

## 医薬品・食品の体内相互作用の解明とデータベース化

Research Project 1: Elucidation of Mechanisms of Food-Drug Interaction and Database Construction

### 研究活動の概要

食品成分と医薬品との相互作用に関する基礎的研究に加え、遺伝的背景をもとにした個別適正使用量推定のための基盤を作り、これらをデータベース化し、世界に発信する。また、機能性食品成分を用いた国内での臨床試験の実施および海外のデータとの比較により日本人における適正な使用量のエビデンスを蓄積する。

### 目標

- 食品成分による薬物代謝酵素、薬物輸送担体への影響についての分子機構の解明
- 特定の食品を摂取した場合の薬効の変化、長期的な薬物投与下における栄養状態の変化の解析
- 機能性食品成分の安全性評価法の確立
- 遺伝子多型を活用した、薬物と食品成分の相互作用と食事制限に関するエビデンスの蓄積
- 食品成分や漢方薬成分の体内動態解析法の確立と医薬品との体内相互作用の解析
- 薬食相互作用データベースの構築

### 計画

薬物代謝酵素の遺伝子多型を解析し、食品成分と医薬品との相互作用に関する基礎的研究に加え、遺伝的背景をもとにした個別適正使用量推定のための基盤を作る。医薬品投与による栄養状態への影響や、食事制限の必要性との関係を解明する。また、ハーブなど機能性食品の有効性・安全性および医薬品との相互作用(併用効果)に関する臨床試験を、21世紀COEによって培われた医療機関との連携ネットワークを活用し実施する。具体的には浜松医科大学トランスレーショナルリサーチセンターがあげられる。動物実験を当拠点で実施する。国内の医療機関との連携において、機能性食品の摂取状況および医薬品との併用状況の調査研究の範囲を拡大して実施する。米国のアリゾナ大学との連携により、海外とのデータ比較を進める。機能性食品成分を用いた国内での臨床試験の実施および海外のデータとの比較により日本人における適正な使用量のエビデンスを蓄積し、データベース化する。

### Outline of Research Activity

In Japan we conduct clinical trials to test the efficacy and safety of functional foods and establish optimum dosage regimens of functional food constituents and their combination with drugs. We construct a database of drug-functional food interactions, based on domestic and other trials. This database contributes to an effective integration of laboratory research results and clinical demands, the clarification of the mechanisms of drug-functional food interactions, a broadening of therapeutic options by utilizing synergistic effects, and the avoidance of adverse effects of drugs and functional foods.

### Plan for Research Activity

To bring this project to fruition, we a) clarify the underlying molecular mechanisms through which food constituents affect metabolizing enzymes and transporters of clinical drugs, b) establish the analytical methodology for the pharmacokinetics of functional food constituents and for the interaction of clinical drug and food constituents on the basis of human genetic background, c) analyze pharmacological effects and the safety of functional food constituents under long-term drug therapy, d) identify clinical evidence for interactions between drug and food constituents, noting food restrictions in patients and e) construct an integrated database of drug-food interactions combining the evidence from basic research and clinical outcomes.

Our Global COE conduct clinical trials to evaluate the efficacy and safety of functional foods such as medical herbs and to study their interactions with drugs, in collaboration with the Translational Research Center at the Hamamatsu University School of Medicine, and we carry out a large-scale epidemiological study jointly with major domestic hospitals. The clinical outcomes in Japan are further analyzed by comparing these with those in foreign countries – particularly those of the University of Arizona, College of Pharmacy. On the basis of these clinical data we optimize the therapeutic regimens of drugs and functional foods in Japan. We also analyze genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes in Japan for individual optimal dosage of drugs and functional food components. Furthermore, we clarify the long-term effects of drugs on nutritional conditions. Based on these results, we create an integrative database for industrial, clinical, and public use around the world.

## 高次機能性食品の開発と食品成分および食品未利用資源の有効活用

Research Project 2: Development of Functional Foods and Effective Use of Underutilized Food Processing Resources

### 研究活動の概要

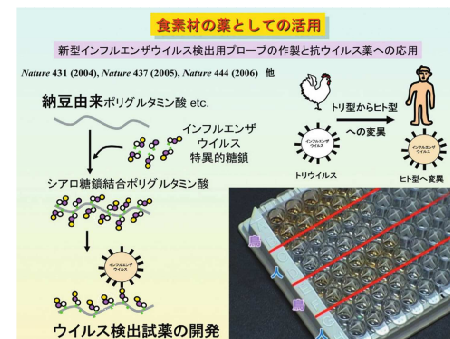
食品素材を利用した治療薬シーズの探索、可食性抗体を含む高次機能性食品の開発、および食品成分による免疫賦活能の改善、アレルギーやがん等の発生予防、心身ストレスに対する薬食融合研究に基づいた「食」の活用の可能性を明らかにする。特に静岡県特産の緑茶の実、みかんの果皮(陳皮)、わさび葉などの未利用資源の活用も視野に入れて天然資源の開発を行う。

### 目標

- 食品材料を利用したウイルス治療薬シーズの探索、ウイルスサーベイのための診断薬の開発
- 可食性抗体を含む高機能食品や、漢方薬成分の合成遺伝子改変による新規機能食品成分の開発
- 食品成分による免疫・アレルギー、がんの発生、心理状態への影響の解明と改善法の研究

### 計画

食品未利用資源を活用し、鳥インフルエンザウイルスのヒトへの感染性を探索・監視できるプローブを作製する。プローブを活用し、アジアの拠点におけるウイルスサーベイに貢献し、鳥インフルエンザの世界的拡散を未然に防ぐ。アジアの拠点としては、中国浙江省医学科学院、タイ国コンケン大学などが挙げられる。豪州グリフィス大学との連携により、多糖類を含む食品素材からの抗ウイルス薬の創製を進める。抗体医薬の植物での効率的な生産を目指し、特異的な抗体遺伝子を植物で発現させ、可食性抗体を含む高次機能性食品へと発展させる。これは拠点内の異なる専門領域の協力により実施する。天然の植物遺伝子をもとに改変して作製した植物遺伝子ライブラリーを利用して高次機能性食品を開発する。天然遺伝子資源としては、タイのコンケン大学との連携を推進する。



### Outline of Research Activity

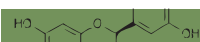
Our integrated research perspectives spanning pharmaceutical, food and nutritional sciences focus on the following issues: a) the search for medicinal seeds from food materials, b) the development of functional food containing edible antibodies aiming at oral passive immunization, and c) the prevention of cancer and allergic diseases through appropriate food choice. Here, some of Shizuoka's local specialties, tea tree seeds, tangerine peels and zest, and Wasabi (*Wasabia japonica*) leaves are utilized as representative undeveloped resources.

### Specific Aim

In order to meet the goals of this project we a) conduct searches for antiviral seeds from food materials, b) develop diagnostic drugs from food resources in order to carry out viral surveys, c) generate functional foods containing edible antibodies, d) create novel functional food ingredients through the genetic engineering of enzymes involving the biosynthesis of active ingredients of traditional Chinese medicine and e) elucidate the effects of food ingredients on the immune system, allergies, tumorigenesis, and mental state.

### Example of Research Plans

We a) establish probes from unused resources derived from food materials for search and survey of genetic changes to avian influenza viruses that may lead to human-human transmissibility in continuing collaboration with Zhejiang Academy of Medical Sciences (China), and Khon Kaen University (Thailand), b) develop anti-viral drugs based on polysaccharides from food materials, as an extension of our collaboration with Griffith University (Australia), c) establish a gene expression system for coding pathogen-specific monoclonal antibodies of IgA class in plants aiming at production of functional foods containing edible antibodies, and d) create functional foods, in collaboration with Khon Kaen University, by means of novel plant gene library created from natural plant genes modified by recombinant gene technology.



## 各領域の研究概要 研究領域 3

### ヒト評価系のためのバイオマーカーの探索と機能性食品成分の安全性評価法の確立 Research Project 3: Search for New Biomarkers and Development of Methods for Evaluating Food and Drug Safety

#### ■ 研究活動の概要

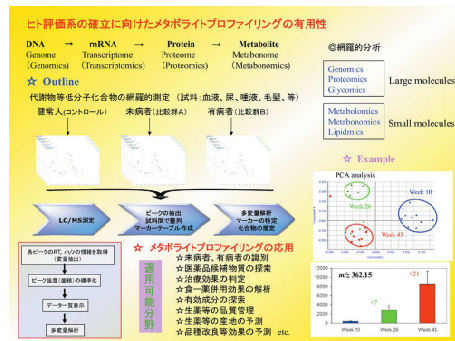
個人代謝プロファイルに有用な新規バイオマーカーを探索する。カテキン類などの食品成分の分子プローブを合成して標的分子を同一し、バイオマーカーとして活用する。さらに機能性の定量評価方法の確立とともに *in vitro*, *in vivo* で安全性評価を行う。

#### ■ 目標

- メタボライトプロファイリングとプローブ分子合成を活用したバイオマーカーの探索
- バイオマーカーの測定や病態解析を目的とした化学合成による標準物質の整備

#### ■ 計画

ヒト評価系に必要なバイオマーカーの確立のため、21世紀COEで培った健康診断拠点を活用し、生活習慣病境界領域の人および健康人の血液・毛髪・唾液をもとにトランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム解析を実施する。各解析は拠点内に導入した最先端機器を用い、技術的に習熟した拠点内分析チームによって協力・実施する。これをもとに個人代謝プロファイルに有効な新規バイオマーカー群を見いだす。それらを標準化するため、拠点内化学合成チームにより当該バイオマーカーを合成する。さらに食品成分の体内動態解明のために、安定同位体を含む分子プローブを化学合成し、質量分析による解析システムを確立する。



#### ■ Outline of Research Activity

We search for new biomarkers for lifestyle-related and other diseases by employing a high-throughput technology which enables us to perform comprehensive analyses of whole intermediate metabolites in the body, a method referred to as 'metabolic profiling.' Molecular probes such as catechin derivatives are used for screening biomarkers. We also establish standardized methods for the quantitative and qualitative evaluation of both efficacy and safety of functional food factors both *in vitro* and *in vivo*.

#### ■ Plan for Research Activity

To accomplish the aims of this project we carry out the following: a) the search for possible biomarkers for lifestyle-related and other diseases by 'metabolic profiling' of healthy and pre-clinical subjects, b) the search for biomarker candidates using synthesized molecular probes derived from functional food factors, and c) the production of standard reference materials useful for measuring biomarkers and assessing metabolic states.

To discover biomarkers useful for the evaluation of the outcomes of clinical trials, we collaborate with healthcare professionals in community-based and clinical settings. Human blood, urine and saliva specimens are subjected to analyses of transcriptome, proteome and metabolome. Analyses are carried out by an expert COE team, using the most advanced technology, in collaboration with the Scripps Research Institute (USA). By means of comprehensive analyses of whole intermediate metabolites (metabolic profiling) we find novel biomarker candidates. A reference substance for the biomarkers are produced by the COE chemistry team. To elucidate pharmacokinetics of the functional food components, stable isotope-labeled molecular probes are chemically synthesized, enabling us to sensitively determine the absorption, distribution and metabolism of the functional food components.

## 各領域の研究概要 研究領域 4

### 健康長寿実践科学領域の創成・展開 Research Project 4: Creation and Development of Practical Programs Related to Health and Longevity

#### ■ 研究活動の概要

新規バイオマーカーを疾患モデルおよびヒトで検証し、臨床試験に应用する。食品選択、医薬品利用の効果を経時的に評価できる個人代謝プロファイルを確立する。これらにより、個人の代謝・遺伝素因の特性を考慮したテーラーメイド型食品および医薬品選択の根拠を提案する。

#### ■ 目標

- 個人の代謝・遺伝素因の特性を考慮したテーラーメイド型食品選択・医薬品利用の根拠の確立

#### ■ 計画

領域3により確立したバイオマーカーの妥当性を各種疾患モデルにより検証し、食品選択・栄養教育・服薬指導等のヒト介入の有効性を評価するための指標としてアウトカムリサーチに利用する。アウトカムリサーチの専門家であるニュージャージー医科大学のR. テッカー教授との連携を深め、アウトカムリサーチの方法論等について意見交換を行う。機能性食品や医薬品の効果・安全性を経時的に評価する個人代謝プロファイル法を作出する。特に薬食併用時の代謝プロファイル法を開発する。

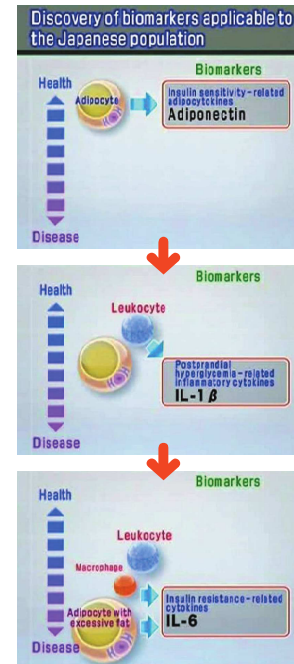
#### ■ Outline of Research Activity

The validity of the selected biomarkers signaling risks of lifestyle-related diseases is investigated in animal models and in human subjects for application to clinical trials. To evaluate and monitor the efficacy of individualized food selection in combination with drug use, 'individual metabolic profiling' data is collected and analyzed. This approach serves as the basis for personalized dietary and drug dosage regimens, taking into account the individual's metabolic state and genetic background.

#### ■ Plan for Research Activity

To meet the goals of this project we accomplish the establishment of the basis for the practice of personalized health promotion including individualized food selection in combination with appropriate drug use. This will take into full account individual metabolic profiles and genetic background in the promotion of health-longevity science.

After the validity of the biomarkers for lifestyle-related diseases has been established by using pathologic models, these markers are used for the evaluation of the efficacy of various interventions including food selection practice and nutritional and drug counseling. The methodology of the outcome research is corroborated by the University of Medicine and Dentistry of New Jersey. Personalized metabolic profiling is established for on-demand monitoring of the efficacy and safety of functional food factors and drugs.





各領域の研究概要  
研究領域 5

大学院学生・若手研究者のグローバルコミュニケーション能力向上研究  
Research Project 5: Development and Delivery of Scientific English Programs

目標

- 大学院学生の英語による口頭発表や討論力の不足の原因の究明と改善手段の研究

計画

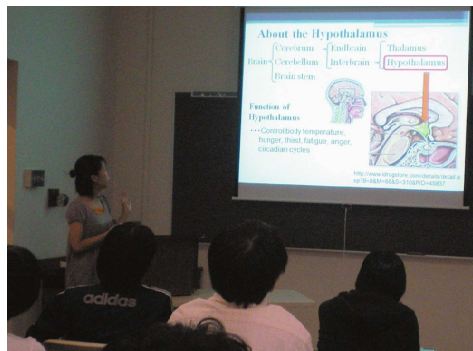
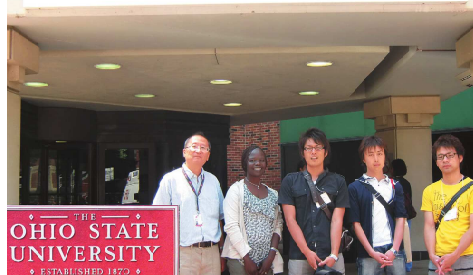
外国人英語教員と大学院学生の指導教員が連携し、少人数セミナー指導により大学院学生に不足している点を個別に説明し改善のための手法を研究する。オハイオ州立大学に4~6週間大学院学生を派遣し科学英語のスキルおよび論文作成スキルを学習させるとともに、現地教員を交えた討論の実践的演習指導を通じて、グローバルコミュニケーションの効率的な学習法を研究開発する。



Plan for Research Activity

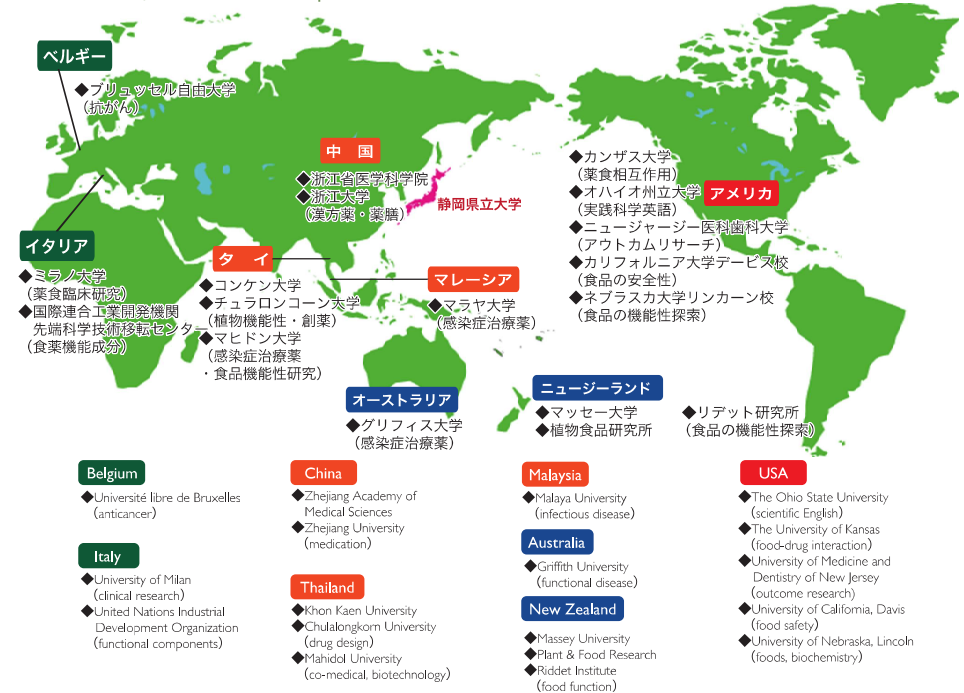
The exchange of young experts continue and is expanded between our Global COE and all the overseas institutions mentioned above. In order to keep the international scientific community apprised of our research results we continue to host international symposia and to publish in international journals. Additionally, we make our new data bases available for global access. In order to expand international exchanges and encourage the proactive transmission of information abroad, instructors of English, working together with supervising professors, develop methods for improving Ph.D. students' academic presentation and writing skills in communicative English. Some students, after their local linguistic training, go to The Ohio State University to advance their academic and linguistic competence, through language courses, academic exchanges, and course enrollment.

Arthur G. James Cancer Hospital  
— and —  
Richard J. Solove Research Institute



拠点連携体制 Worldwide Collaboration under the Global COE Program

国際連携/International Cooperation



新規協定締結/Inter-university and Inter-departmental agreements (2009-2011) \* Inter-university agreement

- ◆ チュラロンコン大学薬学部 / Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University (Feb. 2009)
- ◆ 植物食品研究所 / Plant & Food Research (Oct. 2009)
- ◆ リドット研究所 / Riddet Institute (Oct. 2009)
- ◆ ネブラスカ大学リンカーン校 / University of Nebraska, Lincoln (Oct. 2009) \*
- ◆ マヒドン大学理学部 / Faculty of Science, Mahidol University (Mar. 2010)
- ◆ マヒドン大学環境資源科学部 / Faculty of Environment and Resource Studies, Mahidol University (Mar. 2010)
- ◆ マッセー大学食品・栄養・健康研究所 / Institute of Food, Nutrition and Human Health, Massey University (Jul. 2010)
- ◆ 国立長寿医療研究センター / National Center for Geriatrics and Gerontology (Mar. 2011)
- ◆ ブリュッセル自由大学 / Université libre de Bruxelles (Oct. 2011) \*
- ◆ カリフォルニア大学デービス校 / University of California, Davis (Oct. 2011) \*
- ◆ マヒドン大学 / Mahidol University (Dec. 2011) \*

国内機関との連携

研究連携

- ◆ 国立遺伝学研究所
- ◆ 国立長寿医療センター研究所
- ◆ 国立がんセンター研究所
- ◆ 国立健康・栄養研究所
- ◆ 独立法人野菜・茶業研究所
- ◆ 独立法人果樹研究所
- ◆ 静岡県がんセンター研究所
- ◆ 静岡茶業研究センター
- ◆ 東京大学医学部研究所
- ◆ 帯広畜産大学

教育連携

- ◆ 静岡大学
- ◆ 浜松医科大学
- ◆ 東海大学
- ◆ 名古屋市立大学
- ◆ 岐阜薬科大学
- ◆ 国立長寿医療センター
- ◆ 静岡県立総合病院
- ◆ 聖隷福祉事業団聖隷浜松病院
- ◆ 静岡県環境衛生科学研究所
- ◆ 静岡工業技術研究所
- ◆ 静岡県がんセンター研究所

医薬品・食品等の治験

- ◆ 静岡県立総合病院 (ヒト臨床試験支援センター)
- ◆ 静岡健康管理センター
- ◆ 伊豆保健医療センター

産学民官連携

- ◆ 静岡新産業集積クラスター
- ◆ しずおか産業創造機構
- ◆ JST地域結実型研究開発プログラム

企業

- ◆ 製薬
- ◆ 食品