

厚生労働科学研究費補助金（食品安全確保推進研究事業）

研究課題：いわゆる「健康食品」と医薬品との併用に関わる安全性評価に関する研究

課題番号：H22-食品-一般-003

研究代表者名：所属機関 東北薬科大学

氏名 永田 清

研究要旨：いわゆる「健康食品」の使用実態について調査を行い、申請者らが構築した薬物代謝酵素活性阻害および酵素誘導評価法のプロトコルを基に薬物相互作用の評価の実施およびヒト人工多能性幹細胞（iPS 細胞）を肝細胞あるいは小腸内皮細胞に分化させ、より正確な薬物相互作用評価法の構築を目指した。本研究の期間において以下の成果を得た。1) アンケート及び文献調査によるいわゆる「健康食品」のリスト作成を行った。2) 相互作用の測定法及び定量化についてのプロトコルの設定とハイスループット化した測定法の樹立を行った。3) アンケート調査に基づいた健康食品約 200 種について、薬物代謝酵素誘導および細胞増殖への影響も観察した。4) ヒト iPS 細胞の肝・腸管上皮細胞への分化に成功した。これらの成果は、病院カルテを用いた健康食品の使用状況の後ろ向き調査結果を加え、公開するためのデータベース化の基礎構築が完了した。本研究は、いわゆる「健康食品」と薬物の相互作用を回避のするための貴重な情報を提供できることが期待される。

研究分担者

松永 民秀 名古屋市立大学大学院薬学  
研究科・教授  
細川 正清 千葉科学大学薬学部・教授  
頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学  
研究科・教授

研究協力者

大森 栄 信州大学医学部附属病院  
薬剤部・教授/薬剤部長  
百瀬 泰行 信州大学医学部附属病院  
薬剤部・副薬剤部長  
鈴木 匡 名古屋市立大学大学院薬学  
研究科・教授  
榊原 明美 名古屋市立大学大学院薬学  
研究科・臨床教授  
前田 徹 名古屋市立大学大学院薬学  
研究科・講師

岩尾 岳洋 名古屋市立大学大学院薬学  
研究科・助教  
熊谷 健 東北薬科大学・講師  
佐々木崇光 東北薬科大学・助教  
高橋 昌悟 東北薬科大学・博士後期  
課程 3 年  
近藤 祐樹 名古屋市立大学大学院薬学  
研究科・博士後期課程 2 年  
佐藤 大介 名古屋市立大学大学院薬学  
研究科・博士後期課程 2 年

A. 研究目的

健康食品は副作用がないとの先入観から、毎日一定量、場合によっては過剰に摂取することがある。そのために、食事として取る食物中の化学物質よりも、常に多量の化学物質が体に取り込まれることになり、その結果、医薬品と相互作用を起こす可能

性が高くなることが懸念される。一方、食品による医薬品との相互作用は、薬力学的に起こるものより薬物代謝酵素が関与するものの方が多く発生すると考えられている。しかしながら、医薬品とその他の多くのいわゆる「健康食品」との薬物代謝酵素が関わる相互作用についての情報はほとんどない状態である。従って、これらの情報を医療の現場に提供することが強く求められている。

本研究の目的は、いわゆる「健康食品」の使用実態を調査した上で、申請者らが構築した薬物代謝酵素活性阻害及び酵素誘導評価法を用いて、薬物相互作用を同時に評価するところにある。また、ヒト人工多能性幹細胞（iPS細胞）を肝細胞あるいは小腸内皮細胞に分化させ、より正確な薬物相互作用評価法の構築を目指すことである。研究の目的と進捗状況については、図1に示した。

#### 「(倫理面への配慮)」

遺伝子組換え実験を行うに当たっては、各施設における許可を得た後に、規則を十分に遵守して行う。遺伝子組換え研究は「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に準じて行う。iPS細胞の作成等については、東北薬科大学および名古屋市立大学薬学研究科の倫理委員会の承認を得ている。また、信州大学医学部附属病院薬剤部病院カルテを用いた健康食品の使用状況の後ろ向き調査については、東北薬科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

## B. 研究方法

1. 入手可能な健康食品を調べ、それらの文献あるいは製品のデータ調査を行い使用目的、効果、副作用、安定性、含有成分などについてリストを作成する。
2. 健康食品は種々の形状の物が販売されている。実際に実験サンプルとして使用するためには水溶液として培地に添加するために、調査対象の健康食品が固形物質の場合は抽出を行う。従って、最終目的である利用価値の高いデータベース構築のために、医薬品による相互作用データを参考にして抽出法及び定量化等の明確な基準を決める。
3. 申請者らが構築した相互作用の測定法は、ハイスループットを可能とした培養細胞中で行う。活性阻害は、測定が簡便な化学発光基質も検討する。酵素誘導評価は、既に作成した CYP3A4 及び CYP1A1/1A2 レポーター発現培養細胞株を用いて、レポーター活性の測定により行う。また、培養細胞を用いて健康食品が細胞増殖抑制を引き起こすか調べる。
4. 申請者らは現在ヒト iPS 細胞から肝細胞への基本的な分化に成功しているが、より成人の肝臓・小腸の細胞（腸管上皮細胞）に近い機能を有する細胞への分化を検討するとともに、各細胞に分化した後に誘導評価が可能なヒト iPS 細胞株を作製する。
5. 病院カルテを用いた健康食品の使用状況の後ろ向き調査について、信州大学医学部附属病院薬剤部にてカルテから健康食品の使用状況並びに薬の服用状況の調査をおこなう。
6. 定量化された薬物代謝酵素活性阻害および誘導のデータベースの構築を目指す

て、初年度に作成したリストにどの程度の摂取により相互作用が生じるか等の情報を加え、データベース化したものを本にして公開する。

## C. 研究結果

アンケート及び文献調査によるいわゆる「健康食品」のリスト作成

全国にわたる約 100 店舗の薬局に依頼し、約 1,000 名の来局者から健康食品の使用状況についてのアンケートを実施した。調査結果に基づいて、使用状況や副作用の種類程度を明らかにし、データを構築する作業を行った。アンケート送付調剤薬局の店舗回収率は 36.4%で、1,034 件のアンケートが回収され、いわゆる健康食品については、243 製品の使用が確認された。また、既に薬物相互作用の報告がある健康食品の文献調査を行い、使用目的、効果、副作用、安定性、含有成分などについてリストを作成した。

測定法及び定量化についてのプロトコルの設定とハイスループット化した測定法の樹立

本事業にて行う薬物代謝活性阻害、誘導及び細胞毒性評価についての、実験手法の明確なプロトコルを設定した。特に調査対象の健康食品が固形物質の場合は、エタノールが最も成分を効率的に抽出することが判明した。また、本プロトコルに従い、薬物相互作用の報告がある健康食品について、薬物代謝活性阻害及び誘導の実験を実施した。活性阻害実験にはアデノウイルスベクターを用いた P450 発現システムを用いた。本システムを用いることにより化学発光基質を用い培養細胞中で行う測定法の

ハイスループット化が確立された。一方、酵素誘導実験は、当研究室にて樹立した CYP3A4 および CYP1A1/2 レポーター遺伝子を安定に発現する細胞株を用いて設定したプロトコルに従い行った。一方、活性阻害実験は、ウイルスのトラブルのために、再度 P450 発現アデノウイルスベクター作成することになり、全ての実験を期間内に終了することができなかった。酵素誘導は、アンケート調査に基づいた健康食品約 200 種について、薬物代謝酵素の誘導および細胞障害を測定し定量化した。

ヒト iPS 細胞の肝・腸管上皮細胞への分化の検討

申請者らはヒト iPS 細胞の分化誘導法の検討から胎児肝あるいはより成人の機能に近い肝細胞の作成に成功した。本研究の成果は、世界で初めて薬物代謝活性が測定された所にある。現在さらに高い薬物代謝活性を示す分化誘導法について、培養液中に分化誘導が期待できる液性因子の添加と、外部からアデノウイルスベクターを用いて分化及び肝臓での転写活性化に関与している転写因子の導入を行っている。その中でも現在 HNF6 を分化した細胞に過剰発現することで転写活性化が引き起こることが認められた。一方、小腸の細胞（腸管上皮細胞）に近い機能を有する細胞への分化についても、本研究にて世界で初めて成功した。

病院カルテを用いた健康食品の使用状況の後ろ向き調査

信州大学医学部付属病院薬剤部にてカルテから健康食品の使用状況並びに薬の服用状況の調査を行った。

## 定量化された薬物代謝酵素活性阻害および誘導のデータベースの構築

本年までに得られている文献情報並びに本研究グループで行ったアンケート調査及びこれに基づく *in vitro* 試験結果をまとめ、現在、公開するためのデータベース化を進めている（図2、3）。文献情報は、相互作用（誘導/阻害）、基質薬物、試験対象P450、試料（ヒト/株化細胞/実験動物）等とし、情報があるものに関してはPubMed上のabstractへリンクを貼付している。各製品に含まれる主な成分を表示し、文献情報がある成分については、PubMedへのリンクを貼付した。*in vitro* 試験結果は、CYP誘導活性、CYP阻害活性（現在、調査中）、そして細胞障害のデータを公開する。

## D. 考察

アンケート調査は、1000名以上の健康食品の使用状況から、来局者の多くは健康食品の効果の有無には関わらず、日常的に健康食品を服用していることが明らかになり、健康被害の経験者は3%存在していた。しかしながら、薬局来局者を対象とした調査においては、アンケート回答者本人の主観的意見のみであるため、健康食品と医薬品との相互作用を十分に抽出できていない可能性が考えられた。そこで、信州大学医学部附属病院薬剤部との共同研究として、入院患者の年齢、性別、原疾患名、持参した健康食品名及び持参あるいは処方された医薬品名を抽出し、健康食品の使用との関わり調査を行った。

健康食品による薬物相互作用の調査につ

いて、酵素誘導は約200品目の製品の検討を行ったが、予測以上に多くの健康食品が酵素誘導（CYP3A4とCYP1A1を合わせると40%）を引き起こすことが明らかとなった。誘導の強さには差が認められたが、CYP3A4で1 $\mu$ Mリファンピシン濃度が示す誘導よりも強い誘導が認められたダイエット健康食品やウコン含有健康食品において、全般に相互作用が起こることが示された。CYP1A1/1A2の誘導については、オメガ3脂肪酸の酵素誘導を基準にして、酵素誘導が8倍以上のものは、9品種であり、これらの健康食品は薬物相互作用を引き起こす可能性が示唆された。また、マルチビタミン剤でも誘導が認められ、含有成分には大きな差がないにもかかわらずその程度は商品間で大きく異なっていた。恐らく、ビタミンの含有量あるいはそれ以外の化合物によって異なると予測された。一方、細胞増殖抑制を示す健康食品が調べた製品の20%において見いだされた（図3）。これらについては、今後詳細な検討が必要と思われる。

iPSから肝臓への分化は、肝臓特異的転写因子を強制発現することにより薬物代謝活性を示す細胞の分化に成功した。しかし、発現の増加の認められないP450分子種も存在し、さらなる検討が必要である。小腸への分化についても成功したが、高い薬物代謝活性を有する細胞への分化にはさらなる研究が必要であった。本研究において行った健康食品の使用調査、研究結果および文献調査はデータベース化して、ホームページに掲載することを想定し準備をしてきたが、本研究班の中で健康食品の製品名をそのまま公開することは問題にはならないかとの議論がなされた。ホームページへの掲載と

公開する場合は、慎重に検討する必要がある。

## E. 結論

アンケート調査結果から 243 品目の健康食品の使用が確認されたので、これらの薬物代謝活性阻害および誘導の評価を行った。酵素誘導については現在までに約 200 品目の製品の評価を行った。その結果、程度に差はあるものの約 40%の商品に誘導が認められた。また、約 20%の製品において細胞増殖抑制が観察された。これらをデータベース化して公開できれば、薬物の相互作用を回避するための貴重な情報を提供できることが期待される。

## F. 著書

1. 佐々木崇光、永田 清、チトクロムP-450を介した薬物代謝、創薬研究のストラテジー、(奥山 茂、斉藤亜紀良、山田久陽 編集)金芳堂、京都、187-193、2011
2. 永田 清、薬物代謝酵素の個人変動の要因、予防医学としての衛生化学 -健康と環境-、(吉原新一、繪柳玲子 編集)広川書店、241-251、2010
3. 永田 清、医薬品の毒性に影響する要因、医薬品安全性学 第2版、(吉田武美、竹内幸一 編集)広川書店、49-67、2010
4. 永田 清、酵素誘導、薬物代謝学 第3版、(加藤隆一、山添康、横井毅 編集)、東京化学同人、127-139、2010
5. 細川正清：薬物の加水分解反応に関与する酵素系 エステラーゼ、エポキシドヒドロラーゼ 薬物代謝学(第3版)医療薬学・医薬品開発の基礎として(加藤隆一、山添康、横井毅 編集)東京化学同人、東京、68-71、2010
6. 細川正清：第1相反応に関与する酵素とその反応 g.カルボキシエステラー

ゼ、医療薬物代謝学 (鎌滝哲也、高橋和彦、山崎浩史 編集)医学評論社、東京、50-53、2010

7. 細川正清、斉藤浩司：5章 代謝 コンパス生物薬剤学(岩城正宏、伊藤智夫 編集)南江堂、東京、69-104、2010
8. Satoh T and Hosokawa M、Carboxylesterases: Overview、structure、function and polymorphism. Anticholinesterase Pesticides: Metabolism、Neurotoxicity、and Epidemiology (EDs、Satoh T and Gupta RC) 2011 A John Wiley & Sons、INC.、Hoboken、New Jersey、USA
9. 永田 清、化学物質の代謝・代謝的活性化、「考える衛生化学」、第4版 平山晃久編 広川書店 pp. 415-443 (2011)
10. 永田 清、化学物質の吸収・排泄経路、衛生薬学 -健康と環境- 第5版、(平塚明、姫野誠一郎、永沼 章、 編集)広川書店、349-355、2012
11. 永田 清、薬物相互作用、薬害・副作用学 第1版、(川西正祐、小野秀樹、賀川義之 編集)南山堂、2012
12. 坂口修平、高橋昌吾、熊谷 健、佐々木崇光、永田 清、敗血症モデルとしてのTNF- $\alpha$ 誘導肝細胞死と酸化ストレス -シグナル伝達機構からのアプローチ- 日本エンドトキシン・自然免疫研究会、筒井ひろこ、小谷穰治、横地高志、エンドトキシン・自然免疫研究 15 -飛躍する自然免疫研究-、医学図書出版、東京、53-57、2013

## G. 研究発表

1. Sakaguchi S, Takahashi S, Sasaki T, Kumagai T, Nagata K. Progression of Alcoholic and Non-alcoholic Steatohepatitis: Common Metabolic Aspects of Innate Immune System and Oxidative Stress. *Drug Metab Pharmacokinet.* 226, 30-46 (2011)

2. Matsuda T, Shimada M, Sato A, Akase T, Yoshinari K, Nagata K, Yamazoe Y. Tumor Necrosis Factor-Alpha-Nuclear Factor-Kappa B-Signaling Enhances St2b2 Expression during 12-O-Tetradecanoylphorbol-13-acetate-Induced Epidermal Hyperplasia. *Biol Pharm Bull.* 34, 183-190 (2011)
3. Saeki M, Kurose K, Hasegawa R, Tohkin M. Functional analysis of genetic variations in the 5'-flanking region of the human MDR1 gene. *Mol Genet Metab.* 102, 91-98 (2011)
4. Sato W, Suzuki H, Sasaki T, Kumagai T, Sakaguchi S, Mizugaki M, Miyairi S, Yamazoe Y, Nagata K. Construction of a system that simultaneously evaluates CYP1A1 and CYP1A2 induction in a stable human-derived cell line using a dual reporter plasmid. *Drug Metab Pharmacokinet.* 25, 180-189 (2010)
5. Suzuki H, Sasaki T, Kumagai T, Sakaguchi S, Nagata K. Malondialdehyde-modified low density lipoprotein (MDA-LDL)-induced cell growth was suppressed by polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs). *J Toxicol Sci.* 35, 137-147 (2010)
6. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group. HLA-B\*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia.* 51, 2461-2465 (2010)
7. Tohkin M, Ishiguro A, Kaniwa N, Saito Y, Kurose K, Hasegawa R. Prediction of severe adverse drug reactions using pharmacogenetic biomarkers. *Drug Metab Pharmacokinet.* 25, 122-133 (2010)
8. Maekawa K, Harakawa N, Yoshimura T, Kim SR, Fujimura Y, Aohara F, Sai K, Katori N, Tohkin M, Naito M, Hasegawa R, Okuda H, Sawada J, Niwa T, Saito Y. CYP3A4\*16 and CYP3A4\*18 alleles found in East Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs. *Drug Metab Dispos.* 38, 2100-2104 (2010)
9. Holmes RS, Wright MW, Laulederkind SJ, Cox LA, Hosokawa M, Imai T, Ishibashi S, Lehner R, Miyazaki M, Perkins EJ, Potter PM, Redinbo MR, Robert J, Satoh T, Yamashita T, Yan B, Yokoi T, Zechner R, Maltais LJ. Recommended nomenclature for five mammalian carboxylesterase gene families: human, mouse, and rat genes and proteins. *Mamm Genome.* 21, 427-441 (2010)
10. Sai K, Saito Y, Tatewaki N, Hosokawa M, Kaniwa N, Nishimaki-Mogami T, Naito M, Sawada J, Shirao K, Hamaguchi T, Yamamoto N, Kunitoh H, Tamura T, Yamada Y, Ohe Y, Yoshida T, Minami H, Ohtsu A, Matsumura Y, Saijo N, Okuda H. Association of carboxylesterase 1A genotypes with irinotecan pharmacokinetics in Japanese cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 70, 222-233 (2010)

11. Hori T, Hosokawa M. DNA methylation and its involvement in carboxylesterase 1A1 (CES1A1) gene expression. *Xenobiotica* 40, 119-128 (2010)
12. Satoh T, Hosokawa M. Carboxylesterases: Structure, Function and Polymorphism in Mammals. *J. Pestic.Sci*, 35, 218-228 (2010)
13. Imai T, Hosokawa M. Prodrug approach using carboxylesterases activity:Catalytic properties and gene regulation of carboxylesterase in mammalian tissue. *J. Pestic.Sci*, 35, 229-239 (2010)
14. Hosokawa M. Are non-human primates useful experimental animals for pre-clinical study? *Drug Metab Pharmacokinet*. 25, 221-222 (2010)
15. Igarashi M, Osuga J, Uozaki H, Sekiya M, Nagashima S, Takahashi M, Takase S, Takanashi M, Li Y, Ohta K, Kumagai M, Nishi M, Hosokawa M, Fledelius C, Jacobsen P, Yagyu H, Fukayama M, Nagai R, Kadowaki T, Ohashi K, Ishibashi S. The critical role of neutral cholesterol ester hydrolase 1 in cholesterol removal from human macrophages. *Circulation Research*, 107, 1387-1395 (2010)
16. 松永民秀：薬物動態研究における実験材料及び評価系開発の最近の動向. *Drug Metab Pharmacokinet*. 26, 5-6 (2011).
17. 岩尾岳洋、松永民秀：ヒト ES および iPS 細胞から肝細胞様細胞および腸管組織への分化誘導. *Drug Metab Pharmacokinet*. 26, 7-14 ( 2011).
18. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenomics J*. 13, 1-10 (2011).
19. Maekawa K, Nishikawa J, Kaniwa N, Sugiyama E, Koizumi T, Kurose K, Tohkin M, Saito Y. Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B\*58:01: a partially predictive but useful biomarker for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet*. 27, 447-450 (2012).
20. Hori T, Jin L, Fujii A, Furihata T, Nagahara Y, Chiba K, Hosokawa K. Dexamethasone-mediated transcriptional regulation of rat carboxylesterase 2 gene. *Xenobiotica*, 42, 614-623 (2012).
21. 岩尾岳洋、松永民秀：薬物動態研究におけるヒト多能性幹細胞の活用. *薬剤学* 72, 88-94, (2012).
22. Matsunaga T, Maruyama M, Matsubara T, Nagata K, Yamazoe Y, Ohmori S. Mechanisms of CYP3A Induction by Glucocorticoids in Human Fetal Liver Cells. *Drug Metab Pharmacokinet*. 27, 653-657 (2012).
23. Suzuki E, Matsunaga T, Aonuma A, Sasaki T, Nagata K, Ohmori S. Effects of Hypoxia-Inducible Factor-1 Chemical Stabilizer, CoCl(2) and Hypoxia on Gene Expression of CYP3As in Human Fetal Liver Cells. *Drug*

- Metab Pharmacokinet.* 27, 398-404 (2012).
24. Kumagai T, Suzuki H, Sasaki T, Sakaguchi S, Miyairi S, Yamazoe Y, Nagata K. Polycyclic aromatic hydrocarbons activate CYP3A4 gene transcription through human pregnane X receptor. *Drug Metab Pharmacokinet.* 27, 200-206 (2012).
  25. Takahashi S, Miura A, Sasaki H, Sakaguchi S, Nagata K. TNF- $\alpha$ /actinomycin D-mediated HepG2 cells in the presence of iron as a model of hepatocyte injury. *J Tohoku Pharm Univ.* 59, 69-74 (2012)
  26. Maruyama J, Matsunaga T, Yamaori S, Sakamoto S, Kamada N, Nakamura K, Kikuchi S, Ohmori S. Differentiation of monkey embryonic stem cells to hepatocytes by feeder-free dispersion culture and expression analyses of cytochrome P450 enzymes responsible for drug metabolism. *Biol Pharm Bull.* 36, 292-298 (2012).
  27. Tsuchiya H, Matsunaga T, Aikawa K, Kamada N, Nakamura K, Ichikawa H, Sasaki K, Ohmori S. Evaluation of human embryonic stem cell-derived hepatocyte-like cells for detection of CYP1A inducers. *Drug Metab Pharmacokinet* 27, 598-604 (2012).
  28. Hori T, Jin J, Fujii A, Furihata T, Nagahara Y, Chiba K, Hosokawa M. Dexamethasone-mediated transcriptional regulation of rat carboxylesterase 2 gene, *Xenobiotica* 42, 614-623 (2012).
  29. Takezawa T, Matsunaga T, Aikawa K, Nakamura K, Ohmori S. Lower expression of HNF4 and PGC1 might impair rifampicin-mediated CYP3A4 induction under conditions where PXR overexpressed in human fetal liver cells. *Drug Metab Pharmacokinet.* 27, 430-438 (2012).
  30. Suzaki Y, Uemura N, Hosokawa M, Ohashi K. Gly143Glu polymorphism of the human carboxylesterase1 gene in an Asian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 69, 735-736 (2012).
  31. Suzaki Y, Uemura N, Takada M, Ohyama T, Itohda A, Morimoto T, Imai H, Hamasaki H, Inano A, Hosokawa M, Tateishi M, Ohashi K. The effect of carboxylesterase 1(CES1) polymorphisms on the pharmacokinetics of oseltamivir in humans. *Eur J Clin Pharmacol.* 69, 21-30 (2013).
  32. Nakamura K, Matsuzawa N, Ohmori S, Ando Y, Yamazaki H, Matsunaga T: Clinical evidence of the pharmacokinetics change in thalidomide therapy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 28: 38-43 (2013).
  33. Sasaki T, Takahashi S, Numata Y, Narita M, Tanaka Y, Kondo Y, Kumagai T, Matsunaga T, Omori S, Nagata K. Hepatocyte nuclear factor 6 enhances the expression of the CYP3A4 gene in hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013 in press
- H. 学会発表
1. Ishii Y, Miyauchi Y, Koba H, Takeda S, Nagata K, Mackenzie IP, Yamazoe Y, Yamada H. Protein-protein Association of cytochrome P450 and UDP-Glucuronocyltransferase: Its Relevance to Enzyme Function. 25<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting In Tokyo, Omiya, October 2010 p180



2. Kobe H, Ishii Y, Nurrochmad A, Ikushiro S, Yamazoe Y, Nagata K, Mackenzie IP, Yamada H. Comparison of Catalytic Properties between UDP-Glucuronosyltransferase 1A7\*3, an Allelic Variant, and Its Wild-type 1A7\*1. 25<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting In Tokyo, Omiya, October 2010 p283
3. 福士素子、熊谷健、佐々木崇光、永田清 CYP3A4転写活性に影響を与えるFBS中誠分の同定:第49回日本薬学会東北支部大会 福島 2010年10月 p61
4. 沼田喜弘、佐々木崇光、佐藤涉、松井怜美、鳥谷部貴洋、山添康、永田清 MRP3における新規転写誘導機構の解明:第49回日本薬学会東北支部大会 福島 2010年10月 p62
5. Tohkin T, Saeki M, Hasegawa H, Saito Y, Kurose K. EPIGENETIC REGULATION OF *MDR1* GENE EXPRESSION. 25<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting In Tokyo, Omiya, October 2010
6. 松永 民秀、近藤 祐樹、岩尾 岳洋、大森 栄:ヒト iPS 細胞の肝細胞様細胞への分化と薬物代謝酵素の発現、日本法中毒学会第30年会、2011年6月(長崎)
7. 近藤 祐樹、岩尾 岳洋、三森 佳代、吉橋 幸美、大森 栄、松永 民秀:ヒト人工多能性幹細胞からの肝細胞への効率的な分化方法の検討、第57回日本薬学会東海支部総会・大会、2011年7月(名古屋)
8. 菅原 亮輔、熊谷 健、三浦 真知、高橋 昌悟、佐々木崇光、坂口 修平、宮入 伸一、永田 清:板藍根によるCYP3A4 活性誘導の検討、第50回日本薬学会東北支部大会、2011年10月(仙台)
9. 山田健太、佐々木崇光、高橋昌悟、松永民秀、永田 清:iPS細胞を用いた肝分化誘導法の検討、第50回日本薬学会東北支部大会、2011年10月(仙台)
10. Sasaki T、Tanaka Y、Takahashi S、Kumagai T、Sakaguchi S、Matsunaga T、Nagata K. Hapatocyte nuclear factor-6 enhances expression of CYP3A4 in HepG2 cells and hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells. 26<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2011(広島)。
11. Kumagai T、Sugawara R、Miura M、Sasaki T、Miyairi S、Nagata K. Indirubin、a component of Ban-Lan-Gen、activates CYP3A4 gene transcription through human pregnane X receptor. 26<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2011(広島)。
12. Iwao T、Nagata K、Matsunaga T. Differentiation into the enterocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells. 26<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2011(広島)。
13. Kondo Y、Iwao T、Saito M、Niwa T、Kurose K、Nagata K、Matsunaga T. Effect of quercetin on differentiation into hepatocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells. 26<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2011(広島)。
14. 近藤 祐樹、杉山 留理、三森 佳代、吉橋 幸美、岩尾 岳洋、黒瀬 光一、松永 民秀:ヒト人工多能性幹細胞から肝細胞への分化に対する低分子化合物の効果、第34回日本分子生物学会年会、2011年12月(横浜)。
15. 中村 克徳、近藤 祐樹、杉山 留理、相川 香織、松永 民秀、大森 栄:ヒト人工多能性幹細胞から分化させた肝細胞様細胞による薬物代謝酵素の酵素誘導評価、日本薬学会第132年会、2012年3月(札幌)。

16. 坂口 修平、三浦 彩佳、高橋 昌悟、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清：In vitro での酸化ストレスモデルとしての鉄存在下 actinomycin D による TNF-誘導肝細胞障害の構築と NO の影響、日本薬学会第 132 年会、2012 年 3 月(札幌)。
17. Sasaki T、Numata Y、Narita M、Matsui S、Toriyabe T、Yamazoe Y、Nagata K：Identification of a novel transactivation region of the *MRP3* gene . International Symposium on PPF Molecular Pharmacokinetics、January 2012 (東京)。
18. 佐々木崇光、沼田 喜弘、成田 昌代、高橋 昌悟、田中 大、松永 民秀、永田 清：肝特異的転写因子 HNF-6 による薬物代謝酵素発現誘導：新規薬物代謝研究ツールを志向した肝分化 iPS 細胞樹立への応用、平成 24 年度東北薬科大学 創薬研究センターシンポジウム、2012 年 5 月(仙台)。
19. 熊谷 健、中澤 洋一、野崎 智紀、佐々木崇光、永田 清：消化管における薬物動態関連遺伝子の発現誘導評価系の構築、平成 24 年度東北薬科大学 創薬研究センターシンポジウム、2012 年 5 月(仙台)。
20. Iwao T、Nagata K、Matsunaga T。Differentiation into functional enterocyte-like cells from human induced pluripotent stem cells、19<sup>th</sup> International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations、12<sup>th</sup> European Regional ISSX Meeting、June 2012 (Netherlands)。
21. Takahashi S、Numata Y、Narita M、Tanaka Y、Sasaki T、Matsunaga T、Nagata K。Enhanced expression of Cytochrome P450 genes by hepatocyte nuclear factor-6 in hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells、19<sup>th</sup> International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations、12<sup>th</sup> European Regional ISSX Meeting、June 2012 (Netherlands)。
22. Ishii Y、Koba H、Oizaki T、Iwamoto Y、Ikushiro S、Nagata K、Yamazoe Y、Mackenzie PI、Yamada H。Alteration in the function of the UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily by Cytochrome P450 3A4: Different susceptibility of UGT isoforms and UGT1A7 variants、19<sup>th</sup> International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations、12<sup>th</sup> European Regional ISSX Meeting、June 2012 (Netherlands)。
23. Miyauchi Y、Ishii Y、Nagata K、Yamazoe Y、Mackenzie PI、Yamada H。UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 and 1A9 suppress Cytochrome P450 3A4 function: Evidence for the involvement of the cytosolic tail of UGT in the suppression、19<sup>th</sup> International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations、12<sup>th</sup> European Regional ISSX Meeting、June 2012 (Netherlands)。
24. 小西麻美子、奥崎 恭子、北畠 知美、佐藤 裕、佐々木崇光、熊谷 健、榊原 明美、鈴木 匡、松永 民秀、頭金正博、細川 正清、大森 栄、永田 清：健康食品と医薬品における薬物相互作用解明を目指した健康食品使用実態調査、医療薬学フォーラム 2012 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム 2012 年 7 月(福岡)。
25. 齋藤詩奈子、高橋 昌悟、角間 元美、榊 聡美、伏見 彩、佐々木崇光、永田 清：健康食品によるシトクロム P450 活性阻害の検討、第 51 回日本薬学会東北支部退会、2012 年 10 月(青森)。

26. 齋藤 雄大、笠原 彩、中澤 洋一、熊谷 健、永田 清：健康食品による CYP3A4 遺伝子発現誘導の検討、第 51 回日本薬学会東北支部退会、2012 年 10 月（青森）。
27. 沼田 喜弘、佐々木崇光、千葉 文博、菅野 高弘、高橋 里菜、吉田美都里、松永 民秀、永田 清：HNF6 導入時期による肝分化 iPS 細胞の薬物代謝酵素発現への影響、第 51 回日本薬学会東北支部退会、2012 年 10 月（青森）。
28. 菅野 高弘、佐々木崇光、沼田 喜弘、千葉 文博、吉田美都里、高橋 里菜、松永 民秀、永田 清：microRNA 導入による肝薬物代謝酵素発現への影響、第 51 回日本薬学会東北支部退会、2012 年 10 月（青森）。
29. Miyauchi Y、Nagata K、Yamazoe Y、Mackenzie PI、Yamada H. Post-translational regulation of cytochrome P450 3A4 activity through protein-protein interactions with UDP-glucuronosyltransferase 2B7 and 1A9: The UGT domain(s) contributing to the interaction、27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2012（千葉）。
30. Iwao T、Nakamura K、Nagata K、Matsunaga T。Generation of human induced pluripotent stem cell derived enterocytes with peptide transport function、27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2012（千葉）。
31. Kondo Y、Iwao T、Yoshihashi S、Mimori K、Sugiyama R、Sasaki T、Nagata K、Kurose K、Niwa T、Yamaori S、Ohmori S、Nakamura K、Matsunaga T。Small molecule compounds enhance differentiation to hepatocytes from induced pluripotent stem cells、27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2012（千葉）。
32. Nakamura T、Miyauchi Y、Takeda T、Yamazoe Y、Nagata K、Mackenzie PI、Yamada H、Yuji Ishii Y. Cytochrome P450 3A1 alters the function of UDP-glucuronosyltransferase 2B3 which lacks potential glycosylation sites、27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2012（千葉）。
33. Kinoshita K、Koba H、Miyachi Y、Ikushiro S、Yamazoe Y、Nagata K、Mackenzie PI、Yamada H、Ishii Y. Cytochrome P450 3A4 alters the affinity of UDP-glucuronosyltransferase 1A isoforms toward UDP-glucuronic acid、27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2012（千葉）。
34. Sasaki T、Numata Y、Kanno T、Chiba F、Takahashi R、Yoshida M、Matsunaga T、Nagata K。MicroRNA enhances the expression of CYP genes in HepG2 cells and hepatocyte-like cells differentiated from human induced pluripotent stem cells、27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2012（千葉）。
35. Numata Y、Sasaki T、Kanno T、Chiba F、Takahashi R、Yoshida M、Kanno S、Nagata K。Identification of a novel transactivation mechanism of the MRP3 gene、27<sup>th</sup> JSSX Annual Meeting、November 2012（千葉）。
36. Sasaki T、Numata Y、Takahashi S、Kumagai T、Matsunaga T、Nagata K。Hepatic differentiation of human induced pluripotent stem cells by using factors involved in liver function and development、International Symposium for Neurosciences 2013、2013 年 2 月（仙台）。
37. 宮内 優、石井祐次、永田 清、山添康、マッケンジー・ピーター、山田英之：Cytochrome P450 3A4 活性の

UDP-glucurinosyltransferase (UGT) 2B7 による抑制 : UGT2B7 と calnexin の C 末端 cytosolic tail 置換による抑制作用の消失、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 (横浜)。

38. 坂口修平、佐々木 瞳、高橋昌悟、佐々木崇光、熊谷 健、永田 清 : HepG2 細胞を用いた鉄存在下 actinomycin D による TNF- $\alpha$  誘導肝細胞死に対する NO の防御効果と H0-1 の関与、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 (横浜)。
39. 熊谷 健、笠原 彩、齋藤雄大、永田 清 : 健康食品による CYP1A1/1A2 遺伝子発現誘導の検討、日本薬学会第 133 年会、2013 年 3 月 (横浜)

3. その他  
該当なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許出願

1. 発明の名称 : 人工多能性幹細胞を肝細胞へ分化誘導する方法

発明者 : 松永民秀、岩尾岳洋、近藤祐樹、  
吉橋幸美

出願番号 : 特願 2012-247010

出願日 : 2012 年 11 月 19 日

特許出願人 : 公立大学法人  
名古屋市立大学

2. 発明の名称 : 人工多能性幹細胞を腸管上皮細胞へ分化誘導する方法

発明者 : 松永民秀、岩尾岳洋

出願番号 : 特願 2013-036434

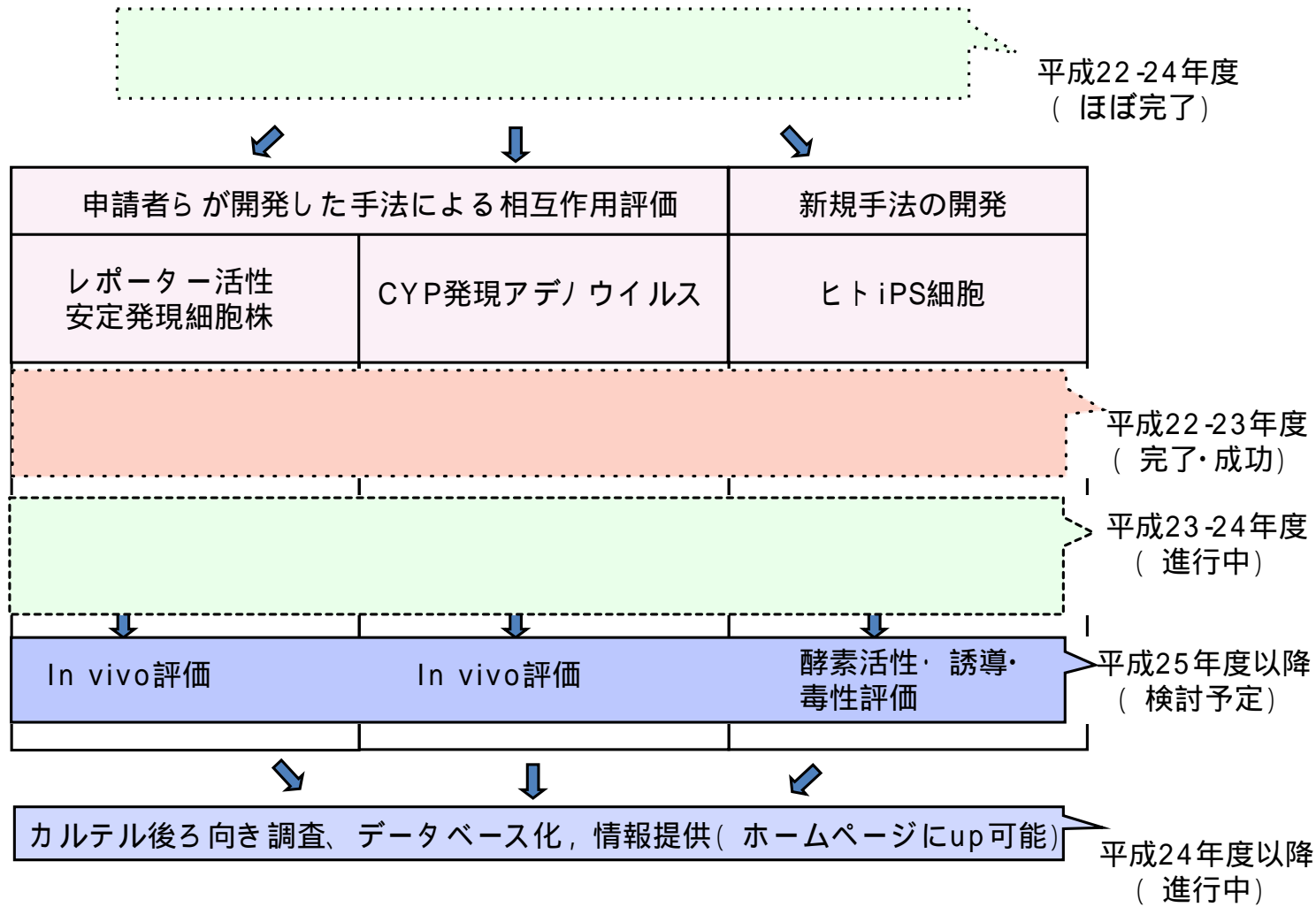
出願日 : 2013 年 2 月 26 日

特許出願人 : 公立大学法人  
名古屋市立大学

### 2. 実用新案登録

該当なし

図1 事業の進捗状況



# 図2 健康食品のデータベース化1

例) マルチビタミン系製品

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
			製品A	製品B	製品C	製品D	製品E	製品F	製品G	製品H	
1											
2	CYP3A4誘導活性*	水抽出系	(-)	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	
3		70%エタノール抽出系									
4	CYP活性阻害	水抽出系									
5		70%エタノール抽出系									
6	組換え基	水抽出系	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	
7		70%エタノール抽出系									
8	含有成分(1日服用量)	ビタミンA	○	○	○	○	○	○	○	○	1)
9		ビタミンB1	○	○	○	○	○	○	○	○	2)
10		ビタミンB2	○	○	○	○	○	○	○	○	3)
11		ビタミンB6	○	○	○	○	○	○	○	○	4)
12		ビタミンB12	○	○	○	○	○	○	○	○	5)
13		ナイアシン	○	○	○	○	○	○	○	○	6)
14		パントテン酸	○	○	○	○	○	○	○	○	7)
15		ピオチン	○	○	○	○	○	○	○	○	8)
16		葉酸	○	○	○	○	○	○	○	○	9)
17		ビタミンC	○	○	○	○	○	○	○	○	10)
18		ビタミンD	○	○	○	○	○	○	○	○	11)
19		ビタミンE	○	○	○	○	○	○	○	○	12)
20		ビタミンK	○	○	○	○	○	○	○	○	13)
21		その他	○	○	○	○	○	○	○	○	14)

調査健康食品

in vitro試験結果

各含有成分の  
CYP分子種に  
及ぼす影響に  
関する文献

リンク

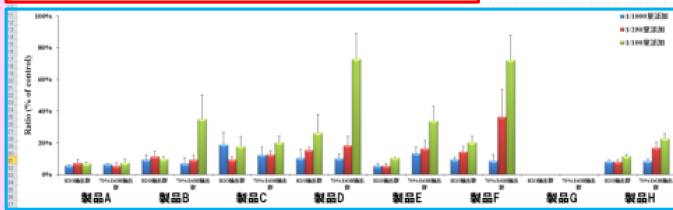
含有成分

各製品の含有成分

リンク

リンク  
データ情報

製品	製品A	製品B	製品C	製品D	製品E	製品F	製品G	製品H
総量	1.2g	1.5g	1.8g	2.1g	2.4g	2.7g	3.0g	3.3g
ビタミンA	1000IU	1500IU	2000IU	2500IU	3000IU	3500IU	4000IU	4500IU
ビタミンB1	10mg	15mg	20mg	25mg	30mg	35mg	40mg	45mg
ビタミンB2	10mg	15mg	20mg	25mg	30mg	35mg	40mg	45mg
ビタミンB6	10mg	15mg	20mg	25mg	30mg	35mg	40mg	45mg
ビタミンB12	1000µg	1500µg	2000µg	2500µg	3000µg	3500µg	4000µg	4500µg
ナイアシン	10mg	15mg	20mg	25mg	30mg	35mg	40mg	45mg
パントテン酸	10mg	15mg	20mg	25mg	30mg	35mg	40mg	45mg
ピオチン	10mg	15mg	20mg	25mg	30mg	35mg	40mg	45mg
葉酸	1000µg	1500µg	2000µg	2500µg	3000µg	3500µg	4000µg	4500µg
ビタミンC	100mg	150mg	200mg	250mg	300mg	350mg	400mg	450mg
ビタミンD	100IU	150IU	200IU	250IU	300IU	350IU	400IU	450IU
ビタミンE	100IU	150IU	200IU	250IU	300IU	350IU	400IU	450IU
ビタミンK	100µg	150µg	200µg	250µg	300µg	350µg	400µg	450µg



数値データ  
グラフデータ

データ情報については、本データベースの  
使用登録者のみに公開予定

リンク  
文献情報

PubMedへリンク

P	Q	R	S	T	U
	相互作用	P450	種	試験	文献
1)	誘導	CYP3A4	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
2)	阻害	CYP1A1	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
3)	阻害	CYP1B1	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
4)	阻害	CYP1B1	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
5)	阻害(活性上昇)	CYP3A4	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
6)	阻害	CYP24	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
7)	阻害	CYP3A4	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
8)	阻害	CYP3A4	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
9)	阻害	CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
10)	阻害	CYP2A6, 2A5	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
11)	阻害	CYP2A6, 2A5	ヒト, ラット	in vitro, in vivo	<a href="#">リンク</a>
12)	阻害	CYP2A	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>
13)	阻害	CYP2A6, 3A11	ヒト, ラット	in vitro, in vivo	<a href="#">リンク</a>
14)	阻害	CYP1A1, 1A2	ラット	in vivo	<a href="#">リンク</a>
15)	阻害	(PXRの阻害)	ヒト	in vitro	<a href="#">リンク</a>

相互作用; 誘導/ 阻害  
関連CYP分子種  
試験対象; ヒト/ ラット/ マウス  
試験方法; in vivo/ in vitro

# 図3 健康食品のデータベース化2

## 本調査で使用が確認された製品の主な含有成分の文献調査

成分名

相互作用;誘導/阻害

関連CYP分子種

試験対象;ヒト/ラット/マウス

試験方法;in vivo/in vitro

論文タイトル

PubMed

A	B	C	D	E	F	G	H		
成分名	相互作用(阻害?誘導?)	基質	P450	試料	試験	論文タイトル	PubMed		
2	Docl00(ユビチカレン)					文献なし(再)			
3									
4	コエンザイムQ8					文献なし(再)			
5									
6	DH4	阻害							
7			CYP3A			Docosahexaenoic acid (DHA) inhibits	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1787m">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1787m</a>		
8	ビオチン(ビタミンB7)	誘導(レポーター, mRNA, タンパク)	P450-Glo						
9			CYP1B1	Jurkat	in vitro	Biotin supplementation increases expresk	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1533">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1533</a>		
10	ビタミンA(レチノール, レチノイ	誘導(レポーター, 活性) RKR/RXF	P450-Glo						
11			CYP3A4	HepG2, Caco-2	in vitro	Retinoids induce cytochrome P450 3A4 th	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1840">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1840</a>		
12		発現抑制(レポーター, mRNA)							
13		mRNA誘導				All-trans retinoic acid inhibits the recruit	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2217">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2217</a>		
14	ビタミンB1(チアミン)					Transcript profiling of cytochrome P450 g	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1287">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1287</a>		
15						文献なし(再)			
16						他、本データベース検索済			
17	ビタミンB2(リボフラビン)					Study of interaction of cytochrome P450	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028715">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15028715</a>		
18						2B4 with riboflavin by fluorescence			
19	ビタミンB6(ピリドキシン)					文献なし(再)			
20									
21	ナイアシン(ビタミンB3, ニコチ					文献なし(再)			
22									
23	パントテン酸(ビタミンB5)					文献なし(再)			
24									
25	葉酸(ビタミンB9)					文献なし(再)			
26									
27	ビタミンB12(シアノコバラミン)					文献なし(再)			
28									
29	ビタミンC(アスコルビン酸)	活性上昇							
30			erythromycin	breast	CYP3A4	ヒト	in vivo	Effect of high-dose vitamin C on hepatic	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1630">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1630</a>
31	ビタミンD(エルゴカルシフェ	mRNA誘導							
32		誘導(mRNA, タンパク質)							
33		レポーター活性誘導							
34		mRNA誘導							
35									
36	ビタミンE(トコフェロール)	mRNA誘導(DXRリガンド)							
37		mRNA誘導(DXRリガンド)							
38		mRNA誘導(DXRリガンド)							
39		誘導							
278	サボニン	阻害							
280		阻害							
281		阻害, 活性上昇							
282		タンパク質発現上昇							
283		mRNA誘導							
284		タンパク質発現上昇							
285		mRNA誘導							
286									
287	イソフラボン	活性上昇							
288		活性及び誘導阻害							
289		阻害							
290		阻害							
291		mRNA誘導							
292		mRNA誘導, タンパク質発現上昇							
293		Ahr mRNA誘導抑制							
294		発現及び活性阻害							