

## 先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実施状況報告書(平成22年度)

本様式の内容は一般に公表されます

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

### 1. 当該年度の研究目的

我々はこれまでに人工染色体技術を用いて、本研究提案の基盤となる「ヒト型 CYP3A マウス」の開発に成功した。薬物代謝に最も重要とされる CYP3A 遺伝子クラスター(3A4, 3A5, 3A7, 3A43 からなる)の約 1 Mb の染色体領域を上述の染色体クローニング法を用いて HAC ベクター上に搭載し、その CYP3A-HAC をマウス ES 細胞に導入することで、CYP3A-HAC を保持するマウスを作製した。本研究においても同様の方法により、CYP2C, UGT2, MDR1, PXR をそれぞれ HAC ベクターに搭載するが、そのためには、細胞、DNA、遺伝子増幅用プライマー、遺伝子情報などの準備が必要なので、上記資材準備を実施する。

また、来年度から実施予定の、課題①遺伝子発現と代謝活性評価、課題②バイオアベイラビリティ評価、課題③薬物相互作用の評価、課題④薬物の初回通過効果の解明に関する情報の予備調査ならびに正常マウス・ラットを用いた予備試験を実施し、来年度からの本試験をスムーズに実施させる。

### 2. 研究の実施状況

1) ヒト特異的な薬物代謝に関わる遺伝子のうち、CYP3A, CYP2C, UGT2, MDR1, PXR をそれぞれ HAC ベクターに搭載するための資材準備(細胞、DNA など)を実施した。

具体的にはこれまでに構築した CYP3A-HAC ベクターを遺伝子改変が容易であるトリ由来の DT40 細胞に微小核細胞融合法を用いて導入し、PCR 法、FISH 法により CYP3A-HAC がゲノムレベルで保持され、かつ染色体レベルで 1 本保持されていることを確認した。一方、CYP2C 遺伝子が存在するヒト 10 番染色体を保持する A9 細胞、UGT2 遺伝子が存在するヒト 4 番染色体を保持する A9 細胞、MDR1 遺伝子が存在するヒト 7 番染色体を保持する A9 細胞を、既存のヒト染色体保持 A9 細胞ライブラリーより、PCR 法により DNA をスクリーニングし、FISH 解析により目的の染色体が導入された A9 細胞を選別した。また、ヒト PXR 遺伝子に関しては BAC を購入し、ヒト PXR 遺伝子が保持されているかを PCR 法により確かめた。次に組換え効率が高頻度に起こる DY380 株にトランスフォーメーションし、HAC ベクターに搭載するためのベクターを構築した。

2) ヒト化モデルマウス・ラットの in vitro ならびに in vivo 評価のための情報収集を行い、正常マウス・ラットを用いての予備試験を実施し、バイオアベイラビリティ評価についてマウスへの薬物投与量を決定した。

3. 研究発表等

雑誌論文 計0件	(掲載済み一査読有り) 計0件  (掲載済み一査読無し) 計0件  (未掲載) 計0件
会議発表 計1件	専門家向け 計1件 1. 香月康宏、遺伝子再生医療・ヒト型モデル動物作製のためのヒト人工染色体ベクター(HAC)システムの開発、京王プラザホテル(東京)、平成23年3月1~2日、第10回日本再生医療学会総会  一般向け 計0件
図書 計0件	
産業財産権 出願・取得状況 計0件	(取得済み) 計0件  (出願中) 計0件
Webページ (URL)	
国民との科学・技術対話の実施状況	
新聞・一般雑誌等掲載 計1件	日本海新聞、2011年2月16日、1ページ、「香月鳥大助教を選定」
その他	

4. その他特記事項

## 実施状況報告書(平成22年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されます

## 1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額
直接経費	117,000,000	0	27,000,000	90,000,000
間接経費	35,100,000	0	8,100,000	27,000,000
合計	152,100,000	0	35,100,000	117,000,000

## 2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を 除く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度 執行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額
直接経費	0	27,000,000	0	27,000,000	1,000,000	26,000,000
間接経費	0	8,100,000	0	8,100,000	300,000	7,800,000
合計	0	35,100,000	0	35,100,000	1,300,000	33,800,000

## 3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	1,000,000	実験試薬、実験器具
旅費	0	
謝金・人件費等	0	
その他	0	
直接経費計	1,000,000	
間接経費計	300,000	
合計	1,300,000	

## 4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
				0		
				0		
				0		