

「マーモセットシトクロム P450 の網羅的解析」

Comprehensive analysis of cytochrome P450 in Common Marmosets



山崎 浩史

昭和薬科大学 薬学部
薬物動態学研究室
教授, 薬学博士

1985年岐阜薬科大学大学院修了, 1992年博士(薬学)大阪大学。1987年大阪府公衛研研究員, この間1994年Vanderbilt Univ Sch Med 博士研究員, 1988年金沢大学薬学部および2001年北海道大学大学院薬学研究科助教授を経て, 2005年7月より現職。

YAMAZAKI, Hiroshi, PhD

Professor, Laboratory Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Showa Pharmaceutical University

1985 Graduated from Gifu Pharma Univ Grad Sch, 1992 Ph.D. degree in Pharmaceutical Science from Osaka Univ. Served as Researcher in Osaka Pref Inst Publ Health form 1987 and Visiting Scientist of Vanderbilt Univ Sch Med in 1994. After Associate Prof of Kanazawa Univ from 1998 and Hokkaido Univ from 2001, transferred to the current position in 2005.

■ 研究内容

マーモセットは小型霊長類であることから, 創薬研究において少量の医薬候補品で有効性・安全性試験が行えるメリットがある。しかしながら医薬候補品の薬物動態に多大な影響を及ぼす薬物代謝のカギ酵素であるマーモセットのシトクロム P450 の詳細な解析はなく, ヒトのモデル動物としてのマーモセット有用性には不明な点が多い。そこでマーモセットのシトクロム P450 の詳細な解析を行う。このマーモセット薬物代謝酵素の理解は, マーモセット個体の創薬研究への普及において大いに貢献するものである。

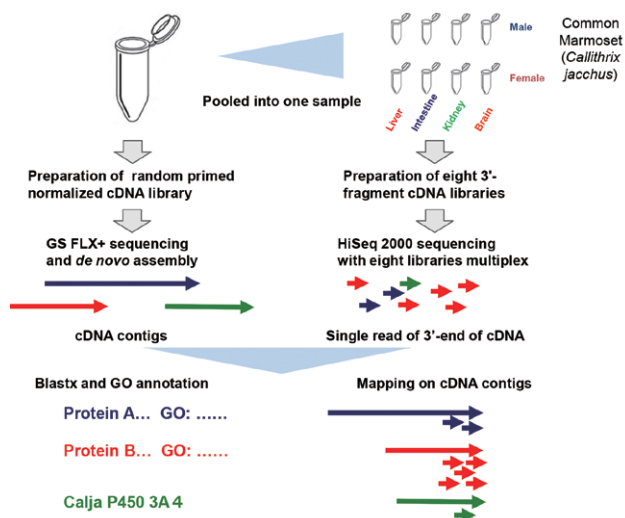
昭和薬科大学では誘発物質のヒト, カニクイザルおよびマーモセット肝あるいは脳さらに組換え P450 酵素の機能と生成する代謝物とその生成速度に着目した薬物代謝学研究を行う。ヒト P450 2D6 は, ドパミンや高血圧誘因物質チラミンの代謝にも関与することから, マーモセットの対応する P450 2D 酵素機能を網羅的に解析する。これらのマーモセット P450 に関する網羅的基盤成果をもとに, 誘発物質全身暴露時のマーモセット薬物動態試験を実施し, 作用増強あるいは防御研究のための基礎的知見を得る。

マーモセットにおいても, ヒトとのみかけの種差が P450 の遺伝的背景から観察されるか否か, 将来のヒト

モデル動物としての活用と普及を目指して明かにする。以上, 本研究では, マーモセットのシトクロム P450 の解析を行い, 典型的な薬物体内動態あるいは薬剤耐性が一定のモデル動物作出の基盤研究を担当する。

■ Research works

The common marmoset (*Callithrix jacchus*) is a non human primate that could prove useful as human pharmacokinetic and biomedical research models. The cytochromes P450 (P450s) are a superfamily of enzymes that have critical roles in drug metabolism and disposition via monooxygenation of a broad range of xenobiotics; however, information on some marmoset P450s is currently limited. Therefore, identification and quantitative analysis of those of P450s need to be carried out in detail before the marmoset can be used as an animal model in drug development. By means of massive parallel long-read sequencing and short-read technology applied to marmoset liver, intestine, kidney, and brain, the combined next-generation sequencing analyses will be able to identify novel marmoset drug-metabolizing P450 transcripts that have until now been little reported. The promising results will provide a foundation for mechanistic studies and pave the way for the use of marmosets as model animals for drug development in the future.



図：マーモセット P450 全長解析と発現解析

Fig. Dual transcriptomic strategy for qualitative *de novo* analysis of cDNA and quantitative analysis of P450 gene expression in common marmosets