

第 42 回日本毒性学会 ポスター発表内容

■演題番号：P-203

■演題名：ヒト肝細胞キメラマウスに由来する新鮮ヒト肝細胞 (PXB-cells) の性状解析及び statin の肝毒性評価への応用

■所属：

山崎ちひろ¹、柳 愛美¹、吉実 康美¹、景山 豊¹、石田 雄二^{1,2}、立野 知世^{1,2}

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、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、効率良く接着性の高い新鮮ヒト肝細胞 (PXB-cells) を分離する方法を確立している。今回我々は、この PXB-cells の毒性評価試験への応用を念頭に、以下の *in vitro* 評価試験を行った。異なる 3 ドナー由来の凍結ヒト肝細胞を移植して作製した PXB マウス (置換率 80%以上) から、2 段階コラゲナーゼ灌流法を用いてそれぞれ PXB-cells を回収し、I 型コラーゲンコートプレート上で 3 週間培養を行いその性質を解析した。培養期間中を通して、PXB-cells は高い viability とアルブミン産生能を維持していた。定量性 PCR 解析の結果から、培養 3 週目の薬物代謝酵素およびトランスポーターの遺伝子発現量は、分離直後の細胞に比べて、1) 1/10 以下に低下するもの (CYP1A2, OATP1B1 等)、2) 軽微な発現低下を示すもの (1/10 以内、CYP1A1, BCRP 等)、3) 同等レベルを維持するもの (UGT1A1, MRP2 等) の 3 タイプに分類された。特に CYP3A4 は、mRNA 発現および代謝活性共に分離直後と同等レベルであった。免疫染色や MRP2 阻害剤 (cyclosporin) の添加実験の結果から、胆汁排泄型のトランスポーターである MRP2 は、培養 7 日目以降の毛細胆管の周囲に局在しており、MRP2 の特異的基質である CDF の毛細胆管への排泄が確認された。更に PXB-cells を用いて、HMG-CoA 還元酵素阻害剤である statin の肝毒性を検討した。その結果、MRP2 の活性阻害や他の薬剤との併用によって、statin の肝毒性が変化する事が示された。