

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06608

研究課題名(和文) 多彩な基質輸送能力を有する輸送担体を制御する輸送分子機構解明

研究課題名(英文) Elucidation of molecular mechanism by which a transporter with a potential to transport a variety of substrates is regulated

研究代表者

宮内 正二 (MIYAUCHI, Seiji)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：30202352

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、多彩な輸送能力を有したモデル輸送担体として、ヒトH⁺/オリゴペプチド輸送担体(PEPT1)およびPEPT類似大腸菌輸送担体(YdgR)、ヒトNa⁺/モノカルボン酸共輸送担体(SMCT1)を用い、基質輸送分子機構を明らかにした。(1) PEPT1の基質輸送の輸送サイクルを制御し、且つ、プロトンの輸送方向を決定する重要なアミノ酸残基His57を明らかにした。(2) 熱力学的手法を用いて、YdgRとジペプチドとの結合解離には、水和水の解離が関与し、基質認識の多様性の要因であることを明らかにした。(3) SMCT1は、アミノ酸まで認識し輸送する多彩な能力を示すことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の成果は、物理化学的測定に適したモデルトランスポーターを用いて、輸送サイクルの中間体、構造変化を統合的に解析し、基質輸送で最も重要な役割を果たしている分子弁の同定、基質輸送における分子弁の機能を明らかにしたものであり、学術的独自性は極めて高いと考えられる。更に、本研究の成果は、輸送基質とは相互作用することなく、分子弁を直接制御することにより輸送活性(輸送能および方向性)をコントロールする化合物、モジュレーターの新創成へと新展開させることができる可能性を示唆している。また、トランスポーターをターゲットする薬物間相互作用の比較的少ない創薬研究という新たな切り口をもたらすことを示唆している。

研究成果の概要(英文)：In this project, we elucidated the transport mechanism through two electrogenic nutrient transporters, human oligopeptide transporter (hPEPT1) and human Na⁺/monocarboxylate co-transporter (hSMCT1). (1) We elucidated using a chemical modification reagent for histidine residue, diethyl pyrocarbonate (DEPC) that the protonation state of the imidazole at His57 might regulate the transport activity and might be involved in the modulation of the direction of the transporter cycle in the transporter by some monocarboxylates. (2) We elucidated using an isothermal titration calorimetry (ITC) that the hydrated water molecule in a prokaryotic H⁺/oligopeptide co-transporter, YdgR plays an important role in the substrate recognition and binding and confer YdgR to a broad substrate specificity. (3) We elucidated that hSMCT1 exhibits a versatile potential to recognize a huge broad substrate from monocarboxylate and amino acids.

研究分野：生物物理化学

キーワード：トランスポーター チャネル 分子弁 多彩な基質認識能 モジュレーター 水素結合ネットワーク 機能リポジショニング 起電性輸送担体

1. 研究開始当初の背景

ここ数年、多くのトランスポーターについて X-線結晶構造が報告され、基質の結合部位および基質認識機構などトランスポーターの輸送分子機構が明らかにされつつある。一方、ダイナミックな構造変化を引き起こしながら物質を輸送すると考えられているトランスポーターの輸送分子機構の本質の解明には至っていない。図1に示すように、ダイナミックな構造変化は、取り込み側ポケットから放出側ポケットへ基質を移動させる時に生じているのであるが、それはどのような分子的機構か？ 能動輸送の場合は、駆動力がどのようにして輸送エネルギーに変換され基質を移動させているのか？ 更には、どうして基質移動において無駄のない協奏的なコンフォメーションが起こるか？ また、何が輸送方向を決定するか？ 等、基質輸送の本質は未だ解明されていない。研究代表者らは様々なトランスポーターの輸送分子機構の解明を行ってきた。これらの研究成果を通して、トランスポーターは、その分子内の基質の移動に必須な分子弁と呼ばれるマシナリーを有し、基質輸送の方向性を制御しているという大胆な作業仮説を提唱した。その成果とは、**PEPT** がトランスポーターでありながら、特殊な基質存在下では、基質認識部位における構造変化により **H⁺**チャンネルとして働くことを実証したことであり [1]。更に、**microbial rhodopsin (BR)** の1種である光駆動性プロトンポンプの活性中心のレチナールの近傍の変異体を作成し、分子弁の機能的役割を検討した。**BR** に存在するレチナールのシッフ塩基は輸送担体における分子弁として働き、光エネルギーをプロトン輸送の駆動力に変換、移動に重要な役割を果たすと考えられている。そのレチナールに分子内運動の制限をかけた変異体では、光駆動性プロトンポンプから光応答性プロトンチャンネルへと機能変換していた (図1)。分子弁は、光エネルギーを利用して細胞外から細胞内へと基質分子を移動させる、はじき出し器 (**flipper**) として機能していることを実証した研究成果である [2]。

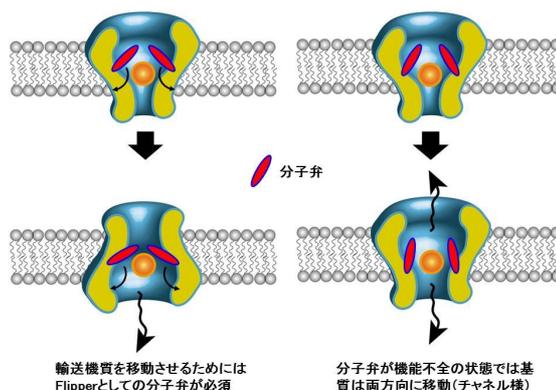


図1：トランスポーター分子内基質移動における分子弁の役割

2. 研究の目的

本研究の目的は、多彩な輸送能力を有したモデル輸送担体として、ヒト **H⁺**/オリゴペプチド輸送担体 (**PEPT**) およびヒト **Na⁺**/モノカルボン酸共輸送担体 (**SMCT**) を用い、基質輸送方向 (細胞外側から細胞質側方向) を決定する役割を果たしている分子弁の同定と基質輸送分子機構 (図1参照) を明らかにすることである。まず、(1) 電荷の異なる多彩な輸送基質を用いて、電気生理学的手法により基質輸送活性に関する構造活性相関を行い、基質分子と分子弁との関係を明らかにする。(2) これら輸送担体に相同性の高い共輸送担体の結晶構造を鋳型としたホモロジーモデリングにより、結合ポケット、分子弁の同定とその分子機構の解明を行う。更に、(3) 電気生理学的な解析、熱量計を用いた熱力学的な解析により、輸送の本質であるイオン電気化学ポテンシャルと分子弁との機能連携を明らかにする。最後に、(4) 明らかにされた輸送分子機構に基づいて、機能モジュレーターの創成へと新展開させる。本研究の目的は、分子弁が存在すると推察されている **PEPT** および **SMCT** をモデルトランスポーターとして用い、これまで分子メカニズムが明らかにされていない、基質輸送の方向性を制御する分子弁の同定およびその分子機構の解明を行うことである。

3. 研究の方法

(1) オリゴペプチド輸送担体における分子弁の機能解析

PEPT1 安定発現系 **HeLa** 細胞および **CHO** 細胞 (**PEPT1/HeLa** 細胞および **PEPT1/CHO** 細胞) を用いて輸送活性を **PEPT1** の典型的な基質 **³H-Gly-Sar** の初速度解析により求めた。様々な阻害薬、**His** 残基化学修飾薬(**diethylpyrocarbonate (DEPC)**)を用いて輸送活性を用いて測定した。また、**H⁺**の輸送活性を測定するために、アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて基質輸送に伴う **H⁺**の流入による誘起電流を二電極電位固定法により測定した。この誘起電流により、**PEPT1** 輸送活性ならび **H⁺**チャンネル活性を見積もった。

(2) 熱力学的手法を用いたラビットおよびブタ腎臓尿細管ベシクルおよび **PEPT** 類似バクテリア輸送担体、**YdgR** の基質認識機構の解析

多量にサンプルを得ることができるラビットおよびブタ腎臓より尿細管ベシクルを調製し、構造変化に伴う熱の出入りを等温滴定型熱量計 (**ITC**) により測定した。この熱量変化に基づいて **PEPT1** と基質との相互作用、水素イオンとの相互作用を解析した。また、バクテリアにおける **PEPT** 類似輸送担体 **YdgR** の大量発現系からの精製タンパク質を用いて、基質結合に伴う熱量変化を求めた。**pET** システム (**Novagen**) を用いて大腸菌 **BL21 (DE3)** 株に **YdgR** タンパク質を大量発現させた (~ **2 mg/L** 培養液)。細胞膜画分を **n-dodecyl-β-D-maltopyranoside** で可溶化後、**Ni** アフィニティーカラムにより **YdgR** を精製し、**ITC** 法によりジペプチド結合に伴う熱量変化を測定した。

(3) 起電性輸送担体 **SMCT1** の多彩な基質認識機構の解明

ヒト **SMCT1 (hSMCT1)** をアフリカツメガエル卵母細胞に発現させ、電気生理学的手法 (二電極電位固定法) による基質誘起輸送電流を用いて、様々なアミノ酸誘導体に対する **hSMCT1** の輸送活性を検討した。また、ラジオアイソトープラベル体を用いた卵母細胞及びウサギ腎臓尿細管刷子縁膜ベシクル (**BBMVs**) への取り込み活性から、**SMCT1** を介したアミノ酸輸送活性の検討を行った。

4. 研究成果

(1) **hPEPT1** における分子弁の機能解析

hPEPT1 の輸送サイクルを制御する分子弁のアミノ酸残基の同定 [3]

これまで、ヒト **H⁺**/オリゴペプチド共輸送担体 (**hPEPT1**) における、第二膜貫通領域 (**TDM2**) に存在する輸送活性中心 **His57** が輸送サイクルの制御に深く関わっていることが示唆されている。本研究では、**CHO/hPEPT1** における **Gly-Sar** の **efflux rate** の **pH** 依存性を速度論的解析により、トランスポーターサイクル制御に深く関わるアミノ酸残基の同定を行った。典型的な基質 **Gly-Sar** の放射性同位体標識体 (**[³H]-Gly-Sar**) の **CHO/hPEPT1** からの **efflux rate** を測定した。**Efflux** 過程が **trans-stimulation** 効果を示したことから、**efflux** 過程は **hPEPT1** を介した輸送過程であること、また、**hPEPT1** が **bi-directional** な輸送担体であることが示された。更に、**efflux rate** の細胞外 **pH** 依存性を検討した。**Efflux rate** の **pH** 依存性は細胞外 **pH** の低下に伴い、減少し、酸性下では **efflux** 輸送が不活化されることが明らかとなった。この **efflux rate** と細胞外 **pH** の関係は **Henderson-Hasselbalch** 型の式により記述され、**pKa** は約 **5.7** と見積もられた。このことより、**efflux** 輸送は **pKa 6** 付近に解離基を持つアミノ酸残基により制御されていることが推察された。細胞外 **pH** 低下に伴う **efflux** 輸送の不活化は、細胞内外の **pH** 勾配を消去した状態 (**nigericin/monensin** 存在下)、細胞内外の **H⁺**の電気化学ポテンシャル差を消去した状態 (**protonophore, CCCP** 存在下)においても同様の曲線を示したことより、**hPEPT1** における基質の **efflux** 方向の輸送は、基質の化学ポテンシャルのみに依存する促進拡散であるこ

とが示された。**Efflux** 方向での駆動力 (H^+ 電気化学ポテンシャル) と基質輸送のカップリングが **uptake** 方向とは異なる点は、今後検討する必要がある。

一方、この **pH** 依存性を制御するアミノ酸残基は、ヒスチジン修飾試薬 **DEPC** 感受性であり、基質存在下で保護されることより、細胞外側の基質認識部位近傍に位置するヒスチジン残基であることが明らかにされた。今回の **efflux** における基質認識部位は細胞内側にあることから、活性調節を行っている細胞外に存在するヒスチジン残基は **His57** であることが予想され、**His57** 残基側鎖の解離状態に依存した輸送サイクルからの逸脱という機構が存在することが推察された。

PEPT1 の活性中心アミノ酸残基 His57 の分子弁機能をモジュレーションするモノカルボン酸 [4]

オリゴペプチド輸送担体を安定的に高発現させた **HeLa/PEPT1** 細胞を用い、典型的な基質である **Gly-Sar** の細胞内への取り込みに対するニコチン酸およびその誘導体の阻害活性を測定した。カルボン酸構造を有するニコチン酸およびその誘導体は阻害活性を示したのに対し、ニコチンアミドやニコチン酸メチルでは阻害効果が認められなかった。また、ニコチン酸存在により、**DEPC** 処理による輸送活性の低下を保護することが明らかにされた。このことより、**PEPT1** は活性中心の **His57** 近傍でモノカルボン酸構造を認識することが明らかとなった。そこで次に、アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いて、モノカルボン酸化合物を灌流させた際に生じる内向き誘起電流を測定した。その結果、ペプチド構造を持たないニコチン酸についても、**Gly-Sar** 同様に **pH** 依存性内向き誘起電流が認められた。一方、**[³H]**ニコチン酸を用いて直接的な取り込みを検討したところ、**PEPT1** を介した輸送は認められなかった。これより、ニコチン酸は **PEPT1** の輸送分子機構をモジュレーションすることにより **pH** 依存性内向き誘起電流、すなわち、 H^+ が流入する内向き電流を誘起させていた。

PEPT1 は本来、ジ・トリペプチドを認識する輸送担体として考えられてきたが、ペプチド構造を持たないモノカルボン酸化合物と相互作用し、 H^+ チャネル様の機能を示すことが明らかとなった。以前、我々は **PEPT1** と疎水性ジペプチドとの相互作用によって **PEPT1** の機能がチャネル様に変化することを報告している。今回新たに、ペプチド構造を持たないモノカルボン酸化合物との相互作用によってもチャネル様への機能変化が引き起こされることを見出した。本研究においても、ニコチン酸自体は輸送されないものの、誘起電流を示すことから、 H^+ 結合部位に作用することで、トランスポーターからチャネル様への機能変換を引き起こしていると推察された。

(2) 熱力学的手法を用いたラビットおよびブタ腎臓尿細管ベシクルおよび PEPT 類似バクテリア輸送担体、YdgR の基質認識機構の解析 [5]

PEPT1 において発見された、分子弁がどのように機能しているかを熱力学的に検討することを目的として、**PEPT1** 大量発現細胞 **HeLa** 細胞から膜ベシクルの調製を行い更なる検討を行った。しかしながら、**ITC** 法を用いて熱力学的に基質と **PEPT1** との検討をおこなったが、信頼性のある熱量変化を測定することができなかった。そこで、多量にサンプルを得ることができるラビットおよびブタ腎臓を用いて尿細管ベシクルを調製し、**hPEPT1** と基質との相互作用、水素イオンとの相互作用を検討した。基質と **Pept1** との相互作用に生じた熱量変化はほとんど観察することが出来なかった。熱量変化等の巨視的な物理化学的測定系には、輸送担体そのものが多量に必要であることが示唆された。そこで、**hPEPT1** モデル輸送担体である **YdgR** の精製タンパク質と基質であるジペプチドとの結合反応に伴う熱量変化を **ITC** 法により測定した。典型的な基質、**Val-Ala** と **YdgR** との結合に伴う熱量変化は飽和性を伴う吸熱変化を示した。この基質結合に伴う結合熱量変化を **one-site binding model** にて解析を行い、結合定数 (K)、エンタルピー

変化 (ΔH)、エントロピー変化 (ΔS) を算出した結果、 $\Delta H > 0$ 、 $\Delta S > 0$ であったことからエントロピー駆動型の結合反応であることが明らかとなった。更に様々な配列の異なるジペプチドと **YdgR** との相互作用により生じる熱量は、 ΔH 、 ΔS は共に正の値を示す、エントロピー駆動型の結合反応を示した。これにより、主に水和水の放出を伴う疎水性相互作用によって駆動することが推察された。これより、基質結合に伴い排除される水分子の存在、また、基質が多岐にわたる部位に結合する可能性があることが示唆された。基質結合部位に存在する水和水は、基質結合部位に柔軟性をもたらし、**YdgR** の多彩な基質認識を可能とするアダプターとしての重要な役目を担い、また、排除される水分子は基質結合の駆動力として働いていることが推察された。

(3) 起電性輸送担体 **SMCT1** の多彩な基質認識機構の解明 [6]

これまで、我々は、様々なモノカルボン酸誘導体を用いて **SMCT1** の基質認識の法則性を明らかにしてきた。中でも、除草剤として使われている **2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)** をモデル化合物として用いて、**SMCT1** の基質認識機構を詳細に検討してきた。その結果、**2,4-D** の 2 つの **Cl** 原子は正に帯電し、基質結合ポケットには負に帯電した領域が存在すること、これら **Cl** 原子の静電効果が **SMCT1** の基質認識性及び分子輸送に重要な役割を果たしていることが示唆された [7]。この知見に基づき、「多彩な輸送能力を有する **SMCT1** が、双性イオン化合物であるアミノ酸及びその誘導体を広く認識し、輸送する能力も有している。」という大胆な仮説を検証した。腎臓におけるアミノ酸の輸送機構の **A-system**、**L-system** の典型的なモデル基質とされる **amino-isobutyric acid (AIB)** 及び **cycloleucine (cLeu)** を用いて **SMCT1** を介した輸送活性を **hSMCT1** 発現アフリカツメガエル卵母細胞において測定した。**hSMCT1** を発現させた卵母細胞は、顕著な Na^+ 依存的な **AIB** 及び **cLeu** の取り込みを示した。本研究より、**SMCT1** の腎臓における新たな生理的意義として、アミノ酸の再吸収機構に関与することが明らかになった。更に、様々な **L-アミノ酸** の輸送活性についても検討を行った。**SMCT1** は、中性の含硫アミノ酸の **L-Cys**、**L-Met** に対して高い輸送活性を示し、続いて **L-Ala** > **L-Gln**、**L-Val** > **L-Ser** であった。この **SMCT1** を介したモノカルボン酸からアミノ酸まで幅広く認識し、輸送する能力は、生体に重要な内因性物質を再吸収する役割を担っている可能性が示唆されている。現在、その役割に関しては検討中である。

(4) 参考文献

- [1] Y. Fujisawa, T. Kitagawa, M. Miyake, T. Nara, N. Kamo, S. Miyauchi, Measurement of electric current evoked by substrate transport via bi-directional H^+ /oligopeptide transporter over-expressed in HeLa cells: electrogenic efflux and existence of a newly observed channel-like state, Arch Biochem Biophys 445(1) (2006) 166-73.
- [2] K. Inoue, T. Tsukamoto, K. Shimono, Y. Suzuki, S. Miyauchi, S. Hayashi, H. Kandori, Y. Sudo, Converting a light-driven proton pump into a light-gated proton channel, J Am Chem Soc 137(9) (2015) 3291-9.
- [3] A. Omori, Y. Fujisawa, S. Sasaki, K. Shimono, T. Kikukawa, S. Miyauchi, Protonation State of a Histidine Residue in Human Oligopeptide Transporter 1 (hPEPT1) Regulates hPEPT1-Mediated Efflux Activity, Biol Pharm Bull 44(5) (2021) 678-685.
- [4] ~ [6] 投稿準備中
- [7] K. Sugio, D. Inoda, M. Masuda, I. Azumaya, S. Sasaki, K. Shimono, V. Ganapathy, S. Miyauchi, Transport of 2,4-dichloro phenoxyacetic acid by human Na^+ -coupled monocarboxylate transporter 1 (hSMCT1, SLC5A8), Drug Metab Pharmacokinet 34(1) (2019) 95-103.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sunena Srivastava, Kiyoshi Nakagawa, Xin He, Toru Kimura, Toshiyuki Fukutomi, Seiji Miyauchi, Hiroyuki Sakurai, Naohiko Anzai	4. 巻 69
2. 論文標題 Identification of the Multivalent PDZ Protein PDZK1 as a Binding Partner of Sodium-Coupled Monocarboxylate Transporter SMCT1 (SLC5A8) and SMCT2 (SLC5A12)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Physiological Sciences	6. 最初と最後の頁 399-408
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12576-018-00658-1	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 Ogura Jiro, Sato Toshihiro, Higuchi Kei, Bhutia Yangzom D., Babu Ellappan, Masuda Masayuki, Miyauchi Seiji, Rueda Ricardo, Pereira Suzette L., Ganapathy Vadivel	4. 巻 36
2. 論文標題 Transport Mechanisms for the Nutritional Supplement α -Hydroxy- β -Methylbutyrate (HMB) in Mammalian Cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 84
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-019-2626-3	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 Tatsushi Yuri, Yusuke Kono, Tomofumi Okada, Tomohiro Terada, Seiji Miyauchi, Takuya Fujita	4. 巻 43
2. 論文標題 Transport Characteristics of 5-Aminosalicylic Acid Derivatives Conjugated With Amino Acids via Human H ⁺ -Coupled Oligopeptide Transporter PEPT1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 697-706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-01048	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 Tamogami Jun, Kikukawa Takashi, Ohkawa Keisuke, Ohsawa Noboru, Nara Toshifumi, Demura Makoto, Miyauchi Seiji, Kimura-Someya Tomomi, Shirouzu Mikako, Yokoyama Shigeyuki, Shimonozaki Kazumi, Kamo Naoki	4. 巻 183
2. 論文標題 Interhelical interactions between D92 and C218 in the cytoplasmic domain regulate proton uptake upon N-decay in the proton transport of Acetabularia rhodopsin II	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology	6. 最初と最後の頁 35 ~ 45
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphotobiol.2018.04.012	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 Sugio Kazuaki, Inoda Daisei, Masuda Masayuki, Azumaya Isao, Sasaki Shotaro, Shimono Kazumi, Ganapathy Vadivel, Miyauchi Seiji	4. 巻 34
2. 論文標題 Transport of 2,4-dichloro phenoxyacetic acid by human Na ⁺ -coupled monocarboxylate transporter 1 (hSMCT1, SLC5A8)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 95 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2018.10.004	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 Kim Soo-Jin, Lee Kyeong-Ryoon, Miyauchi Seiji, Sugiyama Yuichi	4. 巻 47
2. 論文標題 Extrapolation of In Vivo Hepatic Clearance from In Vitro Uptake Clearance by Suspended Human Hepatocytes for Anionic Drugs with High Binding to Human Albumin: Improvement of In Vitro-to-In Vivo Extrapolation by Considering the "Albumin-Mediated" Hepatic Uptake Mechanism on the Basis of the "Facilitated-Dissociation Model"	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Disposition	6. 最初と最後の頁 94 ~ 103
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.118.083733	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 Hasemi Takatoshi, Kikukawa Takashi, Watanabe Yumi, Aizawa Tomoyasu, Miyauchi Seiji, Kamo Naoki, Demura Makoto	4. 巻 1860
2. 論文標題 Photochemical study of a cyanobacterial chloride-ion pumping rhodopsin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Bioenergetics	6. 最初と最後の頁 136 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbabi.2018.12.001	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27件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 田中丈希也、中島隼矢、小野和、増田雅行、佐々木将太郎、宮内正二
2. 発表標題 Na ⁺ 依存性胆汁酸輸送担体 (NTCP) を介した taurocholate efflux 過程における対向輸送促進効果
3. 学会等名 日本薬学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅野美生、日改祐太、増田雅行、杉尾和昭、佐々木将太郎、下野和実、宮内正二
2. 発表標題 H ⁺ /オリゴペプチド共輸送担体 PEPT1 の多彩な基質認識機構
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木将太郎、増田雅行、杉尾和昭、宮内正二
2. 発表標題 ヒト気道上皮由来細胞株における Na ⁺ 依存性 rhodamine 123 輸送の解析
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 府川 和樹、杉尾 和昭、増田 雅行、安西尚彦、佐々木 将太郎、宮内 正二
2. 発表標題 尿酸輸送担体とNa ⁺ /モノカルボン酸共輸送担体とのアニオンカップリング機構の解明
3. 学会等名 第14回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田雅行、杉尾和昭、佐々木将太郎、下野和実、宮内正二
2. 発表標題 濃縮型核酸輸送担体 (CNT3, SLC28A3) の基質認識機構の解明
3. 学会等名 第14回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大森明子、佐々木将太郎、下野和実、宮内正二
2. 発表標題 熱力学的解析手法を用いた大腸菌H ⁺ /オリゴペプチドトランスポーター(YdgR)の有する多様な基質認識機構の解明
3. 学会等名 第14回トランスポーター研究会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木将太郎、菅野美生、日改祐太、石川龍、杉尾和昭、増田雅行、下野和実、宮内正二
2. 発表標題 ニコチン酸によるオリゴペプチド輸送担体 PEPT1 の機能調節
3. 学会等名 第40回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 由利龍嗣、河野裕允、宮内正二、寺田智祐、藤田卓也
2. 発表標題 大腸における5-アミノサリチル酸とそのアミノ酸誘導体のトランスポーターを介した輸送特性の評価
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下野和実、宮本秀一、宮内正二
2. 発表標題 大腸菌多剤排出トランスポーターEmrEの基質結合における 水分子の役割
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 杉尾和昭、府川和樹、増田雅行、佐々木将太郎、下野和実、 宮内正二
2. 発表標題 SMCT1の多彩な基質認識機構と腎再吸収機構における役割
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 府川 和樹、杉尾 和昭、増田 雅行、安西尚彦、佐々木 将太郎、宮内 正二
2. 発表標題 尿酸輸送担体とNa ⁺ /モノカルボン酸共輸送担体とのアニオンカップリング機構の解明
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 増田 雅行、小林朱音、國貞直人、佐々木将太郎、宮内正二
2. 発表標題 ヒト肝癌由来HepG2細胞におけるNa ⁺ /オリゴペプチド共輸送担体の機能解析
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大森明子、佐々木将太郎、下野和実、宮内正二
2. 発表標題 熱力学的解析手法を用いた大腸菌H ⁺ /オリゴペプチドトランスポーター(YdgR)の有する多様な基質認識機構の解明
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masayuki Masuda, Kazuaki Sugio, Shotaro Sasaki, Kazumi Shimono, Ryoji Konishi, Ikuko Tsukamoto, Seiji Miyauchi
2. 発表標題 Human concentrative nucleoside transporter 3 (hCNT3, SLC28A3) has versatile ability to transport nucleoside analogues, aciclovir and ganciclovir
3. 学会等名 The American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) Annual Meeting (2019) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masayuki Masuda, Kazuaki Sugio, Shotaro Sasaki, Kazumi Shimono, Ryoji Konishi, Ikuko Tsukamoto, Seiji Miyauchi
2. 発表標題 Human concentrative nucleoside transporter 3 (hCNT3, SLC28A3) has versatile ability to transport nucleoside analogues, aciclovir and ganciclovir
3. 学会等名 第34回日本薬物動態学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中文希也, 中島隼矢, 小野和, 増田雅行, 杉尾和昭, 佐々木将太郎, 宮内正二
2. 発表標題 Na ⁺ 依存性胆汁酸輸送担体 (NTCP) を介したtaurocholate efflux過程に対する基質依存性-対向輸送促進効果
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐々木将太郎 ¹ 、杉尾和昭 ^{1,2} 、増田雅行、宮内正二
2. 発表標題 ヒト腎尿管由来細胞におけるモノカルボン酸輸送担体を介したフルオレセイン取り込み
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮内正二、増田雅行、杉尾和昭、佐々木将太郎、下野和実、榊原紀和、小西良士、塚本郁子
2. 発表標題 VEGF/NGF mimicな核酸アナログCOA-CIを認識、輸送する輸送担体の同定
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木将太郎、増田雅行、杉尾和昭、宮内正二
2. 発表標題 アニオン性医薬品fluoresceinの輸送に対するモノカルボン酸化合物の影響
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 杉尾和昭、猪田大誠、増田雅行、佐々木将太郎、下野和実、宮内正二
2. 発表標題 3. 腎尿細管Na ⁺ /モノカルボン酸共輸送担体によるアミノ酸輸送分子機構の解明
3. 学会等名 第13回トランスポター研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木将太郎、石川龍、大熊宏、杉尾和昭、増田雅行、下野和実、宮内正二
2. 発表標題 有機アニオン輸送担体の基質薬物とオリゴペプチド輸送担体 (PEPT1) との相互作用
3. 学会等名 第13回トランスポター研究会年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大森明子、佐々木将太郎、下野和実、宮内正二
2. 発表標題 熱力学的解析手法を用いたH ⁺ /オリゴペプチドトランスポーター (YdgR) の多様な基質認識に起因する相互作用の検討
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 佐々木将太郎、杉尾和昭、増田雅行、宮内正二
2. 発表標題 腎尿細管に機能発現するpH依存性有機アニオン輸送担体はフェノキシ酢酸系除草剤の再吸収に関与する
3. 学会等名 第40回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 増田雅行、田中丈希也、中島隼矢、小野和、佐々木将太郎、宮内正二
2. 発表標題 4. 様々な有機アニオンによる胆汁酸の対向輸送促進効果
3. 学会等名 第3回トランスポーター研究会関東部会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 5. 増田雅行、府川和樹、杉尾和昭、佐々木将太郎、下野和実、宮内正二
2. 発表標題 濃縮型核酸輸送担体 (CNT3, SLC28A3) の基質認識機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大森 明子、浅倉 祐未、佐々木 将太郎、下野 和実、宮内 正二
2. 発表標題 熱力学的解析手法を用いた H+ / オリゴペプチドトランスポーター YdgR の多様な基質認識に起因する相互作用の検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐々木将太郎、杉尾和昭、増田雅行、宮内正二
2. 発表標題 腎尿細管におけるpH依存性モノカルボン酸輸送担体を介した腎毒性物質の再吸収機構
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019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	菊川 峰志 (KIKUKAWA Takashi) (20281842)	北海道大学・先端生命科学研究院・講師 (10101)	

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
---------	---------