

氏名	秋 山 一 郎
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博乙第 号
学位授与の日付	平成16年12月31日
学位授与の要件	博士の学位論文提出者 (学位規則第4条第2項該当)
学位論文題目	Expression of CYP3A4 by an immortalized human hepatocyte line in a three-dimensional culture using a radial-flow bioreactor (ラジアルフローバイオリアクターを用いた不死化ヒト肝細胞の三次元培養によるCYP3A4の発現)
論文審査委員	教授 田中 紀章 教授 小出 典男 助教授 森 秀治

#### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

Cytochrome P450 (CYP) 3A は、ヒト肝臓の薬物代謝のおよそ50%を担う酵素である。本研究では、ヒトの薬物代謝の評価に有用な CYP3A4 活性を持つ in vitro の実験系を確立する目的で、我々が樹立した不死化ヒト正常肝細胞 OUMS-29 をラジアルフローバイオリアクター (RFB) に充填して三次元高密度培養した。その結果、49 日間の培養で細胞数は 15 倍に増殖し、細胞表面には微絨毛を形成するなど、正常ヒト肝細胞に類似した形態を示した。アルブミン産生量は平面培養時の 6 倍に増加した。OUMS-29/H-11 を用いた培養では 29 日目以降、CYP3A4 タンパク質の発現を認め、またテストステロンを基質に用いた負荷試験では中間代謝物 (6 $\beta$ -hydroxy testosterone) の産生が認められた。これらの結果より RFB による OUMS-29/H-11 細胞の培養は新薬開発のスクリーニングに有用と考えられる。

#### 論 文 審 査 結 果 の 要 旨

Cytochrome P450 (CYP) 3A は、ヒト肝臓の薬物代謝のおよそ50%を担う酵素である。本研究は、ヒトの薬物代謝の評価に有用な CYP3A4 活性を持つ in vivo の実験系を確立することを目的に、不死化ヒト正常肝細胞 OUMS-29 をラジアルフローバイオリアクター (RFB) に充填して三次元高密度培養し、実験を行ったものである。その結果、49 日間の培養で細胞数は 15 倍に増殖し、細胞表面には微絨毛を形成するなど、正常ヒト肝細胞に類似した形態を示した。アルブミン産生量は平面培養時の 6 倍に増加した。HNF4 $\alpha$ を導入した OUMS-29/H-11 を用いた培養では 29 日目以降、CYP3A4 タンパク質の発現を認め、またテストステロンを基質に用いた負荷試験では中間代謝物 (6 $\beta$ -hydroxy testosterone) の産生が認められ、これらの結果より RFB による OUMS-29/H-11 細胞の培養は新薬開発のスクリーニングに有用と考えられた。

本研究はバイオ人工肝開発の一つの有力なモデルを示したもので価値ある業績と認める。

よって、本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。