肝腎トランスポーターを介した薬物間相互作用の分子基盤

メタデータ	言語: Japanese
	出版者:
	公開日: 2017-10-05
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 加藤, 将夫, Kato, Masao
	メールアドレス:
	所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00034749

研究成果報告書

肝臓トランスポーターを介した薬物間相互作用の分子基盤

16590108

平成１６年度～平成１７年度科学研究費補助金
（基盤研究（C））研究成果報告書

平成１８年５月

研究代表者　加藤将夫
金沢大学自然科学研究科　助教授

金沢大学附属図書館
0800-04191-7

【はしがき】

医薬品の作用・副作用の個人差や薬物間相互作用の原因の多くは、薬物の生体からの消失過程に起因する問題である。近年、肝臓や腎臓に発現する種々の薬物トランスポーターの分子的実体が解明され、薬の臓器分布や胆汁・尿中への排泄に関わることが示唆されつつある。このような背景から薬物トランスポーターについても、薬物間相互作用を定量的に予測する基礎研究が必要であると考えられる。本研究の目的は、薬の排泄過程における薬物間相互作用を、試験管レベルの in vitro 試験から、定量的に予測する手法を確立するための分子的基盤を確立することにある。

本研究の特色として、トランスポーターのみならず、薬物の生体膜透過に影響を及ぼしうる他の生体内因子にも着目し、輸送や相互作用を多面的に解析する点が挙げられる。これまで、薬物を輸送するトランスポーターは数多くが同定されているものの、それらと直接相互作用するタンパク質はほとんど見出されていない。本研究では、トランスポーターと結合し、その機能や細胞内での発現部位を調節しうるアダプター分子にも、その研究範囲を広げた。さらに、アダプター分子を介して結合しうる他の膜タンパク質、とりわけ、トランスポーターが薬物を輸送する際に必要な輸送駆動力等を供給する膜タンパク質にも着目した。その例として、βラクタム抗生物質の消化管吸収に働くと考えられているオリゴペプチドトランスポーターPEPT1 と、細胞内外のナトリウム濃度勾配を利用して PEPT1 による基質輸送に必要なプロトン濃度勾配を供給する NHE3 (Na^+/H^+ exchanger 3)について報告する。

【研究組織】

研究代表者　：　加 藤 将 夫　（金沢大学自然科学研究科　助教授）
研究分担者　：　辻　　彰　　（金沢大学自然科学研究科　　教授）

【交付決定額】

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合　計
平成 16 年度	2,600,000	0	2,600,000
平成 17 年度	1,000,000	0	1,000,000
総　計	3,600,000	0	3,600,000

【研究発表】

(1) 学会誌発表

1) Sai Y, Kato Y, Nakamura K, Kato S, Nishimura T, Kubo Y, Tamai I, Yang S, Hu Z, Yamada I and Tsuji A. Carrier-mediated hepatic uptake of a novel non-renal excretion type uric acid generation inhibitor, Y-700. *J Pharm Sci.* **95**(2): 336-347, 2006. ····· **1**

2) Jin M, Shimada T, Yokogawa K, Nomura M, Kato Y, Tsuji A, Miyamoto K Contribution of intestinal P-glycoprotein and CYP3A to oral bioavailability of cyclosporin A in mice treated with or without dexamethasone. *Int J Pharm.* **309** (1): 81-86, 2006. ····· **13**

3) Kato Y, Watanabe C, Tsuji A. Regulation of drug transporters by PDZ adaptor proteins and nuclear receptors. *Eur J Pharm Sci,* **27** (5): 487-500, 2006. ····· **19**

4) Kato Y, Sai Y, Yoshida K, Watanabe C, Hirata T, Tsuji A. PDZK1 directly regulates the function of organic cation/carnitine transporter OCTN2. *Mol Pharmacol.* **67** (3): 734-743, 2005. ····· **33**

5) Watanabe C, Kato Y, Ito S, Kubo Y, Sai Y and Tsuji A. Na^+/ H^+ exchanger 3 affects transport property of H^+/oligopeptide transporter 1. *Drug Metab Pharmacokinet.* **20** (6): 443-451, 2005. ····· **43**

6) Nishimura T, Kato Y, Sai Y, Ogihara T, Tsuji A. Characterization of renal excretion mechanism for a novel diuretic, M17055, in rats. *J Pharm Sci.* **93** (10): 2558-2566, 2004. ····· **52**

7) Kawasaki Y, Kato Y, Sai Y, Tsuji A. Functional characterization of human organic cation transporter OCTN1 single nucleotide polymorphisms in the Japanese population. *J Pharm Sci.* **93** (12): 2920-2926, 2004. ····· **61**

(2) 口頭発表

＜招待講演＞

1) 加藤将夫、久保義行、辻　彰：　有機カチオン/カルニチントランスポーターOCTNのPDZタンパク質群による機能・発現制御日本薬学会第126年会（シンポジウム「トランスポーターの細胞内局在化機構と薬物動態の変動」（オーガナイザー：加藤　将夫、大貫　玲子）、3月29日）、3月28-30日、2006、仙台国際センター、仙台

2) Yukio Kato, Yoshiyuki Kubo and Akira Tsuji. Regulation of xenobiotic transporters by interaction with PDZ adaptor proteins: Its implications in drug disposition. 5th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, May 8-11, 2005, Hakone Hotel Kowaki-en, Hakone, JAPAN.

3) Yukio Kato, Yoshiyuki Kubo and Akira Tsuji. Protein-protein interaction involved in regulation of function and expression of organic cation/carnitine transporter OCT/OCTN family. 4th International Research Conference: Biomedical Transporters 2005 "Membrane transporters: Bridging basic and applied sciences," August 14-18, 2005, OLMA Congress Center, St. Gallen, Switzerland.

4) Yukio Kato. Interactions of SLC Xenobiotic Transporters with PDZ-Domain Containing Proteins and their Implications in Drug Disposition. 13th North American ISSX/20th JSSX Meeting, The Outrigger Hotel, October 23-27, 2005, Maui, Hawaii.

＜一般講演＞

5) β－ラクタム抗生物質の肝腎指向性における Mrp2 の関与　高原誓子、竹内敏之、久保義行、加藤将夫、辻　彰　日本薬剤学会第 21 年会、3 月 16-18 日、2006、金沢市観光会館他、金沢

6) 有機カチオン/カルニチントランスポーターOCTN1 の一塩基多型が機能および細胞内局在に及ぼす影響　松本健、久保義行、加藤将夫、辻　彰
日本薬剤学会第 21 年会、3 月 16-18 日、2006、金沢市観光会館他、金沢

7) 腎尿細管に発現する PDZK/NaPi-Cap ファミリーによる有機カチオントランスポーターとの相互作用と発現・機能に及ぼす影響　渡邊千鶴、杉浦智子、久保義行、加藤将夫、辻　彰
第 27 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、11 月 28-29 日、2005、京都大学医学部創立百周年記念施設「芝蘭会館」、京都

8) Takeshi Matsumoto, Yoshiyuki Kubo, Yukio Kato and Akira Tsuji. Functional alterations of human OCTN1 caused by nonsynonymous SNPs. 13th North American ISSX/20th JSSX Meeting, The Outrigger Hotel, October 23-27, 2005, Maui, Hawaii.

9) Tadakatsu Nakamura, Yoshiyuki Kubo, Yukio Kato and Akira Tsuji. Transport activity of organic cations in renal brush-border membrane vesicles of OCTN2-deficient mice. 13th North American ISSX/20th JSSX Meeting, The Outrigger Hotel, October 23-27, 2005, Maui, Hawaii.

10) Chizuru Watanabe, Yoshiyuki Kubo, Yukio Kato and Akira Tsuji. Functional modulation of organic cation/carnitine transporters by PDZK1/NaPiCap family proteins. 13th North American ISSX/20th JSSX Meeting, The Outrigger Hotel, October 23-27, 2005, Maui, Hawaii.

11) Sayaka Kato, Yoshiyuki Kubo, Yukio Kato, Ichimaro Yamada, Akira Tsuji. Carrier-mediated uptake of a novel non-renal excretion type uric acid generation inhibitor, Y-700. 13th North American ISSX/20th JSSX Meeting, The Outrigger Hotel, October 23-27, 2005, Maui, Hawaii.

12) Yoshiyuki Kubo, Daisuke Iwata, Yukio Kato and Akira Tsuji. Functional analysis of organic cation transporter octns in mouse renal brush-border membrane. 3rd World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery: Clinical Significance and Regulatory Impact, April 18-20, 2005, Barcelo Hotel Sants, Barcelona, Spain.

13) Yukio Kato, Chizuru Watanabe, Tomoko Sugiura, Yoshiyuki Kubo and Akira Tsuji. Interaction and functional regulation of apical membrane transporters by PDZ domain containing adaptor proteins. 3rd World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery: Clinical Significance and Regulatory Impact, April 18-20, 2005, Barcelo Hotel Sants, Barcelona, Spain.

14) Yukio Kato, Chizuru Watanabe, Kazuhiro Yoshida, Tadayoshi Hirata, Yoshiyuki Kubo and Akira Tsuji. Interaction and Functional Regulation of Carnitine/Organic Cation Transporter OCTN2 by PDZ Protein PDZK1. The American Society for Cell Biology 44th Annual Meeting, December 4-8, 2004, Washington Convention Center, Washington DC, USA.

15) 腎刷子縁膜に発現する有機カチオントランスポーター・OCTNs の機能解析　久保義行，中村忠勝，岩田大祐，小杉洋平，崔吉道，加藤将夫，辻　彰
日本薬学会第 125 年会、3 月 29-31 日、2005、東京臨海副都心、東京

16) PDZ タンパク質と薬物トランスポーターの相互作用の特異性と輸送機能に及ぼす影響　加藤将夫，渡辺千鶴，平田忠義，杉浦智子，坂本慶一，久保義行，辻　彰
日本薬学会第 125 年会、3 月 29-31 日、2005、東京臨海副都心、東京

17) 腎尿細管上皮細胞頂側膜に発現する有機カチオントランスポーターと PDZ タンパク質との相互作用　渡邊千鶴、杉浦智子、坂本慶一、久保義行、加藤将夫、辻　彰
日本薬剤学会創立 20 周年記念大会、3 月 25-27 日、2005、タワーホール船堀、東京

18) 薬物トランスポーターと PDZ タンパク質の相互作用：その特異性と機能制御との関連　加藤将夫、久保義行、渡辺千鶴、平田忠義、辻　彰
第 26 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、11 月 25-26 日、2004、東京大学薬学部他、東京

19) タンパク質間相互作用の解析技術を用いた薬物トランスポーター制御因子の探索と薬物動態学的意義　加藤将夫，渡辺千鶴，吉田和弘，平田忠義，久保義行，辻　彰
第 19 回日本薬物動態学会年会、11 月 17-19 日、2004、石川県立音楽堂他、金沢

20) 有機カチオントランスポーター・OCTNsのマウス腎刷子縁膜における機能解析　久保義行、中村忠勝、小杉洋平、岩田大祐、崔　吉道、加藤将夫、辻　彰
第 19 回日本薬物動態学会年会、11 月 17-19 日、2004、石川県立音楽堂他、金沢

21) マウス腎刷子縁膜における H^+/有機カチオン交換輸送系と OCTN2 の寄与　中村忠勝、小杉洋平、久保義行、崔吉道、加藤将夫、辻　彰
第 19 回日本薬物動態学会年会、11 月 17-19 日、2004、石川県立音楽堂他、金沢

22) PDZ アダプタータンパク質 PDZK1 に見られる遺伝的多型とトランスポーターとの相互作用に及ぼす影響　杉浦智子，坂本慶一、渡辺千鶴，平田忠義，久保義行，加藤将夫，辻　彰
第 19 回日本薬物動態学会年会、11 月 17-19 日、2004、石川県立音楽堂他、金沢

23) PDZ アダプタータンパク質 PDZK1 によるカルニチン/有機カチオントランスポーターOCTN2 の機能制御　渡辺千鶴、吉田和弘、久保義行、崔吉道、加藤将夫、辻　彰
第 19 回日本薬物動態学会年会、11 月 17-19 日、2004、石川県立音楽堂他、金沢

24) カルニチン／有機カチオントランスポーターOCTN2の発現量および機能特性に及ぼすPDZK1の影響　平田忠義、渡辺千鶴、久保義行、加藤将夫、辻　彰
第19回日本薬物動態学会年会、11月17-19日、2004、石川県立音楽堂他、金沢

25) Chizuru Watanabe, Kazuhiro Yoshida, Yukio Kato, Yoshimichi Sai and Akira Tsuji. Direct interaction between carboxyl terminus of H+/oligopeptide transporter (PEPT) 2 and PDZK1. Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004); 2nd World Congress of the Broad of Pharmaceutical Sciences of FIP, May 30-June 3, 2004, Kyoto International Conference Hall, Kyoto, Japan.

26) Yukio Kato, Keiko Nakamura, Yoshimichi Sai, Ikumi Tamai, Ichimaro Yamada, and Akira Tsuji. Active transport systems involved in hepatic uptake of a novel non-renal excretion type uric acid generation inhibitor Y-700. Pharmaceutical Sciences World Congress (PSWC2004); 2nd World Congress of the Broad of Pharmaceutical Sciences of FIP, May 30-June 3, 2004, Kyoto International Conference Hall, Kyoto, Japan.

(3) 出版物

1) 加藤将夫、松本　健、辻　　彰：　薬物トランスポーターと薬剤感受性（1）　-薬物トランスポーターの遺伝的多型とその評価-
最新医学 60(9)：1819-1826 (2005)

【研究成果による工業所有権の出願・取得状況】

なし