

平成 27 年度 委託研究開発成果報告書【公開版】

1. 研究開発課題名と研究開発代表者名

事業名		脳科学研究戦略推進プログラム
研究開発課題名		遺伝子改変マーモセットの汎用性拡大および作出技術の高度化とその脳科学への応用（マーモセットシトクロム P450 の網羅的解析）
機関名		学校法人昭和薬科大学
研究開発	所属 役職	薬物動態学研究室 教授
担当者	氏名	山崎 浩史

2. 研究開発成果の内容

①マーモセットシトクロム P450 の網羅的解析

マーモセット個体を用いて、ヒトでの体内動態情報がある典型的なヒト P450 基質 5 種の同時投与による薬物動態試験を実施し、マーモセットは一部の薬物の消失がヒトと比べてやや速い特徴を持つことを明らかにした。さらに基質 5 種のマーモセットの血漿中薬物濃度推移から、簡易な生理学的薬物動態 (PBPK) モデルを構築し、ヒト肝との見かけの肝代謝消失速度に代表される種差を考慮することでマーモセット PBPK モデルからヒトでの仮想経口投与時の血中濃度推移を推定できるモデルを構築した。別途、新規マーモセット P450 1A1, 1B1, 2C18, 2C19, 2C58, 2C76 および 2J2 の DNA クローニングに成功し、それらの遺伝子あるいはタンパク質発現の組織分布および組換え P450 酵素の機能は、ヒトおよびカニクイザルの当該分子種とよく似た特徴を示すことを明らかにした。特に光学活性薬物であるワルファリンの肝 P450 による酸化代謝にはヒトとカニクイザルで S 体と R 体の基質認識に種差が認められているが、マーモセット肝 P450 2C19 の基質認識性が S 体選択的であり、ヒトの場合と一致した。