
総 説

有機アニオントランスポーター OATP-C に見られる 遺伝子多型と輸送活性

奈良県立医科大学 先端医学研究機構 組換え DNA 実験施設

杉 浦 重 樹

POLYMORPHISMS IN OATP-C AND TRANSPORT ACTIVITY

SHIGEKI SUGIURA

*Medical Genetics Research Center, Research Institute for Frontier Medicine,
Nara Medical University*

Received April 17, 2006

抄録：OATP-C は肝臓の血液側膜に存在し、様々な化合物を血液中から肝細胞内に取り込む。この取り込みが肝排泄の第一段階であり、薬物動態を考える上で重要なステップである。OATP-C の遺伝子多型が近年多数同定され、人種による違いや、輸送活性の変化に起因する薬物の体内動態の変動がしだいに明らかになってきた。

Key words : OATP-C, polymorphism, SNP

はじめに

細胞には脂質二重層を形成する細胞膜が存在し、水溶性が高い物質は単純拡散では容易に細胞膜を通過できない。従って細胞内に取り込まれるには、トランスポーターなどにより輸送される必要がある。しかも薬物治療の上で望ましいのは、薬物の標的組織への特異的な分布である。HMG-CoA 還元酵素阻害薬である pravastatin は水溶性が高く膜透過性が低いものの、肝特異的トランスポーター OATP-C により標的である肝臓に効率よく取り込まれる¹⁾。しかもその膜透過性の低さゆえ結果的に肝臓以外の組織への移行が抑えられ、副作用を軽減している結果となっている。

新規医薬品の開発が日々精力的に行われているが、十分な薬効を持ちながらその副作用のために淘汰されていく化合物も多い。インスリン抵抗性糖尿病治療薬の Troglitazone もそのひとつである。大半のインスリン抵抗性糖尿病患者には有効にもかかわらず、一部の人には重篤な肝毒性を引き起こし、死亡者が出たため販売が中止さ

れてしまった。Troglitazone は投与後大半が硫酸抱合された M1 に変化するが、OATP-C はこの M1 を効率よく輸送すること、また OATP-C、OATP8 による esteron-3-sulfate の輸送を M1 が阻害することを我々は報告した²⁾。おそらく M1 は OATP-C によって肝臓に取り込まれ、OATP-C、OATP8 本来の基質輸送に阻害的に働き、肝毒性を引き起こしていると思われる。トランスポーターは本来生体の機能維持に必要な物質輸送を行うものであり、薬物を基質の一つとして認識しているに過ぎない。

近年トランスポーターのクローニングが盛んに行われ、solute carrier (SLC) ファミリーとして登録されているだけでも 46 ファミリー 360 遺伝子にも及ぶ。一般にトランスポーターの基質特異性は広く、様々な物質を輸送するものが多いが、この多種多様に存在するトランスポーターの輸送特性を解明することにより、複数のトランスポーターを利用した有効な薬物投与やドラッグデザインなどが可能になる可能性がある。様々な化合物が肝臓を介して排泄されるため、肝臓で働くトランスポータ

表 1. ヒト有機アニオントランスポーターファミリー

遺伝子記号	名前	発現部位および主な基質
SLC01A2	OATP-A	脳、肝臓 胆汁酸、ステロイド抱合体、甲状腺ホルモン
SLC01B1	OATP-C, LST-1	肝臓 胆汁酸、ステロイド抱合体、甲状腺ホルモン
	OATP2	エイコサノイド(PGE ₂ , TxB ₂ , LTC ₄ , LTE ₄),
SLC01B3	OATP-8, LST-2	肝臓 胆汁酸、ジゴキシン、甲状腺ホルモン、CCK-8 ステロイド抱合体、
SLC01C1	OATP-F	脳、精巣 ステロイド抱合体、甲状腺ホルモン
SLC02A1	PGT	広範 エイコサノイド (PG _s , LT _s , TxB ₂)
SLC02B1	OATP-B	肝臓、小腸、胎盤、腎臓 硫酸抱合ステロイド
SLC03A1	OATP-D	広範 エイコサノイド (PGE ₁ , PGE ₂ , PGF2 α)
SLC04A1	OATP-E	広範 タウロコール酸、甲状腺ホルモン
SLC04C1	OATP-R	腎臓 ジゴキシン、甲状腺ホルモン
SLC05A1	OATP-J	? ?
SLC06A1	GST, OATP-I	精巣 ?

ラット、マウスにおいても多数クローニングされているが、種間のオルソログは必ずしも明確ではない。

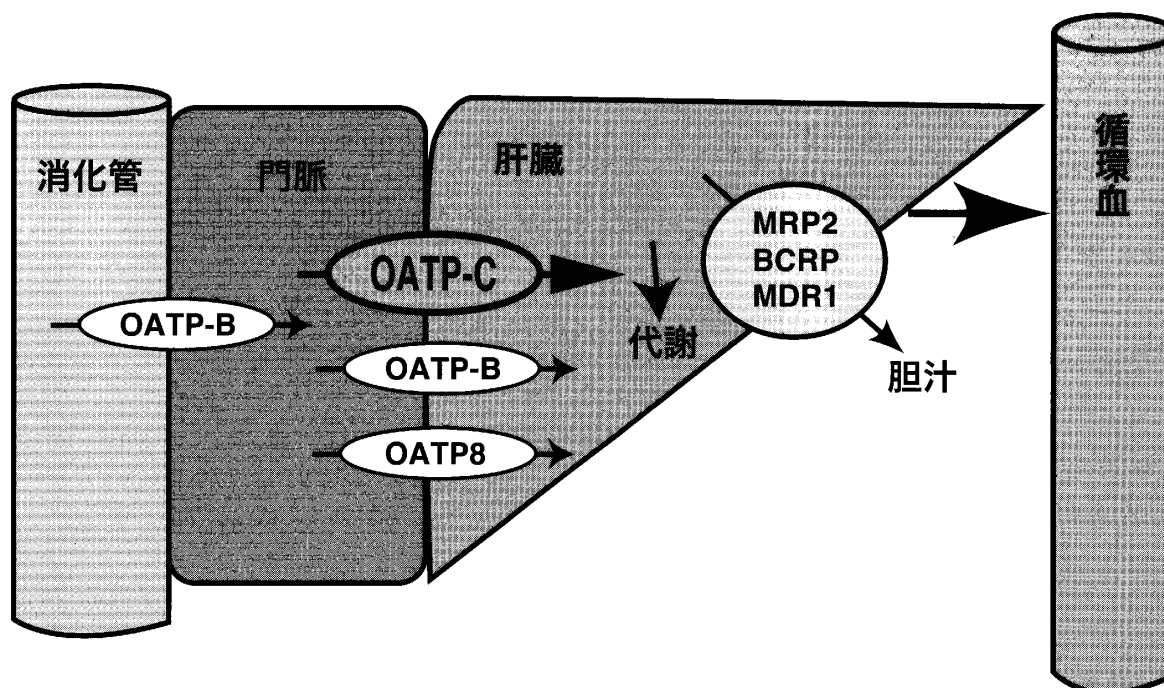


図 1.

肝臓の血液側膜に OATP-C, OATP8, OATP-B が存在し、これらが協同して有機アニオンを肝細胞内に輸送する。MRP2(ABCC2), BCRP(ABCG2), MDR1(ABCB1) はいずれも ABC 蛋白であり、肝臓胆管側膜に発現して胆汁中排泄に関与する。MRP2(multidrug resistance-associated protein 2), BCRP(breast cancer resistance protein), MDR1(multidrug resistance 1)

ーは薬物動態を考える上で非常に重要である。本総説では肝特異的トランスポーターである *OATP-C* の遺伝子多型と輸送活性について最近の知見を概説したい。

OATP-C

Organic anion transporting polypeptide (*OATP*) は有機アニオンの肝臓への取り込みを行うトランスポーターとして、ラットで初めてクローニングされた。その後マウス、ヒトでもいくつものサブタイプがクローニングされ、ヒト *OATP* トランスポーターとして現在 11 種類のメンバーが報告されている。当初は肝特異的と思われたが、*OATP-C*、*OATP8* 以外は様々な臓器で発現していることが分かった³⁾。(表1参照)

OATP のクローニングでは激しい競争が繰り返され、いくつものグループがクローニングの際独自に命名したため、*OATP-C* には *LST-1*、*OATP2* と複数の別名称がある^{1, 4, 5)}。この混乱を避けるため HUGO Gene Nomenclature Committee は *SLC21A6* と命名した。その後 *OATP* には *SLCO* を使うことが提唱され、*OATP-C* は *SLCO1B1* と命名された。しかし本総説では従来よく使われ、対応が分かりやすい *OATP-C* と記載することをお断りする。

OATP-C は肝臓の血液側膜に存在し⁶⁾、ステロイドホルモン抱合体や bilirubin などの内因性基質だけでなく、

pravastatin や benzylpenicillin など様々な化合物を血液中から肝細胞内に取り込む^{1, 7, 8)}。(図1参照)肝臓の血液側膜には *OATP-C* の他に *OATP-B*、*OATP8* も存在し^{9, 10)}、これらが協同して有機アニオンの物質輸送を行い、肝排泄の第一段階で重要な役割を担っている¹¹⁾。

OATP-C の遺伝子多型：

薬物の体内動態を考える上でトランスポーターと薬物代謝酵素は重要であるが、薬物代謝酵素の遺伝子多型が薬物の薬理学的あるいは毒性学的な違いを引き起こすことが知られている¹²⁾。薬物の体内動態は吸収、分布、代謝、排泄の4段階に分けられるが、トランスポーターはすべての段階に関与するため、その遺伝子多型が薬物動態に与える影響は大きいと考えられる。例えば遺伝病では Dubin-Johnson 症候群が *MRP2 (ABCC2)* の変異で¹³⁾、また先天性全身性カルニチン欠損症が *OCTN2 (SLC22A5)* の変異で¹⁴⁾ 発症することが分かっている。また *MDR1* の SNP (一塩基多型) が、digoxin のバイオアベイラビリティに影響することが報告されている^{15, 16)}。

ヒトゲノム解読が終わり、発現解析など様々な解読情報が集積されるにつれ、多くの情報がデータベース化され今日公開されている。中でも一塩基多型の SNP は存在頻度が高く、また高速大量のタイピングが可能なことから、注目を集めている。*OATP-C* について言えば、

表2. *OATP-C* の主な variant

Variant & Position	<i>OATP-C</i>																	
	*1a	*1b	*1c	*2	*3	*4	*5	*6	*7	*8	*9	*10	*11	*12	*13	*14	*15	*16
T217C (Phe 73 Leu)				●										●				
T245C (Val 82 Ala)					●										●			
A388G (Asn 130 Asp)		●														●	●	
A452G (Asn 151 Ser)																		●
G455A (Arg 152 Lys)			●															
C463A (Pro 155 Thr)						●										●		
A467G (Glu 156 Gly)					●										●			
T521C (Val 174 Ala)							●										●	
G721A (Asp 241 Asn)			●															
T1058C (Ile 353 Thr)								●										
A1294G (Asn 432 Asp)									●									
A1385G (Asp 462 Gly)										●								
G1463C (Gly 488 Ala)											●							
A1964G (Asp 655 Gly)												●		●				
A2000G (Glu 667 Gly)													●		●			

アミノ酸置換が蛋白のどの位置に存在するかについては図2を参照

アミノ酸をコードしない5' flanking region, intron, 3' untranslated region まで含めると70以上のものが現在見つかっている。ただexon 以外の変異についてその影響を調べるのは容易ではなく、解析も進んでいないため、この総説ではアミノ酸置換を伴う変異を中心に概説する。

OATP-Cは691アミノ酸からなる膜蛋白であり、そのアミノ酸配列から膜貫通部位を12個持つと推定されている。複数のグループがOATP-Cをクローニングする際、4種類のvariantを見つけていたが、Tironaらはヨーロッパ系アメリカ人49人、アフリカ系アメリカ人22人の計71人について調べ、多くの遺伝子多型があることを報告した¹⁷⁾。これに伴いすでにデータベースに登録されていたOATP-CのcDNA配列はOATP-C*1aと定義された。これらに加えその後見つかったものを含め、変異部位と多型を表2にまとめた。例えばOATP-C*13の場合、3カ所に一塩基置換が入ることで82番目のValがAla、156番目のGluがGln、667番目のGluがGlyへと変化している。さらにこれらアミノ酸置換部位がOATP-Cのどの部分に位置するかを模式的に表したのが図2である。

日本人におけるOATP-Cの遺伝子多型についてはまず金沢大学のグループが2002年に¹⁸⁾、次いでNishizatoらが2003年に報告した¹⁹⁾。両者の結果はほぼ一致しており、それらをまとめたのが表3である。アレル頻度としては約50%がOATP-C*1b、30%余りがOATP-C*1a、約10%がOATP-C*15であった。GenotypeとしてはOATP-C*1a/*1bが一番多く、ついでOATP-C*1b/*1bであった。Tironaらの結果は単一の変異についてのみの頻度を示しているだけなので、複数変異を持つOATP-C*1cなどについては分からない。

日本製薬工業協会加盟43社よりなるファルマスニップコンソーシアム(PSC)のプロジェクトで、トランスポーターを含む薬物動態に関する遺伝子について日本人約1000人の血液サンプルを使いSNPの同定が行われた。このプロジェクトにより得られたSNPの頻度解析データは、すべて公開されている。(http://www.jpma.or.jp/psc/)ここに公開されているOATP-Cのデータと文献17~19の結果をまとめたのが、表4である。

日本人とアフリカ系アメリカ人ではAsn 130 Aspのアミノ酸変異が70%程の高頻度で見られる一方、日本人

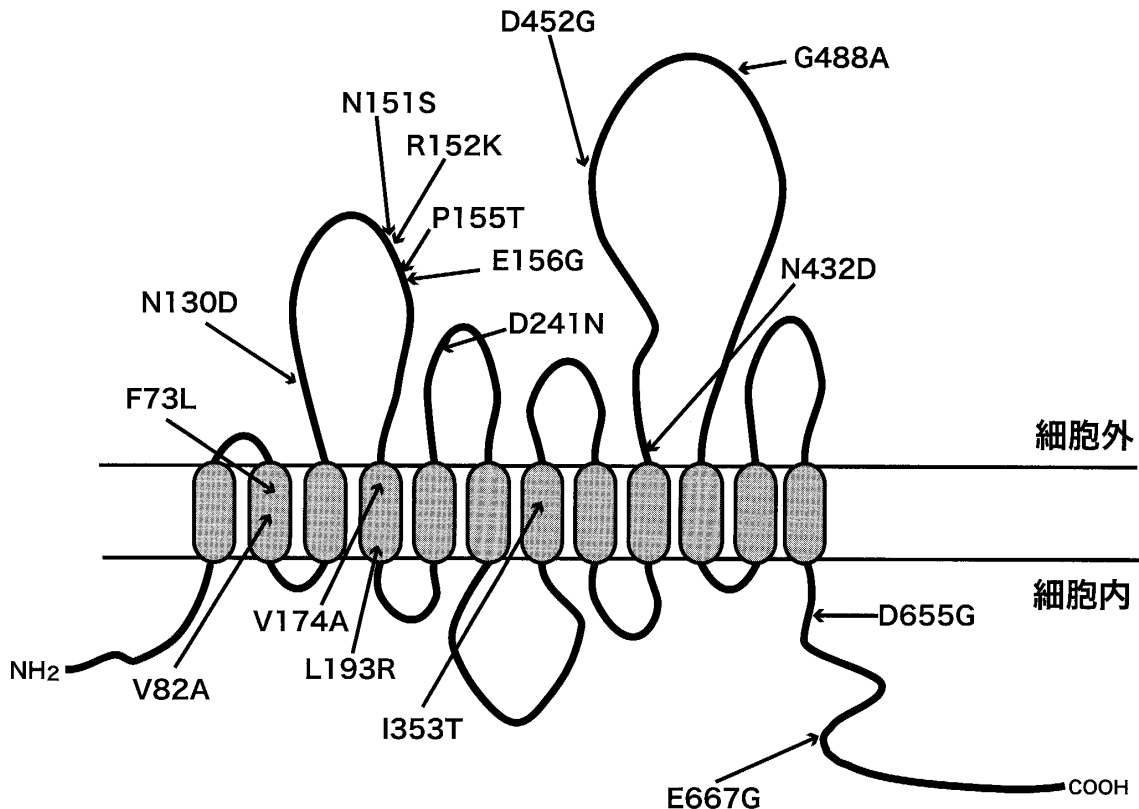


図2.

OATP-Cの遺伝子多型のうちアミノ酸置換を伴う主なものについて、その変異部位を模式的に表した。OATPファミリーは、そのアミノ酸配列から膜を12回貫通する構造であると推定されている。

表3. 日本人を対象とした OATP-C のアレル頻度解析

Alle	Frequency (%)		Genotype	Frequency (%)	
	study1 (n=240)	study2 (n=534)		study1 (n=120)	study2 (n=267)
<i>OATP-C*1a</i>	32.5	35.2	<i>OATP-C*1a/*1a</i>	10.8	10.9
<i>OATP-C*1b</i>	45.8	53.7	<i>OATP-C*1a/*1b</i>	30.8	43.1
<i>OATP-C*1c</i>	—	0.0	<i>OATP-C*1a/*15</i>	11.7	5.6
<i>OATP-C*5</i>	0.0	0.7	<i>OATP-C*1a/*16</i>	0.8	—
<i>OATP-C*15</i>	15.0	10.3	<i>OATP-C*1b/*1b</i>	21.7	28.1
<i>OATP-C*16</i>	3.8	—	<i>OATP-C*1b/*5</i>	—	0.4
			<i>OATP-C*1b/*15</i>	14.2	7.9
			<i>OATP-C*1b/*16</i>	3.3	—
			<i>OATP-C*5/*15</i>	—	1.1
			<i>OATP-C*15/*15</i>	0.8	3.0
			<i>OATP-C*15/*16</i>	1.7	—
			<i>OATP-C*16/*16</i>	0.8	—

study1 は文献 19 を study2 は文献 18 を参照. study1 に関しては, まれなアレルについてのデータを省いてある.

表4. OATP-C variant の人種によるアレル頻度の違い

Variant	Japanese			European American*	African American*
	study1 (n=120)	study2 (n=267)	study3 (n=752)		
Phe 73 Leu	0.00	—	—	0.02	0.00
Val 82 Ala	0.00	—	—	0.02	0.00
Asn 130 Asp	0.61	0.64	0.67	0.30	0.74
Asn 151 Ser	0.04	—	0.02	—	—
Pro 155 Thr	0.00	—	—	0.16	0.02
Glu 156 Gly	0.00	—	—	0.02	0.00
Val 174 Ala	0.15	0.11	0.14	0.14	0.02
Pro 336 Arg	0.01	—	—	—	—
Ile 353 Thr	0.00	—	—	0.02	0.00
Asn 432 Asp	0.00	—	—	0.01	0.00
Asp 462 Gly	0.00	—	—	0.01	0.00
Cys 485 Phe	0.01	—	—	—	—
Gly 488 Ala	0.00	—	—	0.00	0.09
Asp 655 Gly	0.00	—	—	0.02	0.00
Glu 667 Gly	0.00	—	—	0.02	0.34

study1 は文献 19 を study2 は文献 18 を参照. study3 は PSC のホームページ上 (<http://www.jpma.or.jp/psc/>) で公開されているデータをもとにした. *ヨーロッパ系アメリカ人, アフリカ系アメリカ人については文献 17 を参照.

とヨーロッパ系アメリカ人に共通して Val 174 Ala の変異がほぼ 15 % の頻度であった。またアフリカ系アメリカ人だけが、Glu 667 Gly の変異を 34 % の高頻度で持っていた。

OATP-C の遺伝子多型と輸送活性

多型として見つかった変異が、OATP-C が本来持つ輸送活性にどのように影響するか調べることが、次の重要な課題となる。Tirona らは *OATP-C*1a* ~ *14 の 16 種類を HeLa 細胞で発現させ、その輸送活性を測定した¹⁷⁾。HeLa 細胞で発現させると *2 のみ発現が低下しており、また細胞表面への局在を調べたところ *2, *3, *5, *6, *9 は *1a の 10 ~ 35 % しか存在しなかった。これら細胞膜への移行が少なかったもののアミノ酸変異を見ると、F73L, V82A, V174A, I353T の 4 カ所が膜貫通部位であった。基質として Estrone Sulfate (E₁3S) を使った場合、*1a と比較して有意に輸送活性が低下したのは *2, *3, *5, *6, *9, *10, *12, *13 であった。Estradiol 17β-D-Glucuronide (E₂17βG) を基質とした時は *2, *3, *5, *6, *7, *9, *12, *13 が有意に低下していた。この結果から、日本人で多く見られる *1a, *1b は薬物の肝移行における個人差の原因とは考えにくい。

Nozawa らは *OATP-C*1a*, *1b, *5 を HEK293 で発現させ、E₁3S を基質に輸送活性を測定したところ三者に差は見られず、細胞表面への局在にも違いは無かった。これは Tirona らの示した HeLa では *OATP-C*5* の膜への局在が悪くなり、E₁3S 輸送活性が低下した結果とは異なる。使用した細胞の違いによるものかも知れない。

Michalski らは白人 81 人の肝臓サンプルを抗 OATP-C 抗体で免疫染色する中で、発現量が極端に低下した例を見つけ解析を行った²⁰⁾。この variant の *OATP-C* 内の変異部位を探索したところ、exon 内に 5 カ所塩基置換が見つかり、うち 3 カ所がアミノ酸が変化していた。そのアミノ酸置換は 130 番目の Asn が Asp に、155 番目の Pro が Thr に、193 番目の Leu が Arg になるものであった。(N130D 単独の変異は *OATP-C*1b*, P155T 単独の変異は *OATP-C*4*)そこで彼らは 1 カ所だけアミノ酸置換を持つ *OATP-C* を作製し MDCKII 細胞で発現させたところ、膜貫通部位にある 193 番目の Leu が Arg に変化したものは、*OATP-C* が細胞表面ではなく細胞質内にほとんど存在した。このアミノ酸置換により、膜への局在がうまくいなくなったものと考えられる。Tirona らの結果でも見られたように膜貫通部位のアミノ酸置換は、膜への局在に影響を与える可能性が高い。次に MDCKII 細胞で BSP, E₂17βG を

基質に輸送活性を測定したところ、193 番目の Leu が Arg に変化したものに輸送活性は無かった。

我々は、日本人でよく見られる *OATP-C*1a*, *1b, *15 に加え *5 の計 4 種類をアフリカツメガエル卵母細胞で発現させ、その輸送活性を調べた²¹⁾。基質としては E₁3S, E₂17βG, pravastatin, Irinotecan の活性代謝産物 SN-38 の計 4 種類を用いたが、すべての基質に対して *15 だけ有意に輸送活性が低かった。また有意ではないものの *5 は低い傾向にあった。

これまで培養細胞系を用いた結果を紹介したが、これらのことがそのまま生体内で起きているとは限らない。Nishizato らは 6 種類の genotype (*OATP-C*1a*1a*, *1a*1b, *1b*1b, *1b*15, *15*15, *1b*16) からなる被験者 23 名について pravastatin を経口投与し、その体内動態を調べた¹⁹⁾。その結果 *15*15 の AUC (血中濃度時間曲線下面積) は *1b*1b の 2.5 倍、*1b*15 は *1b*1b の 1.4 倍であった。このことから *15 は *1b に比べ、pravastatin の肝臓への取り込みが低いと言える。Chung らも *15 において pitavastatin の肝臓への取り込みが低いことを報告している²²⁾。さらに Mwinyi らは *OATP-C*5* キャリアーにおける pravastatin のバイオアベイラビリティが *OATP-C*1a* キャリアーより高くなることを示した²³⁾。これは *OATP-C*5* の輸送活性が *OATP-C*1a* より低いため pravastatin の血液中から肝臓への移行が低下したことによると考えられる。

終わりに

pravastatin 同様肝臓を標的とする薬剤は、体内動態だけでなく、薬効発現の個人差に *OATP-C* の多型が関わっている可能性がある。また複数の薬剤を併用した時トランスポーターを介した薬物間相互作用が起こる場合が知られているが、*OATP-C* でも高脂血症治療薬 cerivastatin と免疫抑制剤 cyclosporin A の例が報告されている。両剤を併用すると cerivastatin の AUC が 3.8 倍上昇することが報告されており²⁴⁾、ヒト肝細胞や *OATP-C* 発現系において cyclosporin A は cerivastatin の取り込みを強く阻害する²⁵⁾。この相互作用における *OATP-C* 多型の影響はまだ不明である。

これまで述べてきたように *OATP-C* については多型が多く見つけられ、そのうちのいくつかについて *in vitro* における輸送活性や細胞表面への局在状況などが明らかにされてきた。その大半が翻訳領域のアミノ酸置換を伴うものであるが、Niemi らはプロモーター領域の SNP (-11187G → A) が pravastatin の体内動態変化と関わっていることを報告した²⁶⁾。この SNP の発見により、

新たな多型 *15B (-11187G, 388G, 521C) と *17 (-11187A, 388G, 521C) が命名された。さらに Niemi らは経口糖尿治療薬 repaglinide のバイオアベイラビリティに *17 が影響することを示した²⁷⁾。この SNP によるプロモーター活性の違いは明らかになっていないが、プロモーター活性だけでなく OATP-C の発現制御に関わる遺伝子の遺伝子多型もまた OATP-C の発現に影響する可能性がある。従って遺伝子多型を調べるには、基質特異性や輸送活性、細胞膜への局在に加え、発現制御も考慮したより多面的な解析が必要になると考えられる。遺伝子多型を調べることで血中濃度や組織移行性を正確に予想でき、個人に最も適した薬剤と用量を投与することが可能になるよう、さらなる研究の展開が望まれる。

文 献

- 1) Hsiang, B., Zhu, Y., Wang, Z., Wu, Y., Sasseville, V., Yang, W. P. and Kirchgessner, T. G. : 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.
- 2) Nozawa, T., Sugiura, S., Nakajima, M., Goto, A., Yokoi, T., Nezu, J., Tsuji, A. and Tamai, I. : Involvement of organic anion transporting polypeptides in the transport of troglitazone sulfate : Implications for understanding troglitazone hepatotoxicity. *Drug Metab. Dispos.* **32** : 291-294, 2003.
- 3) Hagenbuch, B. and Meier, P. J. : The superfamily of organic anion transporting polypeptides. *Biochim. Biophys. Acta.* **1609** : 1-18, 2003.
- 4) Abe, T., Kakyō, M., Tokui, T., Nakagomi, R., Nishio, T., Nakai, D., Nomura, H., Unno, M., Suzuki, M., Naitoh, T., Matsuno, S. and Yawo, H. : Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1. *J. Biol. Chem.* **274** : 17159-63, 1999.
- 5) Tamai, I., Nezu, J., Uchino, H., Sai, Y., Oku, A., Shimane, M. and Tsuji, A. : Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **273** : 251-260, 2000.
- 6) König, J., Cui, Y., Nies, A. T. and Keppler, D. : A novel human organic anion transporting polypeptide localized to the basolateral hepatocyte membrane. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* **278** : G156-G164, 2000.
- 7) Cui, Y., König, J., Leier, I., Buchholz, U. and Keppler, D. : Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. *J. Biol. Chem.* **276** : 9626-9630, 2001.
- 8) Nakai, D., Nakagomi, R., Furuta, Y., Tokui, T., Abe, T., Ikeda, T. and Nishimura, K. : Human liver-specific organic anion transporter, LST-1, mediates uptake of pravastatin by human hepatocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **297** : 861-867, 2001.
- 9) König, J., Cui, Y., Nies, A. T. and Keppler, D. : Localization and genomic organization of a new hepatocellular organic anion transporting polypeptide. *J. Biol. Chem.* **275** : 23161-23168, 2000.
- 10) Kullak-Ublick, G. A., Ismail, M. G., Stieger, B., Landmann, L., Huber, R., Pizzagalli, F., Fattinger, K., Meier, P. J. and Hagenbuch, B. : Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology* **120** : 525-353, 2001.
- 11) Hagenbuch, B. and Meier, P. J. : Organic anion transporting polypeptides of the OATP/ SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/ SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers Arch.* **447** : 653-665, 2004.
- 12) Ingelman-Sundberg, M., Oscarson, M. and McLellan, R. A. : Polymorphic human cytochrome P450 enzymes : an opportunity for individual drug treatment. *Trends Pharmacol. Sci.* **20** : 342-349, 1999.
- 13) Paulusma, C. C. and Oude Elferink, R. P. : The canalicular multispecific organic anion transporter and conjugated hyperbilirubinemia in rat and man. *J. Mol. Med.* **75** : 420-428, 1997.

- 14) Nezu, J., Tamai, I., Oku, A., Ohashi, R., Yabuuchi, H., Hashimoto, N., Nikaido, H., Sai, Y., Koizumi, A., Shoji, Y., Takada, G., Matsuishi, T., Yoshino, M., Kato, H., Ohura, T., Tsujimoto, G., Hayakawa, J., Shimane, M. and Tsuji, A. : Primary systemic carnitine deficiency is caused by mutations in a gene encoding sodium ion-dependent carnitine transporter. *Nat. Genet.* **21** : 91-94, 1999.
- 15) Hoffmeyer, S., Burk, O., von Richter, O., Arnold, H. P., Brockmoller, J., Johne, 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. U S A.* **97** : 3473-3478, 2000.
- 16) von Ahnen, N., Richter, M., Grupp, C., Ringe, B. and Oellerich, M. and Armstrong, V. W. : No influence of the MDR-1 C3435T polymorphism or a CYP3A4 promoter polymorphism (CYP3A4-V allele) on dose-adjusted cyclosporin A trough concentrations or rejection incidence in stable renal transplant recipients. *Clin. Chem.* **47** : 1048-1052, 2001.
- 17) Tirona, R. G., Leake, B. F., Merino, G. and Kim, R. B. : Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J. Biol. Chem.* **276** : 35669-35675, 2001.
- 18) Nozawa, T., Nakajima, M., Tamai, I., Noda, K., Nezu, J., Sai, Y., Tsuji, A. and Yokoi, T. : Genetic polymorphisms of human organic anion transporters OATP-C (SLC21A6) and OATP-B (SLC21A9): allele frequencies in the Japanese population and functional analysis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **302** : 804-813, 2002.
- 19) Nishizato, Y., Ieiri, I., Suzuki, H., Kimura, M., Kawabata, K., Hirota, T., Takane, H., Irie, S., Kusuhara, H., Urasaki, Y., Urae, A., Higuchi, S., Otsubo, K. and Sugiyama, Y. : Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* **73** : 554-565, 2003.
- 20) Michalski, C., Cui, Y., Nies, A. T., Nuessler, A. K., Neuhaus, P., Zanger, U. M., Klein, K., Eichelbaum, M., Keppler, D. and Konig, J. : A naturally occurring mutation in the SLC21A6 gene causing impaired membrane localization of the hepatocyte uptake transporter. *J. Biol. Chem.* **277** : 43058-43063, 2002.
- 21) Nozawa, T., Minami, H., Sugiura, S., Tsuji, A., Tamai, I. : Role of organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C) in hepatic uptake of irinotecan and its active metabolite, 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin: in vitro evidence and effect of single nucleotide polymorphisms. *Drug Metab. Dispos.* **33** : 434-439, 2004.
- 22) Chung, J. Y., Cho, J. Y., Yu, K. S., Kim, J. R., Oh, D. S., Jung, H. R., Lim, K. S., Moon, K. H., Shin, S. G. and Jang, I. J. : Effect of OATP1B1 (SLCO1B1) variant alleles on the pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* **78** : 342-350, 2005.
- 23) Mwinyi, J., Johne, A., Bauer, S., Roots, I. and Gerloff, T. : Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.* **75** : 415-421, 2004.
- 24) Muck, W., Mai, I., Fritsche, L., Ochmann, K., Rohde, G., Unger, S., Johne, A., Bauer, S., Budde, K., Roots, I., Neumayer, H. H. and Kuhlmann, J. : Increase in cerivastatin systemic exposure after single and multiple dosing in cyclosporine-treated kidney transplant recipients. *Clin. Pharmacol. Ther.* **65** : 251-261, 1999.
- 25) Shitara, Y., Itoh, T., Sato, H., Li, A. P. and Sugiyama, Y. : Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **304** : 610-616, 2003.
- 26) Niemi, M., Schaeffeler, E., Lang, T., Fromm, M. F., Neuvonen, M., Kyrklund, C., Backman,

- J. T., Kerb, R., Schwab, M., Neuvonen, P. J., Eichelbaum, M. and Kivisto, K. T.** : High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1) Pharmacogenetics **14** : 429-40, 2004.
- 27) **Niemi, M., Backman, J. T., Kajosaari, L. I., Leathart, J. B., Neuvonen, M., Daly, A. K., Eichelbaum, M., Kivisto, K. T. and Neuvonen, P. J.** : Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. Clin. Pharmacol. Ther. **77** : 468-478, 2005.