

令和 6 年 5 月 12 日現在

機関番号：15401

研究種目：国際共同研究加速基金（国際共同研究強化(A））

研究期間：2019～2023

課題番号：18KK0446

研究課題名（和文）次世代型トランスポーター解析法の構築に基づくヒトの4大中枢関門の生理的役割の解明

研究課題名（英文）Elucidation of physiological role of four CNS barriers in human based on the establishment of next generation transporter assay method

研究代表者

内田 康雄（Uchida, Yasuo）

広島大学・医系科学研究科（薬）・教授

研究者番号：70583590

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 12,000,000円

渡航期間： 2ヶ月

研究成果の概要（和文）：本研究では、最先端オミクス技術を有するスイス連邦工科大学分子システム生物学研究所との共同研究によって、トランスポーターの探索・局在解析法を構築し、これまで我々が確立してきた多様なトランスポーター解析法と組み合わせることによって、トランスポーター解析の新たな方法論を確立した。これによって、中枢関門における新たなトランスポーター分子の同定や4つの中枢関門の役割の違いを解明した。Covid19パンデミックのため、予定していた渡航日数に足りていないが、海外共同研究先とのWeb会議等を多用することによって、技術導入および成果の創出を行うことができ、最終的に当初予定していた研究目的を達成することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

トランスポーターの創薬研究は、他の分子群（GPCRなど）よりも遅れている。原因として、分子同定の方法が low throughput であること、トランスポーター様の構造のタンパク質を見いだせても輸送機能を効率よく解析する方法が不十分であること、細胞膜局在（輸送方向）を解析する方法が low throughput であること、物質輸送への寄与を定量的に評価する方法が low throughput であることが挙げられる。本研究は、これらの課題を解決する普遍的なトランスポーター解析戦略を構築した点で意義がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, in collaboration with the Institute for Molecular Systems Biology at the Swiss Federal Institute of Technology, which possesses state-of-the-art omics technology, we established a new methodology for transporter analysis including the molecular identification of new transporters and comprehensive determination of transporter localization. This has led to the identification of new transporter molecules in the central nervous system (CNS) barriers and the elucidation of the different roles of the four CNS barriers. Due to the Covid19 pandemic, the planned number of travel days was not met, but we were able to introduce technology and generate results by making extensive use of web conferencing with overseas collaborators, and finally, the initially planned research purpose was achieved.

研究分野：分子システム薬理学

キーワード：トランスポーター 探索法 局在解析法 絶対定量法 血液脳関門 血液クモ膜関門 高深度定量プロテオミクス

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

中枢組織には、血液脳関門、血液クモ膜関門、血液脊髄関門および血液脳脊髄液関門の4種の関門組織が存在し（図1）、トランスポーター群を発現することによって、循環血液と中枢組織の間で選択的な物質交換を行っている。血液脳関門は、古くから知られており、最も研究されているが、ここ10年間は、新規薬物トランスポーターの報告はなく、既存の役者に基づいた研究に留まっているように思われる。血液脳関門以外の3関門については、物質輸送研究が乏しく、未だに血液脳関門のみを重要な関門と認識する風潮がある。中枢の物質動態が既存のトランスポーターや血液脳関門だけでは説明できない例が多数存在するため、中枢関門の輸送分子機構研究の突破口を拓く必要がある。世界の異分野の先生方と共同研究を積極的に行うことによって、新たな技術を創出し、トランスポーター研究領域の新たな領域を切り拓くことが重要である。

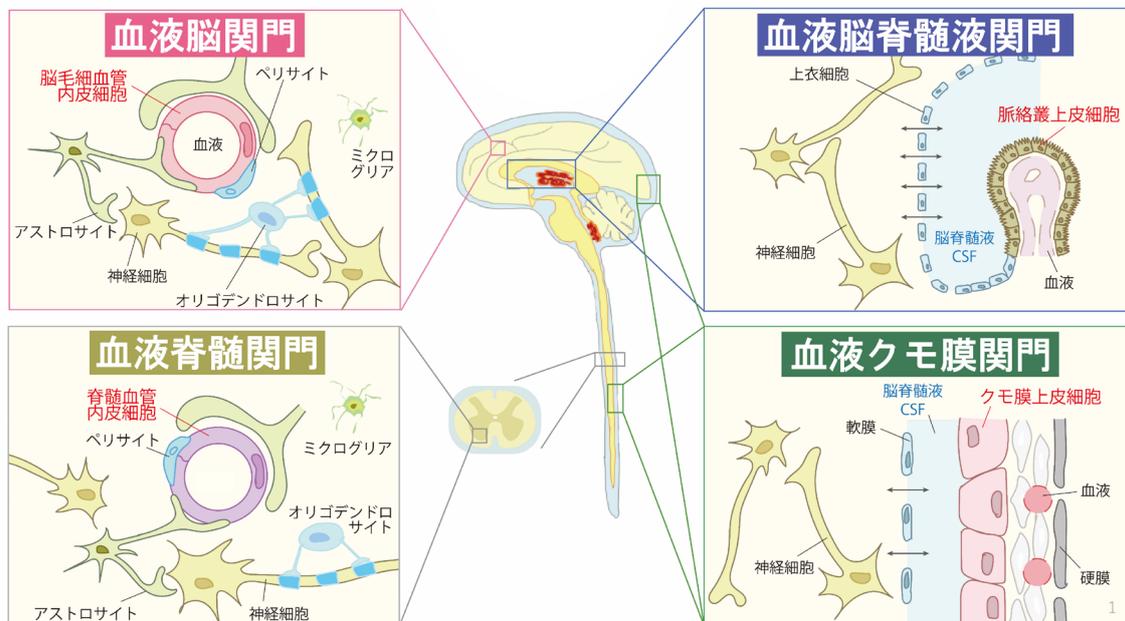


図1 4つの中枢関門

2. 研究の目的

末梢と中枢組織の間には、血液-脳関門、脊髄関門、脳脊髄液関門及びクモ膜関門の4つの関門が存在する。本研究では、最先端オミクス技術を有するスイス連邦工科大学分子システム生物学研究所との共同研究によって、トランスポーターの探索・局在解析法を構築し、これまで我々が確立してきた多様なトランスポーター解析法と組み合わせ、4つの中枢関門の新たな役割を解明することを目的とした。

3. 研究の方法

スイス連邦工科大学分子システム生物学研究所で確立された「Sequential window acquisition of all theoretical fragment ion spectra mass spectrometry (SWATH-MS) 法」を基盤技術として、以下に示すように、トランスポーター研究に有用な新たな手法を確立し、中枢関門の試料（細胞株や単離組織など）に適用した。

4. 研究成果

(1) トランスポーターの探索（図2, PICK法）：血液脳関門のピラミントランスポーターの発見 (Kurosawa T, et al., *Pharmaceutics*. 14(8), 1683 (2022))

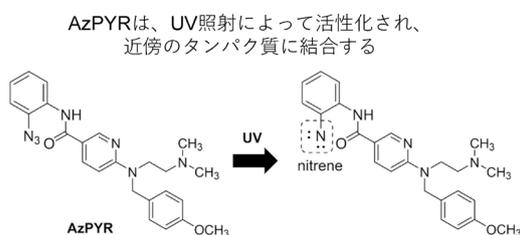
ピラミンをはじめとする有機カチオン性薬物の多くは、循環血液中から脳内へ積極的に移行するため、このトランスポーターの同定は、創薬において長年の重要な課題であった。血液脳関門のプロテオミクス解析では、既存の有機カチオン性薬物トランスポーターである Organic Cation Transporter (OCT) family、Organic Cation/Carnitine Transporter (OCTN) family および multidrug and toxin extrusion (MATE) family が検出されなかったことや、これらとは輸送特性が異なることから、未知の分子の存在が示唆されてきた。Expression cloning や遺伝子発現解析などの従来の探索法ではこの30年間発見されなかったことから、我々は、複合体として機能するトランスポーターであると仮定し、次のようにピラミントランスポーターの同定を行った。

フォトアフィニティー官能基をつけた基質（アジド化ピラミン）をヒト脳毛細血管内皮細胞（hCMEC/D3細胞）へ取り込ませる輸送反応を行っている最中（トランスポーターの穴を通過しているとき）に、紫外線を照射すると、アジド化ピラミンはトランスポータータンパク質と共

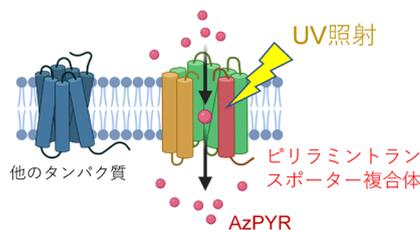
有結合する (図 2)。この細胞をトリプシン処理すると、該当トランスポーターを含むあらゆるタンパク質がペプチド断片へ分解される。これらの実験を、アジド化ピラミン無しと有りの条件で行い、網羅的な相対定量プロテオミクス (SWATH 法) によって、アジド化ピラミン無しの条件に比べてアジド化ピラミン有りの条件において、ネイティブなペプチドの量が減った膜タンパク質を候補とする (図 2)。これが基本的な戦略であるが、実際には、より絞り込むために、阻害剤を追加条件として用いたり、様々な選択条件で候補を絞り込んだ。詳細は論文を参照されたい (Kurosawa T, et al., *Pharmaceutics*, 14(8), 1683 (2022))。これまでにトランスポーターを拾い上げるこうした効果的な方法がなかったことから、我々は、この方法論を PICK 法 (Proteomics-based Identification of transporter by Crosslinking substrate in Keyhole) と命名した。プロテオミクス解析によって候補に挙げた分子に対する loss-of-function および gain-of-function 解析によって、最終的に、Transmembrane 7 superfamily member 3 (TM7SF3) と LHFPL tetraspan subfamily member 6 protein (LHFPL6) がピラミントランスポーター複合体を形成する分子であることが示された。この 2 分子を強制発現させることによって、ピラミンだけでなく、トラマドールやバレニクリンも細胞内取り込み量が上昇することが示された。

In vivo においてこれら分子が寄与するか否か、複合体のすべての構成分子を網羅できているか否か、など課題はあるが、構築した PICK 法は、ATP Binding Cassette (ABC) でも Solute Carrier (SLC) でもないトランスポータータンパク質および複合体を同定できるという利点を有する。今後のトランスポーター探索の新領域の開拓が期待される。

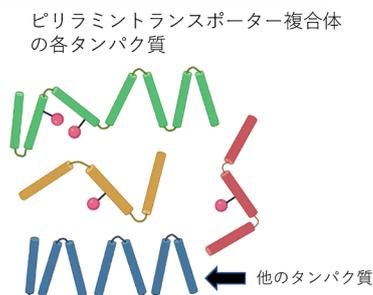
① アジド化ピラミン (AzPYR) の合成



② hCMEC/D3細胞を用いたAzPYR取り込み実験



③ UV照射後の各タンパク質の状態



④ トリプシン消化物を用いた定量プロテオミクス (SWATH)

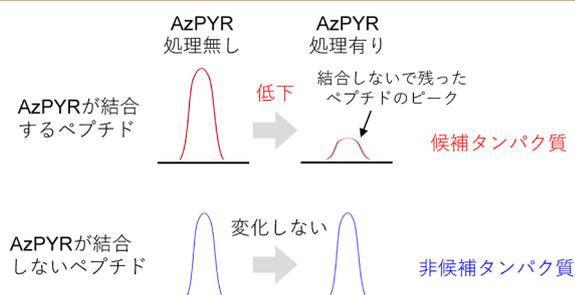


図 2 構築したトランスポーター探索法「PICK法」

内田康雄、*薬効学*, 83 (2), 72-77 (2023)から引用し、改変。

(2) トランスポーターの網羅的局在決定法 (Uchida et al., *Drug Metab Dispos.* 48(2):135-145 (2020) および Hirano et al., *Biomedicines.* 10(2):383 (2022))

中枢関門細胞も含めて、生体内の上皮細胞の多くは apical 側細胞膜と basolateral 側細胞膜におけるタンパク質の発現の種類に大きな違いがある。細胞を破碎し、apical 側細胞膜と basolateral 側細胞膜を密度勾配超遠心方によって分離して、高精度なタンパク質量法である SWATH 法によって網羅的に相対定量すれば、一気にあらゆるトランスポーターの局在を推定できるのではないかと考えた。

まず、マウス肝臓を用いて、方法の条件検討及び最適化を行った。その結果、apical 側局在あるいは basolateral 側局在と推定された数十種類のタンパク質について、それらの免疫染色に基づく局在と一致した。ほぼ 100%の確率で、免疫染色に基づく局在と一致した。この方法は、抗体も使わず、しかも数千種類の膜タンパク質の局在を一挙に、かつ、動物種や組織の違いを問わず、普遍的に局在を推定できる方法となった。

本法を血液クモ膜関門に適用した結果、有機カチオン性トランスポーター、有機アニオン性トランスポーターおよび脂溶性薬物排出トランスポーターを含むあらゆるトランスポーター群について、クモ膜上皮細胞における細胞膜局在を推定することができた。

(3) 血液脳関門への高効率かつ低毒性の遺伝子導入技術の開発(図3)(Sakurai et al., *Pharmaceutics*. 14(8), 1560 (2022))

リポフェクタミンを比較対象として、ssPalm で作成した脂質ナノ粒子に Green Fluorescent Protein (GFP) の mRNA を搭載し、hCMEC/D3 細胞への遺伝子発現効率を計測した(図3)。遺伝子発現効率が 95% と高い値が得られた。対照的に、リポフェクタミン処理では、全く発現しなかった。遺伝子導入できても細胞毒性があっては適切ではないため、細胞毒性も評価した(図3)。リポフェクタミン処理では、低濃度から顕著な毒性が示され、定量プロテオミクス解析においてリボソームやシャペロンなどの細胞生存に重要な分子群の発現低下が示された。対照的に、ssPalm 脂質ナノ粒子では、細胞形態やプロテオームに影響は出なかった。従って、ssPalm 脂質ナノ粒子を用いれば、血液脳関門の細胞に高効率かつ低毒性で遺伝子導入できることが示唆された。

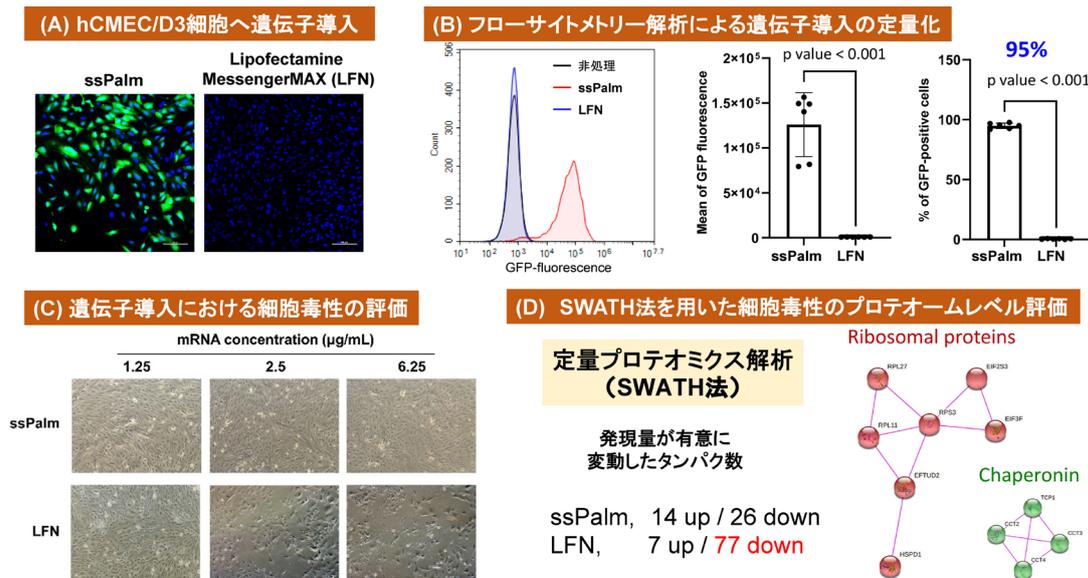


図3 ssPalm脂質ナノ粒子あるいはリポフェクタミンを用いたヒト脳毛細血管内皮細胞への遺伝子導入の効率と毒性 Sakurai et al., *Pharmaceutics*. 14(8), 1560 (2022)から引用し、改変。

(4) 血液クモ膜関門の輸送分子機構の解明(図4)(Uchida et al., *J Neurochem*. 161(2), 187-208 (2022))

ラットやブタを用いて、様々な重要なトランスポータータンパク質が脈絡叢よりも軟髄膜(クモ膜を含む組織)に高発現することを解明し、さらにBABに発現する organic anion transporter 1 (oat1), 3 (oat3)および organic anion transporting polypeptide 1a4 (oatpla4)が水溶性有機アニオンの脳脊髄液からの排出輸送に寄与することを in vivo 実験で証明した。これらの研究によって、BABの輸送分子機構の重要性が立証されたため、ヒトのBABを対象とした絶対定量プロテオミクス研究を行った(図4)。血液脳関門や血液脳脊髄液関門では見られなかった有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3など)、有機カチオントランスポーター (OCT2, MATE1など)および薬物代謝酵素 (CES1など)がBABに極めて高発現することが明らかとなった(図4)。脳内では神経伝達物質の代謝物(有機アニオン・カチオン)は恒常的に脳内から消失するが、ヒトにおいて脳からの排出経路が不明であった。本研究における発見は、これらの排出経路を示唆するものであり、ヒト脳内におけるBABの生理学的役割をはじめで見出すものである。さらに、げっ歯類におけるトランスポーターの絶対発現量は、ヒトのそれと大きく異なることが、以前の血液脳関門や血液脳脊髄液関門の解析で明らかとなっていたため、ヒトに近い有用な動物を同定するため、イヌおよびブタとの比較解析を行った。イヌ・ブタのBABにおけるトランスポーター群の絶対発現量は、ほとんどの主要なトランスポーターについて、ヒトのそれと3倍以内であった(図4)。従って、ヒトBABの機能やヒトの脳脊髄液における物質動態を知るうえで、イヌやブタが有用な実験動物になることがはじめて示唆された。

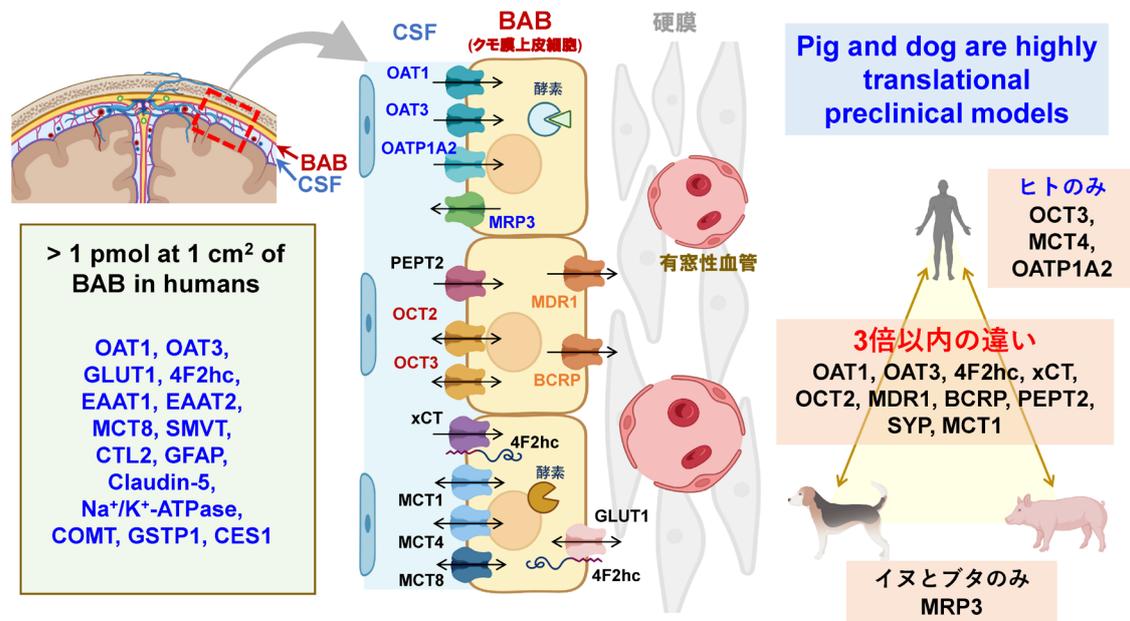


図4 ヒトの血液クモ膜関門 (Blood-Arachnoid Barrier, BAB) における絶対定量プロテオミクス
Uchida et al., *J Neurochem.* 161(2), 187-208 (2022)から引用し、改変。

(5) おわりに

中枢組織の物質動態は、まだほとんど解明されていない状態である。実際に、文献収集して、数百種類の薬物の脳移行性のデータを、動物間や化合物間で比較しても、なぜという疑問で頭が飽和する。従って、中枢薬物動態や中枢関門の輸送分子機構の全容解明は、伸びしろのある重要課題であるが、従来の手法では限界があり、停滞しているのも事実である。薬物動態研究者に固定観念があることも起因している。全く異なる分野の方々の技術・戦略・フラットな考え方には、いつも驚かされる。連携や戦略の仕方には十人十色で様々だと思われるが、国内外を問わず、初めは意味を問わずに異分野の多様な方々とお話しし、思わぬ連携を見出していくことが、異分野融合の新技术の開発やそれに伴う中枢の輸送分子機構研究の突破口につながると信じている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計25件（うち査読付論文 17件 / うち国際共著 10件 / うちオープンアクセス 8件）

1. 著者名 内田康雄	4. 巻 83(2)
2. 論文標題 次世代型定量プロテオミクスによる中枢関門トランスポーター研究	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 薬剤学	6. 最初と最後の頁 72-77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 赤井美月、川見昌史、内田康雄	4. 巻 75(2)
2. 論文標題 SWATH-MS法を利用した金属輸送体の機能解析	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 生体の科学	6. 最初と最後の頁 116-121
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 前田祐希、川見昌史、内田康雄	4. 巻 49(2)
2. 論文標題 血液クモ膜関門：血液脳関門とは異なる輸送分子機構をもつ新たな中枢関門	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 膜	6. 最初と最後の頁 99-106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ishiguro H, Mizuno T, Uchida Y, Sato R, Sasaki H, Nemoto S, Terasaki T, Kusuvara H	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 Characterization of proteome profile data of chemicals based on data-independent acquisition MS with SWATH method	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 NAR Genom Bioinform	6. 最初と最後の頁 lqad022
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/nargab/lqad022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Sakurai Y, Watanabe H, Nishio K, Hashimoto K, Harada A, Gomi M, Suzuki M, Oyama R, Handa T, Sato R, Takeuchi H, Taira R, Tezuka K, Tange K, Nakai Y, Akita H, Uchida Y	4. 巻 14(8)
2. 論文標題 pH-Responsive Lipid Nanoparticles Achieve Efficient mRNA Transfection in Brain Capillary Endothelial Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14081560	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurosawa T, Tega Y, Uchida Y, Higuchi K, Tabata H, Sumiyoshi T, Kubo Y, Terasaki T, Deguchi Y	4. 巻 14(8)
2. 論文標題 Proteomics-Based Transporter Identification by the PICK Method: Involvement of TM7SF3 and LHFPL6 in Proton-Coupled Organic Cation Antiport at the Blood-Brain Barrier	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 1683
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics14081683	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Uchida Y, Takeuchi H, Goto R, Braun C, Fuchs H, Ishiguro N, Takao M, Tano M, Terasaki T	4. 巻 161(2)
2. 論文標題 A Human Blood-Arachnoid Barrier Atlas of Transporters, Receptors, Enzymes, Tight Junction and Marker Proteins: Comparison with Dog and Pig in Absolute Abundance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 187-208
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Huttunen KM, Terasaki T, Urtti A, Montaser AB, Uchida Y	4. 巻 39(7)
2. 論文標題 Pharmacoproteomics of Brain Barrier Transporters and Substrate Design for the Brain Targeted Drug Delivery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharm Res	6. 最初と最後の頁 1363-1392
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-022-03193-2	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Takeuchi H, Suzuki M, Goto R, Tezuka K, Fuchs H, Ishiguro N, Terasaki T, Braun C, Uchida Y	4. 巻 39(7)
2. 論文標題 Regional Differences in the Absolute Abundance of Transporters, Receptors and Tight Junction Molecules at the Blood-Arachnoid Barrier and Blood-Spinal Cord Barrier among Cervical, Thoracic and Lumbar Spines in Dogs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharm Res	6. 最初と最後の頁 1393-1413
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-022-03275-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Dehouck MP, Tachikawa M, Hoshi Y, Omori K, Maurage CA, Strecker G, Dehouck L, Boucau MC, Uchida Y, Gosselet F, Terasaki T, Karamanos Y	4. 巻 11(24)
2. 論文標題 Quantitative Targeted Absolute Proteomics for Better Characterization of an In Vitro Human Blood-Brain Barrier Model Derived from Hematopoietic Stem Cells	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 3963
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells11243963	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 赤川ラリブレダ、内田康雄	4. 巻 40(12)
2. 論文標題 輸送に関わる分子とその機能	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 中外医学社Clinical Neuroscience	6. 最初と最後の頁 1531-1534
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirano S, Goto R, Uchida Y	4. 巻 10(2)
2. 論文標題 SWATH-Based Comprehensive Determination of the Localization of Apical and Basolateral Membrane Proteins Using Mouse Liver as a Model Tissue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomedicines	6. 最初と最後の頁 383
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biomedicines10020383	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sato R, Ohmori K, Umetsu M, Takao M, Tano M, Grant G, Porter B, Bet A, Terasaki T, Uchida Y	4. 巻 13(12)
2. 論文標題 An Atlas of the Quantitative Protein Expression of Anti- Epileptic-Drug Transporters, Metabolizing Enzymes and Tight Junctions at the Blood-Brain Barrier in Epileptic Patients	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmaceutics	6. 最初と最後の頁 2122
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13122122	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Uchida Y, Yagi Y, Takao M, Tano M, Umetsu M, Hirano S, Usui T, Tachikawa M, Terasaki T.	4. 巻 17(6)
2. 論文標題 Comparison of absolute protein abundances of transporters and receptors among blood-brain barriers at different cerebral regions and blood-spinal cord barrier in human and rat.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Mol Pharm	6. 最初と最後の頁 2006-2020
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.molpharmaceut.0c00178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Uchida Y.	4. 巻 44(4)
2. 論文標題 Quantitative Proteomics-Based Blood-Brain Barrier Study.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 465-473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hellinen L, Sato K, Reinisalo M, Kidron H, Rilla K, Tachikawa M, Uchida Y, Terasaki T, Urtti A.	4. 巻 60(15)
2. 論文標題 Quantitative Protein Expression in the Human Retinal Pigment Epithelium: Comparison Between Apical and Basolateral Plasma Membranes With Emphasis on Transporters.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Invest Ophthalmol Vis Sci	6. 最初と最後の頁 5022-5034
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1167/iovs.19-27328	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Uchida Y, Goto R, Takeuchi H, Luczak M, Usui T, Tachikawa M, Terasaki T.	4. 巻 48(2)
2. 論文標題 Abundant Expression of OCT2, MATE1, OAT1, OAT3, PEPT2, BCRP, MDR1, and xCT Transporters in Blood-Arachnoid Barrier of Pig and Polarized Localizations at CSF- and Blood-Facing Plasma Membranes.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Drug Metab Dispos	6. 最初と最後の頁 135-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1124/dmd.119.089516	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Hoshi Y, Uchida Y, Kuroda T, Tachikawa M, Couraud PO, Suzuki T, Terasaki T.	4. 巻 40(7)
2. 論文標題 Distinct roles of ezrin, radixin and moesin in maintaining the plasma membrane localizations and functions of human blood-brain barrier transporters.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Cereb Blood Flow Metab.	6. 最初と最後の頁 1533-1545
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X19868880	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Prasad B, Achour B, Artursson P, Hop CECA, Lai Y, Smith PC, Barber J, Wisniewski JR, Spellman D, Uchida Y, Zientek MA, Unadkat JD, Rostami-Hodjegan A.	4. 巻 106(3)
2. 論文標題 Toward a Consensus on Applying Quantitative Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry Proteomics in Translational Pharmacology Research: A White Paper.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clin Pharmacol Ther.	6. 最初と最後の頁 525-543
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cpt.1537	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ochiai Y, Uchida Y, Tachikawa M, Couraud PO, Terasaki T.	4. 巻 150(4)
2. 論文標題 Amyloid beta(25-35) impairs docosahexaenoic acid efflux by down-regulating fatty acid transport protein 1 (FATP1/SLC27A1) protein expression in human brain capillary endothelial cells.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Neurochem.	6. 最初と最後の頁 385-401
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.14722	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 内田康雄、臼井拓也、寺崎哲也	4. 巻 271(1)
2. 論文標題 中枢疾患時の血液脳関門P糖タンパク質の機能変動機構の解明と中枢関門創薬への新展開	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 104-111
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内田康雄	4. 巻 12286
2. 論文標題 4つの中枢関門の分子機構の解明に基づくヒトの脳内薬物濃度の予測と中枢疾患の新たな創薬フィールドの開拓	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 薬事日報	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y Uchida	4. 巻 5(1)
2. 論文標題 Physiological and pharmacological roles of "Blood-Arachnoid Barrier", a new interface of central nervous system: Importance of quantitative proteomics to open up a new world	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proteome Letters	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内田康雄	4. 巻 55
2. 論文標題 次世代型定量プロテオミクスに基づく中枢関門の新規密着結合分子の同定および多発性硬化症の中枢関門破綻への関与	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 320-324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 内田康雄	4. 巻 55
2. 論文標題 Uniprotデータベース	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ファルマシア	6. 最初と最後の頁 335_3
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計39件 (うち招待講演 22件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 ヒト死後脳を有効利用するための定量プロテオミクス研究
3. 学会等名 第112回日本病理学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 ヒト死後脳を用いた中枢関門における薬物トランスポーター研究
3. 学会等名 第64回 日本神経学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 次世代型定量プロテオミクスを用いた金属トラフィック研究
3. 学会等名 第23回 日本蛋白質科学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 ヒト臨床検体を用いた中枢関門定量プロテオミクス
3. 学会等名 日本プロテオーム学会2023年大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 最新のタンパク質研究によって拓かれる次世代の中枢疾患治療
3. 学会等名 令和5年度ヒロシマ薬剤師研修会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 膜タンパク質定量プロテオミクスによる中枢組織の輸送分子機構の解明
3. 学会等名 日本膜学会「第45年会」・「膜シンポジウム2023」合同大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 Next Generation Quantitative Proteomicsによって拓かれる中枢関門研究の新展開
3. 学会等名 第149回日本薬学会中国四国支部例会（招待講演）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 日本が誇るブレインバンクのヒト脳組織を活用した病態プロテオミクス研究
3. 学会等名 日本薬学会第144年会 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Y. Uchida
2. 発表標題 Next generation quantitative proteomics opens up the new fields of CNS barrier studies
3. 学会等名 CVB2023 conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Y. Uchida
2. 発表標題 Next generation quantitative proteomics opens up the new fields of central nervous system barrier studies
3. 学会等名 Korean Society of Applied Pharmacology (KSAP) annual meeting 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 定量プロテオミクスに基づく薬物輸送研究
3. 学会等名 創薬動態フォーラム in金沢 (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 新技術で拓かれる新たな中枢関門の正体
3. 学会等名 日本薬学会第37年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 Next generation quantitative proteomics and its application to metal transport study
3. 学会等名 第22回日本蛋白質科学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 次世代型プロテオミクスで拓かれる新たな中枢関門の正体
3. 学会等名 第21 回医療薬学若手研究者セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 次世代型定量プロテオミクスによって拓かれる中枢関門研究の新地平
3. 学会等名 学術変革領域「脳分子探査」セミナー（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 次世代型定量プロテオミクスが拓く中枢関門研究の新天地
3. 学会等名 第6回日本質量分析学会東北談話会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤川ラリブレダ、佐藤哲、神戸大朋、内田康雄
2. 発表標題 血液脳関門に高発現するトランスポーターMFSD10の新規基質探索
3. 学会等名 第61回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 佐藤哲、赤川ラリブレダ、内田康雄
2. 発表標題 血液脳関門 MFSD10 による薬物の脳移行性と中枢作用の制限
3. 学会等名 第61回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内田 康雄, 平野 誠巳, 寺崎 哲也
2. 発表標題 亜鉛輸送をはじめとする肝臓トランスポーター群のタンパク質絶対発現量と局在の網羅的解明
3. 学会等名 生命金属科学 夏の合宿
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹内妃奈、後藤諒平、Magdalena Luczak、臼井拓也、田野光敏、高尾昌樹、寺崎哲也、内田康雄
2. 発表標題 ヒト、ブタ血液クモ膜関門におけるタンパク質発現量解析及び輸送担体細胞膜局在の一斉解明
3. 学会等名 日本医用マススペクトル学会第46回年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平良怜雅、平野誠巳、池田千絵美、田野光敏、高尾昌樹、寺崎哲也、内田康雄
2. 発表標題 quantitative Global Absolute Proteomics (qGAP) 法を用いたヒト脳毛細血管内皮細胞株 (hCMEC/D3細胞) のヒト血液脳関門モデルとしての特性評価
3. 学会等名 日本薬剤学会第36年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Y Uchida
2. 発表標題 P-glycoprotein activation at the blood-brain barrier as a new potential therapy of brain infarct
3. 学会等名 the 23rd North American ISSX and 35th JSSX Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y Uchida
2. 発表標題 Next generation quantitative proteomics opens up the new fields of CNS barrier studies
3. 学会等名 Cerebral Vascular Biology Conference (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内妃奈、臼井拓也、後藤諒平、田野光敏、高尾昌樹、寺崎哲也、内田康雄
2. 発表標題 (永井財団大学院学生スカラシップ採択) 定量プロテオミクスによるヒト血液クモ膜関門における薬物輸送担体及び薬物代謝酵素の網羅的発現量解析
3. 学会等名 日本薬学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 臼井拓也、竹内妃奈、平野誠巳、三城智人、後藤諒平、田野光敏、高尾昌樹、寺崎哲也、内田康雄
2. 発表標題 ヒト血液脳脊髄液関門を介した高分子輸送経路の網羅的探索: 脳室への薬物送達における葉酸受容体 の有用性
3. 学会等名 日本薬学会第35年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 内田康雄 (日本薬学会奨励賞受賞講演)
2. 発表標題 定量プロテオミクスに基づく血液脳関門の輸送機能および病態変動機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 臼井拓也、内田康雄、後藤諒平、三城智人、田野光敏、高尾昌樹、寺崎哲也
2. 発表標題 定量プロテオミクスを用いたヒト脈絡叢における膜タンパク質の網羅的発現解析
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤理沙、内田康雄、大森広太郎、梅津美奈、Gerald Grant、Brenda Porter、Anthony Bet、立川正憲、臼井拓也、寺崎哲也
2. 発表標題 SWATH定量プロテオミクスに基づくヒト小児てんかんの焦点部位における血液脳関門と脳実質組織の病態変動機構の網羅的解明
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 竹内妃奈、内田康雄、後藤諒平、臼井拓也、田野光敏、高尾昌樹、寺崎哲也
2. 発表標題 定量プロテオミクスによるヒト血液クモ膜関門における薬物輸送担体及び薬物代謝酵素の発現量解析
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 半田拓巳、内田康雄、佐々木颯、臼井拓也、寺崎哲也
2. 発表標題 Laser Microdissectionを用いたホルマリン固定パラフィン包埋切片の病変部位特異的なプロテオミクス定量系の確立：胆管結紮マウス肝臓のタンパク質発現量変動解析
3. 学会等名 日本薬学会 第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y Uchida
2. 発表標題 Key Issues and Our Solutions in Transporter Proteomics
3. 学会等名 The Seminar of University of Eastern Finland, School of Pharmacy (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y Uchida
2. 発表標題 Blood-brain barrier P-glycoprotein activation as a new potential therapy of brain infarct
3. 学会等名 34th JSSX annual conference (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 R Sato, Y Uchida, K Omori, M Umetsu, G Grant, B Porter, A Bet, M Tachikawa, T Usui, and T Terasaki
2. 発表標題 Anti-epileptic drug metabolizing enzymes are upregulated at the blood-brain barrier in pharmacoresistant childhood epilepsy: SWATH-based comprehensive quantitative proteomic study
3. 学会等名 34th JSSX annual conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 H Takeuchi, Y Uchida, R Goto, M Luczak, T Usui and T Terasaki
2. 発表標題 (英語口頭発表部門で優秀口頭発表賞を受賞(47演題中4演題)学部4年生が受賞するのは快挙) OCT2 protein is expressed in CSF side of the porcine blood-arachnoid barrier, while MATE1 is in blood side: Application of qTAP to transporter localization
3. 学会等名 34th JSSX annual conference
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田康雄
2. 発表標題 Next generation quantitative proteomics “SWATH-MS法”
3. 学会等名 東京大学大学院薬学系研究科セミナー(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 笠森なな、内田康雄、寺崎哲也
2. 発表標題 (永井財団大学院学生スカラシップ採択) 網羅的かつ高精度なトランスポーター基質探索に向けたカクテル輸送実験におけるSWATH-斉定量法の評価
3. 学会等名 日本薬学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤諒平、内田康雄、竹内妃奈、Magdalena Luczak、白井拓也、立川正憲、寺崎哲也
2. 発表標題 (口頭発表部門で優秀発表賞を受賞) 脈絡叢と脳軟髄膜の標的プロテオミクス解析：ブタ1 頭あたりの脈絡叢と脳軟髄膜におけるトランスポータータンパク質の発現量解析と膜タンパク質の膜局在の網羅的解明
3. 学会等名 第41回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤理沙、内田康雄、大森広太郎、梅津美奈、Gerald Grant、Brenda Porter、Anthony Bet、立川正憲、白井拓也、寺崎哲也
2. 発表標題 薬剤耐性型てんかん患者の血液脳関門で薬物代謝酵素が発現上昇する。
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 竹内妃奈、内田康雄、後藤諒平、Magdalena Luczak、白井拓也、寺崎哲也
2. 発表標題 ブタ血液クモ膜関門におけるトランスポーター13分子の局在一斉解明
3. 学会等名 第58回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Y Uchida, R Goto, T Usui, M Tachikawa and T Terasaki	4. 発行年 2022年
2. 出版社 Springer	5. 総ページ数 812
3. 書名 Drug Delivery to the Brain - Physiological Concepts, Methodologies and Approaches - The second edition	

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究代表者ホームページ (内田康雄) https://www.hiroshima-u.ac.jp/pharm/research/lab/Molecular_Systems_Pharmaceutics</p>
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
<p>アバーソルド ルーディー (Aebersold Ruedi)</p>	<p>スイス連邦工科大学・分子システム生物学・教授</p>	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
	ピコッティ パオラ (Picotti Paola)	スイス連邦工科大学・分子システム生物学・教授	
	サワー ウィ (Sauer Uwe)	スイス連邦工科大学・分子システム生物学・教授	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関			
スイス	スイス連邦工科大学			