

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008～2010

課題番号：20249036

研究課題名（和文）メタボリックシンドローム患者の薬物動態変動機構の解明と薬物治療への応用

研究課題名（英文）PHARMACOKINETICS IN THE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND APPLICATION FOR PHARMACOTHERAPY

研究代表者

乾 賢一（KEN-ICHI INUI）

京都大学・医学研究科・名誉教授

研究者番号：70034030

研究成果の概要（和文）：

メタボリックシンドローム患者では、生体因子の変化によって、薬物の感受性が変わることが推定される。本研究によって、様々な疾患において薬物トランスポータの発現が変動し、薬の体内での動きが変化することを明らかにした。特に、薬物排出トランスポータMATE1の発現・機能変動が、糖尿病治療薬メトホルミンや抗がん剤シスプラチンの薬効・副作用発現に影響を与えることを示した。これらの研究成果は、メタボリックシンドローム患者における薬物療法の適正化に繋がると考えられる。

研究成果の概要（英文）：

Drug response is likely altered in the patient with metabolic syndrome. The present results indicated that the expression levels of drug transporters were varied, and pharmacokinetics was changed in several diseases. Especially, we clearly revealed that an efflux transporter MATE1 could influence the sensitivities of anti-diabetic drug metformin and anti-cancer drug cisplatin. These outcomes can lead to the optimized pharmacotherapy in metabolic syndrome patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成20年度	16,300,000	4,890,000	21,190,000
平成21年度	11,500,000	3,450,000	14,950,000
平成22年度	10,700,000	3,210,000	13,910,000
年度			
年度			
総計	38,500,000	11,550,000	50,050,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：薬学、薬剤反応、薬物トランスポータ、転写因子、核内受容体、メトホルミン

## 1. 研究開始当初の背景

薬物トランスポータは、生体に投与された薬物の吸収・分布・排泄を媒介し、薬物の体内動態（PK）や有効性・安全性（PD）を制御している。申請者らはこれまで、トランスポータの発現量が薬物の体内動態を規定する重要な因子であることを実証し、その応用として個別化免疫抑制療法の確立に世界で

初めて成功した。さらに最近では、遺伝子発現調節機構へと研究を展開し、様々な転写因子が薬物トランスポータの発現をダイナミックに調節していることを明らかにしつつある。一方、診断や治療において大きな社会問題を引き起こしているメタボリックシンドロームでは、その発症メカニズムの一つとして転写ネットワークの破綻が考えられて

おり、その破綻は様々な遺伝子の発現に波及効果を示すことが想定される。また、核内受容体型転写因子のアゴニストが、メタボリックシンドローム治療薬として繁用されているが、本薬物の使用に伴い薬物トランスポータの発現が変動している可能性も考えられる。

## 2. 研究の目的

本研究では、メタボリックシンドロームの病態や薬物治療が、小腸・腎臓・肝臓に発現する薬物トランスポータの発現に及ぼす影響を網羅的に解析し、そのシグナルパスウェイを明らかにするとともに、メタボリックシンドローム患者を対象にした PK/PD 解析を実施し、メタボリックシンドローム治療薬の適正使用法の確立を目指す。

## 3. 研究の方法

### (1) 病態モデル動物を用いた薬物トランスポータの発現解析

生活習慣病モデル動物を作製・購入し、薬物トランスポータの発現変動を、コントロール動物と比較する。解析対象臓器は、小腸、腎臓、肝臓とする。まず1次スクリーニングとして、米国 ABI 社の Rat あるいは Mouse Genome Survey Microarray®を用い、ケミルミネッセンスをベースとして遺伝子発現検出を行う。各モデル動物5例を目標にデータを蓄積し、発現変化を示す薬物トランスポータ遺伝子の網羅的探索を行う。コントロールと比較して、有意に2倍以上の発現上昇あるいは0.5倍以下の発現低下を示したトランスポータについては、個々の遺伝子に特異的な条件を設定し、リアルタイムPCR法を用いて検証を行う。リアルタイムPCRで得られた結果と、マイクロアレイで得られた結果の何れにおいても有意な発現変化として見出されたものについては、さらにWestern Blotting法によりタンパクレベルでの解析も実施する。

### (2) 核内受容体アゴニスト投与による薬物トランスポータの発現解析

動物に、抗メタボリックシンドローム薬として使用されている、フィブラート系薬剤、チアゾリジン誘導体、並びに抗炎症薬として繁用されているステロイド薬を投与し、(1)と同様に各臓器における薬物トランスポータの発現変動の網羅的な解析と検証を行う。

### (3) シグナルパスウェイの同定

薬物トランスポータの発現変動メカニズムの解析を行う。発現変動に関与している転写因子並びにシグナルパスウェイの探索は、

メタボリックシンドロームにおいて既に機能変動が認められている因子を中心に検索するが、文献情報、PathwayStudio™(生物学的パスウェイ・遺伝子制御ネットワーク解析ソフト:既に保有)、OmniViz™(データマイニングソフト:既に保有)などを駆使して、in silico において同定する。その生物学的妥当性については、各トランスポータのプロモーター領域を組み込んだレポーターコンストラクトなどを用いて、in vitro で検証する。

### (4) ヒト組織を用いた薬物トランスポータの発現解析

動物実験で発現変動の認められた薬物トランスポータについては、ヒトでもその変動が起こりうるか否かを検証する。すなわち、既に収集している小腸(N=38)、腎臓(N=110)あるいは肝臓(N=104)の検体、並びに研究実施期間中に増加する各臓器の検体を、糖尿病・高血圧・高脂血症・肥満あるいはそれらを複合的に発症しているメタボリックシンドロームの罹患の有無によって層別化し、当該分子の発現変動を調べる。また、同様に抗メタボリックシンドローム薬投与の有無によっても層別化を行う。これらの因子が薬物トランスポータの発現量に影響を及ぼすか否かについては、性別、年齢、服用薬物、各種検査値などを因子とした多変量解析を行い、統計学的解析を実施する。なお、統計解析の際には、研究協力者である生物統計家の指導・助言を適時仰ぐ。

### (5) メタボリックシンドローム患者における PK/PD 解析

メタボリックシンドロームの病態あるいは、核内受容体アゴニスト投与によって発現が変動することが、動物並びにヒト組織レベルで判明した薬物トランスポータの基質薬物を用いて、PK/PD 解析を実施し、発現変動の臨床的意義を明らかにする。基質薬物としては、メタボリックシンドローム及び関連疾患の治療薬として使用されており、その体内動態が薬物トランスポータの活性に大きく依存している薬物を選定する。例えば、糖尿病治療薬メトホルミン(肝 OCT1、腎 OCT2、腎 MATE1)、高脂血症治療薬プラバスタチン(肝 OATP1B1)、ACE 阻害剤エナラプリル(小腸 PEPT1)等が候補薬物として想定される。最終的に、研究計画を通して得られたデータを統合し、メタボリックシンドローム患者における、薬物動態変動因子の同定と医薬品適正使用法の確立を目指す。

## 4. 研究成果

### (1) 病態モデル動物を用いた薬物トランス

#### ポータの発現解析

胆汁うっ滞のモデル動物である EHBR を用いて、小腸並びに腎薬物トランスポータの発現変動を調べた。その結果、腎有機アニオントランスポータ OAT3 の発現が上昇することを見出した。さらに、OAT3 は生理的基質として胆汁酸を輸送することを証明し、胆汁うっ滞における OAT3 の病態生理学的な役割を明らかにした。さらに、甲状腺ホルモンによる MDR1 の発現変動や、小腸 PEPT1 の発現には日リズムが認められることを明らかにした。

#### (2) ヒト組織を用いた薬物トランスポータの発現解析

117 名の肝疾患患者を対象にして、17 種類の薬物トランスポータの mRNA 発現量を定量し、肝臓に発現する主要な薬物トランスポータの発現プロファイルを作成した。薬物トランスポータの中で、OATP2B1 が高発現しており、OCT1、OAT2、OATP2B1 などが高い発現を示した。さらに、肝有機アニオントランスポータ OATP2B1 の発現量を増加させるプロモーター領域の一塩基多型 (-282A>G) の同定に成功した。さらに重回帰解析を用いて、発現に影響を及ぼす因子の探索を試みたところ、HCV 感染及び肝硬変が ABC トランスポータの一種である MRP4 の mRNA・タンパク質発現を有意に上昇させることが判明した。

#### (3) シグナルパスウェイの同定

甲状腺ホルモンによる MDR1 の発現変動は、甲状腺ホルモン応答配列に TR $\alpha$ 1 が結合することによって制御されていること、また PEPT1 の日リズムには、時計遺伝子の一種である転写因子 DBP が E-box 配列に結合することによって調節されていることを明らかにした。また、肝臓に発現する有機カチオントランスポータ OCT1 の発現には、転写因子 USF が関与していることや、OCT2 の腎特異的な発現には epigenetic な制御が寄与していることを実証した。さらに、有機イオントランスポータの発現に影響を及ぼす、プロモーター領域の遺伝子多型の同定にも成功した。

#### (4) H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ (MATE1) の機能解析

MATE1 の機能特性を精査するため、OCT2 とのダブルトランスフェクタントを作成し、in vivo に近い評価系の構築に成功した。MATE1 や OCT2 は、メタボリックシンドローム治療薬として注目されている糖尿病治療薬メトホルミンの輸送に関与していることも本評価系を用いて実証した。

#### (5) メタボリックシンドローム治療薬メトホルミンの体内動態特性に関する解析

メトホルミンの尿細管分泌を媒介してい

る H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ (MATE1 及び MATE2-K) の遺伝子多型解析を行った。MATE1 ではアミノ酸変異を伴う遺伝子多型が 5 つ、また MATE2-K では 2 つ同定した。さらに、これら遺伝子多型の輸送活性に及ぼす影響について検討したところ、いずれも輸送活性の減少や消失が認められ、特に MATE1 G64D や MATE2-K G211V では完全に輸送活性が消失した。MATE1/OCT2 ダブルトランスフェクタントを用いて、メトホルミンとシメチジンの薬物間相互作用は、MATE1 を介して惹起されることを明らかにした。さらに、MATE1 の発現が消失あるいは低下した時を想定して、MATE1 遺伝子欠損動物を新たに作成し、メトホルミンの体内動態解析を行った。その結果、MATE1 遺伝子欠損動物のメトホルミン血中濃度及び腎組織中濃度は野生型マウスと比較して顕著に上昇するとともに、分泌クリアランスは 1/10 に低下した。従って、MATE1 がメトホルミンの腎排泄過程に重要な役割を果たしていることを、in vivo 系で初めて実証した。

#### (6) MATE1 および MATE2-K の遺伝子多型患者におけるメトホルミンの体内動態解析

ヒトにおいてメタボリックシンドローム治療薬メトホルミンの体内動態における有機カチオン輸送系の遺伝子多型の影響を検討した。腎臓からの排出を司る H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ MATE1 および MATE2-K の変異をヘテロで有する患者において、野生型と比べて排泄速度に有意な差は認められなかった。また、ノックアウトマウスを用いた検討でも同様に、ヘテロ型では差は観察されなかった。従って、MATE1 もしくは MATE2-K の半分程度の機能低下は、メトホルミンの体内動態への影響は小さいものと推察された。一方、多変量解析の結果、クレアチンクリアランスが有意な相関因子として抽出された。クレアチンは糸球体濾過に加え尿細管分泌を受けるカチオン性小分子であることから、有機カチオン輸送系の機能を反映するバイオマーカーになる可能性が示唆された。他方、MATE1 の機能低下は、白金系抗がん剤シスプラチンの腎臓からの排出を抑制し、腎毒性を増強することが明らかになった。MATE1 の機能変動が多くの薬物の体内動態や毒性発現に影響を与えると考えられる。

#### 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 29 件)

1. Aoki M, Terada T, Kajiwara M, Ogasawara K, Ikai I, Ogawa O, Katsura T, and Inui K. Kidney-specific expression

- of human organic cation transporter 2 (OCT2/SLC22A2) is regulated by DNA methylation. *Am J Physiol Renal Physiol* 295: F165-170, 2008 査読あり
2. Chen J, Terada T, Ogasawara K, Katsura T, and Inui K. Adaptive responses of renal organic anion transporter 3 (OAT3) during cholestasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 295: F247-252, 2008 査読あり
  3. Kajiwarra M, Terada T, Asaka J, Aoki M, Katsura T, Ikai I, and Inui K Regulation of basal core promoter activity of human organic cation transporter 1 (OCT1/SLC22A1). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 295: G1211-1216, 2008 査読あり
  4. Nishio N, Katsura T, and Inui K. Thyroid hormone regulates the expression and function of P-glycoprotein in Caco-2 cells. *Pharm Res* 25: 1037-1042, 2008 査読あり
  5. Ogasawara K, Terada T, Motohashi H, Asaka J, Aoki M, Katsura T, Kamba T, Ogawa O, and Inui K. Analysis of regulatory polymorphisms in organic ion transporter genes (SLC22A) in the kidney. *J Hum Genet* 53: 607-614, 2008 査読あり
  6. Okamura M, Terada T, Katsura T, and Inui K. Inhibitory effect of zinc on the absorption of beta-lactam antibiotic ceftibuten via the peptide transporters in rats. *Drug Metab Pharmacokinet* 23: 464-468, 2008 査読あり
  7. Saito H, Terada T, Shimakura J, Katsura T, and Inui K. Regulatory mechanism governing the diurnal rhythm of intestinal H<sup>+</sup>/peptide cotransporter 1 (PEPT1). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 295: G395-402, 2008 査読あり
  8. Sato T, Masuda S, Yonezawa A, Tanihara Y, Katsura T, and Inui K. Transcellular transport of organic cations in double-transfected MDCK cells expressing human organic cation transporters hOCT1/hMATE1 and hOCT2/hMATE1. *Biochem Pharmacol* 76: 894-903, 2008 査読あり
  9. Yokoo S, Masuda S, Yonezawa A, Terada T, Katsura T, and Inui K Significance of organic cation transporter 3 (SLC22A3) expression for the cytotoxic effect of oxaliplatin in colorectal cancer. *Drug Metab Dispos* 36: 2299-2306, 2008 査読あり
  10. Yonezawa A, Masuda S, Katsura T, and Inui K. Identification and functional characterization of a novel human and rat riboflavin transporter, RFT1. *Am J Physiol Cell Physiol* 295: C632-641, 2008 査読あり
  11. Aoki M, Terada T, Ogasawara K, Katsura T, Hatano E, Ikai I, and Inui K. Impact of regulatory polymorphisms in organic anion transporter genes in the human liver. *Pharmacogenet Genomics* 19: 647-656, 2009 査読あり
  12. Kajiwarra M, Terada T, Ogasawara K, Iwano J, Katsura T, Fukatsu A, Doi T, and Inui K. Identification of multidrug and toxin extrusion (MATE1 and MATE2-K) variants with complete loss of transport activity. *J Hum Genet* 54: 40-46, 2009 査読あり
  13. Kimura N, Masuda S, Katsura T, and Inui K Transport of guanidine compounds by human organic cation transporters, hOCT1 and hOCT2. *Biochem Pharmacol* 77: 1429-1436, 2009 査読あり
  14. Toyohara T, Suzuki T, Morimoto R, Akiyama Y, Souma T, Shiwaku HO, Takeuchi Y, Mishima E, Abe M, Tanemoto M, Masuda S, Kawano H, Maemura K, Nakayama M, Sato H, Mikkaichi T, Yamaguchi H, Fukui S, Fukumoto Y, Shimokawa H, Inui K, 以下 11 名. SLC04C1 transporter eliminates uremic toxins and attenuates hypertension and renal inflammation. *J Am Soc Nephrol* 20: 2546-2555, 2009 査読あり
  15. Tsuda M, Terada T, Mizuno T, Katsura T, Shimakura J, and Inui K. Targeted disruption of the multidrug and toxin extrusion 1 (mate1) gene in mice reduces renal secretion of metformin. *Mol Pharmacol* 75: 1280-1286, 2009 査読あり
  16. Tsuda M, Terada T, Ueba M, Sato T, Masuda S, Katsura T, and Inui K. Involvement of human multidrug and toxin extrusion 1 in the drug interaction between cimetidine and metformin in renal epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther* 329: 185-191, 2009 査読あり
  17. Ho G, Yonezawa A, Masuda S, Inui K 以下 7 名. Maternal riboflavin deficiency, resulting in transient neonatal-onset glutaric aciduria Type 2, is caused by a microdeletion in the riboflavin transporter gene GPR172B. *Hum Mutat* 32: E1976-1984, 2010 査読あり
  18. Mizuno T, Terada T, Kamba T, Fukudo M, Katsura T, Nakamura E, Ogawa O, and Inui K. ABCG2 421C>A polymorphism and high exposure of sunitinib in a patient with renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 21:

- 1382-1383, 2010 査読あり
19. Nakagawa T, Sakamoto T, Hiraumi H, Kikkawa YS, Yamamoto N, Hamaguchi K, Ono K, Yamamoto M, Tabata Y, Teramukai S, Tanaka S, Tada H, Onodera R, Yonezawa A, Inui K, and Ito J. Topical insulin-like growth factor 1 treatment using gelatin hydrogels for glucocorticoid-resistant sudden sensorineural hearing loss: a prospective clinical trial. *BMC Med* 8: 76, 2010 査読あり
20. Nakamura T, Yonezawa A, Hashimoto S, Katsura T, and Inui K. Disruption of multidrug and toxin extrusion MATE1 potentiates cisplatin-induced nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol* 80: 1762-1767, 2010 査読あり
21. Nishihara K, Masuda S, Nakagawa S, Yonezawa A Ichimura T, Bonventre JV, and Inui K. Impact of Cyclin B2 and Cell division cycle 2 on tubular hyperplasia in progressive chronic renal failure rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 298: F923-934, 2010 査読あり
22. Ogasawara K, Terada T, Katsura T, Hatano E, Ikai I, Yamaoka Y, and Inui K. Hepatitis C virus-related cirrhosis is a major determinant of the expression levels of hepatic drug transporters. *Drug Metab Pharmacokinet* 25: 190-199, 2010 査読あり
23. Toyama K, Yonezawa A, Tsuda M, Masuda S, Yano I, Terada T, Osawa R, Katsura T, Hosokawa M, Fujimoto S, Inagaki N, and Inui K. Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients. *Pharmacogenet Genomics* 20: 135-138, 2010 査読あり
24. Watanabe S, Tsuda M, Terada T, Katsura T, and Inui K. Reduced renal clearance of a zwitterionic substrate cephalixin in MATE1-deficient mice. *J Pharmacol Exp Ther* 334: 651-656, 2010 査読あり
25. Yao Y, Yonezawa A, Yoshimatsu H, Masuda S, Katsura T, and Inui K. Identification and comparative functional characterization of a new human riboflavin transporter hRFT3 expressed in the brain. *J Nutr* 140: 1220-1226, 2010 査読あり
26. Yoshino T, Nakase H, Honzawa Y, Matsumura K, Yamamoto S, Takeda Y, Ueno S, Uza N, Masuda S, Inui K, and Chiba T. Immunosuppressive effects of tacrolimus on macrophages ameliorate experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* 16: 2022-2033, 2010 査読あり
27. Gaowa A, Motohashi H, Katsura T, and Inui K. Effects of metabolic acidosis on expression levels of renal drug transporters. *Pharm Res* 28: 1023-1030, 2011 査読あり
28. Yonezawa A and Inui K. Organic cation transporter OCT/SLC22A and H<sup>+</sup>/organic cation antiporter MATE/SLC47A are key molecules for nephrotoxicity of platinum agents. *Biochem Pharmacol* 81: 563-568, 2011 査読あり
29. Yonezawa A and Inui K. Importance of the Multidrug and Toxin Extrusion MATE/SLC47A Family to Pharmacokinetics, Pharmacodynamics /Toxicodynamics and Pharmacogenomics. *Br J Pharmacol* in press 査読あり
- [学会発表] (計 20 件)
1. 乾賢一 薬剤業務の科学的基盤の確立と薬物治療への展開 日本薬剤学会第 23 年会 2008 年 5 月 21 日 札幌コンベンションセンター (北海道)
  2. 梶原望渡 ヒト有機カチオントランスポータ (hOCT1) の転写調節機構 日本薬剤学会第 23 年会 2008 年 5 月 20 日 札幌コンベンションセンター (北海道)
  3. 青木雅世 プロモーター領域のメチル化によるヒト OCT2 の腎特異的な発現制御 日本薬剤学会第 23 年会 2008 年 5 月 20 日 札幌コンベンションセンター (北海道)
  4. 青木雅世 プロモーター領域のメチル化によるヒト OCT2 の腎特異的な発現制御 日本薬剤学会第 23 年会 2008 年 5 月 20 日 札幌コンベンションセンター (北海道)
  5. 増田智先 腎尿細管薬物トランスポータの病態生理学的役割 第 23 回日本薬物動態学会年会 2008 年 10 月 30 日 熊本市市民会館 (熊本県)
  6. Nakagawa S Roles of the mTOR pathway on progressive tubular dysfunction in chronic renal failure rats. *BioMedical Transporters 2009* 2009 年 8 月 12 日 シーパークコンgresセンター (トゥーン、スイス連邦)
  7. 中川俊作 慢性腎不全に対する新規治療標的としての mTOR 経路 第 3 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 2009 年 11 月 15 日 九州大学病院地区コラボレーション (福岡県)
  8. 木村匡宏 生体肝移植術後のタクロリムス体内動態に及ぼす移植部位の影響 日本薬学会第 130 年会 2010 年 3 月 28 日 岡山コンベンションセンター (岡山県)
  9. 関根寛子 腎臓の発達過程における有

- 機アニオントランスポータの発現変動 日本薬学会第130年会 2008年5月20日 岡山コンベンションセンター (岡山県)
10. 青木雅世 プロモーター領域のメチル化によるヒト OCT2 の腎特異的な発現制御 日本薬剤学会第23年会 2008年5月20日 札幌コンベンションセンター (北海道)
11. 中村高規 シスプラチンの腎毒性発現における H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ MATE1 の役割 日本薬剤学会第25年会 2010年5月12日 あわぎんホール徳島県郷土文化会館 (徳島市)
12. 渡部辰悟 両性イオン型薬物セファレキシンの腎排泄における MATE1 の役割 日本薬剤学会第25年会 2010年5月12日 あわぎんホール徳島県郷土文化会館 (徳島市)
13. Inui K PREDOMINANT ROLE OF H<sup>+</sup>/ORGANIC CATION ANTIporter MATE1/SLC47A1 IN THE RENAL TUBULAR SECRETION OF METFORMIN AND CEPHALEXIN. 9th International Meeting of International Society for the Study of Xenobiotics 2010年9月5日 イスタンブール (トルコ)
14. Sato T OCT2/MATE2-K double transfectant, as an in vitro model of renal handling of cationic drugs in human kidney. 日本薬物動態学会第25年会 2010年10月6日 大宮ソニックシティ (大宮市)
15. Kajiwar M Multidrug and toxin extrusion 1 mediated tubular secretion of varenicline. 日本薬物動態学会第25年会 2010年10月6日 大宮ソニックシティ (大宮市)
16. Motoyama S Interaction between guanidino compounds and human multidrug and toxin extrusion (hMATE)1 and hMATE2-K. 日本薬物動態学会第25年会 2010年10月6日 大宮ソニックシティ (大宮市)
17. Kajiwar M Involvement of MATE1 in renal tubular secretion of varenicline. Pharmaceutical Sciences World Congress 2010 2010年11月14日 ニューオーリンズ (アメリカ)
18. Sato T Flux of platinum agents by MATE2-K rather than MATE1 in the double transfectants with basolateral OCT2 in MDCK monolayers. Pharmaceutical Sciences World Congress 2010 2010年11月14日 ニューオーリンズ (アメリカ)
19. 中村高規 H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ MATE1 ノックアウトマウスにおけるシスプラチン誘発腎毒性の増強 第32回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2010年11月29日 富山国際会議場 (富山市)

20. 遠山佳奈 H<sup>+</sup>/有機カチオンアンチポータ MATE の遺伝子多型によるメトホルミンの体内動態変化 第31回臨床薬理学会年会 2010年12月1日 国立京都国際会館 (京都市)

〔図書〕 (計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計0件)

なし

○取得状況 (計0件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kuhp.kyoto-u.ac.jp/~yakuzai/main.htm>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

乾 賢一 (INUI KEN-ICHI)

京都大学・医学研究科・名誉教授

研究者番号：70034030

### (2) 研究分担者

桂 敏也 (KATSURA TOSHIYA)

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：10283615

増田 智先 (MASUDA SATOHIRO)

京都大学・医学研究科・講師

研究者番号：90303825

寺田 智祐 (TERADA TOMOHIRO)

京都大学・医学研究科・薬剤部副薬剤部長

研究者番号：10324641

米澤 淳 (YONEZAWA ATSUSHI)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：90452341

### (3) 連携研究者

なし