

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19390061
 研究課題名 (和文) ヒスタミン系に残されている未解決の分子・神経薬理学的課題へのアプローチ
 研究課題名 (英文) Molecular Neuropharmacology on histamine system : From basic to clinical investigation on unsolved issues.
 研究代表者
 谷内 一彦 (YANAI KAZUHIKO)
 東北大学・大学院医学系研究科・教授
 研究者番号：50192787

研究成果の概要：

ヒスタミンH2、H4受容体のカルボキシル末端の機能と細胞内情報伝達機能について、プロテオミクスの技術を導入して研究を行った。H2、H4受容体C末端領域の結合タンパク質の同定をおこない、H4受容体C末端に結合した蛋白質として small GTPase Rhoファミリー (Rac1、Rac2) を同定した。H2受容体については、C末に結合する蛋白質として Dynamin など 12種の蛋白質を同定して、さらに Dynamin に関してその機能を解析した。臨床研究として、ヒトのヒスタミン神経の性差について^[11C]Doxepin を用いて PET 臨床研究を行った。帯状回、前頭葉、側頭葉など大脳皮質を中心に 10-20%ほど女性は H1 受容体量が多かった。さらに神経性食欲異常症では海馬において高い H1 受容体量を示した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2008年度	6,900,000	2,070,000	8,970,000
年度			
年度			
年度			
総計	14,500,000	4,350,000	18,850,000

研究分野：薬理学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：ヒスタミン、ヒスタミン受容体

1. 研究開始当初の背景

ヒスタミン・システムは 1910 年に Dale らによりその作用が見出されて以来現在まで多くの薬理学研究者の研究対象である。研究代表者も約 20 年間ヒスタミンに関する研究を行ってきたが、現在までに解決されていない重要な課題が残されている。具体的には以下のような課題が残されている。①ヒスタミン受容体のカルボキシル (C) 末端の機能と

細胞内情報伝達機能、②ヒスタミン特異的トランスポーターの存在の有無とその輸送メカニズム、③ヒスタミン神経系の神経変性トランスジェニック・モデル動物の作成と機能評価、④ヒスタミン神経の変性疾患は存在するか？⑤H4受容体の新しい機能の解明。本研究の目的は、現在までに明確になっていない①～⑤の解決すべき重要な課題について、解決への糸口を発見し、ヒスタミン研究の格段

の発展を図ることにある。

2. 研究の目的

ヒスタミンH1, H2, H3, H4受容体のカルボキシル (C) 末端の機能と細胞内情報伝達機能について、プロテオミクスの技術を導入して研究を新しく展開する必要がある (Kuramasu A et al. *J. Pharmacol. Sci.* 101: 7-11, 2006)。H1, H2, H3, H4受容体について細胞質内未知蛋白質との相互作用による新しい機能メカニズムの解明を目指すことが基礎研究の目的である。

ヒスタミン神経はオレキシン神経変性によるナルコレプシーのように明確な病態が未だに明らかにされていない。研究申請者は1990年から、 ^{14}C Pyrilamine, ^{14}C Doxepinを用いた PET 臨床研究を継続的に行い、ヒスタミン神経系の病態研究おこなってきた。現在までに主にアルツハイマー病、うつ病、統合失調症における変化を明らかにしている。探索的 PET 研究を継続させて、ヒスタミン神経系の病態における役割を明らかにする必要がある。特にヒスタミン受容体の男女差と神経性食欲異常症においてヒスタミン受容体の役割を明らかにするのが臨床研究の目的である。

3. 研究の方法

基礎研究：ヒスタミン受容体に関するプロテオミクス研究：ヒスタミンH1, H2, H3, H4受容体のカルボキシル (C) 末端の機能と細胞内情報伝達機能について、プロテオミクスの技術を導入して研究おこなった。用いた方法は GST 融合ヒスタミン受容体 C 末端、MBP 融合 SNARE 蛋白質 (シンタキシン、SNAP25、VAMP2 等) や細胞質内蛋白質を大腸菌で発現させる。GST 融合ヒスタミン受容体と MBP 融合蛋白質を試験管内で反応させた後、グルタチオンビーズで GST 融合蛋白質及び結合蛋白質を回収する。その後、抗 MBP 抗体を用いてウェスタンブロットを行い、ヒスタミン受容体と蛋白質群との結合を確認する。結合が確認されたものについて、ヒスタミン受容体に様々な欠失や点変異を挿入し、結合に必要な領域・アミノ酸を同定する。結合部位の同定にあたっては、他の GPCR 受容体のアミノ酸配列との相同性を参考にして、変異を挿入し結合部位を同定した (Kuramasu A et al. *J. Pharmacol. Sci.* 101: 7-11, 2006)。

臨床研究：日本国内で開発された第二世代抗ヒスタミン薬であるベポタスチンを服用した時のヒスタミンH1受容体占拠率を ^{14}C doxepinを用いて測定した。陽性対象としてジフェンヒドラミン 30 mgを用いた。プロトコールは東北大学医学部・医学系研究科倫理委員会の承認を得て研究を行い、8人男性被験者に協力をお願いして書面で同意を

得た。デザインは7日以上の間隔をあけてベポタスチン 10 mg、ジフェンヒドラミン 30 mg、プラセボの3群のクロスオーバー試験である。放射化学的純度は99%以上であった。比放射能； 120.9 ± 80.6 GBq/mmol (3268 ± 2177 mCi/mmol)、投与放射能； 135 ± 20 MBq (3.66 ± 0.54 mCi)、投与量； 1.587 ± 0.895 nmolである。

H1受容体の男女差と神経性食欲低下症研究では、20歳代の健康成人男性11名、健康成人女性12名、神経性食欲異常症12名においてヒスタミンH1受容体を測定した。ヒスタミンH1受容体に結合親和性の高い ^{14}C doxepinを ^{14}C methyl triflateを用いて各被験者ごとに合成した。放射化学的・化学的純度はそれぞれ99%、97%以上であった。比放射能； 93.5 ± 50.1 GBq/mmol (2528 ± 1355 mCi/mmol)、投与放射能； 117 ± 23 MBq (3.16 ± 0.62 mCi)、投与量； 1.86 ± 1.64 nmolである。

4. 研究成果

(1) 基礎研究：ヒスタミンH2, H4受容体のカルボキシル (C) 末端の機能と細胞内情報伝達機能について、プロテオミクスの技術を導入して研究を行った。H2受容体については、C末に結合する蛋白質として Dynamin, Synapsin, Tublin など12種の蛋白質を同定して、さらにDynaminに関してその機能を詳細に解析した。H2受容体のC末を欠失させるとDynaminとの結合性とinternalizationが消失した。またDynaminの dominant negative form である K44E を発現させてもinternalizationが消失し、ヒスタミンH2アゴニスト刺激によるERK1/2の賦活化もK44Eで低下した。このようなK44Eの抑制作用はC末を欠失したH2受容体ではなくなった。このような結果は、アゴニスト刺激によるH2受容体のinternalizationとERK1/2の賦活化はDynamin依存性であることがわかった。本研究は *Journal of Neurochemistry* に掲載されている。

さらにH4受容体C末端領域の結合タンパク質の同定をおこない、ヒスタミンH4受容体C末端に結合した蛋白質として、初めて、small GTPase Rhoファミリーに属するRac1およびRac2を同定した。Rac1およびRac2とH4受容体はin vitroで直接結合した。Rac1およびRac2存在下において、H4受容体にリガンドが結合することにより、Racが活性化されることが初めて明らかとなった。H4受容体およびGタンパク質を介して、Racは活性化されると同時に、Gタンパク質を介さない経路で不活性化され、制御されている。H4受容体を介したRac調節は、ヒスタミンに対するケモタキシス調節に関与する可能性があることが

明確になった。

(2) 臨床研究：我々は、種々の抗ヒスタミン薬の脳移行性のスペクトラムを受容体占拠率の値を使用して作成を進めてきた。国内で開発された第二世代抗ヒスタミン薬であるベポタスチン 10 mg と鎮静性第一世代抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン 30 mg のヒスタミン H1 受容体占拠率を健常成人男性において測定した。ベポタスチン 10 mg の H1 受容体占拠率が約 15% と 20% 以下であるのに対して、ジフェンヒドラミンの H1 受容体占拠率は 57% と 50% を超えていることが確認され、PET による分子イメージング法により鎮静作用の定量的評価ができることを国産の抗ヒスタミン薬の評価でも確認した。この成果は British Journal of Clinical Pharmacology に掲載された。さらに第二世代抗ヒスタミン薬抗ヒスタミン薬は軽度鎮静性のもので非鎮静性にもとに分類できることが最近認識されているが、軽度鎮静性抗ヒスタミン薬による H1 受容体占拠率に用量依存性があることを異なる投与量で比較した研究はまだなかった。我々は、軽度鎮静性抗ヒスタミン薬による H1 受容体占拠率の用量依存性をセチリジン 10mg および 20mg の比較 PET 試験を行い、セチリジン 10mg 投与では受容体占拠率 20% 以下だが、20mg では 20% を超えることを示した。このことは鎮静作用が弱いとされる薬剤でも用量が増えると鎮静作用が発現する危険性があることを示唆する重要な意味をもつと考えられた。

現代社会におけるストレス疾患の増加とともに、精神神経疾患における脳内ヒスタミン受容体分布に関する臨床研究も積み重ねてきた。その一環として、神経性食欲不振症患者における脳内ヒスタミン受容体分布の特徴について測定を行なった。すなわち、中枢ヒスタミン作動性神経系は種々の脳機能を調整しているが、摂食行動の調節はヒスタミン作動性神経系が関与する代表的機能の一つである。我々は、女性の脳が男性よりも高いヒスタミン H1 受容体密度を持ち、かつ中枢ヒスタミン H1 受容体が神経性食欲不振症患者で増加しているのではないかという仮説を検証した。対象者は、神経性食欲不振症患者 12 名（女性）、健常女性 11 名、健常男性 12 名であった。¹¹C]doxepin の経静脈投与後に PET 撮影を行なった。関心領域に基づいたヒスタミン H1 受容体に対する¹¹C]doxepin の受容体結合能の測定を行なった。被験者の異常な摂食行動、抑うつ、状態不安を、それぞれ EAT-26、SDS、STAI 等のスケールを用いて評価した。

女性における¹¹C]doxepin の受容体結合能は、多くの脳部位において、男性よりも高い傾向が認められ、とくに扁桃体、海馬、内側前頭前野、眼窩前頭皮質と側頭葉皮質におい

て有意に高かった。また、AN 患者では、扁桃体とレンズ核で健常女性よりも有意に高い¹¹C]doxepin の受容体結合能が観察された。また、AN 患者において、扁桃体と視床の¹¹C]doxepin の受容体結合能は、EAT-26 スコアと負の相関を示した。また、扁桃体、前帯状回と眼窩前頭皮質において¹¹C]doxepin の受容体結合能と SDS または STAI スコア間の有意な負の相関が観察された。これらの所見は、女性が主として大脳辺縁系において男性よりも高いヒスタミン H1 受容体密度を持つという第 1 の仮説を支持し、AN 患者が扁桃体を中心とする大脳辺縁系においてより高いヒスタミン H1 受容体を発現している可能性があることを示唆した。以上の成果は Biological Psychiatry に掲載されている。

5. 主な発表論文等（計 29 件）

- ① Ogawa S, Yanai K, Watanabe T, Wang ZM, Akaike H, Ito Y, Akaike N. Histamine responses of large neostriatal interneurons in histamine H1 and H2 receptor knock-out mice. Brain Res Bull. 78(4-5):189-194 (2009) 査読有
- ② Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, Yoshida Y, Watanabe T, Yanai K, Mignot E. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. Sleep 32(2):175-180 (2009) 査読有
- ③ Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kano M, Karahashi M, Endo Y, Morisita J, Sato Y, Adachi M, Itoh M, Hongo M. Increased Brain Histamine H1 Receptor Binding in Patients with Anorexia Nervosa. Biol Psychiatry 65(4):329-335 (2009) 査読有
- ④ 谷内一彦、田代学、岡村信行 中枢に移行しない第二世代抗ヒスタミン薬：PET による脳内移行性に関する研究 西日本皮膚科 71 巻 1 号：3-6 (2009) 査読無（依頼）
- ⑤ 谷内一彦、田代学 インペアード・パフォーマンス：国際標準に基づく抗ヒスタミン薬の使用法 医薬ジャーナル 45:687-693 (2009) 査読無（依頼）
- ⑥ Xu AJ, Kuramasu A, Maeda K, Kinoshita K, Takayanagi S, Fukushima Y, Watanabe T, Yanagisawa T, Sukegawa J, Yanai K. Agonist-induced internalization of histamine H2 receptor and activation of extracellular signal-regulated kinases are dynamin-dependent. J Neurochem 107: 208-217 (2008) 査読有
- ⑦ Jia F, Mobarakeh JI, Dai H, Kato M, Xu A, Okuda T, Sakurai E, Okamura N, Takahashi K, Yanai K. Blocking histamine H1 improves learning and mnemonic dysfunction in mice

- with social isolation plus repeated methamphetamine injection. *J Pharmacol Sci.* 2008;107(2):167-174. 査読有
- ⑧ Tashiro M, Duan X, Kato M, Miyake M, Watanuki S, Ishikawa Y, Funaki Y, Iwata R, Itoh M, Yanai K. Brain histamine H1 receptor occupancy of orally administered antihistamines, bepotastine and diphenhydramine, measured by PET with 11C-doxepin. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 ;65(6):811-21. 査読有
- ⑨ Maeda K, Haraguchi M, Kuramasu A, Sato T, Ariake K, Sakagami H, Kondo H, Yanai K, Fukunaga K, Yanagisawa T, Sukegawa J. CLIC4 interacts with histamine H3 receptor and enhances the receptor cell surface expression. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008 ;369(2):603-608. 査読有
- ⑩ Tashiro M, Sakurada Y, Mochizuki H, Horikawa E, Maruyama M, Okamura N, Watanuki S, Arai H, Itoh M, Yanai K. Effects of a sedative antihistamine, D-chlorpheniramine, on regional cerebral perfusion and performance during simulated car driving. *Hum Psychopharmacol.* 2008 ;23(2):139-150. 査読有
- ⑪ Watanabe C, Orito T, Watanabe H, Mizoguchi H, Yonezawa A, Yanai K, Mobarakeh JI, Onodera K, Sakurada T, Sakurada S. Intrathecal high-dose histamine induces spinally-mediated nociceptive behavioral responses through a polyamine site of NMDA receptors. *Eur J Pharmacol.* 2008 ;581(1-2):54-63. 査読有
- ⑫ Okamura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, Yanai K. In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65:472-479. 査読有
- ⑬ Okamura N, Furumoto S, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Imaging amyloid pathology in the living brain. *Curr Med Imaging Rev.* 2008; 4:56-62. 査読有
- ⑭ 谷内一彦、須原哲也 序にかえて「脳の核医学分子イメージング」 臨床放射線 53(7): 845-848 (2008) 査読無 (依頼)
- ⑮ 谷内一彦、田代学 抗ヒスタミン薬のヒスタミンH1拮抗作用とインペアード・パフォーマンス 臨床免疫・アレルギー科 50(1):46-51, 2008 査読無 (依頼)
- ⑯ 川島眞、江藤隆史、江畑俊哉、大谷道輝、片山一朗、幸野健、瀧川雅浩、田邊昇、中川秀巳、原田昭太郎、古川福実、森川昭広、谷内一彦 アレルギー性皮膚疾患におけるエビデンスに基づいた抗ヒスタミン薬の選択 臨床皮膚科 62(1): 8-15 (2008) 査読無 (依頼)
- ⑰ Funaki Y, Sato K, Kato M, Ishikawa Y, Iwata R, Yanai K. Evaluation of the binding characteristics of [(18)F]fluoroproxyfan in the rat brain for in vivo visualization of histamine H(3) receptor. *Nucl Med Biol.* 2007 ; 34(8):981-987. 査読有
- ⑱ Mochizuki H, Tashiro M, Gyoba J, Suzuki M, Okamura N, Itoh M, Yanai K. Brain activity associated with dual-task management differs depending on the combinations of response modalities. *Brain Res.* 1172C:82-92 (2007) 査読有
- ⑲ Murakami M, Nakagawasai O, Yanai K, Nunoki K, Tan-No K, Tadano T, Iijima T. Modified behavioral characteristics following ablation of the voltage-dependent calcium channel beta3 subunit. *Brain Res.* 1160: 102-112 (2007) 査読有
- ⑳ Kano M, Hamaguchi T, Itoh M, Yanai K, Fukudo S. Correlation between alexithymia and hypersensitivity to visceral stimulation in human. *Pain* 132(3):252-263 (2007) 査読有
- ㉑ Mochizuki H, Sadato H, Saito D. N., Toyoda H, Tashiro M, Okamura N, Yanai K. Neural correlates of perceptual difference between itching and pain: A human fMRI study. *Neuroimage* 36: 706-717 (2007) 査読有
- ㉒ Dai H, Kaneko K, Kato H, Fujii S, Jing Y, Sakurai E, Kato M, Okamura N, Kuramasu A, Yanai K. Selective cognitive dysfunction in mice lacking histamine H1 and H2 receptors. *Neuroscience Research* 57(2):306-313 (2007) 査読有
- ㉓ Ishiwata K, Kawamura K, Yanai K, Hendrikse H.N. In Vivo Evaluation of P-Glycoprotein Modulation of 8 PET Radioligands Used Clinically. *J Nucl Med* 48:81-87 (2007) 査読有
- ㉔ Furumoto S, Okamura N, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. Recent advances in the development of amyloid imaging agents. *Curr Top Med Chem.* 2007;7(18):1773-1789. 査読有
- ㉕ Yanai K, Tashiro M. The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: An insight from human PET studies. *Pharmacology & Therapeutics* 113: 1-15 (2007) 査読有
- ㉖ 谷内一彦、岡村信行、田代学 脳内に移行する抗ヒスタミン薬の小児に与える影響 小児科 48(10): 1435-1443 (2007) 査読有
- ㉗ 鈴木美穂、岡村信行、谷内一彦 PETによる分子・機能イメージングを組み合わせた脳機能研究 認知神経科学 9(1): 62-65 (2007) 査読無 (依頼)
- ㉘ 谷内一彦、加藤元久 抗アレルギー薬、抗精神病薬、抗うつ薬のヒスタミンH1拮抗作

用と認知機能 脳 21 解説「脳とくすり」
10(1): 85-90 (2007) 査読無 (依頼)

⑳ 田代学、谷内一彦 ヒスタミン受容体の分子イメージング BRAIN AND NERVE 59(3): 221-231 (2007) 査読無 (依頼)

[学会発表] (計 31 件)

- ① 谷内一彦. 抗ヒスタミン薬の最新科学: インペアード・パフォーマンスを中心に. 第 8 2 回日本薬理学会. 2009/3/16-18 横浜
- ② 井筒敏恵、櫻井映子、及川綾子、瀧野奈緒子、谷内一彦. 高速液体クロマトグラフィーを用いた簡便なヒスタミンと 1-メチルヒスタミンの同時定量. 第 8 2 回日本薬理学会. 2009/3/16-18 横浜
- ③ 加藤元久、田代学、吉沢正彦、張冬穎、岡村信行、福土審、谷内一彦. ヒト脳内ヒスタミンH1 受容体の男女差: PET研究 第 8 2 回日本薬理学会. 2009/3/16-18 横浜
- ④ 高柳詩織、木下和樹、佐藤岳哉、前田恵、原口満也、谷内一彦、福永浩司、柳澤輝行、助川淳. ヒスタミンH3 受容体に結合し発現量を制御するタンパク質の新たな同定. 第 8 2 回日本薬理学会. 2009/3/16-18 横浜
- ⑤ 張冬穎、櫻井映子、瀧野奈緒子、谷内一彦. 脳スライスからの内因性モノアミン同時遊離測定法の開発: ヒスタミン受容体遺伝子ノックアウトマウスへの応用. 第 8 2 回日本薬理学会. 2009/3/16-18 横浜
- ⑥ 助川淳、木下和樹、高柳詩織、佐藤岳哉、前田恵、原口満也、谷内一彦、福永浩司、柳澤輝行. ヒスタミンH3 受容体の細胞表面発現調節. 第 8 2 回日本薬理学会. 2009/3/16-18 横浜
- ⑦ 瀧野奈緒子、櫻井映子、岩村樹憲、谷内一彦. 規制薬物誘発の異常行動とヒスタミン神経. 第 8 2 回日本薬理学会. 2009/3/16-18 横浜
- ⑧ Yanai K, Okamura N. Molecular PET imaging in Alzheimer disease: From basic development to clinical application. 4th Japan-China Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology. 2009/3/18 横浜
- ⑨ Okamura N, Yanai K. Molecular PET imaging of acetylcholine esterase, histamine H1 receptor and amyloid deposits in Alzheimer disease. 13th International Conference on Biomedical Engineering (ICBME2008). 2008/12/05~06 シンガポール
- ⑩ 谷内一彦. 薬理学から見た理想的な抗ヒスタミン薬とは? 第 5 8 回日本アレルギー学会秋季学術大会. 2008/11/27~29 東京

⑪ 瀧野奈緒子、櫻井映子、奥田友宏、岩村樹憲、谷内一彦. 中枢ヒスタミン受容体の規制薬物誘発行動異常への関与. 第 3 8 回日本精神神経薬理学会. 2008/10/01~03 東京

⑫ 谷内一彦. 鎮静性抗ヒスタミン薬による認知機能低下と運転への影響. 第 1 7 回日本交通医学工学研究会. 2008/9/23 名古屋

⑬ Takino N, Sakurai E, Iwamura T, Yanai K. Effects of methamphetamine on locomotor sensitization and conditioned place preference in histamine receptor deficient mice. XI Workshop on apoptosis in biology and medicine. 2008/9/12~14 仙台

⑭ 谷内一彦、徐阿晶、櫻井映子、倉増敦朗. ヒスタミンH2 受容体カルボキシル末端に結合する蛋白質の同定と機能解析. 第 5 1 回日本神経化学会. 2008/9/11~13 富山

⑮ K. Yanai, N. Okamura, M. Tashiro. PET evaluation of sedative properties of antihistamines. World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2008/7/27~8/01 カナダ・ケベック

⑯ 谷内一彦、岡村信行、田代学. 脳内ヒスタミン神経機能イメージング. 第 31 回日本神経科学会. 2008/7/09~11 東京

⑰ K. Yanai. Sedation and impaired performance by antihistamines: PET measurements of H1 receptor occupancy. International Investigative Dermatology 2008. 2008/5/14~17 京都

⑱ 軽部雅崇、若林深恵、倉増敦朗、谷内一彦. カゼインキナーゼIIはヒトヒスタミンH4 受容体カルボキシル末端に結合する. 第 81 回日本薬理学会. 2008/03/17~19 横浜

⑲ 倉増敦朗、助川淳、佐藤岳哉、櫻井映子、渡邊建彦、柳澤輝行、谷内一彦. ヒスタミンH3 受容体カルボキシル末端はGi蛋白質を介するシグナリングに必要である. 第 81 回日本薬理学会. 2008/03/17~19 横浜

⑳ 瀧野奈緒子、櫻井映子、岩村樹憲、谷内一彦. MDMA、5-MeO-DIPT、メタアンフェタミンの慢性投与による逆耐性形成と場所嗜好性. 第 81 回日本薬理学会. 2008/03/17~19 横浜

㉑ 原口満也、前田恵、倉増敦朗、佐藤岳哉、谷内一彦、福永浩司、柳澤輝行、助川淳. ヒスタミンH3 受容体の細胞表面発現に対する細胞内クロライドチャンネルの影響. 第 81 回日本薬理学会. 2008/03/17~19 横浜

㉒ 若林深恵、倉増敦朗、谷内一彦. 低分子量G蛋白質RacはヒスタミンH4 受容体C末端に結合する. 第 81 回日本薬理学

会. 2008/03/17~19横浜

㉓ 徐阿晶、倉増敦朗、前田恵、福嶋康、渡辺建彦、柳澤輝行、助川淳、谷内一彦. ヒスタミンH2 受容体カルボキシ末端に結合する蛋白質の同定と機能解析. 第 81 回日本薬理学会. 2008/03/17~19横浜

㉔ 櫻井映子、倉増敦朗、岡村信行、谷内一彦. ヒスタミン受容体遺伝子欠損がマウスの行動変化に及ぼす影響. 第 81 回日本薬理学会. 2008/03/17~19横浜

㉕ 谷内一彦、望月秀紀、岡村信行、加藤元久、櫻井映子、定藤規弘. ヒスタミンによる痒みの脳内メカニズム研究: fMRI. 第 11 回日本ヒスタミン学会. 2007/12/14~15 富山

㉖ Kazuhiko Yanai. Sedation and impaired performance by antihistamines: PET measurements of H1 receptor occupancy. World Allergy Congress 2007/12/02~12/06 バンコク・タイ

㉗ 谷内一彦. 分子イメージング法の創薬科学へのインパクト. ゲノム創薬フォーラムキーテクノロジー. 2007/9/10

㉘ 谷内一彦. 抗アレルギー薬のヒスタミン H1 拮抗作用とインペアード・パフォーマンス. 第 57 回日本アレルギー学会. 2007/11/01~11/03 横浜

㉙ 谷内一彦、岡村信行、加藤元久、船木善仁、荒井啓行、目黒謙一、岩田錬. C11-Donpezil を用いたアセチルコリンエステラーゼの分子イメージング. 日本神経精神薬理学会. 2007/7/11-13 札幌

㉚ 谷内一彦. 最新の薬理学から見た抗ヒスタミン薬の適切な使用法. 第 30 回日本プライマリー・ケア学会 2007/5/26~5/27

㉛ Kazuhiko Yanai, Hongmei Dai, Eiko Sakurai, Takehiko Watanabe. The role of histamine receptors on cognition. European Histamine Research Society. 2007/5/09~5/12 フローレンス・イタリア

[図書] (計 3 件)

1. Sakurai E, Sakurai E, Watanabe T, Yanai K. Uptake of L-histidine and histamine biosynthesis at the blood-brain barrier. Inflamm Res. 2009 Mar 10. [Epub ahead of print]
2. Sakurai E, Kuramasu A, Watanabe T, Yanai K. Multiple histamine receptor gene knockout mice and their phenotypes. Inflamm Res. 2009 Mar 10. [Epub ahead of print]
3. Yanai K, Dai H, Sakurai E, Watanabe T. The roles of histamine H1 receptors on cognition. Inflamm Res. 2008; 57 Suppl 1:S39-40.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷内 一彦 (YANAI KAZUHIKO)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号: 50192787

(2) 研究分担者

倉増 敦朗 (KURAMASU ATSUO)
東北大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 90302091
櫻井 映子 (SAKURAI EIKO)
東北大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号: 90153949
渡邊 建彦 (WATANABE TAKEHIKO)
東北大学・大学院医学系研究科・名誉教授
研究者番号: 70028356

(3) 連携研究者

岡村 信行 (OKAMURA NOBUYUKI)
東北大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号: 40361076
田代 学 (TASHIRO MANABU)
東北大学・サイクロトロン RI センター・准教授
研究者番号: 00333477