

## 第 42 回日本毒性学会 ポスター発表内容

■演題番号：5151

■演題名：ヒト肝細胞キメラマウスにおける Epidermal Growth Factor による肝細胞増殖亢進作用の検討

■所属：

奥田 優、菊本 裕子、田中 景子、前田 圭子、串田 昌彦、住田 佳代、樋口 敏浩、山田 智也

住友化学株式会社 生物環境科学研究所

■要旨：

【目的】化学物質のヒトにおける発癌性はげっ歯類を用いた Bioassay により評価されているが、発癌作用様式によっては Bioassay の結果がヒトに外挿できないケースが存在する。従って、ヒトでの発癌性を正確に評価するには、げっ歯類での作用様式を解明し、その作用様式をヒトにも適用できるか否かを調べることが重要である。我々は肝発癌作用様式の key event のひとつである肝細胞の増殖亢進に関し、これまではヒト初代遊離肝細胞系を用いて化学物質の影響を検討してきた。今回、in vivo での評価系開発の一環として、ヒト肝細胞キメラマウス (PXB マウス<sup>®</sup>) に Epidermal Growth Factor (EGF) を投与し、その反応性を CD-1 マウスの試験結果と比較することで、キメラマウスにおけるヒト肝細胞の増殖能を検証した。【方法】EGF (150 µg/kg BW) をキメラマウスに 4 回/日で 2 日間腹腔内投与し、肝細胞の増殖性 (BrdU 標識率) および遺伝子発現 (DNA マイクロアレイ解析・RT-PCR) を対照群と比較解析した。さらにその結果を、先行実施した CD-1 マウスの試験 (EGF 150 µg/kg BW, 2 回/日で 2 日間腹腔内投与) の結果と比較した。【結果および考察】ヒト肝細胞の BrdU 標識率は EGF 投与により対照群に比べて有意に増加し、対照群に対する増加量は CD-1 マウスでの増加量と同程度であった。また、キメラマウスで変動した細胞増殖関連遺伝子群は CD-1 マウスで変動した遺伝子の大部分を含むものであり、Ki-67、PCNA mRNA 発現量は、両マウスにおいて有意な発現増加もしくは増加傾向が認められた。以上の結果から、キメラマウスにおけるヒト肝細胞は EGF 刺激により細胞増殖が亢進することが判明した。加えて、ヒトでは発癌性がないと言われている Phenobarbital では増殖しないことも別途確認した (Toxicol Sci 142: 137-157, 2014)。従って、げっ歯類で肝発癌性を有する化学物質のヒトにおけるリスクの in vivo 評価系として、本モデル動物は有用と考えられた。