

図1 ヒト化肝臓マウスの作製

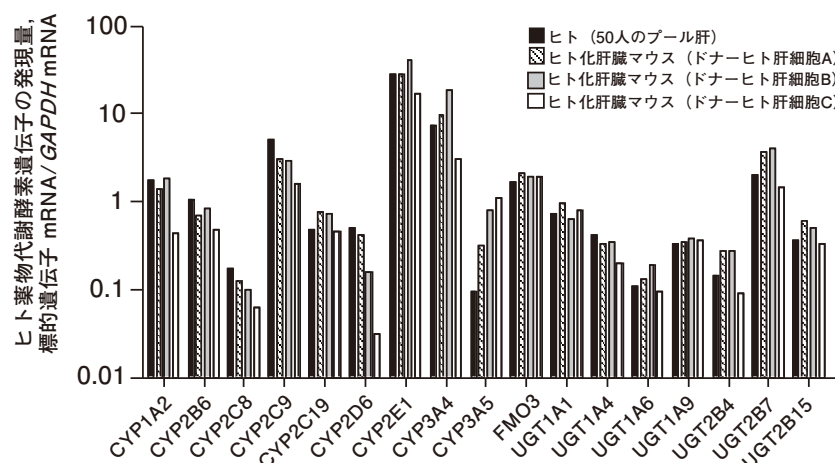


図2 ヒト化肝臓マウスおよびヒト肝臓の薬物代謝酵素遺伝子の発現量の比較

比較研究（薬物代謝酵素遺伝子の発現、血漿中薬物濃度推移、薬物代謝プロファイル、および、外来異物による薬物代謝酵素誘導）の成果を紹介する。

### 1. ヒト化肝臓マウスの特徴

ヒト薬物動態予測モデルには“ヒト化”の様式が異なる2種類が存在している。一方は、単一あるいは複数のヒト遺伝子を導入した遺伝子改変マウスであり、他方は、ヒト肝細胞で宿主マウスの肝臓を再構築したヒト化肝臓マウスである。薬物代謝の主

たる臓器である肝臓に限定されるが全ての薬物代謝酵素がヒト化され、複数の薬物代謝酵素が関わる多段階反応を再現し、ヒト薬物代謝の予測を可能にしている [3, 4]。肝臓以外の臓器はマウス由来であることを考慮する必要はあるが、肝臓により生体内運命が決定される薬物については、精度良く体内動態を予測できると考えられる。主要な薬物代謝酵素である第1相酵素であるシトクロム P450 (P450) およびフラビンモノオキシゲナーゼ (FMO)、第2相酵素グルク

ロン酸抱合酵素 (UGT) について定量的遺伝子発現解析を行ったところ、ヒト化肝臓とヒトプール肝臓の遺伝子発現量は類似していた (図2)。さらに複数のヒト P450 基質を用いて肝ミクロゾーム (肝臓をホモジナイズし、遠心分離により膜画分を精製した試料) による *in vitro* 代謝活性を測定し、ヒト化肝臓マウスとヒトの肝薬物代謝酵素活性は類似していることを確認している。

### 2. ヒト化肝臓マウスを用いた薬物代謝の予測

医薬品は代謝を受けて毒性の高い化合物へと変換される場合がある。臨床試験における予期せぬ副作用を回避するため、非臨床試験段階でヒト代謝物を予測することは重要である。一般に薬物代謝には種差があることが知られていることから、ヒトで特異的に生成される代謝物やヒト血漿中代謝物で定常状態の曝露が毒性試験で確保されない不均衡性代謝物を評価することが推奨されている。これまでヒト化肝臓マウスにおいて数種の薬物の代謝プロファイルが調べられ、ヒト代謝物予測性は定性的または定量的に良好であることが明らかにされてきた。

#### 抗アレルギー薬デスロラタジン

デスロラタジンは主に P450 や UGT による代謝を受けて体内から消失する。デスロラタジンの代謝経路は明確な種差が認められている。ヒトでは主に 3-水酸化体を経て、そのグルクロン酸抱合体がほぼ尿中へと排泄されるが、マウスでは主に 5-および 6-水酸化体へと代謝され、多くが糞中へ排泄される。ヒト化肝臓マウスにデスロラタジンを経口投与後の血漿中の未変化体お