

9月定例記者会見資料

大学院医歯薬学総合研究科・薬学系

生体膜機能生化学研究室・教授 森山芳則

電話 086-251-7933 Fax 7935 E. mail: moriyama.pharm.okayama-u.ac.jp

薬や毒物・老廃物の排出装置の発見と利用

薬は体内に吸収された後、標的部位に到達し、薬効を発揮します。その後、体外に排出されます。薬が吸収され体外に排出されるまでには、多くの細胞を透過します。この透過過程には、それぞれ異なったトランスポーター・タンパク質が関わっています。私たちは、この透過過程の中の最終ステップを司るトランスポーター・タンパク質を発見しました。このタンパク質を MATE（メイト）と呼んでいます。

メイトは腎臓の尿細管や肝臓の微小胆管に多量に存在します。そして薬を尿や胆汁中に排出します。（胆汁はその後、大腸に輸送され便となります。）メイトは薬以外にいろいろな毒物や代謝性老廃物（食品が消化され利用されたあとの老廃物）も排出します。メイトの働きが弱くなると、薬や毒素を排出することができなくなり、健康を害すると考えられます。

メイトの働きを試験管内で再現することに成功しました。このシステムを用いると、薬の毒性（副作用）を簡単かつ安価かつ迅速に測定することができます。一例をあげれば、ある化合物がメイトの働きを阻害することが私たちの実験システムによりわかったとします。この化合物は服用すると腎臓や肝臓のメイトを阻害すること、その結果、我々の体は、様々な毒性物質を排出することができなくなることが予想されます。こうした作用をもつ物質を薬とすることはできません。このシステムは現在岡山 TLO を介してベンチャー企業（横浜）に技術提携されました。来春の実用化を目指しています。

メイトは薬や毒物を体外に排出する以外に、ホルモンなどの体内循環に関わっていることもわかってきました。細菌や植物にもメイトと似たトランスポータータンパク質が存在することがわかってきました。細菌においては、抗菌薬の排出を、植物においてはアルカロイドなどの有用物質の体内蓄積に関わっていると考えられます。メイトは全ての生物の薬・毒物のトランスポーターと考えられます。

関連発表論文

Otsuka M ら アメリカ合衆国学術紀要 2005年12月号

Hiasa M ら 米国生理学会誌 2006年5月 電子版

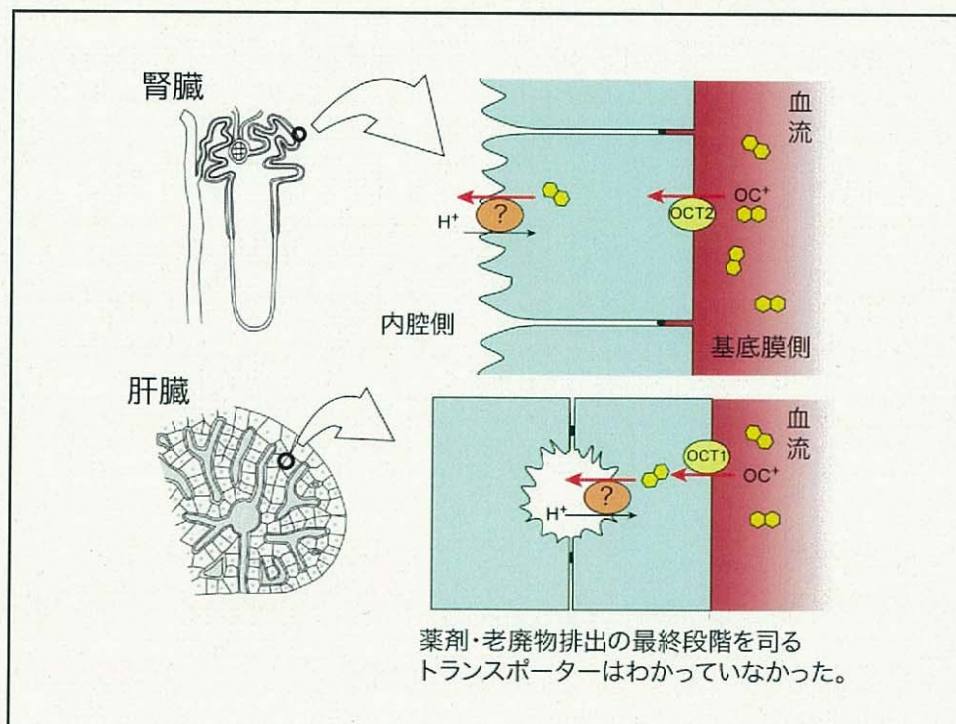
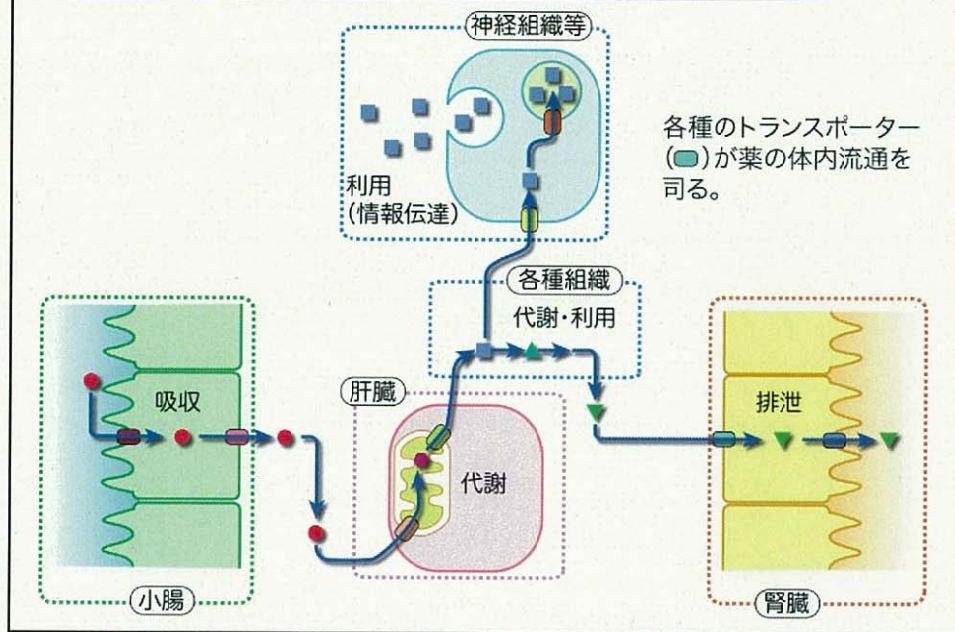
Omote H ら TIPS 薬理学・毒物学のトレンド 2006年 印刷中
プレス発表 2005年12月8日 NHK ニュース放映

同12月 読売新聞科学欄

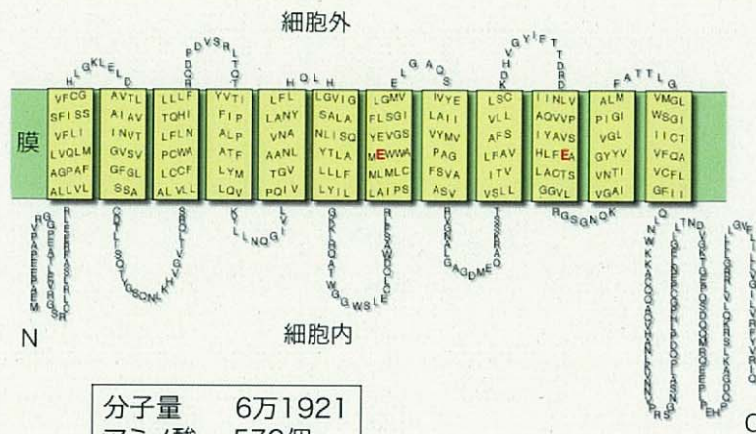
2006年8月23日 山陽新聞経済欄

薬は体内に吸収され、作用する。

そして代謝され、腎臓(尿)と肝臓(胆汁)から排泄される。



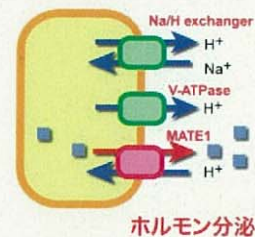
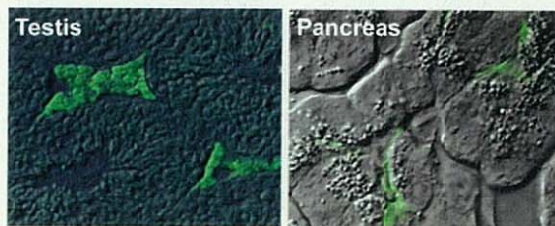
Multidrug And Toxin Extrusion(MATE・メイト)ファミリー



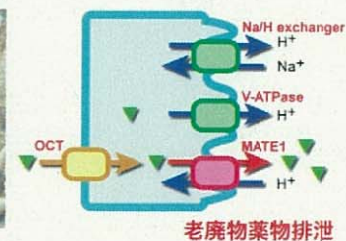
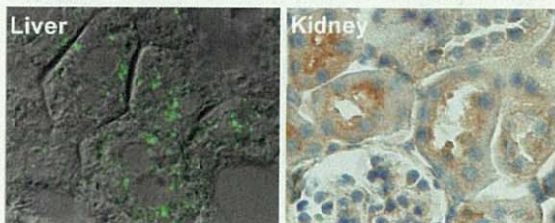
私達は薬や老廃物の排出の最終段階を司るトランスポーターを発見し、メイト1、メイト2と名付けた。

MATE1はホルモン等の生理活性物質の流通にも関わっていると考えられる

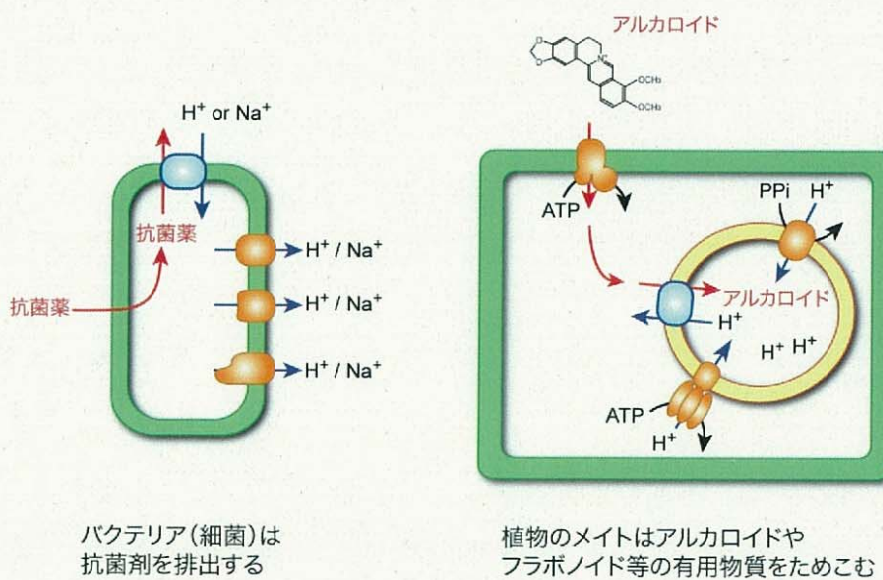
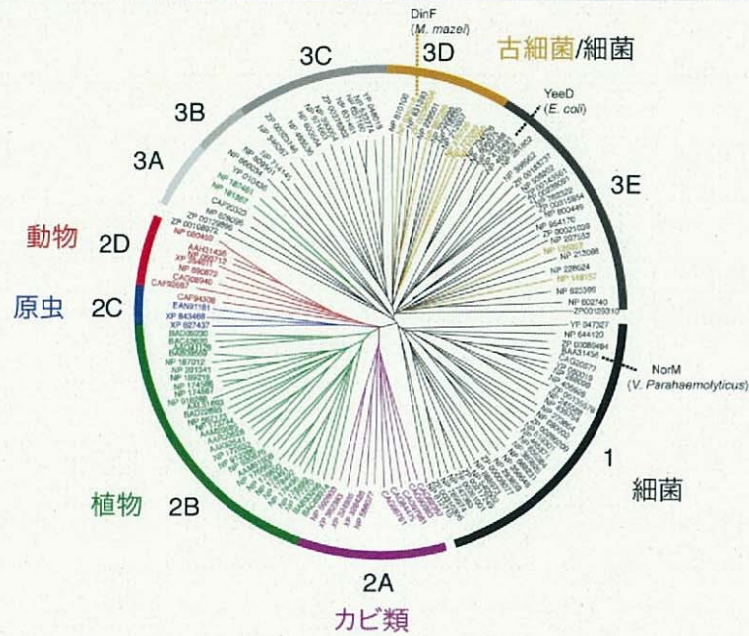
精巣のライディッヒ細胞(緑色) 膵臓の外分泌腺(緑色)



肝臓の毛細胆管(緑色) 腎臓の冊子縁膜(茶色の部分)



MATE(メイト)はほとんど全ての生物が持っているトランスポーター



December 13, 2005 | vol. 102 | no. 50 | pp. 17883–18242

PNAS

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America www.pnas.org

Polyspecific exporter of toxic organic cations

Highly optimized tolerance in wildlife modeling
Mitochondrial DNA role in aging phenotypes
Antimutective effects of quercetin
Population collapse risk from sex ratio bias

発明番号	H111203	発明の分野	【化学・冶金分野(無機・有機化学、生化学、冶金)】
発明の名称	哺乳動物における新規トランスポータータンパク質およびその利用		
発明者	森山 秀則、 森 弘志、 大塚 正人 【国立大学法人岡山大学】		
特許番号	特願2005-200851	出願日	2005年10月14日

発明の内容

(1) 産業上の利用分野
高血および低血物の排出能を有する有機カチオントランスポータータンパク質およびその利用に関するもの。

(2) 概要と特徴
高血および低血物の排出能を有する薬剤(例えば、医薬品、農薬など)をスクリーニングすることができるので、新たな医薬分野の発展に貢献し得ます。従来の薬剤の毒性および肝毒性を低減し得るので、医学・漢字における研究を促進し、多くの生体成分の輸送、分離、蓄積または排出を測定するための実験系として利用が可能であり、研究ツールの開発に寄与することができます。スクリーニングするためのキットおよび方法を提供します。

腎臓及び肝臓において高血および低血物の排出能を有している新規の有機カチオン輸送体特定しました

これを援って、肝臓の機能が、強く、早く、しかも明確に多量の物質を in vitro で測定できる。

発明の進捗状況

2006年 8月 15日 2次元ゲル電泳法(2D-PAGE)によるタンパク質の発現解析