

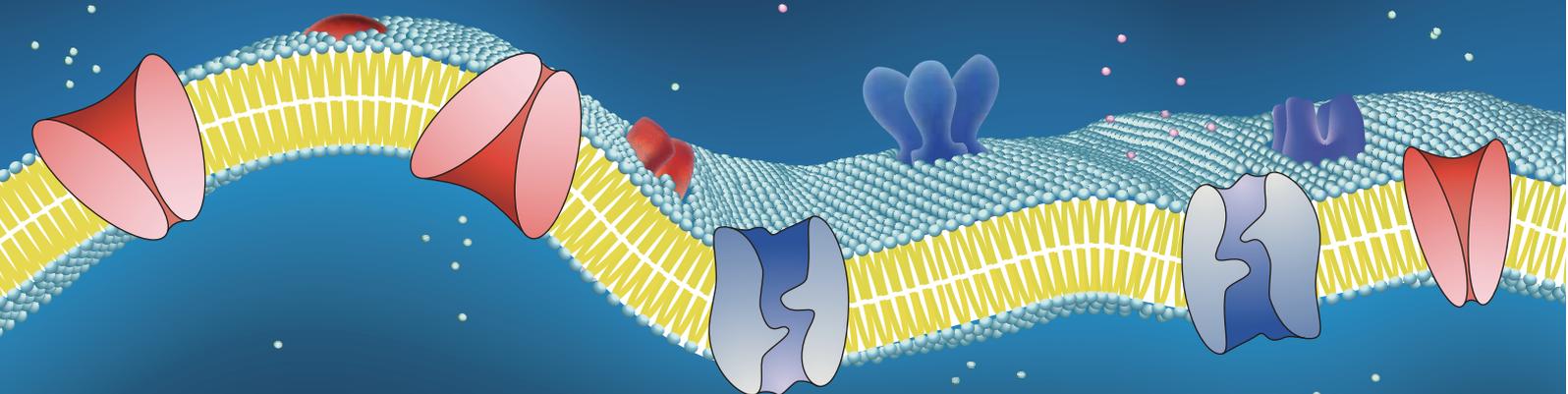
The 5th Annual Meeting of  
the Japan Transporter Research Association

・ JTRA 2010

# 第5回 トランスポーター研究会年会

抄 録 集

## トランスポーター研究の魅力を探る



会期◆2010年7月10日(土)・11日(日)

会場◆東京医科大学病院 本館6階 臨床講堂

会長◆稲津 正人 東京医科大学 薬理学講座

主催◆トランスポーター研究会

後援◆(社)日本薬理学会 (社)日本薬学会

The 5<sup>th</sup> Annual Meeting of  
the Japan Transporter Research Association

JTRA 2010

第5回

# トランスポーター研究会年会

抄 録 集

トランスポーター研究の魅力を探る

会期◆2010年7月10日(土)・11日(日)

会場◆東京医科大学病院 本館6階 臨床講堂

会長◆稲津 正人 東京医科大学 薬理学講座

主催◆トランスポーター研究会

後援◆(社)日本薬理学会 (社)日本薬学会

# 年会組織

---

■ 会 長 稲津 正人：東京医科大学 薬理学講座

■ 組織委員 (五十音順、敬称略)

安西 尚彦：杏林大学医学部薬理学

伊藤 晃成：東京大学病院薬剤部

大槻 純男：東北大学大学院薬学研究科

加藤 将夫：金沢大学大学院薬学研究科

楠原 洋之：東京大学大学院薬学研究科

洪 繁：名古屋大学大学院消化器内科

崔 吉道：金沢大学附属病院薬剤部

設楽 悦久：千葉大学大学院薬学研究科

首藤 剛：熊本大学大学院医学薬学研究部

竹谷 豊：徳島大学 HBS 研究部

寺田 智祐：滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部

中川 貴之：京都大学大学院薬学研究科

藤原 徹：東京大学大学院農学生命科学研究科

前田 和哉：東京大学大学院薬学研究科

松尾 道憲：京都大学大学院農学研究科

山田 秀臣：東京大学医学部腎内分泌内科

■ JTRA2010 事務局

東京医科大学 薬理学講座

〒160-8402 東京都新宿区新宿6-1-1

TEL：03-3351-6141 (内線398)

Fax：03-3352-0316

e-mail：jtra2010@tokyo-med.ac.jp

URL：http://www.transpot.umin.jp/TP\_sympo/5th\_symp/

事務局長 田島 裕久：東京医科大学 薬理学講座

山田 朋子：東京医科大学 薬理学講座

林 正朗：東京医科大学 薬理学講座

# 会長挨拶

第5回トランスポーター研究会年会 会長

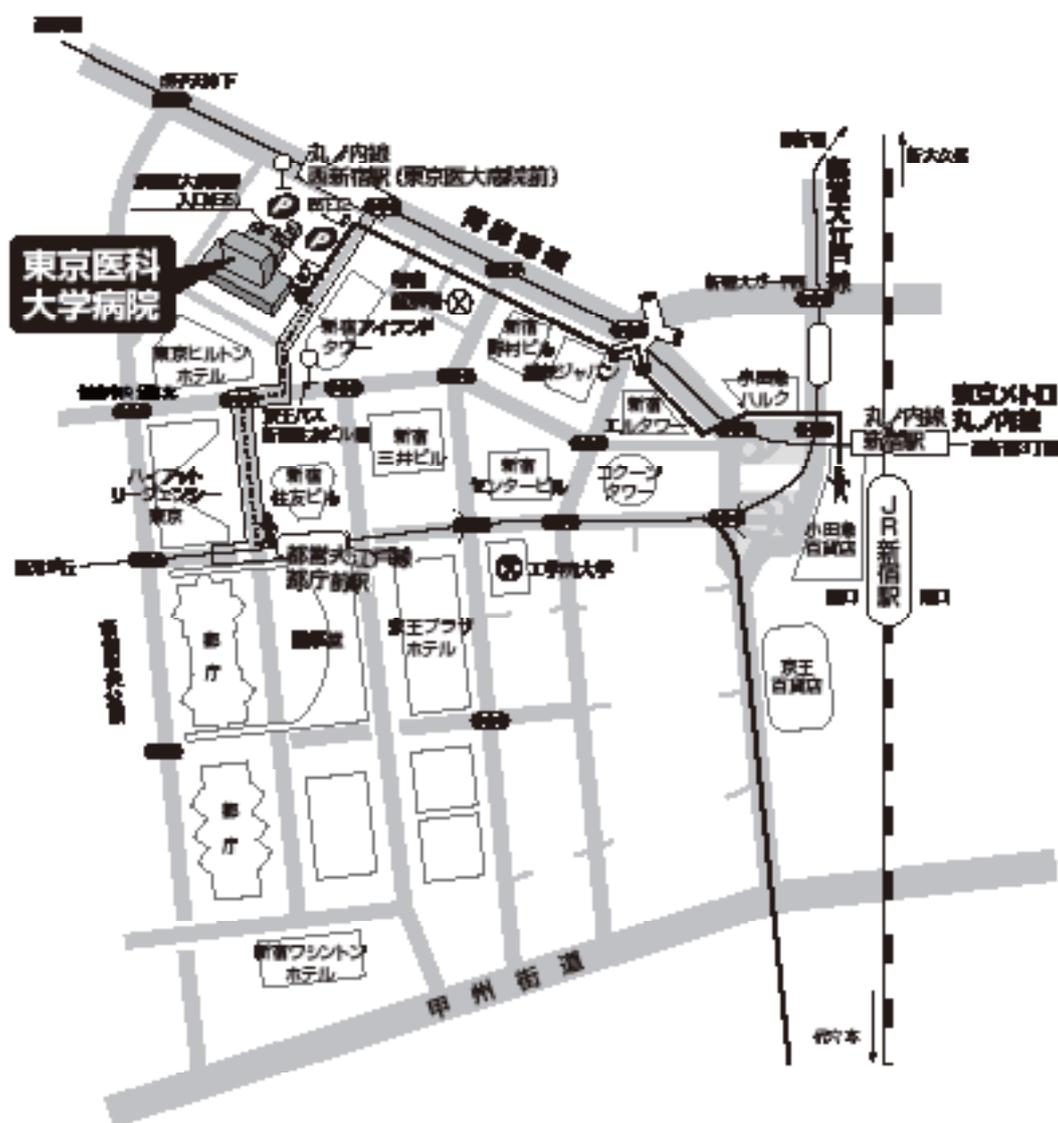
稲津 正人 東京医科大学 薬理学講座

この度、第5回トランスポーター研究会年会(JTRA2010)を平成22年7月10日、11日に東京医科大学病院 臨床講堂にて開催することになりました。

本会のテーマは「トランスポーター研究の魅力を探る」と致しました。これまで本研究会は、トランスポーターをキーワードとして多くの若手研究者が集い、異分野交流が始まり、お互いに刺激し合う関係を築いてきました。トランスポーター研究の新しい展開が期待される今日、本研究会の開催意義も高まってきていると感じております。他分野との連携および融合したトランスポーター研究が本研究会から芽生え発展していくことを期待しております。

今回、特別講演としまして、小西真人教授(東京医科大学 細胞生理学講座)による「細胞内  $Mg^{2+}$  濃度を維持する Na/Mg 輸送」ならびに芳賀達也教授(学習院大学 理学部 生命科学科)による「高親和性コリントランスポーター CHT1 の構造と機能」を企画させて頂きました。また、各分野別のシンポジウムや新しい視点でのワークショップをオーガナイザーの先生方のご尽力で企画することができました。この場をお借りしまして関係各位に感謝申し上げます。本研究会にご参加頂きました皆様には、これらのご講演を通して、新たなトランスポーター研究の魅力を見い出して頂けたら幸いに存じます。

## 交通案内



会場：東京医科大学病院

〒160-0023 東京都新宿区西新宿6-7-1  
TEL：03-3342-6111(代表)

新宿駅からの案内

徒歩 新宿駅西口より約10分

地下鉄 東京メトロ地下鉄丸ノ内線 西新宿駅(東京医大病院前)下車 2番出口  
都営大江戸線 都庁前駅下車約7分 A7番出口

タクシー 新宿駅西口より約5分

バス 新宿駅西口バスターミナルのりば案内…( )内はのりば番号

京王バス 渋谷駅行(16)・永福町行(17)・佼正会聖堂前行(17)にて乗車、  
新宿住友ビル前で下車

都営バス 王子行(8)・駒沢陸橋行(9)・新代田駅行(9)・杉並車庫行(10)にて乗車、  
東京医大病院前で下車

西武バス 池袋西武百貨店行(7)にて乗車、東京医大病院前で下車



## 参加者へのご案内

---

### 参加者の方々へのご案内

1. 受付は東京医科大学病院 本館6階 臨床講堂にて行います。  
7/10(日)は正午より開場とさせていただきます。7/11(月)は午前8:30より開場とさせていただきます。
2. シンポジウム、特別講演、ワークショップは6F 臨床講堂にて行います。ポスターセッションは6F 食堂及びカフェテリアにて行います。また、6F カフェテリアにて機器展示を行いますのでご利用ください。
3. 6F 臨床講堂及びホワイエ(ロビー)は飲食禁止です。6F 食堂及びカフェテリアにて御飲食ください。ご協力お願いいたします。また、カフェテリアに飲み物を用意しておりますのでご利用ください。
4. クロークは用意しておりません。お荷物は会場内にお持ちください。
5. 服装は平服(ノーネクタイ)をお願いいたします。
6. 懇親会は6F 食堂及びカフェテリアにてポスターセッションとともに行います。無料となっておりますので奮ってご参加ください

### 口演発表する方へのご案内

#### 1. 発表時間

特別講演	発表 40分	討論 5分
シンポジウム	発表 15分	討論 5分
ワークショップ	発表 15分	討論 5分

#### 2. 発表について

- 発表用機材は液晶プロジェクターのみです。スライド、OHP、ビデオ等での発表はできませんのでご注意ください。
- 当日、事務局にて用意するコンピューターは、Windows XP, PowerPoint 2002/2007です。発表データは基本的に Windows OS/PowerPoint (2002以上) で作製・編集することをお奨め致します。もし、Macintosh で作製する場合には互換性にご注意下さい。(拡張子.ppt または.pptx をファイル名末尾につけて下さい)
- 当日発表する全てのデータを CD-R または USB メモリにて PC 受付までお持ち下さい。USB メモリのフォーマットは Windows フォーマットでお願い致します。ご自身の PC をご用意頂いても結構です。

## ポスター発表をする方へのご案内

### 1. ポスター会場

カフェテリアおよび食堂（大学病院 本館6階）

### 2. ポスター掲示について

掲示時間：7月10日☐ 12：00～7月11日☐ 12：00

演題番号をご確認の上、所定の場所にポスターを掲示して下さい。

プッシュピンは会場に用意してあります。

### 3. 発表時間

7月10日☐ 18：00～20：00

懇親会と同時に行います。

### 4. ポスターサイズ

ポスターを貼付できるスペースは、横90cm、縦180cmです。

演題番号（横20cm、縦15cm）は事務局にて用意致します。

## 優秀発表賞について

ポスター発表から優秀発表賞を選考致します。表彰式は、7/11☐「ワークショップ2」が終了した後（14：20～を予定しています）に行います。

## 総会について

総会は、7/10☐「特別講演2」の後に（17：45～を予定しています）開催致します。本研究会の活動報告、関連集会のご案内などがありますので、参加者の皆様にはそのまま総会に参加して頂きますようお願い申し上げます。また、世話人・幹事の先生方で活動報告などをご担当頂く先生は、ご準備の程よろしくお願い致します。

## 世話人会について

世話人会は、7/11☐午前12時00分から開催致します。世話人の先生方は、「第1会議室」にお集まり下さい。

# タイムスケジュール

**1日目** 2010年7月10日 田

臨床講堂		食堂&カフェテリア
12:00	12:00~ 開 場	12:00~17:50  ポスター掲示、 ドリンクサービス & 機器展示
13:00	13:00~13:05 開会の辞 13:05~14:25 シンポジウムⅠ 薬物動態とトランスポーター 座長：高田 龍平 (東京大学) 井上 勝央 (名古屋市立大学)	
14:00	14:35~15:55 シンポジウムⅡ 神経伝達物質トランスポーターと 精神・神経疾患 座長：中川 貴之 (京都大学) 松尾 洋孝 (防衛医科大学)	
16:00	16:05~16:50 特別講演Ⅰ 細胞内Mg <sup>2+</sup> 濃度を維持するNa/Mg輸送 小西 真人 (東京医科大学) 座長：渡辺 賢 (首都大学東京)	
17:00	17:00~17:45 特別講演Ⅱ 高親和性コリントランスポーターの構造と機能 芳賀 達也 (学習院大学) 座長：稲津 正人 (東京医科大学) 17:45~18:00 総 会	
18:00		
19:00		

**2日目** 2010年7月11日

臨床講堂		食堂&カフェテリア
8:00		
	8:30~ 開 場	
9:00	9:00~10:20 シンポジウムⅢ 細菌および植物のトランスポーター 座長：藤原 徹 (東京大学)	9:00~12:00  ポスター掲示、 ドリンクサービス
10:00		
11:00	10:35~11:55 ワークショップⅠ トランスポーター研究者の留学体験談 座長：安西 尚彦 (杏林大学)	
12:00	11:55~13:00 昼 食	
		12:00~ 世話人会 第一会議室
13:00	13:00~14:20 ワークショップⅡ ビタミン・バイオフィクターの トランスポーター 座長：竹谷 豊 (徳島大学) 崔 吉道 (金沢大学附属病院)	
14:00	14:20~14:40 表 彰 式	
	14:40~14:50 閉会の辞 大槻 純男 (東北大学)	
15:00		

# プログラム

平成22年7月10日

開会の辞 13:00～13:05

会長：稲津 正人 東京医科大学 薬理学講座

シンポジウム1 [ 薬物動態とトランスポーター ] 13:05～14:25

座長：高田 龍平 東京大学医学部附属病院薬剤部  
井上 勝央 名古屋市立大学大学院薬学研究科

13:05～13:25

**S1-01** 尿細管排泄機構と尿毒症物質・薬物動態：  
トランスポーター発現制御による腎不全治療の可能性

○鈴木 健弘<sup>1)</sup>、豊原 敬文<sup>1)</sup>、秋山 泰利<sup>1)</sup>、竹内 陽一<sup>1)</sup>、三島 英換<sup>1)</sup>、  
種本 雅之<sup>1)</sup>、阿部 高明<sup>1,2,3)</sup>

1) 東北大学病院 腎高血圧内分泌科、2) 東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学  
3) 東北大学大学院医学系研究科病態液性制御学

13:25～13:45

**S1-02** MOLECULAR CLOCK MECHANISM OF P-GLYCOPROTEIN (MDR1A/ABCB1A)

○Naoya Matsunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo.

Pharmaceutics, Division of Clinical Pharmacy, Department of Medico-Pharmaceutical Sciences,  
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka,  
812-8582, Japan

13:45～14:05

**S1-03** ヒト多剤トランスポーター(MDR1)の基質認識におけるコレステロールの寄与：  
コレステロール充填モデル

○木村 泰久<sup>1)</sup>、松尾 道憲<sup>1)</sup>、木岡 紀幸<sup>1)</sup>、植田 和光<sup>1,2)</sup>

1) 京都大学大学院農学研究科 応用生命科学専攻 細胞生化学研究室  
2) 京都大学物質細胞拠点(iCeMS)

14:05～14:25

**S1-04** アダプタータンパク質による消化管トランスポーターの機能・発現制御と薬物動態への影響

○杉浦 智子、中道 範隆、加藤 将夫

金沢大学 医薬保健研究域(薬学系)分子薬物治療学研究室

休憩 14:25～14:35

シンポジウム2 [ 神経伝達物質トランスポーターと精神・神経疾患 ] 14:35～15:55

座長：中川 貴之 京都大学大学院 薬学研究科  
松尾 洋孝 防衛医科大学分子生体制御学講座

14:35～14:55

**S2-01** モノアミントランスポーターと精神・神経疾患

○中川 貴之

京都大学 薬学研究科 生体機能解析学分野

14:55～15:15

**S2-02** グルタミン酸トランスポーターと精神・神経疾患

○相田 知海、田中 光一

東京医科歯科大学 大学院疾患生命科学研究所／難治疾患研究所 分子神経科学分野

15:15～15:35

**S2-03** グリシントランスポーターと神経障害性疼痛

○本山 直世<sup>1)</sup>、森田 克也<sup>2)</sup>、北山 友也<sup>2)</sup>、西村 英紀<sup>1)</sup>、兼松 隆<sup>2)</sup>、土肥 敏博<sup>3)</sup>

1) 広島大学 大学院医歯薬学総合研究科 健康増進歯学

2) 歯科薬理学

3) 日本薬科大学 薬物治療学

15:35～15:55

**S2-04** 小胞型神経伝達物質トランスポーターの機能解析

○宮地 孝明

岡山大学 自然生命科学研究支援センター ゲノムプロテオーム解析部門

**休憩** 15:55～16:05

---

**特別講演 1** 16:05～16:50

---

座長：渡辺 賢 首都大学東京 健康福祉学部 作業療法学科

**細胞内 Mg<sup>2+</sup>濃度を維持する Na/Mg 輸送**

小西 真人 東京医科大学 細胞生理学講座

**休憩** 16:50～17:00

---

**特別講演 2** 17:00～17:45

---

座長：稲津 正人 東京医科大学 薬理学講座

**高親和性コリントランスポーターの構造と機能**

芳賀 達也 学習院大学 理学部 生命科学科

**総会** 17:45～18:00

---

**Poster Session / 懇親会** 18:00～20:00

---

シンポジウム3 [細菌および植物のトランスポーター] 9:00～10:20

座長：藤原 徹 東京大学農学部 植物栄養・肥料学研究室

9:00～9:20

**S3-01** 細菌リポタンパク質の外膜局在化を司る ABCトランスポーター LolCDE の機能

○成田新一郎<sup>1)</sup>、徳田 元<sup>2)</sup>

- 1) 東京大学 分子細胞生物学研究所 細胞形成研究分野
- 2) 盛岡大学 栄養科学部

9:20～9:40

**S3-02** マメ科モデル植物ミヤコグサにおける共生遺伝子 FEN1 の機能解析

○箱山 雅生<sup>1,6)</sup>、新實香緒里<sup>1)</sup>、渡辺 博和<sup>1)</sup>、田畑 亮平<sup>1)</sup>、松原 潤一<sup>1)</sup>、  
佐藤 修正<sup>2)</sup>、中村 保一<sup>2)</sup>、田畑 哲之<sup>2)</sup>、李 基春<sup>3)</sup>、松本 剛<sup>3)</sup>、  
巽 和行<sup>3)</sup>、野村美加<sup>4)</sup>、田島茂行<sup>4)</sup>、石坂真澄<sup>5)</sup>、矢野幸司<sup>6)</sup>、今泉(安楽)温子<sup>6)</sup>、  
川口正代司<sup>7)</sup>、河内 宏<sup>6)</sup>、菅沼 教生<sup>1)</sup>

- 1) 愛知教育大学 教育学部理科教育講座
- 2) かずさ DNA 研究所 植物遺伝子研究室
- 3) 名古屋大学 理学研究科 物質理学専攻無機化学研究室
- 4) 香川大学 農学部 植物栄養化学研究室
- 5) 農業環境技術研究所 有機化学物質研究領域
- 6) 農業生物資源研究所 植物・微生物間相互作用研究ユニット
- 7) 基礎生物学研究所 共生システム研究部門

9:40～10:00

**S3-03** シロイヌナズナの浸透圧ストレス誘導性単糖トランスポーターの解析

○山田 晃嗣、篠崎 和子

東京大学大学院 農学生命科学研究科 植物分子生理学研究室

10:00～10:20

**S3-04** ホウ素環境に応答したシロイヌナズナのホウ酸トランスポーター BOR1 の分解制御機構

○笠井 光治<sup>1)</sup>、高野 順平<sup>2)</sup>、三輪 京子<sup>3)</sup>、豊田 敦至<sup>1)</sup>、富士健太郎<sup>1)</sup>、  
藤原 徹<sup>1,4,5)</sup>

- 1) 東京大学 生物生産工学研究センター 植物機能工学研究室
- 2) 北海道大学 大学院農学研究院
- 3) 北海道大学 創成研究機構
- 4) JST/CREST
- 5) 東京大学 農学部 植物栄養・肥料学研究室

休憩 10:20～10:35

## ワークショップ1 [ トランスポーター研究者の留学体験談 ] 10:35～11:55

---

座長：安西 尚彦 杏林大学 医学部 薬理学教室

10:35～10:55

### W1-01 ちょっと昔の留学体験記 ～カリフォルニア大学バークレイ校～

○大槻 純男

東北大学 大学院薬学研究科 薬物送達学分野

10:55～11:15

### W1-02 イギリスとカナダへの留学

○松尾 道憲

京都大学大学院 農学研究科 細胞生化学研究室

11:15～11:35

### W1-03 アメリカ Yale 大学での留学体験

○木村 徹

杏林大学 医学部 薬理学

11:35～11:55

### W1-04 大学院生としての留学のすすめ

○高野 順平

北海道大学 大学院農学研究院 分子生物学研究室

## 昼食 11:55～13:00

---

## ワークショップ2 [ ビタミン・バイオフィクターのトランスポーター ] 13:00～14:20

---

座長：竹谷 豊 徳島大学大学院 HBS 研究部  
崔 吉道 金沢大学附属病院 薬剤部

13:00～13:20

### W2-01 リボフラビンの輸送機構と生理的役割

○井上 勝央、湯浅 博昭

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 薬物動態制御学分野

13:20～13:40

### W2-02 機能的食品因子の小腸上皮輸送機構におけるトランスポーターの役割

○薩 秀夫

東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用生命化学専攻 食糧化学研究室

13:40～14:00

### W2-03 炎症性腸疾患とペプチドトランスポーター

○白神 俊幸<sup>1)</sup>、井上 結貴<sup>2)</sup>、井上里加子<sup>1)</sup>、山本 浩範<sup>3)</sup>、武田 英二<sup>3)</sup>

1) ノートルダム清心女子大学 人間生活学部 食品栄養学科 臨床栄養学、

2) 同大学大学院 人間生活学研究科修士課程 食品栄養学専攻

3) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 臨床栄養学分野

14:00～14:20

**W2-04** テトラヒドロビオプテリンの輸送機構とその役割

○大橋 晶子<sup>1)</sup>、安西 尚彦<sup>2)</sup>、楠原 洋之<sup>3)</sup>、相澤 信<sup>1)</sup>、長谷川宏幸<sup>1)</sup>

1) 日本大学医学部 機能形態学系

2) 杏林大学医学部 薬理学教室

3) 東京大学大学院 薬学系研究科

**表彰式** 14:20～14:40

---

**閉会の辞** 14:40～14:50

次期会長：大槻 純男 東北大学 大学院薬学研究科

---

# 特別講演 1

7月10日 ㊦ 16:05～16:50

[細胞内  $Mg^{2+}$  濃度を維持する Na/Mg 輸送]

小西 真人

東京医科大学 細胞生理学講座

座長：渡辺 賢

首都大学東京 健康福祉学部 作業療法学科 フロンティアヘルスサイエンス学域

細胞内  $Mg^{2+}$  濃度を維持する Na/Mg 輸送

小西 真人

東京医科大学 細胞生理学講座

mkonishi@tokyo-med.ac.jp

ヒトの血漿中総 Mg 濃度は  $0.75 \sim 0.9 \text{ mM}$  であるが、そのうちおよそ 30% はタンパク質などに結合しており、70% が遊離イオン ( $Mg^{2+}$ ) として存在する。したがって血漿  $Mg^{2+}$  濃度はおよそ  $0.5 \sim 0.7 \text{ mM}$  である。一方細胞内の総 Mg 濃度は数 mM 程度もあるが、そのほとんどはリン酸化合物やタンパク質に結合しており、遊離濃度は  $0.5 \sim 1.0 \text{ mM}$  であると考えられる。細胞内外の  $Mg^{2+}$  濃度がほぼ等しいことから、 $Mg^{2+}$  は負の細胞内電位に引き寄せられて、細胞外から細胞内へと駆動されていることになる (図1)。

細胞内  $Mg^{2+}$  は、数多くの酵素活性に影響を与え、イオンチャネルや輸送体の機能を調節している。細胞内  $Mg^{2+}$  濃度 ( $[Mg^{2+}]_i$ ) を一定に維持することは、細胞機能にとって必須であるが、そのメカニズムは明らかになっていない。近年、 $Mg^{2+}$  を細胞内に取り込むチャネル/輸送体の候補が数多く同定されてきているが、上記の考察から受動輸送だけでは  $[Mg^{2+}]_i$  を維持できず、能動的に  $Mg^{2+}$  を細胞外に汲み出す機構が必要なのは明らかである。しかし、現在までのところ  $Mg^{2+}$  能動輸送体の候補分子は見つかっていない。1970年代から、いろいろなタイプの細胞で  $Mg^{2+}$  が  $Na^+$  の流入と交換に ( $Na^+$  流入のエネルギーを利用して) くみ出される  $Na^+$ -

$Mg^{2+}$  交換機構が提唱されてきた。もっとも詳細な実験的証拠は初期にはヤリイカの巨大神経、ついで赤血球において得られたが、ニューロン、肝細胞、平滑筋など他の細胞でも  $Na^+$ - $Mg^{2+}$  交換機構の存在を示す結果が報告されている (図1)。

私たちは、細胞外に  $Mg^{2+}$  を組み出す能動輸送に興味をもち、哺乳動物の心筋細胞を材料として、一連の機能解析を行ってきた。本講演では、その結果の一部を紹介したい。酵素処理により単離したラット心室筋細胞に蛍光  $Mg^{2+}$  指示薬 furaptra (別名 mag-fura-2) を acetoxyl-methyl エステルをもちいて導入し、2波長 (382nm と 350nm) を切り替えて励起し、細胞内からの蛍光信号の強度比より  $[Mg^{2+}]_i$  を測定した。心筋細胞を高  $Mg^{2+}$ -低  $Na^+$  液に浸漬して細胞に  $Mg^{2+}$  を負荷すると、 $[Mg^{2+}]_i$  はゆっくりとした時間経過で上昇した。低  $Na^+$  条件下で細胞外  $Mg^{2+}$  濃度を  $1 \text{ mM}$  に低下させても  $[Mg^{2+}]_i$  は一定の値を維持したが、細胞外に  $Na^+$  を加えると  $[Mg^{2+}]_i$  は速やかに低下し、静止レベルに戻った ( $Na^+$  依存性  $Mg^{2+}$  汲み出し輸送、図2)。 $[Mg^{2+}]_i$  の初期低下速度を汲み出し輸送速度の指標として解析した。 $Mg^{2+}$  汲み出し輸送は静止  $[Mg^{2+}]_i$  レベルではほとんどおこらないが、 $[Mg^{2+}]_i$  が静止レベ

図 1

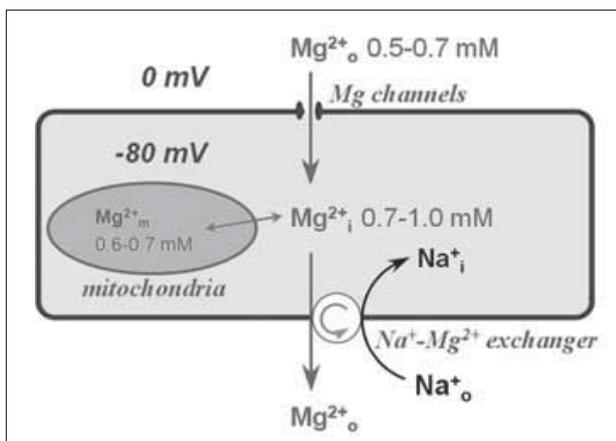
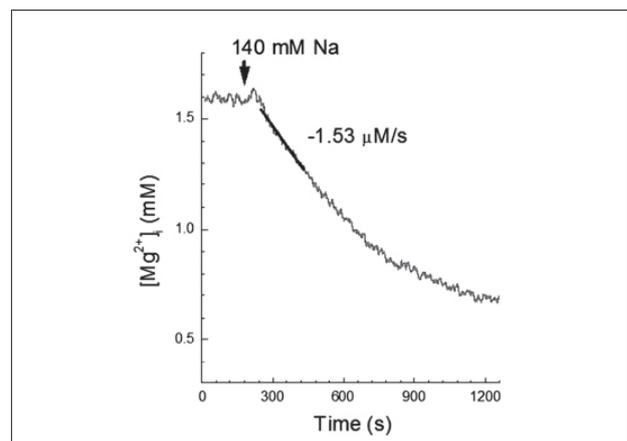


図 2



---

ルからわずかに上昇することにより活性化され、 $[Mg^{2+}]_i$ が $1.9mM$ の時最大の50%活性化された。一方、細胞外 $Mg^{2+}$ 濃度( $[Mg^{2+}]_o$ )が増加すると $Mg^{2+}$ 汲み出し輸送は抑制され、 $10mM$   $[Mg^{2+}]_o$ で50%抑制された。細胞外 $Na^+$ は汲み出し輸送活性に必須であり、細胞外 $55mM$   $Na^+$ によって汲み出し輸送は最大の50%活性化された。細胞内 $Na^+$ 負荷によって $Mg^{2+}$ 汲み出し輸送は抑制され、細胞内 $Na^+$ 濃度がおおよそ $40mM$ の時、50%の抑制が得られた。また細胞内外の $Na^+$ 濃度勾配が逆転するような条件下でも、観察された $[Mg^{2+}]_i$ 濃度の上昇( $Mg^{2+}$ 流入)はわずかであり、 $Mg^{2+}$ 輸送が主として汲み出し方向に働いていることが示された。さらに細胞内外の $K^+$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Cl^-$ の濃度を変えても、 $Mg^{2+}$ 輸送速度は有意に変化せず、この輸送を駆動しているのが主として細胞内 $Mg^{2+}$ と細胞外 $Na^+$ によることが明らかになった( $Na^+/Mg^{2+}$ 交換輸送仮説)。 $Na^+/Mg^{2+}$ 交換輸送には細胞内ATPが必要であり、細胞内ATPがおおよそ $0.4mM$ 以下に低下すると輸送速度は低下し、ATP完全に枯渇した条件下では $Mg^{2+}$ 汲み出しはほとんど起こらなくなる。このような $Mg^{2+}$ 輸送の機能特性は、現在までに明らかになっている $Mg^{2+}$ チャネル/輸送体のいずれとも異なる特異なものであり、 $Mg^{2+}$ の能動輸送に関わる未知の輸送体分子(群)の存在を強く示唆するものである。

# シンポジウム 1

7月10日 日 13:05～14:25

[ 薬物動態とトランスポーター ]

座長：高田 龍平 東京大学医学部附属病院 薬剤部  
井上 勝央 名古屋市立大学 大学院薬学研究科

## 尿細管排泄機構と尿毒症物質・薬物動態： トランスポーター発現制御による腎不全治療の可能性

○鈴木 健弘<sup>1)</sup>、豊原 敬文<sup>1)</sup>、秋山 泰利<sup>1)</sup>、竹内 陽一<sup>1)</sup>、三島 英換<sup>1)</sup>、種本 雅之<sup>1)</sup>、阿部 高明<sup>1,2,3)</sup>

1) 東北大学病院 腎高血圧内分泌科、2) 東北大学大学院医工学研究科分子病態医工学

3) 東北大学大学院医学系研究科病態液性制御学

suzuki2i@mail.tains.tohoku.ac.jp

**【背景】**腎臓は多様な物質の排泄に関与し、生体の恒常性維持と薬物体内動態の調節を担う。腎臓では主として血液中から尿中へ水溶性の有機アニオンや有機カチオンが排泄され、膜輸送担体としてトランスポーター蛋白を必要とする。有機アニオンの尿中排泄過程は尿細管基底膜側での血液中からの取り込みと、管腔側での尿中への排出の2つの段階から成り、尿細管の基底膜側と管腔側の両側の細胞膜に発現する有機アニオントランスポーターが共同して機能している。近年、内因性物質や腎排泄性薬剤のみならず、腎不全時に体内に貯留して様々な臓器障害作用を介して尿毒症を引き起こす物質、いわゆる尿毒症物質 (uremic toxins) が有機アニオントランスポーターにより輸送されるとの報告が相次ぎ、その尿毒症物質排泄機構の解明とともに、腎不全治療の標的分子としてのトランスポーターが注目されている。

**【目的】**ヒト腎特異的有機アニオントランスポーター (OATP) SLCO4C1は腎臓に唯一存在する OATP であり、腎尿細管血管側に発現して尿毒症物質を尿中に排泄する。腎不全時には SLCO4C1 の発現が低下し、血中の尿毒症物質の蓄積の原因となることが示唆された (PNAS 2004)。今回我々は SLCO4C1 を用いた尿毒症物質排泄による新たな腎不全治療法の開発を目的とした。

**【方法】**腎臓特異的ヒト SLCO4C1 トランスジェニックラット (TG ラット) を作製して腎不全モデルにおける臓器障害の改善効果を検討した。TG ラット腎不全モデルと CKD 患者における尿毒症物質の capillary electrophoresis mass spectrometry (CE-MS) を用いた網羅的メタボローム解析を行った。さらに SLCO4C1 転写調節領域を解析して、SLCO4C1 の発現増強薬を探索し、その薬剤のレポーターアッセイと SLCO4C1 定量 PCR による評価を行った。

**【結果】**5/6腎摘による腎不全モデルでは TG ラット群は対照群よりも高血圧、心肥大、腎臓内炎症が軽減した。腎不全モデルラット血液・尿検体の網羅的メタボローム解析を行ったところ、TG ラット群では昇圧作用や酸化ストレス産生作用を有する尿毒症物質群の血中濃度が減少していた。CKD 患者ではこれらの尿毒症物質の血中濃度が eGFR と逆相関して上昇していた。ヒト SLCO4C1 の転写調節機構の解析から、5' 上流プロモーター領域にダイオキシン受容体 Aryl hydrocarbon receptor (AhR) の結合配列である xenobiotic responsive element (XRE) 類似モチーフが存在しており、AhR-XRE 系を介して転写調節が行われることが示唆された。さらに、スタチンを初めとする数種類の薬剤に SLCO4C1 の転写活性増強作用が認められた (JASN 2009)。次に pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, simvastatin, pitavastatin についてルシフェラーゼレポーターアッセイと及び腎臓由来の ACHN 細胞での SLCO4C1 定量 PCR による検討を行い、各スタチンで異なる用量-反応性と発現誘導効果が認められた。さらに副腎皮質ステロイド薬との併用でスタチンに相加的な発現誘導効果が認められた。

**【結語】**ヒト腎臓に唯一発現する有機アニオントランスポーター SLCO4C1 のラット腎臓近位尿細管特異的な発現誘導により尿毒症物質の腎排泄が促進され、腎不全時の高血圧、心肥大や腎内炎症を抑制すると考えられた。さらにスタチンにより SLCO4C1 の発現が誘導され、レポーターアッセイや定量 PCR の結果には各スタチン間での差異が認められた。今後新たな CKD 治療法となる可能性を評価するため *in vivo* での SLCO4C1 の発現誘導及び機能増強効果の更なる評価が必要と考えられた。

## MOLECULAR CLOCK MECHANISM OF P-GLYCOPROTEIN (MDR1A/ABCB1A)

○ Naoya Matsunaga, Satoru Koyanagi, Shigehiro Ohdo.

Pharmaceutics, Division of Clinical Pharmacy, Department of Medico-Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan

koyanagi@phar.kyushu-u.ac.jp

Circadian rhythms have been observed in many biological systems and physiological functions. Several clock genes have been identified, and they control an array of circadian rhythms in physiology and behavior. According to the currently held model, the core circadian oscillator consists of an autoregulatory transcription-translation feedback loop (Fig). CLOCK and BMAL1 proteins form a heterodimer and then activate the transcription of *Per* and *Cry* genes. Once PER and CRY proteins have reached a critical concentration, they attenuate CLOCK : BMAL1-mediated activation of their own genes in a negative feedback loop. This mechanism interconnects the positive and negative limbs of circadian clockwork circuitry and also regulates 24-hour variation in output physiology through the periodic activation/repression of clock-controlled output genes.

The effectiveness and toxicity of many drugs vary depending on the dosing time, associated with 24-hr rhythms of biochemical, physiological, and behavioral processes under the control of the circadian clock. Time-dependent changes in pharmacokinetics proceed from 24 hr rhythms in each process, e.g. absorption, distribution, metabolism and elimination. P-glycoprotein, the product of the multidrug resistance (*mdr1a/Abcb1a*) gene, functions as a xenobiotic transporter contributing to the intestinal barrier. Although intestinal expression of the *mdr1a* gene and its efflux pump function has been shown to exhibit 24-hour variation, the mechanism of the variations remains poorly understood. In the recent our study, intestinal expression of the *mdr1a* gene was regulated of by HLF (hepatic leukemia factor)

and E4BP4 (E4 promoter-binding protein-4).<sup>1)</sup> The expressions of HLF and E4BP4 were governed by central components of circadian oscillator ; the expression of these genes fluctuated in almost the opposite phase. HLF activated the transcription of the *mdr1a* gene, whereas E4BP4 periodically suppressed transcription at the time of day when E4BP4 was abundant. Thereby, HLF and E4BP4 controlled the amplitude of the rhythm in *mdr1a* expression (Fig).

These findings suggest a mechanism underlying the dosing time-dependent differences of drug pharmacokinetics and provide a molecular link between the circadian clock and xenobiotic detoxification

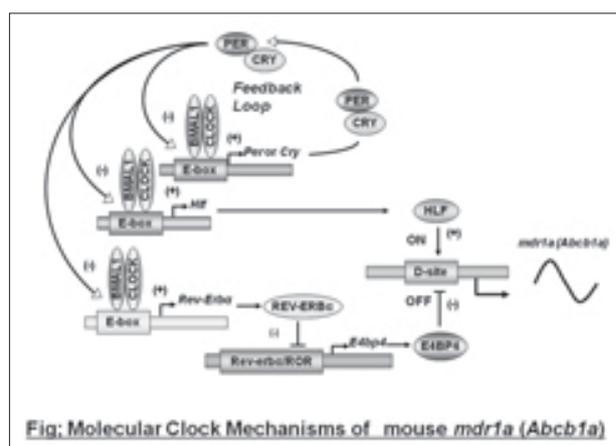


Fig: Molecular Clock Mechanisms of mouse *mdr1a* (Abcb1a)

### References :

- 1) Murakami Y, Higashi Y, Matsunaga N, Koyanagi S, Ohdo S. Circadian clock-controlled intestinal expression of the multidrug-resistance gene *mdr1a* in mice. *Gastroenterology*. 135 (5) : 1636-1644. 2008

## 謝 辞

本会の開催にあたり、下記の企業からご協力いただきました。  
ここに深甚なる感謝の意を表します。

アクト・サイエンス 株式会社

アステラス製薬 株式会社

株式会社 医学生物学研究所

株式会社 エイコム

株式会社 ケミカルサービス・スナダ

株式会社 サトール

株式会社 ジェノメンブレン

塩野義製薬 株式会社

株式会社 SONOKO

大鵬薬品工業 株式会社

武田薬品工業 株式会社

ノバルティスファーマ 株式会社

バイオリサーチセンター 株式会社

万有製薬 株式会社

(50音順)

第5回トランスポーター研究会年会 事務局

## 第5回トランスポーター研究会年会

---

JTRA2010事務局：東京医科大学 薬理学講座内  
事務局長：田島裕久  
TEL：03-3351-6141（内398）  
E-mail：jtra2010@tokyo-med.ac.jp

出 版：  株式会社セカンド  
The logo for Secänd features the word "Secänd" in a stylized font with a crown-like element above the 'ä'. Above the word is the text "(株)セカンド" and below it is "学会サポート".

〒862-0950 熊本市水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F  
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025