

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 26 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460190

研究課題名(和文) DILI誘発薬物における肝毒性誘発機序の統合理解と毒性予測のための基礎研究

研究課題名(英文) Fundamental study for integrated understanding of the mechanism of DILI and its prediction

研究代表者

関根 秀一 (Sekine, Shuichi)

千葉大学・大学院薬学研究院・講師

研究者番号：70401007

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)：医薬品の開発段階でのヒトでの薬剤性肝障害(DILI)リスクの予測性の向上を目的として、DILI発現に関わる機序の解明とIn vitroでの予測法の開発を行った。本研究の遂行により、ベンズプロマロン(BBR)等の劇症肝炎のリスクが高い薬物の多くで肝臓における毒性の高い代謝物の生成を介したミトコンドリア透過性遷移(MPT)が見られた。またMPTを制御しているシクロフィリンを欠損したマウスではBBRによるDILIが抑制された。さらに、代謝物の同定・精製を必要としない代謝物を含めたミトコンドリア毒性を簡便に評価可能となる系の構築に成功した。これら研究成果は、安全な医薬品の創生に資することが期待される。

研究成果の概要(英文)：In this research, we tried to elucidate the mechanism of drug-induced liver injury (DILI) onset in humans in order to improve the predictability of DILI risk at the development stage of pharmaceuticals.

In many drugs which have high risk for fulminant hepatitis (eg, benzbromarone (BBR)), mitochondrial permeability transition (MPT) due to the production of highly toxic metabolites in the liver was observed. Moreover, in mice lacking cyclophilin D which controls MPT pore opening, BBR induced DILI was successfully suppressed. In addition, we succeeded in constructing a system that can conveniently evaluate the toxic potential in mitochondria of metabolites. These results are expected to contribute to the production of safe medicines.

研究分野：医薬品安全性学

キーワード：薬剤性肝障害 ミトコンドリア 薬物代謝酵素 胆汁うっ滞 BSEP

1. 研究開始当初の背景

現在、薬剤性肝障害(DILI)を誘発する薬物の臨床投与量において実験動物で DILI を再現することができておらず、ヒトでの DILI の発現を予測することは困難である。申請者等は BSEP の障害による胆汁酸の蓄積による DILI 発現機序や臨床試験で DILI が発現した薬物のミトコンドリア毒性感受性の種差があり、その原因が Cyclophilin D(CyPD)であることを明らかとしてきた。本研究においては、薬物が持つ BSEP 障害、活性代謝物の産生、ミトコンドリア毒性などの複合的な毒性メカニズムを同時に評価するとともに、CyPD 発現マウスを作製することで臨床投与量でのミトコンドリア毒性に起因する DILI を実験動物において再現するとともに、ヒト初代培養肝細胞において複合的な毒性発現機序を明らかとすることを目的とする。

2. 研究の目的

ヒトで発現した薬剤性肝障害(DILI)をラット等の実験動物で再現させるのは困難であるため DILI 発症機序に関わるリスク因子の多くが不明である。そこで本研究においては、医薬品の開発段階でのヒトでの DILI リスクの予測性の向上を目的として、DILI 発現に関わる機序の解明と In vitro での予測法の開発を行う。

3. 研究の方法

本研究においては、DILI 誘発薬物によるミトコンドリア障害に対して産生した活性代謝物とその増悪に関わるかについてマウス SCH において検討する。また、これまでに申請者が明らかとしたミトコンドリアの毒性感受性の種差を生み出す CyPD 発現量の低いマウスをモデル動物として、troglitazone などの IDT 誘発薬物を中心にミトコンドリア毒性感受性への影響を評価する。これと併せて胆汁酸の肝細胞内蓄積や活性代謝物の産生によるミトコンドリアと肝臓の障害性を評価する。これに加えて上記のマウス In vivo, In vitro の検討において、臨床 Cmax 付近で毒性が見られた被検薬物についてヒト SCH を用いた検討をマウスと同様に行うことで、薬物による複数の毒性発現機序及び CyPD 発現量が DILI 発現の要因となることを実証する。

4. 研究成果

炎症性物質のリポ多糖(LPS)を前投与したラットに DILI 誘発薬物を投与すると DILI 様の症状が観察されることが報告されている。LPS 投与群において低濃度 Ca²⁺によるミトコンドリアの膜透過性遷移(MPT)の感受性が上昇していたことが観察され、ミトコンドリアの DILI 増悪メカニズムへの関与が示唆された。この時 Complex ~ の活性を評価したところ LPS 投与群において Complex の活性が有意に減少していた。その一方で Complex を介したミトコンドリア呼吸活性

の亢進が見られた。これら LPS による影響はいずれもヘパリンを併用時には見られなかった。また LPS 投与時に単離ミトコンドリアにおける TBARS 生成量が有意に上昇していた。これらの結果から、LPS 投与によりミトコンドリア内で Complex を介した呼吸の際に、電子伝達系から ROS が発生し、そこから酸化ストレスが生じた結果、MPT の感受性の上昇につながったことが示唆された。本研究から LPS の前投与による DILI 誘発薬物の DILI 増悪メカニズムにミトコンドリア機能変化が関与することが明らかとなった。

さらに、ベンズプロマロン(BBR)等の劇症肝炎のリスクが高い薬物の多くで肝臓における毒性の高い代謝物の生成を介したミトコンドリア透過性遷移(MPT)が見られた。また MPT を制御しているシクロフィリンを欠損したマウスでは BBR による DILI が抑制された。さらに、代謝物の同定・精製を必要としない代謝物を含めたミトコンドリア毒性を簡単に評価可能となる系の構築に成功した。これら研究成果は、安全な医薬品の創生に資することが期待される。

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 14 件)

1 Ogimura, E., Nakagawa, T., Deguchi, J., Sekine, S., Ito, K., Bando, K. Troglitazone inhibits bile acid amidation: a possible risk factor for liver injury. *Tox Sci* (2017) In press. doi: 10.1093/toxsci/kfx091 (査読あり)

2 Ogimura, E., Tokizono, M., Sekine, S., Nakagawa, T., Bando, K., and Ito, K. Metabolic Activation of Cholestatic Drug-induced Bile Acid-dependent Toxicity in Human Sandwich-Cultured Hepatocytes. *J Pharm Sci* (2017) In press. doi: 10.1016/j.xphs.2017.04.050. (査読あり)

3 Liu, C., Sekine, S., Song, B., and Ito, K. Use of Primary Rat Hepatocytes for Prediction of Drug-Induced Mitochondrial Dysfunction. *Curr Protoc Toxicol* 72: 14 11-14 (2017). doi: 10.1002/cptx.24. (査読あり)

4 Takemura, A., Izaki, A., Sekine, S., and Ito, K. Inhibition of bile canalicular network formation in rat sandwich cultured hepatocytes by drugs associated with risk of severe liver injury. *Toxicol In Vitro* 35: 121-130 (2016). doi: 10.1016/j.tiv.2016.05.016. (査読あり)

5 Susukida, T., Sekine, S., Nozaki, M., Tokizono, M., Oizumi, K., Horie, T., and Ito, K. Establishment of a Drug-Induced, Bile Acid-Dependent

Hepatotoxicity Model Using HepaRG Cells. *J Pharm Sci* 105: 1550-1560 (2016). doi: 10.1016/j.xphs.2016.01.013. (査読あり)

6 Oga, E. F., Sekine, S., Shitara, Y., and Horie, T. Pharmacokinetic Herb-Drug Interactions: Insight into Mechanisms and Consequences. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 41: 93-108 (2016). doi: 10.1007/s13318-015-0296-z. (査読あり)

7 Liu, C., Sekine, S., and Ito, K. Assessment of mitochondrial dysfunction-related, drug-induced hepatotoxicity in primary rat hepatocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 302: 23-30 (2016). doi: 10.1016/j.taap.2016.04.010. (査読あり)

8 Belal, U. S., Norose, K., Mohamed, R. M., Sekine, S., Nukaga, T., Ito, K., Abdellatif, M. Z., Abdelgelil, N. H., and Yano, A. Quantitative assessment of the effects of sulfamethoxazole on *Toxoplasma gondii* loads in susceptible WT C57BL/6 mice as an immunocompetent host model. *Parasitol Int* 65: 1-4 (2016). doi: 10.1016/j.parint.2015.09.004. (査読あり)

9 Susukida, T., Sekine, S., Ogimura, E., Aoki, S., Oizumi, K., Horie, T., and Ito, K. Basal efflux of bile acids contributes to drug-induced bile acid-dependent hepatocyte toxicity in rat sandwich-cultured hepatocytes. *Toxicol In Vitro* 29: 1454-1463 (2015). doi: 10.1016/j.tiv.2015.06.004. (査読あり)

10 Susukida, T., Sekine, S., Nozaki, M., Tokizono, M., and Ito, K. Prediction of the Clinical Risk of Drug-Induced Cholestatic Liver Injury Using an In Vitro Sandwich Cultured Hepatocyte Assay. *Drug Metab Dispos* 43: 1760-1768 (2015). doi: 10.1124/dmd.115.065425. (査読あり)

11 Shirakawa, M., Sekine, S., Tanaka, A., Horie, T., and Ito, K. Metabolic activation of hepatotoxic drug (benzbromarone) induced mitochondrial membrane permeability transition. *Toxicol Appl Pharmacol* 288: 12-18 (2015). doi: 10.1016/j.taap.2015.06.018. (査読あり)

12 Sekine, S., Ito, K., Watanabe, H., Nakano, T., Moriya, K., Shintani, Y., Fujie, H., Tsutsumi, T., Miyoshi, H., Fujinaga, H., Shinzawa, S., Koike, K., and Horie, T. Mitochondrial iron accumulation exacerbates hepatic toxicity caused by hepatitis C virus core protein. *Toxicol Appl Pharmacol* 282: 237-243 (2015). doi: 10.1016/j.taap.2014.12.004. (査読あり)

13 Kosaka, K., Watanabe, T., Susukida, T., Aoki, S., Sekine, S., Kume, T., and Ito, K. Key determinants of the circulatory exposure of organic anions: differences in hepatic uptake between multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2)-deficient rats and wild-type rats. *Xenobiotica* 45: 556-562 (2015). doi: 10.3109/00498254.2014.997820. (査読あり)

14 Niu, X., de Graaf, IA., van de Vegte D., Langelaar-Makkinje, M., Sekine, S., Groothuis, GM. Consequences of Mrp2 deficiency for diclofenac toxicity in the rat intestine ex vivo. *Toxicol In Vitro* 29(1):168-75. (2015) doi: 10.1016/j.tiv.2014.10.004 (査読あり)

〔学会発表〕(計 64 件)

1. 伊藤 晃成, 関根 秀一: 化粧品における invitro 肝毒性評価系の構築 資生堂討論会 2016 年 3 月 22 日 東京

2. Takeshi Susukida, Shuichi Sekine, Mayuka Nozaki, Mayuko Tokizono, Kumiko Oizumi, Toshiharu Horie, and Kousei Ito: Establishment of a drug-induced, bile acid-dependent hepatotoxicity model using HepaRG cells 55th Annual Meeting The Society of Toxicology 2016 年 3/13-17 New Orleans 米国

3. 伊藤 晃成, 関根 秀一, 竹村 晃典, 伊崎 彩, 額賀 巧: 毛細胆管伸長阻害に着目した薬剤性肝障害増悪リスク評価系の構築 第 136 年会 日本薬学会 2016 年 3/26-3/29 横浜

4. 関根 秀一: 薬剤性肝障害の感受性を決めるミトコンドリア毒性評価 第 23 回 HAB 研究機構学術年会 2016 年 5/26-5/28 つくば

5. 佐藤 智之, 荒川 公一, 関根 秀一, 瀬川 雅博, 伊藤 晃成: 一過性虚血による薬剤性肝障害増悪機序の解明 第 23 回 HAB 研究機構学術年会 2016 年 5/26-5/28 つくば

6. 竹村 晃典, 伊崎 彩, 関根 秀一, 伊藤 晃成: 肝毛細胆管形成阻害に着目した肝障害評価法の構築 第 23 回 HAB 研究機構学術年会 2016 年 5/26-5/28 つくば

7. Takeshi Susukida, Shuichi Sekine, Mayuka Nozaki, Mayuko Tokizono, Kumiko Oizumi, and Kousei Ito: Evaluation of Drug-induced, Bile acids-dependent Hepatocyte Toxicity in HepaRG cells The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceuticals 2016 年 6/24-25 京都

8. 額賀 巧, 関根 秀一, 廣田 衛彦, 田村 亜紀子, 桑田 奈々, 上月 裕一, 伊藤 晃成: サンドイッチ培養 HepG2 細胞を用いた毛細胆管形成阻害の評価 第 43 回 日本毒性学会 2016 年 6/29-7/1 名古屋

9. 佐藤 智之, 関根 秀一, 瀬川 雅博, 齊藤 公亮, 斎藤 嘉朗, 伊藤 晃成: トログリタゾンによる肝ミトコンドリア透過性遷移へのカルジオリピンの関与 第 43 回 日本毒性学会 2016 年 6/29-7/1 名古屋
10. 劉 聡, 関根 秀一, 伊藤 晃成: ヒト・ラット初代肝細胞を用いたミトコンドリア障害に起因する薬剤性肝毒性の評価 第 43 回 日本毒性学会 2016 年 6/29-7/1 名古屋
11. 関根 秀一, 大泉 久美子, 川口 萌実, 廣田 衛彦, 田村 亜紀子, 桑田 奈々, 上月 裕一, 伊藤 晃成: Crabtree 効果の回避によるミトコンドリア脂質代謝への影響 第 43 回 日本毒性学会 2016 年 6/29-7/1 名古屋
12. 薄田 健史, 関根 秀一, 時園 茉由子, 廣田 衛彦, 田村 亜紀子, 桑田 奈々, 上月 裕一, 伊藤 晃成: 化粧品原料による胆汁うっ滞型肝障害発症リスク予測法の検証 第 43 回 日本毒性学会 2016 年 6/29-7/1 名古屋
13. 瀬川 雅博, 齊藤 公亮, 関根 秀一, 斎藤 嘉朗, 伊藤 晃成: 臓器特異的なミトコンドリア毒性とリン脂質解析 第 43 回 日本毒性学会 2016 年 6/29-7/1 名古屋
14. 薄田 健史, 関根 秀一, 野崎 麻友香, 時園 茉由子, 大泉 久美子, 堀江 利治, 伊藤 晃成: HepaRG 細胞を用いた薬剤性胆汁うっ滞型肝障害発症リスク予測法の確立 第 11 回 トランスポーター研究会 2016 年 7/2-7/3 宇治
15. 薄田健史, 青木重樹, 藤森惣大, 向後晃太郎, 伊藤晃成: キメラ型 HLA 遺伝子導入マウスを用いた免疫の関与する特異体質薬物毒性評価モデルの構築 第 23 回 日本免疫毒性学会学術年会 2016 年 9/5-9/7 北九州
16. 藤森惣大, 青木重樹, 薄田健史, 伊藤晃成: HLA 遺伝子導入マウス由来ケラチノサイトを用いた特異体質薬物毒性メカニズムの解析 第 23 回 日本免疫毒性学会学術年会 2016 年 9/5-9/7 北九州
17. Masahiro Segawa, Shuichi Sekine, Tomoyuki Sato, Koichi Arakawa, Yugo Ikeyama, Kosuke Saito, Yoshiro Saito, Kousei Ito: Relationship between increased drug sensitivity of mitochondria in type 2 diabetes and drug induced liver injury 第 31 回 日本薬物動態学会年会 2016 年 10/13-10/15 松本
18. Shuichi Sekine, Moemi Kawaguchi, Takumi Nukaga, Takeshi Susukida, Akinori Takemura, Cong Liu, Morihiko Hirota, Shih Ooeda, Akiko Tamura, Nana Kuwata, Hirokazu Kouzuki, Kousei Ito: Mechanism based integrated assay systems for the prediction of drug induced liver injury 第 31 回 日本薬物動態学会年会 2016 年 10/13-10/15 松本
19. Cong Liu, Shuichi Sekine, Kousei Ito: Assessment of mitochondrial dysfunction induced hepatotoxicity using primary rat hepatocytes and cryopreserved human hepatocytes 第 31 回 日本薬物動態学会年会 2016 年 10/13-10/15 松本
20. Mayuko Tokizono, Shuichi Sekine, Eiichiro Ogimura, Takeshi Susukida, Kousei Ito: Consideration of the role of drug metabolism on sandwich cultured hepatocytes-based cholestatic drug induced liver injury assay 第 31 回 日本薬物動態学会年会 2016 年 10/13-10/15 松本
21. 薄田健史, 青木重樹, 藤森惣大, 向後晃太郎, 伊藤晃成: Evaluation of the immune-mediated idiosyncratic drug toxicity using chimeric HLA transgenic mice 第 31 回 日本薬物動態学会年会 2016 年 10/13-10/15 松本
22. 藤森惣大, 青木重樹, 伊藤晃成: Analysis of mechanism of idiosyncratic adverse drug reactions using HLA-Tg mice-derived keratinocytes 第 31 回 日本薬物動態学会年会 2016 年 10/13-10/15 松本
23. 薄田健史, 青木重樹, 藤森惣大, 向後晃太郎, 伊藤晃成: 免疫の関与する特異体質薬物毒性の評価におけるキメラ型 HLA 遺伝子導入マウスの有用性 第 1 回 黒潮カンファレンス 2016 年 10/21-10/22 千葉
24. 関根秀一, 川口萌実, 額賀巧, 劉聡, 竹村晃典, 薄田健史, 廣田衛彦, 太枝志帆, 田村亜紀子, 足利太可雄, 上月裕一, 伊藤晃成: 全身毒性試験の代替法を目指した In vitro 肝毒性評価試験法の開発 第 29 回 日本動物実験代替法学会 2016 年 11/16-18 博多
25. 伊藤 晃成: 特異体質毒性リスク予測精度改善に向けた多面的アプローチ 1 月例会 動態談話会 2015 年 1 月 30 日 東京
26. 向後 晃太郎, 青木 重樹, 劉 聡, 関根 秀一, 伊藤 晃成: ヒトにおける特異体質毒性評価を目的としたキメラ型 HLA 遺伝子導入マウスの作出 第 135 年会 日本薬学会 2015 年 3/25-3/28 神戸
27. 伊藤 晃成: 毛細胆管伸長阻害に着目した薬剤性肝障害増悪リスク評価系の構築 平成 27 年度 とっとりバイオフィロンティア 『バイオ人材育成セミナー』 2015 年 4 月 27 日 米子
28. 劉 聡, 関根 秀一, 伊藤 晃成: Crabtree 効果を考慮した薬物誘発性ミトコンドリア障害に起因する肝毒性評価系の構築 第 42 回 日本毒性学会年会 2015 年 6/29-7/1 金沢
29. 荒川 公一, 関根 秀一, 佐藤 智之, 伊藤 晃成: LPS 前投与ラットにおける薬剤性肝障害増強のメカニズム研究 第 42 回 日本毒性学会年会 2015 年 6/29-7/1 金沢
30. 額賀 巧, 関根 秀一, 伊藤 晃成, 千田 耕輔, 田口 明子: サンドイッチ培養肝細胞を用いた薬剤性胆汁うっ滞時における胆道系酵素の細胞内動態評価 第 42 回 日本毒性学会年会 2015 年 6/29-7/1 金沢

31. 大泉 久美子、関根 秀一、伊藤 晃成 : Crabtree 効果の回避による薬物誘発性ミトコンドリア脂質代謝異常への影響 第 42 回 日本毒性学会年会 2015 年 6/29-7/1 金沢

32. 関根 秀一 : 胆汁酸排泄トランスポーター阻害を介した薬剤性肝障害のリスク評価 第 19 回 動態談話会夏セミナー 2015 年 8/19-8/21 東京

33. 額賀 巧、関根 秀一、千田 耕輔、田口 明子、伊藤 晃成 : サンドイッチ培養肝細胞を用いた薬剤性胆汁うっ滞時における胆道系酵素の細胞内動態評価 第 14 回 次世代を担う若手ファーマ・バイオフォーラム 2015 年 9/12-9/13 千葉

34. Takeshi Susukida, Shuichi Sekine, Mayuka Nozaki, Mayuko Tokizono and Kousei Ito : PREDICTION OF THE CLINICAL RISK OF DRUG-INDUCED CHOLESTATIC LIVER INJURY USING AN IN VITRO SANDWICH CULTURED HEPATOCYTE ASSAY 第 9 回 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 2015 年 11/7-11/8 千葉

35. 竹村 晃典、伊崎 彩、関根 秀一、伊藤 晃成 : 肝毛細胆管形成を指標にした肝障害発症リスク評価法の構築 第 9 回 世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 2015 年 11/7-11/8 千葉

36. Takeshi Susukida, Shuichi Sekine, Mayuka Nozaki, Mayuko Tokizono and Kousei Ito : SANDWICH CULTURED HUMAN HEPATOCYTE ASSAY FOR PREDICTION OF THE CLINICAL RISK OF CHOLESTATIC DRUG-INDUCED LIVER INJURY 第 30 年会 日本薬物動態学会 2015 年 11/12-11/14 東京

37. Akinori Takemura, Aya Izaki, Shuichi Sekine, Kousei Ito : roglitazone-sulfate strongly inhibits bile canaliculi network formation in vitro 第 30 年会 日本薬物動態学会 2015 年 11/12-11/14 東京

38. Cong Liu, Shigeki Aoki, Kotaro Kogo, Sota Fujimori, Shuichi Sekine, Kousei Ito : CHIMERIC HLA-B*57:01 TRANSGENIC MICE ENABLE THE COMPREHENSION OF IMMUNE-MEDIATED DRUG HYPERSENSITIVITY REACTIONS 第 30 年会 日本薬物動態学会 2015 年 11/12-11/14 東京

39. 関根 秀一、伊藤 晃成 : 薬剤性肝障害の感受性を決める ミトコンドリアの関与 第 30 年会 日本薬物動態学会 2015 年 11/12-11/14 東京

40. 藤森 惣大、青木 重樹、向後 晃太郎、劉 聡、関根 秀一、伊藤 晃成 : キメラ型 HLA 遺伝子導入マウスを用いた細胞性免疫による特異体質薬物毒性の発現メカニズム解明 第 38 回、第 88 回 日本分子生物学会年会、日本生化学会大会 合同大会 2015 年 12/1-12/4 神戸

41. 竹村 晃典、伊崎 彩、関根 秀一、伊藤 晃成 : 肝毛細胆管形成を指標にした肝

障害発症リスク評価法の構築 第 28 回大会 日本動物実験代替法学会 2015 年 12/10-12/12 横浜

42. 薄田 健史、関根 秀一、野崎 麻友香、時園 菜由子、廣田 衛彦、田村 亜紀子、桑田 奈々、上月 裕一、伊藤 晃成 : ヒトサンドイッチ培養肝細胞を用いた薬剤性胆汁うっ滞型肝障害発症リスク予測法 第 28 回大会 日本動物実験代替法学会 2015 年 12/10-12/12 横浜

43. 大泉 久美子、関根 秀一、廣田 衛彦、田村 亜紀子、桑田 奈々、上月 裕一、伊藤 晃成 : Crabtree 効果を回避した薬物誘発性ミトコンドリア 脂質代謝異常の in vitro 評価系の構築 第 28 回大会 日本動物実験代替法学会 2015 年 12/10-12/12 横浜

44. 川口 萌実、劉 聡、関根 秀一、伊藤 晃成 : ラットサンドイッチ培養肝細胞を用いたミトコンドリア障害に起因する薬物誘発性肝毒性評価系の構築 第 28 回大会 日本動物実験代替法学会 2015 年 12/10-12/12 横浜

45. 伊藤 晃成、関根 秀一 : 化粧品における in vitro 肝毒性評価の戦略 第 28 回大会 日本動物実験代替法学会 2015 年 12/10-12/12 横浜

46. 関根 秀一、菊田 奈津子、江尻 洋子、細田 雅也、堀江 利治、伊藤 晃成 : マイクロ空間培養プレートを用いた胆汁酸依存的薬剤性肝細胞毒性の評価 第 41 回 日本毒性学会年会 7/2-7/4 神戸

47. 白川 真帆、関根 秀一、田中 彩香、伊藤 晃成 : 劇症肝炎誘発薬物による反応性代謝物を介した肝ミトコンドリア毒性評価系の構築 第 41 回 日本毒性学会年会 2014 年 7/2-7/4 神戸

48. 薄田 健史、関根 秀一、野崎 麻友香、松井 等、長田 智治、堀江 利治、伊藤 晃成 : 薬剤性胆汁うっ滞型肝障害発症リスク予測におけるサンドイッチ培養肝細胞を用いた肝毒性評価法の有用性 第 41 回本毒性学会年会 2014 年 7/2-7/4 神戸

49. 竹村 晃典、伊崎 彩、関根 秀一、伊藤 晃成 : トログリタゾン及びその硫酸抱合体による肝毛細胆管形成への影響 第 41 回 日本毒性学会年会 2014 年 7/2-7/4 神戸

50. 伊崎 彩、竹村 晃典、関根 秀一、伊藤 晃成 : サンドイッチ培養肝細胞の毛細胆管形成を指標とした肝障害誘発薬物の評価系の確立 第 41 回 日本毒性学会年会 2014 年 7/2-7/4 神戸

51. 大泉 久美子、関根 秀一、深貝 明子、伊藤 晃成 : 胆汁酸排泄輸送体の阻害による胆汁酸の蓄積と肝細胞毒性に関わる胆汁酸分子種の同定 第 41 回 日本毒性学会年会 2014 年 7/2-7/4 神戸

52. 伊藤 晃成 : 薬剤性肝障害のスクリーニング系構築・メカニズム解明に向けた取組 第 4 回 杉山特別研究室 (理研) 公開シンポジウム 2014 年 9 月 25 日 東京

53. 向後 晃太郎、青木 重樹、関根 秀一、伊藤 晃成：特異体質毒性評価に利用可能なヒトキメラ型 HLA 遺伝子の構築 第 58 回 日本薬学会関東支部大会 2014 年 10 月 4 日 東京

54. 劉 聡、関根 秀一、伊藤 晃成：Crabtree 効果を考慮した薬物誘発性肝細胞毒性評価系の構築 第 58 回 日本薬学会関東支部大会 2014 年 10 月 4 日 東京

55. Takeshi Susukida, Shuichi Sekine, Mayuka Nozaki, Hitoshi Matsui, Tomoharu Osada, Toshiharu Horie and Kousei Ito：The usefulness of in vitro sandwich cultured hepatocytes assay for predicting the clinical risk of drug-induced cholestatic liver injury 19th North American International Society for the Study of Xenobiotics and 29th JSSX Meeting 2014 年 10/19-10/23 Sanfrancisco 米国

56. Shuichi Sekine, Maho Shirakawa, Ayaka Tanaka, Toshiharu Horie, Kousei Ito：Hepatotoxic drugs-induced metabolic-dependent mitochondrial toxicity 19th North American International Society for the Study of Xenobiotics and 29th JSSX Meeting 2014 年 10/19-10/23 Sanfrancisco 米国

57. Akinori Takemura, Aya Izaki, Shuichi Sekine, Kousei Ito：Troglitazone and its sulfate conjugate cause dysfunction of the bile canaliculus network formation 19th North American International Society for the Study of Xenobiotics and 29th JSSX Meeting 2014 年 10/19-10/23 Sanfrancisco 米国

58. Koichi Arakawa, Shuichi Sekine, Kousei Ito：Functional assessment of liver mitochondria from LPS-treated experimental DILI model 19th North American International Society for the Study of Xenobiotics and 29th JSSX Meeting 2014 年 10/19-10/23 Sanfrancisco 米国

59. 関根 秀一、野崎 麻友香、薄田 健史、堀江 利治、伊藤 晃成：ヒト、ラットサンドイッチ培養肝細胞を用いた臨床での薬物誘発性胆汁うっ滞型肝障害リスクの予測精度の検討 第 8 回 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 2014 年 11/15-11/16 熊本

60. 薄田 健史、関根 秀一、野崎 麻友香、松井 均、長田 智治、伊藤 晃成：サンドイッチ培養肝細胞を用いた胆汁うっ滞型薬剤性肝障害リスク予測法の有用性 第 36 回胆汁酸研究会 2014 年 11 月 22 日 東京

61. 大泉 久美子、関根 秀一、深貝 明子、伊藤 晃成：サンドイッチ培養肝細胞での胆汁酸依存的細胞毒性に関わる胆汁酸分子種の同定 第 36 回 胆汁酸研究会 2014 年 11 月 22 日 東京

62. Takeshi Susukida, Shuichi Sekine,

Eiichiro Ogimura, Shigeki Aoki, Toshiharu Horie, Kousei Ito：Basal efflux of bile acids contributes to drug-induced bile acids dependent hepatocyte toxicity in rat sandwich-cultured hepatocytes 第 27 回大会 日本動物実験代替法学会 2014 年 12/5-12/7 横浜

63. Cong Liu, Shuichi Sekine, Kousei Ito：Optimization of Cell-based assay for assessment of mitochondrial dysfunction induced hepatotoxicity 第 27 回大会 日本動物実験代替法学会 2014 年 12/5-12/7 横浜

64. 関根 秀一、堀江 利治、伊藤 晃成：薬剤性肝障害の感受性を決めるミトコンドリアの関与 第 27 回大会 日本動物実験代替法学会 2014 年 12/5-12/7 横浜

〔産業財産権〕

取得状況（計 1 件）
名称：被験化合物の肝毒性を評価する方法および肝毒性を有する化合物のスクリーニング方法
発明者：関根秀一、堀江利治
権利者：国立大学法人 千葉大学
種類：特許
番号：5846570
取得年月日：2016 年 1 月 20 日
国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等
千葉大学薬学部生物薬剤学 HP
<http://www.p.chiba-u.jp/lab/yakuzai/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者
関根 秀一（SEKINE Shuichi）
千葉大学・大学院薬学研究院・講師
研究者番号：70401007

(2) 研究分担者
伊藤 晃成（ITO Kousei）
千葉大学・大学院薬学研究院・教授
研究者番号：30323405