

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2015～2019

課題番号：15H04285

研究課題名（和文）人工染色体技術とゲノム編集技術によるヒト化薬物代謝モデルラットの作製

研究課題名（英文）Generation of humanized rats expressing drug-metabolizing enzyme using human artificial chromosome and genome editing technologies

研究代表者

香月 康宏（KAZUKI, Yasuhiro）

鳥取大学・医学（系）研究科（研究院）・准教授

研究者番号：90403401

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,800,000円

研究成果の概要（和文）：薬物代謝関連遺伝子をヒトと実験動物で置き換えたヒト化動物は、ヒト特異的な薬物代謝や安全性を予測する上で大きな役割を果たすと考えられる。本研究では実験動物の中でも経時採血が可能、毒性試験等の背景データが豊富なラットを用いてヒト化動物を作製することを目的とした。具体的には1）マウス人工染色体技術を用いて、ヒト特異的な薬物代謝に関わる、CYP3A遺伝子群、UGT2遺伝子群等のヒト遺伝子群をラットへ導入した。2）ゲノム編集技術を用いて上記に対応したラット遺伝子群を破壊した。3）1）と2）を交配することで、ヒト特異的な代謝能を示す完全なヒト化モデルラットの作製に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発したヒト薬物代謝関連遺伝子をヒト化したモデルラットはこれまでに開発されたヒト化マウスの特徴と、マウスにはないラットの特徴（経時採血が容易、背景データが豊富など）の両方の特徴を兼ね備えており、これまでのヒト化マウスよりも、ヒトの薬物代謝や毒性を予測するために有用なモデルになると考えられる。また、本研究開発によって、ヒトに対する安全性予測が向上すると共に、医薬品開発のスピードアップと成功率が向上し、新薬開発の低コスト化、ひいては国民医療負担を減らすことにつながるインパクトを与え、ライフ・イノベーションの推進に大きく貢献できるものと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Humanized animals, in which drug metabolism-related genes of experimental animals are replaced into those of humans, are considered to play a major role in predicting human-specific drug metabolism and safety. In this study, we aimed to generate humanized animals using rats that can collect blood over time and have abundant background data such as toxicity tests among experimental animals. Specifically, following studies were performed. 1) CYP3A gene cluster and UGT2 gene cluster, which are related in human-specific drug metabolism, were introduced into rats using mouse artificial chromosome technology. 2) The rat gene cluster corresponding to the above human cluster was disrupted using the genome editing technique. 3) By mating 1) and 2), a fully humanized model rats showing human-specific metabolic ability were successfully generated.

研究分野：染色体工学

キーワード：リサーチバイオリソース ヒト化モデル動物

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

一般的に新薬開発過程における薬物代謝・安全性試験は実験動物を用いて進められているが、実験動物とヒトでは薬物代謝酵素やその関連因子の特性に種差があり、実験動物で得られた結果からヒトでの薬物代謝や安全性を予測できない場合が多い。したがって、薬物代謝関連遺伝子をヒトと実験動物で置き換えたヒト化動物は、ヒト特異的な薬物代謝や安全性を予測する上で大きな役割を果たすと考えられる。これまでにヒト化薬物代謝モデルマウスが作製されてきたが、薬物代謝酵素遺伝子は多くが Mb 単位の巨大な遺伝子クラスターとして存在するため、従来技術では一部の遺伝子しか導入できないという問題点があった。

我々はこの課題を克服するために、Mb サイズの遺伝子・複数の遺伝子が制限なく搭載可能なヒト人工染色体(HAC)ベクターの開発を試みてきた。これまでに人工染色体技術を用いて、本研究提案の基盤となる「ヒト化 CYP3A マウス」の開発に成功した。薬物代謝に最も重要とされる CYP3A 遺伝子クラスター(3A4, 3A5, 3A7, 3A43 からなる)の約 700kb の染色体領域を染色体クローニング法を用いて HAC ベクター上に搭載し、内在の Cyp3a 遺伝子群を破壊したマウスに CYP3A-HAC を導入することで、CYP3A 遺伝子クラスターに関してマウス遺伝子とヒト遺伝子を入れ替えた、いわゆる「完全にヒト型化」した CYP3A-HAC マウスの作製にも成功した。

一方、ラットは経時採血が可能、これまでの毒性試験や発癌試験はラットが多く用いられてきたため背景データと比較可能、などの特徴を兼ね備えており、マウスよりも有用なモデル動物であるが、技術的ハードルの高さからヒト化薬物代謝モデルラットはこれまでに作製されていない。近年、分担研究者である生理研の平林らによって効率的に子孫伝達可能なラット ES 細胞の樹立が行われ、ラット ES 細胞へ上記人工染色体技術を適用することが可能となってきた。また、ゲノム編集技術によって任意部位を切断することで部位特異的に効率的に変異挿入が可能となってきた。以上のことから、人工染色体技術を用いてヒト薬物代謝関連遺伝子群をラットに導入し、ゲノム編集技術を用いて対応するラット遺伝子を破壊(Knockout:KO)すれば、ヒトの薬物代謝や毒性を外挿できるヒト薬物代謝モデルラットを開発できると考えた。

2. 研究の目的

本研究では医薬品開発のスピードアップと成功確率の向上を目指して、実験動物の中でも経時採血が可能、毒性試験等の背景データが豊富なラットを用いてヒト化動物を作製することを目的とした。具体的には 1) 巨大な遺伝子・複数の遺伝子が搭載可能な独自のマウス人工染色体技術を用いて、ヒト特異的な薬物代謝に関わる、CYP3A 遺伝子群、UGT2 遺伝子群等のヒト遺伝子群をラットへ導入し、2) ゲノム編集技術を用いて上記に対応したラット遺伝子群を破壊し、3) 薬物代謝を評価し、ヒトを外挿できるモデル動物の作製を目指した。

3. 研究の方法

(1) Cyp3a-KO ラット作製と評価

ゲノム編集用 TALEN の構築

ラット Cyp3a23/3a1 遺伝子の exon 5 および Cyp3a2 遺伝子の exon 5 が標的となりうる invitro 転写可能な TALEN L と R をコードするプラスミド DNA を調製し、T7 プロモーターによる invitro 転写法、精製により Cyp3a 破壊用の TALEN L と R の mRNA を取得した。

受精卵への mRNA 注入と系統化

過排卵処置後の雌ラットと雄ラットを交配させ、取得した受精卵前核期に対して上記 TALEN mRNA をマイクロインジェクションにより注入し、仮親に移植することで F0 ラットを取得した。さらに、正常ラットと交配することで、子孫伝達個体を取得し、PCR 法により変異個体を選別した。

トリアゾラムの水酸化活性測定

作製したラットの肝および小腸よりミクロソーム画分を調製し、トリアゾラム (CYP3A 基質) および NADPH 存在下、37 °C で反応させた。反応液中の代謝物量 (1' 位および 4 位水酸化体) を HPLC により定量し、代謝物生成速度を求めた。

(2) ヒト化 CYP3A ラット作製と評価

ヒト化 CYP3A ラット作製

マウス人工染色体技術でこれまで作製した CYP3A 導入ラット (ヒト CYP3A-MAC 導入ラット) を正常ラットと交配することで繁殖させ、さらにヒト CYP3A-MAC 導入ラットと上記 Cyp3a-KO ラットを交配することで完全なヒト化 CYP3A ラットを作製した。

トリアゾラムの水酸化活性測定

上記 (1) と同様に行った。

(3) Ugt2-KO ラット作製と評価

Ugt2-KO ラット系統化

ラット Ugt2 クラスター領域約 760kb を欠損させるため、ラット Ugt2a1 遺伝子上流配列および Ugt2a31-like 上の配列をそれぞれ標的とする 2 種類の gRNA を用いて、上記 (1) と同様に F0 ラットを取得し、正常ラットと交配することで、子孫伝達個体を取得した。さらに、PCR 法により変異個体を選別した。

Gemfibrozil のグルクロン酸転移酵素活性測定

ラットの肝よりマイクロソームを調製し、Gemfibrozil (UGT2B7 基質) および UDP グルクロン酸存在下、37 °C で反応させた。反応液中の代謝物量 (Gemfibrozil グルクロナイド) を LC-MS/MS により定量し、代謝物生成速度を求めた。

(4) ヒト化 UGT2 ラット作製と評価

ヒト化 UGT2 ラット作製

マウス人工染色体技術でこれまで作製した UGT2 導入ラット (ヒト UGT2-MAC 導入ラット) を正常ラットと交配することで繁殖させ、さらに、ヒト UGT2-MAC 導入ラットと上記 Ugt2-KO ラットを交配することで、完全なヒト化 UGT2 ラットを作製した。

Gemfibrozil および Zidovudine のグルクロン酸転移酵素活性測定

Gemfibrozil のグルクロン酸転移酵素活性は、上記 (3) と同様に実施した。Zidovudine のグルクロン酸転移酵素活性は、基質に Zidovudine を用い、Zidovudine グルクロナイドを定量した以外は、上記 (3) と同様に実施した。

(5) Mdr1-KO ラット作製と評価

ゲノム編集用 TALEN の構築

ラット Mdr1 遺伝子破壊のために、ラット Mdr1a 遺伝子の exon 7 の配列を標的とした in vitro 転写可能な TALEN L と R をコードするプラスミド DNA を調製し、T7 プロモーターによる in vitro 転写法、精製により Mdr1 遺伝子破壊用の TALEN L と R の mRNA を取得した。

受精卵への mRNA 注入と系統化

上記 (1) と同様に実施した。

(6) Pxr-KO ラット作製と評価

ゲノム編集用 TALEN の構築

ラット Pxr 遺伝子破壊のために、ラット Pxr 遺伝子の exon 2 の配列を標的とした in vitro 転写可能な TALEN L と R をコードするプラスミド DNA を調製し、T7 プロモーターによる in vitro 転写法、精製によりラット Pxr 遺伝子破壊用の TALEN L と R の mRNA を取得した。

受精卵への mRNA 注入と系統化

上記 (1) と同様に実施した。

4 . 研究成果

(1) Cyp3a-KO ラット作製と評価

ゲノム編集技術を用いて、ラット受精卵にゲノム編集用の mRNA を導入することでラット CYP3A 遺伝子を破壊し、数種類の変異タイプの CYP3A 遺伝子破壊ラットを系統化した。次に各系統の CYP3A 破壊ラットより肝臓由来マイクロソームを抽出し、それを用いて CYP3A の基質であるトリアゾラムの水酸化活性を測定し、ラット CYP3A 遺伝子の機能破壊ができた系統を選別した。

(2) ヒト化 CYP3A ラット作製と評価

ヒト CYP3A-MAC 導入ラットと上記 CYP3A-KO ラットを交配することで、完全なヒト化 CYP3A ラットの作製に成功した。これらのラットを繁殖させ、以下の実験に用いた。肝臓および小腸のマイクロソームを調製し、トリアゾラムの代謝活性を計測したところ、肝臓においてはヒト CYP3A の活性が弱いながらも検出され、小腸においては十分にヒト CYP3A の活性が検出された。CYP3A 誘導剤を投与したラットについて、と同様の検討を行ったところ、肝臓および小腸マイクロソームいずれにおいても誘導剤投与による活性上昇が認められた。ヒト CYP3A4 特異的阻害抗体を用いて、と同様の検討を行ったところ、活性が阻害されたことから、導入されたヒト CYP3A が機能的であることが確認された。トリアゾラムのカイネティックパラメーターを完全ヒト化 CYP3A ラット、正常ラットおよびヒトの肝マイクロソームを用いて比較したところ、完全ヒト化 CYP3A ラットはヒトに類似していることが確認された。完全ヒト化 CYP3A ラット、正常ラットおよびヒトとでトリアゾラム代謝物のクリアランス比を比較したところ、完全ヒト化 CYP3A ラットはヒトに類似して、1' 位水酸化の生成が優位であることが確認された。

(3) Ugt2-K0 ラット作製と評価

ゲノム編集技術を用いて、ラット受精卵にゲノム編集用の 2 種類の mRNA を導入することでラット Ugt2 遺伝子クラスター (約 760kb) が全て欠損されたラットを系統化した。次に Ugt2-K0 ラットより肝臓由来マイクロソームを抽出し、それを用いて Ugt2 の基質である Gemfibrozil のグルクロン酸転移酵素活性を測定し、ラット Ugt2 遺伝子の機能破壊ができたことを確認した。

(4) ヒト化 UGT2 ラット作製と評価

ヒト UGT2-MAC 導入ラットと上記 Ugt2-K0 ラットを交配することで、完全なヒト化 UGT2 ラットの作製に成功した。これらのラットを繁殖させ、以下の実験に用いた。1) ヒト化 UGT2 ラットおよび正常ラットおよび Ugt2-K0 ラットから肝臓マイクロソームを調製し、さらに購入したヒトマイクロソームを用いて、Gemfibrozil のグルクロン酸転移酵素活性を計測した。Ugt2-K0 ラットでは低い活性を示し、正常ラットでは高い活性を示し、ヒト化 UGT2 ラットとヒトでは中程度の活性を示した。2) 1) と同様に Zidovudine グルクロン酸転移酵素活性を計測したところ、Ugt2-K0 ラットでは活性を示さず、正常ラットでは中程度の活性を示し、ヒト化 UGT2 ラットとヒトでは高い活性を示した。従って、ヒト化 UGT2 ラットがヒトに近い種差を反映したヒト化モデルであることを明かにした。

(5) Mdr1-K0 ラット作製と評価

ゲノム編集技術を用いて、ラット受精卵に Mdr1 遺伝子破壊用の mRNA を導入することで、Mdr1-K0 ラットを作製することに成功した。Mdr1-K0 ラットを繁殖させ、以下の実験に使用した。正常ラットと作成した Mdr1-K0 ラットにキニジン尾静脈投与し、1 時間後の血漿中濃度と脳組織内濃度を測定した。その結果、血漿中濃度に対する脳内濃度の比 (B/P 比) は、正常ラットに対して Mdr1-K0 ラットでは 13 倍高値であった。このことより、Mdr1 遺伝子破壊により、基質であるキニジンの脳内移行抑制作用が低下し、脳内移行が亢進したことが示唆された。すなわち、Mdr1-K0 ラットにおいて、ラット Mdr1 遺伝子が機能的に破壊されていることが示された。

(6) Pxr-K0 ラット作製と評価

ゲノム編集技術を用いて、ラット受精卵に Pxr 遺伝子破壊用の mRNA を導入することで、Pxr-K0 ラットを作製することに成功した。Pxr-K0 ラットを繁殖させ、以下の実験に使用した。Pxr-K0 ラットおよび正常ラットに Cyp3a の誘導剤である PCN あるいは溶媒である corn oil を 4 日間投与し、肝臓を摘出した。次に肝臓から RNA を抽出し、cDNA 合成を行い、Cyp3a 特異的なプライマーにより RT-PCR を行った。正常ラットにおいては Cyp3a の発現量が corn oil に比べて PCN で上昇していたのに対し、Pxr 破壊ラットにおいては Cyp3a の発現量が corn oil と PCN で同等であった。このことから、Pxr 遺伝子破壊により、リガンド応答性を消失していることが示唆された。すなわち、Pxr-K0 ラットにおいて、ラット Pxr 遺伝子が機能的に破壊されていることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Moriwaki Takashi, Abe Satoshi, Oshimura Mitsuo, Kazuki Yasuhiro	4. 巻 390
2. 論文標題 Transchromosomal technology for genomically humanized animals	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Cell Research	6. 最初と最後の頁 111914 ~ 111914
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.yexcr.2020.111914	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 Kazuki Yasuhiro, Kobayashi Kaoru, 他23名	4. 巻 116
2. 論文標題 Humanized UGT2 and CYP3A transchromosomal rats for improved prediction of human drug metabolism	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Proceedings of the National Academy of Sciences	6. 最初と最後の頁 3072 ~ 3081
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1073/pnas.1808255116	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 Uno Narumi, Abe Satoshi, Oshimura Mitsuo, Kazuki Yasuhiro	4. 巻 63
2. 論文標題 Combinations of chromosome transfer and genome editing for the development of cell/animal models of human disease and humanized animal models	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Human Genetics	6. 最初と最後の頁 145 ~ 156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi:10.1038/s10038-017-0378-7	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 Satoh Daisuke, Abe Satoshi, Kobayashi Kaoru, Nakajima Yoshihiro, Oshimura Mitsuo, Kazuki Yasuhiro	4. 巻 33
2. 論文標題 Human and mouse artificial chromosome technologies for studies of pharmacokinetics and toxicokinetics	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 17 ~ 30
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.dmpk.2018.01.002	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 Nakamura K, Morimoto K, Shima K, Yoshimura Y, Kazuki Y, Suzuki O, Matsuda J, Ohbayashi T.	4. 巻 86
2. 論文標題 The effect of supplementation of amino acids and taurine to modified KSOM culture medium on rat embryo development.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Theriogenology	6. 最初と最後の頁 2083-2090
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.theriogenology.2016.07.001.	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 Suzuki T, Kazuki Y, Oshimura M, Hara T.	4. 巻 11
2. 論文標題 Highly Efficient Transfer of Chromosomes to a Broad Range of Target Cells Using Chinese Hamster Ovary Cells Expressing Murine Leukemia Virus-Derived Envelope Proteins.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 PLoS One.	6. 最初と最後の頁 該当なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1371/journal.pone.0157187.	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 Hashimoto M, Kobayashi K, Yamazaki M, Kazuki Y, Takehara S, Oshimura M, Chiba K. Cyp3a deficiency enhances androgen receptor activity and cholesterol synthesis in the mouse prostate.	4. 巻 163
2. 論文標題 Cyp3a deficiency enhances androgen receptor activity and cholesterol synthesis in the mouse prostate.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 J Steroid Biochem Mol Biol.	6. 最初と最後の頁 121-128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.jsbmb.	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 Kazuki Y, Akita M, Kobayashi K, Osaki M, Satoh D, Ohta R, Abe S, Takehara S, Kazuki K, Yamazaki H, Kamataki T, Oshimura M.	4. 巻 6
2. 論文標題 Thalidomide-induced limb abnormalities in a humanized CYP3A mouse model.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 該当なし
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1038/srep21419.	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 Tsukazaki Y, Senda N, Kubo K, Yamada S, Kugoh H, Kazuki Y, Oshimura M.	4. 巻 32
2. 論文標題 Development of a High-Sensitivity Quantitation Method for Arginine Vasopressin by High-Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry, and Comparison with Quantitative Values by Radioimmunoassay.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Anal Sci.	6. 最初と最後の頁 153-159
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2116/analsci.32.153.	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 Nakada N, Kawamura A, Kamimura H, Sato K, Kazuki Y, Kakuni M, Ohbuchi M, Kato K, Tateno C, Oshimura M, Usui T.	4. 巻 37
2. 論文標題 Murine Cyp3a knockout chimeric mice with humanized liver: prediction of the metabolic profile of nefazodone in humans.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Biopharm Drug Dispos.	6. 最初と最後の頁 3-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1002/bdd.1990.	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 Kato K, Ohbuchi M, Hamamura S, Ohshita H, Kazuki Y, Oshimura M, Sato K, Nakada N, Kawamura A, Usui T, Kamimura H, Tateno C.	4. 巻 43
2. 論文標題 Development of Murine Cyp3a Knockout Chimeric Mice with Humanized Liver.	5. 発行年 2015年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos.	6. 最初と最後の頁 1208-1217
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1124/dmd.115.063479.	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13件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 阿部智志、香月康宏
2. 発表標題 ヒト/マウス人工染色体技術応用 (14) : ヒト薬物代謝予測のためのヒト化UGT2およびCYP3Aトランスクロモソミックラットの作製
3. 学会等名 第42回日本分子生物学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 人工染色体技術を用いた創薬研究への応用
3. 学会等名 第20回日本毒性病理学会・教育セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 人工染色体技術を用いた創薬研究への応用
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 ヒト/マウス人工染色体を用いたゲノムライティングと応用
3. 学会等名 第8回ExCELLSセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 人工染色体技術によるデザイン染色体の構築
3. 学会等名 「デザイン細胞医薬」ワークショップ（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 染色体工学技術の創薬研究への応用
3. 学会等名 東京大学 薬学部大学院セミナー（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 最先端染色体工学技術の創薬研究への応用
3. 学会等名 平成30年度 内外環境・代謝酵素研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 人工染色体技術を用いた創薬研究への応用
3. 学会等名 第1回医薬品毒性機序研究会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 人工染色体技術を用いた創薬研究への応用
3. 学会等名 平成30年度HTS バイオ分子設計研究会講演会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 最先端染色体工学技術の創薬研究への応用
3. 学会等名 薬物動態談話会第40年回（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 ヒト薬物代謝予測のためのマウス人工染色体とゲノム編集によるヒト化CYP3Aラットの作製
3. 学会等名 日本薬物動態学会第31回年会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 染色体工学技術によるヒト化動物の作製と医学・薬学応用
3. 学会等名 第23回HAB研究機構学術年会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 香月康宏
2. 発表標題 染色体工学技術を用いた新規トランスクロモソミック動物作製システムの開発
3. 学会等名 日本実験動物学会（招待講演）
4. 発表年 2015年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 香月康宏、押村光雄	4. 発行年 2015年
2. 出版社 (株) NTS	5. 総ページ数 341
3. 書名 進化するゲノム編集技術、真下知士 城石俊彦 監修	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 ヒトの薬物代謝酵素誘導及び薬物動態予測が可能な新規薬物代謝酵素誘導評価方法	発明者 香月康宏、阿部智志、押村光雄	権利者 鳥取大学、Trans Chromosomics
産業財産権の種類、番号 特許、特願2016-200468	出願年 2016年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

<p>日本薬物動態学会第31回年会（松本）ベストポスター賞受賞 http://www.med.tottori-u.ac.jp/chromosome/535/20495.html 第62回日本実験動物学会総会（第27回）奨励賞受賞 http://www.med.tottori-u.ac.jp/chromosome/535/nihonjikkendoubutu.html 第3回バイオインダストリー奨励賞受賞 https://www.jba.or.jp/jba/osirase/3_3.php</p>

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	平林 真澄 (HIRABAYASHI Masumi) (20353435)	生理学研究所・行動・代謝分子解析センター・准教授 (63905)	
研究協力者	小林 カオル (KOBAYASHI Kaoru) (30255864)	千葉大学・薬学研究科(研究院)・准教授 (12501)	

6. 研究組織（つづき）

	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	山本 卓 (YAMAMOTO Takashi) (90244102)	広島大学・理学(系)研究科(研究院)・教授 (15401)	