

小腸排出トランスポーター・アダプター共発現細胞を用いた薬物相互作用評価系の構築

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2022-07-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00066740

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



小腸排出トランスポーター・アダプター共発現細胞を用いた薬物相互作用評価系の構築

Research Project

All

Project/Area Number

24790150

Research Category

Grant-in-Aid for Young Scientists (B)

Allocation Type

Multi-year Fund

Research Field

Medical pharmacy

Research Institution

Kanazawa University

Principal Investigator

杉浦 智子 金沢大学, 薬学系, 助教 (70542190)

Project Period (FY)

2012

Project Status

Discontinued (Fiscal Year 2012)

Budget Amount [*help](#)

¥4,420,000 (Direct Cost: ¥3,400,000、Indirect Cost: ¥1,020,000)

Fiscal Year 2013: ¥2,080,000 (Direct Cost: ¥1,600,000、Indirect Cost: ¥480,000)

Fiscal Year 2012: ¥2,340,000 (Direct Cost: ¥1,800,000、Indirect Cost: ¥540,000)

Keywords

トランスポーター / アダプター / PDZK1 / BCRP / 消化管吸収 / 薬物間相互作用

Research Abstract

経口投与された薬物の消化管吸収を制御する因子として、小腸刷子縁膜に発現するトランスポーターが着目されており、トランスポーター基質の相互作用が臨床的に報告されている。本研究は我々が複数のトランスポーターの発現・機能制御因子であることを見出したアダプタータンパク質PDZK1に着目し、(i)トランスポーター・アダプター共発現系を用い、生体での薬物間相互作用評価系を確立すること、(ii)その系を応用して臨床薬の薬物間相互作用解明を試みた。小腸での吸収機構が未知であった経口血小板増多剤eltrombopag(ELT)の消化管吸収機構に排出トランスポーターBCRPが関与することをin vitroおよびin vivoの両面から明らかとした(論文投稿準備中)。BCRP介したELTの経細胞輸送はBCRP単独発現細胞でもわずかに観察されたが、その輸送はPDZK1存在下で有意に高く、特異的阻害剤存在下でMock細胞レベルまで阻害された(論文投稿準備中)。Mdr1a/1b/bcrp^{-/-}マウスを用い、ELTの消化管吸収にBCRPが関与することを示した。ELTは高脂血症治療薬rosuvastatin(RSV)との併用で、RSVの血中濃度が1.5倍上昇することが報告されている。RSVの消化管吸収にもBCRPが関与することから、RSV輸送に対するELTの影響を検討した。BCRPを介したRSV輸送はELT濃度依存的に阻害された。よって、BCRPを介したRSVの消化管分泌をELTが阻害することで、臨床においてこの両者を併用した際にRSVの血中濃度が上昇した可能性を示唆した(論文投稿準備中)。本申請研究は順調に進行し、その結果は国内学会、国際学会で発表するとともに、学術誌に投稿準備中であり、世界に向けて情報を発信した。

Report (1 results)

2012 Annual Research Report

Research Products (6 results)

	All	2013	2012
	All	Journal Article (3 results) (of which Peer Reviewed: 3 results)	
		Presentation (3 results)	
[Journal Article] Pharmacokinetic modeling of hepatocyte growth factor in experimental animals and humans		2013	▼
[Journal Article] TP binding cassette transporters in two distinct compartments of skin contribute to transdermal absorption of a typical substrate		2013	▼
[Journal Article] Functional expression of carnitine/organic cation transporter OCTN1 in mouse brain neurons: Possible involvement in neuronal differentiation		2012	▼
[Presentation] カルニチン/有機カチオントランスポーターOCTN1の肝臓での機能的発現と肝線維化に及ぼす影響		2012	▼
[Presentation] 抗腫瘍薬SN-38のヒト肝への取り込みに及ぼすOATPの関与と尿毒素による阻害		2012	▼
[Presentation] 新規血小板増多剤Eltrombopagと臨床相互作用薬とのトランスポーターを介した薬物間相互作用		2012	▼

URL: <https://kaken.nii.ac.jp/grant/KAKENHI-PROJECT-24790150/>

Published: 2013-05-31 Modified: 2019-07-29