

ヒト肝キメラマウスを用いた*in vivo* および新鮮肝細胞によるイブプロフェンのヒト代謝予測

○堀口 彩¹, 佐能 正剛¹, 杉原 数美², 井上 多恵³, 立野 知世³, 堀江 透⁴, 浦丸 直人⁵, 北村 繁幸⁵, 太田 茂¹

(1広島大院医歯薬, 2広島国際大薬, 3フェニックスバイオ, 4ディ・スリー研, 5日本薬大)

【目的】医薬品開発においてヒト肝ミクロゾームや凍結肝細胞を用いたヒト代謝予測が行われているが、第I相および第II相代謝反応を含めた*in vivo*代謝物予測には十分とは言えない。肝障害かつ免疫不全のマウス(uPA^{+/+}/SCIDマウス)にヒト肝細胞を移植したヒト肝キメラマウスは肝臓においてヒト型薬物代謝酵素が発現しているため、ヒトの*in vivo*代謝を予測できるツールとして期待されている。さらに、ヒト肝キメラマウスからはヒト新鮮肝細胞が単離でき、ヒト代謝予測に問題点がある凍結肝細胞に代わる予測系として有用となる可能性がある。そこで第I相および第II相薬物代謝酵素による代謝の寄与が知られるibuprofen(IBP)を用いてヒト肝キメラマウスの有用性を*in vivo*およびその新鮮肝細胞の両面から検証した。

【方法】*in vivo* 実験においてはIBPをヒト肝キメラマウスに*i.v.*又は*p.o.*投与し、尿、糞および血漿を採取後、固相抽出し、IBPおよびその代謝物をLC/MS/MSで測定した。一方、*in vitro* 実験においてはヒト肝キメラマウスから単離した肝細胞を用いIBPと37°Cでインキュベーションし、LC/MS/MSを用いて同様に測定した。

【結果および考察】ヒト肝キメラマウスにIBPを*i.v.*又は*p.o.*投与24時間後の尿中代謝物を検索したところ、グルクロン酸抱合体、 ω -1, ω -2酸化体およびそれらのグルクロン酸抱合体が検出され、ヒト*in vivo*と同様の代謝がみられた。また、ヒト肝キメラマウスの新鮮肝細胞においてもヒト*in vivo*で見られた代謝物が検出された。以上からヒト肝キメラマウスでの代謝物プロファイルは、*in vivo*/*in vitro* 両面において実際のヒトを反映したことから、ヒトにおける代謝物の予測に有用なツールとなりうることが示唆された。