

平成 22 年 4 月 1 日現在

研究種目：若手研究 (A)
 研究期間： 2006～ 2008
 課題番号：18689016
 研究課題名 (和文) 複数の免疫抑制薬による効果・副作用の増強と減弱に関する分子機構解明
 研究課題名 (英文) Clarification of molecular mechanisms of pharmacological effects/adverse events in the coadministration of various immunosuppressants
 研究代表者
 増田 智先 (MASUDA SATOHIRO)
 京都大学・医学研究科・講師
 研究者番号：90303825

研究成果の概要：

臓器移植治療は、他人の肝臓や腎臓を移植することから、自己とは異なる（非自己）異物に対する攻撃（免疫反応）を抑制する必要があります。免疫抑制剤は、移植臓器を非自己として拒絶するのを防ぐために障害服用せねばなりません。しかし、実際に用いられている免疫抑制剤の効き具合、副作用の頻度には個人差があります。本研究では、免疫抑制剤の使用による効果、副作用の出方を左右する原因の一部を突き止めることができ、今後の移植医療に対して大いに貢献できると考えられます。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	8,500,000	2,250,000	10,750,000
2007 年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
2008 年度	6,200,000	1,860,000	8,060,000
年度			
年度			
総計	20,900,000	5,970,000	26,870,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：臨床薬理学

1. 研究開始当初の背景

免疫抑制薬に分類される薬物は主として、臓器移植後の拒絶反応抑制を目的に用いられている。多くの場合、様々な作用機序の免疫抑制薬が併用されるため、腎毒性、中枢毒性、易感染、骨粗鬆症などの危険性を併せ持つことが問題とされる。特に臓器移植後では、数種類の免疫抑制薬を併用するだけでなく、術後の容態に沿って薬物の追加・変更と用量調節が行われている。一方、免疫反応や薬物感受性の目安となる分子生物学的指標が不足しており、術後管理は日々の患者情報とカ

ルシニューリン阻害薬の血中濃度データに頼らざるを得ない。また、薬物血中濃度が十分な管理下にあっても拒絶反応や副作用を呈する事例も散見される。従って、実施診療において併用される複数種の免疫抑制薬併用による効果・副作用発現の個体間・個体内変動を分子的に解明し、見出された薬物治療マーカーの臨床応用が望まれている。これまで、個々の関連タンパク質が免疫抑制薬の効果・副作用発現に関わることが示唆されてきたが、全てを網羅・統合した例に乏しい。

2. 研究の目的

本研究では、免疫抑制薬の体内動態や効果・副作用発現に関わる分子群の臨床薬理学的研究を進め、カルシニューリン阻害薬タクロリムスとステロイド薬の併用による薬物感受性の変動機序解明を到達目標とした。

小腸や肝臓など薬物動態制御器官の組織片及び肝移植後の白血球画分を試料とし、遺伝子発現解析や多型解析を展開し、臨床症例における拒絶反応、感染、副作用発現や移植片廃絶などをエンドポイントに設定する。最終的に、術後経過も考慮した多因子解析を進め、複数種の免疫抑制薬併用による効果・副作用発現の個体間・個体内変動を支配する分子機構の解明を目指した。

3. 研究の方法

(1) 検体の調製：生体肝移植時の胆管再建の際に切除される小腸組織片及び移植肝生検試料を用い、自動核酸抽出機によるゲノムDNAやtotal RNAの分離調製を行う。肝移植後3、7、14日目に変性剤入りの

PAX-Gene-Blood-RNA-tube (QIAGEN社)に採血し、採取時点でのmRNA発現プロファイルの維持を図る。さらに、タクロリムス血中濃度測定用の余剰血液検体からFicoll

(Amersham社)を用いた密度勾配遠心法によって白血球画分を調製し、t-ブチルメチルエーテルによる液-液抽出と遠心濃縮を行い、白血球中薬物濃度の測定に用いる。

(2) 遺伝子発現解析：total RNAを試料とし、リアルタイムPCR絶対検量線法で発現量の数値定量化を行う。なお、研究の進捗状況に応じ同意書に記載された範囲内において、随時解析対象遺伝子を追加することとする。

(3) 遺伝子多型解析：ドナー並びに患者のゲノムDNAを試料とし、アレル頻度が10%以上の多型部位を中心に解析を行い、臨床情報との比較解析を行いながら重要部位の抽出を試みる。判定は、Mass-code-Tag法、TaqManエンドポイント法、ダイレクト・シーケンス法及びPCR-RFLP法から適切な検出方法を選択し、時間と費用の節約を図りながら解析結果の正確性を担保する。

(4) タンパク質の検出：余剰組織片を試料とし、タンパク質レベルでの発現量についてウエスタンブロッティングを中心に定性的に調べ、数値化mRNA発現量の妥当性について確認する。

(5) 薬物血中濃度測定：遠心濃縮したサンプルをメタノールにて再溶解し、白血球中のタクロリムスやステロイド薬の濃度についてHPLC法を用いて定量する。

4. 研究成果

(1) 免疫抑制薬タクロリムス治療の個人差克服を目指した検討

① 体肝移植患者の小腸 MDR1 レベルとタクロリムス体内動態、臨床効果との比較解析：術時小腸 MDR1 mRNA レベルは、タクロリムス初期用量設定のための有用なバイオマーカーであること、さらに、術時の移植肝/患者体重比 (GRWR) が初期用量の指標となることを明確にした。また、術時の小腸 MDR1 mRNA レベルの中央値で患者群を2群に分けたところ、High MDR1 群ではLow MDR1 群の約2倍の頻度で拒絶反応を発症することが判明した。さらに、拒絶反応を示した患者群では、Event-free 群と比較して有意に小腸 MDR1 mRNA レベルが高いことが判明した (図1)。この要因として、タクロリムスの投与量に比して血中濃度が低いこと、すなわち小腸 MDR1 がタクロリムスの吸収バリアーとして機能することを臨床症例において明確にした。以降、生体肝移植術直後のタクロリムス初期用量設定に際し、術時小腸の MDR1 mRNA 発現レベルを参考にする検討を開始した。その結果、生体肝移植術後2週間における急性拒絶反応の発現頻度が約26%出会ったのに対し、以降の1年間では約8%にまで低下した。このことには、少なくとも一部タクロリムス血中濃度管理の円滑な推進に、術時小腸 MDR1 mRNA 発現レベルの数値定量化ということが役立つと考えられる。

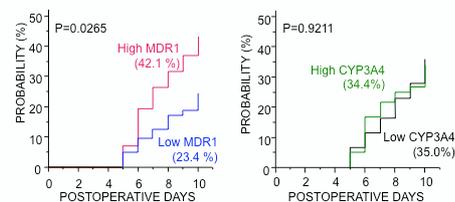


図1. 小腸MDR1及びCYP3A4発現量と拒絶の関係

小腸MDR1の発現量が高いと、拒絶の起こる確率が高い。一方、CYP3A4の発現量は、拒絶の発症と関連していない。



～小児肝移植症例におけるPPK解析～

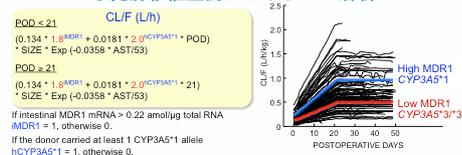


図2. 遺伝子情報を加味した母集団薬物速度論モデル

さらに、母集団薬物速度論を用いた統計的

解析の結果から、小児患者において小腸 MDR1 mRNA レベル、肝 CYP3A5 多型が有意な影響因子であり、術後のタクロリムス動態特性の変化に影響を及ぼしていることが判明した。一方、成人症例（体重が大きく、移植肝の重量が体重に比して1%前後と小さい）においては、小腸 MDR1 mRNA 以外に患者小腸の CYP3A5 遺伝子多型が影響することも見出された（図2）。

②薬物相互作用に及ぼす遺伝子多型の影響：生体肝移植術は、10 時間を超える手術であり、このような surgical stress による胃粘膜障害が問題となっていた。近年、プロトンポンプ阻害薬の使用により、術後の ICU 管理における喀血などの合併症が回避されることが明らかとなり、ほとんどの成人症例においてプロトンポンプ阻害薬が使用されている。一方、オメプラゾールやランソプラゾールは肝 CYP2C19 に加えて一部 CYP3A4 によっても代謝されることが知られており、肝臓移植を受けた患者においては、免疫抑制剤との相互作用が問題となる。本年度では、ランソプラゾール併用によるタクロリムスの血中濃度上昇が疑われた症例を経験した。

【症例報告】男性、34 歳時からの B 型肝炎・肝硬変を原因とした末期肝不全に対し、配偶者をドナーとした生体部分肝移植術を施行。

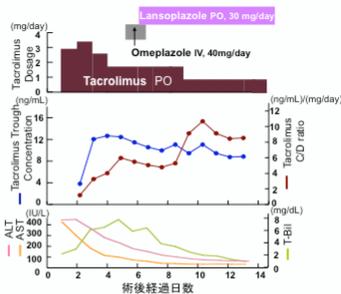


図3.ランソプラゾール併用によりタクロリムス血中濃度が高値を示した症例

術後タクロリムスとステロイド薬を中心にコントロールされていた。また、術直後よりプロトンポンプ阻害薬オメプラゾールが静脈内投与で開始され、6 病日目よりランソプラゾール（30mg/day）の経口投与へと変更となった。術後のタクロリムス血中濃度の目標域を漸減する目的で用量を減量したが、血中濃度が下がらないという事象が認められた。

本症例について、遺伝子多型解析を行った結果、移植肝、患者自身ともに CYP2C19 が機能欠損型であること、CYP3A5 も欠損型であることが判明した。従って、生体肝移植患者においても、CYP3A4 を介したタクロリムスとプロトンポンプ阻害薬の相互作用が初めて見出された（図3）。

ここで見出された遺伝子多型、薬物相互作用、副作用発現に関わる臨床研究を開始し、約 200 例を目標に検討を進めた。その結果、移植肝（ドナー）並びに小腸（患者）の CYP2C19

及び CYP3A5 の遺伝子型が、何れも機能欠損型である場合、オメプラゾール併用によってタクロリムスの見かけのクリアランスは 1/8 に（図4）、ランソプラゾールの併用の場合には 1/2 にまで低下し、副作用発現の危険性が上昇することが明らかになった。さらに、本邦で開発されたラベプラゾールを用いた場合には、殆どタクロリムスの体内動態に影響を及ぼさないことが判明した。これらの発見以降、京都大学における生体肝移植術後の管理では、プロトンポンプ阻害薬については経口投与開始誌とともにラベプラゾールを使用することと決定した。

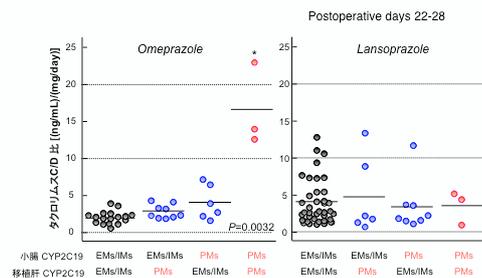


図4.タクロリムス血中濃度/投与量 (C/D) 比に及ぼす CYP2C19 遺伝子型の影響（CYP2C19 遺伝子型の PM は機能欠損型を表す）

③末梢血白血球に発現する MDR1 mRNA の役割解明：免疫抑制剤タクロリムス、ステロイド薬に対する感受性の個人差は、臨床的にも大きく用量設定または目標血中濃度の設定に対しても大きなハードルと考えられてきた。近年、末梢血白血球にも MDR1 が発現し、異物の解毒機構として機能するという報告がいくつか見られるようになってきた。そこで、生体肝移植小児患者の末梢血白血球における MDR1 mRNA 並びにその他免疫関連遺伝子の発現量の数値量化を試み、急性拒絶反応発現の個人差に与える影響について解析した。その結果、末梢血白血球における MDR1 mRNA レベルの高い患者群においては、偶然にもタクロリムスの目標血中濃度が高く設定されており、一方低くコントロールされていた患者の多くは急性拒絶反応を発現して

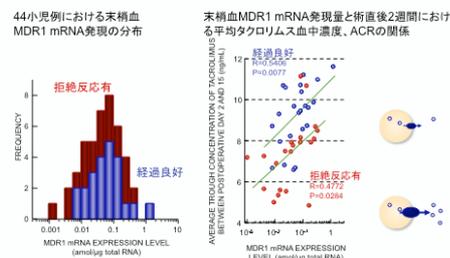


図5.末梢血MDR1 mRNA発現レベルとタクロリムス目標血中濃度の個人差

いた（図5）。

次に、mdr1a/1b ノックアウトマウス由来の白血球を用いた細胞内タクロリムス濃度と

MDR1の有無について比較したところ、白血球中に移行したタクロリムスを細胞膜上のMDR1は排除していることが強く示唆された。従って、白血球中MDR1 mRNA発現レベルはタクロリムスの目標血中濃度設定のための有用な分子生物学的指標であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 31 件、全て査読有り)

1. Yonezawa A, Masuda S, Katsura T & Inui K: Identification and functional characterization of a novel human and rat riboflavin transporter, RFT1. *Am J Physiol Cell Physiol*, 295 (3): C632-C641 (2008).
2. Yokoo S, Masuda S, Yonezawa A, Terada T, Katsura T & Inui K: Significance of organic cation transporter 3 (SLC22A3) expression for the cytotoxic effect of oxaliplatin in colorectal cancer. *Drug Metab Dispos*, 36 (11): 2299-2306 (2008).
3. Yokomasu A, Yano I, Sato E, Masuda S, Katsura T & Inui K: Effect of intestinal and hepatic first-pass extraction on the pharmacokinetics of everolimus in rats. *Drug Metab Pharmacokinet*, 23 (6): 469-475 (2008).
4. Shimomura M, Masuda S, Goto M, Katsura T, Kiuchi T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Uemoto S & Inui K: Required transient dose escalation of tacrolimus in living-donor liver transplant recipients with high concentrations of a minor metabolite M-II in bile. *Drug Metab Pharmacokinet*, 23 (5): 313-317 (2008).
5. Sato T, Masuda S, Yonezawa A, Tanihara Y, Katsura T & Inui K: Transcellular transport of organic cations in double-transfected MDCK cells expressing human organic cation transporters hOCT1/hMATE1 and hOCT2/hMATE1. *Biochem Pharmacol*, 76 (7): 894-903 (2008).
6. Hosohata K, Masuda S, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Katsura T, Uemoto S & Inui K: Interaction between tacrolimus and lansoprazole, but not rabeprazole in living-donor liver transplant patients with defects of CYP2C19 and CYP3A5. *Drug Metab Pharmacokinet*, 23 (2): 134-138 (2008).
7. Goto M, Masuda S, Kiuchi T, Ogura Y, Oike F, Tanaka K, Uemoto S & Inui K: Relation between mRNA expression level of multidrug resistance 1/ABCB1 in blood cells and required level of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplantation. *J Pharmacol Exp Ther*, 325 (2): 610-616 (2008).
8. Fukudo M, Yano I, Yoshimura A, Masuda S, Uesugi M, Hosohata K, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Uemoto S & Inui K: Impact of MDR1 and CYP3A5 on the oral clearance of tacrolimus and tacrolimus-related renal dysfunction in adult living-donor liver transplant patients. *Pharmacogenet Genomics*, 18 (5): 413-423 (2008).
9. Yokota A, Kimura S, Masuda S, Ashihara E, Kuroda J, Sato K, Kamitsuji Y, Kawata E, Deguchi Y, Urasaki Y, Terui Y, Ruthardt M, Ueda T, Hatake K, Inui K & Maekawa T: INNO-406, a novel BCR-ABL/Lyn dual tyrosine kinase inhibitor, suppresses the growth of Ph+ leukemia cells in the central nervous system and cyclosporine A augments its in vivo activity. *Blood*, 109 (1): 306-314 (2007).
10. Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, Fukatsu A, Katsura T & Inui K: Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agent-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol*, 74 (3): 477-487 (2007).
11. Tanihara Y, Masuda S, Sato T, Katsura T, Ogawa O & Inui K: Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H(+)-organic cation antiporters. *Biochem Pharmacol*, 74 (2): 359-371 (2007).
12. Nishihara K, Masuda S, Ji L, Katsura T & Inui K: Pharmacokinetic significance of luminal multidrug and toxin extrusion 1 in chronic renal failure rats. *Biochem Pharmacol*, 73 (9): 1482-1490 (2007).
13. Jiko M, Yano I, Sato E, Takahashi K, Motohashi H, Masuda S, Okuda M, Ito N, Nakamura E, Segawa T, Kamoto T, Ogawa O & Inui K: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of paclitaxel with carboplatin or gemcitabine, and effects of CYP3A5 and MDR1 polymorphisms in patients with urogenital cancers. *Int J Clin Oncol*, 12 (4): 284-290 (2007).
14. Hodoshima N, Masuda S & Inui K: Decreased renal accumulation and toxicity of a new VCM formulation in rats with chronic renal failure. *Drug Metab Pharmacokinet*, 22 (6): 419-427 (2007).
15. 古俵孝明、吉田優子、澤田京子、増田智先、矢野育子、乾 賢一: EMIT法によるニコフェノール酸血中濃度測定とHPLC法との比較による血中濃度評価. *医療薬学*. 33(9),804-808 (2007)
16. Yonezawa A, Masuda S, Yokoo S, Katsura T & Inui K: Cisplatin and oxaliplatin, but not carboplatin and nedaplatin, are substrates for human organic cation transporters (SLC22A1-3

- and MATE family). *J Pharmacol Exp Ther*, 319 (2): 879-886 (2006).
17. Yano I, Fukudo M, Masuda S, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Tanaka K & Inui K: Improved cyclosporine absorption and immunosuppression by a once daily dosing in living-donor liver transplant patients. *Liver Transplantation*, 12 (5): C5-C5 (2006).
 18. Uesugi M, Masuda S, Katsura T, Oike F, Takada Y & Inui K: Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics*, 16 (2): 119-127 (2006).
 19. Terada T, Masuda S, Asaka JI, Tsuda M, Katsura T & Inui K: Molecular cloning, functional characterization and tissue distribution of rat H⁺/organic cation antiporter MATE1. *Pharm Res*, 23 (8): 1696-1701 (2006).
 20. Sato E, Yano I, Jiko M, Takahashi K, Motohashi H, Masuda S, Katsura T, Nishiyama H, Segawa T, Ito N, Kamoto T, Ogawa O & Inui K: Evaluation of Calvert's formula for dosage adjustment of carboplatin in Japanese patients with hormone refractory prostate cancer. *Biol Pharm Bull*, 29 (7): 1441-1444 (2006).
 21. Sato E, Shimomura M, Masuda S, Yano I, Katsura T, Matsumoto S, Okitsu T, Iwanaga Y, Noguchi H, Nagata H, Yonekawa Y & Inui K: Temporal decline in sirolimus elimination immediately after pancreatic islet transplantation. *Drug Metab Pharmacokinet*, 21 (6): 492-500 (2006).
 22. Masuda S, Terada T, Yonezawa A, Tanihara Y, Kishimoto K, Katsura T, Ogawa O & Inui K: Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H⁺/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2. *J Am Soc Nephrol*, 17 (8): 2127-2135 (2006).
 23. Masuda S & Inui K: An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther*, 112 (1): 184-198 (2006). [Invited Review]
 24. Masuda S, Goto M, Fukatsu S, Uesugi M, Ogura Y, Oike F, Kiuchi T, Takada Y, Tanaka K & Inui K: Intestinal MDR1/ABCB1 level at surgery as a risk factor of acute cellular rejection in living-donor liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*, 79 (1): 90-102 (2006). 【本論文は、第28回日本臨床薬理学会年会において学術論文賞として表彰された】
 25. Fukudo M, Yano I, Masuda S, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Tanaka K & Inui K: Cyclosporine exposure and calcineurin phosphatase activity in living-donor liver transplant patients: twice daily vs. once daily dosing. *Liver Transpl*, 12 (2): 292-300 (2006).
 26. Fukudo M, Yano I, Masuda S, Goto M, Uesugi M, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Egawa H, Uemoto S & Inui K: Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther*, 80 (4): 331-345 (2006).
 27. Fukatsu S, Fukudo M, Masuda S, Yano I, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y & Inui K: Delayed effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in a living-donor liver transplant recipient. *Drug Metab Pharmacokinet*, 21 (2): 122-125 (2006).
 28. 福土将秀、矢野育子、増田智先、桂 敏也、小倉靖弘、尾池文隆、高田泰次、上本伸二、田中紘一、乾 賢一: カルシニューリン阻害剤の pharmacodynamics と至適投与設計、*今日の移植*, 19(6): 658-660 (2006)
 29. 佐藤栄里子、下村昌寛、増田智先、矢野育子、土生康司、桂 敏也、松本慎一、興津輝、岩永康裕、野口洋文、永田英生、米川幸秀、田中紘一、乾 賢一: 膝頭移植患者におけるラパマイシンの体内動態と薬効・副作用に関する検討、*TDM 研究*, 23(2), 85-86(2006)
 30. 澤田京子、小谷敦子、増田智先、桂 敏也、矢野育子、松原 央、平松英文、小林道弘、中畑龍俊、乾 賢一: 小児造血幹細胞移植におけるシクロスポリン間歇点滴法の血中濃度モニタリング、*TDM 研究*, 23(2), 87-88(2006)
 31. 石橋 徹、矢野育子、増田智先、桂 敏也、乾 賢一: NONMEM を活用した TDM 解析支援ソフトウェアの開発、*TDM 研究*, 23(2), 153-154(2006)
- [学会発表] (計 61 件、一部抜粋)
1. 増田智先、乾 賢一: 白金系抗癌剤の毒性発現における有機カチオントランスポータの役割; シンポジウム S17 トランスポーター研究のパラダイムシフト: 薬物輸送体から薬物標的へ、日本薬学会第 129 年会 (2009.3/26-3/28、国立京都国際会館) 【招聘講演】
 2. 増田智先、乾 賢一: 免疫抑制剤のゲノム薬理学; パネルディスカッション 1「ゲノム薬理学の臨床応用へ向けての現状と問題」、第 29 回日本臨床薬理学会年会に参加した (2008.12/4-12/6、京王プラザホテル、

- 東京都新宿区) 【招聘講演】
3. Kumiko Nishihara, Satohiro Masuda, Atsushi Yonezawa, Shunsaku Nakagawa, Toshiya Katsura, Ken-ichi Inui : Transcriptome analysis using purified proximal tubules in progressive renal failure rats、2008 AAPS Annual Meeting and Exposition (米国薬学会、2008.11/16-11/20、Atlanta、U.S.A.)
 4. 増田智先：移植医療における免疫抑制剤の血中濃度管理と薬剤師の役割、第8回千葉県東部TDM情報研究会(2008.11/14、成田赤十字病院、千葉県成田市) 【特別講演】
 5. Satohiro Masuda, Takaharu Ichimura, Joseph Vincent Bonventre : Characterization of KIM-1 as a novel target receptor for renal clear cell carcinoma、Renal Week 2008 に出席し、以下の発表を行った(第40回米国腎臓病学会、2008.11/5-11/9、Philadelphia、U.S.A.)
 6. 増田智先、乾 賢一：腎尿細管薬物トランスポータの病態生理学的役割；シンポジウム1「腎におけるトランスポータ・チャネル研究の基礎と臨床」、第23回日本薬物動態学会年会(2008.10/30-11/1、熊本市市民会館ほか、熊本県) 【招聘講演】
 7. Satohiro Masuda, Masahiro Shimomura, Toshiya Katsura, Yasuhiro Ogura, Fumitaka Oike, Yasutsugu Takada, Shinji Uemoto, Ken-ichi Inui : Association between CYP3A5 genotypes and biotransformation of tacrolimus in living-donor liver transplant patients、The IXth World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics (世界臨床薬理学会議)(2008.7/27-8/1、Québec City Convention Centre, Québec, Canada)
 8. Yuko Tanihara, Satohiro Masuda, Atsushi Yonezawa, Toshiya Katsura and Ken-ichi Inui : Structural characteristics and substrate specificity of hMATE2-K、BioMedical Transporters 2007 (2007.8/12-8/16、Kursaal Congress Center, Bern, Switzerland)
 9. Kumiko Nishihara, Satohiro Masuda, Toshiya Katsura and Ken-ichi Inui : Expressional and functional changes in rat H⁺/organic cation antiporter MATE1 in chronic renal failure、BioMedical Transporters 2007 (2007.8/12-8/16、Kursaal Congress Center, Bern, Switzerland)
 10. Fukudo, M., Yoshimura, A., Yano, I., Masuda, S., Uesugi, M., Hosohata, K., Katsura, T., Takada, Y., Uemoto, S. and Inui, K. : Intestinal CYP3A5 genotype and MDR1 expression influence apparent clearance of tacrolimus in adult living-donor liver transplant recipient、第10回国際TDM学会に出席し、以下の研究発表を行った(2007.9/9-9/14、ニース、フランス)
 11. Masahiro, Shimomura, Satohiro Masuda, Tomohiro Terada, Atsushi Yonezawa, Yuko

- Tanihara, Toshiya Katsura and Ken-ichi Inui : Procainamide and N-acetylprocainamide are superior substrates for hepatic organic cation transporter OCT1 rather than renal OCT2、2007 AAPS Annual Meeting and Exposition (米国薬学会)(2007.11/11-11/15、San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA)
12. Satohiro Masuda, Tomohiro Terada, Atsushi Yonezawa, Yuko Tanihara, Toshiya Katsura and Ken-ichi Inui : cDNA cloning and functional characterization of a novel H⁺/organic cation antiporter MATE2-K specifically expressed in the kidney、2006 AAPS Annual Meeting and Exposition (米国薬学会、2006.10/29-11/2、Henry B. Gonzalez Convention Center, San Antonio, TX, USA)
 13. Atsushi Yonezawa, Kumiko Nishihara, Sachiko Yokoo, Satohiro Masuda, Toshiya Katsura and Ken-ichi Inui : OCT2/SLC22A2 mediates renal accumulation of cisplatin, which causes nephrotoxicity、2006 AAPS Annual Meeting and Exposition (米国薬学会、2006.10/29-11/2、Henry B. Gonzalez Convention Center, San Antonio, TX, USA)
 14. Satohiro Masuda, Tomohiro Terada, Atsushi Yonezawa, Yuko Tanihara, Toshiya Katsura and Ken-ichi Inui : A novel human kidney-specific H⁺/organic cation antiporter MATE2-K: cDNA cloning, tissue distribution and functional characterization、Renal Week 2006 (第39回米国腎臓病学会、2006.11/14-11/19、San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA) 【本演題は口演にも選ばれた】
 15. Atsushi Yonezawa, Sachiko Yokoo, Satohiro Masuda, Toshiya Katsura and Ken-ichi Inui : Role of human organic cation transporters (hOCT and hMATE) in the cellular accumulation and toxicity of cisplatin and oxaliplatin, but not carboplatin and nedaplatin、Renal Week 2006 (第39回米国腎臓病学会、2006.11/14-11/19、San Diego Convention Center, San Diego, CA, USA)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

増田 智先 (MASUDA SATOHIRO)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90303825