薬効・安全性評価ユニット

補助事業代表者（所属・職名）
中川 晋作（大阪大学薬学研究科・特任教授）

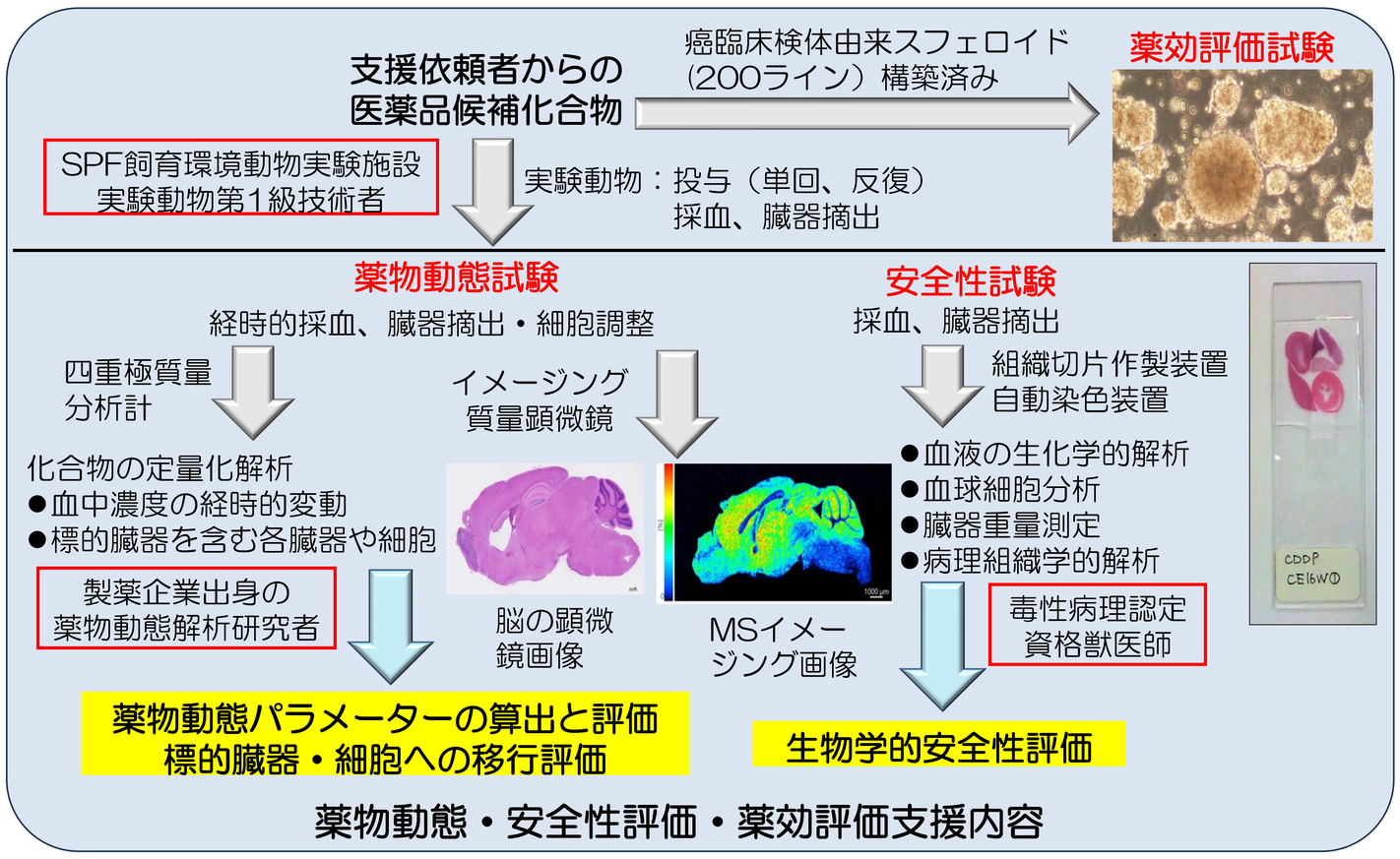
薬物動態や安全性評価・解析および生体模倣評価系による薬効評価の支援と高度化

補助事業分担者（所属・職名）
水口 裕之（大阪大学薬学研究科・教授）、柿沼 千早（大阪大学薬学研究科・招へい教授）、上田 裕子（大阪大学薬学研究科・特任准教授）、川井 学（和歌山県立医科大学・教授）、谷口 高平（大阪医科薬科大学・教授）

概要

アカデミア創薬では特に医薬品研究開発の効率化を実現することが重要となる。そのためには研究開発実効性が高いシーズである医薬品候補化合物の有効性と安全性を見極めるin vivo 薬物動態や安全性評価について支援する。支援の概要を右図に示した。薬物動態試験支援は、アカデミアで創製された化合物を実験動物であるラットやマウスに単回投与あるいは反復投与し、その臓器・組織への分布量とともに血中濃度推移を経時的に解析する。また臓器・組織への分布に関しては、イメージング質量顕微鏡を用いたイメージング画像の解析についても支援する。安全性試験では、マウスやラットの血液学的・血液生化学的検査、さらに標的臓器や主要臓器の病理組織学的解析も含めた総合的な支援を行う。

一方、高度化研究として（１）脳機能安全性評価基盤構築では、自発的行動、注意機能、物体認知・連合学習・記憶といった異なる認知機能を評価する系を組み合わせて利用し、総合的に評価することによる医薬品候補化合物の脳毒性評価基盤の確立を目指す。（２）In vitro 腸管薬物動態試験系開発では、ヒトiPS細胞由来腸管上皮細胞の分化誘導法の最適化を行い、オルガノイド培養技術を用いて同細胞の安定増幅と機能向上を目指した。また（３）がん術後臨床検体を用いたがんオルガノイド培養構築では、がんの生体模倣評価モデルとしてがんスフェロイド・オルガノイド培養系確立を推進、その成果を薬効評価試験の支援に利用する。（４）Organ-on-a-chip構築血液脳関門モデルを作製し、化合物の脳移行性ならびに脳腫瘍細胞を用いた薬効評価系の開発へと展開する。

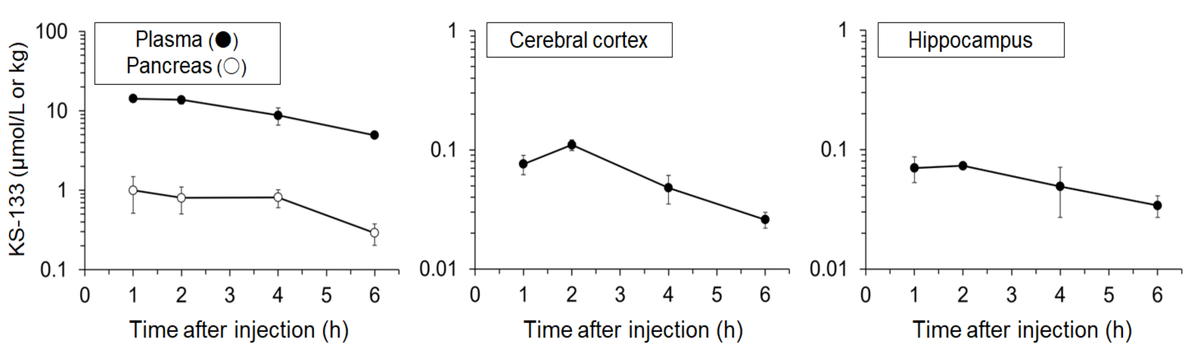


支援の内容と成果

これまでに支援してきた件数は64件である。大阪大学薬効・安全性評価ユニットとして28課題支援した。また大阪大学連携・融合ユニットとの連携が19課題、東京大学連携・融合ユニットとの連携が12課題、北里大学ヒット化合物創出ユニットとの連携が1課題、北海道大学ヒット化合物創出ユニットとの連携が1課題、九州大学発現・機能解析ユニットとの連携が1課題、筑波大学インシリコ解析ユニットとの連携が1課題、理化学研究所モダリティ探索ユニットとの連携が1課題、計64課題について支援した。また支援内容の内訳については、In vivo薬物動態試験の支援が50件、In vivo高分解能MSイメージングの支援が8件、In vivo安全性試験の支援が18件、スフェロイド評価支援が7件であった。

課題番号7446の薬物動態解析支援と課題番号4300の安全性評価支援

支援依頼者は、血管作動性腸管ペプチド受容体に対する選択的なアンタゴニストとして13-merの環状ペプチド（KS-133）を開発し、この環状ペプチドが統合失調症に有効であることを見出した。今回、この環状ペプチドをマウスに単回皮下投与した動態試験、21日間皮下投与した安全性試験を支援した。 Biol Pharm Bull. 2026;49(6):1023-1037.



Pharmacokinetic study of KS-133/KS-487 NPs (5 mg/kg s.c.)

Parameter	Unit	Plasma	Pancreas	Cerebral cortex	Hippocampus
C_{max}	μmol/L or kg	14.254	0.999	0.110	0.073
t_{max}	h	1.00	1.00	2.00	2.00
$t_{1/2}$	h	2.60	2.34	2.08	3.67
$AUC_{0\text{-}inf}$	μmol･h/L	75.21	-	-	-

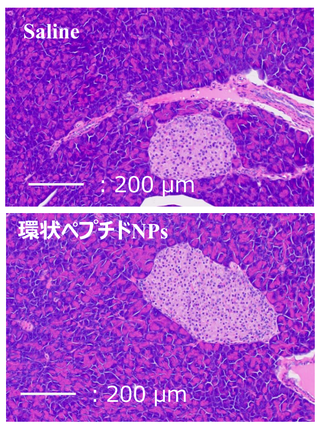
Each value was calculated using mean concentrations from 3 animals at each time point.

KS-133が、IC_{50} = 25 nM以上の濃度で脳内に移行していることを実証した。

環状ペプチド連続皮下投与後の血液生化学検査

項目	単位	Saline群	環状ペプチドNPs群	*P*-value
総タンパク	g/dL	4.72 ± 0.06	4.70 ± 0.15	0.894
アルブミン	g/dL	2.14 ± 0.05	2.18 ± 0.13	0.794
AST (GOT)	U/L	48.60 ± 2.34	48.75 ± 4.61	0.976
ALT (GPT)	U/L	31.20 ± 0.73	33.25 ± 3.82	0.571
ALP	U/L	127.60 ± 2.14	121.50 ± 3.07	0.136
LDH	U/L	146.40 ± 11.41	126.00 ± 12.58	0.269
グルコース	mg/dL	**164.80 ± 2.24**	**219.25 ± 18.04**	**0.011**
トリグリセリド	mg/dL	135.00 ± 14.93	111.50 ± 11.44	0.271
総コレステロール	mg/dL	73.20 ± 2.35	69.75 ± 3.40	0.417
HDLコレステロール	mg/dL	65.40 ± 1.91	60.75 ± 3.68	0.271
総ビリルビン	mg/dL	0.20 ± 0.03	0.18 ± 0.05	0.664
尿素窒素	mg/dL	23.84 ± 2.40	20.85 ± 2.43	0.415
クレアチニン	mg/dL	0.12 ± 0.01	0.13 ± 0.02	0.711

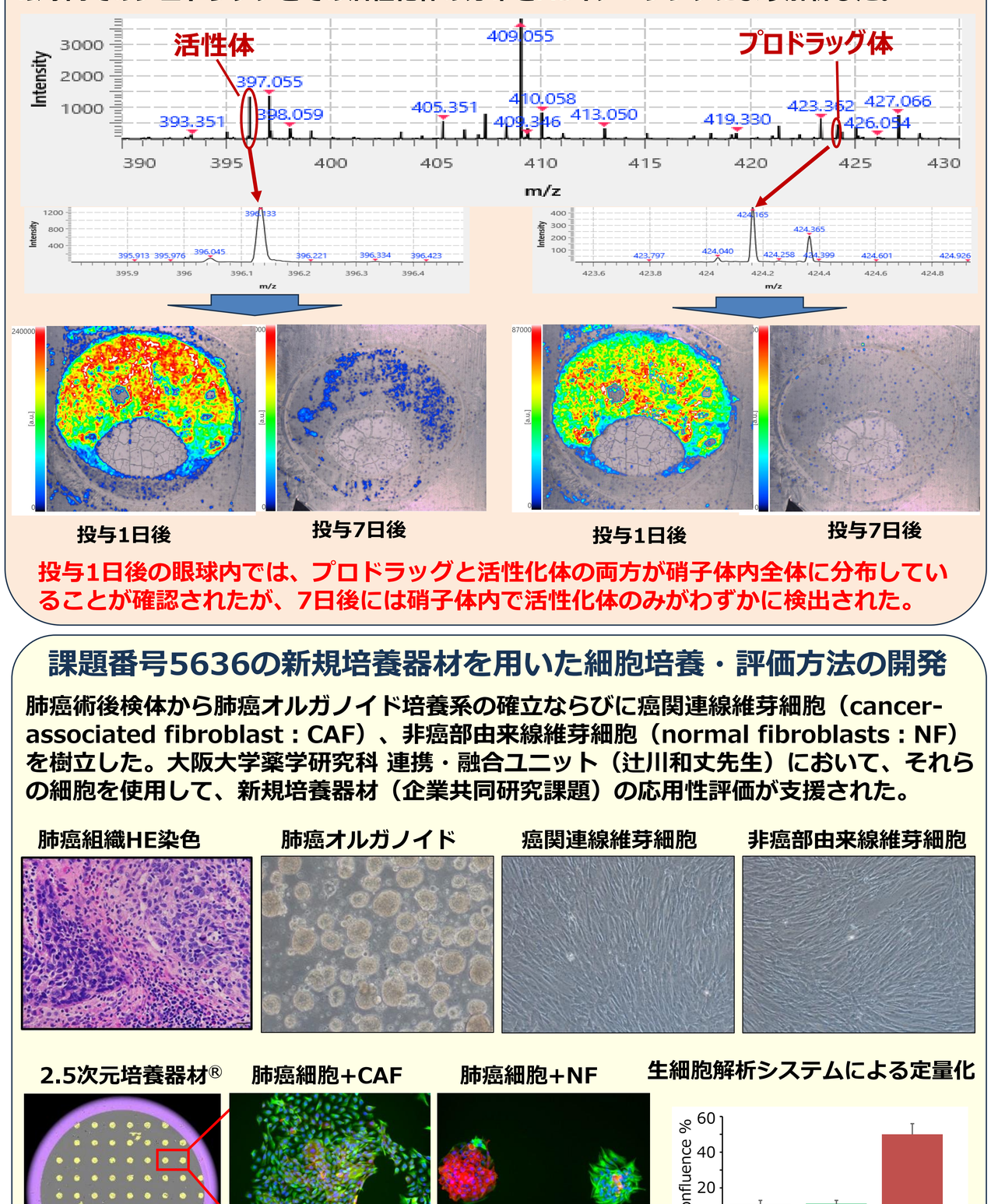
膵臓の病理組織学的検査



KS-133の連投により血中グルコース濃度が有意に上昇したが、膵臓の病理組織学的検査では、異常は認められなかった。

課題番号7373のMSイメージング解析支援

支援依頼者が開発したプロドラッグ（216.5 mM）をウサギの硝子体内に50 μL投与し、眼球内でのプロドラッグとその活性化体の分布をMSイメージングにより解析した。



投与1日後の眼球内では、プロドラッグと活性化体の両方が硝子体内全体に分布していることが確認されたが、7日後には硝子体内で活性化体のみがわずかに検出された。

課題番号5636の新規培養器材を用いた細胞培養・評価方法の開発

肺癌術後検体から肺癌オルガノイド培養系の確立ならびに癌関連線維芽細胞（cancer-associated fibroblast：CAF）、非癌部由来線維芽細胞（normal fibroblasts：NF）を樹立した。大阪大学薬学研究科 連携・融合ユニット（辻川和丈先生）において、それらの細胞を使用して、新規培養器材（企業共同研究課題）の応用性評価が支援された。

肺癌細胞とCAFあるいはNFを共培養し、ビメンチン、上皮細胞接着分子に対する抗体と核をDAPIで染色した。

2.5次元培養器材を用いることにより共培養系構築と画像解析が効果的に実施可能という成果を得た。