

機関番号：33920
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2008～2010
 課題番号：20590587
 研究課題名（和文） エンドトキシン病態における薬物トランスポーターの発現と機能の機序解明
 研究課題名（英文） Mechanism of expression and function of drug transporters in endotoxemia
 研究代表者
 長谷川 高明（HASEGAWA TAKAAKI）
 愛知医科大学・医学部・教授
 研究者番号：80198720

研究成果の概要（和文）：

肝臓の乳がん耐性たん白質（Bcrp/ABCG2）の発現と機能に対するエンドトキシン（ET）の影響についてマウスを用いて検討したところ、Bcr の基質であるミトキサントロンの胆汁クリアランス（CL_{BILE}）は、ET 投与 24 時間後に低下した。肝 Bcrp の蛋白発現量は ET 投与 24 時間後に低下した。ET は IL-6 および IL-1 β を過剰産生した。IL-6 を前投与したところ、ミトキサントロンの CL_{BILE} は有意に減少した。IL-6（50,000 U/マウス）は肝 Bcrp の発現量は有意に低下した。この結果は ET が IL-6 を過剰産生することによって、肝 Bcrp の発現量が低下し、その結果としてミトキサントロンの Bcrp 介在性の胆汁排泄能を低下させることを示唆するものである。

ET による有機アニオン輸送蛋白（Oat1）および Oat3 の基質であるパラアミノ馬尿酸（PAH）の尿細管分泌クリアランスと糸球体ろ過速度（GFR）と、Oat1 および Oat3 の mRNA 発現量の経時的変化についてラットを用いて検討した。ET は Oat1 および Oat3 の mRNA 発現量を減少させることによって PAH の尿細管分泌を低下させること、この変化は一過性であり、時間依存的に回復することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

Firstly, the effect of endotoxin (ET) on the function and expression of hepatic breast cancer resistance protein (Bcrp) was investigated in mice. *In vivo* clearance experiments showed that the biliary clearance (CL_{BILE}) of mitoxantrone was significantly decreased 24 h after ET injection. Both Western blot and immunofluorescence analyses also revealed that the protein levels of hepatic Bcrp were decreased 24 h after injection of ET. ET significantly induced the overproduction of the cytokines IL-6 and IL-1 β . Pretreatment with IL-6 significantly decreased the CL_{BILE} of mitoxantrone. Hepatic Bcrp was significantly down-regulated by injection of IL-6 (50,000 U/mouse). These findings suggest that ET reduces Bcrp-mediated hepatobiliary excretion of mitoxantrone by decreasing the expression of hepatic Bcrp, which is likely due to increased IL-6 levels. Secondly, to clarify ET-induced changes in organic anion transport ability, GFR and renal tubular secretion clearance of PAH which is a substrate for renal organic anion transporter 1 (Oat1) and Oat3 were investigated in endotoxemic rats. The expression of Oat1 and Oat3 mRNA was decreased, and the expression returned to control levels after 72 h after injection of ET. These findings suggest that the decreased mRNA levels of renal Oat1 and Oat3 are involved in the decreased renal tubular secretion clearance of PAH in endotoxemic rats and that these changes are transient and recovered time-dependently.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2009 年度	600,000	180,000	780,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,800,000	1,140,000	4,940,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・病態検査学

キーワード：エンドトキシン、トランスポーター、サイトカイン、生体膜輸送

1. 研究開始当初の背景

感染症は現在でも死亡率の高い疾患で、新規な感染症治療法の開発および予防システムの確立が望まれている。そのため病態時のレセプターや薬物輸送担体（薬物トランスポーター）の発現変動の解明は非常に重要な意味をもつ。近年、多数のトランスポーターの同定が進む中、いくつかについては、薬物を含む異物の体内動態の規定因子となっていること、またそれらにおいて遺伝的多型の存在も明らかになりつつあるが、その機能解析は定量的な意味で未だ十分であるとは言えず、これまで、トランスポーターの遺伝的多型が臨床現場においてどのようなインパクトを持つかについては明らかにされてこなかった。Organic anion transporting polypeptide 2 (OATP2/SLC21A6) は肝臓の血管側膜に特異的に発現し、基質化合物の肝臓内への取り込みに関与する。一方、代表的な薬物トランスポーターである P 糖たん白質 (P-glycoprotein)、多剤耐性関連たん白質 (Multidrug resistance associated protein 2, MRP2) および乳がん耐性たん白質 (Breast cancer resistance protein, BCRP) は、小腸、腎臓の他、肝臓では胆管側膜上に発現が認められ、肝臓中から胆汁中への排泄過程に関与する。これらトランスポーターの基質認識性には広範でかつかなりの重複が見られ、様々な基質の血中から胆汁中への経細胞輸送に協調的に関与し、胆汁排泄において重要な役割を果たしている。

エンドトキシンは大腸菌や肺炎桿菌などのグラム陰性菌の細胞壁の構成成分であり、グラム陰性菌感染症時の病態発現に深く関与する。抗菌薬などにより、これらの菌が死滅すると、エンドトキシンが生体に放出され、腫瘍壊死因子 (TNF- α)、interleukin-1 (IL-1)、IL-2、IL-6 などの様々な炎症性サイトカインが産生される。敗血症時にはエンドトキシンが遊離し、炎症性サイトカインが産生されることによってエンドトキシン血症、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、多臓器不全などが惹起され、死に至ることがある。

長谷川らは、エンドトキシン病態時において、ある種のトランスポーターの発現量が低下すること、その低下にある種のサイトカインが関与していることを明らかにしたが、その機序については未だ不明である。一方、肝トランスポーターの転写に核内レセプターの RXR とのヘテロダイマーが関与していること、また核内レセプターの核への移行やプロ

モーター部の応答配列への結合を一酸化窒素 (NO) が阻害することが明らかにされている。

2. 研究の目的

エンドトキシン病態時における薬物の肝取込及び排泄機構の変化および肝臓に存在する各種トランスポーター機能に対するサイトカイン類などをはじめとする起炎物質の関与を *in vivo* にて解明することはエンドトキシン病態の治療への応用、エンドトキシンに対する諸細胞の生理機能の解明ならびに感染症やエンドトキシン血症を防御するための重要な情報を提供するものである。多くの研究者は、細胞レベルでの *in vitro* 実験を行っているが、これは生体固有の様々な炎症反応や生理状態を反映していない欠点がある。

本研究は、長谷川らが開発したエンドトキシン病態モデル動物を用いて、分子生物学的手法および免疫染色手法によって各種薬物トランスポーターの遺伝子および蛋白レベルの発現と分布、また薬物動態学的手法を用いて基質輸送能、さらには活性調節因子をも含め、*in vivo* にて明らかにするのが特色である。また、本研究で用いるエンドトキシンは多くの研究者が用いている市販の *E. coli* 由来のエンドトキシンではなく、直接患者から分離精製 (核酸や蛋白は含有しない) したものをを用いるのも特色である。なお、我々は、このエンドトキシンが他のエンドトキシンと比較して強力なアジュバント活性および抗腫瘍活性を有することを明らかにしている。

本研究で得られるエンドトキシン病態における各種トランスポーターを介した生体内物質あるいは生体外異物の肝輸送機能の変化と、サイトカイン類やメディエータ類の関与、その病態生理的役割を明らかにすることは、エンドトキシン病態の本態の解明やエンドトキシン血症の治療薬および予防薬の開発につながり、ひいてはエンドトキシン血症時における的確な薬物療法を確立するための有用な情報を提供するものである。

腎障害モデルラットにおいて有機アニオン輸送担体である Oat1 および Oat3 の発現が変動することが知られている。これまでにシスプラチン誘発腎障害モデルおよび腎虚血再灌流モデルにおいて、Oat1 および Oat3 の mRNA およびタンパク質発現量が変化することが報告されている。エンドトキシン血症モデルでは、エンドトキシン投与 12 時間後に

において Oat1 および Oat3 の mRNA およびタンパク質発現量が減少すること、またパラアミノ馬尿酸 (PAH) の腎クリアランスが減少することが報告されている。しかし、Oat1 および Oat3 の発現量の低下ならびに有機アニオン性薬物の腎排泄能の低下が、どの程度の時間持続するかについては検討されていない。

本研究では、エンドトキシンによる有機アニオン輸送能の変化を検討するため、エンドトキシン血症モデルラットを用いて Oat1 および Oat3 の代表的な基質である PAH の尿細管分泌クリアランスの経時的な変化について検討した。また、Oat1 および Oat3 の mRNA 発現量を測定し、その発現量との関係についても検討を加えた。

3. 研究の方法

エンドトキシンは我々の研究室において常法に従って *Klebsiella pneumoniae* から分離精製したものを用いた。実験動物には 8 週齢の雄性 C57BL/6 マウスを用いた。ミトキサントロン、IL-6、IL-1 β 、PAH や各種試薬は Sigma 社から購入したものを用いた。エンドトキシン病態モデルマウスは、エンドトキシン (10 mg/kg) を腹腔内投与することによって作製した。その投与 6 時間および 24 時間後に、麻酔下において、Bcrp の基質であるミトキサントロンを初回負荷量として 0.13 mg/kg、維持量として 22 μ g/h の投与スケジュールによる定常状態における胆汁排泄クリアランス実験を行い、血液と胆汁を採取した。血漿および胆汁中のミトキサントロンの濃度は HPLC 法にて測定した。血漿中の IL-6 および IL-1 β 濃度は市販の IL-6 および IL-1 β 測定キットを用いて測定した。薬物速度論的パラメーターは常法によりモデル非依存的に解析した。また、エンドトキシンの代わりに、IL-6 あるいは IL-1 β を 2,500、10,000 および 50,000 U/マウスを腹腔内投与 24 時間後に同様にミトキサントロンの胆汁排泄クリアランス実験を行った。本研究では肝薬物トランスポーターBcrp に着目し、エンドトキシン投与 6 および 24 時間後の Bcrp 蛋白発現量は Western blot 法および免疫染色法にて解析した。

ラットにおける腎排泄機構に及ぼすエンドトキシン実験では、インスリン (25 mg/kg) を負荷投与した後、直ちにインスリン (15 mg/h) および PAH (15 mg/h) の定速静脈内投与を開始し、定速静脈内投与開始 60 分後から採血および採尿を行った。採尿は 20 分間隔で 3 回行い、それぞれの中点で採血を行った。エンドトキシン投与後の腎臓の Oat1 mRNA 発現量は RT-PCR 法を用いて解析した。なお、リアルタイム PCR は Thermal Cycler Dice Real Time System (タカラバイオ) を用いて行った。腎クリアランスは採尿間隔の尿量

とその尿中薬物濃度から尿中排泄速度を求め、これを採尿間隔の中点の血漿中濃度で除することにより算出した。なお、インスリンの腎クリアランス (CL_R) を糸球体ろ過速度 (GFR) とした。PAH の尿細管分泌クリアランス ($CL_{S, PAH}$) は、PAH の腎クリアランス ($CL_{R, PAH}$) から GFR を差し引くことにより算出した。リアルタイム PCR 法のデータは、TaKaRa Thermal Cycler Dice 付属のコンピュータソフトウェア (Real Time System Single Software Ver. 3.0) を用いて解析した。

4. 研究成果

ミトキサントロンの胆汁排泄能に及ぼすエンドトキシンの時間依存的な影響を検討したところ、ミトキサントロンの定常状態における血漿中濃度はエンドトキシン投与 6 および 24 時間後において有意に上昇した。胆汁排泄クリアランス (CL_{BILE}) は、エンドトキシン投与 6 時間後においては変化が認められなかったが、24 時間後においては有意な低下が認められた (Fig. 1)。

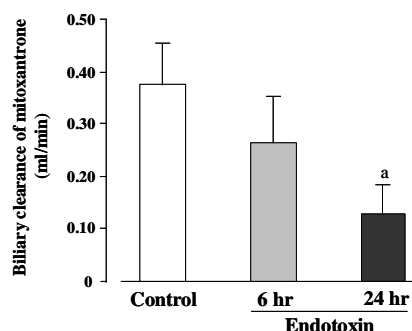


Fig. 1. Effect of endotoxin on hepatobiliary clearance of mitoxantrone. Hepatobiliary clearance of mitoxantrone was determined 6 and 24 h after injection of endotoxin (10 mg/kg). Each column represents the mean \pm S.E.M. (n=4). ^aSignificantly different from control ($p<0.05$).

肝 Bcrp の発現に及ぼすエンドトキシンの時間依存的な影響を検討したところ、エンドトキシン投与 6 時間後には肝 Bcrp の発現量は 15%の減少が認められたが、24 時間後には有意に 40%減少した。この結果はミトキサントロンの胆汁排泄クリアランス実験の結果と一致した (Fig. 2)。

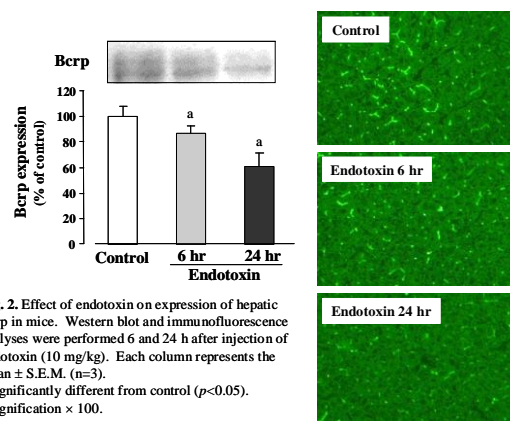


Fig. 2. Effect of endotoxin on expression of hepatic Bcrp in mice. Western blot and immunofluorescence analyses were performed 6 and 24 h after injection of endotoxin (10 mg/kg). Each column represents the mean \pm S.E.M. (n=3). ^aSignificantly different from control ($p<0.05$). Magnification \times 100.

エンドトキシン投与後経時的に採血し、サイトカイン IL-6 および IL-1 β の血漿中濃度を測定したところ、いずれのサイトカインにおいても過剰産生されることが明らかとなった。IL-6 および IL-1 β の最高血漿中濃度はいずれも 3 時間後であった。いずれのサイトカインにおいてもエンドトキシン投与 24 時間後においても正常値よりも高かった (Fig. 3)。

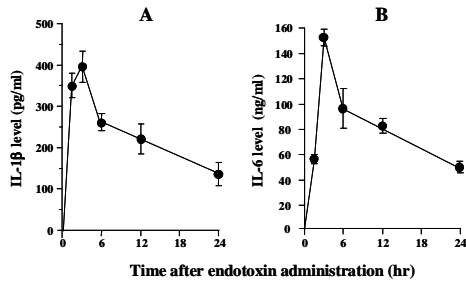


Fig. 3. Concentration-time data for cytokines (IL-1 β and IL-6) in plasma after injection of endotoxin. Mice received intraperitoneal injection of endotoxin (10mg/kg) and blood samples were collected at just before and 1.5, 3, 6, 12, 16 and 24 h after endotoxin injection. Each column represents the mean \pm S.E.M. (n=3). When the standard error is small, it is included in the symbol. Plasma concentration data of IL-1 β and IL-6 in all sampling points were significantly higher in rats after injection of endotoxin than those in rats just before injection ($p < 0.05$).

IL-6 および IL-1 β 投与 24 時間後におけるミトキサントロンの胆汁排泄の変化について検討したところ、IL-6 (2500 U/マウス ~ 50,000 U/マウス) はミトキサントロンの CL_{BILE} を投与量依存的に有意に低下させた。しかし、IL-1 β はいずれの投与量においても変化が認められなかった (Fig. 4)。

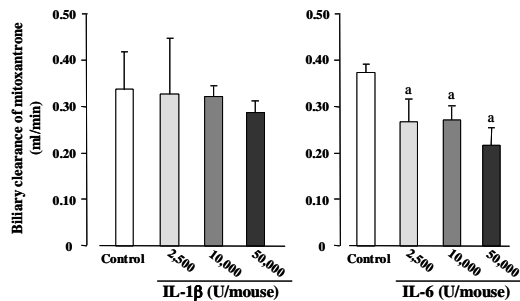


Fig. 4. Effect of IL-6 and IL-1 β on hepatobiliary clearance of mitoxantrone. Hepatobiliary clearance of mitoxantrone was determined 24 h after injection IL-6 or IL-1 β . The doses of IL-6 and IL-1 β were 2,500, 10,000 and 50,000 U/mouse. Each column represents the mean \pm S.E.M. (n=4). *Significantly different from control ($p < 0.05$).

IL-6 がミトキサントロンの胆汁排泄クリアランスを有意に低下させたことから、肝 Bcrp の発現に及ぼす IL-6 の投与量依存的な影響を Western blot 解析および蛍光免疫法で検討した。その結果、IL-6 の最大投与量 (50,000 U/マウス) で、Bcrp の発現量が有意に低下した (Fig. 5)。一方、IL-1 β はいずれの投与量においても肝 Bcrp の発現量に変化が認められなかった。

以上の結果より、エンドトキシンは IL-6 を過剰産生することによって、肝 Bcrp の発現量が低下し、その結果としてミトキサントロンの Bcrp 介在性の胆汁排泄能を低下させることが示唆された。

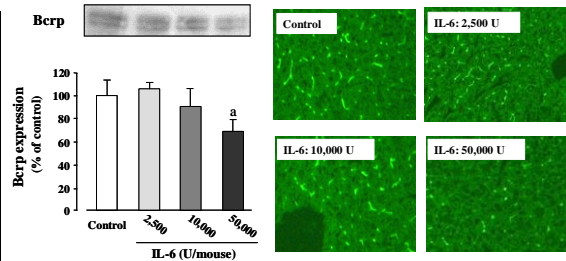


Fig. 5. Dose-dependent effect of IL-6 on expression of hepatic Bcrp in mice. Western blot and immunofluorescence analyses were performed 24 h after injection of IL-6. The doses of IL-6 were 2,500, 10,000 and 50,000 U/mouse. Each column represents the mean \pm S.E.M. (n=3). *Significantly different from control ($P < 0.05$). Magnification $\times 100$.

エンドトキシン (2 mg/kg) の腹腔内投与後の GFR および PAH の尿細管分泌クリアランスの経時変化を Fig. 6 に示す。GFR はエンドトキシン投与 6 および 12 時間後においてそれぞれコントロール値 (9.30 ± 0.38 mL/min/kg) から約 40% および約 50% 低下し、24 時間後ではコントロール値まで回復した。CL_{S, PAH} はエンドトキシン投与 12 時間後から低下し始め、48 時間後においてコントロール値から約 40% 低下し、最低値を示した。また、72 時間後ではコントロール値まで回復した。

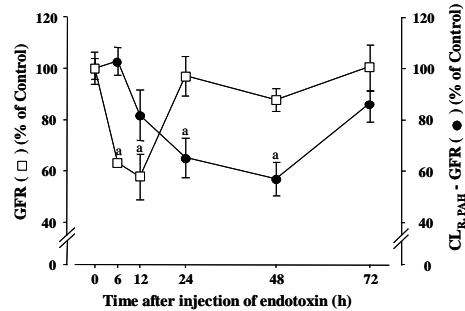


Fig. 6. Time-dependent effect of endotoxin on glomerular filtration rate (GFR) and renal tubular secretion clearance (CL_{R,PAH} - GFR) of PAH

Endotoxin (2 mg/kg) was administered intraperitoneally. Each symbol represents the mean \pm standard errors (n = 4-9). When the standard error is small, it is included in the symbol. "a" indicates values that are significantly different from the control values ($p < 0.05$).

エンドトキシン投与後の腎臓の Oat1 mRNA 発現量の変動を Fig. 7 に示す。エンドトキシン投与 24 時間後の Oat1 mRNA 発現量はコントロール値から約 40% 減少した。一方、48 および 72 時間後においてはそれぞれコントロール値の約 140% および約 210% に増加した。

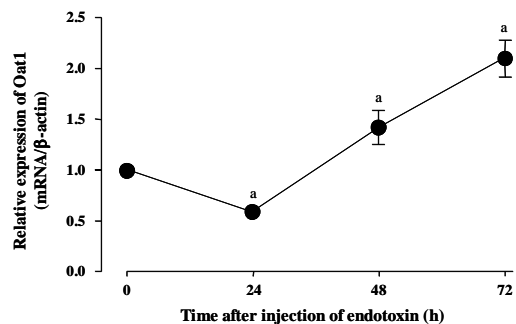


Fig. 7. Time-dependent effect of endotoxin on expression of renal Oat1 mRNA in rats

Endotoxin (2 mg/kg) was administered intraperitoneally. Each symbol represents the mean \pm S.E. (n = 3). When the standard error is small, it is included in the symbol. "a" indicates values that are significantly different from the control values ($p < 0.05$).

エンドトキシン投与後の腎臓の Oat3 mRNA 発現量の変動を **Fig. 8** に示す。エンドトキシン投与 24 および 48 時間後の Oat3 mRNA 発現量はコントロール値から約 65% および約 20% 減少したが、72 時間後はコントロール値の約 110% であった。

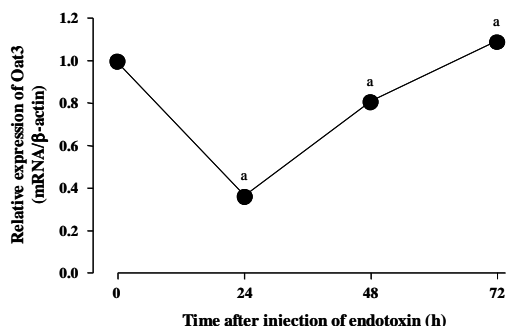


Fig. 8. Time-dependent effect of endotoxin on expression of renal Oat3 mRNA in rats

Endotoxin (2 mg/kg) was administered intraperitoneally. Each symbol represents the mean \pm S.E. (n = 3). When the standard error is small, it is included in the symbol. "a" indicates values that are significantly different from the control values ($p < 0.05$).

本研究結果より、PAH の尿細管分泌クリアランスはエンドトキシン投与 24~48 時間後において低下するものの、72 時間後には回復することが明らかとなった。また、Oat1 および Oat3 の mRNA 発現量は 24 時間後では減少し、48 および 72 時間後ではコントロール値まで回復あるいは増加することが明らかとなった。以上より、エンドトキシン血症時における PAH の尿細管分泌の低下には Oat1 および Oat3 の mRNA 発現量の減少が関与することが考えられた。また、PAH の尿細管分泌の低下および mRNA の減少は一過性であり、時間依存的に回復することが明らかとなった。この結果はエンドトキシン血症時において Oat1 および Oat3 を介して輸送される薬物の体内動態の変化を予測するために有用な情報であると考えられる。

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 17 件)

- ① Ueyama J, Kondo T, Imai R, Kimata A, Yamamoto K, Suzuki K, Inoue T, Ito Y, Miyamoto K-I, Hasegawa T, Hamajima N, Association of serum NOx level with clustering of metabolic syndrome components in middle-aged and elderly general populations in Japan. *Environ. Health Preventive Med.*, 13, 2008, 36-42 (査読有)
- ② Ueyama J, Nadai M, Zhao YL, Kanazawa H, Takagi K, Kondo T, Takagi K, Wakusawa S, Abe F, Saito H, Miyamoto K, Hasegawa T, Effect of Thalidomide on Endotoxin-Induced Decreases in Activity and Expression of Hepatic Cytochrome P450 3A2. *Biol. Pharm. Bull.*, 31, 2008, 1598-1600 (査読有)
- ③ Abe F, Ueyama J, Kimata A, Kato M, Hayashi T, Nadai M, Saito H, Takeyama N, Noguchi H, Hasegawa T, Involvement of multidrug resistance associated protein 2 (ABCC2/Mrp2) in biliary excretion of micafungin in rats. *Life Sci.*, 83, 2008, 229-235 (査読有)
- ④ Abe F, Ueyama J, Kawasumi N, Nadai M, Hayashi T, Kato M, Ohnishi M, Saito H, Takeyama N, Hasegawa T, Role of plasma proteins in pharmacokinetics of micafungin, an antifungal antibiotic, in albuminemic rats. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52, 2008, 3454-3456 (査読有)
- ⑤ Yamada Y, Nakamura K, Inoue Y, Naruse K, Aoki S, Taki T, Tobiume M, Zennami K, Katsuda R, Hara K, Kyoku I, Mitsutake N, Arakawa M, Saito H, Hasegawa T, Noguchi H, Honda N, Cyclooxygenase-2 expression in invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Mol. Med. Reports*, 1, 2008, 791-795 (査読有)
- ⑥ Ueyama J, Kamijima M, Asai K, Mochizuki A, Wang D, Kondo T, Suzuki T, Takagi K, Takagi K, Kanazawa H, Miyamoto K, Wakusawa S, Hasegawa T, Effect of the organophosphorus pesticide diazinon on glucose tolerance in type 2 diabetic rats. *Toxicol. Lett.*, 182, 2008, 42-47 (査読有)
- ⑦ Arakawa M, Saito H, Hasegawa T, Kato Y, Ishikawa K, Quality of life improvement in patients diagnosed with hormone refractory prostate cancer with bone metastasis as a result of chemotherapy and the administration of zoledronic acid. *Palliative Care Res.*, 3, 2008, 308-315 (査読有)
- ⑧ Ohnishi M, Hitoshi K, Katoh M, Nadai M, Abe F, Kurono S, Haniuda M, Saito H, Hasegawa T, Effect of a Kampo preparation, byakkokaninjinto, on pharmacokinetics of ciprofloxacin and tetracycline. *Biol. Pharm. Bull.*, 32, 2009, 1080-1084 (査読有)
- ⑨ Ueyama J, Kimata A, Kamijima M, Hamajima N, Ito Y, Suzuki K, Inoue T, Yamamoto K, Takagi K, Saito I, Miyamoto K-I, Hasegawa T, Kondo T, Urinary excretion of 3-phenoxybenzoic acid in middle-aged and elderly general population of Japan. *Environ. Res.*, 109, 2009, 175-180 (査読有)
- ⑩ Matsushima, M., Takagi, K., Ogawa M., Hirose E., Ota Y., Abe F., Baba K., Hasegawa T., Hasegawa T, Kawabe T, Heme oxygenase-1 mediates the anti-allergic actions of quercetin in rodent mast cells.

- Inflamm. Res.*, 58, 2009, 705-715 (査読有)
- ⑪ Ueyama J, Satoh T, Kondo T, Takagi K, Shibata E, Goto M, Kimata A, Saito I, Hasegawa T, Wakusawa S, Kamijima M, β -Glucuronidase activity is a sensitive biomarker to assess low-level organophosphorus insecticide exposure. *Toxicol Lett.*, 133, 2010, 115-119 (査読有)
- ⑫ Feng GG, Li C, Huang L, Tsunekawa K, Sato Y, Fujiwara Y, Komatsu T, Honda T, Fan JH, Goto H, Koide T, Hasegawa T, Ishikawa N, Naofen, a novel WD40-repeat protein, mediates spontaneous and tumor necrosis factor-induced apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 394, 2010, 153-157 (査読有)
- ⑬ Mase A, Makino B, Tsuchiya N, Yamamoto M, Kase Y, Takeda S, Hasegawa T, Active ingredients of traditional Japanese (kampo) medicine, inchinkoto, in murine concanavalin A-induced hepatitis. *J. Ethnopharmacol.*, 127, 2010, 742-749 (査読有)
- ⑭ Hayashi T, Abe F, Kato M, Saito H, Ueyama J, Kondo Y, Imai Y, Katoh M, Nadai M, Hasegawa T, Involvement of sulfate conjugation and multidrug resistance-associated protein 2 (Mrp2) in sex-related differences in the pharmacokinetics of garenoxacin in rats. *J. Infect. Chemother.*, 17, 2011, 24-28 (査読有)
- ⑮ Noda T, Abe F, Ueyama J, Kato M, Katoh M, Nadai M, Saito H, Hasegawa T, Endotoxin does not alter the pharmacokinetics of micafungin, but it impairs biliary excretion of micafungin via multidrug resistance associated protein 2 (ABCC2/Mrp2) in rats. *J. Infect. Chemother.*, 17, 2011, 207-213 (査読有)
- ⑯ Hagihara M, Kasai H, Umemura T, Kato T, Hasegawa T, Mikamo H, Pharmacokinetic-pharmacodynamic study of itraconazole in patients with fungal infections in intensive care units. *J. Infect. Chemother.*, 17, 224-230 (査読有)
- ⑰ Kato A, Ueyama J, Abe F, Hotta K, Tukiya I, Ohshima T, Saito H, Hasegawa T, Panipenem does not alter the pharmacokinetics of the active metabolite of irinotecan SN-38 and SN-38 glucuronide (SN-38G) in rats. *Anticancer Res.*, in press (査読有)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 2 件)

- ① 石川直久、他、南江堂、シンプル薬理学、2008、328
- ② 岩川精吾、他、廣川書店、臨床への薬物動態学、2009、311

6. 研究組織

(1) 研究代表者

長谷川 高明 (HASEGAWA TAKAAKI)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：80198720

(2) 研究分担者

馮 国剛 (FENG GUO-GANG)

愛知医科大学・医学部・講師

研究者番号：70351111