

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17H04004

研究課題名(和文) 網羅的及び標的プロテオミクスを用いたヒト脳関門の輸送機構解明

研究課題名(英文) Study of human brain barrier transport mechanism based global and targeted proteomics

研究代表者

寺崎 哲也 (Terasaki, Tetsuya)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：60155463

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：中枢には、1)血液脳関門、2)血液脳脊髄液関門、3)血液クモ膜関門、4)血液脊髄関門があり、それぞれ、脳毛細血管内皮細胞、脈絡叢上皮細胞、クモ膜上皮細胞、脊髄血管内皮細胞が実体である。本基盤B研究では、これら中枢関門の物質輸送機構を解明することを目的とした。網羅的および標的定量プロテオミクス技術を用いて、これら関門の輸送担体群の種類、量および細胞膜局在を解明した。特に、血液クモ膜関門に様々な輸送担体が発現し、*oat1*、*oat3*および*oatp1a4*が脳脊髄液中からの有機アニオンの消失に寄与することを示すことによって、血液クモ膜関門の重要性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトの遺伝子配列が解読されて20年経ったが、この間、中枢へのドラッグデリバリー研究に著しい進展が見られたとはいえない。動物モデルや*in vitro*モデルを用いたスクリーニングによって、ヒトでの中枢移行性に優れた化合物を探索する取り組みは限界にきている。中枢関門における細胞膜透過機構の全容を解明し、科学的に合理的な戦略に基づいた中枢へのドラッグデリバリー研究が、目指すべき本来の姿である。1695年のRidley H.による水銀投与実験に遡ることができる脳関門研究の永い歴史において、本研究の成果は全容解明研究に大きな一歩を記す。2020年は中枢へのDDS研究の新しい日の出の年になるであろう。

研究成果の概要(英文)：The central nervous system (CNS) has four barriers including blood-brain barrier, blood-cerebrospinal fluid barrier, blood-arachnoid barrier and blood-spinal cord barrier which consist of brain capillary endothelial cell, choroid plexus epithelial cell, arachnoid epithelial cell and spinal cord capillary endothelial cell, respectively. The purpose of present study was to elucidate the transport systems of these CNS barriers. Using comprehensive and targeted quantitative proteomics techniques, we identified the transporters expressed in the barriers, and clarified the absolute abundance and plasma membrane localization. Especially, we opened a new world of CNS barriers by clarifying that a variety of transporters are expressed in blood-arachnoid barrier and *oat1*, *oat3* and *oatp1a4* contribute to the clearance of organic anions from cerebrospinal fluid.

研究分野：薬物動態学

キーワード：血液脳関門 血液クモ膜関門 血液脳脊髄液関門 血液脊髄関門 トランスポーター SWATH法 プロテオミクス

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、研究者個人に帰属されます。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

代表者の寺崎らは、in silico 設計法に基づく膜タンパク質の定量手法を開発し、これまでマウス、ラット、ブタ、マーモセット、カニクイザル、ヒトの血液脳関門(Blood-Brain Barrier, BBB)の輸送担体タンパク質の絶対発現量を明らかにしてきた。これらの成果の特筆すべきは、げっ歯類のBBBではoatp1a4, oatp1c1, oat3などの薬物輸送担体タンパク質が定量できたが、ヒトのBBBではいずれも検出限界以下であった点である。この結果はヒトに特化した研究の必要性を示している。

脳脊髄液(CSF)はヒトで採取可能であることから、CSF中薬物濃度が脳内非結合型薬物濃度の指標として用いられ、P-gpやbcrpの基質はその信頼性は低下するが、非基質では指標となると考えられている。一方、寺崎らはげっ歯類のCSFは脳室に近い大槽(cisternal magna)から採取されることからCSF中の薬物は血液脳脊髄液関門(Blood-CSF Barrier, BCSFB)によって制御され、脳内非結合型薬物濃度の指標にならないことを示している。脳には血液クモ膜関門(Blood-Arachnoid Barrier, BAB)と脊髄内に存在する血液脊髄関門(Blood-Spinal Cord Barrier, BSCB)が存在し、前者はCSFに接するクモ膜上皮細胞、後者は脊髄毛細血管内皮細胞が実体である。ヒトでは脊髄損傷を避けるために脊髄より下部の腰椎から穿刺(lumber puncture)によってCSFを採取することから、寺崎らはヒトのCSF中薬物はBCSFBだけでなく、BAB, BSCBの輸送機構の影響を受けるとの仮説を立てた。

近年、寺崎らは、BCSFBに関して、ラットOatp1a5が30 fmol/μg proteinと高発現量であったのに対してヒトでは対応するOATP1A2が検出限界以下であり、逆にヒトのMATE1が8.6 fmol/μg proteinと高発現であったことに対してラットのmate1は検出限界以下であることを示した。この報告には市販品である92歳の痴呆症患者の脈絡叢を用いており、BCSFBの発現量の差は動物種、病態、加齢のいずれかが不明である。より若い中枢疾患の無い複数例について解析の必要がある。

ヒトの死後脳を用いた研究においてサンプルの品質は解析結果の信頼性を確保する上で非常に重要である。病理解剖、神経内科学の専門知識が豊富な高尾昌樹教授(埼玉医科大学)らはブレインバンク(美原記念病院)を設立し、極めて高品質のヒト脳組織の凍結標本を作製してきた。

## 2. 研究の目的

本研究では、ヒト組織およびげっ歯類に比べてヒトに近く入手が容易なブタ組織を用いて、前頭葉、側頭葉、後頭葉におけるBBB、側脳室、第三脳室と第四脳室におけるBCSFB、大脳・脊髄におけるBAB、頸髄、胸髄、腰髄におけるBSCBについて、新規輸送系を含めた物質輸送機構を解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

ブレインバンクから高品質の凍結保存されたヒト大脳、脳室脈絡叢、くも膜、脊髄を提供いただき、各脳関門細胞を単離し、細胞膜と細胞内画分を調製し、次世代型の網羅的半定量的探索質量分析法(SWATH)と、代表者らが開発したin silico設計法に基づく標的絶対定量質量分析法を用い、新規を含む機能性タンパク質の探索・同定・絶対定量を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 関門組織の単離法の確立

貴重なヒトサンプルでの解析の前段階として、ブタを用いて大脳から高純度の毛細血管を単離する方法、左右側脳室と第三脳室と第四脳室から脈絡叢を単離する方法、大脳皮質4領域と脊髄3領域に分けて各々からくも膜を多く含軟髄膜を単離する方法、脊髄を3領域に分けて毛細血管を単離する方法を確立した。さらに、各サンプルについてSWATH法を用いて半定量的網羅的タンパク質発現解析を行った結果、各関門における輸送担体の発現に量的質的な顕著な違いがあることが分かった。従来、くも膜は単なる物理的障壁と信じられてきたが、非常に多種類の輸送担体が多量に発現することが分かった。当初計画にしたがって、ヒトの凍結大脳から毛細血管を単離したが、ブタで確立した手法では極めて純度が悪い結果が得られた。そこで、方法を根本的に見直し高純度に単離する方法を確立することができた。ガラスビーズ法を最終段階で導入することで血球細胞の混入を劇的に低下させることができた。

### (2) 中枢関門におけるタンパク質発現量解析

ヒト単離脳毛細血管(血液脳関門、BBB)及び脊髄毛細血管(血液脊髄関門、BSCB)について、輸送担体を中心に定量した結果、ヒト血液脳関門と血液脊髄関門に大きな定量的な違いがあることが見られた。大脳皮質の血液脳関門に比べて、白質のそれおよび血液脊髄関門における輸送担体の発現量は、全体的に小さいことが示された。ラットでは、血液脳関門と血液脊髄関門の

間で、これらの分子の発現量に、大きな違いはなかったため、部位の違いに関して動物間の種差があることが示された。ブタの血液クモ膜関門 (BAB) の脳脊髄液側細胞膜と血液側細胞膜を分離し、LC-MS/MS で各トランスポーターを定量することによって、細胞膜局在を推定した。その結果、複数の薬物トランスポーター、内因性物質のトランスポーターについて、抗体を用いずに一斉に局在が決定された。血液クモ膜関門におけるトランスポーター局在は、組織切片を使った解析において P-gp のみの報告にとどまっていたため、今回はじめて血液クモ膜関門の輸送システムの全容が見えたことになる。BCRP については不死化細胞株による局在解析において両側局在と報告されていたが、組織レベルでは P-gp と同様に血液側に局在することが今回初めて推定された。以上の内容について論文発表も済ませている。

### (3) P 糖タンパク ( ABCB1/P-gp/MDR1 ) および Breast Cancer Resistance Protein ( ABCG2/BCRP )

ABCB1/P-gp と ABCG2/BCRP は、血液脳関門において薬物の脳への移行を最も強力に制限しているトランスポーターとして知られている。脂溶性化合物は、受動拡散によって関門を透過し脳移行性が良いと考えられるが、ABCB1/P-gp や ABCG2/BCRP がそれら脂溶性化合物を血液方向へくみ出すため、脳移行が制限される。ABCB1/P-gp や ABCG2/BCRP は、血液脳脊髄液関門に比べて BAB で高発現し、BAB における細胞膜局在も血液脳脊髄液関門とは真逆である。従って、脳脊髄液中や中枢組織における薬物動態にどのように影響を与えるかを知ることは重要である。

Abcg2/Bcrp 遺伝子欠損マウスに Abcg2/Bcrp 基質を投与すると、野生型マウスに比べて脳実質内の基質濃度は上昇するが、脳室における脳脊髄液中の基質濃度は低下する (Cancer Res 2009; 69(14): 5885-5892)。血液脳関門および血液脳脊髄液関門における ABCG2/BCRP の局在は、それぞれ血液側及び脳脊髄液側の細胞膜である。従って、上記の Abcg2/Bcrp が欠損したときの濃度変化を説明できる。一方、クモ膜下腔のひとつである大槽における脳脊髄液中の基質濃度は、野生型マウスに比べて Abcg2/Bcrp 遺伝子欠損マウスにおいて高い (J Pharmacol Exp Ther 2011; 339(3): 935-944)。BAB では、ABCG2/BCRP は循環血液側の細胞膜に局在し、血液方向へ基質を輸送するため、この局在と整合性がとれる。これらのデータは、脳実質内濃度は血液脳関門、脳室の脳脊髄液中濃度は血液脳脊髄液関門、クモ膜下腔の脳脊髄液中濃度は BAB、のトランスポーターが制御していることを示唆している。

大脳の BAB の細胞膜画分における ABCG2/BCRP および ABCB1/P-gp のタンパク質発現量は (それぞれ 7.85 および 5.42 fmol/μg protein)、血液脳関門のそれらよりもそれぞれ 7.5 倍および 3.8 倍小さい (Zhang et al., Mol Pharm 2017; 14(11): 3729-3738; Uchida et al., Drug Metab Dispos 48:135-145, 2020)。大槽の脳脊髄液において、野生型マウスに対する Abcg2/Bcrp 遺伝子欠損マウスの基質濃度の比率は、脳実質におけるそれと比べて小さい。Abcb1a/1b(P-gp) 遺伝子欠損マウスの場合でも同様であることが報告されている (J Pharmacol Exp Ther 2011; 339(3): 935-944)。すなわち、血液脳関門および BAB におけるこれらトランスポーターの活性は、タンパク質発現量に相関している。これらのデータも、「脳実質内濃度は血液脳関門、クモ膜下腔の脳脊髄液中濃度は BAB のトランスポーターが制御している」という説をサポートしている。

### (4) 脳脊髄液からの有機アニオンの消失における Slc22a6/Oat1, Slc22a8/Oat3 および Slco1a4/Oatp1a4 の関与

Spectorらの説では透過しないと考えられてきた水溶性の有機アニオンがBABのトランスポーターによって能動的にBABを透過できることを証明するために、有機アニオントランスポーターであるSlc22a6/Oat1, Slc22a8/Oat3およびSlco1a4/Oatp1a4に焦点を当て、in vivoでの物質輸送への寄与を解析した。

Slc22a6/Oat1とSlc22a8/Oat3の基質であるパラアミノ馬尿酸(PAH)を大槽に投与した結果、細胞膜非透過性物質のイヌリンに比べて顕著に早く脳脊髄液から消失すること及びその消失はSlc22a6/Oat1とSlc22a8/Oat3の阻害剤であるセファロチンによって有意に阻害されることが示された (Zhang et al., Mol Pharm 2018; 15(3): 911-922)。セファロチンは、Slc22a6/Oat1 (IC50 = 0.57 mM) と Slc22a8/Oat3 (IC50 = 0.08 mM) に対して異なる阻害定数を有する。Slc22a6/Oat1 と Slc22a8/Oat3 の両方を阻害できる 3 mM セファロチンを同時投与した結果、PAHの消失速度は、イヌリンのそれと同程度となった。従って、大槽の脳脊髄液からの PAH の消失は、BAB の Slc22a6/Oat1 と Slc22a8/Oat3 による輸送で説明できることが示唆された。一方、Slc22a8/Oat3 のみを顕著に阻害できる 0.2 mM セファロチンを同時投与した結果、PAHの消失速度は17%だけ阻害された。従って、Slc22a6/Oat1による排泄輸送がPAH消失に最も寄与することが示唆された。

Oat と同様に Slco1a4/Oatp1a4 についても検証した結果、大槽に投与された Oatp 基質の sulforhodamine 101 (SR101) は脳脊髄液から速やかに消失し、その消失は複数の Oatp サブタイプの阻害剤であるタウロコール酸だけでなく Slco1a4/Oatp1a4 の強い阻害剤であるジゴキシン

によっても阻害された (Yaguchi et al., Mol Pharm 2019; 16(5): 2021-2027)。阻害剤が存在しない条件下では、SR101 はクモ膜上に濃縮されるが、阻害剤存在下では、SR101 が脳脊髄液中から脊髄の実質組織へ拡散することが示された。Slc1a4/Oatp1a4, Slc22a6/Oat1 および Slc22a8/Oat3 は、中枢内で不要になった代謝物・有害物質を輸送する。従って、疾患等で BAB の機能障害が生じた場合、有害物質が中枢の実質組織内に蓄積する原因になる可能性がある。

#### (5)BAB および BCSFB におけるトランスポーターのタンパク質発現量の違い

腰椎における脳脊髄液中の薬物濃度は、脳細胞間隙中の薬物濃度の代替指標として広く使用されているが、脳細胞間隙中の薬物濃度をどの程度反映しているかを理解せずに使用されている現状である。我々は、腰椎の脳脊髄液中の薬物濃度は、その部位における BAB のトランスポーターの輸送活性に最も影響されていると考え、脳から腰髄にかけての 7 部位の BAB におけるトランスポーターの発現量を比較した。定量プロテオミクスでは、細胞膜画分における目的タンパク質の絶対発現量は、通常、fmol/ $\mu$ g protein の単位 (1  $\mu$ g protein の細胞膜画分あたりの目的タンパク質の mole) で決定される。この場合、測定に用いた試料中の細胞膜の純度や細胞膜画分調製に用いた軟髄膜中のクモ膜上皮細胞 (BAB を構成する細胞) の純度が、定量結果に影響してしまう。これらの影響を回避し、異なる部位間の BAB のトランスポーターの輸送活性を適切に比較するために、我々は、トランスポーターのタンパク質発現量について、fmol/ $\mu$ g protein から pmol/cm<sup>2</sup> (クモ膜の単位表面積あたりの存在量) の単位へ変換を行った。その結果、多種類のトランスポーターについて、脊髄 3 部位 (頸髄、胸髄、腰髄) におけるタンパク質発現量が、大脳の 4 部位 (前頭葉、頭頂葉、後頭葉、側頭葉) におけるそれに比べて小さかった。腰髄の BAB における ABCB1/P-gp の発現量は、大脳の BAB に比べて 1.8 倍~3.4 倍ほど小さかった。これらの定量結果は、腰椎における脳脊髄液中の薬物濃度は、大脳周囲の脳脊髄液中濃度と異なる可能性を示唆しており、ABCB1/P-gp の基質の濃度は大脳周囲に比べて腰椎の脳脊髄液において高くなる可能性を示唆している。ヒトの腰椎の脳脊髄液における ABCB1/P-gp 基質のベラパミルの非結合型濃度は、血漿中の非結合型濃度とほぼ同じであることが報告されている (J Med Chem 2009; 52(20): 6233-6243)。また、ABCB1/P-gp 阻害剤の併用投与によって、ABCB1/P-gp 基質のネルフィナビル脳実質への分布は増加するが、腰椎の脳脊髄液への分布は増大しない (Drug Metab Dispos 2007; 35(9): 1459-1462)。従って、腰椎の BAB における ABCB1/P-gp の排出輸送活性は極めて小さく、腰椎の脳脊髄液における ABCB1/P-gp 基質濃度は、脳細胞間隙中の濃度よりも高くなると考えられる。

脳室とクモ膜下腔の脳脊髄液の間の物質濃度の違いを制御している分子メカニズムについても興味深い。右側脳室、左側脳室、第 3 脳室、第 4 脳室の各部位の血液脳脊髄液関門 (BCSFB) における各トランスポーターのトータルの発現量 (単位: pmol/fourth BCSFB など) を算出した。算出方法は、我々の論文を参照されたい (Uchida et al., Drug Metab Dispos 48:135-145, 2020)。BAB については、軟髄膜の細胞膜画分で決定された fmol/ $\mu$ g protein の単位での発現量から大脳全体、頸髄、胸髄、腰髄の BAB ごとのトータルの発現量 (単位: pmol/lumbar BAB など) を算出した。SLC22A6/OAT1, SLC22A8/OAT3, multidrug resistance-associated protein 3 (ABCC3/MRP3), ABCB1/P-gp, ABCG2/BCRP, peptide transporter 2 (SLC15A2/PEPT2), SLC47A1/MATE1 および SLC22A2/OCT2 のような多種類のトランスポーターの発現量が、脳室の血液脳脊髄液関門に比べて、脊髄や大脳の BAB で顕著に大きかった。ドパミンの最終代謝産物であるホモバニリン酸は、げっ歯類では、血液脳関門に発現する Slc22a8/Oat3 によって中枢の外へ排泄される。しかし、ヒトや大動物の血液脳関門には SLC22A8/OAT3 は発現しないことから、どのように排泄されているかが不明であった。また、ホモバニリン酸は、ヒト配列の SLC22A8/OAT3 にはあまり輸送されず、SLC22A6/OAT1 によって積極的に輸送されることが報告されていた (Drug Metab Dispos 2018; 46(2): 178-188)。我々の研究から、ブタ BAB に SLC22A6/OAT1 が高発現すること、SLC22A8/OAT3 よりも約 2 倍多いことが明らかとなった (Uchida et al., Drug Metab Dispos 48:135-145, 2020)。さらに、イヌにおいて、大槽および腰髄の脳脊髄液中のホモバニリン酸濃度は、脳室内濃度に比べて約 20 倍小さいこと、および OAT の阻害剤であるプロベネシドの投与によって大槽内のホモバニリン酸濃度が 8 倍上昇することが報告されていた (Life Sci 1966; 5(17): 1571-1575; Brain 1970; 93(2): 357-368)。対照的に、プロベネシド投与は、脳室内のホモバニリン酸濃度を上昇させなかった (Life Sci 1966; 5(17): 1571-1575)。これらの結果は、SLC22A6/OAT1 の発現量の部位差と一致して、SLC22A6/OAT1 によるホモバニリン酸の排泄輸送活性は、血液脳脊髄液関門に比べて大脳および脊髄の BAB において顕著に高いことを示唆している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 6件 / うちオープンアクセス 0件）

|  |                           |
|--|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Hellinen Laura, Sato Kazuki, Reinisalo Mika, Kidron Heidi, Rilla Kirsi, Tachikawa Masanori, Uchida Yasuo, Terasaki Tetsuya, Urtti Arto   | 4. 巻<br>60                |
| 2. 論文標題<br>Quantitative Protein Expression in the Human Retinal Pigment Epithelium: Comparison Between Apical and Basolateral Plasma Membranes With Emphasis on Transporters   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Investigative Ophthalmology & Visual Science   | 6. 最初と最後の頁<br>5022 ~ 5034 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1167/iovs.19-27328  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>該当する              |
| 1. 著者名<br>Sato Kazuki, Tachikawa Masanori, Watanabe Michitoshi, Uchida Yasuo, Terasaki Tetsuya   | 4. 巻<br>42                |
| 2. 論文標題<br>Selective Protein Expression Changes of Leukocyte-Migration-Associated Cluster of Differentiation Antigens at the Blood-Brain Barrier in a Lipopolysaccharide-Induced Systemic Inflammation Mouse Model without Alteration of Transporters, Receptors or Tight Junction-Related Protein | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Biological and Pharmaceutical Bulletin   | 6. 最初と最後の頁<br>944 ~ 953   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1248/bpb.b18-00939  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>Sato Kazuki, Tachikawa Masanori, Watanabe Michitoshi, Miyauchi Eisuke, Uchida Yasuo, Terasaki Tetsuya  | 4. 巻<br>16                |
| 2. 論文標題<br>Identification of Blood Brain Barrier-Permeable Proteins Derived from a Peripheral Organ: In Vivo and in Vitro Evidence of Blood-to-Brain Transport of Creatine Kinase  | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Molecular Pharmaceutics  | 6. 最初と最後の頁<br>247 ~ 257   |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.molpharmaceut.8b00975  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |
| 1. 著者名<br>寺崎哲也   | 4. 巻<br>34 (5)            |
| 2. 論文標題<br>オピニオン： 脳への薬物送達研究の新たな日の出に向けて   | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>Drug Delivery System   | 6. 最初と最後の頁<br>334         |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし   | 査読の有無<br>無                |
| オープンアクセス<br>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<br>-                 |

|  |                    |
|--|--------------------|
| 1. 著者名<br>寺崎哲也                         | 4. 巻<br>55(12)     |
| 2. 論文標題<br>オピニオン： プロテオミクスによる創薬科学の新展開   | 5. 発行年<br>2019年    |
| 3. 雑誌名<br>ファルマシア                       | 6. 最初と最後の頁<br>1097 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし         | 査読の有無<br>有         |
| オープンアクセス<br>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<br>-          |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Kuroda H, Tachikawa M, Yagi Y, Umetsu M, Nurdin A, Miyauchi E, Watanabe M, Uchida Y, Terasaki T.  | 4. 巻<br>16            |
| 2. 論文標題<br>Cluster of Differentiation 46 is the Major Receptor in Human Blood-Brain Barrier Endothelial Cells for Uptake of Exosomes Derived from Brain-Metastatic Melanoma Cells (SK-Mel-28) | 5. 発行年<br>2019年       |
| 3. 雑誌名<br>Mol. Pharm.   | 6. 最初と最後の頁<br>292-304 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>10.1021/acs.molpharmaceut.8b00985   | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>寺崎哲也、佐藤和貴                       | 4. 巻<br>36            |
| 2. 論文標題<br>神経系のトランスポーター Up to date: 血液脳関門 | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Clinical Neuroscience           | 6. 最初と最後の頁<br>692-697 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし            | 査読の有無<br>無            |
| オープンアクセス<br>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<br>-             |

|   |                         |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名<br>張正宇、立川正憲、寺崎哲也   | 4. 巻<br>87              |
| 2. 論文標題<br>脳脊髄液中物質動態における脳脊髄液と接する関門の役割：脈絡叢上皮細胞、クモ膜上皮細胞、脊髄毛細血管内皮細胞における細胞膜輸送 | 5. 発行年<br>2017年         |
| 3. 雑誌名<br>神経内科Neurological Medicine                                       | 6. 最初と最後の頁<br>253 - 263 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子)<br>なし  | 査読の有無<br>無              |
| オープンアクセス<br>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<br>-               |

〔学会発表〕 計41件（うち招待講演 17件 / うち国際学会 11件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>T Terasaki   |
| 2. 発表標題<br>Keynote Lecture, Regulation mechanism of P-gp in the blood-brain barrier |
| 3. 学会等名<br>Meet the Experts 2019 (招待講演) (国際学会)                                      |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>T Terasaki   |
| 2. 発表標題<br>Proteomics based studies of disease effect on the blood-brain barrier transporters |
| 3. 学会等名<br>12th International ISSX Meeting (招待講演) (国際学会)                                      |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>T Terasaki                                  |
| 2. 発表標題<br>Transporter Mediated Drug Efflux at the BBB |
| 3. 学会等名<br>2019 AAPS-IBBS Joint Workshop (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>寺崎哲也  |
| 2. 発表標題<br>がんprecision medicineにおける次世代型網羅的標的プロテオミクス技術の応用 |
| 3. 学会等名<br>ディ・スリー研究所設立20周年記念講演会 (招待講演)                   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>寺崎哲也                            |
| 2. 発表標題<br>特別講演 定量的proteotypingに基づく薬剤学の新天地 |
| 3. 学会等名<br>第34回日本薬剤学会年会（招待講演）              |
| 4. 発表年<br>2019年                            |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>寺崎哲也                                   |
| 2. 発表標題<br>Round Table Session 脳への薬物送達における 課題と解決法 |
| 3. 学会等名<br>第34回日本薬剤学会年会（招待講演）                     |
| 4. 発表年<br>2019年                                   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Terasaki T   |
| 2. 発表標題<br>Transporter Proteomics of the CNS Barriers             |
| 3. 学会等名<br>The 6th Asia Pacific Regional ISSX Meeting（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Omori K, Grant G, Tachikawa M, Porter B, Bet A, Uchida Y, Terasaki T                                      |
| 2. 発表標題<br>Quantitative targeted and global proteomics analysis of brain microvessels in pharmaco-resistant epilepsy |
| 3. 学会等名<br>2018 Gordon Research Conference on Barriers of the CNS（国際学会）  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kuroda H, Tachikawa M, Uchida Y, Terasaki T  |
| 2. 発表標題<br>Sulfo-SBED/SWATH proteomics-based identification of RGD receptor integrins as the receptors for SK-Mel-28-derived exosomes internalization into human blood-brain barrier hCMEC/D3 cells |
| 3. 学会等名<br>2018 Gordon Research Conference on Barriers of the CNS (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Terasaki T   |
| 2. 発表標題<br>Mechanism of Disease Effect on the Brain Barrier Transporter and Tight Junction Protein Analyzed by Proteomics |
| 3. 学会等名<br>The 41st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (招待講演) (国際学会)  |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>寺崎哲也                                  |
| 2. 発表標題<br>New Horizon of Transporter Proteomics |
| 3. 学会等名<br>創薬動態フォーラム (招待講演)                      |
| 4. 発表年<br>2018年                                  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>寺崎哲也                                    |
| 2. 発表標題<br>特別講演：生体膜輸送担体の定量的Proteotypingに基づく関門機能の解明 |
| 3. 学会等名<br>第40回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム (招待講演)            |
| 4. 発表年<br>2018年                                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>寺崎哲也  |
| 2. 発表標題<br>特別講演：定量的Proteotypingに基づく創薬科学の新展開：脳関門輸送機構の解明と薬物送達を目指して |
| 3. 学会等名<br>日本薬学会北海道支部特別講演会（招待講演）                                 |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>寺崎哲也                                   |
| 2. 発表標題<br>特別講演：脳関門の輸送機構と脳へのドラッグデリバリー：基礎から最先端まで   |
| 3. 学会等名<br>第8回日本薬剤学会DDS製剤臨床応用フォーカスグループ合宿討論会（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2018年                                   |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>寺崎哲也                                     |
| 2. 発表標題<br>基調講演 創薬科学の新地平：ペプチド検索エンジンを用いた定量的プロテオタイピング |
| 3. 学会等名<br>第10回記念Japan Bio Forum, JBFシンポジウム（招待講演）   |
| 4. 発表年<br>2019年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>寺崎哲也                            |
| 2. 発表標題<br>脳関門プロテオミクスに基づく脳へのドラッグデリバリー      |
| 3. 学会等名<br>第21回ヒューマンサイエンス総合研究ワークショップ（招待講演） |
| 4. 発表年<br>2019年                            |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>黒田広樹, 立川正憲, 八木悠太, 内田康雄, 寺崎哲也                                    |
| 2. 発表標題<br>Sulfo-SBED/SWATHプロテオミクスを用いたヒト血液脳関門モデルhCMEC/D3細胞におけるエクソソーム受容体の同定 |
| 3. 学会等名<br>第40回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム  |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>矢口優佳, 立川正憲, 内田康雄, 寺崎哲也                        |
| 2. 発表標題<br>血液クモ膜関門を介した脳脊髄液中 $\alpha$ -synuclein排出輸送機構の解明 |
| 3. 学会等名<br>第40回 生体膜と薬物の相互作用シンポジウム                        |
| 4. 発表年<br>2018年  |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Terasaki T  |
| 2. 発表標題<br>Pharmacoproteomics (PPx) of the CNS Barriers: Recent Progress and Prospect                          |
| 3. 学会等名<br>Allen J. Sedman Lecture Award in Pharmaceutical Sciences, University of Michigan, USA (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>張正宇, 立川正憲, 内田康雄, 寺崎哲也  |
| 2. 発表標題<br>標的定量質量分析法に基づくクモ膜上皮細胞と脈絡叢上皮細胞の有機アニオントランスポータータンパク質の解析: 脳脊髄液中薬物動態における役割評価 |
| 3. 学会等名<br>第39回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム  |
| 4. 発表年<br>2017年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|           | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                           | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)             | 備考            |
|-----------|---|-----------------------------------|---------------|
| 研究<br>分担者 | 内田 康雄<br><br>(Uchida Yasuo)<br><br>(70583590)       | 東北大学・薬学研究科・講師<br><br><br>(11301)  |               |
| 研究<br>分担者 | 臼井 拓也<br><br>(Usui Takuya)<br><br>(50835296)        | 東北大学・薬学研究科・助教<br><br><br>(11301)  |               |
| 研究<br>分担者 | 立川 正憲<br><br>(Tachikawa Masanori)<br><br>(00401810) | 東北大学・薬学研究科・准教授<br><br><br>(11301) | 削除：2018年8月30日 |
| 連携<br>研究者 | 高尾 昌樹<br><br>(Takao Masaki)<br><br>(50245487)       | 埼玉医科大学・医学部・教授<br><br><br>(32409)  |               |