

平成31年3月11日

若手研究者海外挑戦プログラム報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

受付番号 201880034

氏名 公文代 哲志

(氏名は必ず自署すること)

若手研究者海外挑戦プログラムによる派遣を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。
なお、下記記載の内容については相違ありません。

記

1. 派遣先: 都市名 ストックホルム (国名 スウェーデン)

2. 研究課題名(和文): スフェロイド培養を利用した薬物動態個人差予測モデルの構築

3. 派遣期間: 平成30年9月1日 ~ 平成31年2月28日 (181日間)

4. 受入機関名・部局名: Department of Physiology and Pharmacology (FYFA), Karolinska Institutet

5. 派遣先で従事した研究内容と研究状況 (1/2ページ程度を目安に記入すること)

派遣先機関では以下の2つの研究内容に従事した。1つ目は、薬物代謝酵素シトクロムP450(CYP)遺伝子多型によって引き起こされる薬物動態の個人差をスフェロイド培養で再現するため、代表的なCYP分子種であるCYP2C19、CYP2D6およびCYP3A4に注目し、それぞれのmRNAに対するsiRNAによるCYP発現抑制レベルの検討やCYP分子種特異性を検討した。その結果、CYP2D6およびCYP3A4においては、最適なsiRNAの配列や濃度などのトランスフェクション条件を決定することができた。しかし、CYP2C19は相同性の高い他のCYP2C分子種も抑制してしまい、特異的な抑制は困難であることが明らかになった。さらに、CYP2D6あるいはCYP3A4によって特異的に代謝される薬剤を用いて、基質-代謝物比を測定し、それぞれのCYP分子種のノックダウンによる酵素機能変化を評価したところ、CYP分子種発現量依存的な代謝物の産生が見られ、酵素活性が低下あるいは消失する表現型を再現できることが示唆された。

2つ目の研究課題は、新規CYP3A4誘導薬剤の探索及びメカニズムの解明であった。複数の分子標的薬におけるCYP3A4の誘導をmRNAレベルで確認したところ、一部の薬剤で顕著な誘導が確認された。これらの薬物による誘導は従来の2次元培養では認められず、3次元培養によって新たに見いだされた知見となるが、メカニズムの解明には至らず、さらなる解析を要する。

6.研究成果発表等の見通し及び今後の研究計画の方向性 (1/2ページ程度を目安に記入すること)

派遣先機関で従事した内容に関する研究成果発表等については未定であり、機関の研究員が引き続き研究を発展させる予定である。すなわち、スフェロイド培養を利用した薬物動態の個人差予測モデルについては、本研究で得られた結果と実際の患者における血中薬物濃度および遺伝子型を比較し、再現度を明らかにするとともに様々な薬剤への応用を目指す。また、CYP3A4 誘導に関する研究では、スフェロイド培養において新たに見いだされた CYP3A4 誘導のメカニズムを解明し、論文化を目指す予定である。

今後の研究計画は、代表的な遺伝子多型を有するドナーを用いて siRNA による発現抑制とアミノ酸置換による酵素機能の変化を複合的に評価し、薬物動態に与えるそれぞれの因子の寄与率を加味した新たな薬物投与量予測アルゴリズム構築を目指す。さらに、派遣先機関で修得した 3 次元培養技術を用いて、CYP 遺伝子多型による薬物相互作用や毒性の個人差を予測するモデルへの応用を試み、患者個々に最適な薬物療法を実践するための重要な研究基盤の構築を目指す。

7.本プログラムに採用されたことで得られたこと (1/2 ページ程度を目安に記入すること)

本プログラムによって、派遣者は特に英語でのコミュニケーションスキルを向上することができた。派遣先機関には世界各国から研究者が集まっており、最初のうちは英語によるコミュニケーションに苦労するだけでなく研究活動や文化における考え方の違いなど、様々な面で困難に直面した。そのような状況の中で、慣れない環境にどのように適応するか、これまで培ってきた研究スキルをどのように活かせるかを試行錯誤し、研究グループのメンバーとのディスカッションを円滑に行えるようになり、研究を進展することができた。また、自分にはどういった能力が不足しているのか、これから的生活をより充実させるための今後の課題を見つけることができ、今回の経験は自身の研究者としての成長に大きな意義があったと感じられた。派遣先機関で得られた最先端の培養方法に関する技術や知識は、医療現場における重要な課題である患者個々における最適な薬物療法の実践を実現するための基礎研究の推進に大きく貢献することが期待でき、医療の発展に貢献できる人材になれるよう精進していくこうと思う。