

令和 5 年 6 月 9 日現在

機関番号：32624

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07139

研究課題名(和文)胎児毒性予測を目指した母体肝と胎盤間の異物輸送と代謝を模倣する連結培養系の構築

研究課題名(英文) Prediction system of risk assessments by change the drug metabolism activity in placenta for pregnancy

研究代表者

村山 典恵 (Murayama, Norie)

昭和薬科大学・薬学部・講師

研究者番号：90219949

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：母体からの薬物や外来性遺物は血液胎盤関門で胎児への移行性が調節されているが、一部母体で代謝活性化された化学物質が胎児に与える影響を検討する適切な評価系が構築されていなかった。本研究でヒト胎盤由来BeWo細胞とヒト肝細胞HepaRGの共培養系の構築に着手した。単培養時に認められたBeWo細胞での酵素誘導効果は、母体肝をイメージしてHepaRG細胞を共培養した結果、一部誘導効果の減弱が認められた。さらに、これらの細胞については、各化合物の透過実験を行い算出されたPappから透過量を算出し、誘導効果との相関性について検討を行い胎児への毒性評価系としての有用性を検証することが出来た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Trans wellを用いたヒト肝細胞と胎盤細胞の共培養系が構築出来たことは、母体が摂取した化合物は胎盤にどのような作用を示すのかを検討する上で、有効活用出来ると共に、その他の細胞の共培養による実験系を提案する事となった。また、生体内の関門である血液脳関門での化合物透過性評価に関して、比較検討した範囲では両者の間に相関性が認められたことから、脳関門透過性評価への応用が期待出来る。今後さらにデータ数を揃えることで、化合物の物性値とともに関門透過性で汎用可能な生理学的薬物動態学(PBPK)モデルを作成し、薬物・外来性異物の毒性発現をin silicoで予測するのに貢献できる。

研究成果の概要(英文)：The quantitative extrapolation of the effective dose from in vitro to in vivo is of increasing importance. For developmental toxicity this requires scaling the in vitro observed dose-response characteristics to in vivo fetal exposure, in particular transplacental transfer. Transplacental transfer of toxicants can be studied with the use of the BeWo cell, an in vitro model mimicking in vivo transport of a chemical from maternal blood across a cell barrier into the embryo. In this system, hepatocyte cells are co-cultured with BeWo cells to investigate the effects in particular transplacental transfer. This system expect to contribute to a prediction in silico the physiological pharmacokinetics model (PBPK) to the toxicity of chemicals.

研究分野：薬物代謝。薬物動態学

キーワード：ヒト幹細胞 BeWo細胞 胎盤透過性 レナリドマイド 膜透過

### 1. 研究開始当初の背景

創薬や化学物質の毒性評価では、動物実験の規制やヒトとの種差の点で、ヒト培養細胞系を用いた評価系に期待が持たれている。一般的に、母体が摂取した脂溶性の高い化学物質は胎盤を通過し、胎児との間の物質交換とともに取り込まれ影響を与える危険性がある。胎盤は他の臓器と同様に薬物代謝酵素が存在している報告はあるが、**各種外来性異物の代謝・活性化に関して適切な評価系が確立しておらず、詳細な検討は行われていない。**

### 2. 研究の目的

創薬や化学物質の毒性評価では、動物実験の規制やヒトとの種差の点で、ヒト培養細胞系を用いた評価系に期待が持たれている。母体が摂取したビスフェノール等脂溶性の高い化学物質は胎盤を通過し、物質交換とともに胎児側に取り込まれ毒性発現の危険性がある。ヒト胎盤には他の臓器と同様に薬物代謝酵素が存在しているが、妊娠期間中母体の各種外来性異物代謝活性の変動と胎盤透過後の体内動態に関して、適切な評価系が確立しておらず詳細な検討は行われていない。申請者は母体で代謝された化合物の胎盤透過前後の毒性発現について検討するために、肝臓と胎盤由来細胞を共存させ、胎盤透過率(Papp)から吸収量(ka)を予測し毒性発現を総合的に評価できる汎用性の高い簡易連結型培養手法を確立する。

### 3. 研究の方法

#### 1) ヒト培養肝細胞の機能的な発現を維持するための培養条件を要因の解明

培地中のステロイドホルモンレベルによって、発現が調節されている可能性について、ヒト肝臓と胎盤細胞の血清添加レベルを変化させて培養条件下で、薬物代謝酵素の発現変動をリアルタイム PCR による mRNA の定量と各種 P450 の指標基質に対する代謝活性を測定して比較検討する。特に、既存の培地添加物からヒドロコルチゾンを除いた培地を調製し、薬物の代謝活性について検討を行う。細胞の生育状況の判断は、アルブミンの合成能、代謝による毒性評価については細胞上清で評価できる AK-assay の結果を持って検討する。

#### 2) 胎盤細胞での化合物の膜透過性と薬物代謝能に起因する毒性発現機構

肝臓、および胎盤細胞について、化合物の透過性と代謝能を比較検討する。さらに、ヒト肝細胞、小腸細胞を多孔質膜上で培養し、その下でヒト胎盤細胞を培養することにより、肝および小腸で代謝された化合物の影響について検討を行う。透過した化合物はどの程度代謝されるのかに関しては、培地中代謝物を LC-MS/MS にて測定する。さらに繁殖可能となった実中研のヒト肝移植キメラマウスを用いて、実際に投与し、胎児への毒性と生体内の化合物濃度との関連性を生理学的薬物動態モデル(PBPK モデル)を用いて評価する。

### 4. 研究成果

#### 4-1 ヒト培養肝および胎盤細胞の機能的な発現を維持するための培養条件の検討

ヒト肝と胎盤由来 BeWo 細胞培地中に母体妊娠前、中、および後期血漿中タンパク非結合型濃度に相当する成長ホルモン、テストステロン、エストラジオールおよびヒドロコルチゾン単独または併用添加し、各細胞の各 P450 の発現と代謝活性への影響について検討を行った。市販ウシ胎児血清はデキストラン-活性炭処理を行い、5% で Ham F-12K 培地に添加し、プロゲステロン、エストラジオール、ヒドロコルチゾン、および 3 種ホルモン共存下で、ヒトチトクロム P450 の典型的な誘導剤であるフェノバルビタール(2mM)とリファンピシン(50 μM)を 3 日間添加した。72 時間後、ミダゾラム水酸化はエストラジオール存在下で、有意な活性上昇が認められた。この影響はヒドロコルチゾン共存によって、有意に抑制されていた。一方、フェノバルビタール添加によるブプロピオン水酸化酵素活性への影響は、3 種ホルモン共存下の時に、最も高い活性が認められた。代謝活性で認められた影響に関して、各細胞の mRNA レベルを TaqMan で測定したところ、同様の傾向が認められた。以上の結果から、胎盤細胞での P450 発現には、内因性ホルモンが関与していることが明らかとなった。妊娠期間に対応した、生体内ホルモンレベルの変動により、胎盤での薬物代謝能は変動することが予測され、胎児への影響が懸念された。

#### 4-2 食品関連化学物質のヒト健康影響評価の外挿精緻化に資する in vitro ADME 試験研究

母体が、日常的に摂取している食品成分中にも、危険因子は存在する。近年、酸化防止の健康食品として、汎用されているメリーロートエキスの安全性が問題となっている。主成分のクマリンを対象化合物として、評価対象物質の培養ヒト腸様細胞を用いた膜透過性、ラットおよびヒト肝ミクロソーム画あるいは培養肝細胞におけるクマリンの代謝消失比算出など必要最低限の in vitro 試験を実施し、PBPK モデル用パラメータ値を精緻化した。得られた結果をもとに、PBPK モデルを構築した。一方、クマリンの主要な代謝経路である 7 位水酸化にはヒトチ

トクロム P450 2A6(CYP2A6)が関与するが、日本人は同酵素遺伝子を欠損する変異型アリル頻度が10%であるとされている。これら生体側の個人差を考慮したクマリンの仮想経口投与後の血中濃度と肝臓内濃度推移を経口投与されたクマリンのラット血中濃度文献情報を元に予測した。

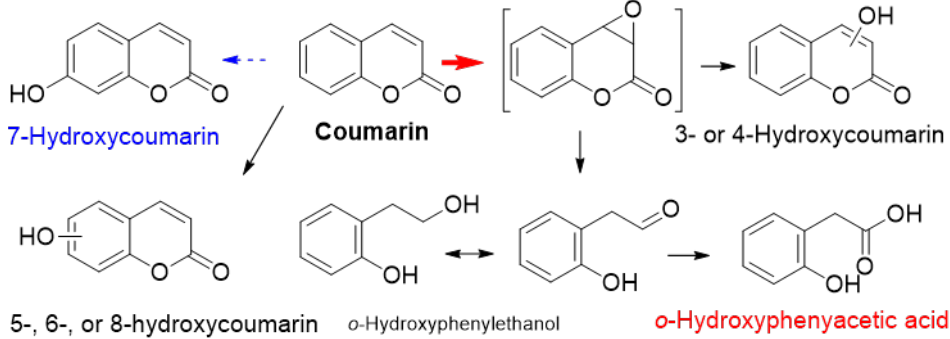


Fig.1 生体内クマリン代謝経路

ヒト肝ではクマリン解毒化につながる7-水酸化体が主代謝経路であるのに対し、ラットは3,4-エポキシ体へと代謝されることが報告されている(Fig.1)。構築したラットクマリン PBPKモデルのo-ヒドロキシフェニル酢酸の血中濃度に相当するヒトの体内動態予測がクマリンの毒性評価に有用であることに着目し、肝ミクロソームを酵素源に用いてクマリン代謝物を詳細に分離分析した。実験結果から、エポキシ体を経由するo-ヒドロキシフェニル酢酸の生成が、程度が異なるものの、ヒト肝とラット肝で確認された。さらにこの反応は、可溶性画分存在下で顕著に認められた。

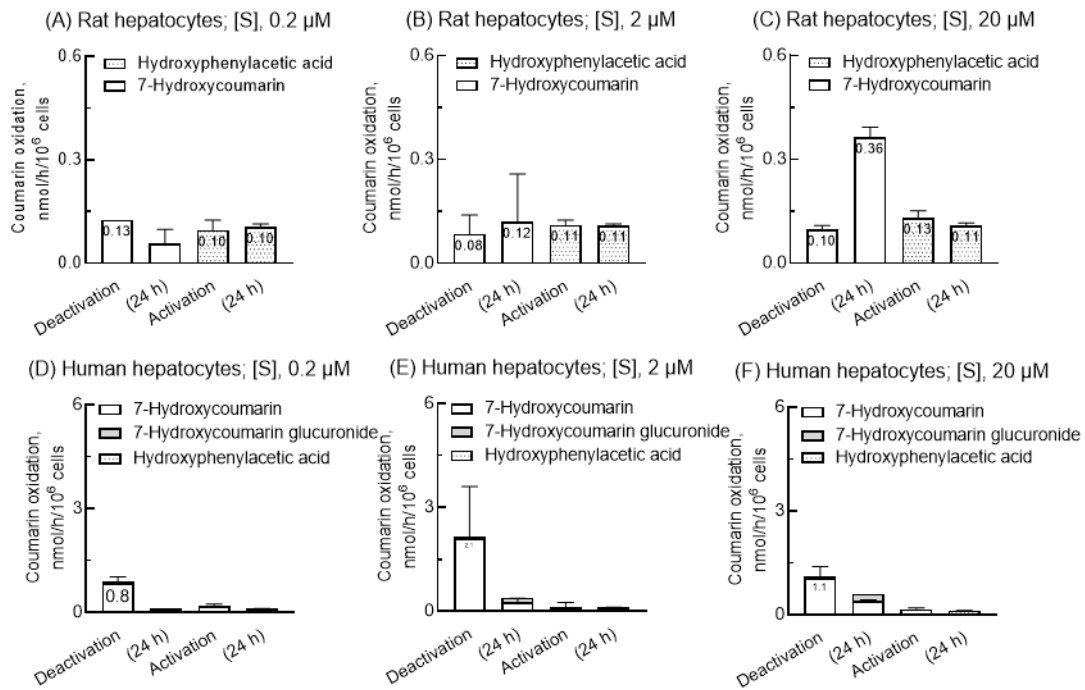


Fig.2 ラットとヒト肝細胞を用いた、クマリン代謝物の検討

以上の結果から、クマリンの毒性発現には、母体 CYP2A6 分子種多型のみならず CYP1A2 の関与が伺えた。胎盤では、CYP1A2 の発現しており同様に BeWo 細胞に関して、 $\beta$ -ナフトフラボン添加により、エトキシレゾルフィンの活性が上昇したことから、胎盤でのクマリン毒性に影響する可能性が強く示唆された(Fig.2)。

#### 4-3 化合物の膜透過性(Papp)と薬物代謝能(CLplacenta, int)による毒性発現の検討

1990年代後半に、多発性骨髄腫に対するサリドマイドの効果を示す研究結果が報告される等、その有効性が示されるようになった。1998年にはサリドマイドの販売が再度承認された。レナリドミド及びボマリドミドは、サリドマイド誘導体であり、多発性骨髄腫に対する新薬として開発された薬剤である。医薬品が効果を発揮するには際、生体内に取り込まれる必要がある。生体内への化合物の吸収過程を予測する上で膜透過性が指標とされ、経口投与後の物質の消化

管吸収性は、その物質の真の生体内曝露を規定する重要な因子の一つである。特に、関門が存在する中枢への移行性についての評価は評価系が確立しておらず詳細は不明な点が多い。今回新たに開発された、サル血液脳関門モデルを用いて、薬物の中枢移行性について検討を行った。また、サリドマイド、ポマリドマイド、およびレナリドマイドの3種多発性骨髄腫治療薬について、過去の薬害問題であった胎盤での膜透過性を検証し、血液脳関門透過性との違いをヒト胎盤由来である BeWo 細胞を用いて検討した。算出された透過係数から、サリドマイドとポマリドマイドの胎盤及び血液脳関門透過性は陽性対照のカフェインと同等であった(Fig.3)。一方

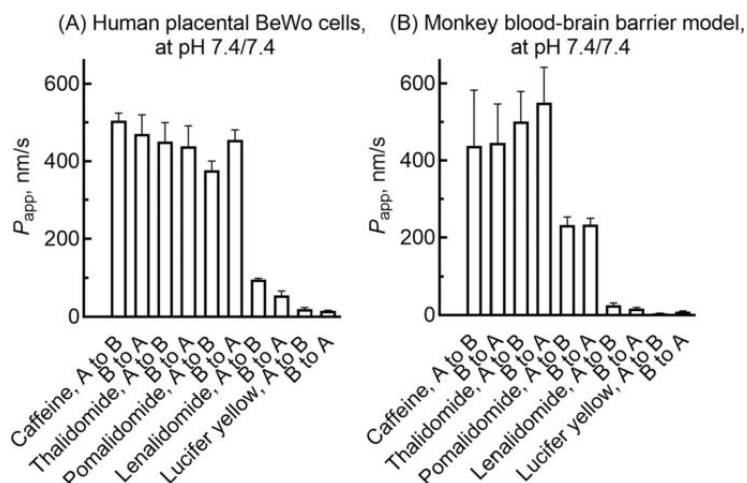


Fig.3 2つの生体内関門模倣モデルを用いた、物質透過性の評価  
レナリドマイドの透過性は、胎盤及び血液脳関門モデルでいずれも他の2つの化合物に比べて低値を示した。この要因として、化学構造の骨格上のフタルイミド基の影響であることが推察された。また、血液脳関門モデルとBeWoで測定した結果を比較したところ、概ねその傾向が一致したことから (Fig.3) 胎盤透過性を検証することで、血液脳関門の透過性を予測することが可能であると考えられた。

#### 4 - 3 肝細胞と胎盤細胞の共存による簡易連結型培養系の確立

肝細胞を trans well 上に培養し、下層に胎盤細胞を培養した簡易連結型培養モデルで、3-2で算出した透過係数をもとに添加濃度を調製し、経時的に肝細胞を経由した化合物とその代謝物が胎盤細胞に与える影響を、培地中の化合物と代謝物量、さらに細胞内に取り込まれた量について検証する系の構築を行った(Fig.4)。12-well 底面に BeWo 細胞をあらかじめ培養し、肝細胞を trans-well 上で3日間培養後、肝細胞側から、典型的ヒトチトクロム誘導剤である、オメプラゾール、 $\beta$ -ナフトフラボンとリファンピシンを添加して、その影響をエトキシレゾルフィンのミダゾラムを基質とした代謝活性で検証した。P4501A2の指標基質のエトキシレゾルフィンの脱アルキル化活性は、オメプラゾールと $\beta$ -ナフトフラボン添加で trans-well 上の HepaRG では、無処置に比べて、2倍程度高い活性が認められた。同様の傾向は 12-well 上の BeWo 細胞でも認められ、この活性上昇は、mRNA の増加を伴っていた。さらに trans-well 上で HepaRG を共培養した場合には、活性の上昇に抑制が認められた。一方ミダゾラム代謝では、Trans-well 上の HepaRG の有無による影響は今回の結果からは認められなかった。

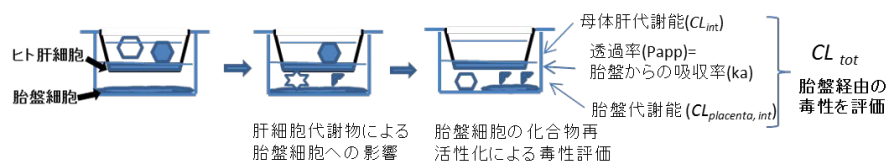


Fig. 4 母体と胎児への化合物の影響を評価するヒト肝細胞と胎盤細胞の共存培養系

さらに直接的な影響を検討するために、trans-well の裏側に BeWo 細胞を播種し、その後ヒト肝 HepaRG 細胞を trans-well の内側に培養したのち、同様に誘導作用について検討を試みた。細胞をより接近させて培養することで、介在するその他の要因 (培地の量など) について、無視することが出来る。3日間培養後、細胞を回収し TaqMan プローブを用いたリアルタイム PCR により各 450mRNA を定量した。その結果、HepaRG 共存下での BeWo 細胞の P4501A2 の誘導効果は、非共存下の時に比べて、低下したことから肝臓で代謝・分解されることで化合物の胎盤透過性に影響している可能性が考えられ、母体が摂取した薬物・外来性遺物の胎児への毒性評価に関して、肝共存培養法は有用であると考えられた。

近年、trans-well の insert 膜表面が改良され細胞接着性の向上が認められる培養プレートを用い、さらに長期間の培養できる系に改良し、今回の実験結果を精緻化して研究目的と母体と胎盤での生理学的モデルを提唱していく。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 17件/うち国際共著 10件/うちオープンアクセス 13件）

1. 著者名 Uno, Y., Mikami, T., Tsukazaki, Y., Nakanishi, Y., Murayama, N., Ikushiro, S., Tsusaki, H., Yamazaki, H.	4. 巻 51
2. 論文標題 Genetic variants of UDP-glucuronosyltransferases 1A1, 1A6, and 1A9 in cynomolgus and rhesus macaques.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 115-121
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2020.1810367	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 Shimada, T., Nagayoshi, H., Murayama, N., Takenaka, S., Katahira, J., Kim, V., Kim, D., Komori, M., Yamazaki, H., Guengerich, F. P.	4. 巻 51
2. 論文標題 Liquid chromatography-tandem mass spectrometry analysis of oxidation of 2'-, 3'-, 4'-, and 6-hydroxyflavanones by human cytochrome P450 enzymes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 139-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2020.1836433	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 Genetic Variants of Aldehyde Oxidase (AOX) 1 in Cynomolgus and Rhesus Macaque.	4. 巻 51
2. 論文標題 Genetic Variants of Aldehyde Oxidase (AOX) 1 in Cynomolgus and Rhesus Macaque.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 494-499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2021.1874564	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 該当する
1. 著者名 Murayama, N., Yamazaki, H.	4. 巻 46
2. 論文標題 Metabolic activation and deactivation of dietary-derived coumarin mediated by cytochrome P450 enzymes in rat and human liver preparations.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci	6. 最初と最後の頁 371-378
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.46.371	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 該当する

1. 著者名 Yamazoe, Y., Murayama N., and Yoshinari, K.	4. 巻 41
2. 論文標題 Refined CYP2E1 Template; system to decipher the ligand-interactions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet.	6. 最初と最後の頁 1-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2021.100413	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 該当する

1. 著者名 Nagayoshi, H., Murayama, N., Takenaka, S., Kim, V., Kim, D., Komori, M., Yamazaki, H., Guengerich, F. P., and Shimada, T.	4. 巻 51
2. 論文標題 Roles of cytochrome P450 2A6 in the oxidation of flavone, 4'-hydroxyflavone, and 4'-, 3'-, and 2'-methoxyflavones by human liver microsomes.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 995-1009
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2021.1950866	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 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 humanized-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) 10.1080/00498254.2021.1908643	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 39.Uno, Y., Uehara, S., Inoue, T., Kawamura, Y., Murayama, N., Nishikawa, M., Ikushiro, S., Sasaki, E., and Yamazaki, H.	4. 巻 172
2. 論文標題 Molecular characterization of functional UDP-glucuronosyltransferases 1A and 2B in common marmosets	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochem. Pharmacol.	6. 最初と最後の頁 113748-113754
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2019.113748	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 該当する

1. 著者名 .Miura, T., Uehara, S., Shimizu, M., Murayama, N., Utoh, M., Suemizu, H., and Yamazaki, H.	4. 巻 33
2. 論文標題 Different roles of human cytochrome P450 2C9 and 3A enzymes in diclofenac 4'- and 5-hydroxylations mediated by metabolically inactivated human hepatocytes in previously transplanted chimeric mice.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Res. Toxicol.	6. 最初と最後の頁 634-639
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.chemrestox.9b00446	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 該当する

1. 著者名 Nagayoshi, H., Murayama, N., Tsujino, M., Takenaka, S., Katahira, J., Kim, V., Kim, D., Komori, M., Yamazaki, H., Guengerich, F. P., and Shimada, T.	4. 巻 50
2. 論文標題 Preference for O-demethylation reactions in the oxidation of 2-, 3-, and 4-methoxyflavones by human cytochrome P450 enzymes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Xenobiotica	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/00498254.2020.1759157	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 該当する

1. 著者名 .Kamiya, Y., Takaku, H., Yamada, R., Akase, C., Abe, Y., Sekiguchi, Y., Murayama, N., Shimizu, M., Kitajima, M., Shono, F., Funatsu, K., and Yamazaki, H.	4. 巻 149
2. 論文標題 Determination and prediction of permeability across intestinal epithelial cell monolayer of a diverse range of industrial chemicals/drugs for estimation of oral absorption as a putative marker of hepatotoxicity.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Toxicol. Rep.	6. 最初と最後の頁 149-154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxrep.2020.01.004	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 47.Miura T, Kamiya Y, Hina S, Kobayashi Y, Murayama N, Shimizu M, Yamazaki H.	4. 巻 45
2. 論文標題 Metabolic profiles of coumarin in human plasma extrapolated from a rat data set with a simplified physiologically based pharmacokinetic model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Toxicol Sci	6. 最初と最後の頁 695-700
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2131/jts.45.695	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 Ogiya D, Murayama N, Kamiya Y, Saito R, Shiraiwa S, Suzuki R, Machida S, Tazume K, Ando K, Yamazaki H.	4. 巻 101
2. 論文標題 Low cerebrospinal fluid-to-plasma ratios of orally administered lenalidomide mediated by its low cell membrane permeability in patients with hematologic malignancies	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Ann Hematol .	6. 最初と最後の頁 2013-2019
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00277-022-04893-w.	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 Murayama N, Yamada T, Yamazoe Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Application of CYP1A2-Template System to Understand Metabolic Processes in the Safety Assessment	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Food Saf (Tokyo) .	6. 最初と最後の頁 129-139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14252/foodsafetyfscj.D-22-00008.	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 Yamada T, Katsutani N, Maruyama T, Kawamura T, Yamazaki H, Murayama N, Tong W, Yamazoe Y, Hirose A.	4. 巻 10
2. 論文標題 Combined Risk Assessment of Food-derived Coumarin with in Silico Approaches	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Food Saf (Tokyo) .	6. 最初と最後の頁 73-82
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14252/foodsafetyfscj.D-21-00015.	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 Kamiya Y, Miura T, Kato A, Murayama N, Shimizu M, Yamazaki H.	4. 巻 15
2. 論文標題 Plasma Concentration Profiles for Hepatotoxic Pyrrolizidine Alkaloid Senkirkine in Humans Extrapolated from Rat Data Sets Using a Simplified Physiologically Based Pharmacokinetic Model	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metab Bioanal Lett	6. 最初と最後の頁 64-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1872312801666211220110055.	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 no Y, Murayama N, Ijiri M, Kawaguchi H, Yamato O, Shiraishi M, Asano A, Teraoka H, Mizukawa H, Nakayama SMM, Ikenaka Y, Ishizuka M, Yamazaki H.	4. 巻 50
2. 論文標題 Cytochrome P450 2J Genes Are Expressed in Dogs, Cats, and Pigs, and Encode Functional Drug-Metabolizing Enzymes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos .	6. 最初と最後の頁 1434-1441
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.122.000930.	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 -

[学会発表] 計3件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 渡辺大智、栗田祐作、秋好健志、関博行、今岡鮎子、村山典恵、山崎浩史、下地みゆき、中村克徳、大谷壽一
2. 発表標題 CYP2C19の代謝キネティクスにおける*23変異アレルの影響とその基質間差の要因
3. 学会等名 医療薬学フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 村山典恵、野田優太郎、軸屋志織、宇野泰広、山崎浩史現するチトクロム4503A分子種の同定とそれらの機能解析
2. 発表標題 イヌ肝と小腸に発現するチトクロム4503A分子種の同定とそれらの機能解析
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 神矢 佑輔、佐藤 翼、森國 紗帆、内海 正義、三浦 智徳、村山 典恵、清水 万紀子、半田 健太郎、北島 正人、庄野 文章、山崎 浩史
2. 発表標題 物質のヒト体内動態を規定する生理学的薬物動態モデル重要パラメータの予測と消化管吸収性推定の精緻化
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022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	山崎 浩史  (Yamazaki Hiroshi)  (30191274)	昭和薬科大学・薬学部・教授   (32624)	
研究 分担者	清水 万紀子  (Shimizu Makiko)  (90307075)	昭和薬科大学・薬学部・准教授   (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
---------	---------