

27S-am05

ヒト初代肝細胞の三次元培養系を用いた薬物代謝酵素誘導の評価

○上岡 宏規¹, 荒川 大¹, 畑野 泰子¹, 矢野 健太郎¹, 荻原 琢男¹ (¹高崎健康福祉大薬)

【目的】

現在、欧州を中心として薬物代謝酵素誘導試験のガイドライン化が進行している。この計画に盛り込まれているヒト初代肝細胞の単層培養法およびヒト肝がん細胞を用いた検討では、一部の代謝酵素の発現が本来の肝細胞と異なるため、臨床における薬物酵素誘導の予測が困難であることが危惧される。そこで我々は、ヒト初代肝細胞を三次元的に培養することにより、より *in vivo* に近い条件で薬物代謝酵素誘導を評価することができるか否か検討した。

【方法】

ヒト初代肝細胞を三次元培養または単層培養条件下で培養した。種々の薬物代謝酵素誘導薬物を曝露し、各酵素の代謝活性を三次元培養法と単層培養法を比較した。

【結果】

ヒト肝細胞初代培養により、種々の核内受容体の mRNA 発現量が培養前のヒト初代肝細胞と比較し維持された。またリファンピシンにより、それぞれの培養法において CYP3A4 の mRNA の発現誘導およびミダゾラムの水酸化体生成量の増加が観察された。また単層培養法と比較し、三次元培養法による誘導作用が有意に高い結果が得られた。

【考察】

ヒト初代肝細胞の三次元培養により種々の核内受容体の発現量が維持され、単層培養法と比較し高い誘導作用が観察されたと考えられた。本手法により、これまでに観察されなかった代謝酵素誘導の検出につながる事が期待される。