

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25293036

研究課題名(和文) 網膜疾患治療薬送達に向けた血液網膜関門カチオン性薬物輸送機構の解明とその実証

研究課題名(英文) Evaluation of cationic drug transport system at the blood-retinal barrier to deliver the drugs to the retina

研究代表者

細谷 健一 (Hosoya, Ken-ichi)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授

研究者番号：70301033

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は網膜疾患治療に対しポテンシャルを有するカチオン性薬物を網膜へ効率的に送達することを目標とし、循環血液と網膜とを隔てる血液網膜関門に存在する輸送機構の詳細解明に取り組んだ。血液網膜関門モデル細胞及び正常及び遺伝子欠損ラットを用いた解析から、血液網膜関門には有機カチオン性薬物を循環血液中から網膜へと促進的に供給する機構の存在が実証され、その特性について一部明らかとなった。また、サルを用いた解析において、有機カチオン性薬物の一つ、ベラパミルについて、網膜への移行性は脳への移行性と比して高いことが示され、本取り込み輸送機構は網膜へと選択的に薬物を送り込むルートになり得ると期待される。

研究成果の概要(英文)：In this study, we try to evaluate the transport mechanisms of cationic drugs at the blood-retinal barrier (BRB) to deliver cationic drugs for the therapy of retinal diseases. Through the transport studies using the in vitro BRB model cells and in vivo rat studies with gene-knockout rats, it was clarified that blood-to-retina transport system(s) for the cationic drugs were existed at the BRB. In addition, the amount of verapamil, one of the cationic drugs, in the retina of monkeys after i.v. administration was higher than that in the brain, suggesting that the capacity of verapamil influx transport at the BRB is greater than that at the blood-brain barrier. From our results, it is considered that influx transport mechanism(s) for verapamil at the BRB could be the useful for the drug delivery to the retina in primates.

研究分野：医療系薬学

キーワード：薬学 血液網膜関門 有機カチオン輸送体 内側血液網膜関門 トランスポーター

## 1. 研究開始当初の背景

「見る(視覚)」の後天的な異常は生活の質を著しく低下させる。視覚異常・失明を引き起こす眼疾患として、年間1万人が失明に至る緑内障や加齢黄斑変性症、糖尿病性網膜症がある。これらの疾患は「加齢」がリスクファクターであり、超高齢化社会を迎えつつある日本にて、これら眼疾患に対する治療法確立は急務の課題である。

これら眼疾患に対する治療は、外科的手法にて主に治療が試みられているが、根治には至っていない。さらに、その施術による眼内炎症や網膜剥離などが問題とされている。また、これら疾患治療に有望な薬理学的創薬標的(受容体など)は明らかにされているものの、眼球奥に位置する網膜へ薬を送達する必要があるため、眼球内へ薬剤を直接投与する手法がとられている。いずれの手法も、病院内で、かつ熟練した医師による施術が必要である。さらに眼圧上昇や眼内炎などの処置に伴う副作用が発生する危険性が高い(Adv. Drug Deliv. Rev., 52, 5-16 (2001))。点眼による投薬では、網膜へ達するまでに涙液希釈や鼻腔への流出、角膜や結膜の透過によって、透過性が高いとされている脂溶性薬物でも利用率は1%以下であるため、現実的ではない。従って、眼疾患治療を現実にする上で『安全かつ効率的な網膜への薬物デリバリー法の確立』は、薬理標的が明らかになりつつある現在、必須の課題である。

網膜は眼球後部に位置するため、点眼や眼球周辺への投与と比較し、網膜に張り巡らされている血液網膜関門(BRB)を介し薬物を網膜へ送り込むのがリーズナブルである。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(RPE)細胞を実体とする(outer BRB)で構成されている。緑内障などの眼疾患に対する治療効果が期待される薬物(神経保護作用薬)はカチオン帯電性薬物であり、BRBにはそのような薬物を認識し、網膜への移行を著しく妨げる排出輸送担体 P-糖タンパク質(P-gp)が存在するため、網膜へ送達するのは困難と考えられた。一方、申請者はカチオン性薬物で P-gp の基質であるベラパミルの BRB 透過について、「BRB は『ベラパミル認識性の薬物輸送システム』を有しており、その認識システムは薬物の物性との相関性を有する」ことを見出した。「脂溶性の高いカチオン性薬物は P-gp によって網膜へのインフラックス輸送が制限されるため、網膜への薬物送達は断念せざるを得ない」と一般には考えられていた。上記の申請者の予備的検討結果から、「BRB カチオンインフラックス機構の認識特性を解明し、本機構に認識させることで、BRB を突破することが可能である」という可能性が導き出される。

## 2. 研究の目的

本研究は、血液網膜関門(BRB)有機カチオン化合物促進輸送機構を応用し、網膜への選択的かつ効率的な薬物送達法実現を目的とする。申請者は、血液網膜関門にこれまで分子実体が明らかにされている有機カチオン輸送担体(OCTs)とは異なる、薬物認識型輸送システムが存在するを見いだして

いる。本研究はこの薬物認識特性を生物学的 *in vitro* ツールによる評価から解明し、さらにそのゲートに対する評価クライテリアを決定し、認識性を高める方法論を確立する。そして、そのゲートを利用した網膜への薬物輸送の有用性を、齧歯動物(ラット)と霊長類(サル)両面から実証し、網膜への効率的な薬物デリバリーを実現する上での基盤を築く。

## 3. 研究の方法

### (1) 総頸動脈投与法による網膜移行性評価

ペントバルビタール麻酔下6週齢雄性ラットもしくは P-gp 欠損ラットの総頸動脈を単離し、対象化合物 ( $[^3\text{H}]$ もしくは $[^{14}\text{C}]$ 標識)を BRB 透過 reference 化合物である $[^3\text{H}]\text{water}$ もしくは $[^{14}\text{C}]\text{n-butanol}$ と同時に瞬時投与し、reference 化合物と比して網膜へ移行した対象化合物の量を retinal uptake index (RUI, %)として評価した。

### (2) 条件的不死化ラット網膜毛細血管内皮細胞株を用いた化合物輸送解析

ラット BRB 実体細胞である網膜毛細血管内皮細胞の条件的不死化細胞株 (TR-iBRB2 細胞)を用いた輸送解析を実施した (Exp. Eye Res., 72, 163-72 (2001))。コラーゲン I でコーティングした 24-well 細胞培養プレートに TR-iBRB2 細胞を播種し、指定時間培養後、細胞表面を生理 buffer (ECF buffer) で3回洗浄後、 $[^3\text{H}]$ 標識対象化合物をアプライした。指定時間経過後、細胞表面を ECF buffer で洗浄後、細胞を可溶化し、細胞への化合物蓄積量を評価した。

### (3) アカゲザルへの化合物投与試験

約6年齢のアカゲザルへ ketamine-atropine 及び propofol 投与にて鎮静・麻酔した後、R- $[^{11}\text{C}]$ ベラパミルを静脈内投与した。microPET Focus 220 (Siemens)にて positron emission tomography (PET) 解析を行い、網膜への蓄積度を評価した。

## 4. 研究成果

### (1) カチオン性薬物・化合物の血液網膜関門輸送特性

BRB を構成する関門の一つ、inner BRB における有機カチオン性薬物輸送特性を解明することを目的に各種カチオン性薬物・化合物を用いた輸送解析を実施した。

比較的カチオン帯電性を有するアミノ酸である L-オルニチンをモデル基質として、輸送解析を実施した。Inner BRB モデル細胞である TR-iBRB2 細胞を用いた解析の結果、カチオン性アミノ酸輸送担体 CAT1 の寄与が強く示唆された。In vivo 循環血液から網膜への L-オルニチン輸送を評価した結果、CAT1 の基質となるアミノ酸で網膜への L-オルニチン輸送が阻害された一方、その他カチオン性アミノ酸を認識する輸送担体阻害条件下において変化は観察されなかった。従って、循環血液から網膜方向への L-オルニチン輸送には CAT1 が関与することが示唆された。

カチオン性薬物としてベラパミルに加え、プロプラノロールやピリラミンをカチオン性薬物モデル化合物として、TR-iBRB2 細胞

を用いた輸送解析を実施した。その結果、これら薬物の輸送は担体介在型であるものの、既知カチオン輸送担体(OCT・OCTN・MATE・PMAT)の基質では阻害されず、それらの基質ではない有機カチオン性薬物によって阻害された。ベラパミルとプロプラノロールについて、in vivo ラット BRB を介した循環血液から網膜への移行特性を評価した結果、TR-iBRB2 細胞にて阻害が示された薬物の共存にて、循環血液から網膜へのベラパミル及びプロプラノロール移行性は低下した。従って、inner BRB におけるベラパミル・プロプラノロール輸送機構は、循環血液中から網膜への有機カチオン性薬物の輸送に寄与する可能性が高い。

本 inner BRB における輸送機構の薬物認識特性を明らかにすることを目的とし、プロプラノロールの輸送に対する各種カチオン性薬物の阻害効果を検証した。その結果、多くのカチオン性薬物についてプロプラノロール輸送に対する阻害効果(阻害強度・IC<sub>50</sub>値)と、阻害剤の水-オクタノール分配係数の対数値(Log DC)と相関が示された。一方、その結果から外れた薬物・化合物も存在し、輸送特性の同一性と相違を詳細に明らかにすることで、その輸送機構解明に繋がると期待される。

## (2) カチオン性薬物の網膜移行性への P-gp の影響

ベラパミルは P-gp の輸送基質であり、この P-gp は BRB 及び循環血液と脳とを隔てる血液脳関門(BBB)に発現し、網膜及び脳への薬物移行を制限することが報告されている。BRB ベラパミル輸送への P-gp の影響を明らかにすることを目的に、P-gp を欠損している Mdr1a ノックアウトラットを用いた in vivo BRB 透過解析を実施した。総頸動脈投与方法にて P-gp 欠損ラットにおける循環血液から網膜への化合物移行性を評価した結果、受動拡散透過型化合物の移行性は野生型と比較し大きく変化しなかったことから、P-gp 欠損によって BRB は構造的に破綻していないことが示唆された。ベラパミルに加え、P-gp の基質として報告されているキニジン及びジゴキシンの網膜移行性について、ジゴキシンの場合は P-gp 欠損ラットにおいて網膜移行性が野生型と比較し上昇したものの、ベラパミルとキニジンについて変化は観察されなかった。一方、脳移行性を同様に評価したところ、上記 3 化合物すべてについて野生型比較し、P-gp 欠損ラットにおいて移行性の上昇が観察された。本結果から、BBB において P-gp はこれら薬物の移行性に影響を与えるものの、BRB に発現する P-gp はベラパミルとキニジンの網膜移行性に影響を大きく与えないことが示唆された。さらに、P-gp 欠損ラット網膜への [<sup>3</sup>H]ベラパミル移行は非標識ベラパミル及びピンラスチンによって低下したことから、循環血液から BRB を介した網膜へのベラパミル移行に influx 輸送担体が関与することが示唆され、本 influx 機構解明の重要性が示唆された。

## (3) アカゲザル網膜へのベラパミル移行性の脳への移行性との差異

霊長類における網膜への薬物送達への BRB 有機カチオン性薬物輸送機構の有意性評価のため、アカゲザルへの R-[<sup>11</sup>C]ベラパミル投与試験を実施した。PET によって網膜移行性を組織学的に評価した結果、投与 2.5 分後に網膜において R-[<sup>11</sup>C]ベラパミル由来のシグナルが観察された。シグナル強度を定量化した結果、網膜蓄積量は adult サルにおいて 1.1 mL/cm<sup>3</sup> retina であった。本蓄積量は脳と比して約 1.4 倍であったことから、アカゲザルにおいてもまた、中枢神経系組織の中で網膜において促進的にベラパミルは移行することが示唆された。以上から、霊長類におけるベラパミル輸送系の網膜疾患治療薬送達への有用性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 18 件)

- (1) Tega Y., Yuzurihara C., Kubo Y., Akanuma S., Ehrhardt C., Hosoya K., Functional expression of nicotine influx transporter in A549 human alveolar epithelial cells. *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 31, 99-101 (2016) DOI: 10.1016/j.dmpk.2015.11.006
- (2) Fujii S., Setoguchi C., Kawazu K., Hosoya K., Functional characterization of carrier-mediated transport of pravastatin across the blood-retinal barrier in rats. *Drug Metab. Dispos.*, 43, 1956-9 (2015) DOI: 10.1124/dmd.115.066266
- (3) Kubo Y., Obata A., Akanuma S., Hosoya K., Impact of cationic amino acid transporter 1 on blood-retinal barrier transport of L-ornithine. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 56, 5925-32 (2015) DOI: 10.1167/iovs.15-17398
- (4) Salomon J.J., Gausterer J.C., Yahara T., Hosoya K., Huwer H., Hittinger M., Schneider-Daum N., Lehr C.M., Ehrhardt C., Organic cation transporter function in different in vitro models of human lung epithelium. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 80, 82-8 (2015) DOI: 10.1016/j.ejps.2015.08.007
- (5) Sakurai T., Akanuma S., Usui T., Kubo Y., Tachikawa M., Hosoya K., Excitatory amino acid transporter 1-mediated L-glutamate transport at the inner blood-retinal barrier: possible role in L-glutamate elimination from the retina. *Biol. Pharm. Bull.*, 38, 1087-91 (2015) DOI: 10.1248/bpb.b15-00226
- (6) Akanuma S., Zakoji N., Kubo Y., Hosoya K., In vitro study of L-glutamate and L-glutamine transport in retinal pericytes: involvement of excitatory amino acid transporter 1 and alanine-serine-cysteine 2. *Biol. Pharm. Bull.*, 38, 901-8 (2005) DOI: 10.1248/bpb.b15-00133
- (7) Tega Y., Kubo Y., Yuzurihara C., Akanuma S., Hosoya K., Carrier-mediated transport of nicotine across the inner blood-retinal barrier: involvement of a novel organic cation transporter driven by an outward H<sup>+</sup> gradient. *J. Pharm. Sci.*, 104, 3069-75

- (2015) DOI: 10.1002/jps.24453
- (8) Salomon J.J., Hagos Y., Petzke S., Kuhne A., Gausterer J.C., Hosoya K., Ehrhardt C., Beta-2 Adrenergic agonists are substrates and inhibitors of human organic cation transporter 1. *Mol. Pharm.*, 12, 2633-41 (2015) DOI: 10.1021/mp500854e
- (9) Zakoji N., Akanuma S., Tachikawa M., Hosoya K., Involvement of cationic amino acid transporter 1 in L-arginine transport in rat retinal pericytes. *Biol. Pharm. Bull.*, 38, 257-62 (2015) DOI: 10.1248/bpb.b14-00637
- (10) Tega Y., Akanuma S., Kubo Y., Hosoya K., Involvement of the H<sup>+</sup>/organic cation antiporter in nicotine transport in rat liver. *Drug Metab. Dispos.*, 43, 89-92 (2015) DOI: 10.1124/dmd.114.061002
- (11) Fujii S., Setoguchi C., Kawazu K., Hosoya K., Impact of P-glycoprotein on blood-retinal barrier permeability: comparison of blood-aqueous humor and blood-brain barrier using mdr1a knockout rats. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 55, 4650-8 (2014) DOI: 10.1167/iovs.13-13819
- (12) Kubo Y., Tsuchiyama A., Shimizu Y., Akanuma S., Hosoya K., Involvement of carrier-mediated transport in the retinal uptake of clonidine at the inner blood-retinal barrier. *Mol. Pharm.*, 11, 3747-53 (2014) DOI: 10.1021/mp500516j
- (13) Kubo Y., Tomise A., Tsuchiyama A., Akanuma S., Hosoya K., Involvement of the carrier-mediated process in the retina-to-blood transport of spermine at the inner blood-retinal barrier. *Exp. Eye Res.*, 124, 17-23 (2014) DOI: 10.1016/j.exer.2014.05.002.
- (14) Kubo Y., Kusagawa Y., Tachikawa M., Akanuma S., Hosoya K., Involvement of a novel organic cation transporter in verapamil transport across the inner blood-retinal barrier. *Pharm. Res.*, 30, 847-56 (2013) DOI: 10.1007/s11095-012-0926-y
- (15) Kubo Y., Shimizu Y., Kusagawa Y., Akanuma S., Hosoya K., Propranolol transport across the inner blood-retinal barrier: potential involvement of a novel organic cation transporter. *J. Pharm. Sci.*, 102, 3332-42 (2013) DOI: 10.1002/jps.23535
- (16) Usui T., Kubo Y., Akanuma S., Hosoya K., Beta-alanine and L-histidine transport across the inner blood-retinal barrier: potential involvement in L-carnosine supply. *Exp. Eye Res.*, 113, 135-42 (2013) DOI: 10.1016/j.exer.2013.06.002
- (17) Akanuma S., Hirose S., Tachikawa M., Hosoya K., Localization of organic anion transporting polypeptide (Oatp) 1a4 and Oatp1c1 at the rat blood-retinal barrier. *Fluids Barriers CNS*, 10:29 (2013) DOI: 10.1186/2045-8118-10-29
- (18) 久保 義行, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, カチオン性薬物輸送に見る血液網膜関

門と血液脳関門の類似と相違 . 細胞工学 , 32, 950-4 (2013)

URL:

<http://gakken-mesh.jp/journal/detail/9784780901467.html>

〔学会発表〕(計42件)

- (1) 中沢 亜弓, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一, 血液網膜関門を介した verapamil 輸送における lysosomal trapping の関与, 日本薬学会第 136 年会, 2016 年 3 月 26 日 ~ 2016 年 3 月 29 日, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)
- (2) 細谷 健一, 眼組織とトランスポーター, 第 32 回比較眼科学会基礎部会研究会, 2015 年 12 月 19 日, 愛知県産業労働センター ウィンクあいち (愛知県名古屋市中)
- (3) 手賀 悠真, 譲原 千広, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一, Nicotine 生体膜輸送における H<sup>+</sup>/有機カチオン交換輸送体の関与, 第 37 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2015 年 11 月 19 日 ~ 2015 年 11 月 20 日, 熊本大学 (熊本県熊本市)
- (4) 中沢 亜弓, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一, Verapamil 網膜関門透過に対する lysosomal trapping の寄与, 日本薬学会北陸支部第 127 回例会, 2015 年 11 月 15 日, 富山大学 (富山県富山市)
- (5) 久保 義行, 小畑 晶子, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 血液網膜関門における L-ornithine 輸送への CAT1 (SLC7A1) の関与, 日本薬物動態学会第 30 回年会, 2015 年 11 月 12 日 ~ 2015 年 11 月 14 日, タワーホール船堀 (東京都)
- (6) Fujii S., Setoguchi C., Kawazu K., Hosoya K., Evaluation of carrier-mediated influx and efflux transport of pravastatin across the blood-retinal barrier in rats., 20<sup>th</sup> North American ISSX Meeting, 2015 年 10 月 18 日 ~ 2015 年 10 月 22 日, Orland (USA)
- (7) 久保 義行, 小畑 晶子, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 血液網膜関門を介した L-ornithine 輸送における CAT1 (SLC7A1) の関与, 第 10 回トランスポーター研究会年会, 2015 年 6 月 20 日 ~ 2015 年 6 月 21 日, 慶應義塾大学 (東京都)
- (8) 久保 義行, 山本 正和, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 血液網膜関門を介したカチオン性化合物排出輸送における PMAT (SLC29A4) の関与, フォーラム富山「創薬」第 41 回研究会, 2015 年 5 月 28 日, オークスカナルパークホテル富山 (富山県富山市)
- (9) 久保 義行, 山本 正和, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 内側および外側血液網膜関門における MPP<sup>+</sup>排出輸送の解明, 日本薬剤学会第 30 年会, 2015 年 5 月 21 日 ~ 2015 年 5 月 23 日, 長崎ブリックホール (長崎県長崎市)
- (10) 臼井 拓也, 久保 義行, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 血液脳脊髄液関門 histamine 排出輸送における PMAT の関与, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25 日 ~ 2015 年 3 月 28 日, 神戸サンボホール (兵庫県神戸市)

- (11) 久保 義行, 山本 正和, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 血液網膜関門を介した 1-methyl-4-phenyl-pyridinium (MPP+) 排出輸送における PMAT (SLC29A4) の関与, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25 日 ~ 2015 年 3 月 28 日, 神戸サンボ-ホール (兵庫県神戸市)
- (12) 小畑 晶子, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一, 血液網膜関門を介した L-ornithine 輸送における CAT1 の関与, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25 日 ~ 2015 年 3 月 28 日, 神戸サンボ-ホール (兵庫県神戸市)
- (13) 瀬古 成美, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一, 網膜毛細血管内皮細胞 lysosomal trapping がカチオン性薬物輸送に与える影響, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25 日 ~ 2015 年 3 月 28 日, 神戸サンボ-ホール (兵庫県神戸市)
- (14) 手賀 悠真, 譲原 千広, 久保 義行, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 内側血液網膜関門 nicotine 輸送への H<sup>+</sup>/有機カチオン対向輸送体の関与, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25 日 ~ 2015 年 3 月 28 日, 神戸サンボ-ホール (兵庫県神戸市)
- (15) 土山 愛, 清水 芳美, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一, 内側血液網膜関門を介した clonidine 輸送機構解析, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25 日 ~ 2015 年 3 月 28 日, 神戸サンボ-ホール (兵庫県神戸市)
- (16) 富瀬 彩加, 久保 義行, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 内側血液網膜関門を介した spermine 輸送解析, 日本薬学会第 135 年会, 2015 年 3 月 25 日 ~ 2015 年 3 月 28 日, 神戸サンボ-ホール (兵庫県神戸市)
- (17) 細谷 健一, 赤沼 伸乙, 久保 義行, タウリンの体内動態とタウリントランスポーターの役割, 第 1 回国際タウリン研究会日本部会, 2015 年 2 月 21 日 ~ 2015 年 2 月 22 日, 兵庫医療大学 (兵庫県神戸市)
- (18) 久保 義行, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 血液網膜関門におけるカチオン性薬物輸送機構, 第 36 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2014 年 11 月 20 日 ~ 2014 年 11 月 21 日, 徳島大学 (徳島県徳島市)
- (19) 山本 正和, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一, In vitro 血液網膜関門モデルにおける 1-methyl-4-phenylpyridinium 輸送解析, 日本薬学会北陸支部第 126 回例会, 2014 年 11 月 16 日, 金沢大学 (石川県金沢市)
- (20) 瀬古 成美, 久保 義行, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 網膜毛細血管内皮細胞へのカチオン性薬物取り込みに対する lysosomal trapping の影響, 日本薬学会北陸支部第 126 回例会, 2014 年 11 月 16 日, 金沢大学 (石川県金沢市)
- (21) Kubo Y., Tsuchiyama A., Shimizu Y., Akanuma S., Hosoya K., The blood-to-retina transport of clonidine at the inner blood-retinal barrier., The 19<sup>th</sup> North American ISSX and 29<sup>th</sup> JSSX meeting, 2014 年 10 月 19 日 ~ 2014 年 10 月 23 日, San Francisco (USA)
- (22) Usui T., Kubo Y., Akanuma S., Hosoya K., Involvement of PMAT in histamine efflux from the cerebrospinal fluid across the blood-cerebrospinal fluid barrier., The 19<sup>th</sup> North American ISSX and 29<sup>th</sup> JSSX meeting, 2014 年 10 月 19 日 ~ 2014 年 10 月 23 日, San Francisco (USA)
- (23) Fujii S., Setoguchi C., Kawazu K., Hosoya K., Evaluation of P-glycoprotein and carrier-mediated influx transporters on blood-retinal, -aqueous humor, and -brain barrier permeabilities using the mdrla knockout rats., The 19<sup>th</sup> North American ISSX and 29<sup>th</sup> JSSX meeting, 2014 年 10 月 19 日 ~ 2014 年 10 月 23 日, San Francisco (USA)
- (24) Tega Y., Akanuma S., Kubo Y., Hosoya K., Nicotine transport in the rat blood-brain barrier and liver., The 19<sup>th</sup> North American ISSX and 29<sup>th</sup> JSSX meeting, 2014 年 10 月 19 日 ~ 2014 年 10 月 23 日, San Francisco (USA)
- (25) Hosoya K., Role of the blood-retinal barrier in retinal drug delivery., Strategies for drug development using natural products, 2014 年 10 月 6 日, Seoul (Korea)
- (26) Hosoya K., Roles of the blood-retinal barrier in retinal drug delivery., 17<sup>th</sup> international symposium signal transduction at the blood-brain and blood-retinal barriers, 2014 年 9 月 11 日 ~ 2014 年 9 月 13 日, Dublin (Ireland)
- (27) 細谷 健一, 血液網膜関門トランスポーターと網膜への薬物送達, 第 3 回富山・バーゼル医薬品研究開発シンポジウム, 2014 年 8 月 12 日, 富山国際会議場 (富山県富山市)
- (28) 細谷 健一, 手賀 悠真, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 内側血液網膜関門を介した L-carnosine 前駆物質の網膜供給機構解明, 日本薬剤学会第 29 年会, 2014 年 5 月 27 日 ~ 2014 年 5 月 30 日, 大宮ソニックスシティビル (埼玉県さいたま市)
- (29) 久保 義行, 松永 健甫, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 血液網膜関門における 1-methyl-4-phenylpyridinium 輸送の機能特性, 日本薬剤学会第 29 年会, 2014 年 5 月 27 日 ~ 2014 年 5 月 30 日, 大宮ソニックスシティビル (埼玉県さいたま市)
- (30) 久保 義行, 松永 健甫, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, In vivo ラット血液網膜関門を介した 1-methyl-4-phenylpyridinium 輸送特性, 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27 日 ~ 2014 年 3 月 30 日, 熊本市総合体育館 (熊本県熊本市)
- (31) 臼井 拓也, 久保 義行, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 内側血液網膜関門を介した L-carnosine 前駆物質の網膜供給機構解明, 日本薬学会第 134 年会, 2014 年 3 月 27 日 ~ 2014 年 3 月 30 日, 熊本市総合体育館 (熊本県熊本市)
- (32) 松永 健甫, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 立川 正憲, 細谷 健一, Microdialysis 法を用いた血液網膜関門からの有機カチオン排出輸送の解析, 日本薬学会北陸支部

- 第 125 回例会, 2013 年 11 月 27 日, 北陸大学 (石川県金沢市)
- (33) 清水 芳美, 久保 義行, 草川 友輔, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 内側血液網膜関門 propranolol 輸送における新規輸送担体の関与, 日本薬学会北陸支部第 125 回例会, 2013 年 11 月 27 日, 北陸大学 (石川県金沢市)
- (34) 小畑 晶子, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一, 内側血液網膜関門における L-ornithine 輸送機構解析, 日本薬学会北陸支部第 125 回例会, 2013 年 11 月 27 日, 北陸大学 (石川県金沢市)
- (35) 土山 愛, 清水 芳美, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一, 内側血液網膜関門における clonidine 輸送機構解析, 日本薬学会北陸支部第 125 回例会, 2013 年 11 月 27 日, 北陸大学 (石川県金沢市)
- (36) 富瀬 彩加, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 細谷 健一, 内側血液網膜関門における spermine 輸送特性, 日本薬学会北陸支部第 125 回例会, 2013 年 11 月 27 日, 北陸大学 (石川県金沢市)
- (37) 細谷 健一, 血液網膜関門トランスポーターと輸送特性, 第 57 回日本薬学会関東支部大会, 2013 年 10 月 26 日, 帝京大学 (東京都)
- (38) Kubo Y., Shimizu Y., Kusagawa Y., Akanuma S., Hosoya K., Involvement of a carrier-mediated transport process in the influx transport of propranolol across the inner blood-retinal barrier., 日本薬物動態学会第 28 年会, 2013 年 10 月 9 日 ~ 2013 年 10 月 11 日, タワーホール船堀 (東京都)
- (39) Usui T., Kubo Y., Akanuma S., Hosoya K., Supply of L-carnosine to the retina potentially involves carrier-mediated transport of  $\beta$ -alanine and L-histidine across the inner blood-retinal barrier., 日本薬物動態学会第 28 年会, 2013 年 10 月 9 日 ~ 2013 年 10 月 11 日, タワーホール船堀 (東京都)
- (40) 清水 芳美, 久保 義行, 草川 友輔, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 内側血液網膜関門における propranolol 輸送機構解明, 第 21 回クリニカルファーマシーシンポジウム, 2013 年 7 月 20 日 ~ 2013 年 7 月 21 日, 石川県立音楽堂 (石川県金沢市)
- (41) 細谷 健一, 手賀 悠真, 赤沼 伸乙, 久保 義行, 血液脳関門を介したニコチン輸送におけるピリラミン感受性新規輸送担体の関与, 日本薬剤学会第 28 年会, 2013 年 5 月 23 日 ~ 2013 年 5 月 25 日, 愛知県産業労働センター ウィンクあいち (愛知県名古屋市)
- (42) 久保 義行, 清水 芳美, 草川 友輔, 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 血液網膜関門を介した propranolol 輸送機構, 日本薬剤学会第 28 年会, 2013 年 5 月 23 日 ~ 2013 年 5 月 25 日, 愛知県産業労働センター ウィンクあいち (愛知県名古屋市)

〔図書〕(計 3 件)

- (1) Kubo Y., Akanuma S., Hosoya K., Imidazole Dipeptides: Chemistry, Analysis,

Function and Effect. The Royal Society of Chemistry, 2015, 20

- (2) 赤沼 伸乙, 細谷 健一, 薬剤学実験法必携マニュアル, 南江堂, 2014, 10
- (3) Hosoya K., Kubo Y., Vitamine transport across the blood-retinal barrier: focus on vitamins C, E, and biotin (Handbook of Nutrition, Diet and the Eye. Oxford: Academic Press-Elsevier, 2014, 9

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)  
取得状況 (計 0 件)

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://www.pha.u-toyama.ac.jp/phaphzai/index-j.html>

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
細谷 健一 (HOSOYA, Ken-ichi)  
富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・教授  
研究者番号: 70301033
- (2) 研究分担者  
赤沼 伸乙 (AKANUMA, Shin-ichi)  
富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・助教  
研究者番号: 30467089
- (3) 連携研究者  
久保 義行 (KUBO, Yoshiyuki)  
富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・准教授  
研究者番号: 20377427
- 松谷 裕二 (MATSUYA, Yuji)  
富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・教授  
研究者番号: 50255858
- 高島 忠之 (TAKASHIMA, Tadayuki)  
独立行政法人理化学研究所・分子プローブ動態応用研究チーム・研究員  
研究者番号: 80469907