

第 43 回日本毒性学会学術年会  
PXB マウス・PXB-cells 関連研究発表

## ◆ポスター発表◆

日時：7月1日(金) 13:30-14:15

会場：ポスター・展示会場②

演題番号:P-256

演題：ヒト肝細胞キメラマウス由来新鮮肝細胞"PXB-cells®"を用いたアフラトキシン B1 肝毒性の検出

演者：山崎 ちひろ<sup>1</sup>、吉実 康美<sup>1</sup>、柳 愛美<sup>1</sup>、小川 裕子<sup>1</sup>、景山 豊<sup>1</sup>、石田 雄二<sup>1,2</sup>、立野 知世<sup>1,2</sup>

所属：1 株式会社フェニックスバイオ、2 広島大学 肝臓プロジェクト研究センター

## 要旨

新鮮ヒト肝細胞は、DMPK や安全性の様々な分野において、機能的に有用なツールと考えられているが、品質の良い肝細胞を安定的に入手する事は困難である。我々はこれまでに、免疫不全肝障害 (cDNA-uPA/SCID) マウスを宿主として作製したヒト肝細胞キメラマウス (PXB マウス®) から、効率良く新鮮ヒト肝細胞 (PXB-cells®) を分離する方法を確立している。この PXB-cells は *in vitro* において、プレートへの高い接着性を示すとともに、数種のヒト薬物代謝酵素やトランスポーター発現および機能を長期間維持していることから、有用なヒト肝細胞ソースとなり得ることが期待されている。

今回、我々は、毒性評価試験への応用を目的とし、カビ毒の1種で CYP による代謝産物がヒト肝細胞に毒性を示すことが知られているアフラトキシン B1 (AFB1) の PXB-cells に対する毒性について評価した。プレートに播種した PXB-cells に対し、0.014~10  $\mu$ M (5 倍公比) の AFB1 を暴露し、WST1 アッセイにより肝毒性を評価した。また、リアルタイム細胞アナライザー (RTCA iCELLigence) システムを用いて、AFB1 暴露時における細胞の生存状態をモニタリングすることにより肝毒性評価を行った。その結果、いずれの評価方法においても、AFB1 暴露濃度依存的な細胞毒性が検出された。

さらに、AFB1 と CYP 阻害剤を併用した場合の PXB-cells に対する毒性を iCELLigence により評価した。その結果、CYP 阻害剤処理により PXB-cells における CYP3A 活性の低下が確認されるとともに、AFB1 暴露時の毒性も軽減された。以上の結果から、PXB-cells を用いた上記検出方法は、化合物とその代謝産物の肝毒性を評価する上で、有用な試験系となり得ることが示唆された。