

令和 5 年 6 月 8 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20H03399

研究課題名(和文)バリアーシステム生物学の立脚に基づく中枢関門創薬の基盤構築

研究課題名(英文) Establishment of CNS barrier-targeted drug development based on generation of a new field, Barrier Systems Biology

研究代表者

内田 康雄 (Uchida, Yasuo)

東北大学・薬学研究科・准教授

研究者番号：70583590

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：中枢疾患治療薬の新薬開発の新しい創薬フィールドの創出は重要な課題である。血液脳関門の異常が中枢疾患の原因である可能性があるが、血液脳関門を標的とした創薬の例はない。本研究では、血液脳関門を標的とした薬物治療によって中枢疾患が改善することを証明した。密着結合が崩壊するパターンの疾患として多発性硬化症をモデルとして、関門の崩壊にAnnexin A2パスウェイが重要であることを発見し、治療を実証した。関門が崩壊しないパターンの疾患としてアルツハイマー病をモデルとして、患者の脳血管においてタンパク質翻訳系のパスウェイが亢進していることを解明し、リボソーム阻害が有効であることを実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、「血液脳関門の病態分子機構をシステムティックかつ定量的に捉え、その中から有望な創薬標的を見出し、中枢疾患を治療する」という中枢関門創薬の初めての成功例であるとともに、関門機能をシステムティックに研究する新学問「バリアシステム生物学」の開拓につながるものである。

これまでに中枢関門を標的とした創薬は前例がないことや、中枢疾患は数十種類存在することから、今後、この戦略によって、有望な中枢疾患治療薬を創出でき、中枢疾患の新たな創薬フィールドを創出できると期待される。

研究成果の概要(英文)：The establishment of new drug discovery fields is an important issue in making a breakthrough in the sluggish development of new drugs for the treatment of CNS diseases. Although abnormalities in the blood-brain barrier may be a cause of CNS diseases, there are no examples of drug discovery targeting the blood-brain barrier. The present study proves that drug therapies targeting the blood-brain barrier can ameliorate CNS diseases. Using multiple sclerosis as a model for a disease with a pattern of disruption of tight junctions, the Annexin A2 pathway was found to be important in the disruption of the barrier, and the treatment was demonstrated. In a model of Alzheimer's disease as a disease pattern in which the barrier is not disrupted, the protein translation pathway was found to be enhanced in the patient's cerebral vasculature, demonstrating that ribosome inhibition is effective.

研究分野：分子システムズ薬剤学

キーワード：中枢関門 血液脳関門 バリアーシステム生物学 中枢関門(原因)仮説 中枢関門創薬 SWATH OLSA

1. 研究開始当初の背景

中枢疾患治療薬の新薬開発における成功確率は、他の疾患領域に比べて極めて低い。この膠着状態を打破するためには創薬戦略の大きな変革が必要である。従来の新薬開発は、病変部位の脳実質細胞（神経細胞など）を標的とするものばかりであり、その病変部位を構成する血管、すなわち血液脳関門を標的とした創薬は全く行われていない。米国 NIH の **David Miller** 博士らをはじめ多くの研究グループが、中枢疾患に伴う血液脳関門の密着結合の破綻や物質輸送機能の変動を報告しているが、病態の慢性期の解析に限られているため、これらは脳内における病変の「結果」として生じるものと認識されている (**Miller, Adv Cancer Res 2015**)。

我々は、炎症や酸化ストレスが生じる多くの中枢疾患で、神経活動の異常が生じる前に、血液脳関門の物質透過機構が大きく変動することを解明してきた (**Uchida et al., J Neurochem 2017; Hoshi, Uchida et al., J Cereb Blood Flow Metab 2019**)。この独自の研究成果に基づいて、我々は、血液脳関門が中枢機能の異常の「原因」となっているのではないかと仮説を立てている。これを証明するためには、血液脳関門機能を正常化することによって中枢機能が正常に戻ることを証明する必要がある。

2. 研究の目的

低迷する中枢疾患治療薬の新薬開発に突破口を拓く上で、新しい創薬フィールドの創出は重要な課題である。血液脳関門の異常が中枢疾患の原因である可能性があるが、血液脳関門を標的とした創薬の例はない。本研究では、血液脳関門が中枢疾患の原因となることを実証し、血液脳関門を標的とした薬物治療によって中枢疾患が改善することを証明する。これによって中枢関門創薬の基盤を構築することを目的とした。

3. 研究の方法

各種中枢疾患のヒト脳組織あるいはモデルマウスの脳から、中枢関門組織を単離し、独自の高精度定量プロテオミクスによって、中枢関門における病態分子機構を解析した。候補となった病態分子機構の寄与の実証および中枢関門を標的とした治療の実証は、モデルマウスあるいはヒト中枢関門細胞株を用いて実施した。

4. 研究成果

(1) 多発性硬化症をモデルとした中枢関門病態の解明と脳関門を標的とした治療

多発性硬化症は、自己反応性リンパ球が脳内のオリゴデンドロサイトを傷害することによって様々な生理活動・行動に異常を呈する中枢疾患である。血液脳関門の崩壊を一つの特徴として有するが、血液脳関門を標的とした治療を実施することによって疾患を治療できるか否かは不明であった。我々は、多発性硬化症モデル (EAE) マウスを作成し、血液脳関門である脳毛細血管を単離し、独自の SWATH プロテオミクス法によって、細胞内のタンパク質群を網羅的に定量し、パスイ解析によって、最も活性化している分子機構を絞り込んだ。その結果、Annexin A2 を起点とするパスイが最も活性化していること、および、文献調査に基づいてこの Annexin A2 シグナルは密着結合の崩壊やリンパ球の浸潤に関与する接着分子群の発現を誘導する可能性が浮かび上がってきた (図 1; **Tezuka et al., J Neurochem. 2022;160(6):662-674**)。脳内で、血液脳関門を形成する脳毛細血管内皮細胞に Annexin A2 が選択的に発現していることも確認できたため、Annexin A2 を標的とする治療によって、血液脳関門が有望な創薬標的になるか否かを評価できると着想した。Annexin A2 の選択的阻害剤を EAE マウスに投与した結果、EAE の病態スコアが著しく減少し、多発性硬化症の病態を治療できることが示された (**Tezuka et al., J Neurochem. 2022;160(6):662-674**)。本研究は、「血液脳関門の病態分子機構をシステムティックかつ定量的に捉え、その中から有望な創薬標的を見出し、中枢疾患を治療する」という中枢関門創薬の初めての成功例であるとともに、関門機能をシステムティックに研究する新学問「バリアシステム生物学」の開拓につながるものである。

従来、血液脳関門における密着結合分子として、Claudin-5 が重要視され、病態に伴う密着結合の崩壊はこの分子の発現・機能の低下による、と多数報告されてきた。しかし、我々は、独自のプロテオミクス手法によって、Claudin-11 の存在を発見し、多発性硬化症では、Claudin-5 ではなく、Claudin-11 の発現低下が血液脳関門の密着結合の崩壊に重要であることを示唆し (**Uchida et al., Mol Neurobiol. 2019;56(3):2039-2056**) それを定量的に実証し、従来の説を塗りかえた。

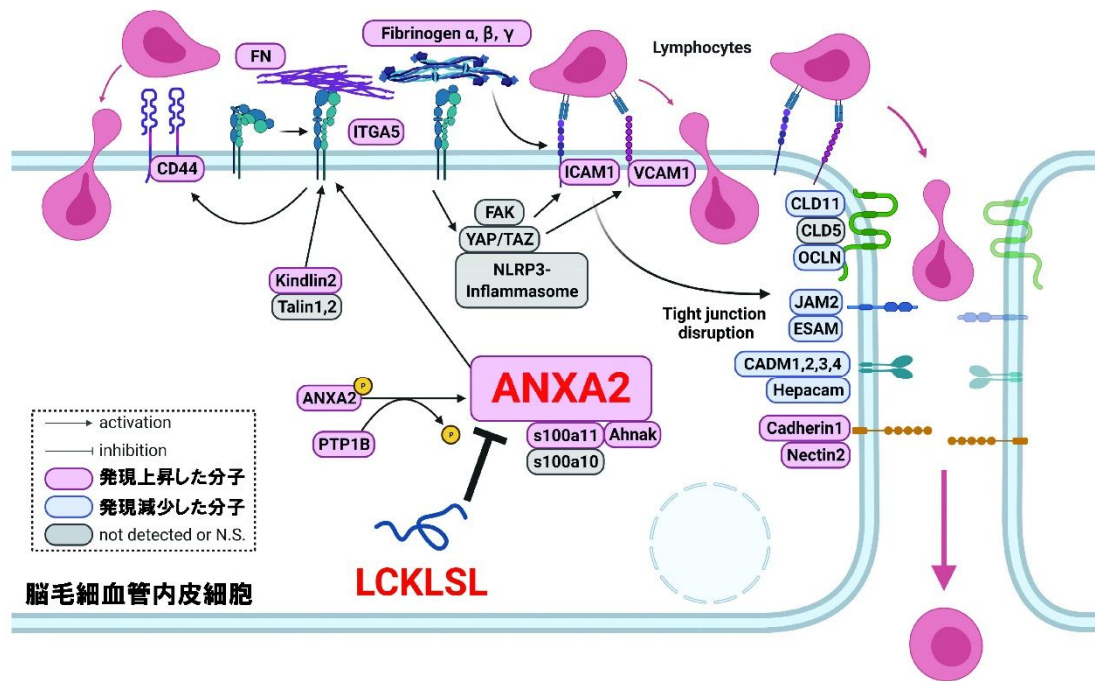


図1 本研究で解明した、多発性硬化症の血液脳関門崩壊の病態分子機構

(2) 脳虚血性疾患における脳傷害の原因としての血液脳関門とその標的治療

中枢疾患治療薬の新薬開発における成功確率は、他の疾患領域に比べて極めて低い。この膠着状態を打破するためには創薬戦略の大きな変革が必要である。現在の新薬開発は、病変部位の脳実質（神経細胞など）を標的とするものであるため、薬は、血液脳関門などの中枢関門を通過する必要がある。しかし、99%以上の新薬候補化合物は、中枢関門を通過できない。このため、1%以下の脳移行性の良い候補化合物の中から神経細胞に薬理作用を示す化合物を探す戦略は、もはや限界にきている。我々は、定量的リン酸化プロテオミクスによって、酸化ストレス病態における血液脳関門の病態分子機構を解明し、最も顕著なリン酸化変動を示した Src や Abl キナーゼを標的とした治療によって、脳傷害物質のグルココルチコイドの脳移行量を抑制（正常化）できることを解明した（Hoshi et al., J Cereb Blood Flow Metab. 2020;40(2):420-436）。これは、脳虚血性疾患における脳傷害を抑制する治療に利用できる。これまでに中枢関門を標的とした創薬は前例がないことや、中枢疾患は数十種類存在することから、今後、この戦略によって、有望な中枢疾患治療薬を創出でき、中枢疾患の新たな創薬フィールドを創出できると期待される。

(3) アルツハイマー病の中枢関門の病態分子機構の解明およびその標的治療

アルツハイマー病（AD）の脳血管は、重要な創薬標的として期待されている。しかし、AD 脳血管における研究はトランスポーターや密着結合分子など脳血管において重要な役割が知られている既存分子に着目したものがほとんどである。AD 進行における脳血管の重要な標的を明らかにするためには、AD 脳血管において変動している分子を精度よく網羅的に定量する必要がある。そこで、(1)定量精度の高い網羅的プロテオミクス技術である「SWATH 法」を用いて、AD 患者脳血管における変動分子機構を定量的かつ網羅的に解明すること、(2)明らかにされた異常な分子を標的とすることが AD 脳血管で見られる病態に与える影響を明らかにすることを目的とした。

SWATH 法によって、AD 患者脳皮質の血管において 164 分子が、白質の血管においては 269 分子が有意に発現変動しており、pathway 解析より、両部位においてリボソームタンパク質の発現が有意に上昇していることが明らかになった。定量されていた 29 分子の内 28 分子が皮質か白質の何れかで有意に発現上昇しており、脳実質においてはリボソームタンパク質の発現が有意に上昇していなかったことからリボソームタンパク質の発現上昇は AD 脳血管特異的だと考えられる（Suzuki et al., J Cereb Blood Flow Metab. 2022;42(11):2134-2150）。次に周辺の分子経路を明らかにするため相関分析を行った。結果、小胞体において重要なタンパク翻訳経路の一つである N-glycosylation に関与する分子が相関して上昇していた。この経路はプロテオーム

の50%の翻訳後修飾に関わる重要な経路であり、AD脳血管ではERにおけるN-glycosylationの経路が亢進している可能性が示唆された(図2; Suzuki et al., J Cereb Blood Flow Metab. 2022;42(11):2134-2150)。続いて脳血管におけるパスウェイの役割を考察する為、AD脳血管で見られる病的なコンディションを血管内皮細胞に曝露し、パスウェイの阻害剤による治療効果を検証した。リボソーム生合成を特異的に標的とするRbin-1(Ribozinoindole-1)を用いた。結果、低酸素時に異常な細胞増殖が誘発され(AD患者の脳血管の血管新生を模倣)Rbin-1によってその増殖が抑制された。AD患者の脳では血管新生が起きており、その抑制がAD治療に寄与することが過去の報告に基づいて示唆されている。従って、脳血管のリボソーム阻害は、ADの治療に有用であることが期待される。

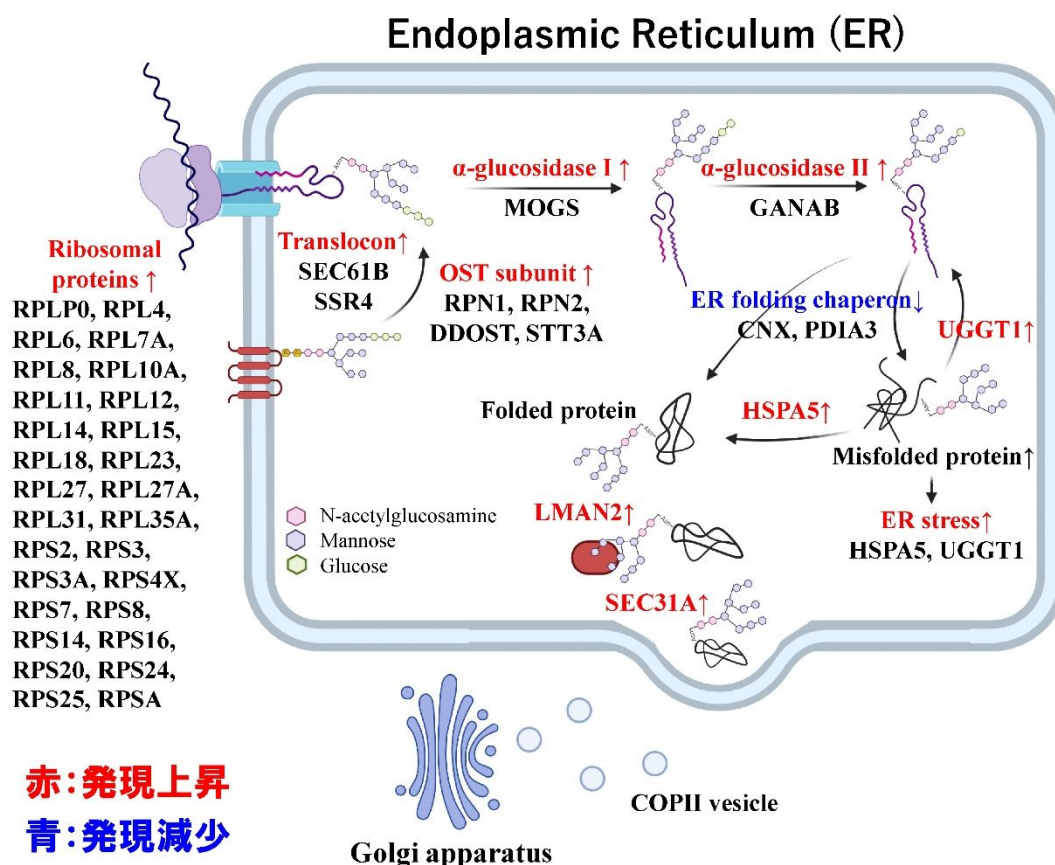


図2 本研究で解明した、アルツハイマー病の血液脳関門の病態分子機構

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計21件（うち査読付論文 19件／うち国際共著 6件／うちオープンアクセス 14件）

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 Uchida Yasuo, Takeuchi Hina, Goto Ryohei, Braun Clemens, Fuchs Holger, Ishiguro Naoki, Takao Masaki, Tano Mitsutoshi, Terasaki Tetsuya	4. 巻 161
2. 論文標題 A human blood-arachnoid barrier atlas of transporters, receptors, enzymes, and tight junction and marker proteins: Comparison with dog and pig in absolute abundance	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	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 Tezuka K, Suzuki M, Sato R, Kawarada S, Terasaki T, Uchida Y	4. 巻 160(6)
2. 論文標題 Activation of Annexin A2 signaling at the blood-brain barrier in a mouse model of multiple sclerosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Neurochem	6. 最初と最後の頁 662-674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15578	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, Higuchi T, Shirota M, Kagami S, Saigusa D, Koshiba S, Yasuda J, Tamiya G, Kuriyama S, Kinoshita K, Yaegashi N, Yamamoto M, Terasaki T, Sugawara J	4. 巻 44(6)
2. 論文標題 Identification and Validation of Combination Plasma Biomarker of Afamin, Fibronectin and Sex Hormone-Binding Globulin to Predict Pre-eclampsia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 804-815
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b20-01043	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 Huttunen Kristiina M., Terasaki Tetsuya, Urtti Arto, Montaser Ahmed B., Uchida Yasuo	4. 巻 39
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 Pharmaceutical Research	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 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 Furuta T, Sugita Y, Komaki S, Ohshima K, Morioka M, Uchida Y, Tachikawa M, Ohtsuki S, Terasaki T, Nakada M.	4. 巻 79(8)
2. 論文標題 The Multipotential of Leucine-Rich -2 Glycoprotein 1 as a Clinicopathological Biomarker of Glioblastoma.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J Neuropathol Exp Neurol	6. 最初と最後の頁 873-879
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jnen/nlaa058	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 Zhang J, Furuta T, Sabit H, Tamai S, Jiapaer S, Dong Y, Kinoshita M, Uchida Y, Ohtsuki S, Terasaki T, Zhao S, Nakada M.	4. 巻 111(7)
2. 論文標題 Gelsolin inhibits malignant phenotype of glioblastoma and is regulated by miR-654-5p and miR-450b-5p.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancer Sci	6. 最初と最後の頁 2413-2422
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.14429	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, Sasaki H, Terasaki T.	4. 巻 10(1)
2. 論文標題 Establishment and validation of highly accurate formalin-fixed paraffin-embedded quantitative proteomics by heat-compatible pressure cycling technology using phase-transfer surfactant and SWATH-MS.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 11271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-020-68245-2	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, 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 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 オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ishiguro Hiromu, Mizuno Tadahaya, Uchida Yasuo, Sato Risa, Sasaki Hayate, Nemoto Shumpei, Terasaki Tetsuya, Kusuvara Hiroyuki	4. 巻 5
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 Genomics and Bioinformatics	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 Yu, Watanabe Himeka, Nishio Kazuma, Hashimoto Kohei, Harada Atsuki, Gomi Masaki, Suzuki Masayoshi, Oyama Ryotaro, Handa Takumi, Sato Risa, Takeuchi Hina, Taira Ryoga, Tezuka Kenta, Tange Kota, Nakai Yuta, Akita Hidetaka, Uchida Yasuo	4. 巻 14
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 ~ 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 Toshiki, Tega Yuma, Uchida Yasuo, Higuchi Kei, Tabata Hidetsugu, Sumiyoshi Takaaki, Kubo Yoshiyuki, Terasaki Tetsuya, Deguchi Yoshiharu	4. 巻 14
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 ~ 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 Takeuchi Hina, Suzuki Masayoshi, Goto Ryohei, Tezuka Kenta, Fuchs Holger, Ishiguro Naoki, Terasaki Tetsuya, Braun Clemens, Uchida Yasuo	4. 巻 39
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 Pharmaceutical Research	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 Suzuki Masayoshi, Tezuka Kenta, Handa Takumi, Sato Risa, Takeuchi Hina, Takao Masaki, Tano Mitsutoshi, Uchida Yasuo	4. 巻 42
2. 論文標題 Upregulation of ribosome complexes at the blood-brain barrier in Alzheimer's disease patients	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism	6. 最初と最後の頁 2134 ~ 2150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/0271678X221111602	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 Handa Takumi, Sasaki Hayate, Takao Masaki, Tano Mitsutoshi, Uchida Yasuo	4. 巻 19
2. 論文標題 Proteomics-based investigation of cerebrovascular molecular mechanisms in cerebral amyloid angiopathy by the FFPE-LMD-PCT-SWATH method	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Fluids and Barriers of the CNS	6. 最初と最後の頁 56
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12987-022-00351-x	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 Dehouck Marie-Pierre, Tachikawa Masanori, Hoshi Yutaro, Omori Kotaro, Maurage Claude-Alain, Strecker Guillaume, Dehouck Lucie, Boucau Marie-Christine, Uchida Yasuo, Gosselet Fabien, Terasaki Tetsuya, Karamanos Yannis	4. 巻 11
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 ~ 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 -

〔学会発表〕 計22件 (うち招待講演 8件 / うち国際学会 2件)

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 鈴木諒良、田野光敏、高尾昌樹、内田康雄
2. 発表標題 アルツハイマー病患者の血液脳関門におけるグルコース・アミノ酸トランスポーターのタンパク質発現上昇
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 手塚健太、内田康雄
2. 発表標題 中枢関門における創薬標的を探索するための方法論の構築
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 Kenta Tezuka, Masayoshi Suzuki, Risa Sato, Shohei Kawarada, Tetsuya Terasaki and Yasuo Uchida
2. 発表標題 Central nervous system (CNS) barrier-targeting drug discovery as a new strategy for CNS disorder treatment: An example of multiple sclerosis
3. 学会等名 36th JSSX Annual meeting (招待講演)
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、白井拓也、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 白井拓也、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 手塚健太、内田康雄
2. 発表標題 網羅的定量プロテオミクスSWATH法を用いた多発性硬化症モデルマウスの血液脳関門におけるタンパク質発現量プロファイルの解明
3. 学会等名 日本薬学会 第141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)法による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 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鈴木諒良、田野光敏、高尾昌樹、内田康雄
2. 発表標題 SWATH法を用いたアルツハイマー病患者の血液脳関門におけるタンパク質発現量変動の解明
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 川原田翔平、玉井翔、寺崎哲也、中田光俊、内田康雄
2. 発表標題 神経膠芽腫の初発・再発診断マーカーとしての血漿中LRG1の有用性の検証
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 半田拓巳、佐々木颯、田野光敏、高尾昌樹、寺崎哲也、内田康雄
2. 発表標題 パラフィン切片プロテオタイピングによるアミロイド血管症の脳血管における病態分子機構の解明
3. 学会等名 日本薬学会 第141年会
4. 発表年 2021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

〔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	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 未同定の有機カチオン性薬物トランスポーターを効率よく同定するための新規手法を発明したことに係る特許出願	発明者 出口芳春、内田康雄、寺崎哲也、住吉孝明	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2022-118082	出願年 2022年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

研究室ホームページ (内田康雄)
https://www.hiroshima-u.ac.jp/pharm/research/lab/Pharmaceutics_and_Therapeutics

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	三枝 大輔 (Saigusa Daisuke) (90545237)	帝京大学・薬学部・准教授 (32643)	
研究 分担者	水野 忠快 (Mizuno Tadahaya) (90736050)	東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・助教 (12601)	

	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 協力者	高尾 昌樹 (Takao Masaki)		
研究 協力者	A e b e r s o l d R u e d i (Aebersold Ruedi)		
研究 協力者	G r a n t G e r a l d (Grant Gerald)		

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			
ドイツ	ベーリンガーインゲルハイム社 (ドイツ本国研究所)			
米国	スタンフォード大学			
フィンランド	東フィンランド大学	ヘルシンキ大学		
フランス	コシャン研究所	パリ第5大学		