

26P-am258

ビスフェノール A のヒト、サル、ラットの凍結肝細胞を用いた代謝
○紅林 秀雄¹, 奥平 和穂², 中澤 憲一¹, 大野 泰雄¹ (¹国立衛研, ²東邦大薬)

[目的] ビスフェノール A (BPA) は、ポリカーボネート樹脂の主原料として広く使用されているが、弱いエストロゲン作用があり、その安全性が問題となっている。BPA は主として肝臓で glucuronide (BPAG) と sulfate (BPAS) の抱合体に代謝されるが、ヒトの安全性評価のためには代謝の種差を検討する必要がある。今回、ヒト、サル、ラットの凍結肝細胞を用いて主に BPA の抱合代謝を比較検討した。

[方法] ヒトの凍結肝細胞は XenoTech LLC (KS, USA), サル、ラットの凍結肝細胞は LIVERBEADS™ (BIOPREDIC International, France) を用いた。BPA (通常 60 μM 以下) を肝細胞と HEPES-Krebs 系の buffer (pH7.4) 中 37° C でインキュベートし、その培養液を HPLC にて分析した。

[結果及び考察] BPA の肝細胞による代謝物は検討した全ての種で BPAG と BPAS であった。BPA 20 μM における代謝速度 (BPAG+BPAS, nmol/10⁶cells/h) はラット (48+12) > サル (18+4) > ヒト (9+1) の順であり、全ての種で BPAG が主代謝物であった。そこで BPAG 生成について詳細に解析した。その最大速度 V_{\max} (nmol/10⁶cells/h) は、ラット (55) > サル (22) > ヒト (11) で、ミカエリス定数 K_m (μM) はラット (3), サル (7), ヒト (5) となり、 V_{\max}/K_m よりクリアランス $CL_{\text{int, in vitro}}$ (ml/g-liver/h) はラット (2370) > サル (378) > ヒト (239) の順であった。血中タンパク非結合率 $f_b=0.06-7$ として well-stirred model で概算した肝クリアランス CL_H (mL/min/kg BW) は、ラット (37) > サル (10) > ヒト (4) であった。また、ここで得られた CL_H は、動物実験での値と一致し、肝細胞系が代謝の評価に有効なことが示された。