

令和 5 年 5 月 8 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03403

研究課題名（和文）血液網膜関門カチオン性物質輸送に寄与する機構としてのMCT9・14の役割解明

研究課題名（英文）Role of MCT9 and 14 as mechanisms of transporting cationic drugs/compounds at the blood-retinal barrier.

研究代表者

細谷 健一（Hosoya, Ken-ichi）

富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授

研究者番号：70301033

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,600,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では循環血液と網膜とを隔てる血液網膜関門（BRB）に発現するにも関わらず、薬物等の輸送への関与が不明確であるモノカルボン酸トランスポーター（MCT）であるMCT9とMCT14などの重要性実証を目的とした研究を遂行した。MCT9やMCT14を含めた各種MCTファミリーのアフリカツメガエル卵母細胞（oocytes）発現系を構築し、カチオン薬物・化合物を含めたいくつかの新規輸送基質を同定した。遺伝子ノックダウン解析を通じ、MCT14がBRBの機能恒常性に役割を果たす可能性が示され、それに加えて生体内エネルギー貯蔵物質の動態に役割を果たすMCT分子種が見出された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血液網膜関門（BRB）を介した薬物の輸送について一部寄与分子が明らかにされていない等、生体における化合物・薬物の動態について分子レベルでの解明は不十分なままである。薬物・化合物を認識し、輸送する分子構造の特徴は見出されてきており、「立体構造的にトランスポーターと推定されるものの、生体における役割が決定付けられていない」オーファン分子の発現・機能についての研究が、この解明に繋がると期待される。本研究では、このオーファン分子に属するMCTの生体における役割の端緒が明らかになり、それを基にした医療・創薬が進むと期待される。この点から、学術的・社会的意義は高い成果であると期待される。

研究成果の概要（英文）： This study aimed at elucidating importance of orphan monocarboxylate transporters (MCTs), including MCT9 and MCT14, which are expressed at the blood-retinal barrier separating the retina from the circulating blood. At first, we established *Xenopus laevis* oocytes overexpressing each MCT. Using the overexpressing oocytes, cationic substrates of MCT9 and MCT14 have been newly identified. To clarify the involvement of substrate transport via MCT such as MCT9 and MCT14, techniques of gene-knockdown for the MCTs were developed. With the techniques, it is suggested that MCT14 plays a role in the functional and physiological homeostasis at the blood-retinal barrier. Moreover, we have identified contribution of MCT12 to biosynthesis and tissue distribution of creatine, an energy battery in the body. In conclusion, several physiological importance of MCT molecules is determined through this research.

研究分野：中枢神経系関門薬物動態学

キーワード：血液網膜関門 MCT モノカルボン酸トランスポーター カチオン性薬物 内側血液網膜関門 網膜毛細血管内皮細胞

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「見る」を司る網膜の異常は、ヒトの quality of life (QOL) を著しく損なう。この網膜の異常に起因する視覚障害を有する患者について、その 50%以上を占めるのは 40 歳以上のヒトにおける後天的な疾患、即ち「加齢」や「生活習慣」がリスクファクターである原因疾患によることが知られている。これらリスクファクターとなる網膜疾患として、糖尿病網膜症や加齢黄斑変性症、緑内障、網膜色素変性症が挙げられ、これら疾患時には網膜組織内環境のホメオスタシスが破綻し、神経細胞の異常興奮などが発生している。そのため、「網膜神経細胞の過剰興奮」の抑制を可能とする生体分子メカニズムの理解とその応用は、これら網膜疾患を克服し、QOL 向上に繋がる。少子高齢化社会を迎える現代にて、本研究に対する要望性は高く、その成果の社会的波及効果は極めて高いと判断される。

本研究グループはこれまでの研究を通じ、循環血液と網膜とを隔てる血液網膜関門 (BRB) において、選択的な基質認識性を示す各種トランスポーターの循環血液-網膜間における物質交換への役割を明らかにしてきている。本関門が存在することで、各種網膜疾患に対する薬理作用として有望なシーズが見出されたとしても、治療薬としての実現が困難な現状である。申請者は、「神経細胞過剰興奮を引き起こすアミン類や、神経細胞に対し保護的効果を有する薬は”カチオン性”化合物であることから、BRB に存在するカチオン性化合物輸送機構を解明することで、この難局を打破出来る」と考え、BRB カチオン性化合物輸送機構解明に取り組んでいる。その結果、以下(1)-(2)に詳述するように、既知の輸送機構では説明がつかない、カチオン性化合物輸送機構の存在を見出した。

- (1) Verapamil や propranolol、神経保護作用を示す clonidine などのカチオン性薬物は、血液から BRB を介し網膜へ促進的に輸送されたが、その輸送について OCT/SLC22A などの典型的カチオン輸送担体の関与は否定された。
- (2) 神経細胞に対し障害を示す 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) や spermine は、網膜から BRB を介し循環血液中へ排出される。MPP⁺や spermine は上記 OCT 類の基質・阻害剤として報告されているが、それらの排出輸送にはこれらの分子は関与していなかった。

これらの輸送プロセスに関わる寄与分子の特定は、網膜疾患治療薬の動態学的な選定法の確立や、網膜からの効率的な神経毒性物質排除法の開発に繋がる。

研究代表者はこのプロセスに関わる別の輸送機構として、遺伝子配列として特定されているものの、組織における発現を含めその生理機能が不明確なトランスポーター様分子 (オーファントランスポーター) に注目し、BRB 発現と機能を予備的に検証した。BRB は、網膜毛細血管内皮細胞を実体とする内側血液網膜関門 (inner BRB) と、網膜色素上皮細胞を実体とする外側血液網膜関門 (outer BRB) にて構成されている。オーファントランスポーターの中で、モノカルボン酸輸送担体 MCT ファミリーに分類される MCT9・14 について、ラット inner BRB および outer BRB モデル細胞における mRNA 発現が示唆された。また、これら分子に対し特異的な抗体を能動免疫法によって作出し、免疫組織化学的解析を実施したところ、*in vivo* ラット inner および outer BRB の細胞膜表面における局在性が示された。従って、本オーファン MCT は循環血液-網膜間における薬物・化合物輸送について、固有の役割を果たす可能性が考えられた。

2. 研究の目的

上記研究背景から、本研究の当初目的は、BRB を介したカチオン性薬物を含めた薬物・化合物の輸送に対する MCT9・14 の役割を決定付けることとしていた。本研究を進める過程で、対象 MCT として取り上げた MCT9・14 分子種の単離に成功した。そこで、BRB のみならず、同定した基質と分子との関係性から、生体におけるオーファン MCT の重要性を明らかにすることも合わせて目的とし、本課題研究を遂行した。

3. 研究の方法

- (1) MCT 高発現 *Xenopus Laevis* oocytes 発現系

Wistar/ST 系雄性各種組織から TRIzol 試薬 (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA) を用いて total RNA を調製した。本 total RNA から合成した complementary DNA を鋳型として polymerase chain reaction を行うことで、各種 MCT open reading frame を cloning した。単離した MCT 分子種は pGEM-HE plasmid に組み込み、T7 RiboMax™ Large Scale RNA Production System (Promega, Madison, WI, USA) を用いて対象分子の complementary RNA (cRNA) を合成した。雌性アフリカツメガエル (カトーS カガク, Chiba, Japan) から卵母細胞を調製し、濾胞細胞除去後に解析対象分子 cRNA を ~50 ng 注入した。指定時間培養後に、各種輸送解析に供した。

- (2) ラット組織初代培養細胞の調製

ラット初代培養肝実質細胞を調製するため、同ラットの肝臓を酵素処理にて単細胞化し、~600 μm の金属 mesh にて濾した後、Percoll 密度勾配遠心法を実施した。調製した肝細胞を Collagen I でコーティングされた培養器に播種し、10% FBS を含有した低濃度グルコース DMEM 中にて

37°C・5% CO₂環境下にて培養した。ラット腎近位尿細管上皮細胞を調製するため、Wistar/ST系雄性ラット腎皮質をミンスし、酵素処理を施した。ナイロンメッシュ (200 μm) を通過し、85 μm cell strainer にて保持されたサンプルを回収し、Hank's balanced salt solution にて洗浄した。洗浄後のサンプルを Collagen I コーティングの培養器に播種し、10% fetal bovine serum (FBS) 含有ダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM)/F12 にて 37°C・5% CO₂環境下にて培養した。これら細胞における MCT 遺伝子ノックダウンは Lipofectamine RNAiMAX (ThermoFisher Scientific) を用いた siRNA 導入にて行った。

(3) BRB モデル細胞株を用いた各種解析

条件的不死化ラット網膜毛細血管内皮細胞株 (TR-iBRB2 細胞) とラット網膜色素上皮細胞株 (RPE-J 細胞) は Collagen I コーティングされた培養器を用いて 33°C・5% CO₂環境下にて培養した。これら細胞へ Lipofectamine RNAiMAX を用いて siRNA を導入することで、遺伝子ノックダウンを行った。化合物輸送能は放射性同位元素標識化合物を用いた輸送解析にて評価し、代謝フラックスは Extracellular Flux Analyzer XFe24 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) にて測定した。

4. 研究成果

(1) MCT9 および MCT14 を始めとした MCT を高発現した oocytes を用いた基質化合物探索

各種 MCT を高発現した oocytes を用いて、カチオン性薬物・化合物を含めた輸送基質同定を試みた。MCT9 高発現 oocytes において、nuclease-free water を注入した control oocytes と比較して有意な 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP⁺) と choline の取り込み上昇が示された。本 oocytes における MPP⁺取り込みについては飽和性が示され、その K_m 値は 27 mM、V_{max} 値は 9.8 nmol/hr/oocytes であった。さらに、本 oocytes における MPP⁺取り込みには静止膜電位依存性は示されず、細胞外 Na⁺および Cl⁻感受性が示された。以上から、MCT9 は既知の有機カチオン輸送担体群とは異なる輸送特性を示す MPP⁺トランスポーターであることが示唆された。さらに、oocytes 内からの排出輸送を通じ、MCT9 高発現によって oocytes 外への creatine と acetyl L-carnitine 排出輸送は亢進することが示唆された。この creatine 排出輸送能の亢進は MCT12 によっても示され、MCT9 と MCT12 は細胞内から細胞外への creatine 排出輸送機能を有することが示唆された。

同様に、MCT14 高発現 oocytes を用いて輸送基質を探索した。Control oocytes と比較し MCT14 高発現 oocytes において有意な取り込み上昇が示された化合物・薬物は L-histidine と nicotinate、L-proline であった。一方で、有意な取り込み低下が示されたものは、L-arginine や L-glutamine、histamine、pyridoxine、D-serine、spermine であった。以上から、MCT14 はこれら化合物の細胞形質膜における輸送に影響を与えることが示唆された。

(2) 末梢組織における creatine 輸送に影響を与える MCT 分子種の決定付け

MCT9 と MCT12 が creatine 排出輸送能を示すことから、生体における creatine 動態にこれら分子種が何らかの役割を果たす可能性が考えられた。エネルギー貯蔵物質である creatine の生合成に主な寄与を果たすのは肝臓であることから、肝実質細胞から循環血液中への供給に役割を果たすと仮説が立てられた。肝実質細胞に対し siRNA 導入による MCT 分子 RNAi を行った後に [¹⁴C]creatine 排出輸送を評価したところ、MCT9 遺伝子ノックダウンでは変化は示されなかったものの、MCT12 遺伝子ノックダウンでは有意な [¹⁴C]creatine 排出輸送能低下が示された。この MCT12 について肝実質細胞形質膜における発現・局在も示されたことから、肝臓における循環血液中への正味の creatine 供給に少なくとも一部 MCT12 が関与することが示唆された。

この MCT12 について creatine の類似化合物認識性も合わせて評価した結果、creatine 前駆体であるグアニジノ酢酸 (GAA) について MCT12 高発現による oocytes 内から外への放出能促進が示された。GAA は腎臓の近位尿細管において生合成されることが知られている。初代培養近位尿細管上皮細胞を用いた解析にて、MCT12 は腎近位尿細管上皮細胞における GAA 放出に一部関与することが示唆された。MCT12 を対象とした免疫組織化学的解析の結果、腎近位尿細管上皮細胞の血液側形質膜に局在することが示されたことから、MCT12 は循環血液中への GAA 供給に役割を果たすことが示唆された。

(3) MCT14 の血液網膜関門における役割解明

(1)の MCT14 高発現 oocytes において輸送が変化した薬物・化合物について、BRB を介したこれらの輸送に MCT14 が関与するかを検討することを目的に、MCT14 遺伝子ノックダウン処理後の TR-iBRB2 細胞や RPE-J 細胞を用いた薬物等の輸送解析を行った。その結果、非ノックダウン細胞と比較して明確に輸送が変化した化合物・薬物は存在せず、MCT14 は(1)にて輸送基質候補として見出された物質の輸送への関与しない、もしくはその寄与は非常に小さいことが示唆された。ただし、MCT14 ノックダウン処理後の TR-iBRB2 細胞および RPE-J 細胞を観察した結果、導入処理後数日経過した際のコンディションが全体的に悪くなる傾向が示された。そこで、MCT14 はこれら細胞の生理学的恒常性に関与すると仮説を立て、MCT14 siRNA 導入処理後の細胞における中間代謝能を解析した。代謝フラックス解析の結果、MCT14 ノック

ダウンによって TR-iBRB2 細胞や RPE-J 細胞における酸素消費速度 (OCR) が低下し、特に TR-iBRB2 細胞においてその変化は顕著であった。ミトコンドリア機能を示すパラメーターについて比較を行ったところ、MCT14 siRNA 導入にて有意な低下が示されたものは基礎呼吸とプロトンリーク、ATP 産生能であった。以上のことから、MCT14 は inner BRB における機能恒常性維持に役割を果たす可能性が示された。

(4) 結論と今後の展望

本研究を通じ、BRB を含めた組織におけるオーファン MCT の役割について一部明らかとなった。本研究ではカチオン性薬物の BRB を介した輸送について、NMDA 受容体拮抗薬であるアマンタジンが BRB を介し促進的に網膜へと移行すること、そしてその輸送を担うメカニズムの化合物認識特性についても明らかにしている。これら本研究成果を基に、BRB 機能維持を含めたオーファン MCT の医療・創薬への応用が進み、特に網膜への保護効果が期待される薬物の送達戦略が構築されていくものと期待される。

< 引用文献 >

- Jomura R, Tanno Y, Akanuma S, Kubo Y, Tachikawa M, Hosoya K. Contribution of monocarboxylate transporter 12 to blood supply of creatine on the sinusoidal membrane of the hepatocytes. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2021, 321, G113-G122
- Jomura R, Tanno Y, Akanuma S, Kubo Y, Tachikawa M, Hosoya K. Monocarboxylate transporter 12 as a guanidinoacetate efflux transporter in renal proximal tubular epithelial cells. *Biochim. Biophys. Acta Biomembr.*, 2020, 1862: 183434
- Shinozaki Y, Akanuma S, Mori Y, Kubo Y, Hosoya K. Comprehensive evidence of carrier-mediated distribution of amantadine to the retina across the blood-retinal barrier in rats. *Pharmaceutics*, 2021, 13: 1339
- Shinozaki Y, Tega Y, Akanuma S, Hosoya K. The structural characteristics of compounds interacting with the amantadine-sensitive drug transport system at the inner blood-retinal barrier. *Pharmaceutics*, 2023, 16: 435

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 5件）

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 Shinozaki Y, Tega Y, Akanuma S, Hosoya K | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 The structural characteristics of compounds interacting with the amantadine-sensitive drug transport system at the inner blood-retinal barrier | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Pharmaceuticals | 6. 最初と最後の頁 435 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ph16030435 | 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 Daikohara K, Akanuma S, Kubo Y, Hosoya K | 4. 巻 23 |
| 2. 論文標題 Lipopolysaccharide-induced functional alteration of P-glycoprotein in the ex vivo rat inner blood-retinal barrier | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences | 6. 最初と最後の頁 15504 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/ijms232415504 | 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 Yamamoto Y, Akanuma S, Kon H, Endo H, Kubo Y, Hosoya K | 4. 巻 351 |
| 2. 論文標題 Newly-established in vitro inner BRB spheroids to elucidate retinal Ang2-linked substance transfer | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Journal of Controlled Release | 6. 最初と最後の頁 8~21 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jconrel.2022.09.019 | 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 Jomura R, Akanuma S, Kubo Y, Tachikawa M, Hosoya K | 4. 巻 19 |
| 2. 論文標題 Processing mechanism of guanidinoacetate in choroid plexus epithelial cells: conversion of guanidinoacetate to creatine via guanidinoacetate N-methyltransferase and monocarboxylate transporter 12-mediated creatine release into the CSF | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Fluids and Barriers of the CNS | 6. 最初と最後の頁 42 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12987-022-00328-w | 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 Akanuma S, Han M, Murayama Y, Kubo Y, Hosoya K | 4. 巻 39 |
| 2. 論文標題 Differences in cerebral distribution between imipramine and paroxetine via membrane transporters at the rat blood-brain barrier. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Pharm. Res. | 6. 最初と最後の頁 223-237 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11095-022-03179-0 | 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 Tajima K, Akanuma S, Ohishi Y, Yoshida Y, Bauer B, Kubo Y, Inouye M, Hosoya K | 4. 巻 343 |
| 2. 論文標題 Freshly isolated retinal capillaries to determine efflux transporter function at the inner BRB. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 J. Control. Release | 6. 最初と最後の頁 434-442 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jconrel.2022.01.037 | 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 Jomura R, Akanuma S, Tachikawa M, Hosoya K | 4. 巻 1864 |
| 2. 論文標題 SLC6A and SLC16A family of transporters: Contribution to transport of creatine and creatine precursors in creatine biosynthesis and distribution. | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Biochim. Biophys. Acta Biomembr. | 6. 最初と最後の頁 183840 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamem.2021.183840 | 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 Hosoya K, Akanuma S, Kubo Y | 4. 巻 141 |
| 2. 論文標題 Role of the blood-retinal barrier transporters: antiaging in retina. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Yakugaku Zasshi | 6. 最初と最後の頁 1319-1325 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.21-00158-2 | 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 - |

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Shinozaki Y, Akanuma S, Mori Y, Kubo Y, Hosoya K | 4. 巻 13 |
| 2. 論文標題 Comprehensive evidence of carrier-mediated distribution of amantadine to the retina across the blood-retinal barrier in rats. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Pharmaceutics | 6. 最初と最後の頁 1339 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics13091339 | 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 Jomura R, Tanno Y, Akanuma S, Kubo Y, Tachikawa M, Hosoya K | 4. 巻 321 |
| 2. 論文標題 Contribution of monocarboxylate transporter 12 to blood supply of creatine on the sinusoidal membrane of the hepatocytes. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. | 6. 最初と最後の頁 G113-G122 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajpgi.00143.2021 | 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 Jomura R., Tanno Y., Akanuma S., Kubo Y., Tachikawa M., Hosoya K. | 4. 巻 1862 |
| 2. 論文標題 Monocarboxylate transporter 12 as a guanidinoacetate efflux transporter in renal proximal tubular epithelial cells | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Biochim. Biophys. Acta Biomembr. | 6. 最初と最後の頁 183434 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbamem.2020.183434 | 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 Kubo Y., Yamada M., Konakawa S., Akanuma S., Hosoya K. | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Uptake study in lysosome-enriched fraction: critical involvement of lysosomal trapping in quinacrine uptake but not fluorescence-labeled verapamil transport at blood-retinal barrier | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Pharmaceutics | 6. 最初と最後の頁 747 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/pharmaceutics12080747 | 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 - |

〔学会発表〕 計23件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 2件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 大小原 清貴, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 リポ多糖が誘発するラット内側血液網膜関門P-糖タンパク質の機能減弱メカニズム解明 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第143回年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 繁昌 志帆, 手賀 悠真, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 稲垣 舞, 立川 正憲, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 ヒト脳毛細血管内皮細胞株hCMEC/D3細胞におけるcreatine輸送の特徴 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第143回年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 定村 龍太, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 立川 正憲, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 脈絡叢上皮細胞におけるグアニジノ酢酸からのクレアチン生合成と脳脊髄液中へのMCT12を介したクレアチン排出輸送 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第143回年会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大小原 清貴, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 ラット単離網膜毛細血管を用いた内側血液網膜関門P-糖タンパク質機能変動メカニズムの解明 |
| 3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第134回例会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 横川 瑞葵, 福永 飛自幾, 定村 龍太, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 内側血液網膜関門におけるモノカルボン酸トランスポーター14の発現・機能 |
| 3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第134回例会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 繁昌 志帆, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 稲垣 舞, 立川 正憲, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 ヒト血液脳関門モデル細胞におけるcreatine輸送特性 |
| 3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第134回例会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 大小原 清貴, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 ラット内側血液網膜関門におけるリポ多糖誘発性P-糖タンパク質の機能変動 |
| 3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 定村 龍太, 赤沼 伸乙, 立川 正憲, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 脈絡叢から脳脊髄液へのMCT12を介したクレアチン輸送 |
| 3. 学会等名 日本薬物動態学会第37回年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大小原 清貴, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 リボ多糖処理による内側血液網膜関門P-糖タンパク質の機能変動 |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会第37年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 篠崎 友亮, 赤沼 伸乙, 森 唯衣香, 久保 義行, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 血液網膜関門を介したamantadineの網膜への輸送特性 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 新たな血液網膜関門輸送研究手法の開発に基づく本関門を介した血液-網膜間薬物動態の制御分子機構解明 |
| 3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 篠崎 友亮, 赤沼 伸乙, 森 唯衣香, 久保 義行, 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 アマンタジンの網膜分布に関与する血液網膜関門輸送機構 |
| 3. 学会等名 日本薬物動態学会 第36回年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 篠崎 友亮、赤沼 伸乙、森 唯衣香、久保 義行、細谷 健一 |
| 2. 発表標題 血液網膜関門を介した網膜へのamantadine輸送 |
| 3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第133回例会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 篠崎 友亮、赤沼 伸乙、森 唯衣香、久保 義行、細谷 健一 |
| 2. 発表標題 血液網膜関門を介した循環血液からの網膜へのamantadine輸送 |
| 3. 学会等名 第42回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Jomura R, Tanno Y, Akanuma S, Kubo Y, Tachikawa M, Hosoya K |
| 2. 発表標題 Monocarboxylate transporter 12 (MCT12) mediates efflux transport of guanidinoacetate and creatine in the process of endogenous creatine supply in the kidney and liver. |
| 3. 学会等名 6th Toyama-Basel Joint Symposium 2021 (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Jomura R, Tanno Y, Akanuma S, Kubo Y, Tachikawa M, Hosoya K |
| 2. 発表標題 Monocarboxylate transporter 12 (MCT12) contributes to process of creatine biosynthesis as an efflux transporter of creatine and guanidinoacetate in the kidney and liver. |
| 3. 学会等名 2021 CSPS/PSJ/CC-CRS Symposium (国際学会) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 篠崎 友亮、赤沼 伸乙、久保 義行、細谷 健一 |
| 2. 発表標題 血液網膜関門におけるamantadine取り込み解析 |
| 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 定村 龍太、丹野 優、赤沼 伸乙、久保 義行、立川 正憲、細谷 健一 |
| 2. 発表標題 肝臓におけるクレアチン排出に対するMCT12の関与 |
| 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 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 血液網膜関門機能と薬物網膜移行に関する生物薬剤学的研究 |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 細谷 健一、赤沼 伸乙、久保 義行 |
| 2. 発表標題 眼科製剤を考えるための薬物動態：眼内薬物動態に関わるトランスポーター |
| 3. 学会等名 日本薬剤学会第35年会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 久保 義行、山田 未希、赤沼 伸乙、細谷 健一 |
| 2. 発表標題 血液網膜関門カチオン性薬物輸送に対するリソソーム内薬物取り込みの影響 |
| 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 細谷 健一 |
| 2. 発表標題 血液網膜関門における薬物輸送機構：飲む目薬開発に向けて |
| 3. 学会等名 第31回日本緑内障学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 細谷 健一、赤沼 伸乙、久保 義行 |
| 2. 発表標題 血液網膜関門におけるトランスポーター：網膜のアンチエイジング |
| 3. 学会等名 日本薬学会第141年会 |
| 4. 発表年 2021年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|---|
| 富山大学薬学部 薬剤学研究室 http://www.pha.u-toyama.ac.jp/phaphzai/index-j.html |
|---|

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 |
|-------|---|---|----|
| 研究分担者 | 田淵 圭章 (Tabuchi Yoshiaki) (20322109) | 富山大学・学術研究部薬学・和漢系・教授 (13201) | |
| 研究分担者 | 久保 義行 (Kubo Yoshiyuki) (20377427) | 富山大学・学術研究部薬学・和漢系・准教授 (13201) | |

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 | | |
|---------|------------------------|--|--|
| 米国 | University of Kentucky | | |