

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04100

研究課題名(和文)ファーマコメタボロミクスによる薬物動態バイオマーカーの探索および実証研究

研究課題名(英文)Exploration study to identify pharmacokinetic biomarkers by pharmacometabolomic approaches

研究代表者

楠原 洋之(Kusuhara, Hiroyuki)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・教授

研究者番号：00302612

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：トランスポーター介在性薬物相互作用を生じるOATP1B阻害剤やOAT阻害剤を用いた薬物相互作用試験により、トランスポーター機能と関連する代謝物および薬物動態パラメータを同定した。血清代謝物プロファイルのゲノムワイド関連解析に基づいて、バイオマーカー候補代謝物について、腎有機カチオントランスポーターに関する非臨床試験によりその妥当性を得た。遺伝子多型がOCT2発現量に影響を与える機序として、転写制御に関する知見を得た。イリテノカンの投与を受けた検体において、バイオマーカー濃度を測定することで、遺伝子多型との関連やイリテノカンおよびその活性代謝物の血漿中濃度との関連を解明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

薬物動態の個体間変動は個体の薬剤応答の個体間変動を規定する因子である。その1つである薬物相互作用は新薬開発において必ず評価される項目であるが、現行の予測方法では偽陰性/偽陽性を生じ得る。本研究では薬物トランスポーターの内在性代謝物と、そのトランスポーター感受性を見出した。当該化合物はバイオマーカーとして利用可能であり、現行の方法の問題点を克服する手法の1つとして、産業界・規制当局から期待されている。また、内在性代謝物に注目することで、大規模データから薬物動態関連因子であるトランスポーターの機能に関連する遺伝子変異を抽出することが可能であり、新たな個体間変動要因を解明することに繋がると考える。

研究成果の概要(英文)：Endogenous biomarkers are considered important in drug development to advance transporter-mediated drug-drug interaction (DDI) risk assessment. Drug interaction studies with OATP1B inhibitors and OAT inhibitors that caused transporter-mediated drug interactions identified metabolites and their pharmacokinetic parameters associated with transporter activities. Based on a genome-wide association analysis of serum metabolite profiles, a metabolite was selected as candidate OCT2 biomarker which was supported by non-clinical studies on renal organic cation transporters. We obtained information on transcriptional regulation as a underlying mechanism by which polymorphisms affect OCT2 expression. In the samples administered with irinotecan, the biomarkers were quantified which help understanding the relationship with the transporter activities and interindividual difference in the plasma concentrations of irinotecan and its active metabolites.

研究分野：分子薬物動態学

キーワード：バイオマーカー 内在性基質 薬物トランスポーター 個体間変動 薬物相互作用 一塩基多型 ファーマコメタボローム

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。

1. 研究開始当初の背景

薬物トランスポーターは薬物の膜輸送を担う一群のタンパク質であり、基質となる薬物のクリアランス経路や組織分布などの体内動態特性を決定する。薬物トランスポーター内には基質認識部位が示唆されており、多様な構造的特徴を有する化合物を認識する特性を有する。そのため、複数の薬物を同時に服用した際に、他の化合物と基質結合部位で競合し、その輸送を阻害することが生じる。これを薬物相互作用(drug-drug interaction, DDI)と呼ばれ、基質薬物の体内動態の変動を介して、その薬理作用の増減を生じ得る。そのため、日米 EU の規制当局はガイダンス・ガイドラインにより新薬の開発において、新規開発候補化合物の DDI リスクの評価を定めている。このリスクアセスメント法では、*in vitro* 試験により各代謝酵素やトランスポーターに対する作用を評価し、臨床投与量を考慮することで、DDI リスクを定量的に評価する。基準値以上のリスクが示唆される場合には、当該代謝酵素・トランスポーターの基質を用いた臨床 DDI 試験を実施することとなる。種々の要因により、このリスクアセスメントでは偽陽性・偽陰性がある程度発生しており、予測性を改善するための方法論の開発が期待されている。

薬物曝露に対する生体応答としての代謝物の変動を捉えることは、ファーマコメタボロミクスと呼ばれる。前述の DDI も薬物のオフターゲット作用の 1 つとして捉えることができ、その結果として、代謝酵素やトランスポーターの代謝物の動態が変動することを生じ得る。これまでに内在性基質の同定は複数報告されている。すなわち、一部の内在性基質は DDI 試験の代替プローブとなり得る。研究代表者らは、腎有機カチオントランスポーター介在性 DDI 試験において、そうした内在性代謝物の動態変動を確認している。

内在性基質を代替プローブとして利用することで、プローブ薬を投与することなく、薬物代謝酵素・トランスポーターの機能変動を検出することが可能になる。また、複数の内在性代謝物の薬物動態パラメータの変動を同時にモニターすることで、複数のトランスポーター機能の変動を評価することも可能になると期待される。このような特性を満たす内在性化合物を、特に内在性バイオマーカーと呼ばれる。内在性バイオマーカーを利用することで、第 1 相試験など、臨床開発早期において、内在性バイオマーカーに関するデータを取得し、新薬の薬物相互作用リスクを適切に把握することで、医薬品開発戦略に活かすことが可能になる。一方で、内在性化合物の変動は、当該トランスポーターの寄与率の他、化合物の合成速度にも依存している。DDI 試験に適用できるか否かは、臨床情報に頼らざるを得ず、既存の阻害剤との併用により、薬物動態パラメータの変動幅やその個人間変動を評価することが不可欠である。また、ガイドライン・ガイダンス等で指摘されている複数の薬物トランスポーターに対応するため、内在性基質の拡充も必要とされる。

2. 研究の目的

上記の背景のもと、本研究では、薬物トランスポーターの内在性バイオマーカーを拡充し、その臨床適用を促進することを目的として、以下の研究に取り組んだ。本研究では、DDI ガイドライン・ガイダンスに対象トランスポーターとして記載されている OATP1B1、OATP1B3、OCT2 および MATE1、MATE2-K を対象とした。内因性バイオマーカーを活用し、複雑な薬物動態特性を有するイリノテカンの体内動態解析に対する、代謝酵素・トランスポーターの一塩基多型など遺伝的要因や患者背景などに基づいて、体内動態の個人間変動、およびイリノテカンの有害事象(好中球減少、遅延性下痢)との関連を解明することを研究の目的とした。

3. 研究の方法

3.1. 薬物トランスポーターのバイオマーカーに関する研究

3.1.1 トランスポーターを対象とした臨床研究の検体を用いた解析

本研究では、健康成人を対象としたトランスポーター介在性の DDI 試験(阻害剤 rifampicin、probenecid)、トランスポーターを対象とした臨床研究(加齢、あるいは OATP1B1 遺伝子型に注目した研究)において取得した臨床検体中の代謝物濃度を決定している。いずれの試験においても、臨床試験実施機関ならびに東京大学薬学部の承認を得て、実施した。

3.1.2 化合物濃度の定量

総ビリルビンおよび直接ビリルビンはキット(イアトロク LQT-BILII、D-BILII)を用いて測定した。その他の化合物の定量は、LC-MS/MS を用いて行った。カラム、保持時間は対象化合物ごとに最適化した。入手可能な場合には、安定同位体を内部標準化合物として用い、標準化合物を用いて検量線を作成し、絶対定量を行った。

3.1.3 *in vitro* 薬物輸送実験

HEK293 細胞を宿主細胞として用いて作成した安定過剰発現細胞を用いた。プレートに細胞を播種し、化合物を一定時間曝露後、氷冷バッファーで洗浄後、細胞を回収し、LC-MS/MS を用いた定量に供した。

3.1.4 マウス *in vivo* 試験

マウス *in vivo* 試験はイソフルラン麻酔下、ヒーターマット (Natsume Seisakusho, Tokyo, Japan) での保温下で実施した。薬物の投与は頸静脈から行った。Syringe Infusion Pump を用いて、 m^1A を定速持続投与した。投与開始後 30, 60, 90, 120 分後に血液を、頸静脈から採取した。尿は試験終了時に回収した。

3.1.5 メチル化酵素の探索

精製酵素 NNMT と GNMT を用いて、*in vitro* 代謝試験を行った。両代謝酵素基質 (それぞれ nicotinamide ならびに glycine) を用いて、評価系の妥当性を確認した。

3.2. m^1A と関連する OCT2 SNP の解析

3.2.1 ルシフェラーゼアッセイ

OCT2 のプロモーター配列およびエンハンサー候補領域の配列は、NCBI reference sequence (GenBank accession number: NC_000006.12) を参照した。OCT2 プロモーターに対して、各遺伝子領域を挿入したコンストラクトとした。dual-luciferase reporter assay system (Promega) および GloMax Navigator Microplate Luminometer (Promega) を用いて luciferase 活性を測定した。

3.2.2 miRNA による翻訳抑制の評価

miRNA の前駆体配列は miRBase (<http://www.mirbase.org/>) で検索し、pmR-mcherry vector (TaKaRa, Shiga, Japan) に導入して、一過的に細胞に発現させた。Mir-X miRNA First-Strand Synthesis Kit (TaKaRa) を用いて逆転写した一本鎖 DNA に対して、Mir-X miRNA qRT-PCR TB Green Kit (TaKaRa) を用いて定量的 PCR を行うことにより確認した。

3.3. イリノテカンの体内動態の個体間変動に関する研究

3.3.1 研究のデザイン

本前向き臨床研究では、OATP1B1、ABCG2 および OATP2B1 の遺伝子多型と、イリノテカンおよびその代謝物の体内動態、およびイリノテカン塩酸塩の毒性発現関係を前向きに解析することを、主要評価項目とした。また、(1) OATP 基質となる内在性化合物の血漿中濃度を測定し、SN-38 による OATP 阻害を評価し、イリノテカン塩酸塩投与時の薬物間相互作用リスクを推定する根拠を得ること、(2) イリノテカンの輸送に關与する OATP1B3、ABCB1 及び ABCC2、イリノテカンの活性化に關与する CES2 及び不活化に關与する CYP3A4 などの遺伝子多型と体内動態および毒性との関係について解析すること、及び (3) 腸内細菌叢のメタゲノム解析を行い、イリノテカン塩酸塩による下痢を含む毒性と腸内細菌叢の関係を解析することを、副次評価項目とした。本研究は、昭和大学のヒトゲノム・遺伝子解析倫理審査委員会の承認を得て実施した。

3.3.2 毒性評価

投与前および投与開始後の 28 日間の臨床データを、症例報告用紙に記載した。安全性 (有害事象又は副作用の評価) に関して、National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) version 4.0 に従って重症度判定を行った。

3.3.3 遺伝子多型解析

イリノテカン塩酸塩投与前に、末梢全血 (約 5 mL) を採取した。全血から抽出したゲノム DNA を用いて、ダイレクトシーケンス法にて OATP1B1、ABCG2、及び CYP3A5 などの遺伝子多型解析を行った。それぞれの多型のアリル頻度が、過去の日本人における報告とほぼ同等であることをデータベースにより確認した。

3.3.4 イリノテカンと代謝物、内因性物質の薬物動態解析

イリノテカンとその代謝物 (SN-38, SN-38G, APC、及び NPC) の血漿中濃度を測定するため、イリノテカン塩酸塩の投与前、投与終了直後、および投与終了後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、8 時間、及び 24 時間の合計 9 回末梢全血 (約 5 mL) を採取した。イリノテカンおよびその代謝物の総血漿中濃度および遊離形血中濃度は高速液体クロマトグラフィーにて測定した。コプロポルフィリン (CP)-1 や CP- などの内在性化合物の血漿中濃度は、LC-MS/MS を用いて測定した。

3.3.5 腸内細菌解析

患者に同意が得られた場合には、イリノテカン塩酸塩の投与前日、当日、2 日目、8 日目 (±1 日) 及び 15 日目 (±1 日) に便検体を採取した。次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢の 16S リボソーム遺伝子の解析やメタゲノム解析に供した。

採取した便から DNA を抽出した。細菌の細胞膜は通常のタンパク溶解液では破壊できない種類が多くあるためガラスビーズによる物理的破砕を行った後、細菌に含まれる DNA の抽出・精製を行った。便検体には、ヒト由来のゲノム DNA や、食品の残渣などの DNA の大量に含まれて抽出されるが、16S rRNA 領域の PCR により影響は除外される。抽出・精製された DNA は解析の対象としている 16S rRNA 領域に設定したプライマーを用いて PCR にて増幅した。16S rRNA の腸可変領域 V1, V2 region を含むおよそ 300 塩基対を解析することで細菌の種類を決定した。

4. 研究成果

4.1 薬物トランスポーターのバイオマーカーに関する研究

4.1.1 OATP1B 阻害剤の影響

OATP1B 阻害剤である rifampicin を 300mg、600mg 投与を受けた健康成人の血漿検体を用いて、内因性化合物の血漿中濃度下面積 AUC に与える影響を評価した。総ビリルビンの AUC は rifampicin 投与により増大が認められるものの、用量依存性は認められなかった。CP-I および GCDCA-S に対しては、明確な用量依存性が認められた。Rifampicin を服用後、これらの内在性基質の増大は時間の経過とともに減少に転じ、24 時間後にはほぼ回復していた。これらの内在性化合物間の AUC は相関しており、いずれの化合物も OATP1B 介在性のバイオマーカーとして利用可能であることが示唆された。

4.1.2 OATP1B1 の遺伝子多型による影響

リクルートした健康成人を OATP1B1 遺伝子型(*15)で層別化し、内在性基質の血漿中濃度を測定した。*15/*15 は 2 名が見出され、両被験者で、Wt/Wt(Wt 群)、Wt/*15(ヘテロ群)に比較して、高値を示した代謝物として、coproporphyrin I(CP-)を見出した。GCDCA-S も*15/*15 で高値を示したが、ヘテロ型では個人間変動が大きく、*15/*15 との層別化をはかることができなかった。その他、GLCA-S や LCA-S でも、動揺に*15/*15 と他の遺伝子型を差別化することができた。これらの結果は、CP-、胆汁酸硫酸抱合体 (GCDCA-S、GLCA-S、LCA-S) が、OATP1 b1 バイオマーカーとなり得ることを示唆するものである。

4.1.3 腎有機アニオントランスポーターOAT1 および OAT3 の影響

Probenecid を投与した検体において、CP-I および CP- の血漿中濃度および腎クリアランスを測定した。probenecid 投与により軽度な AUC の増大が確認されたが、CP-I および CP- の腎クリアランスは変動しなかった。CP-I および CP- の尿細管分泌には、OAT1 および OAT3 の関与は小さいこと、probenecid の AUC に対する作用は OATP1B1 阻害によるものと考えられる。同時に、近年 OAT1 および OAT3 バイオマーカーとなる pyridoxic acid を新たに定量した結果、文献通り、AUC の増大ならびに腎クリアランスの低下を確認することができた。

4.1.4 Paclitaxel による阻害試験

Paclitaxel 治療を受ける非小細胞肺癌患者では、血漿中 CP- 濃度が一過的に増大することを説明するため、OATP1B1 ならびに OATP1B3 強制発現系を用いて、阻害試験を行った。Paclitaxel は OATP1B1 をより強く阻害することが判明した。その阻害様式は競合阻害であった。同じく OATP1B1 阻害剤である Cyclosporin A と同様に、パクリタキセル存在下でプレインキュベーションを行うと、その阻害効果は増大することを確認した。この時間依存的な阻害作用は、OATP1B1 の発現量によるものではなかった。

4.2 新規 OCT2 バイオマーカーの探索と臨床適用に向けた基礎情報の収集

4.2.1 薬物トランスポーターの強制発現系を用いた in vitro ならびに in vivo 解析

血清代謝物プロファイルのゲノムワイド関連解析(GWAS)により、OCT2 SNP との関連が認められた代謝物 N1-methyladenosine(m¹A)について、OCT2、MATE1 および MATE2-K 強制発現系を用いて in vitro 輸送実験を行った。宿主細胞である HEK293 細胞では、内因性に m¹A を基質とするトランスポーターを発現しているため、ENT1 阻害剤(dypridamole)を添加することで、抑制することが抑制することができた。m¹A は OCT2 および MATE2-K の基質となることを確認した。そのミカエリス定数 (K_m) は非常に大きく、実測することが出来なかった。m¹A を基質として、阻害試験を実施し、DDI の予測にあたって阻害定数 (K_i 値) を測定することができたが、その絶対値は他の基質と比較した際に、基質依存性が認められた。OCT2 変異型 (p. A270S) では輸送活性の変化は認められなかった。m¹A の生合成経路として、典型基質を用いてメチル化条件をメチル化酵素 (NNMT、GNMT) について検討したが、m¹A の生成は認められなかった。

Oct1 および Oct2 を同時に欠損したマウス (Oct1/2dKO) では、内因性の m¹A 濃度が野生型マウスに比較して高いこと、外因性に静脈内に持続投与した際に、血漿中濃度が高いことから全身クリアランスの低下、さらに尿中排泄量を測定することで腎クリアランスが低下していることを確認した。動揺に、Mate1 阻害剤 pyrimethamine を投与することで、腎クリアランスの低下を確認した。これらの結果は、マウス腎尿細管分泌における Oct1/2 ならびに Mate1 の関与を支持するものである。

ヒト血漿中濃度および尿中排泄量を定量した評価した結果、m¹A の腎クリアランスは糸球体ろ過速度を上回ることから、腎尿細管分泌をうけることを確認した。また、血漿中濃度の日内変動が小さいことも確認した。

4.2.2 OCT2 SNP の解析

OCT2 の SNPs の影響は、minor allele であるときに m¹A 血清中濃度が増大する方向であった。この SNPs は 1 つがアミノ酸置換を伴わないエキソン中の変異 (synonymous codon)、1 つが 3' 非翻訳領域 (3' UTR) 中の変異 (rs2450975)、残りの 21 個がイントロン中の変異であった。これに加えて、1000 Genomes Project の解析結果を参照し、前述の SNPs と強い連鎖不平衡 (連鎖不平衡係数 R>0.9) にある SNPs を検索し、イントロン中にある 47 個の SNP を対象とした。3' UTR の変異について、miRNA による発現抑制の効果を検討したが、多型による影響は認められ

なかった。イントロン SNP について、7 箇所の遺伝子領域について、ルシフェラーゼ活性を評価した。そのうちの 1 つは、HEK293、HepG2、HeLa の 3 種類の細胞で活性の増大が認められ、エンハンサー作用を有することを確認した。更に、当該 SNP の導入より、活性の低下が認められた。この領域に結合する転写因子として、Sp1 が示唆された。

4.3 イリノテカンの個体間変動に関する研究

4.3.1 患者背景

2016 年 10 月から 2019 年 11 月までに 22 名の患者が登録され、イリノテカンを含むレジメンによる治療を受けた。これらの患者背景を表 1 に示す。22 名中 13 名は、FOLFIRI による治療を受けた。17 名の患者において、イリノテカンの投与量は 150 mg/m² であった。9 名の患者において抗体の分子標的薬が併用された。

4.3.2 SN-38 の体内動態と毒性

SN-38 の AUC 及び uAUC とともに、下痢のグレードとは関連しなかった一方、両 AUC とともに、好中球減少のグレードと有意に相関した。

4.3.3 SN-38 AUC および uAUC と UGT1A1、OATP1B1 および ABCG2 遺伝子多型の影響

SN-38 および SN-38G AUC とともに、UGT1A1 の遺伝子多型(*1, *6 および*28)とは関連しなかった。一方、両化合物の AUC 比 (SN-38/SN-38G) は、UGT1A1 の Wt 群と比較して He or Ho 群において有意に低かった。SN-38 および SN-38G AUC とともに、OATP1B1 521T>C の遺伝子型との関連は認められなかった。輸送活性の低下と関連する ABCG2 421C>A の遺伝子型も、総血漿濃度基準の SN-38 AUC または遊離形血漿中濃度基準の SN-38 uAUC と関連しなかった。

4.3.4 CP-⁻ 及び CP-⁻ 血漿中濃度と OATP1B1 521T>C 遺伝子多型

OATP1B1 機能のバイオマーカーとして、CP-⁻ と CP-⁻ のイリノテカン投与前の血漿中濃度と測定した。いずれの内因性化合物の血漿中濃度とも OATP1B1 遺伝子型と有意に相関した。OATP1B1 521T>C を有する患者においては CP-⁻ と CP-⁻ の血漿中濃度は高く、OATP1B1 によるこれらの化合物の肝取り込みが低下している可能性が考えられた。イリノテカン投与前の CP-⁻ 濃度が高い患者 (3 名) では、SN-38G uAUC が高い傾向が認められた。一方で、CP-⁻ の血漿中濃度とは相関しなかった。CP-⁻ 濃度が高い患者数が 3 名であったことから、結論を補強するためには、さらに例数の追加が必要である。

4.3.5 グレード 4 の下痢を発症した患者におけるイリノテカンと代謝物の体内動態

調査した 22 名の患者の中で 1 名にグレード 4 の重篤な下痢が発症した。当該患者における SN-38 の AUC は、他の患者と比較して高くなく、UGT1A1 の活性平均より高かった。CES の活性はほぼ平均であった。一方、当該患者の CYP3A 活性は平均より高く、イリノテカンと APC の血漿中濃度が高かった。この患者は、CYP3A5 の発現が認められない CYP3A5*3 のホモ接合体であった。この患者のクレアチニンクリアランスは、29.4 mL/min でありエントリーした 22 名中最低であった。がん患者において、イリノテカンの約 60% と APC の約 35% は糞中ではなく尿中に回収されたとの報告がある。当該患者においては腎機能の低下により、イリノテカンと APC の腎排泄が遅延した可能性が考えられた。しかしながら、当該患者の重篤な下痢の発症に直接関与する因子は見いだせなかった。

4.3.6 イリノテカン投与による腸内細菌叢の変化

イリノテカン投与前及び投与後における腸内細菌叢を構成する菌種の変化を測定した。予備的な 2 名の結果について、図 7 に示した。患者 A 及び患者 B において、イリノテカンの投与によって腸内細菌叢に変化が認められた。現在、患者の体内動態や副作用と腸内細菌叢の構成との関係を継続調査中である。

以上、薬物トランスポーターの内在性バイオマーカーとなり得る代謝物の妥当性について、基礎研究ならびに臨床研究の双方から、補強するための実験データを得ることが出来た。OATP1B1 について、内在性バイオマーカーとなる化合物を確立することができた。OCT2 および MATE2-K に対する新たな内在性バイオマーカー候補化合物を得た。複数化合物を同時にモニターすることで、複数のトランスポーターの機能評価 (multiplexed analysis) が実現可能であると期待される。これらの化合物を利用することで、薬物トランスポーターの機能評価のためだけに薬物を投与することが不要であるため、医薬品開発はもとより、イリノテカンやパクリタキセルで検証したように、治療に関係ない薬物の投与が制限される状況においても、機能評価が可能である。これらを活用することで、イリノテカンのような複数のトランスポーターおよび代謝酵素が関与する複雑な体内動態特性についても、体系的な理解を可能にするものと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Mori D, Ishida H, Mizuno T, Kusumoto S, Kondo Y, Izumi S, Nakata G, Nozaki Y, Maeda K, Sasaki Y, Fujita KI, Kusuvara H.	4. 巻 48
2. 論文標題 Alteration in the Plasma Concentrations of Endogenous Organic Anion-Transporting Polypeptide 1B Biomarkers in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Treated With Paclitaxel	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos	6. 最初と最後の頁 387-394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.119.089474	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Miyake T, Mizuno T, Takehara I, Mochizuki T, Kimura M, Matsuki S, Irie S, Watanabe N, Kato Y, Ieiri I, Maeda K, Ando O, Kusuvara H.	4. 巻 47
2. 論文標題 Elucidation of N 1-methyladenosine as a Potential Surrogate Biomarker for Drug Interaction Studies Involving Renal Organic Cation Transporters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos	6. 最初と最後の頁 1270-1280
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.119.087262	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Issey Takehara, Nobuaki Watanabe, Daiki Mori, Osamu Ando, Hiroyuki Kusuvara	4. 巻 108
2. 論文標題 Effect of Rifampicin on the Plasma Concentrations of Bile Acid-O-Sulfates in Monkeys and Human Liver-Transplanted Chimeric Mice With or Without Bile Flow Diversion	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharm Sci	6. 最初と最後の頁 2756-2764
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2019.03.021	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Mori D, Kimoto E, Rago B, Kondo Y, King-Ahmad A, Ramanathan R, Wood LS, Johnson JG, Le VH, Vourvahis M, David Rodrigues A, Muto C, Furihata K, Sugiyama Y, Kusuvara H	4. 巻 107
2. 論文標題 Dose-Dependent Inhibition of OATP1B by Rifampicin in Healthy Volunteers: Comprehensive Evaluation of Candidate Biomarkers and OATP1B Probe Drugs.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 1004-1013
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.1695	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Mori D, Kashihara Y, Yoshikado T, Kimura M, Hirota T, Matsuki S, Maeda K, Irie S, Ieiri I, Sugiyama Y, Kusuha H.	4. 巻 34
2. 論文標題 Effect of OATP1B1 genotypes on plasma concentrations of endogenous OATP1B1 substrates and drugs, and their association in healthy volunteers.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metab Pharmacokinet	6. 最初と最後の頁 78 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2018.09.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chu X, Liao M, Shen H, Yoshida K, Zur AA, Arya V, Galetin A, Giacomini KM, Hanna I, Kusuha H, Lai Y, Rodrigues D, Sugiyama Y, Zamek-Gliszczynski MJ, Zhang L; International Transporter Consortium.	4. 巻 104
2. 論文標題 Clinical Probes and Endogenous Biomarkers as Substrates for Transporter Drug-Drug Interaction Evaluation: Perspectives From the International Transporter Consortium	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clin Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 836 ~ 864
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.1216	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakada Tomohisa, Kudo Toshiyuki, Kume Toshiyuki, Kusuha Hiroyuki, Ito Kiyomi	4. 巻 34
2. 論文標題 Estimation of changes in serum creatinine and creatinine clearance caused by renal transporter inhibition in healthy subjects	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 233 ~ 238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2019.02.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yoshikado Takashi, Toshimoto Kota, Maeda Kazuya, Kusuha Hiroyuki, Kimoto Emi, Rodrigues A. David, Chiba Koji, Sugiyama Yuichi	4. 巻 7
2. 論文標題 PBPK Modeling of Coproporphyrin I as an Endogenous Biomarker for Drug Interactions Involving Inhibition of Hepatic OATP1B1 and OATP1B3	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology	6. 最初と最後の頁 739 ~ 747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/psp4.12348	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Rodrigues AD, Taskar KS, Kusuhara H, Sugiyama Y	4. 巻 103
2. 論文標題 Endogenous Probes for Drug Transporters: Balancing Vision With Reality	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 434 ~ 448
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.749	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Miyake Takeshi, Mizuno Tadahaya, Mochizuki Tatsuki, Kimura Miyuki, Matsuki Shunji, Irie Shin, Ieiri Ichiro, Maeda Kazuya, Kusuhara Hiroyuki	4. 巻 106
2. 論文標題 Involvement of Organic Cation Transporters in the Kinetics of Trimethylamine N-oxide	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Science	6. 最初と最後の頁 2542 ~ 2550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2017.04.067	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takehara I, Yoshikado T, Ishigame K, Mori D, Furihata K, Watanabe N, Ando O, Maeda K, Sugiyama Y, Kusuhara H	4. 巻 2018
2. 論文標題 Comparative study of the dose-dependence of OATP1B inhibition by rifampicin using probe drugs and endogenous substrates in healthy volunteers	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 2018
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計38件 (うち招待講演 13件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuhara, Daiki Mori, Hiroo Ishida, Tadahaya Mizuno, Yusuke Kondo, Genki Nakada, Kazuya Maeda, Ken-Ichi Fujita
2. 発表標題 Plasma concentration changes of endogenous OATP1B1 substrates before and after paclitaxel administration in non-small cell lung cancer
3. 学会等名 PSWC2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takeshi Miyake, Tadahaya Mizuno, Hiroyuki Kusuhara
2. 発表標題 Investigation of intronic polymorphisms and transcription factors responsible for the OCT2 expression
3. 学会等名 PSWC2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 三宅健之、水野忠快、楠原洋之
2. 発表標題 腎有機カチオントランスポーターOCT2の発現調節を担う遺伝子変異および転写因子の探索腎有機カチオントランスポーターOCT2の発現調節を担う遺伝子変異および転写因子の探索
3. 学会等名 日本薬学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuhara
2. 発表標題 ROLE OF DRUG TRANSPORTERS IN THE PHARMACOKINETICS OF DRUGS, AND THEIR ENDOGENOUS SUBSTRATES
3. 学会等名 ICAPPS2019 AFPS2019 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuhara, Daiki Mori, Hiroo Ishida, Tadahaya Mizuno, Ken-ichi Fujita, Sojiro Kusumoto, Kazuya Maeda, Yasutsuna Sasaki
2. 発表標題 Evaluation of endogenous biomarkers of OATP1B activity in patients with non-small cell lung cancer who received paclitaxel
3. 学会等名 ISSX2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楠原洋之
2. 発表標題 腎トランスポーター介在性薬物相互作用を予測するための内因性バイオマーカー探索
3. 学会等名 第29回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楠原洋之
2. 発表標題 内因性バイオマーカーを用いたトランスポーター介在性薬物相互作用の定量的評価
3. 学会等名 第23回薬物動態談話会セミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 楠原洋之、森大輝、木本絵美、Brian Rago、近藤祐輔、Amanda King-Ahmad、Ragu Ramanathan、Manoli Vourvahis、A. David Rodriuges、武藤智恵子、降旗謙一、杉山雄一
2. 発表標題 健康成人におけるリファンピシンによるOATP1B阻害の用量依存性に関する臨床研究
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuhara
2. 発表標題 Clinical investigation of drug-transporter-mediated drug-drug interactions using endogenous substrates
3. 学会等名 Biomedical Transporters 2019（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuhara, Daiki Mori, Emi Kimoto, Brian Rago, Yusuke Kondo, Amanda King-Ahmad, Ragu Ramanathan, Linda S. Wood, Jillian G. Johnson, Vu H. Le, Manoli Vourvahis, A. David Rodrigues, Chieko Muto, Kenichi Furihata, Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 Comprehensive comparison of the effect of three doses of an OATP1B inhibitor, rifampicin, on the plasma concentrations of twenty-eight endogenous compounds in healthy volunteers
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyake T, Mizuno T, Ieiri I, Hirota G and Kusuhara H
2. 発表標題 Investigation of intronic polymorphisms and transcription factors that could be associated with interindividual difference in the OCT2 expression
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yusuke Kondo, Tadahaya Mizuno, Kazuya Maeda, Hiroyuki Kusuhara
2. 発表標題 Dose-dependent effect of probenecid on area under the plasma concentration time curves, and renal clearances of the endogenous OAT1/OAT3 biomarkers in healthy subjects
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuhara
2. 発表標題 Quantitative assessment of in vivo drug transporter activities using endogenous substrates
3. 学会等名 APISSX2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuhara, Issey Takehara, Takashi Yoshikado, Keiko Ishigame, Daiki Mori, Ken-ichi Furihata, Nobuaki Watanabe, Osamu Ando, Kazuya Maeda, Yuichi Sugiyama
2. 発表標題 INVESTIGATION OF DOSE DEPENDENT EFFECT OF RIFAMPICIN ON THE PLASMA CONCENTRATIONS OF ENDOGENOUS OATP1B SUBSTRATES IN HEALTHY VOLUNTEERS
3. 学会等名 APISSX2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 楠原洋之
2. 発表標題 臨床ステージで行う内在性バイオマーカーに基づくDDIリスク評価 ~腎トランスポーターを中心に~
3. 学会等名 第400回CBI学会講演会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuhara
2. 発表標題 Quantitative investigation of OATP1B-mediated drug-drug interactions using endogenous substrates
3. 学会等名 22nd North American ISSX meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 楠原洋之
2. 発表標題 肝・腎排泄におけるトランスポーターの役割
3. 学会等名 第35回日本TDM学会・学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusahara
2. 発表標題 Clinical Assessment of Renal Drug-drug Interactions using Endogenous substrate
3. 学会等名 WCP2018 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中田智久, 工藤敏之, 久米俊行, 楠原 洋之, 伊藤 清美
2. 発表標題 腎臓トランスポーター阻害による血清クレアチニン上昇機序の定量的考察
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 近藤祐輔, 楠原洋之
2. 発表標題 腎有機アニオントランスポーターOAT1, OAT3の機能バイオマーカー候補としての内因性基質探索
3. 学会等名 第4回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森大輝, 石田博雄, 水野忠快, 藤田健一, 楠本壮二郎, 前田和哉, 佐々木康綱, 楠原洋之
2. 発表標題 トランスポーター介在性薬物相互作用リスク評価への内在性バイオマーカーの適用
3. 学会等名 第4回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三宅健之、水野忠快、望月達貴、木村美由紀、松木俊二、入江伸、家入一郎、前田和哉、楠原洋之
2. 発表標題 腎有機カチオントランスポーターOCT2の機能プローブとしてのN1-methyladenosineの有用性の検討
3. 学会等名 第4回 次世代を担う若手のためのレギュラトリーサイエンスフォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 楠原洋之
2. 発表標題 薬物トランスポーターの内在性基質を用いた薬物相互作用リスクの評価
3. 学会等名 Bioanalysis Form 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuvara
2. 発表標題 Investigation of endogenous biomarkers to assess the OATP activities in the body
3. 学会等名 The 6th PROGRESS REPORT OF SUGIYAMA LABORATORY OPEN SYMPOSIUM (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 三宅健之、水野忠快、望月達貴、木村美由紀、松木俊二、入江伸、家入一郎、前田和哉、楠原洋之
2. 発表標題 腎有機カチオントランスポーターOCT2の機能バイオマーカー候補としての内因性基質探索
3. 学会等名 平成30年度 生体コモンスペース研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Miyake, Tadahaya Mizuno, Tatsuki Mochizuki, Miyuki Kimura, Shunji Matsuki, Shin Irie, Ichiro Ieiri, Kazuya Maeda, and Hiroyuki Kusuvara
2. 発表標題 Investigation of endogenous substrates of OCT2 as surrogate biomarker for the prediction of transporter-mediated drug-drug interaction
3. 学会等名 Globalization of Pharmaceutics Education Network (GPEN) Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Takeshi Miyake, Tadahaya Mizuno, Tatsuki Mochizuki, Miyuki Kimura, Shunji Matsuki, Shin Irie, Ichiro Ieiri, Kazuya Maeda, and Hiroyuki Kusuvara
2. 発表標題 Identification of N1-methyladenosine as a surrogate biomarker for drug interaction studies involving OCT2
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第33回年会/MDO 国際合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daiki Mori, Yushi Kashihara, Takashi Yoshikado, Miyuki Kimura, Takeshi Hirota, Shunji Matsuki, Kazuya Maeda, Shin Irie, Ichiro Ieiri, Yuichi Sugiyama, Hiroyuki Kusuvara
2. 発表標題 Effect of OATP1B1 genotypes on plasma concentrations of endogenous OATP1B1 substrates and drugs
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第33回年会/MDO 国際合同学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森大輝、石田博雄、水野忠快、藤田健一、楠本壮二郎、前田和哉、佐々木康綱、楠原洋之
2. 発表標題 内因性基質をプローブとしたパクリタキセルによるOATP1Bを介した薬物相互作用リスク評価
3. 学会等名 第13回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyake T, Mizuno T, Kimura M, Matsuki S, Irie S, Ieiri I, Maeda K and Kusuhara H
2. 発表標題 Investigation of endogenous probes for drug interaction studies involving OCT2
3. 学会等名 Biomedical Transporter (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuhara
2. 発表標題 Application of physiologically-based pharmacokinetic model to the drug-drug interaction assessment
3. 学会等名 SOLVO 's Meet the Experts: Transporter Conference Tokyo 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Hiroyuki Kusuhara
2. 発表標題 Investigation of transporter mediated drug-drug interactions using endogenous biomarkers
3. 学会等名 SSX2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 楠原洋之
2. 発表標題 分子論に基づいた体内動態予測と今後の展望
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第31回ワークショップ (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 森大輝、石田博雄、水野忠快、藤田健一、前田和哉、佐々木康綱、楠原洋之
2. 発表標題 内在性基質をプローブとした抗がん剤パクリタキセルによるOATP1B阻害の検出
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 楠原洋之、竹原一成、吉門崇、降旗謙一、渡邊伸明、安東治、前田和哉、杉山雄一
2. 発表標題 OATP1Bプローブ薬と内在性基質のリファンピシン用量依存性の評価
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 三宅健之、水野忠快、望月達貴、木村美由紀、松木俊二、入江伸、家入一郎、前田和哉、楠原洋之
2. 発表標題 腎有機カチオントランスポーターOCT2の機能低下を診断するバイオマーカーの探索
3. 学会等名 第38回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Daiki Mori, Hiroo Ishida, Tadahaya Mizuno, Ken-ichi Fujita, Sojiro Kusumoto, Kazuya Maeda, Yasutsuna Sasaki, Hiroyuki Kusahara
2. 発表標題 Assessment of drug-drug interaction potency against OATP1B with paclitaxel using an endogenous substrate as an alternative probe
3. 学会等名 日本薬物動態学会第32回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyake T, Mizuno T, Mochizuki T, Kimura M, Matsuki S, Irie S, Ieiri I, Maeda K and Kusahara H
2. 発表標題 Investigation of endogenous substrates as surrogate biomarker for drug interaction studies involving OCT2
3. 学会等名 日本薬物動態学会第32回年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 加藤 隆一、家人 一郎、楠原 洋之	4. 発行年 2017年
2. 出版社 南江堂	5. 総ページ数 400
3. 書名 臨床薬物動態学（改訂第5版）	

〔産業財産権〕

〔その他〕

Miyake T et al Drug Metab Dispos (10.1124/dmd.119.087262)は、James R. Gillette Drug Metabolism and Disposition Best Paper of 2019に選出された。
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	藤田 健一 (Fujita Ken-ichi) (60281820)	昭和大学・薬学部・教授 (32622)	