

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 脳科学研究戦略推進プログラム
(英語) Strategic Research Program for Brain Sciences
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Construction of System for Spread of Primate Model Animals
- 研究開発担当者 (日本語) 公益財団法人実験動物中央研究所 マーモセット研究部 部長・応用発生学
研究センター センター長(兼任) 佐々木えりか
- 所属 役職 氏名： (英語) Director, Applied Developmental Biology Center/ Marmoset Research Department,
Central Institute for Experimental Animals
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ~ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) マーモセットシトクロム P450 の網羅的解析
開発課題名： (英語) Comprehensive analysis of cytochrome P450 in Common Marmoset
- 研究開発分担者 (日本語) 学校法人昭和薬科大学 薬物動態学研究室 教授 山崎浩史
所属 役職 氏名： (英語) Hiroshi Yamazaki, PhD, Professor, Laboratory of Drug Metabolism and
Pharmacokinetics

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

マーモセットのシトクロム P450 酵素の同定あるいは機能解析を行い、cDNA 情報を GenBank に登録した。典型的なヒトの 5 種 P450 プローブ薬の薬物動態データは、対応するマーモセット血中濃度と簡略化生理学的薬物動態学 (PBPK) モデルを組み合わせることで、ヒトへ外挿可能であることを示した。アミノ酸置換を伴う P450 2C19 遺伝子型を判定した雄マーモセットでは、S-ワルファリンの血中からの代謝消失速度は、野生型群に比較し変異型では有意に低下した。以上、マーモセットにおける P450 2C 依存性薬物の代謝消

失の個体差は、ヒトと同様に P450 2C19 遺伝多型に一部依存することから、マーモセットはヒトへの外挿を目指した霊長類モデルとして有益であることが示唆された。

英文

Marmoset cytochrome P450 enzymes recently identified and/or characterized are listed together with new GenBank accession numbers. The pharmacokinetic data of cytochrome P450 probes in humans can be extrapolated from the corresponding data in marmosets using simplified physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling. *In vivo* S-warfarin clearances from plasma were significantly faster in the wild-type marmosets compared to the homozygous mutant marmosets. Because inter-individual variability of P450 2C-dependent drug clearances in marmosets is partly accounted for by polymorphic P450 2C19 variants, similar to humans, genotyping of drug-metabolizing enzyme genes would be beneficial before and after drug metabolism testing and evaluations in marmosets.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 10 件）

1. Shotaro Uehara, Takeshi Inoue, Masahiro Utoh, Akiko Toda, Makiko Shimizu, Yasuhiro Uno, Erika Sasaki, Hiroshi Yamazaki: Simultaneous pharmacokinetics evaluation of human cytochrome P450 probes, caffeine, warfarin, omeprazole, metoprolol, and midazolam, in common marmosets (*Callithrix jacchus*). *Xenobiotica*, 2016, 46, 163-168
2. Shotaro Uehara, Yasuhiro Uno, Takeshi Inoue, Takako Suzuki, Masahiro Utoh, Erika Sasaki, Hiroshi Yamazaki: Caffeine 7-N-demethylation and C-8-oxidation mediated by liver microsomal cytochrome P450 enzymes in common marmosets. *Xenobiotica*, 2016, 46, 573-578
3. Shotaro Uehara, Yasuhiro Uno, Takeshi Inoue, Erika Sasaki, Hiroshi Yamazaki: Molecular cloning, tissue distribution, and functional characterization of marmoset cytochrome P450 1A1, 1A2, and 1B1. *Drug Metab. Dispos.*, 2016, 44, 8-15
4. Shotaro Uehara, Yasuhiro Uno, Yukako Yuki, Takeshi Inoue, Erika Sasaki, Hiroshi Yamazaki: A new marmoset P450 4F12 enzyme expressed in small intestines and livers efficiently metabolizes an anti-histaminic drug ebastine. *Drug Metab. Dispos.*, 2016, 44, 833-841
5. Shotaro Uehara, Yasuhiro Uno, Takeshi Inoue, Mirai Kawano, Makiko Shimizu, Akiko Toda, Masahiro Utoh, Erika Sasaki, Hiroshi Yamazaki: Individual differences in metabolic clearance of S-warfarin efficiently mediated by polymorphic marmoset cytochrome P450 2C19 in livers. *Drug Metab. Dispos.*, 2016, 44, 911-915
6. Shotaro Uehara, Yasuhiro Uno, Takeshi Inoue, Eriko Okamoto, Erika Sasaki, Hiroshi Yamazaki: Marmoset cytochrome P450 2J2 mainly expressed in small intestines and livers effectively metabolizes human P450 2J2 probe substrates, astemizole and terfenadine. *Xenobiotica*, 2016, 46, 977-985

7. Masahiro Utoh, Hiroshi Suemizu, Marina Mitsui, Mirai Kawao, Akiko Toda, Shotaro Uehara, Uno Yasuhiro, Makiko Shimizu, Erika Sasaki, Hiroshi Yamazaki: Human plasma concentrations of cytochrome P450 probe cocktails extrapolated from pharmacokinetics in mice transplanted with human hepatocytes and from pharmacokinetics in common marmosets using physiologically based pharmacokinetic modeling. *Xenobiotica*, 2016, 46, 1049-1055
8. Shotaro Uehara, Mirai Kawano, Norie Murayama, Yasuhiro Uno, Masahiro Utoh, Takeshi Inoue, Erika Sasaki, Hiroshi Yamazaki: Oxidation of *R*- and *S*-omeprazole stereoselectively mediated by liver microsomal cytochrome P450 2C19 enzymes from cynomolgus monkeys and common marmosets. *Biochem. Pharmacol.*, 2016, 120, 56-62
9. Shotaro Uehara, Yasuhiro Uno, Takako Suzuki, Takashi Inoue, Masahiro Utoh, Erika Sasaki, Hiroshi Yamazaki: Strong induction of cytochrome P450 1A/3A, but not P450 2B, in cultured hepatocytes from common marmosets and cynomolgus monkeys by typical human P450 inducing agents. *Drug Metab.Lett.*, 2016, 10, 244-253
10. Yasuhiro Uno, Shotaro Uehara, Hiroshi Yamazaki: Utility of non-human primates in drug development: comparison of non-human primate and human drug-metabolizing cytochrome P450 enzymes, *Biochem. Pharmacol.*, 2016, 121, 1-7

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. Human and monkey P450 metabolism for human-specific metabolite formation、口頭、Hiroshi Yamazaki 11th International Society for Study of Xenobiotics Meeting (Busan), 2016/06/12-16, 国外.
2. Identification and characterization of cytochrome P450 4F enzymes in marmosets, ポスター, Shotaro Uehara, Yasuhiro Uno, Takashi Inoue, Erika Sasaki, Hiroshi Yamazaki、11th International Society for Study of Xenobiotics Meeting (Busan), 2016/06/12-16, 国外.
3. マーモセット、カニクイザルおよびヒト肝によるメトプロロール酸化的代謝の比較、ポスター、石井さくら、上原正太郎、宇野泰広、井上貴史、佐々木えりか、山崎浩史、日本薬学会第 137 年会(仙台) 2017/03/24-27, 国内.
4. マーモセット、カニクイザルおよびヒト肝および小腸 P450 酵素によるテルフェナジンの酸化的代謝、ポスター、結城友香子、上原正太郎、宇野泰広、井上貴史、佐々木えりか、山崎浩史、日本薬学会第 137 年会(仙台), 2017/03/24-27, 国内.
5. マーモセット P450 3A 酵素の臓器分布および薬物酸化酵素活性：ヒト P450 3A との類似性、ポスター、上原正太郎、中西一志、石井さくら、宇野泰広、井上貴史、佐々木えりか、山崎浩史、日本薬学会第 137 年会(仙台) 2017/03/24-27, 国内.
6. 新規マーモセット P450 2F 酵素の同定および機能解析、ポスター、上原正太郎、大塩徹、宇野泰広、井上貴史、佐々木えりか、山崎浩史、日本薬学会第 137 年会(仙台) 2017/03/24-27, 国内.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
なし

(4) 特許出願
なし