

200400209B

厚生労働科学研究研究費補助金
萌芽的先端医療技術推進研究事業
トキシコゲノミクス分野

トキシコプロテオミクス：ABCトランスポーターの
遺伝子発現と薬物相互作用の解析に関する研究

平成14～16年度

総合研究報告書

主任研究者 石川智久

平成17(2005)年4月

厚生労働科学研究研究費補助金
萌芽的先端医療技術推進研究事業
トキシコゲノミクス分野

トキシコプロテオミクス：ABCトランスポーターの
遺伝子発現と薬物相互作用の解析に関する研究

平成14～16年度

総合研究報告書

主任研究者 石川 智久

平成17(2005)年4月

目 次

I. 平成 14～16 年度 総合研究報告書

トキシコプロテオミクス：ABC トランスポーターの遺伝子発現と
薬物相互作用に関する研究 A-R
石川智久

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 i-v

III. 研究成果の刊行物・別冊 1-562

I. 平成 14～16 年度 総合研究報告書

厚生労働科学研究研究費補助金

(萌芽的先端医療技術推進研究事業：トキシコゲノミクス分野)

総合研究報告書

トキシコプロテオミクス:ABCトランスポーターの遺伝子発現と薬物相互作用の解析に関する研究

主任研究者 石川智久 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 教授

研究要旨

薬物輸送に関係するヒトABCトランスポーターの基質特異性解析と薬物相互作用のハイスループット化をめざし、96ウェルプレートを用いた高速スクリーニング装置を開発した。測定データを基に、Chemical Fragmentation Codeを用いた構造活性相関の定量的解析をおこない、薬物相互作用を予測する技術を確立した。ヒトABCトランスポーター48種類の全遺伝子について、転写開始点より5kb上流のプロモーター解析を行い、その結果をウェブで一般公開した (<http://www.humanABC.bio.titech.ac.jp>)。トキシコゲノミクスの手法として、マイクロアレイ解析について決定木を用いたマイニング手法について検討した。薬物を投与したラット肝遺伝子発現プロファイルの時系列データについて、遺伝子セットを説明変数とする決定木の手法により、より高い正答率が得られた。日本人由来EBV不死化リンパ球34株の発現プロファイルによりABCトランスポーター遺伝子の発現の個人差について検討したところ、遺伝子発現に個人差が認められた。*in silico*探索によりLXR、PPAR、HNF4 α について標的遺伝子とその応答配列の位置を探索した。核内受容体LXRの標的遺伝子としてABCトランスポーター6種を同定した。医薬品や毒性研究の情報基盤整備のために、医薬品や内分泌かく乱化学物質等の体内標的として酵素やトランスポーターに関する種々のデータを収集整理してデータベース化した。

分担研究者

油谷浩幸	東京大学 国際産学共同研究センター	教授
中田琴子	国立医薬品食品衛生研究所	室長

薬物体内動態の変化を促し、副作用の原因となる可能性がある。したがって、薬物トランスポーター、特にABCトランスポーターの遺伝子発現のプロファイリングと制御機構の解明が必要である。本研究の目的は、既存の医薬品の薬物相互作用に関与する

A. 研究目的

薬物の副作用をひきおこす1つの原因として薬物トランスポーターでの薬物相互作用の寄与は大きいと考えられ、迅速に予測する方法が早急に求められている。また、薬の長期投与の場合、薬物トランスポーター発現レベルの変動が、

薬物トランスポーターを同定し、その薬物トランスポーターの基質特異性に基づいて副作用を予測する技術を開発することである。具体的には次の通りである：

- 1) ヒト組織に特異的に発現する薬物トランスポーターの定量的発現プロファイリングを行う。またヒトゲノムデータに基づきABC

トランスポーター遺伝子の5'-プロモーター領域の解析を行い、転写制御因子を予測する。

- 2) 薬物輸送に関与するヒトABCトランスポーターの基質特異性スクリーニングと発現プロファイリングに基づき、ヒト組織における薬物相互作用を予測する。
- 3) 既存の医薬品および化学物質に対する薬物トランスポーターの基質特異性をデータベース化し、薬物相互作用の予測プログラムを開発する。

B. 研究方法

薬物トランスポーターの基質スクリーニング (石川)

ヒトABCトランスポーター cDNAをクローニングし、BAC-TO-BACバキュロウイルス発現系を用いて、それぞれ昆虫細胞に発現させる。発現したSf9細胞の形質膜を用いて、基質特異性スクリーニングを行う。そのデータに基づいて構造活性相関を解析する。また、ヒトのゲノムデータに基づきABCトランスポーター遺伝子の5'-領域の解析を行い、転写制御因子の結合部位を探索してデータベース化する。さらに、DNAチップ法と定量的PCR法を組み合わせ、ヒトABCトランスポーター遺伝子の発現プロファイリングを行い、プロモーター解析データと関連づける。

薬物トランスポーター発現解析用マイクロアレイ (油谷)

トランスポーター遺伝子の臓器特異的な発現プロファイルおよび薬剤投与時や種々の病態に際しての発現の変動をモニタリングするために、高感度な三次元マイクロアレイシステムを用いてDNAチップの作成を行う。選択的スプライシング産物についても特異的なプローブ配列をデザインすることにより検出が可能である。ヒトおよびラット、マウスのアレイを用いて輸送蛋白遺伝子以外に代謝酵素などの薬物動態関連遺伝子についても解析する。さらに遺伝子発現解析による毒性予測プログラムを開発する。

医薬品および化学物質に対する基質特異性および薬物相互作用データベースの作成 (中田)

これまで受容体データベースやCYPによる薬物相互作用予測データベース (以下の公開情報

サイト)を開発している。これらの経験をもとに医薬品や化学物質に対する体内標的 (受容体、酵素、トランスポーター等)の特異性を究明し、薬物相互作用について様々な角度からデータ収集・整理して統合的な薬物相互作用データベースを開発する。トランスポーターに関するデータを収集・整理したデータベースの開発およびSNPと病気との関連について情報収集する。

(倫理面への配慮)

ヒトABCトランスポーター遺伝子のSf9昆虫細胞における発現実験については、東京工業大学組み換えDNA実験安全委員会に実験計画を2000年4月に提出して承認を得ている。またトランスポーターの発現解析には、東京大学国際産学共同センターの倫理委員会の承認を得て、「同意文書」に署名した人の連続不可能匿名化されたサンプルを用いる。本研究プロジェクトにおいては、既にEBVを用いて不死化したリンパ球細胞を遺伝子発現プロファイリングのサンプルとして用いる。

C. 研究結果

ABCトランスポーターの基質特異性解析のハイスループット化

昆虫細胞発現系と、96wellプレートを用いた高速スクリーニング系を構築した。既存の医薬品約40種類 (Caチャンネル阻害剤、Kチャンネル開口剤、ステロイド剤、非ステロイド系抗炎症剤、抗癌剤、抗生物質、免疫抑制剤、神経伝達物質等)に関してP-糖蛋白質(ABCB1)の基質特異性プロファイリングを行い、構造活性相関の方法を開発した。さらに、新規ABCトランスポーターABCG2の阻害スクリーニングシステムを構築し、薬物相互作用の予測をするアルゴリズムを開発した (図1)。実験例として、チロシンキナーゼ阻害剤による薬物相互作用を予測した。また薬物による肝臓毒性に関与する胆汁鬱滞を *in vitro*で検証するために、胆汁酸輸送に関与するヒトABCB11の薬物スクリーニング系を構築した。

ヒトABCトランスポーター遺伝子のプロモーター解析

*in silico*による網羅的なホモロジー検索をすることによって、現在知られているヒトABC

トランスポーター遺伝子48個の上流域 (2~5 kb) の解析を行い、発現制御に関係する転写因子とその結合部位を予測した。ヒトABCトランスポーター遺伝子の国際命名法にしたがって、それぞれの遺伝子を染色体上にマップし、NCBI dbSNPやGenBankとリンクした。その結果をwebサイトに公開した CBI学会第3回年会 <http://www.humanABC.bio.titech.ac.jp> (図2)。

定量的PCRによるヒトABCトランスポーター遺伝子発現の解析

組織に発現しているABCトランスポーターのプロファイリングのため、48個すべてのABCトランスポーターの定量的PCRプライマー・セットと標準ベクターを調整した。ヒト白血球およびヒト白血病由来細胞株からRNAを抽出し、逆転写酵素反応 (RT) によりcDNAを調製した。これを鋳型としてリアルタイムPCRを行い、各濃度のプラスミドをスタンダードとして、全てのヒトABCトランスポーター遺伝子について、その発現レベルの測定を行った。本系を利用してヒト白血球および白血病由来細胞における各トランスポーターの発現分布が得られた。

薬剤によるABCトランスポーター遺伝子の発現誘導

tBHQをはじめとするキノン化合物の投与によりヒト肝癌細胞HepG2細胞株において、ABCトランスポーターABCC1の発現を誘導させた。ABCC1遺伝子のプロモーター解析結果に基づいて、発現誘導におけるAP-1とAREの関与を実験的に検証した。その結果、Nrf2の核内移行とそれによるABCC1の発現誘導を確認した。

ABCトランスポーター遺伝子の発現プロファイル

遺伝子リストに対してGeneChip (ヒトU133A, Bアレイ) を用いて、4万遺伝子の発現をデータベース化した。用いた検体は正常組織46検体、初代培養細胞17検体、癌細胞株96検体および癌組織41検体からなる合計200検体である。ABCトランスポーター遺伝子の組織特異的発現や癌細胞株の薬剤感受性との関連について検討した。

DNAアレイを用いたABCトランスポーター遺伝子の発現量多様性の解析

UniGene (Build Hs#163) の中から、ABC輸送体遺伝子の各ファミリーを「遺伝子」名が "ABC*"、"TAP*" で検索し、ノイズを除いた48遺伝子を選出した。CodeLinkアレイ (ヒト10K) のProbeリスト (ACC#) とリンクさせて、上記の中から29遺伝子の発現プロファイルが得られた。検体はEBVで株化したリンパ球 (男女各17例、計34例) についてRNAを抽出し、T7ポリメラーゼによりcRNAを合成、biotin標識し、CodeLink Human Whole Genome Bioarray (Amersham) を用いて遺伝子発現プロファイルを測定した。当アレイはヒト遺伝子53,423プローブ (EST含む) を網羅した遺伝子発現解析用マイクロアレイであり、ヒトABCトランスポーター遺伝子48種類すべてに対して、重複を含み88プローブが搭載されている。ヒトABC輸送体遺伝子のうち、発現変動のあるものが10遺伝子 (12プローブ)、特にABCA6、ABCA12、TAP2 (ABCB3) については顕著な発現変動が見られた (表1)。発現値の高い順に並べてグラフを描いた場合、発現値の分布が段階的になっているように見られる。また、頻度分布を見ると、高・中・低発現の3グループに分かれる傾向が見られた (図3)。これら発現量にばらつきの見られたABC遺伝子においては、プロモーター領域にある遺伝子多型との関係が示唆された。

薬物投与後時系列データの解析アルゴリズムの開発

ラットに85種類の化合物を連日投与し、1、3、7、14、28日目の肝臓の遺伝子発現プロファイルをAffymetrix社製RGU34Aマイクロアレイ (8,800ProbeSet) によって採取したものである。この時系列データを使って、化合物投与後のパスウェイの遺伝子発現変動を数値化する方法を開発した。

今回の解析に用いた遺伝子セットは、KEGG 28種類、GenMAPP 57種類、BioCarta 273種類、Gene Ontology Biological Process 77種類の合計435種類である。例としてp53の働きに関連する遺伝子を模式的にまとめたものをBioCartaより引用した (図4)。今回はこのように既知の一般的な生物学の知識を利用して遺伝子をそ

の生物学的機能ごとにまとめ、遺伝子セットとした。5点で採取されたタイムポイントのデータは、それぞれの点で、コントロールとのlog比を取ることにより、5次元のベクトルデータになる。すなわち、このベクトルの原点からの距離をとれば、変動の激しい遺伝子に大きな数値が割り当てられる。さらに、これら個別の遺伝子の動きをまとめて遺伝子セットに数値を割り当てる。遺伝子セットに含まれる個々の遺伝子の変動を前述の方法で数値化し、単純に平均して、その遺伝子セットの動きを表す新たな係数とした。

化合物ごとに発癌性の有無（図では+/-）がわかっているものとして、各ステップではグループを最もよく分割する説明変数とその閾値を探してくる。マイクロアレイデータを解析する場合は、遺伝子とその発現値を説明変数と閾値にすればよい。正答率の評価は、Leave one out cross validation (LOOCV) 法を用いた。遺伝子セットを用いて、決定木によるデータマイニングを実行したところ、およそ80%の正答率が得られ、単純に遺伝子を説明変数としたときを上回るものとなった。また、発癌性のある化合物とそうでないものを分ける説明変数の主なものとして、表2が得られた。

医薬品等化学物質の結合親和性についてデータベース化

医薬品や化学物質に対する体内標的（受容体、酵素、トランスポーター等）の特異性を究明する一方、トランスポーターに関するデータを収集/整理したデータベースの開発ならびにSNPと疾患との関連情報の収集を実施し、核内受容体/膜受容体とそのリガンドである医薬品等化学物質の結合親和性についてデータベース化して公開した。核内受容体タンパク質30種、医薬品等化学物質4718、Ki値3500を含む。酵素/トランスポーターデータベースについてもプロトタイプを構築した。近年SXR、LXR、FXR、PPAR等の核内受容体に対するリガンドがCYP やABCトランスポーターを誘導することが報告されている。核内受容体の標的遺伝子の*in silico*探索とそれらが関与するパスウェイについて解析し、関連する生活習慣病の治療や予防に関する情報基盤を試した。医薬品を薬効別に分類した標的デ

ータベースDTDBTCを更新し、Web公開した<http://moldb.nihs.go.jp/tgdb/>。個々の医薬品の3次元構造については東京薬科大学薬学部土橋研究室で開発・公開している「3次元医薬品構造データベース(3DPSD)」にリンクした。医薬品の標的については、東京大学生産技術研究所の戦略ソフトウェア「タンパク質—化学物質相互作用」プロジェクト内で開発した標的データベース*KiBank*にリンクした。

結合親和性について

薬効別分類に基づく医薬品の標的データベース DTDBTC を標的データベース *KiBank* に連携したことで、受容体、酵素、トランスポーター等の結合親和性データは *KiBank* の結合親和性データ等を即座に取得できるようにした。受容体とリガンドとの結合親和性について実験値 (*KiBank* のデータ) および理論計算値 (ab initio FMO 法) を比較し、回帰直線を描いたところよい結果が得られた。

核内受容体の標的遺伝子の *in silico* 探索と ABC トランスポーター遺伝子

本研究で開発したマルコフ連鎖モデルによる標的遺伝子探索方法を用いて、LXR、PPAR、HNF4 α の標的遺伝子探索を試みたところ、標的遺伝子候補数は928、379、2230と多数の候補配列が得られた。これらを絞り込むには、生体内組織における発現の可能性と合わせて検討する必要がある。Gene Ontology (GO) とBODY MAPデータベースを利用して標的遺伝子を機能、発現組織で分類した。GOとBODY MAPの両方の情報をもつ遺伝子は少ないが、2つの情報を持つ遺伝子を対象とした絞り込みは156、65、378となり、絞り込み方法について有用性が示された。トランスポーター遺伝子イントロン内に存在するLXR、PPAR、HNF4 α のPE高フォ数はそれぞれ437、78、525個検出され、SNPはそれぞれ1、0、13個見つかった。核内受容体XRの標的遺伝子には、ABCトランスポーターABCA3、ABCA7、ABCB9、ABCB10、ABCC4、ABCC5が含まれることを突き止めた。

D. 考察

薬物輸送に関与する ABC トランスポーターの薬物相互作用スクリーニング

本研究において、研究代表者のグループが開発したABCトランスポーターの高速スクリーニングシステムは、既存の医薬品がどの薬物トランスポーターの基質または阻害剤になるかという定量的データを提供し、組織毎の薬物相互作用の予測に貢献する。特に、ABCB1 (BSEP)の発現細胞膜を用いたスクリーニング方法は、胆汁鬱滞を引き起こしうる医薬品候補化合物を、創薬のリード最適化の段階で見出すのに約に立つと考えられる。また、ABCB1 (P-gp/MDR1)とABCG2 (BCRP)は、小腸での薬物吸収に大きく関与しており、それらトランスポーターの基質/阻害特異性と薬物と構造との関係が明らかになったことは重要である。ABCG2の異常は、遺伝的光過敏症やprotoporphyrin発症のリスクが、Abcg2ノックアウトマウスの実験から示唆されている。我々は、ABCG2における薬物相互作用を調べるために、神経伝達物質、Caチャンネル阻害剤、Kチャンネル開口剤、非ステロイド系炎症剤、抗癌剤、抗生物質、免疫抑制剤より43種類の化合物を選択して阻害スクリーニングを行い、構造活性相関の解を行った。分子構造を表すケミカルフラグメントコード(Chemical Fragmentation Code, CFC)を用いた定量的構造活性相関(QSAR)の解析方法を開発した。この新規解析方法を用いた応用例として、ABCG2の抗癌剤イレッサに対する薬物相互作用を予測した結果、濃度10 μ MでイレッサはABCG2の輸送機能を70%以上阻害することが予測された。そして、この予測結果は、ABCG2に対するイレッサの阻害実験、およびイレッサとの併用におけるイリノテカンの体内動態および制癌効果への影響等の報告(*Mol. Pharmacol.* (2004) 65(6):1485-1495; *Mol. Cancer Ther.* (2004) 3(9):1119-1125; *Cancer Res.* (2005) 65(4):1541-1546)と良い一致をみる。

マイクロアレイデータ解析法の確立と遺伝子発現プロファイリング

マイクロアレイの実験で得られたデータを解析する際の共通した問題点の1つに、説明変数の数が多すぎることが挙げられる。一回の実験でも数千から数万の遺伝子の変動を捉えること

が出来、時系列になればそれがタイムポイント分だけ増えることになる。高々100個に満たない化合物のデータを解析する際も、これは大きな問題となる。化合物の数が増えた時、説明変数の数を増やすことなく、情報を効率的に使うことが必要になってくる。そこで今回、説明変数として既存の生物学的知識(パスウェイ情報)を用いる試みをした。決定木を作成する途中で、化合物の新たなグループの分割を選ぶとき、特定のパスウェイに所属する遺伝子群が変動しているかどうかで判断するものである。

今後の検討課題として、決定木によるデータマイニングでは、分類に影響のある説明変数も同時に取得することが出来るが、これは木構造の安定性と関連が深く、今後は入力データセットと説明変数を変更することで、どのように解析結果が変化するかを、さらに詳しく調べる必要がある。また、公共の情報として入手できる遺伝子セット以外に、化合物の毒性に関わる独自の遺伝子セット構築についても研究を進める必要がある。実現方法としては、既存の文献情報などから変動する遺伝子セットを取得する方法と、公開されている遺伝子発現プロファイルなどを用いて、unsupervisedな手法でクラスターを抽出してくる方法が考えられる。これらの方法を使って、遺伝子セットの不十分さを改良することにより、より精度の高い予測が出来るものと考えている。

本研究では、遺伝子発現に変動があるという現象のみを見ているだけだが、サンプル間で発現変動があることから、遺伝子多型やエピジェネティックな個人差がある可能性がある。例えば、常染色体上に「高発現アレル”H”と低発現アレル”L”が存在し、HH・HL・LLという組み合わせで其々、高・中・低発現のグループに対応することが考えられる。或いはもっと複雑な多型の組み合わせにより発現に影響している可能性もある。

本研究プロジェクトで、研究代表者らはヒトABCトランスポーター遺伝子のプロモーター解析をし、その結果をwebに公開した(<http://www.humanABC.bio.titech.ac.jp/>)。そのデータと、網羅的な遺伝子多型(SNPアレイなど)のデータを組み合わせることによって、プロモーター領域における遺伝子多型と発現レベ

ルとの関係をリンクすることが可能となる。したがって、今後ABCトランスポーター遺伝子の発現プロファイルを統合的に解析し、発現差を生み出す遺伝的要因を今後さらに探索する計画である。

医薬品および化学物質に対する基質特異性および薬物相互作用データベース

標的データベース中の医薬品については、日本の医薬品 (JAN) のみでなく米国 (USP) および英国 (BP) の医薬品も含めた。標的については酵素やトランスポーターについても更新した。酵素やトランスポーターの3次元構造はまだ数が少ないが PDB 等でデータが公開されたものは順次最適化構造を記載している。

受容体とリガンドの結合親和性について、Inhibition constant (Ki 値)、解離定数 (Kd 値、Km 値)、Relative binding affinity (RBA) などが用いられているが、異なる論文間での比較を可能にするため、Ki 値を採用した。標的遺伝子の *in silico* 探索を行い、PPAR、LXR、HNF4 α について標的遺伝子とその応答配列の位置を探索したところ標的遺伝子の候補数は多数あったが、GO や BODY MAP 情報から絞り込みが可能であった。実際に機能するか否かは実験により確かめる必要がある。

今後の展望について

ヒトABCトランスポーターの遺伝子発現プロファイリングによって、発現量にばらつきが見られるABC遺伝子が認められ、プロモーター領域にある遺伝子多型との関係が示唆された。このことは、薬剤応答性/薬剤体内動態における個人差を解析する上で重要な情報となるであろう。

薬物代謝物を迅速に細胞外へ排出することは、薬物の副作用を低下させる上で非常に重要である。またさらに薬物トランスポート過程での薬物相互作用や薬物による遺伝子発現誘導を回避する分子デザインも創薬戦略の1つであると考えられる。薬物トランスポーターの基質特異性とその薬物動態上の意義を定量的に解析することは、ポストゲノム時代における合理的な創薬分子設計戦略と副作用の低下 (安全性の向

上) に大きく貢献するものと考えられる。

E. 結論

本研究からは、ヒトのABCトランスポーターの薬物に対する基質特異性データベースが得られ、かつ薬物トランスポーター遺伝子の発現プロファイル・データが得られた。研究代表者のグループが開発したABCトランスポーター高速スクリーニングシステムは、既存の医薬品がどの薬物トランスポーターの基質または阻害剤になるかという定量的データを提供し、組織毎の薬物相互作用の予測に貢献するであろう。また、トキシコゲノミクス的手法として注目されているマイクロアレイ解析について決定木を用いたマイニング手法について検討した。薬物を投与したラット肝遺伝子発現プロファイルの時系列データについて、遺伝子セットを説明変数とする決定木的手法により、より高い正答率が得られた。日本人由来EBV不死化リンパ球34株の発現プロファイルによりABCトランスポーター遺伝子の発現の個人差について検討したところ、一部の遺伝子に発現の個人差が認められた。ヒトABCトランスポーターの遺伝子発現プロファイリングによって、発現量にばらつきが見られるABC遺伝子が認められる事実は、プロモーター領域にある遺伝子多型との関係を示唆する。このことは、薬剤応答性/薬剤体内動態における個人差を解析する上で重要な情報となるであろう。本研究プロジェクトは、薬物トランスポーターの観点から薬物の副作用を予測する技術を開発することに目標をおいた。この3年間の研究によって、その目標をほぼ達成し、次に発展させるべき基盤技術を確立することができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ishikawa, T., Sakurai, A., Kanamori, Y., Nagakura, M., Hirano, H., Takarada, Y., Yamada, K., Fukushima, K., and Kitajima, M. High-speed screening of human ABC transporter function and genetic

- polymorphisms: New strategies in pharmacogenomics. *Methods in Enzymol.*, in press, 2005.
- 2) Ishikawa, T., Tamura, A., Saito, S., Wakabayashi, K., and Nakagawa, H. Pharmacogenomics of the human ABC transporter ABCG2: from functional evaluation to drug molecular design. *Naturwissenschaften*, in press, 2005
 - 3) Ishikawa, T., Ikegami, Y., Sano, K., Nakagawa, H., and Sawada, S. Transport mechanism-based drug molecular design: novel camptothecin analogues to circumvent ABCG2-associated drug resistance of human tumor cells. *Current Pharm. Design*, in press, 2005
 - 4) Takahashi, T., Nakai, K., Doi, T., Yasunaga, M., Nakagawa, H., and Ishikawa, T. Synthesis and Evaluation of 3D Templates Based on a Taxane Skeleton to Circumvent P-glycoprotein-associated Multidrug Resistance of Cancer. *Bioorg. Medicin. Chem. Lett.* in press, 2005..
 - 5) Kano M, Tsutsumi S, Kawahara N, Wang Y, Mukasa A, Kirino T, Aburatani H. A meta-clustering analysis indicates distinct pattern alteration between two series of Gene Expression profiles for induced ischemic tolerance in rats. *Physiological Genomics*. in press, 2005
 - 6) Komura D, Nakamura H, Tsutsumi S, Aburatani H, Ihara S. Multidimensional support vector machines for visualization of gene expression data. *Bioinformatics*. 21(4):439-44. 2005
 - 7) Fukuzawa, K., Kitaura, K., Uebayasi, M., Nakata, K., Kaminuma, T. And Nakano, T.: Ab initio Quantum Mechanical Study of the Binding Energies of Human Estrogen Receptor with its Ligands: An application of Fragment of Molecular Orbital Method. *J Comp Chem* 26, 1-10 (2005)
 - 8) Ishikawa, T. Pharmacogenomics in Drug Transporters: Functional Analysis of Genetic Polymorphisms. *Global Outsourcing Review*, 6<1>, 28-33, 2004.
 - 9) Ishikawa, T., Onishi, Y., Hirano, H., Oosumi, K., Nagakura, M., and Tarui, S. Pharmacogenomics of Drug Transporters: A New Approach to Functional Analysis of the Genetic Polymorphisms of ABCB1 (P-Glycoprotein/MDR1). *Bio.Pharm. Bull.*, 27, 939-948, 2004
 - 10) Ishikawa, T., Hirano, H., Onishi, Y., Sakurai, A., and Tarui, S. Functional Evaluation of ABCB1 (P-Glycoprotein) Polymorphisms: High-Speed Screening and Structure- Activity Relationship Analyses. *Drug Metabol. Pharmacokin.*, 19, 1-4, 2004
 - 11) Takayanagi, S., Kataoka, T., Ohara, O., Oishi, M., Kuroki, M.T., and Ishikawa, T. Human ATP-binding cassette transporter ABCB1: expression profile and p-53-dependent upregulation. *J. Exp. Ther. Oncol*, 4, 239-246, 2004.
 - 12) Yoshikawa, M., Ikegami, Y., Hayasaka, S., Ishii, K., Ito, A., Sano, K., Suzuki, T., Togawa, T., Yoshida, H., Soda, H., Oka, M., Kohno, S., Sawada, S., Ishikawa, T., and Tanabe, S. Novel Camptothecin Analogues that Circumvent ABCG2-associated Drug Resistance in Human Tumor Cells. *Int. J. Cancer*, 110, 921-927, 2004.
 - 13) Yoshikawa, M., Ikegami, Y., Sano, K., Yoshida, H., Mitomo, H., Sawada, S., and Ishikawa, T. Transport of SN-38 by the Wild Type of Human ABC Transporter ABCG2 and Its Inhibition by Quercetin, a Natural Flavonoid. *J. Exp. Ther. Oncol*, 4, 25-35, 2004.
 - 14) 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, 67-99, 2004.
 - 15) Fujiwara K, Ochiai M, Ohta T, Ohki M, Aburatani H, Nagao M, Sugimura T, Nakagawa H. Global gene expression analysis of rat colon cancers induced by a food-borne carcinogen, 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine. *Carcinogenesis*. 25(8): 1495-505. 2004
 - 16) Nakatani N, Aburatani H, Nishimura K, Semba J, Yoshikawa T. Comprehensive expression analysis of a rat depression model. *Pharmacogenomics J*. 4(2):114-26. 2004
 - 17) Kawahara N, Wang Y, Mukasa A, Furuya K, Shimizu T, Hamakubo T, Aburatani H, Kodama T, Kirino T. Genome-wide Gene Expression Analysis for Induced Ischemic

- Tolerance and Delayed Neuronal Death Following Transient Global Ischemia in Rats. *J Cereb Blood Flow Metab.* 24(2): 212-223. 2004
- 18) Joo A, Aburatani H, Morii E, Iba H, Yoshimura A. STAT3 and MITF cooperatively induce cellular transformation through upregulation of c-fos expression. *Oncogene.* 23(3): 726-34. 2004
 - 19) Zhang, J., Aizawa, M., Amari, S., Iwasawa, Y., Nakano, T., Nakata, K.: Development of KiBank, a database supporting structure-based drug design. *Computational Biology and Chemistry* 28, 401-407 (2004)
 - 20) Aizawa, M., Onodera, K., Zhang, J., Amari, S., Iwasawa, Y., Nakano, T. and Nakata, K.: KiBank: A Database for Computer-Aided Drug Design Based on Protein-Chemical Interaction Analysis. *Yakugakuzasshi*, 124, 613-619 (2004)
 - 21) Toda, K., Ishida, S., Nakata, K., Matsuda, R., Shigemoto-Mogami, Y., Ozawa, S., Sawada, J., Inoue, K., Shudo, K. and Hayashi, Y.: Improvement in Reliability of Probabilistic Test of Significant Differences in GeneChip Experiments. *Anal. Sci.* 20, 731-733 (2004)
 - 22) Mitomo, H. Kasamatsu, S., Ito, K., Ikegami, Y., Ishikawa, T. A functional study on the polymorphism of ATP-binding cassette transporter ABCG2: Critical role of Arg-482 in Methotrexate transport. *Biochem J*, 373, 767-774, 2003
 - 23) Shimizu, H., Taniguchi, H., Hippou, Y., Yashizaki, Y., Aburatani, H. and Ishikawa, T. Characterization of mouse Abcc12 gene and its transcript encoding an ATP-binding cassette transporter, an orthologue to human ABCC12. *Gene*, 310, 17-28, 2003.
 - 24) Ishikawa, T., Kasamatsu, S., Hagiwara, Y., Mitomo, H., Kato, R., and Sumino, Y. Expression and Functional Characterization of Human ABC Transporter ABCG2 Variants in Insect Cells. *Drug Metabol. and Pharmacokin.*, 18, 194-202, 2003
 - 25) Takayanagi, S., Ishikawa, T., Molecular Identification and Characterization of Rat Abcc1 cDNA: Existence of two splicing variants and species difference. *J. Exp. Ther. Oncol.*, 3, 136-146, 2003
 - 26) Sano, K., Yoshikawa, M., Hayakawa, S., Ikegami, Y., Yoshida, H., Ishikawa, T., Sawada, S., and Tanabe, S. Simple non-ion-paired high performance liquid chromatographic method for simultaneous quantification of carboxylate and lactone forms of 14 new camptothecin derivatives *J.Chromatogr. B*, 795,25-34, 2003
 - 27) Onishi, Y., Hirano, H., Nakata, K., Oosumi, K., Nagakura, M., Tarui, S. and Ishikawa, T., High-speed screening and structure-activity relationship analysis for the substrate specificity of P-glycoprotein (ABCB1). *Chem-Bio. Informatics J.*, 3, 175-193, 2003
 - 28) Watanabe A, Hippo Y, Taniguchi H, Iwanari H, Yashiro M, Hirakawa K, Kodama T, Aburatani H. An Opposing View on WWOX Protein Function as a Tumor Suppressor. *Cancer Res.* 63(24):8629-8633. 2003
 - 29) Ge X, Tsustumi S, Aburatani H, Iwata S. Reducing false positives in molecular pattern recognition. *Genome Informatics* 14:34-43, 2003
 - 30) Mizukami M, Hasegawa H, Kohro T, Toko H, Kudoh T, Zou YZ, Aburatani H, Komuro I. Gene expression profile revealed different effects of angiotensin II receptor blockade and angiotensin-converting enzyme inhibitor on heart failure. *J Cardiovascular Pharmacology* 42: S1-S6, Suppl. 1 2003
 - 31) Sugiyama D, Kusuhara H, Taniguchi H, Ishikawa S, Nozaki Y, Aburatani H, Sugiyama Y. Functional characterization of rat brain specific organic anion transporter (Oatp14) at the blood-brain barrier: High affinity transporter for thyroxine. *J Biol Chem.* 278(44):43489-95, 2003
 - 32) Fujiwara Y, Yokoyama M, Sawada R, Seyama Y, Ishii M, Tsutsumi S, Aburatani H, Hanaka S, Itakura H, Matsumoto A. Analysis of comprehensive effects of polyunsaturated fatty acid on mRNA expression using a GeneChip. *J Nutr Sci Vitaminol*, 49: 125-132 2003
 - 33) Kano M, Nishimura K, Ishikawa S, Tsutsumi S, Hirota K, Hirose M, Aburatani H. Expression Imbalance Map: A New Visualization Method for Detection of mRNA Expression Imbalance Regions. *Physiol Genomics.* 13: 31-46, 2003

- 34) Toda, K., Ishida, S., Nakata, K., Matsuda, R., Shigemoto-Mogami, Y., Ozawa, S., Sawada, J., Inoue, K., Shudo, K., and Hayashi, Y.: Improvement in Reliability of Probabilistic Test of Significant Differences in GeneChip Experiments. *Anal. Sci.* 19, 1529-1535, 2003
- 35) Fukuzawa, K., Kitaura, K., Nakata, K., Kaminuma, T. and Nakano, T.: Fragment molecular orbital study of the binding energy of ligands to the estrogen receptor. *Pure Appl Chem.* 75, 2405-2410, 2003
- 36) Toda, K., Ishida, S., Nakata, K., Matsuda, R., Shigemoto-Mogami, Y., Fujishita, K., Ozawa, S., Sawada, J., Inoue, K., Shudo, K., Hayashi, Y.: Test of significant differences with *a priori* probability in microarray experiments. *Analytical Sciences*, 19, 1529-1535, 2003
- 37) Shimizu, T., Ochiai, H., Asell, F., Yokono, Y., Kikuchi, Y., Nitta, M., Hama, Y., Yamaguchi, S., Hashimoto, M., Taki, K., Nakata, K., Aida, Y., Ohashi, A., Ozawa, N.: Bioinformatics Research on Inter-racial Difference in Drug Metabolism II. Analysis on Relationship between Enzyme Activities of CYP2D6 and CYP2C19 and their Relevant Genotypes. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 18, 71-78, 2003
- 38) Kaminuma, T., and Nakata, K., Global Information Network on Chemicals. *Toxicology* 190, 93-103, 2003
- 39) Yoshikawa, M., Yabuuchi, H., Kuroiwa, A., Ikegami, Y., Sai, Y., Tamai, I., Tsuji, A., Matsuda, Y., Yoshida, H., and Ishikawa, T. Molecular and cytogenetic characterization of the mouse ATP-binding cassette transporter *abcg4*. *Gene*, 293, 67-75, 2002
- 40) Yabuuchi, H., Takayanagi, S., Yoshinaga, K., Taniguchi, N., Aburatani, H., Ishikawa, T. ABC13, an unusual truncated ABC transporter, is highly expressed in fetal human liver. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 299, 410-417, 2002
- 41) Yoshikawa, M., Kasamatsu, S., Yasunaga, M., Wang, G., Ikegami, Y., Yoshida, H., Tarui, S., Yabuuchi, H., Ishikawa, T. Dose ABCG2 need a heterodimer partner? Expression and functional evaluation of ABCG2 (Arg482). *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 17, 130-135, 2002
- 42) Higuchi A, Shimmura S, Ishii M, Aburatani H, Tsubota K. Serum- and serum deprivation-induced transcriptional profiles of cultured conjunctival epithelial cells. *Adv Exp Med Biol.* 506(Pt A), 673-676, 2002
- 43) Nakajima A, Wada K, Katayama K, Saubermann L, Osawa E, Nagase H, Ueno N, Matsuhashi N, Aburatani H. Gene expression profile after peroxisome proliferator activator receptor-gamma ligand administration in dextran sodium sulfate mice. *J Gastroenterol.* 37 Suppl 14, 62-6., 2002
- 44) Saubermann LJ, Nakajima A, Wada K, Zhao S, Terauchi Y, Kadowaki T, Aburatani H, Matsuhashi N, Nagai R, Blumberg RS. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist ligands stimulate a Th2 cytokine response and prevent acute colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, 8(5), 330-339, 2002
- 45) Ota T, Fujii M, Sugizaki T, Ishii M, Miyazawa K, Aburatani H, Miyazono K. Targets of transcriptional regulation by two distinct type I receptors for transforming growth factor-beta in human umbilical vein endothelial cells. *J Cell Physiol.* 193(3), 299-318. 2002
- 46) Saiura A, Kohro T, Yamamoto T, Izumi A, Wada Y, Aburatani H, Sugawara Y, Hamakubo T, Taniguchi T, Naito M, Kodama T, Makuuchi M. Detection of an up-regulation of a group of chemokine genes in murine cardiac allograft in the absence of interferon-gamma by means of DNA microarray1. *Transplantation.* 73(9), 1480-1486, 2002
- 47) Hippo Y, Taniguchi H, Tsutsumi S, Machida N, Chong JM, Fukayama M, Kodama T, Aburatani H. Global gene expression analysis of gastric cancer by oligonucleotide microarrays. *Cancer Research* 62(1), 233-240, 2002
- 48) Nakata, K., Takai-Igarashi, T., Nakano, T. and Kaminuma, T. (2002) An Integrated Receptor Database (IRDB). *Data Sci J*, 1, 271-276, 2002
- 49) Nakata, K. (2002) Theoretical Approach to Endocrine Disruptors. *Frontiers in Bioscience* 7, 68-73, 2002

総説

- 1) 石川智久、櫻井亜季、大西裕子、中川大 癌の薬剤耐性機構解明から薬物トランスポーター遺伝子多型の臨床診断へ. *BIO INDUSTRY* 22<3>, 11-16, 2005
- 2) 石川智久 薬物トランスポーターのファーマコゲノミクスと薬物相互作用医学のあゆみ 213<3>, 印刷中, 2005
- 3) 石川智久 ヒトABCトランスポーターの遺伝子多型と薬物相互作用の解析: メンブレンを用いた高速スクリーニングシステムの開発. *バイオテクノロジージャーナル*, 5<3>, 印刷中 2005
- 4) 星田有人、油谷浩幸 遺伝子発現解析とデータ解析 実験医学 23(4):530-536, 2005
- 5) 吉川恵美、伊藤明子、石川智久、池上洋二 ABCトランスポーターと薬剤応答性. 癌と化学療法 31, 1-6, 2004
- 6) 石川智久 薬物トランスポーターの遺伝子多型機能解析. 実験医学 22<4>, 534-539, 2004
- 7) 石川智久 ヒト薬物トランスポーター遺伝子多型の機能解析からゲノム創薬と臨床診断への応用. 臨床検査 48<2>, 21-222, 2004
- 8) 石川智久 薬物トランスポーター機能に迫る- 新しい創薬分子デザイン戦略. 化学 59<4>, 44-47, 2004
- 9) 石川智久 ABCトランスポーター遺伝子多型の機能解析から創薬への応用. *PharmaVISION NEWS COLL.* 1<1>, 35-36, 2004
- 10) 石川智久 ヒトABCトランスポーターの遺伝子多型解析からバイオテクノロジークラスター形成. *日本農芸化学会誌* 5, 471-474, 2004
- 11) 石川智久 ヒトABCトランスポーターのファーマコゲノミクス: 新規遺伝子の発見と遺伝子多型の機能解析. 血液・免疫・腫瘍 9, 165-174, 2004
- 12) 石川智久 特集: 呼吸器pharmacogenomics ファーマコゲノミクス; overview *THE LUNG perspectives* 12<3>, 15-19, 2004
- 13) 石川智久 がん治療における Pharmacogenomics- ABCトランスポーターの遺伝子多型と薬剤応答がん分子標的治療 2<3>, 29-36, 2004
- 14) 石川智久 ファーマコゲノミクスの新しい挑戦: SNPの機能的実体に迫る! *ファルマシア* 40<8>, 724-728, 2004
- 15) 石川智久、遠藤仁、乾賢一、辻彰、和田守正、隅野靖弘 薬物トランスポーターのファーマコゲノミクス: SNPの機能実体に迫る! *蛋白質 核酸 酵素* 49<12>, 2024-2034, 2004
- 16) 石川智久 The 24th International Symposium of the Sapporo Cancer Seminar Foundation. *がん分子標的治療* 2<4>, 78-81, 2004
- 17) 石川智久 ABCB1 (P-gp/MDR1)の遺伝子多型と機能解析高速スクリーニング. *ゲノム医学* 4<5>, 49-56, 2004
- 18) 油谷浩幸 DNAチップの臨床応用 *現代医療* 36(5):1107-1114, 2004
- 19) 油谷浩幸 ゲノム発現からのアプローチ *Molecular Medicine* 41臨時増刊ヒトゲノム 221-229, 2004
- 20) 油谷浩幸 ゲノム機能解析ツールとしてのDNAマイクロアレイ *蛋白質核酸酵素* 49(11):1853-1858, 2004
- 21) 油谷浩幸 DNAチップのがん治療研究への応用 *血液・免疫・腫瘍* 9(2):175-180, 2004
- 22) 油谷浩幸 マイクロアレイの癌治療研究への応用 *実験医学* 22(14):1920-1926, 2004
- 23) Ishikawa, T. Multidrug Resistance: Genetics of ABC Transporters. In: "Encyclopedia of Human Genome", Nature Publishing Group, in press, 2003
- 24) 石川智久、清水秀忠、高柳晋一郎、北島正人 ヒトABCトランスポーター: 新規遺伝子の探索とSNP機能解析. *Bioベンチャー* 3<3>, 96-99, 2003
- 25) 油谷浩幸、平井久丸、杉山雄一 ポストゲノム時代の医療 (鼎談) *現代医療* 35(7):1428-1443, 2003
- 26) 油谷浩幸 ゲノム創薬とプロテオミクス *Medical Briefs in Cancer* 8(3):10-11, 2003
- 27) 吉川恵美、池上洋二、藪内光、石川智久 ポストゲノム時代の挑戦; ABCトランスポーターに基づく創薬分子デザイン *化学工業* 53<5>, 325-331, 2002

- 28) 藪内光、石川智久 ヒトゲノム機能解析から創薬へ- ABCトランスポーターに基づく創薬分子デザイン-. 医学の歩み 201, 868-873, 2002
- 29) 石川智久 ファーマコゲノミクス: 癌の薬剤応答性とABCトランスポーター. けんさ 32<2>, 3-13, 2002
- 30) 石川智久 バイオファクター研究のブレークスルー: 「グルタチオン」「輸送」: GS-XポンプからABCトランスポーターへの新展開. ビタミン 76<11>, 525-533, 2002
- 31) 油谷浩幸 DNAチップの医療への応用 *Medicina* 39(3): 444-448 2002
- 32) 油谷浩幸 遺伝子発現プロファイリング解析による癌の個性診断 医学のあゆみ 201(9) 687-692, 2002
- 33) 油谷浩幸 がんの機能ゲノミクス解析 埼玉医科大学雑誌 29(1):85-91, 2002
- 34) 油谷浩幸 ヒトゲノムプロジェクトの現状と将来について *MEDICAL CORNER* 111(3) : 4-7, 2002
- 35) 油谷浩幸 ヒトゲノムプロジェクトの現状と将来 *総合臨床* 51(10):2901-2, 2002
- 36) Aburatani H. Understanding cancer through gene expression profiling. (review) *International Congress Series* 1246: 261-270, 2002
2. 学会発表
- 1) 石川智久 The 24th International Symposium of the Sapporo Cancer Seminar Foundation -Pharmacogenomics in Cancer Chemotherapy: Recent Advances in ABC Transporters and Genome "Analyses.Pharmacogenomics of Drug Transporters: From High-Speed Screening to Drug Molecular Design. 札幌(2004.6.21)
- 2) 石川智久 第 31 回日本トキシコロジー学会 学術年会 "薬物トランスポーターのファーマコゲノミクス: SNPの機能的実体に迫る!"(2004.7.06 大阪)
- 3) 石川智久 第 64 回日本癌学会総会、"ヒト ABC トランスポーターのファーマコゲノミクス: 基質特異性解析高速スクリーニングと創薬分子デザイン"(2004.9.30 福岡)
- 4) 石川智久 Toxicogenomics International Forum "Pharmacogenomics of drug transporters:functional approach with high-speed screening and SAR analyses"(2004.10.12 京都)
- 5) Ishikawa, T., Hirano, H., Nakagawa, H., Sakurai, A., Ohishi, Y., Saito, H., Tamura, A., Wakabayashi, K., Tarui, S., Oosumi, K., Nagakura, M., Ciloy, J.M., Kitajima, M. 第19回日本薬物動態学会年会 "High-speed Screening and QSAR-analysis Technologies for Functional Approach to Pharmacogenomics of ABC Transporters." (2004. 11. 17 金沢)
- 6) 石川智久 第19回日本薬物動態学会年会 "日本技術の復活! 薬物トランスポーターSNP解析の新戦略 (2004. 11. 17 金沢)
- 7) Onishi, Y., Nakagawa, H., Sakurai, A., Doi, T., Takahashi, T., and Ishikawa, T. 第19回日本薬物動態学会年会 "Synthesis and Evaluation of Taxane derivatives to Circumvent ABCB1 (MDR1)-associated Drug Resistance. (2004. 11. 17 金沢)
- 8) Sakurai, A., Onishi, Y., Hirano, H., Tarui, S., and Ishikawa, T. "Functional Profiling of the Mutation of Glycine 185 to Valine in ABCB1 (MDR1). (2004. 11. 17 金沢)
- 9) Hirano, H., Saito, H., Nakagawa, H., Onishi, Y., Tarui, Y., and Ishikawa, T. 第19回日本薬物動態学会年会 "Structure-Activity Relationship Analysis for Drug-Drug Interactions of ABCG2" 第19回日本薬物動態学会年会 (2004. 11. 17 金沢)
- 10) Saito, H., Hirano, H., Nakagawa, H., Tarui, S., Ikegami, Y., and Ishikawa, T. 第19回日本薬物動態学会年会 "Structure-Activity Relationship (SAR) of Natural Flavonoids in the Inhibition of Human ABCG2-mediated SN-38 Transport" (2004. 11. 17 金沢)
- 11) Nakagawa, H., Aida-Hygaji, S., Saito, H., Ikegami, Y., Sawada, S. and Ishikawa, T. 第19回日本薬物動態学会年会 "Hydroxyl Group at Position 10 or in the A ring of SN-38 Analogues is Critical for ABCG2-mediated Transport" (2004. 11. 17 金沢)
- 12) Shirasaka, Y., Masaoka, Y., Kataoka, M., Sakuma, S., Sakane, T., Onishi, Y., Ishikawa, T., and Yamashita, S. 第 19 回日本薬物動態学会年会 "Kinetic Analysis on the Effect of P-glycoprotein on Oral Drug Absorption" (2004. 11. 17 金沢)
- 13) 石川智久 日本医薬品情報学会フォーラム、"これからの薬物相互作用を考えるー

- 薬物トランスポーターのファーマコゲノミクスからの視点” (2004. 12. 14 東京)
- 14) 油谷浩幸 第90回日本消化器病学会 International symposium -The front line of cancer therapy “Discovery of a new biomarker for gastroenterological cancers”(2004. 4. 22仙台)
 - 15) 油谷浩幸 がんのシステムバイオロジーミニシンポジウム “Integrated genomics in cancer research” (2004. 5. 27東京)
 - 16) 油谷浩幸 第14回難病治療研究会 “アレイを用いた機能ゲノム解析”(2004. 7. 8 東京)
 - 17) 油谷浩幸 LSBM国際シンポジウム2nd International Symposium on New Frontiers of Systems “Biology and Medicine Novel Biomarker discovery through cancer genomics”(2004. 7. 13 東京)
 - 18) 油谷浩幸 第11回箱根肝臓シンポジウム “肝発癌におけるゲノム変異の統合的解析”(2004. 7. 22 箱根)
 - 19) 油谷浩幸 BioJapan2004シンポジウム-ゲノム・プロテオーム解析の癌診療へのインパクト “ゲノム解析の癌研究への応用”(2004. 9. 28 東京)
 - 20) 油谷浩幸 第11回群馬clinical Oncology Research勉強会 “アレイ解析技術と癌研究”(2004. 11. 11 前橋)
 - 21) 油谷浩幸 三菱化学ヘルスケアフォーラム “癌の分子診断と治療への展開”(2004. 11. 13 東京)
 - 22) 油谷浩幸 国際疲労学会 International Conference on Fatigue Science 2005 “Gene Expression Signatures in CFS patients”(2005.2.11 軽井沢)
 - 23) 油谷浩幸 東京大学国際シンポジウム The University of Tokyo International Symposium - Frontiers in Drug Development. “Genomic Technology in Drug Development”(2005. 2. 18 東京)
 - 24) 油谷浩幸 第13回広島大学・がんセミナー学術講演会 “アレイ解析による high throughput biology”(2005. 3. 1 広島)
 - 25) 油谷浩幸 第7回Tokyo Urological Research Conference (TURC) “がんゲノム情報の網羅的解析”(2005. 3. 5 東京)
 - 26) 愛澤昌宏、張軍衛、甘利真司、岩澤義郎、中野達也、中田琴子 日本薬学会第125回年会 “KiBank (タンパク質-化学物質相互作用解析支援データベース) の開発”(2005. 3 東京)
 - 27) Nakata, K., Zhang, J., Aizawa, M., Amari, S., Iwasawa, Y., Nakano, T. WATOC 2005 “Development of a target database ‘KiBank’ supporting structure-based drug design”(2005. 1 Cape Town)
 - 28) Tanaka, Y., Kaminuma, T., Nakata, K., Tanaka, H. Genome Informatics 2004In Silico Search for Nuclear Receptor Target Genes. (2004.12 横浜)
 - 29) Tanaka, Y., Kaminuma, T., Nakata, K., Tanaka, H.: Xenobiotic metabolic enzymes and transporters as nuclear receptor target genes. Toxicogenomics International Forum (2004.10 Kyoto)
 - 30) Nakata, K., Tanaka, Y., Momose, H., Tanaka, H., Kaminuma, T. SMB/ECCB 2004 “Drug Target and Target Genes”(2004. 8 Glasgow)
 - 31) 田中義智、神沼二真、中田琴子、田中博 CBI学会第5年会 “CBI学会第5年会 CBI学会第5年会 “In Silicoによる核内受容体の標的遺の推定”(2004. 7 東京)
 - 32) 中田琴子、愛澤昌宏、張軍衛、甘利真司、小宮山純平、中野達也 CBI学会第5年会 “薬効別標的データベース”(2004. 7 東京)
 - 33) Zhang, J., Aizawa, M., Onodera, K., Amari, S., Iwasawa, Y., Nakano, T., Nakata, K.: A Database for Computing of Molecular Interaction between Proteins and Chemicals (KiBank). The 1st Pacific-Rim International Conference on Protein Science (2004. 4. 14-18 横浜)
 - 34) 石川智久日本医学会総会 -AACR 93rd Annual Meeting “ヒトABCトランスポーターの機能解析と創薬分子デザイン”(2003.4.4-6 福岡)
 - 35) 石川智久 がん分子標的治療研究会 “ヒトABCトランスポーターの機能解析に基づく創薬分子デザイン” “ヒトABCトランスポーターABCG2の多型における機能解析;メソトレキセート輸送における482残基アミノ酸の重要性” “Breast Cancer resistance Protein BCRP/ABCG2)変異体に対する新規CPT誘導体の影響”(2003. 6. 2-3 東京)
 - 36) Ishikawa, T. JBSバイオフィロンティアシンポジウム “Expression profiling and promoter analysis of human ABC transporter genes”(2003. 6. 5-7 つくば)

- 37) 石川智久 第108回日本薬理学会関東部会
“ヒトABCトランスポーターの遺伝子多型
と機能解析” (2003.06.14 幕張)
- 38) Ishikawa, T. The 5th International Workshop
on Advanced Genomics “Pharmacogenomics
of Human ABC Transporters ” (2003. 6. 26-7
横浜)
- 39) Ishikawa, T. The 2nd International Symposium
on Redox Life Science
“Pharmacogenomics of human ABC
transporters : Biological function and gene
regulation” (2004. 8. 20-22 ニセコ)
- 40) 石川智久 2003年CBI学会大会 “ヒトA
BCトランスポーター遺伝子のデータベー
ス構築” (2003. 9. 17-19 東京)
- 41) 石川智久 農芸化学会関西中部支部シンポ
ジウム “ヒトABCトランスポーター機能解析
からゲノム創薬バイオテクノロジー・クラ
スター形成へ” (2003. 10. 4 京都)
- 42) 石川智久 第18回日本薬物動態学会年会 “ヒ
トABCトランスポーターABCG2における多型
の機能解析 : メントレキセート輸送におけ
る482残基アミノ酸の重要性” “ヒトABCト
ランスポーターABCB1とABCG2のSNP機能解
析” “ABCG2変異株の機能とSN-38耐性”
(2003. 10. 8-10 札幌)
- 43) Ishikawa, T. The 6th Conference of
Asia-Pacific International Molecular Biology
Network(A-IMBN) Dramatic Movement of
Life Science : Now to Future “Human ABC
Transporters; From Genomic Analysis to
Database Construction , Functional Screening,
and Drug Molecular Design” (2003. 11. 12-13
東京)
- 44) 石川智久 ヒト第18回冬季札幌がんセミナー
“癌の薬剤耐性と薬物トランスポーター
の遺伝子多型” (2004.2.7-8 札幌)
- 45) 油谷浩幸 BioEXPOセミナー “遺伝子発
現解析を用いた創薬研究への展
開” (2003. 5. 15 東京)
- 46) 油谷浩幸 Amersham Biosciences
Symposium 2003 “トランスクリプトーム解
析による疾病解析の現状” (2003. 6. 18-19
東京・大阪)
- 47) 油谷浩幸 第5回国際ゲノム会議
“Transcriptome to Integrated Biology”
(2003. 6. 27 横浜)
- 48) 油谷浩幸 第14回 南大阪がん研究会 “マ
イクロアレイ解析の疾患医療への応用”
(2003. 10. 16 大阪)
- 49) 油谷浩幸 関東腎研究会 “Clinical
genomics : マイクロアレイ解析の医療への
応用” (2004. 1. 17 東京)
- 50) 愛澤昌宏、小野寺賢司、張軍衛、甘利真司、
岩澤義郎、中野達也、中田琴子 日本薬学会
第124回年会 “KiBank: タンパク質-化学
物質相互作用解析支援データベース”
(2004. 3 大阪)
- 51) Nakata, K., Momose, H., Tanaka, Y., Tanaka,
H. and Kaminuma, T. Biophysical Society
48th Annual Meeting “Extension of Receptor
Database and Drug Targets” (2004.2
Baltimore)
- 52) Nakata, K., Tokunaga, M., Komiyama, N. and
Kaminuma, T.: “From Drug Target to Pathways.
New Horizons in Molecular Sciences and
Systems: An Integrated Approach”(2003.10 沖
縄)
- 53) Zhang, J. MAizawa, M. Onodera, K., Amari, S.,
Iwasawa, Y., Nakata, K Chem-Bio
Informatics Society 4th Annual Meeting
“KiBank: A Database for Molecular Interaction
Analysis between Proteins and
Chemicals”(2003.9 東京)
- 54) 百瀬大樹、神沼二真、田中義智、中田琴子、
田中博 CBI学会第4回年会 “核内受容体
PPARの標的遺伝子の探索” (2003.9 東京)
- 55) 田中義智、神沼二真、百瀬大樹、中田琴子、
田中博 CBI学会第4回年会 “医薬品の相互
作用に関連した核内受容体の標的遺伝子の
探索” (2003.9 東京)
- 56) Nakata, K., Saithoh, R., Tokunaga, M. The 4th
International Symposium on Receptor
Mechanisms “Signal Transduction and Drug
Effects A Transporter Database as a Drug
Target Database” (2003.5 福井)
- 57) Ishikawa, T. AACR 93rd Annual Meeting
“Substrate specificity of ABCG2 (BCRP)
toward new CPT analogues” (2002.04.07-11
San Francisco)
- 58) Ishikawa, T. The 1st JBS Bio-frontier
symposium “Membrane Transporter: Structure
and Function Relationship -Insights into ABC
Transporter- “ABC Transporters : A New
Approach to Toxicogenomics” (2002.06.09-11
湯布院)
- 59) Ishikawa, T. 14th International Symposium on
Microsomes and Drug Oxidations “Human

- ABC Transporters: Pharmacogenomic and Toxicogenomic Aspects” (2002.07.22-26 札幌)
- 60) Ishikawa, T. 15th Conference on Combinatorial Chemistry, Japan “A New Challenge in the Post-Genome Era: Transport Mechanism-Based Drug Design Strategy” (2002.9.18-19 川崎)
- 61) 石川智久 第29回日本トキシコロジー学会学術年会 “薬物代謝から見たトキシコゲノミクス：トランスポーターの役割” (2002. 6. 18-20 名古屋)
- 62) 石川智久 CBI学会第3回大会 “ヒトABCトランスポーター遺伝子のデータベース構築” (2002. 09. 18-20 東京)
- 63) 石川智久 第17回薬物動態学会年会シンポジウム “ヒトABCトランスポーター：ゲノム解析からデータベース構築、機能解析スクリーニング、創薬分子デザインまで” (2002. 11. 20-22 千葉)
- 64) 石川智久 第3回知識科学シンポジウム “ゲノム創薬の企業戦略とバイオインフォマティクス” (2002. 11. 27 東京)
- 65) 油谷浩幸 The 3rd Cherry blossom symposium. “Cancer Classification by Gene Expression Profiling.” (2002. 4. 3-5 浜松)
- 66) 油谷浩幸 第3回Sun Bioinformatics セミナー “トランスクリプトーム解析のための生命情報の統合 - システム生物医学へ” (2002. 5. 29 東京)
- 67) 油谷浩幸 第34回日本臨床検査自動化学会特別企画講演 “システム生物医学へのパラダイムシフト- トランスクリプトームからの疾病解析” (2002. 9. 12 神戸)
- 68) 油谷浩幸 第61回日本癌学会総会シンポジウム “ゲノム科学とがん研究-トランスクリプトーム解析からがんのシステム生物学へ” (2002. 10. 1 東京)
- 69) 油谷浩幸 Toxicogenomics International Forum 2002 “Understanding cancer through gene expression profiling” (2002. 10. 23-24 岡崎)
- 70) 油谷浩幸 Rad-genomics “発現プロファイル解析と疾病研究” (2002. 11. 29 千葉)
- 71) 油谷浩幸 学術創成研究第4回シンポジウム “高感度DNAマイクロアレイによる遺伝子機能解析” (2003. 1. 7-8 名古屋)
- 72) Nakata, K., Tokunaga, M., Nakano, T. and Kaminuma, T. Biophysical Society 47th Annual Meeting “A Paradigmatic Drug Target Database” (2003.3 San Antonio)
- 73) 中田琴子、徳永雅彦、愛澤昌宏、中野達也、中野達也、神沼真二 CBI学会第3回年会 “核内受容体に結合する薬の標的知識ベース” (2002.9 東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

ABCトランスポーターSNPの機能解析：出願予定

2. 実用新案登録

無し

3. その他

無し

図1 ABC トランスポーターの薬物相互作用高速スクリーニングと構造活性相関解析



