

次世代シーケンサーを活用した細菌学研究

国立医薬品食品衛生研究所・食品衛生管理部・主任研究官

遠矢 真理

【はじめに】

次世代シーケンサー（Nest Generation Sequencer: NGS）の登場により、細菌学研究の傾向は大きく変わった。NGS はこれまでのシーケンサーに比べ、その解析速度や解読塩基量が格段に上がり、これまで時間がかかっていた細菌の全ゲノム解析についても短時間でできるようになった。そのため現在の細菌学研究において、NGS は必要不可欠な存在ともなり、様々な研究に用いられるようになった。本講演では、私がこれまで携わってきた NGS を利用した研究をご紹介します。

【日本人の腸内細菌叢データベース構築に向けたサンプリングの条件検討】

日本人の腸内細菌叢は他国と比較すると異なることがわかっており、具体的にはビフィズス菌が多く、炭水化物やアミノ酸代謝機能が豊富であること、さらに海藻を分解する酵素遺伝子を高い割合で保有することなどがある¹⁾。この結果は日本独自の腸内細菌叢のデータベースの必要性を示しており、まずはデータベース作成に向けたサンプリングの条件を検討することになった。

多数の被験者から簡易的にサンプルを収集するために、大腸内視鏡検査前の便は病院内での回収と冷凍保存が可能という面から、サンプル候補として挙げられた。しかし、内視鏡検査前に飲む下剤の腸内細菌叢への影響は不明であったので検討を行った。菌叢変化を下剤投与の前後で経時的に比較すると、下剤投与後の便の菌叢は有意に変化していた。また時間経過と共に菌叢はもとに戻る傾向は認められたものの、28 日後でも下剤の影響が残ることがわかった²⁾。

次に被験者自身にサンプリングを依頼する場合の、便サンプルの保存温度や保存期間について検討を行った。さらに有用菌の分離にも対応することを想定したため、Cary-Blair (CB) 培地の有効性も検証した。CB 培地は古くから臨床検体の輸送培地として使用されてきたが、菌叢解析での有効性は証明されていなかった。検討を行ったところ、CB 培地入り容器でサンプリングした場合、保存液を入れていない空容器よりも細菌叢の変化を抑制できることが示され、サンプル収集する上で有益なデータとなった³⁾。また、CB 培地で 1 週間冷凍保存されていた便中の生菌数を調べたところ、菌叢解析実験で使われる他のサンプル保存材よりも、好気・嫌気条件ともに生菌分離数が多かった³⁾。

以上の検討をもとに、4000 検体の日本人腸内細菌叢データベースが構築され、様々な薬剤の投与に伴う腸内細菌叢の変化や細菌の遺伝子機能の変化などが網羅的に調べられ、報告されている⁴⁾。

【*Pseudomonas* 属菌の新菌種提唱】

細菌の菌種分類は、遺伝子解析手法が確立するまでは生化学的性状や形態学的性状により行っていた。その後、シーケンサーの登場により、約 1500 塩基長の 16S rRNA 遺伝子の配列をもとに菌種同定が行われるようになった。さらに NGS 技術の発展から、全ゲノム情報を基にした average nucleotide identity (ANI) や digital DNA-DNA hybridization (dDDH) などの遺伝子の相同性を計算できる *in silico* 解析ツールが開発され、これらの解析ツールを用いた菌種分類の基準値も決定されている⁵⁾。こうした背景から新菌種が報告されるスピードは格段とあがり、2022 年だけでも 68 種類の *Pseudomonas* 属の新菌種が提唱されている。

Pseudomonas 属の菌種は現在 313 種が報告されており、系統分類学的に 3 つの系統、13 のグループに分類される。*Pseudomonas* 属にはヒトに日和見感染症を引き起こす菌種が含まれており、代表的なものは緑膿菌である。*Pseudomonas* 属の菌種は、16S rRNA の遺伝子配列の相同性が互いに 97%以上と高いため誤同定され易く、GenBank に complete genome として

登録されている菌株のうち緑膿菌以外の菌種では、多くは菌種情報が誤って登録されていた⁶⁾。このように *Pseudomonas* 属の臨床分離株も緑膿菌以外は正確に菌種が同定されていない可能性が高い。そこで本研究では、非緑膿菌の臨床分離株の全ゲノム情報を取得し、全ゲノム情報を基に菌種の再同定を行った。

日本の医療施設で分離され、*P. putida* もしくは *P. fluorescens* として同定された 42 菌株を用いた。これらの菌株の全ゲノム情報は NGS (MiSeq) を用いて決定し、ANI 及び dDDH 解析を実施した。臨床分離株と type strain (基準株) の全ゲノム情報を比較し、ANI 値: >95% または dDDH 値: >70% を示す type strain の菌種をその臨床分離株の菌種とした。その結果、42 菌株のうち 30 菌株 (71.4%) は既存菌種であったが、残りの 12 菌株 (18.6%) は既存菌種には同定されなかった。既存菌種に分類された 30 株は、14 菌種に再同定され、更に *P. putida* と再同定された株は 1 株のみであった。既存菌種に分類できなかった 12 菌株同士を ANI 及び dDDH 解析を行ったところ、9 つの菌種に分かれていることが明らかとなり、これら 9 菌種を新菌種として提唱を行った⁷⁾。

【カルバペネム耐性 *P. asiatica* 臨床分離株の分子疫学解析】

カルバペネム系抗菌薬は、*Pseudomonas* 属菌感染症では特効薬と考えられている。2000 年以降、カルバペネム耐性緑膿菌が新興し瞬く間に地球規模で拡大し、さらにその他の *Pseudomonas* 属菌でも報告されるようになってきた。

ミャンマーでの共同研究事業の中で、医療施設から分離させるカルバペネム耐性菌の調査を行なった。分離菌株の中から、*P. putida* として誤同定されていた菌株を新菌種 *Pseudomonas asiatica* を見出した。さらにこの *P. asiatica* がミャンマーの複数の医療施設から分離されていたので、疫学解析を試みた⁸⁾。

ミャンマー 3 病院の入院患者尿検体から新菌種 *P. asiatica* 8 株 (A 病院: 4 株、B 病院: 1 株、C 病院: 3 株) を供試した。薬剤感受性は微量液体希釈法、カルバペネマーゼ産生は CIMTrisII キット、NDM 型カルバペネマーゼ産生はイムノクロマトキットを用いて調べた。全 8 株はアミノグリコシド、カルバペネム、フルオロキノロンに耐性を示す多剤耐性菌で、カルバペネマーゼを産生した。内 7 株は NDM 型、1 株は VIM 型カルバペネマーゼを産生していた。主な薬剤耐性遺伝子は、2 種類のメタロ β ラクターマーゼ遺伝子 (*bla_{NDM-1}*, *bla_{VIM-2}*)、6 種類の ESBL 遺伝子、アミノグリコシド高度耐性を付与する 16S rRNA メチラーゼ遺伝子 *rmrC* が検出された。アミノグリコシド修飾酵素遺伝子は合計 16 種類が検出され、それぞれ 1-7 種類保有していた。キノロン耐性関与する *gyrA* と *parC* 変異は全 8 株で検出された⁹⁾。

2 種類の NGS (MinION と MiSeq) から得たゲノム情報を合わせたハイブリッドアセンブルを行ったところ、5 種類のメタロ β ラクターマーゼ遺伝子の周辺遺伝子構造パターンを検出した。そのうち 1 種類は 3 病院から分離された 4 株で検出されたことから、この周辺遺伝子構造を保有したカルバペネム耐性 *P. asiatica* がミャンマーで伝播・拡大していることが明らかとなった。全ての株でメタロ β ラクターマーゼ遺伝子が染色体に挿入されていた (図 1)。この結果から *P. asiatica* は外来遺伝子をプラスミドではなく、染色体に取り込むことにより進化していることが強く示唆された⁹⁾。

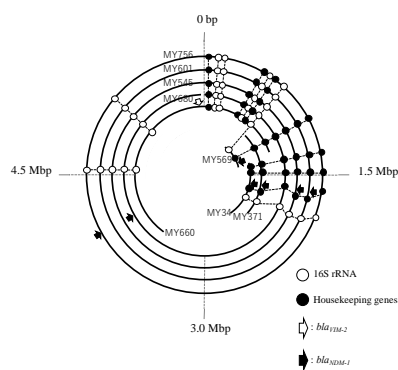


図 1. カルバペネム耐性 *P. asiatica* 染色体上で検出されたメタロ β ラクターマーゼ遺伝子 (矢印) の挿入位置

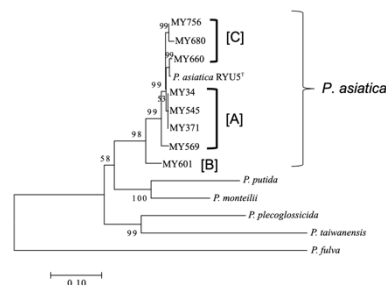


図 2. *P. asiatica* の系統樹

全ゲノム情報から得られた一塩基多型 (single nucleotide polymorphism: SNP) データを基に系統樹解析を行った結果、病院ごとにクレードが分かれ、C 病院で分離された菌株は日本で分離された *P. asiatica* と近縁であった (図 2)。地理的に離れている A と C 病院での菌株、及び日本の株と近縁な株が分離されたことから、多剤耐性 *P. asiatica* がクロールにアジアの医療施設で伝播・拡大していると考えられる⁹⁾。

【文献】

- 1) Nishijima S, Suda W, Oshima K, *et al.* *DNA Res.* 2016;23(2):125-133.
- 2) Nagata N, Tohya M (co-first), Fukuda S, *et al.* *Sci rep.* 2019;9(1):4042.
- 3) Nagata N, Tohya M (co-first), Takeuchi F, *et al.* *Drug Discov Ther.* 2019;13(5):256-260.
- 4) Nagata N, Nishijima S, Miyoshi-Akiyama T, *et al.* *Gastroenterology.* 2022;163(4):1038-1052.
- 5) Chun J, Oren A, Ventosa A, *et al.* *Int J Syst Evol Microbiol.* 2018;68(1):461-466.
- 6) Morimoto Y, Tohya M (co-first), Aibibula Z, *et al.* *Int J Syst Evol Microbiol.* 2020;70(11):5958-5963.
- 7) Tohya M, Teramoto K, Watanabe S, *et al.* *Microbiol Spectr.* 2022;10(2):e0249121.
- 8) Tohya M, Watanabe S, Teramoto K, *et al.* *Int J Syst Evol Microbiol.* 2019;69(5):1361-1368.
- 9) Tohya M, Tada T, Watanabe S, *et al.* *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(8):e00475-19.

マイクロニードル技術を活用した新たな経皮吸収剤のレギュラトリーサイエンス

国立医薬品食品衛生研究所・薬品部・主任研究官

○安藤 大介

【はじめに】

マイクロニードル (MN) は、長さ数百ミクロンの微細針の集合体で、皮膚角質層に孔をあけ、有効成分を皮内に直接送達する新たなドラッグデリバリーシステムである。MN は、痛みを最小限に抑えた自己投与が可能であり (貼るだけ)、これまで注射でしか投与できなかったワクチン、中・高分子を含む多様な医薬品を経皮吸収させることができる。したがって、感染症に対する新たなワクチン剤形としてグローバルヘルスへの貢献や、超高齢社会における患者フレンドリーな剤形として期待されている。しかし、MN は新たな剤形であるため、国際的にも有効性・安全性の確保に必要な評価法や規格設定などの指針が未整備であることが開発上の課題となっている。それゆえ、私たちは、MN 製剤に関するレギュラトリーサイエンス、即ち、MN の製剤学的特性に対応した品質評価法の開発と標準化に取り組んでいる。本発表では、これまでの取り組みについて紹介したい。

【溶解型マイクロニードルの製剤学的特性について】

上述のとおり、MN は新しい剤形であり、評価項目は不明確である。そこで、私たちは、まずは MN に対する科学的理解を深めるために、モデル製剤の評価をとおして、MN の製剤学的特性を明らかにしようと試みた。

モデル製剤は、貼付後に針が皮膚内で溶ける溶解型 MN を選択した。医療用の溶解型 MN は、入手困難のため、国衛研で製法を検討した。最終的に、図 1 A のとおり、水溶性高分子の基材を、ポリジメチルシロキサン (PDMS) 製の微細な型穴に充填し、乾燥する、鋳型成型法を確立した。本法で、針形状の異なるポリビニルアルコール (PVA) 製の溶解型 MN (針長: 300~1200 μm , 針本数: 121 本/パッチ) を作製した (図 1 B)。

溶解型 MN の皮膚穿刺性は薬物送達性に影響すると考えられるため、ラット皮膚への穿刺効率を評価した。その結果、針の長さ 600 μm 以上で 100% の穿刺効率が得られた。また、穿刺部位の組織切片像から、針先の真皮層への到達が確認されたが、深度は針全長の 1/3 程度となっていた。したがって、粘弾な皮膚を確実に穿刺し、深度を適切な深さに制御するためには、針のディメンジョンの適正化が必要であることが示された。

次に、より実製剤に近いモデルとして、パーキンソン病の治療薬であるアポモルヒネ塩酸塩 (APO) を封入した溶解型 MN を作製した。溶解型 MN では、針部分に含まれる薬物のみが投与されるため、針部の薬物含量の把握が必要と考えられる。私たちの溶解型 MN の針部の薬物含量は、最大で 200 μg /パッチであったため、この剤形で投与可能な薬物量は数十 μg から数 mg 程度と推察された。APO は水溶液中での安定性に課題のある薬物であったが、固体製剤とすることで、保存安定性は大きく向上した。針の溶解性は、薬物の体内動態に影響すると考えられるため、ラット皮膚に適用後の針形状の変化を経時的に観察したところ、投与後 60 min までに溶解することが示された。

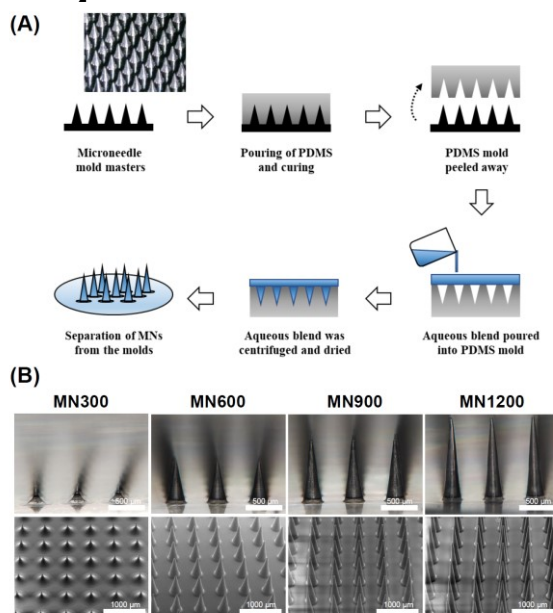


図 1 (A) 溶解型マイクロニードルの作製法 (鋳型成型法), (B) 針形状の顕微鏡画像

最後に、ラットを用いて、溶解型 MN による経皮投与と皮下注射による血中動態を比較した。図 2 に示すとおり、最高血中濃度 (C_{max}) 到達時間 (T_{max}) は、200 μg APO の皮下注射及び溶解型 MN で 5 及び 20 min であり、皮下注射と比較して、遅延したが、速やかに上昇した。また、皮下注射後及び溶解型 MN 適用後の血中濃度下面積 (AUC) はそれぞれ、3224 及び 2829 $\text{ng} \cdot \text{min}/\text{mL}$ 、 C_{max} はそれぞれ、125.6 及び 76.0 ng/mL であった。APO 封入溶解型 MN の相対的バイオアベイラビリティは 87.7% であり、皮下注射に匹敵する吸収性を示すことが明らかとなった。

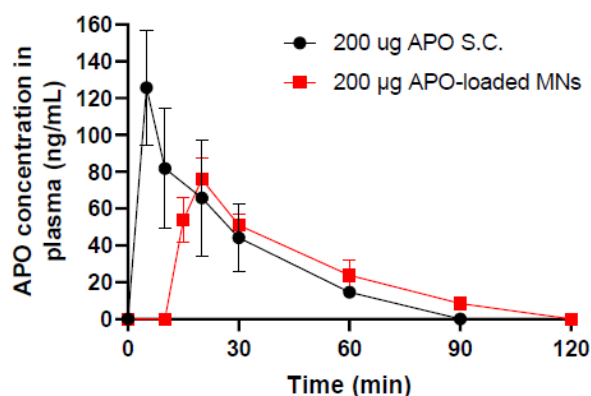


図 2 溶解型マイクロニードルと皮下注の血中動態

以上のように、溶解型 MN の製剤学的特性として、少なくとも、針の形状、皮膚穿刺性、皮膚穿刺深度、薬物含量、安定性、針部の溶解性及び体内動態などの評価が重要であると考えられる。私たちは、大阪大学薬学研究科とコスメディ製薬との産官学連携で、溶解型 MN の製造方法と品質特性に関する文献情報を整理し、日本語の総説として発表した¹⁾。溶解型 MN の評価法には、製剤のキャラクタリゼーションとしては活用可能であっても、品質管理のための製剤試験としては設定が難しいものが多く含まれている。今後、技術的に難しい製剤試験法を中心に製薬企業等を含めた議論と試験法の標準化に向けた検討が必要である。

1) 安藤大介, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 52 (5), 347~357 (2021)

【溶解型マイクロニードルの針の圧縮強度試験に影響を及ぼす要因の検討】

MN の皮膚穿刺性を確保するためには、皮膚挿入に耐えられる針の物理的強度 (針強度) が必要である。このため、針強度の評価法は製剤の性能を特徴付けるとともに、品質管理においても重要である。そこで、本研究では、針強度の評価法の標準化に向けて、実験条件が測定値に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。さらに、溶解型 MN の製剤学的特性の針強度への影響を評価し、製剤設計時に注意すべき品質特性について検討した。

評価用の溶解型 MN (針長: 600 μm , 根元直径: 150 μm , 針本数: 121 本/パッチ, 基材: PVA) を標準として用いた。溶解型 MN を、針の軸方向から一定速度で圧縮したときの荷重-変位曲線は、図 3 のとおりであり、針が折れた時点で降伏点応力を示した。この値を圧縮された針本数で割ることで、針 1 本当当たりの破壊力を算出した。

溶解型 MN の圧縮強度試験では、圧縮速度を速くするにつれて、針強度は増加する傾向を示した。また、圧縮針本数を減らすにつれて、針強度は増加する傾向を示した。したがって、同一ロットの製剤の針強度を評価しても、試験条件によって、測定値は左右されることが明らかとなった。そこで、一定条件下で、異なる針形状の溶解型 MN の針強度を評価したところ、アスペクト比 (針の長さ/根元の直径) の大きな針ほど、針強度は低下することが示された。また、荷重-変位曲線における降伏点のピーク形状は、アスペクト比に応じて変化し、アスペクト比の小さな針ではブロードになり、アスペクト比が 2 以下では降伏点は検出されず、折れなかった。さらに、溶解型 MN は、薬物と基材の濃厚溶液から水分を蒸発させて成形するため、残存する水分量と薬物含量の針強度への影響を評価したところ、溶解型 MN に含まれる水分量と薬物含

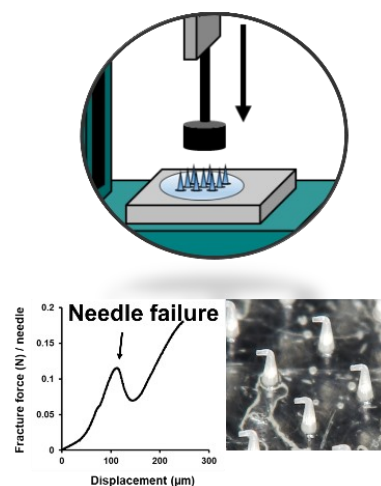


図 3 溶解型マイクロニードルの圧縮強度試験の例

量の増大は、針強度を低下させることが示された。

以上から、溶解型 MN の針強度を試験間で相対的に比較するためには、少なくとも、圧縮速度と同時に圧縮する針本数を一定にして評価する必要があることが明らかとなった。また、溶解型 MN の針強度には、針のディメンジョン設計（針の長さ、根元の直径、アスペクト比）、水分量及び薬物含量等が影響するため、これらの品質特性に注意しつつ、穿刺性能とのバランスから最適な製剤を設計することが重要と考えられた。

【マイクロ X 線 CT を用いた溶解型マイクロニードルの皮膚穿刺性能評価法の高度化】

溶解型 MN の皮膚穿刺深度は、痛みや薬物送達を左右する要因として重要なが、直接的な計測方法は限定される。従来、皮膚の組織切片の顕微鏡観察が用いられてきたが、皮膚切片の作製には、専門的な技術に加え、多大な労力・時間を要するため、製剤設計段階の評価としては難しい。また、MN を皮膚から取り外した状態での評価となり、MN が刺さったときの皮膚のダイナミックな構造変化を観察できない課題がある。そこで、本研究では、対象物内部の微細構造を非破壊かつ三次元観察できる高分解能マイクロ X 線 CT に着目して、皮膚穿刺深度の最適な評価法を開発することを目的とした。

マイクロ X 線 CT (nano3DX, Rigaku) によって、溶解型 MN をモデル皮膚（パラフィルムの 8 枚積層物）に刺した状態を観察したところ、両者の密度差から、針とモデル皮膚を明確に区別できた（図 4）。また、マイクロ X 線 CT で得られた穿刺深度は、パラフィルム積層物を一枚毎に分離したときに穿刺痕が確認されたパラフィルムの枚数と確かに一致した。

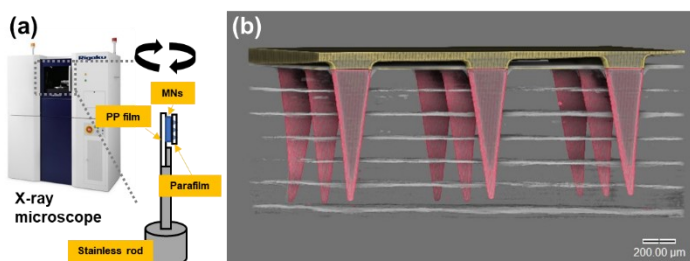


図 4 マイクロ X 線 CT を用いた穿刺状態イメージング

さらに、得られた高分解能の三次元データ（分解能: 2.5 $\mu\text{m}/\text{pixel}$ ）を画像解析することによって、針 1 本毎にモデル皮膚に刺入した領域の体積を算出できた。したがって、本評価法は、溶解型 MN の穿刺状態を視覚的かつ定量的に評価でき、用途に応じた性能を有する MN の製剤設計に活用できると考えられる。しかし、ブタ摘出皮膚においては、溶解型 MN の皮膚に刺さった部分を識別できず、マイクロ X 線 CT では、針が溶解した状態を観察することは困難であった。そこで、溶解型 MN の針表面に、走査型電子顕微鏡用のスパッタ装置を用いて、金を蒸着させたところ、MN と皮膚の境界面を高コントラストに識別可能となった。本法では、パラフィルムでは観察できなかった、MN 穿刺による皮膚のダイナミックな構造変化も視覚化できるため、穿刺状態の高度な理解に繋がると期待される。

現在、本評価法を用いて、溶解型 MN のディメンジョン設計（針の長さ、針密度等）と穿刺性能との連関を明らかにしようとして研究を進めている。

【おわりに】

医療従事者なしで投与でき、かつ低温管理も不要な溶解型 MN は、発展途上国におけるワクチン接種や必須医薬品へのアクセスを可能にすると期待されている。最近では、世界の MN 研究者や PATH、WHO、規制当局等からなる、Regulatory Working Group (<https://www.microneedleregulatory.org/>) が組織され、MN 製剤の重要品質特性や共通試験法に関する議論が開始された。現状、本邦からの参加者がいないことは問題である。国衛研の研究者が中心となって、MN 製剤の品質評価法の開発・標準化に貢献し、日本発の革新的な医薬品の創製に繋げていきたい。

これまで行ってきた遺伝毒性研究とレギュラトリーサイエンスの応用に向けて

国立医薬品食品衛生研究所・変異遺伝部・室長
津田 雅貴

【はじめに】

私は、2022年12月に変異遺伝部第三室長として着任するまで、大学で基礎研究を行ってきた。そこで、本講演では、これまで行ってきた基礎研究について述べる。さらに、私が行ってきた基礎研究の知見や経験を活かし、どのようにしてレギュラトリーサイエンスに貢献したいのかを述べる。そこで、始めたばかりではあるが、現在行なっている研究内容についても少し触れたいと思う。

【DNAにトラップされたトポイソメラーゼ2の除去機構】

女性ホルモンであるエストロゲンは、標的遺伝子の DNA の上流に結合し転写を開始させる。その際、絡まっている DNA を解くためにトポイソメラーゼ2(TOP2)が使われる。TOP2は一過的に2本鎖切断(double-strand break: DSB)を発生させ、 DNA の5'切断端と活性部位のチロシン残基が共有結合した複合体(TOP2 covalent complex: TOP2cc)を一過的に形成する。絡まった DNA が解かれれば、TOP2は DNA の末端からはずれ、再結合する。しかし、TOP2は頻繁に再結合に失敗し、DSB末端にTOP2ccが結合したままになることが知られていた。私達が、トラップされたTOP2ccが、一部の乳がんや卵巣がんを引き起こす原因になることを明らかにした。具体的には、BRCA1遺伝子の変異を持つ女性は、遺伝性乳がん卵巣がん症候群として、乳がんや卵巣がんが起りやすいことが知られている。私達は、BRCA1が、Mre11を介してTOP2ccの除去を促進することを発見した。ゆえに、BRCA1タンパクが機能しなくなると、TOP2cc除去効率が低下し、DSB切断が蓄積することでがん化が促進される。

【DNAにトラップされたトポイソメラーゼ1の除去機構】

トポイソメラーゼ1(TOP1)は、一過的に1本鎖切断(single-strand break: SSB)を引き起こすことで、 DNA 複製や転写(遺伝子発現)の際に生じる DNA の超らせん構造を解消するために使われる。TOP1は反応中間体として、 DNA の3'切断端と活性部位のチロシン残基が共有結合した複合体(TOP1 covalent complex: TOP1cc)を形成する。抗がん剤であるカンプトテシン(CPT)はTOP1ccを安定化し、TOP1を DNA 切断末端にトラップすることにより1本鎖切断を蓄積させる。チロシル-DNAホスホジエステラーゼ1(TDP1)は、チロシンと DNA の3'端リン酸の結合(ホスホチロシン結合)を加水分解する活性をもつ。この活性が、 DNA 末端に共有結合したTOP1ccを除去するために重要である。実際、TDP1遺伝子を破壊した酵母や哺乳類細胞は、CPTに対して高い感受性を示す。また、生化学的解析から、TDP1タンパク質は全長のTOP1タンパク-DNAを除去できないが、ペプチドレベルまで消化されたTOP1ccは除去できる。この知見に一致して、X線結晶回折から、TOP1タンパクは非常に大きい為、TDP1が DNA -TOP1間のホスホチロシン結

合にアクセスできないことが分かった。一方、細胞への CPT 処理は、ポリユビキチン-プロテアソーム経路を介して TOP1cc のタンパク分解を引き起こす。これらの研究結果に基づき、TOP1cc の除去では、1 段階目に、プロテアソームによる TOP1cc のタンパク分解が起き、2 段階目に、ペプチドレベルになった TOP1-DNA のホスホチロシン結合が TDP1 によって加水分解されると推定された。私達は、1 段階目と 2 段階目それぞれの修復動態を細胞レベルで計測できる実験系を確立し、このモデルが正しいことを証明した。一方、TDP2 は、5'-チロシル DNA ホスホジエステラーゼ活性の他に、弱い 3'-ホスホジエステラーゼ活性を有する。マウスやニワトリの細胞を用いた研究から、3'-ホスホジエステラーゼ活性を有する TDP1 が欠損した時に、TDP2 の 3'-ホスホジエステラーゼ活性がバックアップすることが示唆された。私達も、この表現型がヒト TK6 細胞でも再現できることを示した。さらに研究を進め、TDP2 の 3'-ホスホジエステラーゼ活性が TOP1cc 除去の 2 段階目で働くことを明らかにした。

【今後の展望】

前述の 2 つの研究内容は、大学の教員として約 8 年間研究してきた中で得られた知見である。このような、遺伝毒性に関する複雑怪奇な機構を、培養細胞やマウスを用いた遺伝学的手法や、生化学的解析手法を用いて解明してきた。しかし、複雑怪奇と感じられる基礎研究を行ってきたことは、国立衛研でどのように生きてくるのか、疑問に思われることも多い。そのような疑問を踏まえ、今後、私はレギュラトリーサイエンスを行うにあたり、心がけていることは、基礎研究で培ったノウハウを発揮することにあると考えている。現在考えている研究の方向性は、培養細胞を使った実験に加え、よりヒトの生体を模倣したシステムで、新たな遺伝毒性評価系を構築したいと考えている。このような高度な研究を遂行するには、複雑怪奇な生命現象を明らかにする際に、培った基礎研究での緻密な研究が今後のレギュラトリーサイエンスに生かされるはずである。

