

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) 実績報告書

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. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

2. 収支の状況

(単位:円)

	交付決定額	交付を受けた額	利息等収入額	収入額合計	執行額	未執行額	既返還額
直接経費	117,000,000	117,000,000	0	117,000,000	117,000,000	0	0
間接経費	35,100,000	35,100,000	0	35,100,000	35,100,000	0	0
合計	152,100,000	152,100,000	0	152,100,000	152,100,000	0	0

3. 執行額内訳

(単位:円)

費目	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	合計
物品費	1,000,000	12,924,934	14,313,766	30,757,066	58,995,766
旅費	0	598,160	1,502,470	209,060	2,309,690
謝金・人件費等	0	6,439,938	7,226,283	3,615,199	17,281,420
その他	0	3,279,750	17,127,053	18,006,321	38,413,124
直接経費計	1,000,000	23,242,782	40,169,572	52,587,646	117,000,000
間接経費計	300,000	5,075,035	10,191,148	19,533,817	35,100,000
合計	1,300,000	28,317,817	50,360,720	72,121,463	152,100,000

4. 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
薬用冷蔵ショーケース 一式	MPR-514R(51G)	1	572,775	572,775	2011/4/21	鳥取大学
回転式胎仔培養装置	池本理化工業㈱ 010-0310	1	4,761,750	4,761,750	2011/9/30	鳥取大学
ローケーター6プラス(クライオボックス60個、台車付)	IINOX CS509X2 2L-70A	1	939,750	939,750	2012/10/9	鳥取大学
CO2培養機(鉄台付)	㈱ヒラサワ製、本体:CPE-2601、鉄台:SD-2700	1	846,480	846,480	2013/10/4	鳥取大学
超低温フリーザー	パナソニックヘルスケア ㈱製、MDF-5947 ルセット	1	2,058,000	2,058,000	2013/11/5	鳥取大学
マイクロ冷却遠心機 一式	久保田商事㈱ 製、本体:3700、マ イクロロータ:AF- 2724A	1	688,800	688,800	2013/11/20	鳥取大学
微量高速遠心機 一式	㈱トミー精工製、本 体:MX-307、ラックイ ンロータ:TMA-300、 ラック:ARO15-24	1	916,650	916,650	2013/11/27	鳥取大学
小型恒温振とう培養機パイ オンシェイカー	タイテック㈱製、BR- 23FH-MR	2	538,650	1,077,300	2013/12/5	鳥取大学
オートクレーブ	㈱トミー精工製、 LSX-500	1	580,125	580,125	2013/12/12	鳥取大学
LunaFL 蛍光・明視野自動細 胞計数値装置	米国Logo Biosystems社製、 L20001、L12000	1	756,000	756,000	2013/12/24	鳥取大学
DS-11NanoPad 微量分光 光度計	和光純薬工 業㈱製、DS-	1	997,500	997,500	2014/3/12	鳥取大学

5. 研究成果の概要

ヒト化薬物代謝モデル動物は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。本研究において、巨大遺伝子・複数遺伝子が搭載可能な人工染色体ベクターを利用して、マウスではCYP3A, CYP2C, UGT2, MDR1を保持する系統、ラットではCYP3A, UGT2を保持する系統を樹立し、各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反応やヒト特異的な催奇形性が確認された。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、ライフ・イノベーションの推進に大きく貢献することが期待できる。

課題番号	LS085
------	-------

**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)
研究成果報告書**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名 (下段英語表記)	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
	Generation of humanized model animal that express drug metabolizing enzymes via chromosome engineering technology for drug development
研究機関・部局・ 職名 (下段英語表記)	鳥取大学・染色体工学研究センター・助教
	Tottori University・Chromosome Engineering Research Center・ Assistant Professor
氏名 (下段英語表記)	香月 康宏
	Yasuhiro Kazuki

研究成果の概要

(和文):

ヒト化薬物代謝モデル動物は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。本研究において、巨大遺伝子・複数遺伝子が搭載可能な人工染色体ベクターを利用して、マウスでは CYP3A, CYP2C, UGT2, MDR1 を保持する系統、ラットでは CYP3A, UGT2 を保持する系統を樹立し、各系統において従来の齧歯類モデルでは不可能であったヒト特異的な代謝反応やヒト特異的な催奇形性が確認された。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、ライフ・イノベーションの推進に大きく貢献することが期待できる。

(英文):

The humanized animal models expressing drug metabolizing enzyme plays an important role in predicting human specific drug metabolism and safety. In this study, we generated humanized mice containing human CYP3A, CYP2C, UGT2 and/or MDR1, and humanized rats containing human CYP3A or UGT2, using mammalian artificial chromosomes that can carry large and multiple genes. These humanized model animals showed human

様式21

specific metabolic responses and teratogenicity, which were not detected in the previous rodent models. Thus, these model mice are likely to be valuable in evaluating novel drug development and safety in human efficiently, which will contribute for the promotion of the life innovation.

1. 執行金額 152,100,000 円
(うち、直接経費 117,000,000 円、間接経費 35,100,000 円)
2. 研究実施期間 平成23年2月10日～平成26年3月31日

3. 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ることで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。

4. 研究計画・方法

(1) ヒト薬物代謝遺伝子搭載人工染色体ベクターの作製

ヒト特異的な薬物代謝に関わる、第一相酵素 CYP 遺伝子群 (CYP3A, CYP2C)、第二相酵素 UGT 遺伝子群 (UGT2)、トランスポーター (MDR1)、CYP 誘導を制御する核内受容体 (PXR)、をそれぞれ人工染色体ベクターに搭載した。ゲノムサイズは 150kb を超えない遺伝子の場合には BAC ベクターを用いて、目的遺伝子を人工染色体ベクターに搭載した。150kb を超えるゲノムクラスターの場合は、部位特異的組み換え酵素による染色体転座法を用いて、人工染色体ベクターに目的遺伝子（群）を搭載した。一方、ひとつの人工染色体ベクターに上記遺伝子を組み合わせることで搭載した人工染色体ベクターも同様の手法を用いて構築した。

(2) ヒト薬物代謝遺伝子搭載人工染色体ベクターを保持するマウス・ラットの作製

上記で作製した人工染色体ベクターをマウス ES 細胞ならびにラット ES 細胞に染色体導入法（微小核細胞融合法）を用いて導入し、人工染色体の導入された ES 細胞ラインを選別した。次にマウスならびにラットの胚盤胞期胚に各 ES 細胞をインジェクション後、仮親に移植することでキメラマウスならびにキメララットを作製した。さらに、交配により子孫伝達個体を得て、以下の解析に用いた。

(3) ヒト化モデルマウス・ラットの in vitro ならびに in vivo 評価

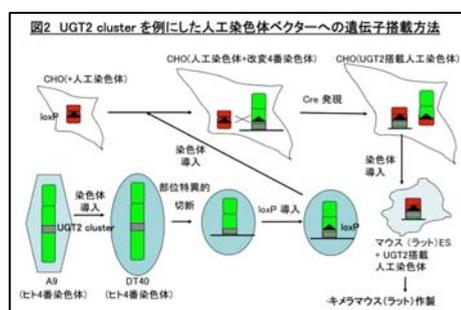
上記で作製した各系統のマウス・ラット（本モデル動物）によるヒト特異的遺伝子発現およびヒト特異的薬物代謝の評価として、以下の5項目を実施した。①本モデル動物の肝臓・小腸における各ヒト遺伝子の発現量が時期特異的・組織特異的にヒトと同等か検証した。②ヒトにおける薬物のバイオアベイラビリティの予測に本モデル動物が有用であることを検証した。③薬物の初回通過効果を検証した。④肝および小腸における代謝酵素誘導に起因する薬物間相互作用の予測に本モデル動物が有用であることを検証した。⑤ヒト特異的毒性代謝物の評価として、生殖発生毒性についてヒトと類似した毒性パターンを示すか検証した。

5. 研究成果・波及効果

研究成果

(1) ヒト薬物代謝遺伝子搭載人工染色体ベクターの作製

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 をそれぞれ新規人工染色体ベクターに搭載した。CYP3A, CYP2C, UGT2, MDR1 遺伝子に関しては、転座型クローニング法を用いて、各遺伝子クラスターを新規人工染色体ベクターに搭載した（図2参照）。PXR 遺伝子に関しては、挿入型クローニング法を用いて、人工染色体ベクターに搭載した。一方、当初の計画を変更し、重要性の高い組み合わせである CYP3A-MDR1、CYP3A-PXR、CYP3A-CYP2C を組み合わせた人工染色体を作製することに成功した。



(2) ヒト薬物代謝遺伝子搭載人工染色体ベクターを保持するマウス・ラットの作製

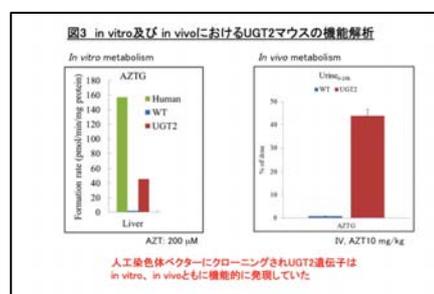
ヒト特異的な薬物代謝に関わる遺伝子のうち、新規人工染色体ベクターに搭載した CYP3A, CYP2C, UGT2, MDR1, CYP3A-MDR1 の各人工染色体をそれぞれマウス ES 細胞に微小核細胞融合法を用いて導入した（図2参照）。それぞれの人工染色体保持 ES 細胞から 3-5 株ずつ選別し、キメラマウスを作製した。さらに、上記高キメラマウスと正常マウスを交配することで、CYP3A, CYP2C, UGT2, MDR1, CYP3A-MDR1 を保持する人工染色体について、子孫に伝達することを確認した。一方、CYP2C, UGT2, MDR1 を保持する人工染色体保持マウス

に関して、各種ノックアウトマウスとの交配により、完全なヒト化マウスを作製しているところである。また、ヒト化 PXR/CYP3A マウスをヒト化 CYP3A マウスとヒト化 PXR マウスとの交配により作製した。

次に上記でマウス作製に成功している CYP3A, UGT2 を搭載した新規人工染色体ベクターをラット ES 細胞に微小核細胞融合法を用いて導入した。それぞれの人工染色体保持ラット ES 細胞から 3-5 株ずつ選別し、キメララットを作製した。さらに、上記高キメララットと正常ラットを交配することで、CYP3A および UGT2 クラスターを保持する人工染色体が子孫に伝達することを確認した。今後、内在遺伝子を破壊したラットとの交配により、完全なヒト化ラットを作製する予定である。

(3) ヒト化モデルマウス・ラットの in vitro ならびに in vivo 評価

①各マウス系統の種々の組織で各クラスターの遺伝子の発現を確認したところ、ヒトと同様のパターンで時期特異的、組織特異的に各遺伝子が発現していることが確かめられた。次に肝および小腸ミクロソームにおける CYP3A 活性、CYP2C 活性、UGT2 活性の測定を各特異的基質を用いて行った結果、各ヒト化マウスでは、肝および小腸ともに野生型マウスまたはヒトと同程度の



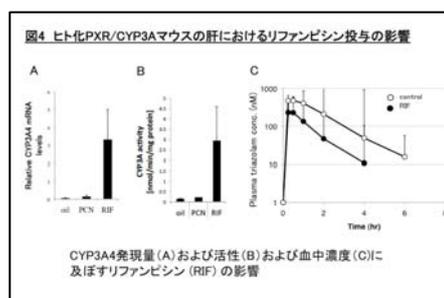
の（またはヒト特異的な）活性が認められた（図 3 参照）。これらの結果より、各ヒト化マウスの肝および小腸では機能的な各代謝酵素が発現していることが示唆された。現在、MDR1 を保持する人工染色体保持マウスに関して、薬物輸送能の評価を行っている。一方、CYP3A ラット、UGT2 ラットに関して種々の組織で各クラスターの遺伝子の発現を確認したところ、ヒトと同様のパターンで時期特異的、組織特異的に各遺伝子が発現していることが確かめられた。UGT2 ラットに関して、UGT2 マウスと同様に肝および小腸ともにヒト特異的な代謝活性が認められた。

②バイオアベイラビリティ評価については、ヒト化CYP3Aマウスにトリアゾラム1 mg/kgを静脈内投与あるいは経口投与し、それぞれの血中濃度値からAUCを算出することによりバイオアベイラビリティを求めた。ヒト化CYP3Aマウスにおけるトリアゾラムのバイオアベイラビリティは、42%であり、ヒトで報告されている平均値（55%, Masica et al., 2004）と近似した値であった。この結果より、ヒト化CYP3AマウスはCYP3Aで代謝される薬物のバイオアベイラビリティの予測モデルとして有用である可能性が考えられた。

③初回通過効果については、バイオアベイラビリティの算出に使用した動態パラメータから肝抽出率と消化管抽出率を求め、ヒトで報告されている値（Masica et al., 2004）と比較した。ヒト化CYP3Aマウスでは、トリアゾラムの肝抽出率が43%、消化管抽出率が26.3%と肝抽出率の方が高い値を示した。一方、ヒトでは肝抽出率が24.6%、消化管抽出率が36%と消化管抽出率の方が高い値であった。このことから、ヒト化CYP3Aマウスではトリアゾラム

の初回通過効果における肝代謝の寄与が大きく、完全にはヒトと一致していないことが示唆された。今後、肝抽出率と消化管抽出率の比較について、トリアゾラム以外の薬物についても検討していく必要がある。

④薬物相互作用の評価については、ヒト化PXR/CYP3Aマウスを用いてヒトPXR活性化剤であるリファンピシン（RIF）あるいはマウスPXR活性化剤であるプレグネノロン16 α カルボニトリル（PCN）を投与し、PXR活性化作用を比較した。その結果、RIF投与による肝CYP3A4 mRNAの増加と肝ミクロソームにおけるCYP3A活性の上昇が認められたのに対し、PCN投与による影響は小さいことが示された（図4A, B参照）。一方、CYP3Aのみをヒト化したマウスでは逆の結果であった。これらの結果から、ヒト化PXR/CYP3Aマウスでは、PXRの機能がヒト化されていることが示唆された。



そこで、ヒト化PXR/CYP3AマウスにRIF（10 mg/kg, 3日間）を前処置したのちにトリアゾラム 1 mg/kgを静脈内投与し、トリアゾラムの血中濃度推移に及ぼすRIFの影響を検討した。その結果、トリアゾラムの血中消失半減期がリファンピシン投与により短くなり、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）も減少していることが明らかとなった（図4C参照）。一方、CYP3Aのみをヒト化したCYP3AマウスではRIF投与によるトリアゾラム血中濃度への影響は認められなかった。これらの結果より、ヒト化PXR/CYP3Aマウスでは、ヒトでの報告と同様にトリアゾラムの血中からの消失がリファンピシンにより亢進することが示唆された。したがって、PXRとCYP3Aの両方をヒト化したヒト化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。

⑤胎仔培養システムを用いることでヒト化 CYP3A マウスシステムを用いて、サリドマイド投与実験を行ったところ、正常マウス胎仔では四肢の奇形が出なかったのに対し、ヒト化 CYP3A マウス胎仔において特異的に四肢の奇形が観察された。このことから、ヒト CYP3A 酵素がサリドマイドを代謝することで催奇形性が誘発される可能性が示唆された。

<波及効果>

非臨床試験成績のヒトに対する安全性予測への外挿が難しいため、臨床試験になって予期せぬ毒性発現や期待される薬効が認められないなどの理由から開発中止にいたるケースが少なくない。創薬プロセスの早い段階から効率的に創薬ターゲットを絞り込むための新規技術および試験系の開発が待望されており、本研究開発によりその課題を克服できるものとする。また、本研究開発により、サリドマイド事件など薬害防止が可能となるモデルを構築できれば、一般社会への貢献は計り知れないものである。本プロジェクトの実施によって将来的に実現が期待される新薬開発の低コスト化、そして画期的な医薬品の創出は、ひいては国民医療費負担を減らすことにつながり、将来にわたって継続的にわが国の活力を維持し、ライフ・イノベーションの推進に貢献できると考える。

6. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 13 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Takehara S, Schulz TC, Abe S, Takiguchi M, Kazuki K, Kishigami S, Wakayama T, Tomizuka K, Oshimura M, <u>Kazuki Y.</u> A novel transchromosomal system: stable maintenance of an engineered Mb-sized human genomic fragment translocated to a mouse chromosome terminal region. <i>Transgenic Res.</i> 2014 Feb 2. [Epub ahead of print] 2. Kazuki K, Takehara S, Uno N, Imaoka N, Abe S, Takiguchi M, Hiramatsu K, Oshimura M, <u>Kazuki Y.</u> (2013 Dec 6) Highly stable maintenance of a mouse artificial chromosome in human cells and mice. <i>Biochem Biophys Res Commun.</i> 442(1-2):44-50. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.10.171. Epub 2013 Nov 9. 3. Hashimoto M, Kobayashi K, Watanabe M, <u>Kazuki Y.</u>, Takehara S, Inaba A, Nitta S, Senda N, Oshimura M, Chiba K. (2013 Aug) Knockout of mouse Cyp3a gene enhances synthesis of cholesterol and bile acid in the liver. <i>J Lipid Res.</i> 54(8):2060-8. doi: 10.1194/jlr.M033464. Epub 2013 May 24. 4. <u>Kazuki Y.</u>, Kobayashi K, Aueviriyavit S, Oshima T, Kuroiwa Y, Tsukazaki Y, Senda N, Kawakami H, Ohtsuki S, Abe S, Takiguchi M, Hoshiya H, Kajitani N, Takehara S, Kubo K, Terasaki T, Chiba K, Tomizuka K, Oshimura M. (2013 Feb) Trans-chromosomal mice containing a human CYP3A cluster for prediction of xenobiotic metabolism in humans. <i>Hum Mol Genet.</i> 22(3):578-92. doi: 10.1093/hmg/dd5468. 5. Takiguchi M, <u>Kazuki Y.</u>, Hiramatsu K, Abe S, Iida Y, Takehara S, Nishida T, Ohbayashi T, Wakayama T, Oshimura M. (2012 Nov) A Novel and Stable Mouse Artificial Chromosome Vector. <i>ACS Synth. Biol.</i> doi.org/10.1021/sb3000723 6. <u>Kazuki Y.</u>, Oshimura M. (2011 Sep) Human Artificial Chromosomes for Gene Delivery and the Development of Animal Models. <i>Mol Ther.</i> Volume 19, number 9 :1591-601. doi: 10.1038/mt.2011.136. <p>(掲載済み一査読無し) 計 7 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>香月康宏</u>、押村光雄：染色体工学技術とゲノム編集技術の融合による医学・薬学研究への応用——今すぐ始めるゲノム編集、山本卓 編集、実験医学別冊(羊土社)、p81-82 (2014) 2. <u>香月康宏</u>、押村光雄：遺伝子改変法②HAC/MAC——ES・iPS細胞実験スタンダード、中辻憲夫 監修・末盛博文 編集、実験医学別冊(羊土社)、p300-315 (2014) 3. <u>香月康宏</u>、押村光雄：安全遺伝子導入のためのヒトおよびマウス人工染色体ベク
------------------------	--

	<p>ター---In vitro 毒性・動態評価の最前線、小島肇夫 監修、シーエムシー出版、p174-182 (2013)</p> <p>4. 宇野愛海、香月康宏、押村光雄：ヒト人工染色体を用いた遺伝子・再生医療へ向けて、再生医療 Vol. 12, No. 4, p34-51 (2013)</p> <p>5. 香月康宏、押村光雄：遺伝子導入のための新規ヒト人工染色体ベクター、細胞工学、Vol. 31, No. 11, p 1260-1267 (2012)</p> <p>6. 小林カオル、香月康宏：人工染色体ベクターを用いて作製した薬物動態関連遺伝子ヒト化マウス、DMPK ニュースレター、Vol. 26, No. 5, p11-13 (2011)</p> <p>7. 香月康宏、押村光雄：染色体工学技術による医薬品開発のためのヒト化モデル動物の開発、谷本学校 毒性質問箱、サイエンティスト社、第 13 号、p124-126 (2011)</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表 計 35 件</p>	<p>専門家向け 計 27 件</p> <p>1. Uno N, Yakura Y, Kurosaki H, Uno K, Katoh M, Hiratuka M, Ohbayashi T, Kazuki Y, Oshimura M : Human and mouse artificial chromosomes and their applications (2) : construction of promoter-specific expression systems for various aims. (2014 Jan16-18, JAPAN) 7th Takeda Science Foundation Symposium</p> <p>2. 香月康宏 Generation of humanized model mice of drug metabolizing enzymes using human artificial chromosomes (2013 年 11 月東京) 日本薬物動態学会平成 25 年度奨励賞受賞講演</p> <p>3. 宇野愛海、宇野勝洋、香月康宏、押村光雄 (平成 25 年 10 月 26-27 日、広島) 人工ヌクレアーゼを用いた新規人工染色体改変技術の開発へ向けて、第 3 回ゲノム編集研究会</p> <p>4. 香月康宏、佐久間哲史、小林カオル、阿部智志、平林真澄、千葉寛、山本卓、押村光雄 (平成 25 年 10 月 26-27 日、広島) 染色体工学技術とゲノム編集技術によるヒト化モデル動物の作製、第 3 回ゲノム編集研究会</p> <p>5. Hashimoto M, Kobayashi K, Watanabe M, Kazuki Y, Takehara S, Inaba A, Nitta SI, Senda N Oshimura M, Chiba K. Enhanced synthesis of cholesterol and bile acid in the liver of <i>Cyp3a</i>-knockout mice. (2013 Sep29-Oct3, CANADA) 10th ISSX meeting</p> <p>6. Deguchi T, Kazuki Y, Kurihara A, Takehara S, Oshimura M and Izumi T. A NOVEL HUMANIZED UGT2 MOUSE MODEL CONTAINING THE HUMAN UGT2 CLUSTER FOR ASSESSING DRUG GLUCURONIDATION (2013 Sep29-Oct3, CANADA) 10th ISSX meeting</p> <p>7. Tsukazaki Y., Senda N., Yamada S., Kubo K., Kazuki Y., and Oshimura M. High sensitivity and simultaneous quantitation method for arginine vasopressin and desmopressin in human plasma determined by LC-MS/MS/MS (2013 June. 9-13,</p>

	<p>USA) 61st ASMS</p> <p>8. <u>Kazuki Y.</u> Mouse artificial chromosome vectors for animal transgenesis. (2013. Aug12-13, USA) 117th OMICS Group conference Genetic Engineering & Genomically modified organisms</p> <p>9. Uno N, Ueda K, Iida Y, Yakura Y, Kurosaki H, Uno K, Osaki M, Ohbayashi T, <u>Kazuki Y.</u> Hiratuka M, Oshimura M. Toward safe and effective gene- and cell-therapies using human artificial chromosomes and stem cells. (2013. Aug12-13, USA) 117th OMICS Group conference Genetic Engineering & Genomically modified organisms</p> <p>10. Iida Y, <u>Kazuki Y.</u> Kouprina N, Larionov V, Oshimura M. Stable and removable human artificial chromosomes with different markers and their potential applications. (2013. Aug12-13, USA) 117th OMICS Group conference Genetic Engineering & Genomically modified organisms</p> <p>11. <u>Kazuki Y.</u> Kobayashi K, Inaba A, Abe S, Takehara S, Igarashi K, Kitajima S, Kanno J, Chiba K and Oshimura M (平成 24 年 11 月 20-22 日、東京) GENERATION OF A NOVEL HUMANIZED CYP3A AND SXR MOUSE MODEL FOR DRUG DEVELOPMENT、第 27 回日本薬物動態学会年会</p> <p>12. Abe S, Akita M, <u>Kazuki Y.</u> Kobayashi K, Oshima T, Tsukazaki Y, Senda N, Kamataki T, Kubo K, Chiba K, and Oshimura M (平成 24 年 11 月 20-22 日、東京) Thalidomide-induced limb abnormalities in humanized CYP3A (CYP3A-HAC) mice、第 27 回日本薬物動態学会年会</p> <p>13. Endo M, Kobayashi K, Yamasaki Y, Inaba A, Abe C, <u>Kazuki Y.</u> Takehara S, Oshimura M and Chiba K (平成 24 年 11 月 20-22 日、東京) CELLULAR MECHANISMS OF HUMAN CYP3A4 UP-REGULATION BY ESTROGEN IN THE LIVER、第 27 回日本薬物動態学会年会</p> <p>14. Hashimoto M, Kobayashi K, Watanabe M, <u>Kazuki Y.</u> Takehara S, Oshimura M and Chiba K (平成 24 年 11 月 20-22 日、東京) Effects of dietary cholesterol on expression and activity of human CYP3A4、第 27 回日本薬物動態学会年会</p> <p>15. Hashimoto M, Osamura M, Kobayashi K, Kuze J, <u>Kazuki Y.</u> Oshimura M, Chiba K(平成 24 年 11 月 20-22 日、東京)Effects of dietary cholesterol on expression and activity of human CYP3A4 in CYP3As-humanized (CYP3A-HAC) mice、第 27 回日本薬物動態学会年会</p> <p>16. Takenaka T, Harada N, Kuze J, Oda N, Chiba M, Abe S, <u>Kazuki K.</u> Kazuki Y, Oshimura M (平成 24 年 11 月 20-22 日、東京) DEVELOPMENT AND CHARACTERIZATION OF CACO-2 CELLS CO-EXPRESSING CYP3A4 AND P450 OXIDOREDUCTASE USING HUMAN ARTIFICIAL CHROMOSOME VECTOR、第</p>
--	--

	<p>27 回日本薬物動態学会年会</p> <p>17. <u>Kazuki Y.</u>, Abe S, Kajitani N, Kazuki K, Takehara S, Ueno E, Li Yidan, Deguchi T, Iwasaki M, Kurihara A and Oshimura M (平成 24 年 11 月 20-22 日、東京) A NOVEL HUMANIZED UGT2 MOUSE MODEL: (1) PRODUCTION OF MICE CONTAINING THE HUMAN UGT2 CLUSTER FOR DRUG SCREENING、第 27 回日本薬物動態学会年会</p> <p>18. Deguchi T, Kurihara A, Iwasaki M, Kanda A, Murata S, Yamamura N, Nakamura K, <u>Kazuki Y.</u>, Takehara S, Oshimura M and Izumi T (平成 24 年 11 月 20-22 日、東京) A NOVEL HUMANIZED UGT2 MOUSE MODEL: (2) FUNCTIONAL CHARACTERIZATION OF HUMANIZED UGT2 MICE、第 27 回日本薬物動態学会年会</p> <p>19. <u>香月康宏</u>、小林カオル、大島毅、墳崎靖子、千田直人、秋田正治、鎌滝哲也、阿部智志、久保欣也、千葉寛、押村光雄 (平成 24 年 7 月 17-19 日、仙台) サリドマイドにより催奇形性を示すヒト型 CYP3A クラスター保持マウス、第 39 回日本毒性学会総会</p> <p>20. Tsukazaki Y., Ueno E., Senda N., Kubo K., <u>Kazuki Y.</u>, and Oshimura M. 4-Hydroxy <i>trans</i>-Retinoic Acid: one of major and unique metabolites from t-RA in the liver of fetal CYP3A transchromosomal mouse (2012 July.17-21, Netherlands) 19th MDO and 12th European ISSX</p> <p>21. Tateno C., Nakada N., Kakuni M., Masato O., Hamamura S., Ohshita H., <u>Kazuki Y.</u>, Oshimura M., Sato K., Kato K., Kawamura A., Kamimura H. and Usui T., Novel Cyp 3a Knockout Chimeric Mouse with Humanized Liver and Metabolic Profiling of Nefazodene for Accurate Pre-clinical Human Prediction (2012 July.17-21, Netherlands) 19th MDO and 12th European ISSX</p> <p>22. Tsukazaki Y., Nitta S., Senda N., Kamiguchi H., Satomi Y. Sasaki T., Yamada S., Nakai T., Kohriyama K., Kubo K., <u>Kazuki Y.</u> and Oshimura M., Simultaneous quantitation method for incretin and related peptides by LC-MS/MS equipped with ion mobility system (2012 MAY, Canada) 60th ASMS</p> <p>23. <u>Kazuki Y.</u> and Oshimura M., (平成 23 年 12 月 13-16 日、横浜) Novel human artificial chromosome vector for gene delivery、第 34 回分生生物学会年会 (ワークショップ)</p> <p>24. <u>Kazuki Y.</u>, Takiguchi M., Hiramatsu K., Ueno E., Akakura Y., Kajitani N, Kazuki K., Yoshino T., Takehara S., Yidan L., Hashimoto M., Kobayashi K., Chiba K. and Oshimura M. (平成 23 年 11 月 16-18 日、広島) Humanized model mice containing P450-related genes using a novel mouse artificial chromosome、第 26 回日本薬物動態学会年会</p> <p>25. <u>香月康宏</u>、滝口正人、平松敬、上野悦也、赤倉裕太郎、梶谷尚世、吉野とう子、香月加奈子、髙原昇子、石原千恵、押村光雄 (平成 23 年 7 月 8-9 日、越後湯沢)</p>
--	---

	<p>様々な動物種への外来染色体導入技術、第25回モロシヌス研究会</p> <p>26. 香月康宏、滝口正人、平松敬、上野悦也、赤倉裕太郎、梶谷尚世、吉野とう子、香月加奈子、嵩原昇子、石原千恵、押村光雄（平成23年5月25-27日、東京）ヒト化モデル動物作製のための新規マウス人工染色体ベクター、第58回日本実験動物学会総会</p> <p>27. 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22年3月1~2日、第10回日本再生医療学会総会</p> <p>一般向け 計8件</p> <p>1. 香月康宏、染色体工学技術を用いたヒト化薬物代謝モデル動物の作製と創薬研究への応用（2014年2月東京）『染色体工学が切り拓いた新領域と医学・薬学応用への挑戦』鳥取大学染色体工学研究センター研究成果発表会、参加人数100名</p> <p>2. 香月康宏、染色体工学技術を用いたヒト化薬物代謝モデル動物の作製と創薬研究への応用（2012年11月東京）ディ・スリー研究所主催染色体工学技術を用いた創薬支援へ向けての講演会、参加人数50名</p> <p>3. 香月康宏、染色体工学技術を用いた生殖・発生毒性試験への応用（2012年10月東京）第23回生殖・発生毒性学東京セミナー、参加人数100名</p> <p>4. 香月康宏、染色体工学技術を用いた医薬品開発支援ツールの開発（2012年2月大阪）とっとり'発バイオセミナー～とっとり発のバイオ技術で新しいビジネス展開を～、参加人数30名</p> <p>5. 香月康宏、染色体工学技術を用いたヒト化モデル動物の作製とその応用（2011年12月金沢）金沢大学・生命工学トレーニングコース・セミナー、参加人数50名</p> <p>6. 香月康宏、染色体工学技術を用いた医薬品開発と遺伝子再生医療への応用（2011年7月東京）2011 Promega New Technology Seminar in Tokyo、参加人数100名</p> <p>7. 香月康宏、ヒト化モデルマウス（CYP3A-HAC）の代謝・安全性への利用（2011年6月米子）ディ・スリー研究所第3回創薬塾セミナー、参加人数50名</p> <p>8. 香月康宏、人工染色体技術で創薬を加速できるか？（2011年5月東京）バイオファイナンスギルド第9期第10回セミナー、参加人数30名</p>
<p>図書 計0件</p>	

様式21

<p>産業財産権 出願・取得 状況</p> <p>計1件</p>	<p>(取得済み) 計1件</p> <p>1. 発明の名称: ヒトチトクローム P450 遺伝子を含む哺乳動物人工染色体ベクター及びそれを保持する非ヒト哺乳動物; 特許出願人: 国立大学法人鳥取大学、株式会社 chromocenter; 発明者: 押村光雄、<u>香月康宏</u>、松岡 隆之、富塚一磨、大島毅; 特許第 4997544 号 (登録日 2012/05/25) 日本国内</p> <p>(出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>1. 2013年10月18日 お知らせ・トピックス、「医学系研究科 香月助教が日本薬物動態学会 学会奨励賞を受賞しました。」 http://www.tottori-u.ac.jp/dd.aspx?itemid=10954#moduleid1019</p> <p>2. 鳥取大学広報、新聞掲載記事、http://www.tottori-u.ac.jp/dd.aspx?menuid=1296</p> <p>3. 鳥取大学広報、お知らせ・トピックス、「大学院医学系研究科 香月助教が、第58回日本実験動物学会総会 若手優秀発表賞を受賞」、 http://www.tottori-u.ac.jp/dd.aspx?itemid=7011</p>
<p>国民との 科学・技術 対話の実 施状況</p>	<p>「国民との科学・技術対話」の推進のための活動として、JST および鳥取県が支援する「地域産官学連携拠点」事業と連携して、平成23年度整備された上記支援のための産官学連携研究施設「とっとりバイオフィロンティア」において、バイオ関連専門技術者の人材育成ならびに既存の産官学連携組織を活用した産業振興を促進した(H23.10.4; 参加者5名、H23.10.7; 参加者5名、H24.8.8-9; 参加者10名、H25.6.21; 参加者8名、H25.9.9-10; 参加者9名、H26.3.18; 参加者8名)。その結果、平成25年度より産官学連携事業である地域イノベーション戦略支援プログラムに鳥取県(鳥取大学含む)が採択され、本研究成果を事業化へつなげるための取り組みがスタートした。上記事業においては鳥取大学内の共同利用施設を企業や他大学の研究者に解放することで共同研究体制の活性化への環境整備を行うこととなっており、本研究成果の効果的な利用が期待される。</p> <p>また、インターネットを通じた研究成果の情報発信を行い、一般市民向けセミナーの開催を実施することで国民に理解しやすい形で本事業を説明した。その結果、大学院生からの研究内容の問い合わせが増え、研究室への大学院生の入学者数の増加に繋がった。</p>
<p>新聞・一般 雑誌等掲 載</p> <p>計2件</p>	<p>1. 2012年8月11日 日本海新聞 サリドマイド奇形再現 鳥大助教グループ 世界初、マウスで成功(鳥取大学大学院医学系研究科の香月康宏助教のグループ)</p> <p>2. 日本海新聞、2011年2月16日、1ページ、「香月鳥大助教を選定」</p>
<p>その他</p>	

7. その他特記事項

平成23年5月、第58回日本実験動物学会総会にて、人工染色体技術によるヒト化モデル

様式21

動物作製技術に関する発表を行ったところ若手優秀発表賞を受賞した。また、平成 24 年 7 月、第 39 回日本毒性学会学術年会にて、ヒト化モデルマウスによる催奇形性に関する発表を行ったところ、優秀研究発表賞を受賞した。さらに、H25 年度 日本薬物動態学会 学会奨励賞を受賞したことは、本研究の成果であるヒト化薬物代謝モデル動物の作製技術が高く評価されたものであり、特筆に値する。