

平成 30 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26253016

研究課題名(和文) 分子イメージングと新規KOマウスによる"善玉"としてのヒスタミン系の機能研究

研究課題名(英文) Analysis of histamine system through genetically modified mice

研究代表者

谷内 一彦 (Yanai, Kazuhiko)

東北大学・医学系研究科・教授

研究者番号：50192787

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 30,900,000円

研究成果の概要(和文)：脳内のヒスタミンの役割について検討を行った。まず、histamine N-methyltransferase (HNMT) というヒスタミンを不活化する酵素に着目し、この機能を解析した。その結果、HNMTは脳内ヒスタミン濃度を正常に保つだけでなく、攻撃性や睡眠にも関係していることが示された。またアストロサイトやミクログリアといった、脳内に存在するグリア細胞の機能にもヒスタミンが関わっていることが明らかとなった。これらの結果は、ヒスタミン除去機構が脳機能に極めて重要であること、またヒスタミンがグリア細胞機能調節にも寄与していることを明らかにしたものである。

研究成果の概要(英文)：We investigated the role of brain histamine. We examined the importance of histamine N-methyltransferase (HNMT) for brain functions. Our results showed the essential role of HNMT in the regulation of brain histamine concentration. The aggression and sleep-wake cycles are also controlled by HNMT. We also investigated the involvement of histamine in glial cell functions. Histamine activated astrocytes through histamine H1 receptors. Histamine H3 receptor antagonists improved depression-like behaviors by the modulation of microglial activity. These results demonstrated the importance of histamine clearance for brain functions and the contribution of histamine to glial activity.

研究分野：薬理学

キーワード：ヒスタミン

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者の研究対象である。またそれぞれ H1、H2 受容体拮抗薬を開発した Daniel Bovet、Sir James J. Black が1957年と1988年にノーベル医学生理学賞を受賞し、創薬により人類に多大な貢献をしている。ヒスタミン系に関する薬理学研究は今でも重要な学術的研究テーマであるが、現在までにまだ解決されていない重要な課題が残されている。本研究は、申請者の脳内ヒスタミン研究の集大成として、まだ明確になっていない解決すべき重要な課題について新しい展開を図り、ヒスタミン系に関する新しい創薬研究へとつなげていくことにある。

2. 研究の目的

脳内ヒスタミン系に残された未解明の課題として下記の3つがある。これらを解決することにより、脳内ヒスタミン系の全容解明につなげ、この成果を基盤にした創薬研究につなげていくことを目的とする。

(1) ヒスタミン除去機構の解明

ヒスタミン神経は、視床下部後部の結節乳頭核を起始として、中枢神経系全体に神経線維を投射している。これまでの研究では、放出されたヒスタミンがどの様に不活化されるのか、またヒスタミン神経系にとって不活化機構がどの程度重要であるかは不明のままであった。そこで我々は、ヒスタミン除去機構の分子メカニズムを明らかにすること、そして *in vivo* の系でヒスタミン除去機構の重要性を示す事を目的とした。

(2) アストロサイトにおけるヒスタミンの重要性について

アストロサイトは脳内に最も豊富に存在する細胞で有り、神経細胞のサポートだけでなく、脳機能の維持に積極的に関わることが知られている。アストロサイトにもヒスタミン受容体が発現していることが以前から知られていたが、その機能については不明のままであった。そこで本研究では、*in vitro* の系でアストロサイト機能制御におけるヒスタミンの役割について明らかにすることを目的とした。

(3) ミクログリアにおけるヒスタミンの重要性について

脳内の免疫細胞として機能するミクログリアに近年着目が集まっている。アルツハイマー病と始めとする様々な中枢神経疾患において、ミクログリア異常が認められるからである。ヒスタミン受容体がミクログリアにも発現していることから、ミクログリア機能におけるヒスタミンの重要性についても検討を行う。

3. 研究の方法

(1) ヒスタミン除去機構の解明

ヒスタミン代謝酵素である histamine N-methyltransferase (HNMT) あるいはヒスタミントランスポーターとして機能する plasma membrane monoamine transporter (PMAT) を欠損したマウスを作製し、これらの表現型を解析する。

(2) アストロサイトにおけるヒスタミンの重要性について

ヒトのアストロサイトマ由来細胞株である 1321N1 細胞およびラットから単離した初代培養アストロサイトを用いる。これらの細胞に対してヒスタミンやヒスタミン受容体拮抗薬などを投与し、細胞内シグナルに与える影響を解析する。

(3) ミクログリアにおけるヒスタミンの重要性について

マウスから単離した初代培養ミクログリアを用いて、食能や遊走能といったミクログリア機能に対するヒスタミンの影響を検討する。またミクログリアが緑色蛍光タンパク質を発現するレポーターマウスを用いて、*in vivo* の系でヒスタミンとミクログリア機能との関連について検討を行う。

4. 研究成果

(1) ヒスタミン除去機構の解明

①HNMT 欠損マウスの解析

まず HNMT 欠損マウスを作製し、野生型マウスと HNMT 欠損マウスの脳を単離して、脳内ヒスタミン量を測定した (図1)。その結果、生直後から 20 週齢まで脳内ヒスタミン濃度が一貫して上昇しており、HNMT がヒスタミン濃度調節に極めて重要であることが明らかとなった。

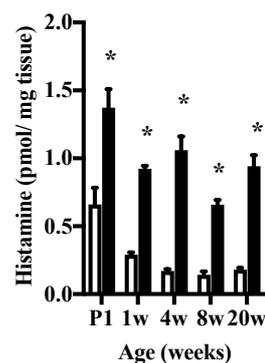


図1：各週齢における脳内ヒスタミン濃度

次に行動薬理学的手法を用いて HNMT 欠損による高いヒスタミン濃度がマウスの行動にどのような影響を与えるかを検討した。その結果 HNMT マウスは高い攻撃性を示す事、そして攻撃性はヒスタミン H2 受容体の活性化が寄与していることが明らかとなった。また睡眠覚醒サイクルに対する影響について、

脳波測定にて検討したところ、ヒスタミン濃度上昇により安静時の覚醒時間が延長していることも明らかとなった。

以上のことから、HNMTはヒスタミン濃度を正常に保つことで、脳機能の維持に関わっていると考えられた(雑誌論文3)。

②PMAT欠損マウスの解析

PMATがヒスタミン輸送に重要であることについては *in vitro* の実験系を用いて報告を行った(雑誌論文25)。そこでPMATを欠損したマウスを作製し、表現型解析を行った。まず、ヒスタミン除去機構に負荷をかけるために、ヒスタミン放出を惹起するJNJ10181457を投与して、その後のヒスタミン濃度を測定した。その結果PMAT欠損マウスにおいてヒスタミン濃度が上昇していることが確認され、PMATがヒスタミン濃度調節に寄与している可能性が示された。現在、行動薬理的解析を行っている。

(2) アストロサイトにおけるヒスタミンの重要性について

1321N1細胞に対してヒスタミン刺激を行うことにより、細胞内Ca²⁺濃度が濃度依存的に上昇することが示された。またcAMP量も増加することが明らかとなり、ヒスタミンがアストロサイト内のセカンドメッセンジャー濃度調節に重要であることがわかった。またヒスタミンはヒスタミンH1受容体依存的にアストロサイトからのグルタミン酸遊離を生じさせることも明らかとなった。(雑誌論文1)

(3) ミクログリアにおけるヒスタミンの重要性について

初代培養ミクログリアを用いて、ヒスタミンによるミクログリア機能制御への影響を確認した。その結果、ヒスタミンH3受容体依存的にミクログリアの食食能・遊走能・サイトカイン分泌能を抑制していることが示された(図2)(雑誌論文16)。

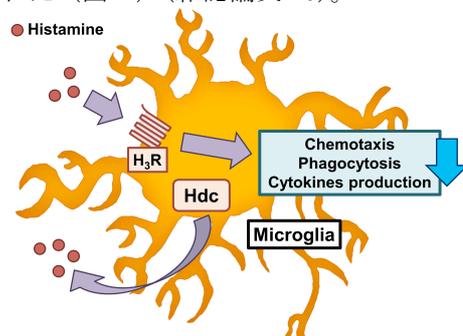


図2：初代培養ミクログリアにおけるヒスタミンの機能

またレポーターマウスを用いてヒスタミンが脳内のミクログリアにどのような影響を与えているかを検討した。その結果、*in vivo* の系において、ヒスタミンH3受容体拮抗薬がミクログリア機能を調節することにより、

うつ病に対して治療効果を発揮することも明らかとなった(雑誌論文10)

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 25 件)

- 1) Karpati A, Yoshikawa T, Nakamura T, Iida T, Matsuzawa T, Kitano H, Harada R, Yanai K. Histamine elicits glutamate release from cultured astrocytes. *J Pharmacol Sci* 2018 (in press) doi: 10.1016/j.jphs.2018.05.002 査読有
- 2) Matsuzawa T, Yoshikawa T, Iida T, Kárpáti A, Kitano H, Harada R, Nakamura T, Sugawara A, Yamaguchi Y, Yanai K. Heparan sulfate in pancreatic β -cells contributes to normal glucose homeostasis by regulating insulin secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 499: 688-695, 2018 doi: 10.1016/j.bbrc.2018.03.213 査読有
- 3) Naganuma F, Nakamura T, Yoshikawa T, Iida T, Miura Y, Kárpáti A, Matsuzawa T, Yanai A, Mogi A, Mochizuki T, Okamura N, Yanai K. Histamine N-methyltransferase regulates aggression and the sleep-wake cycle. *Sci Rep* 7: 15899, 2017, doi: 10.1038/s41598-017-16019-8 査読有
- 4) Inoue S, Takahara S, Yoshikawa T, Niihori T, Yanai K, Matsubara Y, Aoki Y. Activated Braf induces esophageal dilation and gastric epithelial hyperplasia in mice. *Hum Mol Genet*. 26: 4715-4727, 2017 doi: 10.1093/hmg/ddx354. 査読有
- 5) Yanai K, Yoshikawa T, Yanai A, Nakamura T, Iida T, Leurs R, Tashiro M. The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther*. 178: 148-156, 2017, doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.04.004 査読無
- 6) Aoki S, Saito-Hakoda A, Yoshikawa T, Shimizu K, Kisu K, Takagi K, Mizumoto S, Yamada S, Kuppervelt T, Yokoyama A, Matusaka T, Sato H, Ito S, Sugawara A. The reduction of heparan sulphate in the glomerular basement membrane does not augment urinary albumin excretion. *Nephrol Dial Transplant*, 33: 26-33, 2017, doi: 10.1093/ndt/gfx218 査読有
- 7) Kishimoto Y, Asakawa S, Sato T, Takano T, Nakajyo T, Mizuno N, Segawa R, Yoshikawa T, Hiratsuka M, Yanai K, Ohtsu H, Hirasawa N. Induced histamine regulates Ni elution from an implanted Ni wire in mice by downregulating neutrophil migration. *Exp Dermatol*. 26: 868-874, 2017, doi: 10.1111/exd.13315 査読有
- 8) Yoshikawa T and Yanai K. Histamine clearance through polyspecific transporters in the brain. *Handbook Exp Pharmacol* 241: 173-187, 201, doi: 10.1007/164_2016_13 査読無

- 9) Miura Y, **Yoshikawa T**, Naganuma F, **Nakamura T**, Iida T, Kárpáti A, Matsuzawa T, Mogi A, Harada R, **Yanai K**. Characterization of murine polyspecific monoamine transporters. *FEBS Open Bio* 7: 237-248, 2017 doi: 10.1002/2211-5463.12183 査読有
- 10) Iida T, **Yoshikawa T**, Kárpáti A, Matsuzawa T, Kitano H, Mogi A, Harada R, Naganuma F, **Nakamura T**, **Yanai K**. JNJ10181457, a histamine H3 receptor inverse agonist, regulates in vivo microglial functions and improves depression-like behaviours in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 488: 534-540, 2017, doi: 10.1016/j.bbrc.2017.05.081 査読有
- 11) Harada R, Furumoto S, **Yoshikawa T**, Ishikawa Y, Shibuya K, Okamura N, Ishiwata K, Iwata R, **Yanai K**. Synthesis and Characterization of 18F-Interleukin-8 Using a Cell-Free Translation System and 4-18F-Fluoro-L-Proline *J Nucl Med* 57: 634-639, 2016 doi: 10.2967/jnumed.115.162602 査読有
- 12) Inami A, Matsuda R, Grobosch T, Komamura H, Takeda K, Yamada Y, Miyake M, Hiraoka K, Maurer M, **Yanai K**, Tashiro M. A simulated car-driving study on the effects of acute administration of levocetirizine, fexofenadine, and diphenhydramine in healthy Japanese volunteers. *Hum Psychopharmacol.* 2016;31(3):167-77. doi: 10.1002/hup.2524 査読有
- 13) Jáuregui I, Ramaekers JG, **Yanai K**, Farré M, Redondo E, Valiente R, Labeaga L. Bilastine: a new antihistamine with an optimal benefit-to-risk ratio for safety during driving. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(1):89-98 doi: 10.1517/14740338.2016.1112786 査読無
- 14) Tanaka Y, Kanazawa M, Kano M, Morishita J, Hamaguchi T, Van Oudenhove L, Ly HG, Dupont P, Tack J, Yamaguchi T, **Yanai K**, Tashiro M, Fukudo S. Differential activation in amygdala and plasma noradrenaline during colorectal distention by administration of corticotropin-releasing hormone between healthy individuals and patients with irritable bowel syndrome. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0157347 doi: 10.1371/journal.pone.0157347 査読有
- 15) Sato H, Ito C, Hiraoka K, Tashiro M, Shibuya K, Funaki Y, **Yoshikawa T**, Iwata R, Matsuoka H, **Yanai K**. Histamine H1 receptor occupancy by the new-generation antipsychotics olanzapine and quetiapine: a positron emission tomography study in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2015; 232: 3497-505. doi: 10.1007/s00213-015-4002-2 査読有
- 16) Iida T, **Yoshikawa T**, Matsuzawa T, Naganuma F, **Nakamura T**, Miura Y, Mohsen AS, Harada R, Iwata R, **Yanai K**. Histamine H3 receptor in primary mouse microglia inhibits chemotaxis, phagocytosis, and cytokine secretion. *Glia.* 2015;63(7):1213-25. doi: 10.1002/glia.22812 査読有
- 17) Murakami M, **Yoshikawa T**, **Nakamura T**, Ohba T, Matsuzaki Y, Sawamura D, Kuwasako K, Yanagisawa T, Ono K, Nakaji S, **Yanai K**. Involvement of the histamine H1 receptor in the regulation of sympathetic nerve activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015 458: 584-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.02.009 査読有
- 18) Hiraoka K, Tashiro M, Grobosch T, Maurer M, Oda K, Toyohara J, Ishii K, Ishiwata K, **Yanai K**. Brain histamine H1 receptor occupancy measured by PET after oral administration of levocetirizine, a non-sedating antihistamine. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14(2):199-206. 査読無
- 19) Suzuki H, Sumiyoshi A, Matsumoto Y, Duffy BA, **Yoshikawa T**, Lythgoe MF, **Yanai K**, Taki Y, Kawashima R, Shimokawa H. Structural abnormality of the hippocampus associated with depressive symptoms in heart failure rats. *Neuroimage.* 2015;105:84-92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.040 査読有
- 20) Ishiki A, Okamura N, Furukawa K, Furumoto S, Harada R, Tomita N, Hiraoka K, Watanuki S, Ishikawa Y, Tago T, Funaki Y, Iwata R, Tashiro M, **Yanai K**, Kudo Y, Arai H. Longitudinal Assessment of Tau Pathology in Patients with Alzheimer's Disease Using [¹⁸F]THK-5117 Positron Emission Tomography. *PLoS One.* 2015 13;10(10): e0140311. doi: 10.1371/journal.pone.0140311 査読有
- 21) **Nakamura T**, **Yoshikawa T**, Naganuma F, Mohsen A, Iida T, Miura Y, Sugawara A, **Yanai K**. Role of histamine H3 receptor in glucagon-secreting α TC1.6 cells. *FEBS Open Bio.* 2014 13;5:36-41. doi: 10.1016/j.fob.2014.12.001 査読有
- 22) **Yoshikawa T**, **Nakamura T**, Shibakusa T, Sugita M, Naganuma F, Iida T, Miura Y, Mohsen A, Harada R, **Yanai K**. Insufficient intake of L-histidine reduces brain histamine and causes anxiety-like behaviors in male mice. *J Nutr.* 2014;144(10):1637-41. doi: 10.3945/jn.114.196105 査読有
- 23) Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, **Yanai K**, Rowe CC, Villemagne VL. Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using ¹⁸F-THK5105 PET. *Brain* 2014;137(Pt 6):1762-71. doi: 10.1093/brain/awu064 査読有
- 24) Mohsen A, **Yoshikawa T**, Miura Y, **Nakamura T**, Naganuma F, Shibuya K, Iida T, Harada R, Okamura N, Watanabe T, **Yanai K**. Mechanism of the histamine H3

receptor-mediated increase in exploratory locomotor activity and anxiety-like behaviours in mice. *Neuropharmacology* 2014;81:188-94. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.02.003 査読有

- 25) Naganuma F, Yoshikawa T, Nakamura T, Iida T, Harada R, Mohsen AS, Miura Y, Yanai K. Predominant role of plasma membrane monoamine transporters in monoamine transport in 1321N1, a human astrocytoma-derived cell line. *J Neurochem*. 2014;129(4):591-601. doi: 10.1111/jnc.12665 査読有

[学会発表] (計 32 件)

- 1) 飯田智光、吉川雄朗、谷内一彦、ヒスタミン 3 型受容体インバーサゴニストはミクログリア機能を抑制しうつ様行動を改善する、第 21 回日本ヒスタミン学会、2017 年
- 2) 吉川雄朗、飯田智光、長沼史登、中村正帆、岡村信行、谷内一彦、脳内ヒスタミン神経系の過剰な興奮は H2 受容体を介してマウスの攻撃性を増加させる、第 39 回日本生物学的精神医学会・第 47 回日本神経精神薬理学会合同年会、2017 年
- 3) 吉川雄朗、茂木明日香、松澤拓郎、三浦大和、中村正帆、谷内一彦、骨格筋におけるヘパラン硫酸の役割について、第 68 回日本薬理学会北部会、2017 年
- 4) 吉川雄朗、脳に効くヒスチジン摂取、第 60 回日本神経化学学会、2017 年
- 5) Takeo Yoshikawa, Fumito Naganuma, Tadahiko Nakamura, Takatoshi Mochizuki, Tomomitsu Iida, Aniko Karpati, Takuro Matsuzawa, Kazuhiko Yanai. Importance of histamine N-methyltransferase in brain functions, 第 39 回日本神経科学大会、2016 年
- 6) Aniko Karpati, Takeo Yoshikawa, Tadahiko Nakamura, Fumito Naganuma, Tomomitsu Iida, Yamato Miura, Kazuhiko Yanai. Astrocytes elevate glutamate release in response to histamine、第 39 回日本神経科学大会、2016 年
- 7) 松澤拓郎、Mogilevskaya Maria、吉川雄朗、中村正帆、谷内一彦、神経障害性疼痛におけるヒスタミン 3 型受容体の役割について、第 67 回日本薬理学会北部会、2016 年
- 8) Tadahiko Nakamura, Takeo Yoshikawa, Fumito Naganuma, Tomomitsu Iida, Aniko Karpati, Toru Tamii, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai. Electroencephalogram of HIKO mice under isoflurane anesthesia. European Histamine Research Society 45th annual meeting、2016 年
- 9) Fumito Naganuma, Takeo Yoshikawa, Tadahiko Nakamura, Kazuhiko Yanai、Histamine N-methyltransferase is important for the normal sleep-wake cycles and aggression

through the regulation of brain histamine concentration. 30th CINP world congress of neuropsychopharmacology、2016 年

- 10) Naganuma F, Yoshikawa T, Nakamura T, Miura Y, Matsuzawa T, Yanai K. Analysis of histamine N-methyltransferase deficient mice, European Histamine Research Society 44th annual meeting 2015 年
- 11) Nakamura T, Yoshikawa T, Naganuma F, Iida T, Miura Y, Yanai K. H1-knocked out mouse had high sensitivity to isoflurane anesthesia, European Histamine Research Society 44th annual meeting 2015 年
- 12) 吉川雄朗、長沼史登、三浦大和、矢内敦、堀米愛、中村正帆、望月貴年、谷内一彦 Mechanism of brain histamine clearance 第 38 回日本神経科学大会 2015 年
- 13) Aniko Karpati, Takeo Yoshikawa, Tadahiko Nakamura, Fumito Naganuma, Tomomitsu Iida, Yamato Miura, Kazuhiko Yanai Role of histamine in gliotransmitter release from astrocytes 第 38 回日本神経科学大会 2015 年
- 14) 谷内一彦、長沼史登、中村正帆、岡村信行、吉川雄朗、ヒスタミン研究に残された解決されるべき課題:脳内ヒスタミンの分解系を中心に、第 19 回活性アミンに関するワークショップ 2015 年
- 15) 三浦大和、吉川雄朗、長沼史登、中村正帆、飯田智光、谷内一彦、マウス多基質性トランスporterによるモノアミン輸送能の検討、第 19 回活性アミンに関するワークショップ 2015 年
- 16) 長沼史登、吉川雄朗、矢内敦、堀米愛、三浦大和、中村正帆、望月貴年、谷内一彦 Histamine N-methyltransferase deficiency induced the abnormal sleep-awake cycles and aggressive behavior in mice 第 58 回日本神経化学大会、2015 年
- 17) 飯田智光、吉川雄朗、松澤拓郎、長沼史登、中村正帆、三浦大和、谷内一彦、生体内ミクログリアにおける中枢ヒスタミン系の役割、第 66 回日本薬理学会北部会、2015 年
- 18) 中村正帆、吉川雄朗、長沼史登、三浦大和、飯田智光、松澤拓郎、堀米愛、Karpati Aniko、谷内一彦、イソフルランの麻酔作用におけるヒスタミン神経系の役割、第 66 回日本薬理学会北部会、2015 年
- 19) 長沼史登、吉川雄朗、堀米愛、三浦大和、中村正帆、矢内敦、望月貴年、谷内一彦、Histamine N-methyltransferase ノ欠損はマウスにおいて攻撃性を高め、睡眠サイクル異常を引き起こす、第 37 回日本生物学的精神医学会第 45 回日本精神神経薬理学会 2015 年
- 20) Tadahiko Nakamura, Takeo Yoshikawa, Fumito Naganuma, Osamu Kobayashi, Miho Kaneko, Masanori Yamauchi, Kazuhiko Yanai、Role of histaminergic

neuronal system in isoflurane anesthesia、Anesthesiology 2015、2015 年

- 21) Aniko Karpati、吉川雄朗、中村正帆、長沼史登、飯田智光、三浦大和、谷内一彦、Role of brain histamine in glutamate release from cultured astrocytes、第 89 回日本薬理学会年会、2015 年
- 22) 中村正帆、吉川雄朗、長沼史登、飯田智光、三浦大和、Aniko Karpati、望月貴年、谷内一彦、マウスにおけるヒスタミン神経系とイソフルラン麻酔の相互作用について、第 89 回日本薬理学会年会、2015 年
- 23) 長沼史登、吉川雄朗、中村正帆、堀米愛、三浦大和、矢内敦、望月貴年、谷内一彦、Histamine N-methyltransferase の欠損はマウスにおいて睡眠覚醒サイクル異常と高い攻撃性を引き起こす、第 89 回日本薬理学会年会、2015 年
- 24) 松澤拓郎、吉川雄朗、中村正帆、谷内一彦、腓 β 細胞におけるヘパラン硫酸の重要性、第 89 回日本薬理学会年会、2015 年
- 25) Tadaho Nakamura、Takeo Yoshikawa、Kazuhiko Yanai、Expression and Function of Histamine H3 receptor in Pancreatic Islets、17th world congress of basic & clinical pharmacology、2014 年
- 26) Fumito Naganuma、Takeo Yoshikawa、Tadaho Nakamura、Tomomitsu Iida、Yamato Miura、Kazuhiko Yanai、The mechanism of monoamine transport by human astrocytes、17th world congress of basic & clinical pharmacology、2014 年
- 27) 吉川雄朗、原田龍一、古本祥三、渋谷勝彦、岩田錬、谷内一彦、無細胞蛋白質合成法を用いた PET イメージングプローブ作製、第 65 回日本薬理学会北部会、2014 年
- 28) 吉川雄朗、長沼史登、三浦大和、柳生彩乃、谷内一彦、ヒスタミン代謝酵素欠損マウスの解析、第 65 回日本薬理学会北部会、2014 年
- 29) 三浦大和、吉川雄朗、長沼史登、中村正帆、谷内一彦、マウスにおける低親和性トランスポーターの輸送能解析、第 18 回日本ヒスタミン学会、2014 年
- 30) 長沼史登、吉川雄朗、三浦大和、中村正帆、谷内一彦、Histamine N-methyltransferase ノックアウトマウスの解析、第 18 回日本ヒスタミン学会、2014 年
- 31) 吉川雄朗、中村正帆、柴草哲朗、杉田麻友、長沼史登、飯田智光、三浦大和、モフセンアタイエブ、原田龍一、谷内一彦、低ヒスチジン食によりマウス脳内ヒスタミン含量が減少し、不安様行動が惹起される、第 18 回日本ヒスタミン学会、2014 年
- 32) 吉川雄朗、中村正帆、長沼史登、三浦大和、谷内一彦、脳内ヒスタミン研究におけるマイクロダイアリシスの使用について、第 25 回マイクロダイアリシス研究会、

2014 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.miec.umin.jp/cgi-bin/gaiyo.cgi>

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

吉川 雄朗 (Yoshikawa Takeo)
東北大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：70506633

中村 正帆 (Nakamura Tadaho)

東北医科薬科大学・医学部・准教授
研究者番号:80734318

渋谷 勝彦 (Shibuya Katsuhiko)

東北大学・医学系研究科・産官学連携研究員
研究者番号：30596268

(3)連携研究者

なし ()

研究者番号：

(4)研究協力者

なし ()