

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 10 月 24 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293039

研究課題名(和文)医薬品適正使用の基盤：薬物代謝酵素間の機能的相互作用のin vivoでの検証

研究課題名(英文)Basic study for appropriate use of clinical medicine: functional interaction of drug metabolizing enzymes and its significance in vivo

研究代表者

石井 祐次 (Ishii, Yuji)

九州大学・薬学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90253468

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,000,000円

研究成果の概要(和文)：薬物の薬効・毒性の発現には、体内での薬物濃度と活性代謝物(薬理活性が増強された代謝物ないし毒性代謝物)の濃度が重要な決定因子となる。薬物代謝の個体差(フェノタイプ)を、遺伝的多型(ジェノタイプ)で理解しようとするアプローチは有効だが、一方で、予測不能の事例があり、責任遺伝子のジェノタイプのみでは限界がある。本研究では、薬物代謝酵素間のタンパク質間相互作用、特にシトクロムP450 (P450, CYP)とUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)のタンパク質間相互作用による薬物代謝の制御が、in vivoでも個体差の要因として重要である可能性を示すと共に、その分子機構解明にむけた検討を行った。

研究成果の概要(英文)：Cumulative evidence suggests that there is protein-protein interaction between cytochromes P450 (P450s, CYPs) and UDP-glucuronosyltransferases (UGTs). In this project, we obtained evidence as follows: 1) The activity of CYP3A4 was significantly suppressed by coexpressing UGT2B7. A series of studies suggested that both hydrophobic domains located near the C terminus and within UGT2B7 are needed for interaction with CYP3A4. 2) CYP3A4 enhances wild-type UGT1A7(*1)-catalyzed glucuronidation. In sharp contrast, CYP3A4 suppresses the activity of UGT1A7*4 that carries a W208R mutation. Therefore, it is suggested that residue 208 of UGT1A7 is crucial for the responsiveness to CYP3A4-dependent modulation. Further, interaction between UGT1A7*1/*4 and CYP3A4 was observed in living cells by fluorescence resonance energy transfer (FRET) analysis. Mutual modulation of UGT and CYP3A4 helps our better understanding of inter-individual differences of CYP3A4 as well as UGT.

研究分野：薬物代謝学

キーワード：薬物代謝 グルクロン酸抱合 P450 UGT タンパク質間相互作用

1. 研究開始当初の背景

薬物代謝は、医薬品の薬効・毒性に密接に関連している。UGTは薬物代謝の第二相反応を司り、第一相酵素のP450等により酸化された薬物、あるいは薬物そのものをグルクロン酸抱合する。UGTが関与する薬物代謝反応は多岐に亘るが、UGTの発現系を用いた *in vitro* の検討では、一般に *in vivo* の結果との相関が得られにくく、医薬品開発、医薬品適正使用において解決すべき重要な問題点となっている。一方、癌の疼痛緩和のためには医療麻薬であるモルヒネが重要であるが、その薬効の個体差が臨床で大きな問題となっている。我々の研究室では、モルヒネのグルクロン酸抱合に関する研究が古くからなされ、モルヒネの主代謝物モルヒネ-3-グルクロニド(M-3-G)の他に、モルヒネ-6-グルクロニド(M-6-G)が副代謝物として生成し、これがモルヒネを遥かにしのぐ活性代謝物であることが明らかにされている。その後、M-6-Gがモルヒネの鎮痛作用に寄与すると考えられるようになり、海外では臨床試験が行われるに至っている。これまでに、UGT2B7がヒトのM-6-Gの生成に関与する酵素であることが見出しされている。永きに亘りP450とUGTは独立して働くと考えられてきたが、最近の申請者らの成果から、異種の薬物代謝酵素が互いの機能を調節する可能性が示唆されている。すなわち、最近、我々は、モルヒネ活性代謝物M-6-G生成に関して、CYP3A4とUGT2B7の機能的相互作用が重要である可能性を明らかにした。CYP3A4には、遺伝的多型が知られているが、頻度はかなり低い。一方、その発現レベルには著しい個体差がある。UGT2B7の主な遺伝的多型は268番目のアミノ酸がHisからTyrになる多型であるが、これらは、活性にほとんど差がない。

また、一部、転写調節に影響を与える多型の存在も知られているが、頻度は低い。このような背景から、これまで医療麻薬の代謝の個体差は、UGT2B7の遺伝的多型によらないものであり、CYP3A4の発現量の多寡や環境因子による可能性があるかと着想し、相互作用部位を精査したところCYP3A4のJ-helix領域がUGT2B7との相互作用に関わる可能性を見出ししている。また、例数が少なく、予備的ではあるものの、UGT2B7含量がほぼ同じで、CYP3A4含量が異なるヒト肝臓マイクロゾームでは、CYP3A4水準によりモルヒネ抱合能が規定されることを支持する結果も得ている。薬物代謝酵素間の機能的相互作用は、薬物代謝全般に大きく影響を及ぼす可能性があり、その分子種特異性を調べ、分子メカニズムと制御因子から個体差の影響を *in vivo* で検証することは、医薬品適正使用の基盤に資するものと着想するに至った。

2. 研究の目的

医薬品適正使用の基盤形成に向け、薬物代謝

酵素間の機能的相互作用の *in vivo* での検証に取り組む。薬物の薬効・毒性の発現には、体内での薬物濃度と活性代謝物(薬理活性が増強された代謝物ないし毒性代謝物)の濃度が重要な決定因子となる。薬物代謝の個体差(フェノタイプ)を、遺伝的多型(ジェノタイプ)で理解しようとするアプローチは有効だが、一方で、予測不能の事例があり、責任遺伝子のジェノタイプのみでは限界がある。本研究では、薬物代謝酵素間のタンパク質間相互作用、特にシトクロムP450(P450, CYP)とUDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)のタンパク質間相互作用による薬物代謝の制御が、*in vivo* でも個体差の要因として重要であることを示すと共に、その分子機構を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) CYP3A4がUGT機能に及ぼす影響: UGT1A1、1A3および1A7の機能にCYP3A4が及ぼす影響を検討した。各々の遺伝子のopen reading frame (ORF)を含むcDNAをpFastBac1 vectorに組み込み、バキュロウイルス-Sf9発現系を構築した。UGT1A1については、Gilbert症候群の原因の一つとされるUGT1A1*6、UGT1A3については、機能低下型のallozyme *4a、UGT1A7については、*2、*3および*4を検討した。変異体は、部位特異的遺伝子導入法を用いて作成した。CYP3A4の共発現の有無がUGT機能に及ぼす影響を、普遍的基質である4-methylumbelliferone (4-MU)、4-hydroxybiphenyl、estradiolおよびSN-38を用いて検討した。SN-38は、ヤクルト本社から供与された。その他の試薬は、入手可能な高純度の試薬を用いた。
- (2) CYP3A-UGT相互作用における糖鎖の役割: 糖鎖を持たない分子種である、ラットのUGT2B3 cDNAを、ラット肝臓より逆転写およびpolymerase chain reaction (PCR)により得た。また、これに、糖鎖付加配列を部位特異的変異導入法により一カ所導入し、各々の発現系を得た。
- (3) UGTがCYP3A4に及ぼす影響: CYP3A4、NADPH-P450還元酵素およびUGT2B7の三者同時発現系を構築し、UGTの有無がCYP3A4機能に及ぼす影響を検討した。対照には、UGTの代わりにカルネキシン(CNX)を発現させたものを用いた。
- (4) UGT2B7の新規小胞体ターゲット部位の同定: UGT2B7のC末端から逐次欠損させた変異体の発現系をバキュロウイルス-Sf9の系および哺乳動物細胞発現系で構築し、細胞分画法および、間接蛍光免疫法により小胞体への残留の有無を調べた。
- (5) タンパク質間相互作用の検証: エピトマー

プタグの導入によるプルダウン法により、タンパク質間相互作用を検討した。

(6) 蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) : UGT cDNA と CYP3A4 cDNA をそれぞれ、AcGFP および mCherry 遺伝子を C 末端側に融合タンパク質として発現するベクターを構築し、COS 細胞を用いて、FRET 解析を行った。解析には、研究室所有のカールツアイス、共焦点顕微鏡を用いた。

(7) FVB マウス肝臓の 2b サブファミリー Ugt の全遺伝子の cDNA をクローニングし、バキュロウイルス-Sf9 発現系を構築した。

(その他) CYP3A4 および CYP3A1 の cDNA は、山添 康博士(前東北大学教授、現内閣府) および永田 清博士(東北医科薬科大学教授)より供与された。ヒト UGT cDNA および抗マウス low pI form UGT 抗体は、Peter Mackenzie 博士 (フリントラス大医学部) より供与された。UGT1A の C 末端に共通配列に対する抗体は、生城真一博士 (富山大学工学部)より供与された。

4. 研究成果

(1) CYP3A4 と UGT のタンパク質間相互作用: エピトプタグを導入した CYP3A4 を用い、pull-down 法で UGT2B7 とのタンパク質間相互作用が起こることが再検証できた。UGT2B7 と同様に type-I 型小胞体膜結合タンパク質である CNX とは CYP3A4 は機能的相互作用をしなかったことから、CYP3A4-UGT2B7 相互作用は特異的であることが示唆された。

(2) UGT2B7 が CYP3A4 機能に及ぼす影響: UGT2B7 の C 末端 cytosolic tail 欠失変異体を用いて、CYP3A4 機能制御における UGT2B7 の cytosolic tail の役割について検討した結果、CYP3A4 制御に重要な役割をもつことが示唆された。しかし、UGT2B7 の cytosolic tail を CNX のそれと置換したキメラタンパク質 (CNX-UGT2B7-tail) は、CYP3A4 機能を抑制しなかった。一方、CNX の cytosolic tail を UGT のそれと置換したキメラタンパク質 (UGT2B7-CNXTail) は、CYP3A4 抑制作用を保持していた。このことから、UGT2B7 の cytosolic tail だけでは、CYP3A4 の抑制には不十分であり、UGT2B7 の内腔側ドメインも必要であることが示唆された。UGT2B7 の 183 番目-200 番目アミノ酸からなる疎水性に富む領域を CNX 内部の両親媒性ヘリックス領域、402 番目-422 番目のアミノ酸と置換したキメラタンパク質では、CYP3A4 抑制能は失われていた。これら、キメラタンパク質を含む 12 種類の UGT2B7 変異体を作製し、これらが

CYP3A4 機能に及ぼす影響を調べた結果、UGT2B7 の C 末端付近の疎水性領域および、UGT2B7 の 200 番目アミノ酸付近の領域を含む内部の疎水性領域の両方が CYP3A4 との相互作用に重要であることが示唆された (図 1)。また、UGT2B7 は、NADPH-P450 還元酵素のシトクロム c 還元活性には影響しないものの、CYP3A4 の触媒サイクルに影響を及ぼすことが分かり、活性酸素生成も抑制することが示唆された。

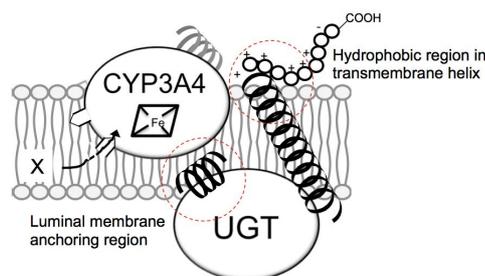


図 1. UGT2B7 の異なるドメインによる CYP3A4 機能の協調的調節

(3) UGT2B7 の小胞体残留シグナル: UGT2B7 の C 末端側から逐次アミノ酸を欠失させた変異体を作成した。C 末端付近の膜貫通領域を欠失した場合 UGT 機能は失われたが、小胞体には残留した。このことは、UGT2B7 の内腔側ドメインに小胞体ターゲット配列があることを示唆し、UGT2B7 が CYP3A4 と相互作用する領域が小胞体内腔ドメインに存在することを支持した。

(4) CYP3A との相互作用における UGT の糖鎖の役割: UGT2B3 に相同性の高い UGT2B2 の糖鎖付加配列を参照し、UGT2B3(S316N) 糖鎖付加変異体を作製した。CYP3A1 は、野生型 UGT2B3 に対しては、機能を抑制したが、この糖鎖付加変異体に対しては、機能を促進させた。CYP3A1-UGT2B3(S316N)共発現後、EndoH 処理したところ、UGT 機能への促進作用は保持されたままだった。このことから、UGT2B3 への糖鎖の導入は、CYP3A1 による調節に影響を及ぼすが、複合体形成後は、糖鎖は相互作用に影響を及ぼさないことが示唆された。

(5) CYP3A4 が UGT1A サブファミリーの機能に影響を及ぼすこと、その影響に分子種特異性があることが示唆された。CYP3A4 は、野生型の UGT1A1、1A3 および 1A7 に対しては、いずれも機能を促進させたが、変異体に対しては影響が異なった。UGT1A1*6 は、CYP3A4 により活性化され、野生型と同程度の活性になった。UGT1A3*4a 機能は CYP3A4 による活性化

を受けなかった。UGT1A7 の場合、*2 では活性化、*3 では抑制を受けた。*2 である 129 番目と 131 番目の二カ所の変異は、*3 にも存在することから、唯一の違いである 208 番目の Trp から Arg への変異がこの違いを生み出している可能性があった。

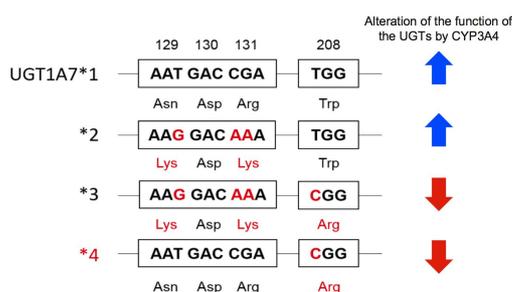


図 2. CYP3A4 が UGT1A7*1 および allelic variants *2-4 機能に及ぼす影響

次に、208 番目アミノ酸 Trp のみを Arg に置換した、*4 (W208R) を構築し、CYP3A4 共発現の影響を野生型のそれと比較した。CYP3A4 は、野生型 UGT1A7*1 は活性化したが、*4 は抑制した (図 2)。従って、208 番目のアミノ酸の Trp から Arg への変異が、CYP3A4 によるこの UGT の調節の方向性の決定に重要であることが示唆された。

(6) AcGFP-UGT1A7*1 および *4 と mCherry-CYP3A4 との間には、CYP3A4 と相互作用しない CNX の場合に比べて、強い FRET が観察された。UGT1A7*1 および *4 はいずれも CYP3A4 と生細胞内でタンパク質間相互作用していることが示され、P450-UGT 相互作用が in vivo で生起していることが強く示唆された。

(7) マウス肝臓の全 Ugt2b サブファミリーの発現系を構築し、モルヒネ抱合活性を調べた。Ugt1a1 および Ugt2a3 についても検討した。研究対象とした全ての Ugt が 4-MU 抱合活性を有していた。モルヒネ抱合活性は、Ugt2b36 が最も高く、これが主要なモルヒネ抱合酵素であることが明らかになった。これらの結果は、実験動物として汎用されるマウスの基礎的データとして有用と考えられる。

主要な機器として購入した(株)日立ハイテクノロジーズ社製 HPLC システムは、組換え酵素機能の高感度解析に用いた。

本研究では、CYP3A4 と UGT がタンパク質間相互作用し、互いの機能を調節することが示唆された。また、本研究の成果から、この相互作用が、生体内での生起する可能性が示された。本研究の成績は、UGT と CYP3A4 いずれ

もの個体差を理解する一助になり、医薬品の適正使用の基盤に資するものと考えられた。

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 2 件)

Miyauchi Y, Nagata K, Yamazoe Y, Mackenzie PI, Yamada H, Ishii Y, Suppression of cytochrome P450 3A4 function by UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 through a protein-protein interaction: Cooperative roles of the cytosolic carboxyl-terminal domain and the luminal anchoring region of UGT2B7. 2015, Mol. Pharmacol., 88: 800-812 (2015). doi: 10.1124/mol.115.098582

Ishii Y, Koba H, Kinoshita K, Oizaki T, Iwamoto Y, Takeda S, Miyauchi Y, Nishimura Y, Egoshi N, Taura F, Morimoto S, Ikushiro S, Nagata K, Yamazoe Y, Mackenzie PI, Yamada H, Alteration of the Function of the UDP-Glucuronosyltransferase 1A subfamily by cytochrome P450 3A4: Different susceptibility for UGT isoforms and UGT1A1/7 variants. Drug Metab. Dispos., 42: 229-238 (2014). doi: 10.1124/dmd.113.054833

〔学会発表〕(計 2 3 件)

2013 年度 8 件

2014 年度 6 件(うち招待 2 件、国際学会 2 件)

2015 年度 9 件(うち招待 3 件、国際学会 4 件)

(国際学会)

Ishii Y, Miyauchi Y, Egoshi N, the late Yamada H, Functional interaction of UDP-glucuronosyltransferases and cytochrome P450 3A4: the domains of UGT involved in the interaction. 21th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations (2016年10月4日, Davis, U.S.A.) 招待講演, 発表予定

Ishii Y, Miyauchi Y, Egoshi N, the late Yamada H, Mutual Modulation of UDP-Glucuronosyltransferases and Cytochrome P450 3A4: Domains Involved in the Functional and Physical Interactions. 11th International ISSX meeting (2016年6月16日, Busan, Korea)招待講演, 発表予定

Egoshi N, Kinoshita K, Koba H, Takeda T, Ikushiro S, Nagata K, Yamazoe Y, Peter I Mackenzie, Yamada H, Ishii Y, Protein-protein interaction of cytochrome P450 (CYP) 3A4 and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A7:

the involvement of 208th residue of UGT1A7 in the functional interaction and evidence for the physical interaction in living cells by fluorescent resonance energy transfer (FRET) analysis. The Society of Toxicology 55th Annual Meeting (2016年3月15日, New Orleans, U.S.A)

Ishii Y, Miyauchi Y, Egoshi N, Yamada H, Domains of UDP-glucuronosyltransferase serve in the functional interaction with cytochrome P450 3A4. 19th International Conference of Cytochrome P450 (2015年6月15日, 東京) 招待講演

Miyauchi Y, Ishii Y, Nagata K, Yamazoe Y, Mackenzie PI, Yamada H, Suppression of cytochrome P450 3A4 activity by UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7: the role of charged residue(s) in the cytosolic tail of UGT2B7. 19th North American ISSX/29th JSSX meeting (2014年10月19-23日, San Francisco, CA, USA) 大学院生が Graduate/Pre-Doctoral Poster Awards 受賞

Nakamura T, Yamaguchi N, Miyauchi Y, Yamazoe Y, Nagata K, Mackenzie PI, Yamada H, Ishii Y, Functional interaction between UDP-glucuronosyltransferase 2B3 (UGT2B3) and cytochrome P450 3A1 (CYP3A1): introduction of an N-glycosylation site to UGT2B3 alters the sensitivity of UGT2B3 to CYP3A1-dependent modulation. 12th International Symposium on Cytochrome p450 –Biodiversity & Biotechnology (2014年9月28日, 京都) ポスター発表からシンポジストとして選抜され招待講演

Ishii Y, Miyauchi Y, Yamada H, Functional interactions between Cytochrome P450 and UDP-Glucuronosyltransferase: a new insight into the inter-individual variation of drug metabolism. 20th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations (2014年5月22日, Stuttgart, Germany) 招待講演

(国内学会)

江越菜月, 木下亨佑, 古葉弘樹, 生城真一, 永田清, 山添康, Mackenzie PI, 山田英之, 石井祐次, UDP-グルクロン酸転移酵素 1A7 の 208 番目のアミノ酸の役割: シトクロム P450 3A4 との機能的相互作用. 日本薬学会第 136 年会 (2016年3月26日-29日, 横浜)

江越菜月, 木下亨佑, 古葉弘樹, 生城真一, 永田清, 山添康, Mackenzie PI, 山田英之, 石井祐次, シトクロム P450 3A4 と UDP-グルクロン酸転移酵素 1A7 の相互作用

用: 機能的タンパク質間相互作用および物理的連携の解析. 第 32 回日本薬学会九州支部大会 (2015年11月28日, 延岡) 大学院生が優秀発表賞受賞

Egoshi N, Kinoshita K, Koba H, Ikushiro S, Nagata K, Yamazoe Y, Mackenzie PI, Yamada H, Ishii Y, Protein-protein interaction of cytochrome P450 (CYP) 3A4 and UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A7 in living cells: functional interaction and fluorescent resonance energy transfer (FRET) analysis. 30th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics (2015年11月12日-14日, 東京)

Kurita A, Miyauchi Y, Mackenzie PI, Yamada H, Ishii Y, Comprehensive characterization of mouse hepatic UDP-glucuronosyltransferases belonging to the 2b subfamily involved in morphine and estradiol glucuronidation. 30th Annual Meeting of the Japanese Society for the Study of Xenobiotics (2015年11月12日-14日, 東京)

木村天, 宮内優, 廣田有子, 田中嘉孝, Mackenzie Peter, 山田英之, 石井祐次, UDP-Glucuronosyltransferase 2B7 の新たな小胞体局在シグナルの探索: N 末端側領域の重要性. 第 31 回日本薬学会九州支部大会(2014年12月6日-7日, 福岡)

宮内優, 石井祐次, 永田清, 山添康, Mackenzie, PI, 山田英之, UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT)2B7 によるシトクロム P450 (CYP) 3A4 活性抑制: UGT2B7 の C-末端膜貫通ヘリックスと内腔側領域による共奏的な抑制機序. 第 31 回日本薬学会九州支部大会 (2014年12月6日-7日, 福岡).

江越菜月, 石井祐次, 木下亨佑, 古葉弘樹, 生城真一, 永田清, 山添康, Mackenzie PI, 山田英之, シトクロム P450 3A4 (CYP3A4)と UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT)の機能的相互作用: CYP3A4 は UGT1A7 遺伝子多型依存的に UGT 機能を変動させる. フォーラム 2014: 衛生薬学・環境トキシコロジー (2014年9月19日, つくば)

江越菜月, 石井祐次, 木下亨佑, 古葉弘樹, 生城真一, 永田清, 山添康, Mackenzie PI, 山田英之, UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A7 の W208R 変異がシトクロム P450 3A4 による UGT1A7 機能の調節に及ぼす影響. 日本薬学会第 134 年会 (2014年3月27日-30日, 熊本)

宮内優, 石井祐次, 永田清, 山添康, マ

マッケンジー ピーター, 山田英之, UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) との相互作用によるシトクロム P450 3A4 機能の変化: UGT2B7 内腔側ドメインと cytosolic tail の協調による CYP3A4 の抑制. 日本薬学会第 134 年会 (2014 年 3 月 27 日-30 日, 熊本) 大学院生が学生優秀発表賞受賞

木村 天, 宮内 優, 廣田有子, 田中嘉孝, マッケンジー ピーター, 山田英之, 石井祐次, UDP-Glucuronosyltransferase 2B7 の小胞体局在における内腔側ドメインの重要性. 日本薬学会第 134 年会 (2014 年 3 月 27 日-30 日, 熊本)

中村達郎, 宮内 優, 武田知起, 山添 康, 永田 清, Mackenzie PI, 山田英之, 石井祐次, UDP-Glucuronosyltransferase 2B3 (UGT2B3)への糖鎖導入が cytochrome P450 3A 依存的な UGT 調節作用に及ぼす影響. 第 30 回日本薬学会九州支部大会 (2013 年 12 月 7 日-8 日, 佐世保)

Kinoshita K, Oizaki T, Iwamoto Y, Miyauchi Y, Ikushiro S, Yamazoe Y, Nagata K, Mackenzie PI, Yamada H, Ishii Y, Cytochrome P450 3A4 restores the catalytic property of UDP-glucuronosyltransferase 1A1*6, one of the allele which are concerned for causing Gilbert syndrome. 28th Annual meeting of Japanese Society for the Study of Xenobiotics (2013) (2013 年 10 月 9 日-11 日, 東京)

Miyauchi M, Nagata K, Yamazoe Y, Mackenzie PI, Yamada H, Ishii Y, Suppression of cytochrome P450 3A4 activity by UDP-glucuronosyltransferase 2B7: Crucial role of the length of UGT2B7 cytosolic tail in the suppression. 28th Annual meeting of Japanese Society for the Study of Xenobiotics (2013) (2013 年 10 月 9 日-11 日, 東京)

Nakamura T, Miyauchi Y, Takeda T, Yamazoe Y, Nagata K, Mackenzie PI, Yamada H, Ishii Y, Introduction of N-glycosylation site to UDP-glucuronosyltransferase 2B3 alters the sensitivity to cytochrome P450 3A1-dependent modulation. 28th Annual meeting of Japanese Society for the Study of Xenobiotics (2013) (2013 年 10 月 9 日-11 日, 東京)

Kimura S, Miyauchi M, Mackenzie PI, Yamada H, Ishii Y, The C-terminal double lysine motif of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 is not essential for its retention in endoplasmic reticulum. 28th Annual meeting of Japanese Society for the Study of

Xenobiotics (2013) (2013 年 10 月 9 日-11 日, 東京)

〔図書〕(計 1 件)

Ishii Y, Miyauchi Y, Yamada H, Cytochrome P450-Dependent Change in UDP-Glucuronosyltransferase Function and Its Reverse Regulation. Chapter 18, in "Fifty Years of Cytochrome P450 Research" ed. Yamazaki H., Springer Japan, 2014, pp 307-326.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.phar.kyushu-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

石井 祐次 (ISHII, Yuji)

九州大学・大学院薬学研究院

(准教授)

研究者番号: 90253468

(2)研究分担者 なし

(3)連携研究者

山田 英之 (故人) (YAMADA, Hideyuki)

九州大学・大学院薬学研究院 (教授)

研究者番号: 40142351