

# 29AB-pm002

ヒト胎児肝細胞を用いた薬物の細胞毒性評価

○山折大<sup>1,2</sup>, 松永民秀<sup>3</sup>, 大森栄<sup>1,2</sup> ( <sup>1</sup>信州大病院薬, <sup>2</sup>信州大院医, <sup>3</sup>名市大院薬 )

【目的】妊娠中の薬物の使用は、胎児への悪影響を考慮し可能な限り避けることが望ましい。しかし、治療の有益性が危険性を上回る場合には妊娠中でも使用されることがある。したがって、妊娠中に投与される可能性のある薬物の胎児への影響を明らかにすることは毒性学的にきわめて重要である。本研究では、ヒト胎児肝 (HFL) 細胞を用いて薬物の胎児肝毒性を明らかにすることを目的とした。

【方法】96 ウェルプレートに播種した HFL 細胞 18.3w (胎齢 18.3 週,  $5 \times 10^3$  cells/well) に各種薬物を処理し、1~24 時間後に WST-1 アッセイおよび LDH アッセイを行った。試験化合物として、抗てんかん薬、ニコチン、ワルファリン、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、抗がん薬、アセトアミノフェン、ジクロフェナク (DIC)、*all-trans*-レチノイン酸 (ATRA) など 50 種類の化合物を用いた。

【結果および考察】WST-1 アッセイの結果、テルミサルタン (TEL)、アトルバスタチン (ATO)、ロバスタチン (LOV)、シンバスタチン (SIM)、タモキシフェン (TAM)、DIC、ATRA は 50%以上の強い増殖抑制作用を示した。これら強い増殖抑制作用を示した化合物で LDH アッセイを行ったところ、ATO、LOV、SIM、TAM、ATRA は細胞膜を傷害したが、TEL、DIC では細胞膜の傷害は認められなかった。また、TAM、DIC および ATRA の細胞毒性について経時変化を観察したところ、TAM は暴露初期 (処理後 1 時間) より細胞毒性を誘発し、DIC および ATRA は経時的に毒性を増強した。以上の結果から、TEL、ATO、LOV、SIM、TAM、DIC、ATRA が HFL 細胞に対して強い毒性を引き起こすことを見出した。また、細胞毒性プロファイルは薬物によって異なることが示された。