



戦略的創造研究推進事業

研究領域「脳を守る」

研究課題

「脳関門排出輸送に基づく中枢解毒」

研究期間：平成10年12月1日～平成15年11月30日

研究代表者

寺崎 哲也

東北大学未来科学技術共同研究センター教授

1. 研究実施の概要

脳内には神経細胞を始めとするさまざまな細胞が存在する（図1）。それら細胞の間を縫うように微細な血管である毛細血管が密な網の目を形成している。血液脳関門(Blood-Brain Barrier; BBB)の実体は、この脳毛細血管を構成している内皮細胞である。末梢組織の毛細血管とは異なり脳毛細血管の内皮細胞には間隙が存在しない。そのため血液から脳方向の供給輸送過程と脳から血液方向の排出輸送過程を、BBBは輸送系の発現によって厳密に制御している（図1）。

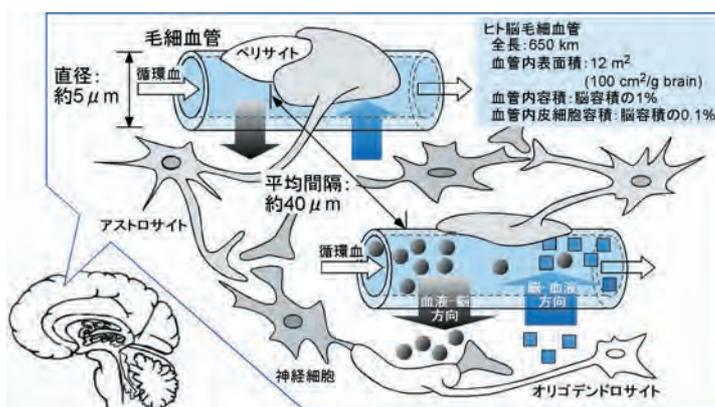


図1 脳内の神経系と血液脳関門の構造

BBB 研究には、*in vitro* の機能を保持した培養細胞系の開発が必要不可欠である。私達は、温度感受性 tsA58 SV40 large T 抗原遺伝子導入動物から条件的不活化脳毛細血管内皮細胞株 (TM-BBB, TR-BBB) を樹立した。これら細胞株は、*in vivo* BBB の機能を十分に反映していた。特に、従来の初代培養細胞系に比べてトランスポーターの活性は高く、グルコース輸送系 (GLUT1) の速度は *in vivo* の 5 分の 1 程度まで近づけることができた。また、塩基性ペプチド、クレアチン、デヒドロエピアンドロステロン硫酸抱合体、L-プロリン、タウリン、 γ -アミノ酪酸 (GABA) などの輸送速度はほとんど *in vivo* の輸送速度と一致した。さらに、周皮細胞や星状膠細胞についても条件的不活化細胞株を樹立し、共培養系を確立することで、より高度に *in vivo* 機能を保持した BBB の再構築に成功することができた。（図2）

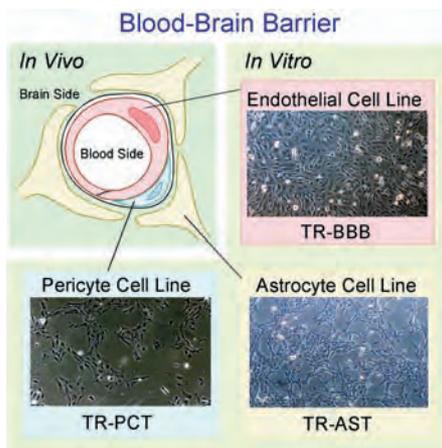


図2 脳毛細血管内皮細胞 (TR-BBB)、星状膠細胞 (TR-AST)、周皮細胞 (TR-PCT) に関する条件的不活化細胞株の位相差顕微鏡写真 (x100)

脳内の神経伝達物質と神経調節因子に対する BBB の生理的役割を解明する為に、GABA、アスパラギン酸(Asp)、L-プロリン、ノルエピネフリン、ドパミン、セロトニンに着目した。本研究によって、BBB には GABA を排出する輸送系として GABA トランスポーター2 (GAT2/BGT-1) が機能していることを示した。さらに、BBB には Asp を L 体選択的に脳から排出する輸送系としてシステム ASC トランスポーター2 (ASCT2) が機能していることを示した。Asp は、L 体が BBB を介して脳から排出されるが、D 体は排出されない。興奮性アミノ酸トランスポーター1~3 (EAAT1~3) が BBB の脳側細胞膜に発現していることがすでに報告されていた。しかし、この EAAT1~3 はアスパラギン酸の D 体と L 体を同じ速度で輸送するため、EAAT1~3 の働きで L 体選択的なアスパラギン酸の輸送は十分に説明できない。私達は、ASCT2 は L-Asp を輸送するが D 体は全く輸送せず BBB の脳側細胞膜に局在し L 体選択的な Asp の輸送に関与していることを示した。また、BBB には、ATA2 が発現し、L-プロリンなどの中性の小型アミノ酸を脳から排出していることを示した。さらに、ノルエピネフリン輸送担体(NET)とセロトニン輸送担体(SERT)が脳毛細血管内皮細胞膜に発現していることを示し、周辺の微小環境におけるノルエピネフリン、ドパミン、セロトニンの調節に関与していることを示唆した。

ドパミンの最終代謝物であるホモバニリン酸(HVA)は臨床診断に用いられる。私達は、この HVA が BBB の脳側細胞膜に発現する有機アニオントランスポーター3 (OAT3) によって脳から排出されることを明らかにした。OAT3 は、神経伝達物質の代謝物やインドキシル硫酸などの尿毒症物質を脳から除去する役割を果たしている。また、OAT3 は6-メルカプトプリンなどの薬物を脳から排出することによって脳移行性を制限していることも明らかにした。

これらの輸送担体はいずれも、脳毛細血管内皮細胞の脳側細胞膜に局在し、排出輸送過程の第一段階を担っているものである。一方、内皮細胞内の物質が血液中に排出されるには、血液側細胞膜にも輸送担体が必要である。これらについては、ABCG2, ABCC4, ABCC5 などを含む ABC トランスポーターを中心に検討中であり、近い将来解明されるであろう。

これらの成果に加えて、CRT と OCTN2 が BBB に発現し、各々、血液中のクレアチンとカルニチンを脳内へ供給していることを明らかにした。クレアチンとカルニチンは各々、脳内のエネルギー蓄積と脂質代謝に重要な役割を果たしている。いずれも、本研究の本来の目的とは逆方向の「血液から脳方向」の輸送系であるが、脳の正常な機能において、これらの新規トランスポーターは BBB において重要な役割を果たしている。

図3に本研究プロジェクトで明らかにした BBB トランスポーターをまとめた。本研究によって、BBB の生理的役割として、脳内の神経伝達物質、神経調節因子、及びそれらの代謝物、尿毒症物質、薬物を脳から血液方向へ輸送することで、脳を防御する中枢解毒機構として働いていることが初めて明らかになった。さらに、脳内エネルギー蓄積性物質と脂

質代謝関連物質を脳内へ供給することで脳の支援機構として働いていることを初めて明らかにした。

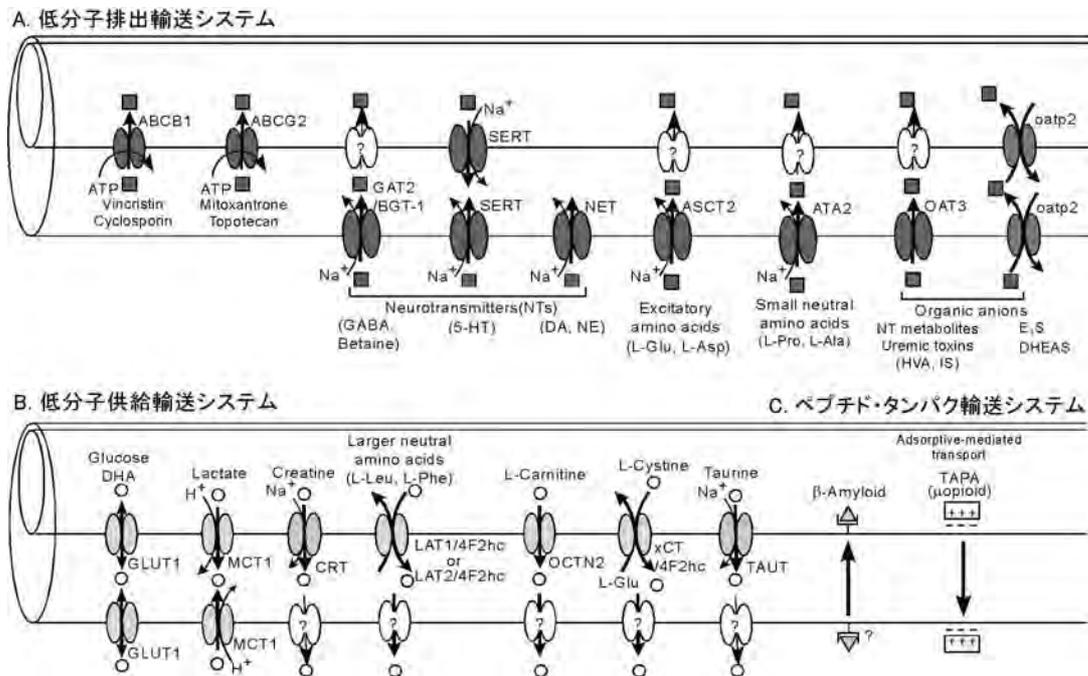


図3 本プロジェクトで主に取り扱ったあるいは解明した血液脳関門トランスポーター

2. 研究構想

BBB を介した物質移動を可能にしている実体はトランスポーターである。細胞膜は脂質二重層によって構成されているため脂溶性の物質は比較的透過しやすい。1992年、辻彰（金沢大）と寺崎哲也らの研究グループは、BBB の新しい働きとして、受動拡散によって関門を透過してしまう脂溶性の高い異物の脳への侵入を脳毛細血管内皮細胞の MDR1（P-糖タンパク）が血液方向への排出輸送によって防いでいることを報告した。この研究を契機に、BBB が脳内への異物の進入を防いでいる仕組みは内皮細胞同士の密着結合構造が原因であるという「静的障壁」の概念を見直す必要が出てきた。さらに、本プロジェクトを開始した1998年までに、BBB にはグルコースやアミノ酸などの栄養物質を血液から供給する数種のトランスポーターと脳内の異物を排出するトランスポーターが機能していることが知られていたが、そのトランスポーターの実体が遺伝子レベルまで明らかにならなかったものは、GLUT1, MCT1, LAT1, MDR1, MRP1 などしかなかった。

脳は、神経活動のために多くのエネルギーと神経伝達物質を用いる。その結果、多くの代謝物が脳内で作られる。これらの代謝物は親水性のものが殆どであり、細胞膜の脂質二重層を介した受動拡散で透過しにくい。これまでの BBB の研究は、血液から脳内への栄養物質や薬物の輸送特性の解析が中心であった。しかし、これらの栄養物質が脳内で利用された後の老廃物の運命はほとんど不明であった。さらに、十分な実験的な裏付けのないま

まに、「BBB の生理的役割の一つは脳内の神経伝達物質を脳内に保持する役割を果たしている」と信じられていた。

これらの背景に基づき、私達の研究グループは、「BBB 排出輸送に基づく中枢解毒」という課題を申請した。本研究は「BBB は、脳から血液方向に多様なトランスポーターが働いて脳内の不要な親水性物質を排出することで中枢解毒という生理的役割を果たしている」という仮説を証明し、その分子機構を解明することを目的とした。従来、精神神経疾患や痴呆症などに関する研究のほとんどは、中枢神経細胞やグリア細胞の役割とその機能異常に焦点があてられてきた。これに対して、本研究は、血液と脳内の物質交換の要である BBB の「脳を守る」生理的役割を解明することで中枢疾患の新しい治療法開発の糸口を見出すことを目指してきた。

脳毛細血管内皮細胞は脳細胞の僅か 0.1% しかなく、細胞調製が極めて困難である。In vitro 実験系として 1980 年代に開発された初代培養法が比較的汎用されてきたが、輸送系の活性が in vivo に比べて低く、再現性など問題を多く残していた。さらに、BBB の機能は、脳毛細血管内皮細胞と、これを取り巻く星状膠細胞（アストロサイト）や周皮細胞（ペリサイト）との相互作用によって制御されていると考えられてきたが、その分子機構は全く解明されていない。そこで、本研究プロジェクトを推進する上で、脳毛細血管内皮細胞の優れた in vitro 実験系を開発することは、その成功の鍵を握るものと考えた。さらに、周皮細胞、星状膠細胞と脳毛細血管内皮細胞の相互作用とその制御機構を解明することを可能にする実験系を開発することは、今後の BBB 研究を大きく発展させるブレイクスルーであると考えた。このような条件を満足する実験系は、不死化細胞株が最適である。これまでに従来法を用いて多くの脳毛細血管内皮細胞の不死化細胞株が樹立されてきたが、上述の条件を満足するものでなかった。私達は、帯刀益夫（東北大）らが開発した SV40 large T 抗原の変異遺伝子で 33 度で活性型となる温度感受性 tsA58 SV40 large T 抗原遺伝子を導入したトランスジェニック動物（tg 動物）に注目した。この tg 動物から樹立した肝細胞や骨髄幹細胞などの条件的不死化細胞株は、従来不死化細胞株に比べて in vivo の特性を保持していることが帯刀らによって報告されていた。さらに、この tg 動物を用いた樹立法は、不死化遺伝子が導入された細胞を選択する必要がないため、脳毛細血管のように微小器官の不死化細胞株を樹立するには最適である。このような背景に基づき、本研究プロジェクトの初期段階の目的として、「条件的不死化細胞株の樹立と血液脳関門再構築」を立てた。

条件的不死化細胞株の手法を応用し、他の重要な関門組織である血液脳脊髄液関門、内側血液網膜関門、血液胎盤関門について細胞株を樹立した。今後、BBB とこれらの関門の生理的役割の違いを明らかにする上で、これらの細胞系は非常に有用である。「条件的不死化細胞株を用いた BBB の再構築」研究は、初期の目的を達成した。なお、これらの細胞株を用いた共同研究の申し込みは世界 8ヶ国 50 件以上に及ぶことから、関門組織研究の基

盤構築に大きく貢献したものと考えられる。

内因性の高分子量物質についてアミロイドタンパク($A\beta_{1-40}$)をモデルに脳関門排出輸送機構の解析を行った。その結果、興味深いことに非常に高い脳から血液方向の輸送活性を持つことが明らかになった。アミロイドタンパクはアルツハイマー病の重要な原因物質の一つであり、この **BBB** 排出輸送に基づくアミロイドタンパクの解毒機構を解明することは、アルツハイマー病の根本的治療法と治療薬の開発へ発展する可能性が高い。そこで、アミロイドタンパクの **BBB** 排出機構を明らかにし、その活性化を利用した新しい治療薬の開発研究を目標として「基礎研究発展推進事業 **SORST**」において展開を図る。

東北大学グループは、一部サブグループとの共同研究を含め、前述の研究概要のほぼ全ての研究項目についてプロジェクトを推進した。共立薬科大グループは、周皮細胞株を樹立し、東北大グループと共同で脳毛細血管内皮細胞株との共培養研究を行った。さらに、血液胎盤関門を樹立し、**BBB**との比較研究を行っている。富山医薬大グループは、代表の細谷健一教授が当初東北大グループに所属したが、平成12年10月に現職の就任に伴い、サブグループを作った。特に、酸化ストレスとトランスポーターの機能という観点から研究を展開し、**BBB**のsystem x_c^- の発現誘導と輸送機能の活性化に関する研究を東北大グループとの共同で行った。また、**BBB**機能との比較の為に網膜毛細血管内皮細胞株と周皮細胞株の樹立を東北大グループとの共同で行い、ミューラー細胞株の樹立を独自に行った。また、血液網膜関門と**BBB**との比較研究を行っている。東京理科大グループは、当初金沢大グループとしてスタートしたが、平成14年4月に現職の就任に伴い、研究室を金沢大から東京理科大へ移動した。この間、薬物の**BBB**透過機構に関する研究を独自に推進してきた。なお、共同研究体制については、単なる分業体制を取るのではなく、各々の研究の方向性を保ちつつ、有機的な連携を緊密に図りプロジェクト全体を推進することに配慮した。

3. 研究成果

3. 1 血液脳関門の再構築（東北大、富山医薬大、共立薬大の各グループの共同研究）

(1) 研究内容及び成果

3. 1. 1 条件的不死化脳毛細血管内皮細胞株の樹立と機能評価（東北大グループ）

BBBの輸送機能を解析する上で、*in vivo*のBBB機能を保持した不死化細胞株を樹立することは研究の成功の鍵を握る重要な課題である。本研究では、温度感受性SV40T抗原遺伝子導入トランスジェニックラット(Tg rat)とマウス (Tg mouse) から、33度で増殖性を獲得する条件的不死化細胞株を樹立するという新しい手法を用いた(図4)。マウス、及びラットの脳毛細血管内皮細胞から各々条件的不死化細胞株TM-BBBとTR-BBBを樹立した。TR-BBBは、GLUT1, LAT1, MCT1, *mdr1a*, MRP1など、*in vivo*のBBBで重要な働きをしている輸送担体遺伝子を発現しており、さらに、tight junctionに関わる分子であるclaudin-5, occludin, junctional adhesion molecule (JAM)の発現も検出され、BBBの*in vitro*モデル実験系として有用であることが示された。図5は、TR-BBB, TM-BBB細胞を用いて測定した取り込み速度を毛細血管内皮細胞膜の表面積を100 cm²/gとして*in vivo* BBB輸送速度に外挿した値と、*in vivo*の実測値あるいは文献値と比較したものである。図中の基質はいずれも担体輸送でBBBを透過するものであり、1000倍のBBB輸送速度の範囲において極めてよい一致を示した。従って、TR-BBB, TM-BBB細胞はトランスポーター遺伝子の発現だけでなく輸送機能の定量的レベルにおいても十分に*in vivo*を反映しており、優れたモデルの条件を満たしたBBBモデルである。

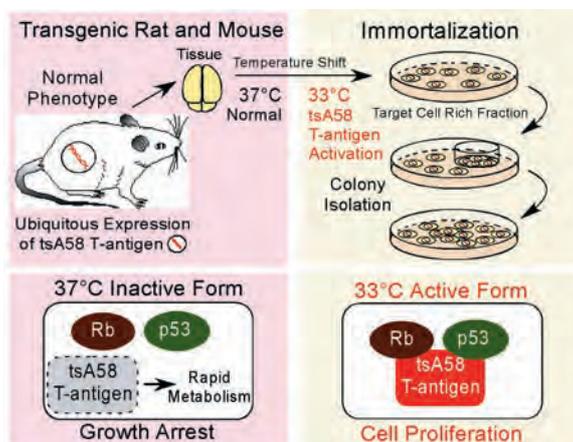


図4 温度感受性 SV40 T 抗原遺伝子導入動物を用いた条件的不死化細胞株の樹立

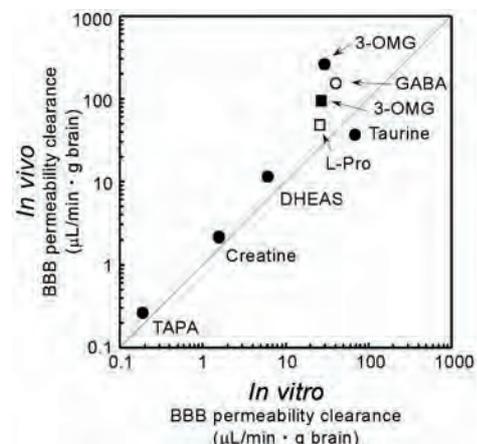


図5 条件的不死化脳毛細血管内皮細胞株(*in vitro*)を用いた *in vivo* 血液脳関門透過速度の信頼性

3. 1. 2 条件的不死化星状膠細胞株の樹立 (東北大グループ)

図2に示すように条件的不死化星状膠細胞株TR-ASTを樹立した。この細胞は抗A2B5抗体で染色され、glutamine synthetaseを発現していたことから成体に存在するType2星状膠細胞株であることが示唆された。

3. 1. 3 条件的不死化脳毛細血管周皮細胞株の樹立 (共立薬科大グループ)

図2に示すように条件的不死化脳毛細血管周皮細胞株TR-PCTを樹立した。この細胞株はplatelet-derived growth factor-receptor β , osteopontin, intercellular adhesion molecule-1の発現が検出され、 α -SMAの発現はTGF- β 1処理で誘導された。TGF- β 1処理による α -SMAの誘導は、bFGF処理で抑制された。さらに、 β -glycerophosphate処理で周皮細胞特有のカルシウム沈着が生じた。これらのことからin vivoの特性を反映した周皮細胞株であることが示唆された。

3. 1. 4 条件的不死化細胞株を用いた血液脳関門の再構築 (東北大と共立薬科大グループの共同研究)

TR-BBB, TM-BBBの単培養時には、細胞間隙の透過速度が大きいことから密着結合タンパクの発現はin vivoに比べて低下していると推察される。また、P-糖タンパク/mdr1aの発現もin vivoに比べて低下していた。これらは解決すべき重要な課題である。

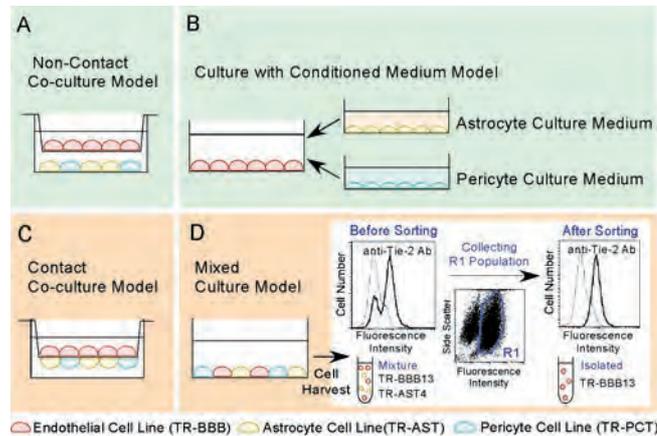


図6 TR-BBB、TR-AST、TR-PCTを用いた共培養系

本研究プロジェクトでは、条件的不死化細胞株の樹立によって図6に示すように種々の共培養実験が可能になった。そこで、脳毛細血管内皮細胞の密着結合タンパク、P-糖タンパク/mdr1aなどのトランスポーターの発現に対する星状膠細胞と周皮細胞の効果について共培養実験を行った。TR-BBBにおけるmdr1aのmRNAは、TR-ASTのconditioned mediumの添加によって約50倍誘導された。さらに、ABCトランスポータ

ースーパーファミリーの1種で、BBBで排出輸送系として働いている可能性が高い bcrp/abcg2のmRNAはTR-ASTのconditioned mediumによって顕著に誘導された。一方、TR-PCTから分泌されるangiotensin-1は、TR-BBBに作用して密着結合タンパクであるoccludinのmRNAを誘導した。これらの結果は、BBBの機能制御において星状膠細胞と周皮細胞が各々異なる役割を果たし、密着結合タンパクや排出輸送トランスポーターの発現調節を行っていることを示唆している。図6に示したTR-BBB, TR-AST, TR-PCTを用いた共培養系は、単培養系に比べてさらにin vivoの機能特性を反映したBBBとして有用な再構築系であると言える。

3. 1. 5 条件的不死化脈絡叢上皮細胞株の樹立 (東北大グループ)

脳にはBBBの他に、脈絡叢上皮細胞がその実体である血液脳脊髄液関門(BCSFB)が働いている。図7に示すようにBCSFBは、脳脊髄液と血液間の物質交換の場であり、脳のもう一つの関門である。本研究では、TR-BBBと同様の手法を用いて条件的不死化脈絡叢上皮細胞株TR-CSFBを樹立した。脈絡叢上皮細胞の典型的なマーカーであるtransferrinを発現し、頂側膜側に Na^+ , K^+ -ATPaseが局在していた。さらに、system Aの基質L-prolineを Na^+ 依存的に輸送し、その活性は頂側膜側が有意に高かった。細胞間隙透過性は高いことから、密着結合は十分でない点が今後の課題である。しかし、これらの結果からTR-CSFBは、BCSFBのin vivo特性を反映した脈絡叢上皮細胞株であることが示唆された。

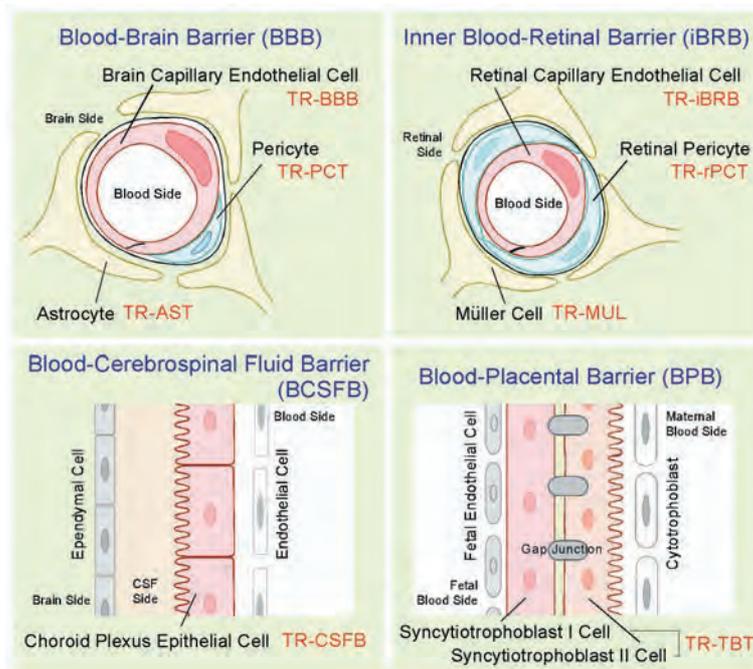


図7 血液組織関門の構造と樹立した条件的不死化細胞株

3. 1. 6 その他の関門組織などに関する条件的不死化細胞株の樹立と血液脳関門との比較解析（東北大、富山医薬大、共立薬科大の各グループとの共同研究）

網膜毛細血管内皮細胞は内側網膜関門(iBRB)として網膜組織と血液の物質交換の役割を果たしているが、その詳細はほとんど不明である。図7に示すように構造的にBBBと共通点が多い。そこで、同様の手法を用いて東北大グループと富山医薬大グループの共同研究によって、網膜毛細血管内皮細胞株(TR-iBRB)、網膜周皮細胞株(TR-rPCT)、ミューラー細胞株(TR-MUL)を樹立した。これらの細胞株は、各々のin vivo特性を十分反映していることが示唆された。TR-iBRBにはBBBと同様にMCT1が発現し、血液中と乳酸やピルビン酸などの輸送を担っていることを明にした。また、BBBの輸送系として後述するsystem x_c^- がTR-iBRBにも発現し、血液中のcystineを取り込んで細胞内のグルタミン酸を排出することを明にした。このsystem x_c^- は酸化ストレスによって誘導されることが示唆された。Differential display法を用いてTR-BBBとTR-iBRBとの遺伝子発現の違いを解析したところ、androgen receptorがTR-BBBに発現しTR-iBRBに発現していないことが示された。アンドロジェンによる遺伝子発現調節機構が、BBBと内側血液網膜関門の相違を生み出している可能性がある。

Syncytiotrophoblast 細胞は血液胎盤関門(BPB)として胎児血液と母体血液の物質交換の役割を果たしている。図7に示すように脈絡叢上皮細胞との比較は興味深い。共立薬科大のグループは、条件的不死化syncytiotrophoblast 細胞株(TR-TBT)を樹立した。TR-TBTは、cytokeratin, FATP, FcRn, GLUT1, GLUT3, mdr1a, ATA2, system Y^+ , PL-IIなどのマーカーを全て発現し、頂側膜側にGLUT3の局在が検出された。樹立した2種類のTR-TBTは、頂側膜側と基底膜側の各々にGLUT1が局在していたことから、各々、胎児側と母体側の細胞層を反映したsyncytiotrophoblast細胞株であることが示唆された。共立薬科大グループを中心に他の関門組織との比較解析を行っており、神経伝達物質の除去機構など共通点も明らかになりつつある。

(2) 研究成果の今後期待される効果

上述の細胞株の特長は、動物種、遺伝的背景、週齢が同一で、培養温度33度においてのみ不死化遺伝子が活性化される点である。また、in vivoのトランスポーター活性を極めて良好に反映している点も特長である。これらの細胞供与要望が多く寄せられ、現時点で世界8ヶ国50カ所以上の研究室に供与し、共同研究を実施している。この実績は、私達の細胞株に勝るin vitroモデルが、他に存在しないことを裏付けている。今後の課題は、密着結合タンパクの発現量を増加させることによって経細胞的輸送研究に用いることを可能にすることである。これらの研究成果は、今後の脳関門の基

礎研究と新薬開発の応用研究の両面において重要な役割を果たすと確信する。

3. 2 神経伝達物質及び神経調節物質の血液脳関門における脳から血液方向輸送機構 (東北大グループ)

(1) 研究内容及び成果

3. 2. 1 γ -アミノ酪酸(GABA)排出輸送機構

脳から血液方向のBBB輸送機構を解明する為に、上述のin vitroモデルの他に、in vivo Brain Efflux Index (BEI)法を用いた。この手法は、大脳Par2領域にBBB非透過性マーカーと被験物質の2重標識体を投与し、一定時間後の脳内残存率を測定するものであり、1996年に寺崎が開発した脳関門排出輸送機構を直接解析できる唯一の方法である。

表1 TM-BBBのGABAの取り込み活性に対する阻害効果

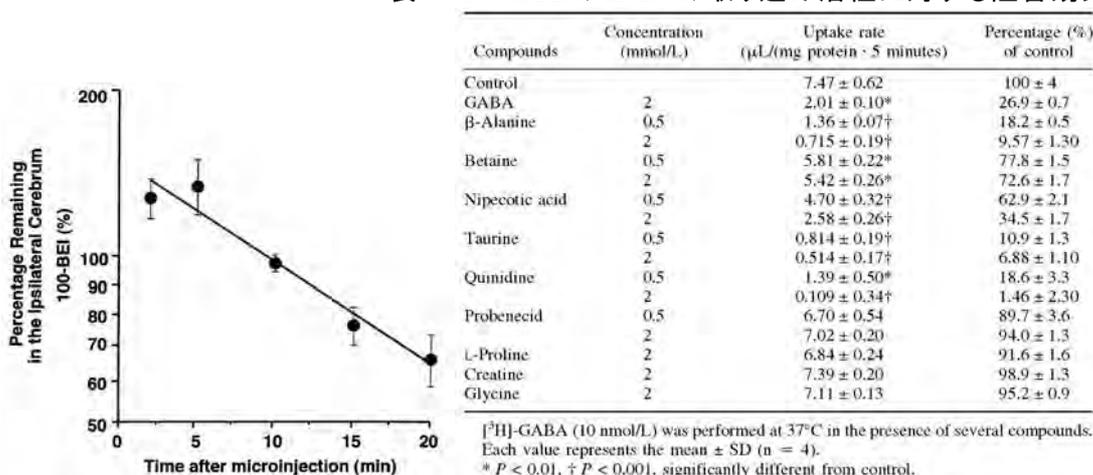


図8 GABAの血液脳関門を介した脳からの排出 (縦軸は、投与した[³H]GABAの脳内残存率を示す。)

BEI法を用い[³H]GABAのBBB排出速度を測定した。図8に示すようにGABAは経時的に脳内から消失し、その速度定数は $4.15 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ であった。また、排出クリアランスは $153 \mu\text{L}/(\text{min} \cdot \text{g brain})$ と比較的高い輸送活性が得られた。GABA transporter 1 (GAT1)の阻害剤であるnipecotic acidを脳内に同時投与した時、[³H]GABAの排出速度はnipecotic acidの濃度が高いほど促進され、nipecotic acid (3.3mM)共存下では、非標識GABAの濃度が高いほど[³H]GABAの見かけのBBB排出速度は低下した。したがって、BBBからのGABAの排出は担体輸送であること、及び輸送機構としてGAT1の関与が少ないことが示唆された。TM-BBBを用いてGAT familyのmRNA発現を解析した

ところGAT2/BGT-1のみが検出された。TM-BBBのGABA取り込み活性に対する各種阻害剤効果もGAT2/BGT-1輸送系の関与を示唆した（表1）。さらに、マウス脳毛細血管内皮細胞にGAT2/BGT-1が局在していることを免疫染色によって示した。これらの結果は、BBBの脳内GABAを排出する機構としてGAT2/BGT-1が機能していることを示唆している。

3. 2. 2 L-体選択的アスパラギン酸（L-Asp）排出輸送機構

図9に示すように $[^3\text{H}]$ -L-Aspの脳からのBBB排出速度定数は 0.210 min^{-1} （半減期約3分）であった。脳内で一部代謝されるが、L-Aspは一部未変化体として循環血液中へ排出された。一方、D-アスパラギン酸（D-Asp）は脳から全く排出されなかった。BBBにはアストロサイトや神経細胞に発現するEAAT (excitatory amino acid transporter) familyのサブタイプであるEAAT1,2,3が脳側細胞膜に発現していることが報告されている。これらEAATはAspの輸送において立体選択性がないことから、EAAT family以外の輸送系がAspの立体選択的排出輸送系としてBBBにおいてより重要な働きをしていることが推察された。TM-BBBに対するL-AspとD-Aspの $[^3\text{H}]$ 標識体の初期取り込み速度に対する各種阻害剤効果からsystem ASC (alanine serine cysteine transporter)の関与が示唆された。TR-BBBでのSystem ASCを担う輸送担体遺伝子の発現を定量的PCR解析したところ、mRNAレベルでASCT2はASCT1より6.7倍多く発現していた。アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いてASCT1、2のAspの輸送特性を解析した結果、L-Asp選択的な輸送活性を示し、その輸送は Na^+ とpH依存的であった（図10）。さらに、免疫組織化学的解析によって、ラット脳毛細血管内皮細胞の脳側細胞膜にASCT2が局在していることを示した。（図11）

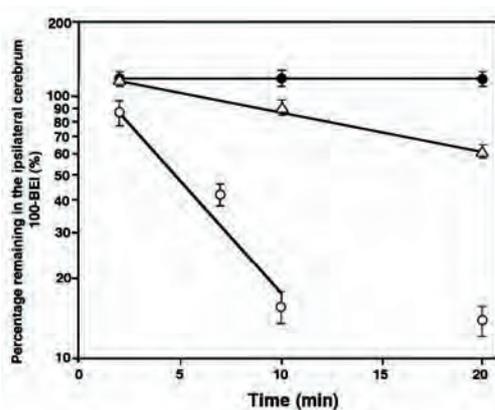


図9 BBBを介したL-体選択的なL-アスパラギン酸の脳からの排出
縦軸は $[^3\text{H}]$ -L-アスパラギン酸(O)、 $[^3\text{H}]$ -D-アスパラギン酸(●)、 $[^3\text{H}]$ -L-グルタミン酸(△)の脳内残存率を示す。

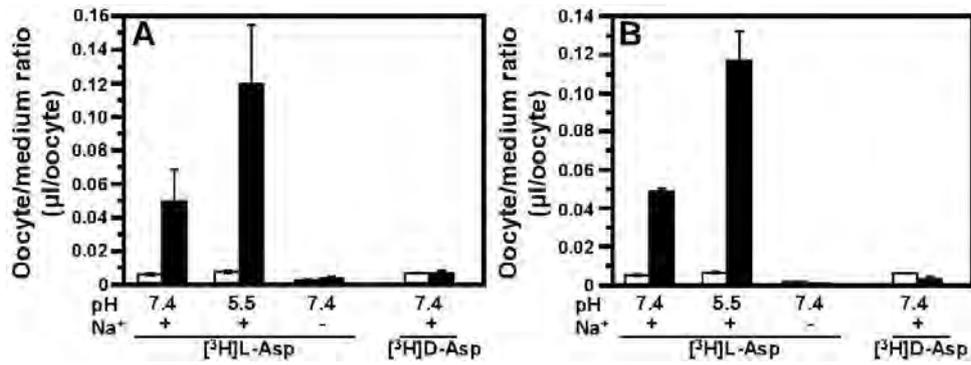


図10 マウスASCT2 (A)、ラットASCT2(B)のL-アスパラギン酸(closed column)とD-アスパラギン酸(open column)の取り込み活性

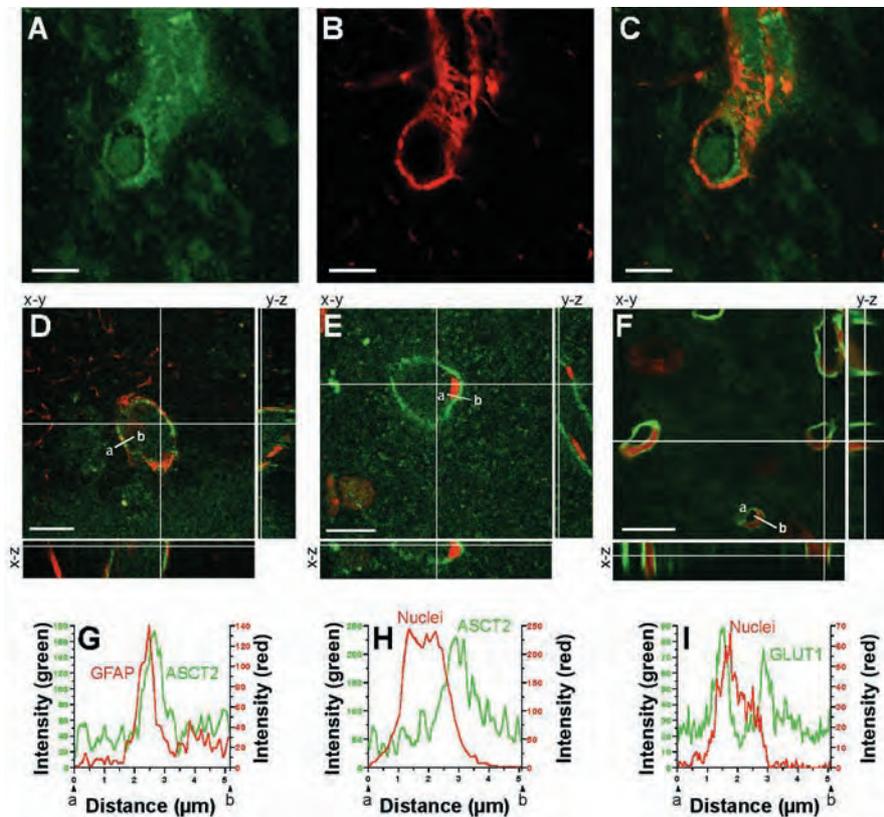


図11 ASCT2は脳毛細血管内皮細胞の脳側細胞膜に局在する
A-D:ASCT2(緑)、GFAP(赤)、E:ASCT2(緑)、核(赤)、F:GLUT1(緑)、核(赤)

3. 2. 3 L-プロリン(L-Pro)排出輸送機構

[³H]L-プロリン(L-Pro)のBBB排出速度定数は $9.25 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ であった。L-Proあるいは α -methylaminoisobutylic acid (MeAIB)を同時投与したところ大脳からの消失は顕著に阻害された。一方、[³H]MeAIBを大脳に投与後、消失は見られなかった。TR-BBBに対する[³H]L-Proの輸送はNa⁺依存的で、10 mMのMeAIB、glycine (Gly)、L-alanine

で各々87,70,94%阻害され、system Aの寄与が大きいことが示唆された。System Aの輸送担体のサブタイプとしてGlnT/ATA1/SAT1, ATA2, ATA3が報告されており、いずれもTR-BBBにmRNAが発現していた(図12A)。定量的PCR解析の結果、TR-BBBにはATA2がGlnTの93倍、ATA3の2140倍も多く発現していた(図12B)。TR-BBBを450 mOsm/kgの高張液で処理した結果、 $[^3\text{H}]\text{MeAIB}$ の輸送活性は8時間で8.4倍の増加が検出され、17時間まで増加率は一定であった。いずれのサブタイプのmRNAも高張浸透圧条件下で誘導されたが、誘導後のmRNA量としてATA2が最も多かった。したがって、BBBではATA2がL-Proなどの除去機構として働いていることが示唆された。

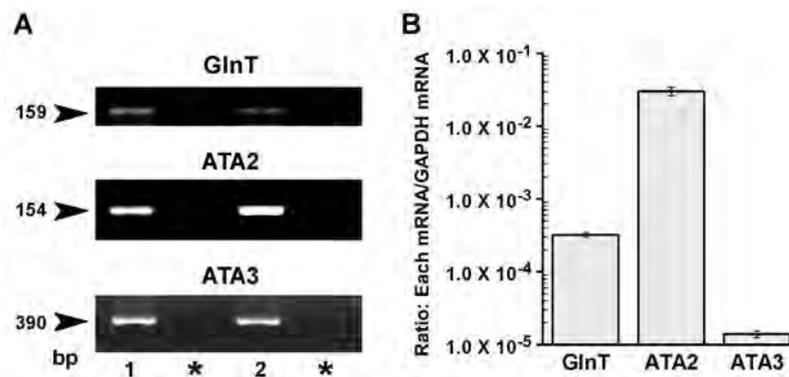


図12 血液脳関門におけるSystem A輸送系分子(GlnT, ATA2, ATA3)の発現の比較

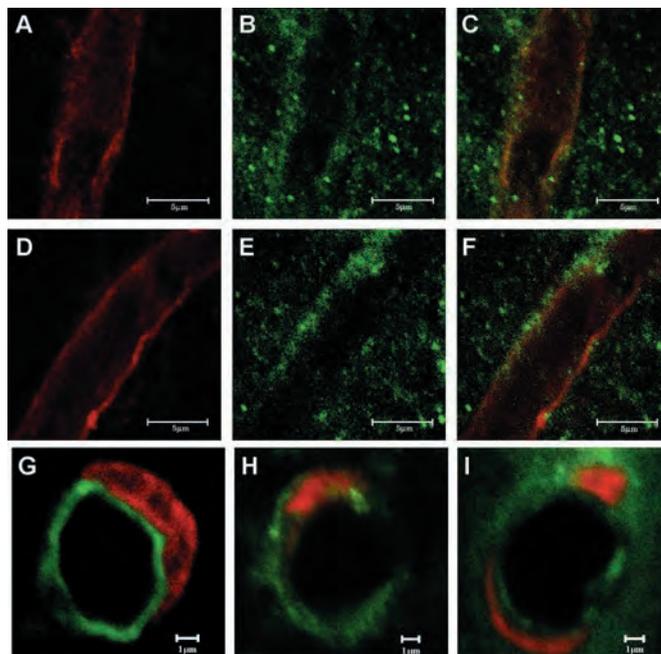


図13 NET及びSERTの血液脳関門における局在
A-C: NET(緑)、P-糖タンパク(赤)、D-F: SERT(緑)、P-糖タンパク(赤)
G-I: 核(赤)、G: P-糖タンパク(緑)、H: NET(緑)、I: SERT(緑)

3. 2. 4 ノルエピネフリン、セロトニン輸送機構

ノルエピネフリンやセロトニンは神経伝達物質だけでなく vasoactive modulator 作用を持つ。RT-PCRとwestern blottingの結果、TM-BBBにノルエピネフリン輸送担体(NET)とセロトニン輸送担体(SERT)の発現が示唆されたが、ドパミン輸送担体(DAT)は検出されなかった。マウス脳毛細血管画分においてもNET, SERTのタンパク発現が検出された。図13に示すようにNETは脳毛細血管内皮細胞の脳側細胞膜に、SERTは脳側と血液側の両細胞膜に発現していることが示唆された。NETはドパミンも輸送することから、NETとSERTは脳毛細血管内皮細胞の近傍で放出されたノルエピネフリンやドパミンやセロトニンなどの不活化機構として働いているものと推察される。

(2) 研究成果の今後期待される効果

脳内のGABA作用の異常は、パーキンソン病、アルツハイマー病、ハンチントン病などの神経疾患と関係付けられており、脳内GABA活性の亢進はこれら疾患の治療法に結びつく可能性があり重要である。これまでは、神経細胞やグリア細胞のGABA取り込み阻害に基づく治療薬が中心であった。しかし、GAT2/BGT-1によるBBBを介した脳からのGABA排出機構は、新しい作用点としてGABA活性亢進薬に結びつく可能性がある。

L-AspはL-glutamic acidと同様に興奮性神経伝達物質として働き、D-AspはNMDAの前駆体やホルモン放出の制御因子として働く。アルツハイマー病患者脳ではD-Aspの変動が報告されている。BBBにおいてASCT2がL-Aspを脳から排出しD-Aspを排出しないという役割を担っているという上記の結果から、BBB輸送機能障害に伴ってL-Asp, D-Aspの脳内濃度維持機構に変動を生じ、神経障害を生じる可能性が示唆された。

L-Pro, Glyは過剰に存在すると神経毒性効果があり、L-Pro代謝異常である2型過プロリン症は痙攣と精神遅滞を伴うことが報告されている。BBB輸送機能障害に伴いATA2の機能が低下し、脳内のL-Pro, Glyの除去が十分に行われない可能性がある。また、浮腫など脳内が高張時に、BBBのATA2が誘導され脳細胞間液から脳血管内皮細胞内へのL-Pro, Glyなどの輸送速度が亢進することで、脳内浸透圧の低下と脳毛細血管内皮細胞容積の調節効果が期待される。

SERTは、三環系抗うつ薬の作用点である。三環系抗うつ薬は、神経終末のSERTを阻害することによって、シナプス間隙中に放出されたセロトニンの再取り込みを抑制し、薬効を発揮する。しかし、三環系抗うつ薬はBBB上のSERTの活性も抑制することから、これら薬剤の投与によって脳毛細血管周囲のセロトニン濃度が上昇し、BBBの機能に何らかの影響を与える可能性が考えられる。さらに、セロトニンは血小板凝固作用があることから、脳毛細血管内皮細胞の血液側膜に発現しているSERTは脳毛

細血管内を流れるセロトニン濃度を低下させることで、脳血栓を作りやすくしていることが考えられる。脳血栓の予防という観点から、脳毛細血管内皮細胞の血液側細胞膜のSERTに関する研究の新しい展開が期待される。

3. 3 神経伝達物質の代謝物、尿毒症物質およびステロイド代謝物の血液脳関門における脳から血液方向輸送機構 (東北大グループ)

(1)研究内容及び成果

3. 3. 1 ホモバニリン酸(homovanillic acid; HVA)の血液脳関門排出輸送機構

ドパミンの代謝物であるホモバニリン酸(HVA)のBBB排出速度定数は $1.69 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ であった。この速度はrOAT3 (rat organic anion transporter 3)の特異的阻害剤であるベンジルペニシリンによって78.6%阻害された。アフリカツメガエル卵母細胞発現系を用いてrOAT3のHVAの輸送特性を解析したところKmは274 μM となった。さらに、表2に示す種々の神経伝達物質の代謝物やインドキシル硫酸などの尿毒症物質によって阻害された。一方、ドパミン、ノルエピネフリン、セロトニン、ヒスタミンによっては阻害されなかった。図14に示すようにラット大脳の免疫組織学的解析によってrOAT3が脳毛細血管内皮細胞の脳側細胞膜に発現していることが明らかにした。

表2 OAT3のホモバニリン酸輸送に対する阻害効果

Inhibitors	No. studied	Percentage of control*
Control	9	100 ± 19
Control†	9	100 ± 17
Drugs		
Probenecid	9	23.4 ± 15.4‡
PAH	6	20.3 ± 22.1‡
Indomethacin	10	40.9 ± 27.6‡
Benzylpenicillin	5	1.01 ± 2.37‡
Cimetidine	9	24.5 ± 24.3‡
Baclofen	8	23.2 ± 22.6‡
6-Mercaptopurine	7	8.67 ± 14.60‡
Valproic acid	7	59.5 ± 15.1
Metabolites of monoamine neurotransmitters		
3,4-Dihydroxyphenylacetic acid	6	50.7 ± 25.6‡
Vanillylmandelic acid	6	53.5 ± 21.4‡
3,4-Dihydroxymandelic acid	6	62.7 ± 24.7
4-Hydroxy-3-methoxyphenylglycol	8	49.3 ± 34.5‡
5-Hydroxyindoleacetic acid	8	40.5 ± 30.0‡
5-Methoxytryptophol	7	24.7 ± 19.4‡
Imidazole-4-acetic acid	6	47.6 ± 24.1‡
1-Methyl-4-imidazolic acid	7	48.6 ± 35.7‡
Sulfate conjugates		
Estrone sulfate	6	4.35 ± 11.31‡
Indoxyl sulfate	6	48.9 ± 14.0‡
Monoamine neurotransmitters		
Dopamine†	7	106 ± 34
Norepinephrine†	7	106 ± 36
Serotonin†	8	113 ± 19
Histamine†	6	102 ± 28
Others		
Octanoic acid	5	10.6 ± 18.5‡
Quinolinic acid	8	84.6 ± 31.4
L-Glutamic acid	7	79.7 ± 34.7

The [³H]homovanillic acid (HVA) uptake (200 nmol/L) was performed at 1 h in the presence or absence of inhibitors. The [³H]HVA uptake by rat organic anion transporter 3 (rOAT3) cRNA-injected oocytes (control) was 203 ± 47 fmol/(h · oocyte) and that by water-injected oocytes was 73.3 ± 25.8 fmol/(h · oocyte). rOAT3-mediated transport was obtained by subtracting the transport rate in water-injected oocytes from that in rOAT3 cRNA-injected oocytes. All inhibitors were used at a concentration of 1 mmol/L.

* Each value represents the means ± SD (percent of control).

† The [³H]HVA uptake (200 nmol/L) was performed using ND96 solution containing 100 $\mu\text{mol/L}$ ascorbic acid, 100 $\mu\text{mol/L}$ parglyne, and 10 $\mu\text{mol/L}$ 3',4'-dihydroxy-2-methylpropiofenone (U0521) to avoid oxidation and metabolism. The [³H]HVA uptake in this condition by rOAT3 cRNA-injected oocytes (control) was 177 ± 18 fmol/(h · oocyte) and that of water-injected oocytes was 74.6 ± 20 fmol/(h · oocyte).

‡ $P < 0.01$, significantly different from control.

§ $P < 0.05$, significantly different from control.

PAH, *para*-aminohippuric acid.

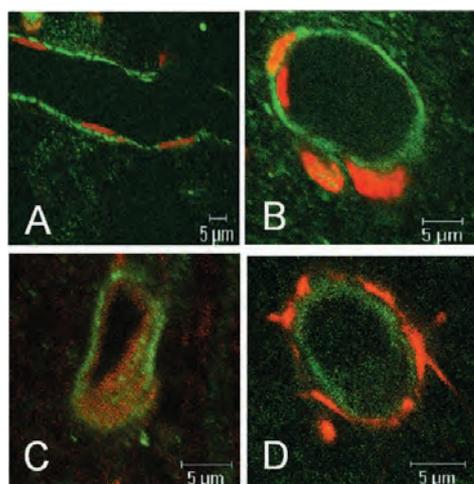


図14 OAT3は脳毛細血管内皮細胞の脳側細胞膜に発現する

A-D: OAT3(緑)、A,B: 核(赤)、C: P-糖タンパク(赤)、D: GFAP(赤)

3. 3. 2 尿毒症物質の血液脳関門排出輸送機構

尿毒症物質の一つであるインドキシル硫酸(indoxyl sulfate; IS)の、BBB排出輸送機構を解析した。表3に示すように $[^3\text{H}]$ -ISの脳からの排出過程をrOAT3の特異的阻害剤であるベンジルペニシリンなど種々の物質が阻害した。rOAT3発現卵母細胞は、 $[^3\text{H}]$ ISを有意に取り込み、その取り込みは、種々の尿毒症物質によって有意に阻害された(表4)。しかし、神経毒性効果があるquinolinic acidは阻害しなかった。また、神経伝達物質の代謝物である3,4-dihydroxyphenylacetic acid, 3,4-dihydroxymandelic acid, HVA, vanillylmandelic acid, 5-methoxytryptophol, 5-hydroxyindole acetic acid, melatonin, imidazole-acetic acidなどによって、取り込みは有意に阻害された。さらに、バクロフェンや、6-mercaptopurine, ketoprofenなどの脳への移行性が低い薬物によって、 $[^3\text{H}]$ -IS取り込みは有意に阻害された。以上の結果から、尿毒症物質であるISはBBB及び腎臓においてOAT3によって輸送されていることが示唆された。脳内の神経伝達物質の代謝物や尿毒症物質や、一部の薬物の脳からの排出過程をOAT3が担っていることが示唆された。

表3 インドキシル硫酸の脳からの排出に対する阻害効果

Inhibitors	Conc. ^a (mM)	Number of investigations	BEI ^b (%)	(% of control)
Control		13	39.0 ± 1.3	(100)
PAH	10	10	17.1 ± 4.2	(43.7) ^d
Probenecid	10	5	18.2 ± 4.1	(46.7) ^c
Salicylic acid	10	4	25.7 ± 8.9	(65.9)
Benzylpenicillin	10	4	6.29 ± 3.59	(16.1) ^c
Cimetidine	5	4	18.7 ± 2.2	(47.9) ^d
Indomethacin	1	4	26.5 ± 8.1	(67.9)
Digoxin	0.1	4	38.6 ± 4.5	(99.0)
3,5,3'-Triiodo-L-thyronine	1	4	28.7 ± 6.8	(73.6)
GMPF	10	7	20.9 ± 2.4	(53.7) ^c
Hippuric acid	10	5	4.86 ± 7.92	(12.5) ^d
Quinolinic acid	10	6	36.3 ± 1.8	(93.1)

$[^3\text{H}]$ Indoxyl sulfate (4.9 μM) dissolved in 0.5 μL ECF buffer was injected intracerebrally into rats. Fifty μL inhibitor solutions were injected into the Par2 region in a pre-administration study 30 s before administration of $[^3\text{H}]$ indoxyl sulfate [Kakee *et al.* 1996; Hosoya *et al.* 1999]. A control was conducted without pre-administration. ^aEach value represents the injectate concentration. ^bData, determined 40 min after intracerebral micro-injection, are mean ± SEM values. ^c $p < 0.05$, ^d $p < 0.01$, ^e $p < 0.001$ significantly different from control.

表4 OAT3のインドキシル硫酸の取り込み活性に対する尿毒症物質の阻害効果

Inhibitors	% of control ^b	N determinations
Control	100 ± 1	10
CMPF	8.38 ± 1.72 ^a	10
Hippuric acid	24.6 ± 1.5 ^b	10
2-Hydroxycinnamic acid	39.5 ± 10.1 ^b	8
4-Hydroxyphenylacetic acid	29.7 ± 2.5 ^b	10
4-Hydroxybenzoic acid	22.1 ± 3.2 ^b	10
Indole acetic acid	51.2 ± 7.1 ^b	10
Quinolinic acid	136 ± 6	10

The concentration of [³H]indoxyl sulfate was 2 μmol/L and that of each inhibitor was 1 mmol/L. The uptake rates of [³H]indoxyl sulfate into rOAT3 cRNA-injected oocytes were measured at one hour.

^bEach value represents the mean ± SEM of N determinations

^aP < 0.01, significantly different from control

3. 3. 3 脳内ステロイド代謝物の脳関門排出輸送機構

脳内ステロイド代謝物である estrone-3-sulfate (E₁S)及びdehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)のBBB排出輸送速度定数は、各々 $6.63 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ 、 $2.68 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ (図15A)であった。DHEASの脳からの排出速度は図15Bに示すように濃度依存性を示し、Km 32.6 μM、Vmax 4.14 nmol/(min g brain)であった。表5に示すようにTM-BBBへの取り込み速度が oatp2(organic anion transporting polypeptide 2)の阻害剤である digoxinによって阻害され、脳毛細血管内皮細胞での oatp2の発現が報告されていたことから、BBBにおいて少なくとも一部は oatp2によってE₁SとDHEASが脳から排出されていることが示唆された。

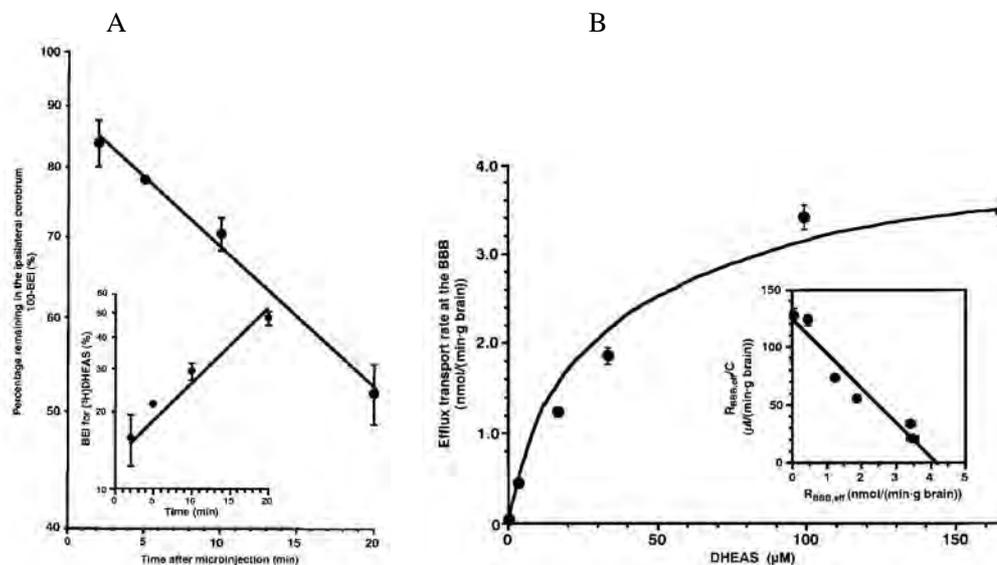


図15 DEHASの血液脳関門を介した排出輸送

A: BEI法を用いたDHEASの血液脳関門排出輸送、B: DHEASの血液脳関門排出輸送の濃度依存性

表5 TM-BBB4のDHEAS取り込み活性に対する阻害効果

Inhibitor	Concentration (mM)	Relative uptake ^a (% of control)
Control		100 ± 1.2
PAH	1	98.1 ± 2.0
GABA	1	89.0 ± 4.6
TCA	1	69.7 ± 1.4 ^b
CA	1	46.6 ± 1.0 ^c
BSP	0.1	45.8 ± 3.4 ^c
E ₁ S	0.1	29.6 ± 2.6 ^c
E ₂ S	0.1	35.8 ± 2.0 ^c
Probenecid	1	67.9 ± 4.4 ^c
Digoxin	0.0025	69.1 ± 2.8 ^b
Methotrexate	0.1	84.3 ± 5.5

[³H]DHEAS uptake by TM-BBB4 cells was measured at 37°C for 5 min.

^aEach value represents the mean ± SEM (n = 4).

^bp < 0.05, ^cp < 0.01, ^dp < 0.001, significantly different from the control uptake.

一方、脈絡叢上皮細胞には、これまでoatp1が発現していると報告されていたが、図16に示すようにmRNAは検出されなかった。詳細な解析によって非常にhomologyの高いoatp3が発現していることが分かった。図17に示すように脈絡叢上皮細胞の脳脊髄液側細胞膜にoatp3が局在しており、脳脊髄液中のE₁Sを血液方向へ輸送していることが分かった。

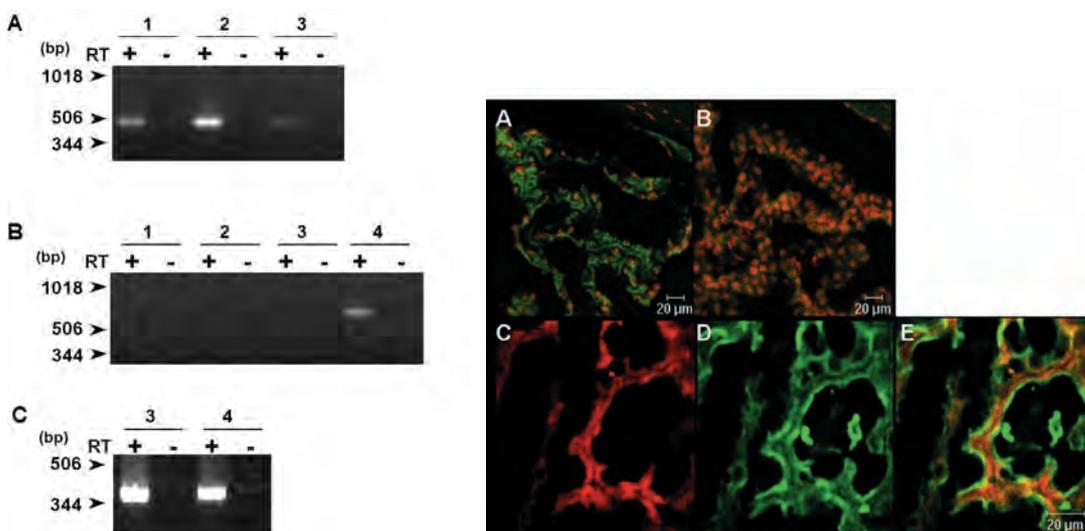


図16 血液脳脊髄液関門には、oatp1ではなくoatp3が発現する

Oatp3 (A)、oatp1 (B)、MRP1のmRNAの脳(lane1)、単離脈絡叢(lane2)、TR-CSFB(lane3)、肝臓(lane4)における発現をRT-PCRで解析した。

図17 Oatp3は脈絡叢上皮細胞の脳脊髄液側細胞膜に発現する。

A: oatp3(緑)、核(赤)、B: normal IgG(緑)、核(赤)、C-E: oatp3(緑)、MRP1(赤)

(2)研究成果の今後期待される効果

ドパミンの代謝物であるホモバニリン酸(HVA)はドパミンの代謝異常診断に用いられる重要な内因性物質である。正常なラット大脳内のHVA及び3,4-dihydroxyphenylacetic acidの濃度は各々3.6~7.5 μM 、4.9~9.2 μM と報告されている。HVAの K_m に比べて25分の1以下であることから、統合失調症時などに脳内HVA濃度が数倍上昇しても、ほとんどBBBのHVA排出輸送は飽和しないことが示唆された。ヒト血漿中HVA濃度は69.4 nMと報告されている。腎臓においてもOAT3は発現しており、尿毒症物質indoxyl sulfate(IS)の腎排泄において主消失経路であり、少なくともOAT3が関与するHVAの腎排泄過程は飽和していないことが示唆された。したがって、尿中及び血漿中のHVA濃度が10倍増加しても細胞膜透過は飽和過程を伴わないことを示唆している。また、種々の有機アニオン薬物や内因性の酸性物質によるOAT3を介したHVA排泄阻害は起こりにくいことが示唆された。したがって、脳内でのHVAの生成速度の指標として血漿中及び尿中HVA濃度は用いることが可能であることを示唆している。

本研究では、脳毛細血管内皮細胞の脳側細胞膜における神経伝達物質の代謝物や尿毒症物質の輸送機構を明らかにした。血液側細胞膜における輸送系として、ABCA subfamily、ABCG subfamily、ABCC subfamilyが関与している可能性が高い。この輸送機構をさらに解明することで、脳内の有機アニオン性物質の排出機構の全容を明らかにできる。3. 4 (次項)に示すように薬物の脳への移行性を制限している一つの要因として、本項で明らかにしたOAT3が挙げられる。したがって、今後の脳へのドラッグデリバリーや薬物による相互作用の解析研究にこれらの研究成果は多くの示唆を与えることが期待される。

3. 4 薬物の血液脳関門排出輸送機構 (東北大グループ、及び東京理科大グループ)

(1)研究内容及び成果

抗てんかん薬valproic acid (VPA)の脳内濃度はphenytoinやphenobarbitalに比べて約10分の1と低い。この原因としてBBBの脳から血液方向の排出輸送機構が働いていると推察されてきたが、直接、BBB排出過程を解析した研究はなかった。図18に示すように $[^3\text{H}]$ VPAは 0.188 min^{-1} のBBB排出速度定数で脳から血液方向へ輸送された。脳スライスへのVPAの定常状態取り込み量は 2.99 ml/g brain となり、in vivoで投与した時の脳内濃度対血漿中濃度比の20倍以上も高かった。この値を用いて、BBB排出クリアランスを求めると $508 \mu\text{l}/(\text{min g brain})$ となり、血液から脳内方向へのBBB移行クリアランス $187 \mu\text{l}/(\text{min g brain})$ に比べて、2.7倍大きかった。さらに、VPAのBBB排出速度は非標識体VPAによって飽和したことから、BBB上の担体輸送で排出されること

が示唆された。なお、血液脳脊髄液関門からの排出クリアランスは $83 \mu\text{l}/(\text{min rat})$ となり、主たる消失経路はBBBであることが示唆された (図 18 B)。

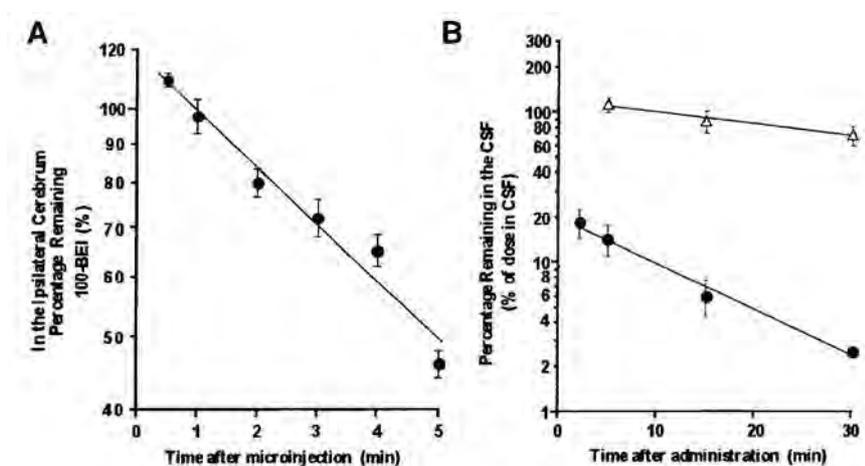


図18 脳内(A)及び脳脊髄液(B)からの $[^3\text{H}]$ バルプロ酸の排出

●: $[^3\text{H}]$ バルプロ酸、△: $[^{14}\text{C}]$ イヌリン(非透過マーカ)

キノロン合成抗菌剤は、末梢組織に比べて脳内濃度は低い、中枢性の副作用が問題とされている。BBB透過機構の解明は副作用の少ない薬剤開発において重要である。Grepafloxacin, sparfloxacin, levofloxacinをmdr1a/1b (-/-)マウスに静脈内投与したところ、表6に示すようにgrepafloxacinとsparfloxacinはいずれも正常マウス(+/+)に比べ脳内濃度対血漿中非結合型薬物濃度比($K_{p,f}$)は増加した。さらに、in vitro脳毛細血管内皮細胞株を用いて輸送解析したところ、mdr1aの他にMRP1、及び未知の HCO_3^- 交換輸送系によって輸送されることが示唆された。

急性白血病治療薬6-mercaptopurine (6-MP)、及び6-thioguanine (6-TG)を投与後の脳内濃度は血漿に比べて低い。さらに、長期薬物療法の際、中枢への白血病細胞の転移による再発が問題されており、脳内での薬理作用を理解するためにBBB透過機構の解明は重要である。6-MP, 6-TGをラット脳内投与後のBBB排出速度定数は、各々 1.58×10^{-2} , $2.44 \times 10^{-2} \text{ min}^{-1}$ であった (図 19)。6-MPのBBB排出速度は、OAT3の典型的基質benzylpenicillinによって有意に阻害された。rOAT3発現卵母細胞は6-MPの顕著な取り込みを示し、 K_m は $50.5 \mu\text{M}$ であった。従って、少なくとも一部の6-MPは、BBBのOAT3によって脳から血液方向へ排出されていることが示唆された。

表6 P-糖タンパク欠損の薬物の脳への分布に対する影響

[¹⁴C]Grepafloxacin (34 nmol), [¹⁴C]sparfloxacin (0.11 μmol), or [¹⁴C]levofloxacin (19 nmol) was administered i.v. to both types of mice. At 2 h after administration, mice were decapitated, and the brains were isolated and weighed. Plasma and brain-associated radioactivities were quantitated. Plasma unbound fractions were determined by ultrafiltration of plasma. Each value represents the mean ± S.E. of three experiments.

	Plasma Concentration	K _{p,f}
	μM	
<i>mdr1a/1b (+/+)</i>		
Grepafloxacin	0.17 ± 0.02	0.34 ± 0.06
Sparfloxacin	0.45 ± 0.05	0.14 ± 0.03
Levofloxacin	0.07 ± 0.003	0.26 ± 0.02
<i>mdr1a/1b (-/-)</i>		
Grepafloxacin	0.15 ± 0.01	1.00 ± 0.09*
Sparfloxacin	0.44 ± 0.04	0.54 ± 0.02*
Levofloxacin	0.08 ± 0.004	0.23 ± 0.01

*Significantly different from the FVB [*mdr1a/1b (+/+)*] mice by ANOVA ($P < .05$).

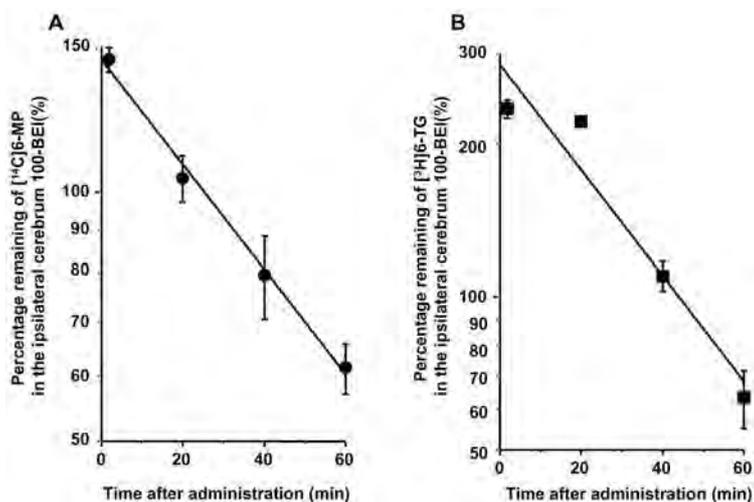


図19 6-Mercaptopurine (6-MP、A)及び6-thioguanine (6-TG、B)の血液脳関門を介した脳からの排出

(2)研究成果の今後期待される効果

本研究プロジェクトで取り組んだ全ての基質の中でVPAのBBB排出輸送活性は最も大きかった。Expressionクローニングの手法を用いてVPAの輸送担体のcDNAクローニングに取り組んだが、輸送活性を保持したトランスポーターを決定することができなかった。今後、アプローチ方法を変えて、さらに検討する予定である。VPAの薬効に個人差が大きいことが報告されており、今後の研究によってこの排出輸送担体が同定された時、その発現量の違いとの関係は極めて興味深い課題である。

キノロン系合成抗菌剤について未知のBBB排出輸送系の関与を示唆する結果が得られた。脳への移行性の低いこれらの薬物は中枢性の副作用も低いことから、今後、この排出輸送担体を同定することによって、中枢性の副作用の少ない薬のデザインや

逆に脳への移行性の高い薬のデザインに威力を発揮することが期待される。

チオプリン核酸塩基誘導体がBBBのOAT3によって脳から血液方向へ輸送されることが原因で脳への移行性が制限されていることが示唆された。OAT3の生理的役割については、3.3において詳細に明らかにした。従って、これらの生理的役割を大きく障害することなく、薬物の脳から血液方向の輸送を阻害する薬物を探索することはチオプリン核酸塩基誘導体の脳への移行性を高め、その結果、脳への転移による再発の抑制効果が期待できる。既存の併用薬には十分な阻害効果が得られていないことが示唆された。今後の展開が期待される。

3.5 血液脳関門における血液から脳方向輸送機構（東北大グループ、及び東京理科大グループ）

本研究プロジェクトはBBB排出輸送が主テーマであった。しかし、研究の過程において血液から脳方向に働く非常に重要なBBB輸送について一部解析を行った。以下にその成果を示す。

(1)研究内容及び成果

3.5.1 Creatine輸送（東北大グループ）

エネルギー伝達物質であるATPは神経細胞の活動を数秒分程度しか賄うことができない。一方、creatineはATPを消費してクレアチンリン酸としてエネルギーを貯蔵し、逆反応によってATPを生成する。creatineは肝臓と腎臓で生成され、creatine transporter (CRT)によって主に筋肉に取り込まれ用いられる。Creatineの異常低下症候群として、CRTのナンセンス変異が確認されている。患者は錐体外路系障害や知能発達障害などの中枢障害を呈し、血中creatine濃度はほぼ正常であるが脳内creatineはゼロに近い。Creatineの脳内濃度は血漿中の200倍も高濃度であり、creatineによって脳内エネルギーの一部が貯蔵されている。しかし、脳内creatineの由来についてほとんど不明であった。

TM-BBBにはCRT mRNAの発現が検出された。さらに、TM-BBBのcreatineの輸送は Na^+ , Cl^- 依存的な二次性能動輸送であり、CRT阻害剤で有意な阻害効果が見られた。図20に示すように脳毛細血管内皮細胞にCRTが発現していることが示唆された。マウス尾静脈から投与した ^{14}C creatineは、24時間後で脳対血漿濃度比が31 mL/g brainとなった。この値は内因性creatineの濃度比と一致しており、BBBのCRTによる循環血液からの供給が脳内creatineの主な供給経路であることを示唆している。

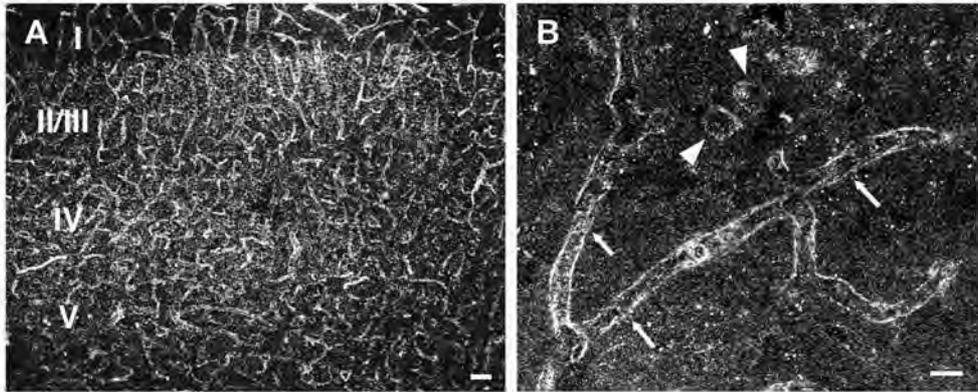


図20 CRTは脳毛細血管内皮細胞(矢印)に発現している。

A: 大脳皮質におけるCRTの局在。ローマ数字は大脳皮質の層を示している。B: Aの拡大図。矢尻は脳実質細胞におけるCRTの発現を示している。Scale bar: A, 50 μm ; B, 10 μm .

3. 5. 2 大型中性アミノ酸輸送 (東京理科大グループ)

脳内への大型中性アミノ酸の供給経路としてBBBのlarge neutral amino acid transporter 1 (LAT1)が重要な役割を果たしていることが知られている。L-DOPAなどのアミノ酸構造類似薬物はこの輸送機構によって血中から脳内に移行していることが示唆されている。LAT1のKmは数 μM であり血液中の内因性アミノ酸濃度よりも低いため、ほとんど飽和している。一方、*in vivo*系でのleucineのBBB取り込み速度は2種類のトランスポーターの関与が報告されていた。

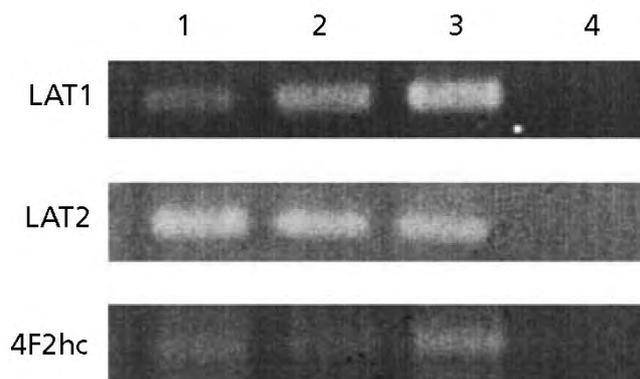


図21 ラットの血液脳関門におけるシステムL輸送系関連分子(LAT1, LAT2, 4F2hc)の発現
脳(lane1)、初代培養脳毛細血管内皮細胞(lane2)、不死化脳毛細血管内皮細胞株(RBEC1;
lane3)におけるmRNA発現をRT-PCRによって解析した。Lane4はcDNA templateの代わりに水
を反応系に入れている。

図21に示すようにラットの脳毛細血管内皮細胞にはLAT1だけでなくLAT2も発

現していることが示唆された。さらに、培養ラット脳毛細血管内皮細胞株に対する leucine の輸送の Km として $8.92 \mu\text{M}$ と $119 \mu\text{M}$ の 2 種類得られた。各々、LAT1 と LAT2 によることが示唆された。

3. 5. 3 Carnitine 輸送 (東京理科大グループ)

Carnitine と acetyl-L-carnitine は、ミトコンドリアにおける長鎖脂肪酸の β 酸化に重要な役割を果たしていることが知られる。中枢では acetyl 基の脳内レベルを維持することで acetylcholine の合成に重要な働きをしている。Carnitine や acetyl-L-carnitine の投与はアルツハイマー病患者の記憶に対して改善効果があることから BBB 透過の可能性がある。

Carnitine 及び acetyl-L-carnitine は BBB を担体輸送系で透過することが *in vivo* と *in vitro* の両実験系から示唆された。両基質の輸送は Na^+ 依存性を示し、各種阻害効果から OCTN2 がその役割を担っていることが示唆された。OCTN2 の先天的機能障害マウス (*juvenile visceral steatosis (jvs) mouse*) から調製した初代培養脳毛細血管内皮細胞の acetyl-L-carnitine の輸送は正常マウスに比べて顕著に低下していた。図 2 2 a に示すように培養ヒト脳毛細血管内皮細胞に hOCTN2 が発現しており、ラット初代培養脳毛細血管内皮細胞は L-carnitine を Na^+ 依存的に取り込むことが示された。したがって、ラット及びヒトにおいて BBB に OCTN2 が発現し、血液中の L-carnitine と acetyl-L-carnitine を脳内に供給していることが示唆された。

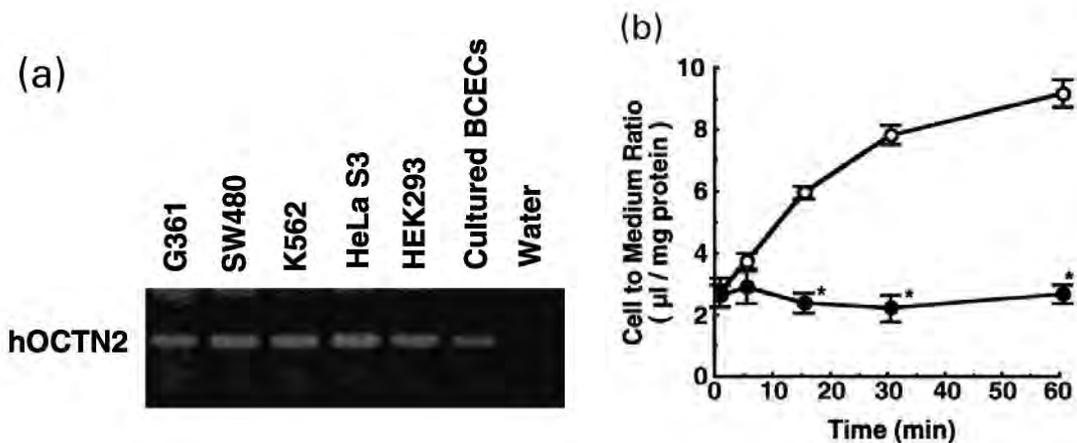


図22 ヒト脳毛細血管内皮細胞(Cultured BCECs)におけるOCTN2のmRNA発現(A)とラット初代培養脳毛細血管内皮細胞へのカルニチンの取り込み(B)

B: ナトリウムイオン存在下(○)および非存在下(●)での取り込み

(2)研究成果の今後期待される効果

図23は脳内のエネルギー関連物質の代謝回転におけるBBBトランスポーターの役割をまとめたものである。本研究によって、BBBにCRTが発現し、血中のcreatineを脳内に供給する(図23の経路④)ことを明らかにした。Creatineは、ハンチントン病等のモデルマウスに投与することによって神経脱落の抑制や症状の改善が報告されていることから、creatine補充療法が神経変成疾患の治療や予防に有望であると考えられる。しかし、ハンチントン病患者でcreatine補充療法を行ったところ症状の回復は認められなかった。これは、BBBのCRTが血中のcreatineで飽和しており(CRTの K_m 値: 16.2 μM 、creatine血中濃度: ヒトで50~100 μM 、マウスで200 μM)、脳内濃度が十分高くないことが原因であると考えられる。脳内にcreatineを効率的に供給するためには、BBB上のCRTの発現量もしくは輸送活性を増加させることが必要である。CRTの発現誘導機構に基づく新しい治療法への研究の展開が期待される。

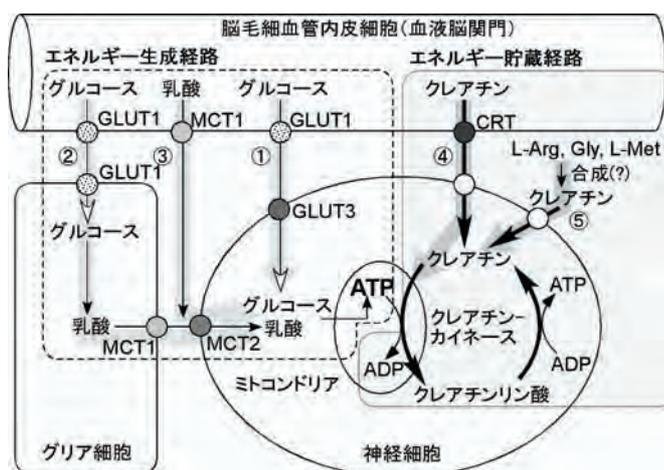


図23 脳内のエネルギー維持システム

ラットのBBBにはLAT1だけでなくLAT2も発現していることが示唆された。In vivo系でラットの大型中性アミノ酸輸送機構は比較的low affinityであるが、ヒトではhigh affinityであると報告されている。ヒトのBBBにおけるLAT2の発現とその寄与がラットと同じか異なるのかを明らかにすることは今後の課題の一つである。特に、アミノ酸構造類似薬物の脳へのデリバリー経路として両トランスポーターは重要である。

L-Carnitine, acetyl-L-carnitineの脳内供給経路としてOCTN2がBBBにおいて重要な役割を果たしていることが明らかになった。OCTN2は主としてカチオン性薬物を輸送することから薬物のBBB透過機構との関連でも重要である。脳へのドラッグデリバリー研究に大きく貢献することが期待される。

3. 6 血液脳関門トランスポーターの変動 (東北大と富山医薬大の両グループの共同研究)

BBBトランスポーターの酸化ストレスによる変動効果を解析した。酸化ストレスのモデルとしてdiethyl maleate (DEM)をラットの外頸動脈から12時間定速注入した。DEM処理によって、system x_c^- の基質であるL-cystineの脳内取りこみは、処理濃度に依存して増加した。さらに、L-cystineの脳内取りこみの増加はsystem x_c^- の基質である酸性アミノ酸で阻害された(表7)。これらの結果から、BBBにおけるL-cystineの脳への取りこみはDEM処理で活性化することが示され、その輸送にはsystem x_c^- が関与していることが示唆された。マウス脳毛細血管内皮細胞株にDEMを処理することで、L-cystineの取り込みが活性化され、グルタチオン(GSH)合成が促進されること、さらにsystem x_c^- の実体であるxCTが誘導されることを明らかにした(図24)。GSHは脳の防御システムとして活性酸素に対し防御する役割を果たしていると考えられる。GSHの脳内生合成の前駆体であるアミノ酸L-cysteineの脳内への輸送が律速段階である。従って、本研究から、脳内の酸化ストレスを防御する機構としてBBBにsystem x_c^- が誘導され、L-cystineの取り込みが活性化されることが示唆された。

表7 DEMの参加ストレスによる [^{14}C]L-cystineの脳への分布の増加

Conditions	V_{dbr} ($\mu\text{L}/\text{g}$ brain)	V_{dcsf}	V_{deye} ($\mu\text{L}/\text{g}$ eye)	V_{dheart} ($\mu\text{L}/\text{g}$ heart)	R_B
Control	88.1 \pm 20	50.2 \pm 7.6	286 \pm 32	428 \pm 40	792 \pm 225
DEM pretreatment	139 \pm 15†	44.4 \pm 6.0	347 \pm 4†	450 \pm 24	666 \pm 28
+L-Glu	96.6 \pm 16.4*	38.7 \pm 9.8	231 \pm 36*	419 \pm 36	ND
+L-AAA	99.8 \pm 15.4*	ND	208 \pm 33*	395 \pm 73	686 \pm 92
+L-Asp	136 \pm 10	52.7 \pm 13.1	311 \pm 43	450 \pm 22	674 \pm 67

Note. Each value represents the mean \pm SD ($n = 3-6$). Diethyl maleate (DEM) solution at 7.5 μM was infused from the external carotid artery to the internal carotid artery for 12 h. The V_d of [^{14}C]L-cystine was determined 15 min after the intravenous administration. The V_{dbr} and V_{deye} were determined from ipsilateral cerebrum and eye, respectively. The solution of inhibitor, i.e., L-Glu, L-AAA, or L-Asp, was simultaneously infused from the external carotid artery to the internal carotid artery. Immediately after starting to infuse the inhibitors, [^{14}C]L-cystine was also administered via femoral vein. ND, not determined.

† $P < 0.01$, significantly different from respective control.

* $P < 0.01$, significantly different from respective DEM pretreatment.

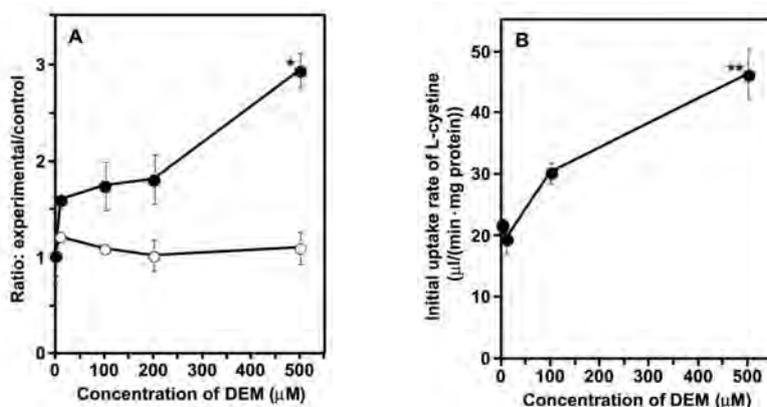


図24 不死化脳毛細血管内皮細胞(MBEC4)のDEM処理によるSystem x_c^- 関連分子(xCT, ●; 4F2hc, ○)のmRNA発現(A)、及びL-cystine取り込み速度への影響(B)

さらに、脳内浸透圧の増加やサイトカインの分泌などに伴うBBBトランスポーターの発現変動について検討を行った。BBBにおけるタウリン輸送の実体が、TAUTであることを示した。さらに、TAUTはBBBにおいて浸透圧依存的に誘導されることが示唆された。ATA2も同様に浸透圧の増加に伴って誘導されることから、両トランスポーターはBBBにおいて浸透圧調節因子の輸送を制御し、外部の浸透圧変化から脳毛細血管を防御していると考えられる。一方、TR-BBBをTNF- α 処理することによって、TAUT mRNA量及びタウリン輸送活性は上昇し、過剰量のタウリン前処理では減少した。

(2)研究成果の今後期待される効果

グルタチオンは、free radicalや過酸化物質や他の毒性物質から脳を守る重要な内因性物質である。脳内での枯渇は中枢障害を生じることから、グルタチオン合成の律速となる前駆体L-cysteinの脳への供給経路を明らかにすることは重要である。血液中のL-cysteinはBBBのsystem Lによって脳内に輸送されているが、L-cystineの血液中濃度(100~200 μ M)はL-cystein(10~20 μ M)に比べて10倍も高い。本研究によって正常時にはL-cystineを運ぶsystem x_c⁻はほとんど発現していないが、酸化ストレスによって誘導されることが明らかになった。中枢解毒能の活性化という点から、このsystem x_c⁻の実体であるxCTの誘導化に関して、今後の新しい展開が期待される。

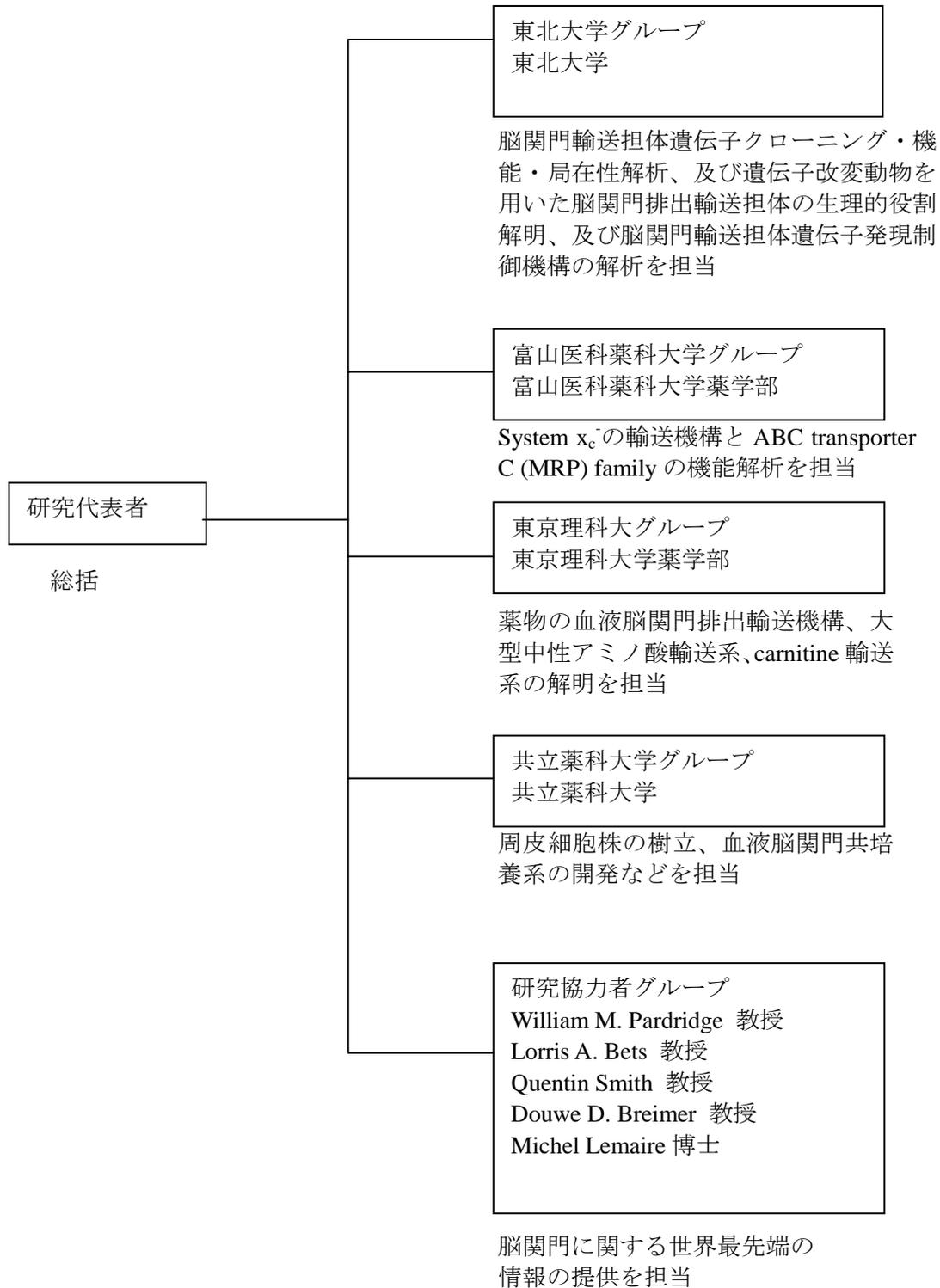
タウリンには神経保護効果があることから、BBBを介した脳内濃度の制御は重要である。BBBにおけるTAUT輸送は一定ではなく、サイトカインや浸透圧などの要因によって変動する明らかになった。細胞傷害に伴うサイトカインの遊離によって脳毛細血管内皮細胞の血液側膜のTAUT発現を誘導させることで、血液から脳内へのタウリンの供給を促進している可能性がある。

本プロジェクトにおいて、血液脳関門に多様なトランスポーターが発現し、脳から血液方向や、逆に血液から脳方向に物質を輸送することで「脳を守る」働きがあることを明らかにしてきた。さらに、本項ではこれらのトランスポーターの少なくとも一部は脳毛細血管内皮細胞を取り巻く種々の要因によって変動することを示すことができた。変動することができる血液脳関門トランスポーターは「動的インターフェース」として中枢解毒の役割を担っていることが示唆された。

今後は、これらの変動機構の詳細を明らかにし、その障害と中枢疾患の関連に関する新しい研究の展開が期待される。

4. 研究実施体制

(1) 体制



(2) メンバー表

① 東北大学グループ

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
寺崎 哲也	東北大学・未来科学技術共同研究センター	教授	研究総括	平成10年12月～平成15年11月
大槻 純男	東北大学大学院・薬学研究科	助教授	輸送担体機能解析	平成11年4月～平成15年11月
堀 里子	東北大学大学院・薬学研究科	助手	輸送担体発現調節解析	平成13年3月～平成15年11月
浅島 朋子	東北大学大学院・薬学研究科	CREST研究員	輸送担体機能発現解析	平成12年4月～平成15年11月
渡辺 雅彦	北海道大学大学院・医学研究科	教授	輸送担体膜局在解析	平成13年4月～平成15年11月
出口 芳春	帝京大学・薬学部	助教授	神経毒の輸送系解析	平成14年4月～平成15年11月
船山 直子	東北大学大学院・薬学研究科	研究補助員	研究事務	平成11年2月～平成15年11月
森 しのぶ	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	OAT3輸送解析	平成10年12月～平成15年11月
近藤 徹	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	培養細胞輸送解析	平成10年12月～平成15年11月
立川 正憲	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	輸送担体膜局在解析	平成11年4月～平成15年11月
田牧 千裕	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	Amyloid輸送系解析	平成12年4月～平成15年11月
伊藤 慎悟	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	Amyloid輸送系解析	平成15年4月～平成15年11月
吉川 多鶴	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	GLUT1 KO mouse解析	平成13年4月～平成15年11月
野呂 拓也	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	Amyloid輸送系解析	平成13年4月～平成15年11月
松田 大	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	新規輸送担体機能解析	平成13年4月～平成15年11月
大倉 直人	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	培養細胞輸送解析	平成13年4月～平成15年11月
Jiraganya Bhongsatiern	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	ABCA family輸送機能解析	平成14年4月～平成15年11月
鈴木 博也	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	Amyloid輸送系解析	平成14年4月～平成15年11月
藤吉 正哉	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	ABCG輸送解析	平成14年4月～平成15年11月

松田 明大	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	Cholesterol輸送解析	平成14年4月～ 平成15年11月
Miron Madalina	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	ABCC輸送解析	平成14年4月～ 平成15年11月
木村 周古	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	ABCG輸送解析	平成15年4月～ 平成15年11月
佐藤 沙麻里	東北大学・ 薬学部	学部学生	Tight junction発現解 析	平成15年4月～ 平成15年11月
柳 利樹	東北大学・ 薬学部	学部学生	神経毒輸送解析	平成15年4月～ 平成15年11月
山口 啓史	東北大学・ 薬学部	学部学生	病態時の輸送機能制 御解析	平成15年4月～ 平成15年11月
市ノ瀬 真史	東北大学・ 薬学部	学部学生	輸送機能解析	平成15年4月～ 平成15年11月
赤沼 伸乙	東北大学・ 薬学部	学部学生	輸送機能制御解析	平成15年4月～ 平成15年11月
帯刀 益夫	東北大学・加齢医 学研究所	教授	Transgenic動物の供 給、不死化細胞株樹立	平成10年12月～ 平成14年3月
高井 俊行	東北大学・加齢医 学研究所	教授	Knockoutマウス作製	平成10年12月～ 平成13年3月
菊池 明彦	東京女子医科大 学	助手	PIPAAmコーティング	平成10年12月～ 平成13年3月
佐伯 成規	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	輸送機能解析	平成10年12月～ 平成11年3月
渡辺 将智	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	輸送機能解析	平成10年12月～ 平成11年3月
大澤威一郎	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	細胞反転法の開発	平成10年12月～ 平成11年8月
高島 忠之	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	輸送機能解析	平成10年12月～ 平成12年3月
木全 雅美	東北大学・ 薬学部	学部学生	遺伝子クローニング	平成11年4月～ 平成12年3月
Young-Sook Kang	東北大学大学院・ 薬学研究科	研究生	TAUT輸送解析	平成12年12月～ 平成13年8月
徳田 典代	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	輸送機能解析	平成10年12月～ 平成13年3月
本谷 英之	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	遺伝子クローニング	平成11年4月～ 平成13年3月
佐々木雅子	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	輸送機能解析	平成12年4月～ 平成13年3月
永井 陽子	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	発現比較解析	平成12年4月～ 平成13年3月
井上 達雄	東北大学大学院・ 薬学研究科	大学院生	輸送機能解析	平成13年4月～ 平成13年8月
高長ひとみ	東北大学大学院・ 薬学研究科	助手	輸送機能解析	平成11年5月～ 平成13年10月
紙谷 尚子	東北大学大学院・	CREST研	輸送機能解析	平成13年3月～

	薬学研究科	究員		平成14年3月
浅場 浩	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	輸送系解析研究	平成10年12月～平成14年3月
滝澤 卓也	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	Oatp3輸送解析	平成11年4月～平成14年3月
渡邊 有紀	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	ABCA発現解析	平成11年4月～平成14年3月
佐藤あずさ	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	ABCG発現解析	平成12年4月～平成14年3月
小林 俊樹	東北大学・薬学部	学部学生	輸送機能解析	平成13年4月～平成14年3月
手塚 和宏	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	ASCT2輸送解析	平成10年12月～平成15年3月
若山健太郎	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	OCT3,NET,SERT解析	平成12年4月～平成15年3月
畑 俊雄	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	発現比較解析	平成12年4月～平成15年3月
鴨井 真由	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	ABCA発現解析	平成13年4月～平成15年3月
熊井 正貴	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	Oatp2輸送機能解析	平成14年4月～平成15年3月
須田 太郎	東北大学大学院・薬学研究科	大学院生	ABCG5,G8輸送解析	平成13年4月～平成15年3月

北大院・医・教授の渡辺雅彦及び帝京大・薬・助教授の出口芳春の研究参加及び活動も東北大学で行う。浅島朋子は、平成15年10月共立薬科大学グループから異動、大倉直人は平成13年4月富山医科薬科大学グループから異動。

②富山医科薬科大学グループ

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
細谷 健一	富山医科薬科大学・薬学部	教授	ABCC機能解析	平成10年12月～平成15年11月
登美 斉俊	富山医科薬科大学・薬学部	助手	ABCC機能解析	平成10年12月～平成15年11月
虻川 勇人	富山医科薬科大学・薬学部	大学院生	ABCC機能解析	平成13年4月～平成15年11月
南園 明人	富山医科薬科大学・薬学部	大学院生	ABCC機能解析	平成14年4月～平成15年11月
森 匡彦	富山医科薬科大学・薬学部	大学院生	ABCC機能解析	平成14年4月～平成15年11月
大嶋 祐貴	富山医科薬科大学・薬学部	大学院生	ABCC機能解析	平成14年4月～平成15年11月

磯部 友之	富山医科薬科大学・薬学部	大学院生	ABCC機能解析	平成13年4月～ 平成14年3月
船木 健至	富山医科薬科大学・薬学部	大学院生	ABCC機能解析	平成13年4月～ 平成14年3月

東北大グループの細谷健一が富山医薬大教授に就任したことに伴い、平成12年10月富山医薬大グループを新設。登美 斉俊は、平成13年4月東北大学グループから異動。

③東京理科大学グループ

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
玉井 郁己	東京理科大学・薬学部	教授	薬物の脳排出解析	平成10年12月～ 平成15年11月
野沢 敬	東京理科大学・薬学部	大学院生	薬物の脳排出解析	平成14年4月～ 平成15年11月
小林 大祐	東京理科大学・薬学部	大学院生	薬物の脳排出解析	平成14年4月～ 平成15年11月
内野 裕史	金沢大学大学院・自然科学研究科	大学院生	薬物の脳排出解析	平成10年12月～ 平成14年3月
木戸 康人	金沢大学大学院・自然科学研究科	大学院生	薬物の脳排出解析	平成10年12月～ 平成14年3月
豊福 秀一	金沢大学大学院・自然科学研究科	大学院生	薬物の脳排出解析	平成12年4月～ 平成15年3月

平成14年4月に玉井郁己が金沢大学から東京理科大教授に就任したことに伴い平成14年4月に金沢大グループを廃止し、東京理科大学グループを新設。

③共立薬科大学グループ

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
中島 恵美	共立薬科大学・薬学部	教授	共培養系の確立	平成10年12月～ 平成15年11月
飯笹 久	共立薬科大学・薬学部	助手	共培養系の確立	平成10年12月～ 平成15年11月
井澤 美苗	共立薬科大学・薬学部	助手	共培養系の確立	平成13年4月～ 平成15年11月
服部 研之	共立薬科大学・薬学部	助手	共培養系の確立	平成10年12月～ 平成13年3月
菊池 優子	共立薬科大学・薬学部	大学院生	共培養系の確立	平成12年4月～ 平成13年3月

④研究協力者グループ

氏名	所属	役職	研究項目	参加時期
William M. Pardridge	カリフォルニア大学ロサンゼルス校脳研究所	教授	脳関門の薬物デリバリーに関する情報提供	平成10年12月～平成15年11月
Lorris A. Bets	ミシガン大学医学部	教授	脳障害時の関門機能に関する情報提供	平成10年12月～平成15年11月
Quentin Smith	テキサス工科大学薬学部	教授	脳関門輸送担体基質認識特性に関する情報提供	平成13年4月～平成15年11月
Douwe D. Breimer	ライデン大学薬物研究センター	教授	脳関門実験系に関する情報提供	平成10年12月～平成15年11月
Michel Le-maire	Novartis Pharm AG	Nervous system Projects Leader	血液脳関門における脳神経作用薬輸送に関する情報提供	平成12年4月～平成15年11月

5. 研究期間中の主な活動

(1) ワークショップ・シンポジウム等

年月日	名称	場所	参加人数	概要
平成11年5月29、30日	共立薬科大グループと東北大学グループとの打ち合わせ	東北大学	7人	共同研究の担当内容の打ち合わせ
平成11年12月4、5日	金沢大学グループと東北大学グループとの打ち合わせ	金沢大学	3人	共同研究の担当内容の打ち合わせ
平成12年3月3、4日	共立薬科大グループと東北大学グループとの打ち合わせ	東北大学	7人	平成11年度の研究成果と平成12年度の共同研究の進め方について
平成12年4月7日	共立薬科大グループと東北大学グループとの打ち合わせ	共立薬科大学	6人	共同研究の担当内容の打ち合わせ
平成12年10月25-28日	富山医科薬科大学グループと東北大学グループとの打ち合わせ	東北大学	6人	血液脳関門排出輸送担体クローニングについて
平成12年11月7-11日	富山医科薬科大学グループと東北大学グループとの打ち合わせ	東北大学	6人	共同研究の担当内容の打ち合わせ
平成12年11月23-24日	共立薬科大グループと東北大学グループとの打ち合わせ	東北大学	4人	平成11年度の研究成果と平成12年度の共同研究の進め方について
平成12年12月13-16日	富山医科薬科大学グループと東北大学グループとの打ち合わせ	東北大学	6人	血液脳関門排出輸送担体クローニングについて
平成12年12月26日	共立薬科大グループと東北大学グループとの打ち合わせ	東北大学	4人	、脳毛細血管内皮細胞株、アストロサイト株、ペリサイト株の樹立と共培養について
平成12年1月24-27日	富山医科薬科大学グループと東北大学グループとの打ち合わせ	東北大学	6人	平成12年度の研究成果と平成13年度の共同研究の進め方について
平成13年3月6-7日	共立薬科大グループと東北大学グループとの打ち合わせ	東北大学	6人	平成12年度の研究成果と平成13年度の共同研究の進め方について
平成14年1月11日	チーム内ミーティング	東北大学	29人	各研究グループの研究進捗状況を報告し、今後の方針について協議した。

(2) 招聘した研究者等

氏名（所属、役職）	招聘の目的	滞在先	滞在期間
William M. Pardridge (カリフォルニア大学ロサンゼルス校脳研究所・教授)	特別講演 研究指導	仙台	平成13年3月18日～ 平成13年3月24日
Kyu-Won Kim (ソウル国立大学薬学部・教授)	特別講演 研究指導	仙台	平成14年2月22日～ 平成14年2月23日
William A. Banks (セントルイス大学医学部・ 教授)	特別講演 研究指導	仙台	平成15年9月10日～ 平成15年9月11日

6. 主な研究成果物、発表等

(1)論文発表 (国内16件、海外68件)

English Original Paper

1. T. Kitazawa, T. Terasaki, H. Suzuki, A. Kakee, Y. Sugiyama. Efflux of taurocholic acid across the blood-brain barrier: interaction with cyclic peptides *J Pharmacol Exp Ther* **286**:890-895 (1998)
2. K. Hosoya, M. Sugawara, H. Asaba, T. Terasaki. Blood-brain barrier produces significant efflux of L-aspartic acid but not D-aspartic acid: in vivo evidence using the brain efflux index method *J Neurochem* **73**:1206-1211 (1999)
3. T. Kitazawa, K. Hosoya, T. Takahashi, Y. Sugiyama, T. Terasaki. In-vivo and in-vitro evidence of a carrier-mediated efflux transport system for oestrone-3-sulphate across the blood-cerebrospinal fluid barrier *J Pharm Pharmacol* **52**:281-288 (2000)
4. H. Asaba, K. Hosoya, H. Takanaga, S. Ohtsuki, E. Tamura, T. Takizawa, T. Terasaki. Blood-brain barrier is involved in the efflux transport of a neuroactive steroid, dehydroepiandrosterone sulfate, via organic anion transporting polypeptide 2 *J Neurochem* **75**:1907-1916 (2000)
5. K. Hosoya, H. Asaba, T. Terasaki. Brain-to-blood efflux transport of estrone-3-sulfate at the blood-brain barrier in rats *Life Sci* **67**:2699-2711 (2000)
6. K. Hosoya, K. Tetsuka, K. Nagase, M. Tomi, S. Saeki, S. Ohtsuki, H. Takanaga, N. Yanai, M. Obinata, A. Kikuchi, T. Okano, T. Terasaki. Conditionally immortalized brain capillary endothelial cell lines established from a transgenic mouse harboring temperature-sensitive simian virus 40 large T-antigen gene *AAPS PharmSci* **2**:E27 (2000)
7. K. Hosoya, T. Takashima, K. Tetsuka, T. Nagura, S. Ohtsuki, H. Takanaga, M. Ueda, N. Yanai, M. Obinata, T. Terasaki. mRNA expression and transport characterization of conditionally immortalized rat brain capillary endothelial cell lines; a new in vitro BBB model for drug targeting *J Drug Target* **8**:357-370 (2000)
8. Y. Kido, I. Tamai, M. Okamoto, F. Suzuki, A. Tsuji. Functional clarification of MCT1-mediated transport of monocarboxylic acids at the blood-brain barrier using in vitro cultured cells and in vivo BUI studies *Pharm Res* **17**:55-62 (2000)
9. I. Tamai, J. Yamashita, Y. Kido, A. Ohnari, Y. Sai, Y. Shima, K. Naruhashi, S. Koizumi, A. Tsuji. Limited distribution of new quinolone antibacterial agents into brain caused by multiple efflux transporters at the blood-brain barrier *J Pharmacol Exp Ther* **295**:146-152 (2000)
10. I. Tamai, Y. Kido, J. Yamashita, Y. Sai, A. Tsuji. Blood-brain barrier transport of H1-antagonist ebastine and its metabolite carebastine *J Drug Target* **8**:383-393 (2000)
11. T. Kitazawa, K. Hosoya, M. Watanabe, T. Takashima, S. Ohtsuki, H. Takanaga, M. Ueda, N. Yanai, M. Obinata, T. Terasaki. Characterization of the amino acid transport of new immortalized choroid plexus epithelial cell lines: a novel in vitro system for investigating transport functions at the blood-cerebrospinal fluid barrier *Pharm Res* **18**:16-22 (2001)
12. K. Hosoya, M. Tomi, S. Ohtsuki, H. Takanaga, M. Ueda, N. Yanai, M. Obinata, T. Terasaki. Conditionally immortalized retinal capillary endothelial cell lines (TR-iBRB) expressing differentiated endothelial cell functions derived from a transgenic rat *Exp Eye Res* **72**:163-172 (2001)
13. K. Hattori, M. Muta, M. Toi, H. Iizasa, M. Shinsei, T. Terasaki, M. Obinata, M. Ueda, E. Nakashima. Establishment of bone marrow-derived endothelial cell lines from ts-SV40 T-antigen gene transgenic rats *Pharm Res* **18**:9-15 (2001)
14. K. Hosoya, S. Saeki, T. Terasaki. Activation of carrier-mediated transport of L-cystine at the blood-brain and blood-retinal barriers in vivo *Microvasc Res* **62**:136-142 (2001)
15. K. Tetsuka, K.I. Hosoya, S. Ohtsuki, H. Takanaga, N. Yanai, M. Ueda, M. Obinata, T. Terasaki. Acidic amino acid transport characteristics of a newly developed conditionally immortalized rat type 2 astrocyte cell line (TR-AST) *Cell Struct Funct* **26**:197-203 (2001)
16. H. Takanaga, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki. GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of γ -aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier *J Cereb Blood Flow Metab*

21:1232-1239 (2001)

17. A. Kakee, H. Takanaga, T. Terasaki, M. Naito, T. Tsuruo, Y. Sugiyama. Efflux of a suppressive neurotransmitter, GABA, across the blood-brain barrier *J Neurochem* **79**:110-118 (2001)
18. K. Hosoya, T. Kondo, M. Tomi, H. Takanaga, S. Ohtsuki, T. Terasaki. MCT1-mediated transport of L-lactic acid at the inner blood-retinal barrier: a possible route for delivery of monocarboxylic acid drugs to the retina *Pharm Res* **18**:1669-1676 (2001)
19. Y. Kido, I. Tamai, H. Uchino, F. Suzuki, Y. Sai, A. Tsuji. Molecular and functional identification of large neutral amino acid transporters LAT1 and LAT2 and their pharmacological relevance at the blood-brain barrier *J Pharm Pharmacol* **53**:497-503 (2001)
20. I. Tamai, T. Nozawa, M. Koshida, J. Nezu, Y. Sai, A. Tsuji. Functional characterization of human organic anion transporting polypeptide B (OATP-B) in comparison with liver-specific OATP-C *Pharm Res* **18**:1262-1269 (2001)
21. Y. Kido, I. Tamai, A. Ohnari, Y. Sai, T. Kagami, J. Nezu, H. Nikaido, N. Hashimoto, M. Asano, A. Tsuji. Functional relevance of carnitine transporter OCTN2 to brain distribution of L-carnitine and acetyl-L-carnitine across the blood-brain barrier *J Neurochem* **79**:959-969 (2001)
22. A. Kakee, H. Takanaga, K. Hosoya, Y. Sugiyama, T. Terasaki. In vivo evidence for brain-to-blood efflux transport of valproic acid across the blood-brain barrier *Microvasc Res* **63**:233-238 (2002)
23. T. Asashima, H. Iizasa, T. Terasaki, K. Hosoya, K. Tetsuka, M. Ueda, M. Obinata, E. Nakashima. Newly developed rat brain pericyte cell line, TR-PCT1, responds to transforming growth factor- β 1 and β -glycerophosphate *Eur J Cell Biol* **81**:145-152 (2002)
24. M. Tomi, K. Hosoya, H. Takanaga, S. Ohtsuki, T. Terasaki. Induction of xCT gene expression and L-cystine transport activity by diethyl maleate at the inner blood-retinal barrier *Invest Ophthalmol Vis Sci* **43**:774-779 (2002)
25. T. Deguchi, S. Ohtsuki, M. Otagiri, H. Takanaga, H. Asaba, S. Mori, T. Terasaki. Major role of organic anion transporter 3 in the transport of indoxyl sulfate in the kidney *Kidney Int* **61**:1760-1768 (2002)
26. H. Takanaga, N. Tokuda, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki. ATA2 is predominantly expressed as system A at the blood-brain barrier and acts as brain-to-blood efflux transport for L-proline *Mol Pharmacol* **61**:1289-1296 (2002)
27. K. Hosoya, M. Tomi, S. Ohtsuki, H. Takanaga, S. Saeki, Y. Kanai, H. Endou, M. Naito, T. Tsuruo, T. Terasaki. Enhancement of L-cystine transport activity and its relation to xCT gene induction at the blood-brain barrier by diethyl maleate treatment *J Pharmacol Exp Ther* **302**:225-231 (2002)
28. S. Ohtsuki, H. Asaba, H. Takanaga, T. Deguchi, K. Hosoya, M. Otagiri, T. Terasaki. Role of blood-brain barrier organic anion transporter 3 (OAT3) in the efflux of indoxyl sulfate, a uremic toxin: its involvement in neurotransmitter metabolite clearance from the brain *J Neurochem* **83**:57-66 (2002)
29. K. Wakayama, S. Ohtsuki, H. Takanaga, K. Hosoya, T. Terasaki. Localization of norepinephrine and serotonin transporter in mouse brain capillary endothelial cells *Neurosci Res* **44**:173-180 (2002)
30. T. Kitano, H. Iizasa, T. Terasaki, T. Asashima, N. Matsunaga, N. Utoguchi, Y. Watanabe, M. Obinata, M. Ueda, E. Nakashima. Polarized glucose transporters and mRNA expression properties in newly developed rat syncytiotrophoblast cell lines, TR-TBTs *J Cell Physiol* **193**:208-218 (2002)
31. Y. Deguchi, H. Okutsu, T. Okura, S. Yamada, R. Kimura, T. Yuge, A. Furukawa, K. Morimoto, M. Tachikawa, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki. Internalization of basic fibroblast growth factor at the mouse blood-brain barrier involves perlecan, a heparan sulfate proteoglycan *J Neurochem* **83**:381-389 (2002)
32. H. Iizasa, S.H. Bae, T. Asashima, T. Kitano, N. Matsunaga, T. Terasaki, Y.S. Kang, E. Nakashima. Augmented expression of the tight junction protein occludin in brain endothelial cell line

- TR-BBB by rat angiopoietin-1 expressed in baculovirus-infected Sf plus insect cells *Pharm Res* **19**:1757-1760 (2002)
33. S. Ohtsuki, M. Tachikawa, H. Takanaga, H. Shimizu, M. Watanabe, K. Hosoya, T. Terasaki. The blood-brain barrier creatine transporter is a major pathway for supplying creatine to the brain *J Cereb Blood Flow Metab* **22**:1327-1335 (2002)
 34. C.H. Chau, K.Y. Chen, H.T. Deng, K.J. Kim, K. Hosoya, T. Terasaki, H.M. Shih, D.K. Ann. Coordinating Etk/Bmx activation and VEGF upregulation to promote cell survival and proliferation *Oncogene* **21**:8817-8829 (2002)
 35. N. Umeki, Y. Fukasawa, S. Ohtsuki, S. Hori, Y. Watanabe, Y. Kohno, T. Terasaki. mRNA expression and amino acid transport characteristics of cultured human brain microvascular endothelial cells (hBME) *Drug Metab Pharmacokin* **17**:367-373 (2002)
 36. Y.S. Kang, S. Ohtsuki, H. Takanaga, M. Tomi, K. Hosoya, T. Terasaki. Regulation of taurine transport at the blood-brain barrier by tumor necrosis factor- α , taurine and hypertonicity *J Neurochem* **83**:1188-1195 (2002)
 37. Y. Kido, I. Tamai, T. Nakanishi, T. Kagami, I. Horisawa, Y. Sai, A. Tsuji. Evaluation of blood-brain barrier transports by co-culture of brain capillary endothelial cells with astrocytes *Drug Metab Pharmacokin* **17**:34-41 (2002)
 38. H. Toyobuku, Y. Sai, I. Tamai, A. Tsuji. 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)
 39. T. Nozawa, M. Nakajima, I. Tamai, K. Noda, J. Nezu, Y. Sai, A. Tsuji, T. Yokoi. 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)
 40. R. Ohashi, I. Tamai, A. Inano, M. Katsura, Y. Sai, J. Nezu, A. Tsuji. Studies on functional sites of organic cation/carnitine transporter OCTN2 (SLC22A5) using a Ser467Cys mutant protein *J Pharmacol Exp Ther* **302**:1286-1294 (2002)
 41. K. Naruhashi, Y. Sai, I. Tamai, N. Suzuki, A. Tsuji. 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)
 42. S. Mori, H. Takanaga, S. Ohtsuki, T. Deguchi, Y.S. Kang, K. Hosoya, T. Terasaki. Rat organic anion transporter 3 (rOAT3) is responsible for brain-to-blood efflux of homovanillic acid at the abluminal membrane of brain capillary endothelial cells *J Cereb Blood Flow Metab* **23**:432-440 (2003)
 43. S. Ohtsuki, T. Takizawa, H. Takanaga, N. Terasaki, T. Kitazawa, M. Sasaki, T. Abe, K. Hosoya, T. Terasaki. In vitro study of the functional expression of organic anion transporting polypeptide 3 at rat choroid plexus epithelial cells and its involvement in the cerebrospinal fluid-to-blood transport of estrone-3-sulfate *Mol Pharmacol* **63**:532-537 (2003)
 44. Y. Deguchi, Y. Miyakawa, S. Sakurada, Y. Naito, K. Morimoto, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki. Blood-brain barrier transport of a novel μ 1-specific opioid peptide, H-Tyr-D-Arg-Phe- β -Ala-OH (TAPA) *J Neurochem* **84**:1154-1161 (2003)
 45. M. Tomi, T. Funaki, H. Abukawa, K. Katayama, T. Kondo, S. Ohtsuki, M. Ueda, M. Obinata, T. Terasaki, K. Hosoya. Expression and regulation of L-cystine transporter, system xc-, in the newly developed rat retinal Muller cell line (TR-MUL) *Glia* **43**:208-217 (2003)
 46. T. Asashima, H. Iizasa, T. Terasaki, E. Nakashima. Rat brain pericyte cell lines expressing β 2-adrenergic receptor, angiotensin II receptor type 1A, klotho, and CXCR4 mRNAs despite having endothelial cell markers *J Cell Physiol* **197**:69-76 (2003)
 47. T. Kondo, K. Hosoya, S. Hori, M. Tomi, S. Ohtsuki, H. Takanaga, E. Nakashima, H. Iizasa, T. Asashima, M. Ueda, M. Obinata, T. Terasaki. Establishment of conditionally immortalized rat retinal pericyte cell lines (TR-rPCT) and their application in a co-culture system using retinal capillary endothelial cell line (TR-iBRB2) *Cell Struct Funct* **28**:145-153 (2003)

48. L.J. Shen, W.C. Lin, K. Beloussow, K.I. Hosoya, T. Terasaki, D.K. Ann, W.C. Shen. Recombinant arginine deiminase as a differential modulator of inducible (iNOS) and endothelial (eNOS) nitric oxide synthetase activity in cultured endothelial cells *Biochem Pharmacol* **66**:1945-1952 (2003)
49. K. Tetsuka, H. Takanaga, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki. The L-isomer-selective transport of aspartic acid is mediated by ASCT2 at the blood-brain barrier *J Neurochem* **87**:891-901 (2003)
50. H. Toyobuku, Y. Sai, T. Kagami, I. Tamai, A. Tsuji. 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)
51. K. Naruhashi, I. Tamai, Q. Li, Y. Sai, A. Tsuji. Experimental demonstration of the unstirred water layer effect on drug transport in Caco-2 cells *J Pharm Sci* **92**:1502-1508 (2003)
52. T. Nozawa, I. Tamai, Y. Sai, J. Nezu, A. Tsuji. Contribution of organic anion transporting polypeptide OATP-C to hepatic elimination of the opioid pentapeptide analogue [D-Ala², D-Leu⁵]-enkephalin *J Pharm Pharmacol* **55**:1013-1020 (2003)
53. D. Kobayashi, T. Nozawa, K. Imai, J. Nezu, A. Tsuji, I. Tamai. 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)
54. A. Inano, Y. Sai, H. Nikaido, N. Hasimoto, M. Asano, A. Tsuji, I. Tamai. Acetyl-L-carnitine permeability across the blood-brain barrier and involvement of carnitine transporter OCTN2 *Bio-pharm Drug Dispos* **24**:357-365 (2003)
55. Q. Li, Y. Sai, Y. Kato, I. Tamai, A. Tsuji. 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)

Review Articles

56. T. Terasaki, K. Hosoya. The blood-brain barrier efflux transporters as a detoxifying system for the brain *Adv Drug Deliv Rev* **36**:195-209 (1999)
57. T. Terasaki, W.M. Pardridge. Targeted drug delivery to the brain; (blood-brain barrier, efflux, endothelium, biological transport) *J Drug Target* **8**:353-355 (2000)
58. I. Tamai, A. Tsuji. Transporter-mediated permeation of drugs across the blood-brain barrier *J Pharm Sci* **89**:1371-1388 (2000)
59. T. Terasaki, K. Hosoya. Conditionally immortalized cell lines as a new in vitro model for the study of barrier functions *Biol Pharm Bull* **24**:111-118 (2001)
60. K. Hosoya, S. Ohtsuki, T. Terasaki. Recent advances in the brain-to-blood efflux transport across the blood-brain barrier *Int J Pharm* **248**:15-29 (2002)
61. T. Terasaki, S. Ohtsuki, S. Hori, H. Takanaga, E. Nakashima, K. Hosoya. New approaches to in vitro models of blood-brain barrier drug transport *Drug Discov Today* **8**:944-954 (2003)
62. K. Hosoya, S. Hori, S. Ohtsuki, T. Terasaki. An immortalized choroid plexus epithelial cell line derived from the tsA58 SV40 large T-antigen gene transgenic rat *Adv Drug Deliv Rev* (in press)

Book Chapters

63. T. Terasaki: Development of brain efflux index (BEI) method and its application to the blood-brain barrier efflux transport study, in *An Introduction to the Blood-Brain Barrier: Methodology and Biology*, W.M. Pardridge, Editor. Cambridge University Press. pp. 24-31 (1998)
64. T. Terasaki, K. Hosoya: The brain efflux index method (BEI), in *Brain Barrier Systems, the Alfred Benzon Symposium 45*, O. Paulsen, et al., Editors. Munksgaard: Copenhagen. pp. 114-127 (1999)
65. T. Terasaki, S. Ohtsuki, H. Takanag, K. Tetsuka, K. Nagase, K. Wakayama, I. Osawa, N. Yanai, M. Obinata, A. Kikuchi, T. Okano, K. Hosoya: Brain barrier function: its analysis and reconstitution, in *Tissue Engineering for Therapeutic Use 4*, Y. Ikeda and Y. Shimizu, Editors. Elsevier

Science. pp. 95-104 (2000)

66. K. Hosoya, S. Ohtsuki, T. Terasaki: Blood-brain barrier transport and drug targeting to the brain, in *Biomedical Aspect of Drug Targeting*, V.R. Muzykantov and V.P. Torchilin, Editors. Kluwer Academic Press. pp. 313-326 (2002)
67. T. Terasaki, S. Ohtsuki, S. Hori, K. Hosoya: Blood-brain barrier transport biology and drug delivery to the brain, in *Advances in Biomaterials and Drug Delivery System*, S. Hsiue, et al., Editors. Princeton International Publishing. pp. 499-516 (2003)
68. H. Kushihara, T. Terasaki, Y. Sugiyama: Brain efflux index method: Characterization of efflux transport across the blood-brain barrier, in *Method in Molecular Medicine*, S. Nag, Editor. Humana Press: New Jersey. pp. 221-234 (2003)

和文総説

69. 高長ひとみ、森しのぶ、徳田典代、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也: ヒトにおける薬物動態とその変動要因の基礎知識; 薬物動態を決定する機能タンパク質、e) 血液脳関門と血液脳脊髄液関門、月刊薬事、3月臨時増刊号(2000年)、じほう社、42(4)、121-136頁
70. 細谷健一、寺崎哲也: 血液網膜関門及び血液脳関門の再構築とドラッグデリバリー研究への応用、*Drug Delivery System*, 16: 29-38 (2001)
71. 出口芳春、奥津広士、内藤隆文、黄倉 崇、山田静雄、弓削卓郎、古川明彦、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也、森本一洋、木村良平: ミニレビュー: Basic Fibroblast Growth Factor の血液脳関門透過機構、薬物動態、16: 140-144 (2001)
72. 大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也: 概説—血液脳関門研究の最近の進歩、生体の科学、52: 532-540 (2001).
73. 細谷健一、高長ひとみ、大槻純男、寺崎哲也: 血液脳関門輸送系の分子機構と生理的役割、生体の科学、52: 552-562 (2001).
74. 出口芳春、森本一洋、寺崎哲也: 脳微小透析法の血液脳関門輸送研究への応用、生体の科学、52: 563-570 (2001).
75. 寺崎哲也: 中枢疾患治療薬開発における血液脳関門排出輸送研究の重要性、脳 21、15: 201-204 (2002)
76. 寺崎哲也、堀里子、大槻純男: 条件的不死化脳関門細胞株を用いた脳への DDS 研究の新展開、DDS 学会誌、18: 118-125 (2003)
77. 大槻純男、寺崎哲也: 血液脳関門におけるセロトニントランスポーター、*Clinical Neuroscience*, 21(6): 641-643, (2003)
78. 大槻純男、堀里子、寺崎哲也: 血液脳関門の薬物透過と排出の分子機構 ~中枢支援防御システム~、日本薬理学雑誌、122: 55-64, (2003)
79. 大槻純男、立川正憲、堀里子、寺崎哲也: 脳を守る脳関門トランスポーター、未来材料 (Review 視点-護る)、3, 2-6 (2003)
80. 寺崎哲也、大槻純男、堀里子、高長ひとみ: 血液脳関門輸送系の分子機構と生理的役割、神経免疫学 (特集 IV: 血液脳関門、血液神経関門の基礎と臨床: バリアーの生理と破綻・修復のメカニズムを探る)、11、227-235 (2003)
81. 大槻純男、寺崎哲也: 血液脳関門の分子生理学、ファルマシア 39(11月号)、1057-1061 (2003)

和文著書及びその他

82. 寺崎哲也: 脳の病気を治す薬を創るために (特集)、まなびの杜、14: 4-5 (2000)
83. 寺崎哲也: 関門組織の in vitro モデル開発と細胞膜輸送機能に基づいたドラッグ・デリバリー、翠らん、15, 48-52 (2001)

84. 大槻純男、寺崎哲也:血液脳関門の輸送機構と脳支援・防御システムとしての生理的役割、「神経科学の基礎と臨床 XI:脳質とその周囲器官」、板倉徹編、ブレーン出版、東京、(2003)

(2)口頭発表

- ①招待、口頭講演 (国内84件、海外14件)
②ポスター発表 (国内115件、海外76件)

招待講演(国際)

1. T. Terasaki: Blood-brain barrier efflux transporters: New concepts of barrier function, 15th Annual Meeting of APSTJ, Japan and APGI, France, Apr., 16 (2000)
2. T. Terasaki: Conditionally immortalized cell lines as a new in vitro model for the study of barrier functions, 21st Sino-Japan Modern Engineering and Technology Symposium, Taipei, Taiwan, May 29-June 1 (2001)
3. T. Terasaki: Molecular Biology and Cellular Technology of the Blood-Brain Barrier Transport Research, International Symposium on New Drug Development, Chungbuk National University, Korea, Nov., 23 (2001)
4. T. Terasaki: Blood-brain barrier transport biology and drug delivery to the brain. Internal Symposium on Biomaterials and Drug Delivery Systems in conjunction with the 3rd Asian International Symposium on Polymeric Biomaterials Science, Taipei, Taiwan, Apr., 14-15 (2002).
5. T. Terasaki: The blood-brain barrier transporter as a supporting and protecting system for the brain, 3rd Federations of Asian and Oceanian Neuroscience Society, Seoul, Korea, Sep. 28 to Oct. 1 (2002)
6. T. Terasaki: The blood-brain barrier transporter as a supporting and protecting system for the brain, Seminar Series, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Southern California, Los Angeles, USA, Nov., 15, 2002
7. T. Terasaki: Conditionally immortalized cell line as new in vitro models of blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barrier. The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System, Tokyo, Jan. 29-31 (2003)
8. S. Ohtsuki, S. Hori, T. Terasaki: Applications of cultured BBB cells as an in vitro model. APSTJ Global Education Seminar, Tokyo, Feb 1, (2003)
9. T. Terasaki: Cerebrovascular efflux transport systems for neurotransmitters, their metabolites and uremic toxin, 5th International Conference of Cerebral Vascular Biology, Amarillo, Texas, USA, June, 15-19 (2003)
10. T. Terasaki: Conditionally immortalized cell line as a New in vitro model of the blood-Tissue barrier research, The International Symposium on Metabolism and Membrane Transport in Drug Discovery and Development, Tokyo, JAPAN, Feb. 5-6 (2004)

招待講演(国内)

11. 寺崎哲也:血液脳関門透過機構:中枢解毒システムとしての排出輸送からポリオウイルスの脳移行まで、第44回ニューロサイエンス談話会、札幌、1999年2月
12. 寺崎哲也:脳関門輸送機構に基づいた脳へのDDS研究の新しい展開、第2回ヒューマンサイエンス総合研究セミナー、東京、1999年2月
13. 寺崎哲也:BT特別講演 脳関門輸送機能と薬物の中枢移行、第39回日本先天異常学会年会、鹿児島、1999年7月
14. 寺崎哲也:特別講演: 脳関門輸送機能と脳へのDDS、第3回薬物動態談話会セミナー、筑波、1999年8月
15. 寺崎哲也:特別講演: Absorptive-mediated transcytosis 機構に基づいたオリゴペプチドの脳

- へのデリバリー、第 20 回鎮痛オピオイドペプチドシンポジウム、仙台、1999 年 9 月
16. 寺崎哲也: 条件的不死化細胞株の薬物動態研究への応用、日本薬学会第 120 年会、岐阜、2000 年 3 月 29-31 日
 17. 寺崎哲也: 培養細胞株を用いた新薬スクリーニング評価系の開発、第 4 回東北ベンチャーラウンド協議会全体会議、仙台、2000 年 4 月 25 日
 18. 辻 彰, 玉井 郁巳: 血液脳関門トランスポーターと中枢毒性、第 27 回日本トキシコロジー学術年会、2000 年 6 月 23 日、横浜
 19. 出口芳春、奥津広士、内藤隆文、黄倉崇、山田静雄、弓削卓郎、古川明彦、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也、森本一洋、木村良平: Basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) の血液脳関門透過機構の解析、第 15 回日本薬物動態学会年会、2000 年 10 月 11-13 日、福岡
 20. 高長ひとみ、手塚和宏、浅場 浩、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也: 血液脳関門における興奮性及び抑制性神経伝達物質輸送、第 15 回日本薬物動態学会年会、2000 年 10 月 11-13 日、福岡
 21. 細谷健一、浅場 浩、手塚和宏、若山 健太郎、高長ひとみ、大槻純男、寺崎哲也: 血液脳関門における神経伝達物質輸送担体発現と輸送機能解析、第 22 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2000 年 11 月 16-17 日、京都
 22. 寺崎哲也: 血液脳関門輸送機能と脳への薬物送達、第 20 回メディシナルケミストリーシンポジウム、2000 年 12 月 8 日、東京
 23. 辻 彰, 玉井 郁巳: ABC トランスポーターによる薬剤耐性と体内動態制御、第 48 回日本化学療法学会西日本支部総会シンポジウム、2000 年 12 月 8 日、京都
 24. 寺崎哲也: 関門組織再構築と薬物動態研究への応用、北里大学薬学部公開シンポジウム 2001、2001 年 2 月 16 日、東京
 25. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一: 新規血液脳関門モデル系とその輸送研究への応用、第 74 回日本薬理学会年会、2001 年 3 月 21-23 日、横浜
 26. 玉井郁巳、辻 彰: 血液脳関門における輸送機構と脳へのドラッグデリバリー、第 74 回日本薬理学会年会シンポジウム、2001 年 3 月 21-23 日、横浜
 27. 玉井郁巳、辻 彰: 血液脳関門における薬物トランスポーター、第 106 回日本解剖学会総会シンポジウム、2001 年 4 月 2-4 日、高知県南国市
 28. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一: 脳へのドラッグデリバリー、第 1 回東北大学学際的ライフサイエンスシンポジウム、第 1 回東北大学学際的ライフサイエンスシンポジウム、2001 年 5 月 8 日、仙台
 29. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一: 血液脳関門研究の新展開: 機能解析と再構築へのアプローチ、第 14 回バイオメディカル分析化学シンポジウム、2001 年 7 月 11 日、松島
 30. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ、堀里子、中島恵美、細谷健一: 体内動態制御研究における条件的不死化細胞の応用性、第 17 回日本 DDS 学会ワークショップ、2001 年 7 月 12 日-13 日、大阪
 31. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一: 脳防御・支援システムとしての血液脳関門輸送、第 11 回脳血管シンポジウム、2001 年 9 月 1 日、大阪
 32. 大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也: 条件的不死化細胞株を用いた脳関門機能の解明、第 16 回日本薬物動態学会年会シンポジウムセッション、2001 年 10 月 17 日-19 日、神戸
 33. 玉井郁巳、小林大祐、木戸康人、小杉洋平、野沢 敬、吉田和弘、根津淳一、若山友彦、井関尚一、崔 吉道、辻 彰: 有機カチオントランスポーター OCTN1 の機能特性と組織分布第 16 回日本薬物動態学会年会、2001 年 10 月 17-19 日、神戸
 34. 寺崎哲也: たんぱく質の構造と機能研究の最前線: はじめに、第 23 回生体膜と薬物の相互

作用シンポジウム、2001年11月8-9日、熊本

35. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一：血液脳関門研究の新展開：脳支援・防御システムとしての生理的役割、日本薬学会北海道支部第117回例会、2001年11月17日、札幌
36. 大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也：脳機能維持に関わる脳関門機能の解明と制御、創剤フォーラム第7回若手研究会 生体の関門機能を超えるDDS設計、2001年12月1日、札幌
37. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ、紙谷尚子、細谷健一：血液脳関門輸送機能の分子機構：脳支援・防御機構としての生理的役割、招待講演：神経科学の基礎と臨床、2001年12月8日、大阪
38. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ、堀里子、紙谷尚子、細谷健一：血液脳関門輸送系の分子機構とその生理的役割、日本薬学会第122年会部会シンポジウム「脳科学と分子認識・捕捉」、2002年3月26日、千葉
39. 寺崎哲也：血液脳関門輸送系の分子機構と生理的役割、金沢大学薬学部製剤学セミナー、2002年5月25日、金沢
40. 寺崎哲也、手塚和宏、大槻純男、細谷健一、高長ひとみ：Stereoselective transport of aspartic acid at the blood-brain barrier. モレキュラーキラリティー2002、2002年6月6日、7日、熊本
41. 堀里子：条件的不死化細胞株を用いた脳関門機能とその制御機構解析 第1回生物化学若手研究者セミナー、2002年9月7日、仙台
42. 寺崎哲也：中枢支援・防御システムとしての脳関門輸送系の分子機構、第15回日本神経免疫学会学術集会ワークショップ、2003年3月12-14日、長崎
43. 寺崎哲也：血液脳関門におけるペプチド及びアミノ酸輸送：日本薬学会第123年会シンポジウム「ペプチド・タンパク質の生体膜透過機構とその改善」、2003年3月27日-29日、長崎
44. 大槻純男、堀里子、寺崎哲也：血液脳関門の機能分子と制御、第25回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2003年11月13日-14日、金沢
45. 寺崎哲也：特別講演：血液脳関門輸送の分子機構と生理的役割、静脈麻酔インフュージョンテクノロジー学会年会、大阪、2003年12月13日

口頭講演(国際)

46. K. Hosoya, M. Tomi, T. Kondo, N. Yanai, M. Obinata, M. Ueda and T. Terasaki: Newly developed rat inner blood-retinal barrier cell line (TR-iBRB) functioning 3-o-methyl-D-glucose and L-lactate transport activities, International Symposium Strategies for Optimizing Oral Drug Delivery: Scientific to Regulatory Approaches, Kobe, JAPAN, April 19-21, 1999.
47. S. Ohtsuki, K. Tetsuka, H. Takanaga, K. Hosoya, T. Terasaki: L-isomer selective transport at the blood-brain barrier is mediated by ASCT2. The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System, Tokyo, Jan. 29-31 (2003)
48. C. Tamaki, K. Wakayama, S. Ohtsuki, H. Takanaga, A. Kikuchi, T. Okano, T. Tsuruo, T. Terasaki: Non-enzymatic cell inversion technique: application to the functional analysis of the basolateral membrane transporter of brain capillary endothelial cells. The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System, Tokyo, Jan. 29-31 (2003)
49. K. Hosoya, A. Minamizono, K. Katayama, T. Terasaki, M. Tomi: Vitamin C transport across the blood-retinal and blood-brain barriers. 5th international conference cerebral vascular biology, Texas, USA, Jun., 15-19, (2003)

口頭講演(国内)

50. 細谷健一、登美斉俊、近藤 徹、大槻純男、高長ひとみ、寺崎哲也：培養ラット網膜毛細血管内皮細胞不死化クローンを用いた輸送機能解析と基質特異性、第14回日本薬物動態学会年会、浜松、1999年10月19-21日

51. 近藤 徹、登美斉俊、細谷健一、高長ひとみ、大槻純男、上田正次、矢内信昭、帯刀益夫、寺崎哲也:培養ラット網膜毛細血管内皮細胞不死化クローンの機能評価と L-lactate 輸送機構解析、第 21 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、岡山、1999 年 11 月 17-18 日
52. 細谷健一、佐伯成規、登美斉俊、高長ひとみ、大槻純男、金井好克、遠藤 仁、内藤幹彦、鶴尾 隆、上田正次、矢内信昭、帯刀益夫、寺崎哲也:血液脳関門及び血液網膜関門における L-cystine の輸送と diethyl maleate の効果、第 21 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、岡山、1999 年 11 月 17-18 日
53. 大槻純男、立川正憲、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也、血液脳関門を介したクレアチン輸送担体の機能と遺伝子解析、日本薬学会東北支部第 156 回例会、仙台、2000 年 2 月 19 日
54. 出口恒夫、浅場浩、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、堤泰寛、小田切優樹(熊本大学大学院薬学研究科)、寺崎哲也:腎及び血液脳関門における尿毒症物質インドキシル硫酸の輸送機構、日本薬剤学会第16年会、2001年3月22-24日、東京
55. 徳田典代、高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也:血液脳関門を介した中性アミノ酸除去機構及び脳内浸透圧調節機構の解明、日本薬剤学会第16年会、2001年3月22-24日、東京
56. 本谷英之、大槻純男、高長ひとみ、立川正憲、細谷健一、寺崎哲也:血液脳関門および精巢における新規輸送担体遺伝子の解析、日本薬剤学会第16年会、2001年3月22-24日、東京
57. 大槻純男、滝沢卓也、高長ひとみ、立川正憲、細谷健一、寺崎哲也:マウス血液脳関門上に発現する有機アニオン輸送担体遺伝子の単離と解析、日本薬剤学会第 16 年会、2001 年 3 月 22-24 日、東京
58. 堀 里子、大槻純男、手塚和宏、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也:条件的不死化細胞株を用いた血液脳関門機能とその制御機構の解析、第 23 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2001 年 11 月 8 日-9 日、熊本
59. 立川正憲、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、渡辺雅彦、寺崎哲也:クレアチン輸送担体の脳内局在性と生理的役割、第 23 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2001 年 11 月 8 日-9 日、熊本
60. 森しのぶ、出口恒夫、姜 英淑、高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也:ホモバニリン酸の血液脳関門における輸送機構の解析、第 16 回日本薬物動態学会年会、2001 年 10 月 17 日-19 日、神戸
61. 滝沢卓也、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、阿部高明、寺崎哲也:脳関門における有機アニオン輸送担体の解析、第 16 回日本薬物動態学会年会、2001 年 10 月 17 日-19 日、神戸
62. 堀 里子、近藤 徹、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也:条件的不死化ラット網膜周皮細胞株(TR-rPCT)の機能評価、第 16 回日本薬物動態学会年会、2001 年 10 月 17 日-19 日、神戸
63. 稲野彰洋、崔 吉道、二階堂浩子、橋本憲佳、浅野雅秀、玉井郁巳、辻 彰(金沢大学薬学部)、マイクロダイアリス法を用いた OCTN2 トランスポーターの血液脳関門における機能発現評価、第 16 回日本薬物動態学会年会、2001 年 10 月 17-19 日、神戸
64. 近藤 徹、堀 里子、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也:網膜周皮細胞株による網膜毛細血管内皮細胞株の機能制御の解析、第 40 回日本薬学会東北支部大会、2001 年 10 月 21 日、仙台
65. 大槻純男、滝沢卓也、寺崎典幸、阿部高明、細谷健一、寺崎哲也:血液脳関門及び血液脳脊髄液関門における oatp3 の発現解析、日本薬剤学会第 17 年会、2002 年 3 月 29 日-31 日、静岡
66. 堀里子、大槻純男、中島恵美、細谷健一、寺崎哲也:条件的不死化星状膠細胞株及び周皮細胞株を用いた脳関門機能制御解析、日本薬剤学会第 17 年会、2002 年 3 月 29 日-31 日、静岡

67. 登美斉俊、磯部友之、片山和憲、姜英淑、大槻純男、寺崎哲也、細谷健一:条件的不死化ラット網膜毛細血管内皮細胞株(TR-iBRB2)におけるタウリントランスポーター(TAUT)の役割、日本薬剤学会第17年会、2001年3月29-31日、静岡
68. 細谷健一、森匡彦、片山和憲、大槻純男、寺崎哲也、登美斉俊:条件的不死化ラット網膜毛細血管内皮細胞株(TR-iBRB2)へのL-leucine取り込みにおける中性アミノ酸輸送担体LAT1、LAT2の寄与、日本薬剤学会第17年会、2001年3月29-31日、静岡
69. 宮田隆志、飯田祥男、北野智英、浅島朋子、松永典子、飯笹久、寺崎哲也、中島恵美:サブトラクシオン PCR を用いた骨髄由来内皮細胞特異的遺伝子の探索、日本薬剤学会第17年会、2001年3月29-31日、静岡
70. 広澤伊織、木戸康人、崔吉道、根津淳一、若山友彦、玉井郁巳、辻彰:血液精巢関門におけるOCTNトランスポーターの発現とカルニチン輸送、日本薬剤学会第17年会、2002年3月29-31日、静岡
71. 吉田和弘、木戸康人、崔吉道、根津淳一、玉井郁巳、辻彰:有機カチオントランスポーターOCTN群の基質認識特異性、日本薬剤学会第17年会、2002年3月29-31日、静岡
72. 堀里子、須田太郎、佐藤あずさ、立川正憲、大槻純男、寺崎哲也:ABC half transporter-G subfamilyの発現及び局在解析、第24回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2002年11月7日-8日、名古屋
73. 手塚和宏、高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也:ASCT輸送担体の血液脳関門におけるL体選択的なアスパラギン酸輸送と基質認識、第24回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2002年11月7日-8日、名古屋
74. 登美斉俊、森匡彦、磯部友之、横田徳子、片山和憲、寺崎哲也、細谷健一:内側血液網膜関門におけるアミノ酸トランスポーターの発現と輸送機能、第24回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2002年11月7日-8日、名古屋
75. 大槻純男、堀里子、須田太郎、佐藤あずさ、渡辺有紀、鴨井真由、立川正憲、高長ひとみ、紙谷尚子、寺崎哲也:脳関門におけるABC transporter A及びG familyの発現、第17回薬物動態学会年会、2002年11月20日-22日、東京
76. 若山健太郎、大槻純男、堀里子、寺崎哲也:ラット有機カチオントランスポーターOCT3の脳内局在と輸送特性解析、第17回薬物動態学会年会、2002年11月20日-22日、東京
77. 出口恒夫、中村三喜雄、堤泰寛、小田切優樹、浅場浩、大槻純男、高長ひとみ、寺崎哲也:尿毒症物質のインドキシル硫酸の動態特性、第17回薬物動態学会年会、2002年11月20日-22日、東京
78. 登美斉俊、虻川勇人、船木健至、寺崎哲也、細谷健一:条件的不死化ラット網膜Muller細胞株(TR-MUL)におけるL-cytine輸送単体の発現と誘導、第17回薬物動態学会年会、2002年11月20日-22日、東京
79. 南園明人、登美斉俊、片山和憲、寺崎哲也、細谷健一:内側血液網膜関門におけるGLUT1を介したdehydroascorbic acidの輸送、第17回薬物動態学会年会、2002年11月20日-22日、東京
80. 北野智英、飯笹久、寺崎哲也、渡辺善照、中島恵美:条件的不死化細胞株を用いた血液胎盤関門における有機アニオン輸送機構の解析、日本薬物動態学会 東京、2002年11月20日-22日、東京
81. 大槻純男、若山健太郎、堀里子、寺崎哲也:脳関門を介した1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP+)排出輸送、日本薬剤学会第18年会、2003年4月4日-6日、京都
82. 森しのぶ、高長ひとみ、大槻純男、姜英淑、寺崎哲也:血液脳関門を介した6-mercaptopurine排出輸送機構、日本薬剤学会第18年会、2003年4月4日-6日、京都
83. 吉川多鶴、森しのぶ、高長ひとみ、堀里子、大槻純男、寺崎哲也:マウスOAT3の輸送特性と血液脳関門における局在、日本薬剤学会第18年会、2003年4月4日-6日、京都
84. 登美斉俊、南園秋人、片山和憲、大槻純男、寺崎哲也、細谷健一:血液網膜関門における

vitamin C 輸送機構の解析、日本薬剤学会第 18 年会、2003 年 4 月 4 日-6 日、京都

85. 片山和憲、大嶋祐貴、登美斉俊、細谷健一:Microdialysis 法による血液網膜関門を介した薬物排出輸送能の解析、日本薬剤学会第 18 年会、2003 年 4 月 4 日-6 日、京都
86. 藤吉正哉、松田明大、堀里子、須田太郎、大槻純男、寺崎哲也:血液脳脊髄液関門における ABCG subfamily の発現と制御、日本薬剤学会第 18 年会、2003 年 4 月 4 日-6 日、京都
87. 大槻純男、畑俊雄、堀里子、永井陽子、登美斉俊、細谷健一、寺崎哲也:Comparison of gene expression in blood-brain and blood-retina barrier, and function of the brain barrier selective gene、第 26 回日本神経科学会、2003 年 7 月 23 日-25 日、名古屋
88. 寺崎哲也、若山健太郎、堀里子、大槻純男:Involvement of organic cation transporter 3 in the efflux of 1-methyl-4-phenylpyridinium at the blood-cerebrospinal fluid barrier. 第 26 回日本神経科学会、2003 年 7 月 23 日-25 日、名古屋
89. 堀里子、大槻純男、寺崎哲也:Induction of occludin gene expression in brain capillary endothelial cells by angiopoietin-1 secreted from pericytes. 第 26 回日本神経科学会、2003 年 7 月 23 日-25 日、名古屋
90. 鈴木博也、渡辺有紀、鴨井真由、Jiraganya Bhongsatiern、紙谷尚子、大槻純男、高長ひとみ、堀里子、寺崎哲也:mRNA expression of ABCA subfamily at rat brain barriers. 第 26 回日本神経科学会、2003 年 7 月 23 日-25 日、名古屋
91. 堀里子、大槻純男、中島恵美、細谷健一、寺崎哲也:周皮細胞由来 angiopoietin-1 による血液脳関門 occludin 発現誘導機構の解明、第 18 回日本薬物動態学会年会、2003 年 10 月 8 日-10 日、札幌
92. 中島寿久、登美斉俊、片山和憲、立川正憲、寺崎哲也、渡辺雅彦、細谷健一:内側血液網膜関門における creatine transporter の発現と輸送機能解析、第 18 回日本薬物動態学会年会、2003 年 10 月 8 日-10 日、札幌
93. 登美斉俊、寺山朋幸、細谷健一:虚血環境下の網膜毛細血管内皮細胞における LAT1 および 4F2hc 発現誘導の解析、第 18 回日本薬物動態学会年会、2003 年 10 月 8 日-10 日、札幌
94. 森しのぶ、大槻純男、高長ひとみ、姜 英淑、細谷健一、寺崎哲也:血液脳関門を介したホモバニリン酸及びチオプリン排出輸送機構の解明、第 25 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2003 年 11 月 13 日-14 日、金沢
95. 近藤徹、堀里子、細谷健一、大槻純男、寺崎哲也:網膜周皮細胞株の樹立および液性因子による網膜血管新生抑制機序の解析、第 25 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2003 年 11 月 13 日-14 日、金沢
96. 浅島朋子、小島崇、飯笹久、寺崎哲也、中島恵美:脳血管を構成する周皮細胞、内皮細胞、アストロサイトにおける基底膜関連物質の発現変動、第 25 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2003 年 11 月 13 日-14 日、金沢
97. 登美斉俊、虻川勇人、船木健至、寺崎哲也、細谷健一:新規樹立した網膜 Müller 細胞株における L-cystine 輸送機構とその制御、第 25 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2003 年 11 月 13 日-14 日、金沢
98. 南園明人、登美斉俊、片山和憲、寺崎哲也、細谷健一:血液網膜関門 GLUT1 を介した vitamin C 網膜供給機構、第 25 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2003 年 11 月 13 日-14 日、金沢

ポスター発表(国際学会)

99. T. Terasaki, K. Hosoya, M. Watanabe, M. Tomi, K. Tetsuka, K. Nagase, N. Yanai, and M. Obinata:Establishment of brain and retinal barrier cell lines from transgenic animals harboring temperature-sensitive SV40 large T-antigen gene, World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Barcelona, September 5-10, 1999.
100. M. Tomi, K. Hosoya, N. Saeki, S. Ohtsuki, H. Takanaga, T. Terasaki: Activation of L-cystine

- transport via system X_c^- at the inner blood-retinal barrier, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
101. T. Kondou, M. Tomi, K. Hosoya, S. Ohtsuki, H. Takanaga, T. Terasaki: Expression of monocarboxylate transporter and its transport functions in a conditionally immortalized rat retinal capillary endothelial cell line (TR-iBRB), Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 102. M. Tachikawa, S. Ohtsuki, H. Takanaga, T. Terasaki: cDNA cloning and functional characterization of creatine transporter (CRT) in conditionally immortalized mouse brain capillary endothelial cells (TM-BBB), Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 103. H. Takanaga, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki: Gamma-Aminobutyric acid uptake system in conditionally immortalized mouse brain capillary endothelial cells, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 104. S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki: The expression of SERT, NET and DAT in the conditionally immortalized mouse brain capillary endothelial cells, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 105. K. Hosoya, T. Takashima, K. Tetsuka, T. Nagura, S. Ohtsuki, H. Takanaga, N. Yanai, M. Obinata, M. Ueda, T. Terasaki: Establishment and characterization of conditionally immortalized rat brain capillary endothelial cell lines, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 106. K. Tetsuka, K. Hosoya, S. Ohtsuki, H. Takanaga, N. Yanai, M. Obinata, M. Ueda, T. Terasaki: Establishment of conditionally immortalized rat astrocyte cell lines (TR-ASTs) and their characterization in terms of acidic amino acid transport, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 107. T. Asashima, H. Iizasa, K. Hattori, T. Terasaki, M. Ueda, M. Obinata, E. Nakashima: Establishing a conditionally immortalized cell line from rat brain pericytes, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 108. M. Shinsei, K. Hattori, H. Iizasa, M. Hayashi, K. Hosoya, T. Terasaki, E. Nakashima: A Conditionally Immortalized Endothelial Cell Line (TM-BBB4) Proliferated in Response to VEGF, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 109. M. Muta, M. Shinsei, K. Hattori, H. Iizasa, M. Toi, T. Terasaki, M. Obinata, E. Nakashima: Establishment of Conditionally Immortalized Endothelial Cell Lines (TR-BME) Derived from Rat Bone Marrow, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 110. H. Iizasa, T. Asashima, K. Tetsuka, K. Hattori, T. Terasaki, E. Nakahisma: Establishing a New Isolation Method for Brain Capillary Pericytes, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 111. Y. Kikuchi, H. Iizasa, K. Tetsuka, T. Asashima, K. Hattori, K. Hosoya, T. Terasaki, E. Nakashima: *n vitro* blood-brain barrier model: Co-culture system of conditionally immortalized rat cell lines, TR-BBB, TR-AST and TR-PCT, Millennial World Congress of Pharmaceutical Sciences, San Francisco, Apr., 16-20, 2000.
 112. Kido, Y., Yamashita, J., Shima, Y., Ohnari, A., Sai, Y., Tamai, I., Suzuki, F., Tsuji, A.: Efflux transporter of new quinolone antibacterial agents at the blood-brain barrier, FIP 2000, San Francisco, Apr. 16-20, 2000.
 113. Ohnari, A., Tamai, I., Kido, Y., Uchino, H., Sai, Y., Nezu, J., Oku, A., Shimane, M., Tsuji, A.: Expression and functional analysis of carnitine/organic cation transporter octn family at the blood-brain barrier, FIP 2000, San Francisco, Apr. 16-20, 2000
 114. Tamai, I., Tsuji, A.: Transporter-mediated drug interaction, International Conference on Drug-Drug Interactions, Baltimore, June 19-22, 2000.
 115. K. Hosoya, T. Terasaki: Conditionally immortalized cell line as a new *in vitro* model for the inner blood-retinal barrier, ROC-Japan joint symposium on biomaterials and controlled release,

- 100-110 (2001) Taipei, Taiwan. Feb. 23-24, 2001 Organized by Biomaterials and Controlled Release Society of Taiwan
116. H. Takanaga, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki: GAT2/BGT-1 is a responsible transporter for γ -aminobutyric acid at the blood-brain barrier to pump out from the brain, 2nd International Research Conference, Pharma Conference 2001, Interlaken, Switzerland, Aug., 5-10, 2001.
 117. K. Hosoya, M. Tomi, T. Kondo, H. Takanaga, S. Ohtsuki, T. Terasaki: Conditionally Immortalized Retinal Capillary Endothelial Cell Lines for Studying Drug Transport, Drug Development and Rational Drug Therapy, Tokyo, Aug., 6-8, 2001.
 118. S. Ohtsuki, M. Tachikawa, H. Takanaga, K. Hosoya, T. Terasaki: Creatine Transporter at the Blood Brain Barrier Mediates Creatine Supplementation in the Mouse Brain, 31st Annual Meeting Society for Neuroscience, San Diego, Nov., 10-15, 2001.
 119. K. Tetsuka, H. Takanaga, K. Hosoya, S. Ohtsuki, T. Terasaki: Stereoselective and Na^+ -Dependent Transport of Aspartate at the Blood-Brain Barrier, 31st Annual Meeting Society for Neuroscience, San Diego, Nov., 10-15, 2001.
 120. Asashima T., Ikegami Y., Murakawa I., Iizasa H., Ueda M., Terasaki T., and Nakashima E. Analysis of RNA expression for markers in newly established rat brain pericyte cell lines. World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2001 61st International Congress of FIP Singapore p40 2001/09
 121. M. Tomi, T. Isobe, M. Mori, Y.S. Kang, H. Takanaga, S. Ohtsuki, T. Terasaki, K. Hosoya: Function and regulation of the amino acid transporters at the inner blood-retinal barrier. Internal Symposium on Biomaterials and Drug Delivery Systems in conjunction with the 3rd Asian International Symposium on Polymeric Biomaterials Science, Taipei, Taiwan, Apr., 14-15 (2002).
 122. S. Ohtsuki, A. Sato, T. Suda, T. Kondo, N. Kamiya, S. Hori and T. Terasaki: Expression and localization of mouse ABCG5 and ABCG8. The 1st Korea-Japan Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy, Seoul, Korea, Apr., 18-19 (2002)
 123. S. Hori, S. Ohtsuki, E. Nakashima, K. Hosoya and T. Terasaki: Regulation of blood-brain barrier properties by astrocytes and pericytes. The 1st Korea-Japan Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy, Seoul, Korea, Apr., 18-19 (2002)
 124. T. Kitano, S. Yamaki, H. Iizasa, N. Matsunaga, T. Terasaki, E. Nakashima: Comparative study of the expression of transporters in conditionally immortalized rat syncytiotrophoblast cell lines and TR-BBB. The 1st Korea-Japan Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy, Seoul, Korea, Apr., 18-19 (2002)
 125. T. Miyata, S. Iida, T. Asashima, N. Matsunaga, H. Iizasa, T. Terasaki, E. Nakashima: Tissue specifically regulated genes in bone marrow derived endothelial cells compared with brain by a PCR-based subtractive hybridization. The 1st Korea-Japan Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy, Seoul, Korea, Apr., 18-19 (2002)
 126. SH. Bae, H. Iizasa, T. Asashima, T. Kitano, N. Matsunaga, T. Terasaki, YS. Kang, E. Nakashima: Cloning and functional expression of recombinant rat angiopoietin-1 by baculovirus infected sf plus insect cells. The 1st Korea-Japan Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy, Seoul, Korea, Apr., 18-19 (2002)
 127. N. Ishido, K. Ishibashi, T. Kitano, H. Iizasa, N. Matsunaga, T. Terasaki, E. Nakashima: Molecular cloning of efflux transporters from conditionally immortalized rat syncytiotrophoblast cell line. The 1st Korea-Japan Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy, Seoul, Korea, Apr., 18-19 (2002)
 128. T. Asashima, H. Iizasa, N. Matsunaga, T. Terasaki, E. Nakashima: Response of conditionally immortalized rat brain pericyte cell line" TR-PCT to transforming growth factor-beta1. The 1st Korea-Japan Joint Symposium on Drug Delivery and Therapy, Seoul, Korea, Apr., 18-19 (2002)
 129. K. Hosoya, T. Isobe, Y.S. Kang, S. Ohtsuki, T. Terasaki, M. Tomi: Functional and molecular characterization of taurine transporter, TAUT, at the inner blood-retinal barrier. ARVO Annual meeting, Florida, USA, May, 5-10 (2002)
 130. T. Terasaki, A. Sato, T. Suda, T. Kondo, S. Hori and S. Ohtsuki: Analysis of ABCG5 and G8

- expression at mouse brain barrier. JBS Biofrontier Symposium: Membrane Transporter: Structure and Function Relationship -Insight into ABC transporter-, Yufuin, Ohita, Jun., 9-10 (2002)
131. S. Ohtsuki, Y. Watanabe, M. Kamoi, N. Kamiya, S. Hori and T. Terasaki: Expression of ABCA at the blood-brain barrier in rat and human. JBS Biofrontier Symposium: Membrane Transporter: Structure and Function Relationship -Insight into ABC transporter-, Yufuin, Ohita, Jun., 9-10 (2002)
 132. H. Iizasa, T. Miyata, S. Iida, T. Asashima, N. Matsunaga, T. Terasaki, E. Nakashima: Differential gene expression by bone marrow derived endothelial cell line" TR-BME" in comparison with brain capillary endothelial cells. 29th Annual Meetings of the Controlled Release Society in collaboration with the Korean Society for Biomaterials. Seoul, Korea, Jul., 20-25 (2002)
 133. T. Terasaki (Invited speaker): The blood-brain barrier transporter as a supporting and protecting system for the brain. 3rd Federations of Asian and Oceanian Neuroscience Society (FAONS), Seoul, Korea, Sep. 28 to Oct. 1 (2002)
 134. S. Ohtsuki, Y. Watanabe, M. Kamoi, N. Kamiya, S. Hori and T. Terasaki: Expression of abca transporter at rat and human blood-brain barrier. The 31st Society for Neuroscience Annual Meeting, Orland, USA, Nov., 2-7 (2002)
 135. T. Terasaki, A. Sato, T. Suda, T. Kondo, S. Hori and S. Ohtsuki: Expression and localization of abcg5 and abcg8 at mouse brain barrier. The 31st Society for Neuroscience Annual Meeting, Orland, USA, Nov., 2-7 (2002)
 136. S. Mori, Y. S. Kang, H. Takanaga, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki: Organic anion transporter3 (OAT3) as a system responsible for the efflux transport of homovanillic acid at the blood-brain barrier. The 31st Society for Neuroscience Annual Meeting, Orland, USA, Nov., 2-7 (2002)
 137. T. Terasaki, T. Takizawa, H. Takanaga, N. Terasaki, T. Kitazawa, M. Sasaki, T. Abe, K. Hosoya, S. Ohtsuki: Functional expression of organic anion transporting polypeptide 3 at the rat blood-cerebrospinal fluid barrier. 2002 AAPS Annual Meeting, Toronto, Canada, Nov., 10-14 (2002)
 138. K. Hosoya, M. Mori, S. Ohtsuki, T. Terasaki, M. Tomi: LAT1 expression and functions at the inner blood-retinal barrier. 2002 AAPS Annual Meeting, Toronto, Canada, Nov., 10-14, (2002)
 139. S. Hori, A. Sato, T. Suda, T. kondo, S. Ohtsuki, T. Terasaki: Expression and localization of ATP binding cassette (ABC) half-transporters, ABCG5 and G8, in the mouse brain. 2002 AAPS Annual Meeting, Toronto, Canada, Nov., 10-14 (2002)
 140. Y. Deguchi, Y. Naito, Y. Miyakawa, K. Morimoto, S. Sakurada, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki: Blood-brain barrier transport mechanism of H-Tyr-D-Arg-Phe- β -Ala-OH, A Novel dermorphin analogue. 2002 AAPS Annual Meeting, Toronto, Canada, Nov., 10-14 (2002)
 141. T. Terasaki, S. Hori, M. Fujiyoshi, T. Suda, S. Ohtsuki: Expression and regulation of ABCG half transporters at the blood-cerebrospinal fluid barrier. Molecular Biopharmaceutics, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 142. S. Hori, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki: ABCG2 gene induction in brain capillary endothelial cells by soluble factors secreted from astrocytes. Molecular Biopharmaceutics, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 143. M. Tachikawa, M. Watanabe, S. Ohtsuki, T. Terasaki: The cellular expression of creatine transporter (CRT) in the mouse brain. Molecular Biopharmaceutics, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 144. C. Tamaki, K. Wakayama, S. Ohtsuki, H. Takanaga, A. Kikuchi, T. Okano, T. Tsuruo, T. Terasaki: Development of a cell inversion technique to characterize membrane transport using thermoresponsive polymer. Molecular Biopharmaceutics, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 145. T. Kikkawa, S. Mori, S. Ohtsuki, S. Hori, H. Takanaga, T. Terasaki: Transport properties and expression of Roct as mouse organic anion transporter 3 (mOAT3). Molecular Biopharmaceutics, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 146. D. Matsuda, H. Mototani, M. Tachikawa, K. Tetsuka, S. Ohtsuki, T. Terasaki: Expressional

- characterization of a new organic ion transporter. *Molecular Biopharmaceutics*, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
147. K. Hosoya: The inner blood-retinal barrier: cellular and molecular regulation. *Molecular Biopharmaceutics*, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 148. Minamizono, M. Tomi, K. Katayama, S. Ohtsuki, T. Terasaki, K. Hosoya: Dehydroascorbic acid transport at the inner blood-retinal barrier. *Molecular Biopharmaceutics*, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 149. M. Mori, M. Tomi, K. Katayama, T. Terasaki, K. Hosoya: Expression and function of L-type amino acid transporter at the inner blood-retinal barrier. *Molecular Biopharmaceutics*, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 150. M. Tomi, H. Abukawa, T. Funaki, T. Terasaki, K. Hosoya: Regulation and expression of L-cystine transporter, system xc⁻, in the inner retinal muller cells. *Molecular Biopharmaceutics*, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 151. T. Deguchi, Y. Tsutsumi, H. Asaba, S. Ohtsuki, H. Takanaga, T. Terasaki and M. Otagiri: Renal disposition of uremic toxins in the rat. *Molecular Biopharmaceutics*, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 152. Y. Deguchi, Y. Miyakawa, S. Sakurada, Y. Naito, K. Morimoto, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki: Blood-brain barrier transport of a novel μ -opioid peptide, H-TYR-D-ARG-PHE-D-ALA-OH (TAPA). *Molecular Biopharmaceutics*, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 153. E. Nakashima, H. Iizasa, T. Kitano, T. Asashima, Y. Hirose, I.W. Hwang, Y.S. Kang, T. Terasaki: Comparison study of transporters operating between the blood-brain barrier and blood-placental barrier using conditionally immortalized cell lines. *Molecular Biopharmaceutics*, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 154. T. Miyata, H. Iizasa, J. Fujii, T. Asashima, T. Terasaki, E. Nakashima: The differentiation of bone marrow derived endothelial cell line, TR-BME, by platelet-derived growth factor. *Molecular Biopharmaceutics*, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 155. T. Asashima, H. Fukkuda, H. Iizasa, T. Terasaki, E. Nakashima: Regulation of basement membrane related genes in conditionally immortalized rat brain pericyte cell line, TR-PCT, by transforming growth factor-BETA1. *Molecular Biopharmaceutics*, Waikiki, USA, Jan. 22-24 (2003)
 156. S. Mori, Y. Kang, H. Takanaga, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki: Rat organic anion transporter 3 (rOAT3) is responsible for the brain-to-blood efflux of homovanillic acid and 6-mercaptopurine at the abluminal membrane of the rat blood-brain barrier. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, Tokyo, Jan. 29-31 (2003)
 157. M. Tachikawa, S. Ohtsuki, H. Takanaga, H. Shimizu, M. Watanabe, K. Hosoya, T. Terasaki: The expression and functional role of the creatine transporter at the mouse blood-brain barrier. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, Tokyo, Jan. 29-31 (2003)
 158. H. Suzuki, Y. Watanabe, N. Kamiya, S. Ohtsuki, M. Kamoi, J. Bhongsatiern, H. Takanaga, S. Hori, T. Terasaki: Expression of rat ABCA subfamily in brain barriers. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, Tokyo, Jan. 29-31 (2003)
 159. K. Hosoya, A. Minamizono, K. Katayama, S. Ohtsuki, T. Terasaki, M. Tomi: The role of GLUT1 at the inner blood-retinal barrier in supplying vitamin C. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, Tokyo, Jan. 29-31 (2003)
 160. M. Tomi, H. Abukawa, T. Funaki, S. Ohtsuki, T. Terasaki, K. Hosoya: Regulation of system xc⁻ in the retinal capillary endothelial and muller cells. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, Tokyo, Jan. 29-31 (2003)
 161. T. Asashima, H. Iizasa, H. Fukuda, T. Terasaki, E. Nakashima. The expression of basement membrane related genes: comparison of blood-brain derived cell lines, TR-PCT, TR-BBB and TR-AST. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, To-

kyo, Jan. 29-31 (2003)

162. Y. Deguchi, H. Okutsu, T. Okura, S. Tamada, R. Kimura, T. Yuge, A. Furukawa, K. Morimoto, M. Tachikawa, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki: Internalization of basic fibroblast growth factor at the mouse blood-brain barrier involves perlecan, a heparin sulfate proteoglycan. The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System, Tokyo, Jan. 29-31 (2003)
163. K. Hosoya, A. Minamizono, K. Katayama, S. Ohtsuki, T. Terasaki, M. Tomi: Essential role of GLUT1 in the inner blood-retinal barrier transport of vitamin C. ARVO Annual meeting, Florida, USA, May, 4-9 (2003)
164. S. Ohtsuki, T. Takizawa, H. Takanaga, N. Terasaki, T. Kitazawa, M. Sasaki, T. Abe, K. Hosoya, T. Terasaki: Involvement of organic anion transporting polypeptide 3 in efflux transport of estrone-3-sulfate at the blood-cerebrospinal fluid barrier. 5th International Conference of Cerebral Vascular Biology, Texas, Jun, 15-19 (2003)
165. S. Hori, S. Ohtsuki, E. Nakashima, K. Hosoya, T. Terasaki: Pericyte-derived angiopoietin-1 induces occludin gene expression at the blood-brain barrier through tyrosine phosphorylation of tie-2. 5th International Conference of Cerebral Vascular Biology, Texas, Jun, 15-19 (2003)
166. S. Mori, Y.S. Kang, H. Takanaga, S. Ohtsuki, K. Hosoya, T. Terasaki: Rat organic anion transporter 3 (roat3) at the blood-brain barrier: an efflux system of homovanillic acid and 6-mercaptopurine from the brain. 5th International Conference of Cerebral Vascular Biology, Texas, Jun, 15-19 (2003)
167. K. Hosoya, Y. Ohshima, K. Katayama, M. Tomi: Use of microdialysis to evaluate efflux transport of organic anions across the blood-retinal barrier. 2003 AAPS Annual Meeting, Salt Lake City, USA, Oct., 26-30, (2003)
168. K. Hosoya, A. Minamizono, K. Katayama, T. Terasaki, M. Tomi: Blood-retinal barrier transport of vitamin C. 2003 AAPS Annual Meeting, Salt Lake City, USA, Oct., 26-30, (2003)
169. T. Kitano, I-W. Hwang, Y. Hirose, H. Iizasa, T. Terasaki, E. Nakashima: GAT-2/BGT-1 plays a complementary role as a taurine transport system at the blood-placenta barrier. Fifth AFMC International Medical Chemistry Symposium AIMECS 03, Kyoto, Oct. p181 (2003)
170. 2. T. Miyata, J. Fujii, H. Iizasa, T. Asashima, T. Terasaki, E. Nakashima: The rat bone marrow-derived endothelial cell line, TR-BME, differentiates into vascular smooth muscle cells. Fifth AFMC International Medical Chemistry Symposium AIMECS 03, Kyoto, Oct. p181 (2003)
171. 3. S. Iida, H. Iizasa, T. Miyata, T. Terasaki, E. Nakashima: The rat bone marrow-derived endothelial cell line, TR-BME, differentiates into neural-like cells. Fifth AFMC International Medicinal Chemistry Symposium AIMECS 03, Kyoto, Oct. p182 (2003)
172. S. Ohtsuki, T. Hata, S. Hori, Y. Nagai, M. Tomi, K. Hosoya, T. Tetsuya: Differential display analysis of the blood-brain and blood-retina barrier, and function of the brain barrier selective gene. The 33rd Society for Neuroscience Annual Meeting, New Orleans, USA, Nov. 8-12, (2003)
173. T. Terasaki, K. Wakayama, S. Hori, S. Ohtsuki: Organic cation transporter 3 mediates the efflux transport of 1-methyl-4-phenylpyridinium at the blood-cerebrospinal fluid barrier. The 33rd Society for Neuroscience Annual Meeting, New Orleans, USA, Nov. 8-12, (2003)
174. C. Tamaki, T. Sinkawa, M. Tachikawa, H. Suzuki, S. Ohtsuki, S. Hori, T. Isobe, T. Terasaki: Identification of amyloid β -peptide (1-40) interacting proteins expressed at the blood-brain barrier by proteomic analysis. The 33rd Society for Neuroscience Annual Meeting, New Orleans, USA, Nov. 8-12, (2003)

国内学会

175. 登美斉俊、近藤 徹、細谷健一、矢内信昭、帯刀益夫、上田正次、寺崎哲也: 血液網膜関門におけるモノカルボン酸輸送系の機能解析と薬物輸送、第15回日本DDS学会、高松、1999

年 7 月 8-19 日

176. 細谷健一、渡辺将智、北澤健生、寺崎展幸、矢内信昭、帯刀益夫、上田正次、寺崎哲也:薬物の脳脊髄液中移行性評価系としての培養ラット脈絡叢上皮細胞不死化クローンの樹立と機能解析第 15 回日本 DDS 学会、高松、1999 年 7 月 8-19 日
177. 徳田典代、細谷健一、浅場 浩、高長ひとみ、大槻純男、寺崎哲也:血液脳関門における system A の輸送機能解析、第 14 回日本薬物動態学会年会、浜松、1999 年 10 月 19-21 日
178. 登美斉俊、細谷健一、大槻純男、高長ひとみ、内藤幹彦、鶴尾 隆、寺崎哲也:マウス脳毛細血管内皮細胞株及び条件的不死化ラット網膜毛細血管内皮細胞株における xCT 及び 4F2hc の発現、日本薬学会第 120 年会、岐阜、2000 年 3 月 29-31 日
179. 高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也:条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB)を用いた γ アミノ酪酸輸送機構の解析、日本薬学会第 120 年会、岐阜、2000 年 3 月 29-31 日
180. 大槻純男、細谷健一、寺崎哲也:条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB)における SERT、NET、DAT の発現解析、日本薬学会第 120 年会、岐阜、2000 年 3 月 29-31 日
181. 立川正憲、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也:条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB)における Creatine transporter(CRT)の cDNA クローニングおよび機能解析、日本薬学会第 120 年会、岐阜、2000 年 3 月 29-31 日
182. 手塚和宏、登美斉俊、細谷健一、大槻純男、高長ひとみ、矢内信昭、帯刀益夫、寺崎哲也:条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB)の細胞機能に及ぼす培養温度条件の影響、日本薬学会第 120 年会、岐阜、2000 年 3 月 29-31 日
183. 高島忠之、手塚和宏、細谷健一、名倉竜也、大槻純男、高長ひとみ、矢内信昭、帯刀益夫、上田正次、寺崎哲也:条件的不死化ラット脳毛細血管内皮細胞株(TR-BBB)の樹立と機能解析、日本薬学会第 120 年会、岐阜、2000 年 3 月 29-31 日
184. 飯笹 久、菊地優子、手塚和宏、浅島朋子、服部研之、細谷健一、寺崎哲也、中島恵美:条件的ラット不死化細胞株 TR-BBB と TR-AST 共培養系を用いた血液脳関門再構築へのアプローチ、日本薬学会第 120 年会、岐阜、2000 年 3 月 29-31 日
185. 中島恵美、浅島朋子、服部研之、細谷健一、上田正次、帯刀益夫、寺崎哲也、飯笹 久、ラット脳周皮細胞由来条件的不死化細胞株の樹立、日本薬学会第 120 年会、岐阜、2000 年 3 月 29-31 日
186. 服部研之、牟田真理子、信清真千子、服部研之、寺崎哲也、帯刀益夫、上田正次、戸井雅和、中島恵美、条件的不死化骨髄由来内皮細胞株(TR-BME)の樹立、日本薬学会第 120 年会、岐阜、2000 年 3 月 29-31 日
187. 山下純子、島雄一郎、木戸康人、大成亜希、崔 吉道、玉井郁巳、鈴木文男、辻 彰ニューキノロン系抗菌薬の脳移行制御機構、日本薬学会第120年会、2000年3月29-31日、岐阜。
188. 大槻純男、若山健太郎、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也:マウス血液脳関門における serotonin 及び norepinephrine 輸送担体の解析、第23回神経科学学会大会・第10回神経回路学会大会、2000年9月4-6日、横浜
189. 徳田典代、細谷健一、浅場浩、高長ひとみ、大槻純男、寺崎哲也:血液脳関門における L-proline 及び glycine 排出輸送機構の解析、第23回神経科学学会大会・第10回神経回路学会大会、2000年9月4-6日、横浜
190. 高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也:血液脳関門(BBB)におけるアミノ酪酸(GABA)輸送機構の in vitro 解析、第23回神経科学学会大会・第10回神経回路学会大会、2000年9月4-6日、横浜
191. 森しのぶ、高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也:条件的不死化ラット脳毛細血管内皮細胞株(TR-BBB)におけるホモバニリン酸輸送機構の解析、第15回日本薬物動態学会年会、2000年10月11-13日、福岡

192. 浅場 浩、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、堤泰寛、小田切優樹、寺崎哲也：血液脳関門及び腎におけるindoxyl sulfateの輸送機能解析、第15回日本薬物動態学会年会、2000年10月11-13日、福岡
193. 若山健太郎、大澤威一郎、田牧千裕、高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、菊池明彦、岡野光夫、内藤幹彦、鶴尾 隆、寺崎哲也：PIPAAmを用いた単層培養細胞の非酵素的反転法の開発、第15回日本薬物動態学会年会、2000年10月11-13日、福岡
194. 大成亜希、木戸康人、加ヶ美徹、崔 吉道、二階堂浩子、橋本憲佳、浅野雅秀、玉井郁巳、辻 彰血液脳関門におけるカルニチン/有機カチオントランスポーターOCTN2の機能発現、第15回日本薬物動態学会、2000年10月10-14日、福岡
195. 立川正憲、大槻純男、若山健太郎、高長ひとみ、細谷健一、飯笹久、中島恵美、寺崎哲也：血液脳関門を構成する脳毛細血管内皮細胞、アストロサイト、ペリサイト、におけるクリアチン輸送担体(CRT)の発現と機能、第73回 日本生化学会大会、2000年10月11-14日、横浜
196. 手塚和宏、細谷健一、大槻純男、高長ひとみ、矢内信昭、帯刀益夫、上田正次(YSニューテクノロジー研究所)、寺崎哲也：成熟脳由来条件的不死化ラット星状膠細胞株(TR-AST)の樹立、第73回 日本生化学会大会、2000年10月11-14日、横浜
197. 若山健太郎、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也：条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB)を用いたノルエピネフリン輸送機構の解明、日本薬学会学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
198. 手塚和宏、高長ひとみ、細谷健一、大槻純男、寺崎哲也：条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB)を用いた立体選択的なアスパラギン酸の輸送機構の解明、日本薬学会学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
199. 高長ひとみ、徳田典代、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也：血液脳関門における排出輸送系system A(GlnT,ATA2)のin vitroおよびin vivo解析、日本薬学会学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
200. 森しのぶ、高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也：条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB)を用いたホモバニリン酸輸送機構の解明、日本薬学会学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
201. 滝沢卓也、大槻純男、高長ひとみ、立川正憲、細谷健一、寺崎哲也：条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB)を用いた有機アニオン輸送担体の解明、日本薬学会学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
202. 滝沢卓也、大槻純男、高長ひとみ、立川正憲、細谷健一、寺崎哲也：条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB)を用いた有機アニオン輸送担体の解明、日本薬学会学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
203. 大槻純男、本谷英之、高長ひとみ、立川正憲、細谷健一、寺崎哲也：精巣及び血液脳関門における新規トランスポーターのクローニング、日本薬学会学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
204. 奥津広士、出口芳春、黄倉崇、山田静雄、弓削卓郎、古川明彦、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也、森本一洋、木村良平、条件的不死化マウス脳毛細血管内皮細胞における塩基性繊維芽細胞成長因子の内在化機構、日本薬学会学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
205. 登美斉俊、畑俊雄、永井陽子、大槻純男、高長ひとみ、立川正憲、細谷健一、寺崎哲也：条件的不死化マウス脳及び網膜毛細血管内皮細胞株(TR-BBB,TR-iBRB)を用いた特異的遺伝子の発現比較解析、日本薬学会学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
206. 近藤徹、細谷健一、大槻純男、高長ひとみ、矢内信昭、帯刀益夫、上田正次(YSニューテクノロジー研究所)、寺崎哲也：条件的不死化マウス網膜毛細血管ペリサイト株(TR-rPCT)の樹立、日本薬学会学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
207. 浅島朋子、池上有美、村川泉、飯笹久、服部研之、寺崎哲也、上田正次、帯刀益夫、中島恵美。新規に樹立したラット脳周皮細胞株におけるマーカー遺伝子の発現解析、日本薬学会

学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌

208. 木戸康人、加々美徹、廣澤伊織、大成亜紀、崔 吉道、玉井郁巳、辻 彰脳毛細血管内皮細胞とアストロサイト共培養系を用いた血液脳関門輸送解析、日本薬学会第121年会、2001年3月28-30日、札幌
209. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ、中島恵美、細谷健一、体内動態制御研究における条件的不死化細胞の応用性、第17回日本DDS学会、2001年7月12日-13日、大阪
210. 大槻純男、姜 英淑、高長ひとみ、登美斉俊、細谷健一、寺崎哲也：脳毛細血管内皮細胞株を用いた脳関門タウリン輸送機構の解析、第24回日本神経科学 第44回日本神経化学合同大会、2001年9月26日-28日、京都
211. 森しのぶ、姜 英淑、出口恒夫、高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也：血液脳関門を介したホモバニリン酸排出輸送機構の解析、第24回日本神経科学 第44回日本神経化学合同大会、2001年9月26日-28日、京都
212. 若山健太郎、大槻純男、高長ひとみ、寺崎哲也：マウス血液脳関門における serotonin 輸送機構の解析、第24回日本神経科学 第44回日本神経化学合同大会、2001年9月26日-28日、京都
213. 近藤 徹、堀 里子、細谷健一、高長ひとみ、大槻純男、寺崎哲也：網膜周皮細胞株 (TR-rPCT) の樹立、smooth muscle actin の発現解析、第24回日本神経科学 第44回日本神経化学合同大会、2001年9月26日-28日、京都
214. 渡邊有紀、高長ひとみ、紙谷尚子、堀 里子、大槻純男、寺崎哲也：条件的不死化脳毛細血管内皮細胞株を用いた ABCA transporter の mRNA 解析、第24回日本神経科学 第44回日本神経化学合同大会、2001年9月26日-28日、京都
215. 飯笹 久、浅島朋子、北野智英、中島恵美：血液-組織関門の条件的不死化細胞株を用いた酸化ストレス応答の比較、共立薬科大学ハイテク・リサーチ・シンポジウム、東京、2001年9月
216. 出口恒夫、浅場 浩、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、小田切優樹、寺崎哲也：血液脳関門及び腎臓における indoxyl sulfate の輸送機構、第16回日本薬物動態学会年会、2001年10月17日-19日、神戸
217. 内藤 祐、宮川勇作、出口芳春、森本一洋、櫻田 忍、大槻純男、寺崎哲也：新規オピオイドペプチドの血液脳関門透過機構、第16回日本薬物動態学会年会、2001年10月17日-19日、神戸
218. 大槻純男、本谷英之、立川正憲、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也：精巢に高発現する新規輸送担体の同定と解析、第74回日本生化学会大会、2001年10月25日-28日、京都
219. 手塚和宏、高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也：血液脳関門輸送系におけるアスパラギン酸のL体特異的認識機構、第74回日本生化学会大会、2001年10月25日-28日、京都
220. 立川正憲、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也：脳内 creatine 維持における血液脳関門機能の解明、第74回日本生化学会大会、2001年10月25日-28日、京都
221. Bae Sun-Hye, Kang Young-Sook, 飯笹久, 中島恵美(共立薬科大)：組換えラットアンジオポイエチン-1 の発現と機能解析、日本薬学会関東支部大会、東京、2001年10月
222. 立川正憲、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也：血液脳関門クレアチン輸送担体の分子機能、第29回薬物活性シンポジウム、2001年11月1日-2日、仙台
223. 大槻純男、本谷英之、立川正憲、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也：新規有機イオン輸送担体の cDNA クローニングと臓器発現、第29回薬物活性シンポジウム、2001年11月1日-2日、仙台
224. 高長ひとみ、徳田典代、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也：血液脳関門における浸透圧感受性 system A 輸送系、第29回薬物活性シンポジウム、2001年11月1日-2日、仙台
225. 宮川勇作、内藤 祐、出口芳春、熊井正貴、森本一洋、櫻田 忍、細谷健一、寺崎哲也：ペプ

- チド性薬物の脳へのデリバリー:[D-Arg2]dermorphin tetrapeptide アナログの血液脳関門透過機構解析、第 117 回日本薬学会北海道支部例会、2001 年 11 月、北海道
226. 立川正憲、大槻純男、高長ひとみ、境 和久、渡辺雅彦、細谷健一、寺崎哲也:脳内クレアチン輸送担体の発現と生理機能、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
227. 畑 俊雄、登美斉俊、永井陽子、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也:条件的不死化細胞を用いた血液脳関門特異的発現遺伝子の同定:内側血液網膜関門との比較、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
228. 手塚和宏、高長ひとみ、細谷健一、大槻純男、寺崎哲也:条件的不死化脳毛細血管内皮細胞株(TM-BBB)における ASCT 発現と L 体選択的なアスパラギン酸輸送機能、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
229. 大槻純男、姜 英淑、森しのぶ、高長ひとみ、登美斉俊、細谷健一、寺崎哲也:条件的不死化ラット脳毛細血管内皮細胞を用いたタウリン輸送担体の機能制御の解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
230. 近藤 徹、堀 里子、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也:網膜毛細血管内皮細胞株の増殖における網膜周皮細胞株の制御機構の解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
231. 堀 里子、大槻純男、高長ひとみ、中島恵美、細谷健一、寺崎哲也:条件的不死化細胞株を用いた星状膠細胞及び周皮細胞による血液脳関門制御機構の解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
232. 若山健太郎、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也:血液脳関門におけるセロトニン輸送機構の解明、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
233. 滝沢卓也、大槻純男、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也:マウス血液脳関門における organic anion transporting polypeptide 3 の発現解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
234. 吉川多鶴、森しのぶ、出口恒夫、大槻純男、高長ひとみ、寺崎哲也:Roct(reduced in osteosclerosis)の輸送機能および臓器発現解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
235. 野呂拓也、立川正憲、中瀬生彦、土師亜希子、二木史朗、杉浦幸雄(京都大学化学研究所)、大槻純男、寺崎哲也:血液脳関門を介した HIV-1 Tat, Rev peptide の脳内移行性の解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
236. 森しのぶ、姜 英淑、吉川多鶴、大槻純男、高長ひとみ、寺崎哲也:血液脳関門における 6-mercaptopurine の輸送機構の解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
237. 渡邊有紀、大槻純男、鴨井真由、高長ひとみ、堀 里子、紙谷尚子、寺崎哲也:ラット及びヒト血液脳関門における ABCA subfamily の mRNA 発現解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
238. 佐藤あずさ、須田太郎、大槻純男、近藤 徹、紙谷尚子、寺崎哲也:血液脳関門における ABCG5 及び ABCG8 の遺伝子発現解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
239. 佐藤あずさ、大槻純男、近藤 徹、寺崎哲也:マウス血液脳関門における tetracycline transporter like protein の発現解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
240. 松田 大、小林俊樹、大槻純男、手塚和宏、滝沢卓也、立川正憲、本谷英之、高長ひとみ、細谷健一、寺崎哲也:ヒト及びマウスの新規輸送担体の発現と臓器分布解析、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉
241. 田牧千裕、若山健太郎、大槻純男、高長ひとみ、菊池明彦、岡野光夫、鶴尾 隆、寺崎哲也:PIPAAm を用いた単層培養脳毛細血管内皮細胞の反転及び移動技術の開発、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日～28 日、千葉

242. 内藤 祐、出口芳春、宮川優作、熊井正貴、森本一洋、櫻田 忍、大槻純男、寺崎哲也: ペプチド性薬物の脳へのデリバリー: 血液脳関門における[D-Arg²]-dermorphin tetrapeptide アナログの構造輸送活性相関、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日~28 日、千葉
243. 熊井正貴、出口芳春、内藤 祐、宮川優作、森本一洋、寺崎哲也: 血液脳関門におけるケトプロフェンの排出輸送機構、日本薬学会第 122 年会、2002 年 3 月 26 日~28 日、千葉
244. 磯部友之、登美斉俊、片山和憲、姜英淑、大槻純男、寺崎哲也、細谷健一: 条件的不死化ラット網膜毛細血管内皮細胞株(TR-iBRB)を用いた taurine 輸送機構の解明、日本薬学会学会第 122 年会、2001 年 3 月 26-28 日、千葉
245. 登美斉俊、森匡彦、片山和憲、大槻純男、寺崎哲也、細谷健一: 条件的不死化ラット網膜毛細血管内皮細胞株(TR-iBRB)を用いた L-leucine 輸送機構の解明、日本薬学会学会第 122 年会、2001 年 3 月 26-28 日、千葉
246. 船木健至、登美斉俊、近藤徹、片山和憲、帯刀益夫、上田正次、大槻純男、寺崎哲也、細谷健一: 条件的不死化ラット網膜 Müller 細胞株(TR-MUL)の樹立、日本薬学会学会第 122 年会、2001 年 3 月 26-28 日、千葉
247. 北野智英、八巻悟志、飯笹 久、寺崎哲也、中島恵美、条件的不死化細胞株を用いた胎盤と脳におけるトランスポーターの発現比較、日本薬学会学会第 122 年会、2001 年 3 月 26-28 日、千葉
248. 宮田隆志、飯田祥男、北野智英、浅島朋子、松永典子、飯笹 久、中島恵美(共立薬科大)、骨髄由来血管内皮細胞特異的依田子の探索: サブラクシオン PCR を用いた脳血管との比較、日本薬学会学会第 122 年会、2001 年 3 月 26-28 日、千葉
249. 紙谷尚子、渡辺有紀、大槻純男、鴨井真由、高長ひとみ、堀里子、寺崎哲也: ABCA sub-family のラット及びヒト脳関門における発現解析、日本薬剤学会第 17 年会、2002 年 3 月 29 日~31 日、静岡
250. 大槻純男、佐藤あずさ、須田太郎、近藤徹、紙谷尚子、堀里子、寺崎哲也: シトステロール血症原因遺伝子 ABCG5, 8 の脳関門における発現解析、JST-CREST シンポジウム「脳を守る」シンポジウム、2002 年 4 月 25 日-26 日、東京
251. 堀 里子、大槻純男、高長ひとみ、中島恵美、細谷健一、寺崎哲也: 条件的不死化細胞株を用いた血液脳関門制御機構の解析、JST-CREST シンポジウム「脳を守る」シンポジウム、2002 年 4 月 25 日-26 日、東京
252. 手塚和宏、高長ひとみ、細谷健一、大槻純男、寺崎哲也: 血液脳関門 (BBB) における ASCT2 の発現と L 体選択的なアスパラギン酸の輸送、JST-CREST シンポジウム「脳を守る」シンポジウム、2002 年 4 月 25 日-26 日、東京
253. 森しのぶ、姜英淑、高長ひとみ、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也: 血液脳関門(BBB)を介した脳内ホモバニリン酸(HVA)排出輸送機構の解析、JST-CREST シンポジウム「脳を守る」シンポジウム、2002 年 4 月 25 日-26 日、東京
254. 立川正憲、大槻純男、高長ひとみ、渡辺雅彦、細谷健一、寺崎哲也: 脳内クレアチン輸送担体(CRT)の発現と生理機能、JST-CREST シンポジウム「脳を守る」シンポジウム、2002 年 4 月 25 日-26 日、東京
255. 細谷健一、登美斉俊、佐伯成規、高長ひとみ、金井好克、遠藤仁、内藤幹彦、鶴尾隆、大槻純男、寺崎哲也: 血液脳関門における酸化ストレス感受性 system xc⁻ 輸送系の解析、JST-CREST シンポジウム「脳を守る」シンポジウム、2002 年 4 月 25 日-26 日、東京
256. 細谷健一、磯部友之、森匡彦、大槻純男、寺崎哲也、登美斉俊: 内側血液網膜関門におけるアミノ酸輸送、モレキュラーキラリティー-2003、2002 年 6 月 6 日、7 日、熊本
257. 近藤徹、堀里子、大槻純男、細谷健一、寺崎哲也: 網膜周皮細胞由来液性因子による内皮細胞増殖抑制効果の解析、第 25 回日本神経学会大会、2002 年 7 月 7 日-9 日、東京
258. 若山健太郎、大槻純男、寺崎哲也: Organic cation transporter (OCT3) の血液脳関門における発現とモノアミン輸送機能の解析、第 25 回日本神経学会大会、2002 年 7 月 7 日-9 日、

東京

259. 大槻純男、吉川多鶴、森しのぶ、出口恒夫、高長ひとみ、堀里子、寺崎哲也:Roct (reduced in osteosclerosis)の機能と脳関門での発現解析、第25回日本神経科学学会大会、2002年7月7日-9日、東京
260. 寺崎哲也、佐藤あずさ、須田太郎、近藤徹、紙谷尚子、堀里子、大槻純男:脳関門におけるABCトランスポーターG5及びG8の発現解析、第25回日本神経科学学会大会、2002年7月7日-9日、東京
261. 堀里子、大槻純男、高長ひとみ、中島絵美、細谷健一、寺崎哲也:星状膠細胞株及び周皮細胞株を用いた血液脳関門における分子制御解析、第25回日本神経科学学会大会、2002年7月7日-9日、東京
262. 手塚和宏、高長ひとみ、細谷健一、大槻純男、寺崎哲也:ASCT輸送担体が担う血液脳関門を介したL体選択的なアスパラギン酸の輸送、第25回日本神経科学学会大会、2002年7月7日-9日、東京
263. 森しのぶ、姜英淑、大槻純男、高長ひとみ、寺崎哲也:血液脳関門における6-mercaptopurine 排出輸送機構の解析、第25回日本神経科学学会大会、2002年7月7日-9日、東京
264. 立川正憲、大槻純男、高長ひとみ、境和久、渡辺雅彦、細谷健一、寺崎哲也:クレアチン輸送担体の脳内局在性と血液脳関門における生理的役割、第25回日本神経科学学会大会、2002年7月7日-9日、東京
265. 大槻純男、若山健太郎、森しのぶ、堀里子、寺崎哲也:血液脳関門における神経伝達物質と代謝物の輸送担体の発現局在解析、第75回日本生化学会大会、2002年10月14日-18日、東京
266. 登美斉俊、虻川勇人、畑俊雄、永井陽子、大槻純男、寺崎哲也、細谷健一:条件的不死化網膜および脳毛細血管内皮細胞株(TR-iBRB, TR-BBB)におけるM-cadherinの発現比較、第75回日本生化学会大会、2002年10月14日-18日、東京
267. 虻川勇人、登美斉俊、船木健至、寺崎哲也、細谷健一:条件的不死化ラット網膜Muller細胞株(TR-MUL)におけるsystem xc-輸送機構の解析、第75回日本生化学会大会、2002年10月14日-18日、東京
268. 出口芳春、立川正憲、大槻純男、黄倉崇、山田静雄、木村良平、細谷健一、森本一洋、寺崎哲也:脳毛細血管におけるヘパラン硫酸プロテオグリカンの発現と局在、第17回薬物動態学会年会、2002年11月20日-22日、東京
269. 大槻純男、若山健太郎、堀里子、寺崎哲也:1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)の脳脊髄液からの排出機構の解明、CREST「脳を守る」シンポジウム、2003年1月24日、東京
270. 近藤徹、堀里子、細谷健一、大槻純男、寺崎哲也:網膜内皮細胞における周皮細胞による細胞周期・シグナル伝達の制御、CREST「脳を守る」シンポジウム、2003年1月24日、東京
271. 熊井正貴、森しのぶ、大槻純男、堀里子、出口芳春、森本一洋、寺崎哲也:血液脳関門を介した神経毒キノリン酸排出輸送、CREST「脳を守る」シンポジウム、2003年1月24日、東京
272. Jiraganya Bhongsatiern、鴨井真由、手塚和宏、立川正憲、渡辺雅彦、大槻純男、堀里子、寺崎哲也:ABC transporter A4の脳関門における発現、CREST「脳を守る」シンポジウム、2003年1月24日、東京
273. 若山健太郎、大槻純男、堀里子、寺崎哲也:1-Methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺)の脳関門排出機構、日本薬学会第123年会、2003年3月27日-29日、長崎
274. 堀里子、大槻純男、中島恵美、細谷健一、寺崎哲也:星状膠細胞及び周皮細胞由来液性因子による血液脳関門occludin発現の調節、日本薬学会第123年会、2003年3月27日-29日、長崎
275. 近藤徹、堀里子、細谷健一、大槻純男、寺崎哲也:網膜周皮細胞液性因子による網膜内皮細胞の増殖抑制機構、日本薬学会第123年会、2003年3月27日-29日、長崎

276. Jiraganya Bhongsatiern、鴨井真由、手塚和宏、大槻純男、堀里子、立川正憲、渡辺雅彦、寺崎哲也:ラット脳関門における ABC transporter A4 の mRNA 発現、日本薬学会第 123 年会、2003 年 3 月 27 日-29 日、長崎
277. 森匡彦、登美斉俊、片山和憲、寺崎哲也、細谷健一:内側血液網膜関門における LAT1 および 4F2hc 蛋白の発現、日本薬学会第 123 年会、2003 年 3 月 27 日-29 日、長崎
278. 大嶋祐貴、登美斉俊、片山和憲、細谷健一:Microdialysis 法を用いた血液網膜関門からの有機アニオン排出機構の解析、日本薬学会第 123 年会、2003 年 3 月 27 日-29 日、長崎
279. 登美斉俊、寺山朋幸、寺崎哲也、細谷健一:低酸素およびグルコース枯渇条件下での内側血液網膜関門輸送系の発現変動解析、日本薬学会第 123 年会、2003 年 3 月 27 日-29 日、長崎
280. 細谷健一、南園明人、片山和憲、大槻純男、寺崎哲也、登美斉俊:内側血液網膜関門 vitamin C 輸送における GLUT1 の役割、日本薬学会第 123 年会、2003 年 3 月 27 日-29 日、長崎
281. 飯笹久、森田知成、北野智英、黄仁苑、寺崎哲也、中島恵美:条件的不死化ラット syncytiotrophoblast 細胞株 (TR-TBTs) の高浸透圧による taurine transporter (TAUT) 発現変化、日本薬学会第 123 年会、2003 年 3 月 27 日-29 日、長崎
282. 北野智英、廣瀬洋子、黄仁苑、飯笹久、寺崎哲也、中島恵美:条件的不死化 Syncytiotrophoblast 細胞株 (TR-TBTs) を用いた血液胎盤関門における GABA 輸送機構、日本薬学会第 123 年会、2003 年 3 月 27 日-29 日、長崎
283. 宮田隆志、藤井常、飯笹久、浅島朋子、寺崎哲也、中島恵美:ラット骨髄由来血管内皮細胞株 (TR-BME) の平滑筋細胞への分化誘導、日本薬学会第 123 年会、2003 年 3 月 27 日-29 日、長崎
284. 浅島朋子、福田晴美、飯笹久、寺崎哲也、中島恵美:TGF- β 1 刺激時の条件的不死化ラット脳毛細血管周皮細胞株 (TR-PCT) における基底膜関連物質の発現変動、日本薬学会第 123 年会、2003 年 3 月 27 日-29 日、長崎
285. 田牧千裕、鈴木博也、立川正憲、大槻純男、堀里子、新川高志、磯辺俊明、寺崎哲也: Proteomics analysis of amyloid β -peptide interacting proteins in the brain capillary endothelial cells. 第 26 回日本神経科学会、2003 年 7 月 23 日-25 日、名古屋
286. 野呂拓也、立川正憲、二木史郎、杉浦幸雄、大槻純男、寺崎哲也: Distribution of HIV-1 Tat, Rev peptides in mouse brain after penetrating the blood-brain barrier. 第 26 回日本神経科学会、2003 年 7 月 23 日-25 日、名古屋
287. 大槻純男、畑俊雄、堀里子、永井陽子、登美斉俊、細谷健一、寺崎哲也: Androgen receptor regulates function of organic anion transporter 3 at the blood-brain barrier. 第 76 回日本生化学会、2003 年 10 月 15 日-18 日、横浜
288. 北野智英、黄仁苑、廣瀬洋子、飯笹久、寺崎哲也、中島恵美: 条件的不死化 syncytiotrophoblast 細胞株 (TR-TBT) を用いた血液胎盤関門における相補的 Taurine 輸送機構の解析、第 18 回日本薬物動態学会年会、2003 年 10 月 8 日-10 日、札幌
289. 宮田隆志、藤井常、飯笹久、浅島朋子、寺崎哲也、中島恵美: 骨髄由来血管内皮前駆細胞からの平滑筋細胞への分化誘導、第 18 回日本薬物動態学会年会、2003 年 10 月 8 日-10 日、札幌

(3)特許出願(国内10件、海外2件)

国内

1. 飯笹久、服部研之、中島恵美、寺崎哲也、帯刀益夫、不死化血管周皮細胞株、特願 2000-37827 出願日 2000 年 2 月 16 日

2. 飯笹久、服部研之、中島恵美、寺崎哲也、帯刀益夫、不死化血管内皮細胞株、特願2000-50691 出願日 2000年2月28日
3. 寺崎哲也、中島恵美、飯笹久、細谷健一、服部研之、共培養による血液脳関門再構築モデル、特願2000-58281 出願日 2000年3月3日
4. 寺崎哲也、細谷健一、大槻純男、高長ひとみ、トランスポーター活性を有するポリペプチド及び該当ペプチドをコードする遺伝子、特願2000-368601 出願日 2000年12月4日
5. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ、トランスポーター活性を有する新規ポリペプチド及び当該ペプチドをコードする遺伝子、特願2001-52647 出願日 2001年2月27日
6. 寺崎哲也、中島恵美、飯笹久、細谷健一、服部研之、共培養による血液脳関門再構築モデル、特願2000-58281 出願日2000年3月3日
7. 寺崎哲也、中島恵美、飯笹久、細谷健一、服部研之、不死化血管周皮細胞株、特願2000-37827 出願日2000年2月16日
8. 寺崎哲也、大槻純男、高長ひとみ トランスポーター活性を有するポリペプチド及び当該ペプチドをコードする遺伝子 特願2002-049656 出願日 2002年2月26日 (原出願番号 特願2001-052647 原出願日 平成13年2月27日 内容資料追加)
9. 寺崎哲也、大槻純男、堀里子、磯辺俊明、新川高志、アミロイドβ結合蛋白質の同定方法、特願2003-159562 出願日 2003年6月4日
10. 寺崎哲也、大槻純男、堀里子、血液脳関門におけるキノリン酸の輸送を評価する方法、特願2003-159059 出願日 2003年6月4日

海外

11. 寺崎哲也、中島恵美、飯笹久、細谷健一、服部研之、共培養による血液脳関門再構築モデル、国際特許 PCT/JP01/01017 国際出願日 2001年2月14日
12. 寺崎哲也、中島恵美、飯笹久、細谷健一、服部研之、不死化血管周皮細胞株、国際特許 PCT/JP01/01016 国際出願日 2001年2月14日

(4)新聞報道等

- ①新聞報道 日刊工業新聞平成12年6月16日号にて「不死化細胞株を樹立：新薬スクリーニングに活用」と題して報道された。
- ②受賞 共同研究者の大槻純男が「脳関門輸送の分子生物薬剤学的研究」で平成16年度日本薬学会奨励賞受賞

7. 結び

「脳を守る」研究領域は、研究統括杉田秀夫先生の方針により「脳の老化、疾病のメカニズムの理解と制御を目標とする研究を対象とする領域」でした。私達は、血液脳関門の新しい*in vitro*実験系を開発し、これを用いて中枢解毒機構としての血液脳関門排出輸送機構を明らかにすることを目標として5年間取り組んできました。本プロジェクトによって、血液脳関門の多様なトランスポーター群が神経伝達物質やその代謝物などの親水性物質や薬物を脳から血液方向にくみ出していることを明らかにすることができました。従来から考えられてきた「脳内に保持する」という役割とは逆の役割を果たしているというものです。したがって、研究目標の最も重要な部分は達成することができたと考えています。引き続き、脳毛細血管内皮細胞の血液側膜のトランスポーター群についてその全容を解明する予定です。開発した関門

組織実験系に対する反響は予想以上に大きく、8ヶ国50カ所以上の研究室と共同研究をスタートさせることができました。関連領域の研究基盤の整備に国際貢献できたと考えています。将来は、樹立した細胞株を用いた研究成果を有機的に活用する国際的なコンソーシアム形成へと発展させる夢を抱いています。想定外の研究成果としてクレアチンの供給輸送系が血液脳関門で働いていることなど、いくつか挙げられます。特に、アミロイド蛋白の血液脳関門排出輸送に関する研究は、当初、計画には含めていませんでした。しかし、「疾病の理解と制御」という領域目標を達成する重要な課題と位置づけ、鋭意取り組んで来ました。幸い、基礎的研究発展推進事業(SORST)の課題として採択され、今後、アミロイド蛋白の血液脳関門排出輸送の分子機構を解明し、蓄積抑制法の開発へ展開の予定です。

末筆となりましたが、杉田秀夫先生の厳しくも温かいご指導ご鞭撻に衷心から感謝申し上げます。また、科学技術振興機構本部の多くの方々、田中建昭技術参事、矢野眞次、渡森一両事務参事を始め「脳を守る」事務所の方々のご尽力にこの場をお借りして厚く御礼申し上げます。さらに、多くの共同研究者の方々に感謝申し上げます。



寺崎研究代表チームメンバー

(平成15年6月10日 杉田研究統括サイトビジット時撮影)