

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 27 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24390040

研究課題名(和文) 抗酸化物質膜輸送体を標的とした臓器慢性疾患防御の研究と治療への応用

研究課題名(英文) Investigation of pathophysiological roles of transporter for antioxidant with an aim to develop pharmacotherapeutics of inflammatory organ diseases

研究代表者

加藤 将夫 (Kato, Yukio)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：30251440

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,800,000円

研究成果の概要(和文)：臓器慢性疾患の予防や治療を目指し、疾患部位に多く存在する膜輸送体を利用し、炎症を抑えることが本研究の目的である。膜輸送体は細胞膜に存在し、細胞内外での物質のやり取りを司る。したがって、疾患部位に存在する膜輸送体は、予防や治療効果のある物質を送り込むために利用できる。本研究では、膜輸送体の一種が肝線維化や炎症性腸疾患モデルの炎症部位に高いレベルで存在し、食物由来の抗酸化物質を細胞内へ取り込むことによって炎症抑制に働くことを示した。したがって、臓器慢性疾患の予防や治療を目的として、当該膜輸送体を利用し、強力な抗酸化物質や薬物を炎症部位に送達する新たな薬物治療法を提唱することができた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present project is to establish the strategy to prevent and/or treat with chronic inflammatory diseases in various organs using a certain transporter which is highly expressed in the diseased lesions. Transporters are generally involved in membrane transport (influx and/or efflux) of their substrates. Therefore, transporters highly expressed in diseased lesions could be a possible target which can be used to prevent and/or treat with the corresponding diseases. This project has revealed that a certain transporter is highly expressed in diseased lesions of liver fibrosis and inflammatory bowel disease models, and that the transporter is involved in uptake of a food-derived naturally occurring antioxidant in the diseased organs, leading to suppression of deterioration of those diseases. Thus, the present findings have proposed a new strategy for pharmacotherapy of those diseases using potent antioxidant and/or therapeutic agents targeted to the transporter.

研究分野：薬物動態学

キーワード：薬物動態 膜輸送体 慢性臓器疾患 薬物治療 抗酸化物質

1. 研究開始当初の背景

肝臓、消化管等における臓器慢性疾患は根本治療がなく、有効な治療薬の開発が期待される。肝臓においては、慢性肝炎時に見られる線維化が疾患を悪化させる。肝線維化は慢性化した炎症反応に起因し、肝実質細胞の死滅や再生能の著しい低下(肝硬変)を起こす。肝実質細胞は旺盛な再生能力を有するため、線維化を抑制できれば、肝機能を保ち症状の改善が期待できる。しかし現状では肝線維化の発症や進行を根本的に抑える薬剤がない。慢性肝炎では実質細胞の障害に伴い非実質細胞の活性化とサイトカインの放出、それに伴う酸化ストレスとさらなる活性化の結果コラーゲン産生が起こる。従って肝非実質細胞の活性化抑制が線維化治療の標的である。

研究代表者らは、線維化に働く非実質細胞で食物由来の抗酸化物質エルゴチオネイン(ERGO)を細胞内に取り込む膜輸送体 carnitine/organic cation transporter 1 (OCTN1/SLC22A4)を見出した¹⁾。また、*octn1* 遺伝子欠損マウス(*octn1*^{-/-})を作製し、OCTN1 が生体内で ERGO を細胞内に取り込むこと、OCTN1 が肝非実質細胞に発現することを見出している^{1,2)}。ERGO は体内で合成されず食物から摂取される強力な抗酸化物質である。ERGO は fungi や mycobacteria が合成し、食物連鎖によって動物体内にも存在する。特に、タモギタケ等、一部のキノコには高濃度含まれていることが知られる。

肝非実質細胞への ERGO の取り込みは極めて濃縮的であり細胞内濃度は細胞外の数百倍にも達する。従って OCTN1 は ERGO を非実質細胞内へ取り込むことで酸化ストレスを抑え生体防御に働くことが推察される。よって OCTN1 を利用し ERGO や薬物を非実質細胞へ特異的に送達することで線維化治療に応用できる可能性がある。

さらに、OCTN1 は腸、脳、腎など、体内の多くの臓器にも発現し ERGO を細胞内に取り込む(図1)ので、これら臓器疾患でも OCTN1 が応用できる可能性がある。炎症部位に高発現し、ERGO を細胞内に取り込むことで生体防御に働く膜輸送体 OCTN1 を利用して、肝線維化を含む酸化ストレス関連疾患の治療戦略を提唱することが本研究の目的である。肝線維化など種々の臓器慢性疾患ではその増悪に酸化ストレスが深く関与する。

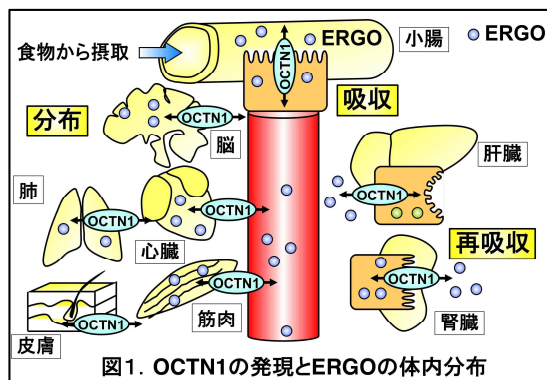


図1. OCTN1の発現とERGOの体内分布

炎症臓器に発現する OCTN1 を標的として ERGO 等の抗酸化物質や薬物を送達する肝線維化治療の方法論を確立できる可能性がある。さらに、同様な方法論を OCTN1 の発現する他の臓器疾患にも発展させ、膜輸送体を利用した疾患治療戦略を提唱することが期待される。

2. 研究の目的

第一の目的として、OCTN1 が肝線維化の防御に働くことを解明する。研究代表者らは *octn1*^{-/-} を作製し、飼育・繁殖させていることから、野生型と *octn1*^{-/-} で肝線維化モデルを作製し両者を比較することで、OCTN1 の役割を *in vivo* で実証する。さらに OCTN1 のヒト非実質細胞での機能的発現を示すため、ヒト肝星細胞株 LI90 を用いる。OCTN1 は基質認識が広く(multispecific)、両方向性の膜輸送体であるため、ERGO 以外の物質透過が線維化抑制に働く可能性もある。

第二の目的として、他の酸化ストレス関連疾患に対しても、同様な OCTN1 の役割を解明する。酸化ストレスは肝以外の臓器慢性疾患(炎症性腸疾患など)でも増悪の要因である。OCTN1 は小腸、脳、腎でも ERGO を細胞内に取り込む。特に、炎症性腸疾患であるクローン病病巣部では OCTN1 が高発現しており、血液中 ERGO 濃度はクローン病患者で健康人に比べ低い²⁾。従って腸においても OCTN1 が ERGO を取り込むことで酸化ストレス抑制に働く可能性がある。本研究では、野生型と *octn1*^{-/-} で酸化ストレス関連疾患モデルを作製し両者を比較することで、当該疾患における OCTN1 の役割を *in vivo* で実証する。

第三の目的として、ERGO 等を用いた治療戦略の確立を試みる。ERGO は食物に含まれ、ヒトが日常摂取する安全な食品由来成分である。従って、ERGO を積極的に投与あるいは摂取させることにより、肝線維化や他の臓器での作用が期待できる。本研究では、肝線維化と神経新生に及ぼす ERGO の効果を明らかにする。

3. 研究の方法

上記の3つの目的に対応させて、以下の③の実験を行う。

野生型マウスと *octn1*^{-/-} で肝線維化を比較することで OCTN1 の役割を示す。7 週齢の野生型マウスと *octn1*^{-/-} に dimethylnitrosamine (DMN) 10 mg/kg を1日1回3週間腹腔内投与することで DMN 誘発性肝線維化モデルを作製する。肝切片を調製し、H&E 染色により細胞障害を、Sirius Red 染色により線維化を検出する。野生型に比べ *octn1*^{-/-} での細胞障害や肝線維化亢進を示す。同じマウスの肝切片を用い 4-HNE (4-hydroxy-2-nonenal) 染色を行うことにより酸化ストレスを、 α -SMA の免疫染色により活性化された星細胞(コラーゲンを産生)を、F4/80 の免疫染色によりクッパー細胞を、それぞれ測定する。野生型に比べ *octn1*^{-/-}

での酸化ストレスの増加と星細胞の活性化、クッパー細胞の増加を示すことで、OCTN1による酸化ストレス抑制と免疫担当細胞の増殖抑制を示す。ヒト肝星細胞株 LI90 における OCTN1 の機能的発現を、ERGO の取り込み活性や OCTN1 の免疫染色によって示す。

野生型マウスと *octn1*^{-/-} に dextran sodium sulfate (DSS) を飲水中より経口投与することで、DSS 誘発性腸炎モデルを作製する。体重を観察、血便を grade(1-5) で評価、腸管組織の長さや、腸管組織切片の H&E 染色により組織損傷を観察する。

マウス胎児脳より初代培養神経幹細胞を調製し、ERGO を添加後の神経細胞への分化を、神経細胞のマーカータンパク質 (MAP2 および βIII-tubulin) の免疫染色で観察する。In vivo での ERGO の効果を検討するため、ERGO を多く含むタモギタケエキス末を食餌中に 1-10% 含有させてマウスに摂取させ、一定時間後の神経新生を海馬組織切片における doublecortin の免疫染色で検討する。タモギタケエキス末を摂取させたマウスを使って示す DMN 誘発性肝線維化モデルを作製し、と同様な手法で、肝線維化と酸化ストレスを測定する。

4. 研究成果

肝線維化における OCTN1 の役割

野生型マウスと *octn1*^{-/-} で DMN 誘発性肝線維化モデルを作製したところ、Sirius Red 染色で評価した肝線維化は野生型に比べ *octn1*^{-/-} で顕著だった (図 2)。同様に 4-HNE 染色で評価した肝臓における酸化ストレスも野生型に比べ *octn1*^{-/-} で顕著だった。従って、OCTN1 は肝線維化と酸化ストレスに対して防御的に働くことが示唆された。野生型マウスでは、OCTN1 が食物由来抗酸化物質 ERGO を細胞内に取り込み、肝臓中 ERGO 濃度が数百 μM 存在する一方、*octn1*^{-/-} 肝臓中では ERGO が検出されない²⁾。従って、*octn1*^{-/-} で酸化ストレスが高い原因が OCTN1 によって ERGO が取り込まれないことである可能性がある。

実際、DMN 誘発性肝線維化モデルマウス (野生型) 肝臓中では線維化を起こしていない野生型マウス肝臓に比べ ERGO 濃度が高かった。肝切片を OCTN1 抗体で染色したところ、線維化組織において顕著な OCTN1 染色が見られた。OCTN1 の染色像はクッパー

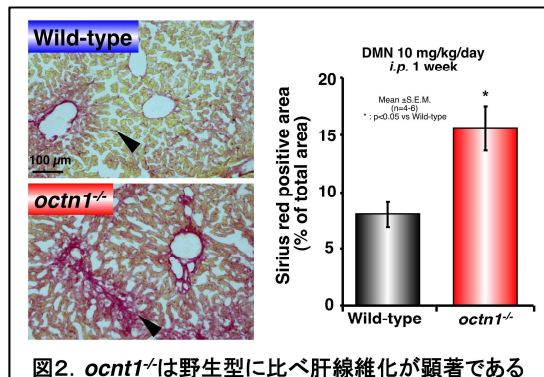


図2. *octn1*^{-/-}は野生型に比べ肝線維化が顕著である

細胞のマーカーである F4/80 とは重ならない一方、活性化星細胞のマーカーである α-SMA の染色像と重なったことから、肝線維化時に OCTN1 が活性化星細胞で高発現することが示唆された。そこで、活性化星細胞における OCTN1 の機能的発現を検討するため、LI90 細胞と d9-ERGO (ERGO の重水素標識体) を incubation 時の d9-ERGO の取り込みを測定したところ、時間依存的かつ濃度依存的な取り込みが見られた。さらに、LI-90 は OCTN1 抗体によって染色された。従って、OCTN1 がヒト肝星細胞に発現することが示唆された。

炎症性腸疾患における OCTN1 の役割

研究代表者らの以前の検討から炎症性腸疾患の一つであるクローン病患者の血液中 ERGO 濃度が健常人に比べ低いことが報告されている²⁾。本研究において野生型マウスを用いて DSS 誘発性腸炎モデルを作製したところ、臨床での報告と同様、対照群に比べ血液中および血漿中 ERGO 濃度が低下した (図 3)。水を飲ませた対照群では、そのような低下は見られなかった (図 3)。

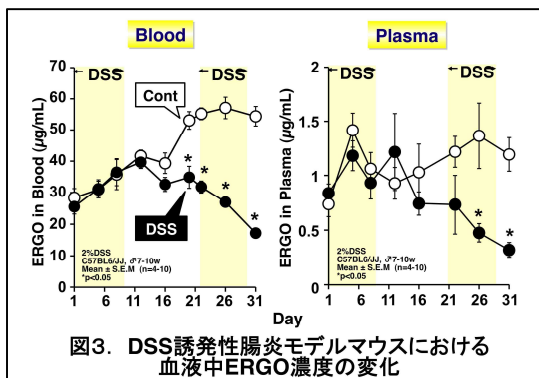


図3. DSS誘発性腸炎モデルマウスにおける血液中ERGO濃度の変化

次に、*octn1*^{-/-}でも DSS 誘発性腸炎モデルを作製し、体重推移を観察したところ、野生型マウスに比べ、顕著な体重減少が見られた (図 4)。結腸の長さを測定したところ、*octn1*^{-/-}では野生型マウスに比べ短かった (図 4)。腸管切片を作製し、H&E 染色により組織損傷を観察しスコア化したところ、野生型マウスに比べ *octn1*^{-/-}で組織障害が顕著であることが裏付けられた。マクロファージのマーカーである F4/80 の染色も野生型マウスに比べ *octn1*^{-/-}で顕著であった。従って、DSS 誘発性腸炎モデルにおいても、OCTN1 が炎症の防御に働くことが示唆された。また、腸炎モデルと正常なマウスとで小腸組織切片の OCTN1 染色を行ったところ、正常時に比べ腸炎モデルで OCTN1 の発現が顕著に高かった。組織中 ERGO 濃度を測定したところ、腸炎モデルで高い濃度を示したことから、肝線維化の場合と同様、OCTN1 の発現が炎症時に上昇することが示唆された。腸炎モデルの結腸から粘膜固有層単核球細胞 (LPMC) を単離し d9-ERGO と incubation したところ、d9-ERGO の取り込みが見られた。OCTN1 抗体を用いたフローサイトメトリーによって LPMC での OCTN1 の発現も確認された。

LPMCにはマクロファージが含まれる。マクロファージでのOCTN1の機能的発現を裏付けるため細胞株THP-1を用い検討したところ、d9-ERGOの取り込みとOCTN1の染色が確認された。従って、腸炎時においてはERGOの吸収部位である小腸上皮でのOCTN1の高発現によりERGOの消化管吸収が増加する一方で、炎症部位に集積するマクロファージにもOCTN1が発現しERGOを取り込む結果、血中ERGO濃度は正常時に比べ低下することが示唆された。以上の結果は、血中ERGO濃度のモニタリングが炎症部位へのマクロファージの集積を表すバイオマーカーとなりえる可能性を示すことから、IBDの病態を反映するバイオマーカー探索において、ERGOもしくは他のOCTN1基質を用いる妥当性が示唆された。

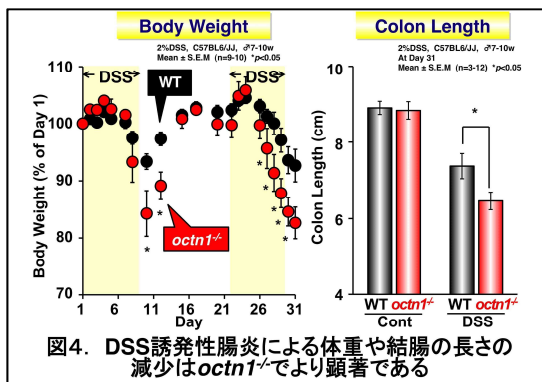


図4. DSS誘発性腸炎による体重や結腸の長さの減少は $octn1^{-/-}$ でより顕著である

ERGOを用いた疾患予防・治療戦略

肝線維化に対してERGOが防御的な役割を示すかどうかを解明するため、タモギタケエキス末含有餌を摂取させた野生型マウスでDMN誘発性肝線維化モデルを作製したところ、普通の餌を摂取したマウスに比べ、肝線維化が顕著に低下した(図5)。同様に、4-HNE染色で評価した酸化ストレスも、タモギタケエキス末含有餌を摂取させた群で顕著に低かった。肝臓中ERGO濃度は普通の餌に比べ、タモギタケエキス末摂取群で顕著に高かった。従って、ERGOに肝線維化抑制作用のあることが示唆された。

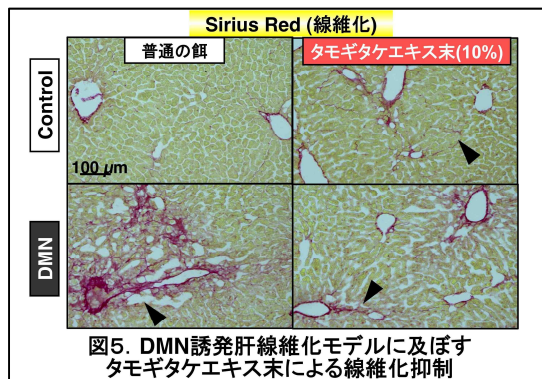


図5. DMN誘発肝線維化モデルに及ぼすタモギタケエキス末による線維化抑制

次にOCTN1が機能的に発現する中枢神経系に対するERGOの効果を検討した。タモギタケエキス末含有餌を摂取させたマウスに、薬物の抗うつ作用評価モデルであるForced Swimming Testを実施したところ、うつ状態

の指標である5分間の無動時間が顕著に低下した一方、ERGOと同様、水溶性の抗酸化物質であるアスコルビン酸を摂取させた場合には、そのような作用は見られなかった(図6)。タモギタケエキス末摂取後の脳内ERGO濃度は、通常餌よりも顕著に高く、摂取量依存であったことから、経口摂取されたERGOが脳内に移行していることが裏付けられた。神経新生が活発な海馬歯状回におけるdoublecortin陽性細胞数はタモギタケエキス末摂取により顕著に増加したことから、ERGOに神経新生作用のあることが示された。

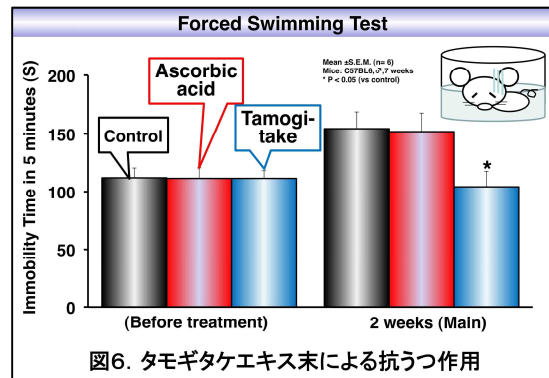


図6. タモギタケエキス末による抗うつ作用

ERGOによる神経新生作用を裏付けるため、マウス胎児大脳皮質由来神経幹細胞にERGOを添加したところ、神経細胞マーカー陽性細胞の割合が増加し、アストロサイトマーカー陽性細胞の割合が減少した一方、同じ抗酸化物質であるエダラボンやアスコルビン酸にはそのような作用はなかった(図7)。マウス胚性腫瘍細胞株P19を神経系前駆細胞様に分化誘導後にOCTN1をノックダウンすると神経細胞マーカー陽性細胞の割合が減少し、アストロサイトマーカー陽性細胞の割合が増加した。一方で、ERGOを添加すると正反対の影響が見られた。以上より、ERGOには神経新生促進作用があることが分かり、その作用は抗酸化作用ではない可能性が考えられた。ERGOによる抗うつ作用の一部も、ERGOの有する神経新生促進作用が関与していると考えられる。

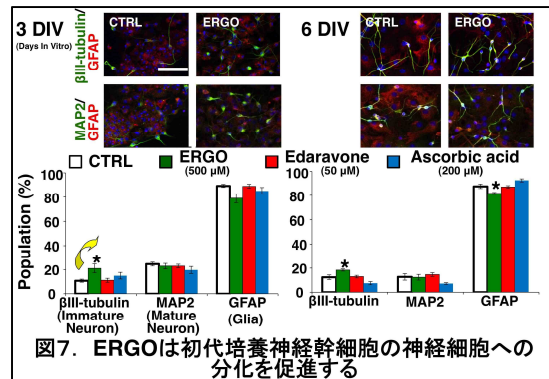


図7. ERGOは初代培養神経幹細胞の神経細胞への分化を促進する

【引用】1) Sugiura T *et al.* Functional expression of carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 in mouse small intestine and liver. *Drug Metab Dispos* 38(10): 1665-1672, 2010.

2) Kato Y *et al.* Gene knockout and metabolome analysis of carnitine/organic cation transporter OCTN1. *Pharm Res* 27(5): 832-840, 2010.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計20件)

主なものを記載した(すべて査読有り)

- 1 Nakamichi N, Nakayama K, Ishimoto T, Masuo Y, Wakayama T, Sekiguchi H, Sutoh K, Usumi K, Iseki S, Kato Y. Food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine is distributed to the brain and exerts antidepressant effect in mice. *Brain and Behavior*, 6(6):e00477, 2016.
- 2 Ben Said M, Grati M, Ishimoto T, Zou B, Chakchouk I, Ma Q, Yao Q, Hammami B, Yan D, Mittal R, Nakamichi N, Ghorbel A, Neng L, Tekin M, Shi XR, Kato Y, Masmoudi S, Lu Z, Hmani M, Liu X. A mutation in SLC22A4 encoding an organic cation transporter expressed in the cochlea stria endothelium causes human recessive non-syndromic hearing loss DFNB60. *Human Genetics* 135(5): 513-524, 2016.
- 3 Tang Y, Masuo Y, Sakai Y, Wakayama T, Sugiura T, Harada R, Futatsugi A, Komura T, Nakamichi N, Sekiguchi H, Sutoh K, Usumi K, Iseki S, Kaneko S, Kato Y. Localization of xenobiotic transporter OCTN1/SLC22A4 in hepatic stellate cells and its protective role in liver fibrosis. *J Pharm Sci* 105(5): 1779-1789, 2016.
- 4 Yamada T, Takakura H, Jue T, Hashimoto T, Ishizawa R, Furuichi Y, Kato Y, Iwanaka N, Masuda K. Myoglobin and the Regulation of Mitochondrial Respiratory Chain Complex IV. *J Physiol* 594(2): 483-495, 2016.
- 5 Fujita K, Masuo Y, Okumura H, Watanabe Y, Suzuki H, Sunakawa Y, Shimada K, Kawara K, Akiyama Y, Kitamura M, Kunishima M, Sasaki Y, Kato Y. Increased plasma concentrations of unbound SN-38, the active metabolite of irinotecan, in cancer patients with severe renal failure. *Pharm Res* 33(2): 269-282, 2016.
- 6 Shimizu T, Kijima A, Masuo Y, Ishimoto T, Sugiura T, Takahashi S, Nakamichi N, Kato Y. Gene ablation of carnitine/organic cation transporter 1 reduces gastrointestinal absorption of 5-aminosalicylate in mice. *Chem Pharm Bull* 38(5): 774-780, 2015 (Highlighted paper selected by Editor-in-Chief).
- 7 Shimizu T, Masuo Y, Takahashi S, Nakamichi N and Kato Y. Organic Cation Transporter Octn1-mediated Uptake of Food-derived Antioxidant Ergothioneine into Infiltrating Macrophages during Intestinal Inflammation in Mice. *Drug Metab Pharmacokinet* 30(3): 231-239, 2015.
- 8 Kawase A, Norikane S, Okada A, Adachi M, Kato Y, Iwaki M. Distinct Alterations in ABC Transporter Expression in Liver, Kidney, Small Intestine, and Brain in Adjuvant-induced Arthritic Rats. *J Pharm Sci* 103(8): 2556-2564, 2014.
- 9 Ishimoto T, Nakamichi N, Hosotani H, Masuo Y, Sugiura T and Kato Y. Organic cation transporter-mediated ergothioneine uptake in mouse neural progenitor cells suppresses proliferation and promotes differentiation into neurons. *PLoS One* 9(2): e89434, 2014.
- 10 Takeuchi K, Sugiura T, Matsubara K, Sato R, Shimizu T, Masuo Y, Horikawa M, Nakamichi N, Ishiwata N and Kato Y. Interaction of novel platelet-increasing agent eltrombopag with rosuvastatin via breast cancer resistance protein in human. *Drug Metab Dispos* 42(4): 726-734, 2014.
- 11 Fujita K, Sugiura T, Okumura H, Umeda S, Nakamichi N, Watanabe Y, Suzuki H, Sunakawa Y, Shimada K, Kawara K, Sasaki Y and Kato Y. Direct inhibition and down-regulation by uremic plasma components of hepatic uptake transporter for SN-38, an active metabolite of irinotecan, in humans. *Pharm Res* 31(1):204-215, 2014.
- 12 Nakamichi N, Shima H, Asano S, Ishimoto T, Sugiura T, Matsubara K, Kusuhara H, Sugiyama Y, Sai Y, Miyamoto KI, Tsuji A, Kato Y. Involvement of carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 in gastrointestinal absorption of metformin. *J Pharm Sci* 102(9): 3407-3417, 2013.
- 13 Shitara Y, Nakamichi N, Norioka M, Shima H, Kato Y, Horie T. Role of organic cation/carnitine transporter 1 in uptake of phenformin and inhibitory effect on complex I respiration in mitochondria. *Toxicol Sci* 132(1): 32-42, 2013.
- 14 Hashimoto N, Nakamichi N, Uwafuji S, Yoshida K, Sugiura T, Tsuji A, Kato Y. ATP binding cassette transporters in two distinct compartments of skin contribute to transdermal absorption of a typical substrate. *J Controlled Rel* 165(1): 54-61, 2013.
- 15 Sugiura T, Takahashi S, Sano K, Abe T, Fukuta K, Adachi K, Nakamura T, Matsumoto K, Nakamichi N, Kato Y. Pharmacokinetic modeling of hepatocyte growth factor in experimental animals and humans. *J Pharm Sci* 102(1): 237-249, 2013.
- 16 Nakamichi N, Taguchi T, Hosotani H, Wakayama T, Shimizu T, Sugiura T, Iseki S, Kato Y. Functional expression of carnitine/organic cation transporter OCTN1 in mouse brain neurons: Possible involvement in neuronal differentiation. *Neurochem Int* 61(7):

1121-1132, 2012.

〔学会発表〕(計40件)

主なものを記載した。

- 1 加藤将夫 腎障害患者における肝トランスポーターの変化と臨床でのインパクト 第23回クリニカルファーマシーシンポジウム医療薬学フォーラム 2015 シンポジウム「トランスポーターと創薬・育薬」(オーガナイザー: 楠原洋之、高田龍平) 7月4-5日、2015、名古屋国際会議場、名古屋(招待)
- 2 Tang Y, Masuo Y, Nakamichi N, Kato Y. Functional Expression of Carnitine/organic Cation Transporter OCTN1/SLC22A4 in Hepatic Stellate Cell. 2015 AAPS Annual Meeting and Exposition, October 25-29, 2015, Orange Country Convention Center, Orlando.
- 3 Ishimoto T, Nakamichi N, Masuo Y and Kato Y. Analysis on mechanisms underlying promotion of neuronal differentiation by ergothioneine in neural stem cells. 25th Biennial Meeting ISN-APSN, August 23- 27, 2015, Cairns Convention Centre, Cairns, Australia.
- 4 加藤将夫 腎疾患時における薬物動態の予測 CBI 学会第357回研究講演会「Special Population(人種、腎疾患、肝疾患、小児)における薬物動態の予測の現状と将来展望」(世話人: 杉山雄一、前田和哉) 12月12日、2014、東京大学山上会館、東京(招待)
- 5 加藤将夫 Possible roles of xenobiotics transporter OCTN1/SLC22A4 in inflammatory diseases of digestive organs 上皮バリア・輸送に関するシンポジウム、11月1-2日、2014、立命館大学BKCローム記念館、草津(招待)
- 6 加藤将夫、増尾友佑、中道範隆 膜輸送体OCTN1/SLC22A4を利用した炎症疾患予防と治療の可能性 第9回遺伝子栄養学研究会学術集会(基調講演)9月19日、2014、札幌北広島クラッセホテル、北広島(招待)
- 7 加藤将夫 腎臓のトランスポーターについて 第31回日本TDM学会・学術大会シンポジウム「薬物トランスポーターの臓器別・包括的な機能の理解と臨床への活用を図る」(オーガナイザー: 家入一郎、高橋晴美) 5月31日、2014、ソラシティカンファレンスセンター、東京(招待)
- 8 Masuo Y, Kawabata S, Nakamichi N and Kato Y. Functional characterization of organic cation transporter OCTN1 with single nucleotide polymorphisms. 19th North American Regional ISSX Meeting and 29th JSSX Annual Meeting, October 19-23, 2014, Hilton San Francisco, San Francisco, USA
- 9 加藤将夫 疾患関連有機カチオントランスポーターと診断・治療への応用 日本DDS学会ワークショップ「トランスポーターとDDS」7月5日、2013、京都テルサ、京都(招待)

- 10 Kato Y, Nakamichi N and Sugiura T. Toxicological and pathophysiological relevance of xenobiotic transporters in epithelial cells. International Symposium on Epithelial Barrier and Transport 2012, Ritsumeikan University, September 15-16, 2012, Kusatsu, Japan.(招待)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: 抗うつ剤

発明者: 加藤将夫、中道範隆、杉浦智子、谷口徳之

権利者: 同上

種類: 特許

公開番号: 特開 2014-193844

公開日: 平成 26 年 10 月 9 日

国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bunyak/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

加藤 将夫 (KATO, Yukio)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号: 30251440

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

酒井 佳夫 (SAKAI, Yoshio)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号: 80401925

若山 友彦 (WAKAYAMA, Tomohiko)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号: 70305100

中道 範隆 (NAKAMICHI, Noritaka)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号: 10401895

杉浦 智子 (SUGIURA, Tomoko)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号: 70542190

(平成 24 年 12 月まで連携研究者)

(4)研究協力者

増尾 友佑 (MASUO, Yusuke)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号: 90708140

(平成 25 年 4 月より研究協力者)