

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：13301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26670075

研究課題名(和文)併用薬物による局所組織濃度変動に起因したドネペジルの心毒性発現に関する研究

研究課題名(英文)Local drug-drug interaction of donepezil with cilostazol at BCRP transporter

研究代表者

玉井 郁巳 (Tamai, Ikumi)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：20155237

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：薬物間相互作用(DDI)は薬物療法のリスクになるため、その回避が求められる。従来、DDI機構として薬物代謝酵素やトランスポーターが指摘されている。しかし、従来のDDIは血漿中濃度変動に基づいており、実際に薬物が作用する組織・細胞内濃度に対する評価は欠如していた。本研究では組織局所でのDDIとしてLocal DDIという概念を仮定し、汎用される医薬品ドネペジルならびにシロスタゾール間でのトランスポーター上でのDDIによる心毒性リスクの増大を示した。組織中濃度測定は容易ではないが、従来のDDIのリスク回避を一歩進めるために、様々な事象よりLocal DDIリスクを評価・予測する必要を提唱できた。

研究成果の概要(英文)：Clinical reports indicate that cardiotoxicity due to donepezil occurs after co-administration with cilostazol. We speculated that the concentration of donepezil in heart tissue might be increased by interaction with cilostazol at efflux transporter BCRP in heart. In this study, donepezil was found as a substrate of BCRP. Cilostazol inhibited BCRP with IC50 of 130 nM, which is less than clinically achievable unbound plasma cilostazol (about 200 nM). In in vivo rat study, we found that cilostazol significantly increased the donepezil concentrations in heart and brain, where BCRP functions as the blood-tissue barrier, whereas the plasma concentration of donepezil was unaffected. In addition, in vitro accumulation of donepezil in heart tissue slices of rats was significantly increased by cilostazol. Accordingly, donepezil-cilostazol interaction at BCRP may be clinically relevant in heart and brain without any apparent change in plasma concentration, resulting in side effect of donepezil.

研究分野：薬物動態学

キーワード：薬物間相互作用 トランスポーター BCRP ドネペジル シロスタゾール Local DDI

## 1. 研究開始当初の背景

薬物間相互作用(DDI)による副作用発現の重篤性が認識され、その回避に向けた対応が進んでいる。現状では、特に高齢者医療を中心に複数の医薬品の多様な服用組み合わせがあることから、臨床観察による情報から懸念される DDI を想定し、その信憑性や DDI 発症機構を明確にし、臨床上のリスクを回避することが求められる。DDI は比較的簡便に測定可能な血中濃度の変動から評価されているのが現状であるが、輸送体上での DDI は血中濃度変動がなくても、局所組織中濃度変動のみをもたらすことがある。しかし、組織中濃度測定の困難さから、このような局所的 DDI (Local-DDI) は十分には評価されていないのが現状である。このように Local-DDI に対する十分な取り組みが行われていない原因の一つは、臨床的に Local-DDI が問題となるような重要医薬品が具体的に見いだされていないことにある。

ドネペジル(DNP)は単独でも心毒性が懸念されるが、血小板抑制薬であるシロスタゾール(CIL)併用時に、DNP によると思われる心臓毒性である QT 延長が観測された(図1)。DNP は比較的安全な医薬品として使用されているが、本報告は併用薬による DNP の重篤な毒性発症が懸念されることを示唆する。研究代表者はこれまで薬物動態に関連する輸送体研究を実施してきたが、その一つとして CIL の作用が薬物排出輸送体 P-糖タンパク質(Pgp)基質になることを見いだしており、CIL が輸送体を阻害する可能性は高い。DNP は他の有機カチオン輸送体の基質であるとともに、Pgp 基質としての示唆されている。一方、Pgp は心組織に発現しており、同様な排出輸送体 BCRP も心組織に発現する。DNP の動態特性として、吸収率は高いため CIL 併用による吸収上昇による濃度変動の可能性は低い。一方、消失に関わる代謝酵素阻害の影響は考えられるが、この場合は血中濃度変動として DDI は容易に検出できるはずである。しかし、従来の報告からは代謝酵素上での DDI の影響は小さいと推定された。

図 1

シロスタゾール併用時に見られたドネペジルによる心臓毒性発現



心臓組織中濃度増大?そのメカニズムは?

- ドネペジルの動態毒性
- Absorption Complete
  - Metabolism CYP3A4 and -2D6
  - Local DDI on efflux transporter in heart?

◆ドネペジル動態への酵素阻害薬の影響

	Donepezil	Donepezil + Cimetidine
C <sub>max</sub> (ng/mL)	26.6	29.9
t <sub>max</sub> (hr)	4.5	4.4
AUC <sub>(0-24)</sub> (ng·h/mL)	472	527
t <sub>1/2</sub> (hr)	64.9	62.0

## 2. 研究の目的

上記のような背景に基づき、「併用薬 CIL が心組織に発現する排出輸送体を阻害するために DNP の心臓組織中局所濃度が増大し、それが血中濃度測定では検出できない DDI による心毒性発症機構となる」という仮説を立て、その実証のために次の点を実験的に調べることを本研究の目的とした。

(1) DNP と CIL が排出輸送体(Pgp, BCRP など)の基質/阻害薬になるか?

(2) 排出輸送体が心臓組織内で機能的に発現してい

るか。またそれは薬物動態に影響するか?

(3) 輸送体に対する IC<sub>50</sub> 値は、治療濃度で臨床的な DDI 発症に寄与するほど強いのか?

以上の検討を行うことにより、CIL による排出輸送体阻害が DNP の組織中濃度上昇につながり、それが心毒性につながる可能性があるかの検討を行うこととした。

## 3. 研究の方法

### 1) 輸送体を介した DNP 輸送の有無

・対象輸送体として Pgp および BCRP を優先し、各輸送体発現系を用いた *in vitro* 試験により基質となるか否かと CIL の阻害定数を測定する。

・上記二輸送体での説明が不十分な場合は、他の輸送体も対象とする。排出輸送体を介した DNP 輸送についての報告結果は不明確である。即ち、Pgp は輸送しないという報告と基質になりそうであるがその活性は高くない、という一致しない報告が複数ある。一方、Pgp 以外の ABC 輸送体についての情報はない。申請者の予試験からは、DNP は Pgp と BCRP の基質となる結果が得られた。但し、DNP は脂溶性の塩基性化合物であるため Pgp 以外の有機カチオン輸送体が関与することや、細胞表面等への吸着量が多いなど測定技術上の問題があり、それら問題を克服しないと明確に輸送を評価できないことが分かった。これが、従来の報告に曖昧さがあることの原因と考えられる。そこで、試験手法上の改善を行い、より明確な結果が得られる工夫も行う。本改善手法の信頼性と、DNP が Pgp ならびに BCRP の基質になるかを明確にする。

### 2) 輸送体の心臓組織発現と局在性

輸送体の心臓組織内で発現部位を明確にする。既報の文献情報から、血管内皮あるいは心筋細胞に各輸送体が発現していることが示唆されている。本検討では、その DNP 動態への意義を明確にするために、連携研究者として解剖学を専門とする若山友彦教授とともに評価を進めることとした。

### 3) 輸送体に対する CIL の阻害作用

CIL が対象輸送体に対して阻害作用を示すか、またその強度が臨床的濃度と対応するかについて検討する。対象輸送体の標準基質ならびに DNP 自身も基質とし、CIL の阻害定数を求める。

### 4) 輸送体の DNP 心臓組織移行への影響

Pgp と BCRP が DNP 輸送に働くことが明確にできた段階で、その重要性を、*in vivo* 動物試験を用いて評価する。*In vivo* で有効な阻害薬を用いたケミカルノックダウン試験を行う。

### 5) CIL の DNP 動態に対する影響評価

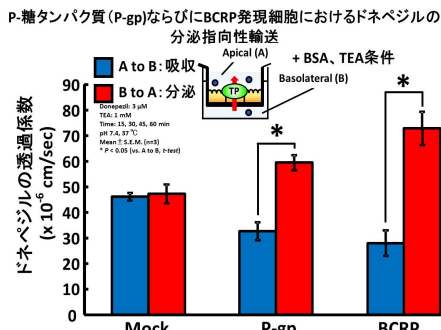
DNP の全身動態ならびに心臓組織内動態に対する CIL の影響をマウスあるいはラットを用いた動物試験によって調べる。DNP の消失には代謝酵素が関与するが、未変化体も尿・胆汁中に回収される。したがって、消化管や肝・腎に発現する Pgp や BCRP が DNP の全身動態に寄与している可能性もあり、それらが CIL によって影響を受ければ、全身動態も影響を受け、血中濃度変化が観測される。即ち、CIL による DNP の心毒性発現機構として血中濃度の増大が関与することも考慮する。

#### 4. 研究成果

##### 1) DNP が ABC 輸送体基質になるか?

P-gp と BCRP を強制発現させた MDCK 細胞において、輸送体の輸送方向 Basolateral-to-Apical (B to A) 輸送と、その反対方向の A to B 方向輸送を測定した。なお、本試験を行うにあたり、DNP の細胞表面への付着性、ならびに対象輸送体以外の輸送体の寄与を低減させる目的で、輸送試験メディウム中にはアルブミン (BSA) とカチオン輸送体阻害作用を有する TEA を加えた。その結果を図 2 に示す。いずれの輸送体も発現させていない対照 (Mock) に比して、P-gp および BCRP いずれの場合も A to B 輸送は低下し、B to A 輸送が増大した。なお、BSA, TEA 非存在下では、このような傾向は曖昧であり、再現性も乏しかったが、本条件下では再現性良く、明確に P-gp と BCRP を介する輸送を検出することができた。本手法は、DNP 以外の扱いが難しい医薬品へも応用できると考えられる。

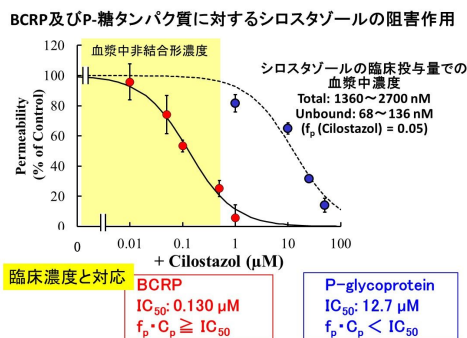
図 2



##### 2) CIL が P-gp および BCRP を阻害するか?

CIL が P-gp および BCRP を阻害するかについて、前項と同じく各輸送体発現 MDCK 細胞を用いた検討を行った。なお、BCRP に対しては DNP 輸送に対する CIL の作用を測定したが、P-gp については DNP 輸送が大きくなったことからキニジンを用いて P-gp 基質として用い、その輸送に対する CIL 作用を測定した。CIL 濃度を増大させたとき、P-gp および BCRP を介するそれぞれの B to A 輸送は低下した。50% 阻害濃度  $IC_{50}$  はそれぞれ、 $12.7 \mu M$  および  $130 nM$  であった。

図 3



得られた  $IC_{50}$  値と臨床投与量での CIL の血漿中濃度を比較すると、タンパク結合と非結合の総濃度は  $1.3 \sim 2.7 \mu M$ 、非結合形濃度は  $100 nM$  前後であることから、P-gp に対する阻害は考えにくい、BCRP は十分に in vivo 臨床投与量で阻害されるも

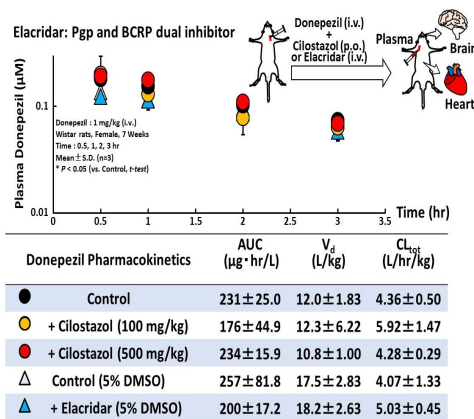
のと考えられた。

##### 3) In vivo-DNP 動態に対する CIL の影響

ラットに経口投与した CIL の DNP の血漿中および組織中濃度への影響を測定した。血漿中濃度への影響を図 4 に示す。なお、P-gp および BCRP 阻害作用を有し、in vivo でもその作用が検出される elacridar を CIL と同様に輸送体阻害薬として対照試験に用いた。その結果、血漿中濃度推移は見かけ上 CIL あるいは elacridar いずれの場合も変化は見られなかった。得られた結果から DNP の AUC,  $V_d$ ,  $CL_{tot}$  を算出したが、パラメーターとしてもいづれも有意な変化は検出されなかった。

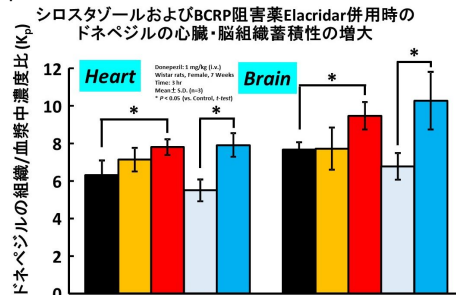
図 4

シロスタゾール併用時ドネペジルの血漿中濃度は変化しない。



一方、心臓および輸送体が重要な障壁として働く脳を選択し、各輸送体阻害薬併用下での濃度を測定した。なお、ほぼ定常状態に達した DNP 投与 3 時間後の濃度であり、その結果を血漿中濃度との比を示す  $K_p$  値で評価した。結果を図 5 に示す。

図 5



その結果、心臓、脳とも CIL の投与量依存的に  $K_p$  値は上昇し、特に高投与時には有意に  $K_p$  値が上昇した。Elacridar では CIL 高投与量群と同等あるいはそれ以上の  $K_p$  値上昇がみられた。これは、Elacridar が強い阻害作用を有するとともに、BCRP のみならず P-gp に対しても阻害作用を示すためと思われる。

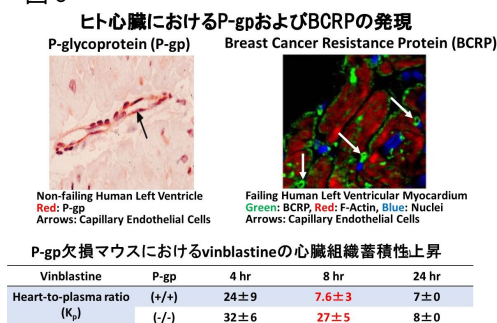
##### 4) BCRP および P-gp の心臓組織発現

ヒト心臓組織における P-gp は BCRP の発現については Meissner 等が既に報告している (*J Histochem Cytochem.* 50(10): 1351-1356 (2002)。その結果を図 6 に示す。



解剖学が専門の連携研究者とともに本結果について考察したところ、血管内皮細胞は解剖学的に薄いため本報告以上に内皮細胞中での存在部位の明確化はできないだろうという点、ならびに組織中での発現も明確に示されていると評価された。したがって、新たに免疫組織科学的評価を行ったとしてもこれ以上精度の高い結果を得られないと判断し、本研究ではこれ以上の検討を行わず、本報告に基づいた考察を行うこととした。

図6

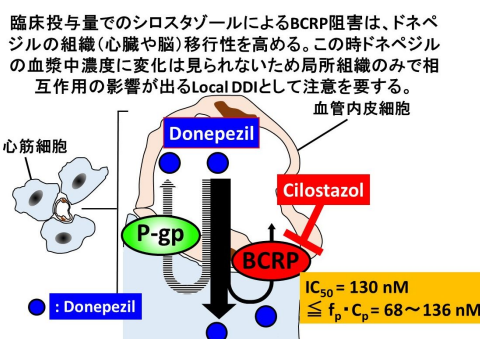


## 5) まとめ

以上の結果を図7にまとめる。

DNPは心臓に発現する排出輸送体BCRPならびにP-gpの基質になることを明確にすることができた。一方、CILは臨床投与量で十分に達する血漿中濃度範囲でBCRPを阻害するほど強い阻害作用を有することが見いだされた。なお、P-gp阻害作用も有しているがその作用はBCRPに対して程強くないため、臨床投与量では阻害に至らないだろうと判断された。このようなin vitroでの輸送及びその阻害試験結果に基づいて、ラットにおけるin vivo試験を行った。その結果、CILはDNPの血漿中濃度推移には影響しなかったが、心臓および脳組織中濃度を上昇させた。本作用は、BCRPおよびP-gp両者に対して阻害作用を発揮するelacridarによってさらに顕著であった。以上の結果より、DNPの心臓中移行はBCRPおよびP-gpによって調節されていること、さらにCILはBCRPを阻害することによりDNPの心臓中移行性を増大させることが示された。このような心臓中移行性の増大が直接心毒性の発症と関わるかは明確ではないが、リスクを増大させる可能性が考えられる。

図7



本研究では、臨床投与量でBCRPを阻害する可能性のある医薬品として、初めてCILを見出すことができた。これまでの、投与部位となるため濃度が高い消化管ではBCRP阻害作用が懸念される医薬品は多く報告されているが、血漿中濃度は消

化管中と比べると低い場合、臨床的に組織移行性変動作用を発揮するような医薬品は見いだされていなかった。CILはそういう意味で初めてBCRPを介した医薬品の組織移行性を変動させる可能性のある医薬品として今後注目すべきである。さらに、DNPは高齢者への処方非常に多い医薬品であり、薬効からCILとの併用される可能性が高い。このような場合心毒性のリスクが高まることにも注目すべきことを示す成果となった。なお、この場合、DNPの血漿中濃度推移にはCILによる変動が現れないため相互作用はないと判断される可能性がある。それにもかかわらず局所組織においては相互作用が現れる可能性があり、これを申請者はLocal DDI(生体局所での相互作用)という表現で学術論文に発表した(*Drug Metab Dispos.* 44:68-74(2016))。現在、相互作用のリスクは血漿中濃度の変動、即ちSystemic DDI(全身循環濃度に現れる相互作用)のみで重要性が評価されている。これに対して本研究で提唱したLocal DDIは、可能性は従来から推定できたが、臨床でのリスクが明確に示された例はP-gp上での相互作用の数例程度である。しかも、血漿中濃度が全く影響されず、組織中濃度の実が影響を受ける例はさらに限られる。今後はLocal DDIにも着目した臨床研究が求められる。本成果は、CILと併用される医薬品については、BCRP基質になるかを考慮し、相互作用による有害事象の回避を提唱するものとして、さらに認識を広める必要を示すものである。

## 5. 主な発表論文等

研究分担者：中西猛夫

連携研究者：若山友彦

〔雑誌論文〕(計18件) 全て査読有

1. Takeuchi R, Shinozaki K, Nakanishi T, Tamai I. Local drug-drug interaction of donepezil with cilostazol at breast cancer resistance protein (ABCG2) increases drug accumulation in heart. *Drug Metab Dispos.* 44(1): 68-74 (2016).
2. Fujita D, Saito Y, Nakanishi T, Tamai I. Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)2B1 Contributes to Gastrointestinal Toxicity of Anticancer Drug SN-38, Active Metabolite of CPT-11. *Drug Metab Dispos.* 44(1): 1-7 (2016).
3. Matsunaga N, Kaneko N, Staub AY, Nakanishi T, Nunoya KI, Imawaka H, Tamai I. Analysis of metabolic pathway of bosentan and cytotoxicity of bosentan metabolites based on a quantitative modeling of metabolism and transport in sandwich-cultured human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 44(1): 16-27 (2016).
4. Incecayir T, Sun J, Tsume Y, Xu Hao, Gose T, Nakanishi T, Tamai I, Hilfinger J, Lipka E, Amidon GL. Carrier-mediated prodrug uptake to improve the oral bioavailability of polar drugs: an application to an oseltamivir analogue. *J Pharm Sci.* 105(2): 925-934 (2016).
5. Kasai T, Nakanishi T, Ohno Y, Shimada H, Nakamura Y, Arakawa H, Tamai I. Role of OATP2A1 in PGE<sub>2</sub> secretion from human colorectal cancer cells via exocytosis in response

- to oxidative stress. *Exp Cell Res.* **341**(2): 123-131 (2016).
6. Gose T, Nakanishi T, Kamo S, Shimada H, Otake K, Tamai I. Prostaglandin transporter (OATP2A1/SLCO2A1) contributes to local disposition of eicosapentaenoic acid-derived PGE3. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* **122**:10-17 (2016).
  7. Akamine Y, Miura M, Komori H, Tamai I, Ieiri I, Yasui-Furukori N, Uno T. The change of pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers through the single and simultaneous grapefruit juice ingestion. *Drug Metab Pharmacokinet*, **30**(5): 352-357 (2015).
  8. Lu Y, Nakanishi T, Hosomi A, Komori H, Tamai I. In-vitro evidence of enhanced breast cancer resistance protein-mediated intestinal urate secretion by uremic toxins in Caco-2 cells. *J Pharm Pharmacol*, **67**(2): 170-177 (2015).
  9. Nguyen MA, Staubach P, Tamai I, Langguth P. High-dose short-term administration of naringin did not alter talinolol pharmacokinetics in humans. *Eur J Pharm Sci*, **68**: 36-42 (2015).
  10. Watanabe M, Watanabe T, Yabuki M, Tamai I. Dehydroepiandrosterone sulfate, a useful endogenous probe for evaluation of drug-drug interaction on hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP) in cynomolgus monkeys. *Drug Metab Pharmacokinet*, **30**: 198-204 (2015).
  11. Nakanishi T, Hasegawa Y, Mimura R, Wakayama T, Uetoko Y, Komori H, Akanuma S, Hosoya K, Tamai I. Prostaglandin transporter (PGT/SLCO2A1) protects the lung from bleomycin-induced fibrosis. *PLoS One*, **10**(4): e0123895 (2015).
  12. Nakanishi T, Ogawa T, Yanagihara C, Tamai I. Kinetic evaluation of determinant factors for cellular accumulation of protoporphyrin IX induced by external 5-aminolevulinic acid for photodynamic cancer therapy. *J Pharm Sci*, **104**(9): 3092-3100 (2015).
  13. Takahashi K, Yoshisue K, Chiba M, Nakanishi T, Tamai I. Involvement of concentrative nucleoside transporter 1 in intestinal absorption of trifluridine using human small intestinal epithelial cells. *J Pharm Sci*, **104**(9): 3146-3153 (2015).
  14. Shimada T, Nakanishi T, Tajima H, Yamazaki M, Yokono R, Takabayashi M, Shimada T, Sawamoto K, Miyamoto KI, Kitagawa H, Ohta T, Tamai I, Sai Y. Saturable hepatic excretion of gemcitabine involves biphasic uptake mediated by nucleoside transporters equilibrative nucleoside transporter 1 and 2. *J Pharm Sci*, **104**(9): 3162-3169 (2015).
  15. Nakata H, Wakayama T, Sonomura T, Honma S, Hatta T, Iseki S. Three-dimensional structure of seminiferous tubules in the adult mouse. *J Ant*, in press (2015).
  16. Wakayama T, Nakata H, Kumchantuek T, Gewaily MS, Iseki S. Identification of 5-bromo-2'-deoxyuridine-labeled cells during mouse spermatogenesis by heat-induced antigen retrieval in lectin staining and immunohistochemistry. *J Histochem Cytochem*, **63**(3): 190-205 (2015).
  17. Donovan MD, Polli JE, Langguth P, Tamai I, Vig B, Yu LX, Gordon L. Amidon: Very sustained drug absorption. *J Pharm Sci*. **104**: 3162-3169 (2015).
  18. Nakanishi T, Tamai I. Interaction of drug or food with drug transporters in intestine and liver. *Curr Drug Metab*, **16**(9): 753-764 (2015).
- 〔学会発表〕(計 33 件)
1. Nakamura Y, Nakanishi T, Shimada H, Shimizu J, Tamai I. リポ多糖誘発性発熱反応におけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1 の役割、日本薬学会第 136 年会、横浜、2016.3.27-29.
  2. Nishizawa K, Wada S, Nakanishi T, Tamai I. 肝 OATP/Oatp 上での薬物相互作用を予測する内因性プローブとしての Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) の有用性評価、日本薬学会第 136 年会、横浜、2016.3.27-29.
  3. Nakanishi T, Nakamura Y, Shimada H, Gose T, Kou J, Sakiyama S, Tamai I. OATP2A1 のプロスタグランジン E2 動態調節を介した炎症制御に関する研究、第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、熊本、2015.11.19.
  4. Yamada K, Miki Y, Sekine K, Komori H, Nakanishi T, Tamai I. コーヒー摂取が及ぼす消化管 BCRP 輸送活性上昇機構と尿酸・薬物動態への影響、第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、熊本、2015.11.19.
  5. Fujita D, Saito Y, Maeda A, Hoshina H, Nakanishi T, Tamai I. OATP2B1 による SN-38 の消化管動態調節を利用する消化器毒性回避法に関する研究、第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、熊本、2015.11.19.
  6. Saito S, Shirasaki Y, Nakajima M, Nakanishi T, Tamai I. スタチン誘発性骨格筋毒性バイオマーカーとしての microRNA の探索. 日本薬学会北陸支部第 127 回例会、富山、2015.11.15.
  7. Kamo S, Nakanishi T, Aotani R, Gose T, Tamai I. FDA 承認薬ライブラリを用いたプロスタグランジントランスポーター-OATP2A1 の阻害剤探索、日本薬学会北陸支部第 127 回例会、富山、2015.11.15.
  8. Nakanishi T, Ogawa T, Yanagihara C, Tamai I. A modeling of cellular disposition of external 5-aminolevulinic acid (ALA)-induced protoporphyrin IX (PPIX) for photodynamic cancer therapy. 日本薬物動態学会 29 年会、東京、2015.11.13.
  9. Takahashi K, Yoshisue K, Chiba M, Nakanishi T, Tamai I. Involvement of nucleoside transporter(s) in intestinal absorption of trifluridine by in vitro human small intestinal epithelial cells. 日本薬物動態学会 29 年会、東京、2015.11.12.
  10. Yamada K, Komori H, Nakanishi T, Tamai I. Hyperuricemia-induced endothelial dysfunction by non-linear down-regulation of BCRP. 日本薬物動態学会 29 年会、東京、2015.11.12.

11. Saito S, Shirasaki T, Nakajima M, Nakanishi T, Tamai I. Evaluation of microRNA associated with statin-induced skeletal muscle toxicity. 日本薬物動態学会 29 年会、東京、2015.11.12.
  12. Watanabe M, Watanabe T, Yabuki M, Tamai I. Dehydroepiandrosterone Sulfate, a Useful Endogenous Probe for Evaluation of Drug-Drug Interaction on Hepatic Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) in Cynomolgus Monkeys, 日本薬物動態学会 29 年会、東京、2015.11.12.
  13. Liu W, Nakajima M, Nakanishi T, Tamai I. miR-24 regulates expression and function of human OATP2B1. 日本薬物動態学会 29 年会、東京、2015.11.12.
  14. Nakamura Y, Nakanishi T, Shimizu J, Shimada H, Tamai I. Pyrogenic effect of endotoxin is attenuated in organic anion transporting polypeptide (OATP) 2A1 knockout (*Slco2a1<sup>-/-</sup>*) mice. 日本薬物動態学会 29 年会、東京、2015.11.12.
  15. Fujita D, Saito Y, Nakanishi T, Tamai I. Involvement of OATP2B1-mediated accumulation of SN-38 in enterocytes for irinotecan-derived gastrointestinal toxicity. 日本薬物動態学会 29 年会、東京、2015.11.12.
  16. Saito S, Nakajima M, Nakanishi T, Tamai I. スタチン誘発性骨格筋毒性発症に関わる microRNA の探索、第 42 回日本毒性学会学術年会、金沢、2015.6.29.
  17. Nakanishi T. プロスタグランジン輸送体 OATP2A1 は肺を線維症から保護する、第 10 回トランスポーター研究会・中堅若手シンポジウム 3, 東京、2015.6.21.
  18. Yamada K, Komori K, Nakanishi T, Tamai I. BCRP 機能低下による尿酸の血管内皮細胞障害作用、第 10 回トランスポーター研究会年会、東京、2015.6.21.
  19. Takeuchi R, Shinozaki K, Nakanishi T, Tamai I. ABC 輸送体上での薬物相互作用に起因する Donepezil の心毒性リスク、日本薬理学会第 30 年会、長崎、2015.5.21.
  20. Nakanishi T, Mimura R, Uetoko Y, Komori K, Akanuma S, Hosoya K, Tamai I. プロスタグランジン輸送体機能欠損による肺線維症、日本薬学会第 135 年会、神戸、2015.3.26.
  21. Ohno Y, Nakanishi T, Oshima H, Oshima M, Tamai I. 大腸癌の増殖におけるプロスタグランジン輸送体 PGT の役割、日本薬学会第 135 年会、神戸、2015.3.26.
  22. 地野之浩、玉井郁巳、SGLT2 阻害薬 Lueogliflozin の血清尿酸値低下作用、第 48 回日本痛風・核酸代謝学会総会、東京、2015.2.18.
- 招待講演
23. 玉井郁巳、尿酸トランスポーター活性変動に因る尿酸値変動と血管内皮障害、第一回北陸高尿酸血症セミナー、金沢、2016.2.20.
  24. 玉井郁巳、Risk and Benefit of Local DDI on Transporters, 日本薬理学会経口吸収フォーカスグループ第 6 回合宿討論会、兼六荘、金沢、2015.12.11.
  25. Nakanishi T, Tamai I, Ross DD. Impact of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) on chemotherapy; its function and gene regulation in cancer cells. 45<sup>th</sup> Annual Meeting of The Korean Society of Pharmaceutical Sciences and Technology (KSPST). Seoul, Korea, 2015.11. 20.
  26. Chino Y, Tamai I, Drug-induced changes in serum uric acid level explained by transporters found in clinical studies. 日本薬物動態学会 29 年会シンポジウム、東京、2015.11.13.
  27. 玉井郁巳、トランスポーターの現状と近未来、第 30 回日本薬物動態学会年会ランチョンセミナー、東京、2015.11.12.
  28. Nakanishi T. Role of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) in Multidrug Resistance and Its Gene Expression in Cancer Cells. 4th Guangzhou International Symposium on Oncology (GZO), Guangzhou, China, 2015.11.6.
  29. 玉井郁巳、薬の効き目を最適化する薬物動態学、北國がん基金市民講座、金沢、2015.9.11.
  30. 玉井郁巳、尿酸動態の調節機構—多様な医薬品による尿酸値変動を中心に—、尿酸と血糖を考える会、米子、2015.7.10.
  31. Tamai I. Local DDI on Transporters, TRIUMPH Symposium, Transporter-mediated Drug-Drug Interaction, Tokyo, 2015.7.8.
  32. Tamai I. Quantitative Prediction of Hepatic Disposition of Drugs and Metabolites by In Vitro Sandwich-Cultured Hepatocytes and In Vivo Biomarker, 19<sup>th</sup> International Conference on Cytochrome P450, Biochemistry, Biophysics, and Biotechnology, Tokyo, 2015.6.13.
  33. Tamai I. OATP Transporters: Pharmacological and Pathophysiological Significance. MEET the EXPERT Transporter Conference, Tokyo, 2015.5.13.
- 〔その他〕  
ホームページ  
金沢大学医薬保健研究域薬学系・薬物動態学  
<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~doutai/>
- 6 . 研究組織
- (1)研究代表者  
玉井 郁巳 (Ikumi Tamai)  
金沢大学 医薬保健研究域薬学系・教授  
研究者番号：20155237
  - (2)研究分担者  
中西 猛夫 (Takeo Nakanishi)  
金沢大学 医薬保健研究域薬学系・准教授  
研究者番号：30541742
  - (3)連携研究者  
若山 友彦 (Tomohiko Wakayama)  
熊本大学大学院生命科学研究部 (医)・教授  
研究者番号：70305100
  - (4) 研究協力者  
金沢大学 医薬保健学総合研究科  
竹内 僚太 (Ryota Takeuchi)