

様式6（第15条第1項関係）

平成29年4月3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28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29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） 39,840,000 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 ユミ 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	
カトウ ネキオ 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）
テラグチ ヒロフミ 寺口 浩史	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頁以降は、交付決定を受けた時点の事業計画の項目に合わせて必要に応じて修正すること。

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。若手研究者・深見達基准教授は連携研究者である米国 National Cancer Institute の Gonzalez 博士とともに、解熱鎮痛薬インドメタシンによって発症する肝障害や胃腸障害の発症機構について解析した。その結果、それらの毒性発症に解毒酵素やトランスポーターの発現変動が関わっており、さらに還元酵素 NADPH-quinone oxidoreductase 1 (NQO1) の介在によるものであることを、NQO1 ノックアウトマウスを用いた *in vivo* 実験で明らかにした。Gonzalez 博士の研究室から帰国した若手研究者・増尾友佑助教は、肝細胞中のビタミン D 受容体 (VDR) が炎症時に活性化することを明らかにし、VDR を介した代謝酵素や薬物トランスポーターの発現変動による薬物動態の変化、薬効・副作用に与える影響を検討した。さらに、抗がん薬の肝障害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探索を推進した。さらに両若手研究者は、細胞毒性を示す胆汁酸成分のヒトとマウスにおける種差の原因を究明し、その研究成果を国際学術雑誌に発表した。

第二に、薬物毒性ならびに耐性に関わる薬物トランスポーター 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、基質排出に働くため、その発現変動は薬物毒性や副作用機構の一因となる。また、がん細胞に高く発現し、抗がん剤の有効性を低下させる。6-メルカプトプリンをはじめとして ABCC4 の基質となる抗がん剤は細胞毒性が強いため、本研究は安全で効率的な薬物治療に資するものである。昨年度に引き続き、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中であつた若手研究者・小森久和助教は、帰国後、がん細胞の薬剤耐性機構との関連研究を進展させた。特に ABCC4 の機能調節機構としてユビキチン化に着目し、ABCC4 が機能するための形質膜発現及び安定性を制御する分子を追究した。

第三に、抗がん薬を含む薬物の体内動態制御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、デキサメタゾンの経皮投与後の血中への吸収過程や、全身投与後の皮膚への分布過程にトランスポーター P-gp が関与することを明らかにし、国際学術雑誌に発表した。また、Schinkel 博士が樹立した P-gp/BCRP ノックアウトマウスにおいて抗がん薬レゴラフェニブの皮膚中濃度が上昇したことから、レゴラフェニブの皮膚への移行にも P-gp/BCRP が関わっていることを明らかにした。皮膚毒性は、レゴラフェニブをはじめとする複数の抗がん薬で発症頻度が高い副作用であり、皮膚における P-gp/BCRP の機能変動は皮膚毒性の発症因子の一つになり得ることを示した。さらに、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、バイオマーカー候補となる microRNA の絞り込みを行った。

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・深見達基准教授が行った研究により、解熱鎮痛薬インドメタシンによる肝障害および胃腸障害の発症機構が明らかになった。インドメタシンをマウスに投与すると、グルタチオン生合成酵素や毒性の原因と考えられる抱合体を排泄するトランスポーター Abcc2/MRP2 の発現が低下し、それらの発現低下に、解毒酵素として知られる NQO1 が関わっていることを明らかにした。さらなる詳細な機構解明に向けて帰国後も研究を推進している。また、細胞毒性を示す胆汁酸の構成成分がヒトとマウスで異なる原因が、生合成を担う酵素であるマウス Cyp2c とヒト CYP2C の機能の差に起因することを明らかにし、若手研究者・増尾助教と連名にて国際学術雑誌に発表した (J Lipid Res 57:2130-2137, 2016)。主担当研究者および担当研究者は6月に釜山で開催された国際薬物動態学会および10月に Davis で開催されたマイクロソームと薬物の酸化国際シンポジウムに出席の折、Gonzalez 博士と会合し（後者は若手研究者・増尾助教とともに）、得られた研究成果の論文作成ならびに今後の研究の展開等について打ち合わせを行った。現在、論文投稿準備中である。

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、血液系悪性腫瘍、特に急性骨髄性白血病で発現が高い ABCC4 (MRP4) による薬剤耐性機構への関与を明らかにする国際共同研究を推進した。ABCC4 の発現と細胞内局在性に及ぼすユビキチン化の影響を検討した結果、ABCC4 は E3 ユビキチンリガーゼ cullin-3 と相互作用しており、cullin-3 の NEDD 化によって ABCC4 がユビキチン化されることでタンパク質安定性が向上していることを明らかにした。また、cullin-3 は ABCC4 の形質膜局在にも必要であることも示された。NEDD 化阻害剤 pevonedistat は ABCC4 を内在化させ、抗がん剤 6-メルカプトプリンによる殺細胞効果を増大させたことから、有効な薬物治療に向けた ABCC4 の局在調節の重要性が示された。さらに、主担当研究者および担当研究者は6月に釜山で開催された国際薬物動態学会において、Schuetz 博士とも、得られた研究成果の論文作成ならびに今後の研究展開等について打ち合わせを行った。加えて、本学大学院博士課程修了生が来年度から博士研究員として Schuetz 博士の研究室に採用されることが決まっており、さらなる共同研究の展開も期待できる。

連携機関 The Netherlands Cancer Institute の Schinkel 博士を招聘し、薬物トランスポーターと薬物代謝酵素を介した薬物動態制御に関して得られた知見についてディスカッションした。Schinkel 博士が樹立した薬物トランスポーター P-gp 発現細胞およびトランスポーター P-gp/BCRP ノックアウトマウスを用いて、デキサメタゾンや抗がん薬レゴラフェニブの *in vivo* 体内動態に与える P-gp および BCRP の寄与を明らかにした。Schinkel 博士との共同研究の成果を国際学術雑誌に発表した (Int. J. Pharm., in press)。さらに、P-gp/BCRP ノックアウトマウスを用いて、メタボローム解析による皮膚炎バイオマーカーおよび肝毒性バイオマーカーを同定する研究を推進した。皮膚炎バイオマーカーについては国内学会で発表し、現在、論文投稿準備中である。

以上のように、共同研究の成果を学会ならびに国際学術雑誌に複数発表しており、現在執筆中の論文も複数ある。本事業主催のシンポジウムを開催し、Schinkel 博士による講演ならびに派遣若手研究者増尾助教と小森助教による研究成果発表により、本事業の達成度が確認された。本事業終了後も、国際研究ネットワークの拡大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> <p>・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。</p> <p>・さらに数がある場合は、欄を追加して下さい。</p> <p>・著者名について、責任著者に「※」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。</p> <p>・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。また、主要連携研究者については<u>斜体・太下線</u>、連携研究者については<u>斜体・破線</u>として下さい。</p>	
1	<p>主担当研究者（<u>中島美紀</u>）国際紙、査読あり</p> <p>Nakano M, <u>Fukami T</u>, Gotoh S, <u>Nakajima M</u>※. A-to-I RNA editing up-regulates human dihydrofolate reductase in breast cancer. J. Biol. Chem., in press.</p>
2	<p>Asakura M, <u>Fukami T</u>, <u>Nakajima M</u>, Fujii H, Atsuda K, Itoh T, Fujiwara R※. Hepatic dipeptidyl peptidase-4 controls pharmacokinetics of vildagliptin in vivo. Drug Metab. Dispos., 45: 237-245, 2017.</p>
◎3	<p>Takahashi S, <u>Fukami T</u>, Masuo Y, Brocker CN, Xie C, Krausz KW, C. Wolf CR, Henderson CJ, <u>Gonzalez FJ</u>※. Cyp2c70 is responsible for the species difference in bile acid metabolism between mice and humans. J. Lipid Res., 57: 2130-2137, 2016.</p>
4	<p><u>Fukami T</u>※, Iida A, Konishi K, <u>Nakajima M</u>. Human arylacetamide deacetylase hydrolyze ketoconazole triggers hepatocellular toxicity. Biochem. Pharmacol., 116: 153-161, 2016.</p>
5	<p>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>
6	<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>
7	<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>
8	<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, 2016.</p>
9	<p>主担当研究者（<u>中島美紀</u>）英文総説、査読あり</p> <p>Iwamura A※, <u>Nakajima M</u>, Oda S, Yokoi T. Acyl glucuronide and drug toxicity. Drug Metab. Pharmacokinet., 32: 2-11, 2017.</p>
10	<p>Fujiwara R※, Yokoi T, <u>Nakajima M</u>. Structure and protein-protein interactions of human UDP-glucuronosyltransferases. Front. Pharmacol., 7: 388, 2016.</p>
11	<p>主担当研究者（<u>中島美紀</u>）和文総説その他</p> <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 薬学雑誌 印刷中</p>
12	<p><u>深見達基</u>※、後藤紗希、<u>中島美紀</u>※ 創薬および医薬品適正使用の推進を目指した薬物代謝研究 HAB Newsletter 22: 19-21, 2016.</p>
13	<p><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.</p>
14	<p>担当研究者（<u>玉井郁巳</u>）論文、国際紙、査読あり</p> <p>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.</p>

15	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.
16	Matsunaga N, Kaneko N, Staub AY, Nakanishi T, Nunoya K, 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.
○17	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.
18	Kasai T, Nakanishi T, Ohno Y, Shimada H, Nakamura Y, Arakawa H, <u>Tamai I</u> ※. Role of OATP2A1 in PGE ₂ secretion from human colorectal cancer cells via exocytosis in response to oxidative stress. Exp. Cell Res. , 341: 123-131, 2016.
19	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, 2016.
20	Hoshino Y, Fujita D, Nakanishi T, <u>Tamai I</u> ※. Molecular localization and characterization of multiple binding sites of organic anion transporting polypeptide 2B1 (OATP2B1) as the mechanism for substrate and modulator dependent drug-drug interaction. Med. Chem. Commun. , 7:1757-1782, 2016.
21	Saito Y※, Kumamoto T, Makino Y, <u>Tamai I</u> , Ogawa C, Terakado H. A retrospective study of treatment and prophylaxis of ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis in pediatric and adolescent and young adult (AYA) patients with solid tumors. Jpn. J. Clin. Oncol. , 45: 856-861 2016.
○22	担当研究者（玉井郁巳）英文総説、査読あり Gustavsoon L, Bosquillon C, Gumbleton M, Hegelund-Myrback T, Nakanishi T, Price D, <u>Tamai I</u> , Zhou X-H※: Drug transporters in the lung: Expression and potential impact on pulmonary drug disposition. pp.184-227. In Drug Transporters vol. 1: Role and importance in ADME and drug development. Eds Nicholls G and Youdim K, The Royal Society of Chemistry , 2016.
23	担当研究者（玉井郁巳）和文総説その他 <u>玉井郁巳</u> ※、薬剤師が知っておきたい小腸トランスポーターを教えてください、月刊薬事、58：27-31, 2016.
24	<u>玉井郁巳</u> ※、尿酸とトランスポーター、SGLT2 阻害薬による尿酸値低下はトランスポーターを介したメカニズムで説明できるか？尿酸と血糖、2:11-15, 2016.
25	<u>玉井郁巳</u> ※、SGLT2 阻害薬の血清尿酸値低下作用、Bio Clinica, 31:22-27, 2016.
26	<u>玉井郁巳</u> ※、生体膜透過、医療薬学 VI. 薬の生体内運命、日本薬学会編、スタンダード薬学シリーズⅡ 6、pp.2-16、東京化学同人、2016.
27	担当研究者（加藤将夫）論文、国際紙、査読あり <u>Masuo Y</u> , Nagamori S, Hasegawa A, Hayashi K, Isozumi N, Nakamichi N, Kanai Y, <u>Kato Y</u> ※. Utilization of liver microsomes to estimate hepatic intrinsic clearance of monoamine oxidase substrate drugs in humans. Pharm. Res. , in press.
◎28	Hashimoto N, Nakamichi N, Yamazaki E, Oikawa M, <u>Masuo Y</u> , <u>Schinkel AH</u> , <u>Kato Y</u> ※. P-Glycoprotein in skin contributes to transdermal absorption of topical corticosteroids. Int. J. Pharm. , in press.
○29	Abouzed TK, Munesue S, Harashima A, <u>Masuo Y</u> , <u>Kato Y</u> , Kahilo KKK, Yamamoto H, Yamamoto Y※. Preventive effect of salicylate and pyridoxamine on diabetic nephropathy. J. Diabetes Res. , in press.
30	Nakamichi N, Ishimoto T, Yamauchi Y, <u>Masuo Y</u> , <u>Kato Y</u> ※. Screening to identify multidrug resistance-associated protein inhibitors with neuroblastoma-selective cytotoxicity. Biol. Pharm. Bull. , 39:1638-1645, 2016.

31	Futatsugi A, Masuo Y, Kawabata S, Nakamichi N, Kato Y※. L503F variant of carnitine/organic cation transporter 1 efficiently transports metformin and other biguanides. J. Pharm. Pharmacol. , 68: 1160-1169, 2016.
32	Taguchi T, Masuo Y, Kogi T, Nakamichi N, Kato Y※. Characterization of long-lasting Oatp inhibition by typical inhibitor cyclosporine A and in vitro-in vivo discrepancy in its drug interaction potential in rats. J. Pharm. Sci. , 105: 2231-2239, 2016.
33	Nakamichi N, Nakayama K, Ishimoto T, Masuo Y, Wakayama T, Sekiguchi H, Sutoh K, Usumi K, Iseki S, Kato Y※. Food-derived hydrophilic antioxidant ergothioneine is distributed to the brain and exerts antidepressant effect in mice. Brain and Behavior 6: e00477, 2016.
○34	Ben Said M※, Grati M, Ishimoto T, Zou B, Chakchouk I, Ma Q, Yao Q, Hammami B, Yan D, Mittal R, Nakamichi N, Ghorbel A, Neng L, Tekin M, Shi XR, Kato Y, Masmoudi S, Lu Z, Hmani M, Liu X. A mutation in SLC22A4 encoding an organic cation transporter expressed in the cochlea stria endothelium causes human recessive non-syndromic hearing loss DFNB60. Human Genetics. , 135: 513-524, 2016.
○35	Wei L, Tominaga H, Ohgaki R, Wiriyasermkul P, Hagiwara K, Okuda S, Kaira K, Kato Y, 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. , 130:101-109, 2016.
36	Tang Y, Masuo Y, Sakai Y, Wakayama T, Sugiura T, Harada R, Futatsugi A, Komura T, Nakamichi N, Sekiguchi H, Sutoh K, Usumi K, Iseki S, Kaneko S, Kato Y※. Localization of xenobiotic transporter OCTN1/SLC22A4 in hepatic stellate cells and its protective role in liver fibrosis. J. Pharm. Sci. , 105:1779-1789, 2016.
37	Yamada T, Takakura H, Jue T, Hashimoto T, Ishizawa R, Furuichi Y, Kato Y, Iwanaka N, Masuda K※. Myoglobin and the Regulation of Mitochondrial Respiratory Chain Complex IV. J. Physiol. , 594: 483-495, 2016.
38	Fujita K※, Masuo Y, Okumura H, Watanabe Y, Suzuki H, Sunakawa Y, Shimada K, Kawara K, Akiyama Y, Kitamura M, Kunishima M, Sasaki Y, Kato Y※. 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.
○39	担当研究者（加藤将夫）英文総説その他 Erdő F※, Karvaly G, Hashimoto N, Nakamichi N, Kato Y. Critical evaluation and methodological positioning of the transdermal microdialysis technique. A review. J. Controlled. Rel. , 233: 147-161, 2016.
40	担当研究者（加藤将夫）和文総説その他 石本尚大、加藤将夫※ 薬物動態とは～薬物の生体内動態と薬物速度論～Clinical Calcium 26(11)「骨粗鬆症治療薬の薬物動態と使用法～薬物の生体内動態と薬物速度論～」(ゲスト編集：三浦雅一)：9-17, 2016.

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、責任発表者名は「※」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。また、主要連携研究者については<u>斜体・太下線</u>、連携研究者については<u>斜体・破線</u>としてください。</p>	
1	<p>主担当研究者 (<u>中島美紀</u>) 招待講演・シンポジウム <u>中島美紀</u>※: 医薬品感受性・毒性の個人差と UGT 第43回日本毒性学会 2016.6.29-7.1 シンポジウム 名古屋</p>
2	<p><u>中島美紀</u>※: 薬物応答性・医薬品副作用と microRNA 国立医薬品食品衛生研究所 2016.9.16 東京</p>
3	<p><u>Nakajima M</u>※: Impact of RNA editing on microRNA function and drug-metabolizing enzymes. The 21st International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations. 2016.10.2-6 Davis, USA</p>
4	<p>Asakura M※, Fujiwara R, <u>Fukami T</u>, <u>Nakajima M</u>, Fujii H, Atsuda K, Itoh T: Dipeptidyl peptidase-4 greatly contributes to the hydrolysis of vildagliptin in human liver. 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本</p>
5	<p><u>中島美紀</u>※: 薬物応答性を制御する A-to-I RNA 編集 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本</p>
6	<p><u>中島美紀</u>※: 毒性予測および個別化医療への microRNA バイオマーカーの利用 薬物動態談話会第39年会 2016.11.10-11 浜松</p>
7	<p><u>中島美紀</u>※: 薬物応答性・医薬品毒性を制御する microRNA と創薬へ展望 日本ベアリンガーインゲルハイム医薬研究所講演会 2017.3.3 神戸</p>
8	<p><u>中島美紀</u>※: microRNA を利用した肝障害の診断と治療への応用 Diagnostic and therapeutic potential of miRNAs for liver injury 日本薬学会第137年会 日韓シンポジウム 2017.3.25-27 仙台</p>
9	<p>主担当研究者 (<u>中島美紀</u>) 一般演題 Nakano M※, <u>Fukami T</u>, Gotoh S, Takamiya M, Aoki Y, <u>Nakajima M</u>: RNA editing modulates human AhR and its downstream P450 expression. The 11th International ISSX Meeting. 2016.6.12-16 Busan, Korea</p>
10	<p><u>中島美紀</u>※、中野正隆、後藤紗希、<u>深見達基</u>: A-to-I RNA 編集によるヒト AhR ならびに下流遺伝子 CYP1A の発現制御 平成28年度内外環境応答・代謝酵素研究会 2016.9.17-18 静岡</p>
11	<p>Nakano M※, <u>Fukami T</u>, Gotoh S, <u>Nakajima M</u>: RNA editing modulates human dihydroforate reductase expression in breast cancer. The 21st Microsomes and Drug Oxidations. 2016.10.2-6 Davis, USA</p>
12	<p>Ri M※, Okemoto K, Maekawa K, Ito A, Kusumoto S, Ishida T, Osabe M, <u>Nakajima M</u>, Sekine A, Ueda R, Tohkin M, Miyata N, Saito Y, Iida S: Serum lipid metabolomics can predict sensitivity to bortezomib treatment in multiple myeloma. 第78回日本血液学会 2016.10.13-15 横浜</p>
13	<p>Nakano M※, <u>Fukami T</u>, Gotoh S, <u>Nakajima M</u>: Effects of RNA editing on dihydroforate reductase expression in breast cancer. 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本</p>
14	<p>Amano T※, <u>Fukami T</u>, Konishi K, Gotoh S, <u>Nakajima M</u>: Identification of enzymes involved in acetylamindantrolene formation from dantrolene in human liver. 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本</p>

15	Yoshida T※, Fukami T, Gotoh S, Nakajima M: Species difference in substrate specificities of carboxylesterase and arylacetamide deacetylase between human and dog. 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本
16	Konishi K※, Fukami T, Gotoh S, Nakajima M: Enzymes responsible for nitrazepam in human that would cause adverse reactions 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本
17	Gotoh S※, Kutsukake T, Nakajima M: Roles of PXR-SGK2 signaling pathway in statin-induced hepatic fatty acid metabolism 第39回日本分子生物学会年会 2016.11.30-12.2 横浜
18	担当研究者(玉井郁巳)招待講演・シンポジウム Nakanishi T※, Tamai I: Unappreciated role of prostaglandin transporters in pulmonary fibrosis. The 11 th International ISSX Meeting, 2016.6.15 Busan, Korea
19	Tamai I※: Drug-Food Interaction and Evaluation. 日本薬物動態学会第31年会 2016.10.13 松本
20	Tamai I※: トランスポーターでわかってきた薬物動態と生理機構 日本薬物動態学会第31年会 2016.10.14 松本
21	担当研究者(玉井郁巳)一般演題 Nishizawa K※, Wada S, Nakanishi T, Tamai I: Pharmacokinetic Evaluation of Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) as an Endogenous Probe to predict drug-drug interaction on hepatic OATP in rats. The 11 th International ISSX Meeting, 2016.6.13 Busan, Korea
22	Nakamura Y※, Nakanishi T, Shimada H, Tamai I: Prostaglandin Transporter OATP2A1 Contributes to PGE ₂ Secretion from Macrophages in Response to Inflammatory Stimulation. The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics, 2016.6.24 Kyoto
23	Shimizu J※, Nakamura Y, Shimada H, Maruyama S, Nakanishi T, Tamai I: Attenuation of Lipopolysaccharide (LPS)-induced Fever by Lack of Oatp2a1 Expression in the Macrophage (Mφ). The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientist on Pharmaceutics, 2016.6.24 Kyoto
24	Nakanishi T※, Sakiyama S, Kou J, Tamai I: Role of Prostaglandin Transporter OATP2A1 in Inflammatory Phase in Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis, The 1st Workshop for Japan-Korea Young Scientists on Pharmaceutics, 2016.6.24 Kyoto
25	Nakanishi T, Tamai I※: Regulation of PGE ₂ disposition by cell-specific subcellular localization of prostaglandin transporter OATP2A1/SLCO2A1. The 21 st International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, 2016.10.3 Davis, USA
26	Gose T※, Nakanishi T, Tamai I: Alteration in PGE ₂ cellular disposition in murine macrophages by impaired function of prostaglandin transporter OATP2A1. 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13 松本
27	Aotani R※, Nakanishi T, Tamai I: FDA 承認薬ライブラリを用いた OATP2A1 阻害薬の探索 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13 松本
28	Omote S※, Arakawa H, Nakanishi T, Tamai I: 分子標的薬クリゾチニブのクレアチニン トランスポーター阻害作用による血清クレアチニン値上昇への影響 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13 松本
29	Miki Y※, Iwai R, Komori H, Fujita D, Nakanishi T, Tamai I: 食品による薬物の消化管動態影響因子の活性変動の評価 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.14 松本
30	Nakamura Y※, Nakanishi T, Shimada H, Shimizu J, Tamai I: Attenuation of Endotoxin-induced Fever in Prostaglandin Transporter OATP2A1 Global and Macrophage-specific Knockout Mice. The Globalization Pharmaceutics Education Network (GPEN) 2016, 2016.11.11 Kansas, USA
31	Fujita D※, Saito Y, Nakanishi T, Tamai I: Involvement of intestinal transporter OATP2B1 in gastrointestinal toxicity induced by SN-38, an active metabolite of anticancer irinotecan. The Globalization Pharmaceutics Education Network (GPEN) 2016, 2016.11.11 Kansas, USA

32	Nakanishi T※, <u>Tamai I</u> : 肺線維症モデルを用いた炎症におけるプロスタグランジン輸送体 OATP2A1 の役割の検討, 第 38 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム 2016.11.16 Nagoya
33	Maruyama S※, Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : 血管内皮細胞遊走能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 137 年会 2017.3.27 仙台
34	Arai T※, Shirasaki Y, <u>Komori H</u> , Nakanishi T, <u>Tamai I</u> : 果物由来ナノ粒子が及ぼす小腸輸送体への影響 日本薬学会第 137 年会 2017.3.27 仙台
35	担当研究者 (加藤将夫) 招待講演 <u>加藤将夫</u> ※: メタボロミクスからとらえる OCTN1/SLC22A4 の機能と病態治療への応用千里ライフサイエンスセミナー K2 「トランスポーターと創薬～構造と病態からのアプローチ～」 2016.7.6 豊中
36	<u>加藤将夫</u> ※: 薬物動態シミュレーションと予測:腎疾患時の変動を例に 化学工学会第 48 回秋季大会シンポジウム「計測とシミュレーションの融合による生体応答予測の高度化を目指して」 2016.9.8 徳島
37	<u>Kato Y</u> ※: Organic cation transporter OCTN1 as possible target for lung pathology. Workshop on Drug Transporters in the Lungs, 2016.9.22-23 Dublin, Ireland
38	<u>加藤将夫</u> ※、中道範隆、 <u>増尾友佐</u> : 腎障害時の肝薬物膜輸送体の変化と薬物動態への影響評価 第 29 回日本動物実験代替法学会シンポジウム「分子・細胞機能に基づいた個体レベルにおける薬物動態ならびに個人間変動予測の最前線」 2016.11.17 福岡
39	<u>加藤将夫</u> ※: 炎症時に働く有機カチオン膜輸送体の役割と治療への応用 第 90 回日本薬理学会年会公募シンポジウム「トランスポーターの分子同定から展開する創薬研究」 2017.3.16 長崎
40	<u>加藤将夫</u> ※: インビトロ情報に基づく薬物動態と薬物治療の予測シミュレーション 次世代バイオ・医療技術研究会 平成 28 年度第 4 回研究会 2017.3.31 東京
41	担当研究者 (加藤将夫) 一般講演 南茂光※、橋本直人、中道範隆、 <u>増尾友佐</u> 、曾我朋義、 <u>加藤将夫</u> : 膜輸送体 P-glycoprotein (P-gp)、breast cancer resistance protein (BCRP) の皮膚炎症時の役割と炎症性基質探索 日本薬剤学会第 31 年会 2016.5.19-21 岐阜
42	<u>中道範隆</u> ※、 <u>増尾友佐</u> 、 <u>加藤将夫</u> : 中枢神経系に発現する有機カチオン膜輸送体の神経精神疾患治療における意義 第 46 回日本神経精神薬理学会年会 2016.7.2-3 ソウル
43	石本尚大※、中道範隆、 <u>増尾友佐</u> 、 <u>加藤将夫</u> : 抗うつ薬様作用を示す食物由来化合物エルゴチオネインは神経幹細胞において mTORC1 及び神経栄養因子シグナルを介して神経分化を促進する 第 46 回日本神経精神薬理学会年会 2016.7.2-3 ソウル
44	Nakamichi N※, Nishiyama M, <u>Masuo Y</u> , <u>Kato Y</u> : Attenuation of PTZ-induced epileptic seizure by deficiency in the gene encoding solute carrier OCTN1/SLC22A4. The CINP (The International College of Neuropsychopharmacology) 30th World Congress of Neuropsychopharmacology, 2016.7.3-5 Seoul, Korea
45	Ishimoto T※, Nakamichi N, <u>Masuo Y</u> , <u>Kato Y</u> : Food-derived antidepressant-like compound ergothioneine promotes neuronal differentiation via activating mTORC1 and neurotrophic factor signaling in neural stem cells. The CINP (The International College of Neuropsychopharmacology) 30th World Congress of Neuropsychopharmacology, 2016.7.3-5 Seoul, Korea
○46	Nickel S※, Selo MH, Clerkin C, <u>Kato Y</u> , Reynolds P, Ehrhardt C: Ergothioneine up-regulates anti-oxidant enzymes and thus protects from tobacco smoke-related damage. Physiology 2016, 2016.7.29-31 Dublin, Ireland
47	三田村萌恵※、中道範隆、石本尚大、竹田有花、 <u>増尾友佐</u> 、松本 聡、関口博太、須藤慶太、宇住晃治、 <u>加藤将夫</u> : タモギタケ含有成分エルゴチオネインによる学習機能上効果 日本食品科学工学会第 63 回大会 2016.8.25-27 名古屋

48	竹田有花※、中道範隆、三田村萌恵、増尾友佐、松本 聡、関口博太、須藤慶太、宇住晃治、加藤将夫: タモギタケ含有成分エルゴチオネインが学習機能と神経成熟に及ぼす影響 遺伝子栄養学研究会第11回学術集会 2016.9.9 北広島
49	Masuo Y※, Nagamori S, Hayashi K, Hasegawa A, Nakamichi N, Kanai Y, Kato Y: Evaluation of in vitro-in vivo extrapolation strategy using liver microsomes to predict intrinsic clearance of MAO substrates in humans. The 21 st Microsomes and Drug Oxidations. 2016.10.2-6, Davis, USA
50	Fujita K※, Masuo Y, Kubota Y, Sasaki Y, Kato Y: Roles of hepatic BCRP and P-gP in pharmacokinetics of regorafenib and active metabolites M-2 and M-5 第75回日本癌学会学術総会 2016.10.6-8 横浜
51	Masuo Y※, Takemura H, Matsuo M, Nakamichi N, Kato Y: Functional characterization of OCTN1-mediated creatinine transport 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本
52	Ainaka R※, Masuo Y, Yoshimura T, Nakamichi N, Matsuo J, Kato Y: Possible oxidative metabolism in the body of ergothioneine, a food-derived substrate of Crohn's disease-associated transporter OCTN1/SLC22A4 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本
53	Futatsugi A※, Toshimoto K, Yoshikado T, Kato Y, Sugiyama Y: Evaluation of the alteration in BCRP function by c.421C>A polymorphism based on PBPK analysis of rosuvastatin 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本
54	Seba N※, Masuo Y, Fujita K, Nakamichi N, Sasaki Y, Kato Y: Inhibition of human hepatic transporter OATP1B1 by indole metabolites 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本
55	Yamazaki E※, Masuo Y, Fujita K, Shibutani T, Nakamichi N, Sasaki Y, Kato Y: Involvement of ABC drug transporters in disposition of active metabolites of tyrosine kinase inhibitor Regorafenib 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本
56	Ohba Y※, Masuo Y, Yamada K, Nakamichi N, Kunishima N, Kato Y: Identification of endogenous OCTN1 substrates by transporter/structure selective-metabolome approach 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本
57	Taguchi T※, Masuo Y, Nakamichi N, Kato Y: Mechanistic analysis of long-lasting OATP inhibition by cyclosporine A 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本
58	Hasegawa A※, Masuo Y, Nagamori S, Hayashi K, Nakamichi N, Kanai Y, Kato Y: Proteomics-based validation of in vitro-in vivo extrapolation using liver microsomes to predict intrinsic clearance of MAO substrates 日本薬物動態学会第31回年会 2016.10.13-15 松本
59	Nishiyama M※, Nakamichi N, Komori T, Masuo Y, Kato Y: Organic cation transporter as a possible target for treatment of epileptic seizure model. 第1回黒潮カンファレンス「異分野融合による創薬研究の前衛を目指して」 2016.10.22-23 九十九里
60	藤田健一※、増尾友佐、山崎絵里名、澁谷俊紀、中道範隆、佐々木康綱、加藤将夫: レゴラフェニブと活性代謝物の体内動態解析とABC輸送担体の関与 第37回日本臨床薬理学会学術総会 2016.12.1-3 米子
61	更科晶子※、多々見真司、千葉康司、加藤将夫: リナグリプチンの非線形薬物動態を記述する生理学的薬物速度論モデル 第37回日本臨床薬理学会学術総会 2016.12.1-3 米子
62	Nakamichi N※, Nishijima H, Ishimoto T, Masuo Y, Kato Y: Regulation of cytokine production by solute carrier OCTN1/SLC22A4 in cultured microglial cells 第90回日本薬理学会年会 2017.3.15-17 長崎
63	小森友恵※、中道範隆、西山美沙、増尾友佐、加藤将夫: Pentylentetrazole(PTZ)誘発けいれん発作に及ぼす膜輸送体 OCTN1 の影響 日本薬学会第137年会 2017.3.24-27 仙台

64	中道範隆※、田中悠一、松本侑大、石本尚大、堀川雅人、 <u>増尾友佑</u> 、 <u>加藤将夫</u> : FP001 ポリマーを用いた神経細胞の三次元培養 日本薬学会第 137 年会 2017.3.24-27 仙台
----	--

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②の氏名・職名：小森 久和・助教

（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）

形質膜に発現し、内因性増殖因子や薬剤などを運ぶことで細胞毒性の回避に寄与するトランスポーターABCC4が、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の発現量及び局在に影響する翻訳後修飾としてユビキチン化に着目し、がん細胞の薬剤耐性克服に関する研究を進展させた。

（具体的な成果）

受入研究者 Schuetz 博士との共同研究により、ABCC4はE3ユビキチンリガーゼ cullin-3と相互作用しており、NEDD化されたcullin-3によってABCC4がユビキチン化されることでタンパク質安定性の向上及び形質膜への移行が制御されていることを明らかにした。また、phase 2段階にあるNEDD化阻害剤 pevonedistatはABCC4を内在化させ、ABCC4基質である白血病治療薬6-メルカプトプリンによる殺細胞効果を増大させたことから、ABCC4の発現局在調節による効率的な薬物治療の実現に向けた基礎情報を得ることができた。

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	32 日	462 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_____

<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>副作用として肝障害や胃腸障害を誘発するインドメタシンについて、毒性発症機構を解明することを目的として、ノックアウトマウスを用いた <i>in vivo</i> での検討を行った。また、細胞毒性を有する胆汁酸の構成成分にヒトとマウスで差が認められる原因について、生合成酵素に着目して解析を行った。</p> <p>(具体的な成果)</p> <p>派遣期間中に得られた胆汁酸構成成分の種差を解明した研究成果について、派遣者①増尾助教と共同で論文を作成し、J. Lipid Res に受理・掲載された。</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	0 日	30 日	276 日	306 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)	1 人 (0 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】

招へい者の②氏名・職名：Alfred H. Schinkel・Group Leader_____

<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>トランスポーターのノックアウトマウスを用いた抗がん剤を含む各種薬物の <i>in vivo</i> 薬物動態研究に関して、進捗状況の報告や今後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>共同研究の成果を学術論文として発表するための打ち合わせを行い、論文の受理に至った。今後の研究展開についても打ち合わせを行った。また、本事業主催のシンポジウムを開催し、「Insights in uptake and efflux transporters」という演題で特別講演を行った。本シンポジウムでは、派遣者①増尾助教と②小森助教も共同研究成果を発表し、本事業の成果を確認した。</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	
Schinkel 博士（The Netherlands Cancer Institute, Division of Molecular Oncology, 欧州・オランダ）加藤将夫（金 沢大学）	0 日	0 日	9 日	9 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。