

令和 2 年 6 月 25 日現在

機関番号：34413

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08475

研究課題名(和文)系球体から漏出したアルブミンに結合する脂肪酸及び薬物の腎尿細管移行特性と影響解析

研究課題名(英文)Transport mechanisms of fatty acids and drugs bound to glomerular filtered albumin in renal proximal tubule

研究代表者

永井 純也(Nagai, Junya)

大阪薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20301301

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では系球体から漏出したアルブミンに結合する脂肪酸あるいは薬物の腎尿細管上皮細胞移行特性についてヒト腎尿細管上皮細胞HK-2を用いて解析した。アルブミンに結合した脂肪酸は、アルブミンから解離後に担体輸送を介して細胞内移行することが観察された。また、アルブミン共存下におけるドキシルビシンやBODIPY FL prazosinは、アルブミンと結合した状態でクラスリン介在性エンドサイトーシスによって細胞内に移行することが示唆された。以上、系球体から漏出したアルブミンに結合している脂肪酸や薬物は、それぞれ主に担体輸送およびエンドサイトーシスシステムを介して尿細管上皮細胞内に移行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

本研究課題により、タンパク尿を伴う腎障害時においてアルブミンと結合した薬物がアルブミンとともに尿細管上皮細胞内に移行することが示唆された。多くの薬物はアルブミンに結合することから、系球体ろ過バリアが破綻した際、尿細管管腔中に漏出したアルブミンに結合している薬物が、アルブミンとともに尿細管上皮細胞に取り込まれ、正常時では分布が見られない腎に薬物が蓄積する可能性が示唆された。本成果は、系球体障害によるタンパク漏出に伴って薬物が腎蓄積することで腎機能が悪化するというこれまでに想定していなかった機構による腎障害の発症機構を提起するものであり、腎障害防御法の開発に貢献しうるものであると考える。

研究成果の概要(英文)：In this study, we investigated the transport mechanisms underlying the accumulation of fatty acids and drugs bound to glomerular filtered albumin in renal proximal tubular epithelial cells, using human kidney tubular epithelial cell line HK-2. It was observed that albumin-bound fatty acids penetrate into the HK-2 cells via transporter-mediated transport system after the fatty acids are dissociated from albumin. In addition, doxorubicin and BODIPY FL prazosin in the presence of albumin are taken up via clathrin-mediated endocytosis with themselves bound to albumin. Taken together, it has been suggested that fatty acids and drugs bound to albumin accumulate in renal proximal tubular cells, mainly via transporter-mediated and endocytosis-mediated systems, respectively.

研究分野：生物薬剤学

キーワード：脂肪酸 アルブミン 腎近位尿細管上皮細胞 エンドサイトーシス トランスポーター

1. 研究開始当初の背景

腎機能が正常時においては、糸球体が形成するサイズバリアとチャージバリアの存在によって、血漿中タンパク質の糸球体ろ過は著しく制限されている。しかし、糖尿病や高血圧などの生活習慣病などによって、糸球体ろ過バリア機能が障害され、アルブミンなどの血漿中タンパク質が尿細管管腔中へと漏出するようになる。そして、このタンパク漏出が増大することにより、CKD と診断されるようになる。また、このタンパク漏出が、尿細管上皮細胞障害や腎線維化を惹き起こす原因の一つであることが知られている。

上述したタンパク漏出が尿細管細胞障害や腎線維化へとつながる要因として、アルブミンに結合している脂肪酸の関与が指摘されている。すなわち、全身循環血中に存在するアルブミンには種々の脂肪酸が結合しているが、その脂肪酸が糸球体からアルブミンに結合した形で漏出した後、近位尿細管上皮細胞内において脂肪として蓄積し、細胞障害を惹起する“lipid nephrotoxicity hypothesis”が提唱されている。実際に、タンパク尿誘発時における近位尿細管上皮細胞には脂肪滴の増加が顕著に認められること、タンパク尿誘発に続いて起こる腎機能低下は脂肪酸を含まない食餌によって軽減することなどが示されている。それでは、「糸球体ろ過されたアルブミンに結合する脂肪酸は、どのようなメカニズムによって近位尿細管上皮細胞内に移行しているか」という疑問が出てくるが、タンパク尿発症時における脂肪酸の尿細管移行性については現時点で申請者が知る限り明らかにされていない。

腎機能正常時においてもアルブミンの一部は糸球体から漏出するが、近位尿細管上皮細胞において効率よくレセプター介在性エンドサイトーシスによる再取り込みを受けるために、ほとんど尿中には出現しない。しかし、この効率的な再取り込みシステムは、過剰なアルブミン漏出時には、アルブミンを過剰に近位尿細管上皮細胞に取り込む要因になる。

上記のことを踏まえると、アルブミンに結合している脂肪酸はアルブミンとともにエンドサイトーシスによって取り込まれる可能性が考えられる。しかし、申請者らによる最近の実験結果ではエンドサイトーシスの関与を示唆する知見は得られておらず、むしろアルブミンに結合した脂肪酸はトランスポーターを介して細胞内に移行することを示唆する結果が得られている。一方、腎以外の組織で言えば、アルブミンに結合した脂肪酸は、細胞膜表面でアルブミンと解離し、FATP(fatty acid transporter protein)や CD36/FAT(fatty acid translocase)によって脂肪酸単体として細胞内に移行することが、肝細胞や脂肪細胞などで示されている。しかし、腎近位尿細管上皮細胞における脂肪酸取り込みに、FATP や CD36/FAT が関与するか否かは明らかでない。

また、申請者らはアルブミンをヒト腎近位尿細管上皮細胞株 HK-2 に曝露すると、低酸素誘導因子 HIF-1 が活性化すること、その活性化は脂肪酸を除去したアルブミンでは観察されないことから、アルブミンに結合している脂肪酸が HIF-1 活性化に重要な役割を果たしていることを見出した。百以上もの遺伝子発現調節に関与する HIF-1 の活性化を脂肪酸が引き起こすという発見は、脂肪酸が近位尿細管上皮細胞に取り込まれることで、細胞ひいては腎全体に様々な影響を与えることを示唆するものである。

アルブミンには脂肪酸のみならず、生体内に投与された多くの薬物も結合する。従って、「糸球体ろ過バリアが破綻した際、尿細管管腔中に漏出したアルブミンに結合している薬物は、アルブミンとともに尿細管上皮細胞に取り込まれ、蓄積するのだろうか。蓄積するのであれば、その移行特性はどのような機構であり、また、その蓄積が尿細管上皮細胞にどのように影響するのだろうか」という疑問が提起される。通常は糸球体ろ過されないアルブミンが糸球体から漏出することで、アルブミンに結合している薬物が尿細管管腔側から取り込まれるのであれば、この取り込みが薬物の腎移行や腎障害の原因になっている可能性が考えられる。肝細胞においては以前に、アルブミンと結合性の高い薬物が非結合型のみならず結合型薬物濃度にも依存して細胞内に取り込まれる“albumin-mediated transport”の存在が知られている。しかし、こうした機構が腎近位尿細管上皮細胞においても存在するのかどうかは不明なままである。

2. 研究の目的

慢性腎臓病や薬剤投与による糸球体ろ過バリア機能が低下することで、正常時にはろ過されないアルブミンが尿細管管腔中に大量に漏出するようになる。一方、アルブミンに結合している脂肪酸がタンパク尿発症時に尿細管上皮細胞に脂肪滴として蓄積することが知られている。しかし、アルブミンに結合している脂肪酸が尿細管細胞内に移行する機構は不明である。また、投与された薬物の多くはアルブミンに結合するが、糸球体からのアルブミン漏出時に、アルブミンに結合する薬物が尿細管において再取り込みを受けるかは明らかではない。本研究では、糸球体から漏出したアルブミンに結合する脂肪酸あるいは薬物の腎尿細管上皮細胞への移行特性および脂肪酸や薬物が移行した場合の尿細管上皮細胞に及ぼす影響について知見を得ることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 細胞培養

HK-2 細胞は、10% FBS を含む DMEM/F-12 培地を用い、CO₂ インキュベーター内 (37 °C、5% CO₂-95% air) で 90%程度 confluent になるまで 6-7 日間培養した。細胞の継代は 0.05% Trypsin-0.53 mM EDTA を用いて細胞を剥離し 100 mm culture dish (維持用) に 80~100 x 10⁴ cells/dish となるように播種した。24-well plate (実験用) には 5~10 x 10⁴ cells/well となるように播種した。培地交換は 2~3 日毎に行い、実験あるいは継代前日にも行った。実験には 5~7 日間培養した細胞 (passage #38-61) を用いた。

(2) 細胞内移行特性解析

[³H] 標識体の細胞内取り込み解析

実験には phosphate-buffered saline (PBS) を用いた。24-well プレートに細胞を培養し、その培地を除去後、細胞を PBS で 2 回洗浄し、37 °C または 4 °C の PBS で 10-20 分間プレインキュベーションした。その後、プレインキュベーション溶液を除いて 5 μg/mL [³H] palmitic acid ([³H]PA) と 1% 脂肪酸除去アルブミンを含む溶液を添加し、一定時間インキュベーションした。基質溶液を除去した後に氷冷した PBS で 2 回洗浄した。0.1 M NaOH を加えて細胞を溶解し、遠心 (10,000 rpm x 5 min) 後、その細胞溶解液に Liquescent (National Diagnostics) を加え、液体シンチレーションカウンターにて放射活性を測定した。また、細胞溶解液を用いて Bradford 法にてタンパク量を測定した。

蛍光物質の細胞内取り込み解析

実験には PBS を用いた。24-well プレートに細胞を培養し、その培地を除去後、細胞を PBS で 2 回洗浄し、37 °C または 4 °C の PBS で 10-20 分間プレインキュベーションした。その後、プレインキュベーション溶液を除き、ドキシソルピシン (50 μM) あるいはドキシソルピシン (2 μM) と脂肪酸除去アルブミン (1%) を含む溶液を添加し、一定時間インキュベーションした。基質溶液を除去した後に氷冷した PBS で 2 回洗浄した。1% SDS (ドキシソルピシン取り込み実験) あるいは 0.1% Triton X-100 (BODIPY FL prazosin 取り込み実験) を含む PBS を加えて細胞を溶解し、遠心 (10,000 rpm x 5 min) 後、その細胞溶解液 100 μL における蛍光強度をマイクロプレートリーダーを用いて測定した。また、細胞溶解液を用いて Lowry (ドキシソルピシン取り込み実験) あるいは Bradford 法 (BODIPY FL prazosin 取り込み実験) にてタンパク量を測定した。

(3) Real-time PCR 法

細胞から培地を除去した後、PBS で 2 回洗浄し、RNeasy® Mini Kit (QIAGEN) を用いて取扱説明書に記載されたプロトコールに従い total RNA を抽出した。抽出した RNA 濃度は 260 nm における吸光度を測定することで算出した。PCR 反応は、THUNDERBIRD SYBR qPCR Mix (TOYOBO) を用い、取扱説明書に記載されたプロトコールに従って行った。PCR 反応の後、融解曲線分析を行い、非特異的産物が生成されていないことを確認した。各装置での PCR 反応条件は、前熱変性 95 °C 30 秒、その後、95 °C 10 秒 (熱変性) 60 °C 15 秒 (プライマーのアニーリング) 72 °C 15 秒 (伸長反応) を 40 サイクルとした。

(4) 統計解析

統計処理は Tukey's HSD test を使用した多重比較検定 (有意水準 5%) を行った。

4. 研究成果

(1) 腎近位尿細管上皮細胞におけるアルブミン共存下 [³H] palmitic acid の細胞内移行特性

本研究では、腎近位尿細管上皮細胞における脂肪酸輸送特性を解明するため [³H] palmitic acid ([³H]PA) を用いた輸送解析を行った。まず、限外濾過法により [³H]PA のタンパク結合を調べた結果、脂肪酸が除去処理されたアルブミン (1%) を含む溶液中において、[³H]PA は 99%以上 (99.9 ± 0.01, n=4) のタンパク結合を示した。

アルブミン存在下における [³H]PA 取り込みの温度依存性について検討した。37 °C と 4 °C においてインキュベーションを行った結果、アルブミン存在下における [³H]PA 取り込みは、明確な温度依存性が認められた。

次に、アルブミン存在下における [³H]PA 取り込みに及ぼすクラスリン介在性エンドサイトーシス阻害剤 (フェニルアラシンオキサイド、クロルプロマジン) 処理の影響について検討した。腎近位尿細管上皮細胞において、アルブミンはクラスリン介在性エンドサイトーシスによって取り込まれることが知られており、以前に HK-2 細胞における FITC 標識 albumin 取り込みは、フェニルアラシンオキサイドあるいはクロルプロマジンのいずれの処理によっても阻害されることを確認している。しかし、アルブミン存在下における [³H]PA 取り込みは、フェニルアラシン

オキサイドおよびクロルプロマジンのいずれの処理によっても、アルブミン存在下における ^3H PA 取り込みは阻害されなかった。これらの結果により、アルブミン存在下における ^3H PA 取り込みは、エンドサイトーシスとは異なる経路によって細胞内に移行することが示唆された。

そこで、次に ^3H PA の細胞内移行過程におけるトランスポーターの関与について検討した。まず、非特異的トランスポーター阻害剤として汎用されるフロレチンの影響を検討した。その結果、アルブミン存在下における ^3H PA 取り込みは、フロレチン処理によって濃度依存的に阻害された。また、多様な有機アニオントランスポーターを阻害するプロベネシド処理による影響を検討した。その結果、フロレチンの場合と同様に、アルブミン存在下における ^3H PA 取り込みは、プロベネシド処理によって濃度依存的に阻害された。したがって、アルブミン存在下において ^3H PA は何らかのトランスポーターを介し、細胞内に移行することが示唆された。

本実験で用いた HK-2 細胞における脂肪酸の生体膜透過に関与する輸送分子の mRNA 発現は、FATP のサブタイプでは FATP4 が最も高く、続いて FATP1, 2, 3 が同程度、FATP5, 6 はほぼ発現していないことを以前に認めている。さらに、脂肪酸輸送能を有する CD36/FAT の mRNA 発現も HK-2 細胞において確認されている。そこで、本実験における CD36/FAT の関与を調べるため、CD36 に特異的な阻害剤である sulfo-N-succinimidyl oleate (SSO) 処理の影響について検討した。その結果、アルブミン存在下における ^3H PA 取り込みは、SSO 処理によって阻害されなかった。これにより、アルブミン存在下における ^3H PA 取り込みには、CD36 の関与は高いものと考えられる。

以上の結果より、アルブミンに結合した脂肪酸は、アルブミンと結合して取り込まれるのではなく、エンドサイトーシスとは異なる輸送系を介して細胞内に移行することが示唆された。これらの結果を経て、今後、本実験で観察された脂肪酸輸送に関わる輸送分子をさらに明確にするとともに、脂肪酸の細胞内移行過程におけるアルブミンの役割についても検討を進める必要がある。

(2) アルブミン共存時における高タンパク結合性薬物ドキシソルピシンの腎尿細管上皮細胞への取り込み特性

まず、平衡透析法により、脂肪酸除去されたアルブミン(1%)とドキシソルピシン(2 μM)の結合率を測定した結果、結合率は(80.4% \pm 0.72, n=3)を示した。

アルブミン共存下におけるドキシソルピシン取り込みの温度依存性について検討した結果、アルブミン共存下におけるドキシソルピシン取り込みは、明確な温度依存性が認められた。同一の条件での HK-2 細胞における FITC 標識 albumin 取り込みも 37 $^{\circ}\text{C}$ に比べて 4 $^{\circ}\text{C}$ において有意に低下した。また、アルブミン非共存下におけるドキシソルピシン取り込みにおいても温度依存性が観察された。

次に、アルブミン共存下におけるドキシソルピシン取り込みに及ぼす各種エンドサイトーシス阻害剤の影響を検討した。本実験系における各阻害剤の効果を確認したところ、HK-2 細胞における FITC 標識 albumin 取り込みは微小管重合阻害剤(コルヒチン)およびクラスリン依存性エンドサイトーシス阻害剤(フェニルアラシンオキサイド)では阻害が観察されたが、カベオリン依存性エンドサイトーシス阻害剤(メチル- β -シクロデキストリン、ナスタチン)では阻害が観察されなかった。そこで、アルブミン共存下ドキシソルピシン取り込みに及ぼす各種阻害剤の影響について検討した結果、コルヒチンおよびフェニルアラシンオキサイドでは阻害が観察されたが、カベオリン依存性エンドサイトーシス阻害剤では阻害が観察されなかった。これら阻害剤の影響において、アルブミン共存下におけるドキシソルピシン取り込みは FITC 標識 albumin 取り込みと同様であったことから、ドキシソルピシンは少なくとも一部、アルブミンに結合した状態で細胞内に取り込まれることが示唆された。一方、アルブミン非共存下におけるドキシソルピシン取り込みは同条件で行ったところ、コルヒチンで 120 分で有意な差が認められたものの、アルブミン共存下ドキシソルピシン取り込み時に比べて、その阻害の程度は明らかに小さかった。

以上の結果より、HK-2 細胞において、アルブミン共存下におけるドキシソルピシンは、アルブミンと同様の経路によって細胞内に移行することが示唆された。また、アルブミンとドキシソルピシン(アルブミン共存下)はいずれもカベオラ依存性エンドサイトーシスにより影響されなかったことから、本研究で使用した HK-2 細胞にはカベオラ依存性エンドサイトーシスを介したアルブミン取り込みがみられないことも示唆された。

通常、ドキシソルピシンは腎臓への移行性は低いとされているが、腎糸球体濾過バリア機能が低下することでタンパクと結合したドキシソルピシンが糸球体から濾出し、腎近位尿細管上皮細胞においてエンドサイトーシスにより再吸収されることで腎臓移行性が高まる可能性がある。以上、タンパク結合性の高い薬物においては、糸球体ろ過バリア機能が低下するような腎障害時に、腎機能正常時とは異なる腎挙動を示す可能性を考慮する必要があるものと考えられる。それにより正常な場合では起きない現象が生じる可能性が示唆される。

(3) アルブミン共存時における高タンパク結合性薬物プラゾシンの腎尿細管上皮細胞への取り込み特性

高血圧や排尿障害の治療に用いられるプラゾシンは高タンパク結合性薬物であり、インタビ

ユーフォームによれば、限外濾過法による測定によりそのタンパク結合率は97%と記載されている。そこで、プラゾシンの蛍光標識体 BODIPY FL prazosin を用いて検討を行うこととした。まず、アルブミン非共存下における BODIPY FL prazosin の温度依存性について検討した。37 と 4 でインキュベーションを行った結果、アルブミン非共存下における取り込みは、取り込み時間 5 分から有意な差が見られ、明確な温度依存性が認められた。次に、アルブミン非共存下における BODIPY FL prazosin の取り込み機構を検討するにあたってトランスポーターの寄与について検討した。非標識プラゾシンを共存させ、取り込み実験を行った。その結果、非標識プラゾシン共存下において取り込み量が低下したことから、BODIPY FL prazosin は担体を介して細胞内に輸送されることが示唆された。また、有機カチオントランスポーター阻害剤シメチジンを共存させた場合においても有意な阻害が見られたことから、アルブミン非存在下においては、プラゾシンは有機カチオントランスポーターにより細胞内に輸送されることが示唆される。

次に、アルブミン共存下における BODIPY FL prazosin の温度依存性について検討した結果、アルブミン共存下における取り込みにおいても、取り込み時間 5 分から有意な差が見られ、明確な温度依存性が認められた。次に、アルブミン共存下におけるプラゾシンの取り込み機構としてエンドサイトーシスの寄与について検討した。まず、実験に用いた 1%アルブミン溶液中における 2 μ M BODIPY FL prazosin のタンパク結合率を測定したところ、 $85.43 \pm 1.87\%$ (n=5)を示した。エンドサイトーシス阻害剤としてコルヒチン (50 μ M)、フェニルアラシノキサイド (10 μ M)、ナスタチン (50 μ g/mL) を用いた。BODIPY FL prazosin 取り込みに及ぼすこれら阻害剤の影響を検討したところ、コルヒチンやフェニルアラシノキサイド処理によって有意な阻害効果が観察された。一方、ナスタチンによる影響は見られなかった。この様にアルブミン共存下において BODIPY FL prazosin は FITC 標識 albumin 取り込みと同様のエンドサイトーシス阻害剤による影響を受けることが見出された。これらの結果により、アルブミン共存下において BODIPY FL prazosin は、アルブミンと結合した状態でクラスリン介在性エンドサイトーシスによって主に細胞内に移行することが示唆された。

以上、タンパク尿を伴う腎障害時においては、アルブミンと結合した薬物がアルブミンとともに細胞内に移行する可能性が示唆され、in vivo での検討も進めていく必要があると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Urakami-Takebayashi Y, Kuroda Y, Murata T, Miyazaki M, Nagai J.	4. 巻 503
2. 論文標題 Pioglitazone induces hypoxia-inducible factor 1 activation in human renal proximal tubular epithelial cell line HK-2	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun.	6. 最初と最後の頁 1682-1688.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2018.07.099.	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14件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本亜紀、西村郁美、竹林裕美子、宮崎 誠、永井純也
2. 発表標題 アルブミン共存時における高タンパク結合性薬物の腎尿細管上皮細胞への取り込み特性：ドキシソルピシンを用いた検討
3. 学会等名 第67回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 西村郁美、橋本亜紀、竹林裕美子、宮崎 誠、永井純也
2. 発表標題 アルブミン共存時における高タンパク結合性薬物の腎尿細管上皮細胞への取り込み特性：BODIPY FL prazosinを用いた検討
3. 学会等名 第67回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 柴田 葵、村田 匡、黒田幸美、竹林裕美子、宮崎 誠、永井純也
2. 発表標題 培養ヒト腎近位尿細管上皮細胞HK-2におけるHIF-1標的トランスポーター遺伝子産物の発現および機能に及ぼすアゾリジン系抗糖尿病薬の影響
3. 学会等名 第67回 日本薬学会近畿支部総会・大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永井純也、竹原一揮、仲川直輝、村田 匡、柴田 葵、竹林裕美子、宮崎 誠
2. 発表標題 腎近位尿管上皮細胞におけるアルブミン誘発HIF-1活性化に関する脂肪酸の同定解析
3. 学会等名 第39回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 永井純也、橋本亜紀、西村郁美、竹林裕美子、宮崎 誠
2. 発表標題 ヒト腎近位尿管由来細胞HK-2におけるアルブミン存在下ドキシソルピシンの細胞内蓄積に及ぼすエンドサイトーシス阻害剤の影響
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 久保朱里、柴田 葵、村田 匡、竹林裕美子、宮崎 誠、永井純也
2. 発表標題 培養腎近位尿管上皮細胞株HK-2におけるカルニチン取り込みに及ぼすチアゾリジン系抗糖尿病薬の影響
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 杉村光咲、竹原一揮、竹林裕美子、宮崎 誠、永井純也
2. 発表標題 腎近位尿管上皮細胞へのアルブミン負荷によるHIF-1活性化：アラキドン酸の関与
3. 学会等名 第2回日本医療薬学会フレッシュャーズ・カンファレンス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 久保和穂、前田拳太、伊東里紗、小松純也、竹林裕美子、宮崎 誠、永井純也
2. 発表標題 アドリアマイシン誘発タンパク尿発症マウスの腎臓におけるHIF-1標的トランスポーター遺伝子の発現変動
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 永井純也、杉村光咲、竹原一揮、宮崎 誠、竹林裕美子
2. 発表標題 糸球体から漏出したアルブミンによって誘発される腎尿細管上皮細胞障害の要因解析：HIF-1活性化とアラキドン酸の役割
3. 学会等名 第24回創剤フォーラム若手研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 池田豊聡、杉村光咲、竹林裕美子、永井純也
2. 発表標題 腎近位尿管上皮細胞におけるアルブミン誘発HIF-1活性化：アラキドン酸の関与とシクロオキシゲナーゼ阻害薬の影響
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 松谷春花、堀 晴菜、久保朱里、竹林裕美子、本橋秀之、永井純也
2. 発表標題 腎尿管上皮細胞株 HK-2におけるカルニチン輸送に及ぼす低酸素濃度培養の影響
3. 学会等名 第3回日本医療薬学会フレッシューズ・カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松本耕野, 松原一輝, 數原由理恵, 竹林裕美子, 本橋秀之, 永井純也
2. 発表標題 ヒト由来培養細胞におけるメトトレキサート細胞内蓄積に及ぼすシアニジンの影響
3. 学会等名 第3回日本医療薬学会フレッシュャーズ・カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 永井純也, 松谷春花, 孫 紅昕, 堀 晴菜, 久保朱里, 竹林裕美子, 本橋秀之
2. 発表標題 腎近位尿細管上皮細胞におけるHIF-1活性化とOCTN2介在性輸送
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 中達 穂, 宮所冴衣, 池田豊聡, 金久 奨, 竹林裕美子, 本橋秀之, 永井純也
2. 発表標題 腎近位尿細管上皮細胞へのアルブミン曝露によるHIF-1活性化とプロスタグランジン生成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

大阪薬科大学 薬剤学研究室
<http://www.oups.ac.jp/kenkyu/kenkyuushi tu/yakuzai.html>

