

0-4

肝細胞における毒性の screening 系確立のための *in vitro*- および *in vivo*- hepatotoxicity の比較検討

Comparison between *in vitro*- and *in vivo*-hepatotoxicity for the investigation of a hepatotoxicity screening system in primary cell cultures

○吉川 理恵, 藤川 真章, 山本 利憲, 堀井 郁夫

ファイザー (株) 中央研究所 安全性研究統括部

○Rie KIKKAWA, Masaaki FUJIKAWA, Toshinori YAMAMOTO, Ikuo HORII

Worldwide Safety Sciences, Pfizer Global Research & Development, Nagoya Laboratories, Pfizer Japan Inc., Aichi, Japan

近年医薬品開発における安全性評価は、多種類の化合物を短期間に評価することが求められており、*in vivo*の毒性を反映する *in vitro* スクリーニング系の確立が必要とされている。前回、医薬品開発において問題視される肝毒性を標的とし、肝細胞における毒作用のスクリーニング系確立のための biomarker 探索を目的として、初代培養肝細胞のプロテオミクス解析を行ない、ミトコンドリアに存在する代謝関連タンパク質や酸化ストレス関連タンパク質の変動を認めたことを報告した。今回、肝毒性を惹起することで知られている各種化合物の単回投与ラット肝細胞を用いて酸化ストレス関連タンパク質の免疫組織学的検出を試み、*in vitro* プロテオミクス解析の結果と *in vivo* 病理組織学的および免疫組織学的検索結果を比較することにより *in vitro* および *in vivo* 肝毒性の発現の相違を比較検討した。その結果、投与後24時間において、アセトアミノフェンおよびテトラサイクリン投与肝において、化合物に特徴的な肝毒性を再現することができた。また、全ての群において発現の増減が共通する酸化ストレス関連タンパクはみられなかったが、いずれの化合物を投与した肝細胞においても投与後6時間より何らかの酸化ストレス関連タンパクの増加を認めた。これらの酸化ストレス関連タンパク質はミトコンドリア呼吸の調整に関連して動くことが知られており、形態学的変化は軽微であっても、細胞の機能低下が起こっていることが明らかになった。