

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	概日リズムに着目した肝毒性評価試験構築に関する研究
Title(English)	
著者(和文)	守矢恒司
Author(English)	Koji Moriya
出典(和文)	学位:博士(工学), 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第11545号, 授与年月日:2020年5月31日, 学位の種別:課程博士, 審査員:田川 陽一,生駒 俊之,糸 昭苑,秦 猛志,藤枝 俊宣
Citation(English)	Degree:Doctor (Engineering), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11545号, Conferred date:2020/5/31, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	要約
Type(English)	Outline

令和元年度 博士論文
「概日リズムに着目した肝毒性評価試験構築に関する研究」
守矢 恒司

要約

本博士論文は、「概日リズムに着目した肝毒性評価試験構築に関する研究」と題し、以下の5章から構成されている。

第1章「序論」

肝臓も概日リズムの制御を受けるため、肝機能が変動している。そのため薬物応答性は投与時刻で異なる。個体の応答性を反映する細胞培養系を用いた肝毒性試験を確立するためには、概日リズムを再現することは重要である。しかし、既存の肝毒性試験では概日リズムによる肝機能変動は考慮されていない。そこで本研究では、マウス個体のアセトアミノフェン肝毒性に対する応答性を指標に、細胞培養系においても個体同様アセトアミノフェン肝毒性に対する応答性が概日リズムの制御を受けるかどうか検証することを目的とした。

第2章「アセトアミノフェンの解熱作用と肝障害誘発における概日リズムの影響」

概日リズムを示し、アセトアミノフェンの解熱作用の影響を受ける体温に着目した。最低温、もしくは最高温付近の時刻でマウスにアセトアミノフェンを投与すると、解熱作用および肝障害に対する応答性が異なることが示された。肝毒性評価における概日リズムの影響について個体レベルで明らかにした。

第3章「マウス初代培養肝細胞の調製時刻におけるアセトアミノフェン誘導肝毒性に対する感受性評価」

朝もしくは夜に調製されたマウス初代培養肝細胞に対する肝毒性評価を通し、細胞培養系における概日リズムの影響を検証した。個体と同様に、夜時刻に調製されたマウス初代培養肝細胞において、アセトアミノフェン誘導肝毒性に対する応答性が高いことが示された。調製時刻における薬物代謝酵素及び、グルタチオンによる解毒能力の違いによるものであった。初代培養肝細胞は個体の概日リズムを保持し、肝毒性に対する応答性が概日リズムの制御を受けることを明らかにした。

第4章「概日リズムを同調させた細胞培養系における肝毒性評価」

マウス肝癌細胞株を用い、概日リズムを同調させた細胞培養系を構築し、個体同様に応答性の違いを再現できるか検証した。概日リズム同調因子で刺激したマウス肝癌細胞株では、時計遺伝子および薬物代謝酵素の遺伝子発現が約24時間周期を示した。また薬物代謝酵素

の発現量に応じてアセトアミノフェン肝毒性に対する応答性を示した。個体の応答性を反映した肝毒性試験を構築するうえで、概日リズムを再現することは重要であることを示した。

第5章「総括および今後の展望」

本研究により、アセトアミノフェンに対する応答性評価を通し、個体を反映した精確な肝毒性試験を細胞培養系で構築するためには、概日リズムを再現することが重要であると明らかにした。