



第66回NM-GCOEセミナー

Nico Scheer 先生

2012. 2.15
薬学研究科
C棟講義室

(TaconicArtemis GmbH, Cologne, Germany Associate Director ADME/Tox)

~Humanized transgenic mouse models for PK, drug-drug interaction and safety testing of compounds~

前臨床段階における新規薬物の体内動態の予測は、ヒト in vivo を反映した予測系であることが望まれます。現在の前臨床試験では実験動物を用いているために、薬物の体内動態にヒトとの種差があることが最も大きな問題点の一つです。Nico Scheer 先生は核内受容体、CYP、transporter を始めとするADME/Toxin に関与するタンパク質分子の遺伝子改変動物モデルを作成することで、ヒトを反映した予測系を構築できる可能性を示しました。ご講演では、AhR、CAR、PXR、CYP2D6、MRP2、MDR1 及び OATP1B1 の humanized マウスについて、WT マウス及び KO マウスとの比較により、ヒト遺伝子が導入されたことを示し、また humanized マウスにおける薬物の体内動態が WT マウスと比較してヒトに近い傾向を示すことを紹介して頂きました。また、複数分子の遺伝子導入により、さらにヒト in vivo に近い体内動態 を示すことも解明され、研究の幅広い応用性を感じました。BBB における MDR1 の humanized マウス



Nico Scheer先生

では、脳移行性を完全には評価出来なかったものの、humanized マウスの限界を熟知した上でその有用性を述べて頂き、今後の新薬開発において重要な研究になることが伺えました。



星 裕太郎
(薬学部4年生)

近年、薬物開発の領域では ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) の5つの大きな指標が用いられており、In Vitro において薬の薬物動態の予測が行われている。一方、薬の有効性を検証する Preclinical Development ではマウスモデルを始め、動物モデルがたくさん使われているが、動物では薬効性を示した物質が人体において検証されると、有効性を示さなくなった事が多々あった。

マウスモデルの利便性を活かしつつ、よりヒトに近い薬物動態を再現するために、Nico Scheer 博士らはヒト化 (Humanized) トランスジェニックマウスモデルを開発した。Scheer 博士らはあらゆる薬物動態と関連する遺伝子をマウスにおいてヒト化を目指している。現在のところ、Scheer 博士らはホルモンの受容体、シトクロム酵素群や薬物輸送蛋白質などのヒトトランスジェニック遺伝子をマウスに導入する事を成功させたのである。完全なヒト化をするために、ヒト遺伝子を導入した同時に、マウス本来の遺伝子もノックアウトしたのである。

PXR 遺伝子および CAR 遺伝子の2つの遺伝子だけをヒト化しても、Phenobarbital の投与によるマウスの肝臓腫瘍の形成が認められなくなる事は、ヒト化トランスジェニックマウスの有用性を裏付ける結果だと Scheer 博士が例をあげて下さった。Phenobarbital による肝臓腫瘍の形成はマウスで高頻度に認められているが、ヒトでは認められない。

講義後、出席者と Scheer 博士が活発な討論を交わした。また、Scheer 博士は寺崎教授のご弟子によって開発されるヒト血漿成分の薬物動態の数学モデルを称賛し、マウスモデルと上手く組み合わせる事を期待すると言ってお下さった。この講義は薬物動態・薬効性の研究の最先端を大変分かりやすく教えて下さり、受講した甲斐があった。

黄 志芳

(婦人科学分野・大学院生)

