

令和 3 年 6 月 15 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H02584

研究課題名(和文) 構造選択的メタボロームと生合成・消失臓器解析によるABC膜輸送体生体内基質の探索

研究課題名(英文) Structure-selective metabolome analysis of ABC xenobiotic transporters

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：膜輸送体は細胞膜に局在し、薬物の細胞内への取り込みや細胞内からの排出に働く。本研究は、小腸、肝臓、腎臓、血液脳関門等に発現し、多くの薬物を細胞内から細胞外へ排出する膜輸送体であるbreast cancer resistance protein(BCRP)とP-glycoprotein(P-gp)に着目し、生体内に存在し、これらの基質となり、これら膜輸送体の阻害薬投与により血中濃度が変化する化合物(バイオマーカー)の特定を試みた。網羅的メタボロミクス解析によりイソフラボンの硫酸抱合体がBCRPの生体内基質に、食物由来のステロイド様化合物がP-gpの生体内基質であ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

膜輸送体は、基質薬物の体内動態を支配する一方、基質選択性が広いため、薬の飲みあわせによる薬物相互作用や遺伝子多型による薬物動態、薬の作用・副作用の変化に関与する。従って、膜輸送体に及ぼす医薬品の影響や、膜輸送体への乗りやすさを解明することは、新薬の開発と医薬品の適正使用の両方に重要である。本研究で明らかとなった、薬物排出膜輸送体の生体内基質は、今後、臨床研究等においてヒトにおける有効性を検証する必要がある。ヒトでも有効となった場合、膜輸送体を介した薬物相互作用の有無を、飲み合わせる薬を投与することなくモニターできる点で有用であり、医薬品開発の効率化や安全性の向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：Membrane transporters are localized on plasma membranes of various cells and involved in the uptake and efflux of substrate drugs. This study focused on two drug efflux transporters, breast cancer resistance protein (BCRP) and P-glycoprotein (P-gp), both of which are expressed in the intestine, liver, kidney, and blood-brain barrier. Many drugs are pumped out by these transporters, and therefore, administration of their inhibitor drugs may lead to change in pharmacokinetics, efficacy, and/or toxicity of their substrate drugs. We have attempted to identify compounds which exist in the body, are transported by these transporters, and whose blood concentration is changed by administration of inhibitor drugs. Comprehensive metabolomics analysis has clarified that sulfate conjugates of isoflavones and food-derived steroid-like compounds are the in vivo substrates of BCRP and P-gp, respectively. We proposed the first evidence of a surrogate marker of BCRP inhibition.

研究分野：薬物動態学

キーワード：メタボロミクス 薬物動態 バイオマーカー トランスポーター 薬物相互作用 硫酸抱合 イソフラボン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

Breast cancer resistance protein(BCRP/ABCG2)と P-glycoprotein(P-gp)は、ともに、小腸、肝臓、腎臓、血液脳関門等に発現し、多くの薬物を細胞内から細胞外へ排出する。特に、小腸や血液脳関門においては、基質薬物の体内動態を支配する重要な膜輸送体と考えられており、薬物相互作用や遺伝子多型等による薬物動態、薬の作用・副作用の変化に関与する。従って、これら膜輸送体に及ぼす医薬品の影響や、膜輸送体への乗りやすさを解明することは、新薬の開発と医薬品の適正使用の両方に重要である。

本研究は、医薬品がこれら膜輸送体の機能にどのように影響するかを生体レベルで明らかにするためのバイオマーカー(生体内基質)の探索を目的とした。このような生体内基質が解明されれば、新薬開発の際に、投与量の変化に応じた生体内基質の血中濃度の変化を測定することにより、BCRP や P-gp の機能の変化を生体レベルで把握することが可能である。実際、肝臓や腎臓に発現し、薬物の細胞内への取り込みに働く膜輸送体 organic anion transporting polypeptides (OATPs)や organic anion transporter (OAT)、organic cation transporter (OCT) に対する生体内基質が解明され、医薬品開発に応用されつつある。これらの取り込みに働く膜輸送体は、生体内では血液側の細胞膜に存在するため、その機能の変化は血中濃度の変化として現れやすい。一方で、BCRP や P-gp は、小腸、肝臓、腎臓においては、直接血液側には面していない刷子縁膜に局在するため、血中濃度の変化として捉えることに困難が予想され、実際、生体内での機能を反映しうる生体内基質は未解明である。

医薬品開発においては、開発化合物がこれら膜輸送体を臨床濃度で阻害または誘導することによって生じる薬物相互作用の有無を調べるのが一般的である。しかし薬物相互作用の有無を調べるには、当該開発化合物と各膜輸送体の典型基質薬とを同時にヒトに投与する必要があり、多くの労力、時間、コストがかかる。これに対し、膜輸送体の生体内基質を解明し、その血中濃度等をバイオマーカーとして測定すれば、典型基質薬の投与が不要なため医薬品開発の大幅な効率化と安全性の向上が期待できる。さらに、当該生体内基質を患者ごとに応用すれば、膜輸送体の活性の個人間差を評価し、医薬品の投与量を最適化できるかもしれない。このように生体内基質の解明は医薬品開発と薬物治療の両方において重要であり、その解明を目指す本研究の意義は極めて大きい。

2. 研究の目的

本研究では、代表者らが独自に開発した、誘導体化反応と precursor ion scan とを組み合わせた構造選択的メタボロームを応用することで、これらの膜輸送体の生体レベルでの機能評価を可能とする生体内基質の解明を試みた。代表者らの研究室で保有する BCRP と P-gp の遺伝子欠損マウスにおいては、これら膜輸送体の生体内基質が体内に蓄積しているはずである。そこでまず、遺伝子欠損マウス肝臓抽出物を基質源として用い、これら膜輸送体の発現系で生体内基質を濃縮させることにより基質の単離を試みた。一方で、このアプローチだけでは、体内に二次的な要因で蓄積する化合物等の影響も排除できず、また当該膜輸送体が生体レベルで重要な役割を果たす化合物以外のものも拾ってしまう可能性がある。そこで、別のアプローチとして BCRP 阻害剤を投与後の血液検体を用いた網羅的メタボロミクス解析による生体内基質の探索を試みた。医薬品開発においてはげっ歯類が実験動物として汎用されるため、薬物相互作用や遺伝的多型の影響を動物実験の段階で評価・予測することも重要である。そこで本研究では、OATP の生体内基質として報告のあるいくつかの化合物の中で、ラットにおけるバイオマーカーとしても有効と考えられる化合物の選定を目的とした検討も合わせて行った。

3. 研究の方法

(1) 遺伝子欠損マウス臓器を基質源としたメタボローム解析

BCRP と P-gp 遺伝子欠損マウス肝臓には BCRP の生体内基質が蓄積していると考え、欠損マウス由来の肝臓ホモジネート抽出液を、BCRP 基質候補化合物の基質源溶液として実験に供した。BCRP 発現 MDCKII 細胞を transwell に播種後、基質源溶液をドナー側に添加し、アクセプター

側の培地を LC-TOFMS の MS スキャンで測定することで、経細胞輸送された BCRP 生体内基質を検出した。BCRP 阻害剤である Ko143 を添加時に、アクセプター側でのシグナル強度が減少したイオンを BCRP 生体内基質の候補として選択した。MS/MS スキャンによる MS スペクトルを、データベースと比較して化合物を推定した後、化合物の標品と、候補イオンの MS スペクトルやクロマトグラム上の retention time を比較することにより、化合物を同定した。BCRP 発現 MDCKII 細胞を介した候補化合物の経細胞輸送と、BCRP 発現反転膜小胞への候補化合物の取り込みから、候補化合物の BCRP による輸送を評価した。

(2) 膜輸送体阻害剤の投与によるメタボローム解析

マウスに BCRP 阻害剤として lapatinib を経口投与し、血漿検体を採取した。血漿検体中のイオンピークは、オールイオンフラグメンテーションモードを用いた LC-TOFMS によって網羅的に測定した。この方法により、検出されたすべてのイオンとそのプロダクトイオンを情報として採取し、後の化合物同定に利用した。BCRP が硫酸抱合体を良好な基質として認識することから、ノイズに由来するピークを除去した後に硫酸基に対応する 79.96Da をロスしたプロダクトイオンを生成するイオンを選択した。対照群と lapatinib 処置群の間でシグナル強度が有意に異なるイオンピークを選択した。MS/MS スキャンによる MS スペクトルを、データベースと比較して化合物を推定した後、化合物の標品と、候補イオンの MS スペクトルやクロマトグラム上の retention time を比較することにより、化合物を同定した。Lapatinib と、他の BCRP 阻害剤として febuxostat を経口投与後のイソフラボン代謝物の血漿中濃度推移を、LC-MS/MS を用い測定した。イソフラボン硫酸抱合体の小腸輸送に及ぼす BCRP の役割を調べるため、ヒト iPS 細胞由来小腸上皮様細胞および BCRP 発現膜小胞を用いた輸送試験を行った。

(3) 肝取り込み膜輸送体 OATP1Bs 生体内基質のげっ歯類における有用性

胆管カニューレ、腎結紮処置、もしくは未処置のラットに OATP1Bs 阻害剤 rifampicin (RIF) と、OATP1Bs のみならず OATs を含む複数のトランスポーターの阻害剤 probenecid (PBD) を投与後、OATP1Bs の生体内基質の血漿中濃度推移と臓器中濃度を LC-MS/MS を用い、測定した。これら阻害剤や生体内基質の肝への取り込みや OATP1Bs による取り込みに及ぼす阻害剤の影響を調べるため、ラット遊離肝細胞および OATP1Bs を遺伝子導入した HEK293 細胞を用いた輸送試験を行った。

4. 研究成果

(1) 遺伝子欠損マウス臓器を基質源としたメタボローム解析

対照細胞 (mock/MDCKII) に比べ、BCRP を遺伝子導入した MDCKII 細胞 (BCRP/MDCKII) で有意に高い経細胞輸送を示したイオンピークのうち、経時的な経細胞輸送および、BCRP 阻害剤 Ko143 による阻害が確認された m/z 298.10 に着目した。このイオンは adenosine 誘導体と同定された。BCRP 基質薬物の一つである abacavir は、adenosine と類似した構造を有しており、BCRP が adenosine 類似化合物を基質として認識する可能性がある。BCRP/MDCKII 細胞において、重水素標識体は、基底膜から頂端膜方向に経細胞輸送された一方、mock/MDCKII 細胞では方向性輸送は確認されなかった。BCRP/MDCKII 細胞における方向性輸送は、Ko143 の添加でほぼ完全に阻害され、BCRP の関与が示唆された。一方で、adenosine 誘導体は、BCRP の典型的基質である 1-methyl-6-phenylimidazo(4,5-b)pyridine の経細胞輸送を阻害しなかったこと、BCRP 発現膜小胞への取り込みが小さく、ATP 依存的でなかったことから、BCRP によって直接輸送される基質ではない可能性も考えられた。本アプローチだけでは、二次的な要因で遺伝子欠損マウス体内に蓄積する化合物の影響を排除することができず、より特異的な生体内基質探索方法が重要と考え、次に阻害剤投与による生体レベルでの試験を行った。

(2) 膜輸送体阻害剤の投与によるメタボローム解析

溶媒投与群、lapatinib 30 mg/kg 投与群、および lapatinib 90 mg/kg 投与群のマウス血漿検体について、ターゲットを絞らない網羅的なメタボロミクス解析を行ったところ、PLS-DA スコアプロットで3群が明確に分離されていることが明らかとなった。溶媒投与群と90 mg/kg 投与群を比較すると、135個のピークが後者で有意に増加または減少していた(図1A)。79.96 Daのm/zの低下を示すプロダクトイオンを持つ化合物を選択すると、9個のイオンが得られた(図1B)。これらのうち、データベース上で化合物候補を同定できたものについて、標品を入手し、イオンスペクトルとクロマトグラムを確認したところ、食物由来イソフラボンである daidzein sulfate (DS)と genistein sulfate (GS)が見出された(図1B)。その他、

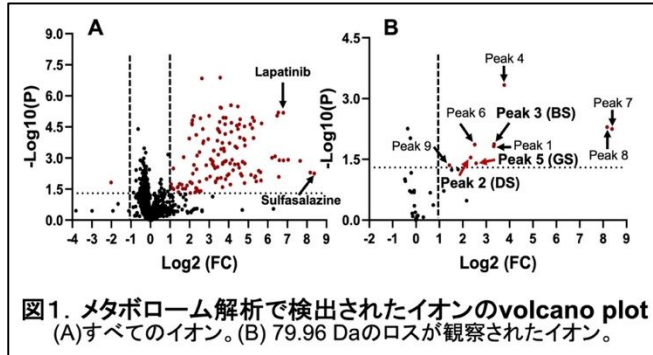


図1. メタボローム解析で検出されたイオンのvolcano plot (A)すべてのイオン。(B) 79.96 Daのロスが観察されたイオン。

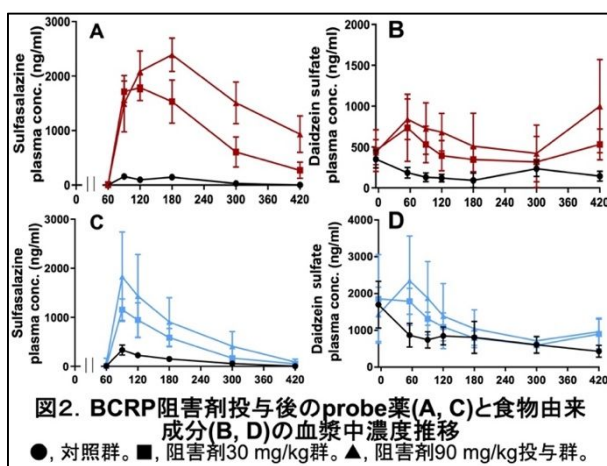


図2. BCRP阻害剤投与後のprobe薬(A, C)と食物由来成分(B, D)の血漿中濃度推移
●, 対照群。■, 阻害剤30 mg/kg群。▲, 阻害剤90 mg/kg投与群。

脱ベンジル化 lapatinib 代謝物 (M1) や biochanin A の硫酸抱合体と想定されるピークも検出された。そこで、DS や GS が、BCRP 阻害剤投与によって血中濃度が変動するバイオマーカーとして有用かどうかを検証するため、lapatinib および febuxostat 経口投与後の DS、GS の血漿中濃度推移を測定した(図2)。この時、BCRP の機能変化を定量的に把握する目的で、その典型的基質 sulfasalazine も経口投与し、血漿中濃度推移に及ぼす影響も同時に評価した。30 ないし 90 mg/kg の lapatinib は、sulfasalazine の血漿中濃度下面積(AUC)を 14~25 倍増加させた一方、DS の AUC を 3~4 倍増加させた(図2A, B)。一方、30 ないし 90 mg/kg の febuxostat は、sulfasalazine の AUC を 4~6 倍増加させた一方、DS の AUC を 1.3~1.8 倍増加させた(図2C, D)。GS についても同様な影響が観察された。以上より、BCRP 阻害剤投与によって DS や GS の血漿中濃度が増加することが示された。この現象が、小腸に存在する BCRP の阻害によることを示唆するため、ヒト iPS 細胞由来小腸上皮様細胞において、これら阻害剤存在下もしくは非存在下で、daidzein (親化合物)を刷子縁膜側に添加し、基底膜側への代謝物(DS)の出現を観察した(図3)。DSの基底膜側への出現は、lapatinib および febuxostat によって有意に増加し(図3)。この結果は DS の血中濃度の増加(図2)と対応していたことから、これら阻害剤による小腸 BCRP の阻害を示唆した。さらに、BCRP 発現膜小胞への DS の ATP 依存性取り込みは、これら BCRP 阻害剤によって減少した。これらの結果は、DS の BCRP による輸送が阻害剤の影響を受けたことを示唆しており、したがって BCRP の生体内での機能を反映するバイオマーカーとして DS が有用であることが示唆された。

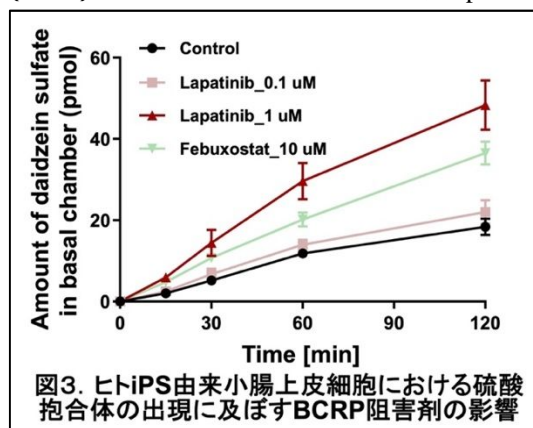


図3. ヒトiPS由来小腸上皮細胞における硫酸抱合体の出現に及ぼすBCRP阻害剤の影響

(3) 肝取り込み膜輸送体 OATP1Bs 生体内基質のげっ歯類における有用性

OATP1Bs 阻害剤である RIF および PBD による OATP1B 内因性基質の体内動態への影響を調べるため、ラットに RIF もしくは PBD を投与後、血漿中及び臓器中の hexadecanedioate (HDA)、octadecanedioate (ODA)、tetradecanedioate (TDA) および coproporphyrin (CP)-III 濃度を定量した。

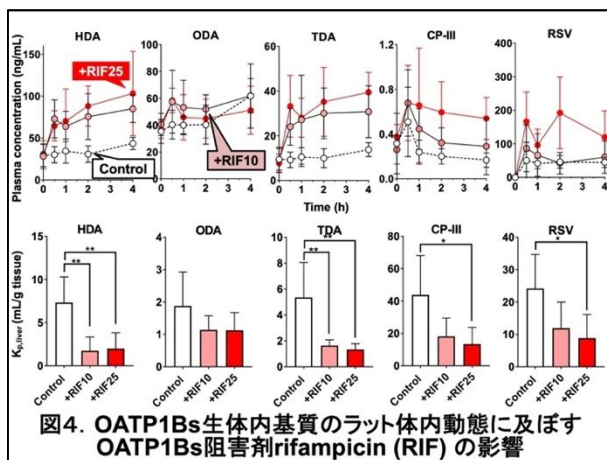


図4. OATP1Bs生体内基質のラット体内動態に及ぼすOATP1Bs阻害剤rifampicin (RIF)の影響

RIF および PBD 投与群において HDA、ODA、TDA 及び CP-III の血漿中濃度は対照群に比べ上昇した (図 4, 5)。OATP の阻害を示す目的で、OATP1Bs の典型的基質である rosuvastatin (RSV) の血漿中濃度推移も同時に測定し、同様に上昇した (図 4, 5)。一方で、RIF は ODA を除くこれら内因性基質の肝臓-血液間分配係数($K_{p,liver}$)を有意に低下させ (図 4) また PBD はこれらすべての内因性基質の $K_{p,liver}$ を有意に低下させた (図 5)。したがって、これらの化合物が血中から肝臓中へ取り込まれてお

り、RIF や PBD がこの肝取り込み過程を阻害することが示唆された。

これら内因性基質の体内動態に腸肝循環が影響するかを調べるため、ラットに実験開始 30 分前から胆管カニューレ処置を行い、胆汁を全量回収することで、胆汁が消化管に供給されない系を作製した。HDA、ODA、TDA 及び CP-III の血漿中濃度は、胆管カニューレ処置及び非処置でほとんど差がなかった。また、回収した胆汁中に HDA、ODA、及び TDA は検出されず、CP-III は検出されたものの胆汁中排泄速度は PBD によって低下しなかった。以上より、胆汁排泄及び腸肝循環は HDA、ODA、TDA 及び CP-III の体内動態において重要でないことが示された。また、PBD は HDA 及び TDA の腎臓-血液間分配係数 ($K_{p,kidney}$) を有意に低下させたものの、腎結紮処置ラットにおいても HDA、ODA、

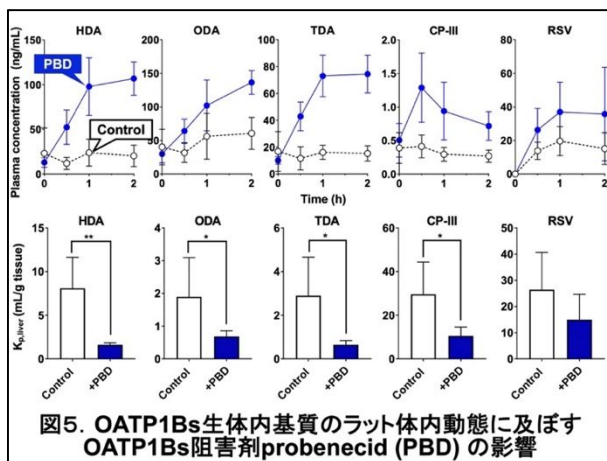


図5. OATP1Bs生体内基質のラット体内動態に及ぼすOATP1Bs阻害剤probenecid (PBD)の影響

TDA 及び CP-III の血漿中濃度が PBD 投与群で著しく上昇し、また、HDA、ODA 及び TDA の $K_{p,liver}$ は有意に低下した。また、これら内因性基質の血漿中濃度及び $K_{p,liver}$ は、PBD 非投与の腎結紮処置ラットと非処置ラット間でほとんど差がなかった。以上より、HDA、ODA 及び TDA の血漿中濃度に腎取り込みはほとんど影響せず、肝取り込みの寄与が大きいことが示唆された。

内因性基質 4 化合物のうち、HDA が最も肝取り込みが体内動態に及ぼす影響が大きいと考えられたため、d-HDA の肝取り込みに及ぼす阻害剤の影響を検討した。d-HDA 及び OATP1Bs 阻害剤 (PBD、cyclosporin A (CsA)、RIF) を同時にラット肝細胞に曝露させ、d-HDA の取り込みを評価した。Human serum albumin (HSA) 非添加で実験を行ったところ、d-HDA の取り込みは、対照群と 4°C の間でほとんど差が認められなかった一方、HSA 10 μ M を添加した薬液を用いて取り込み実験を行ったところ、PBD、CsA 及び RIF により d-HDA の取り込みは有意に低下した (図 6)。同様な HSA 存在下における阻害作用は、ヒト OATP1B1 遺伝子を発現させた HEK293 細胞 (HEK293/OATP1B1) への d-HDA 取り込みにおいても認められた。以上より、d-HDA は Oatps によって取り込まれ、RIF や PBD が Oatps を阻害することで肝取り込み低下が生じたと考えられ、HDA が OATP を介した肝取り込みを評価するバイオマーカーとして有用であることが示唆された。

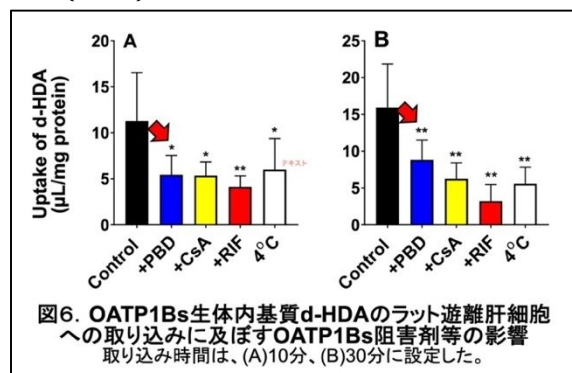


図6. OATP1Bs生体内基質d-HDAのラット遊離肝細胞への取り込みに及ぼすOATP1Bs阻害剤等の影響
取り込み時間は、(A)10分、(B)30分に設定した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 8件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Futatsugi Azusa, Masuo Yusuke, Kato Yukio	4. 巻 110
2. 論文標題 Effects of Probenecid on Hepatic and Renal Disposition of Hexadecanedioate, an Endogenous Substrate of Organic Anion Transporting Polypeptide 1B in Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 2274 ~ 2284
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2021.02.011	査読の有無 無
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 Taguchi Takayuki, Masuo Yusuke, Futatsugi Azusa, Kato Yukio	4. 巻 48
2. 論文標題 Static Model-Based Assessment of OATP1B1-Mediated Drug Interactions with Preincubation-Dependent Inhibitors Based on Inactivation and Recovery Kinetics	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Disposition	6. 最初と最後の頁 750 ~ 758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.120.000020	査読の有無 無
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 Nishiyama Misa, Nakamichi Noritaka, Yoshimura Tomoyuki, Masuo Yusuke, Komori Tomoe, Ishimoto Takahiro, Matsuo Jun-ichi, Kato Yukio	4. 巻 45
2. 論文標題 Homostachydrine is a Xenobiotic Substrate of OCTN1/SLC22A4 and Potentially Sensitizes Pentylentetrazole-Induced Seizures in Mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurochemical Research	6. 最初と最後の頁 2664 ~ 2678
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11064-020-03118-8	査読の有無 無
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 Danoy Mathieu, Tauran Yannick, Poulain Stéphane, Arakawa Hiroshi, Mori Daiki, Araya Karin, Kato Sachi, Kido Taketomo, Kusahara Hiroyuki, Kato Yukio, Miyajima Atsushi, Plessy Charles, Sakai Yasuyuki, Leclerc Eric	4. 巻 114
2. 論文標題 Analysis of hiPSCs differentiation toward hepatocyte-like cells upon extended exposition to oncostatin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Differentiation	6. 最初と最後の頁 36 ~ 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.diff.2020.05.006	査読の有無 無
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 Masuo Yusuke, Fujita Ken-ichi, Mishiro Kenji, Seba Natsumi, Kogi Tatsuya, Okumura Hidenori, Matsumoto Natsumi, Kunishima Munetaka, Kato Yukio	4. 巻 35
2. 論文標題 6-Hydroxyindole is an endogenous long-lasting OATP1B1 inhibitor elevated in renal failure patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 555 ~ 562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2020.09.001	査読の有無 無
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 Kubota Yutaro, Fujita Ken ichi, Takahashi Takehiro, Sunakawa Yu, Ishida Hiroo, Hamada Kazuyuki, Ichikawa Wataru, Tsunoda Takuya, Shimada Kazuhiro, Masuo Yusuke, Kato Yukio, Sasaki Yasutsuna	4. 巻 108
2. 論文標題 Higher Systemic Exposure to Unbound Active Metabolites of Regorafenib Is Associated With Short Progression Free Survival in Colorectal Cancer Patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Pharmacology & Therapeutics	6. 最初と最後の頁 586 ~ 595
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.1810	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 Taguchi Takayuki, Masuo Yusuke, Sakai Yoshiyuki, Kato Yukio	4. 巻 34
2. 論文標題 Short-lasting inhibition of hepatic uptake transporter OATP1B1 by tyrosine kinase inhibitor pazopanib	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 372 ~ 379
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2019.08.001	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 -

1. 著者名 Hashimoto Naoto, Nakamichi Noritaka, Nanmo Hikari, Kimura Kei-ichi, Masuo Yusuke, Sakai Yasuyuki, Schinkel Alfred H., Sato Shinichi, Soga Tomoyoshi, Kato Yukio	4. 巻 36
2. 論文標題 Metabolome Analysis Reveals Dermal Histamine Accumulation in Murine Dermatitis Provoked by Genetic Deletion of P-Glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 158
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-019-2695-3	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 Nakamichi Noritaka, Matsumoto Yuta, Kawanishi Takumi, Ishimoto Takahiro, Masuo Yusuke, Horikawa Masato, Kato Yukio	4. 巻 42
2. 論文標題 Maturational Characterization of Mouse Cortical Neurons Three-Dimensionally Cultured in Functional Polymer FP001-Containing Medium	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 1545 ~ 1553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-00307	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 Kawanishi Takumi, Arakawa Hiroshi, Masuo Yusuke, Nakamichi Noritaka, Kato Yukio	4. 巻 108
2. 論文標題 Bile Duct Obstruction Leads to Increased Intestinal Expression of Breast Cancer Resistance Protein With Reduced Gastrointestinal Absorption of Imatinib	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 3130 ~ 3137
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2019.05.017	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 Al-Shammari Aya Hasan, Masuo Yusuke, Fujita Ken-ichi, Yoshikawa Yuka, Nakamichi Noritaka, Kubota Yutaro, Sasaki Yasutsuna, Kato Yukio	4. 巻 108
2. 論文標題 Influx and Efflux Transporters Contribute to the Increased Dermal Exposure to Active Metabolite of Regorafenib After Repeated Oral Administration in Mice	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Pharmaceutical Sciences	6. 最初と最後の頁 2173 ~ 2179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.xphs.2019.01.018	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 Masuo Yusuke, Ohba Yuri, Yamada Kohei, Al-Shammari Aya Hasan, Seba Natsumi, Nakamichi Noritaka, Ogihara Takuo, Kunishima Munetaka, Kato Yukio	4. 巻 35
2. 論文標題 Combination Metabolomics Approach for Identifying Endogenous Substrates of Carnitine/Organic Cation Transporter OCTN1	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-018-2507-1	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 Futatsugi Azusa, Toshimoto Kota, Yoshikado Takashi, Sugiyama Yuichi, Kato Yukio	4. 巻 46
2. 論文標題 Evaluation of Alteration in Hepatic and Intestinal BCRP Function In Vivo from ABCG2 c.421C>A Polymorphism Based on PBPK Analysis of Rosuvastatin	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Disposition	6. 最初と最後の頁 749 ~ 757
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.117.078816	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12件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 加藤将夫
2. 発表標題 Organ-on-a-chipと薬物動態評価
3. 学会等名 立命館大学総合科学技術研究機構創薬科学研究センター創剤研究コンソーシアム2020年度第1回研究会「創薬開発におけるBody-on-a-chip/Organ-on-a-chip: 基礎から応用まで」(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤将夫
2. 発表標題 肝小腸細胞連結灌流型MPSを用いた薬物逐次代謝の速度論的解析
3. 学会等名 薬物動態談話会第43年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 及川夏月、増尾友佑、三代憲司、国嶋崇隆、加藤将夫
2. 発表標題 有効腎血漿流量の評価に応用可能な生体内化合物の網羅的探索
3. 学会等名 日本薬学会第141回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Aya Alshammari, Yusuke Masuo, Kazuhiro Shimada, Ken-ichi Fujita, Tomohiko Wakayama, and Yukio Kato
2. 発表標題 Association between pharmacokinetics and dermal toxicology of tyrosine kinase inhibitors in a mouse model.
3. 学会等名 日本薬物動態学会第35回年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 加藤将夫
2. 発表標題 肝小腸モデル細胞連結型MPSによる薬物代謝と臓器間相互作用の解析
3. 学会等名 日本薬物動態学会第34回年会シンポジウム8「In vitro-in vivo補外に基づくMicro-Physiological Systems 及びSystems Modelingの相補的利活用が創薬・開発に与えるインパクト - 現況と将来展望 - 」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤将夫、川西 巧、荒川 大
2. 発表標題 Organs-on-a-chipを利用した薬物動態における臓器間相互作用の理解
3. 学会等名 第40回日本臨床薬理学会学術総会シンポジウム29「臓器間ネットワーク制御：異種細胞組織構築モデルから病態生理へ」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤将夫
2. 発表標題 OCTN1: カチオン薬輸送から外来アミノ酸輸送へ
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ミニシンポジウム1「多彩な輸送能力を有するトランスポーターの生理的意義とリポジョニング」(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 加藤将夫
2. 発表標題 腸肝・腎尿管のOCTN1/SLC22A4によるエルゴチオネイン輸送と腎障害
3. 学会等名 第50回日本消化吸収学会総会ワークショップ「腸肝と腎・尿管のクロストーク：吸収 から物質輸送まで」（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aya Hassan Al-Shammari, Yusuke Masuo, Ken-ichi Fujita, Yutaro Kubota, Yasutsuna Sasaki, Yukio Kato.
2. 発表標題 ABC xenobiotic transporters play important roles in systemic exposure and dermal distribution of tyrosine kinase inhibitor regorafenib and its active metabolites.
3. 学会等名 22nd North American ISSX Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 笹田京佑、増尾友佑、中道範隆、加藤将夫
2. 発表標題 遺伝子欠損マウス臓器を基質源としたメタボローム解析による膜輸送体 BCRP の生体 内基質探索
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第130回例会、富山大学杉谷キャンパス
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 河西 巧、荒川 大、増尾友佑、中道範隆、加藤将夫
2. 発表標題 Impact of altered intestinal and renal expression of xenobiotic transporters on pharmacokinetics of imatinib in cholestasis.
3. 学会等名 第33回日本薬物動態学会 / 第22回MD0シンポジウム合同国際学会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Aya Hasan Al-Shammari、増尾友佑、藤田健一、中道範隆、久保田祐太郎、佐々木康綱、加藤将夫
2. 発表標題 Influx and efflux transporters contribute to the increased dermal exposure to active metabolite of regorafenib after repeated oral administration
3. 学会等名 第33回日本薬物動態学会 / 第22回MDOシンポジウム合同国際学会（国際学会）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>金沢大学分子薬物治療学研究室 http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bunyaku/ 分子薬物治療学研究室 http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~bunyaku/</p>

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
研究協力者	増尾 友佑 (Masuo Yusuke)	金沢大学・薬学系 (13301)	
研究協力者	石本 尚大 (Ishimoto Takahiro)	金沢大学・薬学系・助教 (13301)	

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			
フランス	University of Lyon			