

平成22年5月20日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2009

課題番号：17081002

研究課題名（和文）血液脳関門トランスポートソームの生理的役割

研究課題名（英文）Physiological role of the blood-brain barrier transportsome

研究代表者

寺崎 哲也（TERASAKI TETSUYA）

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：60155463

研究成果の概要（和文）：質量分析装置を用いて、トランスポーターの蛋白質量を測定する方法を開発した。血液脳関門の実体である脳毛細血管内皮に発現するトランスポーターの蛋白量と輸送活性を解析した。その結果、グルコースと異物を運ぶトランスポーターである **glut1** と **mdr1a** の働きを定量的に再構築できたが、炎症時の **mdr1a** の働きは再構築できなかった。血液脳関門の生理的役割の一部にトランスポートソームが関与していることが示唆された。

研究成果の概要（英文）： The quantification method of transporter proteins was established by means of mass spectrometer. The protein expression amounts and transport activities of transporters were determined in brain capillary endothelial cells, which form the blood-brain barrier. As a result, the function of glucose transporter 1 and multidrug resistant protein 1a (**mdr1a**) was able to be re-constructed in normal conditions, while the function of **mdr1a** in inflammation conditions was not. It was also suggested that the transportsome was involved in a part of physiological function of the blood-brain barrier.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	6,200,000	0	6,200,000
2006年度	13,200,000	0	13,200,000
2007年度	13,200,000	0	13,200,000
2008年度	12,800,000	0	12,800,000
2009年度	12,800,000	0	12,800,000
総計	58,200,000	0	58,200,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：血液脳関門、血液脳脊髄液関門、トランスポートソーム、膜輸送複合体、P-糖蛋白質

1. 研究開始当初の背景

血液脳関門と血液脳脊髄液関門からなる脳関門は脳の高次機能維持に重要な働きを担っているが、トランスポーターの協調的な働きや病態時の変動機構を蛋白質の絶対発現量で評価解析が行われていなかった。トランスポーター複合体効果とその病態時の役割について明らかにするには、当初は不可能であった細胞膜蛋白質の絶対定量法の開発が必須であった。

2. 研究の目的

本研究は、「血液脳関門のトランスポーターの生理的役割を明らかにすること」を目的とした。脂質、エネルギー源、異物の輸送という血液脳関門の最も重要な役割の解明に取り組んだ。

3. 研究の方法

三連四重極型質量分析装置を用いて親イオンと複数の娘イオンの組み合わせで定量分析する Multiplexed Multiple Reaction Monitoring Mode を利用し、細胞膜蛋白質を多種同時に高感度で絶対定量する方法を開発した。従来の Global Proteomics で検出不能であった微量蛋白質をこの方法で、初めて絶対定量が可能になった。細胞膜を調製し、可溶化やトリプシン消化などの前処理の後、本方法を用いて、ヒト MDR1 発現細胞とマウス脳毛細血管内皮細胞における発現量を測定した。各々について抗ヒト MDR1 モノクローナル抗体、サイトカラシンB結合法を用いて、MDR1, Glut1 の発現量を定量した。その結果、両トランスポーターともに質量分析法の測定結果と既存の方法での測定結果が一致したことから、質量分析法が有用であることが検証できた。

さらに、脳毛細血管内皮細胞の高純度精製方法、ハイドロダイナミックス法を用いたマウス脳毛細血管内皮細胞に対する siRNA 効果解析法、質量分析装置の multi channel mode を用いて複数の基質候補を一括解析する LC/MS/MS-cocktail 法、などを開発した。

本研究では、これらの手法を用いて血液脳関門の種々のトランスポーターの機能を蛋白質量当たりで評価し、その複合体効果と病態における変動機構を解明した。

4. 研究成果

(1) 脳内脂質恒常性維持に対する血液脳関門と血液脳脊髄液関門の生理的役割

Cholesterol (Chol)は脳内で de novo 合成され、全身の 25%が脳に保持される。脳関門における Chol とその代謝体の輸送機構の解明に取り組んだ。Brain Efflux Index 法を用いた検討の結果、Chol は血液脳関門を介して脳から血液方向へ排出されることなく脳内

に保持されることが明らかになった。一方、脳内 Chol の主要代謝体 24-S-hydroxycholesterol (24-S(OH)Chol)は、血液脳関門に発現する有機アニオントランスポーター oatp2 によって脳から血液方向へ排出されることが示された。

24-S(OH)Chol は核内受容体 ligand であり、脳関門における核内受容体の発現とその輸送担体発現制御機構を脈絡叢上皮細胞(CPE)モデルである条件的不死化ラット脈絡叢上皮細胞株(TR-CSFB)を用いて解析した。CPE および TR-CSFB 細胞に LXR α , β mRNA が発現していた。CPE 及び TR-CSFB 細胞に ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1), ABCG1 が発現し、LXR リガンド T0901317, 24-S(OH)Chol 処理によって TR-CSFB 細胞の ABCA1 及び ABCG1 の mRNA とタンパク発現は顕著に誘導された。Transwell 型容器に培養した TR-CSFB 細胞から apoA-1 および高密度タンパク質(HDL)を介した [3 H]-Chol の apical 方向への排出は、24-S(OH)Chol 処理で顕著に増加した。ApoE3 による [3 H]-Chol の apical 方向への排出は、apoE4 よりも約 30%大きかった。CPE における Chol 排出輸送の apoE isoform 特異性は、CPE での脂質蓄積性や AD の病態形成に影響を与える可能性が示唆された。

(2) 脳内エネルギー源の供給における血液脳関門輸送系 GLUT1 と MCT1 の協調的役割

血液脳関門において GLUT1 のグルコース輸送は、脳へのエネルギー源供給経路として重要な役割を果たしている。また、GLUT1 欠損症候群は、抗てんかん薬耐性小児てんかん症として報告されている。GLUT1 欠損マウスを作成し、GLUT1 遺伝子欠損の GLUT1 発現およびケトン体供給経路として機能する MCT1 および MCT2 の発現に対する影響を検討した。GLUT1 のホモ欠損は、胚性致死となった。本結果は、ヒト GLUT1 欠損症候群患者は、すべてヘテロ接合体であることと一致していた。GLUT1 のヘテロ欠損マウスでは、成長期における GLUT1 の脳における mRNA 発現に低下傾向が認められた。

興味深いことに、GLUT1 ヘテロ欠損マウスでは、出生直後の脳における MCT1 および MCT2 の mRNA 発現が上昇していた。この結果から、GLUT1 の発現と MCT1 および MCT2 の発現は相互に制御を受けていることが示唆された。GLUT1 欠損症候群患者に対する治療方法として、特に、小児患者に対するケトン体投与が経験的に行われている。これまで血液脳関門における MCT1 の発現は授乳期経過後に顕著に低下することが報告されていたことから、ケトン体の投与によって脳内に十分な量のケトン体が移行するか疑問であった。今回の結果から、GLUT1 遺伝子欠損症候群小児患者において MCT1

の発現が誘導されている可能性が示唆された。

(3) 脳毛細血管内皮細胞膜のトランスポーター蛋白質の絶対定量

本研究で開発した方法を用いて、マウス脳毛細血管内皮細胞について *Glut1*, *Mct1* と *Mdr1a* の絶対発現量を測定した。条件的不活化マウス脳毛細血管内皮細胞株 (TM-BBB4) を用いて測定した 3-O-methy-D-glucose (3-OMG) の輸送活性を *Glut1* の蛋白質量当たりで評価し、同様に *in vivo* における 3-OMG の脳毛細血管内皮細胞透過速度を *Glut1* の蛋白質量当たりで評価したところ、両者の値はほぼ同程度であった。この結果から、トランスポーター活性を蛋白質量当たりで評価して、その複合体形成と活性制御の研究に適用可能であることが示唆された。

(4) 血液脳関門におけるケトン体輸送活性に対する *Mct1* と *CD147* の複合体形成効果

マウス脳毛細血管内皮細胞に発現する *Mct1* 蛋白質は *mdr1a* よりも多く、予想をはるかに上回る量であった。*Mct4* については *CD147* と複合体形成することが輸送機能に必須であることが報告されているが、*Mct1* については十分明らかにされていない。ケトン体の脳への供給は血液中の栄養状態によって変動することから、血液脳関門における *Mct1* と *CD147* の複合体形成とケトン体輸送活性について検討した。マウス条件的不活化脳毛細血管内皮細胞 TM-BBB を用いて、抗体を用いた複合体の免疫沈降と 4-hydroxybutylate (4HBL) を基質とする uptake 実験によって輸送活性と複合体形成の関係を解析した。PCMBs 処理によって disulfide 結合を乖離させたところ 4HBL の輸送活性は低下したが、免疫共沈画分中の *mct1* と *CD147* の蛋白質量は処理によって差がなかった。*Mct1* は *CD147* と複合体形成したままで、細胞外ドメインの構造変化で輸送活性が顕著に低下することが示唆された。

(5) 異物排出輸送

血液脳関門における *mdr1a* のタンパク質 1 分子当たりの輸送活性を whole animal 系で測定し、*mdr1a* 遺伝子導入細胞で同様に測定し、両者を比較することでトランスポーターの機能単位 (反応の場) としての integrity を評価した。*Mdr1a* 遺伝子ノックアウトマウスと正常マウスについて、5 種類の薬物を定速投与し、定常状態の脳と血漿中薬物濃度比 ($K_{p, \text{brain}}$) を測定した。*Mdr1a* 遺伝子導入細胞を Transwell 型容器で培養し、各薬物について apical to basal, basal to apical の各々の透過速度を測定した。マウスの脳毛細血管と *mdr1a* 遺伝子導入細胞における *mdr1a* タンパク質の絶対発現量を測定した。*In vivo* 系での血液と脳の間薬物輸送過程について、*mdr1a* 輸送担体の活性とタンパク質発現

量を含む数学モデルを構築した。正常と遺伝子ノックアウトマウスの $K_{p, \text{brain}}$ の比を指標として、各測定値を用いて *in vitro* から再構築を行ったところ、*in vivo* の値とよく一致した。この結果は、少なくとも *in vitro* の輸送活性を評価した *mdr1a* 遺伝子導入細胞における *mdr1a* のトランスポートソーム効果 *in vivo* を再現していたことを示唆している

(6) 病態時の血液脳関門の異物排出輸送とトランスポートソーム

マウスの腹腔内に LPS を投与し、炎症モデルマウスを作成した。ベラパミルを静脈内 (bolus and infusion) 投与し、血漿中と脳内の薬物濃度比 ($K_{p, \text{brain}}$) を測定したところ LPS 投与群の $K_{p, \text{brain}}$ が対象群に比べて高い値であったことから、炎症時に P-糖蛋白質の機能が低下することが示唆された。両群について脳毛細血管を単離し、質量分析装置を用いて *Mdr1a*、及びマーカー蛋白質として *Na/K-ATPase*, *glut1* などの蛋白質の絶対発現量を測定したところ、いずれも両群で差が見られなかった。従って LPS 処理によって *Mdr1a* の 1 分子あたりの排出輸送活性が低下したことが示唆された。この原因として、*Mdr1a* 細胞内ドメインのリン酸化による輸送活性機構の低下の可能性が考えられた。

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 25 件)

1. S. Akanuma, K. Hosoya, S. Ito, M. Tachikawa, T. Terasaki, S. Ohtsuki: Involvement of multidrug resistance-associated protein 4 in efflux transport of prostaglandin E₂ across mouse blood-brain barrier and its inhibition by intravenous administration of cephalosporins. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 99:912-919 (2010) (査読有り)
2. Nakazawa Y, Okura T, Shimomura K, Terasaki T, Deguchi Y: Drug-drug interaction between oxycodone and adjuvant analgesics in blood-brain barrier transport and antinociceptive effect. *J. Pharm. Sci.* 99:467-474 (2010) (査読有り)
3. Tachikawa M, Kasai Y, Yokoyama R, Fujinawa J, Ganapathy V, Terasaki T, Hosoya K.: The blood-brain barrier transport and cerebral distribution of guanidinoacetate in rats: involvement of creatine and taurine transporters. *J. Neurochem.* 111:499-509 (2009) (査読有り)
4. Hosoya K, Makihara A, Tsujikawa Y,

- Yoneyama D, Mori S, Terasaki T, Akanuma S, Tomi M, Tachikawa M: Roles of inner blood-retinal barrier organic anion transporter 3 in the vitreous/retina-to-blood efflux transport of p-aminohippuric acid, benzylpenicillin, and 6-mercaptopurine. *J Pharmacol Exp Ther.* 329:87-93 (2009) (査読有り)
5. 大槻純男, 上家潤一, 寺崎哲也: Targeted Absolute Proteomicsを用いたトランスポーターの新しい研究展開、*遺伝子医学MOOK*12, 48-54 (2009) (査読有り)
 6. 大槻純男: 中枢への薬物分布におけるトランスポーターの機能と役割、*日本薬理学雑誌*, 134:83-86 (2009) (査読有り)
 7. Ohtsuki S, Yamaguchi H, Katsukura Y, Asashima T, Terasaki T: mRNA expression levels of tight junction protein genes in mouse brain capillary endothelial cells highly purified by magnetic cell sorting. *J. Neurochem.*, 104:147-154 (2008) (査読有り)
 8. Akanuma S, Hori S, Ohtsuki S, Fujiyoshi M, Terasaki T: Expression of nuclear receptor mRNA and liver X receptor-mediated regulation of ABC transporter A1 at rat blood-brain barrier. *Neurochem. Int.*, 52: 669-674 (2008) (査読有り)
 9. Kamiie J, Ohtsuki S, Iwase R, Ohmine K, Katsukura Y, Yanai K, Sekine Y, Uchida Y, Ito S, Terasaki T: Quantitative atlas of membrane transporter proteins: Development and application of a highly sensitive simultaneous LC/MS/MS method combined with novel in-silico peptide selection criteria. *Pharm. Res.*, 25:1469-1483 (2008) (査読有り)
 10. 大槻純男: 血液脳関門におけるモノアミン関連トランスポーターの役割、*Clinical Neuroscience*, 26:1077-1080 (2008). (査読有り)
 11. M. Belanger, T. Asashima, S. Ohtsuki, H. Yamaguchi, S. Ito, T. Terasaki: Hyperammonemia induces transport of taurine and creatine and suppresses claudin-12 gene expression in brain capillary endothelial cells in vitro. *Neurochem. Int.*, 50:95-101 (2007) (査読有り)
 12. Fujiyoshi M, Ohtsuki S, Hori S, Tachikawa M, Terasaki T: 24S-Hydroxycholesterol induces cholesterol release from choroid plexus epithelial cells in an apical- and apoE isoform-dependent manner concomitantly with the induction of ABCA1 and ABCG1 expression. *J. Neurochem.*, 100: 968-978 (2007) (査読有り)
 13. Ohtsuki S, Yamaguchi H, Asashima T, Terasaki T: Establishing a method to isolate rat brain capillary endothelial cells by magnetic cell sorting and dominant mRNA expression of multidrug resistance-associated protein 1 and 4 in highly purified rat brain capillary endothelial cells. *Pharm. Res.*, 24: 688-694 (2007) (査読有り)
 14. Ohtsuki S, Kamoi M, Watanabe Y, Suzuki H, Hori S, Terasaki T: Correlation of induction of ATP binding cassette transporter A5 (ABCA5) and ABCB1 mRNAs with differentiation state of human colon tumor. *Biol. Pharm. Bull.*, 30: 1144-1146 (2007) (査読有り)
 15. Ohtsuki S, Ito S, Matsuda A, Hori S, Abe T, Terasaki T: Brain-to-blood elimination of 24S-hydroxycholesterol from rat brain is mediated by organic anion transporting polypeptide 2 (oatp2) at the blood-brain barrier. *J. Neurochem.*, 103:1430-1438 (2007) (査読有り)
 16. Uchida Y, Kamiie J, Ohtsuki S, Terasaki T: Multichannel Liquid chromatography-tandem mass spectrometry cocktail method for comprehensive substrate characterization of multidrug resistance-associated protein 4 transporter. *Pharm. Res.*, 24: 2281-2296 (2007) (査読有り)
 17. Deguchi T, Isozaki K, Yousuke K, Terasaki T, Otagiri M. Involvement of organic anion transporters in the efflux of uremic toxins across the blood-brain barrier. *J Neurochem.*, 96(4):1051-1059 (2006) (査読有り)
 18. Hino T, Yokota T, Ito S, Nishina K, Kang YS, Mori S., Hori S, Kanda T, Terasaki T, Mizusawa H. In vivo delivery of small interfering RNA targeting brain capillary endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.*, 340(1): 263-267 (2006) (査読有り)
 19. Asashima T, Hori S, Ohtsuki S, Tachikawa M, Watanabe M, Mukai C, Kitagaki S, Miyakoshi N, Terasaki T: ATP-binding cassette transporter G2

- mediates the efflux of phototoxins on the luminal membrane of retinal capillary endothelial cells. *Pharm Res.*, 23: 1235-1242 (2006) (査読有り)
20. Tamaki C., Ohtsuki S., Iwatsubo T, Hashimoto T, Yamada K, Yabuki C, Terasaki T.: Major involvement of low-density lipoprotein receptor-related protein 1 in the clearance of plasma free amyloid beta-peptide by the liver. *Pharm Res.*, 23: 1407-1416 (2006) (査読有り)
 21. Ohtsuki S., Kikkawa T, Hori S, Terasaki T.: Modulation and compensation of the mRNA expression of energy related transporters in the brain of glucose transporter 1-deficient mice. *Biol. Pharm. Bull.*, 29: 1587-1591 (2006) (査読有り)
 22. 大槻純男: 脳関門輸送の分子機構と脳へのDDS、*DDS学会誌*, 21: 102-110, 2006 (査読有り)
 23. Zhou J, Deo BK, Hosoya K, Terasaki T., Obrosova IG, Brosius III FC, Kumagai AK. Increased JNK Phosphorylation and oxidative stress in response to increased glucose flux through increased GLUT1 expression in rat retinal endothelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 46: 3403-3410 (2005) (査読有り)
 24. Tachikawa M, Watanabe M, Hori S, Fukaya M, Ohtsuki S., Asashima T, Terasaki T.: Distinct spatio-temporal expression of ABCA and ABCG transporters in the developing and adult mouse brain. *J Neurochem.* 95: 294-304 (2005) (査読有り)
 25. Okabe M, Unno M, Harigae H, Kaku M, Okitsu Y, Sasaki T, Mizuno T, Shiiba K, Takanaga H, Terasaki T., Matsuno S, Sasaki I, Ito S, Abe T. Characterization of the organic cation transporter SLC22A16: a doxorubicin importer. *Biochem Biophys Res Commun.*, 333:754-762 (2005) (査読有り)
- [学会発表] (計 140 件)
1. T. Terasaki: Prediction of In Vivo ADME Based on the Transporter Protein Quantification . 2009 AAPS Annual Meeting and Exposition, Nov 8-12 (2009), Los Angeles, CA, USA
 2. T. Terasaki, Pharmacoproteomics (PPx): Quantitative Targeted Absolute Proteomics (QTAP) based Pharmacokinetics as a New Path for the Drug Discovery and Development, Asian Federation for Pharmaceutical Sciences 2009, Oct 16 (2009), Fukuoka, Japan
 3. T. Terasaki: Conditionally immortalized cell line of rat choroid plexus epithelial cell (TR-CSFB) as an useful in vitro model for the blood-cerebrospinal fluid barrier. 22th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry (ISN), American Society Neurochemistry Joint Meeting, August 23-28 (2009), Busan, Korea
 4. T. Terasaki, J. Kamiie, S. Ohtsuki: Transporter protein quantification for the future of transporter science. Advanced Technologies for the Future of Transporter Sciences, 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, July 28-August 1 (2009), Kyoto, Japan
 5. T. Terasaki: Quantitative transporter protein analysis of human brain capillary endothelial. 8th Cerebral Vascular Biology International Conference (CVB2009), June 28-July 2 (2009), Sendai, Japan
 6. S. Ohtsuki: New approach to drug design by quantitative membrane proteomics. Special lecture in Seoul National University, May 20 (2009), Seoul, Korea
 7. T. Terasaki, Y. Uchida, H. Kawakami, Y. Katsukura, J. Kamiie, S. Ohtsuki, Pharmacoproteomics as a novel method for the prediction of drug delivery to the brain, 7th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, May 11 (2009), Orlando, Florida, USA
 8. T. Terasaki, Y. Uchida, J. Kamiie, S. Ohtsuki, Blood-Brain Barrier Pharmacoproteomics (PPx): Targeted absolute proteomics-based pharmacokinetics as a new path for the blood-brain barrier research. BLOOD-BRAIN BARRIER CONSORTIUM CLUB Symposium: 'The impact of efflux transports on CNS drug distribution', Nov. 14, (2008), Gordon Museum, Hodgkin Building, King's College Guy's Campus, London, United Kingdom.
 9. S. Ohtsuki, S. Murata, Y. Katsukura, J. Kamiie, P.O. Couraud, T. Terasaki:

- Targeted proteomics analysis of tight junction proteins expressed at the blood-brain barrier. The 11th international symposium on "Signal transduction in the Blood-Brain Barriers", Sep 18-20 (2008), Amsterdam, Netherlands
10. S. Ohtsuki: Targeted proteomics of the BBB tight junction. Gordon Research conference "Barriers of the CNS", Jun 22-27 (2008), Tilton, NH. USA
 11. S. Ohtsuki: Award Lecture for New Investigator Award. 2nd ISSX Asian Pacific Regional Meeting, May 11-13, (2008), Shanghai, China
 12. S. Ohtsuki: Quantitative targeted proteomics as a new strategy for the blood-brain barrier research. 2008 the Pharmaceutical Society of Korea Meeting, May 1-3, (2008), Jeju, Korea
 13. T. Terasaki, Targeted Absolute Proteomics as A New Path to the Pharmaceutical and Biomedical Sciences both for Academia and Industry, Special Seminar at the University Paris 5, Faculty of Pharmaceutical Sciences, April 21, (2008), Paris, France
 14. T. Terasaki, Targeted Absolute Proteomics as A New Path to the Biomedical Sciences, Leibniz-Institut of Molekulare Pharmakologie (FMP), April 14, (2008), Berlin, Germany
 15. T. Terasaki, Targeted absolute proteomics as a new path to the drug discovery and development, Winter Symposium of Research Triangle Park -Drug Metabolizing Discussion Group (RTP-DMDG), March 5, (2008), Chapel Hill, North Carolina, USA
 16. T. Terasaki, J. Kamiie, S. Ohtsuki: Quantitative proteomics as a path to new blood-brain barrier research. Tenth Symposium Signal Transduction in the Blood-Brain Barriers, Sep 13-16, (2007), Potsdam, Germany
 17. T. Terasaki, J. Kamiie, S. Ohtsuki: Functional expression of transporters for organic anion at the blood-brain barrier. 7th Cerebral Vascular Biology International Conference, June, 24-28, (2007), Ottawa, Canada
 18. T. Terasaki, J. Kamiie, S. Ohtsuki: Quantitative analysis of the blood-brain barrier transport protein for the brain drug delivery. 6th Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, June 3-6, (2007), Budapest, Hungary
 19. T. Terasaki, J. Kamiie, S. Ohtsuki: Special Lecture: Quantitative proteomics in transporter biology as a new strategy of the drug delivery research. International Workshop and Symposium on Transport, Metabolism and Disposition, May 30-31, (2007), Seoul, Korea
 20. T. Terasaki, J. Kamiie, S. Ohtsuki: Quantitative and Simultaneous LC-MS/MS Analysis for Membrane Proteins: Its Application for the Blood-Brain Barrier Biology, Invited lecture at Seminar of Institut Cochin, Dec., 22, (2006), Paris, France
 21. T. Terasaki, J. Kamiie, S. Ohtsuki: Quantitative proteomics for membrane proteins as a new strategy for the blood-brain barrier biology, Invited lecture at Seminar of Universite d'Atrois, Dec., 20, (2006), Lens, France
 22. T. Terasaki, S. Ohtsuki: Brain-to-blood efflux transporters at the blood brain barrier as a CNS detoxifying system, 1th Indo-Japanese Conference on Advances in Pharmaceutical Research and Technology - with special emphasis on Drug Discovery and Drug Delivery, Nov. 25-29, (2005), Mumbai, India
- [図書] (計 1 件)
1. M. Tachikawa, K. Hosoya, S. Ohtsuki, T. Terasaki: A novel relationship between creatine transport at the blood-brain and blood-retinal barriers, Creatine biosynthesis, and its use for brain and retinal energy homeostasis. IN Creatine and Creatine Kinase in Health and Disease, ed., by M. Wyss and G. S. Salomons, Springer, pp83-98 (2007)
6. 研究組織
- (1)研究代表者
寺崎 哲也 (TERASAKI TETSUYA)
東北大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：60155463
 - (2)研究分担者
大槻 純男 (OHTSUKI SUMIO)
東北大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号：60323036