

30G-am08

ヒト初代培養トロホプラスト細胞による NSAIDs の胎児移行性の速度論的評価
○阿波 圭介¹, 佐藤 宏樹¹, 堀 里子^{1,2}, 藤井 知行³, 武谷 雄二³, 澤田 康文¹
(¹東大院薬, ²東大院情報学環, ³東大院医)

【目的】非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs) には、妊娠末期での使用による動脈管収縮などの胎児毒性が報告されている。我々はこれまでに、salicylic acid、diclofenac、ibuprofen、ketoprofen の胎盤透過性を *in situ* ヒト胎盤灌流法により速度論的に評価してきた。本研究では、血液胎盤関門の実体とされるトロホプラスト細胞のヒト初代培養系を用い、これら NSAIDs の輸送を速度論的に解析し、胎児移行性を予測するための *in vitro* 実験系を構築することを目的とした。

【方法】本研究は所属施設の倫理委員会の承認を受け実施した。帝王切開により得られたヒト正常満期胎盤から、常法に従いトロホプラスト細胞を単離した。プレート上で 4 日間培養することで融合・多核化 (シンシチオ化) させ、常法に従い各種 NSAIDs の取り込み実験を行った。また、トランスウェル上にて 10 μ M SB203580 (MAPK inhibitor) および 10 ng/mL EGF を含む培地で TEER 値が定常状態に達するまで培養し、その後 10 ng/mL EGF を含む培地で 3 日間培養した細胞を用いて、経細胞輸送実験を行った。

【結果・考察】シンシチオ化トロホプラスト細胞における初期 (30 sec) 取り込みクリアランスは diclofenac > ketoprofen \approx ibuprofen > antipyrine > salicylic acid となり、過去にヒト胎盤灌流実験より求めた各薬物の経胎盤動態パラメーターと良好な相関を示した ($r=0.9059$)。これは、定常状態 (10 min) の取り込みクリアランスでも同様であった ($r=0.9625$)。また、トランスウェル上に培養したところ、TEER 値は経時的に上昇し、約 2~3 週間で定常状態 (>400 ohms \cdot cm²) に達した。現在、この経細胞輸送系を用いて各 NSAIDs の輸送を評価している。