

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390047

研究課題名（和文）医薬品の薬効・毒性標的としてのトランスポーター・アダプターネットワーク

研究課題名（英文）Research of transporter-adaptor network as target of drug effect and toxicity

研究代表者

加藤 将夫 (KATO YUKIO)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：30251440

研究成果の概要（和文）：トランスポーターは、薬物分子の生体膜透過に重要な役割を果たす膜タンパク質である。これまで、トランスポーターと薬効や副作用との関係を直接証明した例は乏しい。本研究は、研究代表者が明らかにしたアダプター分子とトランスポーターとの複合体形成に着目し、トランスポーターによる薬物動態、薬効、毒性に及ぼす役割の解明を目的とした。主な研究成果として、トランスポーターOCTNの小腸、肝臓、腎臓、心臓における役割、小腸トランスポーターの薬物吸収に及ぼす役割、アダプターPDZK1による3つの小腸取り込みトランスポーターの制御を解明した。

研究成果の概要（英文）：Transporters are the membrane proteins involved in permeation of drug molecules across plasma membranes. Although they are assumed to play fundamental roles in drug absorption and disposition, little information is available on their direct association with drug efficacy and toxicity. Therefore, the aim of the present study was to clarify pharmacokinetic, pharmacodynamic and toxicodynamic roles of transporters by focusing on their adaptor proteins which have already been clarified by our previous studies. As the final results of this grant, we have clarified (i) the roles of carnitine/organic cation transporters (OCTNs) in drug disposition and efficacy in small intestine, liver, kidney and heart, (ii) the roles of influx and efflux transporters in gastrointestinal drug absorption, and (iii) direct interaction and regulation of three intestinal influx transporters by an adaptor protein PDZK1.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2009年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
2010年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：薬物治療学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：トランスポーター、アダプター、薬物動態、生体膜透過、タンパク質間相互作用

1. 研究開始当初の背景

近年、細胞膜タンパク質であるトランスポーターが、薬物分子の生体膜透過(細胞内への取り込みと排出)に重要な役割を果たすことが示されつつある。生体膜透過は、薬物の消化管からの吸収、臓器への分布、代謝、排泄等の効率に影響することで、医薬品の効果や副作用の大きさを決定すると考えられるが、トランスポーターによる生体膜透過と薬効や副作用との関係を直接証明した例は乏しい。トランスポーターと薬効や副作用との関係を示すことは、これからの医薬品開発においてトランスポーターを標的とする新たな薬物分子の開拓を可能にする点で重要である。

薬物の生体膜透過に関わるトランスポーターは、生体への栄養物の取り込みと生体からの異物の排除というホメオスタシスにおいても極めて重要な役割を果たす。従ってそれらは、何らかの制御機構により支配されている可能性がある。研究代表者らはこの点に着目し、従来から研究されてきた個々のトランスポーター単独の示す機能ではなく、トランスポーターと膜裏打ちタンパク質、あるいはトランスポーターと他のトランスポーターとの相互作用に着目した独自の研究成果を挙げてきた。すなわち、ペプチドトランスポーターPEPTs やカルニチン/有機カチオントランスポーターOCTNs のC末端と特異的に結合するPDZアダプター(PDZks およびNHERFs、複数のPDZ domainを持つ)を見出しそれらによるトランスポーター機能制御を世界に先駆けて報告し、またPEPT1やグルコーストランスポーターSGLT1の小腸刷子縁膜局在に関わる低分子量GTP結合タンパク質Rab8を特定し2007年のNatureに発表した。PDZK1やRab8などのアダプター分子が複数のトランスポーターを同時に制御するというこれらの知見は、トランスポーター分子が細胞膜表面で単一に存在するのではなく、アダプターや他の膜タンパク質と複合体を形成し、ネットワークとして機能することを示唆する。トランスポーターがアダプターと複合体形成する生理的意義として、(i)トランスポーターが細胞膜で安定に機能するシステム、(ii)トランスポーターが必要とする輸送駆動力を適切かつ効率よく供給するシステム、(iii)多様な異物を排除する中で栄養物のみを取り込むためトランスポーター側にも多様性を生み出すシステム、の一部ではないかと考えられる。

2. 研究の目的

以上のような背景から、トランスポーターとアダプターを含むタンパク質ネットワークに着目し、それらが薬物の体内動態、効果、副作用とどのように関係するかを解明する

ことを本研究の目的とした。従ってその着眼点として、以下の3点に焦点を絞った。

目的1. トランスポーターOCTNsの薬物動態、効果、副作用に及ぼす役割の解明

OCTNsはヒトにおいてOCTN1およびOCTN2があり、ともに体内各臓器に広く発現する。OCTNsはtetraethylammonium、quinidine、verapamilなどの有機カチオンを幅広く細胞内に取り込むmultispecificなトランスポーターである。OCTN2は生体内での基質がビタミン様物質carnitineであり、その欠損は全身性carnitine欠乏症を引き起こす。一方、OCTN1の生体内基質は不明である。また、OCTN2についても生体内でcarnitine以外の物質の細胞膜透過に関与しているかどうかは不明である。OCTN1およびOCTN2ともにアダプターPDZK1と結合し、トランスポーター・アダプターネットワークに含まれる可能性がある。以上のような背景から、本研究ではOCTNsの生体内における役割について解明を試みた。

目的2. 消化管薬物吸収に及ぼすトランスポーターの役割

柑橘系ジュースと一部のβ遮断薬や抗ヒスタミン薬を同時に飲むと、これら薬物の消化管吸収が低下することが臨床的に報告されている。ジュースに含まれる何らかの成分が、薬物吸収過程を阻害した可能性が指摘されている。しかしながら、消化管薬物吸収に関わるトランスポーターの役割は未だ十分に解明されておらず、特に薬物の吸収(取り込み)方向に働く取り込みトランスポーターの実体は不明である。本研究では、β遮断薬等の消化管吸収に着目し、トランスポーターの役割について解明を試みた。

目的3. アダプターによる消化管吸収トランスポーターの制御

研究代表者らはこれまで、PEPT2、OCTN1、OCTN2などのトランスポーターが、アダプターPDZK1と直接結合し、PDZK1による制御を受けることを報告している。しかしながらそのようなトランスポーター・アダプター間相互作用が生体内で起こっているかどうかについては、十分に検証されていない。本研究ではPDZK1の遺伝子欠損マウスを用い、消化管においてPDZK1がトランスポーターの制御に関わっていることの実証を試みた。

3. 研究の方法

(1) *in vivo* 試験

PDZK1 遺伝子欠損マウスは Dr. David L Silver (Albert Einstein 医科大学) より、Rab8 遺伝子欠損マウスは原田彰宏教授 (大阪大学) よりそれぞれ供与を受け、金沢大学学際科学実験センター動物施設にて飼育繁殖

した。*In vivo*薬物動態試験は、一晩絶食後、生理食塩水に溶解した薬物を頸静脈内もしくは胃ゾンデで経口投与後、経時的に頸静脈より採血し、遠心後に血漿を得た。薬物濃度はHPLCもしくはLC-MS/MSで定量した。

(2) *In vitro*薬物透過実験

反転腸管法においては、マウス胃の1 cm下から小腸を摘出し、氷冷した生理食塩水で洗浄の後、腸管の一端を結紮し反転後、もう一方を結紮した。Transport buffer (125 mM NaCl, 4.8 mM KCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 5.6 mM d-glucose, 1.2 mM CaCl₂·2H₂O, 1.2 mM MgSO₄, 25 mM MES (pH 6.0) または 25 mM HEPES (pH 7.4)) 中で薬液とともにインキュベーション後、小腸組織を氷冷した transport buffer で洗い、その重量を測定するとともに、組織に取り込まれた薬物量を放射活性もしくはHPLCにより測定した。

Ussing-type chamber 法では、マウス小腸より筋層を剥がした後、有効表面積 0.25 cm² の chamber に装着し、薬液を含む pH 6.0 (apical side) および 7.4 (basal side) の transport buffer を chamber 内に添加することで実験を開始した。一定時間ごとに薬液添加とは反対側の chamber よりサンプリングし、同量の buffer を補充した。

腎刷子縁膜小胞は、マウス腎皮質より Ca 沈殿法によって採取した。薬物の取り込み実験は迅速濾過法により行った。

(3) トランスポーター・アダプター遺伝子発現細胞での薬物取り込み実験

HEK293 細胞にトランスポーターないしはアダプターPDZK1を安定発現させ、10% FCS 含有 DMEM 培地で培養した。実験直前に培地をアスピレーターで取り除いた後、細胞をはがし transport buffer に懸濁させ、薬液と混合することにより反応をスタートした。反応液を、シリコンオイルを加えたチューブに添加し素早く遠心することによって細胞を培地から分離した。アフリカツメガエル卵母細胞を用いた実験においては、トランスポーター遺伝子をコードする cRNA を合成後、水に懸濁し、卵母細胞に 50 nL 注入後 3 日間培養して薬物取り込み実験に供した。

4. 研究成果

4-1. OCTN の役割

(1) OCTN2 が腎近位尿管刷子縁膜においてβラクタム抗生物質 cephaloridine の分泌に働くことを示した

マウスに種々の投与速度で cephaloridine を定速静脈内投与したところ、腎臓中濃度基準の腎クリアランスに投与量依存的な減少(飽和)が見られた。一方で、OCTN2 を欠損する jvs マウスでは血漿中からの

cephaloridine の消失が遅延し、腎臓中濃度が上昇、尿中排泄は低下した。従って分泌過程における OCTN2 の関与が示唆された。さらに、OCTN2 遺伝子を導入したアフリカツメガエル卵母細胞において cephaloridine は時間依存的、濃度依存的に取り込まれた一方、水を injection した卵母細胞(対照群)では取り込みが見られなかった。この OCTN2 導入卵母細胞で見られた cephaloridine の取り込みの Km 値は、*in vivo* で尿細管分泌の飽和が見られた時の腎臓中濃度に近く、OCTN2 が分泌に関わることを裏付けた。これまで OCTN2 はビタミン様物質 carnitine の取り込みに関わることが示されていた一方、carnitine 以外の物質の体内動態に及ぼす役割は全く不明であった。従って今回得られた知見は、OCTN2 が異物の排泄に関わることを初めて示したものであり、OCTN2 が carnitine の吸収と cephaloridine の排泄の両方向に働くトランスポーターであることを実証した。さらに、cephaloridine は腎毒性を示す薬物であることから、OCTN2 が cephaloridine の毒性に対する防御機構として働く可能性を示した。

(2) OCTN2 が心筋細胞における carnitine 取り込みと pyrilamine 排出に働くことを示した

Carnitine および pyrilamine の心臓への分布を、野生型と jvs マウスとで比較したところ、jvs マウスでは carnitine 分布量が低下する一方、pyrilamine 分布量は逆に増加した。心臓よりスライスを調製し、そこへの取り込みを検討したところ、carnitine 取り込みは他の有機カチオン共存下で低下する一方、pyrilamine 取り込みは他の H1 遮断薬でむしろ増加した。OCTN2 抗体を用いた免疫染色の結果、OCTN2 は心筋細胞の表面に発現することが示された。以上の結果は心筋において OCTN2 が carnitine 取り込みと pyrilamine 排出の両方向に働くことを示唆し、腎臓同様、心臓においても両方向トランスポーターであることが裏付けられた。心臓では pyrilamine や他の H1 遮断薬である terfenadine を含む、種々のカチオン性薬物が QT 延長作用等の不整脈(毒性)を示すことが知られている。今回の知見は、OCTN2 がそれら薬物の排出機構として働くことによって、心臓への副作用に対する防御機構の役割を果たす可能性を示す。今後、不整脈誘発等の副作用を回避する手段の一つとして OCTN2 に着目した研究を進める必要がある。

(3) OCTN1 が生体内で抗酸化物質 ergothioneine (ERGO) の生体膜透過に働くことを示した

OCTN1 は種々の有機カチオンを細胞内に取り込むことが *in vitro* で示されていたものの、生体内で何を基質とするのか不明であった。

そこで OCTN1 の *in vivo*での役割を解明する目的で、OCTN1 遺伝子欠損マウスを作製した。野生型および OCTN1 欠損マウスの血液、血漿、尿、肝臓、腎臓、心臓、小腸を採取し、それらに含まれる物質の網羅的分析（メタボローム解析）を行ったところ、OCTN1 欠損マウスでは生体内に抗酸化物質 ERGO が全く存在しないことが示された。さらに、 $[^3\text{H}]$ ERGO の経口および静脈内投与を行い体内動態を解析したところ、OCTN1 欠損マウスでは ERGO の消化管吸収、腎臓での再吸収、肝臓への取り込みが顕著に低下していた。これらの知見は、反転腸管、遊離肝非実質細胞、腎刷子縁膜小胞を用いた ERGO 取り込み実験でも裏付けられた。さらに、OCTN1 抗体を用いた免疫染色により、ヒトおよびマウス小腸吸収上皮細胞の刷子縁膜と、肝内皮細胞に OCTN1 が検出され、これら部位での OCTN1 の発現が示された。以上の結果より、生体内で OCTN1 は ERGO のトランスポーターであることが実証された。ERGO はヒトが生合成できない強力な抗酸化物質であり、もっぱら食物から体内に取り込んでいる。従って、OCTN1 は消化管、肝臓、腎臓等における酸化ストレスに対して、ERGO を体内に取り込むことで生体を防御する役割を果たすことが示唆された。

4-2. 消化管トランスポーターの役割

(4) 有機アニオントランスポーターOATP が消化管吸収に働くことを、排出トランスポーター欠損マウスを用いて実証した

消化管吸収上皮細胞には薬物排出トランスポーターである P-糖タンパク質(P-gp)や breast cancer resistance protein (BCRP)などが発現している。一方で薬物の細胞内への取り込みに働くトランスポーターの機能は、明確に証明されていなかった。研究代表者はその原因の一つとして、排出トランスポーターが取り込みトランスポーターをマスクしている可能性を考えた。そこで、P-gp 遺伝子欠損マウスを用いることにより P-gp の影響を排除した状態で β 遮断薬 celiprolol の消化管吸収機構を解析した。Celiprolol の消化管吸収は OATP 阻害剤である bromosulfophthalein (BSP) の同時投与によって顕著に低下した。BSP による阻害は、小腸組織を用いた Ussing-type chamber でも同様に観察されたことから、小腸刷子縁膜透過過程での阻害であった。Celiprolol は OATP1A2 遺伝子を導入したアフリカツメガエル卵母細胞に効率良く取り込まれ、この取り込みも BSP により阻害された。Celiprolol は臨床的にも柑橘系ジュースと同時に飲むことで血中濃度が低下することが知られており、本研究成果はその原因の一つが消化管吸収に働く OATP の阻害である可能性を示した。また本研究は、排出トランスポーター欠損マウスを用いて吸収トランスポーターを解明するユニークなアプローチであり、未同定なトランスポーターが多数存在すると考えられる消化管吸収機構解明に有用なアプローチである。吸収トランスポーターの解明は、薬物間相互作用の解明ばかりでなく、難吸収性薬物の標的分子としての可能性も秘めており、さらなる研究が必要である。

ウスを用いて吸収トランスポーターを解明するユニークなアプローチであり、未同定なトランスポーターが多数存在すると考えられる消化管吸収機構解明に有用なアプローチである。吸収トランスポーターの解明は、薬物間相互作用の解明ばかりでなく、難吸収性薬物の標的分子としての可能性も秘めており、さらなる研究が必要である。

(5) 消化管吸収における動物間種差、特にサルにおける小腸取り込みトランスポーター活性の低さを見出した

サルは霊長類の実験動物として汎用されるものの、ヒトと比べしばしば薬物の消化管吸収率が低いことが知られている。本研究では、P-gp の基質である etoposide について、サルでの吸収の低さの原因解明を試みた。Etoposide は代謝の影響が少ないにもかかわらず、サルでヒトよりも吸収が低い。実際、本研究においてもまず、サルおよびラットに etoposide を経口および静脈内投与しバイオアベイラビリティを測定したところ、サル、ラットともに10%前後であり、ヒト(~50%)よりもかなり低かった。そこで両動物から小腸組織を単離し、Ussing-type chamber を用いた薬物透過試験を行った。Etoposide を含む薬液を basal および apical から添加し両方向の透過を測定して速度論解析から膜透過クリアランスを算出したところ、ラットでは P-gp の排出機能を表す apical 側への排出能が高かった一方、サルでは apical 側での取り込み方向のクリアランスが低かった。この結果は、サルで消化管吸収の低い原因の一つが、小腸上皮細胞への取り込み過程にあることを示し、医薬品開発においてサルを用いる際の問題点を明らかにした。

4-3. PDZK1 による制御

(6) β ラクタム抗生物質 cephalexin および cefixime の消化管吸収におけるトランスポーターの役割を、アダプター遺伝子欠損マウスを用い *in vivo*で解明した

PDZK1 欠損マウスに cephalexin を経口投与したところ、野生型マウスに比べて消化管吸収の遅延が観察された。一方、Rab8 欠損マウスに cefixime を経口投与したところ、同様に野生型マウスに比べて吸収低下が見られた。両マウス小腸において cephalexin および cefixime を取り込むトランスポーターである PEPT1 の刷子縁膜上での発現量が顕著に低下していることが、免疫染色と小腸刷子縁膜小胞を用いた western blot により示された。以上の結果は、PEPT1 が PDZK1 と Rab8 によって制御され、これらアダプターが PEPT1 の刷子縁膜上での発現に必須であること、cephalexin と cefixime が PEPT1 によって消化管吸収されることを裏付けた。消化管吸収

にトランスポーターが関与することは、前述のように柑橘系ジュース等による影響などの相互作用が懸念されることから医薬品開発においても重要な問題である。これらアダプター欠損マウスは、消化管吸収にトランスポーターが関与するかどうかを調べるための有用なツールと考えられる。

(7) PDZK1 による消化管吸収トランスポーターOATP1A の機能制御を示した

OATP1A の典型的基質である estrone sulfate (E3S) を野生型と PDZK1 欠損マウスに経口投与したところ血漿中濃度推移に両者で違いはなかった一方、門脈中 E3S 濃度は PDZK1 KO の方が低かった。この理由として、PDZK1 KO では E3S の消化管吸収と肝臓への取り込みの両方が低下したため、循環血中濃度に両マウスで違いが見られなかったと考えられた。そこで、小腸刷子縁膜での OATP1A の発現を検討したところ、野生型で見られた OATP1A の刷子縁膜での局在が PDZK1 KO ではほぼ消失していることが免疫染色から確認された。さらに刷子縁膜小胞を用いた western blot からも、PDZK1 KO で OATP1A の発現低下が確認された。PDZK1 と OATP1A の直接的結合は免疫沈降、yeast two-hybrid で示された。PDZK1 欠損マウスでは他に PEPT1 と OCTN2 の発現および刷子縁膜での局在低下と基質の消化管吸収低下が認められた。以上より、PDZK1 は少なくとも 3 つの小腸取り込みトランスポーターのアダプターであることが示され、小腸トランスポーターが PDZK1 を介して互いに連動して栄養物の吸収や異物の排出に働く可能性が示された。

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 20 件)

- 1) Sugiura T, Otake T, Shimizu T, Wakayama T, Silver DL, Utsumi R, Nishimura T, Iseki S, Nakamichi N, Kubo Y, Tsuji A, Kato Y. PDZK1 regulates organic anion transporting polypeptide Oatpla in mouse small intestine. *Drug Metab Pharmacokinet* 25(5): 588-598, 2010.
- 2) Sugiura T, Kato S, Shimizu T, Wakayama T, Nakamichi N, Kubo Y, Iwata D, Suzuki K, Soga T, Asano M, Iseki S, Tamai I, Tsuji A, Kato Y. Functional expression of carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 in mouse small intestine and liver. *Drug Metab Dispos* 38(10): 1665-1672, 2010.
- 3) Kato Y, Kubo Y, Iwata D, Kato S, Sudo T, Sugiura T, Kagaya T, Wakayama T,

- Hirayama A, Sugimoto M, Sugihara K, Kaneko S, Soga T, Asano M, Tomita M, Matsui T, Wada M, Tsuji A. Gene knockout and metabolome analysis of carnitine/organic cation transporter OCTN1. *Pharm Res* 27(5): 832-840, 2010.
- 4) Kato S, Kato Y, Nakamura T, Sugiura T, Kubo Y, Deguchi Y, Tsuji A. Genetic deficiency of carnitine/organic cation transporter 2 (slc22a5) is associated with altered tissue distribution of its substrate pyrilamine in mice. *Biopharm Drug Dispos* 30(9): 495-507, 2009.
 - 5) Kano T, Kato Y, Ito K, Ogihara T, Kubo Y, Tsuji A. Carnitine/organic cation transporter OCTN2 (Slc22a5) is responsible for renal secretion of cephaloridine in mice. *Drug Metab Dispos* 37(5): 1009-1016, 2009.
 - 6) Kato Y, Sugiura T, Nakadera Y, Sugiura M, Kubo Y, Sato T, Harada A, Tsuji A. Investigation of the role of oligopeptide transporter PEPT1 and sodium/glucose cotransporter SGLT1 in intestinal absorption of their substrates using small GTP-binding protein Rab8 null mice. *Drug Metab Dispos* 37(3): 602-607, 2009.
 - 7) Kato Y, Miyazaki T, Kano T, Sugiura T, Kubo Y, Tsuji A. Involvement of influx and efflux transport systems in gastrointestinal absorption of celiprolol. *J Pharm Sci* 98(7): 2529-2539, 2009.
 - 8) Nishimura T, Kato Y, Amano N, Ono M, Kubo Y, Kimura Y, Fujita H, Tsuji A. Species difference in intestinal absorption mechanism of etoposide and digoxin between cynomolgus monkey and rat. *Pharm Res* 25(11): 2467-2476, 2008.
 - 9) Iwata D, Kato Y, Wakayama T, Sai Y, Kubo Y, Iseki S, Tsuji A. Involvement of carnitine/organic cation transporter OCTN2 (SLC22A5) in distribution of its substrate carnitine to the heart. *Drug Metab Pharmacokin* 23(3): 207-215, 2008.
 - 10) Sugiura T, Kato Y, Wakayama T, Silver DL, Kubo Y, Iseki S, Tsuji A. PDZK1 regulates two intestinal solute carriers (Slc15a1 and Slc22a5) in mice. *Drug Metab Dispos* 36(6): 1181-1188, 2008.

[学会発表] (計 20 件)

- 1) 加藤将夫(招待講演) 消化管上皮に発現する薬物トランスポーターと PDZ アダプターによる選択的物質透過 日本薬学会第 131 年会(静岡) シンポジウム「物質透過を支

- 配する生体バリアとしての上皮の組織構築と機能」(オーガナイザー：浅野真司、近藤昌夫) 3月29日) 3月29-31日、ツインメッセ静岡、静岡(東日本大震災のため誌上開催)
- 2) 加藤将夫(招待講演) 消化管上皮有機イオン輸送とPDZタンパク質 第88回日本生理学会大会 第116回日本解剖学会総会・全国学術集会 合同大会(シンポジウム「上皮機能の分子機序：細胞内タンパク質が支持する有機溶質トランスポートソーム」(オーガナイザー：安西尚彦、若山友彦、3月28日)、3月28-30日、2011、パシフィコ横浜、横浜(東日本大震災のため誌上開催)
 - 3) Sugiura T, Kijima A, Shimizu T, Nakamichi N, Tsuji A, Kato Y. Adaptor protein PDZK1 affects drug absorption by regulating multiple small intestinal transporters. 2010 FIP PSWC/AAPS Annual Meeting and Exposition, November 14-18, 2010, Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, USA.
 - 4) Sugiura T, Nakamichi N, Kubo Y, Kato S, Soga T, Tsuji A, Kato Y. Gene knockout and metabolome analysis of carnitine/organic cation transporter OCTN1/SLC22A4. The 9th International ISSX Meeting, September 4-8, 2010, Istanbul Lütfi Kırdar Convention and Exhibition Center, Turkey.
 - 5) 加藤将夫(招待講演)、中道範隆、辻 彰、杉浦智子 カルニチン/有機カチオントランスporter-OCTNs による栄養物吸収と異物排出 日本薬学会第127年会(シンポジウム：「トランスporter：異物解毒と栄養素供給・利用との境界」(オーガナイザー：安西尚彦、楠原洋之、3月29日)、3月28-30日、2010、全日空ホテル岡山、岡山)
 - 6) 加藤将夫(招待講演)、辻 彰 メタボローム解析を用いた SLC22A4 の生体内機能解明 第82回日本生化学会大会シンポジウム「トランスporter研究のパラダイムシフトーヒトシステムの理解を目指して」(オーガナイザー：森山芳則、金井好克)、10月22日、2009年、神戸国際展示場、神戸
 - 7) Kato Y(招待講演), Tsuji A. *In vivo* substrates of OCTN1 identified by CE/TOFMS metabolomics. BioMedical Transporters 2009 Conference, "Membrane transporters and their impact on drug discovery," Seepark Congress Center, Thun, Switzerland, August 9-12, 2009.
 - 8) 加藤将夫(招待講演) トランスporterの機能・病態との関連を解き明かすメタボローム解析：Carnitine/Organic Cation Transporter (OCTN1/SLC22A4) の生体内基質探索 財団法人先端医療振興財団 第2回 Bimonthly Symposium「トランスporter

- ーシンポジウム」、神戸臨床研究情報センター、神戸、2009年6月2日
- 9) 加藤将夫(招待講演)、久保義行、辻 彰 トランスporterの機能・病態との関連を解き明かすメタボローム解析 BMB (Biochemistry and Molecular Biology) 2008 シンポジウム「メタボロミクスが解き明かす生命のシステム」(オーガナイザー：曾我朋義、金井好克)、12月9-12日、2008年、神戸ポートピアホテル、神戸
 - 10) 加藤将夫(招待講演) 遺伝子欠損マウスのメタボローム解析による carnitine/organic cation transporter (OCTN1) の生体内基質探索 トランスporterワークショップ in 鶴岡、11月15-16日、2008年、東北公益文科大学大学院ホール

[図書] (計5件)

- 1) 杉浦智子、加藤将夫 低分子量GTP結合タンパク質 Rab8 による SLC トランスporterを介した消化管吸収制御 遺伝子医学 MOOK(19)トランスporterソーム-生体膜輸送機構の全体像に迫る、金井好克編、株式会社メディカルドゥ、pp. 265-270 (2011年3月)
- 2) 杉浦智子、加藤将夫 薬物動態関連トランスporterと相互作用するタンパク質 遺伝子医学 MOOK(12)最新トランスporter研究 2009、杉山雄一・金井好克編 株式会社メディカルドゥ、pp. 76-82 (2009年1月)

[その他]

ホームページ等

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bunyaku/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加藤 将夫 (KATO YUKIO)
金沢大学・薬学系・教授
研究者番号：30251440

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

若山 友彦 (WAKAYAMA TOMOHIKO)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号：70305100

(4) 研究協力者

中道 範隆 (NAKAMICHI NORITAKA)
金沢大学・薬学系・准教授
研究者番号：10401895

杉浦 智子 (SUGIURA TOMOKO)
金沢大学・薬学系・助教
研究者番号：70542190