

## アドメノート

### アドメノートの開始にあたって —タイムリーな学術情報提供のために—

これまでのニュースレターのなかで、特に「レクチャーノート」と「実験方法シリーズ」は、薬物動態関連の学術動向を伝える代表的な連載企画として、会員諸氏に親しまれ、また活用されてきたことと思います。今日の学術・研究の展開は速く、情報も豊富ですが、一方で、情報過多に戸惑う面もあります。日進月歩の学術動向をタイムリーに整理し、情報提供することは、ニュースレターに期待される重要な役割のひとつです。そこで、その種の新たな連載企画として「アドメノート」をスタートさせることにしました。この企画では、3年程前に終了した「レクチャーノート」の後継として、最新研究等に関する学術的解説記事をお届けする予定です。また、論文紹介的な連載企画であった「アドメライン」の役割も含めることにしています。

ある程度絞り込んだテーマの下での短期集中連載(数回まで)とし、順次、テーマを変えて行きたいと考えています。第一弾として、“トランスポーター”を取り上げ、“遺伝子多型”及び“薬物相互作用”といった臨床的諸問題に直結する面を中心に紹介することにしました。「レクチャーノート」でも“トランスポーター”は取り上げられていますが、ここ数年の臨床関連面での進展には目覚ましいものがあります。まさに、最新情報の整理・提供が望まれる重要分野と思われます。

第2弾のテーマの検討も進めているところですが、会員諸氏からのテーマ案・要望等のインプットも歓迎いたします。

ニュースレター編集委員会

### 薬物体内動態に関わるトランスポーターと 臨床的諸問題(第1回) トランスポーター研究の動向 2010

名古屋市立大学大学院薬学研究科  
湯浅博昭



#### 1. はじめに

薬物体内動態において代謝酵素と並んで注目される存在であるトランスポーターに関する研究が、着実に進展してきている。特に、1990年代にトランスポーター分子が同定されるよう

になってからの進展は大きく、急速である。その同定自体については、分子クローニング技術の普及及びゲノム解読の進展に負うところが大きい面はあるが、分子実体を踏まえた理解が広がり、もっぱら臓器、細胞、単離膜等のレベルでの輸送現象評価に頼り、おぼろげな実体を推測していた頃からは、様変わりした。また、これまでに想定されていた以上に多くの薬物等の膜透過にトランスポーターが関わっていることも浮かび上がってきたが、分子同定及び分子機構論的理解の進展に付随する成果である。

2000年代半ばまでには、輸送現象評価から存在が推定されていた主要なトランスポーターの多くが同定され、情報の集積も進んだ。さらに、臨床的に問題となる薬物動態変動を生じる遺伝子多型や薬物相互作用が明らかとなった例も相次いできている。2010年代を迎え、一層の進展が期待される場所であるが、最近の動きのひとつとして、ITC (International Transporter Consortium)による“Membrane Transporters in Drug Development”と題する白書の発表が注目される<sup>1)</sup>。ITCには、米国を中心に世界から、医薬品関連のトランスポーター研究に関わる産学官の有力者が参加しており、米国FDA (Food and Drug Administration)と連携しながら、急展開するトランスポーター関連研究の総括、医薬品開発に関わる指針の提示を目指して活動している。ITC白書の発表を受け、FDAでのガイダンス作成も進行しているようである<sup>2)</sup>。一方で、まだ課題が多い面もあり、パブリックコメントの募集が行われている (<http://www.aapspharmaceutica.com/ITCwhitepaper>)。なお、ITCの結成及び活動の経緯については、2年程前の本ニュースレターの記事で詳しく紹介されている<sup>3)</sup>。

#### 2. 薬物体内動態に関わるトランスポーター

ITC白書で取り上げられ、薬物体内動態における重要性が指摘されているトランスポーターを、ABC (ATP-binding cassette) トランスポーターとSLC (solute carrier) トランスポーターとに分け、それぞれ、表1と表2にまとめた。その大多数は、主に肝臓ないし腎臓において薬物の排泄等処理プロセスに働くものであり、腸管に存在するものの多くは吸収抑制に働いている。これは、外因性異物としての薬物の体内動態に関わるトランスポーター(薬物トランスポーター)の特性として、生体防御機構の一部を担い、異物の処理ないし侵入阻止に働くという性格が現われたものとみることができる。しかし、数少ない例外として、本来は栄養物質の吸収等供給プロセスに働くトランスポーター(生理的トランスポーター)も含まれている。その代表例であるPEPT1は<sup>4,5)</sup>、腸管でのオリゴペプチド類の吸収輸送に働くことを本来の役目としながら、構造類似の様々な薬物の腸管吸収にも働いている。また、最近、

表1 薬物体内動態に関わる主要な ABC トランスポーター

トランスポーター	シンボル	備 考
MDR1 (multidrug resistance protein 1)	ABCB1	小腸上皮細胞(刷子縁膜), 腎尿細管上皮細胞(刷子縁膜), 肝細胞(胆管側膜), 脳毛細血管内皮細胞(血管内側膜)等に分布する. 塩基性ないし中性で高脂溶性の薬物等を基質とする.
MDR3 (multidrug resistance protein 3)	ABCB4	主に肝細胞(胆管側膜)に分布する. 塩基性ないし中性で高脂溶性の薬物等を基質とする.
BSEP (bile salt export pump)	ABCB11	主に肝細胞(胆管側膜)に分布する. 胆汁酸を主要な基質とする.
MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2)	ABCC2	肝細胞(胆管側膜), 小腸上皮細胞(刷子縁膜), 腎尿細管上皮細胞(刷子縁膜)等に分布する. 酸性薬物等を基質とする.
MRP3 (multidrug resistance-associated protein 3)	ABCC3	肝細胞(胆管側膜), 小腸上皮細胞(側底膜)等に分布する. 酸性薬物等を基質とする.
MRP4 (multidrug resistance-associated protein 4)	ABCC4	腎尿細管上皮細胞(刷子縁膜), 肝細胞(胆管側膜), 脳脈絡叢, 血小板等に分布する. 酸性薬物等を基質とする.
BCRP (breast cancer resistance protein)	ABCG2	小腸上皮細胞(刷子縁膜), 腎尿細管上皮細胞(刷子縁膜), 肝細胞(胆管側膜), 脳毛細血管内皮細胞(血管内側膜), 胎盤, 乳腺等に分布する. 塩基性ないし中性で高脂溶性の薬物等の他, 酸性薬物等も基質とする.

ABC トランスポーター: “ABC” は, トランスポーター分子内の ATP 結合部位を表す “ATP-binding cassette” に由来する略語である. トランスポーター自らが, ABC 部位に結合した ATP を基質輸送と共役して加水分解し, 輸送のためのエネルギーを供給する能力を持っている. エネルギー供給がトランスポーター自体による直接的なものなので, 1 次性能動輸送トランスポーターに分類される. 一般に, ABC トランスポーターによる基質輸送は, 細胞内から外の方に限定される. したがって, ABC トランスポーターは, 一般に分泌・排出トランスポーターとして機能する.

表2 薬物体内動態に関わる主要な SLC トランスポーター

トランスポーター	シンボル	備 考
OATP1A2 (organic anion transporting polypeptide 1A2)	SLC01A2	脳毛細血管内皮細胞(血管内側膜)のほか, 小腸上皮細胞(刷子縁膜)等にも分布する. 酸性薬物等を基質とし, 臓器分布ないし排泄, または吸収(小腸)に働く.
OATP1B1 (organic anion transporting polypeptide 1B1)	SLC01B1	主に肝細胞(胆管側膜)に分布する. 酸性薬物等を基質とし, 臓器分布ないし排泄に働く.
OATP1B3 (organic anion transporting polypeptide 1B3)	SLC01B3	主に肝細胞(胆管側膜)に分布する. 酸性薬物等を基質とし, 臓器分布ないし排泄に働く.
OATP2B1 (organic anion transporting polypeptide 2B1)	SLC02B1	肝細胞(胆管側膜), 脳毛細血管内皮細胞(血管内側膜)のほか, 小腸上皮細胞(刷子縁膜)等にも分布する. 酸性薬物等を基質とし, 臓器分布ないし排泄, または吸収(小腸)に働く.
PEPT1 (oligopeptide transporter 1)	SLC15A1	小腸上皮細胞(刷子縁膜), 腎尿細管上皮細胞(刷子縁膜)等に分布する. ジペプチド, ジペプチド類似構造薬等( $\beta$ -ラクタム系抗生物質等)を基質とし, 主に吸収(小腸)または再吸収(腎臓)に働く.
PEPT2 (oligopeptide transporter 2)	SLC15A2	腎尿細管上皮細胞(刷子縁膜), 脳脈絡叢, 肺等に分布する. ジペプチド, ジペプチド類似構造薬等( $\beta$ -ラクタム系抗生物質等)を基質とし, 主に再吸収(腎臓)ないし臓器分布に働く.
OCT1 (organic cation transporter 1)	SLC22A1	肝細胞(胆管側膜), 小腸上皮細胞(側底膜)等に分布する. 塩基性薬物等を基質とし, 臓器分布ないし排泄に働く.
OCT2 (organic cation transporter 2)	SLC22A2	腎尿細管上皮細胞(側底膜), 神経細胞等に分布する. 塩基性薬物等を基質とし, 臓器分布ないし排泄に働く.
OAT1 (organic anion transporter 1)	SLC22A6	腎尿細管上皮細胞(側底膜), 胎盤等に分布する. 酸性薬物等を基質とし, 臓器分布ないし排泄に働く.
OAT3 (organic anion transporter 3)	SLC22A8	腎尿細管上皮細胞(側底膜), 脳脈絡叢, 脳毛細血管内皮細胞(脳実質側膜)等に分布する. 酸性薬物等を基質とし, 臓器分布ないし排泄に働く.
MATE1 (multidrug and toxin extrusion protein 1)	SLC47A1	腎尿細管上皮細胞(刷子縁膜), 肝細胞(胆管側膜)等に分布する. 塩基性薬物等を基質とし, 主に排泄に働く.
MATE2-K (multidrug and toxin extrusion protein 2-K)	SLC47A2	主に腎尿細管上皮細胞(刷子縁膜)に分布する. 塩基性薬物等を基質とし, 主に排泄に働く.

SLC トランスポーター: “SLC” は, 溶質輸送担体を表す “solute carrier” に由来する略語である. ATP の加水分解エネルギーを間接的に利用する 2 次性能動輸送トランスポーターと, エネルギー供給を受けない促進拡散トランスポーターが含まれる. 前者では, 一般に,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase により取り出されたエネルギーがイオン( $\text{Na}^+$  や  $\text{H}^+$ )等の濃度勾配に変換され, そのイオン等と共役して基質が輸送されることにより(共輸送あるいは交換輸送), エネルギーが間接的に供給・利用される. 後者では, その種の共役イオン等の関与はなく, 基質の分布(濃度勾配)に応じて輸送が行われる. 一般に, SLC トランスポーターによる基質輸送は, 共役イオン等及び基質の分布に応じて方向性が決定される. そのため, 条件次第では, 生理的環境での輸送方向とは逆方向の輸送も可能である. 特に, 促進拡散トランスポーターは, 膜内外の基質分布に応じて柔軟に基質の出入りを調節する役割を担っている場合が多い. 一方, 2 次性能動輸送トランスポーターの場合, 通常は, 生理的に規定された共役イオン等の分布によって, 輸送方向が実質的に限定されている.

本来的には薬物トランスポーターとみられる OATP(1A2 ないし 2B1)が薬物腸管吸収に関与する例も見い出されている<sup>6-9)</sup>。なお、薬物トランスポーターに共通の特徴として、多様な物質を基質として認識する点が挙げられる。薬物を含む多様な異物等の処理に対応するために適応したものとみられ、そのためには好都合な性質である。しかし、反面、基質の要件を見極めにくいという厄介な面を併せ持つ宿命につながっている。

比較的最近(2005年頃)になって同定された MATE1<sup>10)</sup> と MATE2-K<sup>11)</sup>のほかは、ほとんどが1990年代から2000年頃にかけて同定され、2000年代には臨床的諸問題との関わり等が広く検証されてきた。特に、1980年代半ばに同定された MDR1は<sup>12)</sup>、その先がけであり、P-gp (P-glycoprotein)という通称もよく知られている。ここでは、特に注目されるものとして、MDR1のほかに、BCRP, MRP2, OATP1B1, OATP1A2/2B1, PEPT1を取り上げ、概説する。

### 2.1 MDR1

MDR1は、異物排除に働く代表的なABCトランスポーターであり、ITC白書中のトランスポーター各論でも最初に取り上げられている<sup>1)</sup>。主に、塩基性ないし中性で高脂溶性の多様な薬物等を基質として認識・輸送する。また、種々の抗がん薬が基質に含まれることはよく知られているが、がん細胞の多剤耐性に関わるトランスポーターとして見い出された経緯があり、そのような性質を反映したものである。強心配糖体(心不全等治療薬)であるジゴキシンも、MDR1基質としてよく知られている。生理的には、腎臓、小腸をはじめとする諸臓器の上皮系細胞の頂端膜に広く分布し、薬物を含む異物等の腎排泄、腸管吸収の抑制等に働いている。また、脳においては、血液脳関門を形成する脳毛細血管内皮細胞の血管内側膜に存在し、脳移行の抑制に働いている。このような基質の多様性と分布の広汎性のため、医薬品の開発・使用の種々の局面で注意を要する存在となっている。

臨床的な影響が明確となっている薬物相互作用の例として、腎臓でのMDR1阻害によるジゴキシンの排泄低下が代表的である<sup>1)</sup>。小腸でのMDR1阻害による吸収上昇、脳でのMDR1阻害による脳移行上昇も想定されるが、薬物相互作用としての臨床的重要性は十分に明確とはなっていない。

MDR1の遺伝子多型も、早くから注目を集めている。2000年には、C3435Tの変異によるMDR1の機能低下に起因するとみられるジゴキシンの吸収上昇が報告され、トランスポーターの遺伝子多型に起因する薬物動態変動の最初の例として大きな話題になった<sup>13)</sup>。これを端緒に活発な研究が展開されてきているが、C3435Tの例も含めて相反する知見が多数報告され、10年を経た現在になっても

統一的な見解が得られるには至っていない。予想外に難しい要因が背後に潜んでいるとみられる一例である。

### 2.2 BCRP

BCRPは、MDR1と同じくABCトランスポーターに属し、また、MDR1に類似した組織分布及び細胞膜局在性を示す<sup>1)</sup>。しかし、MDR1が主に塩基性ないし中性の薬物等を基質とするのに対し、BCRPは、MDR1には認識されない酸性薬物等を多く基質として認識・輸送することを特徴としている。なお、BCRPは、塩基性ないし中性の薬物等も基質として認識し、MDR1と重なる認識特性を示す面もある。

遺伝子変異によるBCRPの尿酸排出輸送機能低下が痛風発症の要因となっていることを明らかにした最近の研究は、大きな話題を呼んだ<sup>14)</sup>。これは、痛風の引き金となる高血中尿酸レベルを生じ易くなることによるものとみられている。また、この研究よりも先に、BCRPによる著しい腸管吸収抑制を受けているスルファサラジン(抗炎症・抗リウマチ薬)の吸収上昇を招く遺伝子変異の例等も、報告されている<sup>15)</sup>。

### 2.3 MRP2

MRP2は、肝臓(肝細胞の胆管側膜)での酸性薬物等の胆汁中排出輸送を担う役割がよく知られており、cMOAT (canalicular multispecific organic anion transporter)とも称される<sup>1)</sup>。このトランスポーターは、MDR1, BCRPと並ぶ小腸上皮細胞(刷子縁膜)の主要なABCトランスポーターとしても注目され、酸性薬物等の吸収抑制に関わる可能性が想定されながら、長く不明確なままであった。しかし、最近になって、コルヒチン(痛風治療薬)の吸収抑制へのMRP2の関与を強く示唆する研究が発表された<sup>16)</sup>。同時に、MDR1の関与も示唆されており、コルヒチンが基本的な基質認識性の異なる両トランスポーターの共通の基質となっているとみられる点でも興味深い。これに次いで、MRP2がBCRPと共にスルファサラジンの吸収抑制に働いているとみられることも報告された<sup>17)</sup>。このようなMRP2の小腸での役割に関する研究は、まだ緒についたところである。臨床的な検証が待たれる段階であり、これからの進展を期待したい。

### 2.4 OATP1B1

OATP1B1は、主に肝臓(肝細胞の血管側膜)に存在し、コレステロール低下薬(高脂血症治療)として用いられるスタチン系薬をはじめとする多様な酸性薬物等の肝細胞取り込みに働くトランスポーターであるが、薬物体内動態に反映される遺伝子多型の解析が進んでいるトランスポーターの例としても注目される<sup>1)</sup>。その輸送機能に影響する種々の遺伝子変異が報告されており、顕著な肝取り込み低下ならびに血中濃度上昇につながる例も報告されている。特に、肝細胞内のHMG-CoA還元酵素を作用点とし、また

血中濃度上昇が横紋筋融解の副作用を招くスタチン系薬については、体内動態/薬効・毒性連関の面からも、臨床的に重要とみられている。

さらに、OATP1B1の阻害によるとみられる肝取り込み低下/血中濃度上昇を招く薬物相互作用も注目される<sup>1)</sup>。解析の進んだ事例として、シクロスポリンが阻害薬となり、スタチン系薬の動態が影響を受けるケースが挙げられる。ただし、基質認識性の類似した他のOATPサブタイプとの関与の可能性も、否定はしきれないとみられている。

## 2.5 OATP1A2/2B1

OATP群には、腸管での薬物吸収に関わっているとみられるものもある。グレープフルーツジュース成分がフェキソフェナジン(抗アレルギー薬)やタリノロール( $\beta$ 遮断型降圧薬)の腸管吸収低下を引き起こすという薬物相互作用の発見が発端となり、OATP1A2の吸収への関与とその阻害が機序として浮かび上がってきたものである<sup>6-9)</sup>。薬物吸収へのOATP2B1の関与も指摘されているが、このOATPサブタイプはグレープフルーツジュース成分の影響を受け難いことが示唆されている<sup>9)</sup>。

## 2.6 PEPT1

PEPT1は、タンパク質の消化産物としてのオリゴペプチド(主にジペプチド)類を栄養物質として利用するために吸収輸送することを本来の役目として小腸に備わっているトランスポーターであるが、類似のペプチド結合様構造を有する様々な薬物等の吸収に働くことが知られている<sup>4,5)</sup>。特に、 $\beta$ -ラクタム系抗生物質の中に基質として認識されるものが少なからずあり、その認識性が経口利用の可否に大きく関わっているとみられている<sup>18)</sup>。特異的なトランスポーターの関与が想定されるオリゴ(ジ)ペプチド輸送系として1980年代から知られ、機能解析が活発に行われてきたが、その分子実体として1990年代半ばに同定されたのがこのPEPT1である。

栄養物質等のトランスポーターの基質認識は一般に厳格であり、認識される物質が本来の基質との類似性の高い誘導体に限定される場合が多い。しかし、PEPT1は、例外的に、比較的多様な物質を基質として認識できるという特徴を持っている。これは、多様なオリゴペプチド類を認識する必要があることに由来するものとみられているが、薬物吸収にも関わり易いという面で好都合な性質である。ジペプチド様構造の導入による薬物分子のPEPT1基質化を図ることができれば、PEPT1のドラッグデリバリー(吸収向上)への利用も期待される。

## 3. 薬効標的としてのトランスポーター

薬効・毒性発現の基盤としての薬物体内動態におけるトランスポーターの役割の把握は、医薬品の開発・使用において極めて重要であり、ITC白書もその観点に立ったも

のである。しかし、トランスポーターに関わる研究を薬物輸送関連の領域に止めなければならない理由はなく、多様な方向性を期待するのはむしろ自然でもある。薬物の輸送ないし体内動態に近い領域では、トランスポーターの機能調節ないし制御によるドラッグデリバリー戦略の模索等は、既に広く取り組まれているところである。さらには、薬物輸送からは遠ざかることになるが、トランスポーターを薬効標的として利用することも期待される。2年程前になるが、“Membrane Transporters beyond the Transport: Pharmacological and Toxicological Aspects”と題する特集テーマがDMPK誌でも取り上げられ、そのような多様な方向性の取り組みが紹介された<sup>19)</sup>。

例として、コレステロール低下薬(高脂血症治療薬)として用いられるエゼチミブが挙げられる<sup>20)</sup>。この薬は、コレステロールの腸管吸収に働くNiemann-Pick C1 like 1(NPC1L1)というトランスポーターの阻害薬であり、コレステロール吸収の阻害が作用機序となっている。ただし、この例は、開発後にNPC1L1が作用点と判明したものであり、NPC1L1を標的と認識して開発されたものではない。

グルコースの腸管吸収を担うsodium-dependent glucose transporter 1(SGLT1)の阻害薬、胆汁酸の腸管吸収を担うapical sodium-dependent bile acid transporter(ASBT)の阻害薬の開発を目指した取り組みも話題に上るが、残念ながら成功には至っていない。前者は、グルコース吸収の阻害を作用機序とする血糖降下薬(糖尿病治療薬)を狙ったものである。後者は、胆汁酸吸収を阻害し、コレステロールからの胆汁酸合成促進を作用機序とするコレステロール低下薬(高脂血症治療薬)を狙ったものである。

生体代謝(糖・脂質代謝、核酸代謝等)に関わる栄養物質及び関連物質の体内ないし細胞内取り込み等を担い、生体の形成や活動に必要とされる物質供給の要となっているトランスポーター(生理的トランスポーター)は、多数ある。それらに作用し、機能を調節する物質は、代謝関連の慢性的疾病等(生活習慣病等)に効果を示す医薬品となり得るであろう。薬効標的として利用できるトランスポーターの探索を含めて、この種の医薬品開発に向けた取り組みが拡大することを期待したい。

## 4. トランスポーターの同定に関する諸問題

輸送現象解析からトランスポーターの存在が想定されながら、実体が未同定という例は多い。一方で、ゲノム解読の結果からトランスポーター様タンパク質の存在が推定されながら、機能が不明のままというものが多数ある。両者のマッチングの進展を期待したいが、一筋縄では行かないようである。かつては、臓器ないし細胞から抽出したmRNAを出発材料とし、ホスト細胞への遺伝子(mRNA

または cDNA プラスミド)導入, それにより発現した機能(輸送活性)を指標としての目的遺伝子の絞り込み, 選別, という手順での地道な発現クローニング法にもっぱら頼らざるを得なかったのであるが, ゲノムの解読後は, バイオインフォマティク解析手法を駆使することにより, 遺伝子によりコードされるタンパク質の推定構造の特徴や発現臓器分布の特徴等を手がかりにして候補遺伝子を絞り込んだうえで, クローニング, ホスト細胞への導入, 機能評価, という手順での探索法も取れるようになった. このように方法論的な選択肢は格段に広がったのであるが, 未だに手探り感は拭えない. 方法論的な課題を根本的に解決し, 効率的なトランスポーター探索を実現するのは, 困難そうに思われる.

また, ゲノム情報と同定されたトランスポーターに関する情報を手がかりに, 機能未知のトランスポーター様タンパク質の分類・整理もされているが, ここにも落とし穴がある. 機能が特定されたトランスポーターの基質認識特性を基に, 同じグループのホモログとされるトランスポーター様タンパク質の基質候補を推測・探索しても, 基質を見つけ出せないことは珍しくない. 一方で, 関連性のなさそうな物質が, ホモログとされるトランスポーターの基質として見出される場合もある<sup>21)</sup>. また, トランスポーターとして同定されたタンパク質が, トランスポーターとは異なるものとして分類されていたという例もある<sup>22)</sup>. 遺伝子情報及び断片的な関連情報に基づく推定タンパク質の分類・整理は必要・有用であるが, 容易ではないことも現実であり, 混乱を招く面もある. この20年程の間に飛躍的に進展し, さらに加速しつつあるとは言え, 多数残る未知トランスポーターの同定の道のりは遠く思われる.

## 5. さいごに

ITC 白書の紹介を兼ねながら, トランスポーターに関わる最近の話題を挙げた. ITC 白書では, まず薬物体内動態に関わる臨床的重要性が明確となったトランスポーターがリストアップされ, その機能及び臨床的事象等が要約されている. それに続いて, トランスポーターによる薬物輸送の評価法の要点の整理, 医薬品開発における各種トランスポーター関連試験の実施・判断体系の提案もされている. 急進展に伴い混沌とした感のあったトランスポーター研究の成果を整理し, 指針を与える, 画期的な取り組みである. 現在進行中のブラッシュアップを経て, さらに充実したものとなり, 医薬品開発研究の実施だけでなく, 基礎研究の展開にも役立つことを期待したい. また, トランスポーター研究の一層の拡大を期待したい.

### 参考文献

1) Giacomini, K. M., Huang, S. M., Tweedie, D. J., Benet, L.

- Z., Brouwer, K. L., Chu, X., Dahlin, A., Evers, R., Fischer, V., Hillgren, K. M., Hoffmaster, K. A., Ishikawa, T., Keppler, D., Kim, R. B., Lee, C. A., Niemi, M., Polli, J. W., Sugiyama, Y., Swaan, P. W., Ware, J. A., Wright, S. H., Yee, S. W., Zamek-Gliszczynski, M. J. and Zhang, L. (International Transporter Consortium): Membrane transporters in drug development. *Nat. Rev. (Drug Discov.)*, **9**: 215–236 (2010).
- 2) Huang, S. M. and Woodcock, J.: Transporters in drug development: advancing on the Critical Path. *Nat. Rev. (Drug Discov.)*, **9**: 175–176 (2010).
- 3) 石川智久: FDA Critical Path Transporter Workshop の報告. DMPK ニュースレター, **23**: 4–8 (2008).
- 4) Fei, Y.-J., Kanai, Y., Nussberger, S., Ganapathy, V., Leibach, F. H., Romero, M. F., Singh, S. K., Boron, W. F. and Hediger, M. A.: Expression cloning of a mammalian proton-coupled oligopeptide transporter. *Nature*, **368**: 563–566 (1994).
- 5) Liang, R., Fei, Y.-J., Prasad, P. D., Ramamoorthy, S., Han, H., Yang-Feng, T. L., Hediger, M. A., Ganapathy, V. and Leibach, F. H.: Human intestinal H<sup>+</sup>/peptide cotransporter: cloning, functional expression, and chromosomal localization. *J. Biol. Chem.*, **270**: 6456–6463 (1995).
- 6) Dresser, G. K., Bailey, D. G., Leake, B. F., Schwarz, U. I., Dawson, P. A., Freeman, D. J. and Kim, R. B.: Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide-mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **71**: 11–20 (2002).
- 7) Schwarz, U. I., Seemann, D., Oertel, R., Miehle, S., Kuhlisch, E., Fromm, M. F., Kim, R. B., Bailey, D. G. and Kirch, W.: Grapefruit juice ingestion significantly reduces talinolol bioavailability. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **77**: 291–301 (2005).
- 8) Glaeser, H., Bailey, D. G., Dresser, G. K., Gregor, J. C., Schwarz, U. I., McGrath, J. S., Jolicœur, E., Lee, W., Leake, B. F., Tirona, R. G. and Kim, R. B.: Intestinal drug transporter expression and the impact of grapefruit juice in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **81**: 362–370 (2007).
- 9) Shirasaka, Y., Kuraoka, E., Spahn-Langguth, H., Nakanishi, T., Langguth, P. and Tamai, I.: Species difference in the effect of grapefruit juice on intestinal absorption of talinolol between human and rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **332**: 181–189 (2010).
- 10) Otsuka, M., Matsumoto, T., Morimoto, R., Arioka, S., Omote, H. and Moriyama, Y.: A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **102**: 17923–17928 (2005).
- 11) Terada, T., Yonezawa, A., Tanihara, Y., Kishimoto, K., Katsura, T., Ogawa, O. and Inui, K.: Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H<sup>+</sup>/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and tox-

- in extrusion 2. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**: 2127–2135 (2006).
- 12) Riordan, J. R., Deuchars, K., Kartner, N., Alon, N., Trent, J. and Ling, V.: Amplification of P-glycoprotein genes in multidrug-resistant mammalian cell lines. *Nature*, **316**: 817–819 (1985).
  - 13) Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O., Arnold, H. P., Brockmöller, J., Johné, A., Cascorbi, I., Gerloff, T., Roots, I., Eichelbaum, M. and Brinkmann, U.: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity *in vivo*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**: 3473–3478 (2000).
  - 14) Matsuo, H., Takada, T., Ichida, K., Nakamura, T., Nakayama, A., Ikebuchi, Y., Ito, K., Kusanagi, Y., Chiba, T., Tadokoro, S., Takada, Y., Oikawa, Y., Inoue, H., Suzuki, K., Okada, R., Nishiyama, J., Domoto, H., Watanabe, S., Fujita, M., Morimoto, Y., Naito, M., Nishio, K., Hishida, A., Wakai, K., Asai, Y., Niwa, K., Kamakura, K., Nonoyama, S., Sakurai, Y., Hosoya, T., Kanai, Y., Suzuki, H., Hamajima, N. and Shinomiya, N.: Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population. *Sci. Transl. Med.*, **1**: 5ra11 (2009).
  - 15) Yamasaki, Y., Ieiri, I., Kusuhara, H., Sasaki, T., Kimura, M., Tabuchi, H., Ando, Y., Irie, S., Ware, J. A., Nakai, Y., Higuchi, S. and Sugiyama, Y.: Pharmacogenetic characterization of sulfasalazine disposition based on NAT2 and ABCG2 (BCRP) gene polymorphisms in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84**: 95–103 (2008).
  - 16) Dahan, A., Sabit, H. and Amidon, G. L.: Multiple efflux pumps are involved in the transepithelial transport of colchicine: combined effect of P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein 2 leads to decreased intestinal absorption throughout the entire small intestine. *Drug. Metab. Dispos.*, **37**: 2028–2036 (2009).
  - 17) Dahan, A. and Amidon, G. L.: Small intestinal efflux mediated by MRP2 and BCRP shifts sulfasalazine intestinal permeability from high to low, enabling its colonic targeting. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, **297**: G371–G377 (2009).
  - 18) Bretschneider, B., Brandsch, M. and Neubert, R.: Intestinal transport of  $\beta$ -lactam antibiotics: analysis of the affinity at the H<sup>+</sup>/peptide symporter (PEPT1), the uptake into Caco-2 cell monolayers and the transepithelial flux. *Pharm. Res.*, **16**: 55–61 (1999).
  - 19) Kato, Y. and Tamai, I.: New aspects of transporter research: future may exist “beyond the transport.” *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **23**: 221–222 (2008).
  - 20) Altmann, S. W., Davis, H. R. Jr, Zhu, L. J., Yao, X., Hoos, L. M., Tetzloff, G., Iyer, S. P., Maguire, M., Golovko, A., Zeng, M., Wang, L., Murgolo, N. and Graziano, M. P.: Niemann-Pick C1 like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, **303**: 1201–1204 (2004).
  - 21) Anzai, N., Ichida, K., Jutabha, P., Kimura, T., Babu, E., Jin, C. J., Srivastava, S., Kitamura, K., Hisatome, I., Endou, H. and Sakurai, H.: Plasma urate level is directly regulated by a voltage-driven urate efflux transporter URATv1 (SLC2A9) in humans. *J. Biol. Chem.*, **283**: 26834–26838 (2008).
  - 22) Yamamoto, S., Inoue, K., Ohta, K., Fukatsu, R., Maeda, J. Y., Yoshida, Y. and Yuasa, H.: Identification and functional characterization of rat riboflavin transporter 2. *J. Biochem.*, **145**: 437–443 (2009).