

# 細胞内オルガネラ膜トランスポーター活性の定量的可視化による薬物の細胞毒性評価

著者	玉井 郁己
著者別表示	Tamai Ikumi
雑誌名	平成22(2010)年度 科学研究費補助金 挑戦的萌芽研究 研究課題概要
巻	2009 2010
ページ	4p.
発行年	2016-04-21
URL	<a href="http://doi.org/10.24517/00066800">http://doi.org/10.24517/00066800</a>



# 細胞内オルガネラ膜トランスポーター活性の定量的可視化による薬物の細胞毒性評価

Research Project

All ▼

## Project/Area Number

21659038

## Research Category

Grant-in-Aid for Challenging Exploratory Research

## Allocation Type

Single-year Grants

## Research Field

Medical pharmacy

## Research Institution

Kanazawa University

## Principal Investigator

玉井 郁巳 金沢大学, 薬学系, 教授 (20155237)

## Co-Investigator(Kenkyū-buntansha)

白坂 善之 金沢大学, 薬学系, 助教 (60453833)

## Project Period (FY)

2009 - 2010

## Project Status

Completed (Fiscal Year 2010)

## Budget Amount \*help

**¥2,900,000 (Direct Cost: ¥2,900,000)**

Fiscal Year 2010: ¥1,500,000 (Direct Cost: ¥1,500,000)

Fiscal Year 2009: ¥1,400,000 (Direct Cost: ¥1,400,000)

## Keywords

## Research Abstract

本研究では細胞内での医薬品動態を解析するために、蛍光プローブを用いた可視化によるin vitro評価系の樹立を試みた。医薬品の多くは胆汁中に排泄されるがその過程には肝胆管腔側細胞膜に複数のABCトランスポーターが介在する。医薬品ならびにその抱合代謝物の胆汁中排泄にはMRP2(ABCC2)が介在するため、併用薬物や病態などによるその活性変動は医薬品の肝動態変化に伴う肝蓄積性など悪影響を及ぼす可能性がある。そこで昨年度に引き続き、細胞内のエステラーゼによりMRP2の蛍光基質のCDFへ変換されるエステル体CDFDAを用いた解析を進めた。細胞接着部分に胆管腔を形成するサンドイッチ培養ラット肝細胞(SCRH)を利用し、肝実質細胞内から胆管腔へのCDF移行を蛍光顕微鏡下で経時的に観察する方法論の樹立を行った。その結果、蛍光顕微鏡観察下、CDFの胆管腔内への蓄積性を時間依存的に検出し、しかもその活性を定量化することに成功し、Drug Metab.Disps.誌にその成果が受理されるに至った。さらに、胆汁うっ滞等毒性と関連する可能性のある胆汁酸排泄に働くトランスポーターBSEPについても同様な解析をすべく、新しいBSEP輸送解析プローブ基質の探索ならびに新規合成を進めた。その結果、dihydrofluorescein diacetateがラットBsep機能解析を上記と同様な手法で進めることが可能であることを見いだした。しかし、ヒトBSEP解析には不十分なため、新たなプローブ基質の探索と新規合成を展開している。本研究で樹立した手法により、胆管側膜ABCトランスポーターの活性を定量的に解析することが可能になり、今後は各トランスポーター選択的プローブ基質探索・合成により細胞内で機能する多様なトランスポーターの輸送活性評価への応用の可能性を示すことができた。

## Report (2 results)

2010 Annual Research Report

2009 Annual Research Report

## Research Products (44 results)

All	2011	2010	2009	Other
-----	------	------	------	-------

All	Journal Article (14 results) (of which Peer Reviewed: 14 results)	Presentation (22 results)	Book (6 results)	Remarks (2 results)
-----	---	---------------------------	------------------	---------------------

- [Journal Article] Intestinal Absorption Mechanism of Tebipenem Pivoxil, a Novel Oral Carbapenem : Involvement of Human OATP Family in Apical Membrane Transport. **2011** ▾
- [Journal Article] Intestinal Absorption of HMG-CoA Reductase Inhibitor Pitavastatin Mediated by Organic Anion Transporting Polypeptide and P-Glycoprotein/Multidrug Resistance 1. **2011** ▾
- [Journal Article] Quantitative time-lapse imaging (QTLI)-based analysis of drug-drug interaction mediated by hepatobiliary transporter, multidrug associated protein 2, in sandwich-cultured rat hepatocytes **2011** ▾
- [Journal Article] Estimation of transporters involved in the hepatobiliary transport of TA-0201CA using sandwich-cultured rat hepatocytes from normal and Mrp2-deficient rats. **2010** ▾
- [Journal Article] Transport of ipratropium, an anti-chronic obstructive pulmonary diseasedrug, is mediated by organic cation/carnitine transporters in human bronchial epithelial cells : implications for carrier-mediated pulmonary absorption. **2010** ▾
- [Journal Article] Langguth P, Tamai I. : Species difference in the effect of grapefruit juice on intestinal absorption of talinolol between human and rat. **2010** ▾
- [Journal Article] Intestinal absorption of HMG-CoA reductase inhibitor pravastatin mediated by organic anion transporting polypeptide. **2010** ▾
- [Journal Article] Quantitation of Talinolol in Rat Plasma By LC-MS-MS. **2010** ▾
- [Journal Article] Involvement of choline Transporter-like (CTL) proteins, CTL1 and CTL2, in glucocorticoid-induced acceleration of phosphatidylcholine synthesis via increased choline uptake. **2010** ▾

[Journal Article] Involvement of choline transporter-like(CTL)proteins, CTL1 and CTL2, in glucocorticoid-induced acceleration of phosphatidylcholine synthesis via increased choline uptake.	2010	▼
[Journal Article] Hepatic Uptake of $\gamma$ -Butyrobetaine, a Precursor of Carnitine Biosynthesis, in Rats.	2010	▼
[Journal Article] Transport of ipratropium, an anti-chronic obstructive pulmonary disease(COPD)drug, is mediated by organic cation/carnitine transporters in human bronchial epithelial cells : Implications for carrier-mediated pulmonary absorption.	2010	▼
[Journal Article] Oseltamivir (Tamiflu <sup>TM</sup> ) is a substrate of PEPT1.	2009	▼
[Journal Article] Concentration-dependent effect of naringin on intestinal absorption of betal-adrenoreceptor antagonist talinolol mediated by P-glycoprotein and organic anion transporting Polypeptide(Oatp).	2009	▼
[Presentation] シンポジウム「小腸上皮細胞の機能特性を利用した医薬品吸収促進戦略」Influx/Effluxトランスポーターによる薬物の消化管吸収制御機構	2011	▼
[Presentation] COPD治療薬の体内動態におけるトランスポーターの役割	2010	▼
[Presentation] イプラトロピウムの気道吸収における有機カチオン/カルニチントランスポーターの関与	2010	▼
[Presentation] Involvement and Interaction of Transporters in Intestinal and Pulmonary Absorption of Drugs.	2010	▼
[Presentation] Differential Interaction of Grapefruit Juice with Intestinal Absorption of HMG-CoA Reductase Inhibitors Pravastatin and Pitavastatin	2010	▼
[Presentation] SYSTEM L AMINO ACID TRANSPORTER 1(LAT1)IS A POSSIBLE TARGET FOR COMBINATION THERAPY WITH ANTIPROLIFERATIVE AMINOPEPTIDASE INHIBITORS IN HUMAN OVARIAN CANCER AND LUKEMIA CELLS	2010	▼
[Presentation] DIFFERENTIAL INTERACTION OF FRUIT JUICES ON TRANSPORTER-MEDIATED ABSORPTION OF DRUGS	2010	▼
[Presentation] DIFFERENTIAL TRANSPORTER-MEDIATED INTERACTION OF FRUITJUICE WITH INTESTINAL ABSORPTION OF PRAVASTATIN ANDPITAVASTATIN IN RATS	2010	▼
[Presentation] DIFFERENTIAL EXPRESSION OF ORGANIC CATION TRANSPORTERS IN RAT DORSAL ROOT GANGLIA	2010	▼
[Presentation] quantitative Visualization for Bile Canalicular transporter function using Sandwich-cultured rat hepatocytes	2010	▼
[Presentation] トランスポーターと医薬品の作用・副作用	2010	▼
[Presentation] QUANTITATIVE VISUALIZATION OF LIVER BILE CANALICULAR TRANSPORTER ACTIVITY BY TIME-LAPSE IMAGING TO EVALUATEDRUG-DRUG INTERACTION IN SANDWICH-CULTURED HEPATOCYTES	2010	▼
[Presentation] 消化管吸収過程における薬物とミルクのペプチドトランスポーター(PEPT 1)を介した相互作用の解析	2010	▼
[Presentation] トランスポーターを介したHMG・CoA還元酵素阻害薬の消化管吸収動態	2010	▼
[Presentation] ヒト癌細胞株におけるOAT2を介した光線力学療法薬5・アミノレブリン酸の細胞膜輸送	2010	▼
[Presentation] がんの診断と治療へのトランスポーター活性の利用	2009	▼
[Presentation] Drug transporters as target for drug delivery and cancer therapy.	2009	▼
[Presentation] 医薬品の吸収にトランスポーターはどこまで関わるか	2009	▼
[Presentation] ここまでわかってきた消化管吸収における薬物吸収分子機構薬物の吸収性を調節する消化管トランスポーター	2009	▼
[Presentation] TDMとトランスポーター研究	2009	▼

[Presentation] Role of Intestinal and Hepatic OATPs in Drug Absorption and Disposition.	2009	▼
[Presentation] A Molecular Mechanism of Hepatic Uptake of $\gamma$ -Butyrobetaine, a Precursor of Carnitine Biosynthesis	2009	▼
[Book] 薬物の消化管吸収予測研究最前線	2010	▼
[Book] 細胞の構造とオルガネラ	2010	▼
[Book] 薬物代謝学・医療薬学・医薬品開発の基礎として、第3版	2010	▼
[Book] 薬物トランスポーター活用ライブラリー	2009	▼
[Book] 臨床薬物動態学	2009	▼
[Book] 薬と疾病IB。薬の効くプロセス(2)薬剤	2009	▼
[Remarks]		▼
[Remarks]		▼

URL:

Published: 2009-03-31 Modified: 2016-04-21