

AMED理事長賞

人工染色体技術を用いたヒト化マウス/ラットおよび 多機能細胞による創薬支援

<受賞者>

香月 康宏（鳥取大学 染色体工学研究センター 准教授）

<功績>

香月氏は、ヒトにおける薬物代謝や安全性を予測するために、鳥取大学発の人工染色体技術を用いてヒトの薬物代謝酵素の遺伝子群を導入した「ヒト型ラット」の作製に世界で初めて成功した。本技術開発によって、ヒトに対する薬物動態・安全性予測の精度が向上し、医薬品開発のスピードアップと成功確率の向上が期待される。

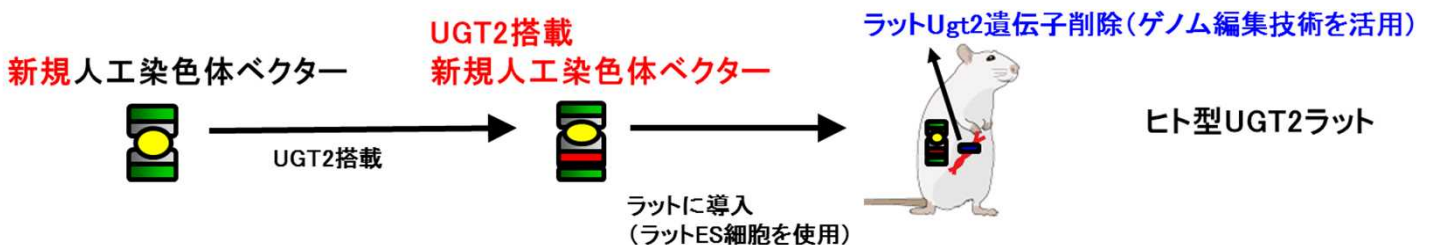
<概要>

現在、医薬品開発候補品（抗体・生物製剤は除く）の70%が第二相臨床試験でドロップアウトしている。その大きな要因となっているヒト薬物動態・安全性予測のため、遺伝子ヒト化動物は、創薬研究の非常に重要なツールとなる。しかし、これまでは技術的にその作製はマウスに限られており、よりヒトの外挿モデルとして適しているラットでは、複雑な遺伝子操作の困難さ等によって妨げられてきた。

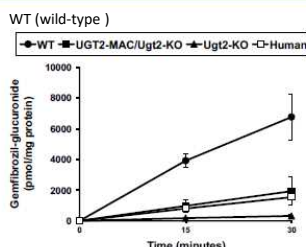
香月氏は、染色体導入技術とゲノム編集技術を組み合わせ、新たに開発した人工染色体技術を用いて、従来のベクターを使用する遺伝子導入技術では分子の大きさが理由で導入できなかった、薬物代謝酵素ヒトCYP3AクラスターおよびヒトUGT2クラスターの遺伝子をラットへ導入することに世界で初めて成功した。さらにゲノム編集技術を利用して、もともと存在するラットのCYP3A遺伝子やUGT2クラスターを破壊し、完全なヒト型CYP3A/UGT2ラットの作製に成功した。

これは、完全ヒト化ラットの提供を可能にしたことを意味する。さらに、人工染色体技術とゲノム編集技術によるヒト型ラットの作製技術は、医薬品開発のための完全ヒト抗体産生ラットや疾患モデルラットの作製にも有用な技術になることが期待される。

CYP3Aクラスター（約300Kbの全チトクロームP450ファミリー 3サブファミリーAゲノム領域）
UGT2クラスター（約1.5Mbの全UDPグルクロノシルトランスフェラーゼファミリー2）

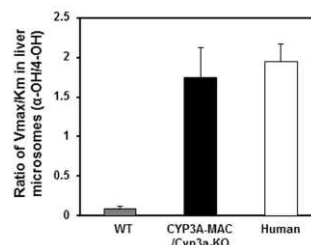


ヒト型UGT2ラットにおける薬物代謝能の比較



ヒト型ラットにおいて、代謝物の生成はヒトと一致していた。

ヒト型CYP3Aラットにおける薬物代謝能の比較



ヒト型ラットにおいて、代謝物の比率はヒトと一致していた。