

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 19 日現在

機関番号：23803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460195

研究課題名(和文) 分泌型レポーター遺伝子発現iPS細胞によるCYP3A発現パターン再現モデルの構築

研究課題名(英文) Development of a model for the monitoring ontogenic expression of CYP3A by used of secreted reporter-expressing iPS cells

研究代表者

佐々木 崇光 (Sasaki, Takamitsu)

静岡県立大学・薬学部・講師

研究者番号：20382674

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ヒト人工多能性幹細胞由来肝細胞(肝分化iPS細胞)は、医薬品開発研究での応用が期待されている。本研究では、出生前後に発現量の変化が認められるCYP3A4(成人型)/CYP3A7(胎児型)に着目し、発現パターンを再現することで、機能性肝分化iPS細胞の樹立及び新規転写調節機構の解明を目指した。申請者は、CYP3A4や薬物トランスポーターの新規転写機構を同定し、これに基づく分化誘導法の改良を行った。

研究成果の概要(英文)：Human induced pluripotent stem cells (iPSCs) are a valuable source of hepatocytes for applications in drug development studies. Human CYP3A genes show unique expression changes, which are influenced by human development, and this developmental switch in expression between CYP3A4 and CYP3A7 genes occurs during the first 1 - 2 years after birth. In this study, based on the reproduction of the CYP3A expression pattern in the development, we aimed to establish methods for the differentiation of iPSCs into functional hepatocytes and evaluate novel transcriptional mechanism of pharmacokinetic-related genes. As results, we identified novel mechanisms involved in the induction of CYP3A4 and MRP3, and modified our previously established methods based on these results.

研究分野：薬物代謝

キーワード：iPS細胞 CYP3A4 レポーター遺伝子 肝細胞

### 1. 研究開始当初の背景

ヒト人工多能性幹細胞由来肝細胞 (肝分化 iPS 細胞) は、医薬品開発早期に薬物代謝が関連する毒性発現を予測可能な新規評価系の樹立に加え、肝細胞の経時的な発生過程を模倣できることから基礎研究への応用も期待されている。

これまで申請者は、成人肝細胞レベルの薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) を発現する肝分化 iPS 細胞の樹立を目的とした検討を行ってきた。その結果、胎児レベルの肝細胞 (CYP3A4<CYP3A7) の作製、そして肝細胞の発生学的観点からのアプローチにより、HNF6 を分化誘導過程に導入することで成熟性を促進させることに成功した (CYP3A4

CYP3A7)。この CYP3A4 及び CYP3A7 は、成人あるいは胎児肝において主要な CYP 分子種であり、出生前後にダイナミックな発現量の変化が知られているが、その発現スイッチメカニズムについての詳細は明らかにされていない。したがって、iPS 細胞を用いて CYP 分子種の発現パターンを再現することは、これまでに明らかにされていない新規転写調節機構の解明と共に、よりヒト成人肝細胞に近い性質を有する肝分化 iPS 細胞の樹立に繋がると考えられる。

### 2. 研究の目的

本研究においては、iPS 細胞の肝細胞分化誘導過程における CYP3A4 及び CYP3A7 の発現を容易に評価可能な分泌型レポーター遺伝子安定発現 iPS 細胞 (stable iPS 細胞) の樹立を行う (1)。また、CYP3A4/CYP3A7 発現パターンの再現を目的に、低分子化合物等による CYP3A4 及びその他薬物動態関連遺伝子の発現変動やこれらの転写調節機構の解明を行う。さらに、申請者は、胎児肝細胞、成人肝細胞、肝分化 iPS 細胞のマイクロアレイ比較解析等により、分化成熟性に影響を及ぼす可能性がある遺伝子として RARRES2 等を同定していることから、これらの遺伝子を導入し、CYP3A4 等の発現への影響を確認する。これらに加えて、薬物動態関連遺伝子以外の肝分化マーカー遺伝子に着目した新たなアプローチによる検討についても行う (2、3)。

### 3. 研究の方法

(1) iPS 細胞は、CiRA 公開プロトコールに従い樹立した。各種レポータープラスミドは、Gaussia ルシフェラーゼ遺伝子を含む pGLuc-Basic、Cypridina ルシフェラーゼ遺伝子を含む pCLuc-Basic、firefly ルシフェラーゼ遺伝子を含む pGL3-Basic 及び pGL.10 を使用した。これらに CYP3A4 遺伝子上流の一部 (-362 b ~ +11 b 及び -7836 b ~ -7208 b) あるいは 12 Kb を挿入した。また、これらを鋳型として、レンチウイルスベクターに乗せ換えた。作製した各種プラスミドを HepG2 細胞等にトランスフェクションし、評価を行った。firefly ルシフェラーゼ遺伝子安定発現細胞に

関しては、geneticin を用いてセレクションし、レポーター活性の高いクローンを単離した。(2) ダブルチミジンブロック法で細胞周期の同調化を行い、フローサイトメーターを用いて細胞周期の確認を行った。CYP3A4 等の発現量の変化はリアルタイム PCR を用いて測定した。

(3) iPS 細胞の肝分化誘導法は、申請者が確立している方法に準じ (Drug Metab Pharmacokinet. 2013)、チミジン等の低分子化合物の影響を確認した。遺伝子の導入にはアデノウイルス、ノックダウンにはレンチウイルスを使用し、CYP3A4 等の発現量の変化はリアルタイム PCR を用いて測定した。

### 4. 研究成果

#### (1) iPS 細胞及び stable iPS 細胞の作製

iPS 細胞は、ヒト新生児皮膚繊維芽細胞に Oct3/4、Sox2、Klf4、Glis1 及び Nanog 発現レトロウイルスを用いて導入することで作製し、30 継代まで維持培養を行った (図 1)。また、CYP3A4 遺伝子の主要な上流領域と Gaussia 及び Cypridina ルシフェラーゼ遺伝子をそれぞれに連結し、分泌型レポーター遺伝子安定発現用プラスミド及びレンチウイルスの作製を行った。これらを HepG2 細胞に導入後、リファンピシンの処理を行ったところ、十分なレポーター活性の上昇が認められた。しなしながら、高いバックグラウンドが認められたことから、firefly ルシフェラーゼ遺伝子をベースとした方法に変更した。CYP3A4 遺伝子等のレポータープラスミドを作製し、HepG2 細胞や LS174T 細胞を用いて firefly ルシフェラーゼ遺伝子安定発現細胞の樹立に成功した (図 2)。この方法を基盤として stable iPS 細胞の作製を行ったが、本研究期間内に樹立は完了しなかった。しかしながら、iPS 細胞及びレポーター遺伝子安定発現細胞の樹立方法は確立したため、今後 stable iPS 細胞は作製可能であると考えられる。

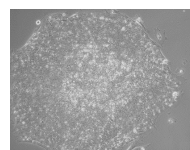


図 1. 樹立した iPS 細胞

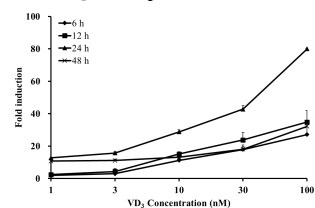


図 2. CYP3A4 レポーター遺伝子安定発現 LS174T 細胞の VD1 応答性

#### (2) CYP3A4 及びその他薬物動態関連遺伝子の新規転写調節機構の解析

CYP3A4 の発現量は増殖能を有する胎児型肝細胞で低く、細胞周期が停止状態にある成人型細胞で高いことに着目し、転写調節機構の解析を行った。チミジンによる HepG2 細胞の細胞周期を同調化し、経時的に CYP3A4 発現量を測定した結果、細胞周期依存的に変化することを見出した。特に、G2/M 期同調化細胞において CYP3A4 発現量の上昇が確認された (図 3)。次に、G2/M arrest を起こす

RO-3306 等を用いて検討した結果、CYP3A4 の発現量の上昇が認められ、チェックポイント関連因子の活性状態が関与することを明らかにした。また、CYP2D6 や MRP3 においても、細胞周期あるいは MAPK 関連シグナルによる新規誘導機構を明らかにした (図 4)。

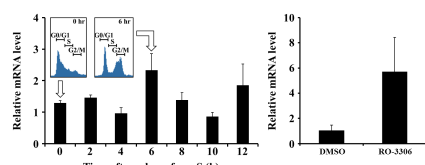


図 3. 細胞周期の変化が CYP3A4 発現に及ぼす影響

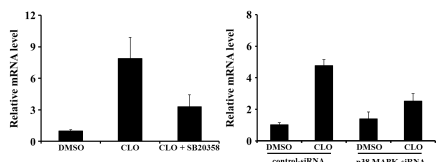


図 4. MAPK 関連シグナルが MRP3 発現に及ぼす影響  
CLO; clotrimazole, SB20358; p38 MAPK inhibitor

### (3) CYP3A4/CYP3A7 発現パターンの再現を指向した iPS 細胞の肝分化誘導法の改良

CYP3A4 等が細胞周期に依存して発現量が変化することを見出したことから、細胞周期に影響を及ぼすチミジン、RO-3306、インディルビン誘導体、ノコダゾール等の各種化合物を用いて分化誘導法の改良を行った。その結果、肝細胞の未成熟マーカーである AFP 発現量に大きな変化は認められなかったが、CYP3A4 発現量は、インディルビン誘導体 (条件 2) 及び RO-3306 処理 (条件 3 及び 4) によって上昇した (図 5)。申請者が確立している分化誘導法 (HNF6 導入、参考データ) と組み合わせることにより CYP3A4 発現の上昇が期待できる。

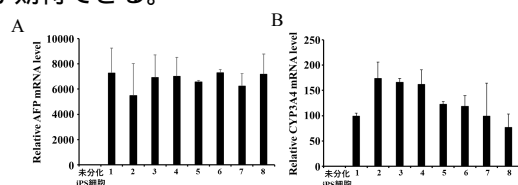
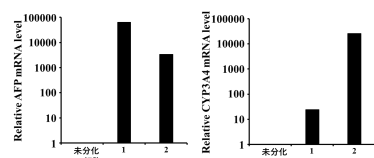


図 5. 細胞周期に影響を及ぼす化合物の処理による AFP (A) 及び CYP3A4 (B) 発現量の変化

1; 0.1% DMSO (コントロール), 2; インディルビン誘導体 0.5  $\mu$ M, 3; RO-3306 1.0  $\mu$ M, 4; RO-3306 5.0  $\mu$ M, 5; ノコダゾール 0.1  $\mu$ g/mL, 6; ノコダゾール 0.4  $\mu$ g/mL, 7; チミジンブロック (day 10 に開始し day 12 に release), 8; チミジンブロック (day 10 から day 25)

条件 1~6 は分化誘導過程中 day 10 から 24 時間処置



参考データ (申請者が確立している分化誘導法で作製した肝分化 iPS 細胞における AFP 及び CYP3A4 発現量)

1; 未処置, 2; HNF6 導入

次に遺伝子導入による改良を行うため、申請者が既に同定している RARRES2 等の導入実験を行った。RARRES2 発現アデノウイルスを HepG2 細胞に感染させた結果、低感染時において CYP1A2 及び CYP3A4 の発現が上昇

する傾向が認められた。他方、肝分化 iPS 細胞において発現が高い AFP の発現調節に着目した検討も行った。悪性度の高い肝がん細胞においては AFP が高発現していることから、肝がん患者サンプルのアレイデータ解析により AFP 発現調節に関与する可能性があるクロマチンリモデリング関連遺伝子 X を同定した。Hep3B 細胞等の AFP 高発現細胞において遺伝子 X をノックダウンした結果、AFP 発現量が低下することを明らかにした (図 6)。これらの遺伝子については、iPS 細胞において検討するに至らなかったが、本研究において十分な基礎的情報を得ていることから、肝細胞への分化誘導において効果が期待できる。

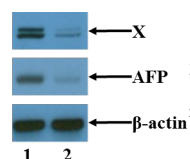


図 6. 安定的遺伝子 X ノックダウン Hep3B 細胞における AFP 発現量

1; コントロールレンチウイルス感染細胞,  
2; 遺伝子 X-shRNA レンチウイルス感染細胞

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 15 件)

1. Abe T, Sasaki T, (他 12 名, 10 番目), Activation of nuclear receptor CAR by an environmental pollutant perfluorooctanoic acid. *Arch Toxicol*, 査読有, 91, 2016, 2365-2374. DOI: 10.1007/s00204-016-1888-3
2. Sasaki T, (他 10 名, 1 番目), Nagata K, Activation of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase by Clotrimazole Induces Multidrug Resistance-Associated Protein 3 Activation through a Novel Transcriptional Element. *J Pharmacol Exp Ther*, 査読有, 31, 2016, 102-109. DOI: 10.1124/jpet.115.231589
3. 熊谷 健, 佐々木崇光, 永田 漕, レポーター遺伝子導入培養細胞を用いた健康食品による CYP1A1/1A2 誘導の網羅的評価. *医療薬学*, 査読有, 42, 2016, 701-708. <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jjphcs/-char/ja/>
4. Kumondai M, Sasaki T, (他 9 名, 9 番目), CYP2A13 Genetic Polymorphisms in Relation to the Risk of Bladder Cancer in Japanese Smokers. 査読有, 39, *Biol Pharm Bull*, 2016, 1683-1686. DOI: 10.1248/bpb.b16-00422
5. Kumagai T, Sasaki T, (他 3 名, 4 番目), Nagata K, Indirubin, a component of Ban-Lan-Gen, activates CYP3A4 gene transcription through the human pregnane X receptor. *Drug Metab. Pharmacokinet*, 査読有, 31, 2016, 139-145. DOI: 10.1016/

- j.dmpk.2016.01.002
6. Kumondai M, **Sasaki T.** (他 9 名、9 番目), Genetic Polymorphisms of CYP2A6 in a Case-Control Study on Bladder Cancer in Japanese Smokers. *Biol Pharm Bull*, 査読有, 39, 2016, 84-89. DOI: 10.1248/bpb. b15-00604
  7. Sato Y, **Sasaki T.** (他 2 名、2 番目), **Nagata K.** Development of a highly reproducible system to evaluate inhibition of cytochrome P450 3A4 activity by natural medicines. *J Pharm Pharm Sci*, 査読有, 18, 2015, 316-327. DOI: 10.18433/J3VK5G
  8. Hosono H, **Sasaki T.** (他 5 名、5 番目), CYP2A6 genetic polymorphism is associated with decreased susceptibility to squamous cell lung cancer in Japanese smokers. *Drug Metab Pharmacokinet*, 査読有, 30, 2015, 263-268. DOI: 10.1016/j.dmpk.2015.04.002
  9. Miyauchi Y, **Nagata K.** (他 4 名、2 番目), Suppression of Cytochrome P450 3A4 Function by UDP-Glucuronosyltransferase 2B7 through a Protein-Protein Interaction: Cooperative Roles of the Cytosolic Carboxyl-Terminal Domain and the Luminal Anchoring Region. *Mol Pharmacol*, 査読有, 88, 2015, 800-812. DOI: 10.1124/mol.115.098582
  10. Inami K, **Sasaki T.**, Kumagai T, **Nagata K.** Simultaneous evaluation of human CYP3A4 and ABCB1 induction by reporter assay in LS174T cells, stably expressing their reporter genes. *Biopharm Drug Dispos*, 査読有, 36, 2015, 139-147. DOI: 10.1002/bdd.1927
  11. **佐々木崇光.** (他 9 名、1 番目), **永田 清.** 調剤薬局来局者を対象とした健康食品の使用実態調査とその情報に基づいた CYP2D6 活性阻害評価. *医療薬学*, 査読有, 40, 2014, 488-499. [https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jjphcs/40/9/\\_contents/-char/ja/](https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jjphcs/40/9/_contents/-char/ja/)
  12. Kondo Y, **Nagata K.** (他 12 名、6 番目), Histone deacetylase inhibitor valproic acid promotes the differentiation of human induced pluripotent stem cells into hepatocyte-like cells, *PLoS One*, 査読有, 9, 2014, e104010. DOI: 10.1371/journal.pone.0104010
  13. Kondo Y, **Sasaki T.** (他 14 名、4 番目), **Nagata K.** (15 番目), An efficient method for differentiation of human induced pluripotent stem cells into hepatocyte-like cells retaining drug metabolizing activity. *Drug Metab Pharmacokinet*, 査読有, 29, 2014, 237-243. DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-13-RG-104
  14. Iwao T, **Nagata K.** (他 7 名、8 番目), Differentiation of human induced pluripotent stem cells into functional enterocyte-like cells using a simple method. *Drug Metab Pharmacokinet*, 査読有, 29, 2014, 44-51. DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-13-RG-005
  15. Ishii Y, **Nagata K.** (他 14 名、13 番目), Alteration of the function of the UDP-glucuronosyltransferase 1A subfamily by cytochrome P450 3A4: different susceptibility for UGT isoforms and UGT1A1/7 variants. *Drug Metab Dispos*, 査読有, 42, 2014, 229-38. DOI: 10.1124/dmd.113.054833
- [学会発表](計 42 件)
1. **佐々木崇光.** (他 6 名、1 番目), 化学物質のヒト P450 阻害活性とその肝障害発症との関連性. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 26 日, 仙台
  2. 橘内陽子, **佐々木崇光.** (他 3 名、3 番目), インビボ毒性試験データを用いた核内受容体 PXR および CAR の新規機能の探索. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 26 日, 仙台
  3. 保坂卓臣, **佐々木崇光.** (他 3 名、4 番目), 結合 DNA 配列の相違が PXR 依存的転写活性化に及ぼす影響. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 26 日, 仙台
  4. 渡邊美智子, **佐々木崇光.** (他 6 名、7 番目), 薬物代謝酵素シトクロム P450 阻害活性を指標とした化学物質の生物学的プロファイリング. 第 29 回日本動物実験代替法学会, 2016 年 11 月 17 日, 福岡
  5. 吉成浩一, **佐々木崇光.** (他 5 名、6 番目), 分子記述子と階層的クラスタリングを利用したラット肝毒性のインシリコ予測の試み. 第 29 回日本動物実験代替法学会, 2016 年 11 月 17 日, 福岡
  6. 保坂卓臣, **佐々木崇光.** (他 3 名、3 番目), ヒト肝細胞での CYP3A4 誘導予測におけるインシリコモデルとヒト PXR レポーターアッセイの比較. 日本薬物動態学会 第 31 回年会, 2016 年 10 月 14 日, 松本
  7. 清水佑記, **佐々木崇光.** (他 5 名、6 番目), 新規マウス PXR 活性化物質のセルベーススクリーニング. 日本薬物動態学会 第 31 回年会, 2016 年 10 月 14 日, 松本
  8. 稲見敬太, **佐々木崇光.** (他 2 名、2 番目、発表), **永田 清.** 多環芳香族炭化水素による CYP2D6 発現誘導機構の解析. 平成 28 年度内外環境応答・代謝酵素研究会, 2016 年 9 月 18 日, 静岡
  9. 塩谷安奈里, **佐々木崇光.** (他 5 名、6 番目), **永田 清.** CYP26A1 レポーター遺伝子発現ウイルスを用いた低濃度下におけるレチノイン酸合成・代謝酵素活性阻害評価系の検討. 平成 28 年度内外環境応答・代謝酵素研究会, 2016 年 9 月 17 日, 静岡

10. 小田桐玲生, **佐々木崇光**, (他 1 名, 3 番目), **永田 清**, CYP3A4 遺伝子の基本的転写活性化に関わる新規シスエレメントの探索. 平成 28 年度内外環境応答・代謝酵素研究会, 2016 年 9 月 17 日, 静岡
11. 渡邊美智子, **佐々木崇光**, (他 6 名, 7 番目), 肝障害性化学物質のヒトシトクロム P450 阻害活性. フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2016 年 9 月 10 日, 東京
12. **永田 清**, **佐々木崇光**, (他 2 名, 4 番目), 健康食品による薬物代謝 P450 活性阻害の網羅的評価. フォーラム 2016 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2016 年 9 月 10 日, 東京
13. **Sasaki T.**, (他 3 名, 1 番目), **Nagata K.** Activation of p38 MAPK by clotrimazole enhances the transcription of human MRP3 through a novel transcriptional element. 11th International ISSX Meeting, June 13, 2016, Busan
14. Abe T, **Sasaki T.**, (他 7 名, 7 番目), PXR stimulates the growth factor-mediated hepatocyte proliferation by inhibiting FOXO-mediated transcription of cell cycle suppressor genes. 11th International ISSX Meeting, June 14, 2016, Busan
15. Mirei T, **Sasaki T.**, (他 4 名, 5 番目), Environmental pollutants PFCAs are phenobarbital-like indirect human and mouse CAR activators. 11th International ISSX Meeting, June 14, 2016, Busan
16. 高橋美玲, **佐々木崇光**, (他 4 名, 5 番目), 環境汚染物質 perfluorocarboxylic acids (PFCAs) によるマウス及びヒト CAR 活性化作用. 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016 年 6 月 29 日, 名古屋
17. 加納誠人, **佐々木崇光**, (他 3 名, 4 番目), 新規マウス PXR 活性化物質の探索. 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016 年 6 月 29 日, 名古屋
18. 阿部大紀, **佐々木崇光**, (他 4 名, 3 番目), 核内受容体 PXR と臓器サイズ制御シグナル Hippo pathway のクロストーク. 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016 年 6 月 29 日, 名古屋
19. 増田茜, **佐々木崇光**, (他 3 名, 4 番目), ラット反復投与毒性試験データを用いた肝細胞肥大の毒性学的特徴の解明. 第 43 回日本毒性学会学術年会, 2016 年 6 月 29 日, 名古屋
20. **佐々木崇光**, (他 3 名, 1 番目), **永田 清**, ヒト肝 P450 発現模倣細胞を利用した薬物代謝活性評価系の確立. 第 23 回 HAB 研究機構学術年会, 2016 年 5 月 27 日, つくば
21. 佐藤 裕, **佐々木崇光**, (他 2 名, 2 番目), **永田 清**, ヒト肝細胞における P450 活性を模倣した細胞評価系の構築. 日本薬物動態学会 第 30 回年会, 2015 年 11 月 13 日, 東京
22. 江越菜月, **永田 清**, (他 7 名, 5 番目), シトクロム P450 3A4 と UDP-グルクロン酸転移酵素 1A7 の生細胞内でのタンパク質間相互作用: 機能的相互作用および蛍光共鳴移動 (FRET) 解析. 日本薬物動態学会 第 30 回年会, 2015 年 11 月 12 日, 東京
23. Fujisaka Y, **Sasaki T.**, (他 12 名, 3 番目), **Nagata K.**, (14 番目), Profiles of immune cells and reproduction of immune-mediated drug-induced injury. American College of Gastroenterology 2015 annual scientific meeting, October 18, 2015, Honolulu
24. Fujisaka Y, **Sasaki T.**, (他 11 名, 11 番目), **Nagata K.**, (13 番目), Profiles of immune in peripheral blood and reproduction of immune-mediated drug-induced injury in vitro. 第 19 回日本肝臓学会, 2015 年 10 月 9 日, 東京
25. 新井 悠, **佐々木崇光**, (他 4 名, 2 番目), **永田 清**, レチノイン酸代謝酵素 CYP26 の活性阻害評価系構築. 第 54 回日本薬学会東北支部大会, 2015 年 9 月 26 日, 盛岡
26. **永田 清**, **佐々木崇光**, (他 1 名, 2 番目), 健康食品による薬物代謝 P450 活性阻害の網羅的評価. フォーラム 2015 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2015 年 9 月 17 日, 神戸
27. 稲見敬太, **佐々木崇光**, (他 3 名, 2 番目), **永田 清**, サイクリン依存性キナーゼ 1(Cdk1)が CYP2D6 及び CYP3A4 遺伝子発現に及ぼす影響の解析. 平成 27 年度内外環境応答・代謝酵素研究会, 2015 年 7 月 18 日, 旭川
28. **佐々木崇光**, 熊谷 健, **永田 清**, 薬物代謝酵素発現細胞及び誘導評価細胞を用いた薬物性肝障害研究について. 第 42 回日本毒性学会学術年会, 2015 年 6 月 29 日, 金沢
29. Sato Y, **Sasaki T.**, (他 2 名, 2 番目), **Nagata K.** A novel evaluation system for inhibition of CYP3A4 activity by dietary supplements. 19TH North American ISSX and 29TH JSSX meeting, October. 2014, San Francisco
30. Inami K, **Sasaki T.**, (他 2 名, 2 番目), **Nagata K.** Cyclin-dependent kinase 1 involved in regulation of CYP2D6 expression. 19TH North American ISSX and 29TH JSSX meeting, October. 2014, San Francisco
31. Kumagai T, **Sasaki T.**, (他 1 名, 3 番目), **Nagata K.** Effect of Ban-Lan-Gen on transactivation of the CYP1A1 and CYP1A2 genes. 19TH North American ISSX and 29TH JSSX meeting, October. 2014, San Francisco
32. Miyauchi Y, **Nagata K.**, (他 4 名, 3 番目),

- Suppression of cytochrome P450 3A4 activity by UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7: The role of charged residues in the cytosolic tail UGT2B7. 19TH North American ISSX and 29TH JSSX meeting, October. 2014, San Francisco
33. 近藤祐樹, **佐々木崇光**, (他 8 名, 3 番目), **永田 清**, (4 番目), ヒト iPS 細胞由来肝細胞様細胞の薬物動態学的機能. 日本薬物動態学会 第 28 回年会, 2013 年 10 月 9 日, 東京
  34. 中村達郎, **永田 清**, (他 6 名, 5 番目), UDP-グルクロン酸転移酵素 2B3 への糖鎖の導入により, シトクロム P450 3A1 依存的な調節作用への UGT2B3 の感受性が変化する, 日本薬物動態学会 第 28 回年会, 2013 年 10 月 10 日, 東京
  35. 木下亨佑, **永田 清**, (他 9 名, 8 番目), シトクロム P450 3A4 は Gilbert 症候群原因 allelic variant UDP-グルクロン酸転移酵素 1A1\*6 の活性を野生型と同程度まで回復させる, 日本薬物動態学会 第 28 回年会, 2013 年 10 月 10 日, 東京
  36. 宮内 優, **永田 清**, (他 4 名, 2 番目), UDP- グルクロン酸転移酵素 2B7 によるシトクロム P450 3A4 活性の抑制:UGT2B7 の cytosolic tail の長さの重要性, 日本薬物動態学会 第 28 回年会, 2013 年 10 月 10 日, 東京
  37. 佐々木瞳, **佐々木崇光**, (他 2 名, 2 番目), **永田 清**, CYP2D6 活性阻害評価系の構築と健康食品の使用実態調査に基づいた薬物相互作用の解析. 第 23 回日本医療薬学会年会, 2013 年 9 月, 仙台
  38. 佐藤 裕, **佐々木崇光**, (他 5 名, 7 番目), **永田 清**, 新規 P450 活性阻害実験系の開発と健康食品による薬物代謝活性阻害評価. フォーラム 2013 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2013 年 9 月 14 日, 福岡
  39. 熊谷 健, **佐々木崇光**, (他 8 名, 8 番目), **永田 清**, CYP3A4 遺伝子発現誘導に及ぼす健康食品の影響. フォーラム 2013 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2013 年 9 月 14 日, 福岡
  40. 松永民秀, **永田 清**, (他 9 名, 5 番目), ヒト iPS 細胞由来肝細胞を用いた薬物代謝酵素誘導評価. フォーラム 2013 衛生薬学・環境トキシコロジー, 2013 年 9 月 14 日, 福岡
  41. 佐藤 裕, **佐々木崇光**, (他 2 名, 3 番目), **永田 清**, 肝分化 iPS 細胞への LETF 同時導入による CYP3A4 発現影響. 2013 年度 P450、UGT、SULT 研究会, 2013 年 6 月, 宮崎
  42. 稲見敬太, **佐々木崇光**, (他 2 名, 2 番目), **永田 清**, 多環芳香族炭化水素による CYP2D6 および CYP3A4 の発現調節機構の解析. 2013 年度 P450、UGT、SULT 研究会, 2013 年 6 月, 宮崎

〔図書〕(計 2 件)

1. 坂口修平, **永田 清**, エンドキシシン・自然免疫研究 17. 医学図書出版, p43-47, 2014
2. 坂口修平, **永田 清**, 敗血症の診断・治療の実情と病態・メカニズムをふまえた開発戦略. 技術情報協会, p12-20, p21-27, 2013

〔その他〕

<http://w3pharm.u-shizuoka-ken.ac.jp/eisei/>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

佐々木崇光 (SASAKI, Takamitsu)  
静岡県立大学・薬学部・講師  
研究者番号: 20382674

##### (2) 研究分担者

永田 清 (NAGATA, Kiyoshi)  
東北医科薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 80189133