

Lot-to-lot difference of gene expression change in the liver of chimeric mice treated with various hepatotoxicants

長塚 伸一郎¹, ハインズ ダリナ¹, ○二宮 真一¹, 加国 雅和², 向谷 知世², 島田 卓², 山添 康³
¹積水メディカル(株)薬物動態研究所, ²(株)フェニックスバイオ, ³東北大学大学院 薬学研究科

Shin-ichiro NAGATSUKA, Darina HYNES¹, OShin-ichi NINOMIYA¹, Masakazu KAKUNI², Chise MUKAIDANI²,
Takashi SHIMADA², Yasushi YAMAZOE³
¹ADME & Tox. Research Institute, Sekisui Medical Co., Ltd., ²PhoenixBio Co., Ltd., ³Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University

【目的】重度の肝機能不全、および免疫不全を有するuPA/SCIDマウスにヒト肝実質細胞を移植することにより、肝臓の一部がヒト肝細胞によって置換されたキメラマウスが得られる。ヒト肝細胞による置換率が70%を超える高置換ヒト肝細胞キメラマウス(PXBマウス)においてはヒト薬物代謝酵素が高いレベルで発現しており、薬物投与後の代謝、排泄のパターンがげっ歯類型ではなくヒト型を示すことが知られている。したがって、PXBマウスはヒトにおける薬物体内動態を推定するためのモデル動物としてだけでなく、ヒト型の薬物代謝に起因する毒性の発現、特に肝毒性の発現を解析あるいは予測するために有用なモデル動物であると考えられる。今回、我々は異なるロットのヒト肝細胞を移植されたキメラマウスを用い、各種の肝毒性薬物投与後の肝遺伝子発現変動について検討を行った。

【方法】異なる2つのロットのヒト肝細胞をそれぞれ別個に移植された8週齢のPXBマウスに種々の肝毒性薬物を3日間連続経口投与した。最終投与の24時間後、肝臓のTotal RNAを調製しAffymetrix社のHuman Genome U133 Plus 2.0アレイにより肝臓の遺伝子発現を測定した。

【結果および考察】Basalの遺伝子発現レベルについては2つのロット間での差が認められた。しかしながら、肝毒性薬物によって顕著な発現変動が認められた遺伝子のFold Change(コントロールの発現レベルに対する変動の率)にはロット間での大きな差は認められなかった。これらの結果から、肝毒性薬物により影響を受ける遺伝子からバイオマーカーを選択するにあたって、PXBマウスの肝細胞ロット差における影響を受けないような選択が可能であることが示唆された。