

課題番号: **LS085**
助成額: 152百万円

ライフ・イノベーション

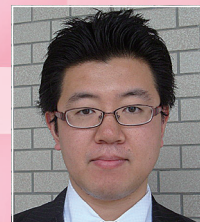
生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

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

香月 康宏 鳥取大学染色体工学研究センター 助教
Yasuhiro Kazuki

WEB ページ
<http://www.med.tottori-u.ac.jp/chromosome/>



研究背景

実験動物とヒトでは薬物代謝酵素の特性に種差があることから、薬物代謝関連遺伝子に関するヒト化動物がヒト特異的な薬物代謝や安全性を予測する上で重要な役割を果たす。一方、薬物代謝関連遺伝子は多くが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。

研究の目的

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。本研究の目的は、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・ラットを作製することである。

実績

代表論文:

1. Mol. Ther., 19(9), 1591-601, (2011), 2. ACS Synth. Biol., (2012), 3. Hum. Mol. Genet., 22(3), 578-92, (2013)

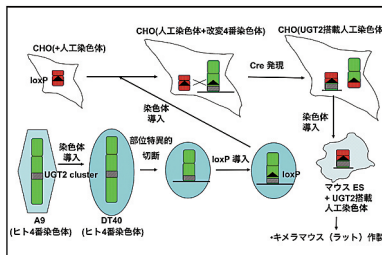
受賞:

- 第 10 回日本再生医療学会総会 若手研究奨励賞受賞 (2011 年 3 月)
- 第 58 回日本実験動物学会総会 若手優秀発表賞受賞 (2011 年 5 月)
- 第 28 回日本薬物動態学会年会 奨励賞受賞 (2013 年 10 月)

研究成果

新規人工染色体ベクターへの巨大遺伝子搭載技術の確立

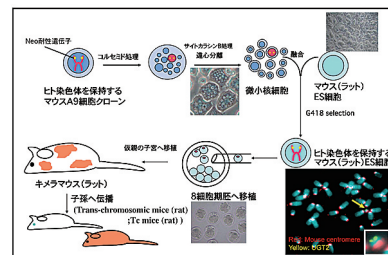
ヒト特異的な薬物代謝に関わる遺伝子のうち、新たに開発した転座型クローニング法を用いて CYP3A, CYP2C, UGT2, MDR1 を、挿入型クローニング法を用いて、PXR をそれぞれ新規人工染色体ベクターに搭載することに成功した。



UGT2 cluster を例にした人工染色体ベクターへの遺伝子搭載方法

薬物代謝関連遺伝子搭載マウス・ラット作製技術の確立

ヒト特異的な薬物代謝に関わる遺伝子のうち、マウスでは CYP3A, CYP2C, UGT2, MDR1 を保持する人工染色体について、ラットでは CYP3A, UGT2 を保持する人工染色体について、子孫に伝達することが確認された。それぞれの系統において、従来モデルでは不可能であったヒト特異的な代謝物やヒト特異的な催奇形性が確認された。



ヒト染色体を保持するマウス・ラットの作製 (UGT2 マウスを例に)

2020 年の
応用展開

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。