

# ペプチド輸送系の組織特異的発現と分子認識多様性 を利用した腫瘍選択的薬物デリバリー

著者	辻 彰
著者別表示	Tsuji Akira
雑誌名	平成13(2001)年度 科学研究費補助金 基盤研究(B) 研究成果報告書
巻	2000-2001
ページ	21p.
発行年	2002-03
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00049354">http://doi.org/10.24517/00049354</a>



薬物トランスポーター群の分子認識・輸送の多様性  
に基づいた臓器移行性の制御

(課題番号 12307057)

平成 12 年度～平成 14 年度科学研究費補助金  
基盤研究(A)(2) 研究成果報告書

平成 15 年 3 月

研究代表者 辻 彰  
(金沢大学薬学部教授)

金沢大学附属図書館



0300-02106-2

12307057  
2000  
1

薬物トランスポーター群の分子認識・輸送の多様性  
に基づいた臓器移行性の制御

(課題番号 12307057)

平成 12 年度～平成 14 年度科学研究費補助金  
基盤研究(A)(2) 研究成果報告書

平成 15 年 3 月

研究代表者 辻 彰  
(金沢大学薬学部教授)

平成 12 年度～平成 14 年度科学研究費補助金  
(基盤研究(A)(2)) 研究成果報告書

課題番号 12307057

研究課題 薬物トランスポーター群の分子認識・輸送の  
多様性に基づいた臓器移行性の制御

研究組織 研究代表者：  
辻 彰 (金沢大学薬学部 教授)

研究分担者：  
玉井 郁巳 (東京理科大学薬学部 教授)  
崔 吉道 (金沢大学大学院自然科学研究科 助手)

研究経費	直接経費	間接経費
平成 12 年度	17,800 千円	-
平成 13 年度	7,900 千円	2,370 千円
平成 14 年度	3,800 千円	1,140 千円
計	29,500 千円	3,510 千円

## は し が き

体循環を介してネットワークを構築する各臓器に発現するトランスポーター群は、その分子認識・輸送の多様性によって生体に「必要なもの」と「不要なもの」を選別輸送する機能を持つ。この生体機構の詳細を明らかにし制御することができれば、本来生体異物である薬物の薬効を最大限に発揮させ、毒性を最小限にする道が開かれる。本研究は、薬物の体内動態に影響を与えるトランスポーター群の多様な薬物構造認識・輸送機構を小腸、腎臓、肝臓、脳などの特定臓器に焦点を当て、臓器レベル、細胞レベル、オルガネラレベル、分子レベル、遺伝子レベルで解明し、薬物動態の臓器普遍性または臓器特異性を明確にすることを目的とした。

そのために、1) すでにクローニングされたトランスポーター (PEPT1、OCTN1、OCTN2、NPT1 等) について、それらの各トランスポーター発現細胞における、より詳細な *in vitro* での分子構造認識・輸送特性の測定、2) 有機アニオン系、有機カチオン系、ペプチド系等の薬物に対して生体に備わった物質輸送、蓄積、排泄機構の組織、細胞および細胞膜レベルでの検討、3) それらの *in vivo*、*in vitro* 実験の情報を元にした新規トランスポーター群のクローニング、4) クローニングしたトランスポーターに対する抗体の作成とそれを用いた組織内および極性細胞における細胞内局在性の検討、5) MDR、cMOAT などの ABC トランスポーター遺伝子 (*mdr1a*、*mdr1b*、*mrp2*) や有機カチオン/カルニチントランスポーター遺伝子 (OCTN2) を欠損する動物における薬物体内動態を生理学的薬物速度論的に解析し、*in vivo* における各トランスポーターの寄与を評価した。

本研究により得られた成果を以下にまとめる。

- 1) 一過性発現細胞を用いて、NPT1が腎尿細管上皮細胞刷子縁膜においてパラアミノ馬尿酸 (PAH) やファロペネム、ベンジルペニシリン、エストラジオール-17 $\beta$ -グルクロニド等の有機アニオンの分泌機構として働くことを明らかにした。
- 2) OCTN2のホモログであるOCTN1並びにマウスOCTN3について解析を行い、OCTN3が精巣特異的に発現すること、OCTN1のカルニチン輸送活性が低いことから、全身性カルニチン欠損症としてはOCTN2が最も重要であることを示した。OCTN2のカルニチン輸送が臨床で用いられる種々薬物によって阻害を受けたことから、2次性カルニチン欠乏症の一因としても重要であると考えられた。
- 3) 小腸モノカルボン酸の消化管における輸送特性を培養上皮細胞モデルであるCaco-2、ラット小腸組織およびウサギ小腸上皮細胞刷子縁膜小胞を用いて検討した結果、光学異性体間で異なる輸送特性がみられたことから、有機アニオ

ン交換輸送系およびプロトン共輸送系等の特殊輸送系が存在することが確認された。

- 4) ヒトに発現する有機アニオントランスポーターファミリーとして、OATP-B、OATP-C、OATP-D、OATP-EのcDNAクローニングに成功し、共通の基質としてエストロン-3-硫酸を輸送することを明らかにした。
- 5) 血液脳関門の持つ輸送機構の詳細を明らかにするため、不死化ラット脳毛細血管内皮細胞株を確立し、MCT1の機能発現を確認した。
- 6) 中枢性副作用の少ないニューキノロン系抗菌薬グレパフロキサシンや、H<sub>1</sub>-アンタゴニストであるエバスチン、カレバスチンの血液脳関門における輸送機構を検討した結果、P-糖タンパク質およびそれ以外の排出メカニズムによりこれら薬物の中枢移行性が制限されていることを明らかにした。
- 7) 肝臓に特異的に発現する有機アニオントランスポーターOATP-CとそのホモログであるOATP-Bの輸送特性の詳細を遺伝子発現細胞を用いて解析した。
- 8) 消化管上皮細胞における有機アニオン分泌機能をCaco-2細胞および消化管組織切片を用いて、有機アニオンのパラアミノ馬尿酸を基質として解析を行った。その結果、Caco-2のPAH輸送はラットのそれと類似して、排出方向性、pHおよび濃度依存的であった。このような輸送を媒介するトランスポーターの候補として、OAT1やOatp2/3、MRP2等以外のトランスポーターである可能性が示唆された。
- 9) 有機カチオン/カルニチントランスポーターOCTN2については、ラット脳微小透析法を用いた実験結果から、OCTN2が血液脳関門にも発現し、アセチルカルニチンの血液中から脳内への移行に働くことを明らかにすることができた。
- 10) OCTN2は腎においては、尿細管上皮細胞における細胞内局在性を免疫化学的手法により検討した結果、管腔側細胞膜に局在することを実証することができた。また輸送駆動力としてNa<sup>+</sup>が共役していることも示すことができた。
- 11) H<sub>1</sub>アンタゴニストであるエバスチンは有機カチオントランスポーターによって認識され脳内移行することが示された。しかし、エバスチンの場合は経口投与後速やかに両性イオン型のカレバスチンに代謝されるため、脳内取り込みに働くトランスポーターへの親和性が極めて低くなることがわかった。さらに、P-糖タンパク質がエバスチン並びにカレバスチンとも脳内から汲み出しに働くことも明らかになった。すなわち、エバスチンが中枢性副作用の小さいH<sub>1</sub>アンタゴニストに位置づけられる理由として、取り込み機構に対する低い親和性と排出輸送系の存在が示された。
- 12) 全身性カルニチン欠乏症の原因遺伝子である有機カチオン/カルニチントランスポーターOCTN2の遺伝子上に存在し、血中カルニチン濃度の低いボランティアに見いだされた一塩基置換によるアミノ酸変異(S467C)の基質認識性につ

いて野生型との間の比較検討によって、このトランスポーターがカルニチン、有機カチオン、有機アニオン、ナトリウムイオンのそれぞれに対して特異的な認識部位を持つことが明らかとなった。

- 13) ラット消化管におけるオリゴペプチドトランスポーターPEPT1の発現レベルの変動とセファドロキシル吸収とがよい相関を示し、ペプチド制約物の消化管吸収における本トランスポーターの重要性を示すことができた。
- 14) 超分子構造を有するポリロタキサンを用いてPEPT1の非吸収性阻害剤を開発することに成功した。
- 15) PEPT1を発現するアデノウイルスベクターを構築し、本組換えウイルスをラットに静脈内投与することによって肝臓PEPT1を外来遺伝子として強制発現させ、ペプチド性薬物を肝臓へ送達することに成功した。
- 16) 有機アニオントランスポーターOATP-CおよびOATP-Bの日本人を母集団として一塩基変異の頻度とその変異による基質認識特性の変化について明らかにすることができた。
- 17) 血液脳関門機能を評価するための*in vitro*実験系として脳毛細血管内皮細胞とアストロサイトとの共培養系を確立し、ダウノマイシン、デヒドロエピアンドロステロン硫酸、エストロン硫酸、エストラジオールグルクロン酸等の抱合体の基質について脳から血液方向の排出輸送を確認することができた。

本研究期間を通して、臓器が比較的 low molecular weight の薬物を特異的あるいは非特異的に認識し、取り込み、蓄積あるいは排除する多様な生体反応の機構を解明することができた。本研究の完成によっていくつかの薬物の体内動態に及ぼすトランスポーターの意義が明確にされた。本研究の成果は、今後、合理的な医薬品の分子設計の提言し、臓器標的化を指向したドラッグデリバリーシステムの開発に役立てて行く必要がある。

本文部科学省科学研究費補助金によってこれらの研究を展開できたことに感謝致します。

発表を行った研究成果を、学術論文・学会発表に分けて以下に示します。

平成 15 年 3 月  
金沢大学薬学部  
教授  
辻 彰

## 研究発表

### 学会誌（総説・著書を含む）

1. Uchino, H., Tamai, I., Yamashita, K., Minemoto, Y., Sai, Y., Yabuuchi, H., Miyamoto, K., Takeda, E. and Tsuji, A., p-Aminohippuric acid transport at renal apical membrane mediated by human inorganic phosphate transporter NPT1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **270(1)**, 254-259 (2000).
2. Uchino, H., Tamai, I., Yabuuchi, H., China, K., Miyamoto, K., Takeda, E., and Tsuji, A., Faropenem transport across the renal epithelial luminal membrane via inorganic phosphate transporter Npt1. *Antimicrob. Agents Chemother.*, **44(3)**, 574-577 (2000).
3. Tamai, I., Ohashi, R., Nezu, J., Sai, Y., Kobayashi, D., Oku, A., Shimane, M. and Tsuji, A., Molecular and functional characterization of organic cation/carnitine transporter family in mice. *J. Biol. Chem.*, **275(51)**, 40064-40072 (2000).
4. Mayatepek, E., Nezu, J., Tamai, I., Oku, A., Katsura, M., Shimane, M. and Tsuji, A., Two novel missense mutations of the OCTN2 gene (W283R and V446F) in a patient with primary systemic carnitine deficiency. *Human Mutation (Online)*, **15(1)**, 118 (2000).
5. Tamai, I., Ogiwara, T., Takanaga, H., Maeda, H. and Tsuji, A., Anion antiport mechanism is involved in transport of lactic acid across intestinal epithelial brush-border membrane. *Biochim. Biophys. Acta*, **1468(1-2)**, 285-292 (2000).
6. Ogihara, T., Tamai, I. and Tsuji, A., In situ and in vitro evidence for stereoselective and carrier-mediated transport of monocarboxylic across intestinal epithelial tissue. *Biol. Pharm. Bull.*, **23(7)**, 855-859 (2000).
7. Ogihara, T., Tamai, I. and Tsuji, A., Structural requirements of substrates for stereoselective monocarboxylate transport in Caco-2 cells. *Pharm. Pharmacol. Commun.*, **6(4)**, 161-165 (2000).
8. Tamai, I., Nezu, J., Uchino, H., Sai, Y., Oku, A., Shimane, M. and Tsuji, A., Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **273(1)**, 251-260 (2000).
9. Kido, Y., Tamai, I., Okamoto, M., Suzuki, F. and Tsuji, A., Functional clarification of MCT1-mediated transport of monocarboxylic acids at the blood-brain barrier of rats using in vitro cultured cells and in vivo BUI studies. *Pharm. Res.*, **17**, 55-62 (2000).
10. Tamai, I., Yamashita, J., Kido, Y., Ohnari, A., Sai, Y., Shima, Y., Naruhashi,



- K., Koizumi, S. and Tsuji, A., Limited distribution of new quinolone antibacterial agents into brain caused by multiple efflux transporters at the blood-brain barrier. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **295(1)**, 146-152 (2000).
11. Tamai, I. And Tsuji, A. Transporter-mediated Permeation of Drug Across the Blood-Brain barrier. *J. Pharm. Sci.*, 89, 11, 1371-1388 (2000).
  12. Nakanishi, T., Tamai, I., Takaki, A., and Tsuji, A., Cancer cell-targeted drug delivery utilizing peptide transporter. *Int. J. Cancer*, **88(2)**, 274-280 (2000).
  13. Hirohashi, T., Suzuki, H., Chu, X. Y., Tamai, I., Tsuji, A. and Sugiyama, Y., The function and expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) family in human colon adenocarcinoma cells (Caco-2). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **292(1)**, 265-270 (2000).
  14. Tamai, I., Kido, Y., Yamashita, J., Sai, Y. and Tsuji, A., Blood-brain barrier transport of H<sub>1</sub>-antagonist ebastine and its metabolite carebastine. *J. Drug Targeting*, **8(6)**, 383-393 (2000).
  15. 辻 彰. 薬物の生体膜輸送機構解析を基盤とした体内動態抑制に関する研究, 薬物動態, 15, 112-135 (2000).
  16. 辻 彰, 消化管吸収過程における薬物間相互作用, 月刊薬事, **42(4)**, 287-293 (2000).
  17. 辻 彰. 薬物の血液脳関門透過性の改善. *Pharm. D.*, **2**, 1-5 (2000).
  18. 辻 彰, 玉井 郁巳, 崔 吉道, トランスポーターを介した血液脳関門薬物透過に関する研究, 臨床薬理の進歩, 12-20 (2000).
  19. 玉井 郁巳. トランスポーターが関与する薬物動態と病態, 薬事新報, **2141**, 9-15 (2000).
  20. 玉井 郁巳. OCTN トランスポーターファミリーの組織分布・輸送の多様性, 薬物動態, **15**, 182-188 (2000).
  21. 崔 吉道, 玉井 郁巳, 辻 彰, 有機カチオン/カルニチントランスポーターと疾患, 化学と生物, Vol.38, No.7(2000).
  22. 辻 彰. 薬剤師のための常用医薬品情報集 辻 彰 総編, 廣川書店, 東京 (2000).
  23. 玉井郁巳、辻 彰、トランスポーターとドラッグデリバリーシステム、新・ドラッグデリバリーシステム、永井恒司 監修、シーエムシー、東京(2000).
  24. 辻 彰、生体膜透過、総合薬理学、杉山雄一、山本恵司編、南山堂、東京、3-23(2000).
  25. 辻 彰、トランスポーターと吸収・分布・排泄、薬物代謝学、加藤隆一、鎌滝哲也編、東京化学同人、東京、111-120 (2000).
  26. Tsuji, A. Specific mechanisms for transporting drugs into brain. The blood-brain barrier and drug delivery to the CNS. D.J. Begley, M.W. Bradbary, J. Kreuter eds., Marcel Dekker, Inc., New York, 121-144 (2000).
  27. Tsuji, A. Transporter-mediated drug delivery and targeting: What are opportunities? Control and diseases of sodium-dependent transport proteins and ion channels. T. Suketa, E. Carafoli, M. Lazdunski, K.

Mikpshiba, Y. Okada, E.M. Wright, eds. Excerpta Medica, International Congress Series 1208, Elsevier, Amsterdam, 307-310 (2000).

28. Tamai, I., Nozawa, T., Koshida, M., Nezu, J., Sai, Y. and Tsuji, A., Functional characterization of human organic anion transporting polypeptide OATP-B in comparison with liver-specific OATP-C. *Pharm. Res.*, **18(9)**, 1262-1269 (2001).
29. Naruhashi, K., Tamai, I., Sai, Y., Suzuki, N. and Tsuji, A., Secretory-transport of p-aminohippuric acid across intestinal epithelial cells in Caco-2 cells and isolated intestinal tissue. *J. Pharm. Pharmacol.*, **53(1)**, 73-81 (2001).
30. Kido, Y., Tamai, I., Ohnari, A., Sai, Y., Kagami, T., Nezu, J., Nikaido, H., Hashimoto, N., Asano, M. and Tsuji, A. Functional relevance of carnitine transporter OCTN2 to brain distribution of L-carnitine and acetyl-L-carnitine across the blood-brain barrier. *J. Neurochem.*, **79(5)**, 959-969(2001).
31. Tamai, I., China, K., Sai, Y., Kobayashi, D., Nezu, J., Kawahara, E. and Tsuji, A., Na<sup>+</sup>-coupled transport of L-carnitine via high-affinity carnitine transporter OCTN2 and its subcellular localization in kidney. *Biochim. Biophys. Acta*, **1512(2)**, 273-284 (2001).
32. Higashi, Y., Yokogawa, K., Takeuchi, N., Tamai, I., Nomura, M., Hashimoto, N., Hayakawa, J., Miyamoto, K. and Tsuji, A., Effect of gamma-butyrobetaine on fatty liver in juvenile visceral steatosis in mice. *J. Pharm. Pharmacol.*, **53(4)**, 527-533 (2001).
33. Ohashi, R., Tamai, I., Nezu, J., Nikaido, H., Hashimoto, N., Oku, A., Sai, Y., Shimane, M. and Tsuji, A., Molecular and physiological evidence for multifunctionality of carnitine/organic cation transporter OCTN2. *Mol. Pharmacol.*, **59(2)**, 358-366 (2001).
34. Kido, Y., Tamai, I., Uchino, H., Sai, Y., Suzuki, F. and Tsuji, A., Molecular and functional identification of large neutral amino acid transporter LAT1 and LAT2 and their pharmacological relevance at the blood-brain barrier. *J. Pharm. Pharmacol.*, **53(4)**, 497-503 (2001).
35. Ishikawa, F., Katsura, M., Tamai, I. and Tsuji, A., Improved nasal bioavailability of elcatonin by insoluble power formulation. *Int. J. Pharm.*, **224 (1-2)**, (2001).
36. Naruhashi, K., Tamai, I., Inoue, N., Muraoka, H., Sai, Y., Suzuki, N. and Tsuji, A., Active intestinal secretion of new quinolone antimicrobials and the partial contribution of P-glycoprotein. *J. Pharm. Pharmacol.*, **53(5)**, 699-709 (2001).
37. Naruhashi, K., Tamai, I., Inoue, N., Muraoka, H., Sai, Y., Suzuki, N. and Tsuji, A. Involvement of multidrug resistance-associated protein 2 in intestinal secretion of grepafloxacin in rats. *Antimicrob. Agents*

- Chemother., **46(2)**, 344-349(2001).
38. 木戸 康人, 崔 吉道, 玉井 郁巳, 辻 彰, 血液脳関門の排出系, 生体の科学, **52**, 571-576 (2001).
  39. 崔 吉道, 辻 彰, トランスポーターを介した薬物相互作用, 医学の歩み, **197(2)**, 23-31 (2001).
  40. 玉井 郁巳, 辻 彰, 血液脳関門と神経疾患治療薬, CLINICAL NEUROSCIENCE, **19(2)** 21-23 (2001).
  41. 玉井 郁巳, 辻 彰, トランスポーターの遺伝子多型, 月刊薬事 **42(3)**, 53-58 (2001).
  42. 辻 彰. 薬剤師のための常用医薬品情報集 辻 彰 総編, 廣川書店, 東京 (2001).
  43. 辻 彰, 吸収・総論, 生物薬剤学, 林正弘, 谷川原祐介 編, 南光堂, 東京 111-120 (2001).
  44. 玉井郁巳, 小泉昭夫, 辻 彰, 薬物作用に関係したトランスポーター, 薬物動態・作用と遺伝子多型, 澤田康文等 編, 医薬ジャーナル社, 東京 (2001).
  45. 辻 彰編, 薬学生・薬系大学院生のための薬剤学, 南江堂, 東京 (2001).
  
  46. 辻 彰, 生体膜輸送の分子機構に関する生物薬剤学的研究, 薬学雑誌, **122(12)**, 1037-1058 (2002).
  47. Kido, Y., Tamai, I., Nakanishi, T., Kagami, T., Hirosawa, I., Sai, Y. and Tsuji, A., Evaluation of blood-brain barrier transporters by co-culture of brain capillary endothelial cells with astrocytes. Drug Metabol. Pharmacokin., **17(1)**, 34-41 (2002).
  48. Toyobuku, H., Sai, Y., Tamai, I. and Tsuji, A., Enhanced Delivery of Drugs to the Liver by Adenovirus-Mediated Heterologous Expression of the Human Oligopeptide Transporter PEPT1. J. Pharmacol. Exp. Ther., **301(3)**, 812-819 (2002).
  49. Yui, N., Ooya, T., Kawashima, T., Saito, Y., Tamai, I., Sai, Y. and Tsuji, A., Inhibitory Effect of Supramolecular Polyrotaxane-Dipeptide Conjugates on Digested Peptide Uptake via Intestinal Human Peptide Transporter. Bioconjug Chem., **13(3)**, 582-587 (2002).
  50. Nozawa, T., Nakajima, M., Tamai, I., Noda, K., Nezu, J., Sai, Y., Tsuji, A. and Yokoi, T., Genetic Polymorphisms of Human Organic Anion Transporters OATP-C (SLC21A6) and OATP-B (SLC21A9): Allele Frequencies in the Japanese Population and Functional Analysis. J. Pharmacol. Exp. Ther., **302(2)**, 804-813 (2002).
  51. Yoshikawa, M., Yabuuchi, H., Kuroiwa, A., Ikegami, Y., Sai, Y., Tamai, I., Tsuji, A., Matsuda, Y., Yoshida, H., Ishikawa, T., Molecular and cytogenetic characterization of the mouse ATP-binding cassette transporter Abcg4. Gene, **293(1-2)**, 67-75 (2002).
  52. Ohashi, R., Tamai, I., Inano, A., Katsura, M., Sai, Y., Nezu, J. and Tsuji, A., Studies on Functional Sites of Organic Cation/Carnitine Transporter

- OCTN2 (SLC22A5) Using a Ser467Cys Mutant Protein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **302(3)**, 1286-1294 (2002).
53. Araki, H., Ogake, N., Tsuneda, R., Minami, S., Watanabe, Y., Tamai, I. and A. Tsuji, Muscle distribution of antimicrobial agents after a single intravenous administration to rats, *Drug Metabol. Pharmacokin.*, 17(3), 237-244 (2002).
  54. 崔 吉道, 辻 彰, ゲノム研究からの薬物相互作用機序解明研究, *日本臨床* 60(1), 74-80 (2002).
  55. Toyobuku H, Sai Y, Kagami T, Tamai I, Tsuji A. Delivery of Peptide Drugs to the Brain by Adenovirus-mediated heterologous expression of human oligopeptide transporter at the blood-brain barrier. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 305(1), 40-47 (2003).
  56. Naruhashi K, Tamai I, Li Q, Sai Y, Tsuji A. Experimental demonstration of the unstirred water layer effect on drug transport in Caco-2 cells. *J. Pharm. Sci.* (2003) in press.
  57. Li Q, Sai Y, Kato Y, Tamai I, Tsuji A. Influence of drugs and nutrients on transporter gene expression levels in Caco-2 and LS180 intestinal epithelial cell lines. *Pharm Res.* (2003) in press.

## 口頭発表

### 招待講演（国内・国外）

1. Tsuji, A., Tamai, I., “Restricted brain entry of ebastine caused by P-glycoprotein in the blood-brain barrier”, International Sendai Histamine Symposium, November 2000, Sendai, JAPAN.
2. Tamai, I., Tsuji, A., “Transporter-mediated drug interaction”, International Conference on Drug-Drug Interactions, June 2000, Baltimore, USA.
3. Tsuji, A., Tissue selective drug delivery utilizing transporters, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, April 16-20, 2000, San Francisco, USA.
4. 崔 吉道. ペプチドトランスポーターを利用した腫瘍特異的抗がん剤デリバリー、金沢オンコロジーセミナー、2000.11.25、金沢
5. 玉井郁巳、辻 彰、第 48 回日本化学療法学会西日本支部総会シンポジウム “排出タンパク質による薬剤耐性”、京都、2000 年 12 月。
6. 玉井郁巳、辻 彰、第 74 回日本薬理学会年会シンポジウム、血液脳関門における輸送機構と脳へのドラッグデリバリー、“血液脳関門排出輸送系による薬物の中枢性副作用回避”、横浜、2001 年 3 月 21-23 日。
7. 玉井 郁巳、辻 彰、トランスポーター研究によるドラッグデリバリー戦略の展開、日本農芸化学会、京都、2001 年 3 月 24-27 日。
8. 玉井郁巳、日本薬学会第 121 年会シンポジウム、薬物輸送・排泄の分子機構、“吸収・排泄型トランスポーター群の分子認識・輸送の多様性と遺伝子多型”、札幌、2001 年 3 月 28-30 日。
9. 玉井郁巳、辻 彰、第 106 回日本解剖学会総会シンポジウム、膜輸送タンパク質から脳機能を探る、“血液脳関門における薬物トランスポーター” 高知県南国市、2001 年 4 月 2-4 日。

10. 玉井郁巳、福井県立大学大学院特別講義、“薬物動態とトランスポーター”、福井、2001年4月26日.
11. 玉井郁巳、ドラッグフォーラムオオサカ、“薬物動態とトランスポーター”、2001年6月20日、大阪.
12. I. Tamai, P-Glycoprotein-mediated interaction between amiodarone and its CPY3A4-metabolite in intestine, 第19回生物薬剤学研究会, 東京, 2001年6月8-9日
13. 崔 吉道、生物薬剤学研究におけるトランスポータータンパク質細胞内局在性解析の意義、第19回生物薬剤学研究会、2001年6月8-9日、東京.
14. 玉井郁巳、日本薬剤学会第26回製剤セミナー、“ペプチドトランスポーターを用いた薬物デリバリー”、木更津、2001年7月20日.
15. 玉井郁巳、安全性評価研究会「奈川フォーラム」、“トランスポーターの生理機能と薬物動態”、奈川（長野県）、2001年9月1日.
16. 崔 吉道、玉井 郁巳、辻 彰、消化管トランスポーターの発現変動と薬物吸収制御への応用、第16回日本薬物動態学会、2001年10月17-19日、神戸.
17. 玉井 郁巳、辻 彰、トランスポーター研究によるドラッグデリバリー戦略の新展開、日本農芸化学会、京都、2001年3月24-27日.
18. 崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. トランスポーターを利用した薬物の消化管吸収改善、日本薬学会第121年会、2001.3.28-30、札幌.
19. 辻 彰、薬物トランスポーター群の基質認識多様性とその分子機構、日本抗生物質学術協議会第574回会員会合、2002年1月8日、東京.
20. 辻 彰、薬物トランスポーター群の遺伝子多型、日本学術会議生物系薬学研究連絡委員会シンポジウム、2002年2月8日、札幌.
21. 辻 彰、生体膜輸送の分子機構に関する生物薬剤学的研究、日本薬学会 122 年会、2002年3月26-28日、千葉.
22. 玉井郁巳、崔 吉道、横井 毅、辻 彰、小腸および肝臓トランスポーターの活性変動機構、日本薬学会 122 年会、2002年3月26-28日、千葉.
23. 辻 彰、日常臨床における薬物相互作用、13回認定内科専門医会講演会、2002

年 3 月 29 日, 名古屋.

24. Tsuji, A. and Tamai, I., Pharmacokinetic Relevance of Drug Transporters, The 1<sup>st</sup> Korea-Japan Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy, April 18-19, 2002, Korea.
25. Tsuji, A., Employing Blood-Brain Barrier Transporters to Target Drugs to the Brain. Gordon Research Conference, Barriers of the CNS, June 23-28, 2002, Tilton School, NH, USA.
26. 玉井郁己、崔 吉道、辻 彰. OCTN トランスポーターの薬物動態的・生理的役割、第 17 回日本薬物動態学会年会、2002.11.20~22、江戸川.
27. 崔 吉道、トランスポーターの in vivo ヘテロ発現による薬物体内動態の能動制御、日本薬学会北陸支部 107 例会、2002.11.24、福井.
28. Sai Y. Quantification of transporters in the small intestine and its application to the oral drug delivery, Molecular Biopharmatics: A new era in drug absorption, transport and delivery, 2003.1.22-24, Honolulu, HI, USA.

#### 一般発表 (国際会議)

Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences (2000.4.16-20, San Francisco, CA, USA)

1. Sai Y, Nakanishi T, Takaki A, Koshida M, Matsumura N, Saitoh Y, Tamai I, Tsuji A. Selective delivery of peptide anticancer drugs via oligopeptide transporter expressed in cancer cells. (P)
2. Tamai I, Nabetani K, Uchino H, Nezu J, Tsukada C, Oku A, Sai Y, Shimane M, Tsuji A. Cloning tissue distribution and functional characteristics of members of organic anion transporter OATP family in human. (P)
3. Shimaoka H, Uchino H, Hashitani H, Sai Y, Tamai I, Tsuji A. Interaction of

nephrotoxic beta-lactam antibiotics with organic anion transporter Npt1 in renal brush-border membrane. (P)

4. Ohnari A, Tamai I, Kido Y, Shima Y, Uchino H, Sai Y, Nezu J, Oku A, Shimane M, Tsuji A. Expression and functional analysis of carnitine/organic cation transporter OCTN family at the blood-brain barrier. (P)
5. China K, Tamai I, Nakanishi T, Sai Y, Nezu J, Oku A, Shimane M, Tsuji A. Establishment and transport function of cell lines stably expressing carnitine/organic cation transporter OCTNs. (P)
6. Kido Y, Yamashita J, Shima Y, Ohnari A, Sai Y, Tamai I, Suzuki F, Tsuji A. Efflux transporter of new quinolone antibacterial agents at the blood-brain barrier. (P)
7. Naruhashi K, Inoue N, Muraoka H, Suzuki N, Sai Y, Tamai I, Tsuji A. Involvement of mrp2 and P-glycoprotein in intestinal secretory transport of new quinolone. (P)

World Conference on Drug Absorption and Drug Delivery (2001.6.18-20, Copenhagen, Denmark)

8. Sai Y, Toyobuku H, Hashitani H, Tamai I, Tsuji A. Adenovirus-mediated heterologous expression of renal organic anion transporter OAT1 and intestinal oligopeptide transporter PEPT1. (P)

The 28th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (2001.6.23-27, San Diego, USA)

9. Tamai I, Saito Y, Sai Y, Kawashima T, Ooya T, Yui N, Tsuji A. Retardation of progressive chronic renal disease by polyrotaxane-dipeptide conjugate that inhibits intestinal peptide transporter PEPT1. (P)

PharmaConference 01-Membrane Transporters: From Identification to Drug Discovery (2001.8.5-9, Interlaken, Switzerland)

10. Sai Y, Toyobuku S, Tamai I, Tsuji A. Heterologous expression of renal organic anion transporter OAT1 and intestinal oligopeptide transporter PEPT1 by adenovirus-transduction. (P)

The 222nd ACS National Meeting (2001.8.26-30, Chicago, Illinois, USA)

11. Ooya T, Kawashima T, Tamai I, Saito Y, Sai Y, Tsuji A, Yui N. New concept



of multivalent ligands: polyrotaxane–dipeptide conjugates as a specific inhibitor of intestinal peptide transporter PEPT1. (P)

2001 AAPS Annual Meeting and Exposition (2001.10.21–25, Denver Convention Center, Denver, Colorado, USA)

12. Tamai I, Nozawa T, Koshida M, Sai Y, Nezu J, Tsuji A. Genetic polymorphism and pharmacological relevance of human hepatic organic anion transporters OATP-B and OATP-C. (P)

53rd Annual Meeting and Postgraduate Course of the American Association for the Study of Liver Diseases (2002.11.1–5, Boston, MA, USA)

13. Sai Y, Tamai H, Tamai I, Tsuji A. Drug delivery to the liver by adenovirus–mediated heterologous expression of the human oligopeptide transporter PEPT1. (P)

Globalization of Pharmaceuticals Education Network (GPEN) 2002 (2002.11.6–8, University of Michigan, Ann Arbor, MI)

14. Inano A, Ohashi R, Tamai I, Sai Y, Tsuji A. Studies of functional sites of organic cation/carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5) analyzed by mutant protein found in Japanese population. (O)

2002 AAPS Annual Meeting and Exposition (2002.11.10–14, Toronto, Ontario, Canada)

15. Inano A, Ohashi R, Tamai I, Sai Y, Nezu J, Tsuji A. Studies on functional sites of organic cation/carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5) analyzed by mutant protein found in Japanese population. (P)

Molecular Biopharmatics: A new era in drug absorption, transport and delivery (2003.1.22–24, Honolulu, HI, USA)

16. Inano A, Sai Y, Tamai I, Kato Y, Nezu J, Ishiguro M, Tsuji A. Functional domain of OCTN2 (SLC22A5) : implication to carnitine recognition. (P)
17. Li Q, Sai Y, Kato Y, Tamai I, Tsuji A. Transport mechanism of nafamostat mesilate in kidney. (P)
18. Kobayashi D, Hirayama M, Moseley R, Nezu J, Sai Y, Tsuji A, Tamai I. Hepato–cellular localization of carnitine/organic cation transporters OCTNs in rats. (P)

19. Ito S, Li Q, Sai Y, Tamai I, Kato Y, Tsuji A. How many mRNA copies are necessary for expressing PEPT1 function? (P)
20. Kaneko Y, Sai Y, Kato Y, Tsuji A. Exploitation of novel transporter proteins using monoclonal antibody. (P)
21. Kosugi Y, Tamai I, Sai Y, Kato Y, Nezu J, Tsuji A. Functional characterization of organic cation transporter OCTN1 in kidney and liver. (P)
22. Nakamura K, Sai Y, Kato Y, Tamai I, Osajima T, Kamezawa M, Yamada I, Tsuji A. Carrier-mediated hepatic uptake of a new non-renal excretion type uric acid generation inhibitor, Y-700. (P)
23. Yoshida K, Sai Y, Tamai I, Kato Y, Tsuji A. Characterization of a Novel Proton-Coupled Oligopeptide Transporter (POT) member hPEP3/PHT2. (P)

Todai International Symposium (2003.1.29-31, Yasuda Auditorium, Tokyo, Japan)

24. Sai Y, Toyobuku H, Kagami T, Tamai I, Tsuji A. Delivery of peptide drugs to the brain by adenovirus-mediated heterologous expression of human oligopeptide transporter at the blood-brain barrier. (P)
25. Inano A, Tamai I, Sai Y, Nikaido H, Hashimoto N, Asano M, Tsuji A. Acetyl-L-carnitine permeability across the blood-brain barrier and involvement of carnitine transporter OCTN2. (P)

### 一般発表（国内学会）

第15回日本薬物動態学会（2000.10.11-13、福岡）

1. 玉井郁巳、崔吉道、根津淳一、奥飛鳥、嶋根みゆき、小泉昭夫、辻彰. 薬物トランスポーター群の遺伝子多型
2. 大成亜希、木戸康人、加々美徹、崔吉道、二階堂浩子、橋本憲佳、浅野雅秀、玉井郁巳、辻彰. 血液脳関門におけるカルニチン／有機カチオントランスポーターOCTN2の機能発現
3. 知名香代子、根津淳一、崔吉道、奥飛鳥、嶋根みゆき、玉井郁巳、辻彰. カルニチン／有機カチオントランスポーターOCTN2の機能特性

4. 崔 吉道、鍋谷華代、成橋和正、玉井郁巳、辻 彰. 小腸上皮カルニチン輸送機構とその OCTN トランスポーターとの関連
5. 島岡裕行、崔 吉道、山下克美、宮本賢一、玉井郁巳、辻 彰. 腎刷子縁膜の有機アニオン輸送活性は $\beta$ -ラクタム抗生物質の腎蓄積性に関与するか?
6. 野沢 敬、越田美奈子、根津淳一、崔 吉道、奥 飛鳥、嶋根みゆき、玉井郁巳、辻 彰. ヒト OATP トランスポーター群の組織分布・輸送機能特性

日本薬学会第 16 年回 (2001.3.22-24、東京)

7. 崔 吉道、橋谷 瞳、玉井郁巳、辻 彰. アデノウイルスベクターを利用した肝臓への有機アニオントランスポーター OAT1 の遺伝子導入と機能発現.
8. 豊福秀一、氷見長夫、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. 臓器選択的ドラックデリバリーを目指したアデノウイルスベクターによるペプチドトランスポーター遺伝子発現
9. 村岡弘美、氷見長夫、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. アンチセンス発現アデノウイルスを用いたトランスポーターの薬物体内動態への寄与率評価
10. 越田美奈子、崔 吉道、根津淳一、木津良一、鳥羽 陽、広瀬敏治、正宗行人、早川和一、嶋根みゆき、玉井郁巳、辻 彰. トランスポーターに対する内分泌攪乱物質とその代謝物の影響
11. 野沢 敬、崔 吉道、根津淳一、嶋根みゆき、玉井郁巳、辻 彰. ペプチド系薬物の肝細胞膜輸送における OATP-C の役割
12. 松村直哉、成橋和正、崔 吉道、上野和行、玉井郁巳、辻 彰. アミオダロンとその代謝物の P-糖タンパクに対する相互作用
13. 成橋和正、李 晴、鈴木永雄、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. 脂溶性薬物のトランスポーターを介した膜輸送における非攪拌層の影響

日本薬学会第 121 年会 (2001.3.28-30、札幌)

14. 豊福秀一、氷見長夫、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. 肝ターゲティングを目指したアデノウイルスベクターによるトランスポーター遺伝子発現
15. 橋谷 瞳、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. アデノウイルスベクターを利用した消化管組織への外来遺伝子導入と機能発現
16. 小林大祐、崔 吉道、根津淳一、嶋根みゆき、玉井郁巳、辻 彰. カルニチン/有機カチオントランスポーター OCTN2 タンパク質発現の免疫化学的解析
17. 木戸康人、加々美徹、廣澤伊織、大成亜紀、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. 脳毛細血管内皮細胞とアストロサイト共培養系を用いた血液脳関門輸送解析
18. 成橋和正、福土将秀、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. 定量的 PCR 法を用いたトランスポーターの腸管組織発現の部位依存性

第 17 回 日本 DDS 学会 (2001.7.12-13、豊中市、千里ライフサイエンスセンター)

19. ○崔 吉道、豊福秀一、玉井郁巳、辻 彰. トランスポーター発現アデノウイルスを用いたペプチド性薬物の体内動態制御
20. 斉藤義正、玉井郁巳、崔 吉道、川島友勝、大谷 亨、由井伸彦、辻 彰. 超分子 PEPT1 トランスポーター阻害剤を用いた慢性腎不全患者の QOL 改善

第 16 回日本薬物動態学会年会 (2001.10.17-19, 神戸市、ポートピアホール)

21. 玉井郁巳 (シンポジウム)、小林大介、木戸康人、小杉洋平、野沢 敬、吉田和弘、根津淳一、若山友彦、井関尚一、崔 吉道、辻 彰. 有機カチオントランスポーターOCTN1 の機能特性と組織分布
22. 野沢 敬、崔 吉道、根津淳一、玉井郁巳、辻 彰. ヒト有機アニオントランスポーターOATP の遺伝的多型と機能解析
23. 稲野彰洋、崔 吉道、二階堂浩子、橋本憲佳、浅野雅秀、玉井郁巳、辻 彰. マイクロダイアリシス法を用いた OCTN2 トランスポーターの血液脳関門における機能発現評価
24. 李 晴、成橋和正、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. 定量的 PCR 法を用いた消化管上皮細胞トランスポーターmRNA の発現変動
25. 加々美徹、豊福秀一、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. アデノウイルスベクターを用いたペプチドトランスポーター遺伝子導入による薬物の組織移行性改善

第 23 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (2001.11.8-9, 熊本市、メルパルク熊本)

26. 玉井郁巳、吉田和弘、野沢 敬、小林大祐、根津淳一、若山友彦、井関尚一、崔 吉道、辻 彰. 精巢特異的カルニチントランスポーターOCTN3

日本薬学会第 122 年会 (2002.3.26-28、千葉)

27. 湯浅昌哲、李 晴、越田美奈子、高木昭佳、中西猛夫、○崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. 腫瘍細胞におけるペプチドトランスポーター発現の定量的 PCR 解析
28. 村岡弘美、玉井郁巳、崔 吉道、辻 彰. メシル酸ナファモスタットの腎排泄機構
29. 野田久美子、中島美紀、野沢 敬、玉井郁巳、根津淳一、崔 吉道、辻 彰. OATP トランスポーター遺伝子変異型の日本人における頻度とその機能解析

日本薬剤学会第 17 年会 (2002.3.29-31、静岡)

30. 李 晴、○崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰. 定量的 PCR 法を用いた消化管上皮細胞トランスポーターmRNA 発現変動の解析
31. 小杉洋平、崔 吉道、根津純一、玉井郁巳、辻 彰. 有機カチオントランスポーターOCTN1 の対向輸送特性
32. 吉田和弘、木戸康人、崔 吉道、根津淳一、玉井郁巳、辻 彰. 有機カチオントランスポーターOCTN 群の基質認識特異性
33. 廣澤伊織、木戸康人、崔 吉道、根津淳一、若山友彦、井関尚一、玉井郁巳、辻 彰. 血液精巣関門における OCTN トランスポーターの発現とカルニチン輸送

日本薬学会北陸支部 (2002.6.15、富山、富山医科薬科大学)

34. 小杉洋平、崔 吉道、根津純一、玉井郁巳、辻 彰. 有機カチオントランスポーターOCTN1 の輸送機能特性
35. 吉田和弘、木戸康人、崔 吉道、根津淳一、若山友彦、井関尚一、玉井郁巳、辻 彰. 精子のカルニチン輸送における OCTN トランスポーターの役割

第 24 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (2002.11.7-8、名古屋市立大学)

36. 李 晴、村岡弘美、崔 吉道、加藤将夫、玉井郁巳、辻 彰. セリンプロテアーゼ阻害薬メシル酸ナファモスタットならびに代謝物の腎輸送機構

第 17 回日本薬物動態学会年会 (2002.11.20-22、江戸川)

37. 稲野彰洋、崔 吉道、加藤将夫、玉井郁巳、石黒正路、辻 彰. OCTN ファミリーにおける有機カチオンの基質認識に関わる領域
38. 李 晴、村岡弘美、崔 吉道、加藤将夫、玉井郁巳、辻 彰. メシル酸ナファモスタットの腎移行メカニズムメシル酸ナファモスタットの腎移行メカニズム
39. 伊藤さつき、李 晴、崔 吉道、加藤将夫、玉井郁巳、辻 彰. ペプチドトランスポーターの機能発現に必要な mRNA コピー数の検討

第 123 回日本薬学会年会 (2003.3.27-29、長崎)

40. 稲野彰洋、崔 吉道、加藤将夫、玉井郁巳、石黒正路、辻 彰. 有機カチオン／カルニチントランスポーターOCTN2(SLC22A5)のカルニチン認識に関わる領域
41. 岩田大祐、崔 吉道、加藤将夫、稲野彰洋、若山友彦、井関尚一、玉井郁巳、辻 彰. 全身性カルニチン欠乏症における心臓病変と OCTN トランスポーターの役割

日本薬剤学会第 18 年会 (2003.4.4-6、京都)

42. 中村桂子、崔 吉道、加藤将夫、玉井郁巳、箴島智則、亀澤美穂、山田一磨呂、辻 彰. 非腎排泄型尿酸生合成阻害剤 Y-700 の肝取り込み機構の解明
43. 伊藤さつき、李 晴、崔 吉道、加藤将夫、玉井郁巳、辻 彰. ペプチドトランスポーターの輸送機能と mRNA 発現レベルの定量的関係