

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06678

研究課題名（和文）消化管における核酸およびその類似化合物の吸収機構の解明

研究課題名（英文）Absorption mechanism of nucleosides and their analogs in the gastrointestinal tract

研究代表者

井上 勝央（Inoue, Katsuhisa）

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：50315892

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：小腸上皮細胞に高発現するSLC16A5/MCT6が核酸誘導体等の輸送を関与する可能性について検討した。HEK293T細胞においてMCT6はCD147と複合体を形成し、細胞膜へ局在化し、ピリミジン核酸の前駆体であるオロト酸や5-carboxyfluoresceinを細胞外pHおよびクロライド濃度依存的に輸送した。本輸送活性に対して、核酸類は有意な阻害を示さなかった一方、有機アニオントランスポーターの基質や阻害剤は顕著に阻害した。以上の結果とCD147が小腸上皮細胞の側底膜に局在することを併せて考えると、MCT6は小腸上皮細胞側底膜でのオロト酸や有機アニオン性薬物の排出に関与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、親水性化合物の腸管吸収において、小腸上皮細胞内に取り込まれた栄養素や薬物がどのように血液側へ移行するのかについては不明とされてきた。しかし、本研究課題において、小腸上皮細胞に高発現するMCT6が側底膜における薬物や栄養素の排出トランスポーターであることが示唆された。したがって、本研究課題で得られた成果は、未解明であった栄養素や薬物などの腸管吸収における分子機構を明らかにするとともに、創薬における吸収性に優れた医薬品の創製、効果的な薬物の投与方法、および腸管での排出トランスポーターが関わる薬物相互作用の回避などを可能にすることが期待される。

研究成果の概要（英文）：We investigated the possibility that SLC16A5/MCT6, which is highly expressed in human small intestinal epithelial cells, is involved in the transport of nucleic acid derivatives and other related drugs. It was found that MCT6 forms a complex with CD147, which is localized at the plasma membrane in HEK293T cells. MCT6-CD147 expressed in HEK293T cells transported orotic acid, a precursor of pyrimidine nucleotides, and 5-carboxyfluorescein in an extracellular pH- and chloride-dependent manner. Nucleic acids did not significantly inhibit this transport activity, whereas substrates and inhibitors of organic anion transporters did. These results, together with the fact that CD147 is localized at the basolateral membrane of enterocytes, suggest that MCT6 is involved in the efflux of orotic acid and organic anionic drugs at the basolateral membrane of small intestinal epithelial cells.

研究分野：生物薬剤学

キーワード：SLC16A5/MCT6 トランスポーター オロト酸 有機アニオン 小腸上皮細胞 促進拡散 CD147 側底膜

1. 研究開始当初の背景

核酸誘導体は抗ウイルス薬や抗がん剤等の医薬品として臨床応用されている。その誘導体の多くは親水性化合物であるため、物理化学的には生体膜透過性は低く、その細胞内への取り込みには特異的なトランスポーターが関与することが示唆されている。現在、小腸上皮細胞における核酸の吸収に関わるトランスポーター分子として頂端膜(管腔側の細胞膜)に発現する CNT1 と CNT2 が同定されている。

小腸上皮細胞を介した薬物の経細胞輸送(吸収)では、頂端膜だけでなく、側底膜(血液側の細胞膜)の輸送も考慮する必要がある。これまで核酸を含む、様々な親水性の内因性化合物および薬物の吸収に関わるトランスポーターが同定されてきたが、そのほとんどは小腸上皮細胞の頂端膜に発現することが示されている。一方、その側底膜に存在する内因性化合物および薬物の吸収に関与するトランスポーターに関しては情報に乏しく、不明な点が多い。現在、小腸上皮細胞の側底膜に局在する排出トランスポーターとして、MRP3、MRP4 および回腸特異的な胆汁酸担体 OST α - β が知られている。しかし、これらは主に消化管下部(回腸や結腸)に発現し、主要な薬物の吸収部位である空腸での発現は低い。極性細胞の側底膜に局在する核酸の排出トランスポーターとして ENT1 と ENT2 が同定されているが、小腸における発現量は他の臓器・組織と比較して低く、絶対的な発現量も小さい。したがって、トランスポーターを介した物質の吸収機構において、小腸上皮細胞の側底膜に何らかの排出トランスポーターが存在すると考えられるがその分子実体は不明である。

Monocarboxylate transporter ファミリーに属する MCT6/SLC16A5 は、小腸や腎臓に発現する 12 回膜貫通型の二次性能動輸送担体であり、アフリカツメガエル卵母細胞発現系において、血糖降下薬である nateglinide やループ利尿薬である bumetanide を輸送することが報告されている。The Human Protein Atlas のデータベース (www.proteinatlas.org) において、MCT6 の mRNA 発現は消化管上部(十二指腸および空腸)の小腸上皮細胞で高く、MCT6 ノックアウトマウスを用いたプロテオミクスおよびトランスクリプトーム解析において、MCT6 は糖代謝や脂質代謝に関連することが示唆されている。これらの知見は MCT6 が小腸における栄養素や薬物の吸収に関与する可能性を示している。

2. 研究の目的

本研究課題では、MCT6 が消化管での側底膜側排出トランスポーターとして核酸類似体および各種薬物を輸送すると仮説を立て、ほ乳類培養細胞発現系における MCT6 の細胞内発現を評価するとともに、核酸類似体に対する輸送活性の有無、MCT6 の輸送機能を簡便に評価するための蛍光プローブの探索およびその輸送特性について検討を行った。

3. 研究の方法

Caco-2 細胞の cDNA を用いて、ヒト MCT6 およびヒト CD147 の翻訳領域に相当する cDNA を増幅し、発現ベクターに導入した。細胞内局在を可視化するために、蛍光タンパク質である EGFP を導入した MCT6 (EGFP-MCT6) を作成した。トランスフェクション試薬 PEI を用いて、これらのプラスミドを HEK293T 細胞に導入し、各種薬物、蛍光化合物および放射性化合物の取り込み試験を行い、それぞれの定量を、LC-MS/MS、蛍光プレートリーダーおよび液体シンチレーションカウンターにて行った。蛍光タンパク質の細胞内局在は、共焦点レーザー走査型顕微鏡を用いて評価した。

4. 研究成果

乳酸トランスポーターである MCT1 は、シャペロンタンパク質である CD147 と複合体を形成することが知られている。そこで、ほ乳類細胞における MCT6 の発現性を確認するために、EGFP-MCT6 単独あるいは EGFP-MCT6 と CD147 を HEK293T 細胞に一過性共発現させ、細胞内の EGFP-MCT6 のタンパク質発現量を評価した(図 1)。EGFP-MCT6 の発現強度は、MCT6 単独と比較し、MCT6、CD147 共発現細胞において大きいことが示された。さらに、細胞膜タンパク質を回収し、MCT6 の発現量を評価した結果、同様に、CD147 との共発現細胞で顕著に増加した。これらの結果から、MCT6 と CD147 の共発現は、細胞内 MCT6 タンパク質の発現量を増加させ、その増加は細胞膜で顕著であることが示された。

次に EGFP-MCT6 の細胞内局在を観察した(図 2)。EGFP-MCT6 単独発現細胞と比較し、EGFP-MCT6、CD147 共発現細胞では、EGFP-MCT6 の蛍光強度の顕著な増大と

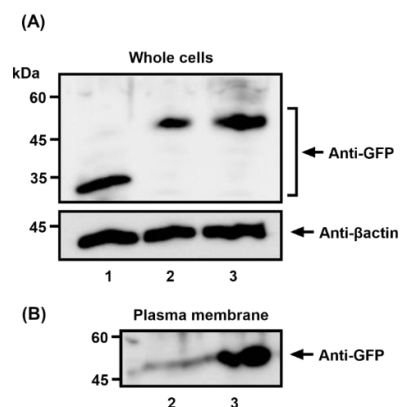


図 1. MCT6 の細胞内発現および局在に対する CD147 の影響 (A) MCT6 タンパク質の発現に対する CD147 の効果: (1) mock 細胞、(2) EGFP-MCT6 単独発現および (3) EGFP-MCT6 と CD147 の共発現 (B) 細胞膜上のビオチン化 EGFP-MCT6 を抗 GFP 抗体を用いて検出した。

その細胞膜局在化が示された。さらに、MCT6 と CD147 との直接的な相互作用を 2 分子間の相互作用を可視化する手法である BiFC (二分子蛍光補完) 法により評価した。Venus の C 末側断片を融合した MCT6-VC155 と Venus の N 末側断片を融合した CD147-VN155 を一過性に共発現させ、BiFC による Venus の蛍光の有無を検討したところ、EGFP-MCT6、CD147 共発現細胞と同様の蛍光が観察され、その蛍光強度は細胞膜上で大きいことが示された。以上の結果から、CD147 との共発現により、細胞内に発現した MCT6 の多くは細胞膜に局在し、細胞膜上で CD147 と直接的に分子間相互作用していることが示唆された。CD147 は小腸上皮細胞の側底膜に局在することから、生理的条件下では小腸上皮細胞に発現する MCT6 は CD147 と複合体を形成し、側底膜に共局在している可能性が示された。

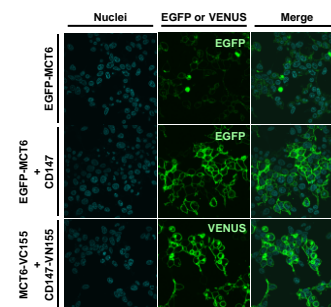


図2. BiFCアッセイによる MCT6 の細胞内局在および MCT6 と CD147 の相互作用の蛍光像

先行研究において、アフリカツメガエルの卵母細胞発現系を用いた検討により、MCT6 は nateglinide および bumetanide を輸送することが報告されている。そこで、MCT6 と CD147 を共発現した HEK293T 細胞を用いて、nateglinide および bumetanide の取込み輸送を評価したが、発現細胞における有意な取り込み活性は認められなかった。

そこで MCT6 が核酸を含む内因性化合物の輸送に関与する可能性を探るため、MCT6-CD147 細胞および mock 細胞における RI 標識された各種内因性化合物の取り込みを評価した (図 3)。その結果、mock 細胞に比較して MCT6-CD147 細胞ではピリミジン核酸の前駆体である orotic acid の顕著な取り込みが認められた。Orotic acid 取り込みは pH 依存性を示し、pH 5.5 の条件で最も高いことが示された。このことから、MCT6 が核酸トランスポーターとして機能する可能性が考えられた。しかし、orotic acid 取り込みに飽和性は認められず、各種ヌクレオシドおよび核酸塩基による阻害も認められなかった。このことから、MCT6 の核酸に対する特異性は低いことが考えられ、MCT6 は核酸トランスポーターではなく、核酸類似体あるいは他の化合物の輸送に関与する可能性が示された。

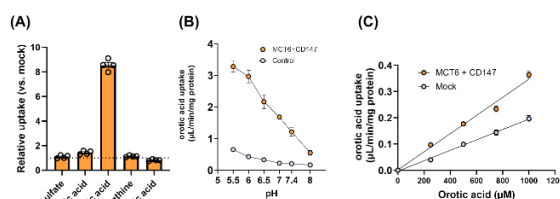


図3. (A) MCT6 による放射性標識化合物の取り込み (B) MCT6 による³H]orotic acid 取り込みの pH 依存性 (C) MCT6 を介した³H]orotic acid 輸送の濃度依存性

一般に、トランスポーターの *in vitro* 機能評価においては高感度かつ定量性の高い活性プローブが求められる。特に、蛍光プローブを基質とする輸送活性評価は、その検出や定量を迅速かつ簡便に行うことができるため、トランスポーターの機能同定や輸送解析に汎用されている。そこで、高い蛍光量子収率と光安定性を有する代表的な蛍光化合物 fluorescein に着目し、MCT6-CD147 発現系における fluorescein およびその誘導体の取り込みを検討した (図 4)。5-Carboxyfluorescein (5-CF) および 6-carboxyfluorescein (6-CF) の取り込みは、mock 細胞と比較して顕著に高く、それぞれ約 6 倍、4 倍であった。Sulfonefluorescein (SF) および 6-aminofluorescein (6-AF) の取り込みは、mock 細胞と比較して約 3 倍であった。その他の化合物では顕著な活性は見られなかった。これらの結果から、5-CF および 6-CF が MCT6 の機能評価に有用な蛍光プローブであることが示された。以降の実験では、5-CF を MCT6 の輸送活性プローブとして用いた。

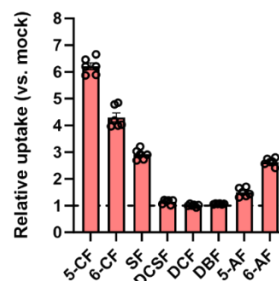


図4. MCT6 による fluorescein 誘導体の取り込み

MCT6-CD147 細胞における pH 依存的、時間依存的および濃度依存的な 5-CF の取り込みを評価した (図 5)。Mannitol-based buffer を用いて pH 依存性について検討した結果、MCT6 介在性 5-CF 取り込みは、pH 5.5 の条件で最も高く、pH の上昇に伴い低下し、pH 7.0 で mock 細胞と同等であった。pH 5.5 の条件での MCT6 介在性の 5-CF 取り込みは、15 分まで時間依存的な取り込みを示したため、以降の輸送試験における取り込み時間を 5 分に設定した。さらに、濃度依存的な 5-CF 取り込み試験とミカエリス・メンテン式に基づく速度論的解析を行った結果、 K_m 値は 1.07 mM と算出された。

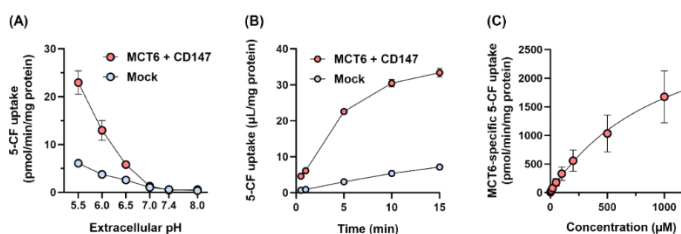


図5. MCT6 による 5-CF 取り込みの輸送特性 (A) MCT6 による 5-CF 取り込みの pH 依存性 (B) MCT6-CD147 細胞における 5-CF の時間依存的な取り込み (C) MCT6 による 5-CF 取り込みの濃度依存性

さらに、細胞外イオンの影響について検討した結果、MCT6 介在性 5-CF 取り込みは、mannitol-based buffer および Na-gluconate buffer において顕著に高く、それと対照的に NaCl buffer および NMDG-Cl buffer では顕著な輸送活性が見られなかった (図 6)。Cl⁻ による輸送低下の IC₅₀ 値を算出したところ、53.7 mM と算出された。生理的な細胞外 Cl⁻ 濃度を併せて考えると、MCT6 による

輸送活性は、mannitol-based buffer および Na-gluconate buffer において顕著に高く、それと対照的に NaCl buffer および NMDG-Cl buffer では顕著な輸送活性が見られなかった (図 6)。Cl⁻ による輸送低下の IC₅₀ 値を算出したところ、53.7 mM と算出された。生理的な細胞外 Cl⁻ 濃度を併せて考えると、MCT6 による

輸送活性は、mannitol-based buffer および Na-gluconate buffer において顕著に高く、それと対照的に NaCl buffer および NMDG-Cl buffer では顕著な輸送活性が見られなかった (図 6)。Cl⁻ による輸送低下の IC₅₀ 値を算出したところ、53.7 mM と算出された。生理的な細胞外 Cl⁻ 濃度を併せて考えると、MCT6 による

る輸送活性は細胞外 Cl⁻により制御されていることが示された。

MCT6 の基質特異性を探るため、MCT6 介在性 5-CF 取り込みに対する各種化合物および薬物の影響について検討した(図 7)。MCT6 基質であることが示されている nateglinide および bumetanide、MCT6 の阻害剤として知られる quercetin および probenecid は、5-CF 取り込みを有意に阻害した。さらに、有機アニオントランスポーターである OAT と相互作用する薬物においても有意な阻害活性が見られた。中でも、angiotensin II 受容体阻害薬である telmisartan および尿酸トランスポーター阻害薬である benzbromarone で強力な阻害が認められた。一方、MCT8 の内因性基質である thyroxine は弱い阻害効果を示したが、MCT1 の典型的な阻害剤である AR-C155858 および 7ACC2 は阻害活性を示さなかった。その他、PEPT や OATP、OCT に関連する基質および阻害剤は、deoxycholic acid および spironolactone を除いて、有意な阻害効果を示さなかった。これらの結果から、MCT6 を介した 5-CF の取り込みに有機アニオンが相互作用することが示された。

さらに詳細な MCT6 の構造要求性を検討するために、最も強い阻害を示した nateglinide の構造を元に各種化合物の阻害効果を検討した。Nateglinide は D-phenylalanine の誘導体である。そこで D-phenylalanine およびその誘導体を用いて MCT6 を介した 5-CF の取り込みに対する影響を検討した。その結果、N-benzyloxycarbonyl (Cbz)-D-phenylalanine が nateglinide と同等の阻害を示したが、D-phenylalanine、N-acetyl-D-phenylalanine は 5-CF の取り込みを阻害しなかった。次に、母核であった D-phenylalanine が構造要求性に重要であるかを検討するために、アミノ基に Cbz を修飾した各種アミノ酸およびその L 体、D 体の阻害効果について検討した。その結果、Cbz-phenylalanine の阻害が最も強く、さらに、その阻害効果は L 体よりも D 体で強いことが示された。

以上の結果より、MCT6 は CD147 と複合体を形成し、細胞膜において、有機アニオンの促進拡散を媒介するトランスポーターとして機能することが明らかとなった。小腸においては CD147 が発現する小腸上皮細胞の側底膜に局在し、有機アニオン化合物の消化管吸収に関与する可能性が考えられる。MCT6 は、双方向性に促進拡散を媒介することが可能であるが、生理的な細胞外 Cl⁻存在下においては細胞外から細胞内への取り込みが阻害されるため、生理的には細胞内から細胞外への排出輸送に関与する可能性が考えられる。また本研究において、MCT6 の内因性基質の一種としてピリミジン核酸の前駆体である orotic acid を同定することができたが、その MCT6 に対する親和性は低いため、他の生理的な内因性基質の存在が示唆された。MCT6 は、nateglinide を含め、アミノ酸誘導体と強力に相互作用することから、生理的にはアミノ酸誘導体の吸収に関与する可能性が考えられ、薬物治療においてはその類似化合物の吸収に関与すると推察される。今後、MCT6 欠損した小腸上皮細胞モデルにおける経細胞輸送などについて検討し、*in vivo* における薬物吸収における MCT6 の役割を明らかにしていくことが望まれる。

以上、本研究成果は、小腸上皮細胞の側底膜における薬物の生体膜透過に関する重要な知見を提供し、医薬品開発における吸収改善、医薬品の適正使用および副作用の回避に貢献できると考えられる。

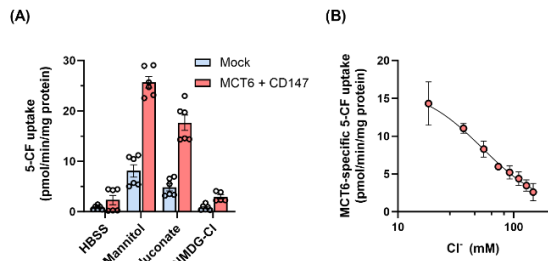


図 6. (A) MCT6 を介した 5-CF 取り込みにおける細胞外イオンの影響 (B) 5-CF 取り込みの塩化物イオン依存性

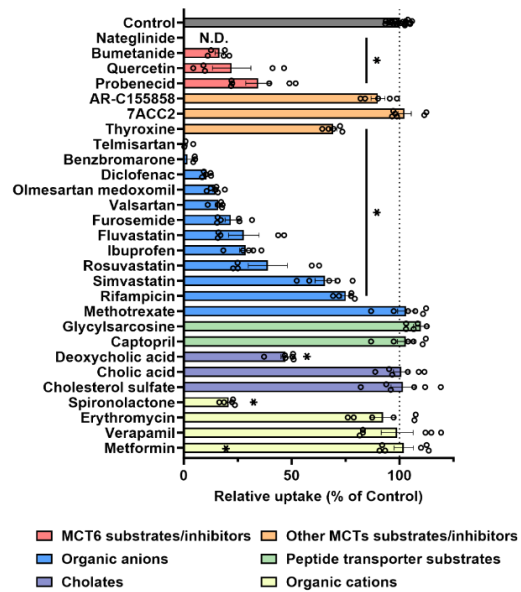


図 7. MCT6 輸送機能に対する各種阻害の影響: 10 μM AR-C15585 と 7ACC2 を除き、各種化合物の濃度は 200 μM で行った。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Tomabechi Ryuto, Kishimoto Hisanao, Sato Taeka, Saito Naoki, Kiyomiya Keisuke, Takada Tappei, Higuchi Kei, Shirasaka Yoshiyuki, Inoue Katsuhisa	4. 巻 1
2. 論文標題 SLC46A3 is a lysosomal proton-coupled steroid conjugate and bile acid transporter involved in transport of active catabolites of T-DM1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PNAS Nexus	6. 最初と最後の頁 pgac063
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/pnasnexus/pgac063	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 Tomabechi Ryuto, Miyasato Miki, Sato Taeka, Takada Tappei, Higuchi Kei, Kishimoto Hisanao, Shirasaka Yoshiyuki, Inoue Katsuhisa	4. 巻 20
2. 論文標題 Identification of 5-Carboxyfluorescein as a Probe Substrate of SLC46A3 and Its Application in a Fluorescence-Based In Vitro Assay Evaluating the Interaction with SLC46A3	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 491 ~ 499
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00741	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 Inoue Katsuhisa, Sugiyama Koki, Furuya Takahito	4. 巻 2524
2. 論文標題 A Simple and Rapid Bioluminescence-Based Functional Assay of Organic Anion Transporter 1 as a D-Luciferin Transporter	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Methods in Molecular Biology	6. 最初と最後の頁 119 ~ 126
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-1-0716-2453-1_9	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 Higuchi Kei, Sugiyama Koki, Tomabechi Ryuto, Kishimoto Hisanao, Inoue Katsuhisa	4. 巻 298
2. 論文標題 Mammalian monocarboxylate transporter 7 (MCT7/Slc16a6) is a novel facilitative taurine transporter	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 101800 ~ 101800
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jbc.2022.101800	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 Kishimoto Hisanao, Miyazaki Kaori, Tedzuka Hiroshi, Ozawa Ryosuke, Kobayashi Hanai, Shirasaka Yoshiyuki, Inoue Katsuhisa	4. 巻 26
2. 論文標題 Utilization of Sodium Nitroprusside as an Intestinal Permeation Enhancer for Lipophilic Drug Absorption Improvement in the Rat Proximal Intestine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6396 ~ 6396
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26216396	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 Sugiyama Koki, Shimano Hiroe, Takahashi Masaki, Shimura Yuta, Shimura Asuka, Furuya Takahito, Tomabechi Ryuto, Shirasaka Yoshiyuki, Higuchi Kei, Kishimoto Hisanao, Inoue Katsuhisa	4. 巻 113
2. 論文標題 The Use of Carboxyfluorescein Reveals the Transport Function of MCT6/SLC16A5 Associated with CD147 as a Chloride-Sensitive Organic Anion Transporter in Mammalian Cells	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 1113 ~ 1120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2023.12.023	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 Kiyomiya Keisuke, Tomabechi Ryuto, Saito Naoki, Watai Kenta, Takada Tappei, Shirasaka Yoshiyuki, Kishimoto Hisanao, Higuchi Kei, Inoue Katsuhisa	4. 巻 20
2. 論文標題 Macrolide and Ketolide Antibiotics Inhibit the Cytotoxic Effect of Trastuzumab Emtansine in HER2-Positive Breast Cancer Cells: Implication of a Potential Drug?ADC Interaction in Cancer Chemotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Molecular Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 6130 ~ 6139
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.3c00490	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 Higuchi Kei, Kunieda Misato, Sugiyama Koki, Tomabechi Ryuto, Kishimoto Hisanao, Inoue Katsuhisa	4. 巻 15
2. 論文標題 Monocarboxylate Transporter 13 (MCT13/SLC16A13) Functions as a Novel Plasma Membrane Oligopeptide Transporter	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 3527 ~ 3527
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu15163527	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 -

[学会発表] 計25件(うち招待講演 3件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 杉山 滉基、嶋野 ひろ恵、樋口 慧、志村 優太、岸本 久直、井上 勝央
2. 発表標題 モノカルボン酸トランスポーター6 (MCT6) の輸送解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 苔米地 隆人、岸本 久直、佐藤 妙華、齊藤 直希、清宮 啓介、高田 龍平、樋口 慧、白坂 善之、井上 勝央
2. 発表標題 リソソーム膜タンパク質SLC46A3の機能同定
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 國枝 美里、樋口 慧、岸本 久直、井上 勝央
2. 発表標題 オーファントランスポーター MCT7/Slc16a6の内因性基質の同定
3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 苔米地 隆人、岸本 久直、佐藤 妙華、齊藤 直希、清宮 啓介、高田 龍平、樋口 慧、白坂 善之、井上 勝央
2. 発表標題 リソソームトランスポーターSLC46A3を介したトラスツズマブ エムタンシン - 薬物相互作用に関する検討
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2022 第30回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 苫米地 隆人、岸本 久直、佐藤 妙華、齊藤 直希、清宮 啓介、高田 龍平、樋口 慧、白坂 善之、井上 勝央
2. 発表標題 オーフアントランスポーターSLC46A3の機能同定
3. 学会等名 第16回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koki Sugiyama, Hiroko Shimano, Kei Higuchi, Hisanao Kishimoto, Katsuhisa Inoue
2. 発表標題 MCT6/SLC16A5 is a chloride sensitive organic anionic transporter
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Ryuto Tomabechi, Hisanao Kishimoto, Taeka Sato, Naoki Saito, Keisuke Kiyomiya, Tappei Takada, Kei Higuchi, Yoshiyuki Shirasaka, Katsuhisa Inoue
2. 発表標題 Functional identification of SLC46A3 and its implication in the efficacy of trastuzumab emtansine
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井上 勝央
2. 発表標題 抗体薬物複合体 (ADC) の有効性を最適化のための方法論
3. 学会等名 BioJapan 2022 World Business Forum
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 苔米地 隆人、宮里 美希、佐藤 妙華、高田 龍平、樋口 慧、岸本 久直、白坂 善之、井上 勝央
2. 発表標題 SLC46A3の蛍光基質の新規同定及び基質/阻害剤探索への応用
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Koki Sugiyama, Kei Higuchi, Yuta Shimura, Hisanao Kishimoto, Katsuhisa Inoue
2. 発表標題 Identification of an endogenous substrate of MCT6
3. 学会等名 日本薬物動態学会第36回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 杉山滉基、樋口慧、志村優太、岸本久直、井上勝央
2. 発表標題 MCT6/SLC16A5の細胞内局在の解析と内因性基質の探索
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsuhisa Inoue
2. 発表標題 Role of SLC46A3 in intracellular dynamics of therapeutic modalities involving endocytosis
3. 学会等名 The international joint meeting of the 23rd International Conference on Cytochrome P450 (ICCP450) and the 38th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics (JSSX) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1 . 発表者名 K. Higuchi, M. Kunieda, H. Kishimoto, K. Inoue
2 . 発表標題 Regulation of localization and function of MCT7 by ancillary proteins CD147 and GP70
3 . 学会等名 The international joint meeting of the 23rd International Conference on Cytochrome P450 (ICCP450) and the 38th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics (JSSX) (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 K. Sugiyama, H. Shimano, K. Higuchi, H. Kishimoto, K. Inoue
2 . 発表標題 Substrate specificity of monocarboxylate transporter 6 (MCT6)
3 . 学会等名 The international joint meeting of the 23rd International Conference on Cytochrome P450 (ICCP450) and the 38th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics (JSSX) (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 M. Kunieda, Y. Otsuka, K. Higuchi, H. Kishimoto, K. Inoue
2 . 発表標題 Methotrexate resistance by Slc16a6/MCT7 in cancer cells
3 . 学会等名 The international joint meeting of the 23rd International Conference on Cytochrome P450 (ICCP450) and the 38th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics (JSSX) (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1 . 発表者名 N. Saito, R. Tomabechi, Y. Kawakita, K. Kiyomiya, H. Kishimoto, K. Higuchi, K. Inoue
2 . 発表標題 Impact of genetic polymorphisms in SLC46A3 on the transport function and efficacy of trastuzumab emtansine
3 . 学会等名 The international joint meeting of the 23rd International Conference on Cytochrome P450 (ICCP450) and the 38th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics (JSSX) (国際学会)
4 . 発表年 2023年

1. 発表者名 杉山滉基、嶋野ひろ恵、樋口 慧、志村優太、岸本久直、井上勝央
2. 発表標題 モノカルボン酸トランスポーター6 (MCT6) の輸送解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 苫米地隆人、井上勝央、宮里美希、佐藤妙華、高田龍平、樋口 慧、岸本久直、白坂善之
2. 発表標題 蛍光基質を用いたSLC46A3機能評価系の構築と新規基質探索への応用
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齊藤直希、苫米地隆人、川喜多佑香、清宮啓介、岸本久直、樋口 慧、井上勝央
2. 発表標題 SLC46A3遺伝子多型が輸送機能とトラスツズマブエムタンシンの殺細胞効果へ与える影響
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上勝央
2. 発表標題 リソソームから薬物を取り出すトランスポーターの同定と抗体薬物複合体 (ADC) の薬効発現における役割
3. 学会等名 日本薬剤学会第38年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井上勝央
2. 発表標題 リソソームから薬物を取り出すトランスポーターの同定と抗体薬物複合体 (ADC) の薬効発現における役割
3. 学会等名 第17回トランスポーター研究会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 樋口 慧、國枝美里、岸本久直、井上勝央
2. 発表標題 アクセサリータンパク質によるSlc16a6/MCT7機能制御
3. 学会等名 第67回薬学会関東支部会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 杉山滉基、嶋野ひろ恵、樋口 慧、岸本久直、井上勝央
2. 発表標題 蛍光プローブを用いたMCT6/SLC16A5の基質特異性の評価
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清宮啓介、苫米地隆人、齊藤直希、渡井健太、高田龍平、白坂善之、岸本久直、樋口 慧、井上勝央
2. 発表標題 マクロライド系抗菌薬がトラスツズマブエムタンシンの殺細胞効果に与える影響
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齊藤直希、苜米地隆人、川喜多佑香、清宮啓介、岸本久直、樋口 慧、井上勝央
2. 発表標題 Trastuzumab emtansineの有効性に影響を及ぼすSLC46A3遺伝子多型の探索
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	樋口 慧 (Higuchi Kai) (10625304)	東京薬科大学・薬学部・講師 (32659)	
研究分担者	岸本 久直 (Kishimoto Hisanao) (80723600)	東京薬科大学・薬学部・講師 (32659)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------