

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

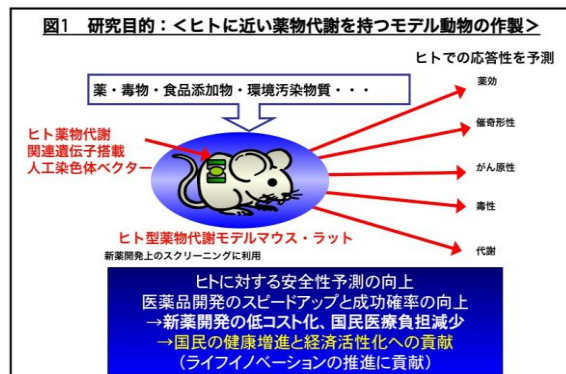
研究課題名	医薬品開発支援のための染色体工学技術によるヒト型薬物代謝モデル動物の作製
研究機関・部局・職名	鳥取大学・染色体工学研究センター・助教
氏名	香月 康宏

【研究目的】

一般的に新薬開発過程における薬物代謝・安全性試験は実験動物を用いて進められているが、実験動物とヒトでは薬物代謝酵素やその関連因子の特性には種差があり、実験動物で得られた結果からヒトでの薬物代謝や安全性を予測できない場合が多い。したがって、薬物代謝関連遺伝子をヒトと実験動物で置き換えたヒト化動物は、ヒト特異的な薬物代謝や安全性を予測する上で大きな役割を果たすと考えられる。しかしながら、薬物代謝酵素遺伝子は多くが Mb 単位の巨大な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った。

我々はこの課題を克服するために、Mb サイズの遺伝子・複数の遺伝子が制限なく搭載可能な人工染色体ベクターの開発を試みてきた。本研究では、上述の課題を克服するため、上述の薬物代謝関連ヒト遺伝子群を人工染色体ベクターに搭載し、それぞれの人工染色体ベクターを保持するマウス系統を作製する（図 1 参照）。また、最終的には 1 つの人工染色体ベクター上に上述の遺伝子群を組み合わせ搭載した人工染色体ベクターを作製し、その人工染色体ベクター保持マウスを作製することで、ヒトに近い薬物代謝特性を有するマウス系統を開発できるものとする。さらに、本研究では上述の人工染色体ベクターを製薬会社でニーズの高いラットにも適用し、ヒト型薬物代謝モデルラットを作製し、上述のマウスとともに医薬品の代謝・安全性試験へ利用する計画である。

本研究開発によって、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が向上し、新薬開発の低コスト化、ひいては国民医療負担を減らすことにつながるインパクトを与え、ライフ・イノベーションの推進に大きく貢献できるものとする。



【総合評価】	
	特に優れた成果が得られている
	優れた成果が得られている
○	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】	
① 総合所見	
<p>現在国内外の複数の機関で同様の研究が実施され、成果が報告され競争が激化している。その中で、本研究課題はそれらの成果に優るとも劣らない成果を上げることが期待されていた。各年度における目標達成率については相当程度の評価ができるが本研究課題の最終目標である『医薬品開発のための薬物代謝・安全性試験用ヒト型薬物代謝モデルマウス・ラットの確立』を達成するための研究内容が多く残されたまま終了した。当初計画に薬物代謝・動態の評価は別途、薬物代謝の専門家を研究組織に加えるべきであった。今後、本研究スタッフが一致協力して残された課題に取り組み集中して進捗させることが求められる。</p>	

② 目的の達成状況	
<p>・所期の目的が <input type="checkbox"/>全て達成された ・ <input checked="" type="checkbox"/>一部達成された ・ <input type="checkbox"/>達成されなかった)</p>	
<p>当初の研究目的は、薬物代謝関連ヒト遺伝子群（10個の遺伝子）をひとつのHACベクターに搭載し、代謝動態を統合的にヒト化したマウス/ラットを作製することにあつた。しかしながら、現時点での研究成果はCYP3A、UGT2、MDR1を個別に発現させたヒト化マウスに留まっており、本研究課題開始時に既に保有していたCYP3A搭載技術からの進展があまり認められない（ラットについては、CYP3A、UGT2を搭載したキメララットと正常ラットを交配するところまでしか進行していない）。しかも、バイオアベイラビリティ（BA）評価・薬物相互作用の評価・初回通過効果の評価はヒト化CYP3Aマウスにトリアゾラムを投与して検討されており、BAはヒトに近い値がでたが、初回通過効果はヒトと一致しない結果が得られた。一方、薬物相互作用の評価は、ヒト化PXR/CYP3Aマウスを用いてリファンピシン、および、プレグレノロン16αカルボニトリル投与で調べられた。その結果、ヒト化PXR/CYP3Aマウスは、薬物相互作用の原因となるCYP3Aの誘導予測モデルとして有用であると考えられた。また、ヒト化CYP3Aマウスにサリドマイドを投与したところマウス胎児の四肢の奇形が観察された。しかし、他のヒト化マウスについては同様の実験が行われていないなど研究にかなりの遅れが生じた。</p>	

③ 研究の成果	
<p>・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が <input checked="" type="checkbox"/>ある ・ <input type="checkbox"/>ない)</p>	

<ul style="list-style-type: none"> ・ブレイクスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が (<input type="checkbox"/>創出された ・ <input checked="" type="checkbox"/>創出されなかった)
<ul style="list-style-type: none"> ・当初の目的の他に得られた成果が (<input type="checkbox"/>ある ・ <input checked="" type="checkbox"/>ない)
<p>ヒト CYP3A 遺伝子を導入したマウスは画期的である。しかしながら、その技術は本研究課題申請時に既に有していたものであり、本研究補助事業によっていかに発展・進展させたかという成果に関しては不明確である。</p>

<p>④ 研究成果の効果</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<ul style="list-style-type: none"> ・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が (<input checked="" type="checkbox"/>見込まれる ・ <input type="checkbox"/>見込まれない)
<p>ヒト化モデル動物の作製は、技術的な遺伝子工学研究に加えて、応用領域となる創薬研究への寄与が期待できる。さらに、創薬研究において、ヒトでの代謝や毒性試験をモデル動物で代替できれば、社会的・経済的利益が大きい。研究代表者が記しているように、多くの製薬企業から既に共同研究依頼が来ていることがそれを物語っており、補助事業期間終了後は民間資金での個別応用の研究が期待できる。</p>

<p>⑤ 研究実施マネジメントの状況</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・適切なマネジメントが (<input type="checkbox"/>行われた ・ <input checked="" type="checkbox"/>行われなかった)
<p>研究実施の遅れは、研究遂行マネジメントと実施体制に甘さがあったのではないかと。</p> <p>当初計画では 23 年度に実施予定であった重要な項目は最後まで着手されずに終了した。モデル動物作製は研究代表者の遺伝子工学的専門性によって達成できるが、当初から薬物代謝・動態の評価は別途、薬物代謝の専門家を研究組織に加えるべきであった。指摘事項(1)のヒト肝キメラとの比較検証は未だになされていない。指摘事項(2)の 10 個の遺伝子の搭載と解析は未着手のままで終了した。</p> <p>総額 1 億 5,000 万円の大型研究補助で、査読有り論文発表がわずか 6 報はあまりに少なすぎるし、それらがどの研究成果を公表したのかが不明確である。また、現在、国内外の多くの研究機関で類似の研究が行われている。先進性をアピールするためには高い評価が得られる国際誌、国際学会での発表を主力にすべきであった。平成 24 年度に特許を 1 件取得しているが、本補助事業を開始した平成 22 年度以降、1 件の特許出願がなされたにすぎない。これが本補助事業の成果に基づく発明であるかが明確でない。この点については中間評価で指摘されているにもかかわらず聞き入れられていない。国民との科学・技術対話はなされたが、あまり積極的に行ったようには見えない。</p>