

Drug deliver by utilization of tissue specific transportes

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	https://doi.org/10.24517/00049357

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



薬物のトランスポーター介在輸送に 基づいた臓器移行性の制御

(課題番号 10470510)

平成10年度～平成11年度 科学研究費補助金
〔基盤研究 (B)(2)〕 研究成果報告書

平成 12 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



8000-89000-3



学

薬物のトランスポーター介在輸送に 基づいた臓器移行性の制御

(課題番号 10470510)

平成10年度～平成11年度 科学研究費補助金
〔基盤研究 (B)(2)〕 研究成果報告書

平成12年3月

研究代表者 辻 彰
(金沢大学薬学部教授)

著 者 寄 贈

平成 10 年度～平成 11 年度科学研究費補助金
(基盤研究(B)(2)) 研究成果報告書

課題番号 10470510

研究課題 薬物のトランスポーター介在輸送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 (金沢大学大学院自然科学研究科 助教授)

研究経費	平成 10 年度	5,600 千円
	平成 11 年度	6,700 千円
	計	12,300 千円

はじめに

体循環系を介してネットワークを構築する臓器細胞に発現しているトランスポーター群が、生体にとって「必要なもの」と「不必要なもの」を選別輸送する薬物処理機構が明らかにできれば、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。得られた知見を基盤としてトランスポーターが介在する薬物の体内動態を解析・予測する生理学的薬物速度論に統合し、さらに拡張してこれを合理的に制御する手法を開発することを最終的な目的とした

本研究成果は大きく 3 点に分けられる。まず有機カチオントランスポーターとして新規に遺伝子クローニングに成功した OCTN トランスポーターファミリーの薬物ならびに生理的基質としてのカルニチン輸送解析である。既に研究代表者らは新規有機カチオントランスポーターとしてヒト OCTN1 の遺伝子クローニングを行い、それが代表的な有機カチオンであるテトラエチルアンモニウム (TEA) を輸送することを明らかにしていた。本研究では新たにそのアイソフォーム OCTN2 の遺伝子クローニングを行った。その組織分布性から生理的役割として脂肪酸代謝に重要なカルニチン輸送との関連性が考えられた。そこで、カルニチン欠乏症状を示す *jvs* マウスを用いたカルニチンの体内動態解析およびマウス OCTN2 遺伝子クローニングと機能解析を行った。その結果、OCTN2 が *jvs* マウスにおけるカルニチン欠乏症の原因遺伝子であることが明らかになった。さらに、臨床医の協力を得てヒトカルニチン欠乏患者における OCTN2 遺伝子解析を行った結果、本遺伝子がヒトにおいても全身性カルニチン欠乏症の原因遺伝子であることが明らかになった。さらに OCTN1 および OCTN2 ともカルニチンとともに TEA のような有機カチオン性化合物も輸送することが示された。しかも、カルニチンに対してはナトリウムイオン依存性を示すのに対して、有機カチオン輸送においてはナトリウム依存性が見られず、両者は異なるメカニズムによって OCTN トランスポーターを介して膜輸送を受けることが示唆された。

本研究成果は、有機カチオントランスポーターとして新規ファミリーの存在を示すばかりでなく、全身性カルニチン欠乏症の原因遺伝子の同定という、生理的・医学的に極めて意義のある研究成果となった。特にカルニチン欠乏症は小児においては致死性のあるため、その遺伝子診断など臨床的に極めて有用な情報を提供する基礎研究成果となった。

第二の研究成果として、アニオン性化合物輸送に働くトランスポーターについ

ても新たな知見を得た。既に研究代表者らはモノカルボン酸トランスポーターが弱酸性化合物の消化管吸収に重要であることを示してきたが、本研究では新たに血液脳関門における MCT1 の機能発現の実証を行った。本研究においては新たに血液脳関門を形成する脳毛細血管内皮細胞株の樹立を行い、初代培養内皮細胞や遺伝子発現系ならびに *in vivo* BUI 法を用いたモノカルボン酸輸送の機能的ならびに定量的解析により、MCT1 が血液脳関門において重要な役割を果たしていることを明らかにした。一方、元来無機リン酸トランスポーターとして遺伝子クローニングされた Npt1 が β -ラクタム抗生物質のような有機アニオン性薬物を輸送すること、さらに本トランスポーターが肝実質細胞にも発現していることを示した。その輸送特性から、Npt1 は肝実質細胞内から門脈血中への有機アニオン性化合物の輸送に働いていることが示された。これは肝実質細胞血管側膜で β -ラクタム抗生物質輸送に働くトランスポーターとして初めて分子論的実体が明らかにされた例である。

また、最近臨床的に用いられるようになったキノロン系抗菌薬の細胞膜透過機構に関する解析も行った。その結果、一部のキノロンの肺組織蓄積性や胆汁排泄に特異的トランスポーターが関与していることが示された。特に胆汁中移行に関わるトランスポーターとして MRP2 の関与が実証された。一方、キノロン系抗菌薬の脳移行性は、細胞外排出型トランスポーター P-糖蛋白質が関与していることが遺伝子欠損動物を用いた解析により明らかになった。さらに、興味深いことに、キノロンの脳移行性は P-糖蛋白質のみならず何らかのアニオントランスポーターを介した排出機構によっても低下することが示された。今後のトランスポーターの実体解析の必要性を示す成果となった。

第三の研究成果として、P-糖蛋白質のような細胞外排出型トランスポーターの重要性について薬物速度論的な解析を行った。P-糖蛋白質の基質となることが示されているジゴキシンならびに免疫抑制薬タクロリムスの体内動態解析を、P-糖蛋白質をコードする *mdr1a* 遺伝子欠損マウスを用いて行った結果、これら薬物の脳外排出における P-糖蛋白質の重要性を生理学的薬物速度論モデルと統合することにより、予測することに成功した。特に薬物相互作用という点からは、血中濃度変化に比べより大きな組織内濃度変化が生じる可能性が示され、単なる血中濃度変化のみならず各臓器中薬物濃度変化にも注意する必要があることを示す結果となった。

以上、本研究成果として、種々の薬物輸送に働くトランスポーターの遺伝子クローニングとその機能解析および発現部位の同定、トランスポーターの生理的・病理的意義、さらに薬物速度論的なトランスポーターの役割を明らかにすることができた。また、未だその実体が不明であるものの薬物動態的にも重要な未知のトランスポーターの存在も示すことができた。いずれの成果も今後のトランスポ

ーターを利用した薬物動態制御への応用性を強く示すものであり、医薬品開発に極めて有用な基礎的情報を提供するものである。

本科学研究費を頂くことによって研究を展開できたことに感謝いたしますとともに、その成果を発表論文を用いて以下に示した。

平成 12 年 3 月
金沢大学薬学部
教授
辻 彰

研究発表

学会誌等

1. N. Hashimoto, F. Suzuki, I. Tamai, H. Nikaido, M. Kuwajima, J. Hayakawa and A. Tsuji. Gene-dose effect on carnitine transport activity in embryonic fibroblasts of JVS mice as a model of human carnitine transporter deficiency. *Biochem. Pharmacol.*, **55**, 1729-1732 (1998).
2. I. Tamai, R. Ohashi, J. Nezu, H. Yabuuchi, A. Oku, M. Shimane, Y. Sai and A. Tsuji. Molecular and functional identification of sodium ion-dependent, high affinity human carnitine transporter OCTN2. *J. Biol. Chem.*, **273**, 20378-20382 (1998).
3. H. Yabuuchi, I. Tamai, K. Morita, T. Kouda, K. Miyamoto, E. Takeda and A. Tsuji. Hepatic sinusoidal membrane transport of anionic drugs mediated by anion transporter Npt1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **286**, 1391-1396 (1998).
4. H. Sasabe, A. Tsuji and Y. Sugiyama. Carrier-mediated mechanism for the biliary excretion of the quinolone antibiotic grepafloxacin and its glucuronide in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **284**, 1033-1039 (1998).
5. M. Murata, I. Tamai, Y. Sai, O. Nagata, H. Kato, Y. Sugiyama and A. Tsuji. Hepatobiliary transport kinetics of HSR-903, a new quinolone antibacterial agent. *Drug Metab. Dispos.*, **26**, 1113-1119 (1998).
6. M. Kawahara, T. Nanbo and A. Tsuji. Physiologically based pharmacokinetic prediction of p-phenylbenzoic acid disposition in the pregnant rat. *Biopharm. Drug Dispos.*, **19**, 445-453 (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 and A. Tsuji. Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nature Genet.*, **21**, 91-94 (1999).
8. K. Yokogawa, Y. Higashi, I. Tamai, M. Nomura, N. Hashimoto, H. Nikaido, J. Hayakawa, K. Mitamoto and A. Tsuji. Decreased tissue distribution of L-carnitine in juvenile visceral steatosis mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**, 224-230 (1999).
9. H. Yabuuchi, I. Tamai, J. Nezu, K. Sakamoto, A. Oku, M. Shimane,

- Y. Sai and A. Tsuji. Novel membrane transporter OCTN1 mediates multispecific, bidirectional and pH-dependent transport of organic cations. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**, 768-773 (1999)
10. K. Yokogawa, K. Miya, I. Tamai, Y. Higashi, M. Nomura, K. Miyamoto and A. Tsuji. Characteristics of L-carnitine transport in cultured hepatoma HLF cells from man. *J. Pharm. Pharmacol.*, **51**, 935-940 (1999).
 11. K. Yokogawa, M. Yonekawa, I. Tamai, R. Ohashi, Y. Tatsumi, Y. Higashi, M. Nomura, N. Hashimoto, H. Nikaido, J. Hayakawa, J. Nezu, A. Oku, M. Shimane, K. Miyamoto and A. Tsuji. Loss of wild-type carrier-mediated L-carnitine transport activity in hepatocytes of juvenile visceral steatosis mice. *Hepatology*, **30**, 997-1001 (1999).
 12. R. Ohashi, I. Tamai, H. Yabuuchi, J. Nezu, A. Oku, Y. Sai, M. Shimane and A. Tsuji. Na⁺-dependent carnitine transport by OCTN2 and its pharmacological and toxicological relevance. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **291**, 778-784 (1999).
 13. A. Koizumi, J. Nozaki, T. Ohura, T. Kayo, Y. Wada, J. Nezu, R. Ohashi, I. Tamai, Y. Shoji, G. Takada, S. Kibira, T. Matsuishi and A. Tsuji. Genetic epidemiology on carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotype characterizations in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Human Molecular Genetics*, **8**, 2247-2254 (1999).
 14. M. Murata, I. Tamai, Y. Sai, O. Nagata, H. Kato and A. Tsuji. Carrier-mediated lung distribution of HSR-903, a new quinolone antibacterial agent. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **289**, 79-84 (1999).
 15. H. Sasabe, Y. Kato, T. Terasaki, A. Tsuji and Y. Sugiyama. Differences in the hepatobiliary transport of two quinolone antibiotics, grepafloxacin and lomefloxacin, in the rat. *Baiopharm. Drug Dispos.*, **20**, 151-158 (1999).
 16. M. Murata, I. Tamai, H. Kato, O. Nagata, H. Kato and A. Tsuji. Efflux transport of a new quinolone antibacterial agent, HSR-903, across the blood-brain barrier. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **290**, 51-57 (1999).
 17. M. Kawahara, A. Sakata, T. Miyashita, I. Tamai and A. Tsuji. Physiologically based pharmacokinetics of digoxin in mdrla knockout mice. *J. Pharm. Sci.*, **88**, 1281-1287 (1999).
 18. K. Yokogawa, M. Takahashi, I. Tamai, H. Konishi, M. Nomura, S. Moritani, K. Miyamoto and A. Tsuji. P-Glycoprotein-

- dependent disposition kinetics of tacrolimus: Studies in mdrla knockout mice. *Pharm. Res.*, **16**, 1213-1218 (1999).
19. Y. Kido, I. Tamai, M. Okamoto, F. Suzuki and A. Tsuji. 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).
20. T. Hirohashi, H. Suzuki, X.Y. Chu, I. Tamai, A. Tsuji and Y. Sugiyama. The function and expression of multidrug resistance-associated protein (MRP) family in human colon adenocarcinoma cells (Caco-2). *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **292**, 265-270 (2000).

口頭発表

1. A.Tsuji. Tissue selective drug delivery utilizing carrier-mediated transport systems. Conference on Challenges for Drug Delivery and Pharmaceutical Technology, June 9-11, 1998, Tokyo, Japan.
2. A.Tsuji. Drug transport across the blood-brain barrier. The Alfred Benzon Symposium, No. 45. Brain Barrier Systems. August 23-27, 1998, Copenhagen, Denmark.
3. A.Tsuji. Drug transporters in the intestine and kidney. Symposium " Importance of transporters in drug dosing" at World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences '98, August 30-September 4, 1998, The Hague, Germany.
4. 第9回日米生物薬剤学シンポジウム. 1998年7月29-31日(名古屋). Characterization of pH-Dependent and Multispecific Organic Cation Transporter OCTN1. 玉井郁巳、藪内 光、Z.Huang、根津淳一、崔 吉道、奥 飛鳥、嶋根みゆき、辻 彰
5. 第9回日米生物薬剤学シンポジウム. 1998年7月29-31日(名古屋). Blood-Brain Barrier Transport of Monocarboxylates via MCT1. 木戸康人、崔 吉道、玉井郁巳、鈴木文男、辻 彰
6. 第13回日本薬物動態学会年会. 1998年11月11-13日(仙台). 新規ヒト有機カチオントランスポーター OCTNファミリーの組織分布と分子認識・輸送. 藪内 光、大橋力也、坂本一樹、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰
7. 第13回日本薬物動態学会年会. 1998年11月11-13日(仙台). ヒトにおける薬物動態は動物実験から予測できるか? 辻 彰
8. 第13回日本薬物動態学会年会. 1998年11月11-13日(仙台). 新規 OCTN トランスポーターファミリー OCTN2 の cDNA クローニングと構造・機能解析. 大橋力也、藪内 光、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰
9. 第13回日本薬物動態学会年会. 1998年11月11-13日(仙台). リン酸

- トランスポーター Npt1 を介した有機アニオン尿細管分泌. 内野裕史、藪内光、宮本賢一、武田英二、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰
10. 第 13 回日本薬物動態学会年会. 1998 年 11 月 11-13 日 (仙台). 肥満ラットにおける propofol 体内動態の生理学的モデル解析. 大本暢子、河原昌美、坪川恒久、山本 健、玉井郁巳、辻 彰
 11. 第 13 回日本薬物動態学会年会. 1998 年 11 月 11-13 日 (仙台). 有機カチオントランスポーター OCTN1 の抗癌剤輸送. 黄 朝暉、藪内 光、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰
 12. 第 13 回日本薬物動態学会年会. 1998 年 11 月 11-13 日 (仙台). ヒト肝癌由来培養細胞 HLF における L-カルニチンの細胞膜担体介在輸送. 宮 和弘、東 康彦、横川弘一、玉井郁巳、宮本謙一、辻 彰
 13. 第 13 回日本薬物動態学会年会. 1998 年 11 月 11-13 日 (仙台). 沈降炭酸カルシウム粉末投与によるペプチド・タンパクの経鼻吸収促進. 桂 真基、島岡裕行、小河内俊世、谷中正男、中沢 俊、玉井郁巳、辻 彰
 14. 第 72 回日本薬理学会年会. 1999 年 3 月 22-25 日 (札幌). ヒト遺伝的全身性カルニチン欠乏症はカルニチントランスポーター OCTN2 の変異により発症する. 根津淳一、玉井郁巳、奥 飛鳥、大橋力也、崔 吉道、小泉昭夫、松石豊次郎、辻本豪三、早川純一郎、嶋根みゆき
 15. 第 72 回日本薬理学会年会. 1999 年 3 月 22-25 日 (札幌). カルニチントランスポーター OCTN2I 遺伝子変異による一次性全身. カルニチン欠乏 jvs マウスの病態発症機構解析. 玉井郁巳、大橋力也、根津淳一、奥 飛鳥、橋本憲佳、二階堂浩子、崔 吉道、早川純一郎、嶋根みゆき、辻 彰
 16. 日本薬剤学会第 14 年会. 1999 年 3 月 26-28 日 (岡山). H₁-受容体拮抗薬カレバスタチンの能動的 BBB 排出. 山下純子、木戸康人、北川玲子、島岡裕行、鈴木文男、玉井郁巳、辻 彰
 17. 日本薬剤学会第 14 年会. 1999 年 3 月 26-28 日 (岡山). マウス OCTN トランスポーター (mOCTN1, 2, 3) の遺伝子クローニング・組織分布ならびに機能解析. 大橋力也、玉井郁巳、根津淳一、奥 飛鳥、崔 吉道、嶋根みゆき、辻 彰
 18. 日本薬剤学会第 14 年会. 1999 年 3 月 26-28 日 (岡山). リン酸トランスポーター Npt1 を介したパラアミノ馬尿酸の尿細管分泌. 内野裕史、藪内 光、知名香代子、山下克美、宮本賢一、武田英二、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰

19. 日本薬学会第14年会. 1999年3月26-28日(岡山). トランスポーターの組織特異的な発現を利用した腫瘍組織ターゲティング戦略. 中西猛夫、玉井郁巳、辻 彰
20. 日本薬学会第119年会. 1999年3月29-31日(徳島). トランスポーターが介在する薬物動態—遺伝子欠損動物による実証—. 辻 彰
21. 日本薬学会第119年会. 1999年3月29-31日(徳島). pH依存的有機カチオントランスポーターhOCTN1のカルニチン輸送の機能的解析. 坂本一樹、玉井郁巳、大橋力也、崔 吉道、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、辻 彰
22. 日本薬学会第119年会. 1999年3月29-31日(徳島). 一次性全身カルニチン欠乏症発症原因としてのカルニチントランスポーターOCTN2の機能変動—遺伝的カルニチン欠乏マウス(jvs)を用いた解析—. 大橋力也、玉井郁巳、崔 吉道、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、橋本憲佳、二階堂浩子、早川純一郎、辻 彰、
23. 日本薬学会第119年会. 1999年3月29-31日(徳島). ヒト遺伝的全身性カルニチン欠乏症はカルニチントランスポーターOCTN2の変異により発症する. 根津淳一、玉井郁巳、奥 飛鳥、大橋力也、崔 吉道、小泉昭夫、松石豊次郎、辻本豪三、早川純一郎、嶋根みゆき、辻 彰
24. 日本薬学会第119年会. 1999年3月29-31日(徳島). タクロリムスの体内動態におけるP-糖蛋白質の関与. 高橋 恵、酒井美雪、野村政明、横川弘一、宮本謙一、玉井郁巳、辻 彰
25. 日本薬学会第119年会. 1999年3月29-31日(徳島). 先天的カルニチン欠損jvsマウスにおける脂肪酸代謝. 竹内典子、東 康彦、横川弘一、玉井郁巳、宮本謙一、橋本憲佳、早川純一郎、辻 彰
26. Experimental Biology. 1999年4月17-21日Washington, DC(USA). Molecular and functional characterization of carnitine transporter family, OCTNs. I. Tamai, R. Ohashi, J. Nezu, H. Yabuuchi, K. Sakamoto, A. Oku, Y. Sai, M. Shimane, A. Tsuji.
27. 第58回日本癌学会総会. 1999年9月29-10月1日(広島). トランスポーターを利用したベスタチンの腫瘍組織選択的デリバリー. 高木昭佳、中西猛夫、玉井郁巳、佐々木琢磨、辻 彰

28. A. Tsuji and I. Tamai, Transporter-mediated drug delivery, the 2nd Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, May 11-14, 1999, Amelia Island Plantation, Florida.
29. The 26th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies 1999年7月19-24日 Nice(France). Multifunctional OCTNs Mediate Organic Cation and Na⁺-Dependent Carnitine Transport. I. Tamai, R. Ohashi, K. Sakamoto, J. Nezu, A. Oku, H. Yabuuchi, Y. Sai, M. Shimane, A. Tsuji.
30. The 26th Meeting of the Federation of European Biochemical Societies 1999年7月19-24日 Nice(France). Renal organic anion transport mediated by human inorganic phosphate transporter NPT1. H. Uchino, I. Tamai, K. Yamashita, H. Yabuuchi, K. Miyamoto, E. Takeda, A. Tsuji.
31. 第4回病態と治療におけるプロテアーゼとインヒビター研究会. 1999年8月20-21日(名古屋). OCTN2トランスポーターの遺伝的機能変動に起因する全身性カルニチン欠乏症. 玉井郁巳、大橋力也、崔吉道、辻彰、根津淳一、奥飛鳥、嶋根みゆき、小泉昭夫
32. A. Tsuji, Transporter-mediated drug delivery and targeting: What are the opportunities?, The 1st International Conference on Control and Diseases of Sodium Dependent Transport Proteins and Ion Channels, August 24-28, 1999, Shizuoka, Japan.
33. A. Tsuji, Carrier-mediated drug transport in the intestine, the World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences '99, September 5-10, 1999, Barcelona, Spain.
34. 第14回日本薬物動態学会年会. 1999年10月19-21日(浜松). 薬物の生体膜輸送機構解析を基盤とした体内動態制御に関する研究. 辻彰
35. 第14回日本薬物動態学会年会. 1999年10月19-21日(浜松). OCTN

- トランスポーターファミリーの組織分布・輸送機能の多様性．玉井郁巳、大橋力也、桂 真基、坂本一樹、知名香代子、山口佳一、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、崔 吉道、辻 彰
36. 第 14 回日本薬物動態学会年会．1999 年 10 月 19-21 日（浜松）．腫瘍細胞におけるペプチドトランスポート活性とペプチド性抗癌剤の薬効発現．高木昭佳、中西猛夫、斉藤義正、松村直哉、玉井郁巳、辻 彰
 37. 第 14 回日本薬物動態学会年会．1999 年 10 月 19-21 日（浜松）．血液脳関門において中性アミノ酸トランスポーター LAT1 は機能しているのか？木戸康人、内野裕史、玉井郁巳、辻 彰
 38. 第 14 回日本薬物動態学会年会．1999 年 10 月 19-21 日（浜松）．新規ヒト OATP 近縁遺伝子のクローニング・組織分布・機能解析．内野裕史、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、玉井郁巳、辻 彰
 39. 第 14 回日本薬物動態学会年会．1999 年 10 月 19-21 日（浜松）．OCTN2 トランスポーターはカルニチン/有機カチオン交換輸送系として機能するか？大橋力也、根津淳一、崔 吉道、奥 飛鳥、嶋根みゆき、玉井郁巳、辻 彰
 40. 第 14 回日本薬物動態学会年会．1999 年 10 月 19-21 日（浜松）．遺伝子変異体の輸送活性に基づいたヒト OCTN2 トランスポーターの多機能性解．桂真基、大橋力也、根津淳一、崔 吉道、奥 飛鳥、嶋根みゆき、玉井郁巳、辻 彰
 41. 第 14 回日本薬物動態学会年会．1999 年 10 月 19-21 日（浜松）．血液脳関門トランスポーターを介したニューキノロン系抗菌薬の脳移行制御機構．山下純子、木戸康人、玉井郁巳、辻 彰
 42. International Conference on Drug Interaction. 1999 年 10 月 21-23 日（浜松）．Transporter - Mediated Drug Interactions. I. Tamai, A. Tsuji
 43. International Conference on Drug Interaction. 1999 年 10 月 21-23 日（浜松）．Molecular and Functional Identification of Organic Anion Transporter OATP Family Members Important for

- Hepatic Elimination of β -Lactam Antibiotics in Human. I. Tamai, H. Uchino, J. Nezu, K. Nabetani, T. Nakanishi, A. Oku, A. Tsuji.
44. The 8th Southeast Asian-Western Pacific Regional Meeting of Pharmacologists 1999年11月1-5日 Taipei (Taiwan).
Transporter-Mediated Drug Delivery. I. Tamai, A. Tsuji.
45. AAPS Annual Meeting and Exposition. 1999年11月14-18日 New Orleans, L.A (USA). Molecular Characterization Of Novel Members Of Hepatic Organic Anion Transporter OATP Family in Human. I. Tamai, H. Uchino, J. Nezu, A. Oku, M. Shimane, A. Tsuji.
46. AAPS Annual Meeting and Exposition 1999年11月14-18日 New Orleans, L.A (USA). Molecular and Functional Identification of Large Neutral Amino Acid Transporter LAT1 at The Blood-Brain Barrier. Y. Kido, H. Uchino, F. Suzuki, I. Tamai, A. Tsuji
47. A. Tsuji, Role of P-glycoprotein in small intestine and blood-brain barrier, International Symposium on the Role of Transporters in the Host Defense Mechanism, January 18-19, 2000 Tokyo, Japan.
48. 日本薬学会第120年会. 2000年3月29-31日(岐阜). 腎刷子縁膜小胞を用いた有機アニオン輸送活性の解析とその β -ラクタム系抗生物質による腎蓄積との関連. 島岡裕行、内野裕史、崔吉道、玉井郁巳、辻彰
49. 日本薬学会第120年会. 2000年3月29-31日(岐阜). カルニチン/有機カチオントランスポーター OCTN2 安定発現株の樹立と機能解析. 知名香代子、玉井郁巳、中西猛夫、崔吉道、根津淳一、奥飛鳥、嶋根みゆき、辻彰
50. 日本薬学会第120年会. 2000年3月29-31日(岐阜). 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 OCTNファミリーの発現. 大成亜希、玉井郁巳、木戸康人、島雄一郎、内野裕史、崔吉道、根津淳一、

奥 飛鳥、嶋根みゆき、辻 彰

51. 日本薬学会第 120 年会. 2000 年 3 月 29-31 日 (岐阜). jvs マウスを用いた有機カチオン性物質の体内動態変動解析. 山口佳一、崔 吉道、玉井郁巳、橋本憲佳、二階堂浩子、辻 彰
52. 日本薬学会第 120 年会. 2000 年 3 月 29-31 日 (岐阜). 脳型リン酸トランスporter BNP1 を介したグルタミン酸輸送. 内野裕史、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰
53. 日本薬学会第 120 年会. 2000 年 3 月 29-31 日 (岐阜). 新規ヒト有機アニオントランスporter OATP ファミリーのクローニングとその組織分布・機能解析. 玉井郁巳、鍋谷華代、内野裕史、根津淳一、奥 飛鳥、崔 吉道、嶋根みゆき、辻 彰
54. 日本薬学会第 120 年会. 2000 年 3 月 29-31 日 (岐阜). 遺伝子変異体の機能変動に基づいたヒト OCTN2 トランスporter の活性発現機構の解析. 桂真基、大橋力也、根津淳一、奥 飛鳥、嶋根みゆき、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰
55. 日本薬学会第 120 年会. 2000 年 3 月 29-31 日 (岐阜). ニューキノロン系抗菌薬の脳移行制御機構. 木戸康人、山下純子、大成亜希、島 雄一郎、崔 吉道、玉井郁巳、鈴木文男、辻 彰

出版物

1. A. Tsuji and I. Tamai, Blood-brain barrier transport of drugs, in: An introduction to the blood-brain barrier, W.M. Pardridge ed., Cambridge University Press, pp. 238-247, 1998, Cambridge.
2. 辻 彰編、98年版、薬剤師のための常用医薬品情報集、(1998)廣川書店
3. 辻 彰. 膜透過の改善と新しい投与経路. 血液脳関門の機能とその制御. 今日のDDS. 1-8 医薬ジャーナル社, in press. (1999)
4. A. Tsuji. Blood-brain barrier transport of drugs. Brain Barrier Systems, Alfred Benzon Symposium 45, Olaf Paulson, Fitte Moos Knudsen and Troben Moos ed., Munksgaard, Copenhagen, 445-453 (1999).
5. A. Tsuji and I. Tamai. Organic anion transporters. Membrane Transporters as Drug Targets, Amidon and Sadee ed., Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 471-491 (1999).