

—— 波瀾万丈の人生遍歴と孤独な挑戦 ——

ヒトABCトランスポーターの
ファーマコゲノミクスと
創薬・薬物動態研究への応用

石川智久

東京工業大学 大学院生命理工学研究科

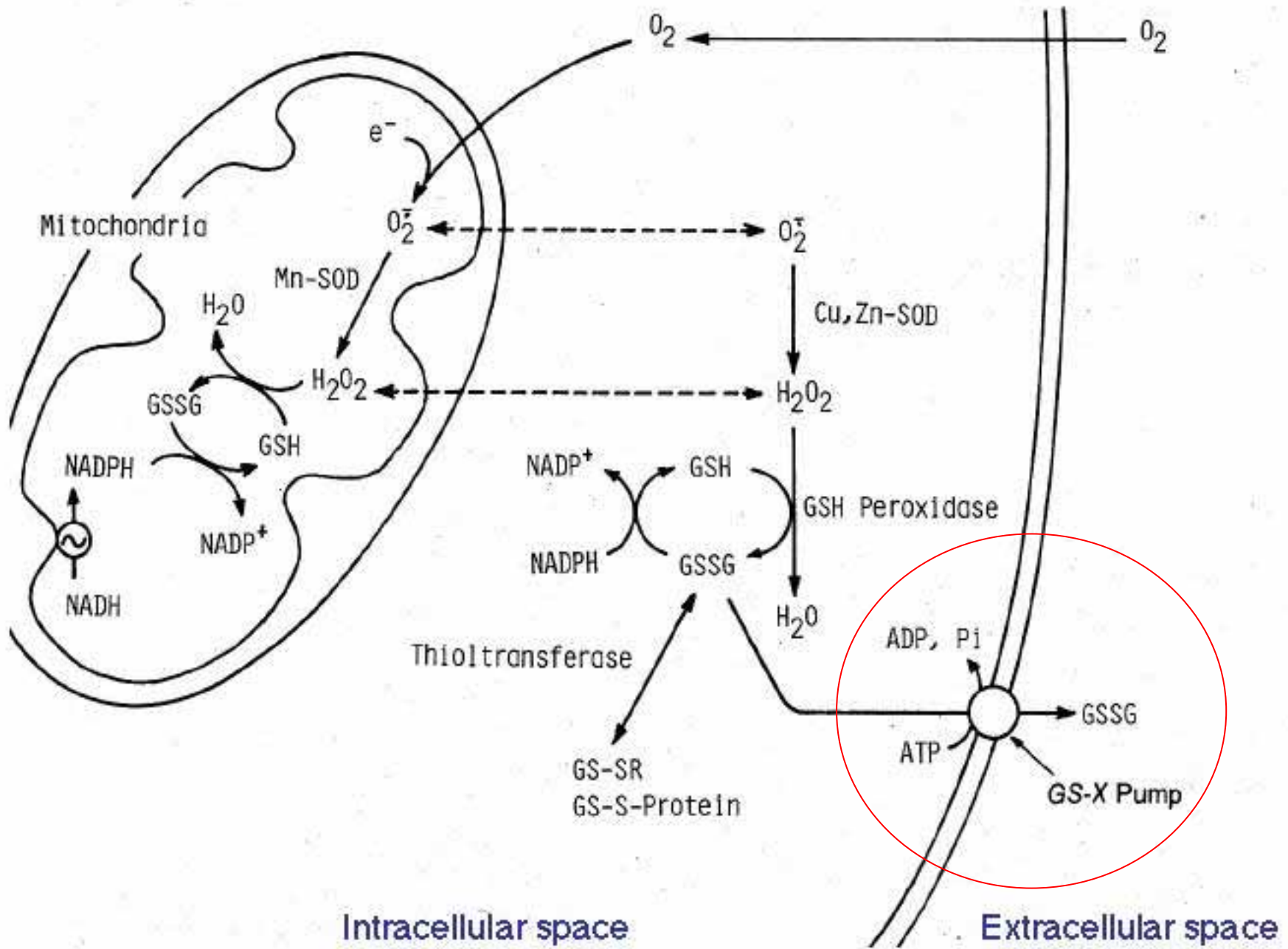
これまでの人生遍歴

- | | |
|-----------|-------------------------------|
| 1977-1982 | 北海道大学 大学院理学博士課程（応用電気研究所） |
| 1982-1987 | ドイツDusseldorf 大学 医学部 博士研究員 |
| 1987-1989 | 大阪大学 医学部 生化学講座 助手 |
| 1989-1991 | ドイツ癌研究所（Heidelberg）プロジェクトリーダー |
| 1991-1995 | テキサス大 M.D. Anderson 癌センター 助教授 |
| 1995-1999 | Pfizer 製薬 中央研究所 主任研究員 / 室長 |
| 1999-2000 | Pfizer 製薬 東京本社 研究技術開発部長 |
| 2000-現在 | 東京工業大学 大学院生命理工学研究科 教授 |

1982-1987年 ドイツ Dusseldorf大学 生理化学研究所にて

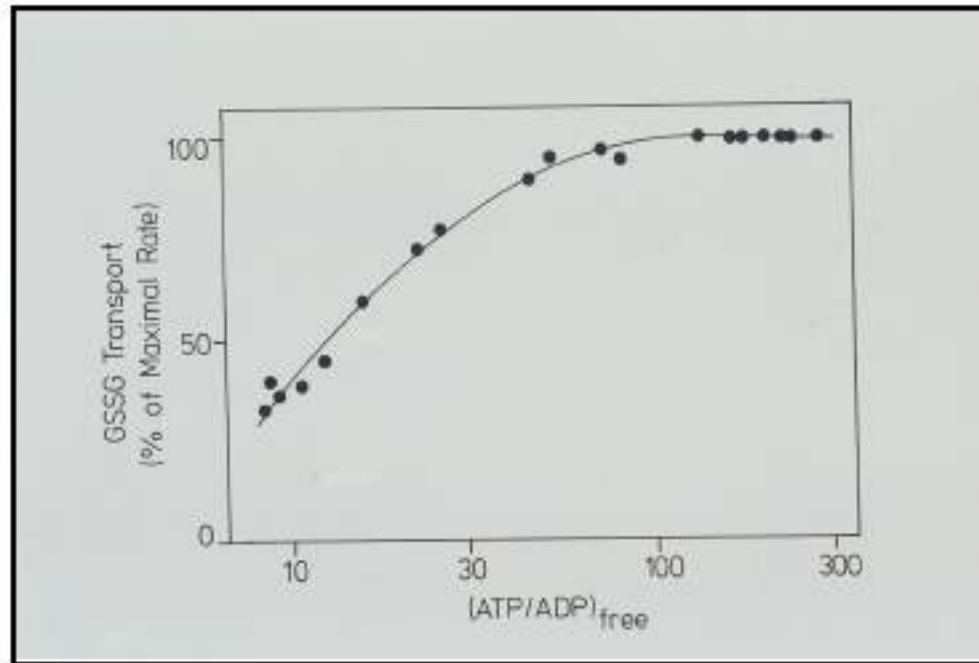


酸化ストレス下、心臓からのGSSG流出を発見



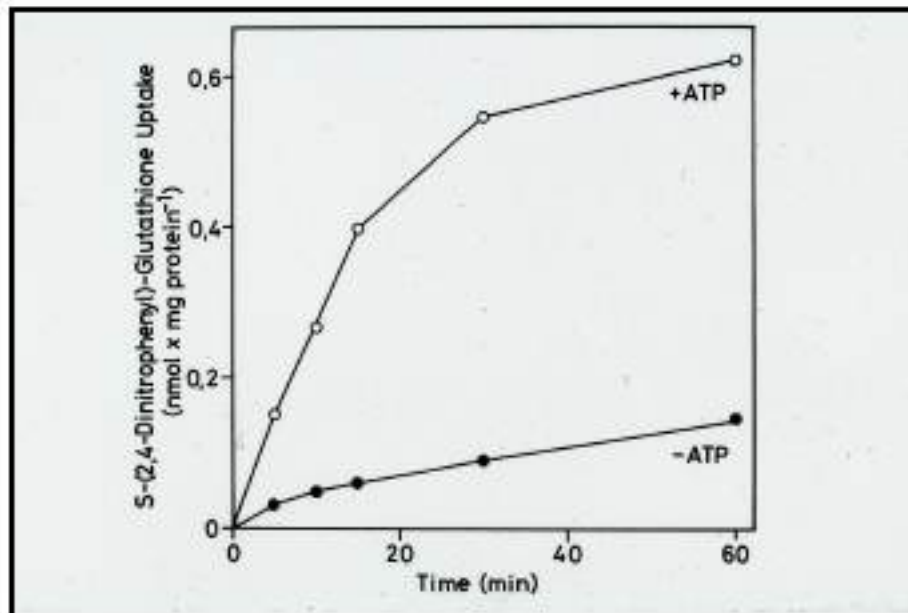
In vivo ^{31}P -NMR





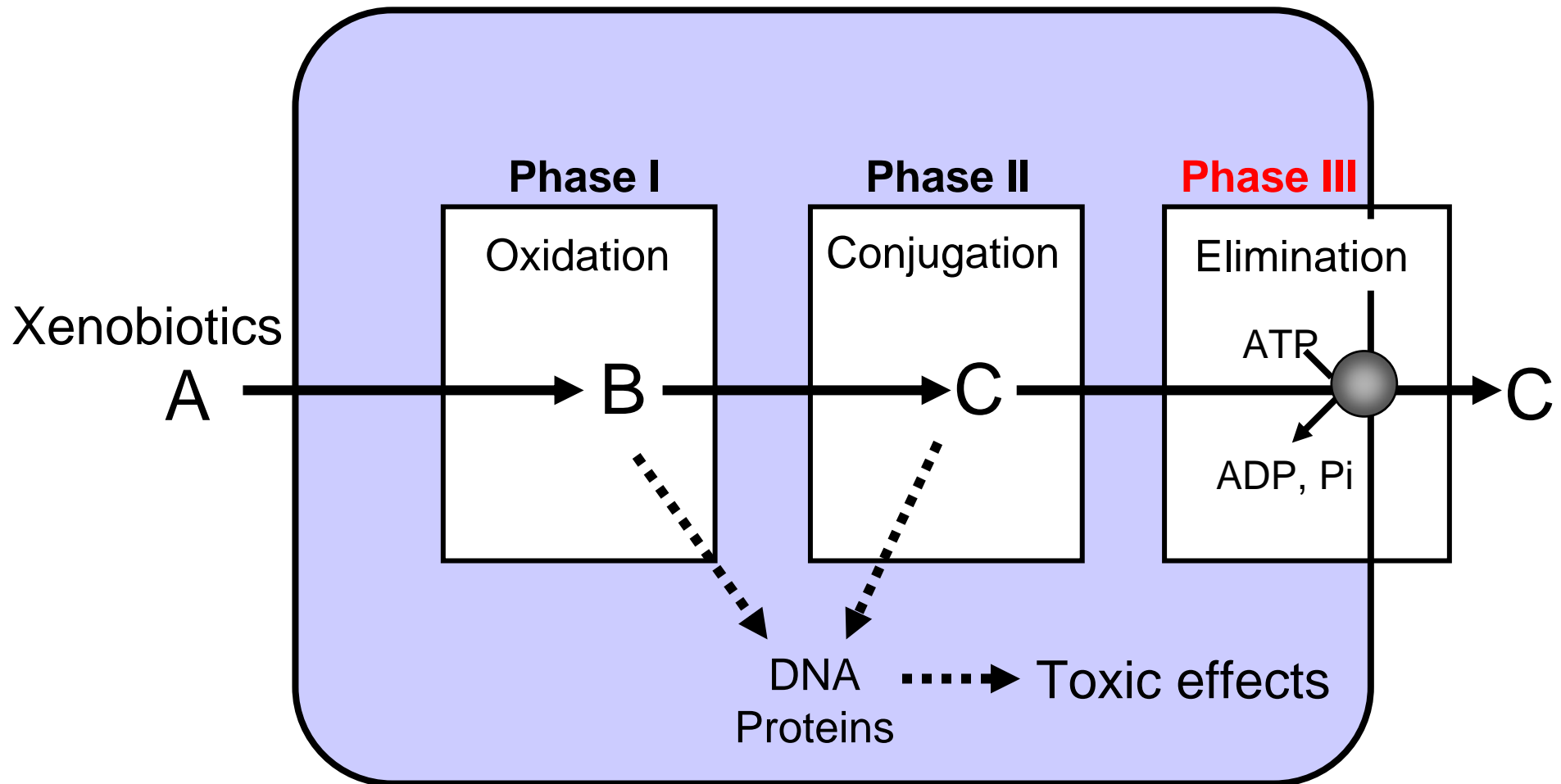
In vivo ^{31}P NMR

Plasma membrane vesicles



ABC Transporters in the “Phase III” Detoxification System

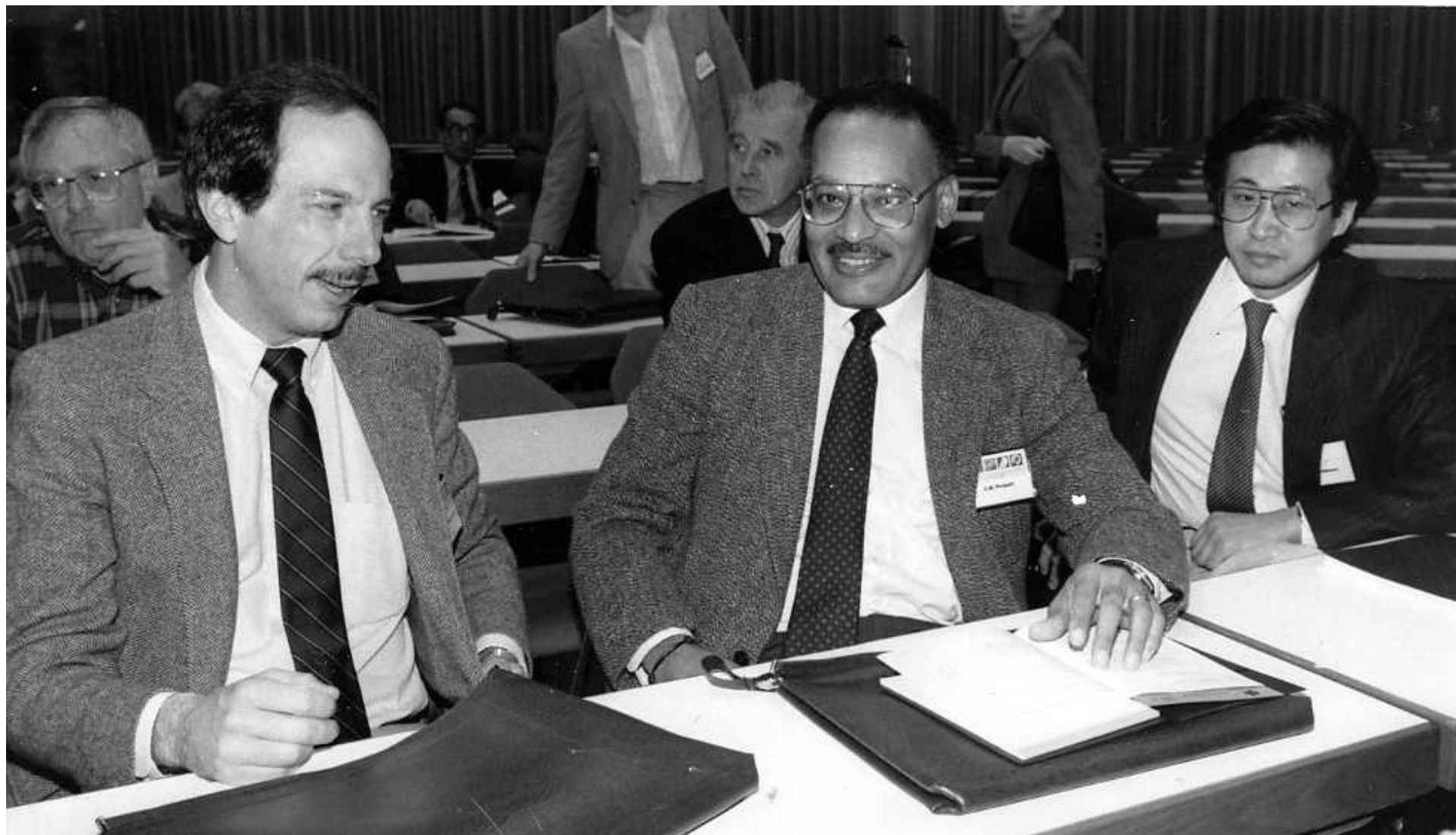
T. Ishikawa (1992) *Trends Biochem. Sci.* 17: 403-408



Phase I

Phase II

Phase III



F.P. Guengerich

C.B. Pickett

T. Ishikawa

1993年 スイス バーゼルで開催された国際会議にて

2000年6月 東京工業大学に赴任したときの石川研究室



拾ってきた腰掛け

プレゼントの花

拾ってきた椅子

拾ってきた長机

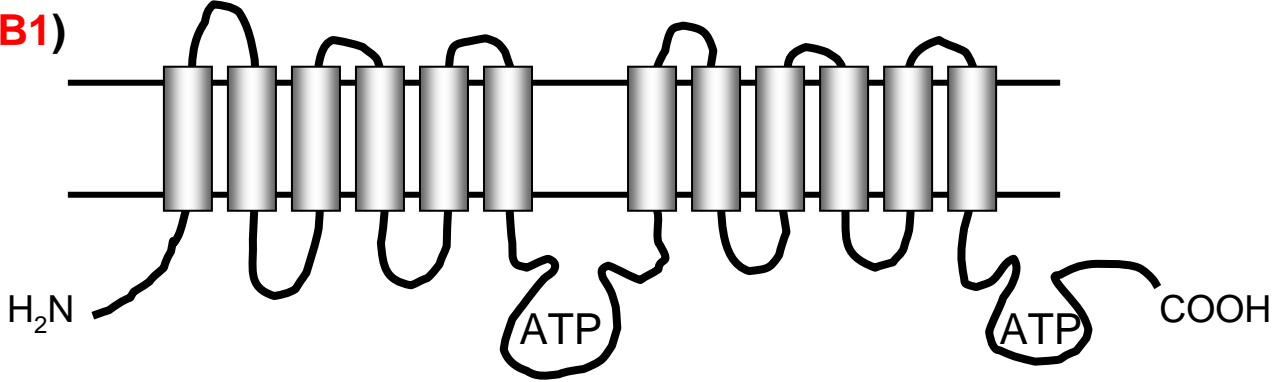
教授室がないので9ヶ月間実験室に居候

目標： 貧乏からの脱却！！

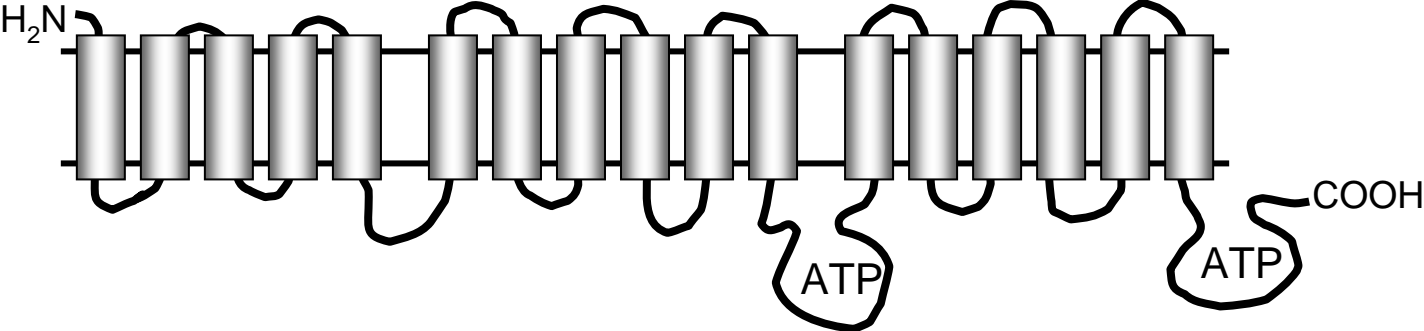
ヒトABCトランスポーターのQSAR解析と
SNP機能解析に基づく創薬分子デザイン

産業界(製薬・機器・試薬・情報)へ技術移転

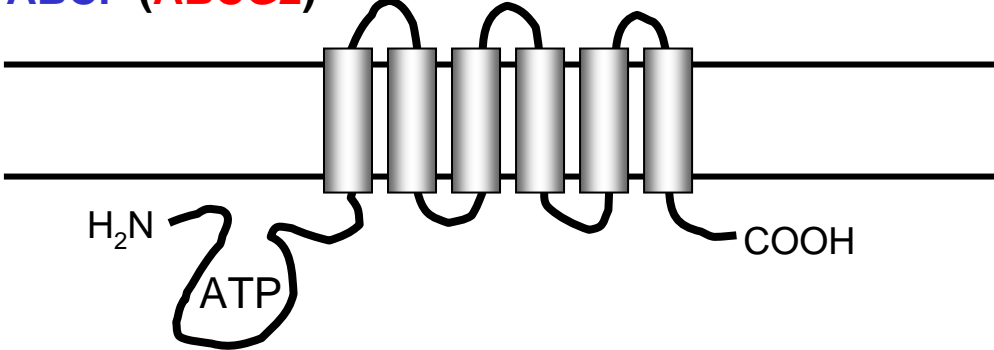
P-gp/MDR1
(ABCB1)



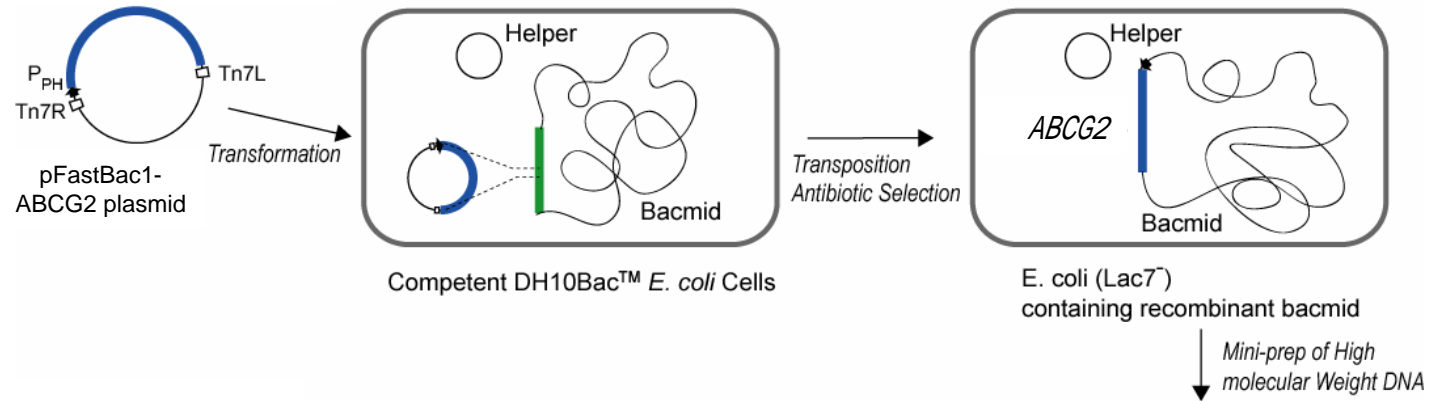
MRP1, 2, 3, & 6 (ABCC1, 2, 3, & 6)



BCRP/MXR/ABCP (ABCG2)



ABCG2 cDNA

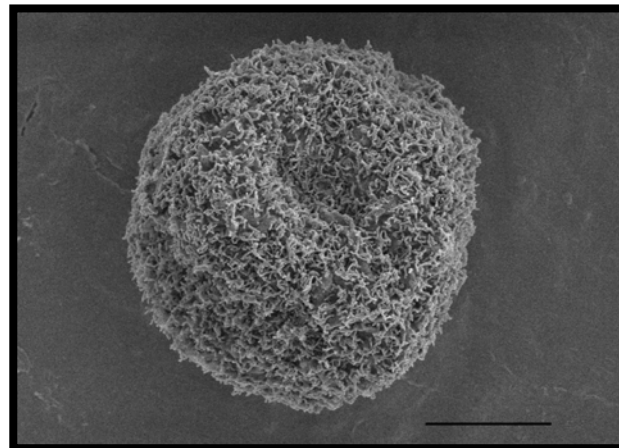
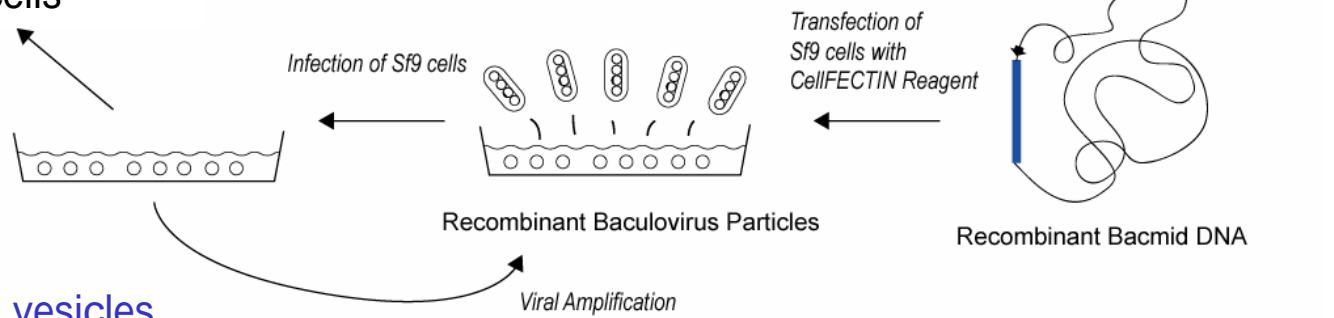


Harvest insect cells

Prepare plasma membrane vesicles

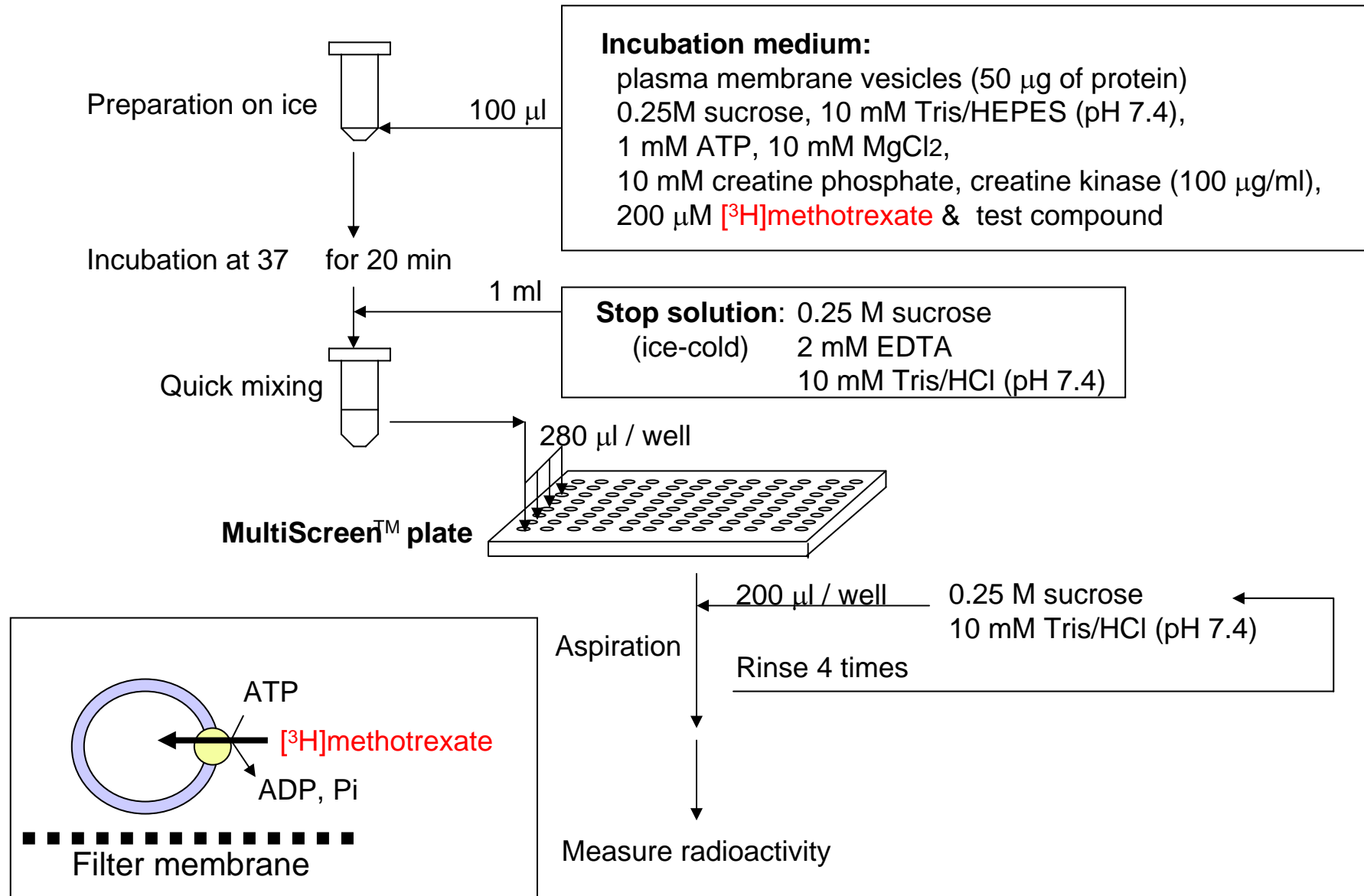
Quality control of vesicles

Functional screening



SEM picture of Insect cells

Procedure of High-Speed Screening



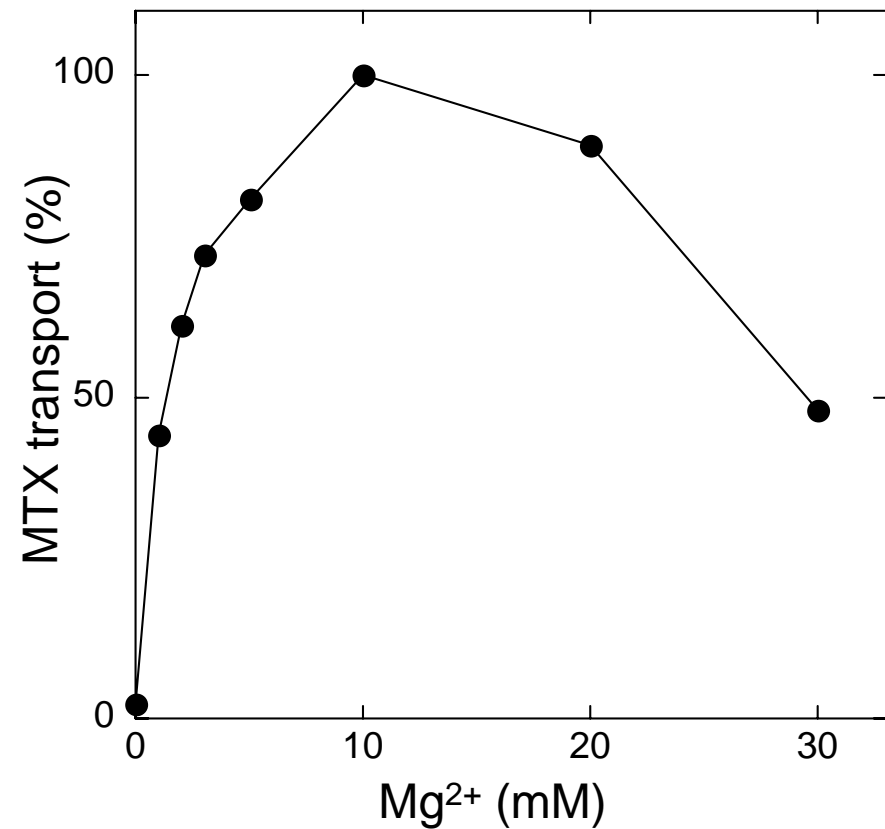
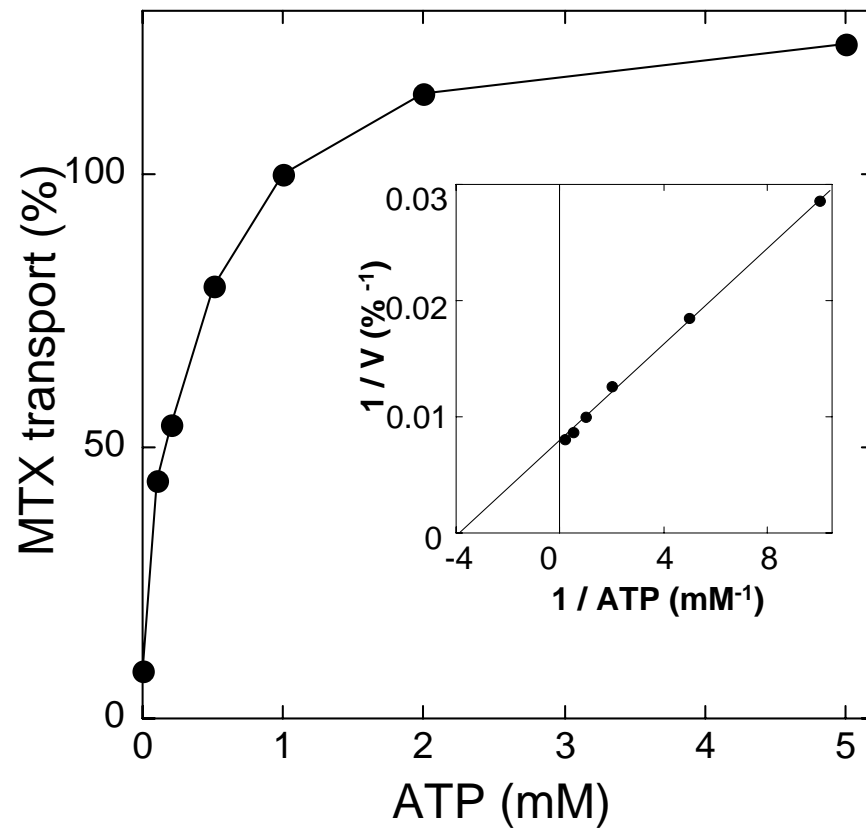


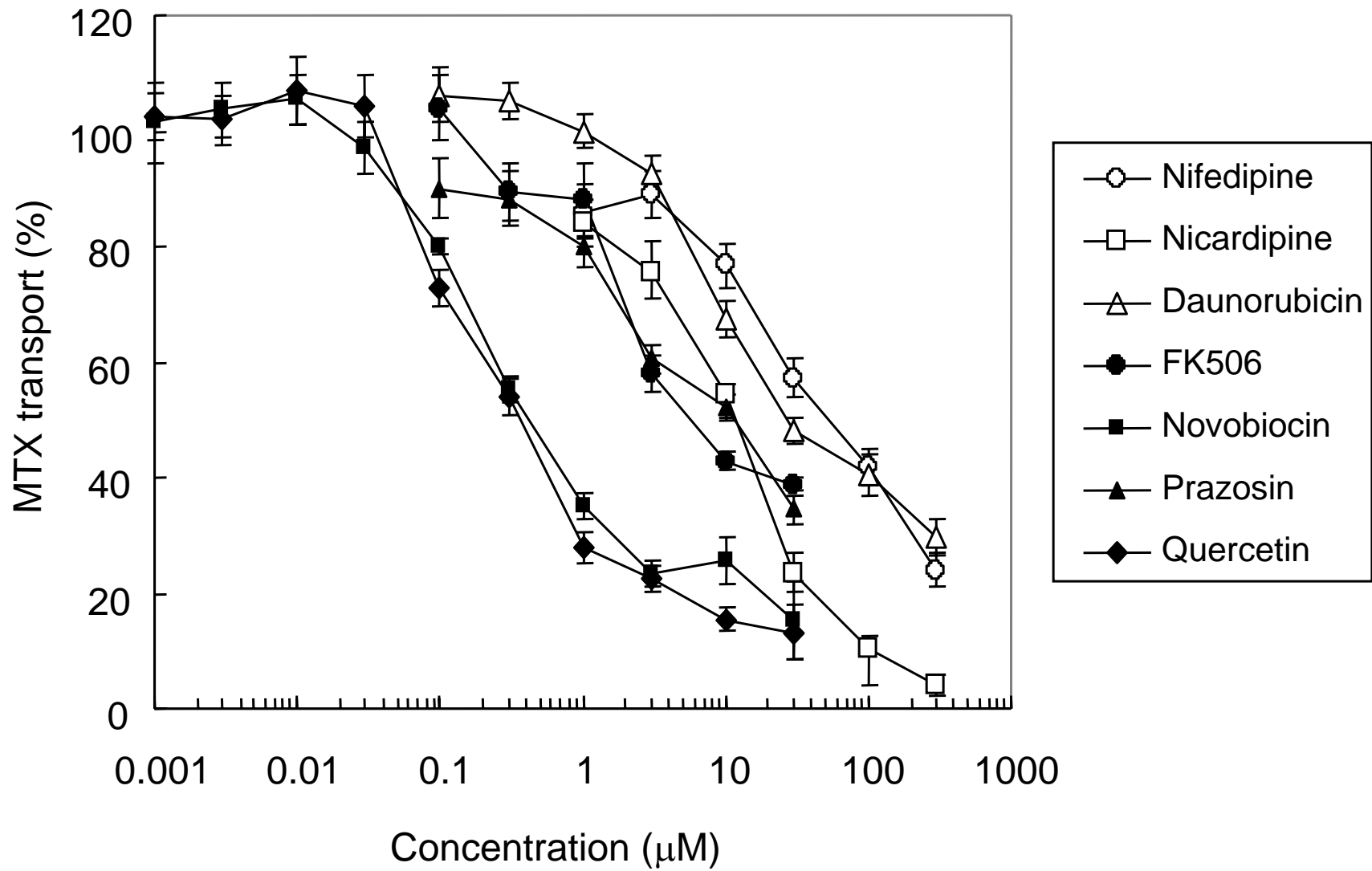
BioTec EDR384S

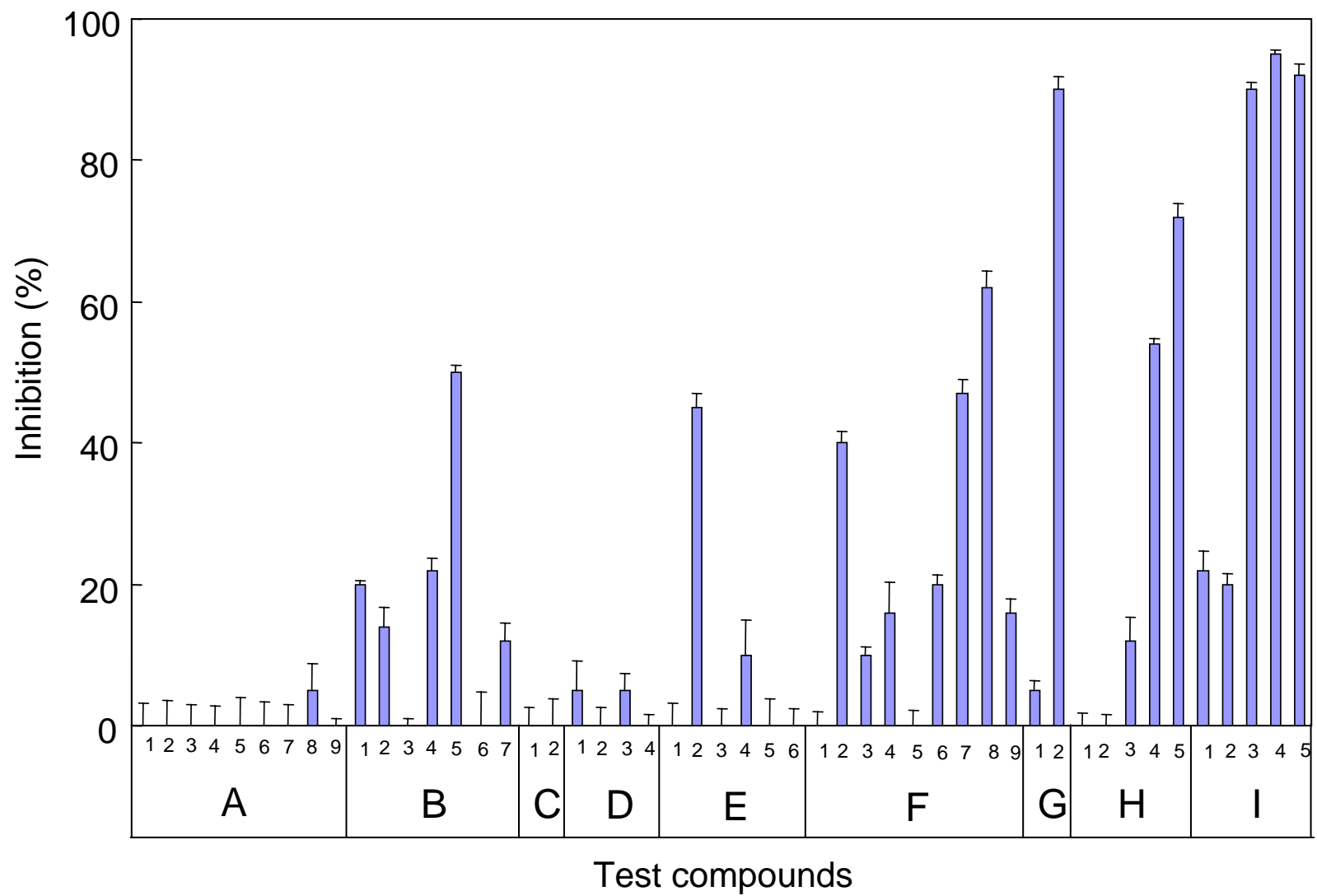


MultiScreen™ plate

Optimization of High-Speed Screening Conditions: ABCG2-mediated Methotrexate Transport





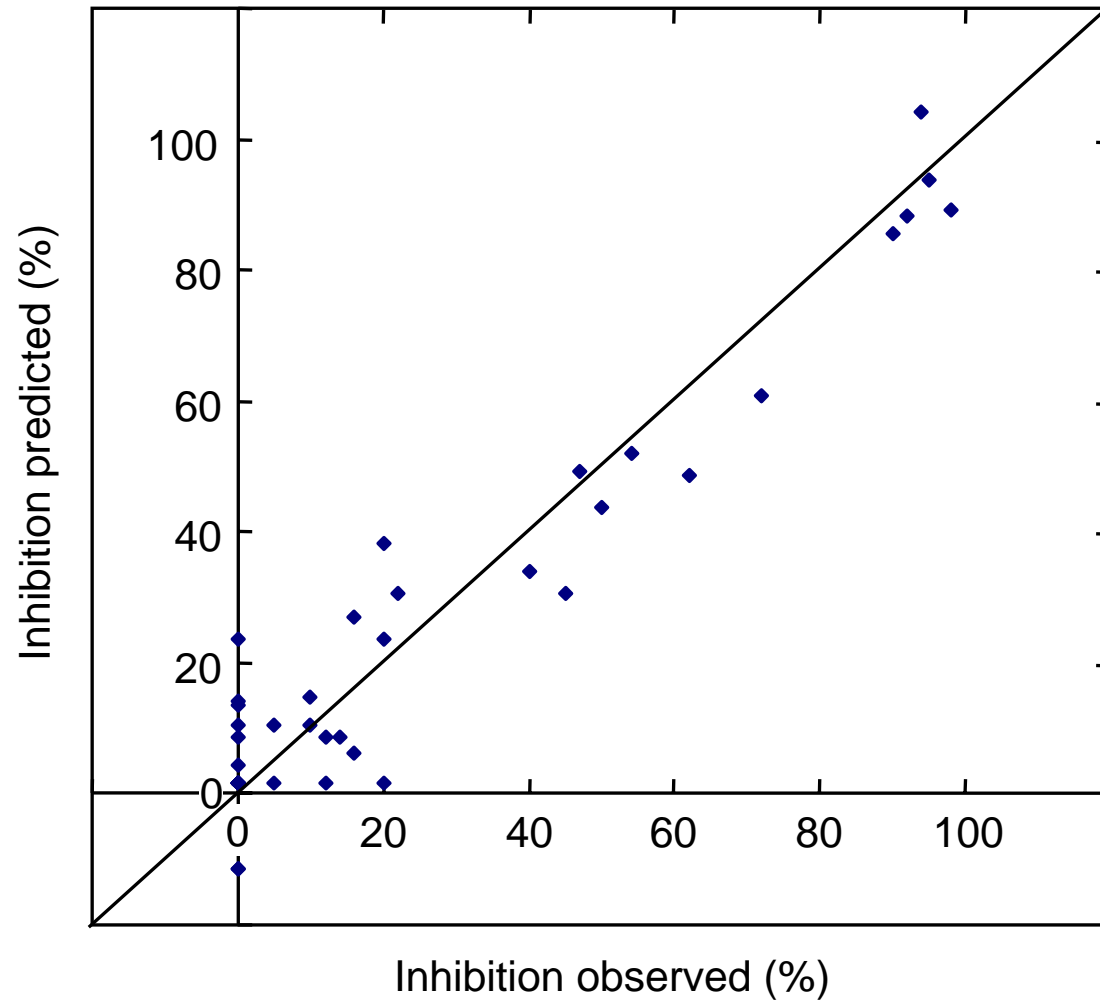


QSAR Analysis using Chemical Fragmentation Codes

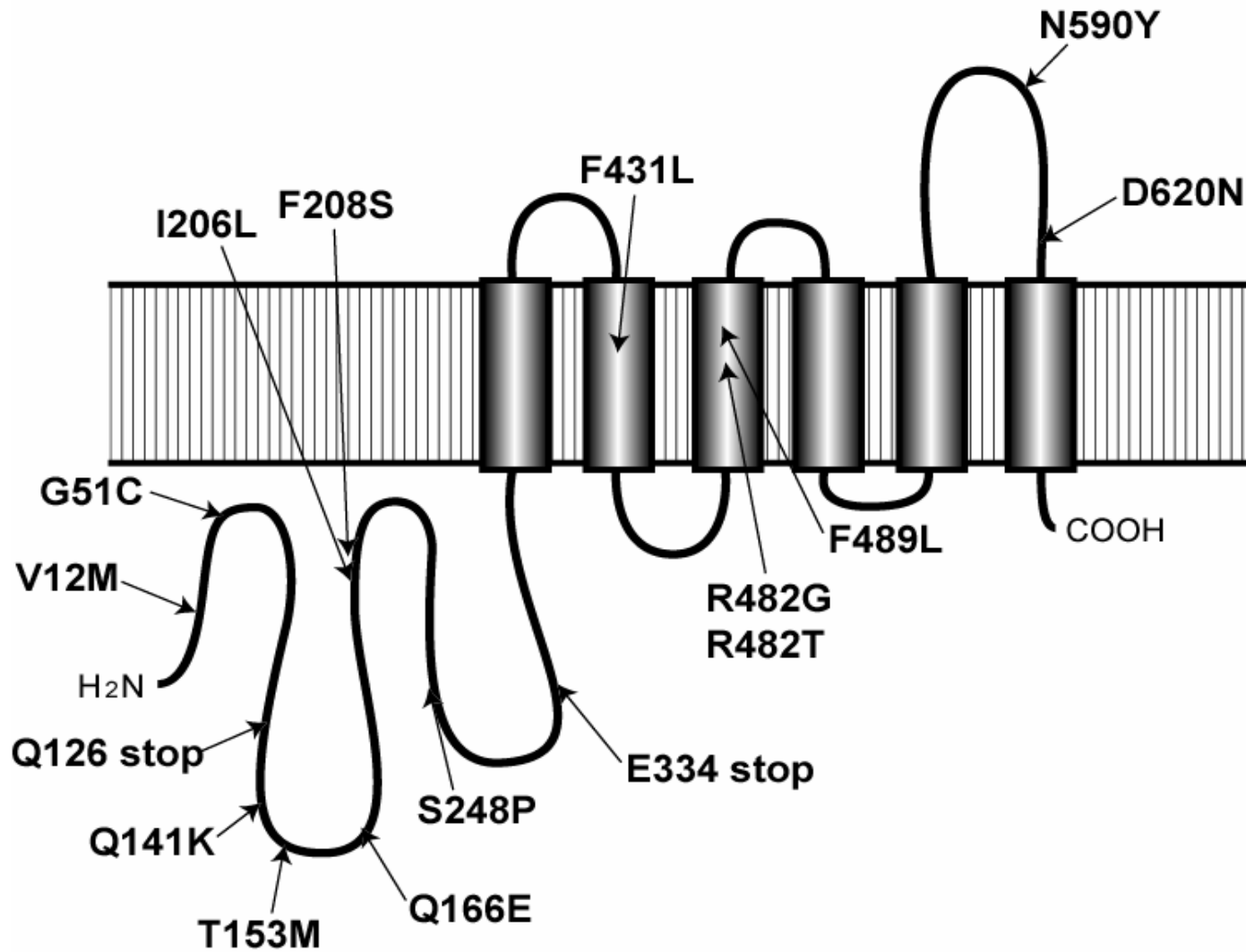
$$\text{Inhibition (\%)} = \sum_i \text{CFC } (i) \times a(i) + \text{constant}$$

CFC (<i>i</i>)	<i>a</i> (<i>i</i>)	95% Reliability
H121	65.38	± 12.25
D023	50.10	± 8.99
M240	21.97	± 6.83
OH	12.40	± 3.10
M531	-13.06	± 6.66
J2	-19.99	± 8.33
H481	-31.64	± 11.72
RS4	-91.65	± 14.68
Constant	21.73	

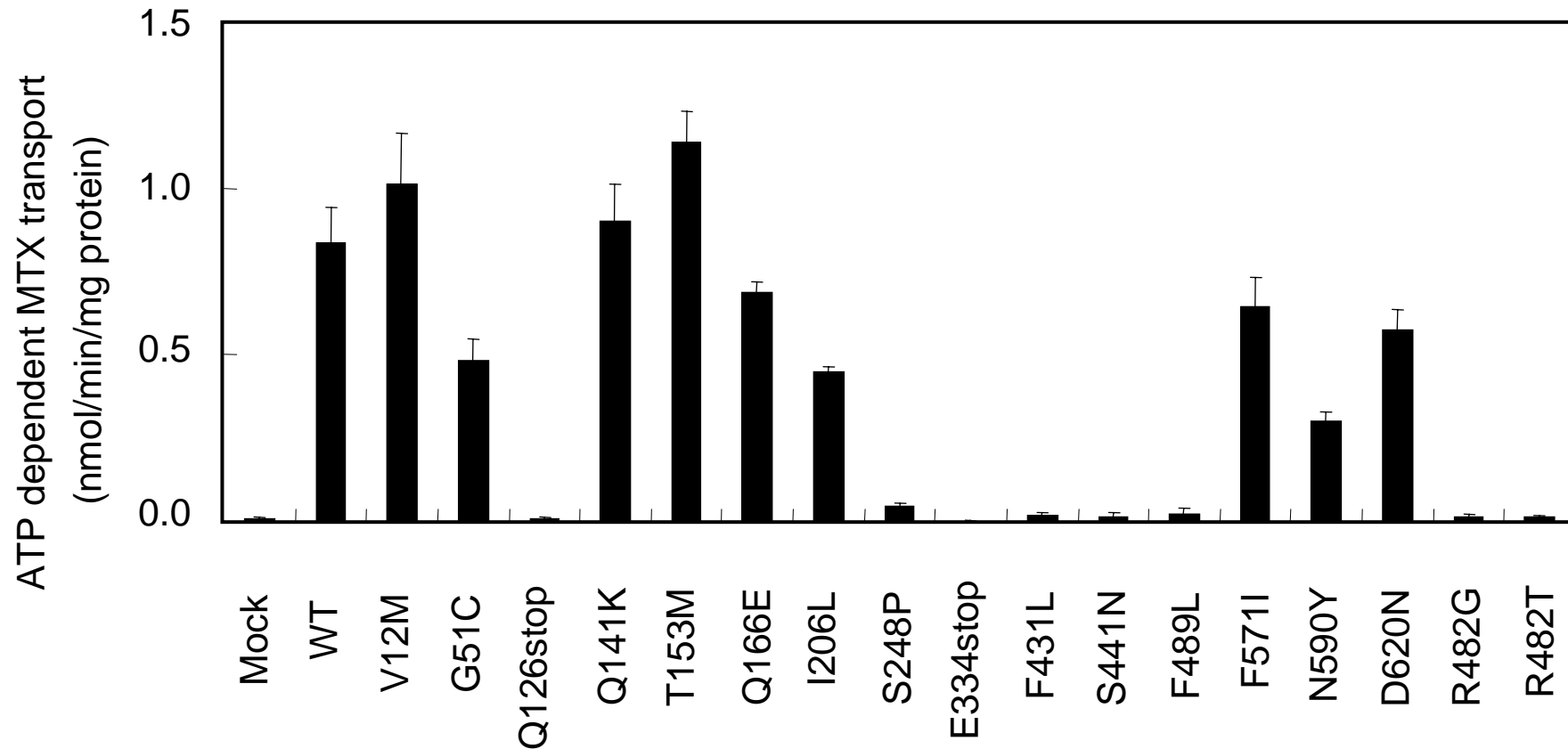
$R = 0.959$; $R^2 = 0.920$; $F = 50.1$ (F-test); $N = 44$.



Non-synonymous Polymorphisms in ABCG2

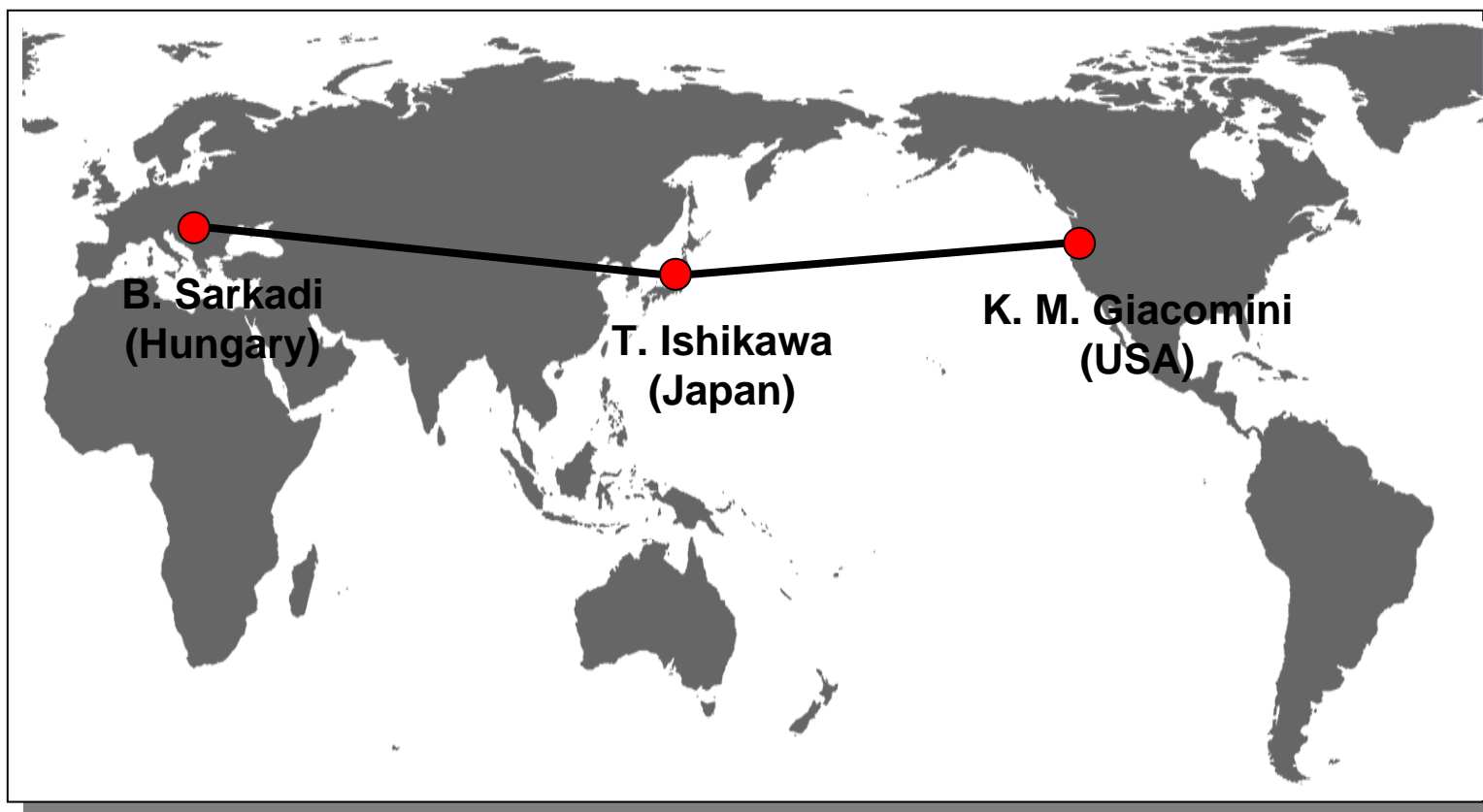


Effect of Non-synonymous Polymorphisms On ABCG2 Function (MTX transport)



International Standardization of Functional Analysis for Genetic Polymorphisms of Drug Transporters

**NEDO International Joint Research Project (PI: T. Ishikawa)
(2005-2008)**



ゲノム創薬サイエンス・シリーズ

エルゼビア・ジャパン
(2003年)



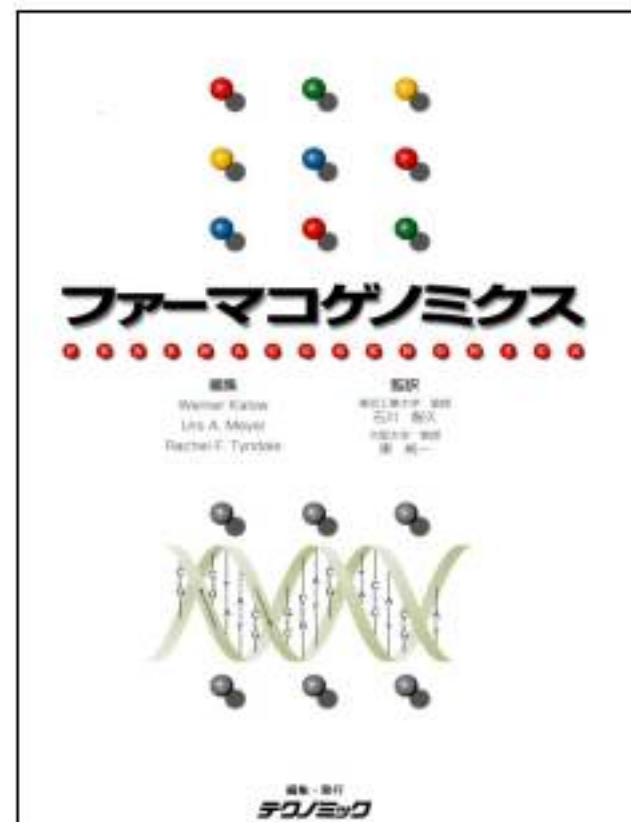
初級編
1900円

共立出版
(2002年)



中級編
4600円

テクノミック
(2002年)



上級編
9000円