

令和 5 年 6 月 2 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03402

研究課題名(和文) ヒト手術残余消化管検体を用いたより精緻な薬物の小腸吸収評価系の確立

研究課題名(英文) Establishment of the novel experimental systems with human freshly-isolated intestinal tissues for the accurate prediction of intestinal drug absorption in humans

研究代表者

前田 和哉 (Kazuya, Maeda)

北里大学・薬学部・教授

研究者番号：00345258

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：現在のヒト消化管吸収率の予測は、動物実験における種差の問題や、不死化細胞とヒト小腸細胞の代謝酵素・トランスポーターの遺伝子発現の差異の問題から、予測性は必ずしも良好とはいえない。本研究では、新規実験系として、ヒト手術残余検体の利活用を着想した。その結果、複数の代謝酵素・トランスポーターの発現量・機能が比較的維持されていた。またCYP3A基質薬物の消化管代謝回避率をin vitro実験の結果から良好に予測できた。また、消化管のトランスポーターの偏在に由来する物質吸収の領域差や転写誘導の観察にも用いることを確認し、薬物の消化管吸収特性を把握するのに適した新規実験系となりうることを示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

経口薬の開発において、前臨床段階におけるヒト消化管吸収の定量的予測は重要な因子の一つである。しかしながら、これまでの手法では代謝酵素・トランスポーターの基質薬物に関しては予測性が良好ではない。本実験系は、ヒト消化管の吸収特性をよりよく再現可能な状況になっていることが見えてきた。よって最終的に我々の実験系は既存の実験系と置換しうるものであり、広く創薬現場における消化管吸収の予見性を高めるツールとして応用可能であると考えている。

研究成果の概要(英文)：The prediction of intestinal absorption of drugs in humans does not always work well at the moment due to the large species differences in animal experiments and the differences in gene expression of metabolic enzymes and transporters between immortalized cells (e.g. Caco-2 cells) and human intact small intestine. In this study, we proposed the utilization of human surgical specimens as a novel experimental system for the prediction of drug intestinal absorption. The expression levels and functions of several metabolic enzymes and transporters were relatively maintained. A good prediction of the in vivo fraction of CYP3A substrate drugs which do not undergo intestinal absorption from the results of our experimental system can be realized. Our system can also be used to observe the regional differences in the absorption of compounds due to the uneven distribution of enzymes and transporters in the intestinal tract and induction of enzymes and transporters via transcriptional factors.

研究分野：分子薬物動態学、生物薬剤学

キーワード：消化管吸収 crypt ヒト新鮮消化管 経細胞輸送 Ussing chamber 代謝酵素 トランスポーター パイオアペイラビリティ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

経口投与は、利便性の高さから、医薬品の投与ルートとして临床上最も汎用されている。経口投与可能な医薬品の開発においては、前臨床データに基づくヒト消化管吸収率の定量的予測が必須項目の一つとなる。しかしながら、動物 in vivo 実験に基づく予測においては、これまでの報告を見ても、一部の化合物でヒトと動物の間で消化管吸収率には大きな種差が認められることが報告されている。その原因として、消化管に発現する異物解毒系分子である代謝酵素やトランスポーターの分子種の対応関係の不一致や発現量の大きな差が想定されているが、未だ全ての原因が解明されているわけではない。一方で、創薬プロセスにおける in vitro 実験系としては、大腸がん由来不死化細胞株である Caco-2 細胞の細胞単層を介した経細胞輸送における透過性を指標として、ヒト消化管吸収率に理論式を用いて変換する方法が最も汎用されている。しかしながら、代謝酵素やトランスポーターの発現量については、ヒト小腸と Caco-2 細胞の間では、多くのものが異なっていることが知られており、これらの基質薬物については、Caco-2 細胞の経細胞輸送から予測された吸収率は実際のヒト消化管吸収率とは合致しないことも指摘されてきている。このような現状の中で、ヒト消化管吸収率の予測およびヒトにおける消化管吸収に干渉する分子の相対的な重要性をより精緻に定量的に把握するためには、新たな実験系の導入が必要であると考えられた。

これまで研究代表者は、ヒト凍結肝細胞を用いたトランスポーターを介する肝取り込みを示す薬物の肝クリアランスの予測研究に従事してきており、ヒト検体を用いることで飛躍的にヒト in vivo における体内動態の予測性が向上することを経験してきており、ヒト消化管においても同様に、ヒト小腸検体を用いた実験系の構築が解決策になるのではないかと着想した。そこで本研究では、ヒト小腸検体を直接用いて透過性を測定する Ussing chamber 法の活用、並びに crypt 由来消化管幹細胞から分化させた小腸吸収上皮細胞における経細胞輸送実験の活用を新たに提案し、実際にこれらの系を用いて様々な特性を有する医薬品の消化管吸収率の予測精度をどの程度向上させられるかについて検討を行った。

2. 研究の目的

これまで創薬の前臨床段階において用いられてきた予測ツールがいずれも代謝酵素・トランスポーター等異物解毒系分子の基質となる薬物においては必ずしも有効に機能していない可能性があるとする過去の報告を受け、新たな実験系としてヒト手術残余検体を有効活用した消化管吸収予測法の確立を目指す。

また、本実験系の特質といえる、動物種によらず、ほぼ同様の培養条件で crypt 由来消化管幹細胞を継代培養可能である点、crypt 由来小腸幹細胞から分化させた吸収上皮細胞の遺伝子発現プロファイルが、crypt 採取部位のものと同様の性質を有している点、を考慮すると、従来の実験系では検証することが困難であった、消化管吸収の種差や部位差に関してアプローチできる可能性が考えられ、本実験系でしかできない実験についても併せて検討を進めることを目的として本研究を遂行することとした。

3. 研究の方法

(1) ヒト新鮮消化管検体を用いた Ussing chamber 法による薬物の透過性の予測

筑波大学附属病院消化器外科において患者の書面同意が得られたヒト手術残余検体を、できる限り阻血時間が最小限になるように配慮して採取された新鮮消化管検体を用いて、筋層剥離を速やかに実施した後に、Ussing chamber のチャンパー間に組織断片を挟んだ後、両チャンパーに HBSS (Hanks' balanced salt solution) に酸素バブリングを行い、薬物を片方のチャンパーに添加して、一定時間経過後、反対側のチャンパーの薬物濃度を LC-MS/MS によって定量し透過量を見積もった。

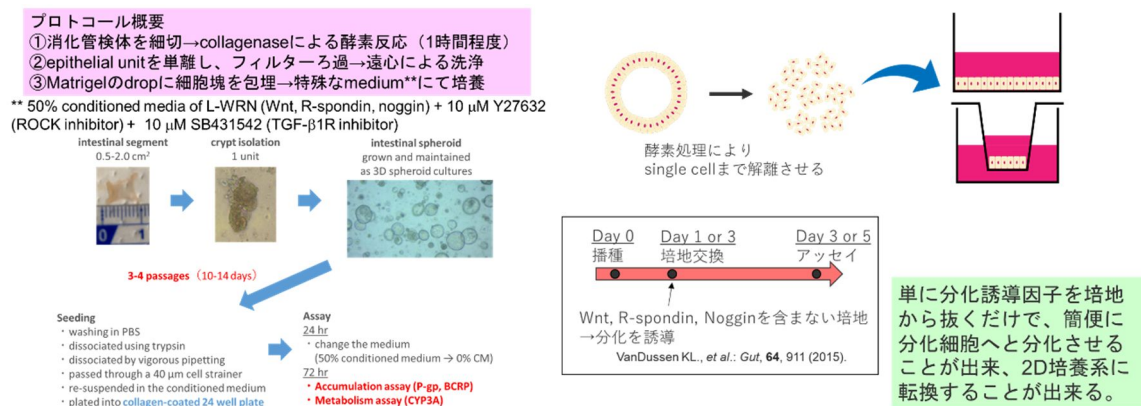
(2) ヒト手術残余検体より調製した crypt 由来小腸幹細胞の 3D 培養系の確立、分化小腸吸収上皮細胞の単層の構築

筑波大学附属病院消化器外科において患者の書面同意が得られたヒト手術残余検体を、できる限り阻血時間が最小限になるように配慮して採取された新鮮消化管検体を用いた。消化管検体より筋層剥離、villi の除去を可能な限り行った後、コラゲナーゼを酵素として用いて一定時間 incubation することで crypt 部位を含む intestinal unit を単離する。次に、セルストレーナーや遠心を用いて精製した後、マトリゲル中に包埋して 3D 培養を実施する。培地としては、未分化性を維持するために必要な Wnt3a, R-spondin 3, Noggin (WRN) を安定発現する細胞株 L-WRN 細胞の馴化培地を 50% にして、さらにアノキス防止として ROCK 阻害薬である Y-27632 および TGF-β 阻害薬である SB431542 を加えた培地で培養を行った。大体 1 週間に 1 度ほど、小腸幹細胞のスフェロイドを継代、拡大培養した。

実際の実験においては、スフェロイドを TrypLE express を酵素として細胞を単離し、マトリゲルコーティングした通常の培養プレートもしくは culture insert 上に播種した。その状態で一定期間培養した後、培地より WRN 3 因子を抜いた、もしくは割合を低減させた培地に置換すること

で、吸収上皮細胞への分化を促した。大体培地置換より1週間程度の細胞を用いて、輸送・代謝実験に供した。動物由来細胞についても、細胞ソースが異なる以外には、上記とほぼ同様のプロトコルで調製を行った。

経細胞輸送実験については、basal, apical どちらかに薬物を添加して、反対のコンパートメントへの薬物の移動を経時的に測定した。定量は、LC-MS/MS を用いて行った。



(3) ヒト/動物 crypt 由来分化小腸吸収上皮細胞を用いた消化管吸収の部位差に関する検討

上記(2)と同じことを、ヒトの場合は、小腸上部(空腸上部)・下部(回腸末端部)の2部位について、また動物の場合は、小腸の中で4部位について、crypt 由来小腸幹細胞を培養できる条件を確立した。それらの細胞を用いて、未分化細胞、分化後の細胞および crypt を単離した残余の消化管検体それぞれについて、mRNA を調製して定量した。さらに、分化させた小腸吸収上皮細胞を用いて、化合物の輸送実験を実施した。対象としては、消化管上部に偏在する葉酸トランスポーターPCFT (proton-coupled folate transporter) (基質: methotrexate) および、消化管下部に偏在する胆汁酸トランスポーターASBT (apical sodium bile acid transporter) (基質: taurocholate) を選択した。

(4) ヒト crypt 由来分化小腸吸収上皮細胞を用いた代謝酵素の転写誘導に関する検討

(2)で調製したヒト crypt 由来分化小腸吸収上皮細胞および Caco-2 細胞に対して、一定期間リファンピシンを暴露し、その後に細胞より mRNA を調製、もしくは細胞に CYP3A の典型基質である midazolam を一定時間暴露して、代謝物 1'-OH midazolam の経時的な生成を LC-MS/MS を用いて定量を実施した。併せて、Caco-2 細胞でも確認できる VDR を介した転写誘導も観察すべく、活性型ビタミン D3 を暴露した後の誘導効果も検討した。

4. 研究成果

(1) ヒト新鮮消化管検体を用いた Ussing chamber 法による薬物の透過性の予測

本実験系を用いて、複数のドナー由来の消化管上部・下部検体を用いた薬物の透過性試験を実施した。その結果、消化管の管腔側に発現する排出トランスポーターである P-glycoprotein (P-gp) や breast cancer resistance protein (BCRP) の基質薬物については、basal から apical 方向への薬物のチャンパー間輸送が、P-gp, BCRP 阻害薬である PSC833, Ko143 の共存下において有意に低下することが確認された。一方で、これらの基質にならない propranolol (主に受動拡散による経細胞輸送) や lucifer yellow (主に細胞間隙輸送) については、阻害薬の有無に関わらず輸送は変動しなかったことから、排出トランスポーターの機能が本実験系で維持されていることが示唆された。また、管腔側の取り込みトランスポーター PCFT, peptide transporter 1 (PEPT1)、核酸トランスポーター (CNTs, ENTs) それぞれの典型基質である methotrexate, cefadroxil, ribavirin の apical から basal 方向への薬物のチャンパー間輸送については、それぞれの選択的阻害薬の共存下で輸送の低下が見られることが確認されており、取り込みトランスポーターの機能も維持されていることが確認された。また、ドナーが異なる検体を用いても、上記の実験結果は維持されることも確認された。

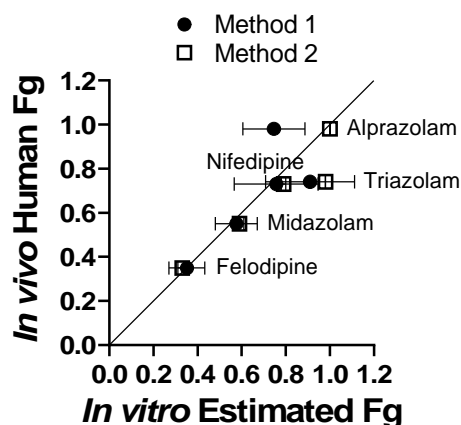
さらに、トランスポーター基質薬物や受動拡散のみで膜透過すると考えられる薬物をそれぞれ複数含む化合物セットについて、本実験系で吸収方向 (apical 側から basal 側方向) の透過性を定量化し、その値を基にヒト消化管吸収率と対応付ける理論曲線を描くことでヒトにおける消化管吸収を予測することを試みたところ、薬物の多くについて、そのデータが理論曲線上に配置されたことから、トランスポーターの機能を含む消化管吸収の予測が包括的に可能になっていることが示唆される結果を得た。また、特に取り込みトランスポーターの基質薬物について、阻害薬と併用時の透過性も併せてプロットしたところ、透過性が理論曲線から大幅に減少する方向に配置されることが確認されており、これら薬物はヒトにおける消化管吸収過程にもトランスポーターの役割が大きく関与していることが示唆された。

但し一方で、本実験系において、消化管検体を取得後、4時間氷冷 buffer 中で保存した後に同

様の試験を行ったところ、取得後速やかに実験した結果と比較したところ、PEPT1, PCFT の機能が約半分に低下する一方で、傍細胞輸送される lucifer yellow の透過性が増加することが見出されており、本実験系で薬物の透過性試験を実施する際の留意事項として、極めて新鮮度の高い摘出間もない検体を使わないと、一部のトランスポーター機能が速やかに低下する傾向があることも明らかとなった。

(2) ヒト手術残余検体および動物組織検体より調製した crypt 由来小腸幹細胞の 3D 培養系の確立、分化小腸吸収上皮細胞の単層の透過性試験によるヒト消化管吸収予測

動物およびヒト消化管検体より crypt 領域を単離し、消化管幹細胞をゲル内 3D 培養することで継代・拡大培養可能な実験系を構築し、さらに培地中に含まれる、未分化性を維持する因子 (Wnt3a, R-spondin 3, Noggin) の含有率を下げるだけで、容易に分化吸収上皮細胞の 2D 培養系 (通常の培養皿/culture insert) に展開する方法論を確立した。形成された単層の TEER (経常皮膜抵抗) や、代謝酵素・トランスポーターの mRNA 発現量は、いずれも分化培地に切り替えて後、1 週間後くらいから安定的にヒト小腸と比較的類似した性質を示すことを見出した。その中には、従来消化管吸収評価のための *in vitro* 実験系として汎用されてきていた Caco-2 細胞が有していない機能 (例えば、CYP3A を介した代謝) も本実験系が十分に有していることが確認された。このような性質は、マウス由来細胞でもヒト由来細胞でも同様の傾向が見られることを確認している。さらに、ヒト消化管細胞を用いて、CYP3A による代謝を受ける複数の薬物のヒト消化管代謝回避率 (Fg) を *in vitro* 実験系における apical から basal 方向への輸送活性を基に予測を行えるよう、新たに簡単な数理モデルに基づいた数式を提案し、2 つの異なる方法により Fg 値の予測を試みたところ、かなり良好な予測結果を得ることに成功した。このことから、本研究で構築した新規実験系が、ヒト消化管吸収の定量的予測に用いうる可能性を示唆する基礎データをとることができた。



(3) ヒト/動物 crypt 由来分化小腸吸収上皮細胞を用いた消化管吸収の部位差に関する検討

消化管吸収の種差・部位差の検討を進めるべく、マウス、イヌ、サルについても消化管上部から下部に至るまで複数部位での crypt 由来消化管幹細胞株の樹立に成功した。

特にマウスおよびヒト由来細胞を用いて、消化管上部と下部に偏在することが知られている代謝酵素・トランスポーターが、それぞれの部位から採取した crypt 由来の分化細胞において発現の多寡が保持されていることが確認したところ、そのようになっていることを確認した。さらに、消化管上部・下部に偏在するトランスポーター PCFT, ASBT の発現を確認したところ、3D 培養された小腸幹細胞の状態 (分化前) では、共に mRNA 発現が確認されなかったものの、分化細胞においては、PCFT は上部でのみ、ASBT は下部でのみ優位な遺伝子発現が確認された。また、輸送機能としての部位差を確認すべく、PCFT, ASBT 各選択的基質である methotrexate, taurocholate の輸送を測定したところ、それぞれトランスポーター遺伝子の発現がある部位の分化細胞のみにおいて有意な取り込みが観察された。この結果より、本実験系は、*in vitro* 実験系で初めてヒトにおける消化管吸収の部位差を検討できるものとなっていることが確認された。

(4) ヒト crypt 由来分化小腸吸収上皮細胞を用いた代謝酵素の転写誘導に関する検討

旧来の消化管吸収実験系である Caco-2 細胞においては、核内転写因子 PXR を介した異物解毒系分子の転写誘導が観察できないという欠点があり、その原因が PXR の発現量が消化管と比較して極めて低いこととされてきた。我々自身もその事象を確認している。一方で、今回構築した新規実験系では、PXR の mRNA 発現量がヒト小腸に匹敵するくらいの発現を示すことが分かった。そこで、臨床でも薬物間相互作用における誘導薬として問題となっているリファンピシンによる PXR を介した CYP3A の転写誘導が本実験系においても観察可能であるかを検証したところ、CYP3A4 の mRNA 発現および CYP3A 基質の midazolam の代謝活性の上昇が我々の実験系は確認できた。また、その上昇率については、これまでリファンピシンを CYP3A 基質と併用して実施した臨床試験における血中濃度上昇の割合と比較的合致する値を得ることができた。さらに、PXR を介した他の代謝酵素やトランスポーターの発現上昇についても観察することができた。従って、本実験系は、創薬におけるヒト消化管吸収特性を予測するにあたって、旧来の実験系に置き換わる優位性を有することを確認することができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 前田和哉	4. 巻 37
2. 論文標題 ヒトcrypt由来分化吸収上皮細胞を用いた薬物の消化管吸収性・消化器毒性の評価	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Delivery System	6. 最初と最後の頁 303-311
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 前田和哉	4. 巻 150
2. 論文標題 ヒト/動物消化管crypt由来分化消化管上皮細胞を用いた新規薬物の消化管吸収予測系の構築	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ILSI Japan	6. 最初と最後の頁 13-20
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Michiba Kazuyoshi, Maeda Kazuya, Shimomura Osamu, Miyazaki Yoshihiro, Hashimoto Shinji, Oda Tatsuya, Kusahara Hiroyuki	4. 巻 50
2. 論文標題 Usefulness of Human Jejunal Spheroid-Derived Differentiated Intestinal Epithelial Cells for the Prediction of Intestinal Drug Absorption in Humans	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Disposition	6. 最初と最後の頁 204 ~ 213
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1124/dmd.121.000796	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hashimoto Yoshiki, Michiba Kazuyoshi, Maeda Kazuya, Kusahara Hiroyuki	4. 巻 148
2. 論文標題 Quantitative prediction of pharmacokinetic properties of drugs in humans: Recent advance in in?vitro models to predict the impact of efflux transporters in the small intestine and blood?brain barrier	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 142 ~ 151
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jphs.2021.10.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kazuyoshi Michiba, Kazuya Maeda, Ko Kurimori, Tsuyoshi Enomoto, Osamu Shimomura, Tomoyo Takeuchi, Hiroyuki Nishiyama, Tatsuya Oda, Hiroyuki Kusuvara	4. 巻 49
2. 論文標題 Characterization of the Human Intestinal Drug Transport with Ussing Chamber System Incorporating Freshly Isolated Human Jejunum	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos	6. 最初と最後の頁 84-93
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.120.000138	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計26件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 道場一祥、前田和哉、下村治、宮崎貴寛、橋本真治、小田竜也、楠原洋之
2. 発表標題 ヒト空腸幹細胞由来分化小腸上皮細胞を用いた 薬物代謝酵素・トランスポーター基質薬物の消化管吸収特性評価
3. 学会等名 第29回HAB研究機構学術年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前田和哉
2. 発表標題 薬物のヒト消化管吸収率の定量的予測のための新規ツール開発と予測法に関する考察
3. 学会等名 第435回CBI学会講演会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 道場一祥、前田和哉、下村治、宮崎貴寛、橋本真治、大原佑介、榎本剛史、小田竜也、楠原洋之
2. 発表標題 ヒトcryptスフェロイド由来分化小腸細胞における部位選択的なトランスポーター機能発現および発現誘導に関する検討
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 前田和哉
2. 発表標題 消化管幹細胞由来分化細胞の活用が拓く新たな薬物の消化管吸収・消化器毒性の評価法
3. 学会等名 OYC Bio Symposium 2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazuya Maeda
2. 発表標題 Challenges in extrapolation of in vitro experimental data to human intestinal absorption with crypt-derived intestinal cells
3. 学会等名 7th Asia Pacific ISSX 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 道場一祥、前田和哉、下村治、宮崎貴寛、橋本真治、大原佑介、榎本剛史、小田竜也、楠原洋之
2. 発表標題 ヒト空腸スフェロイド由来小腸上皮細胞の薬物代謝酵素・トランスポーター基質薬物のヒト消化管吸収性予測における特性評価
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本 芳樹、前田 和哉、道場 一祥、下村 治、宮崎 貴寛、橋本 真治、森山 亜紀子、小田 竜也、楠原 洋之
2. 発表標題 サル・イヌ・ヒト由来の部位別単離crypt培養系を用いた薬剤誘導性消化器毒性の基礎検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2022 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本 芳樹、前田 和哉、下村 治、宮崎 貴寛、橋本 真治、森山 亜紀子、小田 竜也、楠原 洋之
2. 発表標題 サル・ヒトcrypt由来消化管幹細胞培養系を用いたEGFRチロシンキナーゼ阻害薬による下痢発症リスクの評価
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本 芳樹、前田 和哉、下村 治、宮崎 貴寛、橋本 真治、森山 亜紀子、小田 竜也、楠原 洋之
2. 発表標題 ヒト/サルcrypt由来の未分化・分化腸スフェロイドを用いたEGFRチロシンキナーゼ阻害薬による下痢発症リスクの評価
3. 学会等名 第5回医薬品毒性機序研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 道場一祥，前田和哉，楠原洋之
2. 発表標題 マウス消化管組織幹細胞由来分化細胞を用いた消化管吸収評価系の構築に向けた基礎検討
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田和哉
2. 発表標題 小腸crypt由来分化細胞を用いた消化管吸収予測系の開発
3. 学会等名 第28回HAB研究機構学術年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道場一祥, 前田和哉, 楠原洋之
2. 発表標題 3次元スフェロイド培養系を活用した消化管吸収評価系の構築に向けた基礎検討
3. 学会等名 第28回HAB研究機構学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道場一祥, 前田和哉, 栗盛洸, 榎本剛史, 下村治, 小田竜也, 楠原洋之
2. 発表標題 手術残余ヒト消化管組織を活用した医薬品の消化管吸収動態評価系の開発
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田和哉
2. 発表標題 ヒト消化管組織および crypt由来組織幹細胞の利用による 消化管吸収予測
3. 学会等名 第425回CBI学会講演会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田和哉
2. 発表標題 消化管組織幹細胞由来分化細胞の活用による 消化管吸収の定量的予測に向けた取り組み
3. 学会等名 薬物動態談話会9月例会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道場一祥, 前田和哉, 栗盛洸, 榎本剛史, 下村治, 小田竜也, 楠原洋之
2. 発表標題 ヒト空腸スフェロイド由来小腸上皮細胞の薬物代謝酵素・トランスポーター基質薬物のヒト消化管吸収特性評価における特性評価
3. 学会等名 第15回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本芳樹, 前田和哉, 道場一祥, 森山亜紀子, 栗盛洸, 榎本剛史, 下村治, 小田竜也, 楠原洋之
2. 発表標題 サル・イヌ・ヒト由来の部位別単離Crypt培養系を用いた薬剤誘導性消化器毒性の基礎検討
3. 学会等名 第15回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 前田和哉
2. 発表標題 ヒト手術残余検体由来の腸管幹細胞を用いた消化管吸収予測モデルの構築
3. 学会等名 日本動物実験代替法学会第34回大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道場一祥, 前田和哉, 栗盛洸, 榎本剛史, 下村治, 小田竜也, 楠原洋之
2. 発表標題 3次元ヒト小腸スフェロイド培養系を活用した消化管吸収評価系の開発
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本芳樹, 道場一祥, 森山亜紀子, 前田和哉, 楠原洋之
2. 発表標題 サル・イヌ由来の部位別単離crypt培養系を用いた薬剤誘導性消化器毒性の評価系の構築および基礎検討
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 橋本芳樹, 前田和哉, 道場一祥, 森山亜紀子, 下村治, 宮崎貴寛, 橋本真治, 小田竜也, 楠原洋之
2. 発表標題 サル・イヌ・ヒト由来の消化管部位別スフェロイド培養系を用いた薬剤誘導性消化器毒性の基礎検討
3. 学会等名 細胞アッセイ研究会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 道場一祥, 前田和哉, 栗盛洸, 榎本剛史, 下村治, 小田竜也, 楠原洋之
2. 発表標題 摘出ヒト新鮮消化管検体を用いた取り込み/排出トランスポーターを介した薬物輸送特性の解析および薬物のヒト消化管吸収率の予測
3. 学会等名 第27回HAB研究機構学術年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 道場一祥, 前田和哉, 栗盛洸, 榎本剛史, 下村治, 小田竜也, 楠原洋之
2. 発表標題 摘出ヒト新鮮消化管検体を用いたUssing chamber法による取り込み/排出トランスポーターを介した薬物の消化管輸送特性の解析
3. 学会等名 第15回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 道場一祥、前田和哉、栗盛洸、榎本剛史、下村治、小田竜也、楠原洋之
2. 発表標題 医薬品のヒト消化管吸収率の予測に向けた手術残余ヒト消化管組織の有効活用
3. 学会等名 第14回次世代を担う若手のための医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 道場一祥、前田和哉、栗盛洸、榎本剛史、下村治、小田竜也、楠原洋之
2. 発表標題 Ussing chamber 法による摘出ヒト消化管検体を用いた薬物の消化管輸送特性の解析
3. 学会等名 日本薬物動態学会第35回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kazuya Maeda
2. 発表標題 Characterization of the intestinal transport of drugs with human-derived tissue samples
3. 学会等名 THE 16th SUGIYAMA LABORATORY RIKEN OPEN SYMPOSIUM (招待講演)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	小田 竜也 (Oda Tatsuya) (20282353)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------