

20030166

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

腎薬物トランスポータの遺伝子機能解析を基盤とした
高齢者の医薬品適正使用推進に関する研究
(課題番号H15-長寿-006)

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 乾 賢一

分担研究者 土井 俊夫

分担研究者 深津 敦司

平成16 (2004) 年 3月

目次

I. 総括研究報告

腎薬物トランスポータの遺伝子機能解析を基盤とした 高齢者の医薬品適正使用推進に関する研究	1
---	---

II. 分担研究報告

1. 腎機能低下時における薬物トランスポータの 発現変動と遺伝子多型解析 土井 俊夫	9
2. 腎薬物トランスポータタンパク質の発現及び 局在変動に関する研究 深津 敦司	13

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	16
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	17
-----------------	----

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
総括研究報告書

腎薬物トランスポータの遺伝子機能解析を基盤とした
高齢者の医薬品適正使用推進に関する研究

主任研究者	乾 賢一	京都大学医学部附属病院教授・薬剤部長
研究協力者	奥田 真弘	京都大学医学部附属病院助教授・副薬剤部長
	増田 智先	京都大学医学部附属病院薬剤部・助手
	寺田 智祐	京都大学医学部附属病院薬剤部・助手
	本橋 秀之	京都大学医学部附属病院薬剤部・助手

【研究要旨】

腎薬物トランスポータの機能ならびに腎疾患患者における発現変動について解析し、薬物投与設計におけるこれら情報の有用性について評価した。本年度は、正常組織において最も高い発現が認められた側底膜有機アニオントランスポータ hOAT1、hOAT3 ならびに頂側膜有機アニオントランスポータ hOAT4 を解析対象とした。尿細管分泌されるセフェム系抗生物質セファゾリンやセフジニル、セフチブテンが hOAT3 及び hOAT4 によって輸送されたが、hOAT1 による輸送は認められなかった。従ってこれらセフェム系抗生物質の尿細管分泌において、血液から尿細管上皮細胞内への取り込みに hOAT3 が、尿細管上皮細胞から尿細管管腔への排出には hOAT4 が関与すると推察された。また、腎機能検査薬 PSP が hOAT1 や hOAT3 と同様に hOAT4 によっても輸送されたことから、PSP 試験値は hOAT1 や hOAT3、hOAT4 を介した尿細管分泌能の指標となると考えられた。

正常腎組織と比較して腎疾患患者の腎組織では hOAT1 の発現量が減少していた。また、hOAT3 や有機カチオントランスポータ hOCT2 も減少傾向を示すものの hOAT2 は上昇傾向を示しており、それぞれのトランスポータが異なった発現変動を示すと考えられた。一方、腎生検後に投与されるセファゾリンの消失速度定数はクレアチンクリアランスよりも PSP 試験値と良好な相関を示した。さらに、セファゾリンの消失速度定数とトランスポータ発現量との相関解析においては、hOAT3 のみが有意な相関を示した。クレアチンクリアランスと hOAT3 mRNA 発現量とを独立変数、セファゾリン消失速度定数を従属変数として重回帰解析を行ったところ、いずれの独立変数も従属変数と有意な相関を示し、さらに相関係数はそれぞれ単回帰解析した場合と比較して高い値となった。これらの結果は、クレアチンクリアランスに加えて腎薬物トランスポータ発現量を考慮することによって、薬物腎排泄能の予測精度が向上することを示唆している。

hOCT1 やペプチドトランスポータ hPEPT2 にはアミノ酸変異を伴う一塩基多型が既に公的データベース上に登録されている。しかしこれら一塩基多型が輸送活性に及ぼす影響については不明であった。培養細胞系を用いた検討から hOCT1 の P283L 及び R287G 変異体では輸送活性が消失すること、P341L 変異体では野生型と比較して約 60%にまで輸送活性が低下することが確認された。一方、hPEPT2 の R57H 変異体でも輸送活性がほぼ完全に消失した。いずれの変異体タンパク質も細胞膜上に発現が認められており、hOCT1 変異体および hPEPT2 変異体の輸送活性低下の原因は、輸送機能障害または基質認識異常であると推察された。

尿細管薬物トランスポータの機能、発現並びに遺伝子多型に関する情報は、分子的根拠に基づいた薬物排泄量の予測系ならびに至適投与設計法の確立に有用な情報であることが示唆された。

【分担研究者】

1. 土井 俊夫・徳島大学医学部・教授
2. 深津 敦司・京都大学医学部附属病院・講師

A. 研究目的

本邦における活力ある高齢化社会実現のためには、高度で安全な高齢者医療の推進が不可欠である。高齢者の薬物療法における問題点として、1)潜在的に腎機能が低下しており薬物の排泄が遅延する、2)薬物排泄能力の減少に伴って薬剤性腎障害の発症頻度が高くなる、3)発症した腎不全は進行性・不可逆性であることが多い、4)排泄遅延の結果、薬物の血中濃度が上昇し副作用が惹起される等があげられる。これら問題点への対処法は、腎機能に応じた薬物投与設計と副作用発現の早期発見である。しかし、高齢者において腎障害を惹起する薬物は多岐にわたること、想定される副作用発現機序が複雑であること、他の年齢層と比較して薬物排泄能の個人差が大きいことなどが、至適投与設計や副作用回避を困難にする要因となっている。従って、適切な腎機能の把握にもとづいて患者個々の薬物排泄能を予測し、至適薬剤投与設計を行うことによって、高齢者薬物療法に付随する副作用の発現を未然に回避することが可能になると考えられる。以上の理由から高齢者の健康を増進し、安心して生活できる高齢化社会への転換に取り組む長寿科学総合研究事業の一環として本研究計画を立案した。

近年、腎臓に発現する薬物排泄タンパク質群（薬物トランスポータ群）として以下の遺伝子ファミリーが同定され、役割解明が進められている。

- 1)有機アニオントランスポータ（OAT 遺伝子ファミリー）
 - 2)有機アニオントランスポータ（oatp(OAT-K)遺伝子ファミリー）
 - 3)有機カチオントランスポータ（OCT(N)遺伝子ファミリー）
 - 4)ペプチドトランスポータ（PEPT 遺伝子ファミリー）
 - 5)ATP 駆動型有機イオントランスポータ（ABC 遺伝子スーパーファミリー）
- 特に血管側に発現する有機アニオントランスポータ

群や有機カチオントランスポータ群は尿細管上皮細胞内への薬物移行を媒介するため、腎排泄ならびに腎蓄積に伴う障害発現の両面に関わる因子であると想定される。既に至適投与設計法を確立するための基盤として、正常腎組織における薬物トランスポータ群の発現量を明らかにしてきた。本研究ではこれらの基礎情報をもとに、薬物トランスポータの機能特性・遺伝子多型並びに発現変動について解析を行う。高齢者における薬物腎排泄能並びに副作用発現の個体差を規定する因子を解明し、個別薬剤投与設計へ応用することによって高齢者の医薬品適正使用を推進することを本研究計画の目標とする。

B. 研究方法

1. ヒト型薬物トランスポータの機能解析

正常腎組織で高発現し、薬物腎排泄において主要な役割を担う有機アニオントランスポータの機能特性について検討した。研究代表者と同施設（京都大学医学部附属病院薬剤部）の研究協力者が中心となって実施した。

本年度は腎薬物トランスポータ中で最も高い発現量を示す hOAT1 及び hOAT3 を解析対象として、ヒト胎児腎由来 293 細胞を宿主とした安定発現細胞系を構築した。輸送特性は安定発現細胞への薬物取り込み量を測定することによって評価した。また頂側膜有機アニオントランスポータ hOAT4 の輸送特性についても、培養細胞系を用いて解析した

2. 腎疾患患者における薬物トランスポータ群の発現変動に関する解析

腎疾患及び腎・尿管腫瘍などの疾患を有する患者を対象として、腎組織に発現する各薬物トランスポータ群の発現レベルを測定した。各組織検体から total RNA を抽出し、リアルタイム PCR 法を用いてトランスポータ発現量を数値化した。併せて腎機能検査値などの臨床情報を収集した。さらに、腎生検施行後、感染症予防を目的として投与する抗生物質セファゾリンの血中濃度を測定し、排泄速度定数を算出した。以上の研究は分担研究者である徳島大学・土井と共同で行った。

3. 一塩基多型による薬物トランスポータの機能変動に関する解析

本邦の Japanese Single Nucleotide Polymorphisms や米国 National Center for Biotechnology Information などの公的データベースには薬物トランスポータ遺伝子の一塩基多型 (SNPs) に関する情報が蓄積されている。これらデータベースには hOCT1 や hPEPT2 のアミノ酸変異を伴う SNPs (nonsynonymous SNPs) が既に登録されている。しかし、トランスポータ活性に及ぼすこれらアミノ酸変異の影響については明らかではなかった。そこで、nonsynonymous SNPs のトランスポータ機能に及ぼす影響について培養細胞系並びに卵母細胞系を用いて検討した。

(倫理面への配慮) 本研究は、ヘルシンキ宣言 (1975 年、東京総会で修正) を尊重し計画されたものであり、対象患者個人のプライバシーをはじめとする人権擁護を優先する。すなわち、1) 自由意思による同意が得られた場合にのみ実施対象とすること、2) 同意した場合でも随時撤回でき、それによる不利益を受けることはないこと、3) 血液や組織由来の核酸が他の目的に使用されないこと、4) 遺伝子解析結果を含むすべての検査結果については守秘義務を守ること、5) 研究成果の発表に際しては個人が特定できない方法でのみ行うこと、6) 実施対象者の個人識別情報は連結可能匿名化方式で厳重に管理・保護されること、を遵守する。本研究では、腎薬物トランスポータ遺伝子の解析結果と薬物動態・薬物毒性の解析結果との比較解析を行うため、連結可能匿名化方式での管理・保護が必要と考えられる。腎組織の採取については、従来の病理検査の一環として行われるため、本研究のために改めて、または過量の採取をするものではなく、患者の不利益及び危険性は伴わない。また摘出腎組織試料は、本研究のために採取

するものではなく、腎腫瘍等の外科的治療により摘出した組織の一部を使用するものである。遺伝カウンセリングは原則として行わないが、対象患者個人の「知る権利」及び「知らないでいる権利」を保護するため、患者自身の要望に応じ実施することとする。本研究計画の実施 (血液及び腎生検試料の一部を用いた薬物トランスポータ遺伝子の発現並びに遺伝子多型・変異解析) にあたり、「腎に発現する薬物輸送体の発現量定量と遺伝子解析に関する臨床研究」という題目で京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会より平成 12 年 8 月 23 日に指針書が交付されている。さらに平成 13 年 3 月 29 日の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従い、実施期間を遡って再度承認申請し、平成 14 年 11 月 20 日付けで承認書が交付されている。摘出腎組織を用いた薬物トランスポータ遺伝子の発現並びに多型・変異解析については、「腎機能不全に関わる尿細管解毒システムの遺伝子解析に関する臨床研究」の題目で京都大学医学研究科・医の倫理委員会より平成 13 年 3 月 28 日に承認書が交付されている。また、腎障害性薬物の腎組織移行に関する解析は「ヒト組織を用いた薬剤性臓器障害発現機序の解明と薬剤毒性スクリーニング法開発に関する研究」として平成 14 年 8 月 20 日に承認書が交付されている。

C. 研究成果

1) ヒト型薬物トランスポータの機能解析

正常腎組織では hOAT1 と hOAT3 が他の薬物トランスポータと比較して高い発現量を示しており、薬物腎排泄において主要な役割を果たすと考えられる。これらトランスポータの機能解析を効率的に進めるため、ヒト胎児腎由来 293 細胞を用いて安定

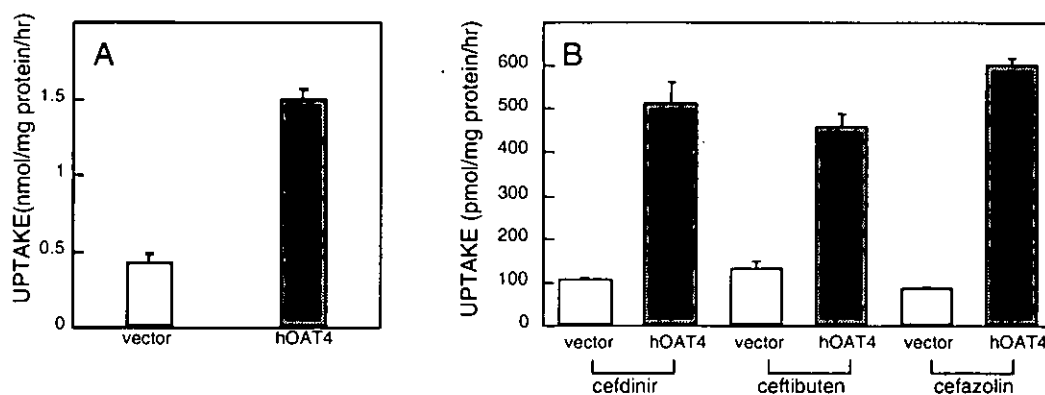


Fig. 1 有機アニオントランスポータ hOAT4 による PSP 及びセフェム系抗生物質の輸送

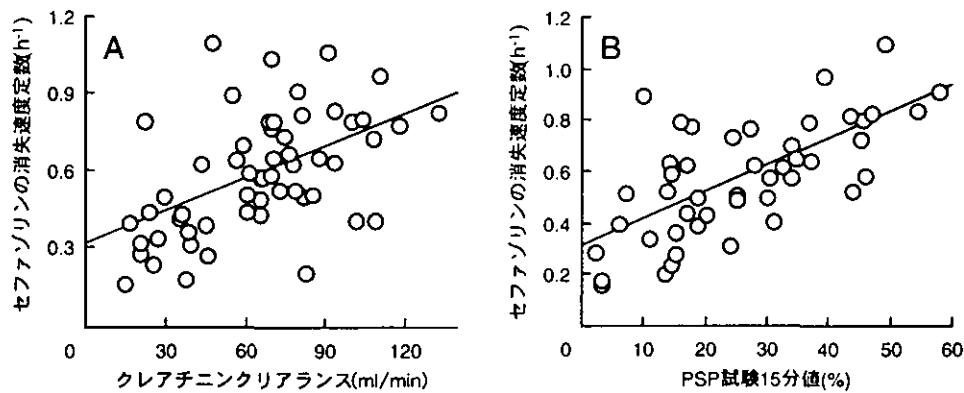


Fig. 2 クレアチニンクリアランス(A)及びPSP試験値(B)とセファゾリン消失速度との相関

発現細胞系を構築した。なお、各安定発現細胞による代表的基質の輸送、各トランスポータ mRNA 並びにタンパク質の発現については確認済みである。これらの細胞を用いて、尿細管分泌されることが知られているセフェム系抗生物質の輸送について検討した。セファゾリンやセフジニル、セフチブテンの hOAT3 発現細胞への取り込みは hOAT1 発現細胞と比較して顕著に高かった。従ってこれらのセフェム系抗生物質が hOAT1 よりも hOAT3 を介して尿細管上皮細胞内へと移行することが示唆された。

hOAT1、hOAT2、hOAT3 は尿細管側底膜に発現するのに対し、hOAT4 は刷子縁膜に発現する。薬物の尿細管分泌においては、側底膜と刷子縁膜に発現する薬物トランスポータ群が協調して働くことが想定されている。これまでに腎機能検査薬フェノールスルホンフタレイン(PSP)の腎取り込みに hOAT1 及び hOAT3 が関与することを示してきたが、さらに hOAT4 による PSP 輸送について解析した。その結果、hOAT4 発現細胞への PSP 取り込みが認められた(Fig. 1A)。またセファゾリンやセフジニル、セフチブテンも hOAT4 によって輸送されることが明らかとなった(Fig. 1B)。従って、これらアニオン性薬物の頂側膜における輸送に hOAT4 が関与することが示唆された。

2) 腎疾患時における薬物トランスポータの発現変動

病理診断を目的として腎生検が施行された患者の余剰組織検体を用いて、薬物トランスポータ mRNA 発現量を測定した。最終的に 86 症例について解析した。その結果、hOAT1 の発現量が正常腎皮質と比較して有意に低下していることが明らかとなった。また hOAT3 や hOCT2 発現量も低下傾向を示す一

方、hOAT2 の発現量は上昇傾向を示しており、各トランスポータが腎疾患時において異なった発現変動を示すことが示唆された。腎組織における薬物トランスポータ発現量には年齢による有意な差は認められておらず、発現量の個人差に及ぼす年齢の影響は小さいと推察された。

3) 腎疾患患者における薬物体内動態の変動

腎生検では、検体採取後に感染症を予防するため抗生剤が投与される。本研究ではセフェム系抗生物質セファゾリンの消失速度について、尿細管分泌される薬物のモデルとして検討した。セファゾリンは 1 時間の定速静注にて投与され、点滴終了直後と 1 時間後に血中濃度を測定し、体内消失速度を算出した。セファゾリンはほぼすべてが未変化体として尿中に排泄されるため、その消失速度は腎臓による排泄能変動を反映していると考えられる。また生理的 pH で負電荷を有していることから、有機アニオン輸送系を介して排泄されると予想される。腎疾患患者群において、セファゾリンの消失速度定数はクレアチニンクリアランス($r=0.52$)よりも PSP 検査値($r=0.68$)と高い相関を示すことが明らかとなった(Fig. 2)。

セファゾリンの消失速度と種々アニオントランスポータ発現量との相関解析を行ったところ、hOAT3 のみと有意な相関を示した($r=0.38$)(Fig. 3A)。さらに、クレアチニンクリアランスと hOAT3 mRNA 発現量を独立変数、セファゾリン消失速度定数を従属変数として重回帰解析を行ったところ、クレアチニンクリアランス単独で解析した場合と比較して高い相関係数($r=0.68$)が得られた(Fig. 3B)。従って、クレアチニンのみから排泄速度を予測するよりも、hOAT3 mRNA 発現量を考慮に加えることでセフ

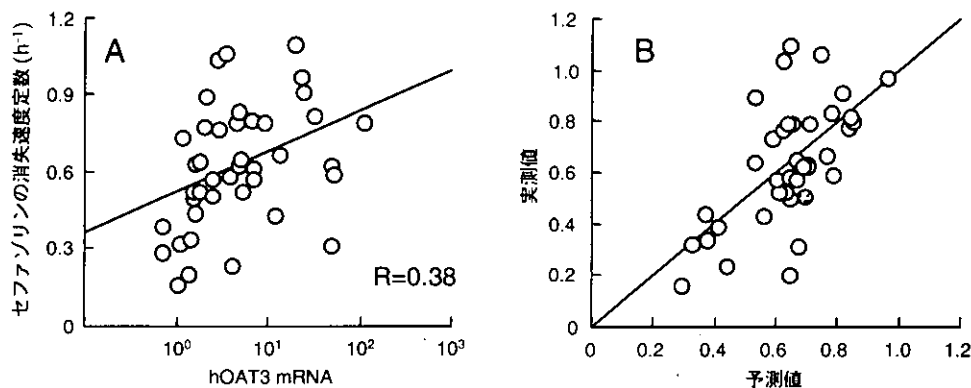


Fig. 3 hOAT3 発現量(A)及び重回帰解析による予測値(B)とセファゾリン消失速度との相関

セファゾリン消失速度の予測精度が向上すると推察された。

4) ヒト型トランスポータの遺伝子多型解析

ヒト腎薬物トランスポータ群にはアミノ酸変異を伴う塩基多型 (nonsynonymous SNPs) が報告され、薬物体内動態の個体間変動の原因となる可能性が想定されている。本年度は既に公的データベース上に登録されている有機カチオントランスポータ hOCT1 及びペプチドトランスポータ hPEPT2 の nonsynonymous SNPs について、輸送機能に及ぼす影響を評価した。3カ所の nonsynonymous SNPs から予測される hOCT1 変異体 (P283L, R287G, P341L) のうち、P283L 及び R287G 変異体では輸送活性が消失した (Fig. 4)。さらに、P341L 変異体では野生型と比較して約 60% にまで輸送活性が低下することが確認された。これら変異体の膜局在について検討したところ、いずれの変異体タンパク質も細胞膜上に発現が認められた。した

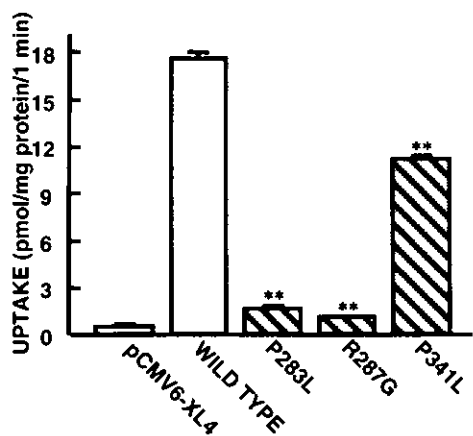


Fig. 4 hOCT1 変異体によるテトラエチルアンモニウムの輸送

がって機能低下の原因は細胞膜上における発現量低下ではなく、輸送機能障害または基質認識異常であることが想定された。一方、ペプチドトランスポータ hPEPT2 変異体 (R57H, P409S) のうち、R57H 変異体では輸送活性がほぼ完全に消失した (Fig. 5)。R57H 変異体タンパク質は細胞膜上に発現が認められており、hOCT1 変異体と同様に輸送機能障害または基質認識異常が輸送活性低下の原因と推察された。一方、P409S 変異体では野生型と同程度の輸送活性を示した。

D. 考察

腎臓は薬物排泄の主要な臓器であり、腎機能障害時における薬物投与設計は更なる腎機能悪化などの副作用発現を防ぐために重要である。腎機能低下は、有効ネフロン数の減少に起因し糸球体濾過速度と同様に変動すると考えられている (intact nephron hypothesis)。従って、糸球体濾過速度を反映する血清クレアチニン値やクレアチンクリアランスなどの腎機能検査値をもとに、薬剤の投与量が調節されている。しかし、腎機能が 50% 以上保存されていれば血清クレアチニン値はほぼ正常値を示すこと、クレアチンクリアランスが必ずしも尿細管分泌能などを含めた腎機能全体を反映するものではないことなどが問題となる。クレアチンクリアランスは主に糸球体濾過機能を反映する。一方、PSP およびセファゾリンの腎排泄には hOAT1 や hOAT3、hOAT4 などを経た尿細管分泌過程が大きく寄与する。本研究ではクレアチンクリアランスよりも PSP 試験値がセファゾリン消失速度と良好な相関を示した。腎機能が低下する過程において、糸球体の限外濾過機能と尿細管分泌機能の変動が必ずしも対応しないことを示唆する結果である。

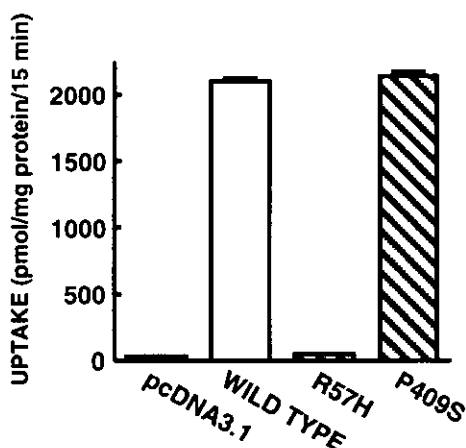


Fig. 5 hPEPT2 変異体によるグリシルザルコシン輸送

hOAT3 発現量がセファゾリンの消失速度と正の相関を示すことから、トランスポータ発現量が腎薬物排泄能を規定する因子となりうるものが推察される。重回帰解析の結果、クレアチニンクリアランスに加え hOAT3 mRNA 発現量を考慮することによってセファゾリン消失速度の予測精度が向上することが示された。さらに本年度は最も症例数の多いメサンギウム増殖性糸球体腎炎の患者群のみで検討を行った（詳細は分担研究者・土井の報告書に記載）。PSP 試験値やセファゾリン消失速度定数、トランスポータ発現量には他の疾患群と比較して有意な差は認められなかった。しかし PSP 試験値及び hOAT3 mRNA 発現量とセファゾリン消失速度との相関係数が他の患者群と比較して高かった。この結果は、糸球体濾過、尿細管分泌、トランスポータ発現それぞれの変動が各疾患で異なっているため、原疾患ごとに分類することによって予測精度が上昇することを示唆している。

本研究において、hOCT1 及び hPEPT2 の一塩基多型が輸送活性を変動させることが示された。特に hPEPT2 は近位尿細管刷子縁膜に発現し、ペプチド類似薬物の再吸収に関わっている。今回認められた hPEPT2 遺伝子多型が薬物腎排泄に及ぼす影響については、今後更に検討が必要である。

E. 結論

尿細管薬物トランスポータの機能特性ならびに発現変動は薬物腎排泄能を規定する重要な因子であり、分子的根拠に基づいた薬物排泄量の予測系を構築し至適投与設計法を確立するための有用な情報である。

F 健康危険情報

得られた成果の中に健康被害情報に該当するものはない。

G 研究成果発表

1. 論文発表

- 1) Ohnishi, S., Saito, H., Fukada, A. and Inui, K.: Distinct transport activity tetraethylammonium from L-carnitine in rat renal brush-border membranes. *Biochim. Biophys. Acta*, **1609**(2), 218-224 (2003)
- 2) Fukada, A., Saito, H., Urakami, Y., Okuda, M. and Inui, K.: Involvement of specific transport system of renal basolateral membranes in distribution of nicotine in rats. *Drug Metabol. Pharmacokin.*, **17**(6), 554-560 (2003)
- 3) Horiba, N., Masuda, S., Takeuchi, A., Takeuchi, D., Okuda, M. and Inui, K.: Cloning and characterization of a novel Na⁺-dependent glucose transporter (NaGLT1) in rat kidney. *J. Biol. Chem.*, **278**(17), 14669-14676 (2003)
- 4) Goto, M., Masuda, S., Saito, H. and Inui, K.: Decreased expression of P-glycoprotein during differentiation in the human intestinal cell line Caco-2. *Biochem. Pharmacol.*, **66**(1), 163-170 (2003)
- 5) Horiba, N., Masuda, S., Ohnishi, C., Takeuchi, D., Okuda, M. and Inui, K.: Na⁺-dependent fructose transport via rNaGT1 in rat kidney. *FEBS Lett.*, **546**(2-3), 276-280 (2003)
- 6) Okamura, M., Terada, T., Katsura, T., Saito, H. and Inui, K.: Inhibitory effect of zinc on PEPT1-mediated transport of glycylsarcosine and b-lactam antibiotics in human intestinal cell line Caco-2. *Pharm. Res.*, **20**(9), 1389-1393 (2003)
- 7) Habu, Y., Yano, I., Takeuchi, A., Saito, H., Okuda, M., Fukatsu, A. and Inui, K.: Decreased activity of basolateral organic ion transports in hyperuricemic rat kidney: roles of organic ion transporters, rOAT1, rOAT3 and rOCT2. *Biochem. Pharmacol.*, **66**(6), 1107-1114 (2003)
- 8) Fukudo, M., Yano, I., Fukatsu, S., Saito, H., Uemoto, S., Kiuchi, T., Tanaka, K. and Inui, K.: Forecasting of blood tacrolimus concentrations

based on the Bayesian method in adult patients receiving living-donor liver transplantation.

Clin. Pharmacokinet., **42**(13), 1161-1178 (2003)

9) Igarashi, T., Yano, I., Saito, H. and Inui, K.: Decreased cyclosporin A concentrations in the absorption phase using microemulsion preconcentrate formulation in rats with cisplatin-induced acute renal failure. *Biol. Pharm. Bull.*, **26**(11), 1591-1595 (2003)

10) Pan, X., Terada, T., Okuda, M. and Inui, K.: Altered diurnal rhythm of intestinal peptide transporter by fasting and its effects on the pharmacokinetics of ceftibuten. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **307**(2), 626-632 (2003)

11) Masuda, S., Goto, M., Kiuchi, T., Uemoto, S., Kodawara, T., Saito, H., Tanaka, K. and Inui, K.: Enhanced expression of enterocyte P-glycoprotein depresses cyclosporine bioavailability in a recipient of living donor liver transplantation. *Liver Transplantation*, **9**(10), 1108-1113 (2003)

12) Takeuchi, A., Motohashi, H., Okuda, M. and Inui, K.: Decreased function of genetic variants, Pro283Leu and Arg287Gly, in human organic cation transporter hOCT1. *Drug Metabol. Pharmacokin.*, **18**(6), 409-412 (2003)

13) Katsura, T. and Inui, K.: Intestinal absorption of drugs mediated by drug transporters: Mechanisms and regulation. *Drug Metabol. Pharmacokin.*, **18**(1), 1-15 (2003)

14) Masuda, S.: Functional characteristics and pharmacokinetic significance of kidney-specific organic anion transporters, OAT-K1 and OAT-K2, in the urinary excretion of anionic drugs. *Drug Metabol. Pharmacokin.*, **18**(2), 91-103 (2003)

15) 乾 賢一、土井俊夫 編著：改訂腎機能別薬剤使用マニュアル，じほう（2003）

16) 乾 賢一：腎排泄(renal excretion)：尿中への排泄。臨床薬理学（第2版），中野重行、安原 一、中野真汎編，152-156，医学書院（2003）

17) Sakurai, Y., Motohashi, H., Ueo, H., Masuda, S., Saito, H., Okuda, M., Mori, N., Matsuura, M., Doi, T., Fukatsu, A., Ogawa, O. and Inui, K.: Expression levels of renal organic

anion transporters (OATs) and their correlation with anionic drug excretion in patients with renal diseases. *Pharm. Res.*, **21**(1), 61-67 (2004)

18) Uwai, Y., Masuda, S., Goto, M., Motohashi, H., Saito, H., Okuda, M., Nakamura, E., Ito, N., Ogawa, O. and Inui, K.: Common single nucleotide polymorphisms of MDR1 gene have no influence on its mRNA expression levels of normal kidney cortex and renal cell carcinoma in Japanese nephrectomized patients. *J. Hum. Genet.*, **49**(1), 40-45 (2004)

19) Yamaguchi, H., Yano, I., Saito, H. and Inui, K.: Effect of cisplatin-induced acute renal failure on bioavailability and intestinal secretion of quinolone antibacterial drugs in rats. *Pharm. Res.*, **21**(2), 330-338 (2004)

20) Terada, T., Irie, M., Okuda, M. and Inui, K.: Genetic variant Arg57His in human H⁺/peptide cotransporter 2 causes a complete loss of transport function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **316**(2), 416-420 (2004)

21) Nakamura, N., Masuda, S., Takahashi, K., Saito, H., Okuda, M. and Inui, K.: Decreased expression of glucose and peptide transporters in rat remnant kidney. *Drug Metabol. Pharmacokin.*, **19**(2), 41-47 (2004)

22) Ishikawa, T., Tsuji, A., Inui, K., Sai, Y., Anzai, N., Wada, M., Endou, H. and Sumino, Y.: The genetic polymorphism of drug transporters: functional analysis approaches. *Pharmacogenomics*, **5**(1), 67-99 (2004)

23) Terada, T. and Inui, K.: Peptide transporters: structure, function, regulation and application for drug delivery. *Curr. Drug Metab.*, **5**(1), 85-94 (2004)

2. 学会発表

1) 乾 賢一、寺田智祐. ペプチドトランスポータとドラッグデリバリー. 日本薬学会第123年会：シンポジウム10「ペプチド・タンパク質の生体膜透過機構とその改善」（2003年3月、長崎）

2) 乾 賢一. 医療薬学の科学的基盤構築に向けて：From Bench to Bedside. 日本薬剤学会第18年会：年会長講演（2003年4月、京都）

3) 乾 賢一. 薬物トランスポータの新しい展開：From Bench to Bedside. 日本膜学会第25年会：

特別講演 (2003年5月、東京)

4) 乾 賢一. これからの薬剤師業務と科学的基盤構築へ向けて. 第10回熊本県臨床薬学フォーラム: 特別講演 (2003年5月、熊本)

5) Horiba, N., Masuda, S., Takeuchi, D., Okuda, M., Inui, K. cDNA cloning and functional characteristics of a novel Na⁺-dependent glucose transporter NaGLT1 in rat kidney. World Congress of Nephrology 2003 (June 2003, Germany)

6) Motohashi, H., Sakurai, Y., Ueo, H., Masuda, S., Okuda, M., Saito, H., Fukatsu, A., Ogawa, O., Doi, T., Inui, K. Expression levels of organic anion transporters and their correlation with urinary excretion of anionic drugs in patients with renal disease. World Congress of Nephrology 2003 (June 2003, Germany)

7) Horiba, N., Masuda, S., Takeuchi, A., Ohnishi C., Okuda, M., Inui, K. Identification of a novel low-affinity Na⁺-dependent glucose/fructose transporter NaGLT1. PharmaConferece 2003 (August 2003, Switzerland)

8) Horiba, N., Masuda, S., Takeuchi, A., Takeuchi, D., Okuda, M., Inui, K. A novel glucose transporter NaGLT1 mediates low-affinity Na⁺-dependent uptake of fructose as well as glucose in rat kidney. American Society of Nephrology (November 2003, USA)

3. その他
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

1) ヒト腎臓に発現する有機カチオントランスポータ hOCT2-A とその遺伝子 (特開: 2003-250576)
平成14年3月4日出願

2) グルコーストランスポータ NaGLT1 及びその遺伝子 (特願: 2002-363014)
平成14年12月13日出願

3) グルコース及び/又はフルクトーストランスポータ NaGLT1 及びその遺伝子 (PCT/JP03/15418)
(国際特許) 平成15年12月2日出願

2. 実用新案登録

特になし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

腎機能低下時における薬物トランスポータの発現変動と遺伝子多型解析

分担研究者 土井 俊夫 徳島大学医学部臨床検査医学講座教授

【研究要旨】

腎機能低下患者における薬物排泄機能と薬物トランスポータ発現量との相関解析を行った。得られた情報をもとに薬物投与設計におけるトランスポータ発現量情報の有用性について検討した。腎機能低下患者の腎組織では hOAT1 遺伝子の発現量が低下していることが見出され、また hOAT3 及び hOCT2 などにも減少傾向が認められた。一方、hOAT2 では上昇傾向が認められた。これらの結果により、腎障害時において各トランスポータが異なった発現変動を示すことが示唆された。また hOAT3 発現量と抗生剤セファゾリンの腎排泄との間に有意な正の相関が認められ、hOAT3 発現量がセファゾリンの腎排泄を規定する一要因となる可能性が考えられた。さらに、メサンギウム増殖性糸球体腎炎の患者群で解析すると、PSP 試験値及び hOAT3 発現量とセファゾリン消失速度との間により高い相関を認めた。従って疾患ごとに分類することによって、薬物消失速度の予測精度が向上することが示唆された。一方、腎薬物トランスポータ発現量と年齢との間には有意な相関は得られず、トランスポータ発現量に及ぼす加齢の影響は小さいと考えられた。これらの研究成果は、トランスポータ発現量を考慮した至適薬剤投与設計法の基盤確立に有用な情報を提供する。

A. 研究目的

腎疾患患者における薬物体内動態と腎薬物トランスポータ発現量との関連について明らかにすることを目的とする。腎生検試料を用いて薬物トランスポータ発現量を定量するとともに、薬物体内動態との相関解析を行う。

B. 研究方法

組織学的診断のため採取された腎生検試料の余剰サンプルを用い、各薬物トランスポータ群の発現量をリアルタイム PCR 法で測定した。また、腎生検が施行された患者における抗生物質セファゾリンの体内動態を解析し、腎機能検査値並びに薬物トランスポータ発現量との相関について検討した。本研究は主任研究者との共同で行っており、成果の一部は総括研究報告書において記述している。また、トランスポータ遺伝子の一塩基多型について PCR-RFLP 法を用いて検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（1975 年、東京総会で修正）を尊重し計画されたものであり、対象患者個人のプライバシーをはじめとする人権擁護を優先する。すなわち、1)自由意思による同意が得られた場合のみ実施対象とすること、2)同意した場合でも随時撤回でき、それによる不利益を受けることはないこと、3)血液や組織由来の核酸が他の目的に使用されないこと、4)遺伝子解析結果を含むすべての検査結果については守秘義務を守ること、5)研究成果の発表に際しては個人が特定できない方法でのみ行うこと、6)実施対象者の個人識別情報は連結可能匿名化方式で厳重に管理・保護されること、を遵守する。本研究では、腎薬物トランスポータ遺伝子の解析結果と薬物動態・薬物毒性の解析結果との比較解析を中心的な検討項目としているため、連結可能匿名化方式での管理・保護が必要と考えられる。腎組織の採取については、従来の病理検査の一環として行われるため、本研究のために改めて、または過量の採取をするものではなく、患者の不利益及び危

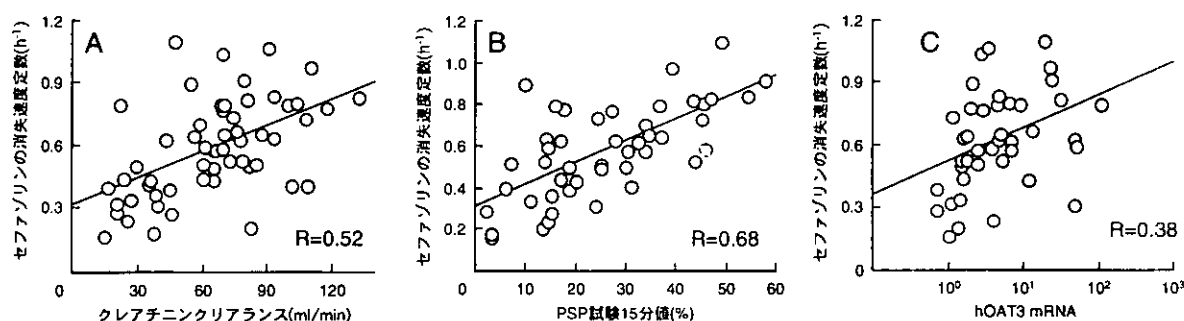


Fig.1 クレアチンクリアランス(A)、PSP 試験 15 分値(B)、hOAT3 mRNA 量(C)とセファゾリン消失速度との相関

険性は伴わない。遺伝カウンセリングは原則として行わないが、対象患者個人の「知る権利」及び「知らないでいる権利」を保護するため、患者自身の要望に応じ実施することとする。なお、本研究計画の実施（血液及び腎生検試料の一部を用いた薬物トランスポート遺伝子の発現並びに遺伝多型・変異解析）にあたり、「腎に発現する薬物輸送体の発現量定量と遺伝子解析に関する臨床研究」という題目で徳島大学医学部附属病院倫理小委員会より平成12年8月29日付けで承認を受けた。

C. 研究成果

1) 腎疾患患者における薬物トランスポートの発現変動

腎機能低下により各種腎疾患が疑われ、病理診断目的で腎生検が施行された患者の余剰組織検体を用いて薬物トランスポート mRNA 発現量を検討した。最終的に86症例について解析を行った。その結果、腎近位尿細管側底膜に発現する hOAT1 の発現量が、正常腎皮質と比較して有意に低下していることが明らかとなった。また hOAT3 や hOAT2 の発現量も低下傾向を、hOAT2 の発現量は上昇傾向を示しており、腎障害時において、薬物トランスポートが異なった発現挙動を示すと考えられた。

これらのトランスポート発現量と年齢との間には有意な相関は認められず、正常腎組織における検討結果と対応するものであった。従って、腎薬物トランスポート発現量に対する加齢の影響は小さいと推察された。

2) 腎疾患患者における薬物体内動態の変動

腎生検施行後、感染症予防を目的として投与される抗生剤セファゾリンの体内動態について検討した。定速静注直後と投与1時間後に採血を行い、血中濃度を測定し体内消失速度を算出した。セファゾリン

はほぼすべてが未変化体として尿中に排泄されるため、体内消失速度は腎臓からの排出変動を反映していると考えられる。セファゾリンの消失速度定数はクレアチンクリアランスよりも PSP 試験値と高い相関を示した(Figs. 1A and B)。クレアチンクリアランスには糸球体濾過が主に寄与すると考えられる。一方、PSP とセファゾリンは有機アニオン輸送系によって90%以上が尿細管分泌される。従って、セファゾリン腎排泄の変動にはアニオン輸送系を介した尿細管分泌の寄与が大きいと推察された。さらに、腎疾患患者におけるセファゾリンの消失速度とトランスポート発現量との比較解析を行った。その結果、セファゾリン消失速度と hOAT3 発現量との間に有意な相関が認められた(Fig. 1C)。しかしながら hOAT1、hOAT2 及び hOAT4 など、他の有機アニオントランスポート発現量との間には相関が認められなかった。

本年度は様々な腎疾患患者 86 症例について解析を行うとともに、最も症例の多かったメサンギウム増殖性糸球体腎炎患者群での解析も行った。メサンギウム増殖性糸球体腎炎の患者群では、その他の疾患群と比較してセファゾリン消失速度定数やクレアチンクリアランス、有機イオントランスポート発現量に有意な差は認められなかった。しかし、セファゾリンの消失速度とクレアチンクリアランスとの相関は他の疾患群と同程度であったものの(Fig. 2A)、PSP 試験値との相関は高いものであった(Fig. 2B)。さらに hOAT3 発現量とセファゾリン消失速度定数との相関係数も他の疾患群と比較して高い値を示した(Fig. 2C)。

3) 腎疾患患者における遺伝子多型解析

主任研究者によって hPEPT2 輸送活性が消失した一塩基多型の発現頻度について検討した。腎疾患患者に加え正常腎組織の提供をうけた腎・尿管腫瘍

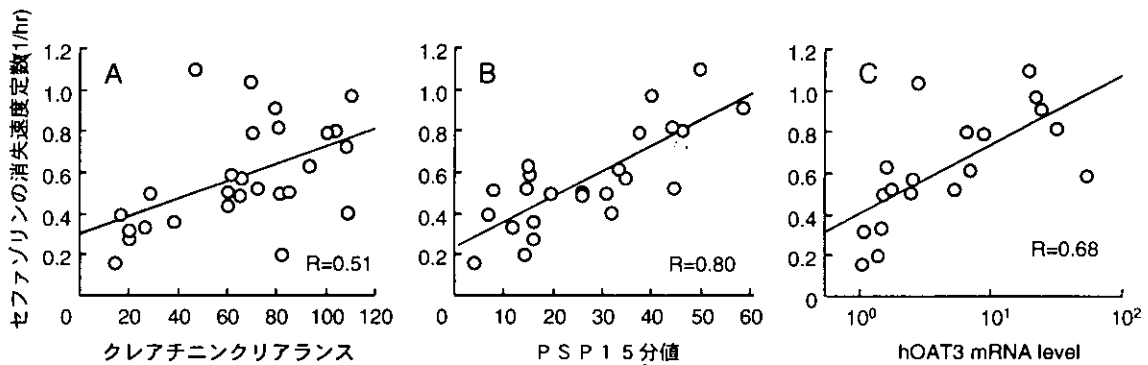


Fig.2 メサンギウム増殖性糸球体腎炎患者におけるクレアチニンクリアランス(A)、PSP 試験 15 分値(B)、hOAT3 mRNA 量(C)とセファゾリン消失速度との相関

患者を含めた計 95 名について PCR-RFLP 法によって解析した。しかし今回検討を行った患者群ではこの遺伝子多型を有する患者は認められなかった。今後、対象患者をさらに広げて検討する必要があるが、この遺伝子多型によって腎薬物排泄能が変動する患者は少ないと考えられた。

D. 考察

本研究では、正常部において高い発現の認められた有機イオントランスポータ群について、腎生検組織中の発現量を測定した。その結果、腎疾患時において、各薬物トランスポータが異なった発現変動を示すことが示唆された。このことから、個々の薬物が何れのトランスポータによって尿細管分泌されているかによって、疾患時における体内動態が異なる可能性が考えられる。また、腎薬物トランスポータ発現量と薬物排泄能との相関をヒトにおいて見出した。hOAT3 がセファゾリンを輸送すること、hOAT3 発現量がセファゾリンの体内消失速度と高い相関を示すことから、セファゾリンの尿細管分泌が hOAT3 発現量に伴って変動し、体内消失速度を変動させると予測された。また最も症例の多いメサンギウム増殖性糸球体腎炎の患者群のみで解析を行うことが可能であった。この患者群では PSP 試験値や hOAT3 mRNA 発現量とセファゾリン消失速度との相関係数が、全患者群で解析を行った場合と比較して高かった。今後引き続き症例を重ねて他の疾患群についても解析を行う必要があるが、特に尿細管分泌が薬物排泄に及ぼす影響の大きい疾患ではトランスポータ発現量に関する情報を基盤として、薬物の体内動態予測系を構築し得ることが示唆された。本研究では年齢とトランスポータ発現量との間に有意な相関は認められていないが、60 歳以上の高齢者群でもトランスポータ発現量には個人差が認めら

れる。薬物トランスポータの変動は、至適薬剤投与設計構築のための有用な情報であると考えられる。

E. 結論

尿細管分泌される薬物の体内消失速度を予測するためには、糸球体濾過に加えトランスポータ発現変動に関する情報が有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

現時点では特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagai, K., Arai, H., Yanagita, M., Matsubara, T., Kanamori, H., Nakano, T., Iehara, N., Fukatsu, A., Kita, T., Doi, T.: Growth arrest-specific gene 6 is involved in glomerular hypertrophy in the early stage of diabetic nephropathy. *J Biol Chem.* **278**(20), 18229-18234 (2003)
- 2) Ohashi, S., Abe, H., Takahashi, T., Yamamoto, Y., Takeuchi, M., Arai, H., Nagata, K., Kita, T., Okamoto, H., Yamamoto, H., Doi, T.: Advanced glycation end products increase collagen-specific chaperone protein in mouse diabetic nephropathy. *J Biol Chem.* In press.
- 3) Abe, H., Matsubara, T., Iehara, N., Nagai, K., Takahashi, T., Arai, H., Kita, T., Doi, T.: Type IV collagen is transcriptionally regulated by Smad1 under advanced glycation end-products (AGEs) stimulation. *J Biol Chem.* In press.

2. 学会発表

- 1) Nagai K, Arai H, Yanagita M, Matsubara T.

Mima A, Kanamori H, Sumi E, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T Growth arrest-specific gene 6 plays an important role in the development of glomerular hypertrophy in the early phase of diabetic nephropathy. World Congress of Nephrology 2003 (June 2003, Germany)

2) Nagai K, Arai H, Yanagita M, Matsubara T, Mima A, Kanamori H, Sumi E, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T Role of growth arrest-specific gene 6 in glomerular hypertrophy in the early phase of diabetic nephropathy. American Diabetes Association, 63rd Scientific Sessions (June 2003, USA)

3) Abe H, Matsubara T, Iehara N, Nagai K, Takahashi T, Arai H, Kita T, Doi T Smad1 transcriptionally regulates type IV collagen expression, correlates with ALK1 in diabetic nephropathy. American Society of Nephrology (November 2003, USA)

4) Shono A, Tsukaguchi H, Yaoita E, Nameta M, Yamamoto T, Doi T An adhesion molecule coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR) is a novel binding partner of podocin: implication of podocin in formation and maintenance of the cell-cell junction. American Society of Nephrology (November 2003, USA)

5) Nagai K, Arai H, Matsubara T, Mima A, Sumi E, Kanamori H, Yanagita M, Iehara N, Fukatsu A, Kita T, Doi T Akt/mTOR-Mediated mesangial hypertrophy is important in the development of diabetic nephropathy. American Society of Nephrology (November 2003, USA)

6) Kitamura A, Tsukaguchi H, Kagami S, Hattori M, Ikeda M, Honda M, Nozu K, Yoshikawa N, Kuroda Y, Doi T, Iijima K Genetic linkage analysis of candidate loci in Japanese families with steroid resistant nephrotic syndrome. American Society of Nephrology (November 2003, USA)

7) Kawahara K, Minakuchi J, Kawashima S, Tsukaguchi H, Doi T, Matsumoto T. Is (1-84) PTH assay better than intact PTH assay as an indicator of the bone turnover condition in patients under maintenance hemodialysis?

American Society of Nephrology (November 2003, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

腎薬物トランスポータタンパク質の発現及び局在変動に関する研究

分担研究者 深津 敦司 京都大学医学部附属病院人工腎臓部講師

【研究要旨】

ヒト病腎組織における薬物トランスポータ群の発現・分布について免疫組織学的解析を実施した。比較的形態の保たれている尿細管側底膜には hOAT1、hOAT3 及び hOCT2 タンパク質の発現が保持されていた。しかし繊維化した間質や高度に萎縮した尿細管ではシグナルが減弱または消失していた。腎機能障害が進行している患者の残存尿細管にも、これら側底膜型トランスポータタンパク質が発現している症例が散見され、腎機能低下時における薬物の腎組織への移行に薬物トランスポータが関与すると推察された。

A. 研究目的

腎機能障害を有する患者への薬物投与時には、薬物の選択と投与方法に留意する必要がある。これまで主任研究者らによって、ヒト正常腎及び腎疾患時における薬物トランスポータ mRNA の発現について研究が進められてきた。遺伝子発現変動に加えて各種腎疾患におけるトランスポータタンパク質群の発現変動を明らかにすることによって、腎疾患時における薬物動態の予測精度を上昇させ腎障害進展の予防に貢献できると考える。

B. 研究方法

各種腎疾患にて採取された腎生検試料を用いて、腎組織の病変と hOAT1、hOAT3 および hOCT2 タンパク質の発現について調べた。本研究では京都大学医学部附属病院において腎生検が施行され、本研究について承諾の得られた 20 名の患者を対象とした。疾患は組織学的に診断によって判定した。また、腎機能検査値を含む生化学的検査値は臨床情報を用いた。トランスポータタンパク質の発現は、余剰の腎生検試料を使い各トランスポータ特異的なポリクローナル抗体を用いた間接免疫蛍光抗体法で調べた。組織障害は免疫染色に用いた部位の隣接組織切片を用い、病変を組織学的に検索し半定量的に評価した。慢性病変として尿細管の萎縮、間質の線維化、細胞浸潤、急性病変として尿細管細胞の脱落、

変性、拡張の程度を 4 段階に半定量化した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（1975 年、東京総会で修正）を尊重し計画されたものであり、対象患者個人のプライバシーをはじめとする人権擁護を優先する。すなわち、1)自由意思による同意が得られた場合にのみ実施対象とすること、2)同意した場合でも随時撤回でき、それによる不利益を受けることはないこと、3)血液や組織由来の核酸が他の目的に使用されないこと、4)遺伝子解析結果を含むすべての検査結果については守秘義務を守ること、5)研究成果の発表に際しては個人が特定できない方法でのみ行うこと、6)実施対象者の個人識別情報は連結可能匿名化方式で厳重に管理・保護されること、を遵守する。本研究では、腎薬物トランスポータ遺伝子の解析結果と薬物動態・薬物毒性の解析結果との比較解析を中心的な検討項目としているため、連結可能匿名化方式での管理・保護が必要と考えられる。腎組織の採取については、従来の病理検査の一環として行われるため、本研究のために改めて、または過量の採取をするものではなく、患者の不利益及び危険性は伴わない。遺伝カウンセリングは原則として行わないが、対象患者個人の「知る権利」及び「知らないでいる権利」を保護するため、患者自身の要望に応じ実施することとする。なお、本研究計画の実施（血液及び腎生検試料の一部を用いた薬物トラ

ンスポータ遺伝子の発現並びに遺伝多型・変異解析)にあたり、「腎に発現する薬物輸送体の発現量定量と遺伝子解析に関する臨床研究」という題目で京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会より平成12年8月23日に承認書が交付されている。さらに平成13年3月29日の「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」に従い、実施期間を遡って再度承認申請し、平成14年11月20日付けで承認書が交付されている。

C. 研究成果

今回対象とした患者は男性12名、女性8名、年齢は22-73歳であった。血清トランスアミナーゼ活性(AST、ALT)は正常範囲内であり肝機能は正常である。しかし血清クレアチニン値0.5-4mg/dl、クレアチンクリアランスは14-118ml/min、PSP試験15分値は3-52%と腎機能障害の程度は様々であった。組織学的診断の結果、障害の程度が異なるメサンギウム増殖性糸球体腎炎が13例、膜性腎症2例、膜性増殖性糸球体腎炎2例、糖尿病性腎症1例、腎硬化症1例、微小変化群1例であった。組織障害を4段階で評価したところ間質の浸潤、尿細管萎縮などとクレアチンクリアランス、PSP試験値などの腎機能検査値との間に相関が認められた。

今回検討を行った患者群では様々な程度の糸球体病変が認められた。メサンギウム増殖性糸球体腎炎、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎の患者群では比較的強い間質障害が起こっている組織も認められた。しかし、これらの組織においても形態が保たれている尿細管ではhOAT1、hOAT3及びhOCT2タンパク質の発現が認められ、各トランスポータタンパク質の発現強度(蛍光シグナルの強度)は正常と比較して差は認められていない。一方、繊維化の進んだ間質では何れのトランスポータの発現も認められなかった。また、高度に萎縮の進んだ一部の尿細管では、萎縮していない尿細管と比較して蛍光強度の減弱が認められた(Fig. 1)。

糖尿病性腎症および微小変化型ネフローゼ症候群の患者では腎機能検査値が正常範囲内であり、間質障害も軽度であった。また、各トランスポータタンパク質の発現も正常組織と比較して差は認められなかった。

D. 考察

正常腎組織ではhOAT1、hOAT3及びhOCT2

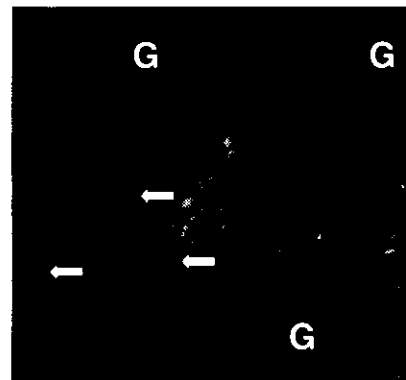


Fig. 1 膜性腎症患者におけるhOAT1タンパクの発現
(G:糸球体、 \leftarrow 萎縮した尿細管)

タンパク質が近位尿細管側底膜に発現することを既に明らかにしている。本年度はまず各病理標本について組織障害の進展度を4段階に分けて評価した。トランスポータ遺伝子発現変動解析においてhOAT1が腎疾患時に低下することを示している。またhOAT3遺伝子発現量も減少傾向が認められている。本年度の解析では症例数が十分でないため有意な差ではないものの、慢性障害の指標である尿細管萎縮や間質の繊維化にともなってhOAT1やhOAT3 mRNA発現量に低下傾向が認められた。また、各トランスポータタンパク質の発現について局在と強度を4段階に分類したところ、腎組織障害の指標は各尿細管における発現量減少よりも局在範囲の縮小と対応することが示唆された。これは高度に萎縮した尿細管や繊維化した間質にはトランスポータの発現が認められなかったことと対応する。しかし現在の症例数では十分ではなく、今後例数を重ね組織病変とトランスポータ発現量との関連を明らかにする必要がある。

障害の進展した病腎組織でも局所的にはhOAT1、hOAT3及びhOCT2が発現していた。腎臓全体では発現量が減弱しているものの残存尿細管にトランスポータタンパク質が局在していると考えられる。従って、障害が進展しても残存している尿細管には局所的にトランスポータタンパク質の発現が保持され、過剰な負荷がかかっている可能性がある。

本研究対象とした患者の中に、PSP試験値やセファゾリンの消失速度定数が低いものの、hOAT1やhOAT3タンパク質が正常と同程度発現している症例を認めている。hOAT1及びhOAT3はいずれも尿細管上皮細胞の側底膜側に存在するものであり、頂側膜側トランスポータの発現についても検討する

必要があると考える。両細胞膜に発現するトランスポータ群が病腎組織においてどのような発現バランスをとるのかを解明することによって、腎疾患時における薬物の腎蓄積について有用な知見が得られると考える。

E. 結論

腎における薬物トランスポータは疾患や病態の進展度により発現分布に変化が生じていることが示唆された。薬物トランスポータ遺伝子発現量の変動に加えトランスポータタンパク質の発現並びに局在の変動を明らかにすることは、腎疾患時における薬物トランスポータ群の発現変動を明らかにし、薬物腎排泄との関連を明らかにする上で重要な情報である。

F. 健康危険情報

現時点では特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 深津敦司、家原典之 腎機能障害患者の薬物投与 臨床医 29(8), 1568-1570 (2003)
- 2) 深津敦司、田中芳徳 薬剤による水、電解質異常 Medicina 40(11), 1829-32 (2003)

2. 学会発表

- 1) Nomura, K., Ono, T., Kobayashi, I., Liu, N., Nogaki, F., Arai, H., Fukatsu, A., Kita, T.: Role of factor Xa and effects of its inhibitor in mesangioproliferative glomerulonephritis in rats. American Society of Nephrology (November 2003, USA)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表
雑誌

発表者の氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Horiba et al.	Cloning and characterization of a novel Na ⁺ -dependent glucose transporter (NaGLT1) in rat kidney	J. Biol. Chem.	278(17)	14669 -14676	2003
Horiba et al.	Na ⁺ -dependent fructose transport via rNaGT1 in rat kidney	FEBS Lett.	546(2-3)	276 -280	2003
Habu et al.	Decreased activity of basolateral organic ion transports in hyperuricemic rat kidney: roles of organic ion transporters, rOAT1, rOAT3 and rOCT2	Biochem. Pharmacol.	66(6)	1107 -1114	2003
Pan et al.	Altered diurnal rhythm of intestinal peptide transporter by fasting and its effects on the pharmacokinetics of ceftibuten	J. Pharmacol. Exp. Ther.	307(2)	626 -632	2003
Takeuchi et al.	Decreased function of genetic variants, Pro283Leu and Arg287Gly, in human organic cation transporter hOCT1	Drug Metabol. Pharmacokin.	18(6)	409 -412	2003
Sakurai et al.	Expression levels of renal organic anion transporters (OATs) and their correlation with anionic drug excretion in patients with renal diseases	Pharm. Res.	21(1)	61-67	2004
Terada et al.	Genetic variant Arg57His in human H ⁺ /peptide cotransporter 2 causes a complete loss of transport function	Biochem. Biophys. Res. Commun.	316(2)	416 -420	2004
Uwai et al.	Common single nucleotide polymorphisms of MDR1 gene have no influence on its mRNA expression levels of normal kidney cortex and renal cell carcinoma in Japanese nephrectomized patients	J. Hum. Genet.	49(1)	40-45	2004
Terada et al.	Peptide transporters: structure, function, regulation and application for drug delivery	Curr. Drug Metab.	5(1)	85-94	2004

20030166

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。