

## 論文審査の結果の要旨

報告番号	甲 先 第 465 号	氏 名	大森 久嘉
審査委員	主査 三戸太郎 副査 宇都義浩 副査 音井威重		
学位論文題目			
Studies on evaluation of bilirubin glucuronidation activity in canine and human primary hepatocytes cultured in a 3D culture system (3次元培養系で培養したイヌおよびヒト初代肝細胞におけるビリルビングルクロン酸抱合活性の評価に関する研究)			
審査結果の要旨			
<p>肝ミクロソームとリコンビナント UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1 によって、ビリルビンのグルクロン酸抱合活性にヒトとイヌの間で種差が観察され、ヒトはイヌよりも高い活性を示すことが判明している。第1章では、3次元培養系を用いて形成したイヌとヒトの初代肝細胞スフェロイドについて、ビリルビンのグルクロン酸抱合活性を調べた。イヌおよびヒト初代肝細胞のスフェロイド形成を培養開始後7日目と14日目に評価したところ、培養期間にかかわらず、イヌ初代肝細胞スフェロイドはヒト初代肝細胞スフェロイドよりも明瞭な球形であり、スフェロイド中に検出されたモノグルクロニドおよびジグルクロニドの生成量は、各培養期間において、ヒト初代肝細胞の方がイヌ初代肝細胞よりも有意に高かった。これらの結果から、スフェロイドを形成した初代肝細胞のビリルビン・グルクロン酸抱合活性にはヒトとイヌで種差があり、イヌよりもヒトの方が高いことを示した。</p> <p>ビリルビンは、ビリルビンのグルクロン酸抱合活性を反映して、主にモノグルクロン酸抱合体およびビスグルクロン酸抱合体として肝細胞から胆汁中に排泄される。しかし、肝細胞株や初代肝細胞を用いた <i>in vitro</i> 評価に関する情報は限られている。第2章では、アタザナビル、インジナビル、リトナビル、ネルフィナビルなどのプロテアーゼ阻害剤をビリルビンで処理した時のビリルビングルクロニドの形成で示される、3次元(3D)培養系で形成されたイヌおよびヒト肝細胞スフェロイドのビリルビン代謝機能の変動を調べた。培養8日目、イヌおよびヒト肝細胞スフェロイドはともに高いアルブミン分泌と明瞭なスフェロイド形成を示した。さらに、細胞生存率を考慮してビリルビンのグルクロン酸抱合活性を評価した結果、アタザナビルおよびリトナビルの投与によりビリルビンのグルクロン酸抱合体形成が顕著に阻害され、特にヒト肝細胞スフェロイドではアタザナビルの阻害率が高くなることを示し、ビリルビンの細胞内取り込み能と細胞内代謝機能に対する影響を明らかにした。</p> <p>以上の研究は、3次元培養系で培養した初代肝細胞は、ビリルビン代謝機能の包括的評価やビリルビン代謝異常症のリスク評価において、薬剤開発のための有用な <i>in vitro</i> 系となりうることを示したものであり、本論文は博士(工学)の学位授与に値するものと判定する。</p>			