

様式6（第15条第1項関係）（採択年度＝平成26年度以降）

平成28年4月7日

独立行政法人 日本学術振興会理事長 殿	研究機関の設置者の 所在地	〒920-1192 石川県金沢市角間町	
	研究機関の設置者の 名称	国立大学法人金沢大学	
	代表者の職名・氏名	学長・山崎 光悦 (記名押印)	
	代表研究機関名 及び機関コード	金沢大学	13301

平成27年度戦略的国際研究交流推進事業費補助金
実績報告書

戦略的国際研究交流推進事業費補助金取扱要領第15条第1項の規定により、実績報告書を提出します。

整理番号	S2601	補助事業の 完了日	平成28年3月31日	関連研究分野 (分科細目コード)	医療系薬学 (7808)
補助事業名（採択年度） 薬物動態を基盤とする医薬品の安全性に関する 研究拠点形成（平成26年度）			補助金支出額（別紙のとおり） 40,460,000 円		
代表研究機関以外の協力機関 なし					
海外の連携機関 National Cancer Institute, USA St. Jude Children's Research Hospital, USA The Netherlands Cancer Institute, Netherlands					
1. 事業実施主体					
フリガナ 担当研究者氏名	所属機関	所属部局	職名	専門分野	
主担当研究者 ナカジマ ミキ 中島 美紀	金沢大学	医薬保健研究域薬学系	教授	薬物代謝学・毒性学	
担当研究者 タマイ イクミ 玉井 郁巳	金沢大学	医薬保健研究域薬学系	教授	薬物動態学	
加藤 将夫	金沢大学	医薬保健研究域薬学系	教授	薬物治療学	
計3名					

フリガナ 連絡担当者	所属部局・職名	連絡先（電話番号、e-mailアドレス）
向 英則	研究推進部研究推進課 学術調整係・係長	Tel:076-264-5034 e-mail: rdefence@adm.kanazawa-u.ac.jp

2. 本年度の実績概要

本研究では、医薬品の副作用として生じる毒性機構の解明とその予測法の樹立に関する研究を海外の研究機関との連携によって推進し、得られる研究成果と人材育成ならびに国際研究ネットワークの構築に基づいて、毒性情報発信の拠点を形成することを目的としている。本年度は、以下の国際共同研究を行った。

第一に、薬物性肝障害の発症機構と予知バイオマーカーの探索研究を推進した。医薬品により生じる肝障害は、生成した反応性代謝物に起因すること、および医薬品が核内受容体のリガンドとなって様々な遺伝子の発現を変動させて、生理学的・病理学的変化をもたらすことに起因することから、薬物代謝酵素や核内受容体の観点から毒性機構の解明に取り組んでいる。副作用として肝障害が報告されているケトコナゾール、ニトラゼパム、ダントロレンについて、代謝反応を触媒する責任酵素を同定し、肝毒性の原因となる反応性代謝物を探索し、新たな知見を得た。これらの代謝物や代謝酵素が肝障害発症に関わっていることを *in vivo* で裏付けるために、連携研究者である米国 National Cancer Institute の Gonzalez 博士の研究室に若手研究者・深見達基助教を派遣し、実験準備を開始した。昨年度から引き続き Gonzalez 博士の研究室に派遣中であつた若手研究者・増尾友佑助教は、肝細胞中のビタミンD受容体 (VDR) が炎症時でのみ発現することを明らかにし、活性化 VDR を介して誘導される代謝酵素や薬物輸送体による薬物動態の変化、薬効・副作用に与える影響を調べるため、組織特異的 VDR ノックアウトマウスを用いた検討を行った。さらに、抗がん薬の肝障害メカニズムあるいは毒性バイオマーカーを明らかにするために、メタボローム解析によるオフターゲット阻害標的の探索を行った。

第二に、薬物毒性ならびに耐性に関わる因子となる薬物輸送体 ABCC4 (MRP4) の活性調節に関する研究を進展させた。ABCC4 は様々な正常組織に発現し、恒常維持に働くが、その活性変動は薬物毒性など副作用機構の一つを説明する因子であり、初年度は ABCC4 と筋毒性に関する検討を開始した。今年度はさらに ABCC4 はがん細胞にも過剰発現することにより、抗がん剤の有効性を低下させることに着目し、がん細胞の薬剤耐性機構との関連研究を進展させた。薬物輸送体に着目する本研究は、医薬品の有効性と安全性を左右するものである。特に、ABCC4 などの薬物輸送体が活性を発揮するためには細胞膜に発現する必要があるが、連携研究者である米国 St. Jude Children's Research Hospital の Schuetz 博士の研究室に派遣した若手研究者・小森久和助教は、その調節機構としてユビキチン化に着目し、活性制御に関する研究を行った。

第三に、抗がん薬の体内動態制御ならびに副作用バイオマーカーの探索に関する研究を推進した。連携研究者である The Netherlands Cancer Institute の Schinkel 博士との共同研究により、抗がん薬カバジタキセルの体内動態を規定する因子を *in vivo* および *in vitro* で明らかにした。薬物輸送体 Abcb1 をノックアウトするとカバジタキセルの血中濃度が上昇したが、それは血中で発現が増加したカルボキシエステラーゼにカバジタキセルが結合したためであり、その点を排除すれば、バイオアベイラビリティを規定しているのは CYP3A であり、脳移行には Abcb1 が関わっていることを明らかにし、国際学術雑誌に発表した (Mol. Pharm., 12: 3714-23, 2015)。また、ゲフィチニブやモガムリズマブなどの分子標的薬による副作用を投薬前に予測できるバイオマーカーを同定することを目的とし、血中 microRNA 発現プロファイルおよび microRNA 遺伝子多型解析を推進した。

3. 到達目標に対する本年度の達成度及び進捗状況

連携機関である米国 National Cancer Institute の Gonzalez 博士の研究室に派遣した若手研究者・増尾友佑助教が行った研究により、炎症性サイトカインによって核内受容体である VDR の発現が肝細胞で増加することを明らかにした。VDR はリガンドであるビタミン D の添加によって薬物代謝酵素 CYP3A4 や薬物輸送体 ABCB1 の発現を誘導することから、炎症時における VDR を介した CYP3A4 や ABCB1 の発現誘導が薬物動態、または薬効・副作用に与える影響を、組織特異的 VDR ノックアウトマウスを用いて検討する研究に着手した。また、抗がん薬の肝障害メカニズムを明らかにするため、メタボローム解析によるオフターゲット阻害標的を探索した。1月に増尾友佑助教が帰国した後、3月に若手研究者・深見達基助教を Gonzalez 博士の研究室に派遣し、研究開始のための準備に着手した。さらに、Gonzalez 博士を金沢大学へ招へいし、ヒトにおける未知代謝物の同定や、遺伝子改変動物を用いた毒性機構解明、メタボローム解析による肝毒性原因物質もしくはバイオマーカーの同定等に関して、共同研究の詳細な打ち合わせ、意見交換、学生とのディスカッション、セミナーを行った。

連携機関である米国 St. Jude Children's Research Hospital の Schuetz 博士の研究室に派遣した若手研究者・小森久和助教は、薬物輸送体 ABCC4(MRP4)の耐性機構への関与を明らかにする国際共同研究を行った。血液系悪性腫瘍、特に急性骨髄性白血病で発現が高い ABCC4 について、その発現と細胞内局在性に及ぼすユビキチン化の影響を評価した。その結果、ある特定のリシン残基のユビキチン化が、ABCC4 の分解と細胞内局在性に重要な役割を担っていることを明らかにした。ユビキチン化の阻害により、ABCC4 の基質であり白血病治療に用いられる 6-メルカプトプリン¹の殺細胞効果が増強したことから、有効な薬物治療の実現のための ABCC4 の局在変化を明らかにすることの重要性が示唆された。本研究成果について、3月に開催された国際会議 6th Special Meeting on ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins: From Multidrug Resistance to Genetic Disease にて小森久和助教が研究発表した。さらに、本学大学院博士課程大学院生が小森助教の支援も受けて同機関を訪問する機会も得たことから、若手研究者の養成も期待され、今後の共同研究の展開も含め、さらなる連携が期待できる。なお、来年度に Schuetz 博士を再度、金沢大学に招へいするための日程調整も行っている。

主担当研究者および担当研究者は、連携機関 The Netherlands Cancer Institute の Schinkel 博士の研究室を訪問し、薬物輸送体と薬物代謝酵素を介した薬物動態制御に関する新知見について情報交換を行い、研究材料の授受ならびに共同研究の打ち合わせ、来年度の招へいの日程調整を行った。これまでに行った Schinkel 博士との共同研究の成果を、学術雑誌に発表した (Mol. Pharm., 12: 3714-23, 2015)。加えて、主担当研究者および担当研究者はマンチェスター大学の Rostami 博士、Galetin 博士、Houston 博士を訪問する機会を得て、国際交流を促進した。薬物輸送体の機能や薬物間相互作用への寄与、薬物代謝酵素の発現制御についてセミナーで発表するとともに、マンチェスター大学で行っている体内動態の *in silico* 予測について見聞を広めた。

以上、本年度の到達目標は達成されており、来年度以降の国際共同研究の推進に向けてさらに取り組む。

4. 日本側研究グループ（実施主体）の研究成果発表状況（本年度分）

①学術雑誌等（紀要・論文集等も含む）に発表した論文又は著書

論文名・著書名 等	
<p>（論文名・著書名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年（西暦）について記入してください。）（以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・査読がある場合、印刷済及び採録決定済のものに限って記載して下さい。査読中・投稿中のものは除きます。 ・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。 ・著者名について、主著者に「※」印を付してください。また、主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付してください。 ・海外の連携機関の研究者との国際共著論文等には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共著論文等については番号の前に「○」印を付してください。 	
1	<p>主担当研究者（中島美紀）国際紙、査読あり Kurokawa T, <u>Fukami T</u>※, Yoshida T, <u>Nakajima M</u>. Arylacetamide deacetylase is a responsible for activation of prasugrel in human and dog. Drug Metab. Dispos., 44 : 409-416, 2016.</p>
2	<p>Nakano M, <u>Fukami T</u>, Gotoh S, Takamiya M, Aoki Y, <u>Nakajima M</u>※. RNA editing modulates human hepatic aryl hydrocarbon receptor expression by creating microRNA recognition sequence. J. Biol. Chem., 291: 894-903, 2016.</p>
3	<p>Takai S, Oda S, Tsuneyama K, <u>Fukami T</u>, <u>Nakajima M</u>, Yokoi T. Establishment of a mouse model for amiodarone-induced liver injury and analyses of its hepatotoxic mechanism. J. Appl. Toxicol., 36: 35-47, 2016.</p>
4	<p>Iwamura A, Ito M, Mitsui H, Hasegawa J, Kosaka K, Kino I, Tsuda M, <u>Nakajima M</u>, Yokoi T※, Kume T. Toxicological evaluation of acyl glucuronides utilizing half-lives, peptide adducts, and immunostimulation assays. Toxicol. In Vitro, 30: 241-249, 2015.</p>
5	<p>Muta K, <u>Fukami T</u>※, <u>Nakajima M</u>. A proposed mechanism for the adverse effects of acebutolol: CES2 and CYP2C19-mediated metabolism and antinuclear antibody production. Biochem. Pharmacol., 98: 659-670, 2015.</p>
6	<p>Sasaki E, Iida A, Oda S, Tsuneyama K, <u>Fukami T</u>, <u>Nakajima M</u>, Yokoi T※. Pathogenetic analysis of carbamazepine-induced liver injury in F344 rats focused on immune- and inflammation-related factors. Exp. Toxicol. Pathol., 68: 27-38, 2015.</p>
◎7	<p>Tang SC, Kort A, Cheung KL, Rosing H, <u>Fukami T</u>, Dumus S, Wagenaar E, Hendriks JJ, <u>Nakajima M</u>, van Vlijmen BJ, Beijnen JH, Schinkel AH※. P-glycoprotein, CYP3A and plasma carboxylesterase determine brain disposition and oral availability of the novel taxane cabazitaxel (Jevtana) in mice. Mol. Pharm., 12: 3714-23, 2015.</p>
○8	<p>Nakano M, Mohri T, <u>Fukami T</u>, Takamiya M, Aoki Y, McLeod HL, <u>Nakajima M</u>※. Single-nucleotide polymorphisms in cytochrome P4502E1 (CYP2E1) 3'-untranslated region affect the regulation of CYP2E1 by miR-570. Drug Metab. Dispos., 43: 1450-1457, 2015.</p>
9	<p><u>Fukami T</u>※, Kariya M, Kurokawa T, Iida A, <u>Nakajima M</u>. Comparison of substrate specificity among human arylacetamide deacetylase and carboxylesterase. Eur. J. Pharm. Sci., 78:47-53, 2015.</p>
10	<p>Kurokawa T, <u>Fukami T</u>※, <u>Nakajima M</u>. Characterization of species differences in tissue diltiazem deacetylation identifies Ces2a as rat-specific diltiazem deacetylase. Drug Metab. Dispos., 43: 1218-1228, 2015.</p>
11	<p>Iida A, Sasaki E, Yano A, Tsuneyama K, <u>Fukami T</u>, <u>Nakajima M</u>, Yokoi T※. Carbamazepine-induced liver injury requires CYP3A-mediated metabolism and glutathione depletion in rats. Drug Metab. Dispos., 43: 958-968, 2015.</p>
12	<p>Oda S, Fujiwara R, Kutsuno Y, <u>Fukami T</u>, Itoh T, Yokoi T, <u>Nakajima M</u>※. Targeted screen for human UDP-glucuronosyltransferases inhibitors and the evaluation of potential drug-drug interactions with zafirlukast. Drug Metab. Dispos., 43: 812-818, 2015.</p>
13	<p>Nakano M, Fukushima Y, Yokota S, <u>Fukami T</u>, Takamiya M, Aoki Y, Yokoi T, <u>Nakajima M</u>※. CYP2A7 pseudogene transcript affects CYP2A6 expression in human liver by acting as a decoy for miR-126*. Drug Metab. Dispos., 43: 703-712, 2015.</p>

14	Takai S, Higuchi S, Yano A, Tsuneyama K, <u>Fukami T</u> , <u>Nakajima M</u> , Yokoi T※. Involvement of immune- and inflammatory-related factors in flucloxacillin-induced liver injury in mice. J. Appl. Toxicol. , 35: 142-151, 2015.
○15	Lim YP※, Cheng CH, Chen WC, Chang SY, Hung DZ, Chen JJ, Wan L, Ma WC, Lin YH, Chen CY, Yokoi T, <u>Nakajima M</u> , Chen CJ. Allyl isothiocyanate (AITC) inhibits pregnane X receptor (PXR) and constitutive androstane receptor (CAR) activation and protects against acetaminophen- and amiodarone-induced cytotoxicity. Arch. Toxicol. , 89 : 57-72, 2015.
16	主担当研究者 (<u>中島美紀</u>) 英文総説、査読あり Oda S, <u>Fukami T</u> , Yokoi T, <u>Nakajima M</u> ※. A comprehensive review of UDP-glucuronosyltransferase and esterases for drug development. Drug Metab. Pharmacokinet. , 30: 30-51, 2015.
17	主担当研究者 (<u>中島美紀</u>) 和文総説その他 <u>中島美紀</u> ※ miRNAによる薬の代謝・毒性制御 薬剤学, 76: 105-108, 2016.
18	担当研究者 (<u>玉井郁巳</u>) 論文、国際紙、査読あり Takeuchi R, Shinozaki K, Nakanishi T, <u>Tamai I</u> ※. Local drug-drug interaction of donepezil with cilostazol at breast cancer resistance protein (ABCG2) increases drug accumulation in heart. Drug Metab. Dispos. , 44: 68-74, 2016.
19	Fujita D, Saito Y, Nakanishi T, <u>Tamai I</u> ※. Organic anion transporting polypeptide (OATP)2B1 contributes to gastrointestinal toxicity of anticancer drug SN-38, active metabolite of CPT-11. Drug Metab. Dispos. , 44: 1-7, 2016.
20	Matsunaga N, Kaneko N, Staub AY, Nakanishi T, Nunoya KI, Imawaka H, <u>Tamai I</u> ※. Analysis of metabolic pathway of bosentan and cytotoxicity of bosentan metabolites based on a quantitative modeling of metabolism and transport in sandwich-cultured human hepatocytes. Drug Metab. Dispos. , 44: 16-27, 2016.
○21	Incecayir T, Sun J, Tsume Y, Xu Hao, Gose T, Nakanishi T, <u>Tamai I</u> ※, Hilfinger J, Lipka E, Amidon GL. Carrier-mediated prodrug uptake to improve the oral bioavailability of polar drugs: an application to an oseltamivir analogue. J. Pharm. Sci. , 105: 925-934, 2016.
22	Lu Y, Nakanishi T, Hosomi A, <u>Komori H</u> , <u>Tamai I</u> ※. In-vitro evidence of enhanced breast cancer resistance protein-mediated intestinal urate secretion by uremic toxins in Caco-2 cells. J. Pharm. Pharmacol. , 67: 170-177, 2015.
○23	Nguyen MA, Staubach P, <u>Tamai I</u> ※, Langguth P. High-dose short-term administration of naringin did not alter talinolol pharmacokinetics in humans. Eur. J. Pharm. Sci. , 68: 36-42, 2015.
24	Matsunaga N, Suzuki K, Nakanishi T, Ogawa M, Imawaka H, <u>Tamai I</u> ※. Modeling approach for multiple transporters-mediated drug-drug interaction in sandwich-cultured human hepatocytes: Effect of cyclosporine A on hepatic disposition of mycophenolic acid phenyl-glucuronide. Drug Metab. Pharmacokinet. , 30: 142-148, 2015.
25	Watanabe M, Watanabe T, Yabuki M, <u>Tamai I</u> ※. Dehydroepiandrosterone sulfate, a useful endogenous probe for evaluation of drug-drug interaction on hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP) in cynomolgus monkeys. Drug Metab. Pharmacokinet. , 30: 198-204, 2015.
26	Matsumoto J, Ariyoshi N, Sakakibara M, Nakanishi T, Okubo Y, Shiina N, Fujisaki K, Nagashima T, Nakatani Y, <u>Tamai I</u> ※, Yamada H, Takeda H, Ishii I. Organic anion transporting polypeptide 2B1 expression correlates with uptake of estrone-3-sulfate and cell proliferation in estrogen receptor-positive breast cancer cells. Drug Metab. Pharmacokinet. , 30: 133-141 2015.
27	Nakanishi T, Hasegawa Y, Mimura R, Wakayama T, Uetoko Y, <u>Komori H</u> , Akanuma S, Hosoya K, <u>Tamai I</u> ※. Prostaglandin transporter (PGT/SLCO2A1) protects the lung from bleomycin-induced fibrosis. PLoS One. 10: e0123895, 2015.
28	Nakanishi T, Ogawa T, Yanagihara C, <u>Tamai I</u> ※. Kinetic evaluation of determinant factors for cellular accumulation of protoporphyrin IX induced by external 5-aminolevulinic acid for photodynamic cancer therapy. J. Pharm. Sci. , 104: 3092-3100, 2015.

29	Akamine Y, Miura M, <u>Komori H</u> , <u>Tamai I</u> ※, Ieiri I, Yasui-Furukori N, Uno T. The change of pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers through the single and simultaneous grapefruit juice ingestion. Drug Metab. Pharmacokinet. , 30: 352-357, 2015.
30	Takahashi K, Yoshisue K, Chiba M, Nakanishi T, <u>Tamai I</u> ※. Involvement of concentrative nucleoside transporter 1 in intestinal absorption of trifluridine using human small intestinal epithelial cells. J. Pharm. Sci. , 104: 3146-3153, 2015.
31	Shimada T, Nakanishi T※, Tajima H, Yamazaki M, Yokono R, Takabayashi M, Shimada T, Sawamoto K, Miyamoto KI, Kitagawa H, Ohta T, <u>Tamai I</u> , Sai Y. Saturable hepatic excretion of gemcitabine involves biphasic uptake mediated by nucleoside transporters equilibrative nucleoside transporter 1 and 2. J. Pharm. Sci. , 104: 3162-3169, 2015.
32	Shimada H, Nakamura Y, Nakanishi T, <u>Tamai I</u> ※. OATP2A1/SLCO2A1-mediated prostaglandin E2 loading into intracellular acidic compartments of macrophages contributes to exocytotic secretion. Biochem. Pharmacol. , 98: 629-638, 2015.
33	Gose T, Nakanishi T, Kamo S, Shimada H, Otake K, <u>Tamai I</u> ※. Prostaglandin transporter (OATP2A1/SLCO2A1) contributes to local disposition of eicosapentaenoic acid-derived PGE ₃ . Prostaglandins Other Lipid Mediat. , 122: 10-17, 2015.
○34	担当研究者 (玉井郁巳) 英文総説、査読あり Donovan MD, Polli JE, Langguth P, <u>Tamai I</u> ※, Vig B, Yu LX, Gordon L. Amidon: Very sustained drug absorption. J. Pharm. Sci. , 104: 2650-2663, 2015.
35	Nakanishi T, <u>Tamai I</u> ※. Interaction of drug or food with drug transporters in intestine and liver. Curr. Drug Metab. , 16: 753-764, 2015.
36	担当研究者 (玉井郁巳) 和文総説その他 <u>玉井郁巳</u> ※ 消化管のトランスポーターと化学療法、 化学療法の領域 、31:40-49, 2015
37	中西猛夫、 <u>玉井郁巳</u> ※、薬物及び内因性物質の肺動態調節に関わる輸送体、 ファインケミカル 、44:38-46, 2015
○38	担当研究者 (加藤将夫) 論文、国際紙、査読あり Wei L, Tominaga H, Ohgaki R, Wiriyasermkul P, Hagiwara K, Okuda S, Kaira K, <u>Kato Y</u> , Oriuchi N, Nagamori S, Kanai Y※. Transport of 3-fluoro-L- α -methyl-tyrosine (FAMT) by organic ion transporters explains renal background in [¹⁸ F]FAMT positron emission tomography. J. Pharmacol. Sci. , in press.
39	Tang Y, <u>Masuo Y</u> , Sakai Y, Wakayama T, Sugiura T, Harada R, Futatsugi A, Komura T, Nakamichi N, Sekiguchi H, Sutoh K, Usumi K, Iseki S, Kaneko S, <u>Kato Y</u> ※. Localization of xenobiotic transporter OCTN1/SLC22A4 in hepatic stellate cells and its protective role in liver fibrosis. J. Pharm. Sci. , in press.
40	Yamada T, Takakura H, Jue T, Hashimoto T, Ishizawa R, Furuichi Y, <u>Kato Y</u> , Iwanaka N, Masuda K※. Myoglobin and the Regulation of Mitochondrial Respiratory Chain Complex IV. J. Physiol. , 594: 483-495, 2016.
41	Fujita K, <u>Masuo Y</u> , Okumura H, Watanabe Y, Suzuki H, Sunakawa Y, Shimada K, Kawara K, Akiyama Y, Kitamura M, Kunishima M, Sasaki Y, <u>Kato Y</u> ※. Increased plasma concentrations of unbound SN-38, the active metabolite of irinotecan, in cancer patients with severe renal failure. Pharm. Res. , 33: 269-282, 2016.
○42	Naka K, Jomen Y, Ishihara K, Kim J, Ishimoto T, Bae E, Mohny R, Stirdivant SM, Oshima H, Oshima M, Kim DW, Nakauchi H, Takihara Y, <u>Kato Y</u> , Ooshima A, Kim SJ※. Dipeptide species regulate nutrient signaling essential for the maintenance of chronic myelogenous leukemia stem cells. Nat. Commun. , 6: 8039, 2015.
43	担当研究者 (加藤将夫) 和文総説その他 中道範隆、 <u>加藤将夫</u> ※、神経細胞に発現する異物取り込みトランスポーターの役割、 ファルマシア (最前線) 51: 337-341, 2015.

②学会等における発表

発表題名 等	
<p>(発表題名、発表者名、発表した学会等の名称、開催場所、口頭発表・ポスター発表の別、審査の有無、発表年月(西暦)について記入してください。)(以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。)</p> <p>・発表者名は参加研究者を含む全員の氏名を、論文等と同一の順番で記載すること。共同発表者がいる場合は、全ての発表者名を記載し、主たる発表者名は「※」印を付して下さい。発表者名について主担当研究者には<u>二重下線</u>、担当研究者については<u>下線</u>、若手研究者については<u>波線</u>を付して下さい。</p> <p>・口頭・ポスターの別、発表者決定のための審査の有無を区分して記載して下さい。</p> <p>・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</p> <p>・海外の連携機関の研究者との国際共同発表には、番号の前に「◎」印を、また、それ以外の国際共同発表については番号の前に○印を付して下さい。</p>	
1	<p>主担当研究者(中島美紀) 招待講演・シンポジウム <u>中島美紀</u>※：第29回日本薬物動態学会ワークショップ 反応性代謝物と毒性 2015.5.14-14 東京</p>
2	<p><u>Nakajima M</u>※：microRNAs regulating P450 expression and activities: perspective for future medicine. 19th International Conference of Cytochrome P450. 2015.6.12-15, Tokyo, Japan</p>
3	<p><u>中島美紀</u>※：薬物動態を制御する microRNA と創薬・個別化医療への展望 microRNAs regulating drug response and toxicity: perspective of future drug development and personalized medicine 第22回HAB研究機構学術年会 2015.6.26-27 上條講堂</p>
4	<p><u>Nakajima M</u>※：microRNAs regulating nuclear receptors in liver: therapeutic potential for liver fibrosis. 2015 International Joint Symposium of Kanazawa University – Pusan National University – Shenyang Pharmaceutical University, 2015.10.22, Kanazawa, Japan</p>
5	<p><u>中島美紀</u>※：医薬品毒性に関わる miRNA-SNP 網羅的解析 日本薬物動態学会第30回年会 2015.11.12-14 シンポジウム 東京</p>
6	<p>Nakano M※, Fukami T, Gotoh S, <u>Nakajima M</u>: Effects of RNA editing on human P450 expression. 日本薬物動態学会第30回年会 2015.11.12-14 シンポジウム 東京</p>
7	<p><u>中島美紀</u>※：薬物応答または副作用予測とマイクロ RNA 薬物動態談話会第38回年会 2015.11.30-12.1 シンポジウム 浜松</p>
8	<p><u>Nakajima M</u>※：Impact of microRNA-dependent regulation on drug metabolism. Lecture in Manchester University, 2015.12.17 Manchester, UK</p>
9	<p><u>中島美紀</u>※：薬効および医薬品毒性のバイオマーカーとなる microRNA の探索 名古屋市立大学セミナー 2015.12.29 名古屋</p>
10	<p><u>中島美紀</u>※：薬物動態・医薬品副作用と microRNA 鳥取県産業振興機構バイオフロンティア推進室人材育成講座 2016.1.15 米子</p>
11	<p>中野正隆※、<u>深見達基</u>、後藤紗希、<u>中島美紀</u>：RNA 編集に着目した薬物代謝関連遺伝子の転写後調節機構の解明 日本薬学会第136年会 2016.3.26-28 シンポジウム 横浜</p>
12	<p><u>中島美紀</u>※：薬学研究のこれから—基礎と臨床の架け橋—薬物代謝研究の視点から 日本薬学会第136年会 2016.3.26-28 シンポジウム 横浜</p>
13	<p>主担当研究者(中島美紀) 一般演題 織田進吾※、松尾研太郎、<u>深見達基</u>、<u>中島美紀</u>、横井毅：HepaRG 細胞および免疫・炎症関連遺伝子マーカーを用いた薬剤性肝障害リスク評価系の構築 第42回日本毒性学会学術年会 2015.6.29-7.1 金沢</p>
14	<p>齊藤駿※、<u>中島美紀</u>、<u>中西猛夫</u>、<u>玉井郁巳</u>：スタチン誘発性骨格筋毒性発症に関わる microRNA の探索 第42回日本毒性学会学術年会 2015.6.29-7.1 金沢</p>
15	<p><u>深見達基</u>※、飯田あずみ、山田卓也、<u>中島美紀</u>：ケトコナゾールによる肝毒性発現に対するヒト AADAC の関与 第42回日本毒性学会学術年会 2015.6.29-7.1 金沢</p>
16	<p>中野正隆※、<u>深見達基</u>、後藤紗希、<u>中島美紀</u>：RNA 編集による miR-378 認識配列形成を介したヒト AhR 発現制御 第7回日本 RNAi 研究会 2015.8.26-28 広島</p>
17	<p><u>Fukami T</u>※, Kurokawa T, Tomohiro Y, <u>Nakajima M</u>: Prasugrel hydrolysis in dog intestine lacking CES is catalyzed by AADAC, and AADAC equally contributes to the hydrolysis with CES in human. 日本薬物動態学会第30回年会 2015.11.12-14 口頭 東京</p>

18	Kutsukake T※, Furukawa Y, Kato Y, Gotoh S, <u>Fukami T</u> , <u>Nakajima M</u> : Characterization of rat UGT1A2, UGT1A6, and UGT1A7: effects of BSA on kinetics of glucuronidations. 日本薬物動態学会第30回年会 2015.11.12-14 ポスター 東京
19	Katayama K※, Gotoh S, <u>Fukami T</u> , Ishida H, Kubota Y, Kusumoto S, Fujita K, Sasaki Y, <u>Nakajima M</u> : Comprehensive analysis of miRNA-variants in Japanese healthy subjects, non-small cell lung carcinoma and colorectal cancer patients. 日本薬物動態学会第30回年会 2015.11.12-14 ポスター 東京
20	Tatsumi N※, Tokumitsu S, <u>Fukami T</u> , <u>Nakajima M</u> : miR-141 regulates the expression of human UGT1A enzymes. 日本薬物動態学会第30回年会 2015.11.12-14 ポスター 東京
21	Saito S※, Shirasaki Y, <u>Nakajima M</u> , Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : Evaluation of microRNA associated with statin-induced skeletal muscle toxicity. 日本薬物動態学会第30回年会 2015.11.12-14 ポスター 東京
22	Liu W※, <u>Nakajima M</u> , Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : miR-24 regulates expression and function of human OATP2B1. 日本薬物動態学会第30回年会 2015.11.12-14 ポスター 東京
23	Iwamura A※, Ito M, Mitsui H, Hasegawa J, Kosaka K, Kino I, Tsuda M, <u>Nakajima M</u> , Yokoi T, Kume T: Toxicological evaluation of acyl glucuronides utilizing half-lives, peptide adducts, and immunostimulation assays. 日本薬物動態学会第30回年会 2015.11.12-14 ポスター 東京
24	齊藤駿※、白崎佑磨、 <u>中島美紀</u> 、 <u>中西猛夫</u> 、 <u>玉井郁巳</u> ：スタチン誘発性骨格筋毒性バイオマーカーとしての microRNA の探索 日本薬学会北陸支部第127回例会 2015.11.15 口頭 富山
25	小西慶吾※、深見達基、後藤紗希、 <u>中島美紀</u> ：副作用発症メカニズムの解明を目指したニトラゼパム代謝酵素の同定 日本薬学会第136年会 2016.3.27-29 ポスター 横浜
26	担当研究者（ <u>玉井郁巳</u> ）招待講演・シンポジウム Nakanishi T※: Pathophysiological significance of organic anion transporting polypeptide (OATP). 2 nd Boehringer Ingelheim Transporter Symposium, 2015.5.6, Biberach, Germany.
27	<u>Tamai I</u> ※: OATP Transporters: Pharmacological and Pathophysiological Significance, MEET the EXPERT Transporter Conference, 2015.5.13, Tokyo.
28	<u>Tamai I</u> ※: Quantitative Prediction of Hepatic Disposition of Drugs and Metabolites by In Vitro Sandwich-Cultured Hepatocytes and In Vivo Biomarker, 19 th International Conference on Cytochrome P450, Biochemistry, Biophysics, and Biotechnology, 2015.6.13, Tokyo, Japan.
29	<u>玉井郁巳</u> ※：コーヒーの尿酸値低下作用とその責任成分の同定 全日本コーヒー協会成果発表会 2015.6.19 東京
30	<u>Tamai I</u> ※: Local DDI on Transporters, TRIUMPH Symposium, Transporter-mediated Drug-Drug Interaction, 2015.7.8, Tokyo
31	<u>玉井郁巳</u> ※：尿酸動態の調節機構—多様な医薬品による尿酸値変動を中心に— 尿酸と血糖を考える会 2015.7.10 米子
32	<u>玉井郁巳</u> ※：トランスポーターを基盤とする創薬と最適薬物療法に関する研究 第34回蓬庵社研究助成発表会 2015.7.31 大阪
33	<u>玉井郁巳</u> ※：薬の効き目を最適化する薬物動態学 北國がん基金市民講座 2015.9.11 北国新聞会館 金沢
34	Nakanishi T※: Role of Breast Cancer Resistance Protein (BCRP/ABCG2) in Multidrug Resistance and Its Gene Expression in Cancer Cells. 4th Guangzhou International Symposium on Oncology (GZO), 2015.11.6, Guangzhou, China.
35	<u>玉井郁巳</u> ※：トランスポーターの現状と近未来 第30回日本薬物動態学会年会 ランチオンセミナー 2015.11.12 東京
36	Chino Y※, <u>Tamai I</u> : Drug-induced changes in serum uric acid level explained by transporters found in clinical studies. 日本薬物動態学会29年会シンポジウム 2015.11.13 東京

37	Nakanishi T※, <u>Tamai I</u> , Ross DD: Impact of breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) on chemotherapy; its function and gene regulation in cancer cells. 45 th Annual Meeting of The Korean Society of Pharmaceutical Sciences and Technology (KSPST), 2015.11.20, Seoul, Korea.
38	<u>玉井郁巳</u> ※: Risk and Benefit of Local DDI on Transporters. 日本薬剤学会 経口吸収フォーカスグループ第6回会宿討論会、2015.12.11 兼六荘、金沢
39	<u>Tamai I</u> ※: Possible Risk and Benefit of Local Drug-Drug Interactions (DDIs) on Transporters. Seminar at NKI, 2015.12.15, Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, Netherlands.
40	<u>Tamai I</u> ※: Time to Consider Local DDI on Transporters. University of Manchester, 2015.12.17, Manchester, UK.
41	<u>玉井郁巳</u> ※: 尿酸トランスポーター活性変動に因る尿酸値変動と血管内皮障害 第一回北陸高尿酸血症セミナー 2016.2.20 金沢
42	担当研究者 (<u>玉井郁巳</u>) 一般演題 Takeuchi R, Shinozaki K, Nakanishi T, <u>Tamai I</u> ※: ABC 輸送体上での薬物相互作用に起因する Donepezil の心毒性リスク 日本薬剤学会第30年会 2015.5.21 長崎
43	Yamada K※, <u>Komori K</u> , Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : BCRP 機能低下による尿酸の血管内皮細胞障害作用 第10回トランスポーター研究会年会 2015.6.21 東京
44	Nakanishi T※: プロスタグランジン輸送体 OATP2A1 は肺を線維症から保護する 第10回トランスポーター研究会・中堅若手シンポジウム3 2015.6.21 東京
45	Saito S※, <u>Nakajima M</u> , Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : スタチン誘発性骨格筋毒性発症に関わる microRNA の探索 第42回日本毒性学会学術年会 2015.6.29. 金沢
46	Yamada K※, <u>Komori H</u> , Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : Hyperuricemia-induced endothelial dysfunction by non-linear down-regulation of BCRP. 日本薬物動態学会 29 年会 2015.11.12. 東京
47	Nakamura Y※, Nakanishi T, Shimizu J, Shimada H, <u>Tamai I</u> : Pyrogenic effect of endotoxin is attenuated in organic anion transporting polypeptide (OATP) 2A1 knockout (<i>Slco2a1^{-/-}</i>) mice. 日本薬物動態学会 29 年会 2015.11.12. 東京
48	Fujita D※, Saito Y, Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : Involvement of OATP2B1-mediated accumulation of SN-38 in enterocytes for irinotecan-derived gastrointestinal toxicity. 日本薬物動態学会 29 年会 2015.11.12 東京
49	Liu W※, <u>Nakajima M</u> , Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : miR-24 regulates expression and function of human OATP2B1. 日本薬物動態学会 29 年会 2015.11.12 東京.
50	Saito S※, Shirasaki T, <u>Nakajima M</u> , Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : Evaluation of microRNA associated with statin-induced skeletal muscle toxicity. 日本薬物動態学会 29 年会 2015.11.12 東京
51	Nakanishi T※, Ogawa T, Yanagihara C, <u>Tamai I</u> : A modeling of cellular disposition of external 5-aminolevulinic acid (ALA)-induced protoporphyrin IX (PPIX) for photodynamic cancer therapy. 日本薬物動態学会 29 年会 2015.11.12. 東京
52	Takahashi K※, Yoshisue K, Chiba M, Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : Involvement of nucleoside transporter(s) in intestinal absorption of trifluridine by in vitro human small intestinal epithelial cells. 日本薬物動態学会 29 年会 2015.11.12 東京
53	Watanabe M※, Watanabe T, Yabuki M, <u>Tamai I</u> : Dehydroepiandrosterone Sulfate, a Useful Endogenous Probe for Evaluation of Drug-Drug Interaction on Hepatic Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) in Cynomolgus Monkeys. 日本薬物動態学会 29 年会 2015.11.12 東京
54	Saito S※, Shirasaki Y, <u>Nakajima M</u> , Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : スタチン誘発性骨格筋毒性バイオマーカーとしての microRNA の探索 日本薬学会北陸支部第127回例会 2015.11.15 富山
55	Kamo S※, Nakanishi T, Aotani R, Gose T, <u>Tamai I</u> : FDA 承認薬ライブラリを用いたプロスタグランジントランスポーター OATP2A1 の阻害剤探索 日本薬学会北陸支部第127回例会 2015.11.15 富山

56	Yamada K※, Miki Y, Sekine K, Komori H, Nakanishi T, Tamai I : コーヒー摂取が及ぼす消化管 BCRP 輸送活性上昇機構と尿酸・薬物動態への影響 第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2015.11.19 熊本
57	Fujita D※, Saito Y, Maeda A, Hoshina H, Nakanishi T, Tamai I : OATP2B1 による SN-38 の消化管動態調節を利用する消化器毒性回避法に関する研究 第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2015.11.19 熊本
58	Nakanishi T, Nakamura Y※, Shimada H, Gose T, Kou J, Sakiyama S, Tamai I : OATP2A1 のプロスタグランジン E2 動態調節を介した炎症制御に関する研究 第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2015.11.19 熊本
59	Nishizawa K※, Wada S, Nakanishi T, Tamai I : 肝 OATP/Oatp 上での薬物相互作用を予測する内因性プローブとしての Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) の有用性評価 日本薬学会第 136 年会 2016.3.27-29 横浜
60	Nakamura Y※, Nakanishi T, Shimada H, Shimizu J, Tamai I : リポ多糖誘発性発熱反応におけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1 の役割. 日本薬学会第 136 年会 2016.3.27-29 横浜
61	Sakiyama S※, Nakanishi T, Kou J, Shimada H, Tamai I : ブレオマイシン誘導性肺線維症モデル炎症期におけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1 の役割 日本薬学会第 136 年会 2016.3.27-29 横浜
62	担当研究者 (加藤将夫) 招待講演 Kato Y※, Masuo Y, Nakamichi N: ABC transporters involved in xenobiotics disposition in the skin. Meet the Experts: Transporter Conference Tokyo 2015, 2015.5.13, Tokyo.
63	加藤将夫※ : 腎障害患者における肝トランスポーターの変化と臨床でのインパクト 第 23 回クリニカルファーマシーシンポジウム医療薬学フォーラム 2015 シンポジウム「トランスポーターと創薬・育薬」 2015.7.4-5 名古屋
64	Kato Y※, Masuo Y, Nakamichi N: Role of ABC xenobiotic transporters in drug disposition in the skin. In “The Best of the Rest – Drug Transport across Non-traditional Biological Barriers,” 2015 AAPS Annual Meeting and Exposition. 2015.10.25-29, Orange Country Convention Center, Orlando, USA.
65	担当研究者 (加藤将夫) 一般講演 石本尚大※、中道範隆、中山敬悟、増尾友佐、加藤将夫 : 膜輸送体 OCTN1/SLC22A4 によるエルゴチオネイン脳内分布は神経新生を促進する 第 10 回トランスポーター研究会年会慶應義塾大学薬学部芝共立キャンパス 2015.6.20-21 (優秀発表賞を受賞) 東京
66	Fujita K※, Masuo Y, Okumura H, Sasaki Y, Kato Y: Appropriate dose of irinotecan in cancer patients with severe renal failure (SRF). 第 13 回日本臨床腫瘍学会学術集会 ロイトン札幌 2015.7.16-18 札幌
67	Ishimoto T※, Nakamichi N, Masuo Y, Kato Y: Analysis on mechanisms underlying promotion of neuronal differentiation by ergothioneine in neural stem cells. 25th Biennial Meeting ISN-APSN, 2015.8.23-27, Cairns, Australia.
68	Nakamichi N※, Yamauchi Y, Masuo Y, Kato Y: Inhibition of multidrug resistance-associated proteins exerts cytotoxicity to neuroblastoma without neurotoxicity. 25th Biennial Meeting ISN-APSN, 2015.8.23-27, Cairns, Australia.
69	三田村萌恵※、中道範隆、石本尚大、中山敬悟、増尾友佐、関口博太、須藤慶太、杉正人、宇住晃治、加藤将夫 : タモギエキス末含有成分エルゴチオネインのストレス性精神障害に及ぼす作用 Possible application of ergothioneine contained in Tamogi-take extract for treatment of stress-related neuropsychiatric disorders. 第 10 回遺伝子栄養学研究会学術集会北広島クラッセホテル 2015.9.4 北広島
70	石本尚大※、中道範隆、増尾友佐、加藤将夫 : Ergothioneine promotes neuronal differentiation via induction of neurotrophin 5 in cultured neural stem cells. 第 58 回日本神経化学学会大会、2015.9.11-13 大宮ソニックシティ 埼玉
71	Tang Y※, Masuo Y, Nakamichi N, Kato Y: Functional Expression of Carnitine/organic Cation Transporter OCTN1/SLC22A4 in Hepatic Stellate Cell. 2015 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2015.10.25-29, Orange Country Convention Center, Orlando, USA.

72	二木梓※、 <u>増尾友佑</u> 、中道範隆、 <u>加藤将夫</u> ：膜輸送体 OCTN1 遺伝子変異体によるビッグアニドの輸送特性 日本薬物動態学会第 30 回年会 2015.11.12-14 タワーホール船堀 東京
73	大庭悠里※、 <u>増尾友佑</u> 、山田耕平、中道範隆、国嶋崇隆、 <u>加藤将夫</u> ：メタボローム解析による膜輸送体 SLC22A4 の糖代謝への関与の探索 日本薬物動態学会第 30 回年会 2015.11.12-14 タワーホール船堀 東京
74	田口貴之※、 <u>増尾友佑</u> 、小木達也、中道範隆、 <u>加藤将夫</u> ：ラットを用いた Oatp 典型的阻害剤シクロスポリンの薬物相互作用に関する in vitro-in vivo 定量的評価 日本薬物動態学会第 30 回年会 2015.11.12-14 タワーホール船堀 東京
75	小木達也※、 <u>増尾友佑</u> 、藤田健一、北村正典、中道範隆、佐々木康綱、国嶋崇隆、 <u>加藤将夫</u> ：内因性尿毒症物質インドキシル硫酸による OATP1B1 の long-lasting inhibition 日本薬物動態学会第 30 回年会 2015.11.12-14 タワーホール船堀 東京
76	Ehrhardt C※, Nickel S, Selo MA, Clerkin CG, Reynolds PR, <u>加藤将夫</u> 、中道範隆、Talbot BN, Walsh JJ: OCTN1-mediated uptake of ergothioneine protects from tobacco smoke-induced oxidative damage. 日本薬物動態学会第 30 回年会 2015.11.12-14 タワーホール船堀 東京
77	西山美沙※、中道範隆、 <u>増尾友佑</u> 、 <u>加藤将夫</u> マウスにおいて GABA 作用薬の薬効は有機カチオントランスポーターOCTN1 に影響される、日本薬物動態学会第 30 回年会、2015.11.12-14、タワーホール船堀、東京
78	藤田健一※、 <u>増尾友佑</u> 、奥村英典、佐々木康綱、 <u>加藤将夫</u> ：極めて腎機能の低下したがん患者におけるイリノテカン塩酸塩の至適投与量の推定 第 36 回日本臨床薬理学会学術総会 2015.12.9-11 京王プラザホテル 東京
79	石本尚大※、中道範隆、 <u>増尾友佑</u> 、 <u>加藤将夫</u> ：水溶性アミノ酸エルゴチオネインによる神経分化促進メカニズムの解析 Analysis on mechanisms underlying promotion of neuronal differentiation by hydrophilic amino acid ergothioneine. 第 89 回日本薬理学会年会 2016.3.9-11 パシフィコ横浜 横浜
80	西山美沙※、中道範隆、 <u>増尾友佑</u> 、 <u>加藤将夫</u> ：有機カチオン膜輸送体 OCTN1 遺伝子欠損は GABA アンタゴニストペンチレンテトラゾールの効果を減弱させる Deficiency in the gene encoding solute carrier OCTN1 attenuates effect of the GABA antagonist pentylenetetrazle. 第 89 回日本薬理学会年会 2016.3.9-11 パシフィコ横浜 横浜
81	西島ひかり※、石本尚大、 <u>増尾友佑</u> 、中道範隆、 <u>加藤将夫</u> ：マウスミクログリアにおける有機カチオン膜輸送体 OCTN1 の機能的発現 Functional expression of organic cation transporter OCTN1/SLC22A4 in murine microglia. 日本薬学会第 136 年会 2016.3.26-29 パシフィコ横浜 横浜
82	竹田有花※、中道範隆、 <u>増尾友佑</u> 、関口博太、須藤慶太、宇住晃治、 <u>加藤将夫</u> ：DNA 核酸が神経細胞の成熟に及ぼす影響の解析 Effect of deoxyribonucleic acid compounds on neuronal maturation in mice. 日本薬学会第 136 年会 2016.3.26-29 パシフィコ横浜 横浜
83	長谷川葵※、 <u>増尾友佑</u> 、永森收志、林和輝、中道範隆、金井好克、 <u>加藤将夫</u> ：ヒト肝ミクロソームを用いたモノアミン酸化酵素基質薬の in vivo 代謝安定性予測 Prediction of in vivo metabolic stability of the drugs metabolized by monoamine oxidase using human liver microsomes. 日本薬学会第 136 年会 2016.3.26-29 パシフィコ横浜 横浜

5. 若手研究者の派遣実績（計画）

【海外派遣実績（計画）】

年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	合計
派遣人数	2 人	3 人 (2 人)	2 人 (2 人)	3 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

【本年度の海外派遣実績】

派遣者①の氏名・職名： 増尾 友佑・助教

<p>（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）</p> <p>核内受容体 VDR の誘導メカニズムとその影響に関する国際共同研究を行った。また、抗がん薬として用いられる分子標的薬の肝障害メカニズムを明らかにするため、メタボローム解析の手法を用いたオフターゲット阻害標的の探索を行った。</p> <p>（具体的な成果）</p> <p>受入研究者 Gonzalez 博士との共同研究により、VDR は正常肝細胞ではほとんど発現していないものの、炎症性サイトカインによって発現が増加することを明らかにした。VDR はリガンドである VD の添加によって、小腸において薬物代謝酵素 CYP3A4 や薬物輸送体 ABCB1 の発現を誘導することから、炎症時における VDR を介した肝細胞での CYP3A4 や ABCB1 の発現誘導を、肝細胞特異的 VDR ノックアウトマウスを用いて検討した。炎症性サイトカイン存在下でのみ、VD による ABCB1 の発現誘導が肝細胞で確認された。今後、ABCB1 基質薬の体内動態変化、薬効および副作用に与える影響を評価する予定である。</p>				
派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
北米・アメリカ合衆国、National Cancer Institute、Laboratory of Metabolism、Frank J. Gonzalez 博士	90 日	260 日	0 日	350 日

派遣者②の氏名・職名： 小森 久和・助教

<p>（当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）</p> <p>細胞膜に存在し、内因性増殖因子や薬剤などを運ぶ薬物輸送体 ABCC4 が、AML や ALL の急性白血病の進展および薬剤耐性に与える影響を検討した。本年度は、ABCC4 が抗がん剤の有効性を低下させることに着目し、がん細胞の薬剤耐性機構に関する研究を進展させた。</p> <p>（具体的な成果）</p> <p>受入研究者 Schuetz 博士との共同研究により、ABCC4 はユビキチン化によりタンパク質の安定性と細胞内局在が制御されていることを明らかにした。ユビキチン化され得る ABCC4 上のリシン残基の中から、発現と局在の制御に重要なリシン残基を特定することに</p>
--

成功した。ユビキチン化を阻害すると、ABCC4 の発現が低下するだけでなく、内在化 が認められることを明らかにした。また、白血病治療薬である 6-メルカプトプリンの殺細胞効果が増強したことから、有効な薬物治療の実現のために ABCC4 の局在変化を明らかにする重要性が示唆された。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
北米・アメリカ合衆国、St. Jude Children's Research Hospital, Pharmaceutical Department, John D. Schuetz 博士	89 日	341 日	30 日	460 日
オーストリア、学会 ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins: From Multidrug Resistance to Genetic Disease 等	0 日	15 日	0 日	15 日

派遣者④の氏名・職名： 深見 達基・准教授

(当該若手研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動)

薬物性肝障害は医薬品が代謝されて生じる反応性代謝物に起因すると考えられる例が多いことから、副作用として肝障害を発症する医薬品について、毒性と関連する反応性代謝物と代謝反応に関わる酵素の同定、ならびにモデル動物を用いた in vivo での検証実験を行う。

(具体的な成果)

派遣者③は 3 月 2 日に渡米し、研究開始に必要な手続きや講習の聴講などを行った。受入研究者 Gonzalez 博士との研究打ち合わせを行い、研究に必要な遺伝子改変動物の準備を行っている。

派遣先 (国・地域名、機関名、部局名、受入研究者)	派遣期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
北米・アメリカ合衆国、National Cancer Institute, Laboratory of Metabolism, Frank J. Gonzalez 博士	0 日	30 日	275 日	305 日

※本年度の派遣者毎に作成すること。

6. 研究者の招へい実績（計画）

【招へい実績（計画）】

年度	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	合計
招へい人数	1 人	1 人 (0 人)	3 人 (1 人)	3 人

※当該年度は実績、次年度以降は計画している人数を記載

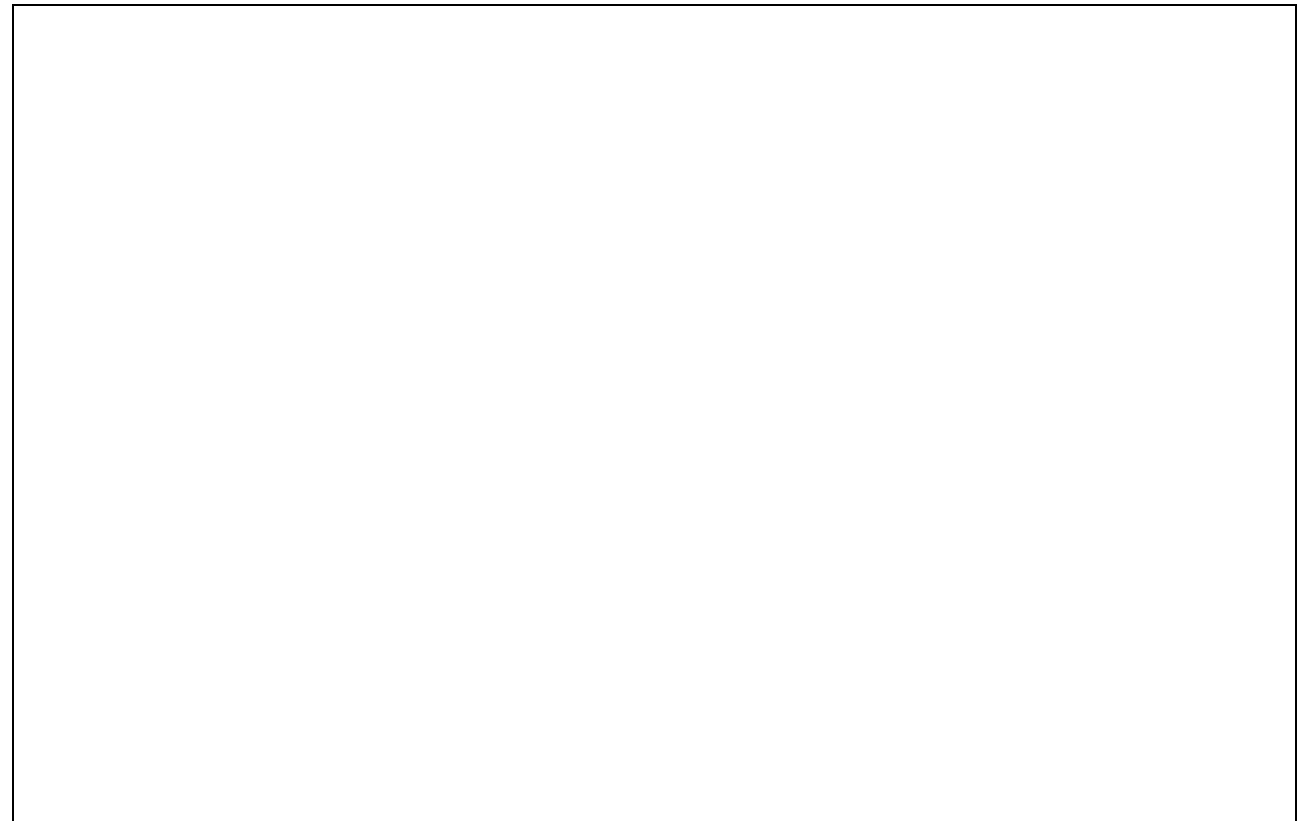
【本年度の招へい実績】

招へい者③の氏名・職名： Frank J. Gonzalez・Head

<p>（当該研究者の国際共同研究における役割を含めた具体的な研究活動）</p> <p>派遣者①と④の研究指導を担当しており、遺伝子改変動物を用いた医薬品毒性機構解明および LC-MS/MS を用いたメタボローム解析による病態バイオマーカー探索について、研究の進捗状況や今後の研究の展開について打ち合わせを行った。また、さらなる国際共同研究の推進のために、金沢大学にて特別講演ならびに研究セミナーを開催し、国際研究交流に貢献した。</p> <p>（具体的な成果）</p> <p>共同研究の進捗状況の確認と今後の研究の展開について打ち合わせをすることで学術論文としてまとめる構想を練ることができた。</p> <p>また、特別講演ならびに研究セミナーを行うことで相互の研究内容の理解を深め、共通した関心をもつ研究内容の発掘やさらなる共同研究への発展の糸口となった。また、金沢大学で行っている研究内容を理解してもらうことで、共通した関心を持つ研究内容の発掘やさらなる共同研究への発展の糸口となった。</p>				
招へい元（機関名、部局名、国名）及び 日本側受入研究者（機関名）	招へい期間			合計
	平成 26 年度	平成 27 年度	平成 28 年度	
Gonzalez 博士（National Cancer Institute、Laboratory of Metabolism、 アメリカ合衆国）中島美紀（金沢大学）	0 日	3 日	0 日	3 日

※本年度の招へい者毎に作成すること。

7. 翌年度の補助事業の遂行に関する計画



※ 補助事業が完了せずに国の会計年度が終了した場合における実績報告書には、翌年度の補助事業の遂行に関する計画を附記すること。