

30P-am07

グリベンクラミドによる BSEP 阻害に伴うヒト肝障害性の正常ヒト肝細胞と HepaRG 細胞との比較

○薄田 健史¹, 関根 秀一¹, 荻村 栄一郎¹, 橋元 希美¹, 堀江 利治¹(¹千葉大院薬生物薬剤学研究室)

[目的]肝臓の毛細胆管側膜に発現している bile salt export pump(BSEP)は、胆汁酸を濃縮的に毛細胆管に排泄するトランスポーターであり、BSEP の機能阻害は肝細胞内での胆汁酸の蓄積を引き起こし肝障害の原因となる。胆汁うっ滞型肝障害を引き起こす Glibenclamide(Glib), Cyclosporin A(CysA)等の多くの薬物で BSEP の機能阻害が報告されており、我々はこれまでに(1)サンドウィッチ培養肝細胞(SCH)を用いて胆汁酸の蓄積に伴う肝毒性の評価法を確立し、Glib を含む一部の薬物の代謝過程が BSEP 阻害に影響すること(2)Glib による胆汁酸依存的肝毒性におけるヒトとラット間に種差が存在することを明らかにした。しかしヒト SCH は汎用することが難しいなどの欠点がある。そこで本研究においては、ヒト肝癌由来細胞 HepG2 細胞と比較して各種代謝酵素や BSEP が発現する HepaRG 細胞を用いて、本評価系におけるヒト SCH の代替法としての可能性を検討した。[方法]ヒト SCH と HepaRG 細胞に胆汁酸を曝露後、薬物による BSEP 阻害に伴う胆汁酸の蓄積に起因する細胞毒性を評価した。被検薬物としてラット SCH で胆汁酸依存的肝毒性が認められた Glib 50 μ M 及び CysA 10 μ M を選択した。同時に、Taurocholic acid の ³H 標識体を用いて、Biliary Excretion Index 法により、これら薬物の BSEP 阻害能を評価した。[結果、考察]ヒト SCH においては CysA 10 μ M のみが毒性を示し、Glib 50 μ M では毒性が見られなかった。またラットにおいて毒性が見られた Glib 50 μ M において、HepaRG 細胞では BSEP の機能阻害及び胆汁酸依存的肝毒性も見られずヒト SCH と同様の結果が得られた。HepaRG 細胞においてもヒト SCH と同様に Glib による BSEP 機能阻害とそれによる胆汁酸依存的肝毒性が見られなかったことから、HepaRG 細胞が本評価系においてヒト SCH に代替できる可能性を示した。