

- 129 年会 2009 年 3 月 26 日～28 日；
京都。
6. 本間雅, 小沢政成, 徳田篤志, 鈴木洋史. 発熱性好中球減少症に関わる抗がん剤リンパ球毒性の評価. 第 2 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 2008 年 12 月 20 日～21 日；京都。
7. 山梨義英, 高田龍平, 鈴木洋史. Analysis of cellular localization, protein expression and function of NPC1L1 variants in vitro. 第 2 回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム 京都 2008 年 12 月 20 日～21 日
8. 高田龍平, 成島和哉, 山梨義英, 鈴木洋史. Niemann-Pick C1-like 1 は α -トコフェロールを輸送する. BMB2008 神戸 2008 年 12 月 9 日～12 日
9. 池淵祐樹, 高田龍平, 伊藤晃成, 吉門崇, 安西尚彦, 金井好克, 鈴木洋史. MDR3/ABCB4 相互作用蛋白質の同定と機能解析. トランスポーター研究会第 2 回関東部会 2008 年 12 月 6 日；東京。
10. 久々宇郁也, 高田龍平, 高砂織, 鈴木洋史. FIC1 による FXR シグナル活性化に関する種差の in vitro 解析. トランスポーター研究会第 2 回関東部会 東京 2008 年 12 月 6 日
11. 中村英寛, 高田龍平, 山梨義英, 鈴木洋史. APN/CD13 の分泌は NPC1L1 との蛋白間相互作用を介して促進される. トランスポーター研究会第 2 回関東部会 東京 2008 年 12 月 6 日
12. 山道寛子, 伊藤晃成, 高田龍平, 安西尚彦, 金井好克, 鈴木洋史. BSEP/ABCB11 の細胞内局在制御に関わる相互作用因子の同定. トランスポーター研究会第 2 回関東部会 東京 2008 年 12 月 6 日
13. 本間雅, 小沢政成, 鈴木洋史. Quantitative prediction of in vivo profiles of CYP3A4 induction in humans from in vitro results with reporter gene assay. 第 23 回日本薬物動態学会年会 2008 年 10 月 30～11 月 1 日；熊本。
14. 小沢政成, 本間雅, 鈴木洋史. Novel classification of anti-cancer agents for hematologic toxicity. 第 23 回日本薬物動態学会年会 2008 年 10 月 30～11 月 1 日；熊本。
15. 山梨義英, 高田龍平, 鈴木洋史. In vitro characterization of the clustered genetic variants of NPC1L1 第 23 回日本薬物動態学会年会 2008 年 10 月 30～11 月 1 日；熊本。
16. 高田龍平, 岩柳有起, 鈴木洋史. PPAR α -mediated transactivation of human NPC1L1. 第 23 回日本薬物動態学会年会 2008 年 10 月 30～11 月 1 日；熊本。
17. 久々宇郁也, 高田龍平, 高砂織, 鈴木洋史. Characterization of fic1-mediated stimulation of fxr signaling in human and mouse cell lines. 第 23 回日本薬物動態学

- 会年会 2008 年 10 月 30~11 月 1 日; 熊本.
18. 鈴木洋史. ABC トランスポーターと胆汁酸研究. 第 30 回胆汁酸研究会 2008 年 10 月 18; 広島.
19. 中村英寛, 高田龍平, 山梨義英, 鈴木洋史. Niemann-Pick C1-like 1 による Aminopeptide N の胆汁分泌制御. 第 30 回胆汁酸研究会 2008 年 10 月 18; 広島.
20. 高田龍平, 久々宇郁也, 高砂織, 鈴木洋史. ヒト・マウス由来細胞における FIC1-FXR シグナルの比較. 第 30 回胆汁酸研究会 2008 年 10 月 18; 広島.
21. 本間雅, 苅谷嘉顕, 青木重樹, 鈴木洋史. 骨芽細胞分化における RANKL 細胞内動態を制御する因子の解析. 第 30 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2008 年 8 月 7 日~8 日; 札幌.
22. 高田龍平, 山梨義英, 吉門崇, 鈴木洋史. コレステロールトランスポーター NPC1L1 は NPC2 を負に制御する. 第 30 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2008 年 8 月 7 日~8 日; 札幌.
23. 山道寛子, 伊藤晃成, 高田龍平, 安西尚彦, 金井好克, 鈴木洋史. BSEP 相互作用因子としての脱ユビキチン化酵素の同定. 第 5 回東日本胆汁酸研究会 2008 年 7 月 19 日; 東京.
24. Suzuki H, Takada T. Mechanism of regulation of bile acid transport in the small intestine. Falk Symposium 165: XX International Bile Acid Meeting 2008 年 6 月 13 日~14 日; Amsterdam, The Netherlands.
25. 山梨義英, 高田龍平, 吉門崇, 鈴木洋史. NPC2 の胆汁分泌はコレステロールトランスポーター NPC1L1 により抑制される. 第 3 回トランスポーター研究会年会 2008 年 6 月 7 日~8 日; 京都.
26. 高田龍平, 成島和哉, 山梨義英, 鈴木洋史. コレステロールトランスポーター NPC1L1 はビタミン E を輸送する. 第 3 回トランスポーター研究会年会 2008 年 6 月 7 日~8 日; 京都.
27. 池淵祐樹, 高田龍平, 伊藤晃成, 吉門崇, 安西尚彦, 金井好克, 鈴木洋史. MDR3/ABCB4 の共役因子 RACK1 による発現制御. 日本薬剤学会第 23 回年会 2008 年 5 月 20 日~22 日; 札幌.
28. 山道寛子, 伊藤晃成, 高田龍平, 安西尚彦, 金井好克, 鈴木洋史. 脱ユビキチン化酵素 USP14 による BSEP の翻訳後調節機構の解析. 日本薬剤学会第 23 回年会 2008 年 5 月 20 日~22 日; 札幌.

分担研究者: 矢富裕

以下には 2008 年度に出版された論文の中で主要なものを示す。

【原著論文】

1. Ikeda H, Watanabe N, Ishii I, Shimosawa T, Kume Y, Tomiya

- T, Inoue Y, Nishikawa T, Ohtomo N, Tanoue Y, Iitsuka S, Fujita R, Omata M, Chun J, Yatomi Y. Sphingosine 1-phosphate regulates regeneration and fibrosis after liver injury via sphingosine 1-phosphate receptor 2 (S1P2). *J. Lipid. Res.* in press.
2. Wang, H., Shimosawa, T., Matsui, H., Kaneko, T., Ogura, S., Uetake, Y., Takenaka, K., Yatomi, Y., and Fujita, T. Paradoxical mineralocorticoid receptor activation and left ventricular diastolic dysfunction under high oxidative stress conditions. *J. Hypertens.* **26**: 1453-1462, 2008.
3. Yatomi, Y. Plasma sphingosine 1-phosphate metabolism and analysis. *Biochim. Biophys. Acta* **1780**: 606-611, 2008.
- genome-wide association study. *J Hum Genet.* **53**(10):886-93, 2008
2. Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimozawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto J, Tsuji S.; Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* **65**(10):1326-32, 2008
3. Tsuji S, Onodera O, Goto J, Nishizawa M; On Behalf of the Study Group on Ataxic Diseases*; Sporadic ataxias in Japan - a population-based epidemiological study. *Cerebellum.* **7**(2):189-197, 2008
4. Anttonen AK, Siintola E, Tranebjaerg L, Iwata NK, Bijlsma EK, Meguro H, Ichikawa Y, Goto J, Kopra O, Lehesjoki AE.; Novel SIL1 mutations and exclusion of functional candidate genes in Marinesco-Sjögren syndrome. *Eur J Hum Genet.* **16**(8):961-9, 2008

分担研究者：後藤順

以下には 2008 年度に出版された論文の中で主要なものを示す。

【原著論文】

1. Miyagawa T, Nishida N, Ohashi J, Kimura R, Fujimoto A, Kawashima M, Koike A, Sasaki T, Tanii H, Otowa T, Momose Y, Nakahara Y, Gotoh J, Okazaki Y, Tsuji S, Tokunaga; Appropriate data cleaning methods for

分担研究者：吉田晴彦

以下には 2008 年度に出版された論文の中で主要なものを示す。

【原著論文】

1. Yoshida H, Yoshida H, Goto E,

- Sato T, Ohiki T, Masuzaki R, Tateishi R, Goto T, Shiina S, Kawabe T, Omata M, Safety and efficacy of lamivudine after radiofrequency ablation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Hepatol Intl* 2: 89-94, 2008
2. Kondo Y, Yoshida H, Tateishi R, Shiina S, Kawabe T, Omata M, Percutaneous radiofrequency ablation of liver cancer in the hepatic dome using the intrapleural fluid infusion. *Br J Surg* 95: 996-1004, 2008
 3. Togawa O, Kawabe T, Isayama H, Nakai Y, Sasaki T, Arizumi T, Matsubara S, Ito Y, Yamamoto N, Sasahira N, Hirano K, Tsujino T, Toda N, Tada M, Yoshida H, Omata M, Management of occluded uncovered metallic stents in patients with malignant distal biliary obstructions using covered metallic stents. *J Clin Gastroenterol* 42: 546-9, 2008
 4. Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, Yamashiki N, Yoshida H, Kanai F, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Omata M, Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 6: 459-64, 2008
 5. Tanaka Y, Kanai F, Tada M, Tateishi R, Sanada M, Nannya Y, Ohta M, Asaoka Y, Seto M, Shiina S, Yoshida H, Kawabe T, Yokosuka O, Ogawa S, Omata M, Gain of GRLH2 is associated with early recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 49: 746-57, 2008
 6. Kanda M, Tateishi R, Yoshida H, Sato T, Masuzaki R, Ohki T, Imamura J, Goto T, Yoshida H, Hamamura K, Obi S, Kanai F, Shiina S, Omata M, Extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma: incidence and risk factors. *Liver Int* 28: 1256-63, 2008
 7. Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H, Yoshida H, Sato S, Kato N, Kanai F, Sugioka Y, Ikeda H, Shiina S, Kawabe T, Omata M, Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol* 42: 839-43, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 肝疾患予防治療剤

発明者：

本間雅、鈴木洋史、山本武人、千葉厚、
辻省次、曾我朋義

出願日：

2008/12/18

出願番号：

特願 2008-322262

2. 肝疾患診断剤及び予防治療剤

発明者：

本間雅、鈴木洋史、山本武人、千葉厚、
辻省次、曾我朋義

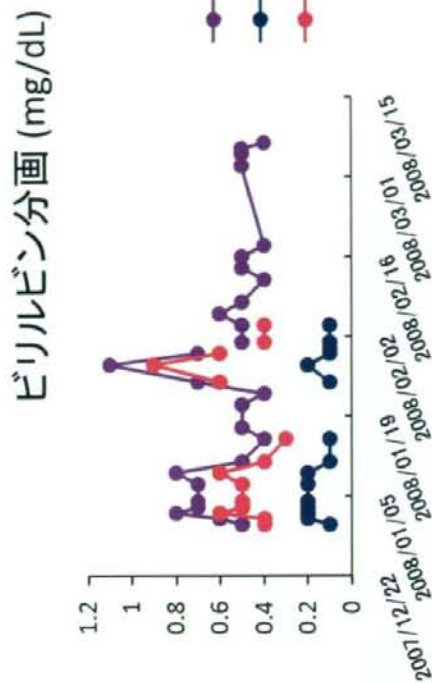
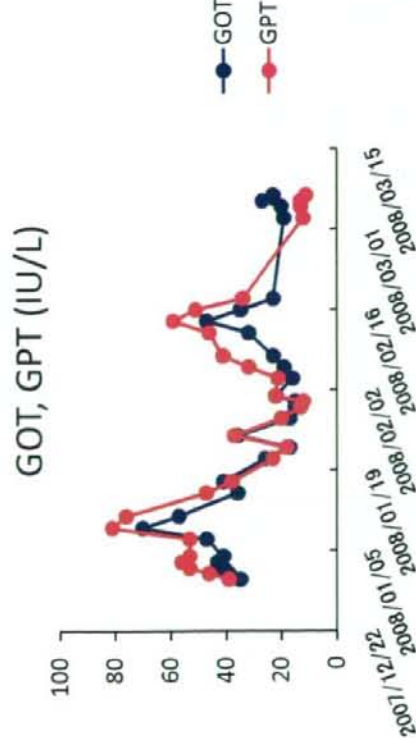
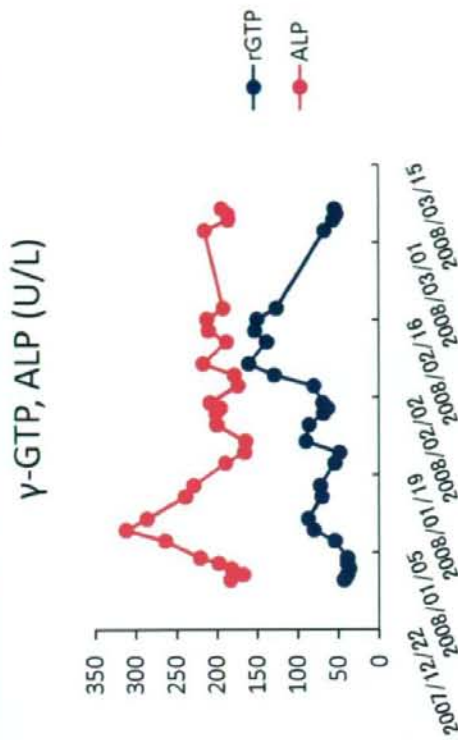
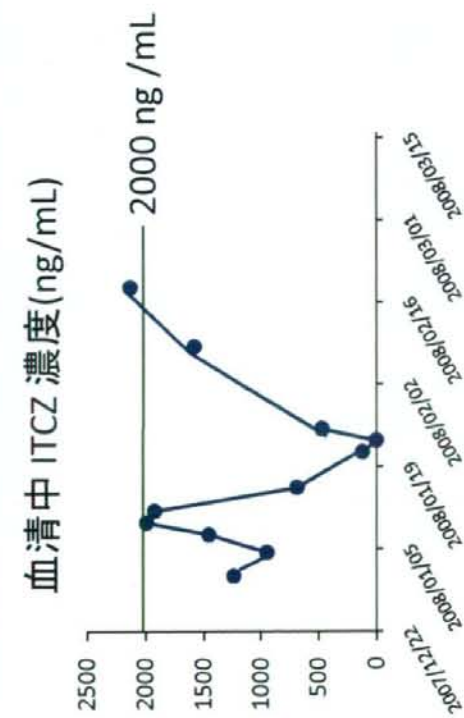
出願日：

2009/02/06

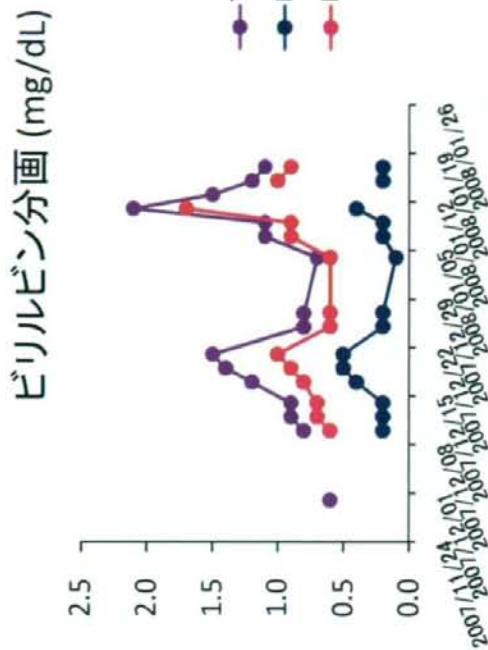
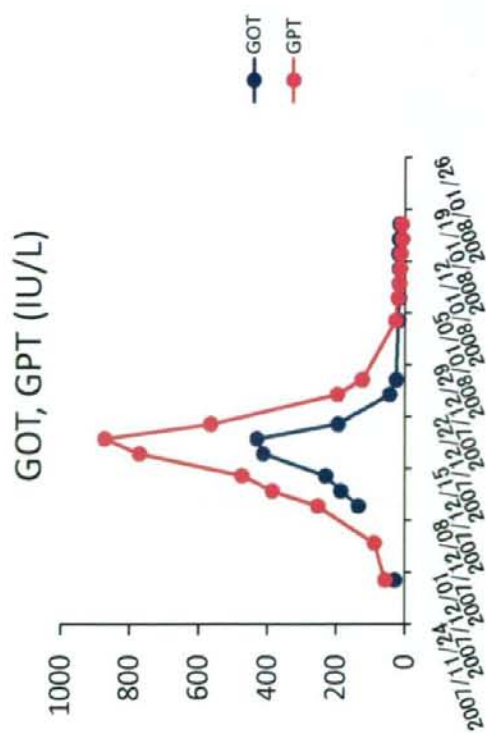
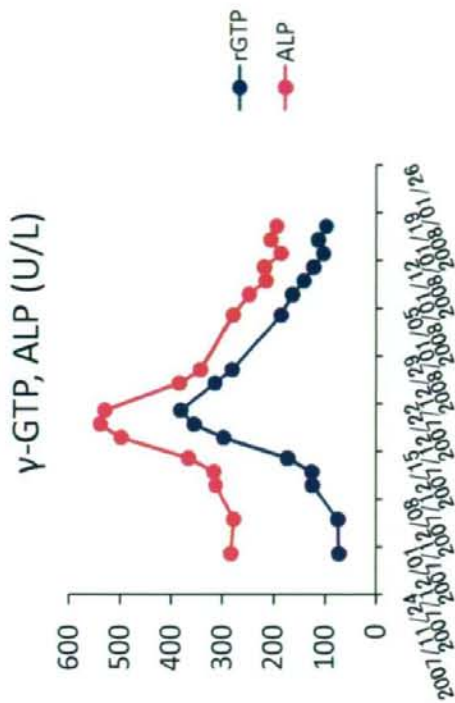
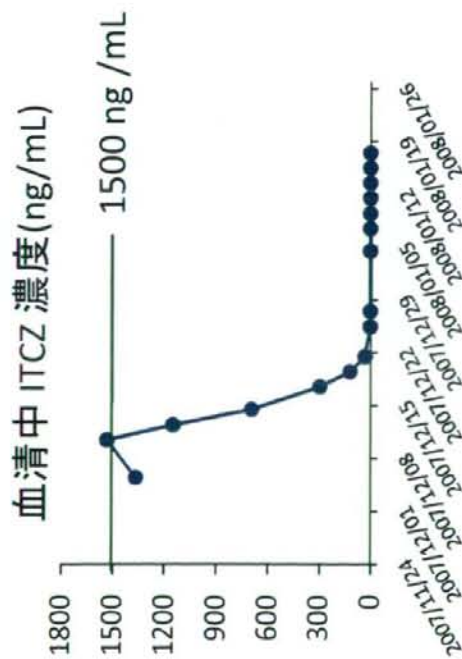
出願番号：

特願 2009-025464 (特願
2008-322262 に基づく優先権主張)

ITCZ 誘発性 DILI 症例 (A) の ITCZ 濃度推移および肝検査値変動

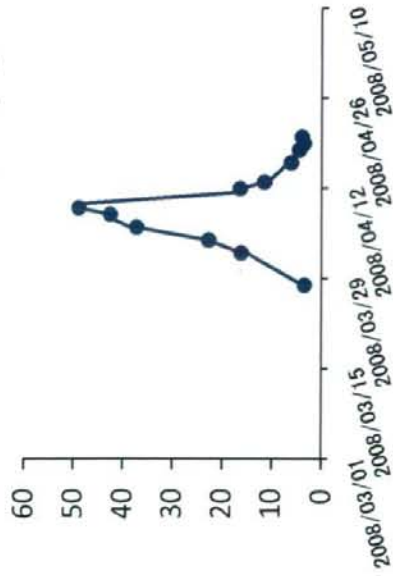


ITCZ誘発性DILI症例(B)のITCZ濃度推移および肝検査値変動

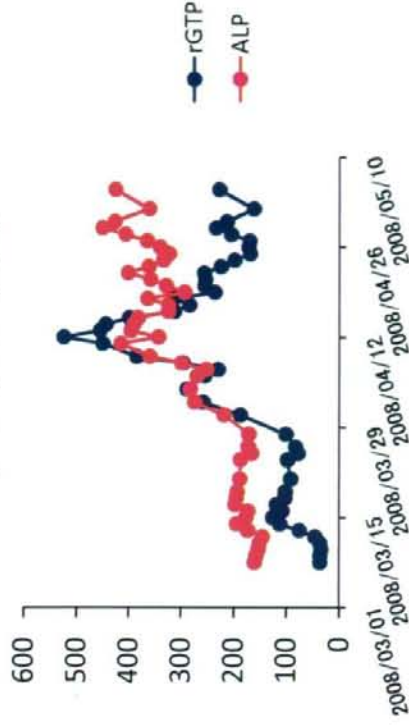


ITCZ誘発性DILI症例(C)のITCZ濃度推移および肝検査値変動

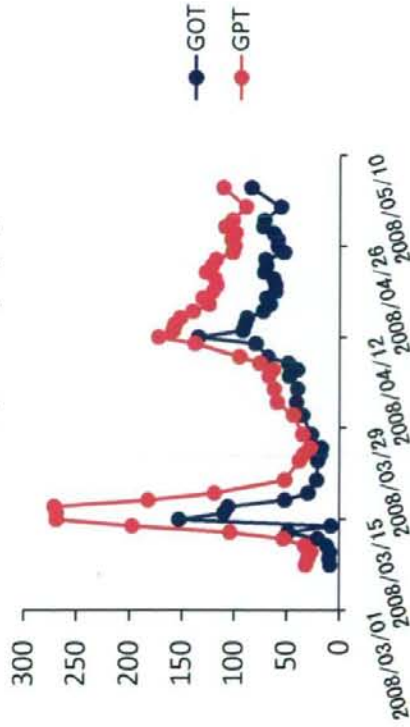
血清中ITCZ濃度(ng/mL)



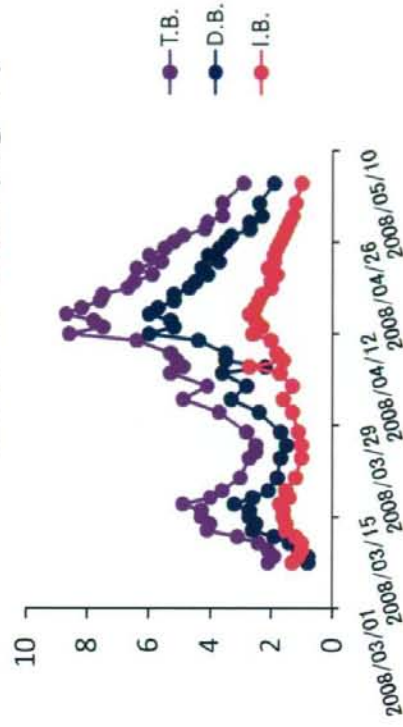
γ-GTP, ALP (U/L)



GOT, GPT (IU/L)

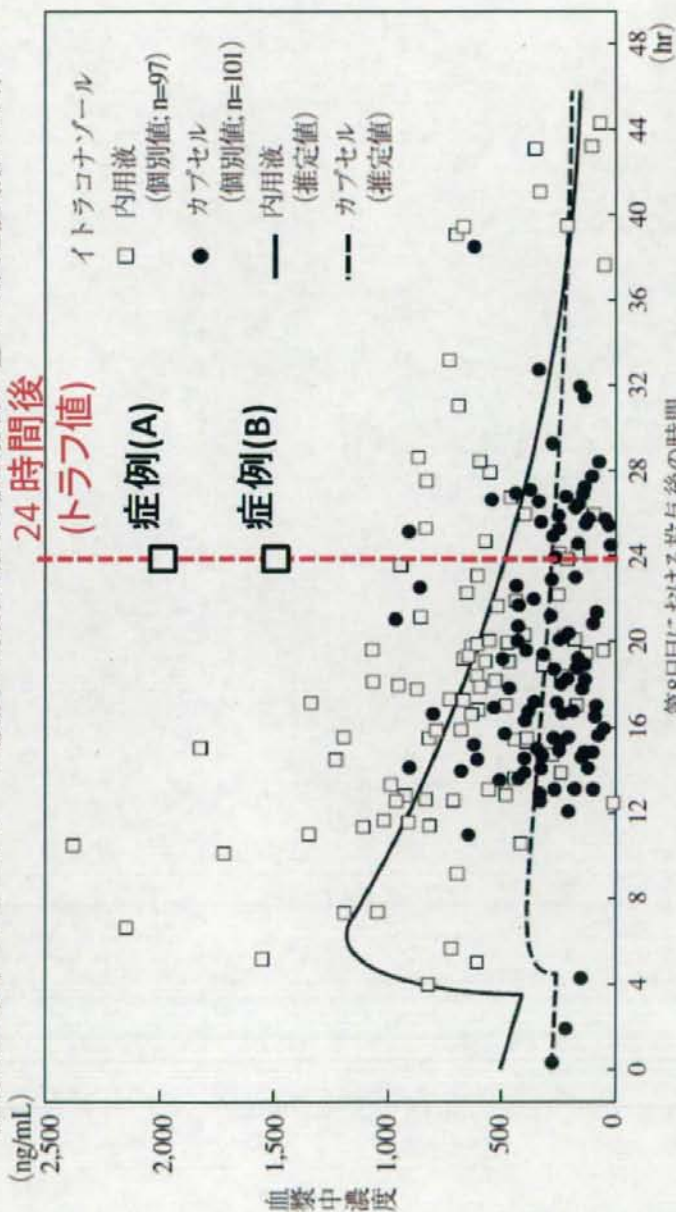


ビリルビン分画 (mg/dL)



症例(A)および(B)で認められたITCZ血清中濃度と標準的な体内動態推移との比較

個別の血漿中イトラコナゾール濃度と母集団薬物動態解析に基づく推定値 (第8日目)



山口 英世, 他: 日本化学療法学会雑誌, 2006

症例(A)および(B)において認められたトラフ濃度は一般的な日本人における体内動態推移よりも数倍高値であることがわかる。

胆汁流量、胆汁組成に対するイトラコザールの影響

- ラットを用いた検討 -

【実験方法】

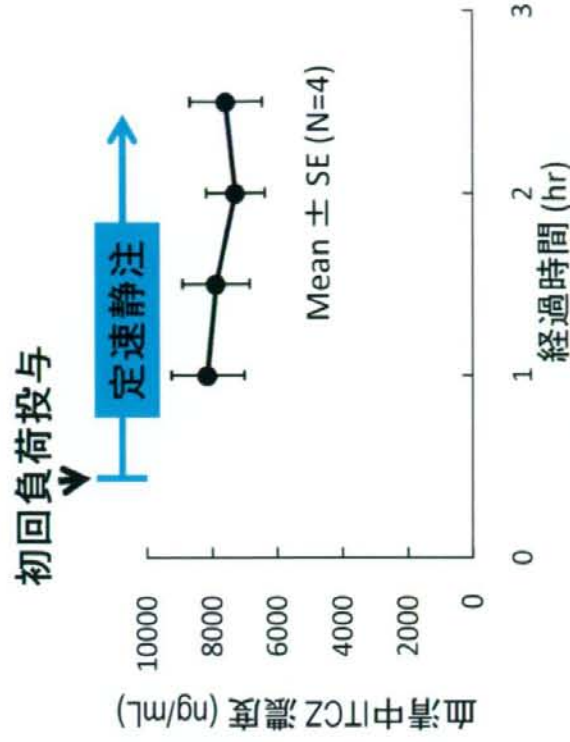


胆汁採取開始後30min
でITCZを静脈内投与

- ・初回負荷量: 43mg/kg
- ・維持量: 7.3mg/kg/hr

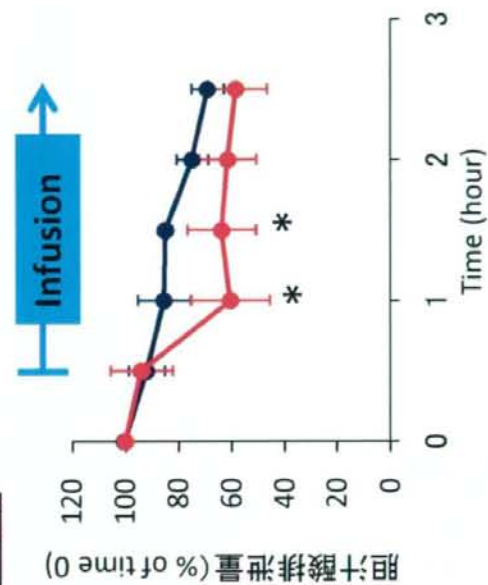
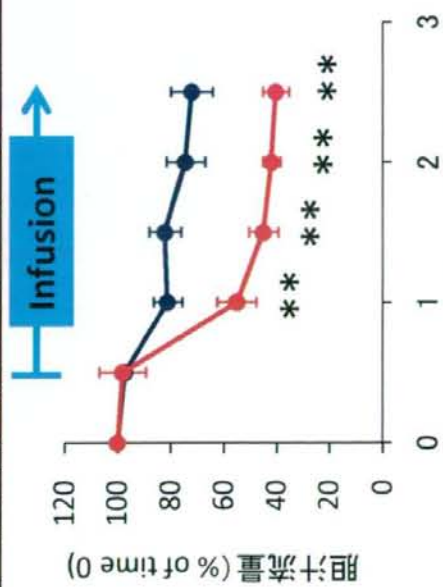
経時的に採血
(投与開始後 30,
60, 90, 120分後)

- ・胆汁流量測定
- ・胆汁回収

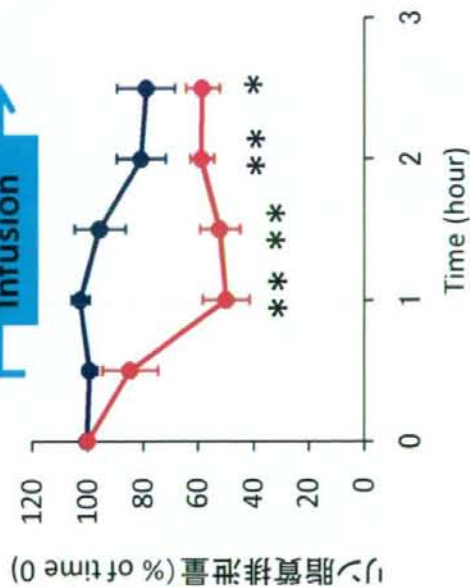


ラットをウレタンで麻酔後、大腿動静脈および胆管にカニューレーションを施した。胆汁採取開始から30min後にITCZを投与し、ITCZ投与から2hr まで経時的に採血、胆汁流量測定および胆汁採取を行った。血清中ITCZ濃度はLC-MS/MSにより測定した。胆汁中の総胆汁酸濃度およびビリルビン脂質濃度は和光純薬より購入した測定キットを使用して測定した。

胆汁分泌に対するITCZの影響



● control
● ITCZ
Mean ± SD (N=4)



ITCZは胆汁酸よりもリン脂質の胆汁への排泄を強く阻害した。

hMDR3発現系を用いたホスファチジルコリン(PC)排出実験

Day 0

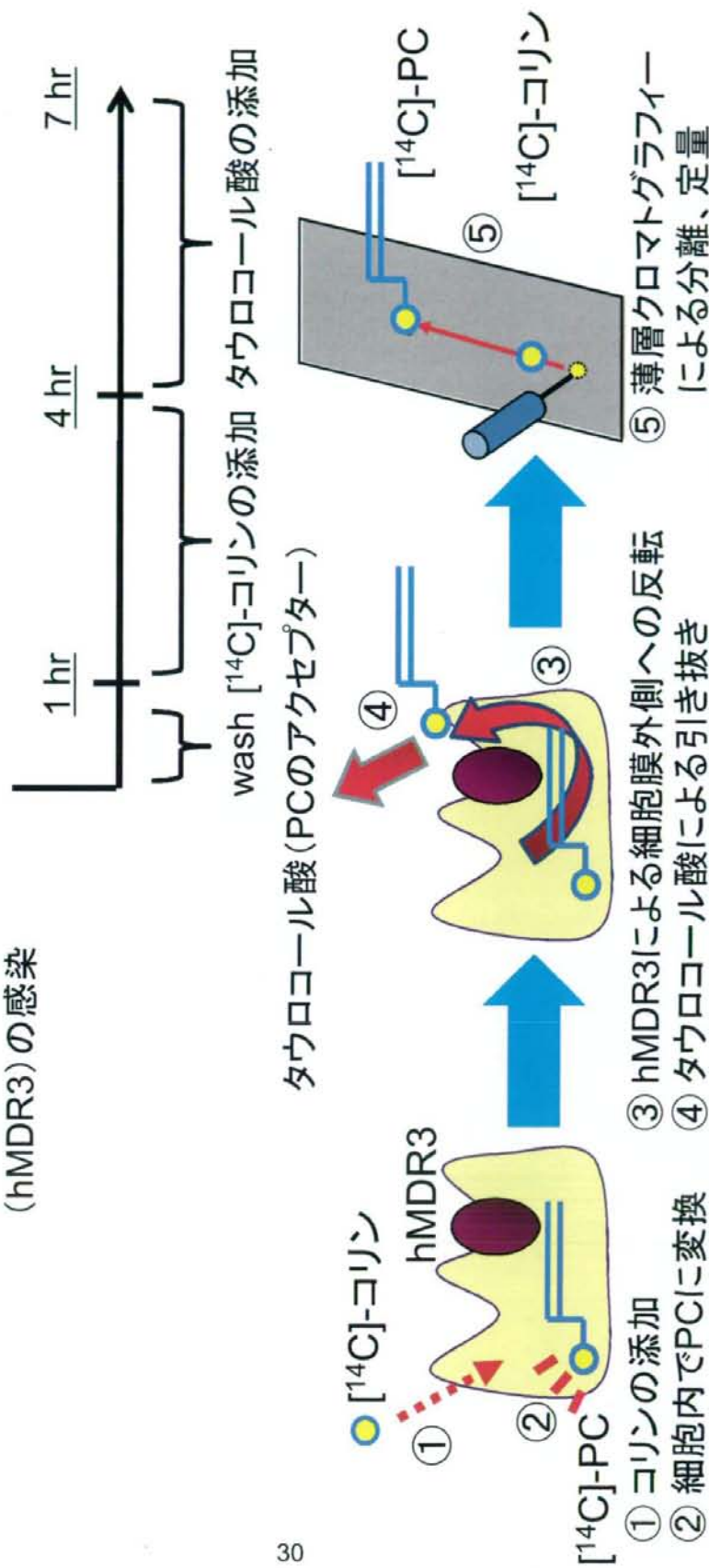
細胞継代

Day 2

組み換えアデノウイルス
(hMDR3)の感染

Day 3

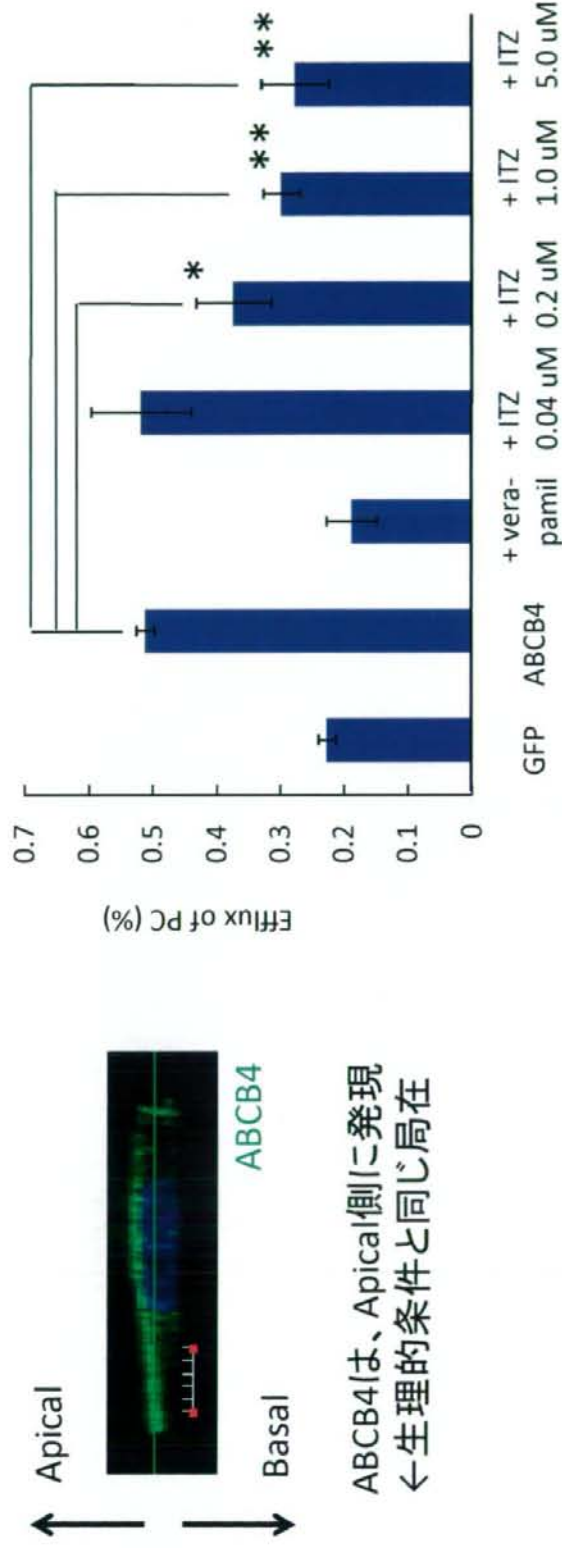
PC排出実験



hMDR3を発現させた細胞に、[14C]-コリンを加え、細胞内に取り込まれ[14C]-PCに変換され再び細胞外に排出された量を測定することで、hMDR3の機能を評価した。

リン脂質排出ポンプ(ABCB4)に対するイトラコナゾールの影響

- In vitro 実験系(ヒトABCB4 cDNA導入細胞)を用いた検討 -



ABCB4は、Apical側に発現
←生理的条件と同じ局在

ITCZはABCB4によるリン脂質(PC)の輸送を用量依存的に阻害した。その阻害効果は今回 *in vivo* 実験において得られた濃度範囲内(0.2μM)においても観察された。

DMET Plusにより判定可能な薬物動態関連遺伝子

Gene Symbol	Gene Symbol	Gene Symbol	Gene Symbol	Gene Symbol
ABCB1	CHST5	CYP4F12	NOO1	SLC6A6
ABCB11	CHST6	CYP4F2	NR12	SLC7A5
ABCB4	CHST7	CYP4F3	NR13	SLC7A7
ABCB7	CHST8	CYP4F8	NR3C1	SLC7A8
ABCC1	CHST9	CYP4Z1	ORM1	SLC01A2
ABCC2	COMT	CYP51A1	ORM2	SLC01B1
ABCC3	CROT	CYP7A1	PNMT	SLC01B3
ABCC4	CYP11A1	CYP7B1	PON1	SLC02B1
ABCC5	CYP11B1	CYP8B1	PON2	SLC03A1
ABCC6	CYP11B2	DCK	PON3	SLC04A1
ABCC8	CYP17A1	DPYD	POR	SLC05A1
ABCC9	CYP19A1	EPHX1	PPARD	SPG7
ABCG1	CYP1A1	EPHX2	PPARG	SULT1A1
ABCG2	CYP1A2	FAAH	PTGIS	SULT1A2
ABP1	CYP1B1	FMO1	RALBP1	SULT1A3
ADH1A	CYP20A1	FMO2	RPL13	SULT1B1
ADH1B	CYP21A2	FMO3	RXRA	SULT1C1
ADH1C	CYP24A1	FMO4	SEC15L1	SULT1C2
ADH4	CYP26A1	FMO5	SERPINA7	SULT1E1
ADH5	CYP27A1	FMO6	SETD4	SULT2A1
ADH6	CYP27B1	G6PD	SLC10A1	SULT2B1
ADH7	CYP2A13	GSTA1	SLC10A2	SULT4A1
AHR	CYP2A6	GSTA2	SLC13A1	TBXAS1
AKAP9	CYP2A7	GSTA3	SLC15A1	TPMT
ALB	CYP2B6	GSTA4	SLC15A2	TPSG1
ALDH1A1	CYP2B7	GSTA5	SLC16A1	TYMS
ALDH2	CYP2B7P1	GSTM1	SLC19A1	UGT1A1
ALDH3A1	CYP2C18	GSTM2	SLC22A1	UGT1A10
ALDH3A2	CYP2C19	GSTM3	SLC22A11	UGT1A3
AOX1	CYP2C8	GSTM4	SLC22A12	UGT1A4
ARNT	CYP2C9	GSTM5	SLC22A13	UGT1A5
ARSA	CYP2D6	GSTO1	SLC22A14	UGT1A6
ATP7A	CYP2E1	GSTP1	SLC22A2	UGT1A7
ATP7B	CYP2F1	GSTT1	SLC22A3	UGT1A8
CBR1	CYP2J2	GSTT2	SLC22A4	UGT1A9
CBR3	CYP2S1	GSTZ1	SLC22A5	UGT2A1
CDA	CYP39A1	HMGCR	SLC22A6	UGT2B11
CES2	CYP3A4	HNMT	SLC22A7	UGT2B15
CHST1	CYP3A43	MAOA	SLC22A8	UGT2B17
CHST10	CYP3A5	MAOB	SLC28A1	UGT2B28
CHST11	CYP3A7	MAT1A	SLC28A2	UGT2B4
CHST13	CYP46A1	METTL1	SLC28A3	UGT2B7
CHST2	CYP4A11	NAT1	SLC28A4	UGT8
CHST3	CYP4B1	NAT2	SLC28A5	VKORC1
CHST4	CYP4F11	NNMT	SLC29A2	XDH



DMET Plus Array



GeneChip Scanner 3000 7G system

薬物動態に関連する225遺伝子のSNPsを一斉解析可能である。

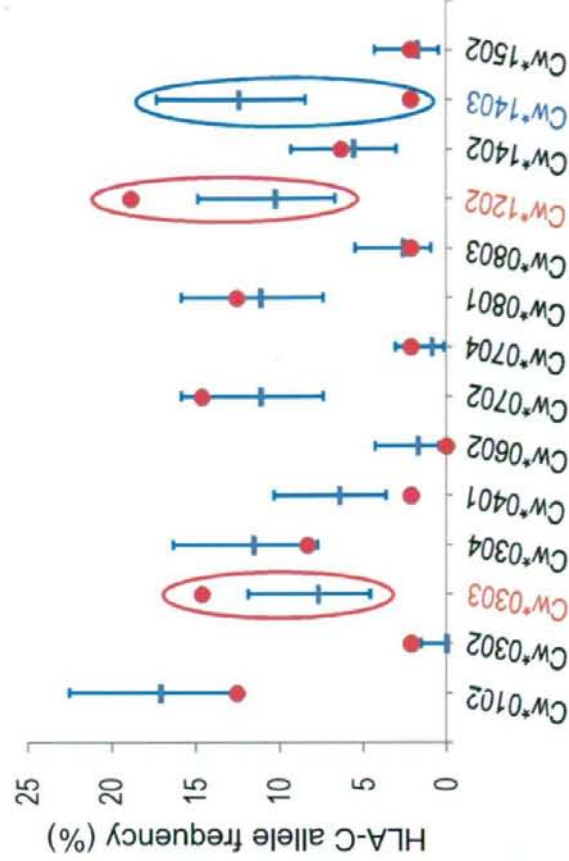
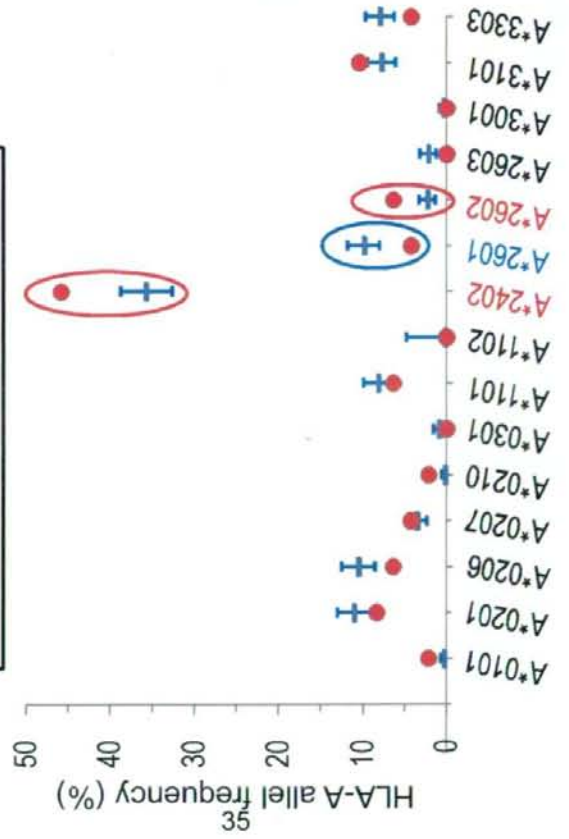
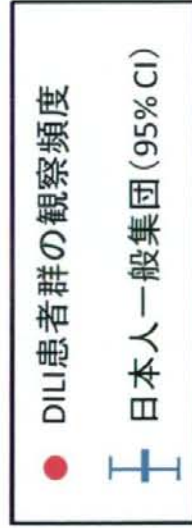
主な薬物動態関連遺伝子の遺伝子解析結果

CYP2C19				
	*1	*2	*3	
DILI症例 (n=48)	0.458	0.375	0.167	
報告値	0.539	0.350	0.111	
CYP2C9				
	*1	*2	*3	
DILI症例 (n=48)	1.00	0	0	
報告値	0.982	0	0.018	
CYP2D6				
	*1	*2	*10	
DILI症例 (n=48)	0.396	0.167	0.438	
報告値	0.401	0.130	0.386	
CYP3A4				
	*1	*18		
DILI症例 (n=48)	0.958	0.042		
報告値	0.987	0.013		
CYP3A5				
	*1	*3	*5	
DILI症例 (n=46)	0.283	0.696	0.022	
報告値	0.233	0.768	0	
ABCC2				
	*1	*2	*3	*4
DILI症例 (n=48)	0.875	0.083	0.021	0.021
報告値	0.869	0.093	0.019	0.008
ABCG2				
	*1	*2	others	
DILI症例 (n=48)	0.646	0.354	0	
報告値	0.453	0.319	0.228	
NAT2				
	*4	*6	*7	
DILI症例 (n=48)	0.708	0.146	0.146	
報告値	0.440	0.032	0.190	
SULT1A1				
	*1	*2		
DILI症例 (n=48)	0.875	0.125		
報告値	0.835	0.165		
TPMT				
	*1	*3		
DILI症例 (n=46)	1.00	0		
報告値	0.992	0.008		

主な薬物動態関連遺伝子の遺伝子解析結果

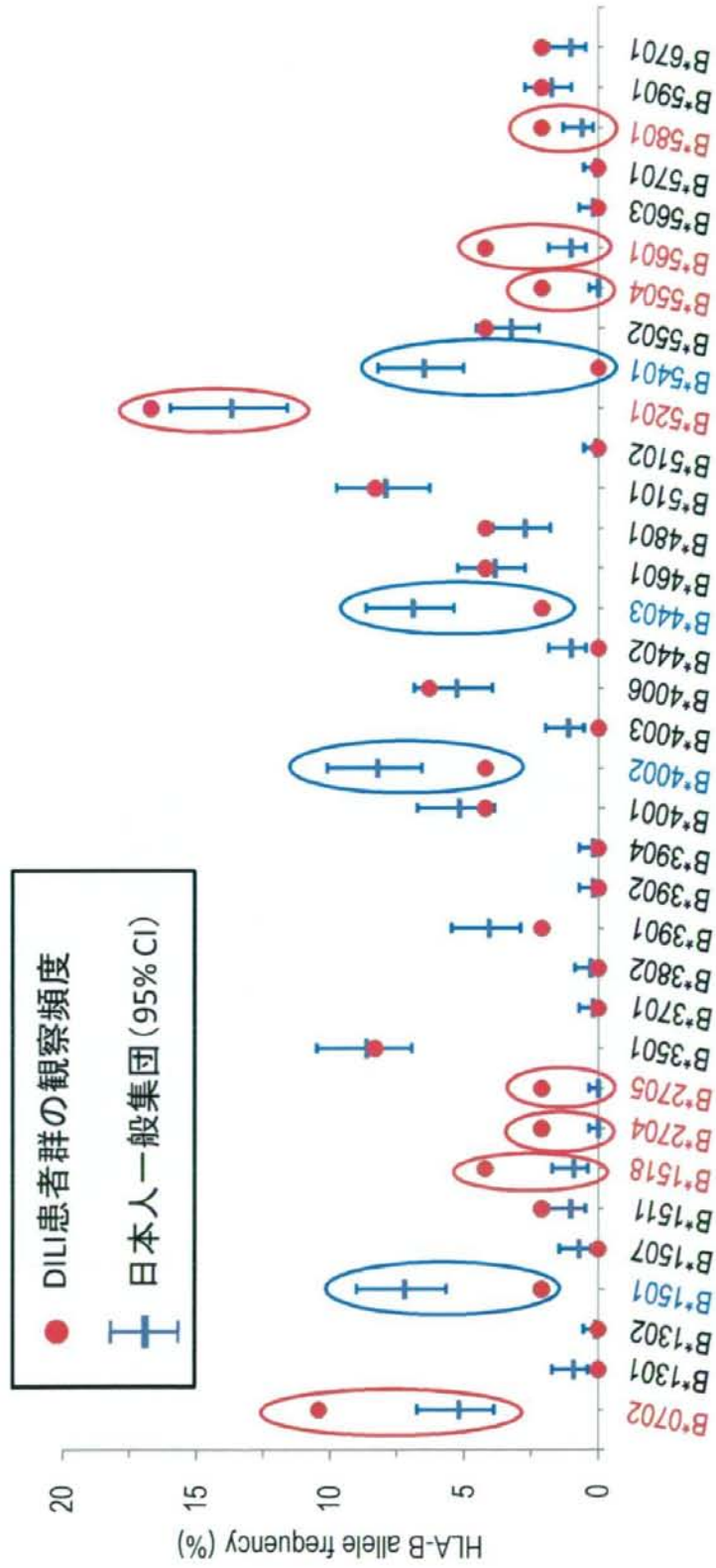
UGT1A1			
	*1	*6	*28
DILI症例 (n=48)	0.700	0.200	0.100
報告値	0.513	0.213	0.113
GSTM1			
	wild	null	
DILI症例 (n=24)	0.542	0.458	
報告値	0.529	0.471	
GSTT1			
	wild	null	
DILI症例 (n=24)	0.375	0.625	
報告値	0.611	0.388	

HLA-A, C 遺伝子座の遺伝子型頻度分布



赤字、青字はそれぞれ日本人一般集団より高頻度、鄭頻度で認められたハプロタイプを示す。

HLA-B 遺伝子座の遺伝子型頻度分布

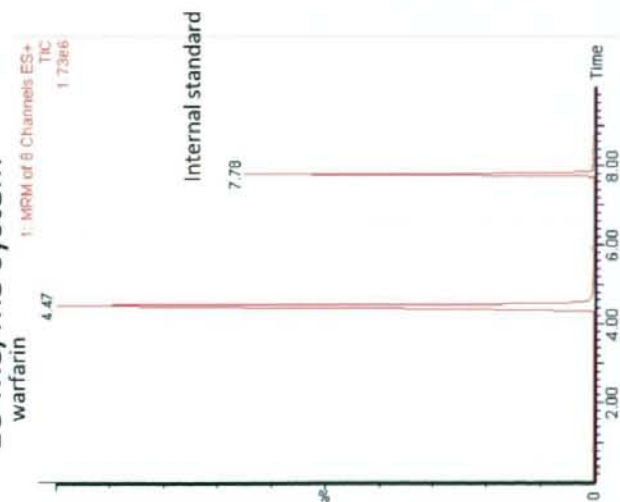


赤字、青字はそれぞれ日本人一般集団より高頻度、鄭頻度で認められたハプロタイプを示す。

LC-MS/MSによる血清中薬物の高感度分析



LC-MS/MS system



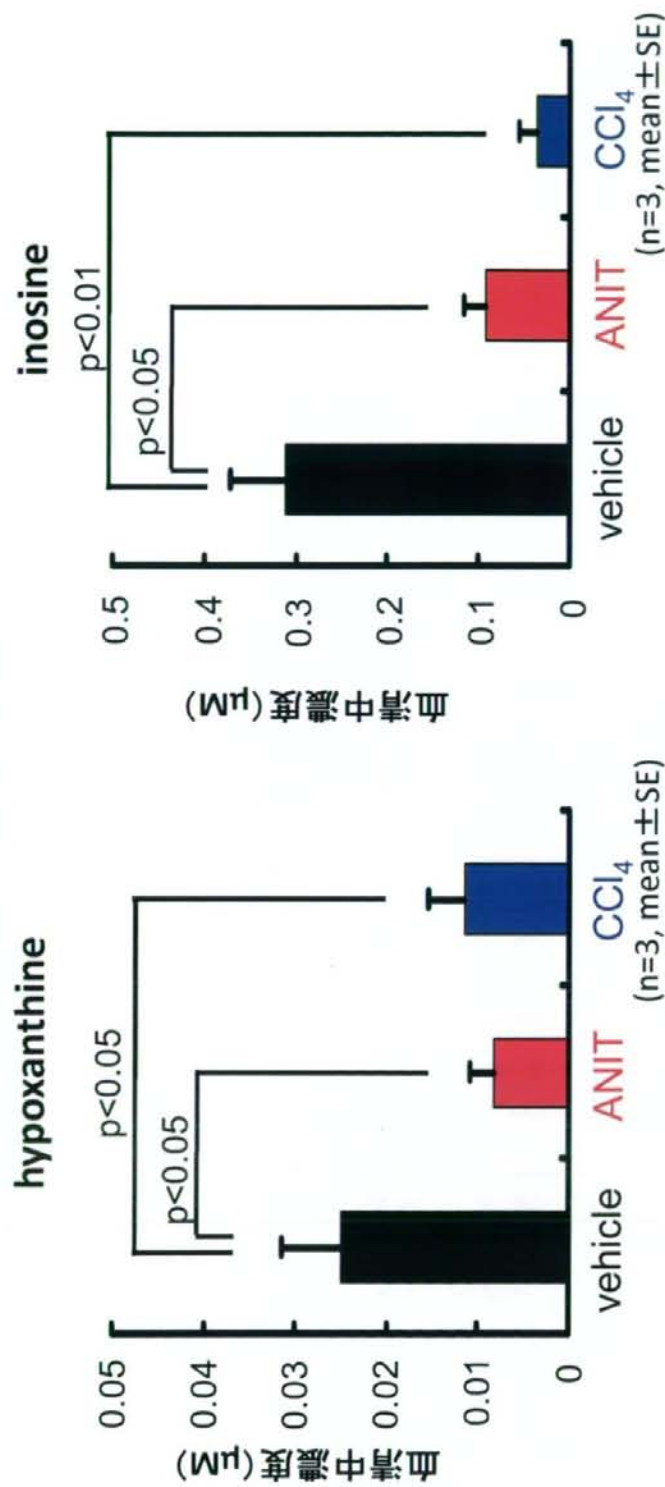
LC-MS/MSによる定量系を確立した薬物

6-mercaptopurine	levofloxacin	warfarin	clarithromycin
acetaminophen	losartan	estrone	cyclosporin
acyclovir	lovastatin	estradiol	D-panthenol
allopurinol	loxoprofen	2-hydroxyestradiol	digoxin
ambroxol	methotrexate	2-methoxyestradiol	estramustine
azathiopurine	mianserin	bortezomib	estromustine
benzbromarone	minocycline	cilostazol	etizolam
brotizolam	mosapride	clomipramine	famotidine
canrenoic acid	nizatidine	felodipine	flosemide
carbamazepine	phenobarbital	glibenclamide	fluconazole
cefazolin	phenytoin	glimepiride	itraconazole
cefcapene pivoxil	piperacillin	imipramine	ketoconazole
cefdinir	pravastatin	loratadine	rosuvastatin
cefepime	prednisolone	midazolam	salbutamol
cefozoplan	promethazine	omeprazole	subbactam
ceftioxone	rabeprazole	propranolol	sulfamethoxazole
chlorpromazine	rebamipide	sertraline	sulfasarazine
voriconazole	lansoprazole	vancomycin	imipenem
tacrolimus	tosufloxacin	tolubtamide	vincristine
tazobactam	trimethoprim	meropenem	etoposide
thiopental	valproic acid	panipenem	ticlopidine
clopidogrel	gefitinibe	erlotinibe	

分析結果の一例

ANITおよびCCl₄誘発性肝障害ラットにおけるヒポキサンチン およびイノシンの血清中濃度変動

ラットにANIT (50mg/kg) あるいはCCl₄ (25 μ L/kg) を腹腔内投与後 48hr で、頸静脈より採血し、血清中ALT値および総ビリルビン値を測定した。Vehicle としては、オリーブ油を用いた。



ANIT、CCl₄による肝障害ではDILI症例と同じく、ヒポキサンチン、イノシン濃度が低下することが確認された。