

平成18年度

政策創薬総合研究
重点研究報告書（Ⅱ）

平成18年度

政策創薬総合研究

重点研究報告書（Ⅱ）

目 次

KH51039	臍帯血移植患者へのドナーリンパ球輸注療法 (DLI) の実用化	藤原成悦	589
KH51041	C型肝炎ウイルスの感染・複製系の確立とその応用による抗ウイルス療法の開発	脇田隆宇	636
KH51042	個体特性に着目した食品成分の骨粗鬆症に対する予防効果に関する研究	石見佳子	656
KH51043	食品からの食中毒起因菌の高感度迅速検出法の開発とリスクマネージメントへの応用	山本茂貴	671
KH51044	食品添加物等の新機能性に関する研究	広瀬雅雄	680
KH51045	新規ミスマッチDNA特異的修飾試薬を用いた全ゲノムからの既知および未知の生活習慣病関連遺伝子のSNPs検出システムの開発	池田康行	691
KH51046	気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) 重症化機序の分子細胞システムとしての理解に基づく新たな制御方法の確立に関する研究	松本健治	707
KH51048	新しい粘膜アジュバントおよび粘膜ワクチンの開発に関する研究	長谷川秀樹	720
KH51049	バイオテクノロジーによるワクチンの創製と改良技術の開発	松浦善治	728
KH51050	可溶性ウイルス受容体等を利用した抗ウイルス剤の開発に関する研究	田口文広	740
KH51051	ワクチン創生の新テクノロジーと新規ワクチンの開発	小島朝人	761
KH51052	脂質輸送を制御する生活習慣病予防薬開発のための基礎的研究	最上知子	772
KH51054	核酸封入ナノカプセルによるウイルス消毒薬、抗ウイルス薬の創薬に関する研究	武田直和	783
KH51055	siRNA発現ライブラリーによる新興・再興感染症の原因ウイルスの複製に必須な遺伝子の検索および創薬への応用	森川 茂	795
KH51057	血管新生の制御による虚血系疾患治療薬の開発に関する基礎的研究	新見伸吾	814
KH51058	天然抗酸化剤を利用した創薬化学	福原 潔	826
KH51102	内因性幹細胞の動員、生着、心筋分化による重症心不全・再生療法の確立	長谷川浩二	836
KH61059	幹細胞等を用いた細胞組織医療機器の開発と評価技術の標準化	土屋利江	839
KH61060	新しい修飾技術を用いた再生医療用生物由来素材の開発	岸田晶夫	919
KH61061	霊長類ES細胞の無フィーダー、無血清培養を用いた新しい未分化維持増殖培養法と血液細胞分化制御系の開発	湯尾 明	939
KH71063	臓器移植患者の小腸及び肝組織を用いた遺伝子機能解析に基づくテラーメイド免疫抑制療法の確立に関する研究	乾 賢一	951
KH71064	ヒト細胞を供給源とした再生医療の早期実現化を目指す有効性、安全性の検証システムの確立	梅澤明弘	966

KH71066	創薬基盤としての公共的ヒト組織バンクを中心とした肝組織・細胞の研究利用システムの構築	絵野沢 伸 …… 979
KH71068	ヒト型遺伝毒性試験系の開発とそのバリデーション	本間 正充 …… 1000
KH71069	高機能保持ヒト肝細胞組込細胞チップとナノセンサーによる新薬開発における薬物動態・毒性を評価する新規バイオセンサーの開発	永森 静志 …… 1021
KH71070	ケミカルゲノミクスによる難治固形癌に有効な主要抗癌剤の薬効貢献分子の探索と発見された分子を標的とする次世代抗癌剤の開発	西尾 和人 …… 1042
KH71071	外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究	大野 泰雄 …… 1054
KH72077	ヒト胎盤組織を用いた薬物の胎児移行性及び胎児毒性の定量的評価	澤田 康文 …… 1070
KHB1201	タンパクリン酸化酵素SIKの糖・脂質代謝における役割と創薬標的評価系の開発	竹森 洋 …… 1080
KHB1202	家族性黄斑変性カニクイザルを用いた加齢黄斑変性の新規治療及び予防薬の開発	寺尾 恵治 …… 1086
KHC1203	弱毒性ウイルスワクチンの品質向上、生産性向上に関する研究	大隈 邦夫 …… 1090
KHC1204	チオレドキシシンなど抗酸化反応性活性酸素種処理分子の高発現を促す新しい健康増進医薬の開発	井上 達 …… 1096
KHC2206	腹膜癒着予防剤の開発と応用	土肥多恵子 …… 1106
KHD1205	ヒト乾燥羊膜の機能再生医療材料への実用化に関する研究	阿久津英憲 …… 1111
KHD2207	ヒト由来細胞・組織バンクの活用拡大のためのシステム構築と研究資源の高度化に関する研究	後藤 雄一 …… 1115

外科手術摘出ヒト組織を用いたオーダーメイド医療の研究と遺伝多型を考慮したヒト肝細胞の代謝研究への応用に関する研究

所 属 国立医薬品食品衛生研究所
研究者 大野泰雄
研究期間 平成16年4月～平成19年3月

研究要旨 日本人の気管支喘息およびC型肝炎患者の組織における疾患関連遺伝子発現と病態との相関について検討し、病態の進展と関連遺伝子発現との相関を明らかにし、オーダーメイド医療の実施にむけての有用な情報を得た。ヒト型の薬物代謝と誘導能の新規評価系を複数構築した。中国からのヒト組織入手は法的・倫理的に不透明なところが残り、断念した。

分担研究者

- (1) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 大野泰雄
- (2) 獨協医科大学 薬理学教室 上川雄一郎
- (3) 獨協医科大学 第二外科 窪田敬一
- (4) 東北大学大学院薬学研究科 薬物動態学分野 山添 康
- (5) 第一化学薬品(株)薬物動態研究所 二宮真一
- (6) ファイザー(株)中央研究所 嶋田 薫
- (7) 田辺製薬(株)薬物動態研究所 山田泰弘
- (8) 塩野義製薬(株)新薬研究所 馬場隆彦
- (9) 大日本住友製薬(株)薬物動態研究所 寺内嘉章
小室勢津子
- (10) 日本新薬(株)創薬研究所 中村明生
- (11) 協和発酵工業(株)医薬研究センター 田代 智
曾川裕介
- (12) 第一製薬(株)創剤代謝研究所 岡崎 治
- (13) 三共(株)薬剤動態研究所 三浦慎一
- (14) 中外製薬(株)前臨床研究第一部 加藤基浩
- (15) アベンティス ファーマ(株) 薬物動態研究所 森田繁道
- (16) 山之内製薬(株)代謝研究所 神山佳輝

A. 研究目的

種々の生体内反応ならびに薬物に対する反応には、動物種差、人種差および個体差が知られている。そこで、オーダーメイド医療を目指す一環として、日本人の外科手術摘出組織を用いた疾患関連遺伝子の発現と病態および発症との関連性、さらに疾病時の薬物動態関連遺伝子の発現、及び薬物治療時の個体差を生む原因である酵素誘導能と代謝における多型の影響について検討できる試験系について検討した。なお、医薬品開発においてヒト型の代謝を検討する上で、ヒト肝細胞は極めて重要であるが、十分量

の日本人肝細胞を入手することは極めて困難であり、主に欧米から入手してきたが、東洋人特異的な代謝を予測するために、Mongolian由来のヒト組織入手経路を拡大に関する検討を行った。

B. 研究方法

B-1) 気管支喘息患者における炎症関連因子の個体差

気管支喘息患者における関連受容体の発現のための細胞は、獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科にて採取された末梢血から得られた98%以上の好酸球を含む細胞分画を使用した。ヒト単球様白血病細胞 THP-1 はヒューマンサイエンス研究資源バンクから入手した。また、呼吸器疾患患者から得られた気管支肺胞洗浄液(BALF)から血球成分を分離した。

B-2) 肝細胞癌組織の疾患関連遺伝子発現と多型
肝細胞の IFN γ -R2 発現におよぼす影響因子を調べるため、肝細胞癌株 HUH7 と SNU449 を用い、鉄イオンキレート剤であるデスフェロキサミン(DFO)と IFN γ による IFN γ R1 と R2 受容体の発現とアポトーシス誘導を検討した。

B-2) HCV 感染患者における病態レベルと薬物動態関連遺伝子の関連性

獨協医科大学及び虎ノ門病院より提供された試料を用い、C型肝炎患者における薬物動態関連遺伝子の発現を調べるため、薬物代謝酵素の第一相酵素10種及び第二相薬物代謝酵素3種、薬物トランスポーター13種、薬物代謝動態関連遺伝子の発現調節因子を4種の遺伝子発現を測定し、繊維化ステージと各種 mRNA レベルとの相関を調べた。

B-4) ヒト代謝多型検討のための試験系

CYP2C19の poor および extensive metabolizer の凍結ヒト肝細胞を米国 In Vitro Technologies

(IVT) 社から入手し、Omeprazole(OPZ)の代謝活性を 5-水酸化体(5-OH OPZ)とスルホン体(OPZ-sulfone)を LC/MS/MS 測定した。

B-5) ヒト型代謝酵素誘導検索系のバリデーション

凍結不活化ヒト肝細胞 Fa2N-4 細胞 (Gentest 社)、Hepa RG 細胞(Biopredic International 社)、MD ヘパ細胞 (エフェクター細胞研究所) を使用し、多施設で CYP1A2 誘導剤 (オメプラゾール(OPZ)、 β -ナフトフラボン(BNF)) および CYP3A4 誘導剤 (フェノバルビタール(PB)、リファンピシン(RIF)) の影響を検討した。

B-6) ヒト型代謝検索のための新試験法の開発

B-6-1) Ad CYP3A4 細胞による代謝能評価試験

CYP3A4 を組み込んだアデノウイルス(Ad)を HepG2 細胞に感染させた Ad CYP3A4 細胞は東北大学の山添 康 教授から提供された。また、CYP3A4 レポーターを安定的に発現する HepG2 細胞株を種々の農薬あるいは RIF で処理した後、Luciferase assay system を用いてレポーター活性を測定した。また、ICR マウスにヒト PXR 発現 Ad および CYP3A4 レポーター発現 Ad を静脈投与し、薬物処理による酵素誘導を肝臓で測定した。

B-6-2) 三次元培養法による薬物代謝酵素誘導能評価

三次元高密度培養装置(エイブル社製)を用い HepG2 細胞 (ATCC) を培養し、薬剤による酵素誘導を測定した。また、total RNA を回収し、Affymetrix 社 Human Genome U133A GeneChip にて遺伝子発現を網羅的に解析した。

B-6-3) 中空系モジュール培養法による薬物代謝酵素誘導能評価

中空系内に接着能を有したヒト凍結肝細胞 (TESTLIVER -human- , 東洋紡績) を入手し、PB 及び RF による誘導を検討した。

B-7) 中国人肝組織入手の倫理的・法的妥当性

中国および上海において要職にある研究者、行政官、及びマスコミ関係者に面接し、中国人由来ヒト組織の日本への提供の妥当性に関する情報提供を求めた。また、Research Institute for Liver Diseases (Shanghai) Co. LTD (RILD 社) を訪問し、当社におけるヒト組織の取扱いの妥当性について、関係者に面接するとともに、施設・設備およびソフト面から実地調査を行った。また、RILD 社にヒト組織を提供している上海紅十字会認定病院を訪問し、それらの妥当性について調査した。

(倫理面への配慮)

ヒト組織を用いる研究を行うにあたり、それぞれの施設の研究倫理委員会において研究計画の

倫理的妥当性に関して承認を受けた。

C. 研究結果及び考察

C-1) 気管支喘息患者における炎症関連因子の個体差

気管支喘息患者生検から調製したヒト末梢血好酸球には cysLT1 受容体、cysLT2 受容体、LTC4 合成酵素の mRNA が発現していたが、cysLT1 受容体タンパク質発現レベルはきわめて低く、cysLT1 受容体拮抗薬の作用点は他の炎症性細胞の受容体である可能性が示唆された。また、ヒト末梢血単核球からの LTC4 の放出は喘息患者で明らかに高く、LTC4 が喘息病態へ関与していることを強く示唆している。吸入ステロイドは放出を強く抑えた。末梢血単核球の LTC4 産生能と薬物の効果の解析が薬物選択に利用できる可能性が示唆された。また、呼吸器疾患患者の BALF にはその病態を反映するサイトカインが含まれている。ヒト単球様白血病細胞 THP-1 細胞の LTC4 合成酵素 mRNA 発現は呼吸器疾患患者の BALF 刺激で抑制され、BALF 中の炎症性細胞数と負の相関が認められた。

C-2) 肝細胞癌組織の疾患関連遺伝子発現と多型

HCV/HCC の肝切除後早期再発のマーカーとして、肝細胞癌組織中の *Ecad*- mRNA 発現の低下、*OPN*-mRNA 発現の亢進が有用な指標となることが考えられた。また、癌細胞株の *IFN γ* 受容体 R2 発現が DFO で増加した。DFO と *IFN γ* の併用により増殖が抑制され、アポトーシス細胞が増加した。鉄キレート剤と *IFN γ* の併用が肝細胞癌の有効な治療戦略となることが示唆された。

C-3) HCV 感染患者における病態レベルと薬物動態関連遺伝子の関連性

日本人の C 型慢性肝炎患者の肝生検試料を用いて、C 型慢性肝炎の繊維化ステージと、*CYP1A2*、*CYP2E1*、*CYP3A4*、*NTCP*、*OATP-C* および *OCT1* 発現レベルの低下との関連が明確になった。C 型慢性肝炎の罹患時において、上記遺伝子の発現が低下することの臨床的意義を解析するためには、病態 (肝繊維化) のステージと治療薬の薬物動態や薬物応答性のデータを蓄積することが極めて重要であることが示され、慢性 C 型肝炎疾患時におけるテーラーメイド薬物療法確立のための有用な情報が得られた。

C-4) ヒト代謝多型検討のための試験系

遺伝多型が知られている *CYP2C19* の欠損した PM 凍結遊離ヒト肝細胞を用いた検討の結果、代謝物の生成において、臨床結果と同様の個人差が再現された。PM 凍結ヒト肝細胞を用いた代謝試験は、今までに行った *CYP2D6*、*CYP2C9* と同様、*CYP2C19* でも臨床試験以前に PM のヒトの代謝パターンを把握できることから、臨床試験の予見性を高めるために極めて有用であると考えられた。

C-5) ヒト型代謝酵素誘導検索系のバリデーション

ヒト代謝をシミュレートするための新技術について、多施設でその妥当性を検討した。

不死化ヒト肝細胞 Fa2N-4 細胞を用いた試験系で、CYP1A2 および CYP3A4/5 に対する酵素誘導を比較的正確に検知することができ、被検薬物による軽微な誘導や誘導強度を正確に判定できる可能性が示された。これは製薬企業での有効かつ安全な薬を開発するための有用なツールであることが判明した。その一方で、本試験系を実用化するために、いくつかの留意点も明らかとなった。

ヒト肝様細胞 HepaRG 細胞は CYP1A2 及び CYP3A4 誘導剤でそれぞれの mRNA と代謝活性を濃度依存的に強く上昇させ、酵素誘導試験は十分な精度を有していると判断された。変動の要因としては、施設間の手技よりも細胞ロットなど細胞の状態に関する要因が主で、同一のプロトコールで実施する条件においては、データの施設間比較も十分可能であることが示唆された。

MD ヘパ細胞は誘導能試験系として利用できなかった。

ヒト肝細胞中空系モジュール TESTLIVER は培養期間2週間までは安定した CYP3A 活性を保持していた。また、各種の誘導剤により CYP3A4/5 酵素誘導が認められた。これは比較的長期間酵素誘導試験系として利用でき、CYP 活性の定性的な誘導評価に有用であることが判明した。

C-6) ヒト型代謝検索のための新試験法の開発

HepG2 を三次元高密度培養に供することで、CYP3A4 の発現誘導能が著しく改善された。しかしながら、用いる担体により、機能の改善に差異があることも今回の検討で明らかとなった。三次元高密度培養した HepG2 においても正常肝臓とは細胞機能の隔たりがあることを示唆する結果が得られた。より肝実質細胞に近い培養細胞を用いることで、より良い再構築系の確立が期待できると考え、フランス INSERM より肝実質細胞様に分化させることが可能な肝前駆細胞株 HepaRG を導入した。HepaRG 細胞を三次元培養に適用する際は、分化過程のどの段階にある細胞を用いるか慎重な検討が必要であることが示唆された。HepaRG 細胞に関しては、肝実質細胞様に分化した細胞を高密度に播種しなおすことで、核内受容体 PXR と CAR、さらに CYP3A4、CYP2B1 遺伝子の basal level での発現がいずれも約2倍上昇した。これは、HepaRG を三次元培養へ適用した際、より肝実質細胞に近い細胞機能が発現される可能性を示しており、培養・増殖が可能な HepaRG による安定した新規薬物代謝評価試験系の確立が可能なことが示された。

CYP3A4 遺伝子を組み込んだアデノウイルス (Ad) を HepG2 細胞に感染させた Ad CYP3A4 細胞では CYP3A4 活性を強く発現し、ウイルス感染依存的な代謝活性能の上昇が認められ、また、ケト

コナゾールはこれを阻害し、本 *in vitro* 試験系の有用性が示された。本 CYP 導入技術を活用することで、遺伝子多型モデルの作成が可能であることから、極めて有望なヒト肝細胞の代替評価系となり得ることが期待される。

HepG2 細胞を用いた CYP3A4 レポーターアッセイ系により見出した CYP3A4 誘導能を有する農薬 PRY は、CYP3A4 を組み込んだアデノウイルスをマウスに導入した *in vivo* レポーターアッセイ系においても肝で CYP3A4 レポーター活性化作用 VDR は PXR や CAR と同様のプロモーター領域を介して MDR1 遺伝子の転写活性化と引き起こすことが明らかとなり、その領域を含むレポーターコンストラクトを用いることで、これら3種類の核内受容体を介した MDR1 誘導評価系を構築することが可能であると考えられた。

C-7) 中国人肝組織入手の倫理的・法的妥当性

中国ヒト組織提供機関 RILD 社からヒト肝臓を購入する件について、上海政府による志願者の募集、IC の取得等に関する規定や倫理委員会での審議等の RILD 社の体制について、倫理的、法的に概ね妥当と思われたが、ヒト遺伝子含有標本の海外提供に関する中央政府の許可の必要性について、不明確なところが残ったこと、また、日本では認められていない死刑囚からの提供の可能性が否定できなかったことから、国立医薬品食品衛生研究所では購入しないこととした。

D. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kamikawa, Y., Shibukawa, A., Uchida, K., Sasaki, K., Sunagawa, M., Ohno, Y.: Preservative solution for freeze-storage of surgically excised human colon to enable study of smooth muscle function *in vitro*. *Journal of Smooth Muscle Research*. **40**: 177-182, 2004.
- 2) 児嶋修一、池田雅志、上川雄一郎: 過敏性腸症候群 (IBS) 治療標的としてのタキキニン NK₂ 受容体: 大腸粘膜からのセロトニン放出制御機構におけるタキキニン受容体の役割. *日薬理誌*. **124**: 87-88, 2004.
- 3) T. Hongo, M. Kajikawa, S. Ishida, S. Ozawa, Y. Ohno, J. Sawada, A. Umezawa, Y. Ishikawa, T. Kobayashi, and H. Honda: Three-dimensional high density culture of HepG2 cells in a 5-ml radial-flow bioreactor for construction of artificial liver., *J. Biosci. Bioeng.*, 2005, **99**, 237-244
- 4) T. Takada, K. Nagata and Y. Yamazoe. Protective role of hydroxysteroid sulfotransferase in lithocholic acid-induced liver 1. Differences in transactivation between rat CYP3A1 and

- human CYP3A4 gens by human pregnane X receptor. *Drug Metab. Pharmacokin.*, **19**, 103-113, 2004.
- 5) M. Miyata, H. Takano, L.Q. Guo, K. Nagata and Y. Yamazoe. Grapefruit juice intake does not enhance but rather protects against aflatoxin B1-induced liver DNA damage through a reduction in hepatic CYP3A activity. *Carcinogenesis*, **25**, 203-209 (2004)
 - 6) M. Shimada, R. Terazawa, Y. Kamiyama, W. Honma, K. Nagata and Y. Yamazoe. Unique properties of a renal sulfotransferase, *St1d1* in dopamine metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **310**, 808-814 (2004)
 - 7) T. Matsubara, H.J. Kim, M. Miyata, M. Shimada, K. Nagata and Y. Yamazoe. Isolation and characterization of a new major intestinal CYP3A form, CYP3A62, in rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **309** 1282-1290 (2004)
 - 8) Kamikawa, Y., Takayama, N.: In vitro comparison of the intrinsic activity of functional antagonism between β -agonists and spasmogens in the guinea-pig tracheal muscle. *Allergology International*. **54**: 99-106, 2005.
 - 9) Kojima, S., Ikeda, M., Kamikawa, Y.: Loperamide inhibits tachykinin NK3-receptor-triggered serotonin release without affecting NK2-receptor-triggered serotonin release from guinea pig colonic mucosa. *J Pharmacol Sci*. **98**: 175-180, 2005.
 - 10) Iso Y, Sawada T, Okada T, Kubota K. Loss of E-cadherin and gain of osteopontin mRNA are useful markers for detecting early recurrence of HCV-related hepatocellular carcinoma. *J. Surgical Oncology* **92**:304-311, 2005.
 - 11) Kubo, T., Kim, S.R., Sai, K., Saito, Y., Nakajima, T., Matsumoto, K., Saito, H., Shirao, K., Yamamoto, N., Minami, H., Ohtsu, A., Yoshida, T., Saijo, N., Ohno, Y., Ozawa, S. and Sawada, J.: Functional characterization of three naturally occurring single nucleotide polymorphisms in the CES2 gene encoding carboxylesterase 2 (hCE-2). *Drug Metab Dispos*. **33**:1482-1487, 2005.
 - 12) 大野泰雄、酒見和枝、籾内桃子、ヒト組織の研究利用体制の構築と研究応用、4. 手術摘出肝組織からの肝細胞調製とヒト肝細胞を用いた試験系のバリデーション. *臨床薬理*, **36**, 127-128, 2005.
 - 13) 籾内桃子、酒見和枝、窪田敬一、北 順二、上川雄一郎、内田幸介、三浦慎一、繁原英治、藤岡弘之、大野泰雄：日本人由来の手術切除肝組織提供体制構築の試み. 国立医薬品食品衛生研究所報告. **123**; 68-72, 2005.
 - 14) Hongo, T., Kajikawa, M., Ishida, S., Ozawa, S., Y. Ohno, J. Sawada, Y. Ishikawa and H. Honda: Gene expression property of high density three-dimensional tissue of HepG2 formed in radial-flow bioreactor., *J. Biosci. Bioeng.* **101**, 243-250, 2006.
 - 15) Noracharttiyapot, W., Nagai, Y., Matsubara, T., Miyata, M., Shimada, M., Nagata, K. and Yamazoe, Y.: Construction of several human-derived stable cell lines displaying distinct profiles of CYP3A4 induction. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. **21**, 99-108, 2006.
 - 16) Kojima, S., Uchida, K., Sasaki, K., Sunagawa, M., Ohno, Y., Kamikawa, Y.: The suppressant effect of GEA3162 on spontaneous serotonin release from human mucosa in vitro. *Eur J Pharmacol*. **550**: 162-165, 2006.
 - 17) Okada T, Sawada T, Kubota K. Deferoxamine enhances anti-proliferative effect of interferon-gamma against hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Lett* **248**, 24-31, 2007.
 - 18) Matsubara T, Noracharttiyapot W, Toriyabe T, Yoshinari K, Nagata K, Yamazoe Y: Assessment of human pregnane X receptor-involvement in pesticide-mediated activation of CYP3A4 gene. *Drug Metab Dispos* (2007) *in press*.
2. 学会発表
 - 1) 児嶋修一、池田雅志、上川雄一郎：過敏性腸症候群（IBS）治療標的としてのタキキニンNK₂受容体：大腸粘膜からのセロトニン放出制御機構におけるタキキニン受容体の役割。第32回薬物活性シンポジウム（2004.11）
 - 2) 児嶋修一、池田雅志、上川雄一郎：止瀉薬ロペラミドはタキキニンNK₃受容体の刺激による大腸粘膜からのセロトニン放出を抑制する。第32回獨協医学会（2004.12）
 - 3) 堂前真理子、上川雄一郎：ヒト単球白血病細胞 THP-1 におけるシステイニルロイコトリエン受容体発現に対する炎症性サイトカインの影響。第78回日本薬理学会年会（2005.3）
 - 4) 磯 幸博、窪田敬一：肝細胞癌における E cadherin Snail システムと臨床的悪性度との関連について 第104回日本外科学会（2004）
 - 5) 磯幸博、澤田登起彦、北 順二、下田 貢、六角 丘、加藤正人、根本猛彦、窪田敬一：

- 分子マーカーを用いた肝細胞癌悪性度評価
第59回日本消化器外科学会(2004)
- 6) Hiromasa Tanaka, Shogo Ozawa, Fumitaka Suzuk, Hiromitsu Kumada, Kenya Nakai, Kazuhiko Hanada, Hiroyasu Ogata, Yasuo Ohno, Kei-ichi Kubota, Yuichiro Kamikawa: Individual expression of messenger RNA encoding drug metabolism enzymes and drug transporters in the liver of patients with chronic hepatitis C: A preliminary study. 第19回日本薬物動態学会年会(2004)
- 7) 本郷有克、梶河真理子、石田誠一、小澤正吾、大野泰雄、澤田純一、梅沢彰、石川陽一: 高密度3次元培養時におけるヒト肝ガン由来細胞 HepG2 の機能評価 第三回日本再生医療学会総会(2004)
- 8) 大野泰雄、酒見和枝、篠内桃子: 手術摘出肝組織からの肝細胞調製とヒト肝細胞を用いた試験系のバリデーション 第25回日本学術会議薬理学研連「臨床薬理シンポジウム」 「ヒト組織の研究利用体制構築と研究応用」(2004)
- 9) 本郷有克、梶河真理子、石田誠一、小澤正吾、大野泰雄、澤田純一、梅沢彰、石川陽一: 高密度3次元培養時におけるヒト肝ガン由来細胞 HepG2 の機能評価 日本生物工学会平成16年度大会(2004)
- 10) A Miyajima-Tabata, S Ozawa, M Sunouchi, Y Kamikawa, K Kubota and Y Ohno: Interindividual variation of expression level of CYP3A4 and its related pharmacogenetic genes in Japanese liver tissue. Annual Meeting of Society of Toxicology, Mar 6-10, 2005, New Orleans LA.
- 11) 宮島敦子、小澤正吾、何晋徳、田中宏昌、仲井健也、篠内桃子、上川雄一郎、窪田敬一、緒方宏泰、大野泰雄: ヒト肝におけるCYP1A, 2B, 2C, 3A 遺伝子および関連核内受容体遺伝子の発現量の個人差 日本薬学会第125年会(2005)
- 12) 松原 勤、関谷裕次、永田 清、山添 康 CYP3A4 および CYP2B6 遺伝子転写に関わる核内受容体について 第19回日本薬物動態学会(2004)
- 13) Yamazoe Yasushi, Yoko Nagai, Noracharttiyaporn Wachiraporn and Kiyoshi Nagata Estimation of CYP3A4 induction using stable lines, 7th International ISSX meeting, 2004 Vancouver
- 14) Yamazoe Yasushi, Masaaki Miyata, Tsutomu Matsubara and Kiyoshi Nagata, Metabolic nuclear receptors and fates of xenobiotics and endobiotics, The University of Tokyo International Symposium "Frontiers in Drug Development" (2005)
- 15) 堂前真理子、相良博典、福田健、上川雄一郎: ロイコトリエン C4 合成酵素発現に対する炎症性サイトカインの影響. 第14回 Airway Club in Sendai 研究会(2005.9)
- 16) 堂前真理子、相良博典、福田健、上川雄一郎: 炎症性サイトカインによるロイコトリエン C4 合成酵素の発現調節の検討. 第55回日本アレルギー学会秋季学術大会(2005.10)
- 17) 磯幸博、澤田登起彦、北順二、下田貢、六角丘、加藤正人、根本猛彦、窪田敬一: 分子マーカーによる肝細胞癌再発の Predicting value について. 第105回日本外科学会総会.(2005.5)
- 18) 磯幸博、澤田登起彦、北順二、六角丘、加藤正人、岡田としえ、根本猛彦、下田貢、窪田敬一: C型肝炎肝細胞癌における肝切除後の分子マーカーによる早期発見の指標について. 第41回日本肝癌研究会(2005.6)
- 19) 磯幸博、澤田登起彦、岡田としえ、北順二、六角丘、加藤正人、根本猛彦、下田貢、窪田敬一: Ecard、OPN の mRNA による HCV-HCC 術後早期再発の予測に関する検討. 第64回日本癌学会(2005.9)
- 20) 磯幸博、澤田登起彦、岡田としえ、窪田敬一: Ecard、OPN の mRNA 発現による HCV-HCC 術後早期再発の予測に関する検討について. 2005 獨協医学会(2005.12)
- 21) Nakai, K., Ozawa, S., Suzuki, F., Kumada, H., Tanaka, H., Hanada, K., Sunouchi, M., Kubota, K., Kamikawa, Y., Ogata, H. and Ohno, Y.: Levels of messenger RNA encoding drug metabolism enzymes and drug transporters in the liver of chronic hepatitis C patients. ISSX/JSSX meeting (2005)
- 22) Miyajima-Tabata, A., Ozawa, S., Tanaka, H., Nakai, K., Sunouchi, M., Sawada, J., Kamikawa, Y., Kubota, K., Ogata, H. and Ohno, Y.: The Crosstalk of nuclear receptors on the expression of CYP isoforms in Japanese liver tissue. ISSX/JSSX meeting (2005.10)
- 23) Kurebayashi, H. and Ohno, Y.: In vitro metabolism of ametryne and prometryne by human liver microsomes and human cytochrome P450 isoforms. ISSX/JSSX meeting (2005.10)
- 24) Domae, M., Sagara, H., Fukuka, T., Kamikawa, Y.: Proinflammatory cytokines regulate the expression of leukotriene C4 synthase mRNA in the human monocytic leukemia THP-1 cells. American Thoracic Society International Conference, San Diego (2006.6)
- 25) 堂前真理子、相良博典、福田健、上川雄一郎: TGF- β は単球系 THP-1 細胞のロイコトリエン C4 合成酵素発現を増強する. 第46回日

本呼吸器学会学術講演会(2006.6)

- 26) 堂前真理子、堂前真理子、相良博典、福田健、上川雄一郎: TGF- β によるロイコトリエン C4 合成酵素の発現調節の細胞内機序. 第 56 回日本アレルギー学会秋季学術大会(2006.11)
- 27) Sawada, T., Okada, T., Kubota, K.: Iron chelation enhanced anti-proliferative effect of IFN3 against hepatocellular carcinoma. FOCIS, The 6th Annual International Meeting (2006.6)
- 28) 澤田登起彦、岡田としえ、窪田敬一. 鉄調節と IFN- γ による肝細胞癌治療の可能性について. 第 42 回日本肝臓研究会(2006.7)
- 29) Matsubara T, Noracharttiyapot W, Toriyabe T, Yoshinari K, Nagata K, Yamazoe Y: A herbicide pyributicarb is more potent inducer of CYP3A4 expression interacting with pregnane X receptor than rifampicin. The 22th JSSX(The Japanese Society for the Study of Xenobiotics) Annual Meeting (2006.11)
- 30) Murayama, N., Okazaki, O., Shimada, K., Mizuno, K., Sunouchi, M., Nakamura, A., Kamiyama, Y., Kato, M., Terauchi, Y., Sogawa, Y. and Ohno, Y.: Feasibility and validation of CYP1A and CYP3A induction in HepaRG, a novel human cell line obtained from a differentiated hepatoma. The 22th JSSX Annual Meeting (2006.11) .

E. 知的財産権の出願・登録状況

1. 知的所有権の取得状況
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

平成18年度
政策創薬総合研究
重点研究報告書(Ⅱ)

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団
〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号
共同ビル(小伝馬町駅前) 4F
電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社