

令和 5 年 10 月 23 日現在

機関番号：72611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06463

研究課題名(和文)新規の肝臓ヒト化薬物性肝障害モデルマウスによるヒト特異的薬物肝毒性の発現機序解明

研究課題名(英文)Elucidation of the mechanism of human-specific drug hepatotoxicity using a novel humanized liver mouse model of drug-induced liver injury

研究代表者

上原 正太郎 (Uehara, Shotaro)

公益財団法人実験動物中央研究所・実験動物応用研究部・研究員

研究者番号：10733123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：従来のヒト化肝マウスは、残存するマウス肝細胞の薬物代謝酵素活性により、一部の薬物のヒトにおける薬物動態や毒性を予測することができない。本研究では、肝特異的Por活性欠損マウスにヒト肝細胞を移植し、肝特異的Por欠損ヒト化肝臓TK-NOGマウスモデルの確立に成功した。このモデルでは、肝特異的Por欠損により、残存マウス肝細胞のP450酵素活性が著しく低下しており、従来のヒト化肝臓モデルと比較して、薬物代謝能がよりヒトに近いことが示唆された。以上のことから、肝臓Por欠損ヒト化肝臓マウスモデルは、薬物動態・安全性試験の新たなプラットフォームとしての活用が期待されます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒト化肝臓マウスはヒト肝細胞で構築されたミニ肝臓を有しており、ヒトに類似した薬物代謝の特徴を示す。しかしながら、肝臓に残存する僅かなマウス肝細胞が原因で、稀にヒトとは異なる薬物代謝を示すことが明らかになっている。残存マウス肝P450の薬物代謝への干渉を最小化した肝臓特異的チトクロムP450酸化還元酵素欠損ヒト化肝臓マウスは、ヒトの薬物動態・安全性を精度よく予測するための重要な実験動物となる。すなわち、本動物を創薬へと応用することにより、より安全で有効性の高い医薬品の創出が期待される。

研究成果の概要(英文)：Conventional humanized liver mice are unable to predict the pharmacokinetics and toxicity of some drugs in humans due to drug-metabolizing enzyme activity in the residual mouse hepatocytes. In this study, we transplanted human hepatocytes into mice deficient in liver-specific Por activity and successfully established a liver-specific Por-deficient humanized liver TK-NOG mouse model. In this model, P450 enzyme activity of the remaining mouse hepatocytes is reduced due to liver-specific Por deficiency, suggesting that the drug metabolizing capacity is more similar to that of humans compared to the conventional humanized liver model. In conclusion, the liver Por-deficient humanized liver mouse model is expected to be utilized as a new platform for pharmacokinetic and safety studies.

研究分野：薬物動態

キーワード：ヒト化肝臓マウス チトクロムP450 チトクロムP450酸化還元酵素 TK-NOGマウス 薬物代謝 S-ワルファリン 肝臓特異的Por欠損 薬物代謝の動物種差

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

申請者の所属する研究所は、重度の免疫不全を示す NOD/Shi-scid-IL2R null (NOG) マウスのヒト細胞に対する優れた生着性を活かして、肝臓の 80%以上がヒト肝細胞に置換される肝臓ヒト化マウスを開発した。我々は肝臓ヒト化マウスが *in vivo* ヒト薬物血中濃度の予測に有用なヒト型薬物動態モデルであること、加えて肝臓ヒト化マウスはヒトに特徴的な代謝物の生成が認められることから代謝物の安全性評価にも有用な実験動物であることを期待した。しかし、一部の薬物は肝臓ヒト化マウスの不十分なヒト型薬物代謝特性のためにヒト肝毒性が再現できない可能性が示唆された。この原因として肝臓ヒト化マウスに残存するマウス肝細胞が少数でも薬物代謝酵素活性が高いため、ヒト肝細胞による薬物代謝と競合し十分なヒト型代謝が行われないことが想定された。

### 2. 研究の目的

主要なマウス肝薬物代謝酵素の機能を欠失した肝臓ヒト化マウスは、薬物代謝能が高度にヒト型化され、*in vivo* 薬物代謝・肝毒性モデルとして有用であると考えられる。そこで主要な薬物代謝酵素チトクロム P450 (P450) の機能に必須の補酵素であるチトクロム P450 酸化還元酵素 (Por) を肝臓で特異的に欠損させ、肝臓の P450 酵素の機能を不活化したマウスを作製する。Por 欠損マウスにヒト肝細胞を移植して、新規の Por 欠損ヒト化肝臓マウスを作製し、その薬物代謝能を評価する。

### 3. 研究の方法

#### 1) マウス肝細胞の P450 が不活化された肝 Por 欠損マウスの作製と特性評価

Por 遺伝子を欠損すると胚性致死であることから (Shen AL et al. J. Biol. Chem., 2002) Por を肝臓特異的に欠損する条件付き遺伝子欠損マウスの作製を試みた。免疫不全 NOG マウスの肝臓で Por エクソン 5~15 を欠損させるため、Flpo リコンビナーゼ遺伝子を Cyp3a11 プロモーターの下で発現させた。加えて両アリル上の Por 遺伝子を確実に欠失させるため、一方の対立遺伝子上の Por 遺伝子を欠損させた Por ck0 (null/flox) マウス (正式名称は NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup> Il2rg<sup>tm1Sug</sup> Por<sup>tm1</sup> Cyp3a11<sup>tm1(Flpo)</sup>Jic/Jic) を作製した。Por ck0 (null/flox) マウスは、雌のフロックス Por ホモマウスと雄の Por ヘテロ欠損マウスを交配して作製し、ヒト肝細胞移植のためのレシピエントマウスは Por ck0 マウスと単純ヘルペスウイルスのチミジンキナーゼ (TK) を発現させた NOG マウス (TK-NOG マウス) を交雑させることによって作製した。ヒト化肝臓マウスは、レシピエントマウスに 0.06 mg/mL のバルガンシクロビルを 3 日間与えて HSV-TK 導入遺伝子を発現する肝細胞を死滅させた後、ヒト肝細胞 ( $1.0 \times 10^6$  細胞/マウス) を肝傷害マウスの脾臓に注入することによって作製した。2 種の凍結ヒト肝細胞 (12 歳の白人女性および 30 歳のアフリカ系アメリカ人女性) を使用した。ヒト化肝臓のキメラ率は、血漿中ヒトアルブミン濃度または血漿ブチリルコリンエステラーゼ活性により推定した。

#### 2) Por ck0 マウスの特性評価

Por ck0 マウスの肝臓および小腸の Por 遺伝子発現量および Por タンパク質発現をそれぞれ定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-qPCR) および組織免疫染色により調べた。また Por 野生型および Por ck0 マウス肝ミクロゾームのチトクロム c 還元酵素活性および薬物酸化酵素活性を比較した。Por 野生型および Por ck0 マウスに P450 プローブ基質 (カフェイン、ラセミワルファリン、オメプラゾール、メトプロロール、ミダゾラム) を 1.0 mg/kg の用量で単回経口投与した後、経時的に採血を行った。得られた血漿中の薬物濃度を液体クロマトグラフ/タンデム型質量分析計 (LC/MS/MS) を用いて測定し、Phoenix WinNonLin により薬物動態パラメータを算出した。

#### 3) Por ck0 肝臓ヒト化マウスの薬物代謝能評価

従来型肝臓ヒト化マウスと Por ck0 肝臓ヒト化マウスの肝臓におけるヒト薬物動態関連遺伝子の発現量を RT-qPCR により調べた。またヒト、Por 野生型マウス、Por ck0 マウス、従来型肝臓ヒト化マウスおよび Por ck0 肝臓ヒト化マウスの肝ミクロゾームによる典型的なヒト P450 基質を用いた薬物酸化酵素活性を測定した。Por 野生型、Por ck0 マウス、従来型肝臓ヒト化マウスおよび Por ck0 肝臓ヒト化マウスに S-ワルファリンを 4.0 mg/kg の用量で単回静脈内投与した後、投与後 0.5、1、2、4、7、24、48、および 72 時間で採血を行った。投与後 72 時間内に蓄積した尿および糞を採取した。尿サンプルは -グルクロニダーゼと混合し、37 °C で 18 時間インキュベートし、脱抱合処理を行った。糞はメタノールを添加してホモジナイズし、遠心分離後の上清を回収した。血漿、尿、糞溶液に内部標準物質を含むアセトニトリルを添加し、遠心分離後の上清を LC/MS/MS で分析した。

### 4. 研究成果

#### 1) Por 欠損マウスの特性評価

Por ck0 (flox/flox) マウスの肝組織における Por タンパク質の発現を組織免疫染色で調べた

ところ、大部分の肝細胞は Por タンパク質を正常に発現していた。そこで両方の対立遺伝子上のフロックス Por 遺伝子が確実に欠失するように、一方の対立遺伝子上のフロックス Por 遺伝子を欠失した Por ck0 (null/flox) マウスを作製した。flox/flox 遺伝子型の Por ck0 マウスとは対照的に、flox/null 遺伝子型の Por ck0 マウスは、肝組織における Por タンパク質および遺伝子発現量が著しく低く、肝ミクロゾームのチトクロム c 還元酵素活性はほぼ完全に欠失していた。一方で、小腸粘膜上皮の Por タンパク質の発現量は、Por 野生型マウスと Por ck0 (null/flox) マウスの間に違いは認められなかった。これはマウス小腸上皮細胞のターンオーバーは約 3 日間であることから、その短期間でフロックス Por 遺伝子を完全に欠失させ、すでに合成された細胞内の Por タンパク質を完全に分解できないためと推察された。Por ck0 (null/flox) マウスと Por 野生型マウスの肝臓における P450 遺伝子の発現量を比較したところ、Cyp2b10, Cyp2c55 および Cyp3a44 遺伝子の発現量は Por ck0 (null/flox) マウスでより高値を示した。Por ck0 (null/flox) マウスと Por 野生型マウスの肝ミクロゾームにおけるエトキシレゾルフィン 0-脱エチル化、ペントキシレゾルフィン 0-脱ベンチル化、プフラロール 1'-水酸化、ミダゾラム 1'-水酸化およびテストステロン 6 -水酸化酵素活性を測定したところ、Por ck0 (null/flox) マウスでは Por 野生型マウスに比べ、調べたすべての薬物酸化酵素活性が著しく低値を示した。さらに、Por ck0 (null/flox) マウスと Por 野生型マウスの間で、小腸ミクロゾームの薬物酸化酵素活性に差は認められなかった。次に、Por 野生型および Por ck0 (null/flox) マウスに、P450 プローブ基質(カフェイン、ラセミワルファリン、オメプラゾール、メトプロロール、ミダゾラム)を 1.0 mg/kg の用量で単回経口投与した後の薬物血中濃度推移を調べた。最大血漿濃度および血中濃度曲線下面積は、Por 野生型マウスよりも Por ck0 (null/flox) マウスで著しく高値を示した。これらの結果から Por ck0 (null/flox) マウスは肝臓特異的な Por の発現低下により、肝薬物代謝能が著しく低下したことが分かった。

我々は Por ck0 (null/flox) マウスをレシピエントとしてヒト肝細胞を移植し、Por ck0 ヒト化肝臓マウスを作製することに成功した。Por ck0 ヒト化肝臓マウスの肝臓の大部分は、ヒト肝細胞に置き換えられ、門脈、肝動脈、肝内胆管から構成される門脈トライアドの形成が認められた。ヒト P450 に対する特異的抗体を用いて Por ck0 ヒト化肝臓マウスの肝組織におけるヒト P450 の発現分布を調べたところ、CYP1A2 および CYP3A4 タンパク質は静脈周囲領域に局在しており、報告された成人ヒト肝臓の結果と類似した結果を示すことが分かった。P450、グルクロン酸抱合酵素およびトランスポーター等のヒト薬物動態関連遺伝子の発現量は、従来型ヒト化肝臓マウスと Por ck0 ヒト化肝臓マウスの間で類似していた。ヒトおよび Por ck0 ヒト化肝臓マウスの肝ミクロゾームにおけるフェナセチン 0-脱エチル化、ジクロフェナク 4'-水酸化、オメプラゾール 5-水酸化、メトプロロール 0-脱メチル化、およびミダゾラム 1'-水酸化酵素活性を比較したところ、Por ck0 ヒト化肝臓マウスのデータは、ヒトのデータと同等あるいはそれ以上の値であった。

肝の S-ワルファリン水酸化酵素活性は、動物種に依存して位置選択性が異なるため、Por ck0 ヒト化肝臓マウスがヒト型の肝薬物代謝能を有するかどうか確かめるための指標として有用である。ヒト、Por ck0 ヒト化肝臓マウスおよび Por 野生型マウスの肝ミクロゾームにおける S-ワルファリン水酸化反応の位置選択性を調べたところ、マウスの肝ミクロゾームは S-4'-水酸化反応を優先的に触媒するが、ヒトおよび Por ck0 ヒト化肝臓マウスの肝ミクロゾームは主に S-7-水酸化反応を触媒することが分かった。さらに S-ワルファリンを単回静脈内投与後の Por 野生型マウス、Por ck0 (null/flox) マウス、従来型ヒト化肝臓マウスおよび Por ck0 ヒト化肝臓マウスの血漿および尿中の S-ワルファリン代謝物 (S-4'-/6-/7-/8-水酸化ワルファリン) を測定した。代謝物の血中濃度曲線下面積を比較すると、4'-水酸化体は Por ck0 ヒト化肝臓マウスの方が従来型ヒト化肝臓マウスに比べて低く、6 または 7-水酸化体は従来型ヒト化肝臓マウスよりも Por ck0 ヒト化肝臓マウスの方が高かった。S-ワルファリン投与後の Por ck0 ヒト化肝臓マウスの尿中に最も多い代謝物は S-7-水酸化体であり、次いで S-6-水酸化体、S-4'-水酸化体および 8-水酸化体であった(各尿試料中の調べたワルファリン関連物質のそれぞれ 61-78%、12-23%、1.2-2.5%および 0.37-0.98%)。特に、ワルファリン投与後のヒト尿中で S-4'-水酸化体は数%の割合でのみ存在することが報告されている (Miller GP, et al. Chem. Res. Toxicol., 2009)。Por ck0 ヒト化肝臓マウス尿中の S-4'-水酸化体は、従来型ヒト化肝臓マウスに比べて著しく少なく(約 13 分の 1) 肝臓の Por が欠損した特徴を反映していることが推察された。また Por ck0 (null/flox) に投与された S-ワルファリンは、主に未変化体として尿中に排泄された。以上、Por ck0 ヒト化肝臓マウスは、肝臓の残存マウス P450 酵素活性が低減したことにより、従来型ヒト肝キメラマウスと比べてより鮮明にヒト型 S-ワルファリン代謝を示した。

結論として、残存マウス肝 P450 活性は薬物動態・安全性研究における従来型ヒト化肝臓モデルの精度を低下させ、医薬候補品の有効性および安全性の予測不良を招く可能性がある。本研究では Por 欠損ヒト化肝臓 TK-NOG マウスモデルを確立することに成功した。本モデルは肝臓特異的な Por 欠損に伴ってマウス肝 P450 酵素活性が低下しており、従来型のヒト化肝臓モデルに比べ、よりヒトに近い薬物代謝能を持つことが示唆された。以上、肝 Por 欠損ヒト化肝臓マウスは薬物動態・安全性研究のための新しいプラットフォームとしてその活用が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 25件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Uehara S, Yoneda N, Higuchi Y, Yamazaki H, Suemizu H.	4. 巻 50
2. 論文標題 Metabolism of desloratadine by chimeric TK-NOG mice transplanted with human hepatocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 733-740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2019.1688892.	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 Ogawa SI, Uehara S, Tsunenari Y, Kawai H, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 50
2. 論文標題 Prediction of circulating human metabolites of pemafibrate, a novel antidiabetic drug, using chimeric mice with humanized liver.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 769-775
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2019.1694198.	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 Ogawa SI, Shimizu M, Kamiya Y, Uehara S, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 35
2. 論文標題 Increased plasma concentrations of an antidiabetic drug pemafibrate co-administered with rifampicin or cyclosporine A in cynomolgus monkeys genotyped for the organic anion transporting polypeptide 1B1.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 354-360
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2020.03.005.	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 Kamimura H, Uehara S, Suemizu H.	4. 巻 50
2. 論文標題 A novel C <sub>ss</sub> -MRT <sub>po</sub> approach to simulate oral plasma concentration-time profiles of the partial glucokinase activator PF-04937319 and its disproportionate N-demethylated metabolite in humans using chimeric mice with humanized livers.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 761-768
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2019.1693082.	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 Uehara S, Yoneda N, Higuchi Y, Yamazaki H, Suemizu H.	4. 巻 48
2. 論文標題 Human Aldehyde Oxidase 1-Mediated Carbazeran Oxidation in Chimeric TK-NOG Mice Transplanted with Human Hepatocytes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos.	6. 最初と最後の頁 580-586
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.120.091090.	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 Miura T, Shimizu M, Uehara S, Yoshizawa M, Nakano A, Yanagi M, Kamiya Y, Murayama N, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Different Hepatic Concentrations of Bromobenzene, 1,2-Dibromobenzene, and 1,4-Dibromobenzene in Humanized-Liver Mice Predicted Using Simplified Physiologically Based Pharmacokinetic Models as Putative Markers of Toxicological Potential.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem Res Toxicol.	6. 最初と最後の頁 3048-3053
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.0c00387.	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 Uehara S, Yoneda N, Higuchi Y, Yamazaki H, Suemizu H.	4. 巻 51
2. 論文標題 Methyl-hydroxylation and subsequent oxidation to produce carboxylic acid is the major metabolic pathway of tolbutamide in chimeric TK-NOG mice transplanted with human hepatocytes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 582-589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2021.1875515.	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 Shimizu M, Uehara S, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 37
2. 論文標題 In vivo drug interactions of itopride and trimethylamine mediated by flavin-containing monooxygenase 3 in humanized-liver mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 100369
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2020.11.004.	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 Miura T, Uehara S, Shigeta K, Yoshizawa M, Kamiya Y, Murayama N, Shimizu M, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Metabolic Profiles of Tetrabromobisphenol A in Humans Extrapolated from Humanized-Liver Mouse Data Using a Simplified Physiologically Based Pharmacokinetic Model.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem Res Toxicol.	6. 最初と最後の頁 522-528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.0c00358.	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 Toda A, Shimizu M, Uehara S, Sasaki T, Miura T, Mogi M, Utoh M, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 51
2. 論文標題 Plasma and hepatic concentrations of acetaminophen and its primary conjugates after oral administrations determined in experimental animals and humans and extrapolated by pharmacokinetic modeling.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 316-323
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2020.1849872.	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 Uehara S, Higuchi Y, Yoneda N, Kawai K, Yamamoto M, Kamimura H, Iida Y, Oshimura M, Kazuki Y, Yamazaki H, Hikita H, Takehara T, Suemizu H.	4. 巻 42
2. 論文標題 An improved TK-NOG mouse as a novel platform for humanized liver that overcomes limitations in both male and female animals.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 100410
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2021.100410.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uehara S, Higuchi Y, Yoneda N, Yamazaki H, Suemizu H.	4. 巻 51
2. 論文標題 UDP-glucuronosyltransferase 1A4-mediated N2-glucuronidation is the major metabolic pathway of lamotrigine in chimeric NOG-TKm30 mice with humanised-livers.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 1146-1154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2021.1972492.	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 Uehara S, Yoneda N, Higuchi Y, Yamazaki H, Suemizu H.	4. 巻 41
2. 論文標題 Oxidative metabolism and pharmacokinetics of the EGFR inhibitor BIBX1382 in chimeric NOG-TKm30 mice transplanted with human hepatocytes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 100419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2021.100419.	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 Miura T, Kamiya Y, Uehara S, Murayama N, Shimizu M, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 51
2. 論文標題 Hepatotoxicological potential of P-toluic acid in humanised-liver mice investigated using simplified physiologically based pharmacokinetic models.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 636-642
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2021.	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 Miura T, Uehara S, Shimizu M, Murayama N, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 46
2. 論文標題 Roles of human cytochrome P450 1A2 in coumarin 3,4-epoxidation mediated by untreated hepatocytes and by those metabolically inactivated with furafylline in previously transplanted chimeric mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci.	6. 最初と最後の頁 525-530
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.46.525.	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 Miura T, Uehara S, Shimizu M, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 46
2. 論文標題 Pharmacokinetics of primary oxidative metabolites of thalidomide in rats and in chimeric mice humanized with different human hepatocytes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci.	6. 最初と最後の頁 311-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.46.311.	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 Uehara S, Yoneda N, Higuchi Y, Yamazaki H, Suemizu H.	4. 巻 44
2. 論文標題 Cytochrome P450-dependent drug oxidation activities and their expression levels in liver microsomes of chimeric TK-NOG mice with humanized livers.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 100454
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2022.100454.	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 Uehara S, Shimizu M, Ple K, Routier S, Yoneda N, Higuchi Y, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 44
2. 論文標題 Probe drug T-1032 N-oxygenation mediated by cytochrome P450 3A5 in human hepatocytes in vitro and in humanized-liver mice in vivo.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 100453
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2022.100453.	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 該当する

1. 著者名 Uehara S, Murayama N, Higuchi Y, Yoneda N, Yamazaki H, Suemizu H.	4. 巻 52
2. 論文標題 Comparison of mouse and human cytochrome P450 mediated-drug metabolising activities in hepatic and extrahepatic microsomes.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 229-239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2022.2066581.	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 Uehara S, Iida Y, Ida-Tanaka M, Goto M, Kawai K, Yamamoto M, Higuchi Y, Ito S, Takahashi R, Kamimura H, Ito M, Yamazaki H, Oshimura M, Kazuki Y, Suemizu H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Humanized liver TK-NOG mice with functional deletion of hepatic murine cytochrome P450s as a model for studying human drug metabolism.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 14907
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-19242-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 Zerdoug A, Le Vee M, Uehara S, Lopez B, Chesne C, Suemizu H, Fardel O.	4. 巻 47
2. 論文標題 Contribution of Humanized Liver Chimeric Mice to the Study of Human Hepatic Drug Transporters: State of the Art and Perspectives.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 621-637
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s13318-022-00782-9.	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 該当する

1. 著者名 Bachour-El Azzi P, Chesne C, Uehara S.	4. 巻 95
2. 論文標題 Expression and functional activity of cytochrome P450 enzymes in human hepatocytes with sustainable reproducibility for in vitro phenotyping studies.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Adv Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 285-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.apha.2022.05.009.	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 該当する

1. 著者名 Uehara S, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 95
2. 論文標題 Cytochrome P450s in chimeric mice with humanized liver.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Adv Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 307-328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/bs.apha.2022.05.004.	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 Zerdoug A, Le Vee M, Uehara S, Jamin A, Higuchi Y, Yoneda N, Lopez B, Chesne C, Suemizu H, Fardel O.	4. 巻 6
2. 論文標題 Drug transporter expression and activity in cryopreserved human hepatocytes isolated from chimeric TK-NOG mice with humanized livers.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Toxicol In Vitro.	6. 最初と最後の頁 105592
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tiv.2023.105592.	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 該当する

1. 著者名 Uehara S, Shimizu M, Suemizu H, Yamazaki H.	4. 巻 6
2. 論文標題 Roles of human cytochrome P450 3A4/5 in dexamethasone 6-hydroxylation mediated by liver microsomes and humanized liver in chimeric mice metabolically suppressed with azamulin.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 100504
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2023.100504.	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8件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Uehara S, Higuchi Y, Yoneda N, Yamazaki H, Suemizu H.
2. 発表標題 Evaluation of drug-induced hepatotoxicity using hepatocytes from chimeric TK-NOG mice with humanized liver.
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kamimura H, Uehara S, Matsumoto S, Maeda S, Hattori M, Hibino H, Kagiya K, Ikeda H, Fukasawa K, Suemizu H.
2. 発表標題 Preliminary evaluation of C <sub>ss</sub> -MRT <sub>po</sub> approach for the simulation of oral plasma concentration-time profiles of model compounds in humans using common marmoset.
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Suemizu H, Iida Y, Ida-Tanaka M, Kawai K, Higuchi Y, Ito S, Kamimura H, Ito M, Yamazaki H, Oshimura M, Kazuki Y, Uehara S.
2. 発表標題 Conditional knockout of the cytochrome P450 oxidoreductase gene highlights human drug metabolism in humanized liver TK-NOG mice.
3. 学会等名 ISSX/MDO 2022 MEETING (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Uehara S, Higuchi Y, Yoneda N, Murayama N, Yamazaki H, Suemizu H.
2. 発表標題 Characterization of drug-metabolizing enzymatic activities in the hepatocytes isolated from the chimeric TK-NOG mice with humanized livers.
3. 学会等名 ISSX/MDO 2022 MEETING (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上原正太郎
2. 発表標題 TK-NOGヒト肝キメラマウスを用いた薬物代謝・動態研究
3. 学会等名 薬物動態談話会4月例会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Suemizu H, Iida Y, Ida-Tanaka M, Kawai K, Higuchi Y, Ito S, Kamimura H, Ito M, Yamazaki H, Oshimura M, Kazuki Y, Uehara S.
2. 発表標題 Development of cytochrome P450 oxidoreductase (POR) knockout TK-NOG humanized liver chimeric mice for studying drug metabolism research in humans.
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 Uehara S, Higuchi Y, Yoneda N, Yamazaki H, Suemizu H.
2. 発表標題 Unique human 10N-glucuronidated metabolite formation from olanzapine in chimeric NOG-TKm30 mice transplanted with human hepatocytes.
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 上原正太郎
2. 発表標題 創薬への応用を指向した新規ヒト肝細胞移植マウスの開発と薬物代謝能評価
3. 学会等名 第5回 日本獣医薬理学・毒性学会 春季研究会（招待講演）
4. 発表年 2023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
研究協力者	末水 洋志 (Suemizu Hiroshi) (40332209)	公益財団法人実験動物中央研究所・研究部門・部門長  (72611)	
研究協力者	樋口 裕一郎 (Higuchi Yuichiro) (00596281)	公益財団法人実験動物中央研究所・実験動物応用研究部 ヒト臓器/組織モデル研究室・室長  (72611)	
研究協力者	山崎 浩史 (Yamazaki Hiroshi) (30191274)	昭和薬科大学・薬物動態学研究室・教授  (32624)	

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
---------	---------