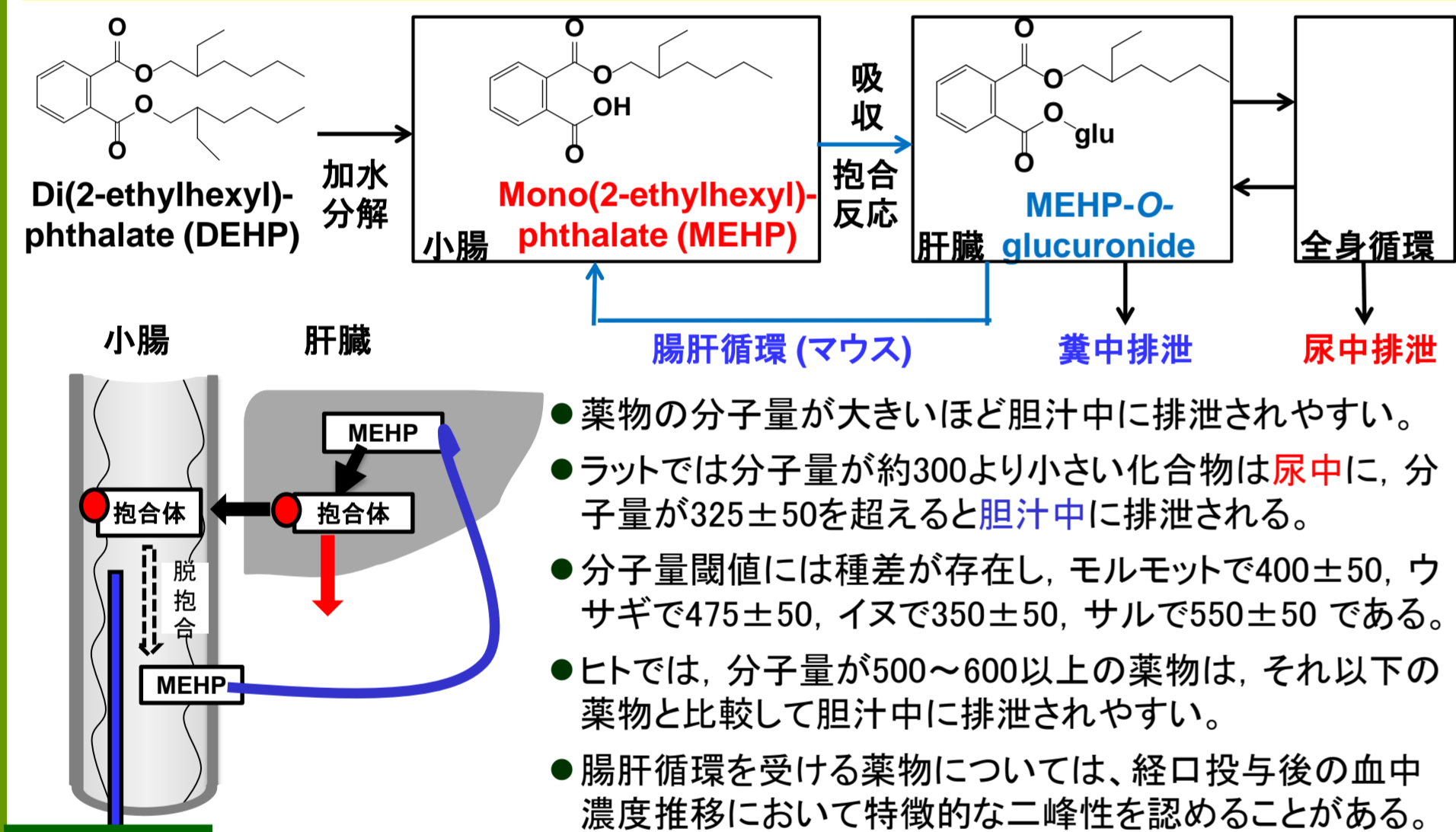


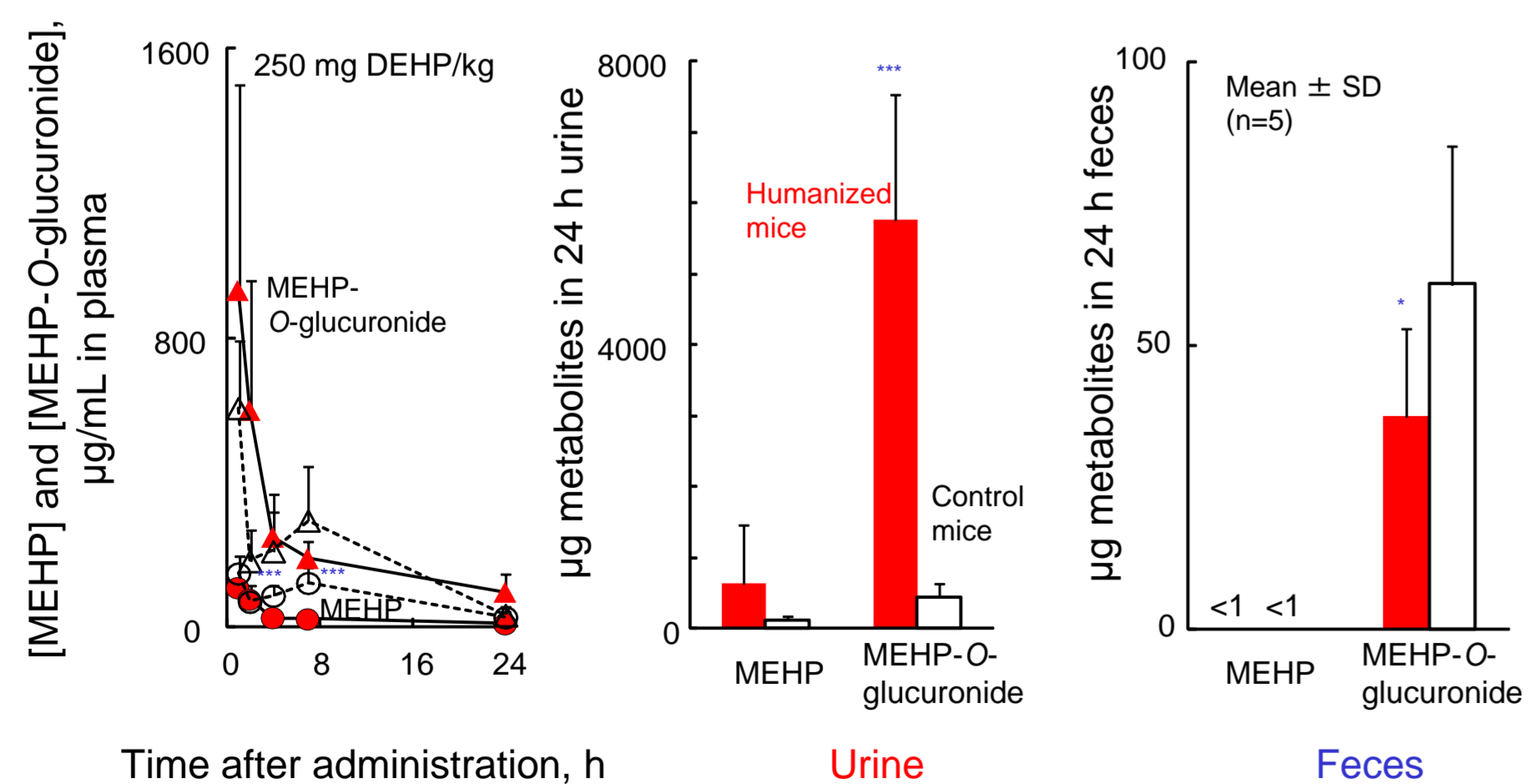
**Summary** ヒト肝細胞と簡素化生理学的薬物動態(PBPK)モデルを活用し、暴露量から生体内濃度を推定する前向き予測および化合物の血中あるいは尿中濃度から物質暴露量への逆算モデルの構築を目指している。種差の克服のため、免疫不全(TK-NOG)マウスにヒト培養細胞株HepaRG/RP細胞を移植するヒト化肝臓(キメラ)マウスの作成条件を検討中である。

市販ヒト肝細胞を移植したマウスに、フタル酸エステルあるいはビスフェノールAを経口投与したところ、これらの生体運命は、非移植マウスとは異なり、ヒト肝移植マウスにて速やかな尿中排泄が確認された。ヒト肝キメラマウスでのこれら血中濃度実測値をもとに動物PBPKモデルを構築した。さらに生理学的数値をヒト化し、経口暴露時の代謝物を含めたこれらのヒトPBPKモデルを構築し、尿中排泄量を予測した。ヒト尿中バイオモニタリング結果から、PBPKモデルを用いて反復暴露量を逆算したところ、両化合物共に1日許容数量を下回ることを確認した。ヒトにおける化学物質の体内動態を説明するヒト肝キメラマウスを利用したPBPKモデルに関する知見を紹介する。



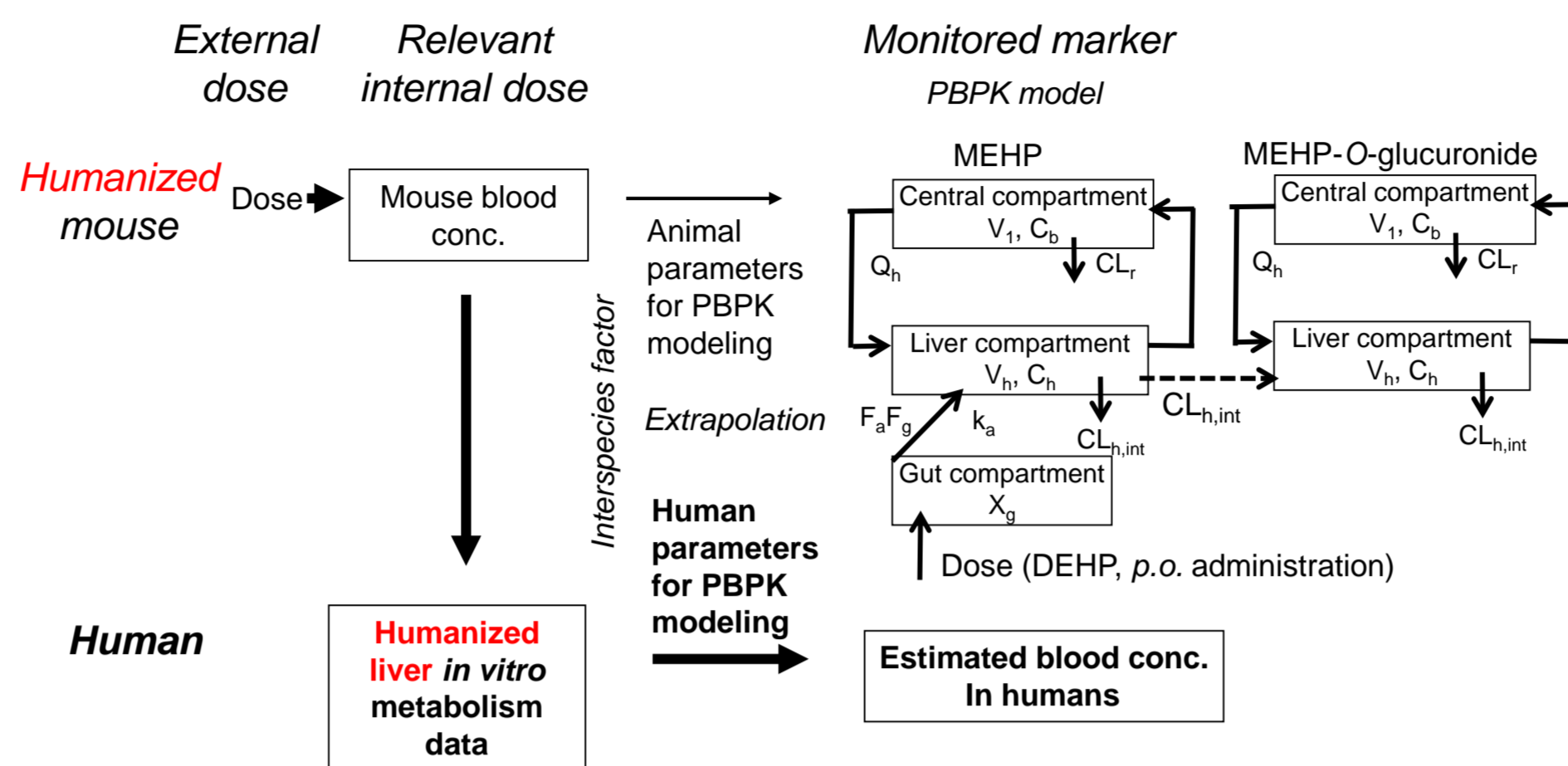
- 薬物の分子量が大きいほど胆汁中に排泄されやすい。
- ラットでは分子量が約300より小さい化合物は尿中に、分子量が325±50を超えると胆汁中に排泄される。
- 分子量閾値には種差が存在し、モルモットで400±50、ウサギで475±50、イヌで350±50、サルで550±50である。
- ヒトでは、分子量が500~600以上の薬物は、それ以下の薬物と比較して胆汁中に排泄されやすい。
- 腸肝循環を受ける薬物については、経口投与後の血中濃度推移において特徴的な二峰性を認めることがある。

**Fig. 1** Di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) と排泄経路

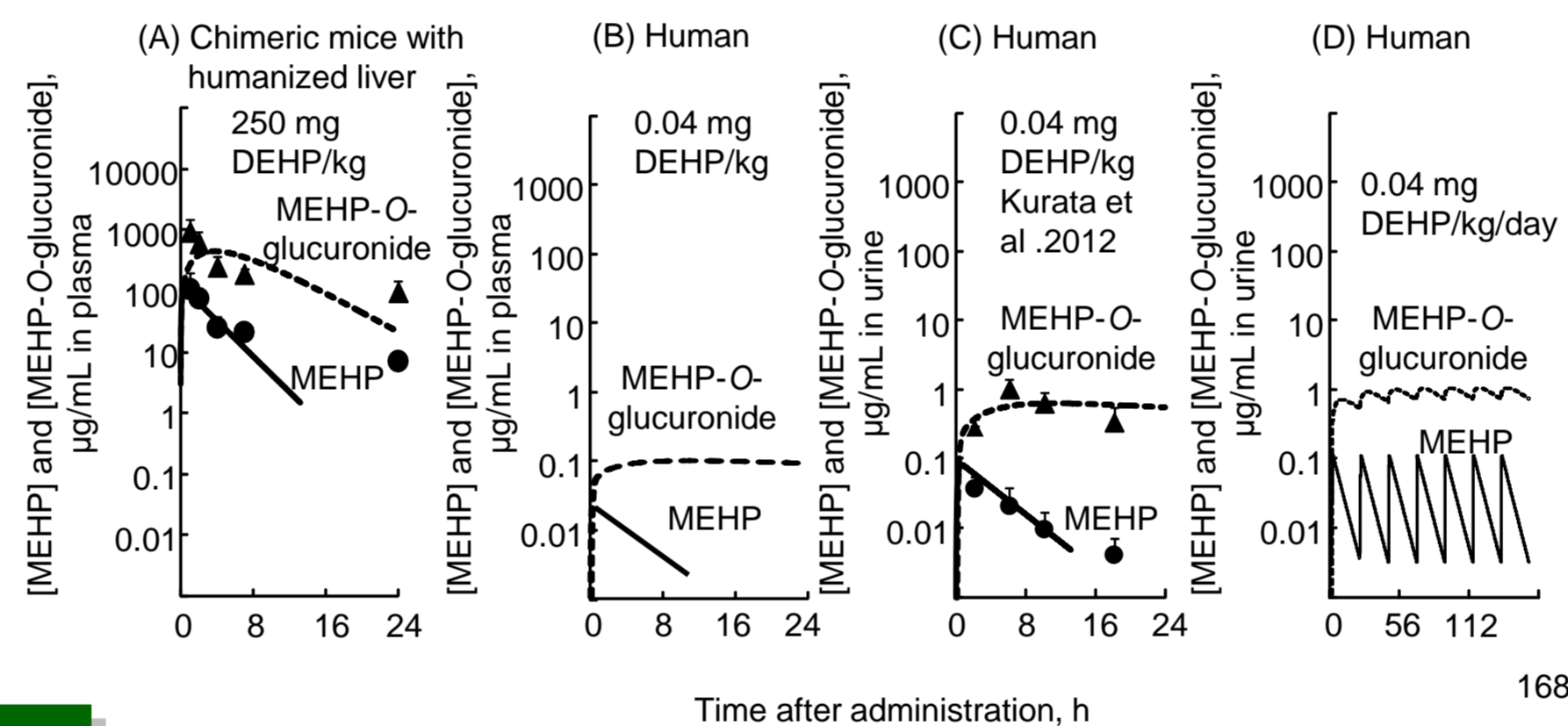


**Fig. 2** DEHP 投与ヒト肝移植マウスの血漿濃度推移と尿および糞中排泄

- ヒト肝移植マウスの排泄特性はヒト化されていると示唆された

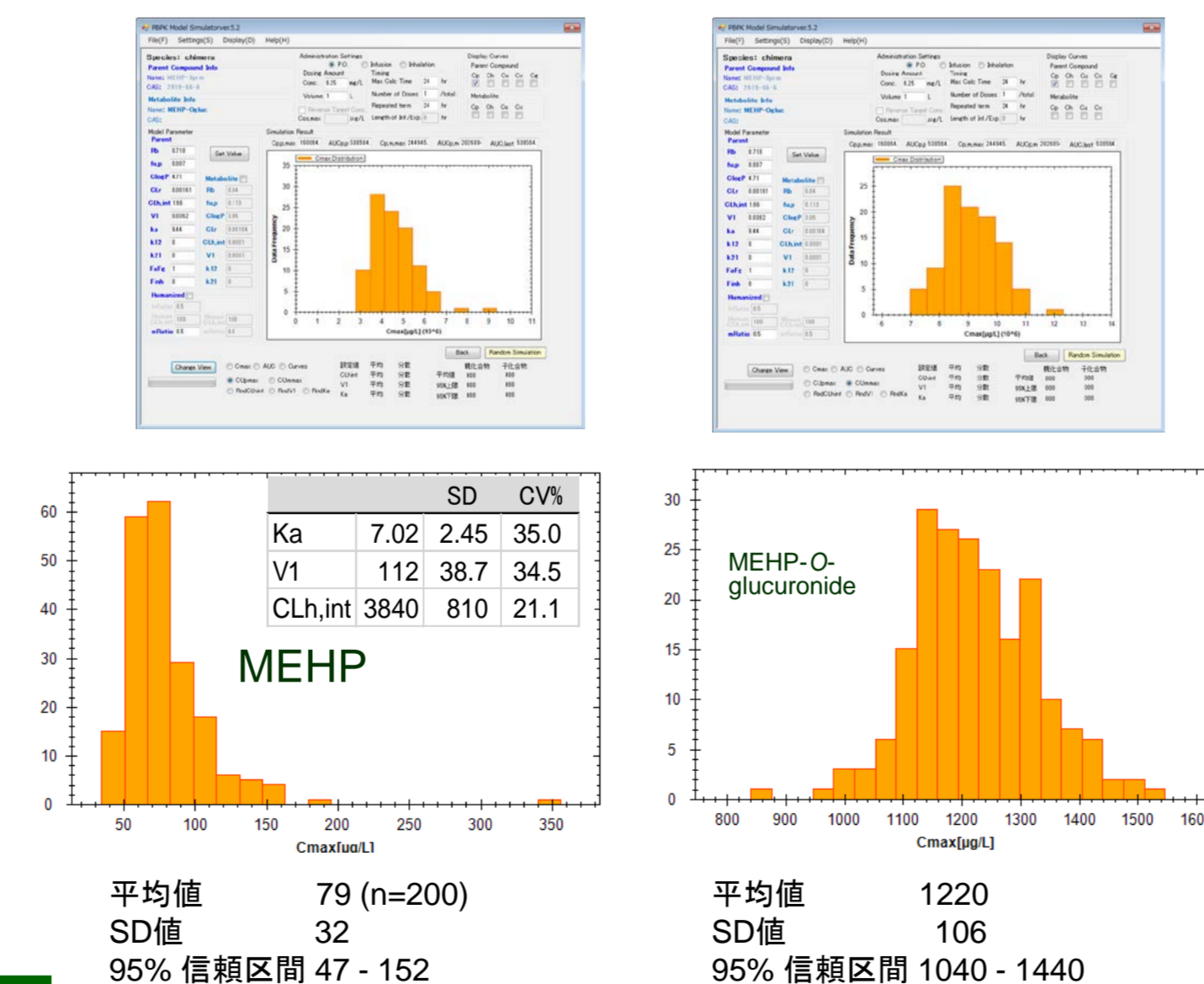


**Fig. 3** ヒト肝移植キメラマウスからヒトへ生理学的薬物動態(PBPK)モデル構築

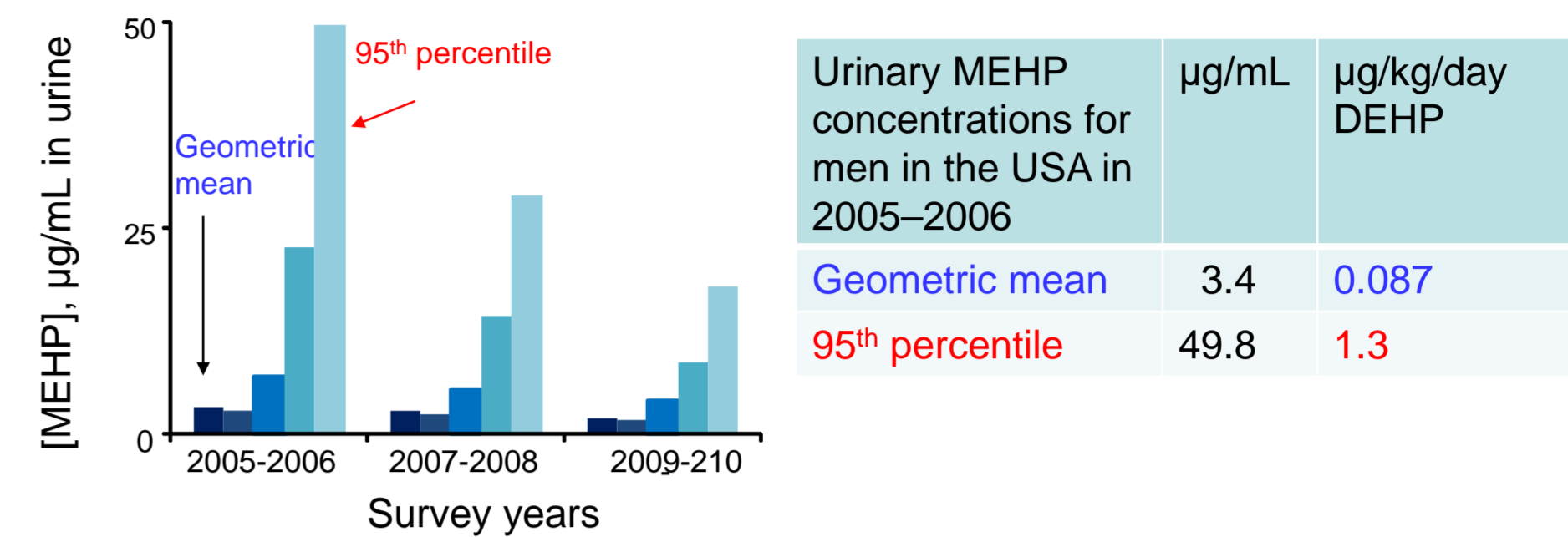


**Fig. 4** 構築した PBPK モデルによるMEHP および MEHP-O-glucuronide のヒト尿中濃度推移予測

- 投与量から血漿および尿中濃度推移の前向き予測が可能となった
- ヒト尿中 MEHP 濃度から DEHP 暴露量の逆算が可能であると考えられる



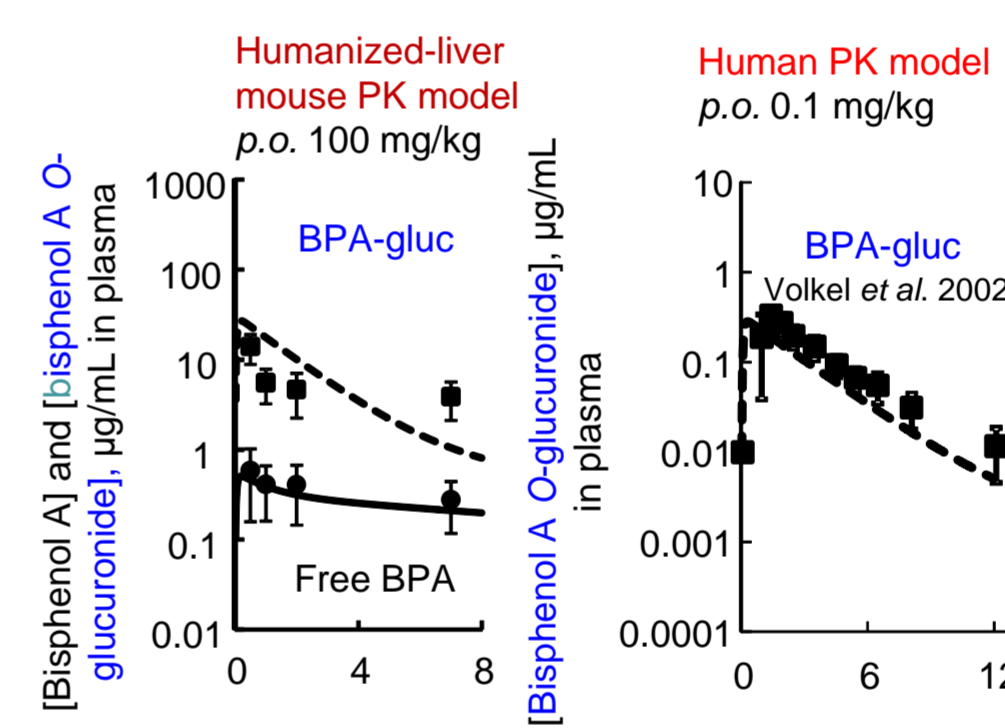
**Fig. 5** 構築した PBPK モデルによる吸収速度定数、分布容積および肝固有クリアランスの3種パラメータ値の正規確率分布を考慮したヒトにおける尿中排泄予測



These estimated DEHP exposures were less than the **daily tolerable intake** of DEHP (30 μg/kg/day, Koch et al., 2006; Rusyn and Corton, 2012; or 50 μg/kg/day, EU Public Health, 2008), implying little risk in humans under the present conditions.

**Fig. 6** 米国バイオモニタリング報告濃度に基づく推定ヒト DEHP 曝露量

TDI と推定曝露量を比較すると DEHP のヒトに対するリスクは低いと推察された。



- ビスフェノール A をヒト肝細胞移植マウスに経口投与した場合、非移植マウスで観察される胆汁を主とする排泄経路が、ヒト肝機能の付加に伴い、主に尿中排泄経路に生体内運命が変化した。さらに本研究におけるヒトの予測値が報告値と一致した。
- これらの知見は、ビスフェノール A のヒトでの生体外排泄がげっ歯類に比較し、速やかであることを示唆している。

**Fig. 7** ビスフェノール A 投与ヒト肝移植マウスの血漿濃度推移

### Conclusions

- ヒト肝移植マウスの DEHP 代謝物の尿中排泄特性を利用して、ヒト PBPK モデルを構築できた。
- ヒト尿中 MEHP 濃度から 日常生活下における DEHP 曝露量を換算した結果、TDI の 1/10 未満であった。
- 肝代謝の種差を克服したヒト肝移植キメラマウスを用いた化学物質の生理学的薬物動態モデルを構築し、その適応性を調べる研究を今後も推進する。

### Publications

Adachi, Yamazaki et al., *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 39, 1067-1073, 2015  
 Miyaguchi, Yamazaki et al., *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 72, 71-76, 2015