輸送することで細胞間情報伝達において重要な役割を果たしている。近年, EVs がこれら包含分子の細胞間輸送を介して様々な疾患における免疫反応を調節することが報告されており, 治療標的やツールとして注目を集めている。しかし、薬物誘導性の副作用における EVs の役割についての報告は非常に限られている。そこで、我々は、新たな治療戦略としての EVs の可能性を検討するため、自己免疫性肝炎モデルであるコンカナバリン A (Con A) 誘発性肝炎マウスにおける EVs の関与を検討した⁵⁾。その結果、マクロファージ由来 EVs が包含 miRNAs による炎症性サイトカイン産生調節を介して、Con A 誘発性肝炎の病態調節に重要な役割を果たすことが示唆された。EVs は自己免疫性肝炎の治療標的として有用となりうることを示された。また、血中の EVs が、精巣毒性の非侵襲的バイオマーカーとしての適用性について、ラットに典型的な精巣毒性薬を投与して検討した⁶⁾。その結果、血清 EVs 中の 2 種類の miRNA (miR-128-3p と miR-423-5p) が、非侵襲的診断マーカーになる可能性を示した。

薬物性肝障害 (DILI) の予測においても、血中 miRNA は非侵襲性かつ障害部位特異的なバイオマーカーとして期待されている。当研究室では、肝障害の病型別 miRNA 変動の網羅的解析を行い、*rno*-miR-143-3p 及び *rno*-miR-218a-5p が重度の胆汁うっ滞性肝障害を呈するラット血漿中で早期段階より増加することを報告した⁹⁾。しかし、これらの miRNA が障害の重症度に依存して増加するか明らかにされていないことから詳細な検討を行った³⁾。その結果、miR-218a-5p は胆管上皮細胞死を誘導することで胆汁うっ滞性肝障害に寄与し、障害を受けた胆管上皮細胞から重篤度依存的に血漿に逸脱することを明らかにし、血漿中 miR-218a-5p の上昇は胆汁うっ滞性肝障害の指標として有用であることが示唆された。さらに、血中 miRNA による尿細管障害と糸球体障害の予測についての検討を行った⁸⁾。その結果、miR-3473 は糸球体障害特異的に発現上昇することが示された。また、miR-143-3p と miR-122-5p はいずれの病態でも発現が低下した。今後は様々な障害起因薬、障害の程度等を考慮した検証研究が必要である。

EVs や miRNA は、血中で安定的に循環しており、非侵襲的バイオマーカーとしてのさらなる可能性が明らかにされるであろう。研究の更なる発展により、副作用発現の定量的リスク予測が可能になり、「idiosyncratic」という曖昧な言葉が廃れることが望まれる。

【参考文献】

- 1) Tsuyoshi Yokoi and Shingo Oda. Models of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Ann.*

***Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 6: 247-268 (2021).**

doi:10.1146/annurev-pharmtox-030220-015007. PMID:32976738

- 2) Shingo Oda, and Tsuyoshi Yokoi. Recent progress in the use of microRNAs as biomarkers for drug-induced toxicities in contrast to traditional biomarkers: a comparative review. ***Drug Metab. Pharmacokinet.*, in press (2021).** doi:10.1016/j.dmpk.2020.11.007. PMID:33461055
- 3) Shingo Oda, *et al.*, Plasma miR-218a-5p as a biomarker for acute cholestatic liver injury in rats and investigation of its pathophysiological roles. ***J. Apply. Toxicol.*, in press (2021).** doi:10.1002/jat.4144. PMID:33565098
- 4) Ru Jia, *et al.*, Pharmacological evidence for the involvement of ryanodine receptors in halothane-induced liver injury in mice. ***Toxicology*, 443: 152560 (2020).** doi:10.1016/j.tox.2020.152560. PMID:32795494
- 5) Reo Kawata, *et al.*, Macrophage-derived extracellular vesicles regulate concanavalin A-induced hepatitis by suppressing macrophage cytokine production. ***Toxicology*, 443: 152544 (2020).** doi:10.1016/j.tox.2020.152544. PMID:32739513
- 6) Reo Kawata, *et al.*, Exploration of small RNA biomarkers for testicular injury in the serum exosomes of rats. ***Toxicology*, 440: 152490 (2020).** doi:10.1016/j.tox.2020.152490. PMID:32418910
- 7) Ru Jia, *et al.*, Establishment of a novel mouse model of troglitazone-induced liver injury and analysis of its hepatotoxic mechanism. ***J. Appl. Toxicol.*, 39(11): 1541-1556 (2019).** doi:10.1002/jat.3838. PMID:31294483
- 8) Takumi Kagawa, *et al.*, A scrutiny of circulating microRNA biomarkers for tubular and glomerular injury in rats. ***Toxicology*, 415: 26-36 (2019).** doi.org/10.1016/j.tox.2019.01.011. PMID:30682439
- 9) Takumi Kagawa, *et al.*, Identification of specific microRNA biomarkers in early stage of hepatocellular injury, cholestasis, and steatosis in rat. ***Toxicol. Sci.*, 166(1): 228-239 (2018).** doi:10.1093/toxsci/kfy200. PMID:30125006