

## 培養ヒトおよびラット腸細胞を用いた一般化学物質の膜透過性および動物肝無毒性指標の関連

### Relationship between measured permeabilities in human and rat intestinal cell systems and reported liver toxicities in rats of industrial chemicals

○神矢 佑輔<sup>1</sup>、大村 明日香<sup>1</sup>、關口 佑子<sup>1</sup>、赤瀬 千聡<sup>1</sup>、阿部 雄人<sup>1</sup>、庄野 文章<sup>2</sup>、山崎 浩史<sup>1</sup>  
○Yusuke Kamiya<sup>1</sup>, Asuka Omura<sup>1</sup>, Yuko Sekiguchi<sup>1</sup>, Chisato Akase<sup>1</sup>, Yuto Abe<sup>1</sup>, Fumiaki Shono<sup>2</sup>, Hiroshi Yamazaki<sup>1</sup>

1. 昭和薬大、2. 東大工

1. Showa Pharma Univ, 2. Univ of Tokyo

【目的】亜急性毒性試験では、げっ歯類への一般化学物質の反復経口曝露による組織等への影響を詳細に評価している。一方、経口曝露後の吸収性を含む化学物質の生体内動態については、一般に考慮されていない。演者らは、限定的な化学物質について、医薬品の *in vitro* 吸収性評価に活用されているヒト腸由来 Caco-2 細胞膜透過性とそれらのラット肝無作用量 (NOEL) が逆相関することを報告した (Kamiya et al., Chem Res Toxicol 2019)。しかし、ヒトおよびラット間での経口吸収性の違いが及ぼすラット肝毒性レベルへの影響の有無は十分に考慮されていない。そこで本研究では、ヒト由来の Caco-2 細胞とラット腸由来 IEC-18 細胞について種々化学物質の膜透過係数を比較し、ヒトとラット腸の膜透過性における種差の影響と毒性との関連を調査した。

【方法】種々の一般化学物質について、生理的 pH 条件を模倣した Caco-2 および IEC-18 細胞を用いて、刷子縁膜側から基底膜側への膜透過係数を実測した。ラット有害性評価支援システム統合プラットフォーム収載の一般化学物質について、*in vitro* 膜透過係数と肝 NOEL 報告値との関連性を評価した。

【結果および考察】実験により得た14種化合物の Caco-2 細胞膜透過係数は、IEC-18 細胞でのそれらと良好に相関した ( $r = 0.90$ )。ラットおよびヒト由来の両細胞における膜透過係数と肝 NOEL 値との間には、それぞれ有意な相関関係がいずれも認められた (ラット IEC-18 細胞,  $r = -0.61$ ,  $n = 12$ ; ヒト Caco-2 細胞,  $r = -0.88$ ,  $n = 29$ )。以上より、ヒト由来の Caco-2 細胞を用いた膜透過係数は、ラット腸細胞の透過性を反映可能であること、さらに一般化学物質の経口投与後の消化管吸収性は、肝への毒性影響を担う因子の一つであることが示唆された。本知見は、一般化学物質のげっ歯類を用いた亜急性毒性試験条件設定の効率化に繋がること期待される。本研究は経済産業省「省エネ型電子デバイス材料の評価技術の開発事業」(機能性材料の社会実装を支える高速・高効率な安全性評価技術の開発・毒性関連ビッグデータを用いた人工知能による次世代型安全性予測手法の開発)の支援を受けた。