

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2010～2014

課題番号：22136015

研究課題名（和文）臓器間協働で統合される生体システムによる小分子挙動制御の解析

研究課題名（英文）Analyses of small molecules behaviors in the body which is emerged by the cooperation of multi-organs.

研究代表者

鈴木 洋史（Suzuki, Hiroshi）

東京大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：80206523

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 87,000,000円

研究成果の概要（和文）：小分子の血中濃度ホメオスタシスは、生存に必須の重要な生体機能である。本研究では、多臓器の機能が協働して発現される、この生体高次機能を記述するための数理モデルを構築し、統合的な理解を達成することを目標とした。研究期間の前半では、主に薬物分子をモデルとして、その生体内の挙動を記述する、新たな数理モデルを複数構築した。さらに、研究期間の後半では、コレステロールや脂溶性ビタミンなどの高脂溶性物質、リンやカルシウムなどの無機塩類、尿酸などの内因性小分子へと研究対象を拡張し、これらの物質の吸収・排泄・代謝などの過程を制御する分子メカニズムの解明と、それらの情報の統合を推進した。

研究成果の概要（英文）：Homeostasis for blood concentrations of various small molecules is one of the most important mechanisms to maintain life. In the present study, we focused on this system which is emerged by the cooperation of multi-organs, aiming to achieve the integrated comprehension of the systems behaviors. In the first half of the study period, we have built novel mathematical models to describe the behavior of small molecules in the body, using drug molecules as models. In the second half of the study, we extended the target ranges to various endogenous small molecules, including highly lipophilic compounds such as cholesterol and fat-soluble vitamins, inorganic salts such as phosphate and calcium, and urate. We have elucidated molecular mechanisms for regulating the behavior of these compounds in the body, and have integrated the information to the multi-organ models.

研究分野：臨床薬物動態学

キーワード：生理学 情報工学 生体分子 発現制御 生体反応性

1. 研究開始当初の背景

生体機能には多臓器間の相互作用によって発現するものが多く存在し、その一例として糖や脂質、ホルモンなどの小分子血中濃度のホメオスタシス維持が挙げられる。多階層の生体機能の解明を目指した本新学術領域において、生存に必須なこの生体高次機能に特に焦点を絞り、血流による連結を考慮した多臓器連関モデルからトップダウンに、組織・細胞・分子階層へと、階層間を繋いで統合的モデルへと発展させることで、全体像のシステムの理解を達成することは、重要な意義を持つと考えられる。

小分子としては、まず生合成過程が無く複雑性の低い小分子として、薬物分子をモデル小分子として検討を開始し、ここで構築したモデルを利用して、生合成過程の考慮を要する内因性小分子へとモデル研究を進展させるアプローチが有効であると思われた。近年までの薬物動態学分野の進展により、特に薬物分子の生体内挙動に関しては、細胞レベルでの分子変換・分子移送などの各素過程に関与する分子実体が詳細に明らかにされてきた背景があり、それら生体分子のネットワークとして小分子の生体内挙動制御システムのモデル化を開始することが可能な状況になってきている。

一方で、小分子の生体内挙動をシステムバイオロジーの言語を用いて統一的に記述する上で、解決が必要な課題は複数残されている。分子・細胞階層における主要な課題として、小分子の影響によって生体システムの状態遷移が生じるケースの記述が挙げられる。小分子の分子変換・分子移送を担う生体分子ネットワークは、情報伝達・転写制御ネットワークとクロストークすることで恒常性が維持されているが、情報伝達・転写制御ネットワークに小分子が作用することで、転写レベルの変動を介して小分子挙動制御ネットワークの各構成因子の発現量が変動し、システム状態が遷移する例は多く知られており、その結果小分子の生体内挙動自体も変動を受ける。すなわち、生体システムと小分子間に相互作用が存在すると言えるが、申請者らが過去に行った、核内受容体を介した肝解毒酵素発現量に関する経時変動の記述などの少数の報告を除き、生体システムの状態遷移を定量的に、且つ時間推移を考慮して解析した事例はほとんど無かった。

2. 研究の目的

上述したような認識に基づき、本研究班では、多臓器間の相互作用によって発現し、生命維持に必須の生体高次機能である、小分子血中濃度のホメオスタシス維持機構に特に焦点を絞り、血流による連結を考慮した多臓器連関モデルからトップダウンに、組織・細胞・分子階層へと、階層間を繋いで統合的モ

デルへと発展させるアプローチを用いて、全体像のシステムの理解を達成することを目標とした。

3. 研究の方法

小分子としては、まず生合成過程が無く複雑性の低い小分子として、種々薬物分子を用いて検討を開始し、後期には生合成過程の考慮を要する内因性小分子へと発展させることとした。特に、小分子の分子変換・分子移送を担う生体分子ネットワークと、情報伝達・転写制御ネットワークのクロストークを考慮に入れ、小分子の影響によって生体システムの状態が遷移し、また生体システムの状態遷移に伴って、小分子自身の生体内挙動も変動する、という相互作用の定量的な記述を行う点が、本研究の特色の一つとなっている。

4. 研究成果

薬物分子の生体内挙動を記述する多階層数理モデルの構築

研究期間前半では、主に薬物分子をモデルとして用いて小分子の生体内挙動を記述するモデルの構築を進めた。特に消化管における薬物吸収過程に関しては、その消化管細胞内における薬物濃度の経時的推移を、簡便に推定できる数理モデルは存在しなかった。そこで、消化管における薬物分子の挙動を記述するための数理モデルの構築を中心に検討を進めた。その結果、新たな消化管臓器モデルとして Translocation Model が構築された。このモデルにおいては、経口投与後の薬剤から薬剤分子が溶出しつつ、消化管管腔を拡散しながら移動していく過程を、薬物分子の溶出挙動、位置関数および分散関数を用いて記述する点に従来のモデルとは異なる大きな特徴があり、消化管内の生理的な挙動を良く反映させることが可能となっている。またこの際、薬物分子の挙動制御に関与する代謝酵素や輸送担体などの分子機能、および転写制御によるこれらの分子活性の変動をモデル内に組み込むことが可能となっている。構築されたモデルは、薬物分子の物性や Caco-2 膜の透過性・CYP3A/ABCB1 による代謝輸送活性などのパラメータ値を入力することで、消化管からの吸収挙動を精度良くシミュレーションすることが可能である事が、確認された。構築されたモデルに関しては、A01 項目で構築した PhysioDesigner に実装し、Flint を連動させることでシミュレーションが実行可能であることも確認できた。詳細は、論文業績 3, 6 を参照されたい。

また、薬物分子の生体内挙動の数理モデル化研究を進めた一連の研究においては、実臨床において問題となる種々のシチュエーションにおける実用性を意識したモデル化研究も展開され、腎障害の進行によって透析導入された患者において問題となる薬物投与量の設計を支援するため、透析導入時の薬物

体内動態を精度良く予測する統計的な推定手法の構築（詳細は、論文業績 13, 17 参照）や、小児医療において問題となる、母乳を介した小児への薬物暴露を推定するため、母体における薬物の乳汁以降の予測モデルも構築された（論文業績 2, 5, 8, 16 参照）。また、本研究期間に大幅拡充された、薬物間相互作用を包括的に予測するためのモデル化手法は、臨床に携わる薬剤師などが一般的に使用しやすいよう、ブックレットに纏められ（図書業績 1 参照）また薬物間相互作用ガイドラインの策定過程にも大きく寄与した。

さらに、薬物分子の挙動を、数理モデルを用いて記述することを目指した一連の研究は、領域内での共同研究者からのサポートも得て新たな方向へも発展し、癌薬物療法で広く用いられるキナーゼ阻害薬に関して、その副作用発現メカニズムを系統的に理解し、合理的な副作用マネジメント手法を構築する技術基盤の確立にも繋がった（論文業績 9, 18、産業財産権業績参照）。これらの成果は、米国医薬食品局（FDA）と本新学術領域が連携を開始する際のきっかけとなった。

内因性小分子の生体内挙動に関する多階層研究

研究期間の後半においては、種々の内因性物質の生体内挙動のシステム的理解を目指した研究を加速するための検討を進めた。特に、コレステロール、脂溶性ビタミンなど動態的特徴が明確になっていない脂溶性物質の膜輸送過程や、リンやカルシウムなどの無機塩の動態制御に関連する骨吸収の制御機構、痛風の原因物質であり生活習慣病の進展とも関連する尿酸の体外排泄機構など、種々の分子機構を解明し、で構築した多階層モデルに組み込むための研究を推進した。

コレステロールの胆汁排泄はコレステロールの生体内挙動の重要な要素の 1 つであり、コレステロール排出トランスポーターである ABCG5/G8 ヘテロダイマーとコレステロール吸収トランスポーターである NPC1L1 が主要な制御因子である。これらの膜輸送過程に影響を与える可能性のある因子として、胆汁中に分泌されるコレステロール結合蛋白質である NPC2 に着目した。in vitro 機能評価系を構築して検討を行ったところ、NPC2 は NPC1L1 機能には影響を与えないものの、ABCG5/G8 によるコレステロール排出の促進因子として機能することが示された。さらに、in vivo で肝臓における NPC2 発現量を変動させたマウスを作出し、その胆汁脂質を解析した結果、胆汁中 NPC2 量と胆汁中コレステロール濃度の間には正の相関関係が認められ、in vivo においても胆汁中 NPC2 がコレステロール排出を正に制御していることが示された。さらに、NPC2 の発現量・分泌量がコレステロール吸収トランスポーターである NPC1L1 により負に制御されるという新たな制御機構も見出された（論文業績 15, 19 参照）。

ビタミン K は、血液凝固系の制御や骨代謝の活性化、血管壁石灰化の抑制など多彩な生理機能を有する脂溶性ビタミンであり、体内で合成することができないため、主に食物からの摂取に依存しているが、その消化管吸収機構については不明であった。天然のビタミン K には植物体で合成されるフィロキノ（ビタミン K1）と細菌などの微生物が合成するメナキノ類（ビタミン K2）があるが、ヒトが食餌から摂取するビタミン K の 90% 以上はビタミン K1 である。ビタミン K1 の消化管吸収が NPC1L1 の生理的基質であるコレステロールやビタミン E と同様に胆汁依存的事であることや、ビタミン K1 の生理的な吸収部位が NPC1L1 の発現部位と同様に小腸上部であることなどに着目し、NPC1L1 に着目して検討を進めた。in vitro の検討から、コレステロールトランスポーターである NPC1L1 は、ビタミン K の取り込み活性も有することが明らかとなった。また、この取り込み活性は、エゼチミブにより阻害を受けることも示された。さらに in vivo の検討では、ビタミン K の消化管吸収の大部分が NPC1L1 依存性・エゼチミブ感受性であることが明らかとなった。エゼチミブは消化管からのコレステロール吸収を選択的に阻害する脂質異常症治療薬として広く臨床使用されているが、エゼチミブとワルファリンには機序不明の薬物間相互作用が存在することが知られていたが、エゼチミブによるビタミン K の吸収不全を介した肝臓中ビタミン K 濃度の低下が原因であることも明らかとなった（論文業績 1 参照）。

生体内のリンやカルシウムの動態は、骨粗鬆症などの骨代謝関連疾患や、慢性腎臓病の進展過程を理解するためには極めて重要である。成熟破骨細胞の形成を刺激し、生体内における骨吸収を決定するシグナル入力分子である RANKL に着目した。生体内で破骨前駆細胞へ RANKL シグナルを供給する主な細胞は、骨基質中に包埋されて存在する骨細胞であると考えられている。そこで、骨細胞を骨基質から単離し、ゲル内で三次元培養する手法を構築して検討を進めたところ、骨細胞はその樹状突起を介して破骨前駆細胞と接触することで RANKL シグナルを入力し、成熟破骨細胞形成を強く刺激すると考えられること、および、RANKL は骨細胞内における生合成過程で、OPG と複合体を形成してリソソームに輸送され、樹状突起表面への輸送が大きく制限されていることなどを明らかにした（論文業績 4, 7, 10 参照）。また、最近では骨芽細胞に発現する RANKL はリガンドとしてではなく、シグナル受容分子として働き、骨吸収フェーズから骨形成フェーズへのスムーズなカップリングを媒介する因子として機能していることも見出されている。

尿酸は血中濃度の高値が痛風や尿路結石のリスクを上げるだけでなく、心血管疾患や腎疾患の進展との関連性も指摘されている

が、尿中排泄以外の体外排泄経路は不明確であった。防衛医大との共同研究から、健康診断受診者を対象にした遺伝子解析から、ABCG2のSNPsと痛風の発症の間に強い相関関係が見出されたため、ABCG2による尿酸輸送に着目して検討を進めた。in vitroの検討からは、ABCG2は尿酸に対して高容量・低親和性の輸送活性を示すことが明らかとなった。さらに、ABCG2の機能低下症例においては、尿中への尿酸排泄はむしろ増加していることが示され、ABCG2による尿酸の生体内動態制御はむしろ腎臓以外で機能していると考えられた。そこでin vivoマウスモデルを用いて検討を進めた結果、ABCG2の欠損マウスでは、腸管内への尿酸排出が大幅に低下していることが示された(論文業績14参照)。

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19件) 全て査読有

1. Takada T, Yamanashi Y, Konishi K, Yamamoto T, Toyoda Y, Masuo Y, Yamamoto H, Suzuki H. NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy. *Sci Transl Med*. 7(275): 275ra23. doi: 10.1126/scitranslmed.3010329., 2015
2. Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, Toyoda Y, Takada T, Hisaka A, Oka A, Suzuki H. Prediction of Drug Transfer into Milk Considering Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)-Mediated Transport. *Pharm Res*. ePub ahead of print doi: 10.1007/s11095-015-1641-2., 2015
3. Ando H, Hisaka A, Suzuki H. A new physiologically based pharmacokinetic model for the prediction of gastrointestinal drug absorption: translocation model. *Drug Metab Dispos*. 43(4): 590-602. doi: 10.1124/dmd.114.060038., 2015
4. Honma M, Ikebuchi Y, Kariya Y, Suzuki H. Establishment of optimized in vitro assay methods for evaluating osteocyte functions. *J Bone Miner Metab*. 33(1): 73-84. doi: 10.1007/s00774-013-0555-5., 2015
5. Ito N, Ito K, Ikebuchi Y, Kito T, Miyata H, Toyoda Y, Takada T, Hisaka A, Honma M, Oka A, Kusuhara H, Suzuki H. Organic cation transporter/solute carrier family 22a is involved in drug transfer into milk in mice. *J Pharm Sci*. 103(10): 3342-8. doi: 10.1002/jps.24138., 2014
6. Hisaka A, Nakamura M, Tsukihashi A, Koh S, Suzuki H. Assessment of intestinal availability (FG) of substrate drugs of cytochrome p450s by analyzing changes in pharmacokinetic properties caused by drug-drug interactions. *Drug Metab Dispos*. 42(10): 1640-5. doi: 10.1124/dmd.114.059147., 2014
7. Honma M, Ikebuchi Y, Kariya Y, Suzuki H. Regulatory mechanisms of RANKL presentation to osteoclast precursors. *Curr Osteoporos Rep*. 12(1): 115-20. doi: 10.1007/s11914-014-0189-0., 2014
8. Ito N, Ito K, Koshimichi H, Hisaka A, Honma M, Igarashi T, Suzuki H. Contribution of protein binding, lipid partitioning, and asymmetrical transport to drug transfer into milk in mouse versus human. *Pharm Res*. 30(9): 2410-22. doi: 10.1007/s11095-013-1085-5., 2013
9. Kariya Y, Honma M, Suzuki H. Systems-based understanding of pharmacological responses with combinations of multidisciplinary methodologies. *Biopharm Drug Dispos*. 34(9): 489-507. doi: 10.1002/bdd.1865., 2013
10. Honma M, Ikebuchi Y, Kariya Y, Hayashi M, Hayashi N, Aoki S, Suzuki H. RANKL subcellular trafficking and regulatory mechanisms in osteocytes. *J Bone Miner Res*. 28(9): 1936-49. doi: 10.1002/jbmr.1941., 2013
11. Yoshikado T, Takada T, Yamamoto H, Tan JK, Ito K, Santa T, Suzuki H. Ticlopidine, a cholestatic liver injury-inducible drug, causes dysfunction of bile formation via diminished biliary secretion of phospholipids: involvement of biliary-excreted glutathione-conjugated ticlopidine metabolites. *Mol Pharmacol*. 83(2): 552-62. doi: 10.1124/mol.112.081752., 2013
12. Yamashita F, Sasa Y, Yoshida S, Hisaka A, Asai Y, Kitano H, Hashida M, Suzuki H. Modeling of rifampicin-induced CYP3A4 activation dynamics for the prediction of clinical drug-drug interactions from in vitro data. *PLoS One*. 8(9): e70330. doi: 10.1371/journal.pone.0070330. eCollection 2013., 2013
13. Yamamoto T, Terakawa H, Hisaka A, Suzuki H. Bayesian estimation of pharmacokinetic parameters of vancomycin in patients with decreasing renal function. *J Pharm Sci*. 101(8): 2968-75. doi: 10.1002/jps.23183., 2012
14. Ichida K, Matsuo H, Takada T, Nakayama A, Murakami K, Shimizu T, Yamanashi Y, Kasuga H, Nakashima H, Nakamura T, Takada Y, Kawamura Y, Inoue H, Okada C, Utsumi Y, Ikebuchi Y, Ito K, Nakamura M, Shinohara Y, Hosoyamada M, Sakurai Y, Shinomiya N, Hosoya T, Suzuki H. Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat Commun*. 3: 764. doi: 10.1038/ncomms1756., 2012
15. Yamanashi Y, Takada T, Shoda J, Suzuki H. Novel function of Niemann-Pick C1-like 1 as a negative regulator of Niemann-Pick C2 protein. *Hepatology*. 55(3):953-64. doi: 10.1002/hep.24772., 2012
16. Koshimichi H, Ito K, Hisaka A, Honma M, Suzuki H. Analysis and prediction of drug transfer into human milk taking into consideration secretion and reuptake clearances across the mammary epithelia. *Drug Metab*

- Dispos.* 39(12):2370-80. doi: 10.1124/dmd.111.040972., 2011
17. Yamamoto T, Yasuno N, Katada S, Hisaka A, Hanafusa N, Noiri E, Yahagi N, Fujita T, **Suzuki H**. Proposal of a pharmacokinetically optimized dosage regimen of antibiotics in patients receiving continuous hemodiafiltration. *Antimicrob Agents Chemother.* 55(12): 5804-12. doi: 10.1128/AAC.01758-10., 2011
18. Yamamoto N, **Honma M**, **Suzuki H**. Off-target serine/threonine kinase 10 inhibition by erlotinib enhances lymphocytic activity leading to severe skin disorders. *Mol Pharmacol.* 80(3): 466-75. doi: 10.1124/mol.110.070862., 2011
19. Yamanashi Y, **Takada T**, Yoshikado T, Shoda J, **Suzuki H**. NPC2 regulates biliary cholesterol secretion via stimulation of ABCG5/G8-mediated cholesterol transport. *Gastroenterology.* 140(5): 1664-74. doi: 10.1053/j.gastro.2011.01.050., 2011

〔学会発表〕(計 26 件)

1. 苅谷嘉顕、本間雅、**鈴木洋史**. 細胞内シグナルネットワークを考慮したシステム薬理学的心毒性予測, 第 88 回日本薬理学会年会, 2015/3/18~20, 名古屋
2. **Suzuki H**. Systems Pharmacology Approach to Tyrosine Kinase Inhibitor Toxicity., ASCPT pre-conference Quantitative Systems Pharmacology: Multiscale Model-Based Drug Development Through Integrating Systems Biology and Pharmacometrics. 2015/3/3, New Orleans, USA.
3. 高田龍平. 脂溶性ビタミン吸収と薬物. 第 18 回日本病態栄養学会年次学術集会. 2015/1/10~11, 京都
4. 高田龍平, 山梨義英, **鈴木洋史**. コレステロールトランスポーターNPC1L1 と脂溶性ビタミン吸収., 第 35 回日本臨床薬理学会学術総会. 2014/12/4~6, 松山.
5. **Suzuki H**. Utilization of Systems-Biology in Analyzing and Predicting the Toxicity of Molecular Target Drugs., 19th North American Regional ISSX Meeting and 29th JSSX Annual Meeting. 2014/10/19~23, San Francisco, USA.
6. **Takada T**, Yamanashi Y, Toyoda Y, Miyata H, Tanaka Y, **Suzuki H**. Dysfunction of BCRP/ABCG2 increases serum uric acid level by decreased intestinal urate excretion., 19th North American ISSX meeting/29th JSSX meeting., 2014/10/19~23, San Francisco, USA.
7. **Suzuki H**. Major Points of the Revision of Japanese Guidance on Drug Interaction Studies., The First International Conference of Sugiyama LABORATORY., 2014/9/26, 東京
8. 高田龍平. 尿酸排出トランスポーター ABCG2 と高尿酸血症・痛風., 第 46 回日本動脈硬化学会総会・学術集会., 2014/7/10~11, 東京
9. 高田龍平, **鈴木洋史**. 高尿酸血症・痛風と ABCG2/BCRP 遺伝子多型. 医療薬学フォーラム 2014/第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2014/6/28~29, 東京
10. 本間雅. 医薬品適正使用から医薬品創成へ:分子標的薬を例として, 医療薬学フォーラム 2014/第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2014/6/28~29, 東京
11. **Suzuki H**. PK-PD analysis of mechanism of toxicity of molecular target drugs: towards optimal treatment of cancer., 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC). 2014/4/14, Melbourne, Australia.
12. 高田龍平, **鈴木洋史**. コレステロールおよび脂溶性ビタミンの腸管吸収., 日本農芸化学会 2014 年度大会., 2014/3/27~31, 東京
13. **Takada T**, Ichida K, Matsuo H, Nakayama A, **Suzuki H**. Dysfunction of a urate exporter ABCG2 as a major risk factor of hyperuricemia and gout., 15th International Symposium on Purine and Pyrimidine Metabolism in Man., 2013/6/9~13, Madrid, Spain.
14. **Suzuki H**. Challenges to clarify the mechanism of heart toxicity of sunitib based on systems-biological approach., Systems Pharmacology for the Prediction of Tyrosine Kinase (TKI workshop FDA). 2013/2/28~3/1, Silver Spring, USA.
15. 高田龍平, **鈴木洋史**. 薬物トランスポーターと疾患., 第 27 回日本薬物動態学会年会., 2012/11/20~22, 東京
16. 本間雅. キナーゼ阻害薬による副作用発現機構の解析., 第 27 回日本薬物動態学会年会., 2012/11/20~22, 東京
17. 樋坂章博, **鈴木洋史**. 薬物代謝酵素誘導による相互作用のリスクを避けるために., 第 27 回日本薬物動態学会年会., 2012/11/20~22, 東京
18. **Takada T**, Yamanashi Y, **Suzuki H**. NPC1L1 as a negative regulator of NPC2 protein., 第 44 回日本動脈硬化学会総会・学術集会., 2012/7/19~20, 福岡
19. **鈴木洋史**. 臨床現場からの医薬品適正使用・医薬品開発への提言., 医療薬学フォーラム 2012/第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム., 2012/7/14~15, 福岡
20. Yamamoto T, Yasuno N, Hisaka A, Katada S, Hanafusa N, Noiri E, Yahagi N, Fujita T, **Suzuki H**. Pharmacokinetic optimization of dosing regimen of aminosides and vancomycin in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy, 12th International congress of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology, 2011/10/4, Stuttgart, Germany
21. 安藤裕崇, 樋坂章博, **鈴木洋史**. 薬物の消化管内移動を考慮した新しい生理学的吸収動態モデル, 第 4 回日本ファーマコメトリクス研究会, 2011/9/3, 東京
22. **Takada T**, Yamanashi Y, **Suzuki H**.

Niemann-Pick C2 stimulates the ABCG5/G8-mediated cholesterol secretion into bile, 第 43 回日本動脈硬化学会総会・学術集会, 2011/7/15, 札幌

23. Hisaka A, Tsukihashi A, Ando H, **Suzuki H.** Significance of intestinal metabolism for various substrate drugs of CYP3A4, International Symposium on BA/BE of Oral Drugs Products, 2011/6/30, 神戸

24. Ando H, Hisaka A, Tsukihashi A, **Suzuki H.** Simulation of drug concentrations in enterocyte during absorption with a new pharmacokinetic model of gastrointestinal tracts; translocation model. International Symposium on BA/BE of Oral Drugs Products, 2011/6/30, 神戸

25. Hisaka A, Tsukihashi A, **Suzuki H.** Calculation of unambiguous intestinal availability from drug-drug interaction., 4th Asia Pacific ISSX Regional Meeting, 2011/4/23, Tainan, Taiwan

26. Hisaka A, Sasaki Y, **Suzuki H.** Expressions of Hepatic Cytochrome P450 May be Regulated Dynamically and Cooperatively, 9th International Meeting of ISSX, 2010/9/8, Istanbul, Turkey

〔図書〕(計 1 件)

1. これからの薬物相互作用マネジメント: 臨床を変える PISCS の基本と実践, 監修 **鈴木洋史**, 編著 大野能之, 樋坂章博, じほう, 2014/2/15

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: スニチニブの副作用軽減剤
発明者: 本間雅, **鈴木洋史**, 雨宮貴洋, 久米春喜
権利者: 国立大学法人東京大学
種類: PCT 出願
番号: PCT/JP2013/081210
出願年月日: 2013 年 11 月 19 日
国内外の別: 国外

取得状況 (計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

本領域研究が大きく寄与した薬物間相互作用の網羅的予測手法の構築研究の結果は、厚生労働省が 2014 年 7 月に公表した、薬物間相互作用ガイドラインの最終案へと反映

されており、今後の医薬品添付文書の記載内容に影響を与える成果に繋がっている。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木洋史 (SUZUKI, Hiroshi)
東京大学・医学部附属病院・教授
研究者番号: 80206523

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

本間 雅 (HONMA, Masashi)
東京大学・医学部附属病院・特任准教授
研究者番号: 60401072

高田 龍平 (TAKADA, Tappei)
東京大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 90376468