

# 有機カチオン/カルニチントランス ポーターと疾患

崔 吉道, 玉井郁巳, 辻 彰\*

有機カチオンを輸送するトランスポーター OCTN1 のファミリーとしてヒト腎臓より単離された OCTN2 は、ミトコンドリア内での長鎖脂肪酸の  $\beta$  酸化に必須なカルニチンを  $\text{Na}^+$  依存的に各組織細胞内に輸送するカルニチントランスポーターとして機能する。全身性カルニチン欠乏症患者や、その疾患モデル動物として発見された JVS マウスでは、腎尿細管でのカルニチン再吸収が行なわれず、血中および組織中カルニチン濃度が著しく低下している。そのために脂肪酸代謝に支障をきたし、カルニチンの投与を続けない限り、心筋症、骨格筋症、脂肪肝などの症状により死亡に至る。両者の病態に共通して OCTN2 遺伝子の変異によるカルニチン輸送能の損失が発症の原因になっていることが明らかとなってきた。

## 遺伝病とトランスポーター

生体組織の細胞膜に備わるトランスポーターは、生体にとって「必要なもの」を積極的に取り込み、「不要なもの」を細胞外へ排出する機能を担っており、生体の生命機能維持にとってきわめて重要な役割を演じている。したがって、その遺伝子異常は種々の症状を伴う遺伝性疾

Organic Cation/Carnitine Transporter, A Major Factor on Systemic Carnitine Deficiency Syndrome

\*Yoshimichi SAI, Ikumi TAMAI, Akira TSUJI, 金沢大学薬学部

患をもたらすと考えられる。これまでに知られている遺伝子病の多くは先天性代謝異常症であり、その数は 400 種以上、また遺伝要因が関与する疾患は 1 万種以上あるといわれている<sup>(1)</sup>。しかし、トランスポーターを介した疾患は、代謝異常症に比べるとあまり知られていない。膜タンパク質であるトランスポーターは生化学的な取り扱いが難しく、直接精製して実体を明らかにするという、一般的な遺伝子クローニングにおいてとられてきた戦略が不可能であったためである。歴史的にも、トランスポーターをコードする遺伝子は、1994 年頃に確立した発現クローニング法により、ようやくクローニングが可能となってきたところであり、トランスポーター一般についての分子レベルでの理解はまだ遅れている。最近になってようやく、トランスポーター遺伝子の異常が原因と思われる疾患がいくつか同定され、疾患をトランスポーターの遺伝子異常としてとらえる視点の重要性が提起されている。これまでに知られているトランスポーター遺伝子の異常に起因するとされている疾患としては、グルコース・ガラクトース吸収不全症候群 (SGLT1;  $\text{Na}^+$ /glucose cotransporter), Gitelman 症候群 (NCCT;  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  cotransporter), Hyperprostaglandin E 症候群 (NKCC2;  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$  cotransporter), Dubin-

Johnson 症候群 (cMOAT/MRP2; canalicular multi-specific organic anion transporter), Wilson 病 (ATP7B; Cu-transporting ATPase), Menkes 病 (ATP7A; Cu-transporting ATPase), 嚢胞性繊維症 (CFTR; cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) などが挙げられるが, 本稿では最近原因遺伝子が同定された全身性カルニチン欠乏症について解説する。

## カルニチンとカルニチン欠乏症

全身性カルニチン欠乏症 (systemic carnitine deficiency; SCD) は, 血中および組織中におけるカルニチン濃度が著しく低下するヒトの遺伝性疾患である。カルニチン ( $\beta$ -hydroxyl- $\gamma$ -trimethylaminobutyric acid, 構造式は図 1 参照) は, あらゆる生物の各組織に存在する分子量 162 の低分子水溶性化合物である。生体内では遊離型およびアシル基との結合型で存在する。カルニチンは, 生体内でリジンとメチオニンから肝, 腎, 脳などで生合成されるが, その生合成量は体内全カルニチン量の約 25 % に過ぎず, 約 75 % は食事から摂取される必要がある。カルニチンは, ミトコンドリアにおける脂肪酸代謝の必須因子で, 特に長鎖脂肪酸の  $\beta$  酸化ではカルニチン濃度が律速となる。そのため SCD 患者は脂肪酸を代謝してエネルギーを得ることができず, 特に心筋や骨格筋など血液中から供給された大量のカルニチンを含み, そのエネルギー産生を主に脂肪酸に頼っている組織においては, 進行性の心筋症や骨格筋症などの重篤な症状が現われる (表 1)。

SCD の発症原因として, 患者の繊維芽細胞を用いた膜生理学的な研究から, 患者細胞においては細胞内へカルニチンを輸送する能力が欠如していることが明らかになっていた<sup>(2)</sup>。カルニチンはきわめて水溶性の高い物質であるため, 本来細胞膜を透過できないはずであるが, 実際には細胞膜の透過性はよい。これは, 細胞膜上にカルニチンを能動的に輸送する担体 “カルニチントランスポーター” が存在しているためであると推測され, SCD 患者においてはその “推定上の” カルニチントランスポーターが欠如していることが発症原因であると考えられて

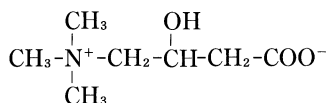


図 1 ■ カルニチンの構造式

いた。しかし, その分子の実体については長い間まったく未知であり, SCD 発症の分子的生機については謎のままであった。

1988 年, 小泉ら<sup>(13)</sup>によって自然発症変異マウスである JVS (juvenile visceral steatosis) マウスが樹立された。JVS マウスでは出生直後より肝臓の肥大・クリーム色化が起こり, 脂肪酸の  $\beta$  酸化障害に基づくと思われる脂肪肝を生じる。さらに授乳期後半から, 高アンモニア血症, 低血糖が起こり, 著しい成長障害をきたし, 50 % 以上のマウスが 30~40 日齢で死亡する。生後の JVS マウス腹腔内にカルニチンを投与し続けると, 脂肪肝の軽減がみられる。生き延びたマウスおよびカルニチン投与の不十分なマウスには心肥大や骨格筋異常が認められ, その臨床症状の類似からこのマウスがヒト SCD のモデルマウスであることが示された。このマウスを用いて二階堂らのグループは, 遺伝学的解析により原因遺伝子がマウスの第 11 番染色体の特定の領域に存在することを示し, この絞込まれた領域にマウスのカルニチントランスポーターが存在することが予想された<sup>(3)</sup>。

## 有機カチオントランスポーターとしてのカルニチントランスポーターの発見

筆者らは, 薬物の体内動態を支配する要因として, 各組織細胞膜における薬物輸送系の構造認識・輸送に関する研究を展開する中で, 中外分子医学研究所の遺伝子探索グループと共同して, 疾患に関連する, または創薬のためのターゲットとなりうる新規遺伝子の発見を目指した研究を続けていた。細胞膜上に存在し, 細胞内外の物質の輸送を能動的に制御するトランスポータータンパク質は, 栄養物質の取り込み口として, あるいは逆に不要な物質を細胞から排出するための廃棄口として働く重要なタンパク質である。さらに最近では, 本来生体にとっては異物である様々な医薬品についても, それが腸管に

表 1 ■ 全身性カルニチン欠乏症 (Systemic Carnitine Deficiency: SCD)

病態	心筋症 骨格筋症 Reye 症候群 脂肪肝 低血糖症 高アンモニア血症 低ケトン症 脳症 (低ケトン症・低血糖症による)
発症年齢	新生児期から 平均 3 歳
遺伝形式	常染色体劣性遺伝
遺伝子座	CDSP (5q31.1)
原因遺伝子	OCTN2 (SLC22A5)
病態モデル動物	juvenile visceral steatosis (JVS) マウス

OCTN1 1 MRDYDEVIAF LGEWGPFQRL IFFLLSASII PNGFN**NGMSV** FL**AGT**PEHRC RVPDAANLSS AWRN**NS**VPLR LRDGREVPBS CSRYRLATIA NFSALGLEPG  
OCTN2 1 MRDYDEV**TAF** LGEWGPFQRL IFFLLSASII PNGF**TGLSSV** FL**IAT**PEHRC RVPDAANLSS AWRN**HT**VPLR LRDGREVPBS CRRYRLATIA NFSALGLEPG

OCTN1 101 RDVDLGQLEQ ESCLDGWEFS QDVYLSTVVT EWNLVCE**DN** KVPLT**TS**LFF VGVLLGSFVS GQLSDRFRGR NVLF**FATMAVQ** TGFSFLQIFS **ISWEMFT**VLF  
OCTN2 101 RDVDLGQLEQ ESCLDGWEFS QDVYLSTIVT EWNLVCE**DDW** KAPLT**IS**LFF VGVLLGSFIS GQLSDRFRGR NVLF**VTMGMQ** TGFSFLQIFS **KNFEMF**VLF

OCTN1 201 VIVGMGQISN YV**VAF**ILGTE ILGKSVRIIF STLGVCT**FFA** VGYMLPLFA YFIRDWRMLL **LAL**VPGLVC VPLNWFIPES PRWLISQ**RRF** REAED**II**KA  
OCTN2 201 VLVGMGQISN YV**AAF**VLGTE ILGKSVRIIF STLGV**CIFYA** FGYMVLPLFA YFIRDWRMLL **VAL**TM**PGVLC** VALWNFIPES PRWLISQ**GRF** EEA**EV**IRKA

OCTN1 301 AK**MMNT**AVPA VIFDS--**VEE** LNPLK**QQA**F ILDLFRTRNI **AIM**TIMSLLL WMLTSVGYFA LSLD**AP**NLHG **DAY**LNCFLSA **LIE**IPAY**ITA** WLL**IRT**LPRR  
OCTN2 301 AK**ANGI**VVPS TIFD**PSELQD** L**SSK**KQ**SHN** ILDL**LRT**WNI **RMV**TIMSIML WMTISVGYFG LSL**ET**PNLHG **DIF**VNCFLSA **MVE**VPAY**VLA** WLL**LQY**LPRR

OCTN1 401 YII**AAV**LFWG GGVLLFIQLV PVDY**YFL**SIG LVMLGKFGIT SAFSMLYVFT AELYPTLVRN **MAV**GV**TSTAS** RVGS**IIA**PYF VYLGA**YNRML** PYIVMGSLTV  
OCTN2 401 Y**SMAT**ALFLG GSVLLFMQLV PDL**YYL**ATV LVMVGKFGVT **AAF**SMVYVFT AELYPTVVRN **MGV**GV**SSTAS** RLGS**ILS**PYF VYLGA**YDRFL** PYILMGSLTV

OCTN1 501 LIGIFTLFFP ESLG**MTL**PET LEQM**QKV**WF RSGK**K---**TR DSMETE**ENPK** VL-ITAF **551**  
OCTN2 501 L**TAI**LTLFLP ESFG**TP**L**PD**T IDQMLRVKGM KHR**KTP**SHTR MLKG**QER**PT ILKSTAF **557**

ヒトOCTN1と2の相同性：75.8%

図2 ■ ヒト OCTN1 と OCTN2 のアミノ酸配列

において生体内へ取り込まれる際にはトランスポーターにより輸送されていることが明らかとなっており、医薬品の吸収性や体内動態、さらには組織特異的ターゲティングを考える上でもトランスポーターの重要性が認識されるようになってきている。

筆者らはそれまでに、有機カチオン系の生体内物質や薬物を輸送する活性をもつ新規トランスポーター *OCTN1* をヒト胎児肝臓よりクローニングし、その有機カチオン輸送能の解析を行っていた<sup>(4)</sup>。さらに関連遺伝子の探索を行なっている中で、*OCTN1* と 75.8 % の相同性を示す新規な構造をもつトランスポーターがヒト腎臓に存在することを見だし、その遺伝子のクローニングを行ない *OCTN2* と名づけた(図2)。*OCTN1* とファミリーを形成するこのトランスポーターは、筆者らの当初の期待を裏切り、*OCTN1* によって運ばれるテトラエチルアンモニウム(tetraethylammonium; TEA)以外の有機カチオン系の物質をほとんど輸送しなかった。しかし、*OCTN2* と *OCTN1* のアミノ酸配列構造からは同様な基質特異性が予想されたので、さらに様々な物質に対する輸送能を丹念に調べていった。そしてついに、図3に示すように、*OCTN2* が有機カチオンを構造内に有するカルニチンをきわめて効率よく輸送することを発見するに至った。しかもこの輸送は、ナトリウムイオン( $\text{Na}^+$ )に完全に依存するという特性を示し、それまでヒトやマウスの細胞を用いて観察されていたカルニチン

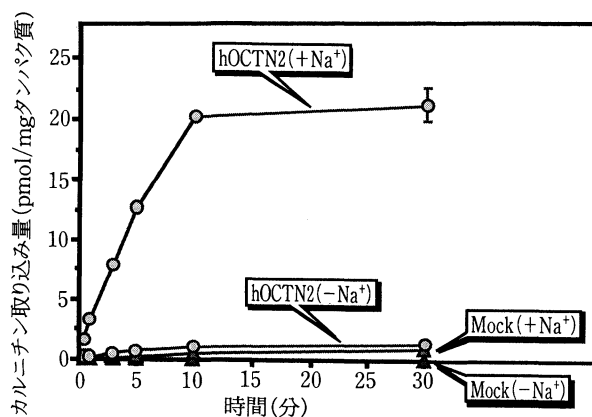


図3 ■ ヒト *OCTN2* 遺伝子発現 HE293 細胞にみられるカルニチン取り込み活性

HEK293 細胞にヒト *OCTN2* 遺伝子をトランスフェクションし、放射性カルニチンの取り込み活性を測定した。Mock は対照として発現ベクターのみをトランスフェクションした細胞へのカルニチン取り込みを示す。

L-[<sup>3</sup>H]カルニチン：10 nM, 取り込み：3 分, 37°C, pH 7.4, 条件：+Na<sup>+</sup>, 125 mM NaCl, -Na<sup>+</sup>, 125 mM *N*-メチルグルカミン・Cl。平均±標準誤差(*n*=3)

ランスポーターの特性<sup>(5)</sup>と一致するものであった。その他、カルニチン輸送の  $K_m$  値が 4.3  $\mu\text{M}$  と高親和性であること、D-カルニチン、アセチル-D、L-カルニチンおよび  $\gamma$ -ブチロベタインによってカルニチン輸送が阻害されるなどの輸送特性がすべてカルニチントランスポーターの特性に一致するものであり、筆者らはついに“幻の”

カルニチントランスポーターの実体を掴んだことを確信した<sup>(6)</sup>。

## カルニチントランスポーターとカルニチン欠乏症

最も興味をもたれたのは、筆者らが発見した新規トランスポーター OCTN2 が SCD 患者において変異することにより、その発症原因となっているかどうかであった。まず、JVS マウスにおいてその遺伝子を調べてみた。ヒト OCTN2 の配列情報を基にまず正常なマウス *OCTN2* 遺伝子をクローニングし、さらに JVS マウスの *OCTN2* 遺伝子をクローニングして両者を比較してみたところ、1つの塩基置換が見つかった(図4)。それは OCTN2 トランスポーターの352番目のロイシンをコードするコドン(CTG)であり、これがアルギニンをコードするコドン(CGG)に変化していた。この1つの変異により、トランスポーター機能はどのような影響を受けるのだろうか？そこで、両配列をもつ OCTN2 をそれぞれ動物細胞に発現させ、カルニチン輸送能を測定してみた。その結果、図4に示すように JVS マウスにお

いて見つかった変異 OCTN2 は完全に活性を失っていることが明らかとなった。すなわち、JVS マウスにおいて OCTN2 はたった1つの塩基置換によるミスセンス変異によりカルニチン輸送能を失っており、それが JVS マウスの発症原因となっているものと考えられたのである<sup>(7)</sup>。

ヒト SCD については、松石豊次郎 久留米大学医学部助教授、小泉昭夫 秋田大学教授(現京都大学)、大浦敏博 東北大学医学部助教授、辻本豪三 国立小児病院部長らの協力のもと、3組の互いに血縁関係のない SCD 家系における *OCTN2* 遺伝子の解析を行なった。その結果、いずれの家系にも *OCTN2* 遺伝子の変異が存在することが明らかとなった。それらの変異の位置を図5に示す。フレームシフトによって途中で終止コドンが出現することにより、正常よりも短い不完全なタンパク質ができる形式の変異、一部配列の欠損およびスプライシング部位の変異が見いだされ、いずれも成熟タンパク質の合成および輸送機能を失っていることが予想された。また、すべての家系において SCD 患者は両親からそれぞれ受け継いだ2つの *OCTN2* 遺伝子の両方に変異を抱えてお

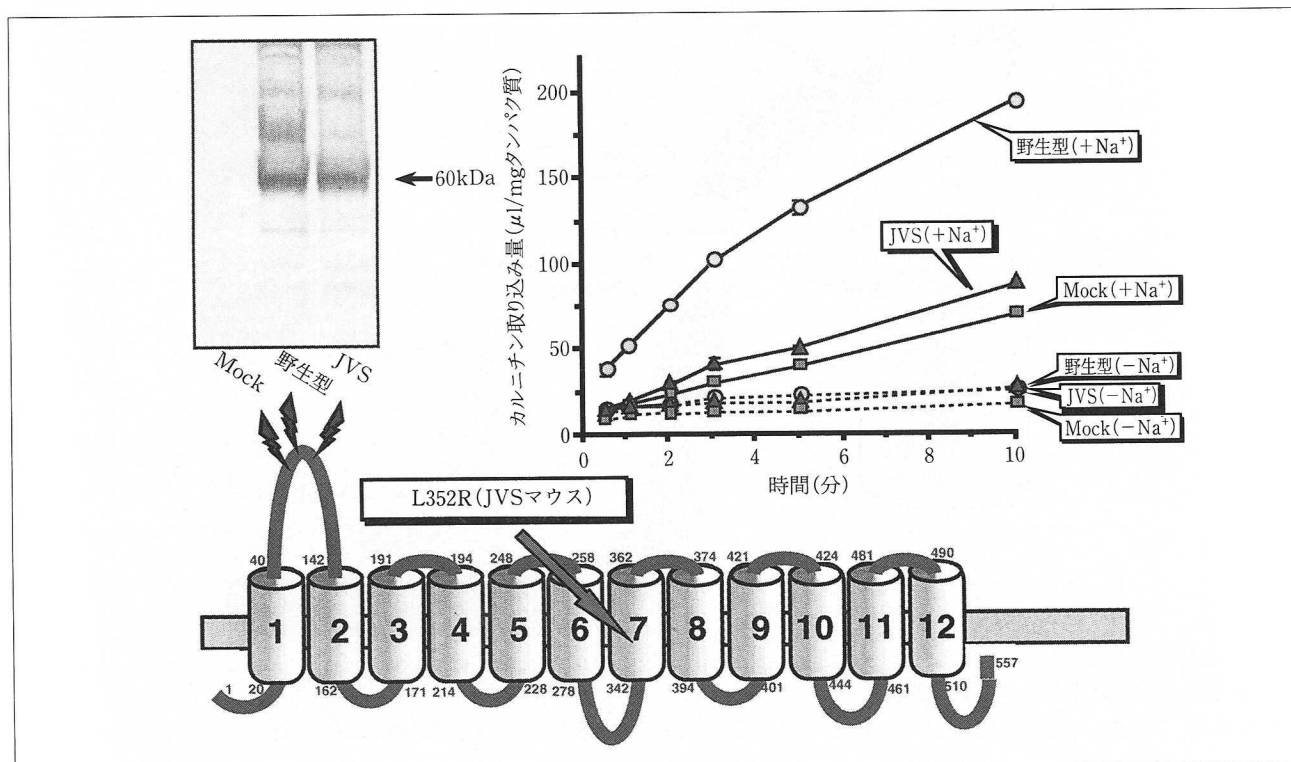


図4 ■ カルニチントランスポータータンパク質の発現、カルニチントランспорт活性およびマウス OCTN2 の推定される膜貫通構造と、JVS マウスにおいて見いだされた変異の位置

左上に野生型および JVS マウスから得た OCTN2 を発現させた HEK293 細胞でのカルニチントランスポータータンパク質(60 kDa)の発現と、右上に放射性カルニチンの取り込みを示す。下にマウス OCTN2 の推定される膜貫通構造と JVS マウスにおいて見いだされた変異の位置(中央の矢印)を示す。

L-[<sup>3</sup>H]カルニチン: 10 nM, 取り込み: 37°C, pH 7.4, 条件: +Na<sup>+</sup>, NaCl, -Na<sup>+</sup>, N-メチルグルカミン・Cl. 平均土標準誤差(n=3)

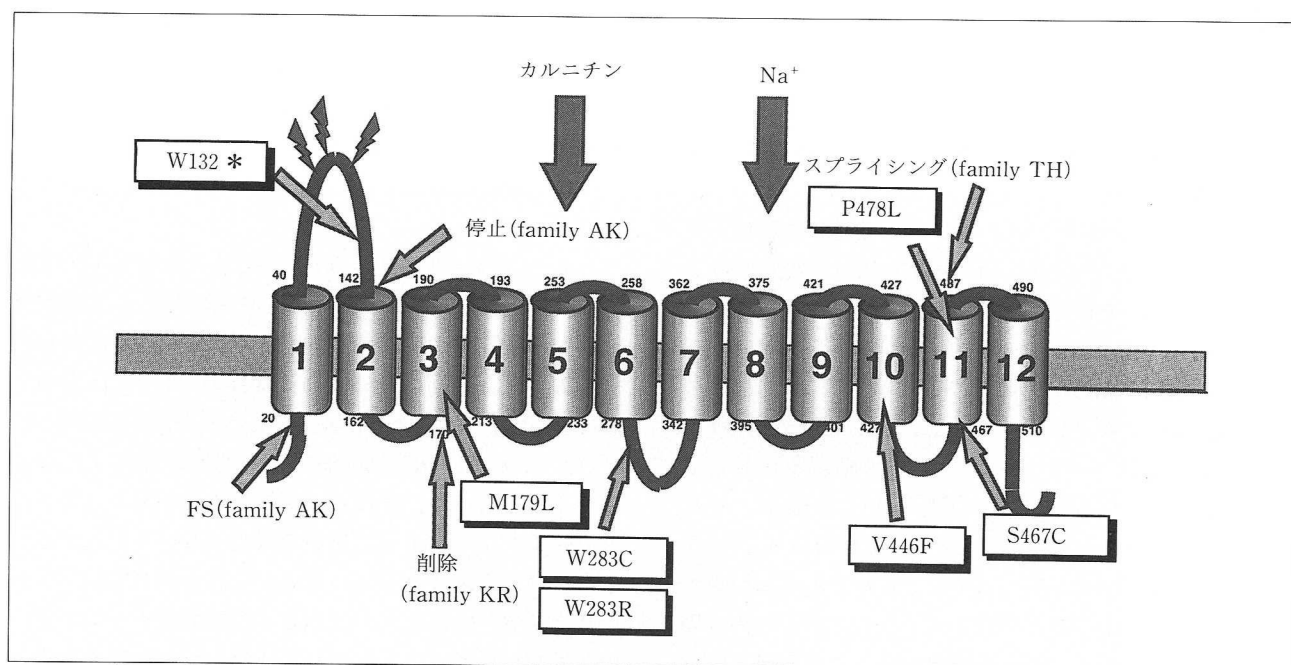


図 5 ■ ヒト OCTN2 の推定膜貫通構造と SCD 患者において見いだされた変異の位置

図上部が細胞膜外側を示す。SCD 患者において変異が見いだされたアミノ酸残基の位置と変異の種類を示す。\* は終止コドンを示す。図は文献 7)~9) をもとに作製した。

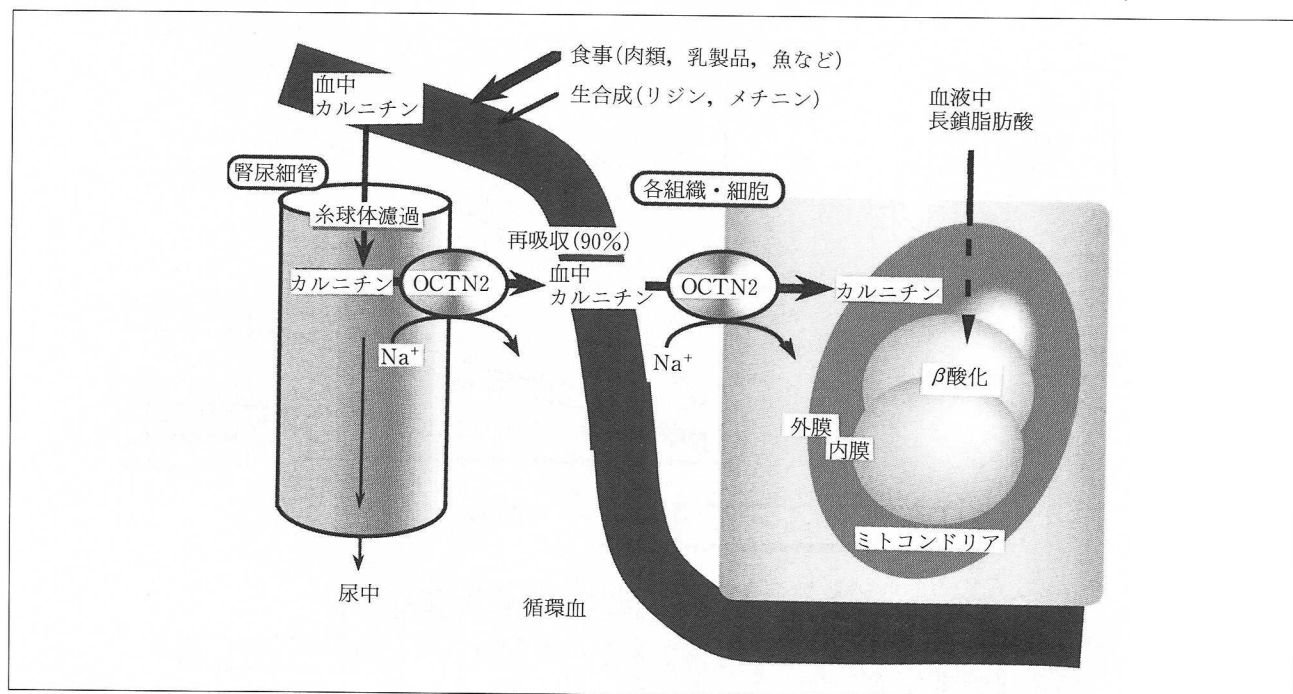


図 6 ■ 生体内におけるカルニチンの動態

糸球体において濾過されたカルニチンは腎尿細管においてそのほとんどが再吸収されるが、この過程に OCTN2 が関与していると考えられる。

り、OCTN2 機能の完全な欠損が発症の原因であることが示された。こうして筆者らは、SCD がカルニチンランスポーター OCTN2 の機能欠損変異により発症していることを世界で初めて証明するに至った<sup>(7,8)</sup>。その後、

アメリカ、カナダ、ドイツにおける SCD 患者についても OCTN2 に変異があることが明らかとなった<sup>(9~11)</sup>。

ノーザン解析により OCTN2 は OCTN1 と同様、特に腎臓に強く発現し、骨格筋、胎盤、脳、心臓、(OCTN1

の発現はない)肝臓にも発現が認められた<sup>(6)</sup>。ヒトはカルニチンのほとんどを食物、主に肉類から摂取している。血中のカルニチンは一度腎臓の糸球体によって濾過されるが、その90%以上が近位尿細管において再吸収され、それによって血中カルニチンレベルが保たれていると考えられている<sup>(2)</sup>。したがって、OCTN2は腎臓尿細管上皮細胞においてカルニチンの尿からの再吸収に関わっており、SCD患者においてはその機能が欠損するため、カルニチンを再吸収することができず血中カルニチンの低下を招いていると推測された(図6参照)。

### SCDの遺伝子診断

SCDの原因遺伝子OCTN2が同定されたので、今後は患者から採取したごく少量の血液などの試料を使って直接OCTN2遺伝子を調べる遺伝子診断を行なうことが可能になる。従来、SCDの確定診断はきわめて煩雑で、最終的には患者の細胞を用いてカルニチンを取り込むかどうかを測定しなければ完全な判断は下せなかった。しかし、遺伝子診断が可能となったことにより迅速かつ正確な診断が行なえるようになり、今後の患者の治療に貢献することが期待される。特に、SCDの場合重要なのは、早期に確定診断が行なわれたならばカルニチンの大量投与により症状を抑えることが可能である点である。SCDは新生児期に発症することが多く、遺伝子診断による迅速な治療方針の決定が特に重要であると考えられる。

SCDは1973年に最初の患者が報告されて以来、世界で30数例の症例報告がなされているに過ぎず<sup>(2)</sup>、正確な疫学的調査による報告は現在まで存在しない。しかし、原因遺伝子が同定されたことにより、今後この点についても研究が進んでいくものと思われる。すでに共同研究者の小泉らは変異OCTN2遺伝子の頻度について予備的な解析を進めているが、その結果、一般群において変異OCTN2遺伝子を持つ人の頻度は0.8%と予想以上に多いという結果を得ている。この頻度は、一般正常人中においてヘテロで変異OCTN2を持っている頻度であり、それからSCDの発症頻度を計算することができるが、その値は新生児6万人に1人という驚くべき高さであった<sup>(8)</sup>。この値を確認するために、さらに全国レベルで、大規模な疫学的調査による詳細な検討が必要であると考えている。従来から、一般的にはSCDの発症頻度は低いものと認識されている。しかし、近年の米国における乳幼児突然死(sudden infant death syndrome)の症例の検討においても、全症例の数パーセントはSCD

が原因であることが明らかにされており、症例の見過ぎの可能性が示唆される。

OCTN2の遺伝子変異の頻度は、SCDのリスクという点からだけでなく、ヘテロで変異を持つことによる健康障害リスクという点からも重要な問題である。先に述べたように、ヘテロで変異を持つ人の場合、その血中カルニチンレベルは正常人に比較して明らかに低いことがわかっている。ホモの遺伝子異常を持つSCD患者のような早期の激しい症状はそれによって現われないものの、その恒常的なカルニチンレベルの低さが長期的にどのような影響をもたらすかについては、今後の疫学調査を待たねばならない。老化過程でミトコンドリアにおける $\beta$ 酸化の効率が低下することはほぼ確証された現象であるが、ヘテロ個体においては血中カルニチンレベルが正常人に比較して明らかに低いと、正常老化以上にミトコンドリアにおける $\beta$ 酸化の効率が低下する可能性がある。特に、中枢神経系、循環器系、腎臓の老化促進、筋肉の運動能力の早期低下が想定され、今後疫学的な検討が必要となろう。重要なことは、これら予想される老化過程における健康リスクについては、カルニチン投与が有効である可能性がある点である。今後、一般人口におけるマススクリーニングが可能なDNAマイクロアレイなどを用いたOCTN2遺伝子の変異スクリーニングシステムの開発と、それによる大規模な調査の実施が早急に必要であると考えられる。

\*

カルニチン欠乏症は、その他の代謝異常や抗てんかん薬のバルプロ酸や、エメチン、ジドブジンなどの化学療法によっても引き起こされることが報告されており、2次性カルニチン欠乏症に分類される<sup>(2)</sup>。最近の筆者らの研究結果によると、有機カチオントランスポーターである本トランスポーターは、TEA以外にもH1拮抗薬のメピラミンや抗不整脈薬キニジン、ベラパミルなどの有機カチオン、さらには抗てんかん薬であり有機アニオンのバルプロ酸をも輸送する多機能性を示した<sup>(12)</sup>。また、本トランスポーターによるカルニチン輸送が、多くの有機カチオン性化合物のみならず、一部の有機アニオンによっても阻害を受けることから、これら化合物の体内動態制御因子としても重要な役割をもつものと考えられる<sup>(12)</sup>。すなわち、正常なトランスポーター遺伝子を持つ健康人でも、トランスポータータンパク質を介した生体物質と薬物との相互作用により、2次性カルニチン欠乏症などの疾患が起こる危険性が予想される。

ヒトゲノムの解読がほぼ完了し、プロテオーム解析と

いう流れが台頭してきた。トランスポーターの実体と機能の詳細が今後さらに明らかになれば、従来の遺伝病に加えてトランスポーターを介した薬物相互作用による疾患についても理解が広がるものと期待される。

## 文献

- 1) 岡田泰伸, 清野 進: “チャネルとトランスポーター, その働きと病気”, 分子医学で病気を識るシリーズ, メディカルビュー, 1997.
- 2) R. Pons & D.C. De Vivo: *J. Child Neurol.*, **10**, 2S8 (1995).
- 3) H. Nikaido, M. Horiuchi, N. Hashimoto, T. Saheki & J. Hayakawa: *Mamm. Genome*, **6**, 369 (1995).
- 4) I. Tamai, H. Yabuuchi, J. Nezu, Y. Sai, A. Oku, M. Shimane & A. Tsuji: *FEBS Lett.*, **419**, 107 (1997).
- 5) N. Hashimoto, F. Suzuki, I. Tamai, H. Nikaido, M. Kuwajima, J. Hayakawa & A. Tsuji: *Biochem. Pharmacol.*, **55**, 1729 (1998).
- 6) I. Tamai, R. Ohashi, J. Nezu, H. Yabuuchi, A. Oku, M. Shimane, Y. Sai & A. Tsuji: *J. Biol. Chem.*, **273**, 20378 (1998).
- 7) J. Nezu, I. Tamai, A. Oku, R. Ohashi, H. Yabuuchi, N. Hashimoto, H. Nikaido, Y. Sai, A. Koizumi, Y. Shoji, G. Takada, T. Matsuishi, M. Yoshino, H. Kato, T. Ohura, G. Tsujimoto, J. Hayakawa, M. Shimane & A. Tsuji: *Nature Genet.*, **21**, 91 (1999).
- 8) A. Koizumi, J. Nozaki, T. Ohura, T. Kayo, Y. Wada, J. Nezu, R. Ohashi, I. Tamai, Y. Shoji, G. Takada, S. Kibira, T. Matsuishi & A. Tsuji: *Hum. Mol. Genet.*, **8**, 2247 (1999).
- 9) A.M. Lamhonwah & I. Tein: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **252**, 396 (1998).
- 10) Y. Wang, J. Ye, V. Ganapathy & N. Longo: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 2356 (1999).
- 11) E. Mayatepek, J. Nezu, I. Tamai, A. Oku, M. Katsura, M. Shimane & A. Tsuji: *Hum. Mutat.*, **15**, 118 (2000).
- 12) R. Ohashi, I. Tamai, H. Yabuuchi, J.I. Nezu, A. Oku, Y. Sai, M. Shimane & A. Tsuji: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **291**, 778 (1999).
- 13) T. Koizumi, H. Nikaido, J. Hayakawa, A. Nonomura & T. Yoneda: *Lab. Anim.*, **22**, 83 (1988).

## プロフィール

**園元 謙二** (Kenji Sonomoto) 昭和28年8月8日生<略歴>昭和57年京都大学大学院工学研究科工業化学専攻博士課程修了/同年同大学工学部工業化学教室助手/平成2年九州工業大学情報工学部生物化学システム工学科助教授/5年九州大学大学院農学部食糧化学工学科(現,九州大学大学院農学研究科生物機能科学部門応用微生物学講座)助教授,現在にいたる<研究テーマと抱負>微生物およびその機能の探求と応用など<趣味>何事にも広く深く楽しみたい

**武本 浩** (Hiroshi Takemoto) 昭和35年12月2日生<略歴>昭和58年大阪大学理学部化学科卒業後,同大学大学院理学研究科を経て塩野義製薬(株)入社,現在,同社中央研究所主管研究員。医博(東北大)<研究テーマと抱負>ハイスループットスクリーニング<趣味>18世紀の音楽の演奏法の研究と実践

**谷口 英樹** (Hideki Taniguchi) 昭和38年7月19日生<略歴>平成元年筑波大学医学専門学群卒業/同年同大学附属病院医員/7年同大学大学院博士課程医

学研究科修了(医博),日本学術振興会特別研究員/9年同大学臨床医学系外科講師,現在にいたる<研究テーマと抱負>実質臓器における幹細胞システムの解明と臓器再生治療法の開発<趣味>旅行,ゴルフ

**玉井 郁巳** (Ikumi Tamai) 昭和34年1月29日生<略歴>昭和57年金沢大学薬学部製薬化学科卒業後,同薬学部教務職員,助手,講師を経て,同助教授,現在にいたる。この間,米国シカゴ大学医学部,ミシガン大学薬学部にてポストドクトラルフェロー<研究テーマと抱負>薬物動態に関わるトランスポーターの重要性を確立することによって,医薬品開発や適正使用に新しい概念を導入すること

**辻 彰** (Akira Tsuji) 昭和17年8月6日生<略歴>昭和41年金沢大学薬学部製薬化学科卒業後,同大学大学院薬学研究科修士課程修了,同薬学部助手,講師,助教授を経て,同教授,現在にいたる(同薬学部長兼任)。薬博(東大)<研究テーマと抱負>生物薬剤学,膜輸送学,トランスポーター介在輸送に基づいた組

織選択的なドラッグデリバリー研究<趣味>飲む,食べる,歌う,読む,鑑る

**中平 洋一** (Yoichi Nakahira) 昭和46年2月2日生<略歴>1993年東北大学理学部生物学科卒業/1998年京都大学大学院人間・環境学研究科博士課程修了/同年名古屋大学生物分子応答研究センターリサーチアソシエイト,現在にいたる<研究テーマと抱負>シアノバクテリアおよび高等植物葉緑体での概日時計による転写制御機構の解明<趣味>自転車で遠出すること,徹夜でTVゲームをクリアすること,音楽鑑賞(ポップス全般)

**成川 隆也** (Tatsuya Narikawa) 昭和46年3月15日生<略歴>平成5年青山学院大学理工学部化学科卒業/7年同大学大学院理工学研究科博士前期課程修了/同年千葉大学大学院自然科学研究科博士後期課程入学,現在にいたる<研究テーマと抱負>微生物による植物二次代謝産物の代謝および有用物質への変換<趣味>乱読,映画鑑賞