



鳥取大学
Tottori University



ヒト薬物代謝予測のための
ヒト型UGT2, CYP3A染色体導入ラットの作製に成功

—安全性予測の向上、医薬品開発のスピードアップと成功確率向上に期待—

研究開発責任者：

鳥取大学染色体工学研究センター/大学院医学系研究科 准教授 香月康宏（41歳）

＜論文タイトルと共同研究者＞

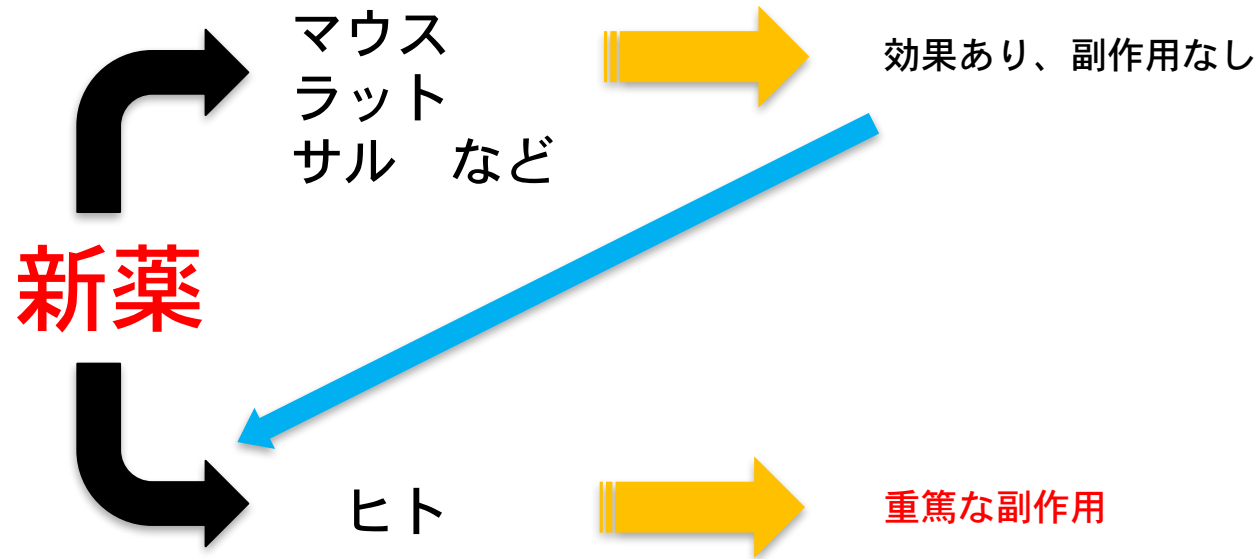
タイトル： Humanized UGT2 and CYP3A transchromosomal rats for improved prediction of human drug metabolism（和訳：ヒト薬物代謝予測のためのヒト型UGT2, CYP3A染色体導入ラットの作製）

掲載誌：PNAS(PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE UNITED STATES OF AMERICA):『**米国科学アカデミー紀要**』

本研究は香月 康宏 鳥取大学准教授、小林カオル 千葉大学准教授、藤原亮一 北里大学助教、平林真澄 生理学研究所准教授、真下知士 大阪大学 准教授、らの研究グループでの共同研究の成果です。

なお、本研究はAMED創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業、日本学術振興会科学研究費助成事業（基盤研究(B)）、最先端・次世代研究開発支援プログラムなどの支援を受けて行われました。

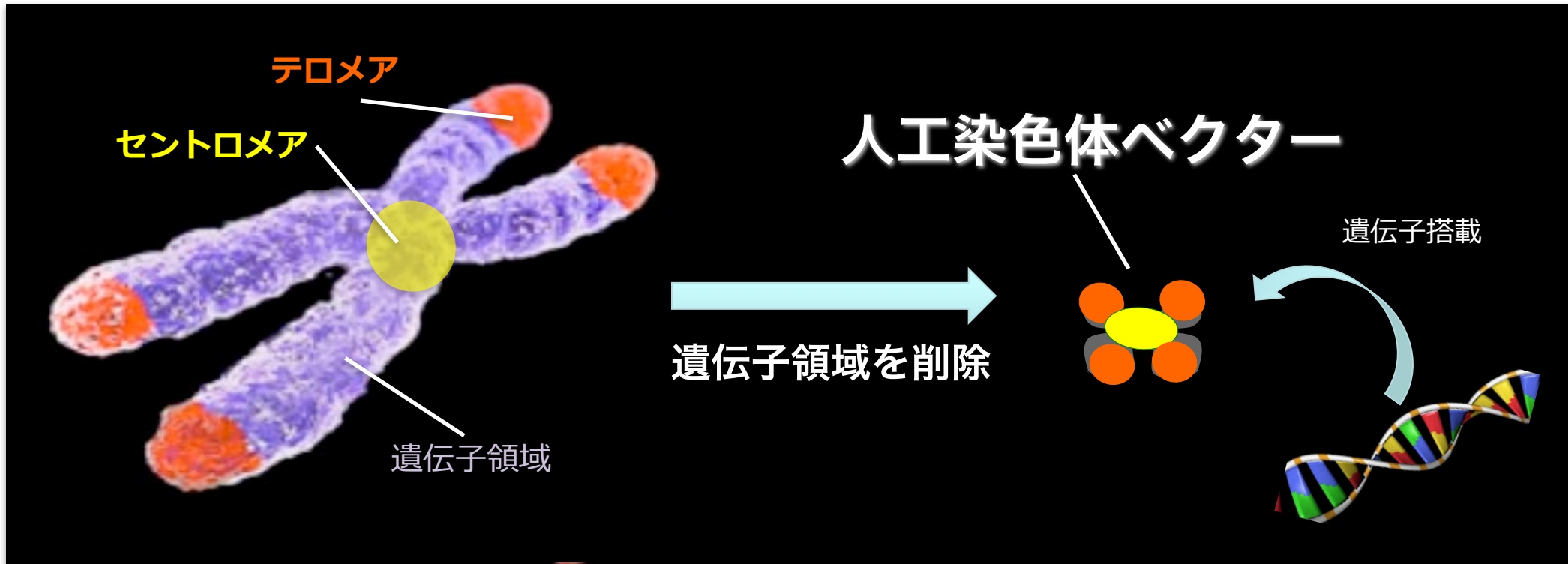
研究背景： ＜ヒト型薬物代謝モデル動物作製の意義＞



肝臓・小腸で発現する薬物代謝酵素に**種差**があることから、ヒト型モデル動物（ヒトの遺伝子をもった動物）が必要とされている。

薬物代謝関連遺伝子は多くが巨大で複数の遺伝子クラスターとして存在するため、**従来技術では一部の遺伝子しか導入できない**という問題点がある。

背景：人工染色体ベクターとは



最大の特徴：搭載サイズに制限がない（転座も可能）。

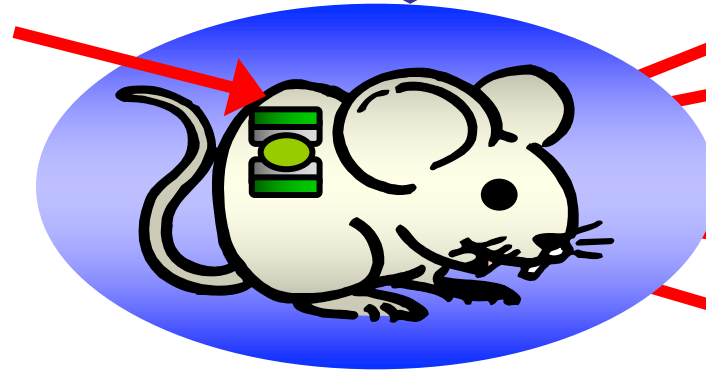
1Kb	10Kb	100Kb	1Mb	10Mb	100Mb
plasmid	cosmid	BAC	YAC		ヒト染色体 (40-250Mb)

<ヒトに近い薬物代謝を持つマウス・ラット>

ヒトでの応答性を予測

薬・毒物・食品添加物・環境汚染物質・・・

ヒト薬物代謝
関連遺伝子搭載
人工染色体



ヒト型薬物代謝モデルマウス・ラット

薬効

催奇形性

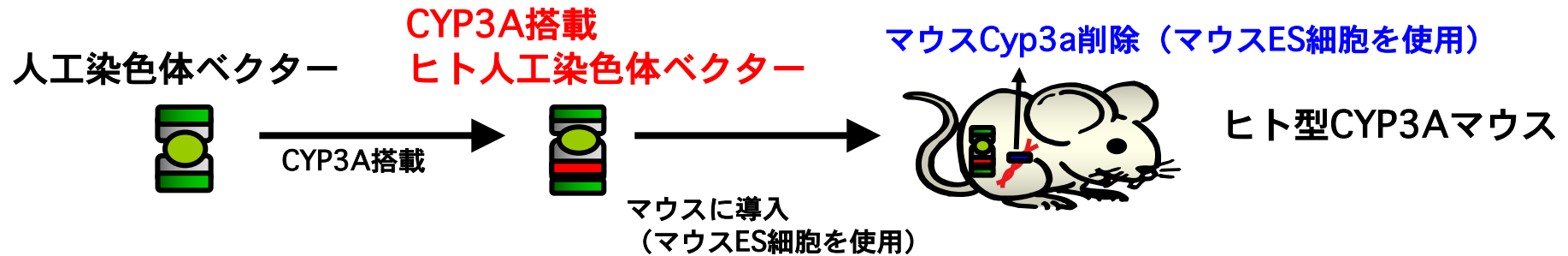
がん原性

毒性

代謝

ヒトに対する安全性予測の向上
医薬品開発のスピードアップと成功確率の向上
→国民の健康増進と経済活性化への貢献

<ヒト型CYP3Aマウスの作製に成功(2012年)>



香月ら

2012年にHuman Molecular Geneticsにて論文発表済み

1. ヒトCYP3A クラスターの遺伝子サイズは **~300kb**、CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP3A43の分子種からなる
2. CYP3Aクラスターは重要な薬物代謝酵素のひとつ、市販の薬物の約 **50%**を代謝する
3. CYP3A酵素には**種差**がある

<マウスとラットモデルのちがい>

	マウス	ラット
毒性試験実績	少ない	多い
要因：反復投与	困難	容易
薬物動態試験実績	少ない	多い
要因：経時的採血	困難	容易

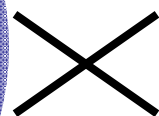


製薬企業における新薬開発においては、薬物代謝試験や安全性試験にラットが用いられていることから、ヒト型ラットの作製が望まれていた。



人工染色体技術

融合



ゲノム編集技術

TALEN
CRISPR/Cas9 など

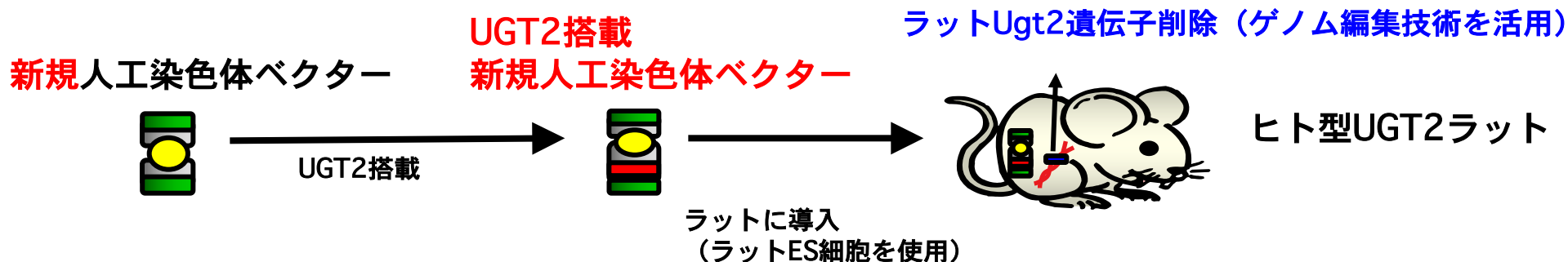
遺伝子を導入する技術



遺伝子を切って遺伝子に
変異を導入する
(遺伝子を破壊する) 技術

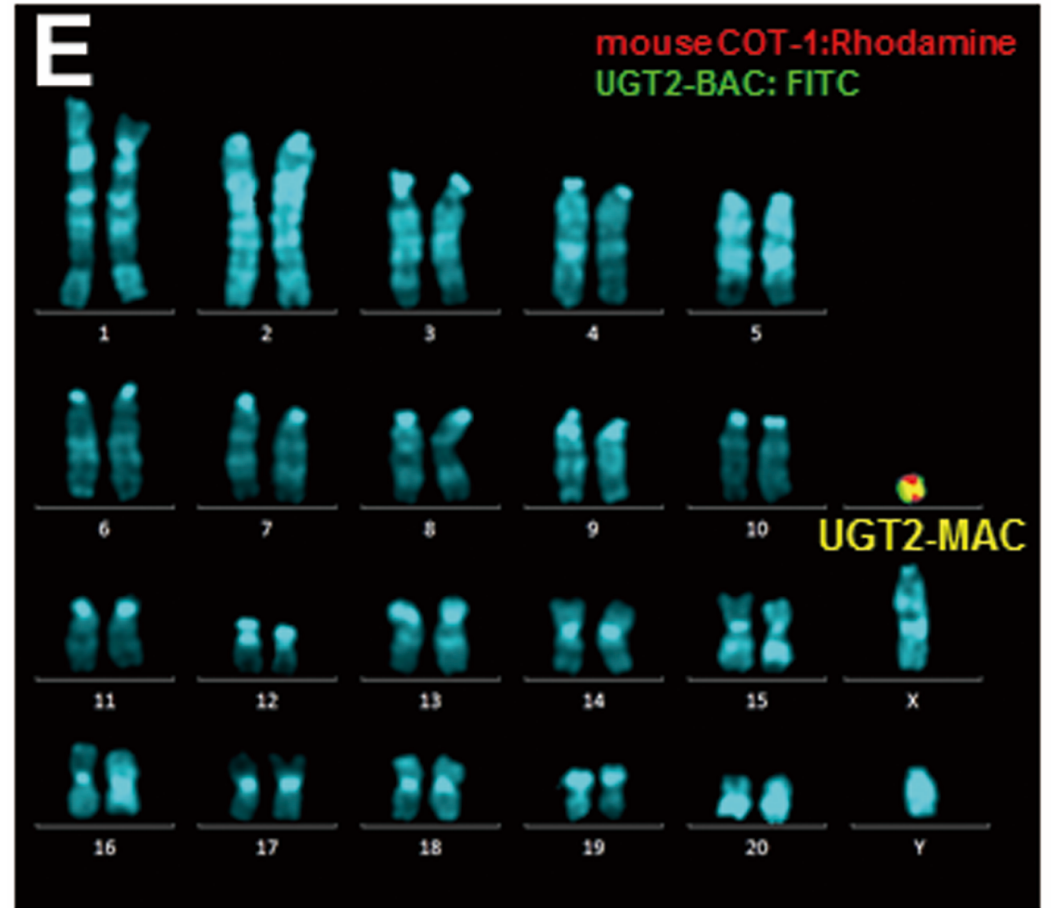
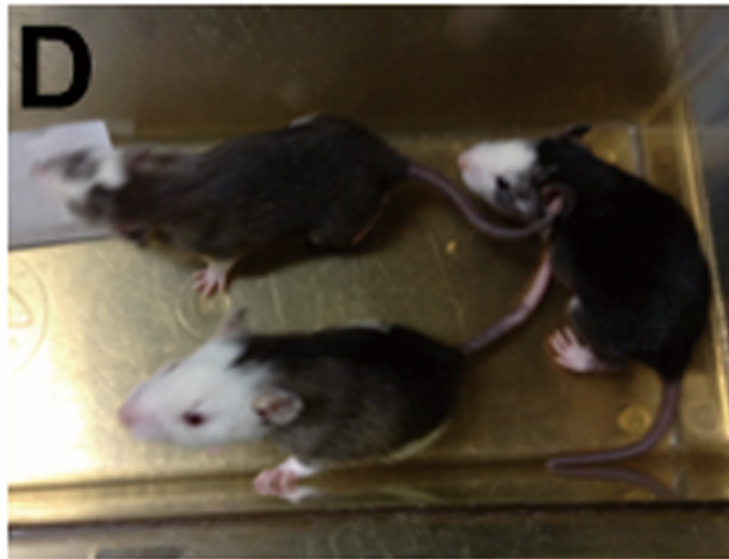
ヒト型モデルラットの作製に応用

<ヒト型UGT2ラット、ヒト型CYP3Aラットの作製に成功>

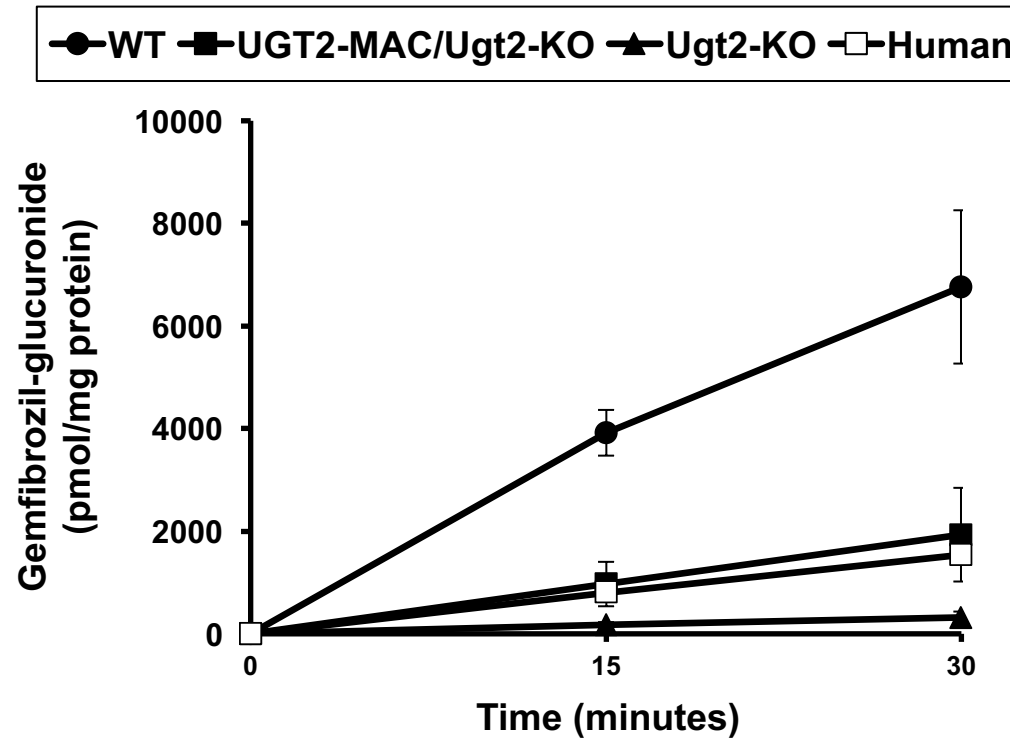


1. ヒトUGT2クラスターの遺伝子サイズは **1.5Mb**、10個の分子種からなる
2. ヒトUGT2は重要な薬物代謝酵素
3. UGT2酵素には**種差**がある

ヒト型UGT2ラットの写真と染色体解析の写真

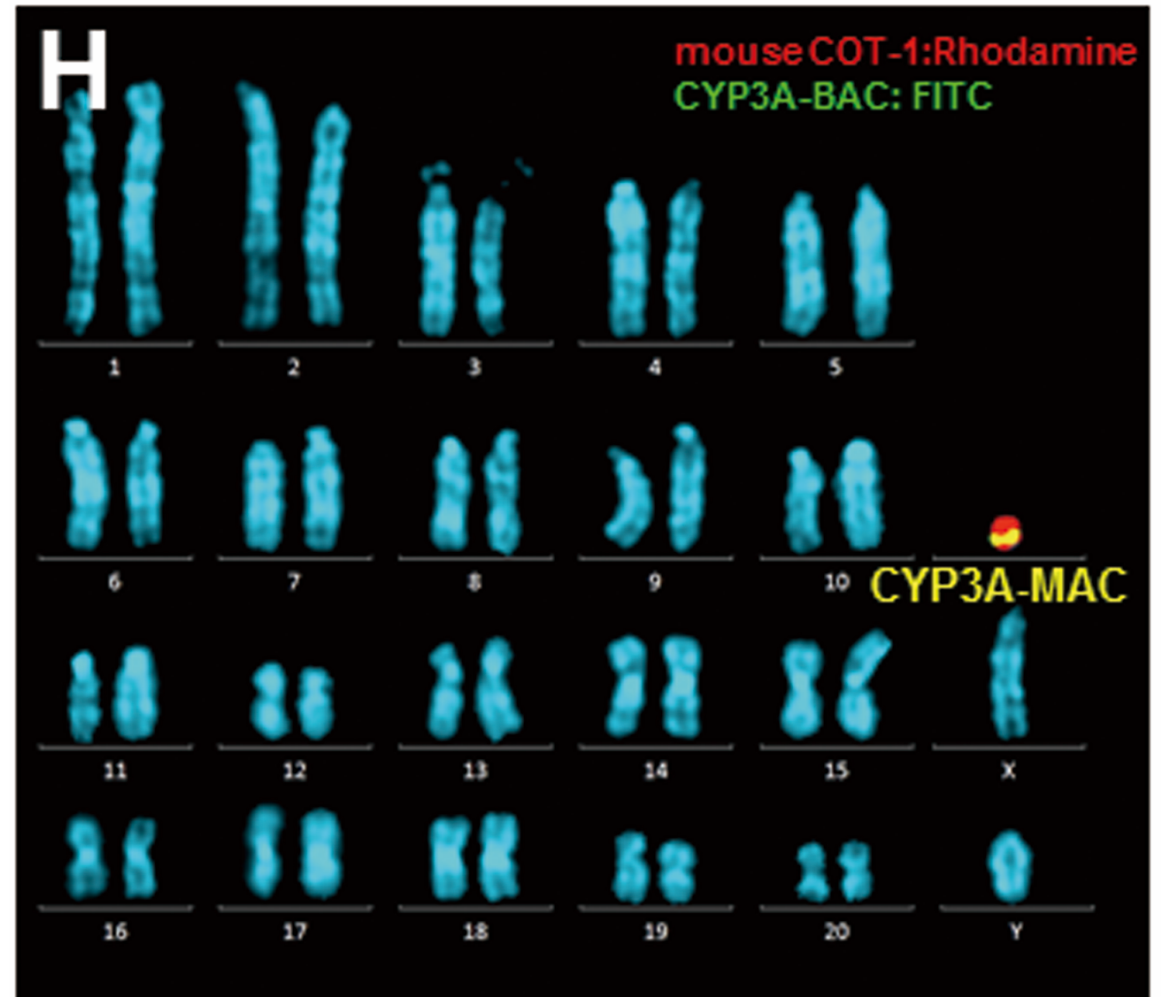


ヒト型UGT2ラットにおける薬物代謝能の比較

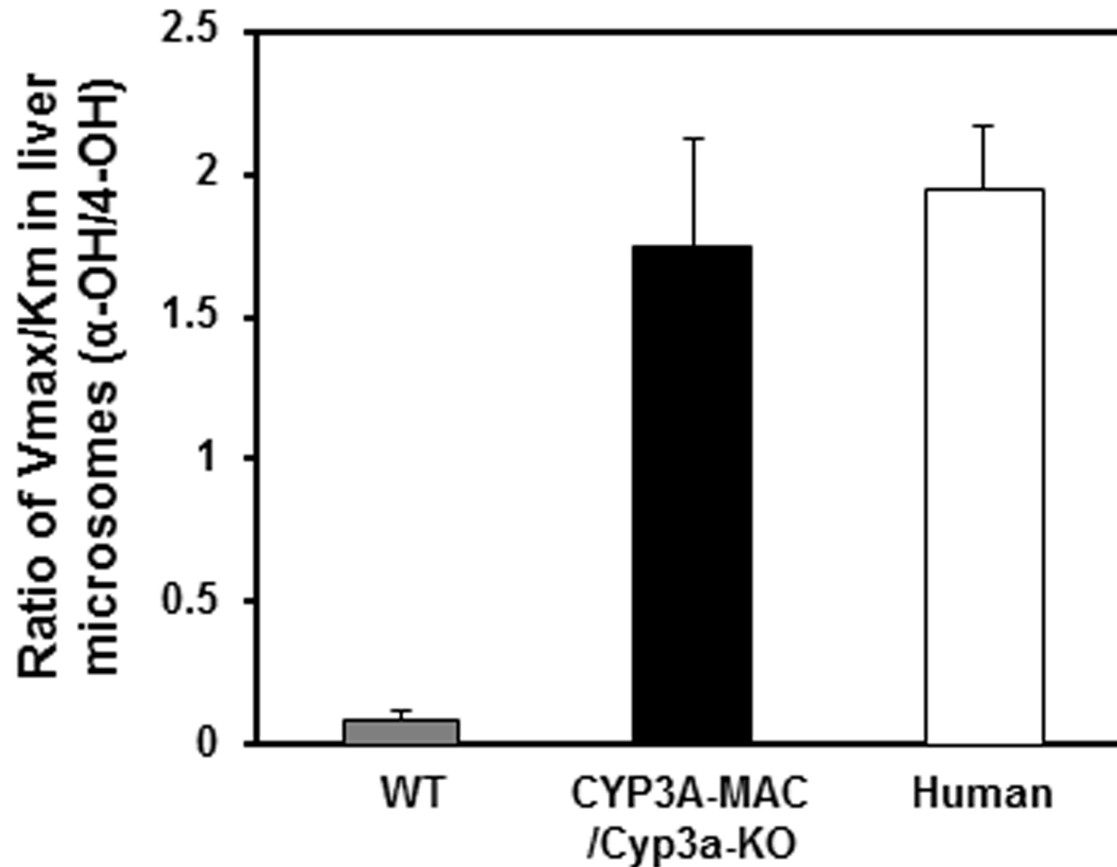


ヒト型ラットにおいて、代謝物の生成はヒトと一致していた

ヒト型CYP3Aラットの写真と染色体解析の写真



ヒト型CYP3Aラットにおける薬物代謝能の比較



ヒト型ラットにおいて、代謝物の比率はヒトと一致していた

まとめ

1. 人工染色体技術を用いて、従来の遺伝子導入技術では導入できなかった、重要な薬物代謝酵素であるヒトUGT2クラスターならびにヒトCYP3Aクラスター遺伝子のラットへの導入に世界で初めて成功しました。
2. ゲノム編集技術を利用して、もともと存在するラットのUGT2クラスターやCYP3A遺伝子を破壊することで、ヒト型UGT2ラットおよびヒト型CYP3Aラットの作製に成功しました。
3. ヒト型UGT2ラットおよびヒト型CYP3Aラットにおいて、ヒトでみられる薬物代謝能と一致していることがわかりました。

今回開発したヒト型薬物代謝モデルラットは、ヒトに対する安全性予測が向上すると共に、医薬品開発のスピードアップと成功確率向上に大きく貢献できるものと考えられます。

また、人工染色体技術とゲノム編集技術によるラット作製技術は医薬品開発のためのヒト型モデルラットや疾患モデルラットの作製にも有用な技術になると期待されます。

今後の展開

とっとり創薬実証センター

平成30年4月開所：センター長：香月康宏

目的：産官学連携で創薬ならびに創薬支援を実施



とっとり創薬実証センターや、とっとりバイオフィロンティアを活用して、今回開発したヒト型モデルラットや技術を用いた、製薬企業との共同研究の実施につなげたい。
また、大学発ベンチャー(Trans Chromosomics)からの動物提供や技術提供により、地域経済の活性化につながることを期待している。