トランスポーターを利用した臓器選択的 DDS

特集 薬物の生体膜輸送特性と DDS

崔 吉 道*

Transporter-mediated organ-specific delivery of drugs

A comprehensive and precise list of drug transporters has become available. Moreover, cDNA clones can be obtained easily through researchers, public resources or commercial providers. To date, substrate preferences and other functional characteristics of transporters can be studied by using *in vitro* expression systems. All information should be accumulated, integrated and utilized. Efficient organ-specific drug delivery should be feasible by appropriately modifying the chemical structure of drugs.

This review article was aimed to introduce recent success in delivery of drugs to target organs via transporters, and to discuss issues that should be considered to establish organ-specific drug delivery system.

薬物トランスポーターの詳細で包括的な情報がデータベース化されている。また遺伝子バンクの整備が進み、トランスポーター遺伝子発現系を利用することで、開発中の化合物のトランスポーターに対する認識性を解析することが可能である。近年、トランスポーターの発現分布や基質認識特性を考慮したドラッグデザインやプロドラッグ化が注目されている。

本稿では、薬物の体内動態制御に関わるトランスポーターについて例をあげて紹介し、トランスポーターを利用した臓器選択的 DDS において考慮すべき諸問題について考察する。

Yoshimichi Sai*

key words : SLC transporters, ABC transporters, drug delivery, real-time PCR, adenovirus

1994 年、今日いわゆる薬物トランスポーターとよばれる *PepT1* (*Slc15a1*: オリゴペプチドトランスポーター)¹⁾, *Oct1* (*Slc22a1*: 有機カチオントランスポーター)²⁾, *Oatp1* (*Slc21a1/Slc1a1*: 有機アニオントランスポーター)³⁾ の cDNA が相ついでクローニングされた。同年には P-糖蛋白質をコードする *Mdr1a* (*Abcb1*) のノックアウトマウスが発表され⁴⁾, 1997 年には *Oat1* (*Slc22a6*: 有機アニオントランスポーター)⁵⁾ と *OCTN1* (*SLC22A4*: 有機カチオントランスポーター)⁶⁾ の cDNA がクローニングされた。薬物動態に関連する生体膜輸送研究は、これらを境に分子レベルでの解明が爆発的に進展したといえる^{7,8)}。その後もそれらのホモログを含めた分子同定が進み、トランスポーター発現系を用いた *in vitro* での詳細な輸送機能解析の結果、さまざまな薬物がその基質となることが実証されてい

た。さらに、生化学および免疫化学的な手法により、トランスポーターの組織分布や細胞内局在性がつぎつぎと解明された^{7,8)}。これらの研究成果により、トランスポーターを利用した臓器選択的 DDS が注目を集めるようになってきた。トランスポーターの発現分布や基質認識特性を考慮したドラッグデザインや、プロドラッグ化の有用性はすでに一部が臨床で示されている。

本稿では、薬物の体内動態制御に関わるトランスポーターについて例をあげて紹介し、今後トランスポーターを利用した臓器選択的デリバリーにおいて考慮していくべき諸問題について考察する。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬プラバスタチンの肝特異的な分布に関わるトランスポーター

HMG-CoA 還元酵素阻害薬のプラバスタチンは、その標的臓器である肝臓に選択的に分布して、肝臓でのコレステロール合成を特異的に阻害し、血清脂

* Department of Pharmaceutics, Kyoritsu University of Pharmacy
共立薬科大学薬剤学講座

質を改善する。

プラバスタチンは主に小腸から吸収され、コレステロール生合成の盛んな肝臓、小腸などに高濃度に分布するが、脳、副腎、生殖器などの他の臓器への分布はきわめて低い。消失経路としては、胆汁排泄を経由した糞中排泄が主で尿中排泄は少ない。主に肝臓でグルタチオン抱合を受ける。このような体内動態に、複数の特異的なトランスポーターが関与することが明らかにされている。

プラバスタチンの肝臓への取込み過程には、肝細胞のシヌソイド膜に局在する有機アニオントランスポーターOATP-C/OATP2/LST1(*SLC21A6/SLCO1B1*)が関与することが示されている^{9,10)}。OATP-Cは肝特異的に発現するトランスポーターである。さらにプラバスタチンは、一部が代謝を受けたあと、肝実質細胞の毛細胆管側膜に局在するMRP2(*ABCC2*)を介して胆汁へと排泄される¹¹⁾。MRP2はABCファミリーに属するATP依存的な排出トランスポーターである。小腸ではpH依存的な取込み機構が存在することが知られているが、この過程にはOATP-B(*SLC21A9/SLCO2B1*)が関与することが明らかにされている^{12,13)}。

他のHMG-CoA還元酵素阻害薬のロバスタチンやシンバスタチンは血液脳関門を透過するのに対し、プラバスタチンはほとんど透過しない¹⁴⁾。培養細胞を用いた詳細な検討により、ロバスタチンやシンバスタチンのようなラクトン体は脂溶性に比例して単純拡散により脳毛細血管内皮細胞を透過するが、これらの活性体(アシッド体)はモノカルボン酸トランスポーターを介して血液脳関門を透過することが明らかにされている¹⁵⁾。プラバスタチンはこのモノカルボン酸トランスポーターには認識されず、したがって脳内に移行しがたい。このことが中枢性の副作用の低下に寄与しているものと考えられている¹⁵⁾。

このようにプラバスタチンは、各組織に特異的に発現するトランスポーター群を選択的に利用する化学構造がその分子内に備わることで、選択的組織分布と適当な半減期を持つ、治療上理想的な体内動態特性を獲得した薬剤となっている。

抗ヒスタミン薬の脳移行および脳移行回避に関わるトランスポーター

抗ヒスタミン薬は大きく第一世代と第二世代に分類される。それらは、脳移行と脳内ヒスタミン受容体への結合の程度により中枢性副作用を示す。ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、およびシプロヘプタジンなどは、第一世代抗ヒスタミン薬とよばれ、いずれも塩基性の構造を有する。脳によく分布し、催眠作用が強い。一方、フェキソフェナジン、セチリジンおよびエバスチンなどは、第二世代抗ヒスタミン薬あるいはヒスタミンH₁拮抗薬とよばれ、催眠作用は弱くなっている。

血液脳関門には、脂溶性の塩基性化合物を認識する強力なカチオン輸送系が存在することが^[3H]メピラミンを基質とした実験によって明らかにされている¹⁶⁾。メピラミン輸送系の分子の実体はいまだ明らかにされていないが、イミプラミンやプロプラノロールなど、他の塩基性薬物も認識するトランスポーターであると考えられている¹⁶⁾。第一世代のシプロヘプタジンは、この輸送系に強い親和性を有しており、このことが第一世代抗ヒスタミン薬の高い脳移行性と関連するものと考えられる。一方で、第二世代のフェキソフェナジン、セチリジン、エバスチンおよびその代謝物のカレバスタチンなどは、メピラミン輸送系に対する親和性が低く、実際にこれら薬物の脳移行性が低いことが動物実験の結果からも明らかにされている^{16,17)}。

脳移行性の低いこれら抗ヒスタミン薬の構造上の特徴は、カルボキシル基を有する両性イオン型であることである。このことが脳への取込みに働くメピラミントランスポーターへの認識を制限しているものと考えられる。さらに、フェキソフェナジンやカレバスタチンは、血液脳関門に発現するP-糖蛋白質の基質として脳からの排出を受けることが明らかにされている^{17,18)}。

このように、抗ヒスタミン薬の脳移行性は、血液脳関門に発現する取込み方向に働くトランスポーターに対する親和性と、P-糖蛋白質による排出輸送に依存し、それが中枢性副作用の引き金になることがわかる。したがって、このようなトランスポー

ターに対する認識性を考慮することは、薬物の脳送達のみならず脳移行回避の戦略としても重要である。

薬物の肺移行に関わるトランスポーター

肺は、気管支喘息、慢性閉塞性肺疾患、感染症などの局所疾患治療薬のみならず、全身作用薬で粘膜透過性が低く初回通過効果の大きな薬物の吸収部位としても注目されている。

Groneberg ら^{19, 20)}は、ヒトおよびラット肺の上皮細胞にオリゴペプチドトランスポーターPEPT2 (*SLC15A2*)が発現することを明らかにしている。PEPT2は、 β -ラクタム抗生物質をはじめACE阻害薬、抗ウイルス薬のバラシクロビル、光線力学療法に用いられる5-アミノレブリン酸など、きわめて基質認識性が広いことから、多様な薬物のデリバリーに有効であると考えられる²¹⁾。このように、肺に特異的に発現するトランスポーターは、薬物の経肺デリバリーへの応用が期待される。

ニューキノロン抗菌薬は、組織移行性が良好で幅広い抗菌スペクトルと高い抗菌性活性を有することから、さまざまな感染症の治療に用いられる。そのなかでもスパルフロキサシン(5.5 L/kg)やオラムフロキサシン(4.9 L/kg)、グレパフロキサシン(7.1 L/kg)は、ロメフロキサシンやオフロキサシン(いずれも約1.5 L/kg)などと比較してさらに大きな分布容積を示す^{22, 23)}。

マウスにオラムフロキサシンを経口投与すると、未変化体の肺濃度は血漿中の約9倍で、スパルフロキサシンやレボフロキサシンの値がほぼ1であるのと比較して、きわめて高い肺移行性を示す²⁴⁾。ラット単離肺細胞を使ってオラムフロキサシンの肺への取込み機構を解析した結果、オラムフロキサシン取込みは温度依存性、濃度に対して飽和性、立体特異性を示し、 Na^+ と Cl^- とに依存性であった²²⁾。オラムフロキサシン取込みは、スパルフロキサシンやグレパフロキサシンを含む他のニューキノロン抗菌薬によって抑制された。さらに、単離肺灌流実験により求めた抽出率は飽和性を示した²²⁾。

これらの結果は、オラムフロキサシンがなんらか

のトランスポーターを介して肺細胞に取り込まれることを示唆するものであるが、その分子同定はいまだなされていない。一方で、オラムフロキサシンの脳移行性は低く保たれているが、これにはP-糖蛋白質およびアニオン感受性の交換輸送系の関与が示唆されている²⁵⁾。これらのトランスポーターは、上記ニューキノロン抗菌薬の肺感染症に対する有効性に寄与している。

がん細胞のペプチドトランスポーターを標的とした抗がん薬デリバリー

がん細胞は、急速な増殖のために大量の栄養物質を必要とし、そのトランスポーターの発現が亢進している。その一つの例として、グルコーストランスポーターが知られており、 ^{18}F 標識した ^{18}F -2-fluoro-2-deoxyglucose(^{18}F -FDG)がPET(positron emission tomography)診断に利用されている。

アミノ酸トランスポーターLAT1(*SLC7A5*)は、4F2hc(*SLC3A2*)とともに細胞内で産生できない必須アミノ酸を供給する機能を持つが、正常組織よりもさまざまながん細胞および組織に強く発現することが、KanaiとEndoらのグループにより明らかにされている²⁶⁻³¹⁾。LAT1を特異的に阻害する2-aminobicyclo-(2,2,1)-heptane-2-carboxylic acid (BCH)が、腫瘍の増殖を*in vitro*および*in vivo*で抑制することから、より選択性と阻害活性の強い化合物をスクリーニングし、さらに最適化することで抗がん剤への応用が試みられている。

ペプチドトランスポーターは、正常組織では主に小腸と腎臓に限局して発現するが、ヒト由来がん細胞株にも発現し、ジペプチド構造を持つ抗がん薬ベスタチンを認識することが、Nakanishiらにより見いだされている^{32, 33)}。PEPT1を高発現する細胞株はベスタチン取込み活性が高く、ベスタチン存在下での細胞増殖が顕著に抑制された³³⁾。この担がんマウスを用いてベスタチンの腫瘍移行性を*in vivo*で検討した結果、ベスタチンはPEPT1を高発現する腫瘍に集積するのみならず、ベスタチンの経口投与によって腫瘍の増殖は顕著に抑制されることが示された³³⁾。

図1 野生型マウス (FVB/Mrp(+/+)) および Mrp1 欠損マウス (FVB/Mrp(-/-)) 皮膚切片に Fluo3/AM 適用後、共焦点レーザー顕微鏡による経時変化の観察
FM4-64: 細胞膜の蛍光染色. Fluo3: Fluo3/AM の加水分解産物(蛍光性の Mrp 基質)

正常組織での発現が限局し、がん細胞に特異的に高発現するトランスポーターは、がん特異的な薬物送達分子の分子標的として応用できる可能性を示唆する。今後、さらにさまざまながん細胞を用いて、どのような種類のがんにトランスポーターが高発現するのか、定量的かつ網羅的な解析を行うことで、がん細胞で誘導されるトランスポーターを標的とした特異的な抗がん薬の送達への応用が可能になるものと期待される。

薬物の経皮吸収に関わるトランスポーター

皮膚を構成するケラチノサイトに CYP や GST などの薬物代謝酵素や、MRP, OATP, MCT, OCTN などの薬物トランスポーターが発現するなど、トランスポーターを介した薬物輸送機構が皮膚においても存在することを示す結果が報告されている³⁴⁻³⁹⁾。Li らは、Mrp1 (*Abcc1*) 欠損マウスおよび正常マウスを用いて、蛍光色素である Fluo3 をモ

デル基質として、Mrp1 が皮膚において排出輸送機能を持つことを明らかにした(図1)³⁸⁾。また、ヘアレスマウスの皮膚組織を用いた透過実験により、フルルビプロフェンおよびインドメタシンの皮膚透過にトランスポーターが関与する可能性も報告している³⁹⁾。

皮膚は表皮、真皮、皮下組織の3層からなる。表皮表面の角質層はケラチンマトリックスで満たされた死細胞からなる多層膜で、高いバリアー能を持つと考えられている。皮膚に適用された薬物は、角質層を透過したあと、真皮または皮下組織に存在する毛細血管を介して全身循環に移行するが、この過程にトランスポーターが関与する可能性が考えられる。皮膚は成人体重の約16%を占める大きな組織である。

皮膚に発現するトランスポーターの薬物の血液から皮膚への移行過程における機能や、Lyell 症候群や Stevens-Johnson 症候群との関連性などは、今後の研究課題として非常に興味を持たれる。

トランスポーターの発現誘導による薬物デリバリー

トランスポーターの発現変動とそのメカニズムが、しだいに明らかにされている^{40~45)}。したがって、トランスポーターの発現レベルおよび機能を亢進することで、薬物の消化管吸収や組織分布を改善する戦略が考えうる。すでに生体の各臓器には、非常に多数のトランスポーターが発現することが網羅的かつ定量的に調べられている⁵¹⁾。定量技術が進歩して非常に低レベルの発現も検出することが可能になり、各トランスポーターの発現レベルは遺伝子ごとに大きく異なることが明らかにされてきた。しかしながら、実際どれだけのトランスポーターの発現がある場合に臓器レベルでの輸送機能に反映されるかが明確になった例は少ないため、今後は、臓器当たりの発現量と輸送機能の定量的な関係を明確にしていく必要がある^{42, 48)}。

アデノウイルスベクターは、休止期や分裂速度の遅い細胞へも遺伝子を導入することができ、幅広い細胞への高い遺伝子導入効率や *in vivo* 遺伝子導入が容易であることから、 α -1 アンチトリプシン欠損症や嚢胞性線維症などの遺伝子治療に用いられている。筆者らはこのベクターを用いて、ペプチド性および非ペプチド性のさまざまな薬物を基質とする PEPT1 を蛍光蛋白質でキメラ化標識した PEPT1 発現アデノウイルス (AdhPEPT1-EYFP) を作製した⁴⁶⁾。AdhPEPT1-EYFP をマウスに 1×10^9 あるいは 1×10^{10} PFU (plaque-forming unit) 投与したところ、肝臓においてウイルス投与量に依存した顕著な PEPT1-EYFP 発現が確認された。

そこで、PEPT1 の基質となる [^3H] カルノシンをマウス静脈内に投与し、30 分後の各組織への移行性を評価したところ、蛍光蛋白質のみを発現するベクター (AdGFP) 感染マウスおよび非感染マウスの [^3H] カルノシンの組織中对血中濃度比 K_p 値は、肝臓で約 1 であったのに対して、AdhPEPT1-EYFP 投与マウスの肝臓における K_p 値は PEPT1 の発現量依存的に増大した (表 1)。したがって、*in vivo* においてもトランスポーターを適切なレベルで発現させることにより、薬物の臓器デリバリーが可能であることが示された⁴⁶⁾。

表 1 PEPT1 発現アデノウイルスベクターによりトランスポーターを誘導したマウスにおける [^3H] カルノシンおよび [^{14}C] イヌリンの静脈内投与後の肝臓の組織対血中濃度比

AdhPEPT1-EYFP (PFU/body)	Kp value	
	L-[^3H] Carnosine	[^{14}C] Inulin
Control	1.42 $\pm$ 0.23	0.53 $\pm$ 0.05
1×10^9	1.83 $\pm$ 0.64	0.44 $\pm$ 0.10
1×10^{10}	7.02 $\pm$ 0.64	0.61 $\pm$ 0.03

ペプチドは中枢において多様な薬理活性を示し、さまざまな中枢性疾患に対する治療薬としての可能性を有している。しかし、ペプチド性薬物の脳移行性は血液脳関門により制限されている。これは、血液脳関門が物質の移行を制限し排出するとともに必要な栄養物を積極的に取り込むダイナミックインターフェースとして働いているが、ペプチド性化合物に対する透過性はきわめて低く制限しているためである。

筆者らは、血液脳関門を形成する毛細血管内皮細胞に PEPT1 の発現を誘導することによって、ペプチド性薬物の脳移行性が改善するかについて検証した⁴⁷⁾。予備的な検討結果から感染補助剤として poly-L-lysine をアデノウイルス粒子当たり 1,000~3,000 分子の割合で添加した際に、最も高い PEPT1 の発現がみられたことから、ラットの頸動脈カニューレションにより AdhPEPT1-EYFP ウイルスの感染を行った。

その結果、 3.2×10^9 PFU のウイルスを投与したラット脳において、RT-PCR および凍結切片の蛍光顕微鏡観察により PEPT1-EYFP の発現が確認された。そこで、血中や脳組織中での代謝がほとんどなく PEPT1 の良好な基質となるセファドロキシルをモデル化合物として、静脈内投与 30 分後の K_p を測定した。

その結果、血管容積を示す [^{14}C] イヌリンの K_p 値には変化がみられなかったのに対し、セファドロキシルの脳における K_p 値は、AdhPEPT1-EYFP を感染したラットでは非感染および AdGFP を感染したラットと比較して約 2 倍に上昇した。このことから、血液脳関門への PEPT1 遺伝子の導入が、PEPT1 の基質となる薬物の脳送達に応用できる可

図2 PEPT1 および PEPT2 を遺伝子導入した HEK293 細胞におけるさまざまな mRNA 発現量での基質取込み活性の比較および速度論パラメーター

能性が示された⁴⁷⁾。

近年、筆者らを含むいくつかのグループで、トランスポーターの発現レベルと輸送機能との定量的な解析が進められている(図2)^{42, 48~50)}。今後は、薬物の体内動態に対して影響を与えるために必要なトランスポーターの発現量を臓器ごとに各薬物について明らかにしていく必要がある。それによって、薬物送達のために適当なトランスポーターが発現しない臓器に対して、特異的なトランスポーターを一過性に誘導して新たな輸送機能を付与することにより、薬物の体内動態を能動的に制御できるかもしれない⁴²⁾。

おわりに

薬物動態研究は新時代に入っている。トランスポーター研究の大きな進歩によって、薬物トランスポーターに関する詳細で包括的な情報がデータベース化され、アクセスが容易になっている(<http://www.TP-Search.jp/>など)。

薬物の作用と副作用に関わる全身の臓器での網羅的な発現プロファイルについては、主に mRNA レベルで解析が行われているが⁵¹⁾、今後は蛋白質レベルでも解析が進むものと期待される。公共および商業ベースでの遺伝子バンクが整備され(<http://clones.invitrogen.com/>)、ベンチャー企業による輸

送機能や基質認識性の受託試験も活発になり、開発候補化合物のスクリーニングも行われている(GenoMembrane(<http://www.genomembrane.com/>), SOLVO Biothechnology (<http://www.solvo.hu/>)など)。研究の進展により、一つの薬物がパラログや異なるファミリーに属する複数のトランスポーターによって輸送される例が多数報告され、現在、基質を共有するトランスポーター間の相対的な寄与率の解明が、標的とするべきトランスポーターを選択するに当たっての課題となっている。

個別化医療の実現には、トランスポーターについても、個人間変動の要因となる遺伝子多型の解析が必要である⁵²⁾。さらに、トランスポーターを介した薬物間相互作用やトランスポーターの発現レベル、細胞内局在性、活性変動など、詳細な研究も展開されている。

さらに最近では、トランスポーターが単分子としての輸送機能に加えて、他分子との蛋白質-蛋白質間相互作用により、細胞膜上での発現や輸送機能が制御されている例が報告されている^{53~59)}。トランスポーターの発現および活性の制御メカニズムを解明することで、より高度な体内動態制御が可能になることが期待される。

文 献

- 1) Fei YJ, Kanai Y, Nussberger S, Ganapathy V, Leibach FH

- et al. : Expression cloning of a mammalian proton-coupled oligopeptide transporter. *Nature* 368 : 563-566, 1994.
- 2) Grundemann D, Gorboulev V, Gambaryan S, Veyhl M, Koepsell H : Drug excretion mediated by a new prototype of polyspecific transporter. *Nature* 372 : 549-552, 1994.
 - 3) Jacquemin E, Hagenbuch B, Stieger B, Wolkoff AW, Meier PJ : Expression cloning of a rat liver Na(+)-independent organic anion transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 133-137, 1994.
 - 4) Schinkel AH, Smit JJ, van Tellingen O, Beijnen JH, Wagenaar E et al. : Disruption of the mouse mdr1a P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell* 77 : 491-502, 1994.
 - 5) Sekine T, Watanabe N, Hosoyamada M, Kanai Y, Endou H : Expression cloning and characterization of a novel multispecific organic anion transporter. *J Biol Chem* 272 : 18526-18529, 1997.
 - 6) Tamai I, Yabuuchi H, Nezu J, Sai Y, Oku A et al. : Cloning and characterization of a novel human pH-dependent organic cation transporter, OCTN1. *FEBS Lett* 419 : 107-111, 1997.
 - 7) Sai Y, Tsuji A : Transporter-mediated drug delivery : recent progress and experimental approaches. *Drug Discov Today* 9 : 712-720, 2004.
 - 8) Sai Y : Biochemical and molecular pharmacological aspects of transporters as determinants of drug disposition. *Drug Metab Pharmacokinet* 20 : 91-99, 2005.
 - 9) Hsiang B, Zhu Y, Wang Z, Wu Y, Sasseville V et al. : A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters. *J Biol Chem* 274 : 37161-37168, 1999.
 - 10) Nakai D, Nakagomi R, Furuta Y, Tokui T, Abe T et al. : Human liver-specific organic anion transporter, LST-1, mediates uptake of pravastatin by human hepatocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 297 : 861-867, 2001.
 - 11) Yamazaki M, Akiyama S, Ni'inuma K, Nishigaki R, Sugiyama Y : Biliary excretion of pravastatin in rats : contribution of the excretion pathway mediated by canalicular multispecific organic anion transporter. *Drug Metab Dispos* 25 : 1123-1129, 1997.
 - 12) Kobayashi D, Nozawa T, Imai K, Nezu J, Tsuji A et al. : Involvement of human organic anion transporting polypeptide OATP-B (SLC21A9) in pH-dependent transport across intestinal apical membrane. *J Pharmacol Exp Ther* 306 : 703-708, 2003.
 - 13) Nozawa T, Imai K, Nezu J, Tsuji A, Tamai I : Functional characterization of pH-sensitive organic anion transporting polypeptide OATP-B in human. *J Pharmacol Exp Ther* 308 : 438-445, 2004.
 - 14) Saheki A, Terasaki T, Tamai I, Tsuji A : *In vivo* and *in vitro* blood-brain barrier transport of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitors. *Pharm Res* 11 : 305-311, 1994.
 - 15) Tsuji A, Saheki A, Tamai I, Terasaki T : Transport mechanism of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors at the blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther* 267 : 1085-1090, 1993.
 - 16) Yamazaki M, Terasaki T, Yoshioka K, Nagata O, Kato H et al. : Carrier-mediated transport of H1-antagonist at the blood-brain barrier : a common transport system of H1-antagonists and lipophilic basic drugs. *Pharm Res* 11 : 1516-1518, 1994.
 - 17) Tamai I, Kido Y, Yamashita J, Sai Y, Tsuji A : Blood-brain barrier transport of H1-antagonist ebastine and its metabolite carebastine. *J Drug Target* 8 : 383-393, 1999.
 - 18) Cvetkovic M, Leake B, Fromm MF, Wilkinson GR, Kim RB : OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab Dispos* 27 : 866-871, 1999.
 - 19) Groneberg DA, Eynott PR, Doring F, Dinh QT, Oates T et al. : Distribution and function of the peptide transporter PEPT2 in normal and cystic fibrosis human lung. *Thorax* 57 : 55-60, 2002.
 - 20) Groneberg DA, Fischer A, Chung KF, Daniel H : Molecular mechanisms of pulmonary peptidomimetic drug and peptide transport. *Am J Respir Cell Mol Biol* 30 : 251-260, 2004.
 - 21) Daniel H, Kottra G : The proton oligopeptide cotransporter family SLC15 in physiology and pharmacology. *Pflugers Arch* 447 : 610-618, 2004.
 - 22) Murata M, Tamai I, Sai Y, Nagata O, Kato H et al. : Carrier-mediated lung distribution of HSR-903, a new quinolone antibacterial agent. *J Pharmacol Exp Ther* 289 : 79-84, 1999.
 - 23) Okezaki E, Terasaki T, Nakamura M, Nagata O, Kato H et al. : Structure-tissue distribution relationship based on physiological pharmacokinetics for NY-198, a new antimicrobial agent, and the related pyridonecarboxylic acids. *Drug Metab Dispos* 16 : 865-874, 1988.
 - 24) Yoshizumi S, Domon H, Miyazaki S, Yamaguchi K : *In vivo* activity of HSR-903, a new fluoroquinolone, against respiratory pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 42 : 785-788, 1998.
 - 25) Murata M, Tamai I, Kato H, Nagata O, Tsuji A : Efflux transport of a new quinolone antibacterial agent, HSR-903, across the blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther* 290 : 51-57, 1999.
 - 26) Kanai Y, Segawa H, Miyamoto K, Uchino H, Takeda E : Expression cloning and characterization of a transporter for large neutral amino acids activated by the heavy chain of 4F2 antigen (CD98). *J Biol Chem* 273 : 23629-23632, 1998.
 - 27) Ohkame H, Masuda H, Ishii Y, Kanai Y : Expression of L-type amino acid transporter 1 (LAT1) and 4F2 heavy chain (4F2hc) in liver tumor lesions of rat models. *J Surg Onc* 78 : 265-271, 2001.
 - 28) Kim do K, Kim IJ, Hwang S, Kook JH, Lee MC : System L-amino acid transporters are differently expressed in rat astrocyte and C6 glioma cells. *Neurosci Res* 50 : 437-446, 2004.
 - 29) Yoon JH, Kim IJ, Kim H, Kim HJ, Jeong MJ : Amino acid transport system L is differently expressed in human normal oral keratinocytes and human oral cancer cells. *Cancer Lett* 222 : 237-245, 2005.
 - 30) Nakanishi K, Matsuo H, Kanai Y, Endou H, Hiroi S : LAT1 expression in normal lung and in atypical adenomatous hyperplasia and adenocarcinoma of the lung. *Virchows Arch* 21 : 1-9, 2005.
 - 31) Kanai Y, Endou H : Functional properties of multispecific amino acid transporters and their implications to transporter-mediated toxicity. *J Toxicol Sci* 28 : 1-17, 2003.
 - 32) Nakanishi T, Tamai I, Sai Y, Sasaki T, Tsuji A : Carrier-mediated transport of oligopeptides in the human fibrosarcoma cell line HT1080. *Cancer Res* 57 : 4118-4122, 1997.
 - 33) Nakanishi T, Tamai I, Takaki A, Tsuji A : Cancer cell-targeted drug delivery utilizing oligopeptide transport activity. *Int J Cancer* 88 : 274-280, 2000.
 - 34) Jugert FK, Agarwal R, Kuhn A, Bickers DR, Merk HF et al. : Multiple cytochrome P450 isozymes in murine skin : induction of P450 1A, 2B, 2E, and 3A by dexamethasone. *J*

- Invest Dermatol 102 : 970-975, 1994.
- 35) Baron JM, Holler D, Schiffer R, Frankenberg S, Neis M : Expression of multiple cytochrome p450 enzymes and multidrug resistance-associated transport proteins in human skin keratinocytes. J Invest Dermatol 116 : 541-548, 2001.
 - 36) Zhang Y, Gonzalez V, Xu MJ : Expression and regulation of glutathione S-transferase P1-1 in cultured human epidermal cells. J Dermatol Sci 30 : 205-214, 2002.
 - 37) Du L, Hoffman SM, Keeney DS : Epidermal CYP2 family cytochromes P450. Toxicol Appl Pharmacol 195 : 278-287, 2004.
 - 38) Li Q, Kato Y, Sai Y, Imai T, Tsuji A : Multidrug resistance-associated protein 1 functions as an efflux pump of xenobiotics in the skin. Pharm Res 22 : 842-846, 2005.
 - 39) Li Q, Tsuji H, Kato Y, Sai Y, Kubo Y et al. : Characterization of the transdermal transport of flurbiprofen and indomethacin. J Control Release 110 : 542-556, 2006.
 - 40) Synold TW, Dussault I, Forman BM : The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. Nat Med 7 : 584-590, 2001.
 - 41) Li Q, Sai Y, Kato Y, Tamai I, Tsuji A : Influence of drugs and nutrients on transporter gene expression levels in Caco-2 and LS180 intestinal epithelial cell lines. Pharm Res 20 : 1119-1124, 2003.
 - 42) 崔吉道 : トランスポーターの *in vivo* ヘテロ発現による薬物体内動態の能動制御. 薬学雑誌 123 : 413-422, 2003.
 - 43) Maeda T, Miyata M, Yotsumoto T, Kobayashi D, Nozawa T et al. : Regulation of drug transporters by the farnesoid X receptor in mice. Mol Pharm 1 : 281-289, 2004.
 - 44) Shimakura J, Terada T, Katsura T, Inui K : Characterization of the human peptide transporter PEPT1 promoter : Sp1 functions as a basal transcriptional regulator of human PEPT1. Am J Physiol 289 : G471-477, 2005.
 - 45) Klaassen CD, Slitt AL : Regulation of hepatic transporters by xenobiotic receptors. Curr Drug Metab 6 : 309-328, 2005.
 - 46) Toyobuku H, Sai Y, Tamai I, Tsuji A : Enhanced delivery of drugs to the liver by adenovirus-mediated heterologous expression of the human oligopeptide transporter PEPT1. J Pharmacol Exp Ther 301 : 812-819, 2002.
 - 47) Toyobuku H, Sai Y, Kagami T, Tamai I, Tsuji A : Delivery of peptide drugs to the brain by adenovirus-mediated heterologous expression of human oligopeptide transporter at the blood-brain barrier. J Pharmacol Exp Ther 305 : 40-47, 2003.
 - 48) Naruhashi K, Sai Y, Tamai I, Suzuki N, Tsuji A : PepT1 mRNA expression is induced by starvation and its level correlates with absorptive transport of cefadroxil longitudinally in the rat intestine. Pharm Res 19 : 1417-1423, 2002.
 - 49) Kimura N, Masuda S, Tanihara Y, Ueo H, Okuda M et al. : Metformin is a superior substrate for renal organic cation transporter OCT2 rather than hepatic OCT1. Drug Metab Pharmacokinet 20 : 379-386, 2005.
 - 50) Sakurai Y, Motohashi H, Ogasawara K, Terada T, Masuda S et al. : Pharmacokinetic significance of renal OAT3 (SLC22A8) for anionic drug elimination in patients with mesangial proliferative glomerulonephritis. Pharm Res 22 : 2016-2022, 2005.
 - 51) Nishimura M, Naito S : Tissue-specific mRNA expression profiles of human ATP-binding cassette and solute carrier transporter superfamilies. Drug Metab Pharmacokinet 20 : 452-477, 2005.
 - 52) Ishikawa T, Tsuji A, Inui K, Sai Y, Anzai N et al. : The genetic polymorphism of drug transporters : functional analysis approaches. Pharmacogenomics 5 : 67-99, 2004.
 - 53) Luciani F, Molinari A, Lozupone F, Calcabrini A, Lugini L et al. : P-glycoprotein-actin association through ERM family proteins : a role in P-glycoprotein function in human cells of lymphoid origin. Blood 99 : 641-648, 2002.
 - 54) Kikuchi S, Hata M, Fukumoto K, Yamane Y, Matsui T et al. : Radixin deficiency causes conjugated hyperbilirubinemia with loss of Mrp2 from bile canalicular membranes. Nat Genet 31 : 320-325, 2002.
 - 55) Gisler SM, Pribanic S, Bacic D, Forrer P, Gantenbein A et al. : PDZK1 : I, a major scaffold in brush borders of proximal tubular cells. Kidney Int 64 : 1733-1745, 2003.
 - 56) Kato Y, Yoshida K, Watanabe C, Sai Y, Tsuji A : Screening of the interaction between xenobiotic transporters and PDZ proteins. Pharm Res 21 : 1886-1894, 2004.
 - 57) Anzai N, Miyazaki H, Noshiro R, Khamdang S, Chairoungdua A et al. : The multivalent PDZ domain-containing protein PDZK1 regulates transport activity of renal urate-anion exchanger URAT1 via its C terminus. J Biol Chem 279 : 45942-4550, 2004.
 - 58) Kato Y, Sai Y, Yoshida K, Watanabe C, Hirata T et al. : PDZK1 directly regulates the function of organic cation/carnitine transporter OCTN2. Mol Pharmacol 67 : 734-743, 2005.
 - 59) Watanabe C, Kato Y, Ito S, Kubo Y, Sai Y et al. : Na⁺/H⁺ exchanger 3 affects transport property of H⁺/oligopeptide transporter 1. Drug Metab Pharmacokinet 20 : 443-451, 2005.