

平成22年5月20日現在

研究種目：若手研究 (A)  
研究期間：2007～2009  
課題番号：19689013  
研究課題名 (和文)：正常並びに病態時における小腸及び腎薬物トランスポータの転写制御機構の解明  
研究課題名 (英文)：Molecular mechanisms of transcriptional regulation of the intestinal and renal drug transporters in the normal and disease states.  
研究代表者：寺田 智祐 (TERADA TOMOHIRO)  
京都大学・医学研究科・副薬剤部長  
研究者番号：10324641

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：薬物トランスポータ、転写制御、小腸、腎臓、生活習慣病

### 1. 研究計画の概要

申請者はこれまでに、小腸や腎臓に発現する薬物トランスポータ発現量の個体差が、治療効果や体内動態の個体差を規定する重要な因子であることを実証してきた。しかし、トランスポータの発現量の個体差を規定するメカニズムや、発現制御機構に関する情報は乏しかった。そこで、本研究課題では、以下の項目の解明を目指して研究を行った。

- (1) 小腸および腎臓に発現する薬物トランスポータの転写制御機構
- (2) 生活習慣病あるいはその治療薬の薬物トランスポータの発現に及ぼす影響
- (3) 2で得られた情報の臨床的有用性を、生活習慣病患者において検証

### 2. 研究の進捗状況

(1) 腎臓に発現する有機カチオントランスポータ (OCT2)、有機アニオントランスポータ (OAT1)、H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ (MATE1) のプロモーター解析を行い、それぞれの転写制御機構を明らかにした。以下に同定したトランス因子 (シスエレメント) を示す。OCT2: USF1 (E-box)、OAT1: HNF4α (DR-2, IR-8)、MATE1: Sp1 (GC-box)。さらにOCT1、肝有機アニオントランスポータ (OATP2B1)、小腸ペプチドトランスポータ (PEPT1) について、それぞれ epigenetic な制御、プロモーター領域の遺伝子多型、日周リズムの発現制御のメカニズムを明らかにした。

(2) 胆汁うっ滞のモデル動物である EHBR を用いて、小腸並びに腎薬物トランスポータの発現変動を調べた。その結果、腎臓の近位尿細管上皮細胞の側底膜に発現する OAT3 の

発現が上昇することを見出した。EHBR では、血中に加えて尿中でも胆汁酸が上昇しており、OAT3 は胆汁酸の尿細管分泌を媒介していることを、in vitro 及び in vivo において証明した。また、これまで実体が不明であった H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ (MATE1) の cDNA クローニングに成功し、MATE1 の基礎的分子情報を明らかにした。さらに Mate1 遺伝子欠損動物を作製し、糖尿病治療薬メトホルミンの腎排泄に重要な役割を果たしていることを実証した。

(3) メトホルミン服用中の糖尿病患者 48 名を対象に、経時的な血中濃度測定、および MATE、OCT2 の一塩基多型 (SNPs) を調べた。また、メトホルミンの見かけのクリアランス (CL/F) を算出し、これら SNPs との関連について検討した。本研究対象患者群において MATE1、MATE2-K、OCT2 の SNPs はいずれもヘテロ型であり、野生型とヘテロ型の変異を有する患者のメトホルミン CL/F に有意な差は認められなかった。さらに、野生型、ヘテロ欠損型 Mate1 ノックアウトマウスを用いて MATE1 のヘテロ型の変異がメトホルミンのクリアランスに与える影響について検証した。その結果、Mate1 ヘテロ欠損型マウスと野生型マウスにおけるメトホルミンのクリアランスに有意な差は認められなかった。以上の結果から、MATE のヘテロ型の変異は、メトホルミンのクリアランスに影響を与えないことが示された。

### 3. 現在までの達成度

①当初の計画以上に進展している

当初は 4 年間の計画で、1-3 年目に小腸及び腎薬物トランスポータの発現制御機構に

ついて解析し、4年目に生活習慣病の臨床薬物動態解析やゲノム解析を実施する予定であったが、予想以上に研究が進展し、2-3年目に、臨床研究を実施することができた。これらの薬物トランスポータに関する有用な臨床情報を、臨床上問題となっている薬物療法へ繋げていくことが次の課題であると感じ、研究計画最終年度前年度において、基盤研究(B)に応募した。その結果、応募課題が採択された。

#### 4. 今後の研究の推進方策

H19~H21に実施した若手研究(A)の成果を、平成22年度に採択された基盤研究(B)「新規経口分子標的抗がん剤の体内動態・薬効の個体差解明に基づく投与アルゴリズム確立」に、迅速に応用・発展させていく予定である。

#### 5. 代表的な研究成果

(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25件)

以下の論文はすべて査読あり

- 1) Toyama, K., Yonezawa, A., Tsuda, M., Masuda, S., Yano, I., Terada, T., Osawa, R., Katsura, T., Hosokawa, M., Fujimoto, S., Inagaki, N. and Inui, K.: Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients. *Pharmacogenomics*, 20(2), 135-138, 2010.
- 2) Tsuda, M., Terada, T., Mizuno, T., Katsura, T., Simakura, J. and Inui, K.: Targeted disruption of the multidrug and toxin extrusion 1 (*Mate1*) gene in mice reduces renal secretion of metformin. *Mol. Pharmacol. (Accelerated Communication)*, 75(6), 1280-1286, 2009.
- 3) Aoki, M., Terada, T., Kajiwara, M., Ogasawara, K., Ikai, I., Ogawa, O., Katsura, T. and Inui, K.: Kidney-specific expression of human organic cation transporter 2 (OCT2/SLC22A2) is regulated by DNA methylation. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 295(1), F165-F170, 2008.
- 4) Saito, H., Terada, T., Shimakura, J., Katsura, T. and Inui, K.: Regulatory mechanism governing the diurnal rhythm of intestinal H<sup>+</sup>/peptide cotransporter 1 (PEPT1). *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 295(2), G395-G402, 2008.
- 5) Terada, T. and Inui, K.: Gene expression and regulation of drug transporters in the intestine and kidney. *Biochem. Pharmacol.*, 73(3), 440-449, 2007.

[学会発表] (計5件 (筆頭演者のみ))

- 1) 寺田智祐, 乾 賢一: 質の高いがん専門薬剤師の育成に向けて—京大病院での取り組み、第19回日本医療薬学会年会、長崎市、2009.10.25
- 2) 寺田智祐, 乾 賢一: 薬剤業務としてのUGT1A1遺伝子解析、日本病院薬剤師会関東ブロック第39回学術大会、長野市、2009.8.30
- 3) 寺田智祐, 乾 賢一、薬物トランスポータの遺伝子発現制御、第23回日本薬物動態学会年会、熊本、2008.11.27.
- 4) Terada, T., Chen, J., Ogasawara, K., Katsura, T. and Inui, K.: “Pathophysiological roles of renal organic anion transporter 3 (Oat3) in the cholestasis”, 2nd Asian Pacific Regional ISSX meeting、上海、2008.5.11-13.
- 5) 寺田智祐, 乾 賢一: 小腸及び腎薬物トランスポータの基礎と臨床、第1回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム、東京都、2007.12.16

[図書] (計5件)

- 1) 寺田智祐: SLC15A1. 薬物トランスポータ活用ライブラリー, 乾 賢一編集, 36-39, 羊土社, 2009.
- 2) 寺田智祐: SLC15A2. 薬物トランスポータ活用ライブラリー, 乾 賢一編集, 40-42, 羊土社, 2009.
- 3) 寺田智祐, 乾 賢一: H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ (MATE/SLC47A). *Annual Review 腎臓* 2008, 御手洗哲也、東原英二、秋澤忠男、五十嵐隆、金井好克 編, 36-42, 中外医学社, 2008.
- 4) Terada, T. and Inui, K.: Impact of drug transport proteins. In *Drug Absorption Studies - In Situ, In Vitro and In Silico Models*, ed. by C. Ehrhardt and K. Kim, pp.559-576, Springer, New York, 2008.
- 5) 寺田智祐: ペプチドトランスポータを介した薬物吸収の改善. 薬剤師が変える薬物治療2, 乾 賢一監修、京都大学医学部附属病院薬剤部 編著, 194-199, じほう, 2007.

[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。