

令和元年6月18日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H04755

研究課題名(和文) プロスタグランジン輸送体を基盤とする肺線維化とその抑制手法に関する研究

研究課題名(英文) Role of prostaglandin transporter in pulmonary fibrosis and its therapeutic significance

研究代表者

中西 猛夫 (Nakanishi, Takeo)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：30541742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：炎症反応に重要なプロスタグランジンE2(PGE2)を認識する膜輸送体OATP2A1が間質性肺炎(肺線維症)に果たす役割を評価した。肺胞上皮細胞に強く発現するOATP2A1により肺胞腔中のPGE2が肺胞上皮を通過し組織への輸送されることが示された。Oatp2a1機能を喪失した間質性肺炎マウスモデルでは肺胞腔中にPGE2がうっ滞し、肺組織の炎症が増悪したことから、OATP2A1機能が肺恒常性維持に重要であることが実証された。さらに、OATP2A1の機能に影響を及ぼす医薬品が同定され、低分子化合物を用いた本輸送体機能調節が可能であることが判明した。本成果は総説を含む13報の論文に報告された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プロスタグランジンE2の分布を調整するプロスタグランジン輸送体(OATP2A1/SLC02A1)の機能喪失が間質性肺炎の増悪と関連することが初めて明らかになり、OATP2A1機能が肺の恒常性維持に重要であることが示唆された。また、本輸送体の機能を調節する低分子化合物やその構造的特徴に関する情報も得られた。間質性肺炎は予後が極めて不良である難治性疾患であり、早急な確立が望まれている。本研究成果は、OATP2A1の機能賦活化が肺組織線維化の予防に有効であることに理論的根拠を与えるものであり、将来、間質性肺炎の治療戦略確立に向けて応用展開が期待される。

研究成果の概要(英文)：Expression of functional prostaglandin transporter (OATP2A1/SLC02A1) responsible for local distribution of an inflammatory mediator, prostaglandin E2 (PGE2), was investigated in the lungs using animal and cellular models for pulmonary fibrosis. Oatp2a1 was found to be expressed at the apical membranes of type 1 alveolar epithelial cells (AT1) in the mouse lungs, and to mediate transcellular transport of PGE2 from alveolar lumen to interstitial tissues. In a bleomycin-induced pulmonary fibrosis model, PGE2 was accumulated in the alveolar cavity and interstitial pneumonia was aggravated in Slco2a1<sup>-/-</sup> mice, indicating an essential role of OATP2A1 in the lung homeostasis. Furthermore, several small compounds were found to alter OATP2A1 function based on in vitro screening. These findings are useful to develop a therapeutic strategy to prevent the lungs from severe inflammation and fibrosis.

研究分野：薬物動態学、分子生物学

キーワード：トランスポーター 肺 線維化 プロスタグランジン 炎症 OATP2A1/SLC02A1

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

**1. 研究開始当初の背景** 肺へ侵入した病原体や異物により肺上皮細胞が損傷すると、しばしば生命を脅かす肺疾患が生じる。中でも、特発性肺線維症は間質の炎症と線維化を特徴とする進行性の拘束性肺疾患であり、予後は著しく不良である。現在、効果が明確な治療法はなく、研究の進展が望まれている。

肺線維化は肺胞上皮の修復過程で肺胞上皮細胞、炎症細胞、および間質細胞(線維芽細胞等)の均衡が破綻した結果であり、その原因は脂質代謝異常や肺胞上皮細胞機能不全など諸説あるが、未だに不明である。研究開始時点において、特発性肺線維症患者の肺組織や気道内での PGE<sub>2</sub> 量の減少が報告されていた(Am Rev Respir Dis, 144:1080, 1991)。また、PGE<sub>2</sub> は肺間質組織において線維芽細胞の増殖や代謝活性を抑制することから、抗線維化を有することが示唆されていた(Am J Crit Rev Care Med, 182:73, 2010)。2012 年、肺線維症患者に頻発する“ばち指”発症の責任遺伝子の 1 つとして、PG 輸送体(OATP2A1 または PGT)をコードする *SLCO2A1* が見出されていた(Hum Mutat, 33:660, 2012)。研究代表者は、薬物や生体機能分子の体内動態調節に働く輸送体研究を展開し、輸送体の生理的役割解明やその DDS への応用に関する研究に実績を有しており、PGE<sub>2</sub> に親和性が高い OATP2A1/*SLCO2A1* が肺線維化に果たす役割に着目した。

**2. 研究の目的** 本研究では OATP2A1 の機能変動が肺組織内での PGE<sub>2</sub> 分布に変化をもたらすため、肺胞上皮や間質組織に存在する細胞により維持されている恒常性が破綻し、肺線維症が悪化すると仮説を立て、肺組織及び細胞レベルで、OATP2A1 による PGE<sub>2</sub> 動態と間質性肺炎との関係を明らかにすることを目的とする。組織レベルでの検討は、*Slco2a1* 遺伝子欠損(*Slco2a1*<sup>-/-</sup>)マウスを用い、プレオマイシン(BLM)を投与して得られる肺線維化モデルを作製し、肺組織内の PGE<sub>2</sub> 分布変化と間質性肺炎の進行を観察する。また、細胞レベルでは、初代培養肺上皮細胞や線維芽細胞を用い、OATP2A1 による PGE<sub>2</sub> 動態調節機構を検証する。また、OATP2A1 の重要性が示唆される場合、OATP2A1 の機能調節物質を探索し、機能・発現の制御の治療効果への展開を図る。

### 3. 研究の方法

(1) **BLM 誘導性肺線維症モデル作製** ペントバルビタール(i.p., 50 mg/kg)でマウス(C57BL/6J, *Slco2a1*<sup>+/+</sup>, *Slco2a1*<sup>-/-</sup>)を麻酔後、頸部を切開し、BLM を気管内に投与(1 mg/kg)した。BLM 投与後 5 および 14 日間飼育したマウスを間質性肺炎および肺線維症モデルとしてそれぞれ種々の検討に用いた。対照群にはリン酸緩衝液(PBS)を投与した。肺組織パラフィン切片をヘマトキシリン/エオジン(HE)及びシリウスレッド染色に供し、炎症の程度を評価した。

(2) **肺胞起動洗浄(BAL)による試料調製** ペントバルビタール(i.p., 50 mg/kg)でマウスを麻酔後、露出させた気管に挿管し、PBS(0.5 mL)の注入・回収(洗浄)を 2 回繰り返し計約 0.8 mL を回収した。回収した洗浄液を BAL 液として、PGE<sub>2</sub> および気管内細胞を採取した。回収された総細胞数は血球計数盤を用いて計数した。BAL 細胞をスライドガラスに滴下後、室温でドライヤーを用いて風乾し、スライド標本作製した。スライド標本を May-Grünwald Giemsa 染色に施し、顕微鏡 (ECLIPSE E200; Nikon, Tokyo, Japan)を用いて観察し、BAL 細胞を分画した。

(3) **遺伝子発現解析** RNAisoPlus®(Takara Bio)を用い、全 RNA を抽出後、逆転写酵素により cDNA を調製し、種々の遺伝子の mRNA 発現を定性/定量的 RT-PCR 法により評価した。タンパク質発現は Western blot 法により検討した。抗 Pgt ウサギ、抗 Pgt ギニアピッグ抗体は富山大学薬学部製剤学研究室細谷健一博士から提供を受けた。

(4) **免疫組織化学** 一般的に、組織パラフィン切片を、目的の一次抗体と湿潤箱内で 1~24 時間反応させたのち、ペルオキシダーゼまたは蛍光色素を結合させた二次抗体と反応させ、抗原抗体反応を観察した。化学染色の場合は、3,3'-ジアミノベンジジン四塩酸塩(DAB)で酵素反応を可視化し、ヘマトキシリンを用いて細胞核を染色後、カバーガラスで封入した。蛍光免疫染色の場合は、細胞核の染色には Hoechst 33342(2 µg/mL)を使用した。DAB および蛍光像は光学顕微鏡(Nikon, E200)または共焦点レーザー顕微鏡(LSM 710, Carl Zeiss)、HS オールインワン顕微鏡(Keyence, BZ-9000)を用いて観察した。取得された画像は、画像解析ソフトウェア Image J[1]や ZEN(Carl Zeiss)により定量的に解析した。

(5) **AT1-L 細胞の調製** 既報[2]に従い、マウス及び Wistar ラット(7 週齢、 )から 2 型肺胞上皮(AT2)細胞を調製した。Ikehata らの報告[3]に基づき、AT2 細胞を 2 × 10<sup>5</sup> 個/cm<sup>2</sup> の濃度でディッシュに播種し、37°C、5% CO<sub>2</sub> 下 6 日間培養し、1 型肺胞上皮細胞(AT1)様細胞(AT1-like cells、以下 AT1-L)へと分化転換させ、実験に用いた。

(6) **取込み・透過実験** ヒト OATP2A1 発現細胞 HEK/2A1 および AT1-L 細胞をディッシュに播種し(1-2 × 10<sup>5</sup> 個/cm<sup>2</sup>)、取込み実験に用いた。透過は AT1-L 細胞を 2 × 10<sup>5</sup> 個/well の濃度で、fibronectin で表面処理した多孔性トランスウェルインサート(口径 0.4 µm、0.33 cm<sup>2</sup>)上に培養して実施した。基質として [<sup>3</sup>H]PGE<sub>2</sub>(0.05-0.25 µCi/mL)または 6-carboxyfluorescein (6-CF、10 µM)を含む薬液を加え、反応を開始した。37°C で一定時間静置後、上清を除去し、氷冷バッファーで細胞を洗浄し、反応を停止させた。細胞溶解液中の放射能または蛍光(ex.485 nm, em.535 nm)、およびタンパク質量を測定した。基質取込みは細胞内蓄積量を細胞外基質濃度で除した Cell-to-medium (CM) ratio、膜透過は透過係数(P<sub>c</sub>)で表した。OATP2A1 阻害薬物のスクリーニングは、金沢大学がん進展制御研究所より提供された FDA 承認薬ライブラリ(含 636 薬物)を用い、各薬物を 10 または 25 µM に調製し、6-CF の取込み阻害率を指標とした。

- (7) **ラット肺線維芽細胞の単離と培養** ペントバルビタール(i.p., 50 mg/kg)麻酔下、Wistar ラット(7週齢、)肺をPBSで灌流後摘出し、0.25%トリプシンPBS溶液中で組織を破砕した。ウシ胎児血清10%を含むDMEM培地中で組織片を約1週間培養し、遊走した線維芽細胞を回収した。継代数6~13の細胞を実験に用いた。
- (8) **ラット AT1-L/線維芽細胞の共培養** AT2をトランスウェル上に播種後5日目に、トランスウェルの裏面に線維芽細胞( $3 \times 10^4$ 個/cm<sup>2</sup>)を播種した。37、5%CO<sub>2</sub>下1時間静置した後、元のプレートに戻し1日間共培養し、TGF-β1の作用に対するPGE<sub>2</sub>やBSPの影響を評価した。
- (9) **LC-MS/MSによるPGE<sub>2</sub>の定量** 各試料中のPGE<sub>2</sub>はLC-MS/MS(Shimadzu LCMS-8050)を用いESI法(negativeモード)で分析した。PGE<sub>2</sub>のQ1は351.00(m/z)、Q3は271.35(m/z)、内標準であるPGE<sub>2</sub>-d4のQ1は355.00(m/z)、Q3は275.25(m/z)として測定した。他のPG類およびPGE<sub>2</sub>の代謝物についても同様に測定を行った。
- (10) **タバコ煙抽出物(CSE)の調製** 既報[4]に基づき、セブンスター(JT)からCSEを調製した。CSE量は、溶液中のニコチン濃度をHPLCで測定し規定した。

#### 4. 研究成果

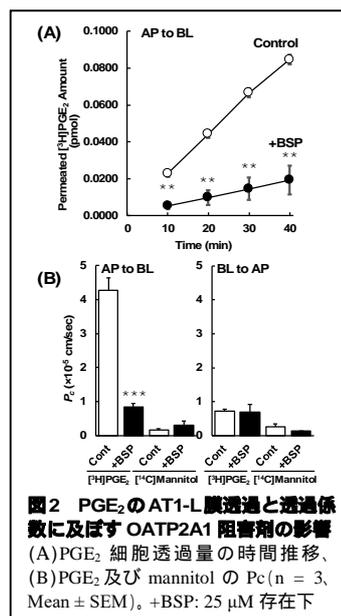
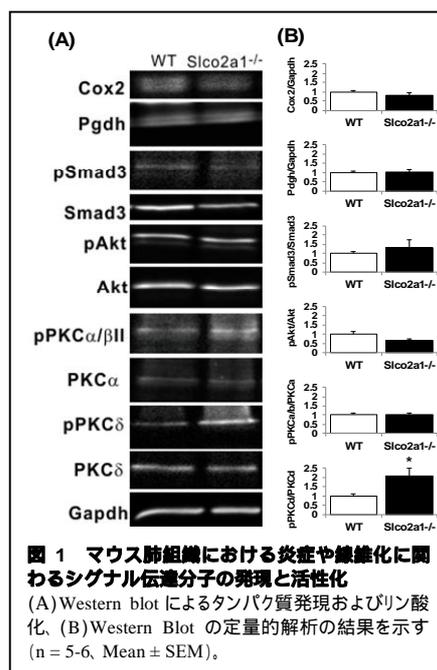
(1) **OATP2A1機能喪失による肺線維化増悪** BLMで線維化肺を作製した。組織化学的解析により、投与後14日目、*Slco2a1*<sup>+/+</sup>群と比較し、*Slco2a1*<sup>-/-</sup>群の肺呼吸領域で有意な肺胞壁の肥厚及びコラーゲンの蓄積増加を認め、AT1の肺胞腔側にOatp2a1の強い発現が観察され、*Slco2a1*<sup>-/-</sup>マウス由来初代培養AT1-LによるPGE<sub>2</sub>取込みはほぼ消失した。*Slco2a1*欠損により、BLM投与後のBAL液中PGE<sub>2</sub>は有意に増加した。*Slco2a1*<sup>-/-</sup>マウスでは、PGE<sub>2</sub>の合成・代謝酵素の発現に変化がみられなかった、OATP2A1によるPGE<sub>2</sub>分布調節が肺の恒常性維持に重要であることが示された(発表論文)。

線維化が悪化した原因を理解するため、*Slco2a1*<sup>-/-</sup>マウス肺で活性化される組織の増殖・分化に関わるシグナル伝達をRT-PCR、Western blot法で検討した。線維化に主要な役割を果すTgf-β1シグナルやそれと協調するPKCのリン酸化が顕著に増加する傾向認められた(図1、発表論文)。

(2) **間質性肺炎の増悪** 間質性肺炎が進行し、肺線維化が起こる。BLM投与と初期の炎症進展に及ぼす*Slco2a1*欠損の影響を観察した。投与後5日目、対照マウスと比較し*Slco2a1*欠損により、肺組織で顕著な細胞の浸潤や増殖がみられ、組織の肥厚に伴う肺胞の狭小化がより広範囲で観察された。気道へ浸潤した炎症細胞は*Slco2a1*<sup>-/-</sup>群で有意に増加し、BALにより回収された細胞ではIl-1βやTnf-α等の炎症性サイトカインのmRNA発現が増加していた。さらに、*Slco2a1*<sup>-/-</sup>マウス肺組織では、Nf-κBを構成するp65の核内移行が増加した。*Slco2a1*<sup>-/-</sup>マウスBAL液中のPGE<sub>2</sub>量に増加傾向がみられた。したがって、*Slco2a1*欠損による線維化の増悪は間質性肺炎の悪化と関連することが示された。

間質性肺炎において気道・肺胞中の主なPGE<sub>2</sub>産生源として肺胞マクロファージ(Mφ)がある。Mφ由来サイトカインの発現がBAL細胞画分で有意に増加したことに着目し、マウスMφモデル細胞を用いOATP2A1の発現と機能を解析した。結果的に、Mφでは細胞内小胞にOATP2A1の局在が観察され、PGE<sub>2</sub>の開口分泌に関わることを見出した。さらに、細胞及び組織レベルでPGE<sub>2</sub>動態解析を進め、OATP2A1によるPGE<sub>2</sub>分泌仮説を提唱した(発表論文)。これらの結果は、OATP2A1の発現やPGE<sub>2</sub>動態に及ぼす影響が細胞のタイプに依存することを意味するが、詳細は不明である。

(3) **OATP2A1による肺胞PGE<sub>2</sub>動態制御機構の解明** OATP2A1によるPGE<sub>2</sub>輸送機構を解明するために初代培養AT1-Lをトランスウェルに培養し、PGE<sub>2</sub>膜透過を評価した。頭頂膜(Apical, AP)側から側底膜(Basolateral, BL)側へのPGE<sub>2</sub>の膜透過係数(P<sub>C</sub>PGE<sub>2</sub>, AP-BL)は、OATP2A1阻害剤(BSP, suramin)存在下で有意に阻害されたが、P<sub>C</sub>PGE<sub>2</sub>, BL-APはP<sub>C</sub>PGE<sub>2</sub>, AP-BLの約20%程度であり、BSP存在下で阻害されなかった。さらに、細胞間隙輸送マーカーであるmannitolの透過に方向性はなく、AP-BL方向の透過係数はP<sub>C</sub>PGE<sub>2</sub>, AP-BLの約4%程度であり、BSPの影響もみられなかった(図2)。さらに、PGE<sub>2</sub>の経細胞輸送へのMRP4の寄与を検討した。P<sub>C</sub>PGE<sub>2</sub>, AP-BLはMRP4選択的阻害剤ceefourin-1濃度依存的に減少したが、OATP2A1によるPGE<sub>2</sub>輸送はceefourin-1存在下で変化しなかった。したがって、AT1のAP側OATP2A1及びBL側MRP4を



介して、PGE<sub>2</sub>が肺胸腔から間質組織方向へ輸送されることが示唆された。さらに、AP側に重水素標識したPGE<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>-d<sub>4</sub>)を添加し、膜透過と細胞からのPGE<sub>2</sub>分泌を分離評価した。PGE<sub>2</sub>-d<sub>4</sub>のAP側減少量及びBL側増加量はいずれもBSP存在下で有意に減少し、BL側で増加したPGE<sub>2</sub>-d<sub>4</sub>量(BSP無:2.53、BSP有:1.61 pmol/well)は、BSPの有無にかかわらずAP側で減少したPGE<sub>2</sub>-d<sub>4</sub>量(BSP無:2.31、BSP有:1.59 pmol/well)とほぼ等しく、細胞内PGE<sub>2</sub>-d<sub>4</sub>量に有意な差は認められなかった(BSP無:0.015、BSP有:0.019 pmol/well)。PGE<sub>2</sub>-d<sub>4</sub>代謝物が検出されなかったことから、AT1上のOATP2A1は肺胸腔中に分泌されたPGE<sub>2</sub>をBL側へ再分泌することが示唆された(発表論文)。

さらに、AT1-L/線維芽細胞共培養系を構築し、線維化に関わるTGF-β1シグナルに対するBSPの効果を検討した結果、AT1-L細胞においてTGF-β1により誘導された線維化促進タンパク質Pai-1のmRNA発現はBSPにより阻害されるPGE<sub>2</sub>の膜透過と関連することが判明した。PGE<sub>2</sub>の作用点については今後詳細な検討を必要とするが、OATP2A1によりAP側からBL側へ輸送されたPGE<sub>2</sub>がAT1-Lまたは線維芽細胞で作用する可能性が示唆された。

#### (4) OATP2A1機能・発現調節物質の探索

FDA承認薬ライブラリ収載636薬物のOATP2A1阻害効果をOATP2A1強制発現細胞HEK/2A1を用いてスクリーニングした。プローブ基質6-CFの取込みを50%以上阻害した51薬物のうち、PG類縁体を除く、suramin、pranlukast、olmesartan、zafirlukast、及びlosartanの5薬物が<sup>3</sup>H]PGE<sub>2</sub>取込みを90%以上阻害し、OATP2A1に強い阻害親和性を示した。特に、suraminのIC<sub>50</sub>値(0.17 μM)はOATP2A1選択的阻害剤として報告されていたTGBz26AのIC<sub>50</sub>値(0.38 μM)に匹敵し、OATP2A1に選択的の高い阻害剤として報告した。さらに、興味深いことに、zileutonやpranoprofen等の医薬品を含む10薬物がOATP2A1輸送活性を50%以上上昇させることが明らかになり、低分子化合物を用いてOATP2A1の機能調節が可能であることが示唆された(図2、発表論文)。

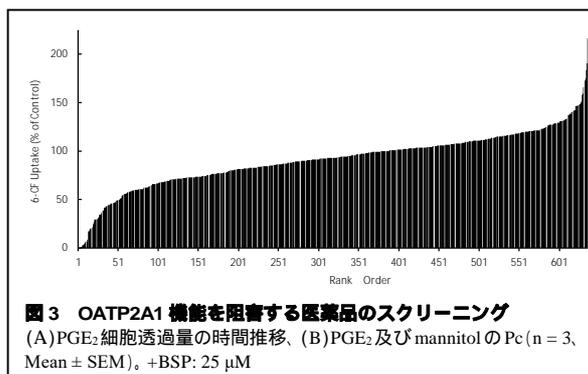


図3 OATP2A1機能を阻害する医薬品のスクリーニング  
(A)PGE<sub>2</sub>細胞透過量の時間推移、(B)PGE<sub>2</sub>及びmannitolのPc (n=3、Mean ± SEM)。+BSP: 25 μM

一方、喫煙は肺線維化の危険因子として知られている。本研究課題においては、タバコ煙抽出物(CSE)がヒト及びラットのOATP2A1の機能を阻害し、mRNA発現を抑制する結果を得た。これは、*Slco2a1*欠損マウスにみられた線維化増悪と矛盾せず、喫煙などの環境因子による肺毒性の作用点としてOATP2A1の重要性を示す成果である。

(5) OATP2A1による発現調節機構 BLMで作製された線維化肺では、線維化部位においてOatp2a1タンパク質発現が減少する傾向がみられた。*Slco2a1*<sup>-/-</sup>マウス肺でTGF-β1シグナルが活性化されていたため、*SLCO2A1*を発現するヒト肺胞上皮由来細胞株A549を用いて、TGF-β1がOATP2A1の発現に及ぼす影響を評価した。TGF-β1処置によりOATP2A1 mRNAの発現は顕著に上昇したが、タンパク質発現は有意に低下し、2週間後にはほぼ消失した。すなわち、OATP2A1はTGF-β1シグナルにより転写促進と翻訳抑制の二重支配を受けることが示唆された。今後、OATP2A1発現調節機構の詳細な検討が待たれる。

本研究成果により、炎症メディエータであるPGE<sub>2</sub>を認識するOATP2A1のPGE<sub>2</sub>分布調節が肺の恒常性維持に重要であることを実証された。低分子化合物を用いてOATP2A1の機能調節が可能であることも判明し、今後の線維化手法の開発への応用が期待される。

#### <引用文献>

- Schneider CA, et al, NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Med*, 2012 **9**:671-675
- Richards RJ, et al, Isolation, biochemical characterization, and culture of lung type II cells of the rat. *Lung*, 1987 **165**:143-158
- Ikehata M, et al, Comparison of albumin uptake in rat alveolar type II and type I-like epithelial cells in primary culture. *Pharm Res*, 2008 **25**:913-922
- Su Y, et al, Effect of cigarette smoke extract on nitric oxide synthase in pulmonary artery endothelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1998 **19**:819-825

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計13件)

Nakanishi T, Takashima H, Uetoko Y, Komori H, Tamai I: Experimental evidence for re-secretion of PGE<sub>2</sub> across rat alveolar epithelium by OATP2A1/*SLCO2A1*-mediated transcellular transport, *J Pharmacol Exp Ther*, 368:317-325, 2019, 査読有

Nakanishi T(3人中1番目): Recent advances in research on biological membranes that regulate the central nervous system, *Biol Pharm Bull*, 41:1322-1323, 2018, 査読有

Nakamura Y, Nakanishi T, Tamai I: Membrane transporters contributing to PGE<sub>2</sub> distribution in central nervous system, *Biol Pharm Bull*, 41:1337-1347, 2018, 査読有

Nakanishi T (10人中2番目): Prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* is essential for body temperature regulation during fever, *J Neurosci*, 38:5584-5595, 2018, 査読有  
中西 猛夫: 細胞内 PGE<sub>2</sub> シグナルにおける OATP2A1 の役割, *細胞*, 50:151-153, 2018, 査読無  
Nakanishi T, Tamai I: Roles of organic anion transporting polypeptide 2A1 (OATP2A1/*SLCO2A1*) in regulating the pathophysiological actions of prostaglandins, *AAPS J*, 20:13, 2017, 査読有  
中西 猛夫, 玉井 郁巳: プロスタグランジン輸送体が関わる PGE<sub>2</sub> 分泌機構の提唱, *Bio Clinica*, 32:1117-1121, 2017, 査読無  
Nakanishi T (10人中1番目): A novel role for OATP2A1/*SLCO2A1* in a murine model of colon cancer, *Sci Rep*, 7:16567, 2017, 査読有  
Nakanishi T (6人中2番目): Impact of FDA-approved drugs on the prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1*, *J Pharm Sci*, 106:2483-2490, 2017, 査読有  
Nakanishi T (14人中11番目): Current progress toward a better understanding of drug disposition within the lungs: summary proceedings of the 1st Workshop on Drug Transporters in the Lungs, *J Pharm Sci*, 106:2234-2244, 2017, 査読有  
Gose T, Nakanishi T, Kamo S, Shimada H, Tamai I: Prostaglandin transporter (OATP2A1/*SLCO2A1*) contributes to local disposition of eicosapentaenoic acid-derived PGE<sub>3</sub>, *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 122:10-17, 2016, 査読有  
Shimada H, Nakamura Y, Nakanishi T, Tamai I: OATP2A1/*SLCO2A1*-mediated prostaglandin E<sub>2</sub> loading into intracellular acidic compartments of macrophages contributes to exocytotic secretion, *Biochem Pharmacol*, 98:629-638, 2015, 査読有  
Nakanishi T (9人中1番目): Prostaglandin transporter (PGT/*SLCO2A1*) protects the lung from bleomycin-induced fibrosis, *PLOS ONE*, 10:e0123895, 2015, 査読有

[学会発表](計27件)

Nakanishi T: Essential role of prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* on body temperature regulation during fever, 第33回日本薬物動態学会/第22回MDOシンポジウム合同国際学会, 2018  
Sakaguchi T, Nakamura Y, Shimizu J, Nakanishi T, Tamai I: Role of OATP2A1/*SLCO2A1* in intracellular PGE<sub>2</sub> disposition in murine macrophages, 第33回日本薬物動態学会/第22回MDOシンポジウム合同国際学会, 2018  
Nakamura Y, Nakanishi T, Shimada H, Tamai I: The role of OATP2A1/*SLCO2A1* in macrophages in PGE<sub>2</sub> disposition in the hypothalamus during fever, 第33回日本薬物動態学会/第22回MDOシンポジウム合同国際学会, 2018  
小森久和, 中西猛夫 他: Post-transcriptional regulation of prostaglandin transporter (OATP2A1/*SLCO2A1*) during the epithelial-mesenchymal transition, 第33回日本薬物動態学会/第22回MDOシンポジウム合同国際学会, 2018  
高島大樹, 中西猛夫 他: Effect of cigarette smoke extract on expression and function of prostaglandin transporter (OATP2A1/*SLCO2A1*), 第33回日本薬物動態学会/第22回MDOシンポジウム合同国際学会, 2018  
Nakamura Y, Nakanishi T, et al: Essential contribution of prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* to the febrile response, International Conference on the Bioscience of Lipids, 2018  
Nakanishi T, Takashima H, Uetoko Y, Komori H, Tamai I: Pathophysiological relevance prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* expressed in alveolar epithelial cells, International Conference on the Bioscience of Lipids, 2018  
Nakanishi T, Takashima H, Uetoko Y, Komori H, Tamai I: Functional characterization of prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* in alveolar epithelial cells, The 2nd Workshop for Korea-Japan Young Scientists on Pharmaceutics, 2018  
清水 淳也, 中西 猛夫 他: マクロファージにおけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1/*SLCO2A1* を介した PGE<sub>2</sub> 分泌調節機構, 日本薬学会第138年会, 2018  
清水 淳也, 中西 猛夫 他: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1/*SLCO2A1* による PGE<sub>2</sub> の細胞内動態調節作用, 日本薬学会北陸支部第129回例会, 2017  
高島大樹, 中西 猛夫, 玉井郁巳: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1 を介した 型肺胞上皮細胞における PGE<sub>2</sub> 経細胞輸送制御, 日本薬物動態学会第32年会, 2017  
中村吉伸, 中西 猛夫, 樋口慧, 黄倉崇, 出口芳春, 玉井郁巳: LPS 投与マウスの脳内 PGE<sub>2</sub> 動態における Oatp2a1/*Slco2a1* の役割, 日本薬物動態学会第32年会, 2017  
中村吉伸, 中西 猛夫 他: 内毒素による脳内プロスタグランジン動態変化における OATP2A1 の役割, 第39回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2017  
中村吉伸, 中西 猛夫, 清水 淳也, 玉井郁巳: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1/*SLCO2A1* 欠損マウスにおける内毒素の発熱作用, 第59回 日本脂質生化学会, 2017  
丸山詩央, 中西 猛夫, 玉井郁巳: 血管内皮細胞遊走能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137年会, 2017  
中西 猛夫, 加茂駿介, 青谷梨加, 玉井郁巳: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1/*SLCO2A1* 阻

害作用を持つ医薬品の探索, 日本薬学会第 137 年会, 2017  
中西猛夫, 玉井郁巳: 肺線維症モデルを用いた炎症におけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1 の役割の検討, 第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2016  
御勢智香, 中西猛夫, 玉井郁巳: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1 機能阻害によるマウスマクロファージ PGE<sub>2</sub> 動態の変動, 日本薬物動態学会第 31 年会, 2016  
青谷梨加, 中西猛夫 他: FDA 承認薬ライブラリを用いた OATP2A1 阻害薬の探索, 日本薬物動態学会第 31 年会, 2016  
中西猛夫: 炎症性疾患におけるプロスタグランジントランスポーターの新規役割, 日本薬物動態学会第 31 年会シンポジウム 12(招待講演), 2016

- ⑳ Nakanishi T: Pathophysiological role of prostaglandin transporter OATP2A1/*SLCO2A1* in pulmonary fibrosis, Workshop on Drug Transporters in the Lungs (招待講演), 2016
- ㉑ Nakanishi T, et al: Role of prostaglandin transporter OATP2A1 in inflammatory phase in bleomycin-induced pulmonary fibrosis, The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics, 2016
- ㉒ Nakanishi T: Unappreciated role of prostaglandin transporter OATP2A1 in inflammatory diseases, The 11th International Meeting of the International Society for the Study of Xenobiotics (ISSX) (招待講演), 2016
- ㉓ 崎山菜, 中西猛夫 他: プレオマイシン誘導性肺線維症モデル炎症期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, 2016
- ㉔ 中西猛夫 他: OATP2A1 のプロスタグランジン E<sub>2</sub> 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, 2015
- ㉕ 加茂駿介, 中西猛夫 他: 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, 2015
- ㉖ 中西猛夫: 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(招待講演), 2015

〔図書〕(計 2 件)

中西猛夫: シーエムシー出版, 次世代吸入製剤とデバイスの開発 『肺胞上皮細胞におけるトランスポーターの発現・機能』, 2018, 252

Gustavsson L, Bosquillon C, Gumbleton M, Hegelund-Myrba T, Nakanishi T, Price D, Tamai I, Zhou X-H: Drug Transporters: The Royal Society of Chemistry 出版、Volume 1: Role and Importance in ADME and Drug Development, 2016, 35

〔その他〕

ホームページ等

<http://dmpkatku.jp/>

<https://researchmap.jp/read0149457/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 小森 久和

ローマ字氏名: Hisakazu Komori

所属研究機関名: 金沢大学

部局名: 薬学系

職名: 助教

研究者番号(8桁): 00634180

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名: 若山友彦

ローマ字氏名: Tomohiko Wakayama

研究協力者氏名: 出口芳春

ローマ字氏名: Yoshiharu Deguchi

研究協力者氏名: 檜井栄一

ローマ字氏名: Eiichi Hinoi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。