

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2016～2019

課題番号：16H06219

研究課題名(和文)ステロール輸送体の活性バランスに基づく脂質吸収機構の体系的理解と疾患治療への応用

研究課題名(英文) Systematic understanding of lipids absorption mechanisms based on activity balance between sterol transporters and its application to disease treatment

研究代表者

山梨 義英 (YAMANASHI, Yoshihide)

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20582018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はコレステロール排出輸送体であるABCG5/G8とコレステロール吸収輸送体であるNPC1L1の輸送活性バランスによる食事由来脂質の消化管吸収制御システムを明らかにするとともに、そのシステムが動脈硬化症の進行に及ぼす影響を明らかにすべく計画された。NPC1L1高発現細胞を用いたin vitro輸送実験やNPC1L1遺伝子欠損マウスを用いたin vivo吸収実験により、様々な食事由来脂質の消化管吸収にNPC1L1が関与することが明らかとなった。また、動脈硬化症モデルマウスを用いた検討により、動脈硬化症の発症・進行におけるNPC1L1の病態生理学的な重要性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、これまで未解明であったいくつかの食事由来脂質の消化管吸収経路について、コレステロール輸送体が関与することが明らかとなり、生理学的・栄養学的に重要な成果が得られた。また、動脈硬化症の発症・進行に関わりうる新たな因子を見出すことにも成功した。この発見は、将来、動脈硬化性疾患の新たな予防法や治療法の開発ならびに、動脈硬化症発症リスクの新規バイオマーカーの開発にも繋がる可能性を秘めており、基礎のみならず臨床的にも重要な成果が得られた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to clarify the regulatory system of dietary lipids absorption based on the activity balance between ABCG5/G8, a cholesterol exporter, and NPC1L1, a cholesterol importer, and to evaluate effects of the system on atherosclerosis progression.

In vitro transport assays using NPC1L1 overexpressing cells and in vivo absorption studies using Npc1l1 knockout mice demonstrated that NPC1L1 is involved in the absorption of various dietary lipids. In addition, in vivo analyses using atherosclerosis mouse models showed the pathophysiological importance of NPC1L1 for the development and progression of atherosclerosis.

研究分野：脂質動態学

キーワード：脂質トランスポーター 消化管吸収 動脈硬化症 リポタンパク質

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

近年の食生活の欧米化により、本邦における脂質異常症患者数は増加し、動脈硬化症をはじめとした脂質関連疾患の罹患率も増加の一途をたどっている。これまでにスタチンをはじめとした様々な脂質異常症治療薬が開発されてきたが、心疾患や脳血管疾患といった動脈硬化性疾患による日本人の死亡率は、いまだに約25%と非常に高く、その克服は健康長寿社会の実現にとって重要な課題となっている。

申請者は、消化管管腔側膜において食事中コレステロールの消化管吸収を担い、脂質異常症治療薬として臨床使用されているエゼチミブの標的分子である Niemann-Pick C1 like 1 (NPC1L1) と、その逆方向の輸送(管腔内への排出)を担う ATP-binding cassette transporter G5 と G8 のヘテロダイマー (ABCG5/G8) (図1) の活性制御メカニズムの解明ならびに、これらステロール輸送体の新規基質を明らかにすることで、両輸送体の新たな生理機能の解明を進めている。これまでに、両輸送体がコレステロールや植物ステロールのみならず、ビタミン E やビタミン K の消化管吸収にも関わることを見出している。これら脂質の化学構造は大きく異なることから、両輸送体の基質特異性は意外と広く、様々な食事由来脂質の消化管吸収制御に関わるものが想定される。

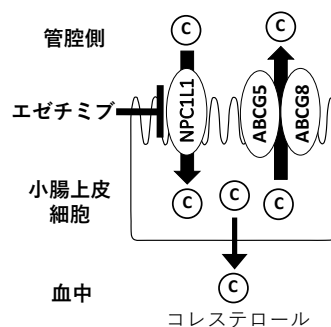


図1. NPC1L1とABCG5/G8

また、近年の遺伝子変異解析により、NPC1L1 や ABCG5/G8 が、動脈硬化症の発症・進行に関わることが示唆されているが、その詳細は明らかでない。特に両輸送体の基質特異性の広さを考慮した研究はほとんどなされていない。

## 2. 研究の目的

上記背景を踏まえ、本研究は以下の2点を目的に企画された。

- (1) NPC1L1 と ABCG5/G8 の生理的基質を網羅的に探索・同定し、各基質に対する両輸送体の輸送活性バランスを明らかにすることで、脂質吸収制御メカニズムの包括的かつ体系的な理解を目指す。
- (2) 同定された新規基質が動脈硬化症の発症・進行に及ぼす影響を明らかにし、脂質の生理活性と吸収効率とを考慮した、生理的に影響力が大きい新たな治療標的脂質を見出す。

## 3. 研究の方法

- (1) 両輸送体の遺伝子欠損マウスと野生型マウスから採取した血液をメタボローム解析し、基質候補を網羅的に探索する。各基質候補に対して、両輸送体の *in vitro*・*in vivo* 機能評価系を用いて、輸送能を評価するとともに、そのバランスについて定量的解析を行う。
- (2) 得られた輸送活性バランスや消化管吸収効率のデータを指標に、生理的に影響力の大きい新たな機能性脂質の候補を探索し、各候補が動脈硬化症の発症・進行に及ぼす影響とその作用機構を動物モデルを用いて解明する。

## 4. 研究成果

### (1) NPC1L1 と ABCG5/G8 の生理的基質の探索・同定

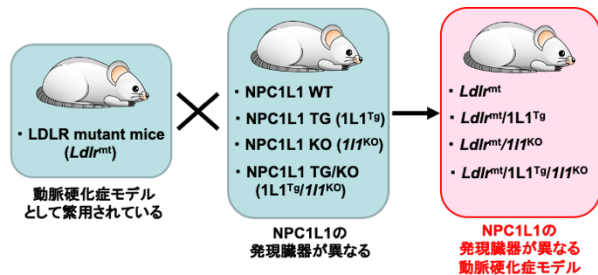
本研究を通じて、NPC1L1 ならびに ABCG5/G8 の新たな生理的基質を複数見出すことに成功し、様々な食事由来脂質の消化管吸収制御機構について、生理学的・栄養学的に重要な知見が得られた。他研究グループとの共同研究の成果の一部については、すでに論文発表済みである (Manabe *et al.*, *Lipids*. 2019)。

また、これら基質の消化管吸収量を規定するファクターとして、各輸送体の機能活性に加えて発現量も重要である。NPC1L1 に関しては、国内外の研究グループとの共同研究により、フラボ

ノイドの一種であるルテオリンによる発現抑制機構 (Ogawa *et al.*, *Journal of Functional Foods*. 2017) ならびに、NPC1L1 の蛋白質分解機構 (Malhotra *et al.*, *American Journal of Physiology Cell Physiology*. 2019) を報告した。

## (2) 脂質吸収の変動が動脈硬化症の発症・進行に及ぼす影響の解析

動脈硬化症の発症・進行に及ぼす食事由来脂質の消化管吸収変動の影響を明らかにするために、動脈硬化症モデルマウスとして繁用されている LDL 受容体機能欠損マウス (*Ldlr<sup>mt</sup>* マウス) を用いた検討を行った。NPC1L1 の組織分布には種差が報告されており、ヒトにおいては小腸のみならず肝臓にも高発現している一方で、マウスにおいては肝臓での NPC1L1 発現量が極めて少ない (図 2)。この種差のために、肝臓に発現する NPC1L1 の病態生理学的な重要性については未解明な点が多い。そこで本研究では、肝臓特異的 NPC1L1 トランスジェニックマウス (1L1<sup>Tg</sup> マウス)、NPC1L1 遺伝子欠損マウス (*111<sup>KO</sup>* マウス)、ならびにこれらのマウスを掛け合わせて作出した 1L1<sup>Tg</sup>/*111<sup>KO</sup>* マウスを用いて、各マウスを *Ldlr<sup>mt</sup>* マウスと掛け合わせることで、動脈硬化症の発症・進行における小腸 NPC1L1 と肝臓 NPC1L1 の影響を区別して評価可能な新規の動脈硬化症モデルマウスを作出した (図 2) (Yamamoto *et al.*, *Molecular Pharmacology*. 2019)。作出した各マウス



各マウスで想定される NPC1L1 の発現臓器

	小腸 (I) 発現	肝臓 (L) 発現	組織分布に基づくマウス略名
<i>Ldlr<sup>mt</sup></i>	○	×	I <sup>+</sup> L <sup>-</sup>
<i>Ldlr<sup>mt</sup>/1L1<sup>Tg</sup></i>	○	○	I <sup>+</sup> L <sup>+</sup>
<i>Ldlr<sup>mt</sup>/111<sup>KO</sup></i>	×	×	I <sup>-</sup> L <sup>-</sup>
<i>Ldlr<sup>mt</sup>/1L1<sup>Tg</sup>/111<sup>KO</sup></i>	×	○	I <sup>-</sup> L <sup>+</sup>
ヒト (参考)	○	○	—

図 2. NPC1L1 の発現臓器が異なる動脈硬化症モデルマウスの作出

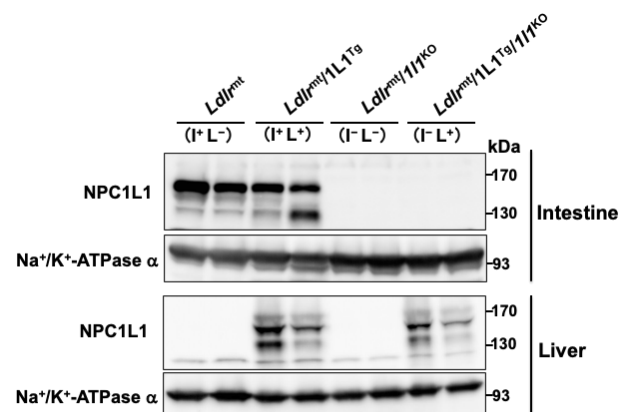


図 3. 小腸・肝臓における NPC1L1 の蛋白質発現量解析

の小腸および肝臓における NPC1L1 のタンパク質発現をウェスタンブロッティングで解析した結果、想定通りの発現パターンであった (図 3)。また、消化管コレステロール吸収効率や胆汁中コレステロール濃度についても、NPC1L1 の組織発現パターンと対応した結果が得られた。以降の記載では、NPC1L1 の組織発現パターンをもとに、*Ldlr<sup>mt</sup>* マウス (WT<sub>IL1</sub> マウス) を I<sup>+</sup>L<sup>-</sup> マウス、*Ldlr<sup>mt</sup>/1L1<sup>Tg</sup>* マウスを I<sup>+</sup>L<sup>+</sup> マウス、*Ldlr<sup>mt</sup>/111<sup>KO</sup>* マウスを I<sup>-</sup>L<sup>-</sup> マウス、*Ldlr<sup>mt</sup>/1L1<sup>Tg</sup>/111<sup>KO</sup>* マウスを I<sup>-</sup>L<sup>+</sup> マウスと表記する。

作出した各マウスを Western diet (41 Kcal% fat and 0.21% cholesterol) で飼育し、血中脂質濃度の変動を解析した。その結果、I<sup>+</sup>L<sup>-</sup> マウスおよび I<sup>+</sup>L<sup>+</sup> マウスでは、Western diet の給餌により VLDL/LDL コレステロールおよび VLDL/LDL トリグリセリド濃度が有意に上昇した一方で、小腸に NPC1L1 を発現していない I<sup>-</sup>L<sup>-</sup> マウスおよび I<sup>-</sup>L<sup>+</sup> マウスではこのような上昇は認められなかった。また、興味深いことに、VLDL/LDL 脂質の上昇は、I<sup>+</sup>L<sup>-</sup> マウスに比べて I<sup>+</sup>L<sup>+</sup> マウスでより顕著であった。次に、各マウスの動脈硬化症の発症・進行の程度を腹部大動脈に形成される動脈硬化巣 (プラーク) の大きさで評価した結果、血中 (VLDL/LDL) 脂質濃度と対応して、I<sup>+</sup>L<sup>+</sup> マウスならびに I<sup>+</sup>L<sup>-</sup> マウスでプラーク形成が認められた一方で、I<sup>-</sup>L<sup>-</sup> マウス、I<sup>-</sup>L<sup>+</sup> マウスではほとんど

認められなかった。また、 $I^L^-$ マウスと比較して、 $I^L^+$ マウスでは動脈硬化巣の形成促進(増悪)が認められた。以上の結果から、肝臓に発現する NPC1L1 は小腸 NPC1L1 依存的に Western diet 誘発性の脂質異常症ならびに動脈硬化症を増悪させることが示唆され、肝臓に発現する NPC1L1 の病態生理学的な重要性が明らかとなった(図4)。

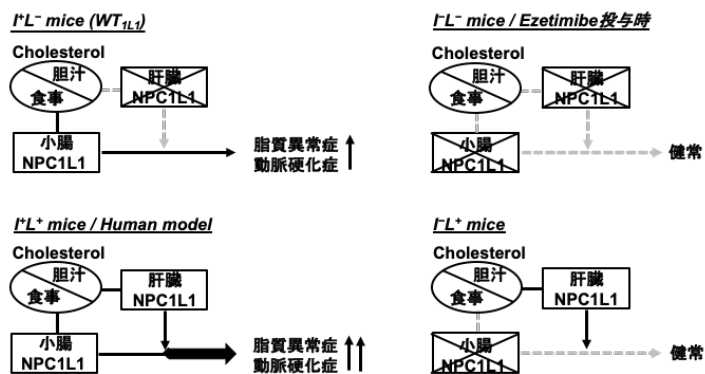


図4. 小腸・肝臓NPC1L1による脂質異常症および動脈硬化症の増悪

上記の動脈硬化症モデルマウスを用いた解析により、小腸 NPC1L1 依存的に Western diet 飼育下で増加する VLDL/LDL 粒子の存在が見出された。そこで、この NPC1L1 依存的な VLDL/LDL 粒子について、プロテオーム解析や脂質組成解析による性状解析を行ったところ、この粒子を特徴付けるマーカータンパク質および脂質分子(新規 NPC1L1 関連脂質)を見出すことに成功した。また、ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた *in vitro* 解析から NPC1L1 依存的な VLDL/LDL 粒子には炎症惹起作用があることが明らかとなった。これらの結果は、VLDL/LDL 粒子に関する新たな知見として生理学的に重要な成果であるとともに、動脈硬化症の新たな予防法や治療法の開発や新たなバイオマーカーの開発にも繋がりうる臨床的にも重要な成果である。また、NPC1L1 によるリポ蛋白質の質的制御という本研究立案時には予測していなかった成果も得られ、今後のさらなる研究の発展が期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 12件）

1. 著者名 Malhotra Pooja, Soni Vinay, Yamanashi Yoshihide, Takada Tappei, Suzuki Hiroshi, Gill Ravinder K., Saksena Seema, Dudeja Pradeep K., Alrefai Waddah A.	4. 巻 316
2. 論文標題 Mechanisms of Niemann-Pick type C1 Like 1 protein degradation in intestinal epithelial cells	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 American Journal of Physiology-Cell Physiology	6. 最初と最後の頁 C559 ~ C566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpcell.00465.2018	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 該当する
1. 著者名 Yamamoto Hideaki, Yamanashi Yoshihide, Takada Tappei, Mu Shuang, Tanaka Yusuke, Komine Toko, Suzuki Hiroshi	4. 巻 96
2. 論文標題 Hepatic Expression of Niemann-Pick C1-Like 1, a Cholesterol Reabsorber from Bile, Exacerbates Western Diet-Induced Atherosclerosis in LDL Receptor Mutant Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular Pharmacology	6. 最初と最後の頁 47 ~ 55
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/mol.119.115840	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 Manabe Yuki, Ichihara Misato, Fukuda Kyoko, Tomonaga Nami, Li Zhuo Si, Yamanashi Yoshihide, Suzuki Hiroshi, Takada Tappei, Matsuo Michinori, Sugawara Tatsuya	4. 巻 54
2. 論文標題 Niemann Pick C1 like 1 Promotes Intestinal Absorption of Siphonaxanthin	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lipids	6. 最初と最後の頁 707 ~ 714
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/lipd.12194	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 Toyoda Yu, Takada Tappei, Yamanashi Yoshihide, Suzuki Hiroshi	4. 巻 18
2. 論文標題 Pathophysiological importance of bile cholesterol reabsorption: hepatic NPC1L1-exacerbated steatosis and decreasing VLDL-TG secretion in mice fed a high-fat diet	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Lipids in Health and Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12944-019-1179-0	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 Yamanashi Yoshihide	4. 巻 139
2. 論文標題 Translational Research Based on Understanding the Regulatory Mechanisms of in Vivo Behaviors of Fat-soluble Compounds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 YAKUGAKU ZASSHI	6. 最初と最後の頁 1485 ~ 1494
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.19-00136	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 Ito-Matsuoka Sayo, Yamanashi Yoshihide, Takada Tappei, Suzuki Hiroshi	4. 巻 83
2. 論文標題 Clinical Importance of Drug-Drug Interaction Between Warfarin and Prednisolone and Its Potential Mechanism in Relation to the Niemann-Pick C1-Like 1-Mediated Pathway	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Circulation Journal	6. 最初と最後の頁 471 ~ 480
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/circj.CJ-18-0807	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 Toyoda Yu, Takada Tappei, Umezawa Masakazu, Tomura Fumiya, Yamanashi Yoshihide, Takeda Ken, Suzuki Hiroshi	4. 巻 1(5)
2. 論文標題 Identification of hepatic NPC1L1 as an NAFLD risk factor evidenced by ezetimibe-mediated steatosis prevention and recovery	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 FASEB Bioadvances	6. 最初と最後の頁 283 ~ 295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1096/fba.2018-00044	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 Takada T, Yamamoto T, Matsuo H, Tan J. K, Ooyama K, Sakiyama M, Miyata H, Yamanashi Y, Toyoda Y, Higashino T, Nakayama A, Nakashima A, Shinomiya N, Ichida K, Ooyama H, Fujimori S, Suzuki H.	4. 巻 8(1)
2. 論文標題 Identification of ABCG2 as an Exporter of Uremic Toxin Indoxyl Sulfate in Mice and as a Crucial Factor Influencing CKD Progression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 11147
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-018-29208-w	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 Yamanashi Yoshihide, Takada Tappei, Suzuki Hiroshi	4. 巻 41
2. 論文標題 Associations between Lifestyle-Related Diseases and Transporters Involved in Intestinal Absorption and Biliary Excretion of Cholesterol	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b17-00690	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 Ogawa Mana, Yamanashi Yoshihide, Takada Tappei, Abe Keiko, Kobayashi Shoko	4. 巻 36
2. 論文標題 Effect of luteolin on the expression of intestinal cholesterol transporters	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Functional Foods	6. 最初と最後の頁 274~279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jff.2017.07.008	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 Yamamoto H, Takada T, Yamanashi Y, Ogura M, Masuo Y, Harada-Shiba M, Suzuki H	4. 巻 7(1)
2. 論文標題 VLDL/LDL acts as a drug carrier and regulates the transport and metabolism of drugs in the body	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 633
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-017-00685-9	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 Yamanashi Y, Takada T, Kurauchi R, Tanaka Y, Komine T, Suzuki H.	4. 巻 24(4)
2. 論文標題 Transporters for the intestinal absorption of cholesterol, vitamin E, and vitamin K.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Atherosclerosis and Thrombosis	6. 最初と最後の頁 347~359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5551/jat.RV16007	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16件（うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Yamanashi Yoshihide、Takada Tappei、Yamamoto Hideaki、Ogura Masatsune、Masuo Yusuke、Harada-Shiba Mariko、Suzuki Hiroshi
2. 発表標題 Involvement of LDL in regulating pharmacokinetic behavior of clinically used drugs
3. 学会等名 ICBL 2019（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山梨 義英、高田 龍平、山本 英明、慕 爽、田中 悠介、小峰 瞳子、鈴木 洋史
2. 発表標題 肝臓に発現するNPC1L1は西欧食誘発性の動脈硬化症をエゼチミブ感受的に増悪させる
3. 学会等名 第13回 次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山梨義英
2. 発表標題 脂溶性物質の体内動態制御機構の解明とその理解に基づくトランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 日本薬学会第139年会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山梨義英、高田龍平、山本英明、小倉正恒、増尾友佑、斯波真理子、鈴木洋史
2. 発表標題 LDLによる薬物の体内動態制御
3. 学会等名 第60回日本脂質生化学会
4. 発表年 2018年



1. 発表者名 高田龍平、山梨義英、山本武人、豊田優、鈴木洋史
2. 発表標題 脂質トランスポーターと病態・薬物治療
3. 学会等名 第72回日本栄養・食糧学会大会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山梨義英、高田龍平、山本英明、小倉正恒、増尾友佑、斯波真理子、鈴木洋史
2. 発表標題 LDLは薬物運搬体として機能する
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山梨義英、高田龍平、山本英明、小倉正恒、増尾友佑、斯波真理子、鈴木洋史
2. 発表標題 Lipoproteins act as drug carriers and regulate pharmacokinetics of lipoprotein-associated drugs
3. 学会等名 日本薬物動態学会 第32回年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田龍平、山梨義英、山本武人、豊田優、鈴木洋史
2. 発表標題 新規機序の薬物相互作用：エゼチミブによるビタミンKの吸収阻害を介したワルファリンの作用増強
3. 学会等名 第27回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山梨義英、高田龍平、山本英明、小倉正恒、増尾友佑、斯波真理子、鈴木洋史
2. 発表標題 Lipoprotein-mediated drug transport regulates drug behavior in the body
3. 学会等名 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本英明、高田龍平、山梨義英、小倉正恒、増尾友佑、斯波真理子、鈴木洋史
2. 発表標題 VLDL/LDLを介した薬物の体内動態制御
3. 学会等名 第49回日本動脈硬化学会総会・学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田龍平、山梨義英、豊田優、鈴木洋史
2. 発表標題 トランスポーターと臨床
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2017/第25回クリニカルファーマシーシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Takada Tappei, Yamanashi Yoshihide, Konishi Kentaro, Yamamoto Takehito, Toyoda Yu, Yamamoto HIdeaki, Tanaka Yusuke, Komine Toko, Suzuki Hiroshi
2. 発表標題 Novel mechanism of drug-drug interaction between ezetimibe and warfarin via the inhibition of vitamin K absorption
3. 学会等名 Pharmaceutical Sciences World Congress 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田龍平、山梨義英、豊田優、鈴木洋史
2. 発表標題 トランスポーターのリバーストランスレーショナルリサーチ
3. 学会等名 日本薬学会第137年会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田龍平、山梨義英、小西健太郎、山本武人、豊田優、増尾友佑、山本英明、田中悠介、小峰瞳子、倉内亮弥、鈴木洋史
2. 発表標題 エゼチミブはビタミンKの吸収阻害を介してワルファリンの作用を増強する
3. 学会等名 第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 山梨義英、高田龍平、小西健太郎、山本武人、豊田優、増尾友佑、山本英明、鈴木洋史
2. 発表標題 NPC1L1は消化管におけるビタミンK吸収担体であり、ワルファリン療法の修飾因子である
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2016 第24回クリニカルファーマシーシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 高田龍平、山梨義英、小西健太郎、山本武人、豊田優、増尾友佑、山本英明、田中悠介、小峰瞳子、倉内亮弥、鈴木洋史
2. 発表標題 ビタミンKの吸収阻害を介したエゼチミブとワルファリンの薬物相互作用機序の解明
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東北ブロック第6回学術大会（招待講演）
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 山梨義英、高田龍平、鈴木洋史	4. 発行年 2017年
2. 出版社 日本血栓止血学会	5. 総ページ数 8
3. 書名 日本血栓止血学会誌（ワルファリンとエゼチミブの薬物相互作用メカニズムの解明：Niemann-Pick C1 like 1によるビタミンKの消化管吸収）	

1. 著者名 Yamanashi Y, Takada T, Suzuki H	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer Japan	5. 総ページ数 30
3. 書名 Bile Acids in Gastroenterology (Chapter 5: Bile Acid as Therapeutic Agents)	

1. 著者名 高田龍平、山梨義英、小西健太郎、山本武人、豊田優、増尾友佑、山本英明、鈴木洋史	4. 発行年 2016年
2. 出版社 日本ビタミン学会	5. 総ページ数 2
3. 書名 ビタミン（ビタミンK吸収輸送体の発見）	

1. 著者名 高田龍平、山梨義英、山本武人、豊田優、山本英明、田中悠介、小峰瞳子、鈴木洋史	4. 発行年 2016年
2. 出版社 日本くすりと糖尿病学会	5. 総ページ数 3
3. 書名 くすりと糖尿病（新規機序の薬物相互作用：ビタミンの体内動態の重要性）	

1. 著者名 高田龍平、山梨義英、山本英明、田中悠介、小峰瞳子、倉内亮弥、鈴木洋史	4. 発行年 2016年
2. 出版社 医薬品相互作用研究会	5. 総ページ数 6
3. 書名 医薬品相互作用研究（ビタミンの体内動態変動を介した新規機序の薬物相互作用～エゼチミブはビタミンKの消化管吸収を阻害しワルファリンの抗凝固作用を促進する～）	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 炎症性疾患の診断方法およびそのためのキット、ならびに炎症疾患の治療のための薬物のスクリーニング方法	発明者 高田龍平、山梨義英、山本英明、鈴木洋史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2017-118885	出願年 2017年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

自己紹介（研究室ホームページ内） <a href="http://plaza.umin.ac.jp/~todayak/yamanashi.php">http://plaza.umin.ac.jp/~todayak/yamanashi.php</a>
---

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