

令和 5 年 6 月 13 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07190

研究課題名（和文）中枢におけるNa依存性クエン酸トランスポーターの生理的役割と病態に関する研究

研究課題名（英文）Pathophysiological role of Na⁺-dependent citrate transporter in central nervous system

研究代表者

藤田 卓也（FUJITA, Takuya）

立命館大学・薬学部・教授

研究者番号：00247785

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：マウス大脳皮質初代培養神経細胞、アストロサイトを用いた検討により、中枢においては、アストロサイトにおいてクエン酸回路中間体を細胞外に放出する経路が有機アニオントランスポーターOAT3を介したものである可能性が示された。これらはアストロサイトが脳内においてクエン酸回路中間体の供給源となることを示しており、ニューロンを取り巻く環境を維持するための重要な輸送機構であると考えられる。一方、1型糖尿病モデルマウスを用いた検討から、Na依存性クエン酸トランスポーターNaCTは1型糖尿病において肝臓での発現が低下することから肝臓への脂質蓄積には寄与していないことを明らかにできた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

中枢におけるニューロンとアストロサイト間での神経伝達物質の合成や神経活動に必要なエネルギー供給機構の解明は、未だに十分な治療成績や治療薬が開発されていない認知症やてんかん等の新規治療法の創生の一助になると考えられる。一方で、糖尿病時の肝臓でのクエン酸トランスポーターの機能調節機構に関する検討により、脂質合成の促進に関与することや非アルコール性脂肪肝への関与も示されていることから、糖尿病に付随する代謝性疾患の新規治療戦略の構築に有益な情報を提供できた。

研究成果の概要（英文）：Studies using mouse cortex primarily cultured neurons and astrocytes suggest that the pathway that releases citric acid cycle intermediates to the extracellular space in astrocytes might be mediated by the organic anion transporter OAT3. These findings indicate that astrocytes might be the source of TCA cycle intermediates in the brain, and might be considered to be an important transport mechanism for maintaining the environment surrounding neurons. In addition, studies using type 1 diabetes model mice revealed that the expression of Na-dependent citrate transporter NaCT in the liver is decreased in type 1 diabetes, indicating that it does not contribute to lipid accumulation in the liver.

研究分野：薬物動態学

キーワード：クエン酸 クエン酸輸送 クエン酸トランスポーター 非アルコール性脂肪性肝疾患 非アルコール性脂肪性肝炎

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

神経細胞は、glutamate や GABA などの神経伝達物質の細胞内プールにおける再生産を細胞外に存在するクエン酸回路中間体を利用して行っている。 α -Ketoglutarate や malate などのクエン酸回路中間体はアストロサイトで合成された後、神経伝達物質の前駆体としてニューロンへ輸送されるが、その輸送機構の詳細は不明である。本申請者はこれまでの研究により、中枢において 2 種の Na^+ /ジ・トリカルボン酸共輸送系 (NaCT/NaC2、NaDC3/NaC3) が発現しており、NaCT はニューロンに、NaDC3 はグリア系細胞に発現していることを明らかにしている (Fujita *et al.*, *J. Neurochem.* **93**, 706–714 (2005); Wada *et al.*, *Brain Res.* **1081**, 92–100(2006))。また、NaCT はニューロンの発達に伴いその発現が上昇すること、NaDC3 はアストロサイトの活性化に伴い発現上昇する可能性を見出している (Yodoya *et al.*, *J. Neurochem.* **97**, 162–173 (2006)) が、その詳細な機構に関しては未だ不明である。

一方で、クエン酸は、エネルギー産生や脂質合成、糖代謝など幅広い代謝経路の基質や制御因子となることから、生命維持において中心的な役割を果たしている。クエン酸は、細胞質において、脂質合成の基質となるだけでなく、脂質合成に関与する酵素の活性化を介して脂質の *de novo* 合成を促進する。その一方で、脂肪酸の β 酸化はクエン酸によって間接的に抑制される。また、クエン酸は、解糖系の抑制、および糖新生の促進にも関与することが明らかとなっている。このように、クエン酸は様々な代謝経路に関与しており、ヒトでは血漿中のクエン酸の約 85% が肝臓で消費されることから、クエン酸は特に肝臓における種々の代謝反応において重要な役割を果たしている。

2. 研究の目的

薬理的・生化学的に確立されてきた情報伝達系経路の知見が分子生物学的・細胞生物学的な情報と融合することにより、トランスポーターも受容体やチャネルに劣らぬ重要な生理機能を有していることが明らかにされつつある。また、トランスポーターは中枢における細胞外の環境変化としての情報を細胞内に伝達する機構としても重要な役割を果たしている可能性も示唆されている。本申請者は、NaCT、NaDC3 遺伝子をはじめとして種々の有機イオントランスポーターをクローニングしている米国テキサス工科大学 Ganapathy 教授との共同研究により、これまで検討を進めてきた。本研究では、同教授から得られる情報を中枢神経系にも還元し、さらに別の機能調節機構の存在も視野に入れて、NaCT とクエン酸回路中間体の神経構築における生理的役割を明らかにするとともに、 Li^+ を用いた躁病治療に対する新しい情報の提供を目指して研究を遂行していくことを第 1 の目的とする。

非アルコール性脂肪性肝疾患 (nonalcoholic fatty liver disease: NAFLD) は、過度の飲酒習慣が無いにもかかわらずアルコール性脂肪性肝疾患と同様に肝細胞内への異所性の脂肪蓄積が認められる肝疾患である。現在、成人の約 25% が NAFLD に罹患しており、その罹患者数は世界全体で増加の一途を辿っている。この NAFLD 患者の約 25% が非アルコール性脂肪性肝炎 (NASH) を発症し、さらにそこにインスリン抵抗性や酸化ストレスなどの刺激が加わることで NASH 患者の約 20% が肝硬変に発展することが明らかとなっている。そのため、NAFLD は世界的に重大な健康問題となっているが、肝細胞への脂質蓄積機構が十分に明らかになっていないことから、有効な治療方法は未だ確立されていない。NAFLD などの肝臓における脂質蓄積は、エネルギー産生や脂質合成の亢進と脂肪酸の β 酸化の抑制によって起こることが推察されており、これらの代謝経路において中心的な役割を果たしているのがクエン酸である。

NAFLD の患者では、血漿中クエン酸濃度が健常者 (52–106 μM) よりも上昇しており (101–210 μM)、その肝臓においては、NaCT の mRNA 発現量が上昇することが報告されている。これより、NAFLD の発症には、NaCT の発現上昇、およびそれに伴う細胞内クエン酸濃度の上昇が密接に関係していることが推察される。2 型糖尿病は、NAFLD を高確率で併発することが明らかになっており、NaCT が 2 型糖尿病において NAFLD の発症・進行に関与している可能性も示唆されている。一方、1 型糖尿病においても高い NAFLD 有病率を示すことが報告されているが、その詳細な脂質蓄積機構、および NaCT との関連性については不明である。そこで、1 型糖尿病における脂質蓄積機構と NaCT との関連性に関して、streptozotocin (STZ) により 1 型糖尿病を誘発させたモデルマウスを用いて、肝臓における NaCT の発現量やクエン酸輸送、血漿中の各脂質量について、正常マウスとの比較検討を行うことを第 2 の目的とする。

3. 研究の方法

(1) マウス大脳皮質神経細胞・アストロサイトの単離と初代培養

ddY 系マウス胎仔 (胎齢 15 日目) から摘出した大脳皮質から、我々の既報に従い神経細胞およびアストロサイトを調製し、初代培養を行った (Wada *et al.*, *Brain Res.* **1081**, 92–100 (2006); Oka *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **341**, 874–881 (2006))。

(2) マウス NaDC3 およびヒト NaCT 発現プラスミドの構築

mNaC3/pCMV-SPORT6 ベクターおよび mOAT3/pCMV-SPORT6 ベクターは Resource Center/Primary Database より入手した。ヒト NaCT/pSORT1 は Ganapathy 教授より供与

を受けた。これら 3 種のプラスミドは適切な制限酵素で切断し、哺乳類細胞発現プラスミドベクター pCIneo に組換えた。プラスミドの精製には PureLink HiPure Plasmid Mini (Midi) prep Kit を用いた。得られたプラスミドを 24 well plate に播種した HeLa 細胞に Superfect Transfection Reagent を用いてトランスフェクションし、48 時間後、取り込み実験に供した。

(3) 1 型糖尿病モデルマウスの作成

6 週齢の雄性 C57BL/6J マウス を用い、未処理マウスと 1 型糖尿病マウス (STZ-treated) の 2 群に分けた (n=20)。1 型糖尿病モデルマウスは、生理食塩水 (pH 7.0) に溶解した streptozotocin (STZ) を 200 mg/kg で i.p. 投与することにより作成した。また、STZ 投与後 4 日目に血糖値を測定し、その時の空腹時血糖値が 400 mg/dL となったマウスを糖尿病が惹起されたと判定し、以降の検討に用いた。STZ 投与後 0、1、2、4、6、8 週目に、STZ 処理マウス、および未処理マウスから血液を採取した。得られた血漿サンプル中のグルコース、トリグリセリド、コレステロール、および遊離脂肪酸濃度の測定は、市販の測定キットを用いて行った。

(4) マウス肝初代培養の調製

(3) で作製した 1 型糖尿病モデルマウス肝臓から定法に従い、collagenase 灌流法により肝細胞を単離し、初代肝培養を行った。この細胞をクエン酸輸送実験に供した。

4. 研究成果

(1) マウスアストロサイトにおける OAT3 および NaDC3 の機能的関連

① マウスアストロサイトにおける OAT3 および NaDC3 の機能解析

マウスアストロサイトにおける $[^3\text{H}]$ コハク酸取り込みの濃度依存性を検討したところ、Michaelis 定数 K_m 値は 13.5 ± 2.5 (μM) となった。また、OAT3 の典型的基質である $[^3\text{H}]$ エストロン硫酸 取り込みの濃度依存性を検討したところ、アストロサイトへのエストロン硫酸輸送の K_m 値は 80.9 ± 27.6 (μM) であった。

② HeLa 細胞における NaC3 および OAT3 の発現・機能確認

NaDC3 と OAT3 との機能的関連を検討するため、mOAT3 発現 HeLa 細胞、mOAT3 & mNaDC3 共発現 HeLa 細胞、および mock HeLa 細胞を作成し、各種発現 HeLa 細胞における OAT3、NaDC3 の発現、機能確認を行った。mOAT3/HeLa および mOAT3 & mNaDC3/HeLa において OAT3 の基質である $[^{14}\text{C}]$ p-アミノ馬尿酸 (PAH) の輸送を検討、mOAT3 & mNaDC3/HeLa において NaDC3 の基質である $[^3\text{H}]$ コハク酸の輸送を検討した。両発現細胞とも mock と比較して基質の取り込みが有意に増加したことより、mOAT3/HeLa および mOAT3 & mNaDC3/HeLa において、OAT3、NaDC3 が機能していることが確認できた。

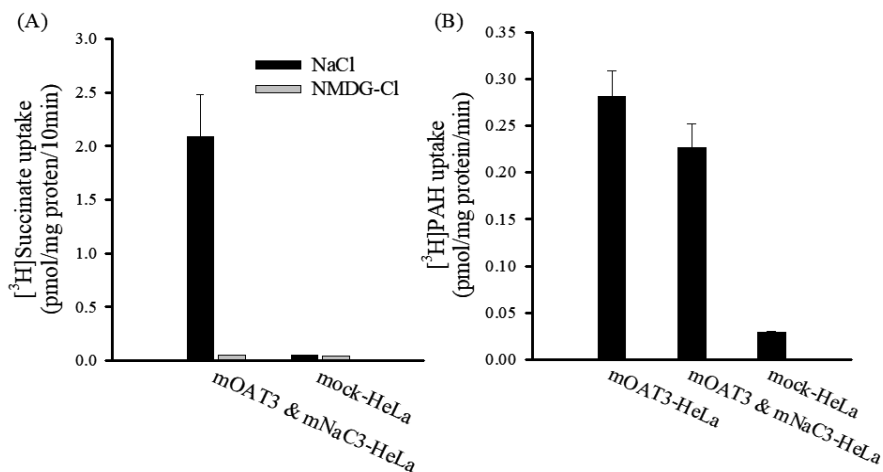


図1 コハク酸 (A) および p-アミノ馬尿酸 (B) の取り込み活性

③ mOAT3 & mNaDC3/HeLa における PAH 取り込みに対する α -ケトグルタル酸の影響

mOAT3 & mNaDC3/HeLa における PAH 取り込みの濃度依存性に関して、5 mM α -ケトグルタル酸で 15 分間プレロードを行った場合と行わなかった場合とを比較検討した。mOAT3 & mNaDC3/HeLa においては、 α -ケトグルタル酸でプレロードを行った場合の V_{max} 値は 465 ± 39 pmol/mg protein/min となり、プレロードを行わなかった場合の V_{max} 値 224 ± 39 pmol/mg protein/min と比較して有意に上昇した。一方、プレロードを行った場合の K_m 値 425 ± 65 μM はプレロードを行わなかった場合の K_m 値 469 ± 153 μM と比較して有意な差は認められなかった(図2)。これらの結果より、OAT3 および NaC3 が機能的関連することが示唆された。

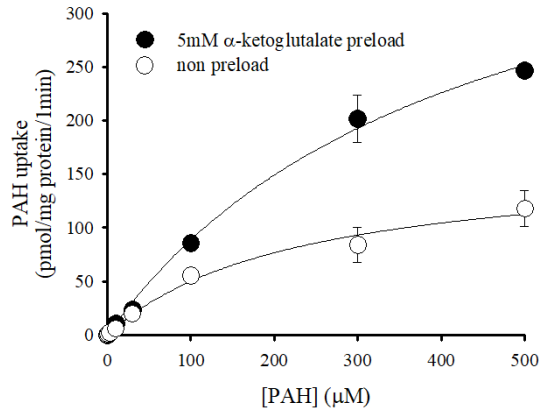


図2 mOAT3 & mNaDC3/HeLa の PAH 取り込みにおける α-ketoglutarate プレロードの影響

これらの検討より、間接的ではあるもののアストロサイトにおいてクエン酸回路中間体を細胞外に放出する経路が OAT3 を介したものである可能性が示された。これらはアストロサイトが脳内においてクエン酸回路中間体の供給源となることを示しており、ニューロンを取り巻く環境を維持するための重要な輸送機構であると考えられる (図3)。

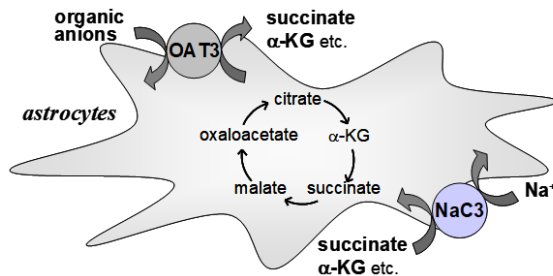


図3 中枢環境におけるアストロサイトでの TCA 回路中間体の輸送機構

(2) 1 型糖尿病モデルマウスの肝臓における NaCT の発現および機能特性解析

① 1 型糖尿病モデルマウスの肝臓における NaCT の発現

STZ 誘発性 1 型糖尿病モデルマウスの肝臓における NaCT および NaDC3 の発現について real-time RT-PCR、Western blotting により解析を行った。STZ 投与後、NaCT mRNA 発現量は次第に低下し、8 週目の NaCT mRNA 量は 0 週目の mRNA 量の 5 分の 1 まで低下した。また、Western blotting による解析より、STZ 処理マウスにおいて、NaCT のタンパク量は時間依存的に減少する傾向が見られた。一方、NaCT と同様に solute carrier gene superfamily 13A (SLC13A family) に属する NaDC3 mRNA 発現量は、STZ 投与後 2 週目から次第に増加し、その増加傾向は 8 週目まで続いた (図4)。

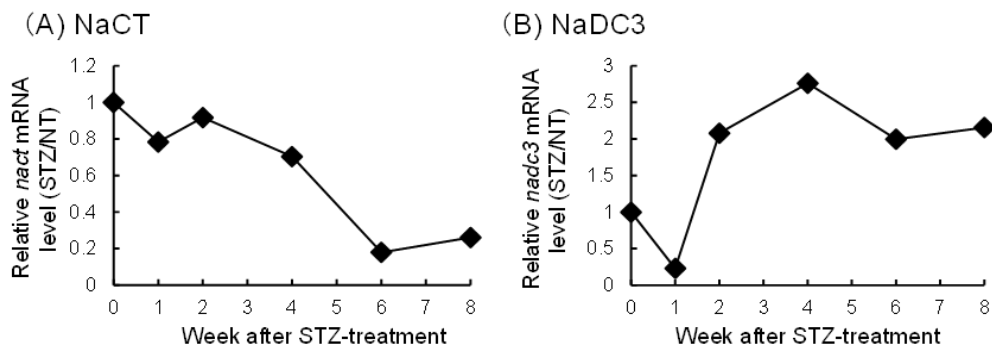


図4 1 型糖尿病モデルマウスの肝臓における NaCT および NaDC3 発現変動

② 1 型糖尿病モデルマウスの肝臓における Na⁺ 依存的なクエン酸の輸送特性

STZ 処理マウス、および未処理マウスから単離した肝細胞におけるクエン酸の輸送活性について、¹⁴Cクエン酸を用いて評価を行った。肝細胞における NaCT を介したクエン酸の取り

込みは、Na⁺ 勾配によって駆動する内向きの起電性の輸送であることから、本検討では Na⁺ 存在下での[¹⁴C]クエン酸の取り込みから Na⁺ 非存在下での取り込みを差し引くことで、Na⁺ 依存的なクエン酸の取り込みを算出した。マウス肝細胞における Na⁺ 依存的なクエン酸の取り込みは、STZ を投与してから 0 週目とほぼ同程度の輸送活性を示し、検討期間中に STZ 処理マウスと未処理マウスとの間に有意な差は見られなかった (図 5)。

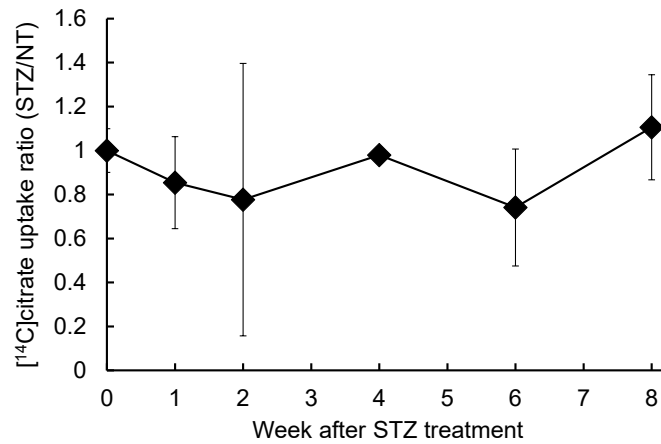


図5 1型糖尿病モデルマウスより単離した肝初代培養細胞における Na⁺ 依存的なクエン酸輸送活性の変動

③ 1型糖尿病モデルマウスにおける血漿中の脂質量の解析

1型糖尿病モデルマウスにおける血漿中トリグリセリド、コレステロール、NEFA 量は、未処理マウスと比較して有意に高かった (表 1)。特に、トリグリセリドの上昇は著しく、週齢依存的な上昇の影響を除いても、STZ 処理マウスの血漿中のトリグリセリドは未処理マウスの 2-3 倍高かった。一方、STZ 処理マウスにおける血漿中のコレステロールおよび NEFA 量は、トリグリセリドほど上昇しなかったが、STZ 投与後 8 週目のコレステロール、NEFA は、それぞれ同週の未処理マウスの 1.8 倍、1.7 倍高かった。

表 1 1型糖尿病モデルマウスの血中生化学的パラメータの変動

		week											
		0		1		2		4		6		8	
		AVE	SD	AVE	SD	AVE	SD	AVE	SD	AVE	SD	AVE	SD
Body weight (g)	NT	19.04 ± 0.72		19.72 ± 0.59		20.83 ± 0.73		21.73 ± 0.98		23.48 ± 1.35		24.58 ± 1.11	
	STZ	19.90 ± 0.88 *		19.04 ± 0.94 **		18.84 ± 0.85 **		18.92 ± 0.92 **		20.43 ± 1.21 *		22.36 ± 1.19 *	
Glucose level (mg/dL)	NT	171.80 ± 16.87		155.41 ± 25.32		169.42 ± 44.72		158.62 ± 33.35		151.62 ± 0.63		151.13 ± 10.32	
	STZ	145.73 ± 34.49		329.63 ± 100.40 **		471.45 ± 103.10 **		476.70 ± 100.55		521.26 ± 288.45		439.85 ± 57.64 *	
Triglyceride (mg/dL)	NT	33.13 ± 10.12		29.85 ± 19.07		59.23 ± 30.80		44.15 ± 31.19		60.82 ± 40.97		94.38 ± 33.19	
	STZ	21.06 ± 8.12 *		71.34 ± 52.39 *		172.69 ± 157.65		47.81 ± 31.80		112.25 ± 126.26		181.61 ± 181.73	
Cholesterol (mg/dL)	NT	98.86 ± 10.56		93.55 ± 7.85		92.59 ± 11.97		68.16 ± 14.98		59.18 ± 15.72		65.62 ± 5.15	
	STZ	98.67 ± 27.77		77.56 ± 31.22 *		119.67 ± 27.04		97.40 ± 37.91 *		87.16 ± 25.13		116.65 ± 59.18	
NEFA (mEq/L)	NT	0.50 ± 0.16		0.53 ± 0.17		0.52 ± 0.17		0.43 ± 0.20		0.58 ± 0.16		0.46 ± 0.20	
	STZ	0.61 ± 0.29		0.90 ± 0.42 **		1.18 ± 0.60 **		0.76 ± 0.21 *		1.00 ± 0.35		0.76 ± 0.37	

こうした検討により、1型糖尿病モデルマウスにおいて、NaCT の発現量が低下する一方で、クエン酸の取り込みは NaDC3 の代償的な発現量の増加により補填され、変化しないことが示された。

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 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yusuke Kono, Iichiro Kawahara, Kohei Shinozaki, Ikuo Nomura, Honoka Marutani, Akira Yamamoto and Takuya Fujita	4. 巻 13
2. 論文標題 Characterization of P-glycoprotein inhibitors for evaluating the effect of P-glycoprotein on the intestinal absorption of drugs.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13030388	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 Takaaki Shimizu, Chisa Takagi, Toshinori Sawano, Yuto Eijima, Jin Nakatani, Takuya Fujita, and Hidekazu Tanaka	4. 巻 75
2. 論文標題 Indigo enhances wound healing activity of Caco-2 cells via activation of the aryl hydrocarbon receptor.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Natural Medicines	6. 最初と最後の頁 833-839
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11418-021-01524-y	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 Akiyama Yoshiyuki, Matsumura Naoya, Ono Asami, Hayashi Shun, Funaki Satoko, Tamura Naomi, Kimoto Takahiro, Jiko Maiko, Haruna Yuka, Sarashina Akiko, Ishida Masahiro, Nishiyama Kotaro, Fushimi Masahiro, Kojima Yukiko, Fujita Takuya, Sugano Kiyohiko	4. 巻 40
2. 論文標題 Prediction of Oral Drug Absorption in Rats from In Vitro Data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutical Research	6. 最初と最後の頁 359 ~ 373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-022-03173-6	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 Yuri Tatsushi, Kono Yusuke, Okada Tomofumi, Terada Tomohiro, Miyauchi Seiji, Fujita Takuya	4. 巻 43
2. 論文標題 Transport Characteristics of 5-Aminosalicylic Acid Derivatives Conjugated with Amino Acids via Human H ⁺ -Coupled Oligopeptide Transporter PEPT1	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 697 ~ 706
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b19-01048	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 Yuri Tatsushi, Kono Yusuke, Fujita Takuya	4. 巻 524
2. 論文標題 Transport characteristics of 5-aminosalicylic acid into colonic epithelium: Involvement of sodium-coupled monocarboxylate transporter SMCT1-mediated transport system	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biochemical and Biophysical Research Communications	6. 最初と最後の頁 561 ~ 566
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2020.01.139	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 Kawahara Iichiro, Nishikawa Satoyo, Yamamoto Akira, Kono Yusuke, Fujita Takuya	4. 巻 48
2. 論文標題 The Impact of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) on Drug Transport Across Caco-2 Cell Monolayers	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Disposition	6. 最初と最後の頁 491 ~ 498
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.119.088674	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 Goto Maya, Kono Yusuke, Ohno Kanta, Fujita Takuya	4. 巻 3
2. 論文標題 Hepatic Expression of the Na ⁺ -Coupled Citrate Transporter (NaCT/Slc13a5) and Cellular Uptake of Citrate in a Mouse Model of Type 1 Diabetes Induced by Streptozotocin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BPB Reports	6. 最初と最後の頁 97 ~ 101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpbreports.3.3_97	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 Kono Yusuke, Kajita Hiroki, Okada Takuya, Nakagawa Rina, Fujita Takuya, Konishi Satoshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Mesenchymal Stem Cells Promote IL-6 Secretion and Suppress the Gene Expression of Proinflammatory Cytokines in Contractile C2C12 Myotubes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 962 ~ 967
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00118	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 Kono Yusuke, Takegaki Junya, Ohba Takeshi, Matsuda Koji, Negoro Ryosuke, Fujita Satoshi, Fujita Takuya	4. 巻 596
2. 論文標題 Magnetization of mesenchymal stem cells using magnetic liposomes enhances their retention and immunomodulatory efficacy in mouse inflamed skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 120298 ~ 120298
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijpharm.2021.120298	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 Takegaki Junya, Sase Kohei, Kono Yusuke, Nakano Daiki, Fujita Takuya, Konishi Satoshi, Fujita Satoshi	4. 巻 11
2. 論文標題 Intramuscular injection of mesenchymal stem cells activates anabolic and catabolic systems in mouse skeletal muscle	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 21224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-021-00627-6	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 Negoro Ryosuke, Tasaka Mitsuki, Deguchi Sayaka, Takayama Kazuo, Fujita Takuya	4. 巻 11
2. 論文標題 Generation of HepG2 Cells with High Expression of Multiple Drug-Metabolizing Enzymes for Drug Discovery Research Using a PITCh System	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 1677 ~ 1677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11101677	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 Yamada Naoki, Negoro Ryosuke, Watanabe Keita, Fujita Takuya	4. 巻 50
2. 論文標題 Generation of Caco-2 cells with predictable metabolism by CYP3A4, UGT1A1 and CES using the PITCh system	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Drug Metabolism and Pharmacokinetics	6. 最初と最後の頁 100497 ~ 100497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.dmpk.2023.100497	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 寺田圭佑、河野裕允、根来亮介、小西 聡、藤田卓也
2. 発表標題 薬物の消化管吸収予測のための人工腸管マイクロマシンの開発
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河野裕允、宮本晃洋、根来亮介、藤田卓也
2. 発表標題 磁性リポソームを用いた間葉系幹細胞の磁性化とその骨格筋内保持効率の評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山田尚生、根来亮介、河野裕允、藤田卓也
2. 発表標題 CRISPR-Cas9システムを用いたCYP3A4安定発現Caco-2細胞の作製
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 宮本晃洋、河野裕允、根来亮介、藤田卓也
2. 発表標題 骨格筋細胞に対する間葉系幹細胞の抗炎症効果のin vitro評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大野寛太、後藤 真耶、根来亮介、河野裕允、藤田卓也
2. 発表標題 マウス肝臓における核内受容体を介したSLC13A5の発現調節に関する検討
3. 学会等名 第70回日本薬学会関西支部大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 根来亮介、出口清香、高山和雄、藤田卓也
2. 発表標題 ゲノム編集技術を用いて複数の薬物代謝酵素を安定発現した腸・肝細胞モデルの開発
3. 学会等名 日本組織培養学会第94回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 渡邊敬太、石橋仲悟、Abdalkadar Rodi、小西 聡、藤田卓也
2. 発表標題 開閉可能なチューブデバイスを用いた薬物吸収および血管透過性評価系の構築
3. 学会等名 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 根来亮介、出口清香、高山和雄、藤田卓也
2. 発表標題 PITChシステムを用いて複数の薬物代謝酵素を安定発現した腸・肝細胞モデルの開発
3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤健志、古澤李果、小林凌也、根来亮介、藤田卓也
2. 発表標題 サルBCRP-MDCK細胞を用いたサルBCRP基質認識特性の検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

立命館大学研究者情報データベース https://research-db.ritsumei.ac.jp/rithp/k03/resid/S000455

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

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