

報道関係者 各位

鳥取大学医学部
令和3年7月27日

ヒト化マウスを用いたヒト吸収予測に成功 ～医薬品の創薬・開発研究への応用に期待～

日頃より、鳥取大学医学部の教育・研究活動へのご理解・ご協力をいただき、誠にありがとうございます。

このたび、本学教員を含む研究グループが、鳥取大学発の独自技術を応用したヒト化マウスを用いて、薬のヒト経口吸収予測に成功しましたのでお知らせします。

つきましては、取材についてご理解とご協力を賜りますようお願い申し上げます。

【概要】

P 糖タンパク質 (P-gp) は最も研究されている薬物排出トランスポーターの一つであり、その幅広い基質認識性から多くの薬の経口吸収を調節しています。培養細胞などを用いた in vitro での薬物吸収評価系は、生体環境との類似性の低さゆえに高精度な薬物吸収評価は不可能でした。このたび、本学部の香月 康宏准教授および中外製薬株式会社の研究者らのグループ(※)が染色体工学技術を用いて開発された P-gp ヒト化マウスを用いて、ヒトの薬物吸収予測に成功いたしました。

これにより、医薬品の創製・開発研究などへの応用が期待されます。

(※) 中外製薬株式会社、Trans Chromosomics、明治薬科大学の研究者を含む研究グループ

つきましては、下記のとおり、記者説明会を開催しますので、是非とも取材いただきますようよろしくお願いいたします。

記

【記者説明会】

- ◆ 日 時: 令和3年8月2日(月)11時00分～
- ◆ 場 所: 鳥取大学医学部附属病院 会議室4(第二中央診療棟2階)
- ◆ 出席者: 鳥取大学医学部生命科学科細胞ゲノム機能学分野

鳥取大学染色体工学研究センター 准教授 香月 康宏

※ ご出席を希望される際は、事前に別添「誓約書」の内容をご確認いただき、当日は誓約書をご記入・ご持参の上、ご来院いただきますようお願い致します。

(誓約書内容に☑できない事項がある方、山陰両県外に居住の方は事前に別途ご連絡ください。)

【共同研究グループ】

研究主体	研究責任者
	鳥取大学 医学部 生命科学科 分子細胞生物学講座 細胞ゲノム機能学分野 准教授 香月 康宏
	中外製薬株式会社 医科学薬理部 ファーマコメトリクス 2G 三宅 泰司
 明治薬科大学	明治薬科大学 薬剤学研究室 教授 小林 カオル
	株式会社 Trans Chromosomics 研究開発部 嵩原 昇子

【取材お問い合わせ先】

鳥取大学米子地区事務部総務課広報係 TEL:0859-38-7037 FAX:0859-38-7029 E-mail: me-kouhou@adm.tottori-u.ac.jp	中外製薬広報 IR 部 メディアリレーションズグループ TEL:090-8000-7893 E-mail: pr@chugai-pharm.co.jp
明治薬科大学総務部広報課 高橋 靖拓 TEL:042-495-8615 E-mail: koho@my-pharm.ac.jp	株式会社 Trans Chromosomics 研究開発部 嵩原 昇子 TEL:0859-30-3494 E-mail: stakehara@trans-chromo.com

ヒト化マウスを用いたヒト吸収予測に成功

ポイント

【既に知られていること】

- ・日米欧の規制当局は、医薬品開発中に新規医薬品候補化合物の薬物間相互作用 (DDI) リスクを評価することを推奨しています。
- ・P 糖タンパク質 (P-gp) を介した DDI や非線形吸収を正確かつ定量的に予測することは非常に困難です。

【新たにわかったこと】

- ・hMDR1-MAC マウスと P-gp ノックアウトマウスの AUC を使用して、P-gp を介した DDI を定量的に予測できます。
- ・hMDR1-MAC マウスと生理学的薬物動態 (PBPK) モデリングを使用して、P-gp を介した非線形吸収を定量的に予測できる可能性があります。

【臨床的な意義】

- ・得られた研究結果から、創薬においてより理想的な薬物動態プロファイルを有する化合物選択が可能となります。
- ・臨床においてより適正な P-gp 介在性の DDI マネジメントができる可能性があります。

概要

鳥取大学医学部生命科学科／染色体工学研究センター 香月康宏准教授、中外製薬株式会社、株式会社 Trans Chromosomics、明治薬科大学 小林カオル教授は鳥取大学発の独自の染色体導入技術を用いて開発されたヒト化マウスを用いて、ヒトの薬物動態予測 (吸収) に成功いたしました。本研究成果は「British Journal of Pharmacology」2021 年 7 月 8 日 (オンライン版) に掲載されました。本研究成果によって医薬品の創製・開発研究などへの応用が期待されます。

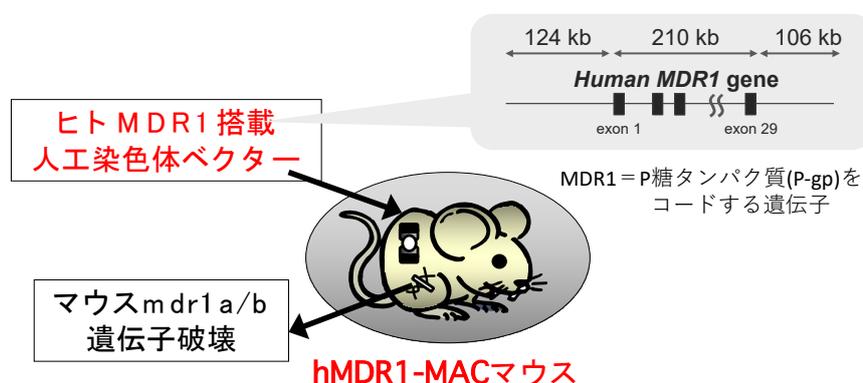
背景

薬の経口投与は便利で最もよく使われている投与方法です。経口投与された薬は、胃で溶けたのちに小腸へ達し、そこで薬が吸収されて肝臓に運ばれ、全身に行き渡ります。しかしながら、薬はすべて小腸で吸収されるわけではありません。外来異物の体内への侵入を阻止するためのバリアーが小腸にはいくつか存在します。その代表的なタンパク質が P 糖タンパク質 (P-gp) です。P-gp は、最も広く研究されている ABC スーパーファミリー薬物輸送 (トランスポーター) タンパク質の 1 つであり、小腸をはじめ肝臓、脳、腎臓などのさまざまな正常臓器に広く発現しています。さらに、P-gp は上市されている多くの薬を基質として認識し、その吸収を制限しています。

一方、近年の化学創薬のトレンドである beyond the rule of 5 (bRo5) と呼ばれる環状ペプチドをはじめとする中分子はその膜透過性の低さから消化管吸収過程において P-gp の影響を大きく受けやすいことが知られています。したがって、ヒト P-gp を介した消化管吸収や薬物間相互作用 (DDI) を正確に推定することは、薬の創製と開発の両方にとってますます重要となっています。しかしながら、生体環境との類似性の低さゆえに培養細胞などを用いた in vitro 系では P-gp 介在性の吸収動態を高精度に予測することは不可能でした。

そのような状況の中、最新の分子生物学および遺伝子工学ツールの出現により、薬物動態制御因子のノックアウト動物やヒトの薬物代謝酵素やトランスポーターを備えたトランスジェニック動物、ヒト肝臓を備えたキメラマウスなどの新しい動物モデルが開発され、薬物動態研究に実装されています。鳥取大学独自の染色体工学技術によって作製された P-gp ヒト化マウス (以下、hMDR1-MAC マウス) はマウスの P-gp がノックアウトされ、かつヒトの P-gp を発現している動物モデルです (図 1)。本研究では、その hMDR1-MAC マウスを使用して、ヒト P-gp を介した DDI と非線形吸収の定量的ヒト予測性を検証いたしました。

図1 P糖タンパク質 (P-gp) ヒト化マウス

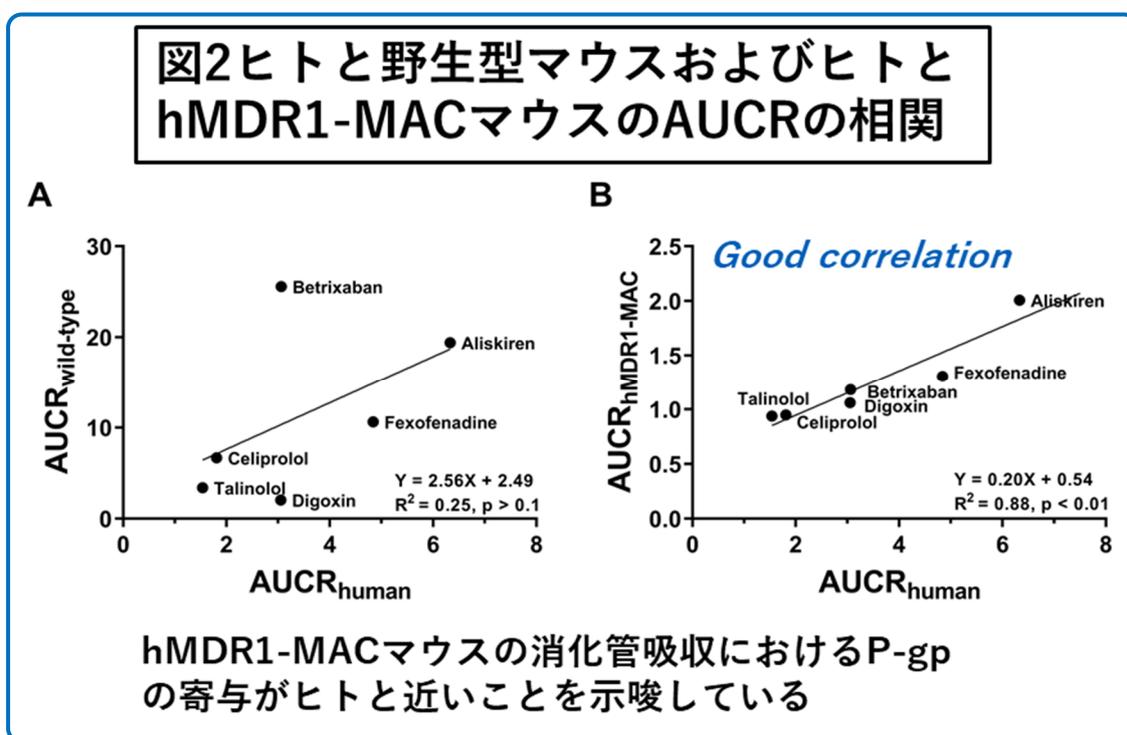


Yamasaki et al. Drug Metab Dispos, 2018

機能的なP糖蛋白が発現する **世界初のP糖タンパク質ヒト化マウス**

研究成果

本研究でははじめに P-gp 介在性の DDI のヒト予測性を検証しました。6つの P-gp 基質薬 (aliskiren, betrixaban, celiprolol, digoxin, fexofenadine, talinolol) を野生型マウスおよび hMDR1-MAC マウス、P-gp ノックアウトマウスに投与して AUC を評価しました。さらに P-gp ノックアウトマウスの AUC を野生型マウスおよび hMDR1-MAC マウスの AUC で割ることで P-gp 介在性の AUC の変化 (以下、AUCR) を算出し、ヒトの P-gp 阻害剤併用 DDI 試験における AUCR (最大値) と比較しました。その結果、hMDR1-MAC マウスとヒトの AUCR の相関性は野生型マウスとヒトの相関性より高いことが明らかとなりました。これはヒトとマウスの P-gp の種差を反映している可能性があり、さらに hMDR1-MAC マウスはヒト P-gp 介在性 DDI を予測できることが示されました (図 2)。



次にヒトにおける消化管吸収に非線形が明確に観測されている 3 つの P-gp 基質薬 (aliskiren, betrixaban, celiprolol) に絞り、P-gp 介在性の非線形吸収予測を実施しました。hMDR1-MAC マウスに異なる投与量を投与し、AUC および血漿中濃度推移を観測しました。さらにソフトウェアを使用して hMDR1-MAC マウスの生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを構築して、各投与量における AUC および血漿中濃度推移を再現する P-gp のミカエリス定数 (K_m) と最大輸送速度 (V_{max}) を最適化しました (図 3)。同様に臨床データを精査してヒト PBPK モデルを構築し、ヒトの P-gp の K_m と V_{max} を最適化して hMDR1-MAC マウスと比較しました。その結果、3 化合物ではありますが、hMDR1-MAC マウスとヒトの P-gp の K_m と V_{max} がよく相関していることが判明いたしました。hMDR1-MAC マウスはヒト非線形吸収を予測できる可能性があると考えられます (図 4)。

図3 hMDR1-MACマウスの非線形吸収性とP-gpの K_m , V_{max} の最適化によるAUCのシミュレーション

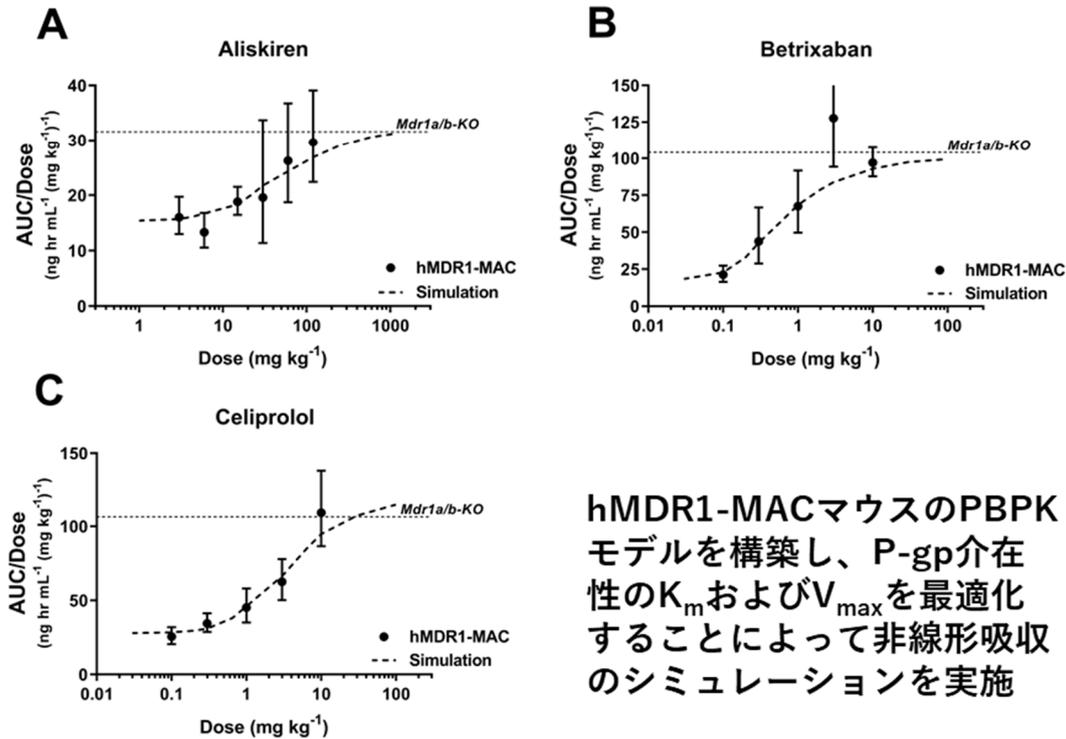
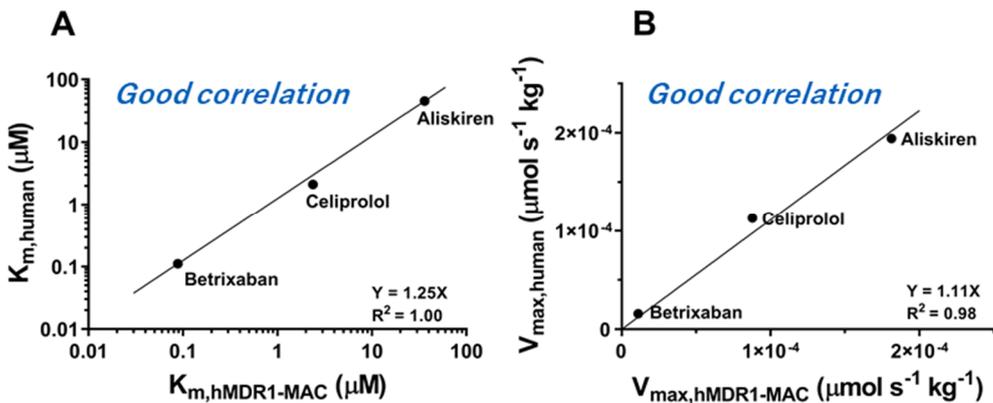


図4 hMDR1-MACマウスとヒトのP-gp介在性の K_m および V_{max} の相関



PBPKモデルにおいて最適化されたhMDR1-MACマウスとヒトのP-gp介在性の K_m および V_{max} はよく相関した

将来の展望

製薬会社で新しい薬の候補ができあがると、実際に健康成人や患者さんに投与する臨床試験が実施されます。その際に薬の候補のヒト薬物動態を事前に正確に予測することは、臨床試験のデザイン設定や時間を要する臨床試験の期間短縮、予期せぬ副作用を防止するうえでとても重要です。今回、hMDR1-MAC マウスを使った動物実験によって、これまで非常に難しいとされてきた P-gp が関与する薬の飲み合わせによる吸収の変化や薬の投与量による吸収率の変化を正確に予測できる可能性があることがわかりました。

今後は hMDR1-MAC マウスが医薬品の創製・開発研究へ応用され、ヒトの薬物動態の情報が少ない中分子などの新たなモダリティのヒト薬物動態予測に応用されることが期待されます。

用語解説

AUC, area under the curve (血漿薬物濃度曲線下面積): 血漿濃度の時間経過を表した曲線(薬物血漿中濃度-時間曲線)と横軸(時間軸)によって囲まれた部分の面積。

bRo5, beyond the rule of 5: Lipinski らが提唱した"Rule of five"から外れた化学特性を持った化合物群。経口医薬品になりにくい。中分子という新たに期待されているモダリティに多い。

DDI, drug-drug interaction (薬物間相互作用): いわゆる薬の飲み合わせのこと。

PBPK, physiologically based pharmacokinetic (生理学的薬物動態): 生体内臓器の機能的、生理的变化に対応した薬物動態をシミュレーションするプラットフォーム。

薬物動態: 体の中での薬の動きのこと。消化管から吸収され、血液を通して組織全体にまわり、肝臓で代謝され、腎臓から尿に排出されるまでの様子。

ミカエリス定数 (K_m): トランスポーターの最大輸送速度の 1/2 の速度を与える基質濃度。

最大輸送速度 (V_{max}): トランスポーターの最大輸送速度。

線形吸収: 薬の投与量を増やすと吸収された薬の AUC が投与量に比例して上昇すること。

非線形吸収: 薬の投与量を増やすと吸収された薬の AUC が投与量に比例せず増加や減少すること。小腸の代謝酵素やトランスポーターが飽和すると投与量の増加以上に AUC が上昇する。

掲載論文情報

Title: Predicting quantitatively P-glycoprotein mediated drug-drug interactions and intestinal absorption using humanized mice

雑誌: British Journal of Pharmacology (<https://doi.org/10.1111/bph.15612>)

掲載日: 2021 年 7 月 8 日 (日本時間)

著者: Taiji Miyake, Haruka Tsutsui, Kenta Haraya, Tatsuhiko Tachibana, Kayoko Morimoto, Shoko Takehara, Miho Ayabe, Kaoru Kobayashi, Yasuhiro Kazuki