

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：進行性家族性肝内胆汁うっ滞症 1 型に対する新規医薬品開発に向けた確定診断法の確立

2. 研究開発代表者： 林 久允（東京大学 大学院薬学系研究科）

3. 研究開発の成果

PFIC1 は、ATP8B1 を責任遺伝子とする難治性希少肝疾患であり、思春期前に肝硬変・肝不全へと進行性の経過をたどる。本疾患は、臨床所見、遺伝子変異検査では確定診断が困難な症例も多いため、本疾患に関する国内外の正確な症例数、疾患自然歴は不明である。研究開発代表者は、ATP8B1 がマクロファージに発現し、その表現型に影響を及ぼすことを見出している。本年度は、マクロファージが発現する種々の膜抗原、サイトカインを解析するとともに、マクロファージの遊走能、貪食能を測定し、ATP8B1 の機能欠損により生じる表現型の差異を網羅的に評価した。その結果、マクロファージにおけるマーカータンパク質発現量、細胞形態、細胞内脂質量等の情報から、PFIC1 患者を鑑別する方法を確立することに成功した。また、全国 180 施設にアンケート調査を行い、PFIC1 及び、PFIC1 疑いの国内症例数を(約 60 例)把握した。上記手法を用い、本調査で報告のあった PFIC1 疑い症例の鑑別を開始し、ほとんどの対象患者の解析を完了した。さらに、ATP8B1 機能欠損マウスを用いた PFIC1 病態発症機構の解析、血液、尿を用いたメタボローム解析を開始し、より簡便で広く実用化する PFIC1 診断マーカーの開発に着手した。

4. その他

【作成上の留意事項】

- (1) 日本工業規格 A 列 4 番 (A 4) の用紙を用い、全文を 1 枚以内でまとめてください。
- (2) 文字の大きさは、10～12ポイント程度とします。
- (3) 当機構に提出の際は PDF に変換したファイルを送付してください。