薬効・安全性評価ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
香月康宏（鳥取大学染色体工学研究センター・教授）

染色体工学技術を用いたヒト化モデル動物・細胞による創薬支援

補助事業分担者（所属・職名）
小林カオル（明治薬科大学薬学部・教授）、山崎匡太郎（自然科学研究機構・生命創成探求センター・特任助教）

概要

染色体工学技術を基盤にヒト臨床予測性を高める創薬評価系を提供

鳥取大学独自の染色体工学技術と人工染色体（HAC/MAC）を基盤として、**薬物動態ヒト化モデル動物・細胞、完全ヒト抗体産生動物、疾患モデル動物**を開発・提供しています。
これらの資材提供に加え、動物実験、各種サンプル取得、解析まで支援し、**ヒトに対する安全性予測の向上と医薬品開発の迅速化・成功確率の向上**を目指します。



大規模な遺伝情報を、デザインし、運ぶ

支援・高度化の内容・成果

薬物動態モデル 計10件
ヒトの薬物代謝・薬物動態を再現したモデル動物の開発と評価を支援

疾患モデル 計9件
遺伝性疾患などの動物モデル作製・解析を支援

独自モデルの「提供」から「評価」まで支援

免疫系ヒト化モデル 計14件
ヒト免疫系を再現した動物モデルの開発・評価を支援

染色体工学技術 計8件
染色体改変技術による高付加価値モデルの作成を支援

1. 薬物動態　～薬物動態ヒト化モデル動物・細胞～

ヒト動態を予測する
薬物代謝酵素・トランスポーター等の**種差**を克服し、ヒト薬物動態・安全性予測に利用できるモデルを提供

mouse
- CYP3A
- CYP3A/PXR
- CYP2C
- MDR1
- UGT2
- CYP3A(3A5*1)
- CYP3A(3A5*1)
- CYP3A(3A5*1)/PXR
- OATP
- CYP3A/MDR1
- UGT2/UGT1
- UGT2/UGT1/PXR

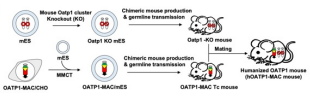
rat
- CYP3A
- UGT2
- CYP3A/PXR
- CYP3A/MDR1

ヒト薬物動態関連遺伝子搭載人工染色体ベクター
(内在遺伝子破壊)



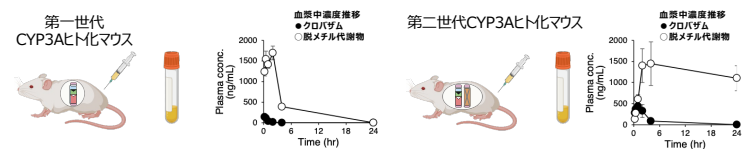
ヒトでの応答性を予測
- ✓ 代謝
- ✓ 毒性
- ✓ 催奇形性
- ✓ がん原性
- ✓ 薬効

薬効・安全性評価ユニット内連携
東京大学・楠原洋之先生との成果



Koishikawa T, Kazuki K, Ohnishi R, et al.
Development of an OATP1-humanized transchromosomic mouse model for prediction of hepatic drug uptake in humans. *Drug Metab Dispos.* 2025;53(2):100028. doi:10.1016/j.dmd.2024.100028

～高度化～ CYP3Aヒト化マウスを用いたヒトPK予測系の構築



マウス内在性Cyp2cをノックアウトした第二世代CYP3Aヒト化マウスの作製と評価

Kobayashi K, Minegishi G, Kuriyama N, et al. Metabolic Disposition of Triazolam and Clobazam in Humanized CYP3A Mice with a Double-Knockout Background of Mouse *Cyp2c* and *Cyp3a* Genes. *Drug Metab Dispos.* 2023;51(2):174-182. doi:10.1124/dmd.122.001087

ユニット連携内支援の成果として、OATP1ヒト化マウスを開発し、ヒト肝薬物取り込み・薬物間相互作用予測への有用性を実証
ヒト化薬物動態モデルの高度化により、ヒト薬物動態・薬物間相互作用予測への有用性を実証

COI：本発表に関連して開示すべき利益相反はありません