

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：82111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06463

研究課題名(和文)アンドロゲンによる異物代謝酵素遺伝子の発現制御の解析：GHR-KOブタを用いて

研究課題名(英文) Analysis of androgen-dependent gene expression of drug metabolizing enzymes using GHR-KO pigs

研究代表者

小島 美咲 (Kojima, Misaki)

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・畜産研究部門・シニア特別研究員

研究者番号：80355742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：雄の血中アンドロゲン濃度が異なるブタ品種(Meishan>Landrace)を用いて、肝臓と腎臓におけるcytochrome P450、薬物輸送体および性差に関連するとされる転写因子の幾つかの分子種の遺伝子発現には、アンドロゲン依存性かつ臓器選択性があることを明らかにした。さらに、ホモ型とヘテロ型/野生型のGHR-KOブタを用いて、アンドロゲン依存的に性差を示す上記各分子種の遺伝子発現量を比較し、各分子種の構成的遺伝子発現にGH/GHRシグナルが関与するか否かを明らかにした。なお、血中アンドロゲン濃度は、少なくとも血中のIGF1およびGH濃度には影響を及ぼさないことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ブタは生理学的、解剖学的にヒトと類似していることなどから、医学分野でヒトのモデル動物として期待されている。本研究では肝臓と腎臓における異物代謝酵素および薬物輸送体の幾つかの分子種の遺伝子はアンドロゲン依存的かつ臓器選択的に発現していることを見出した。これらの知見は、ヒトにおける個別薬物治療の開発に資するものと考えられる。また、アンドロゲンが成長ホルモン非依存的に遺伝子発現を制御する分子種が存在するという知見は、ヒト(特に男性)でも同様の機構が存在することを示唆しており、血中アンドロゲン濃度を指標として各分子種の発現量を推定・把握することが可能になると期待される。

研究成果の概要(英文)：Using pig breeds with different serum testosterone levels of males (Meishan > Landrace), we demonstrated the androgen-dependent and organ-selective sex differences in the gene expression levels of cytochrome P450s, drug transporters and sex-associated transcription factors in the liver and kidney. These findings suggest the existence of androgen associated organ-selective factors responsible for the expression of those genes. Furthermore using homozygous and heterozygous/wild-type GHR-KO pigs, we comparatively examined the constitutive gene expression level of each molecular species showing androgen-dependent expression in the liver and/or kidney, and suggest that GH/GHR signals are not involved in the constitutive gene expression of CYP2C33, CYP2E1, CYP4A24/25, OCT1 and OAT1 in those organs. In addition, serum testosterone level did not affect serum IGF1 and GH levels in wild type pigs.

研究分野：薬物代謝学

キーワード：性差 臓器選択性 薬物代謝酵素 薬物輸送体 転写因子 アンドロゲン 成長ホルモン 成長ホルモン受容体欠損ブタ

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ブタは生理学的、解剖学的にヒトと類似していること、ブタの肝臓はヒトと同様の(医薬品を含む)異物代謝能を有することなどから、医学分野でヒトのモデル動物として期待されている。研究代表者らは、これまでに品種が異なる雌雄のブタ品種(Meishan と Landrace)を用いて肝臓での cytochrome P450 (CYP) 分子種の構成的遺伝子発現量を解析し、Meishan では CYP1 ~3 ファミリーに属する多くの CYP 分子種の遺伝子発現に性差が認められるが、Landrace では認められないこと、この品種間で見られる性差発現の差は、雄の血中アンドロゲン濃度の差(Meishan は Landrace に比較して 2~3 倍高い)に起因すること、雌および去勢した雄の Landrace や未成熟の雌雄ブタにテストステロンを投与すると、Meishan の雄と同様の遺伝子発現を示すこと、Meishan と Landrace を交配して得られる雄の F₁ (LM と ML) を用いることにより、高血中アンドロゲン濃度は常染色体性に優性遺伝し、これら F₁ の雄の CYP 発現パターンは雄の Meishan と同様になることを明らかにしてきた (Kojima, *Jpn. Agric. Res. Q.*, 54, 7-12, 2020)。これらの結果は、ブタでは遺伝的に規定される血中アンドロゲン濃度が、閾値をもって多くの肝異物代謝酵素の発現量に影響を及ぼすことを示唆している。

一方、マウスの研究からは一般的に、肝臓における異物代謝酵素発現の性差は成長ホルモン(GH)の分泌パターンの性差に起因すると考えられている (Waxman and Holloway, *Mol. Pharmacol.*, 76, 215-228, 2009)。しかしながら、ヒトやブタではマウスのように GH 分泌パターンの性差は顕著ではなく、GH 分泌パターンに性差が認められる Landrace 種のブタ (Arbona, *et al.*, *J. Anim. Sci.*, 66, 3068-3072, 1988) では、前述したように肝 CYP 分子種の発現に性差は認められないことから、単に GH 分泌パターンの相違でこれら CYP 分子種の構成的発現の性差を説明することは難しいように思われる。また、マウスでは異物代謝酵素の肝臓での性差発現が GH に依存するのに対し、腎臓でのそれはアンドロゲンに起因するとされている (Zhang and Klaassen, *Xenobiotica*, 43, 1055-1063, 2013)。研究代表者らは、血中アンドロゲン濃度で差が生じる異物代謝酵素分子種の発現パターンは肝臓と腎臓では異なる可能性を見出していたものの、ブタでは、肝臓と腎臓での各分子種の発現における性差の臓器選択性やアンドロゲン依存性は明らかにされていない。

このような背景の中、異物代謝酵素さらには薬物輸送体のブタにおける性差発現の臓器選択性およびそのアンドロゲン依存性を追求することは意義深く、さらに農研機構で開発された成長ホルモン受容体欠損 (GHR-KO) ブタを使用すれば、アンドロゲン依存性の性差発現に対する GHR を介した GH シグナルの関与の有無を明らかにできると考え、本研究を計画、実施した。

2. 研究の目的

- (1) 異物代謝酵素の CYPs および薬物輸送体の肝臓と腎臓における構成的発現の性差を解析し、性差発現の臓器選択性やアンドロゲン依存性について明らかにする。また、マウスの GH 依存的な性差発現に関連することが知られている転写因子、Stat5b, Bcl6, Cux2 (Zhang *et al.*, *Mol. Cell. Biol.*, 32, 880-896, 2012; Conforto *et al.*, *Mol. Endocrinol.*, 29, 1286-1302, 2015) について、ブタの肝臓と腎臓におけるそれら転写因子の性差発現とその臓器選択性ならびにアンドロゲン依存性を明らかにし、それら転写因子のブタにおける性差発現への関与の可能性を追求する。
- (2) 研究分担者のグループにより既に開発されている成長ホルモン受容体欠損 (GHR-KO) ブタを用い、アンドロゲン依存性に性差が見られる異物代謝酵素や薬物輸送体の各分子種および転写因子の肝臓あるいは腎臓における構成的遺伝子発現を野生型と比較することにより、構成的発現に及ぼす GH/GHR シグナルの関与を明らかにする。また、GHR-KO ブタにテストステロンを投与することにより、各分子種のアンドロゲン依存性の変動に対する GH/GHR シグナルの関与を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 動物

生後 1 ヶ月齢および 5 ヶ月齢の雌雄ブタ品種、Meishan および Landrace、またそれらの交配により得られた 5 ヶ月齢の雌雄 F₁, ML (M × L) と LM (L × M) を使用した。去勢した雄ブタは、1 ヶ月齢で去勢して 5 ヶ月齢で使用した。屠畜は午前 10 時~12 時に行い、採取した肝臓および腎臓は使用時まで -80 °C で保存した。

GHR-KO ブタについては、遺伝子型ヘテロ同士の雌またはヘテロ型の雌にホモ型の雄を交配することで生産し、遺伝子型ホモ、ヘテロ、野生型を 5 ヶ月齢で使用した。なお、CRISPR/Cas9 によるゲノム編集で作製された GHR-KO ブタは、GHR 遺伝子 (NM_214254) のエクソン 3 内の 5 塩基欠損のため、N 末端から 57 アミノ酸 (野生型は 638 アミノ酸) しか有しておらず、ホモ型は GH からのシグナルを欠損している。

(2) テストステロンの投与

5 ヶ月齢の Meishan および Landrace の雌や去勢した雄、あるいは 1 ヶ月齢の雌雄 Meishan

および Landrace にコーン油に溶解した Testosterone propionate (TP; Sigma, 東京化成工業) を 1 日おきに 5 回筋肉内注射 (10 mg/kg bw) し、最終投与の 24 時間後に屠畜した。

- (3) 血中のテストステロン、インスリン様成長因子 (IGF)1、および GH 濃度の測定
 個体ごとに採血した血液を室温に静置後、1500g で 15 分間遠心 (4) することにより血清を得た。血清は使用時まで -80 で保存した。血中のテストステロン、IGF1 および GH 濃度の測定は各々 Testosterone ELISA Kit (Enzo)、Quantikine ELISA Human IGF-1/IGF1 Immunoassay (R&D) および Rat/Mouse growth hormone ELISA KIT (Millipore) を用いて行った。

- (4) 遺伝子発現量の解析
 TRIzol reagent (Invitrogen) を用いて肝臓および腎臓から total RNA を抽出した。Total RNA から Super-Script First-Strand Synthesis System for RT-PCR (Invitrogen) を用いて cDNA を合成し、発現遺伝子の解析試料とした。遺伝子発現量の解析は、7500 Real Time PCR System (PE Applied Systems) を使用して、各遺伝子に特異的なプライマーと Power SYBR Green Master Mix (PE Applied Systems) を用いた Real time RT-PCR 法により行った。なお、内部標準として RPL7 を用いて遺伝子発現量を補正した。

4. 研究成果

- (1) CYPs、薬物輸送体および転写因子の肝臓と腎臓における遺伝子発現の性差とそのアンドロゲン依存性について

CYP 分子種について (Kojima & Degawa, *Biol. Pharm. Bull*, 44, 1120-1128, 2021 に掲載) 肝臓においてアンドロゲン依存性の性差が明らかになっている CYP 分子種について、腎臓における遺伝子発現の性差とそのアンドロゲン依存性を雌雄 5 ヶ月齢の Meishan, Landrace, LM および ML で解析を行った。Table 1 (上記掲載論文の Table 2 を改変) に腎臓における各分子種の性差と各処置による各分子種の変動の概要を示す。

Table 1. Summary of Androgen-Dependent Sex and Breed Differences in Gene Expression of CYP Isoforms in the Pig Kidney

CYPs	Landrace			Meishan			LM and ML
	Sex differences	CM ^a	TP-treatment	Sex differences	CM	TP-treatment	Sex differences
		CM	IF ^b		CM	IF	
CYP1A1	♂=♀	-	-	♂=♀	-	-	-
CYP1A2	♂=♀	-	-	♂=♀	-	-	-
CYP2A19	♂<♀	↑	↓	♂<♀	↑	↓	♂<♀
CYP2B22	♂=♀	→	↓	♂<♀	↑	↓	♂<♀
CYP2C33	♂=♀	→	↑	♂>♀	↓	↑	♂>♀
CYP3A29	♂<♀	→	↓	♂<♀	↑	↓	♂<♀
CYP3A46	♂=♀	→	↓	nd ^c	nd	nd	♂<♀
CYP4A24/25	♂>♀	↓	↑	♂>♀	↓	↑	♂>♀
CYP4B1	♂=♀	→	→	♂=♀	→	→	-

^aCM, castrated males; ^bIF, intact females; ^cnd, not detected.

Symbols, →: not changed; ↑: increase; ↓: decrease; -: not determined.

CYP1A1 および CYP1A2 の肝臓における遺伝子発現は、雄の血中テストステロン濃度が高い品種 (Meishan, ML, LM) で雄<雌の性差が認められたが、腎臓では性差が認められなかった。Meishan の腎臓における CYP2A19 と CYP2C33 の遺伝子発現は、肝臓と同様に、CYP2A19 では雄<雌の、CYP2C33 では雄>雌の性差が認められた。一方、CYP2B22 と CYP3A29 の腎臓での発現は、肝臓とは逆に雄<雌の性差が認められた。なお、Landrace の腎臓では、CYP2A19 および CYP3A29 では Meishan の腎臓と同様の性差が認められたが、CYP2B22 および CYP2C33 では性差が認められなかった。また、これら CYP 分子種に対する雄の去勢効果は CYP2A19 を除き Landrace ではみられなかったが、Meishan では各分子種の性差発現に対応する効果が認められた。同様に、Meishan および Landrace の雌と去勢雄への TP 投与効果についても期待される効果が認められた。CYP3A46 の腎臓での遺伝子発現は肝臓と同様に Meishan では認められなかったが、LM, ML では肝臓とは逆の性差 (雄<雌) が認められ、Landrace への TP 投与でも、肝臓とは逆に発現低下が認められた。なお、これらすべての分子種で腎臓における発現は肝臓に比較すると低かった。

ブタの CYP4 分子種の遺伝子発現における性差の知見がないため、ブタの CYP4A24/25 および CYP4B1 について、肝臓と腎臓における遺伝子発現を解析した。CYP4A24/25 および CYP4B1 の遺伝子発現量は腎臓の方が肝臓に比較して高く、CYP4B1 では 両臓器ともに Meishan および Landrace において遺伝子発現量の性差は認められなかった。一方、CYP4A24/25 では、腎臓での発現には全ての品種で雄>雌の性差が認められるが、肝臓での性差は認められなかった。また、腎臓での CYP4A24/25 の発現には Meishan, Landrace とともに雄の去勢による発現低下ならびに TP

投与による発現上昇が認められた。

腎臓で性差が認められた上記 CYP 分子種 (CYP2A19, CYP2B22, CYP2C33, CYP3A29, CYP3A46 および CYP4A24/25) について、その遺伝子発現量と血中テストステロン濃度との関連性を 1 ヶ月齢で TP 処理した雌雄 Meishan および Landrace を含め、各品種 (Meishan, Landrace, ML, LM) ごとに解析した結果、いずれの品種でも、CYP2A19, CYP2B22 および CYP3A46 では負の関連性、CYP2C33 および CYP4A24/25 では正の関連性が認められた。

以上より、腎臓で認められる CYP 分子種の遺伝子発現量の性差は、少なくとも血中テストステロン濃度に起因していることが明らかとなった。また、腎臓で認められる性差と肝臓で認められる性差は必ずしも一致しないことから、各 CYP 分子種の遺伝子発現は組織選択的かつアンドロゲン依存的に制御されていることが示唆された。

肝臓と腎臓における薬物輸送体の遺伝子発現量の性差とアンドロゲン依存性について

薬物輸送体として、breast cancer resistance protein (BCRP), multidrug resistance protein 1 (MDR1), multidrug resistance associated protein 2 (MRP2), organic anion porting polypeptide 1B3 (OATP1B3), organic anion transporters (OAT1, OAT2, OAT3) and organic cation transporters (OCT1, OCT2) について、5 ヶ月齢の雌雄 Meishan および Landrace の肝臓および腎臓における遺伝子発現量の性差およびそのアンドロゲン依存性について検討した (Kojima & Degawa, *Biol. Pharm. Bull.*, 45, 508-516, 2022 に掲載)。Table 2 に性差の概要を示す。なお、雌雄両品種ともに、OAT1, OAT3 および OCT2 は肝臓での発現は認められず、OATP1B3 は腎臓での発現が認められなかった。

Table 2. Breed and Organ-Dependent Sex Differences in the Expression of Drug Transporter mRNAs in Pigs

	Drug Transporter Molecular Species					
	Meishan Pig			Landrace Pig		
	♂>♀	♂=♀	♂<♀	♂>♀	♂=♀	♂<♀
Liver	Not found	BCRP	MDR1	Not found	BCRP, MDR1	Not found
	found	MRP2	OATP1B3	found	MRP2, OAT2	found
		OAT2	OCT1		OCT1, OATP1B3	
Kidney	MRP2	BCRP	OAT1	Not found	BCRP, MDR1	Not found
	OAT3	MDR1	OAT2	found	MRP2, OAT1	found
	OCT2	OCT1			OAT2, OAT3	
				OCT1, OCT2		

肝臓、腎臓ともに、Landrace では各薬物輸送体分子種の遺伝子発現量に性差は認められなかった。Meishan では、肝臓の MDR1, OATP1B3 および OCT1 の各発現量に雄<雌の性差が、腎臓の MRP2, OAT3 および OCT2 の発現量に雄>雌の、腎臓の OAT1 および OAT2 の発現量に雄<雌の性差が認められた。これらの性差がアンドロゲン依存性であるか否かを検討するために、各分子種の遺伝子発現量に対する雄の去勢効果ならびに 5 ヶ月齢の雌と去勢した雄への TP 投与効果を検討した。Landrace では肝臓、腎臓ともに各分子種の遺伝子発現量に対する雄の去勢効果は認められなかった。Meishan の雄の各分子種の遺伝子発現に対する去勢効果および Meishan, Landrace 両品種の雌と去勢雄への TP 投与効果が性差に対して期待される効果であること、ML と LM の性差が Meishan と一致すること、各分子種の mRNA 量と血中テストステロン濃度との間に関連性があることを基準に、アンドロゲン依存性に制御されている分子種を判定した結果、肝臓の OCT1 および腎臓の OAT1 はアンドロゲン依存性に制御されていると考えられた (Figure 1)。OCT2 の遺伝子発現制御には、Meishan の雄に対する去勢効果と去勢雄への TP 投与効果のみが認められないことから、アンドロゲンとともにアンドロゲン以外の因子も関与することが示唆された。また、肝臓における MDR1 および OATP1B3、腎臓における MRP2, OAT2 および OAT3 の遺伝子発現における性差については、アンドロゲン以外の遺伝的かつ性依存的な因子が関与していることが示唆された。

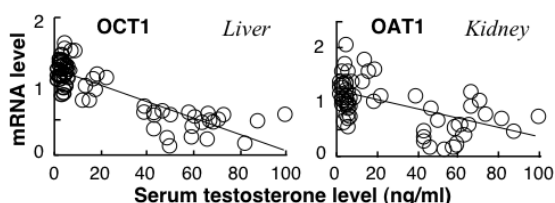


Figure 1. Correlations between serum testosterone concentrations and mRNA amounts of hepatic OCT1 and renal OAT1. Each symbol represents an individual pig.

転写因子 CUX2, BCL6 および STAT5B の肝臓と腎臓における遺伝子発現の性差とそのアンドロゲン依存性について

マウスの GH 依存的な性差発現に関わる事が知られている転写因子である STAT5B, BCL6, CUX2 について、雌雄 5 ヶ月齢のブタの肝臓と腎臓における遺伝子発現量を解析した。肝臓における

CUX2 の遺伝子発現には Meishan, Landrace, ML, LM とともに雄>雌の性差が認められた。また、これらブタの血中テストステロン濃度と CUX2 mRNA 量との間には正の関連性が認められた。さらに、Meishan および Landrace の雄を去勢することにより CUX2 発現が低下すること、雌と去勢した雄への TP 投与により遺伝子発現が上昇することからも、CUX2 はアンドロゲンにより正に制御されていると考えられる。そこで、ブタの肝臓における発現がアンドロゲンで正に制御されている CYP2C33 および負に制御されている CYP1A2, CYP2A19 および CYP2E1 の各 mRNA 量と CUX2 mRNA 量の関連性を解析した結果、CYP2C33 とは正の、CYP1A2, CYP2A19 および CYP2E1 とは負の関連性が認められ、アンドロゲン依存的に発現する CUX2 がこれら CYPs のアンドロゲン依存的制御に関与する可能性が示唆された。なお、肝臓における BCL6 および STAT5B の mRNA 量に性差は認められず、腎臓における CUX2, BCL6 および STAT5B の発現についてもアンドロゲンによる制御はないと考えられた。

(2) GHR-KO ブタの肝臓および腎臓における CYPs、薬物輸送体、転写因子の構成的遺伝子発現量の解析

研究開始当初は、GHR-KO ブタの供給に問題はないと考えていたが、繁殖が順調ではなく、限られた頭数でしか実施できなかった。得られたブタ、合計 13 頭(野生型の雌 1 頭、ヘテロの雄 2 頭と雌 6 頭、ホモの雄 3 頭と雌 1 頭)を 5 ヶ月齢で使用した。なお、同腹の野生型の頭数を確保することができなかったため、遺伝子発現解析では、(1)で使用した 5 ヶ月齢の雌雄 Landrace を野生型として加えて解析した。また、アンドロゲンで制御されていることが明らかになった各分子種の発現制御に GHR を介した GH の制御が関わるか否かを明らかにするため、GHR-KO ブタへの TP 投与実験を行う予定であったが、頭数が確保できず実施できなかった。

GHR-KO ブタの特性解析

生時体重および 1 ヶ月齢までの体重変化は遺伝子型による差は認められないが、2~5 ヶ月齢まではホモ型の体重はヘテロ型および野生型に比較して有意に軽く、ホモ型の 5 ヶ月齢での体重はヘテロ/野生型の約 1/2 であった。また、5 塩基欠損部位で作製したプライマーを用いて肝臓と腎臓の GHR mRNA を解析し、ホモ型では野生型の GHR mRNA は検出されないことを確認した。また、GHR を介し GH で発現が制御されている IGF1 について、5 ヶ月齢のブタの血中 IGF1 濃度を測定したところ、ホモ型では野生型の 1/5~1/10 であった。逆に、ホモ型の 5 ヶ月齢のブタの血中 GH 濃度は野生型およびヘテロ型の 5~10 倍であった。これらの結果は既報論文(*Sci. Rep.*, 5, 15603, 2015; *Mol. Metab.*, 11, 113-128, 2018)の結果と一致していた。さらに、5 ヶ月齢雄の GHR-KO ブタの血中テストステロン濃度は、ホモ型とヘテロ型に違いはなく、既に報告している雄の Landrace の範囲内であった。

CYPs、薬物輸送体、転写因子 (CUX2 および BCL6) の遺伝子発現量の解析

これまでに研究代表者らが見出してきたアンドロゲンで制御されている CYPs および薬物輸送体の分子種について、GHR-KO ブタの構成的遺伝子発現量を解析した。肝臓で正に制御されている分子種として CYP2C33、負に制御されている分子種として CYP2A19, CYP2E1 および OCT1 について検討した。少なくとも、CYP2C33, CYP2E1 および OCT1 についてはホモ型とヘテロ型/野生型で遺伝子発現量に差はなく、GH/GHR シグナルは構成的遺伝子発現に関与していないことが明らかとなった。一方、CYP2A19 については、雄のホモ型 GHR-KO ブタでは雄のヘテロ型/野生型のブタと比較すると、発現が上昇する傾向が認められた。また、肝臓でアンドロゲンにより正に制御されている転写因子 CUX2 の発現は、ホモ型の雄ブタではヘテロ型/野生型の雄ブタと比較するとその発現が低下する傾向が認められた。これらの結果は、肝臓での各分子種の(特に雄ブタの)構成的遺伝子発現に GH シグナルが関与している場合もあることを示唆しており、GH/GHR シグナルを介して構成的遺伝子発現が制御される CUX2 が肝臓における各分子種の構成的発現を制御している可能性も含め、今後さらなる検討が必要である。なお、転写因子 BCL6 の肝臓における構成的遺伝子発現に GH/GHR シグナルの関与は認められなかった。

腎臓では、正に制御されている分子種として CYP2C33, CYP4A24/25 および OCT2、負に制御されている分子種として OAT1 について検討した。いずれの分子種もホモ型とヘテロ型/野生型で遺伝子発現量に差は認められなかった。また、CUX2 および BCL6 の腎臓における発現についても、ホモ型とヘテロ型/野生型で遺伝子発現量に差は認められなかった。これらの結果より、腎臓におけるこれら遺伝子の構成的遺伝子発現には GH/GHR シグナルは関与していないと考えられた。

野生型のブタにおける血中 IGF1 および GH 濃度に及ぼすテストステロン投与の影響

これまで、高濃度の血中テストステロンが GH の分泌に影響を与えているか否かは明らかではなかった。そこで、1 ヶ月齢の雌雄 Landrace に TP を投与し、血中 IGF1 濃度および GH 濃度を測定した。TP 投与後の血中テストステロン濃度は、雌雄ともに未投与群の 10 倍以上に上昇した。一方、血中 GH 濃度、血中 IGF1 濃度ともに、TP 投与群と未投与群で有意差は認められず、高濃度の血中テストステロンは、少なくとも血中 GH および IGF1 濃度に影響を与えていないと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kojima Misaki, Degawa Masakuni	4. 巻 44
2. 論文標題 Androgen-Dependent Differences in the Amounts of CYP mRNAs in the Pig Kidney	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1120 ~ 1128
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00333	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 Kojima Misaki, Degawa Masakuni	4. 巻 45
2. 論文標題 Sex, Organ, and Breed Differences in the mRNA Expression of Drug Transporters in the Liver and Kidney of Pigs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 508 ~ 516
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-01033	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小島美咲、出川雅邦
2. 発表標題 ブタの肝臓と腎臓における薬物輸送体発現の性差とテストステロンの関与
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	淵本 大一郎 (Fuchimoto Daiichiro) (10343998)	国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・生物機能利用研究部門・グループ長補佐 (82111)	

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
---------	---------