

平成18年度

若手研究者奨励研究報告書

目 次

政策創薬総合研究

課題番号

KH13302	再生医療を目的としたアデノウイルスベクターによるES細胞への効率的な遺伝子導入・発現系の開発	川 端 健 二 …… 1
KH23303	腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究	増 田 智 先 …… 12
KH23304	Toll様受容体 (TLR3) を介したミクログリア活性化機序の解明と脳炎治療薬開発のためのハイスループット試験系への応用	中 道 一 生 …… 26
KH23306	吸血昆虫唾液腺生理活性物質の特性解明と創薬への応用に関する研究	伊 澤 晴 彦 …… 37
KH23307	アポトーシス関連分子EATの機能制御によるES細胞の増殖・分化培養法の開発	大 喜 多 肇 …… 50
KH23331	寄生性原虫の生育に必須な脂質成分の代謝と輸送ならびに創薬探索に関する基礎的研究	中 野 由 美 子 …… 60
KH33308	向精神薬のSNPs解析による有効性・安全性に関する研究	橋 本 亮 太 …… 66
KH33309	ヒトの薬物体内動態の予測向上を目指した薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの誘導に関するインシリコ予測	小 林 カ オ ル …… 79
KH33310	薬剤排出トランスポーターの基質輸送メカニズムに関する研究	田 辺 公 一 …… 92
KH33332	制癌分子標的療法の創薬と開発にかかわるブリッジングスタディーの基礎的および応用的研究	川 上 浩 司 …… 101
KH53312	LEE遺伝子群非保有型腸管出血性大腸菌の疫学マーカーおよび新規治療薬の標的となる病原性遺伝子に関する基礎的研究	伊 豫 田 淳 …… 105
KH53313	遺伝子修飾による樹状細胞の機能強化に基づいた新規癌免疫療法の開発	岡 田 直 貴 …… 116
KH53314	PET検査を用いた癌二次予防の診断アルゴリズムの開発、PET検診施設間のネットワーク構築および死亡率低下の検証研究	小 島 伸 介 …… 126
KH53315	網羅的遺伝子破壊による真菌症病原性発現の分子機構の解明と新規抗真菌剤開発への応用に関する研究	梅 山 隆 …… 136
KH53333	治療ターゲットとしてのFcγ受容体を介した Dengue 出血熱の病態形成機序の解析	林 昌 宏 …… 150
KHC3361	C型肝炎ウイルス粒子産生制御による新規治療法の萌芽的研究	村 上 恭 子 …… 156
KHC3362	高齢化社会に適応する歯の延命化を目指した歯髄・象牙質再生による新しい抜髄治療法の開発	庵 原 耕 一 郎 …… 162
KHC3363	HDL形成責任タンパク質ABCA1の代謝制御をターゲットとした新規動脈硬化治療法に関する研究	奥 平 桂 一 郎 …… 167

エイズ医薬品等開発研究

KAI3701	ヘルペスウイルス感染症の新規制御法の確立と潜伏感染機構の 解明	藤室雅弘 ……173
KAC3761	論理的創薬手法によるHIV-1プロテアーゼニ量体化を阻害す る低分子化合物の探索	中村寛則 ……186
KAC3762	HIV治療用合成siRNAの新規デリバリーシステムの開発	児玉耕太 ……191

腎不全の進展・増悪因子の解明と腎機能保護法の開発に関する研究

所 属 京都大学医学部附属病院 薬剤部

研究者 増田 智先

慢性腎不全モデルとして5/6腎摘出ラットを用い、腎病変の進展及び薬物腎挙動の変動について分子機構解明を行う。既に同定している腎不全関連遺伝子群の中から腎機能保全と関わるものの特定と生理機能解明を行う。

A. 研究目的

薬物の尿中排泄は、糸球体濾過に加え近位尿細管における能動的な分泌・再吸収の総和として現れる。近年、腎尿細管の血管側側底膜（薬物の腎移行を媒介）並びに管腔側刷子縁膜（尿細管分泌を媒介）には、それぞれ複数種の薬物トランスポーターが局在し、効率的な解毒機構として機能することが明らかにされてきた。

高齢者を含めた腎機能低下患者では、薬物の腎排泄能の低下から薬剤性腎障害発症のリスクが潜在的に高い。これまで、クレアチニンクリアランスなど糸球体濾過能に着目した薬物使用が行われてきたが、尿細管分泌能の指標となる分子生物学的マーカーの不足から、予期せぬ副作用のために薬物使用の中止を余儀なくされる場合もある。従って、尿細管分泌能の個体間・個体内変動予測を可能とする指標が特定されれば、糸球体濾過能の評価と併せてより安全な薬物使用法の確立に応用できることが期待される。

このような背景の下、本研究では慢性腎不全モデルラットを用いて経時的な腎病変の進

展を分子レベルで明らかとし、尿細管トランスポーター群の分子的・機能的変動機構究明と腎機能保護因子の探索・特定を目的とした研究計画を立てた。

B. 研究方法

(1) 慢性腎不全動物の作成

慢性腎不全モデル動物として5/6腎摘出ラットを選択した。7週齢ラットの右腎摘出後、実体顕微鏡下で左腎動脈の分岐部を結紮することによって作成した。なお、模擬処置ラットについては、麻酔下開腹後に、腎動脈を剥離した後に再度腹部を縫合した。なお、給餌、飲水に制限は設けなかった。

5/6腎摘出処置の後、最長24週間飼育したラットを実験に供した。なお、慢性腎不全の確認は、血漿サンプルを用いたクレアチニン値、血中尿素窒素値、グルコース値、アルブミン値や、犠牲死前日からの24時間蓄尿を用いた尿中クレアチニン値、尿中アルブミン値の測定を行った。得られた結果を用いてクレ

アチニククリアランスも求めた。さらに、膀胱尿を回収し、近位尿細管障害の指標として考えられている N アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ(NAG)活性の定量も行った。得られた結果をまとめ、慢性腎不全の病変進展を確認した。

慢性腎不全動物とは対照的に、使用薬剤の中止によって腎病変の回復過程を調べることができるため、薬剤性腎障害モデル動物も使用した。薬物としては、白金系抗腫瘍薬シスプラチンを選択し、シスプラチンと比較して腎毒性が弱いとされるカルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチンも使用した。

(2) 尿細管分節の単離

模擬処置ラット (Sham) 及び 5/6 腎摘出ラットの左腎を麻酔下で、0.1%コラゲナーゼ含有緩衝液 10mL で灌流後、腎組織を 1mm 厚にスライスし、0.1%コラゲナーゼ及び RNase 阻害剤 vanadate ribonucleoside complex (VRC) 含有緩衝液中で 37°C、30 分間インキュベーションした。コラゲナーゼ処理後の腎組織切片は、氷冷緩衝液を用いて洗浄した後に、実体顕微鏡下で尿細管分節の形態的特徴に着目し、糸球体、近位尿細管、ヘンレ太い上行脚、遠位曲尿細管、集合管などの分節に単離した。リアルタイム PCR 用のサンプルとして糸球体は 10 個、尿細管は 4mm を用いた。マイクロアレイによる遺伝子発現解析用のサンプルとしては、糸球体は 50 個、尿細管は 20mm を 1 サンプルとして単離した。

(3) 遺伝子発現解析

単離尿細管サンプルは、グアニジンチオシアネート含有変性剤を用いて、瞬時に溶解

し、引き続き total RNA の抽出を行った。リアルタイム PCR 用のサンプルについては、逆転写反応した後に一定量の single stranded cDNA を鋳型として用いた。マイクロアレイ解析用のサンプルについては、QIAGEN 社 RNeasy total RNA isolation kit を用いて total RNA を抽出後、T7 配列融合オリゴ dT プライマーを用い逆転写反応を行った。カートリッジを用いた cDNA 回収の後に、大腸菌由来 T7 RNA polymerase による mRNA 増幅反応はジゴキシンゲニン標識 UTP を用いて行い、濃縮した。最終的に糸球体 50 個、近位尿細管 20mm を試料としてラベル化 RNA プローブは、7-10 μg 得ることができた。なお、DNA チップを用いた検出は、ABI 社 1700-1 を用いて行った。

(4) 新規トランスポータ様遺伝子のクローニング

ヒト、ラット腎より新規有機カチオントランスポータ遺伝子のクローニングを試み、機能未知の遺伝子群を対象に PCR クローニングと遺伝子導入細胞を用いた発現解析を組み合わせて、特定を試みた。

(5) 倫理面への配慮

動物実験については、京都大学大学院医学研究科・医学部動物実験委員会に動物実験計画書を提出し、委員会による審査・承認の上で実施した。また、ヒト臨床検体を用いた解析については、京都大学医学研究科・医学部医の倫理委員会による審査・承認の上で実施した。

C. 研究成果

5/6 腎摘出ラットにおける遺伝子発現解析：

先ず腎不全の進展に伴う小腸 PEPT1 の発現亢進について、前年度において実施した 5/6 腎摘出 2 週目のラットを用いた DNA Chip による発現解析の結果を用いて、見出された遺伝子群に基づくパスウェイ解析を行った。その結果、多くの遺伝子発現の変化に対してインスリンが関与することが示唆された。そこで、血清インスリン濃度の 5/6 腎摘出による変化について調べたところ、5/6 腎摘出ラットにおいて有意な血清インスリン濃度の低下が観察された (Fig.1)。次に、体内留置ポンプを用いて微量のインスリン持続投与を行ったが、1~2 U/day では生理的な影響は見出されなかった。

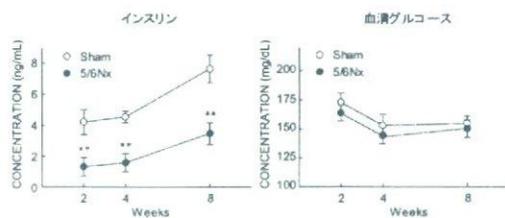


Fig. 1. 5/6腎摘出ラットにおける血清インスリン、血清グルコース濃度 **. p<0.01 significantly different from sham-operated rats.

慢性腎不全の進展に伴う遺伝子発現変化: Fig. 2 に示すように、DNA Chip を用いて whole kidney と近位尿細管の比較を行ったところ、近位尿細管に強く発現するトランスポータ遺伝子等は上部に、糸球体や血球に発現する遺伝子は下部に偏っており、近位尿細管のみを使用することによって、ノイズの排除が可能なが明らかである。今回、Sham ラット、5/6 腎摘出 1、2、4、8 週間のラット残存腎由来近位尿細管を試料として Gene Chip 解析を行って得られた約 12,000 種 (Sham)、10,000

種 (5/6 腎摘出ラット) を対象に検討を進めた。

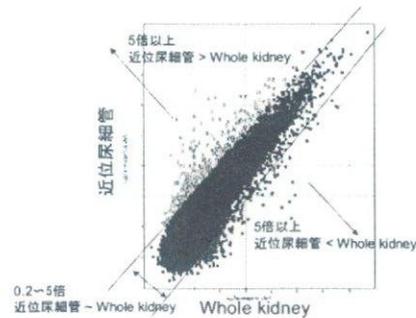


Fig. 2. Whole kidneyと近位尿細管を試料とした場合の遺伝子発現プロファイルの比較

その結果、一部の酸化ストレスに関連する遺伝子群は、whole kidney を試料とした場合に 5/6 腎摘出直後から慢性的に発現量が上昇することが判ったが、近位尿細管のみを試料とした場合は 5/6 腎摘出 2 週間後のみに一過性に発現上昇が認められた (Fig. 3)。

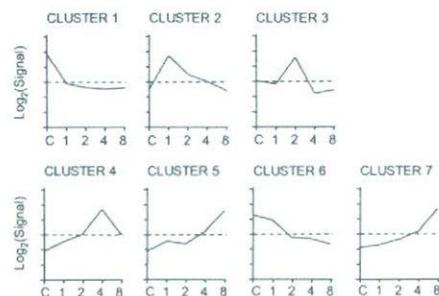


Fig. 3. 近位尿細管における遺伝子発現に基づくクラスター分類 C, control, 数字は5/6腎摘出処置からの時間(week)

最終的に 7 クラスターに分類することができ、それぞれのクラスターにおける代表的な遺伝子リストを Table 1 に示す。また、kidney injury molecule 1 (KIM1)やオステオポンチンは、5/6 腎摘出直後より 8 週間にかけて発現量が上昇し続けることが明らかとなった。一方、尿細管において異物解毒を媒介するトランスポータのうち、OAT/OCT ファミリー、OATP ファミリー及び PEPT ファミリーの発現量は顕著に低下すること、一方 ABC トランスポータフ

ファミリーの多くは腎不全の進展にも拘らずそ

Table 1. 5/6腎摘出によって発現変化を示す遺伝子クラスターに含まれる遺伝子例

CLUSTER	Probe ID	Celera Gene ID	Gene Symbol	Accession No.
CLUSTER 1	20817547	rCG29548	Kap	NM_052802.1
	21641918	rCG80621	Tff3	NM_013042.1
	21165857	rCG44400	Bhmt	NM_030850.1
	21486326	rCG54783.1	Slc7a13	XM_575781
	21741376	rCG56310	Nat8	NM_022635.1
CLUSTER 2	21101403	rCG48717	Nudc4	XM_579565
	22143255	rCG42997	Defb1	NM_031810.1
	21497649	rCG27188	Pcna	NM_022381.2
	21156464	rCG59598	Slc16a7	XM_579408
	20956902	rCG26685	Ckmt1	NM_001012738.1
CLUSTER 3	21398587	rCG37149	Cldn10	XM_214250
	21655832	rCG54107	FLJ90119	
	21056398	rCG37418	Npn3	
	21545770	rCG56782	Insig1	NM_022392.1
	20894358	rCG60332	Smc2l1	XM_342837
CLUSTER 4	22115127	rCG24493	Igfbp1	NM_013144.1
	21713104	rCG57726	Acsl5	NM_053807.1
	21767744	rCG62688	S100a1	XM_579178
	21657639	rCG46428.1	Atp6v1g3	XM_213980
	21330199	rCG50550	Kb20	
CLUSTER 5	20879733	rCG23507	Slc7a7	NM_031341.1
	21151722	rCG30423	Sdcbp	NM_031986.1
	21056120	rCG20360	Sap	NM_017170.1
	20941058	rCG43415	Enpp5	
	22373370	rCG51426	Pgrmc1	
CLUSTER 6	20749968	rCG39592	Umod	NM_017082.1
	21546114	rCG28890	Egf	NM_012842.1
	21129651	rCG59182	Aadat	NM_017193.1
	20813574	rCG24850	Anpep	NM_031012.1
	20761932	rCG33746	UNQ9372	
CLUSTER 7	22415929	rCG52258	Ctsb	XM_579460
	22199718	rCG33090	Gpx3	NM_022525.2
	21078247	rCG37885	Spp1	NM_012881.1
	21194676	rCG36990	Tgfb14	
	21260178	rCG32401	Pp2b	XM_575288

の発現量が維持される傾向にあることが明確となった。

次に、白金系抗腫瘍薬を用いた薬剤性腎障害を対象とした検討では、慢性腎不全とは異なり、炎症性サイトカインやケモカインの発現量が著明に増大していた。シスプラチン投与ラットの腎病理像からは、リンパ球の浸潤が認められ、近位尿細管自身が炎症性サイトカインやケモカインを分泌し、リンパ球の浸潤を誘引するということが初めて示唆された。さらに、DNA Chip 並びにリアルタイム PCR の結果を併せたところ、腎局所の炎症反応の拡大が一部のサイトカインの分泌に起因することが強く示唆された。

新規トランスポータのクローニング：これまで、生体に投与されたカチオン性薬物の腎移行には OCT2 が重要な役割を担うことが

知られていたが、尿細管上皮細胞からの管腔中への分泌を担うトランスポータについては、不明であった。2005 年 Otsuka ら (PNAS)は大腸菌のカチオントランスポータ MATE のヒトホモログとして脳より MATE1 を単離した。我々は、腎特異的な類縁体を想定し、ヒト腎 cDNA を鋳型としてヒト(h)MATE1 に加え hMATE2-K の cDNA クローニングに成功した (Fig. 4)。

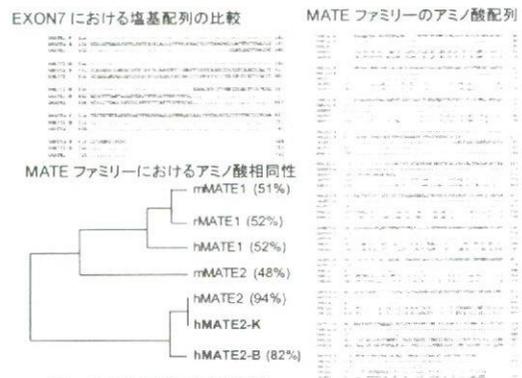


Fig. 4. MATE2-Kの構造

さらに、ラットホモログとしてラット (r)MATE1 の単離も行った。HEK293 細胞にヒトまたはラット MATE 遺伝子を導入したところ、内向き H⁺勾配を駆動力とする H⁺/有機カチオン逆輸送活性を認めた。一方、ヒト脳より同時にクローニングされた hMATE2-K のスプライシングバリエント hMATE2-B は擬似遺伝子であることが示された。また、リアルタイム PCR 並びに特異抗体を用いた免疫染色を行ったところ、hMATE1 は腎に加えて肝臓や筋肉にも発現すること、一方 hMATE2-K は腎のみに局在することが判明した。

次に、5/6 腎摘出ラットをモデルとして慢性腎不全に伴う rMATE1 の機能変化について調べた。その結果、5/6 腎摘出による rMATE1

の顕著な発現低下とシメチジン腎クリアランスの低下が認められた。また、血管側の rOCT2 の発現には性差が存在することからメスラットを用いて解析を進めたところ、メスラットにおいても rMATE1 はカチオン性薬物の尿細管分泌過程における律速トランスポータであることが明らかとなった。また、MATE1 の駆動力である H^+ 勾配産生を担う H^+/Na^+ アンチポータ NHE3 の発現についても調べた結果、rMATE1 と同様に NHE3 の発現量も強く低下することが判明した。従って、慢性腎不全時において rMATE1 の発現量低下に加え NHE3 レベルの減少は、カチオン性薬物の尿細管上皮細胞内への蓄積につながり、さらなる薬剤性腎障害のリスク上昇の分子的要因となることが示唆された。

D. 考察

慢性腎不全ラットを用いた遺伝子発現解析：これまで、インスリン様成長因子 (IGF) の投与による腎保護という成績が報告されている。小腸の PEPT1 の発現についてもインスリン投与の影響があることも知られている。本研究において、慢性腎不全の進展による血清インスリン濃度の低下が初めて明らかになった。特に、消化管粘膜障害による救急外来の 30% 以上に慢性腎不全患者が含まれることは、腎不全の進展による消化管機能の変動が関わることを想定される。本研究では、血糖コントロールホルモンとしての役割以外にも上皮細胞の増殖能付与などといったインスリンの新しい役割について病態モデル動物を用いた網羅的な遺伝子解析という側面から見出

すことができた。一般に C-peptide をインスリン分泌の指標として臨床では用いられるが、慢性腎不全患者においては、C-peptide の腎クリアランス低下によるインスリン分泌能亢進の偽陽性が問題となる。本研究では、直接的に血清インスリン濃度を求めることによって、このような偽陽性を回避することができた。今後、外因的なインスリン投与による小腸 PEPT1 の機能亢進や、浮腫など病理学的などの 5/6 腎摘出による変化に対する解析を進める予定である。

慢性腎不全の進展に伴う「近位尿細管の病期特異的なマーカー遺伝子の探索」を目的に検討を進めてきた。これまで、5/6 腎摘出 2 週間後特異的に変動する遺伝子が 10-20 種類抽出され、これらは whole kidney を用いた解析では陰性であった。これらの結果は、これまで whole kidney を用いた検討による重要遺伝子の発現変化の見落としを示すものであり、蛋白レベル並びに機能解析を進めることによって、今後新しい尿細管機能マーカー因子の同定へと繋がることが期待される。

シスプラチンを用いた薬剤性腎障害モデルラットを用いた検討より、初めて近位尿細管上皮細胞が炎症性サイトカインやケモカインの一部を分泌することが明らかになった。これ迄蓄積してきた 5/6 腎摘出ラットによる慢性腎不全進展のマーカーと薬剤性腎障害のマーカーとの比較解析によって、腎機能低下患者における薬剤性腎傷害リスクの削減に向けた新しい分子マーカーの同定へと繋がることが期待される。

新しい有機カチオントランスポータのクロ

ーニング：本研究において、カチオン性薬物の尿細管分泌を媒介する新しい H⁺ 勾配依存性有機カチオンアンチポータ hMATE1、hMATE2-K 及び rMATE1 の cDNA クローニングに成功した。hMATE1 と hMATE2-K は類似した薬物認識特性を示すものの、セフェム系抗生物質セフラジンやセファレキシンは hMATE1 に、腎毒性の弱い白金系抗腫瘍薬オキサリプラチンは hMATE2-K に特異的に輸送されることを初めて見出した。

がん化学療法において、腎毒性が用量規制因子となっているシスプラチンに対し、近年使用されているオキサリプラチンは腎毒性が極めて弱いため積極的に使用され、現在では大腸がん治療における主要レジメンとして位置づけられている。一方、シスプラチン並びにオキサリプラチンは共に腎有機カチオントランスポータ OCT2 の基質であり、発現細胞ではいずれも毒性を示す (Fig. 5)。

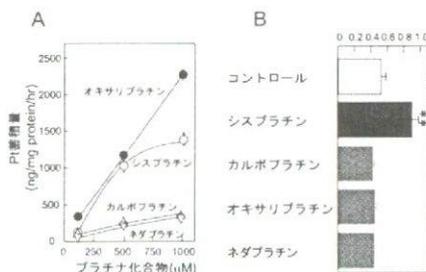


Fig. 5. hOCT2による白金系抗癌剤の輸送 (A) と白金系薬物(10mg/kg)を投与したラットにおける血清クレアチニン値 (B) **, p<0.01 vs control

しかしながら、刷子縁膜側トランスポータの hMATE2-K はシスプラチンの輸送速度は弱いものの、オキサリプラチンを強く輸送することが判明し (Fig. 6)、臨床におけるオキサリプラチンの低毒性は、hMATE2-K による積極的な尿細管分泌によることが強く示唆された。

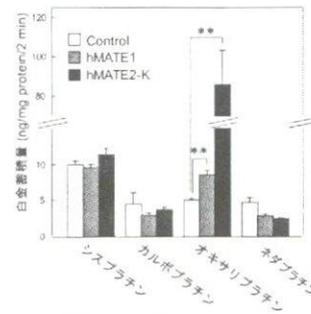


Fig. 6. hMATEを介した逆向きH⁺勾配依存的な白金系抗癌剤の輸送. **, p<0.01 vs control

E. 結論

5/6 腎摘出ラットを用いて、小腸上皮細胞並びに腎近位尿細管上皮細胞における遺伝子発現の変化を網羅的かつ詳細に解析し、慢性腎不全の進展における病期特異的かつ細胞特異的なマーカー候補遺伝子の抽出に成功した。さらに、新しい有機カチオントランスポータ hMATE2-K、rMATE1 のクローニングにも成功し、オキサリプラチンの腎低毒性に関する分子機構の解明を行うことができた。これらの成果は、薬剤性腎障害の克服と予防、さらには回復を念頭にした腎保護薬物治療法開発のための有用な基礎情報になると考えられる。

F. 成果発表

1. 論文発表

- 1) Yokoo S, Yonezawa A, Masuda S, Fukatsu A, Katsura T, Inui K: Differential contribution of organic cation transporters, OCT2 and MATE1, in platinum agents-induced nephrotoxicity, *Biochem Pharmacol* (2007) in press
- 2) Nishihara K, Masuda S, Ji L, Katsura T, Inui K: Pharmacokinetic significance of luminal

- multidrug and toxin extrusion 1 in chronic renal failure rats. *Biochem Pharmacol* (2007) **in press**
- 3) Masuda S, Terada T, Yonezawa A, Tanihara Y, Kishimoto K, Katsura T, Ogawa O, Inui K: Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H⁺/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2. *J Am Soc Nephrol*, **17** (8) 2127-2135 (2006).
- 4) Yonezawa A, Masuda S, Yokoo S, Katsura T, Inui K: Cisplatin and oxaliplatin, but not carboplatin and nedaplatin, are substrates for human organic cation transporters (SLC22A1-3 and MATE family). *J Pharmacol Exp Ther*, **319** (2) 879-886 (2006).
- 5) Masuda S, Goto M, Fukatsu S, Uesugi M, Ogura Y, Oike F, Kiuchi T, Takada Y, Tanaka K, Inui K: Intestinal MDR1/ABCB1 level at surgery as a risk factor of acute cellular rejection in living-donor liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther*, **79** (1) 90-102 (2006)
- 6) Masuda S, Inui K: An up-date review on individualized dosage adjustment of calcineurin inhibitors in organ transplant patients. *Pharmacol Ther*, **112**(1) 184-98 (2006)
- 7) Fukudo M, Yano I, Masuda S, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Tanaka K, Inui K: Cyclosporine exposure and calcineurin phosphatase activity in living-donor liver transplant patients: twice daily vs. once daily dosing. *Liver Transpl*, **12** (2) 292-300 (2006)
- 8) Uesugi M, Masuda S, Katsura T, Oike F, Takada Y, Inui K: Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics*, **16** (2) 119-127 (2006)
- 9) Fukatsu S, Fukudo M, Masuda S, Yano I, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Inui K: Delayed effect of grapefruit juice on pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in a living-donor liver transplant recipient. *Drug Metab Pharmacokinet*, **21** (2) 122-125 (2006)
- 10) Fukudo M, Yano I, Masuda S, Goto M, Uesugi M, Katsura T, Ogura Y, Oike F, Takada Y, Egawa H, Uemoto S, Inui K: Population pharmacokinetic and pharmacogenomic analysis of tacrolimus in pediatric living-donor liver transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther*, **80** (4) 331-345 (2006)

2. 学会発表

1) 国際学会

- (1) Masuda S, Terada T, Yonezawa A, Tanihara Y, Katsura T, Inui K: cDNA cloning and functional characterization of a novel H⁺/organic cation antiporter MATE2-K specifically expressed in the kidney, 2006 年度米国薬学会議、2006 年 10 月 29 日～11 月 1 日、サンアント

ニオ、米国

- (2) Yonezawa A, Nishihara K, Yokoo S, Masuda S, Katsura T, Inui K: OCT2/SLC22A2 mediates renal accumulation of cisplatin, which causes nephrotoxicity, 2006 年度米国薬学会議、2006 年 10 月 29 日～11 月 1 日、サンアントニオ、米国
- (3) Masuda S, Terada T, Yonezawa A, Tanihara Y, Katsura T, Inui K: A novel human kidney-specific H⁺/organic cation antiporter MATE2-K: cDNA cloning, tissue distribution and functional characterization, 第 39 回米国腎臓学会議、2006 年 11 月 16～19 日、サンディエゴ、米国
- (4) Yonezawa A, Nishihara K, Yokoo S, Masuda S, Katsura T, Inui K: Role of Human Organic Cation Transporters (hOCT and hMATE) in the Cellular Accumulation and Toxicity of Cisplatin and Oxaliplatin, but Not Carboplatin and Nedaplatin, 第 39 回米国腎臓学会議、2006 年 11 月 16～19 日、サンディエゴ、米国

2) 国内学会

- (1) 米澤 淳、増田智先、横尾幸子、西原久美子、桂 敏也、乾 賢一：白金系抗癌剤による尿細管選択的な毒性発現、第 49 回日本腎臓学会学術総会（東京、京王プラザホテル、平成 18 年 6 月 14～16 日）
- (2) 寺田智祐、増田智先、朝賀純一、津田

真弘、桂 敏也、乾 賢一：ラット H⁺/有機カチオン逆輸送体 (rMATE1) の遺伝子クローニングと機能解析、第 49 回日本腎臓学会学術総会（東京、京王プラザホテル、平成 18 年 6 月 14～16 日）

- (3) 増田智先、寺田智祐、米澤 淳、谷原悠子、桂 敏也、乾 賢一：ヒト腎のみに発現する新規 H⁺/有機カチオンアンチポータ MATE2-K の cDNA クローニング、組織分布並びに機能解析、第 28 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、(静岡市グランシップ、平成 18 年 11 月 9 日)
- (4) 津田真弘、寺田智祐、朝賀純一、増田智先、桂 敏也、乾 賢一：ラット H⁺/有機カチオン逆輸送体(rMATE1)の機能解析、組織分布、並びに局在、第 21 回日本薬物動態学会年会（平成 18 年 11 月 29 日～12 月 1 日、江戸川区総合区民ホール、東京都）
- (5) 横尾幸子、米澤 淳、増田智先、桂 敏也、乾 賢一：4 種の白金系抗癌剤の腎蓄積量とそれに起因する腎障害発症の相違、第 21 回日本薬物動態学会年会（平成 18 年 11 月 29 日～12 月 1 日、江戸川区総合区民ホール、東京都）
- (6) 西原久美子、紀 琳、増田智先、桂 敏也、乾 賢一：5/6 腎摘出雌性ラットにおける尿細管トランスポータの機能的・分子の変動、第 21 回日本薬物動態学会年会（平成 18 年 11 月 29 日～12 月 1 日、江戸川区総合区民ホール、東京都）

(7) 谷原悠子, 増田智先、佐藤朋子、寺田智祐、桂 敏也、乾 賢一：ヒト H⁺/有機カチオンアンチポータ MATE1 及び MATE2-K の構造・機能の比較、日本薬学会第 127 回年会（平成 19 年 3 月 28～30 日、富山国際会議場外、富山）

G. 知的所有権の取得状況

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

平成18年度

政策創薬総合研究事業
若手研究者奨励研究報告書

平成19年7月31日発行

発行 財団法人 ヒューマンサイエンス振興財団

〒103-0001 東京都中央区日本橋小伝馬町13番4号

共同ビル（小伝馬町駅前）4F

電話 03(3663)8641 FAX 03(3663)0448

印刷 株式会社 ソーラン社