

# The Application of 'Passport' and 'Gateway' Proteins to the Absorption, Distribution, Excretion and Delivery of Drugs

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Tsuji, Akira メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00049353">https://doi.org/10.24517/00049353</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



パスポートタンパク質・ゲートウェイタンパク質の  
機能を利用した薬物動態制御

(課題番号 16390039)

平成16年度～平成18年度科学研究費補助金  
基盤研究(B) 研究成果報告書

平成19年3月

研究代表者 辻 彰  
(金沢大学大学院自然科学研究科)

金沢大学図書館蔵書印



0800-04424-X

パスポートタンパク質・ゲートウェイタンパク質の  
機能を利用した薬物動態制御

(課題番号 16390039)

平成16年度～平成18年度科学研究費補助金  
基盤研究 (B) 研究成果報告書

平成19年3月

研究代表者 辻 彰  
(金沢大学大学院自然科学研究科)

# 平成16年度～平成18年度科学研究費補助金 (基盤研究(B)) 研究成果報告書

課題番号 16390039

研究課題 パスポートタンパク質・ゲートウェイタンパク質の機能  
を利用した薬物動態制御

研究組織 研究代表者：  
辻 彰（金沢大学大学院自然科学研究科 教授）

研究分担者：  
加藤将夫（金沢大学大学院自然科学研究科 助教授）  
久保義行（金沢大学大学院自然科学研究科 助手）

研究費 平成16年度 7,100 千円  
平成17年度 4,200 千円  
平成18年度 3,500 千円

計 14,800 千円

## はじめに

生体は、要・不要なものの識別輸送によって栄養物質を効率的に取込む一方、低分子異物に対しては防御機能を備えており、この過程にトランスポーター群と代謝酵素群が協調的に関わることが明らかにされつつある。しかし、生体は生体異物（薬物など）に対し、巧妙かつ多様な応答を示すことから、その複雑なメカニズムを理解し記述する新しいドグマの確立が要求されている。本研究は、以下を念頭に置き、生体の生体物質／異物認識輸送機構研究を実施した。

- 1) 細胞に取込まれる異物／栄養物質の特徴（パスポート）は何であるのか？
- 2) その分子認識機構の実体（パスポートタンパク質）とは、どのような機能性タンパク質によって担われているのか？
- 3) 取込んだ物質を代謝酵素へ受け渡す、あるいは未変化のまま排出する異物排除メカニズムはどのような分子の実体（ゲートウェイタンパク質）によって担われているのか？

本研究では、薬物の体内動態（吸収、分布、排泄）、薬効、毒性に深く関わる影響を与える薬物トランスポーターとその補助因子に焦点を当て、その多様な薬物認識・輸送機構を個体、臓器、細胞、分子、遺伝子レベルで解析し、これによって、パスポートタンパク質・ゲートウェイタンパク質の機能を利用した合理的な薬物の体内動態制御および新規創薬戦略を樹立することを目指してきた。

本研究によって得られた研究成果は以下のようにまとめられる。

- 1) 第一世代の経口β-ラクタム系抗生物質である cephalexin (CEX)には構造異性体としてL型 (L-CEX) が存在する。経口投与では、L-CEX は血清中および尿中にL-CEX 未変化体が検出されない一方で、加水分解代謝物 7-aminodeacetoxycephalosporanic acid (7-ADCA) のみが検出される。このことから、我々は、「L-CEX が PEPT1 によって細胞内に取り込まれた後に速やかに加水分解（代謝）を受け、7-ADCA を生成している」と考え、これを培養細胞発現系で検証した。その結果、Mock 細胞に比して顕著な L-CEX 代謝活性が PEPT1 発現細胞に観察された。また、これは各細胞の膜透過性を上昇させた際にも、結果は同様であった。PEPT1 の発現自体が L-CEX 代謝を促進することが示唆され、当初の仮説の妥当性が示された。今後さらなる検証は必要であるものの、本研究において、薬物トランスポーターが輸送機能に加え、代謝機能を協奏的に発揮し、ゲートウェイタンパク質として効率的な異物排除に寄与する可能性が示された。

- 2) 研究代表者(辻)らは、有機カチオンカルニチントランスポーター・OCTNs (SLC22A4 および SLC22A5)を同定し、これら分子が有機カチオン性化合物・テトラエチルアンモニウム (TEA) および必須栄養素・カルニチンの輸送に関わることを明らかとしてきた。さらに、OCTN2 がヒト全身性カルニチン欠乏症の原因遺伝子であることも解明している。本研究では、カルニチン消化管吸収における OCTN2 の寄与を *Octn2* 機能欠損マウス (*jvs*) を用いて検証した。その結果、野性型マウスに比して小腸組織におけるカルニチン蓄積が *jvs* マウスでは顕著な低下が観察され、また、カルニチン蓄積が  $\text{Na}^+$  勾配依存的であることが示された。このことから、*Octn2* がカルニチンの消化管取り込みの分子の実体であることが明らかとなった。また、*jvs* マウスを用いて H1 アンタゴニスト・メピラミンの体内動態における *Octn2* の寄与を検証した結果、その組織/血漿濃度比において心臓および腎臓などに差異が見出され、*Octn2* がメピラミンの臓器分布に寄与する薬物トランスポーターであることが明らかとなった。MDR1 に代表される排出型薬物トランスポーターに比べ、薬物の体内動態に寄与するインフラックストランスポーターの組織・個体レベル解析は立ち後れている状況にあったが、本研究によってインフラックストランスポーターがパスポートタンパク質として機能し、生理的・薬物動態学的に重要性を有することを示した。
- 3) 現在、皮膚は、薬物の投与部位として局所作用に加えて、全身作用を目的とした薬物送達にも利用されている。特に、臨床において全身作用を目的とする場合、経皮投与は初回通過効果(消化管における吸収効率や肝臓における代謝酵素による分解)の回避が可能であり、さらに血中濃度維持に利便性があり、また、患者の病態・体調を考慮し、必要に応じた投与中断が可能であるというメリットを有している。本研究では、皮膚における新規かつ重要な薬物動態制御因子として薬物トランスポーターを取り挙げ、その発現・機能解析を実施した。半定量 RT-PCR 法を用いた発現分布解析では、MDR1、MRP1 などの排出トランスポーター、OCT (organic cation transporter) ファミリーや OAT (organic anion transporter) ファミリー、モノカルボン酸トランスポーター・ファミリーなどの取り込み機能を有する薬物トランスポーターの発現が示された。また、NSAIDs に関して、皮膚組織を用いた透過解析を実施した結果、flurbiprofen に担体介在性の取り込み機構が存在し、これに有機アニオントランスポーターの関与が示唆された。本研究により、薬物皮膚透過における薬物トランスポーターの寄与が初めて示され、今後、皮膚におけるパスポート/ゲイトウエイタンパク質の知見を活かした新たな経皮投与薬・投与方法の開発が期待される。

4) これまで、薬物トランスポーターの機能解析はトランスポーター単独発現系として解析されてきたが、近年、これらトランスポーター分子が膜裏打ちタンパク質によって発現、局在、機能制御を受けていることが知られるようになった。本研究においても、OCTNs や PEPTs がこの機構で制御されていることを示唆し、また、この現象の個体レベル解析にも取り組んできた。そこで、研究代表者は、薬物トランスポーターが膜裏打ちタンパク質によって受ける多大な影響を考慮し、トランスポーター機能をより生理的条件下で解析できる系として膜裏打ちタンパク質と薬物トランスポーター分子の共発現システムを考えた。これは新規薬物スクリーニング系としての実用化が期待され、本研究では、アフリカツメガエル卵母細胞を発現系として採用し、その基盤的技術を構築した。

以上のように、本研究は、薬物トランスポーターに焦点を当てて展開され、トランスポーター1分子が併せ持つ輸送機能と代謝機能の協奏性を示唆し、インフラックストランスポーターの個体・組織レベルでの役割を明らかとした。また、新たな研究対象として皮膚を取り挙げ、薬物トランスポーターが薬物皮膚透過に寄与することを示唆し、この機構が創薬に利用できる可能性を新たに示した。さらに、翻訳後の機能・発現制御のメカニズムを解析し、その知見を応用した薬物スクリーニングシステムの基盤を構築するに至った。本研究で得られた成果には、今後、個体におけるさらなる役割解明、高次構造解析による分子メカニズム解明、また、創薬技術への実用化などの多数の発展形態が期待される。

本科学研究費補助金によって、上述の研究を展開できたことに感謝申し上げます。また、以上の成果の発表を行った学術論文・学会発表を以下に示す。

平成19年 3月  
金沢大学大学院  
自然科学研究科  
教授

辻 彰

## 研究発表 学会誌（総説）

1. Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Experimental approaches to the study of drug transporters, *Drug Transporters (edited by You G, M. Morris)*, in press.
2. 久保義行, 杉本宏史, 加藤将夫, 辻 彰. ヒト疑似細胞と新薬の有効性判断への応用, *月刊バイオインダストリー*, in press.
3. 辻 彰. 動物のデータはヒトにどこまで迫れるか?, *Drug Delivery System*, **22**: 43-7 (2007).
4. 辻 彰. 薬物トランスポーター群の分子機構を用いる創薬, *日本臨床*, **65**: 633-7
5. 玉井郁己, 辻 彰. トランスポーターとドラッグデリバリー, *DDS の基礎と開発 (永井恒司 監修)*, 215-24 (2006)
6. 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 生体外異物の取り込みと排出の分子シンクロナイゼーション, “ファイバー”スーパーバイオメティックス (本宮 達也, 赤池敏宏 監修), 第3節-1 (2006),
7. Tsuji A. Impact of transporter-mediated drug absorption, distribution, elimination and drug interactions in antimicrobial chemotherapy. *J Infect Chemother*. **12**: 241-50 (2006).
8. Sugiura T, Kato Y, Tsuji A. Role of SLC xenobiotic transporters and their regulatory mechanisms PDZ proteins in drug delivery and disposition. *J Control Release*. **116**: 238-46 (2006).
9. Kato Y, Watanabe C, Tsuji A. Regulation of drug transporters by PDZ adaptor proteins and nuclear receptors. *Eur J Pharm Sci*. **27**: 487-500 (2005).
10. Tsuji A. Small molecular drug transfer across the blood-brain barrier via carrier-mediated transport systems. *NeuroRx*. **2**: 54-62 (2005).
11. Tsuji A. Influx transporters and drug aging: Application of peptide and cation transporters. *Int. Cong Series*. 1277. 75-84 (2005)
12. 辻 彰. 薬物トランスポーター研究の新戦略と創薬, *J Mass Spectrom Soc Jpn*. **53**: 146-156 (2005).
13. 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**: 23-30 (2005).

## 学会誌（原著論文）

1. Nishimura T, Kubo Y, Kato Y, Sai Y, Ogihara T, Tsuji A. Characterization of the uptake mechanism for a novel loop diuretic, M17055, in Caco-2 cells: involvement of organic anion transporting polypeptide (OATP)-B. *Pharm Res*. **24**: 90-8 (2007).
2. Mitsuoka K, Kato Y, Kubo Y, Tsuji A. Functional expression of stereoselective metabolism of cephalexin by exogenous transfection of oligopeptide transporter PEPT1. *Drug Metab Dispos*. **35**: 356-62 (2007).
3. Sugiura T, Kato Y, Kubo Y, Tsuji A. Mutation in an adaptor protein PDZK1 affects transport activity of organic cation transporter OCTNs and oligopeptide transporter PEPT2. *Drug Metab*



- Pharmacokinet.* **21**: 375-83 (2006).
4. Watanabe C, Kato Y, Sugiura T, Kubo Y, Wakayama T, Iseki S, Tsuji A. PDZ adaptor protein PDZK2 stimulates transport activity of organic cation/carnitine transporter OCTN2 by modulating cell surface expression. *Drug Metab Dispos.* **34**: 1927-34 (2006).
  5. Kato Y, Sugiura M, Sugiura Wakayama T, Kubo Y, Kobayashi D, Sai Y, Tamai I, Iseki S, Tsuji A. Organic cation/carnitine transporter OCTN2 (Slc22a5) is responsible for carnitine transport across apical membranes of small intestinal epithelial cells in mouse. *Mol Pharmacol.* **70**: 829-37 (2006).
  6. Sai Y, Kato Y, Nakamura K, Kato S, Nishimura T, Kubo Y, Tamai I, Yang S, Hu Z, Yamada I, Tsuji A. Carrier-mediated hepatic uptake of a novel nonrenal excretion type uric acid generation inhibitor, Y-700. *J Pharm Sci.* **95**: 336-47 (2006).
  7. Jin M, Shimada T, Yokogawa K, Nomura M, Ishizaki J, Piao Y, Kato Y, Tsuji A, Miyamoto K. Site-dependent contributions of P-glycoprotein and CYP3A to cyclosporin A absorption, and effect of dexamethasone in small intestine of mice. *Biochem Pharmacol.* **72**: 1042-50 (2006).
  8. Jin M, Shimada T, Yokogawa K, Nomura M, Kato Y, Tsuji A, Miyamoto K. Contributions of intestinal P-glycoprotein and CYP3A to oral bioavailability of cyclosporin A in mice treated with or without dexamethasone. *Int J Pharm.* **309**: 81-6 (2006).
  9. Sai Y, Kaneko Y, Ito S, Mitsuoka K, Kato Y, Tamai I, Artursson P, Tsuji A. Predominant contribution of organic anion transporting polypeptide OATP-B (OATP2B1) to apical uptake of estrone-3-sulfate by human intestinal Caco-2 cells. *Drug Metab Dispos.* **34**: 1423-31 (2006).
  10. Kwok B, Yamauchi A, Rajesan R, Chan L, Dhillon U, Gao W, Xu H, Wang B, Takahashi S, Semple J, Tamai I, Nezu J, Tsuji A, Harper P, Ito S. Carnitine/xenobiotics transporters in the human mammary gland epithelia, MCF12A. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* **290**: R793-802. (2006).
  11. Li Q, Tsuji H, Kato Y, Sai Y, Kubo Y, Tsuji A. Characterization of the transdermal transport of flurbiprofen and indomethacin. *J Control Release.* **110**: 542-56. (2006).
  12. Watanabe C, Kato Y, Ito S, Kubo Y, Sai Y, Tsuji A. Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchanger 3 affects transport property of H<sup>+</sup>/oligopeptide transporter 1. *Drug Metab Pharmacokinet.* **20**: 443-51 (2005).
  13. Li Q, Kato Y, Sai Y, Imai T, Tsuji A. Multidrug resistance-associated protein 1 functions as an efflux pump of xenobiotics in the skin. *Pharm Res.* **22**: 842-6 (2005).
  14. 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**: 734-43 (2005).
  15. Kobayashi D, Irokawa M, Maeda T, Tsuji A, Tamai I. Carnitine/organic cation transporter OCTN2-mediated transport of carnitine in primary-cultured epididymal epithelial cells. *Reproduction.* **130**: 931-7 (2005).
  16. Nozawa T, Suzuki M, Yabuuchi H, Irokawa M, Tsuji A, Tamai I. Suppression of cell proliferation by inhibition of estrone-3-sulfate transporter in estrogen-dependent breast cancer cells. *Pharm Res.* **22**: 1634-41 (2005).
  17. Kobayashi D, Goto A, Maeda T, Nezu J, Tsuji A, Tamai I. OCTN2-mediated transport of carnitine in isolated Sertoli cells. *Reproduction.* **129**: 729-36 (2005).
  18. Nozawa T, Minami H, Sugiura S, Tsuji A, Tamai I. Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab Dispos.* **33**: 434-9 (2005).

19. Nagasawa K, Ito S, Kakuda T, Nagai K, Tamai I, Tsuji A, Fujimoto S. Transport mechanism for aluminum citrate at the blood-brain barrier: kinetic evidence implies involvement of system Xc- in immortalized rat brain endothelial cells. *Toxicol Lett.* **155**: 289-96 (2005).

## 学会発表

### 招待講演（国内）

1. 辻 彰. 薬物動態学の新しい考え方, 東京理科大学薬剤学特論, 6月28日, 東京 (2006).
2. 辻 彰. 創薬ターゲットとしての薬物トランスポーター, 第22回創薬セミナー, 7月26日-28日, 山梨 (2006).
3. 辻 彰. 薬物の動態・薬効・毒性制御タンパク質として機能するトランスポーターを利用した創薬戦略, 第7回長井長義記念シンポジウム, 9月5日-8日, 徳島 (2006).
4. 辻 彰. 第8回製剤研究フォーラム, 9月15日, 京都 (2006).
5. 辻 彰. Implication of drug transporters and drug development, 3月31日-4月1日, 岐阜 (2006).
6. 辻 彰. 薬物トランスポーター研究と創薬, 日本剤学会創立20周年記念大会, 3月25-27日, 東京 (2005).
7. 辻 彰. 薬物トランスポーター研究の新たな展開, 日本薬学会第125年会, 3月28-31日, 東京 (2005).
8. 辻 彰. 医薬品の開発と適正使用に関わる薬物動態研究所のパラダイムシフト, 第7回製剤研究フォーラム, 9月16日, 東京 (2005).
9. 辻 彰. 薬物トランスポーターとDDS, 日本DDS学会創立20周年記念シンポジウム, 11月7日-8日, 東京 (2005).
10. 辻 彰. トランスポーターが介在する薬物の組織内動態変動, 第12回分子皮膚科学フォーラム, 11月11日, 博多 (2005).
11. 辻 彰. 薬物トランスポーター研究の新戦略と創薬, 第31回BMSコンファレンス, 7月4-7日, 福井 (2004).

### 招待講演（国際）

1. Tsuji A. Tissue specific drug delivery utilizing transporter functions, Drug Delivery & Licensing, 10-12 July, Singapore (2006).
2. Tsuji A. Medically relevant transporters as drug targets, The 3rd Korea-Japan Joint symposium on Drug Delivery and Therapy, 20-21 April, Korea (2006).
3. Tsuji A. Transporter-mediated drug delivery, 1st Indo-Japanese International Conference on Advances in Pharmaceutical Research and Technology, 25-29 November, Mumbai (2005).
4. Tsuji A. Lecture by ISSX Asian Pacific Scientific Achievement Awardee, 13th NA ISSX Meeting 20th ISSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).

5. Kato Y, Kubo Y, Tsuji A. 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”, 14-18 August, St. Gallen, Switzerland (2005).
6. Tsuji A. Pharmacogenomics and drug discovery: Impact on drug response and applications in infectious diseases, 24th International Congress on Chemotherapy, 4-5 June Manila (2005).
7. Kato Y, Kubo Y, Tsuji A. Regulation of xenobiotic transporters by interaction with PDZ adaptor proteins: Its implications in drug disposition. 5th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, 8-11 May, Hakone (2005).
8. Tsuji A. Application of peptide and cation transporters, Esteve Foundation Symposium XI, 6-9 October, Costabrava, Spain (2004).

### 学会発表（国内）

1. 大竹 亨, 内海理恵, 杉浦智子, 西村友宏, 久保義行, 若山友彦, 加藤将夫, 井関尚一, 辻 彰. マウス小腸における有機アニオン性薬物 estrone-3-sulfate の Oatp 介在吸収, 日本薬学会 第 127 年会, 3 月 28 日-31 日, 富山 (2007).
2. Kubo Y, Iwata D, Nakamura T, Ito K, Kato Y, Sugihara K, Asano M, Akira Tsuji A. Gene knockout approach to elucidate pharmacological function of organic cation/carnitine transporter OCTNs, 日本薬学会 第 127 年会, 3 月 28 日-31 日, 富山 (2007).
3. 杉浦智子, 杉本宏史, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. PDZK1 による PEPT1 との相互作用および基質輸送能への影響, 第 1 回トランスポーター研究会, 12 月 16 日 -17 日, 東京 (2006)
4. Kubo Y, Iwata D, Nakamura T, Ito K, Kato Y, Sugihara K, Asano M, Akira Tsuji A. Gene knockout approach to elucidate pharmacological function of organic cation/carnitine transporter OCTNs, 第 28 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 11 月 9 日-10 日, 静岡 (2006).
5. Nakamura T, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Involvement of OCTN2 in tissue distribution of organic cations, 第 21 回日本薬物動態学会年会, 11 月 29 日-12 月 1 日, 東京 (2006).
6. Sugimoto H, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Functional regulation of SLC xenobiotic transporters by PDZ adaptor proteins, 第 21 回日本薬物動態学会年会, 11 月 29 日-12 月 1 日, 東京 (2006).
7. Takahara S, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Mechanism of molecular weight threshold in the biliary excretion of  $\beta$ -lactam antibiotics, 第 21 回日本薬物動態学会年会, 11 月 29 日-12 月 1 日, 東京 (2006).
8. Amano N, Ono M, Nishimura T, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A, Miwa T. Investigation of unique pharmacokinetics in Cynomolgi (1) - Problem in estimation of human bioavailability and its solution -, 第 21 回日本薬物動態学会年会, 11 月 29 日-12 月 1 日, 東京 (2006).
9. Nishimura T, Kubo Y, Kato Y, Amano N, Ono M, Miwa T, Tsuji A. Investigation of unique pharmacokinetics in Cynomolgi (2) -Intestinal absorption mechanism of midazolam and its species difference-, 第 21 回日本薬物動態学会年会, 11 月 29 日-12 月 1 日, 東京 (2006).
10. Ono M, Amano N, Nishimura T, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A, Miwa T. Investigation of unique pharmacokinetics in Cynomolgi (3) - Estimation of intestinal first-pass effect in Cynomolgi -,

11. Kato Y, Nishimura T, Kubo Y, Amano N, Ono M, Miwa T, Tsuji A. Investigation of unique pharmacokinetics in Cynomolgi (4) - Intestinal absorption mechanism of etoposide-, 第21回日本薬物動態学会年会, 11月29日-12月1日, 東京 (2006).
12. Sugiura T, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. PDZ adaptor protein PDZK1 interacts with oligopeptide transporter PEPT1, and regulates its expression and transport activity, 第21回日本薬物動態学会年会, 11月29日-12月1日, 東京 (2006).
13. Iwata D, Kubo Y, Nakamura T, Ito K, Kato Y, Sugihara K, Asano M, Tsuji T. Drug disposition in organic cation / carnitine transporter *octn1* (*slc22a4*) gene knockout mice, 第21回日本薬物動態学会年会, 11月29日-12月1日, 東京 (2006).
14. Kubo Y, Iwata D, Ito K, Kato Y, Sugihara K, Asano M, Tsuji A. Phenotype analysis of organic cation / carnitine transporter *octn1* (*slc22a4*) gene knockout mice, 第21回日本薬物動態学会年会, 11月29日-12月1日, 東京 (2006).
15. 辻 洋行, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 非ステロイド性抗炎症薬フルルビプロフェンのトランスポーター介在型経皮吸収, 薬剤学会第21回3月16日-18日, 金沢 (2006)
16. 松本 健, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 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, 日本薬剤学会第21年会, 3月16日-18日, 金沢 (2006).
17. 高原誓子, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰.  $\beta$ -ラクタム抗生物質の肝腎指向性における Mrp2 の関与, 日本薬剤学会第21年会, 3月16日-18日, 金沢 (2006).
18. 加藤清香, 久保義行, 若山友彦, 加藤将夫, 井関尚一, 辻 彰. メトトレキサートの消化管毒性における MRP1 の関与, 日本薬剤学会第21年会, 3月16日-18日, 金沢 (2006).
19. 杉浦幹大, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 小腸に発現するカルニチン/有機カチオントランスポーターOCTN2のカルニチン・薬物輸送における役割解明, 日本薬学会第126年会, 3月28日-3月30日, 仙台 (2006).
20. 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, 3月28日-3月30日, 仙台(2006).
21. 西村友宏, 大竹 亨, 内海理恵, 久保義行, 加藤将夫, 荻原琢男, 辻 彰. 有機アニオン性薬物の消化管吸収における Organic Anion Transporting Polypeptide の関与, 日本薬剤学会創立第20周年記念大会, 3月24日-27日, 東京 (2005).
22. 渡邊千鶴, 杉浦智子, 坂本慶一, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 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, 日本薬剤学会創立第20周年記念大会, 3月24日-27日, 東京 (2005).
23. 光岡圭介, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. ペプチドトランスポーター・PEPT1発現細胞におけるセファレキシム加水分解反応分子機構の解明, 日本薬剤学会創立第20周年記念大会, 3月24日-27日, 東京 (2005).
24. 杉浦智子, 渡邊千鶴, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. PDZタンパク質PDZK1の遺伝子変異による薬物トランスポーターとの相互作用及び輸送機能制御に及ぼす影響, 日本薬学会北陸支部平成17年度第1回総会及び112回例会, 7月23日, 富山 (2005).

25. 宮崎達也, 大竹亨, 西村友宏, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 小腸に発現する有機アニオントランスポーターOatp3 および Oatp9 の基質特異性解析, 日本薬学会北陸支部平成 17 年度第 1 回総会及び 112 回例会, 7 月 23 日, 富山 (2005).
26. 西村友宏, 大竹亨, 宮崎達也, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 消化管に発現する有機アニオントランスポーターOATP ファミリーの機能と種差, 第 7 回製剤研究フォーラム, 9 月 16 日, 東京 (2005).
27. 辻 洋行, 伊藤克彰, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 非ステロイド系抗炎症薬の経皮吸収機構: フルルビプロフェンを用いたトランスポーター介在輸送の解析, 第 7 回製剤研究フォーラム, 9 月 16 日, 東京 (2005).
28. 内海理恵, 大竹 亨, 宮崎達也, 西村友宏, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 有機アニオントランスポーター (OATP) は消化管薬物吸収に関与するか?, 創剤フォーラム若手討論会, 9 月 29 日-30 日, 東京 (2005).
29. 松本 健, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 有機カチオントランスポーターOCTN 1 の一塩基多型が基質輸送能に及ぼす影響, 創剤フォーラム若手討論会, 9 月 29 日-30 日, 東京 (2005).
30. 杉浦幹大, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 小腸上皮細胞におけるカルニチン輸送にトランスポーターOCTN ファミリーが関与するか?, 第 27 回生体膜と薬物の相互シンポジウム, 11 月 28 日-29 日, 京都 (2005).
31. 渡辺千鶴, 杉浦智子, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 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, 第 27 回生体膜と薬物の相互シンポジウム, 11 月 28 日-29 日, 京都 (2005).
32. 西村友宏, 金子洋介, 崔 吉道, 加藤将夫, 萩原琢男, 辻 彰. 新規ループ利尿薬 M17055 の消化管吸収機構: Caco-2 細胞への取込みにおける有機アニオントランスポーターOATP-B の寄与, ファーマ・バイオフィォーラム 2004, 11 月 6-7 日, 東京 (2004).
33. 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. 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, 第 19 回日本薬物動態学会年会, 11 月 17-19 日, 金沢 (2004).
34. 中村忠勝, 小杉洋平, 久保義行, 崔 吉道, 加藤将夫, 辻 彰. マウス腎刷子縁膜における H<sup>+</sup>/有機カチオン交換輸送系と OCTN2 の寄与, 第 19 回日本薬物動態学会年会, 11 月 17-19 日, 金沢 (2004).
35. 大竹 亨, 西村友宏, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. マウス小腸における有機アニオン輸送システムの解析, 第 19 回日本薬物動態学会年会, 11 月 17-19 日, 金沢 (2004).
36. 辻 洋行, 李 晴, 久保義行, 崔 吉道, 加藤将夫, 辻 彰. 皮膚におけるトランスポーターの発現と薬物の経皮透過に及ぼす寄与, 第 19 回日本薬物動態学会年会, 11 月 17-19 日, 金沢 (2004).
37. 岩田大祐, 加藤将夫, 久保義行, 辻 彰. カルニチン及び有機カチオンの心臓移行における薬物トランスポーターの寄与, 第 19 回日本薬物動態学会年会, 11 月 17-19 日, 金沢 (2004).
38. 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. 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, 第 19 回日本薬物動態学会年会, 11 月 17-19 日, 金沢 (2004).

39. 西村友宏, 加藤将夫, 久保義行, 崔 吉道, 荻原琢男, 辻 彰. 新規ループ利尿薬 M17055 の小腸上皮細胞への取込みにおける有機アニオントランスポーター (OATP) の関与, 第 19 回日本薬物動態学会年会, 11 月 17-19 日, 金沢 (2004).
40. 平田忠義, 渡辺千鶴, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 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, 第 19 回日本薬物動態学会年会, 11 月 17-19 日, 金沢 (2004).
41. 渡辺千鶴, 吉田和弘, 久保義行, 崔 吉道, 加藤将夫, 辻 彰. 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, 第 19 回薬物日本動態学会年会, 11 月 17-19 日, 金沢 (2004).
42. 加藤将夫, 久保義行, 渡辺千鶴, 平田忠義, 辻 彰. 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, 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, 東京 (2004).
43. 内海理恵, 西村友宏, 崔 吉道, 荻原琢男, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 小腸における有機アニオントランスポーター(OATP)の発現と機能解析, 日本薬学会北陸支部第 111 回例会, 12 月 5 日, 金沢 (2004).
44. 大越菜央, 辻 洋行, 李 晴, 久保義行, 加藤将夫, 辻 彰. 薬物の皮膚への分布及び透過におけるトランスポーターの役割, 日本薬学会北陸支部第 111 回例会, 12 月 5 日, 金沢 (2004).
45. 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. 有機カチオントランスポーター・OCTNs の機能解析, 第 30 回生体エネルギー研究会, 12 月 16-18 日, 大阪 (2004).

### 学会発表 (国際)

1. Kato Y, Kubo Y, Tsuji A. PDZ adaptor proteins as regulatory mechanisms for organic cation/carnitine transporter OCT/OCTN family, The 3rd Korea-Japan Joint symposium on Drug Delivery and Therapy, 20-21 April, Seoul, Korea (2006).
2. Sugiura M, Kubo Y, Wakayama T, Kato Y, Iseki S, Tsuji A. Gene knockout approaches toward to elucidate involvements of OCTNs in drug absorption, distribution and excretion, The 1st Asia Pasific ISSX Meeting, 24-27 May, Jeju, Korea (2006).
3. Watanabe C, Sugiura T, Kubo Y, Wakayama T, Iseki S, Tsuji A. PDZ adaptor protein PDZk2 stimulates transport activity of organic cation / carnitine transporter OCTN2 by modulating cell-surface expression, The 1st Asia Pasific ISSX Meeting, 24-27 May, Jeju, Korea (2006).
4. Nishimura T, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Characterization of intestinal absorption of Estrone-3-sulfate in mice: Involvement of organic anion transporting polypeptide (OATP) family, The 1st Asia Pasific ISSX Meeting, 24-27 May, Jeju, Korea (2006).
5. Kubo Y, D. Iwata, Kato Y, Tsuji A. Functional analysis of organic cation transporter octns in mouse renal brush-border membrane, The 3rd World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery (WCDATD 2005), 18-20 April, Barcelona, Spain (2005).
6. Nishimura T, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Involvement of organic anion transporting polypeptide (OATP) family in the uptake of anionic drugs by intestinal cells, The 3rd World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery (WCDATD 2005), 18-20 April, Barcelona, Spain (2005).
7. Mitsuoka K, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Functional expression of stereoselective of cephalixin by

- heterologous transfection of oligopeptide transporter PEPT1, The 3rd World Conference on Drug Absorption, Transport and Delivery (WCDATD 2005), 18-20 April, Barcelona, Spain (2005).
8. Watanabe C, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Functional modulation of organic cation/carnitine transporters by PDZK1/NaPi-Cap family proteins, 13th NA ISSX Meeting 20th JSSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).
  9. Nakamura T, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Transport activity of organic cations in renal brush-border membrane vesicles isolated from OCTN2-deficient Mice, 13th NA ISSX Meeting 20th JSSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).
  10. Sugiura M, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Functional expression of OCTN2 in intestinal absorption of its endogenous substrate carnitine, 13th NA ISSX Meeting 20th JSSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).
  11. Sugiura T, Watanabe C, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Effect of genetic variation in the PDZ adaptor protein PDZK1 on its interacting potential and functional regulation of apical membrane transporters, 13th NA ISSX Meeting 20th JSSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).
  12. Ohtake T, Utsumi R, Nishimura T, Kubo Y, Kato Y, Ogihara T, Tsuji A. Characterization of intestinal absorption mechanism for organic anions in mouse, 13th NA ISSX Meeting 20th JSSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).
  13. Okosi N, Q. Li, Tsuji H, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Involvement of multidrug resistance associated protein (MRP) 1 in distribution of new quinolone antibiotics into the skin, 13th NA ISSX Meeting 20th JSSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).
  14. Kato S, Nakamura K, Nishimura T, Kubo Y, Kato Y, S. Yang, Z. Hu, Y. Sai Y, Yamada I, Tsuji A. Carrier-mediated uptake of A novel non-renal excretion type uric acid generation inhibitor, Y-700, 13th NA ISSX Meeting 20th JSSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).
  15. Nishimura T, R. Utsumi, Kubo Y, Kato Y, T. Ogihara, Tsuji A. Species difference in transport property of human and mouse organic anion transporting polypeptide B/9 (SLC21A9, SLCO2B1/Slco2b1), 13th NA ISSX Meeting 20th JSSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).
  16. Matsumoto T, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Functional alterations of human OCTN1 caused by nonsynonymous SNPs, 13th NA ISSX Meeting 20th JSSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).
  17. Tsuji H, Kubo Y, Kato Y, Tsuji A. Involvement of carrier-mediated transport system in transdermal absorption of flurbiprofen, 13th NA ISSX Meeting 20th JSSX Meeting, 23-27 October, Maui, Hawaii (2005).
  18. Kato Y, Watanabe C, Yoshida Y, Hirata H, Kubo Y, Tsuji A. Interaction and functional regulation of carnitine/organic cation transporter OCTN2 by PDZ protein PDZK1, The American Society for Cell Biology 44th Annual Meeting, 4-8 December, Washington DC, USA (2004). Annual Meeting, 4-8 December, Washington DC, USA (2004).

### 受賞

1. Akira Tsuji. ISSX Asian Pacific Scientific Achievement Award, International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX), 23-27 October, Hawaii, USA (2005).
2. 辻 彰. 平成17年度 日本薬剤学会学会賞, 日本薬剤学会, 3月25日, 東京 (2005).