

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月31日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21390042

研究課題名（和文）脳型プロスタグランジントランスポーターの分子の実体と生理的役割

研究課題名（英文）Molecular identification and physiological role of brain-type prostaglandin transporter

研究代表者

細谷 健一 (Ken-ichi Hosoya)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授

研究者番号：70301033

研究成果の概要（和文）：*In vivo* ラット脳室内投与法及び *in vitro* ラット単離脈絡叢を用いた取り込み解析によって、脳内主要プロスタグランジンである PGD₂ 及び PGE₂ は血液脳脊髄液関門を介し、脳室内から排出輸送されることが示唆された。申請者が単離した脳型プロスタグランジントランスポーター (PGT-Br) の関与を明らかにするため、PGT-Br 発現アフリカツメガエル卵母細胞を構築した。本細胞にて、PGD₂ 輸送活性は、コントロール（水注入）と比較し上昇傾向は示されたものの、有意ではなかった。

研究成果の概要（英文）：Our *in vivo* and *in vitro* studies revealed that PGD₂ and PGE₂, which are major prostaglandins in the brain, were eliminated from rat cerebroventricle across the blood-cerebrospinal fluid barrier (BCSFB). To examine the involvement of brain-type prostaglandin transporter (PGT-Br) in this elimination process, PGT-Br-expressing *Xenopus Laevis* oocytes were established. The PGD₂ uptake activity into PGT-Br-expressing oocytes was high, but not significantly altered, compared with water-injected oocytes.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,700,000	1,710,000	7,410,000
2010年度	4,900,000	1,470,000	6,370,000
2011年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
総計	14,100,000	4,230,000	18,330,000

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：クリアランス、トランスポーター、プロスタグランジン、有機アニオン輸送担体、脳・神経、脳脊髄液、脳関門、血液脳脊髄液関門

1. 研究開始当初の背景

プロスタグランジンは中枢において体温調節、痛み、炎症反応に関与する他、後シナプスにおける GABA 応答性神経伝達を阻害することやアストロサイトからの興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸放出を促進するという報告がなされている (*Nature* **391**, 281-5 (1998), *Eur. J. Physiol.* **456**, 837-46 (2008))。そのため、中枢における神経伝達系の調節について脳内プロスタグランジン濃

度は重要な要因である。一般にプロスタグランジンの不活性化は 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase (15-PGDH) によって薬理効果を引き起こさない物質への変換によって行われる。しかし、脳皮質部における 15-PGDH の活性は非常に低く (*Brain Res.* **39**, 545-8 (1972))、脈絡叢上皮細胞においては発達過程に伴って発現が減少すること (*Dev. Brain Res.* **121**, 145-55 (2000)、生後2日齢ラット脳において肺や腎臓と比較して 15-PGDH の活性が

非常に低いこと (*Cerebrospinal Fluid Res.* 5, 1-7 (2008))が明らかとなっている。即ち、成人脳におけるプロスタグランジンの濃度調節は厳密に行われる必要があるにも関わらず、酵素的な不活化はほとんど行われていないと考えられる。高度な神経活動が行われている脳において、循環血中と脳の間での物質交換は血液脳関門 (Blood-brain barrier; BBB) 及び血液脳脊髄液関門 (Blood-cerebrospinal fluid barrier; BCSFB) によって、厳密に制御されており、脳内プロスタグランジンの多くは活性型の状態で BBB、BCSFB を介して循環血中に排出されることで脳内濃度が調整されていると予想される。

これまで脈絡叢にはプロスタグランジン取り込み能を有することがすでに明らかにされているが、その分子実体に関しては不明である (*J. Neurochem.* 46, 1725-31 (1986))。予備的検討から、「脈絡叢には肺とは異なる分子量を有する脳において発現が限局している、異なったタイプのプロスタグランジントランスポーターが発現し、脳からのプロスタグランジン排出輸送について機能している」ことが考えられた。

2. 研究の目的

本研究は申請者独自の仮説「脈絡叢上皮細胞 (血液脳脊髄液関門; Blood-cerebrospinal fluid barrier (BCSFB) の実体である) にはこれまで報告されていない低分子量の脳型プロスタグランジントランスポーター (PGT-Br) が発現しており、PGT-Br が機能することで脳脊髄液中のプロスタグランジン類が循環血中に輸送され、その結果脳内プロスタグランジン濃度が調整されている」を実証することを目的とする。具体的には、これまでプロスタグランジントランスポーターと報告されていた約 65 kDa のプロスタグランジントランスポーターとの発現 profile 及び機能的な相違を明らかにするとともに、中枢におけるプロスタノイド濃度調節機構における PGT-Br の寄与について詳細に明らかにする。本研究では、炎症応答反応を担うプロスタグランジン E₂ (PGE₂)、体温調節や睡眠を調節するプロスタグランジン D₂ (PGD₂) に着目し、脳から循環血中への排出に BCSFB に発現する PGT-Br の寄与を明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 脳室内投与方法による、ラット脳室内からの PGD₂ 及び PGE₂ 排出解析

ラット側脳室に放射標識 PGD₂ または PGE₂ (³H]PGD₂ または ³H]PGE₂) を投与し、指定時間経過後に大槽穿刺法によって脳脊髄液 (CSF) を回収した。回収した CSF に液体シンチレーションカクテルを加え、十分に混和し、

サンプル中の放射活性を測定した。阻害効果は、³H]PGD₂ または ³H]PGE₂ 投与液に化合物を共存させ、同時投与にて評価した。

CSF 中からの化合物消失の時間推移を以下の 1-コンパートメントモデル式 (eq. 1) にフィットさせることで消失速度定数 ($k_{el,CSF}$) と分布容積を得た (V_{CSF})。

$$C_{CSF}/Dose = \exp(-k_{el,CSF} \times time) \div V_{CSF} \text{ (eq. 1)}$$

消失速度定数と分布容積の積をとり、CSF からの消失クリアランス (CL_{CSF}) を得た。

(2) ラット単離脈絡叢を用いた PGD₂ 及び PGE₂ 取り込み解析

ラット側脳室から脈絡叢を単離し、生理バッファーにてプレインキュベート (37°C, 1 分) した。³H]PGD₂ もしくは ³H]PGE₂ と脈絡叢容積マーカーである [¹⁴C]n-butanol 含有バッファー中に脈絡叢を移し、取り込み実験を開始した。脈絡叢可溶化液 (3 N KOH) に混合オイル (シリコンオイルとミネラルオイルを混合) を重層した tube へ反応液を移し、遠心 (8,000 × g, 室温, 1 分) することで反応を終了した。脈絡叢可溶化液に液体シンチレーションカクテルを加え、十分に混和し、サンプル中の放射活性を測定した。

(3) PGT-Br 配列及び各種トランスポーター open reading frame (ORF) のクローニング及び complementary RNA (cRNA) 合成

単離した約 1,200 bp の PGT 配列 (3' 末端が既報の PGT と異なる) を元に、マウス脈絡叢 total RNA を鋳型にし、rapid amplification of cDNA ends (RACE) 法を実施し、nested polymerase chain reaction (PCR) 法にて対象 PGT 配列を推定した。推定された配列の開始コドン及び終止コドンを含むプライマーを設計し、マウス脈絡叢 total RNA を鋳型にした reverse transcription (RT)-PCR 法によって PGT-Br cDNA を単離した。Reference とした全長 PGT はマウス肺 total RNA を鋳型にした RT-PCR 法によって open reading frame (ORF) を単離した。

単離した配列は、complementary RNA (cRNA) 合成用 plasmid (pGEM-HE) のマルチクローニングサイトへ組み込んだ。本、plasmid を制限酵素処理によって直線化し、RiboMAXTM Large Scale RNA Production Systems (Promega) を使い、cRNA を合成した。

(4) アフリカツメガエル卵母細胞 (oocytes) 発現系を用いた PGD₂ 及び PGE₂ 輸送解析

アフリカツメガエル卵巣を摘出し、コラゲナーゼ処理によって単細胞化した。濾胞細胞をピンセットで除去し、20°C で 1 日培養した。対象トランスポーター cRNA を各卵母細胞へインジェクションし、さらに 4 日培養させ、トランスポータータンパク質を発現させた。

[³H]PGD₂もしくは[³H]PGE₂含有 buffer へトランスポーター発現卵母細胞を移し、指定時間インキュベーションすることで取り込み実験を行った。SDS 溶液にて卵母細胞を可溶化し、液体シンチレーションカクテルを加え、十分に混和した後、サンプル中の放射活性を測定した。

(5) 抗トランスポーター抗体及び抗酵素抗体作成

各トランスポーター及び合成酵素について、対象配列を BLAST 検索することにて特異的抗原部位を決定した。特異的抗原部位は polymerase chain reaction (PCR) 法によって増幅し、抗原発現用プラスミド pGEX4T-2 (GEヘルスケア) に組み込んだ。なお、内部配列が報告配列と一致することをキャピラリーシーケンサー (ABI3100) にて確認した。大腸菌 BL21 (GEヘルスケア) へプラスミドを導入し、液体培養後に IPTG を加えることで対象抗原タンパク質合成を誘導させた。発現させた抗原タンパク質はグルタチオン S トランスフェラーゼ (GST) 融合型であることから、Glutathione Sepharose 4B (GEヘルスケア) にて精製した。

精製した抗原とアジュバンド (DIFCO) とのエマルジョンを、ウサギもしくはモルモットへ皮下投与し (2 週間間隔, 6 回)、投与完了 2 週間後に全血を採取した。抗血清は全血を遠心することで得た。抗血清を Protein G Sepharose 及び抗原タンパク質結合 cyanogen bromide-activated column を用いて精製し、抗体を得た。

(6) Western blot 法による抗体評価

作成した抗体はマウス脳、もしくは脈絡叢サンプルを用いた Western blot 法にて解析した。抗体反応時に GST 融合抗原を共存させることによって、特異性を評価した。

Microsomal prostaglandin E synthase (mPGES)-1 については反応性を評価するために、mPGES-1 一過性発現株を構築した。具体的には、マウス脳から RT-PCR 法にて ORF を単離した mPGES-1 をほ乳類細胞発現用 plasmid (pcDNA) のマルチクローニングサイトへ組み込んだベクターを、Chinese hamster ovary (CHO) 細胞へ導入することで作成した。本細胞から microsomal fraction を単離し、解析用サンプルとした。

(7) 免疫組織化学的解析

マウスをペントバルビタールナトリウム腹腔内投与 (50 mg/kg) によって麻酔し、4% パラホルムアルデヒド-リン酸バッファーを左心室から全身灌流することによって固定処理した。脳組織について、OCT compound に包埋後凍結切片を、またはパラフィン包埋

後マイクローム切片を調製した。切片に対して作成した抗体で処理し、次いで蛍光標識二次抗体にて反応させた。蛍光退色剤含有封入剤を用いてプレパラートを調製後、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。

4. 研究成果

(1) ラット BCSFB を介した PGE₂ 排出輸送

ラット脳室内に投与した [³H]PGE₂ は経時的に消失し、その消失クリアランスは 39.5 μL/(min•rat) であった。本消失クリアランスは CSF から受動的に (bulk flow で) 消失する低分子化合物である [¹⁴C]D-mannitol のクリアランス (4.79 μL/(min•rat)) と比較し 8 倍高い値であった。さらに、投与 5 分後における CSF 中 [³H]PGE₂ 残存濃度は非標識 PGE₂ または β-ラクタム系抗生物質 (benzylpenicillin、cefazolin 及び ceftriaxone) 共存によって有意に上昇した。従って、CSF 中 PGE₂ は β-ラクタム系抗生物質感受性の輸送機構にて促進的に消失することが示唆された。

CSF 中化合物消失には BCSFB が一部役割を担うことが知られている。そこで、BCSFB の実体である脈絡叢上皮細胞における PGE₂ 輸送特性を評価するため、ラット単離脈絡叢の [³H]PGE₂ 取り込み輸送を解析した。ラット単離脈絡叢への PGE₂ 取り込みは時間依存性 (1.32 μL/(min•μL choroid plexus)) 及び濃度依存性 (K_m = 23.0 μM) を示した。また、[³H]PGE₂ 取り込みは β-lactam 系抗生物質 (benzylpenicillin、cefazolin 及び cefmetazole) や抗炎症薬 (diclofenac)、有機アニオン化合物 (bromocresolgreen 及び taurocholate) 共存によって 50% 以上阻害された。一方、digoxin 共存によって [³H]PGE₂ 輸送は阻害されなかった。脳室内投与にて阻害が示された薬物・化合物について一部阻害が示されたことから、CSF 中の PGE₂ は、少なくとも一部 BCSFB を介し排出輸送されていることが示唆された。

BCSFB を介した PGE₂ 排出輸送への既報の有機アニオン輸送担体群の関与を明らかにするため、ラット Oat3 (Slc22a8) 発現 oocytes を構築し、取り込み輸送を評価した。ラット Oat3 発現 oocytes への [³H]PGE₂ 取り込みは時間依存性及び濃度依存性 (K_m = 4.24 μM) を示した。さらに、β-ラクタム系抗生物質や抗炎症薬、各種有機アニオン性化合物によって 75% 以上阻害された。BCSFB の CSF 側膜には Oat3 が発現・局在することが報告されており、BCSFB を介した PGE₂ 排出輸送に一部 Oat3 が関与することが示唆された。ただし、阻害剤の効果として、Oat3 発現 oocytes にて示された阻害強度と比較し、ラット単離脈絡叢にて示された阻害強度は弱く、Oat3 以外の BCSFB 発現トランスポーターが PGE₂ 排出輸送に關与する可能性もまた考えられた。

結論として、炎症メディエーターの一つで

ある PGE₂ は BCSFB を介し排出されること、その過程には BCSFB に発現するトランスポーター Oat3 が一部関与することが明らかとなった。

(2) ラット BCSFB を介した PGD₂ 排出輸送

自然睡眠誘導プロスタグランジンである PGD₂ の CSF 中濃度は日内変動することが報告されている。この CSF 中 PGD₂ 濃度変動を理解する上で、BCSFB を介した PGD₂ 輸送機能解明は重要と考えられた。

ラット脳室内に投与した [³H]PGD₂ は経時的に消失し、その消失クリアランスは 124 μL/(min•rat) であった。本消失クリアランスは CSF から受動的に (bulk flow で) 消失する高分子化合物である [¹⁴C]inulin のクリアランス (7.80 μL/(min•rat)) と比較し 16 倍高い値であった。さらに、投与 20 分後における CSF 中 [³H]PGE₂ 残存濃度は非標識 PGD₂ 共存によって有意に上昇した。従って、CSF 中 PGD₂ は担体介在型の輸送機構にて促進的に消失することが示唆された。

BCSFB を介した PGD₂ 輸送を評価するため、ラット単離脈絡叢における PGD₂ 輸送を解析した。ラット単離脈絡叢への [³H]PGD₂ 取り込みは時間依存性を示し、Pgt の阻害剤である bromocresol green によって約 80% 阻害された。また、Oat3 の基質/阻害剤である benzylpenicillin によって 50% 阻害された。従って、BCSFB を介した PGD₂ 輸送には Pgt 及び Oat3 が協調的に関与する可能性が示された。

Pgt (全長) と Oat3 の PGD₂ 輸送特性を明らかにするため、マウス Pgt またはラット Oat3 発現 oocytes を構築し、³H]PGD₂ 輸送を解析した。マウス Pgt 発現 oocytes への PGD₂ 取り込みは時間依存性及び濃度依存性 (K_m = 1.07 μM) を示した。さらにマウス Pgt を介した [³H]PGD₂ 輸送は bromocresol green 共存によって強く阻害され、benzylpenicillin 共存では強く阻害されなかった。ラット Oat3 発現 oocytes への PGD₂ 取り込みもまた時間依存性及び濃度依存性 (K_m = 7.32 μM) を示した。その輸送は benzylpenicillin によって強く阻害され、一方で bromocresol green によって強く阻害されなかった。以上の結果から、Pgt 及び Oat3 共に PGD₂ を輸送基質とするものの、薬物感受性が異なることが示された。

結論として、CSF 中 PGD₂ は BCSFB を介し排出されること、そしてその過程には BCSFB に発現するトランスポーターとして Pgt 及び Oat3 が少なくとも関与することが明らかとなった。

(3) PGT-Br 配列同定及び PGD₂ 輸送機能評価

予備的に明らかにした PGT-Br 配列を元にマウス脈絡叢に発現する PGT-Br 配列単離を

試みた。RACE 法及び nested PCR 法から PGT-Br 配列として“既報の PGT 配列の開始コドンから 861 bp までの配列を有し、その後 33 bp 異なる配列を有する”ことが推定された。そこで、3'-RACE 法によって得られた終止コドン部位の周辺配列を元にアンチセンスプライマーを設計し、センスプライマー (開始コドン周辺配列を元に設計) と共にマウス脈絡叢 total RNA を鋳型に PCR を実施した。その結果、推定された 894 bp の配列が増幅された。この配列を PGT-Br として解析を行った。

本配列を cRNA 合成用 plasmid である pGEM-HE へ組み込み、PGT-Br cRNA を合成した。本 cRNA を oocytes に注入することによって PGT-Br 発現 oocytes を構築した。本 oocytes を用いて [³H]PGD₂ 取り込みを解析した結果、control と比較し 1.5 倍上昇したものの、有意ではなかった。Oocyte 発現系では PGT-Br を介した [³H]PGD₂ 輸送活性を検出するのは困難だと判断し、ほ乳類細胞発現系の構築を試みた。ほ乳類細胞発現系構築用 plasmid である pcDNA へのサブクローニングを実施した。組み替えた plasmid シーケンスを確認したところ、PGT-Br の配列が問題なく維持されていることが示された。現在、本 plasmid を用いてほ乳類細胞である HeLa 細胞への導入を試みている。

(4) 脳におけるプロスタグランジン合成酵素及び PGT の発現・局在

PGD₂ 及び PGE₂ 合成の最終過程に関与する PGDS 及び PGES の脳における発現・局在パターン解析は、PGD₂ 及び PGE₂ を合成する脳細胞同定に繋がる。本研究では脳内 PGD₂ 合成に関与すると言われている lipocalin-type PGDS (L-PGDS) 及び炎症時誘導型である mPGES-1 の発現・局在パターンを免疫組織化学的に解析した。なお、これらの抗体は Western blot 解析において脳及びポジティブコントロールとなるサンプルにおいて単一のバンドが検出されたことから、特異性を担保した。マウス脳切片を用いた免疫組織化学的解析から、L-PGDS のシグナルは脳実質においては非常に弱く検出された。また、そのシグナルは脳表面を覆う軟膜において非常に強く検出され、脈絡叢においては弱かった。mPGES-1 については、脳実質ではアストロサイトの細胞体と足突起に強く検出され、さらに脳血管において部分的に検出された。また、そのシグナルは軟膜においても強く検出され、脈絡叢では弱かった。さらに、mPGES-1 由来のシグナルは、炎症惹起物質であるリポ多糖投与マウスの脳切片にて正常マウスと比較し強く検出された。以上の結果から、脳において PGD₂ は主に軟膜において産生されていること、そして炎症時における PGE₂ 過

剰産生にはアストロサイト、脳血管そして軟膜が役割を果たすことが示唆された。

Pgt (全長) と PGT-Br の脳内発現を明らかにするため、特異的抗体作成を試みた。PGT-Br は C 末端が Pgt (全長) と異なることから、N 末側の膜貫通領域 1 番目と 2 番目の間の配列を Pgt (全長) と PGT-Br 両方を認識する抗体として (抗 PGT-M 抗体)、そして Pgt (全長) C 末端を Pgt (全長) のみを認識する抗体 (抗 PGT-C 抗体) としてそれぞれ作成を試みた。Western blot 解析の結果、抗 PGT-M 抗体のみ特異性が担保された。そのため、本抗体を用い、Pgt (全長) 及び PGT-Br 両方の脳内発現局在パターンを解析した。その結果、シグナルは脈絡叢刷子縁膜側 (BCSFB の CSF 側) において強く検出され、脳実質及び軟膜において微弱であった。従って、本抗体で認識される Pgt 及び PGT-Br は BCSFB の CSF 側膜に局在することが示された。

(5) 結論

以上の研究成果から、CSF 中 PGD₂ 及び PGE₂ は軟膜などの脳細胞から合成され、BCSFB を介し排出輸送されるというように、脳細胞種間で役割が分担されていることが明らかとなった。さらに、CSF 中 PGD₂ 及び PGE₂ は BCSFB に発現する Pgt や Oat3 を始めとした輸送担体を介し排出輸送されていることが示された。本研究にて単離された PGT-Br について、PGD₂ 輸送能は強く検出されなかった。これまでにトランスポーターが機能を発現するためには各種補因子が必要なことが明らかにされてきていることから、現在ほ乳類細胞にて PGT-Br 発現系構築を試みている。今後、この発現系確立と PGT-Br 輸送特性を評価することによって、PGT-Br の脳における役割を明らかにする予定である。

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 8 件)

- ① Akanuma S., Uchida Y., Ohtsuki S., Kamiie J., Tachikawa M., Terasaki T., Hosoya K., Attenuation of prostaglandin E₂ elimination across the mouse blood-brain barrier in lipopolysaccharide-induced inflammation and additive inhibitory effect of cefmetazole, *Fluids Barriers CNS*, 査読有, 8:24, 2011, DOI: 10.1186/2045-8118-8-24
- ② Akanuma S., Uchida Y., Ohtsuki S., Kamiie J., Tachikawa M., Terasaki T., Hosoya K., Molecular-weight-dependent, anionic-substrate-preferential transport of β-lactam antibiotics via multidrug resistance-associated

protein 4, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 査読有, 26, 2011, 602-11, DOI: 10.2133/dmpk.DMPK-11-RG-063

- ③ Hosoya K., Tachikawa M., Roles of organic anion/cation transporters at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers involving uremic toxins, *Clin. Exp. Nephrol.*, 査読有, 15, 2011, 478-85, DOI: 10.1007/s10157-011-0460-y
- ④ Fujiyoshi M., Tachikawa M., Ohtsuki S., Ito S., Uchida Y., Akanuma S., Kamiie J., Hashimoto T., Hosoya K., Iwatsubo T., Terasaki T., Amyloid-β peptide(1-40) elimination from cerebrospinal fluid involves low-density lipoprotein receptor-related protein 1 at the blood-cerebrospinal fluid barrier, *J. Neurochem.*, 査読有, 118, 2011, 407-15, DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07311.x
- ⑤ Kasai Y., Tachikawa M., Hirose S., Akanuma S., Hosoya K., Transport systems of serine at the brain barriers and in brain parenchymal cells, *J. Neurochem.*, 査読有, 118, 2011, 304-13, DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07313.x
- ⑥ Tachikawa M., Hosoya K., Transport characteristics of guanidino compounds at the blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier: relevance to neural disorders., *Fluids Barriers CNS*, 査読有, 8:13, 2011, DOI: 10.1186/2045-8118-8-13
- ⑦ Hosoya K., Yamamoto A., Akanuma S., Tachikawa M., Lipophilicity and transporter influence on blood-retinal barrier permeability: a comparison with blood-brain barrier permeability, *Pharm. Res.*, 査読有, 27, 2010, 2715-24, DOI: 10.1007/s11095-010-0272-x
- ⑧ Akanuma S., Hosoya K., Ito S., Tachikawa M., Terasaki T., Ohtsuki S., 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.*, 査読有, 333, 2010, 912-9, DOI: 10.1124/jpet.109.165332

[学会発表] (計 1 1 件)

- ① 櫻井 達彦、赤沼 伸乙、立川 正憲、久保 義行、細谷 健一、脳脊髄液からの L-glutamate 排出輸送解析、日本薬学会北陸支部第 1 2 3 回例会、2011 年 11 月 27 日、石川県金沢市
- ② Akanuma S., Ozeki G., Tachikawa M., Hosoya K., Role of organic anion transporter 3 at the blood-cerebrospinal fluid barrier in the elimination of prostaglandin E₂ produced in the brain, 日本薬物動態学会第 26 回年会、2011 年 11 月 16 日-18 日、広島県広島市

- ③小関 剛、赤沼 伸乙、立川 正憲、細谷 健一、血液脳脊髄液関門を介した prostaglandin E₂ 排出における organic anion transporter (OAT) 3 の関与、第 32 回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム、2010 年 11 月 29 日-30 日、富山県富山市
- ④樋口 貴則、赤沼 伸乙、立川 正憲、細谷 健一、Organic anion transporter 3 を介した prostaglandin E₂ 輸送機能解析、日本薬学会北陸支部平成 22 年度第 1 回総会及び第 122 回例会、2010 年 11 月 21 日、石川県金沢市
- ⑤ Hosoya K., Yamamoto A., Akanuma S., Tachikawa M., Effect of lipophilicity and carrier-mediated transport on blood-retinal barrier permeability, FIP pharmaceutical sciences 2010 world congress/AAPS annual meeting and exposition., 2010 年 11 月 14 日-18 日, Neu Orleans, USA.
- ⑥ 細谷 健一、脳を守るトランスポーターと尿毒症物質、第 40 回 日本腎臓学会東部学術大会、2010 年 9 月 24 日-25 日、栃木県宇都宮市
- ⑦ 赤沼 伸乙、伊藤 慎悟、立川 正憲、大槻 純男、細谷 健一、寺崎 哲也、MRP4 機能阻害薬物投与によるマウス脳から血液脳関門を介した PGE₂ 排出の阻害、日本薬学会 第 130 年会、2010 年 3 月 28 日-30 日、岡山県岡山市
- ⑧小関 剛、辻 和宏、赤沼 伸乙、立川 正憲、細谷 健一、脳内プロスタグランジン E 合成酵素発現及び脳室からのプロスタグランジン E₂ 排出輸送の解析、日本薬学会北陸支部第 121 回例会、2009 年 12 月 6 日、富山県富山市
- ⑨ Akanuma S., Ito S., Ohtsuki S., Hosoya K., Terasaki T., Inhibition of prostaglandin E₂ elimination via blood-brain barrier by cephalosporins interacting with multidrug resistance-associated protein 4, 日本薬物動態学会第 24 回年会、2009 年 11 月 27 日-29 日、京都府京都市
- ⑩ Tsuji K., Tachikawa M., Akanuma S., Hayashi K., Nishiura A., Hosoya K., Involvement of Prostaglandin Transporter in Prostaglandin D₂ Transport at the Blood-cerebrospinal Fluid Barrier, 2009 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2009 年 11 月 8 日-12 日, Los Angeles, USA.
- ⑪ Tsuji K., Tachikawa M., Akanuma S., Hayashi K., Nishiura A., Hosoya K., Localization and transport function of prostaglandin transporter (PGT) in the brain, 8th Cerebral Vascular Biology 2009, 2009 年 6 月 28 日-7 月 2 日、宮城県仙台市

[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
酒井 秀紀 (SAKAI HIDEKI)
富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・教授
研究者番号：60242509

(3)連携研究者

立川 正憲 (TACHIKAWA MASANORI)
東北大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号：00401810