

## 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 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390171

研究課題名（和文） 最新技術による分子・個体レベルの統合的ヒスタミン研究と神経変性疾患への応用

研究課題名（英文） Integrated research of histamine system from molecular to whole animals and humans using leading-edge technologies

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

研究成果の概要（和文）：

本研究は十分に明らかにされていない中枢におけるヒスタミン系の役割を、最新技術による分子・細胞・動物個体レベルの研究を統合して研究した。明らかにした研究内容は以下の通り：1) H3 受容体のシグナル伝達における C 末の役割、2) 膵β細胞における H3 受容体、3) 非特異的トランスポーター PMAT (plasma membrane monoamine transporter) によるヒスタミン取り込み機構、4) ヒスタミン H1～H3 受容体遺伝子ノックアウトマウスを用いた痛み受容、ストレス脆弱性、睡眠除去におけるヒスタミン受容体の役割、5) 臨床用 PET と小動物用 PET/CT を用いたヒスタミン H1 受容体アンタゴニストの脳内動態。

研究成果の概要（英文）：

Using leading-edge technologies, this study examined new roles of neuronal histamine which have not been fully dissolved. This study was performed on the experiments of molecular and cellular levels and whole animals, and we attempted the results were directly connected to translational human PET studies. Main findings of this study are as follows: 1) The role of C-terminal on H3 receptors-mediated signal transduction were clarified; 2) The transport of histamine in the CNS was mediated through a newly-identified non-specific transporter, PMAT (plasma membrane monoamine transporter) in astrocytes. 3) The existence and roles of H3 receptors in pancreatic islet cells were discovered for the first time. 4) The roles of histamine receptors on whole animals' behavioral levels were examined using histamine receptors knockout mice. 5) Brain pharmacokinetics of antihistamines was revealed using molecular PET imaging on the term of H1 receptor occupancy.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2010年度	5,800,000	1,740,000	7,540,000
2011年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・応用薬理学

キーワード：ヒスタミン、神経変性疾患、H3 受容体、分子イメージング、PET、PMAT、H1 受容体占拠率、膝ランゲルハンス島  $\beta$  細胞

### 1. 研究開始当初の背景

現在までの薬理学研究は、個々の分子メカニズムを理解する分子薬理学と遺伝子ノックアウトマウスを含む個体レベルの機能薬理学研究が独立して遂行されてきた。最近、産学連携が推進されておりトランスレショナル研究が注目を集めており、薬理学への期待が高まっている。ヒスタミンは 1910 年に Dale らにより見出されて以来現在まで重要な薬理学の研究対象である。最近、Lancet 誌に抗ヒスタミン薬と AD に関して大変驚くべく研究成果が発表された (Doody R et al. Lancet 2008; 207-215)。ロシアで使用されている抗ヒスタミン薬 dimebon がアルツハイマー病の認知機能を改善させるという発表である。研究代表者は約 20 年間ヒスタミンに関する研究を行ない、最近 5 年間は AD の超早期診断法としてのイメージング研究をしてきたが、いまだ不明なヒスタミン系と神経変性疾患の関連について明らかにすることを目指す。

### 2. 研究の目的

本研究は十分に明らかにされていない中枢におけるヒスタミン系の役割を、最新技術による分子・細胞・動物個体レベルの研究を統合する薬理学で研究し、その成果を探索的臨床研究に結びつけることを最終目標としている。

### 3. 研究の方法

分子薬理学的研究：G 蛋白質共役型受容体 (GPCR) であるヒスタミン受容体は、様々な生理的機能に必須である事が知られている。クローニングした野生型 H3 受容体と C 末の変異体を培養細胞に発現してシグナル伝達機能を調べた。また膝ランゲルハンス島  $\beta$  細胞では、他の GPCR が  $\beta$  細胞機能維持に重要である事が報告されているものの、ヒスタミン受容体の役割は不明のままだった。我々はマウス膝ランゲルハンス島及びマウス  $\beta$  細胞由来の細胞株である MIN6 細胞と単離したマウス膝ランゲルハンス島におけるヒスタミン受容体の発現を RT-PCR とウエスタンブロットで調べた。さらに H3 受容体アゴニストとアンタゴニストを用いて、 $\beta$  細胞機能における H3R のシグナル伝達を検討した。ヒスタミン取り込みと PMAT 研究では、ロンザ社 (パーセル, スイス) から購入

した正常ヒトアストロサイト (normal human astrocytes, NHA) を用い、専用培地を用いて 37°C、5%CO<sub>2</sub> の条件下で、培養を行った。またヒトアストロサイトマ由来の細胞株である 1321N1 細胞 (東北大学大学院薬学研究科の中畑則道教授より分与) も使用して、<sup>3</sup>H ヒスタミンの取り込み、RT-PCR、siRNA を駆使して研究を進めた。

小動物の個体レベルの研究：

東北大学動物実験施設で繁殖させているヒスタミン H1、H2、H3 受容体遺伝子ノックアウトマウスを用いて、痛み刺激、ケージによる拘束ストレス、回転かごによる睡眠除去ストレスの影響を行動薬理学にて評価して、その後に脳を取りだして PCR や HPLC による神経化学的検討を行った。

分子イメージング研究：

標識薬剤として半減期 20 分の炭素 11 で標識した [<sup>11</sup>C]doxepin を主に用いた。これはヒスタミン H1 受容体結合能を有する [<sup>11</sup>C]doxepin は三環系の抗うつ薬である doxepin (C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO) に [<sup>11</sup>C]メチルトリフレートを用いて、炭素同位体 [<sup>11</sup>C] で標識したものである。この doxepin はヒト及び各種動物の脳組織を用いた in vitro 結合試験で 2 種類の飽和性の結合部位、即ち高親和性及び低親和性の結合部位に結合し、高親和性結合部位が H1 受容体であることが示されている。そして、ヒト脳では doxepin の H1 受容体への親和性が低親和性結合部位と比較して約 100 倍高いことが報告されている。さらに H1 受容体欠損マウスを用いた in vitro 結合試験の検討結果から、doxepin の H1 受容体への結合がほとんど観察されず、低親和性結合部位への結合は認められたものの微量であることが示されている。これらのことから脳内において [<sup>11</sup>C]doxepin を用いた PET 画像データは H1 受容体の分布をほぼ特異的に表していると考えられる。同様なメチル化反応により抗ヒスタミン薬 dimebon を炭素 11 で標識した。PET 計測はヒト被験者研究では東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンターの PET スキャナー SET2400W (島津製作所) を用いて PET 計測を行った。SET2400W スキャナーでは同時に 63 断面のスキャンを行い、平面空間分解能は半値全幅 (full wide at half-maximum; FWHM) 4 mm (transaxial) および 4.5 mm (axial) である。そして、PET 計測前に本スキャンデータ補正に用いる

$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  を線源としたトランスミッションスキャンを行い、画像解析を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) 分子薬理学的研究：

アルツハイマー病治療薬の標的分子として期待されている H3 受容体について分子薬理学的研究を行った。ヒト H3 受容体の C 末を除去した変異 H3 受容体は、リガンド結合特性や総受容体および細胞表面の H3 受容体には変化がなかったが、作動薬による cAMP 反応や $^{35}\text{S}$  GTP $\gamma$  S 結合が消失した。H3 受容体の C 末は H3 受容体のシグナル伝達に重要であることが明らかになった。

セロトニントランスポーターやノルアドレナリントランスポーターはその神経系の恒常性維持に極めて重要な働きをしていることから、様々な薬剤がこれらを標的として開発されてきた。一方、シナプス間隙に放出された神経ヒスタミンの輸送メカニズムについては特異的トランスポーターが報告されていないために、ヒスタミン神経系の全容を解明する上で大きな課題となっていた。本研究では非特異的トランスポーターを含めてヒスタミンの輸送メカニズムを分子薬理学的に研究した。すなわちヒスタミンの再取り込み機構について初代培養ヒトアストロサイト細胞と腫瘍細胞ラインであるヒトアストロサイトマ由来細胞を用いて研究し、PMAT (plasma membrane monoamine transporter) が関与することを詳細に明らかにした。さらに膵臓ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞由来 MIN-6 細胞とマウス膵臓ランゲルハンス島 $\beta$ 細胞からヒスタミン H3 受容体が存在して機能することを証明して、H3 受容体を介するインスリン遊離メカニズムを明らかにした。

##### (2) 小動物の個体レベルの研究：

痛みと拘束ストレスにおけるヒスタミン受容体の役割を明らかにするためにヒスタミン H1 および H3 受容体遺伝子ノックアウトマウス (H1KO と H3KO) を用いて行動薬理学研究を行った。モルヒネ鎮痛効果は H3KO マウスで増強しており、野生型マウスにおいてモルヒネとチオペラミド (H3 アンタゴニスト) を同時に脊髄腔内に投与した場合にもモルヒネ鎮痛効果が増強していた。また拘束ストレスにおいて H1KO はオープンフィールドでの行動で拘束ストレスの強い影響を受けるが、H3KO や H1KO と H3KO のダブルノックアウトマウス (DKO) は拘束ストレスの強い影響を受けない。ヒスタミンはストレス抵抗性に関与する因子であり、拘束ストレスにより H3 受容体が強くダウンレギュレーションすることが western blot で明確になった。

トレッドミルを用いる新しい睡眠除去ラットモデルを作成して、睡眠除去がヒスタミン神経系とオレキシン神経系を同様に睡眠除去により活性化して、不安関連行動を増加させることを明らかにした。さらに回転かごを用いたマウス睡眠除去モデルを作成してヒスタミン受容体の役割をヒスタミン受容体遺伝子ノックアウトマウスと新規 H3 アンタゴニストを用いて明確にできた。

##### (3) 分子イメージング研究：

アルツハイマー病におけるヒスタミン系の関与を明らかにするために、レビー小体型認知症 (DLB) における H1 受容体とアセチルコリンエステラーゼの測定を行いその低下を証明した。さらに鎮静性抗ヒスタミン薬でありアルツハイマー病の認知機能を改善すると報告されている dimebone を炭素 11 で標識することに成功した。動物におけるイメージング研究は次年度に継続して実施することにした。

ヒトを対象にした分子イメージング研究として以下の研究を実施した。前日の夜に鎮静性抗ヒスタミン薬を服用した場合に、12 時間後の翌日までヒスタミン H1 受容体を 50% 近く占拠することにより翌日残存効果 (hangover) が起きることを証明した。さらに鎮静性抗ヒスタミン薬ケトチフェン含有点眼薬による鎮静作用の発生予測のために脳内 H1 受容体占拠率測定を行い、点眼により鎮静性抗ヒスタミン薬は脳内に移行することが明らかになった。

さらに小動物用 PET/CT を用いた薬理的分子イメージング研究方法を確立した。今まで前臨床試験として行われていなかった抗ヒスタミン薬の受容体占拠率測定を $^{14}\text{C}$  ドキセピンを用いて行った。レボセチリジン (1 mg/kg, PO) がモルモットの脳内の H1R にほとんど影響を及ぼさなかったのに対して、第一世代抗ヒスタミン薬であるジフェンヒドラミン (20 mg/kg, PO) は多くの受容体を占拠していた。脳内移行性に関する小動物 PET/CT を用いた分子イメージングは前臨床試験として有用な方法である。

#### 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 27 件)

1. Yanai K, Rogala B, Chugh K, Paraskakis E, Pampura AN, Boev R. Safety considerations in the management of allergic diseases: focus on antihistamines. *Current Medical Research & Opinion* Vol. 28 (4) :1-20 (2012) 査読有
2. Yanai K. Anticholinergic activity of antihistamines. *Clin Neurophysiol.* 123(4):633-4 (2012) 査読有

3. Yanai K, Zhang D, Tashiro M, Yoshikawa T, Naganuma F, Harada R, Nakamura T, Shibuya K, Okamura N. Positron emission tomography evaluation of sedative properties of antihistamines. *Expert Opinion on Drug Safety* 2011 Jul;10(4):613-22. 査読有
4. Nijjima-Yaoita F, Tsuchiya M, Ohtsu H, Yanai K, Sugawara S, Endo Y, Tadano T. Roles of histamine in exercise-induced fatigue: favouring endurance and protecting against exhaustion. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(1):91-7. 査読有
5. Kuramasu A, Sukegawa J, Sato T, Sakurai E, Watanabe T, Yanagisawa T, Yanai K. The hydrophobic amino acids in putative helix 8 in carboxy-terminus of histamine H3 receptor are involved in receptor-G-protein coupling. *Cell Signal.* 2011; 23(11): 1843-9. 査読有
6. Mobarakeh JI, Torkaman-Boutorabi A, Rahimi AA, Ghasri S, Nezhad RM, Hamzely A, Khoshkholgh Sima B, Takahashi K, Nunoki K, Yanai K. Interaction of histamine and calcitonin gene-related peptide in the formalin-induced pain perception in rats. *Biomed Res.* 2011;32(3):195-201. 査読有
7. Kubo N, Senda M, Ohsumi Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Tashiro M, Okamura N, Yanai K. Brain histamine H1 receptor occupancy of loratadine measured by PET: Comparison of H1 receptor occupancy and proportional impairment ratio. *Hum Psychopharmacol.* 2011; 26(2):133-139 査読有
8. 谷内一彦、長沼史登 第二世代抗ヒスタミン薬の薬理学的特徴 日本医事新報 4547: 57-59, 2011 査読無
9. 谷内一彦、長沼史登、中村正帆、吉川雄朗 ヒスタミン受容体を理解する *Dermatology Today* 4: 4-9 (2011) 査読無
10. Xu A, Sakurai E, Kuramasu A, Zhang J, Li J, Okamura N, Zhang D, Yoshikawa T, Watanabe T, Yanai K. Roles of hypothalamic subgroup histamine and orexin neurons on behavioral responses to sleep deprivation induced by the treadmill method in adolescent rats. *J. Pharmacol. Sci.* 2010;114(4): 444-53. 査読有
11. Zhang D, Tashiro M, Shibuya K, Okamura N, Funaki Y, Yoshikawa T, Kato M, Yanai K. Next-day Residual Sedative Effect after Nighttime Administration of an OTC Antihistamine Sleepaid, Diphenhydramine, Measured by Positron Emission Tomography. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2010; 30(6): 694-701. 査読有
12. Lü YQ, He RR, Watanabe H, Abe K, Sakurai E, Yanai K, Kurihara H. Effects of a chicken extract on food-deprived activity stress in rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2010 Jun 23;74(6):1276-8. 査読有
13. Seki Y, Akanmu MA, Matsuura M, Yanai K, Honda K. Alpha-fluoromethylhistidine, a histamine synthesis inhibitor, inhibits orexin-induced wakefulness in rats. *Behav. Brain Res.* 207: 151-154 (2010) 査読有
14. Okuda T, Zhang D, Shao H, Okamura N, Takino N, Iwamura T, Sakurai E, Yoshikawa T, Yanai K. Methamphetamine- and 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-Induced Behavioral Changes in Histamine H(3)-Receptor Knockout Mice. *J Pharmacol Sci.* 2009;111(2):167-74. 査読有
15. Tashiro M, Kato M, Miyake M, Watanuki S, Funaki Y, Ishikawa Y, Iwata R, Yanai K. Dose dependency of brain histamine H(1) receptor occupancy following oral administration of cetirizine hydrochloride measured using PET with [<sup>11</sup>C]doxepin. *Hum Psychopharmacol.* 2009; 24(7): 540-8. 査読有
16. Takino N, Sakurai E, Kuramasu A, Okamura N, Yanai K. Roles of the histaminergic neurotransmission on methamphetamine-induced locomotor sensitization and reward: a study of receptors gene knockout mice. *Int Rev Neurobiol.* 2009;85:109-16. 査読有
17. Mobarakeh JI, Takahashi K, Yanai K. Enhanced morphine-induced antinociception in histamine H3 receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology.* 2009;57(4):409-14. 査読有
18. Ogawa S, Yanai K, Watanabe T, Wang ZM, Akaike H, Ito Y, Akaike N. Histamine responses of large neostriatal interneurons in histamine H1 and H2 receptor knock-out mice. *Brain Res Bull.* 78(4-5):189-94 (2009) 査読有
19. Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, Yoshida Y, Watanabe T, Yanai K, Mignot E. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls. *Sleep* 32(2):175-80 (2009) 査読有
20. Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kano M, Karahashi M, Endo Y, Morisita J, Sato Y, Adachi M, Itoh M, Hongo M. Increased Brain Histamine H1 Receptor Binding in Patients with Anorexia Nervosa. *Biol Psychiatry* 65(4):329-35 (2009) 査読有
21. 中村正帆、吉川雄朗、谷内一彦 脳機能を標的とした新しい痒み治療戦略：痒みイメージング研究の視点から 特集「脳とアレルギー」アレルギー・免疫 17(10): 1868-1873 (2010) 査読無
22. 谷内一彦 CONGA コンセンサスに準じたレボセチリジンの評価 特集「新規抗ヒスタミン薬レボセチリジン」医薬ジャーナル 46(10): 2506-2511 (2010) 査読有

- 無
23. 片山一郎、谷内一彦、Christopher Alford、Erwin Gelfand、Ian Hindmarch、幸野健、大久保公裕、Torsten Zuberbier. 抗ヒスタミン薬の選択：最適な治療の視点からアレルギー・免疫 17: 456-468 (2010) 査読無
  24. 谷内一彦、赤池紀生 ヒスタミン H1、H2 受容体遺伝子欠損マウスの作成と意義 生体の科学 60(5):442-443 (2009) 査読無
  25. 谷内一彦、吉川雄朗 抗ヒスタミン薬と認知機能：dimebon はアルツハイマー病の認知機能を改善する 最近の話題 日薬理誌 134 : 235 (2009) 査読無
  26. 谷内一彦、田代学、千葉真 抗ヒスタミン薬による運動能力障害に対する認識鼻アレルギーフロンティア 9(1): 58-64 (2009) 査読無
  27. 熊谷雄治、Ian Hindmarch、谷内一彦 抗ヒスタミン薬の新分類：Not Impairing antihistamine (NIaH) と Impairing antihistamine (IaH) 診断と治療 97(1): 177-186 (2009) 査読無
- [学会発表] (計 27 件)
1. アタイエフ モーセン、長沼史登、渋谷勝彦、中村正帆、吉川雄朗、岡村信行、谷内一彦. H3 受容体遮断は睡眠除去した野生型と H1 受容体遺伝子ノックアウトマウスで自発運動量を増加させる. 第 85 回日本薬理学会 2012/03/14~2012/03/16 京都
  2. 古本祥三、岡村信行、樋口真人、岩田鍊、工藤幸司、谷内一彦. アルツハイマー病の病理画像化を目指した F-18 標識 PET プローブの開発. 第 85 回日本薬理学会. 2012/03/14~2012/03/16 京都
  3. 飯田智光、古本祥三、船木善仁、石渡喜一、長沼史登、原田龍一、岩田鍊、谷内一彦. 小動物用 PET/CT を用いた抗ヒスタミン薬レボセチリジンの鎮静性評価 第 85 回日本薬理学会 2012/03/14~2012/03/16 京都
  4. 倉増敦朗、若林深恵、乾誠、谷内一彦. ヒスタミン H4 受容体を介するケモタキシンにおける低分子量 G タンパク質 Rac の関与 第 85 回日本薬理学会 2012/03/14 ~ 2012/03/16 京都
  5. 長沼史登、吉川雄朗、中村正帆、飯田智光、谷内一彦. ヒトアストロサイト-マ由来細胞株は PMAT を介してドパミンを取り込む 第 85 回日本薬理学会 2012/03/14~2012/03/16 京都
  6. 岡村信行、糟谷昌志、石川博康、田中尚文、船木善仁、岩田鍊、目黒謙一、谷内一彦. アルツハイマー病患者における脳内アセチルコリンエステラーゼへの [11C]ドネペジル結合量と塩酸ドネペジル治療反応性と

- の関連性 第 85 回日本薬理学会 2012/03/14 ~2012/03/16 京都
7. 吉川雄朗、長沼史登、中村正帆、飯田智光、谷内一彦. 正常ヒトアストロサイトによるヒスタミン取り込みは PMAT を介して行われる 第 85 回日本薬理学会 2012/03/14~2012/03/16 京都
  8. 原田龍一、岡村信行、古本祥三、吉川雄朗、荒井啓行、谷内一彦、工藤幸司. [18F]THK-523 による in vivo タウイメージング 第 85 回日本薬理学会 2012/03/14~2012/03/16 京都
  9. 中村正帆、吉川雄朗、野口直哉、長沼史登、原田龍一、アタイエフ モーセン、飯田智光、笠島敦子、笹野公伸、谷内一彦. ヒスタミン H3 受容体による膝  $\beta$  細胞機能の制御 第 85 回日本薬理学会 2012/03/14~2012/03/16 京都
  10. Attayeb Mohsen, Fumito Naganuma, Tadahiko Nakamura, Katsuhiko Shibuya, Takeo Yoshikawa, Kazuhiko Yanai. H3 receptor blockade increases locomotor activity in mice. JSPS-NRF Asian Science Seminar. 2012/02/13 ~2012/02/17 ソウル 韓国
  11. Eiko Sakurai, Keizo Ishii, Takahiro Satoh, Tomohiro Kamiya, Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai. The Distribution Change of Trace Metal in Methamphetamine Treated Mice Brain Slices by In - Air Micro-PIXE JSPS-NRF Asian Science Seminar 2012/02/13 ~2012/02/17 ソウル 韓国
  12. Hirotooshi Sato, Chihiro Ito, Manabu Tashiro, Katsuhiko Shibuya, Zhang Dongying, Kotaro Hiraoka, Yoshihito Funaki, Ren Iwata, Hiroo Matsuoka and Kazuhiko Yanai. Histamine H1 receptor occupancy of new generation antidepressant: in vivo positron emission tomography study. JSPS-NRF Asian Science Seminar 2012/02/13~2012/02/17 ソウル 韓国
  13. Jalal Izadi Mobarakeh, Kazuhiro Takahashi, Kazuo Nunoki and Kazuhiko Yanai. Interaction of histamine and calcitonin gene-related peptide in the formalin-induced pain perception in rats. JSPS-NRF Asian Science Seminar 2012/02/13~2012/02/17 ソウル 韓国
  14. Kotaro Hiraoka, Nobuyuki Okamura, Yoshihito Funaki, Akiko Hayashi, Manabu Tashiro, Kinya Hisanaga, Toshikatsu Fujii, Atsushi Takeda, Kazuhiko Yanai, Ren Iwata, and Etsuro Mori. Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia. JSPS-NRF Asian Science Seminar. 2012/02/13~2012/02/17 ソウル 韓国
  15. Ryuichi Harada, Nobuyuki Okamura, Shozo

- Furumoto, Takeo Yoshikawa, Yukitsuka Kudo, Kazuhiko Yanai. Wavelength-dependent detection of senile plaques and neurofibrillary tangles with novel fluorescent probes. JSPS-NRF Asian Science Seminar. 2012/02/13 ~ 2012/02/17 ソウル 韓国
16. Tadahiko Nakamura, Takeo Yoshikawa, Fumito Naganuma, Ryuichi Harada, Attayeb Mohsen, Masashi Saito, and Kazuhiko Yanai. Histamine H3 Receptor Regulates the Functions of Pancreatic  $\beta$ -cell. JSPS-NRF Asian Science Seminar 2012/02/13 ~ 2012/02/17 ソウル 韓国
17. Dongying Zhang, Manabu Tashiro, Nobuyuki Okamura, and Kazuhiko Yanai. Potential Central Sedative Effects of Antihistamine Eye-drops: Histamine H1 Receptor Occupancy by PET. 第 32 回日本臨床薬理学会 2011/12/01~2011/12/03 浜松
18. Fumito Naganuma, Kazuhiko Yanai, and Manabu Tashiro. Molecular PET Imaging of Histamine H1 Receptors in Humans: Recent Progress. Anxiety and Depression, SFN2011. 2011/11/10~2011/11/11 ワシントン DC 米国
19. 佐藤博俊、伊藤千裕、田代学、渋谷勝彦、張冬穎、平岡宏太良、船木善仁、岩田錬、谷内一彦、松岡洋夫。PET による新規抗うつ薬 (NaSSA・SSRI) のヒト脳内 H1 受容体占拠率の解析。第 41 回日本神経精神薬理学会 2011/10/27~2011/10/29 東京
20. Attayef Mohsen, Fumito Naganuma, Tadahiko Nakamura, Katsuhiko Shibuya, Takeo Yoshikawa, Nobuyuki Okamura, and Kazuhiko Yanai. Locomotor activity and anxiolytic-like behaviors are increased by histamine H3 receptor antagonists. 第 15 回日本ヒスタミン学会 2011/10/21 ~ 2011/10/22 盛岡
21. 中村正帆、吉川雄朗、野口直哉、大杉真也、笠島敦子、笹野公伸、谷内一彦。インスリン分泌 $\beta$ 細胞におけるヒスタミン3型受容体の発現と機能。第 15 回日本ヒスタミン学会 2011/10/21~2011/10/22 盛岡
22. 長沼史登、吉川雄朗、中村正帆、井筒敏恵、谷内一彦。正常ヒトアストロサイトによるヒスタミン取り込み機構の解明。第 15 回日本ヒスタミン学会 2011/10/21 ~ 2011/10/22 盛岡
23. 谷内一彦。ヒスタミン研究の最近の進歩。第 15 回日本ヒスタミン学会 2011/10/21 ~ 2011/10/22 盛岡
24. Attayef Mohsen, Fumito Naganuma, Tadahiko Nakamura, Katsuhiko Shibuya, Takeo Yoshikawa, Nobuyuki Okamura, and Kazuhiko Yanai. Histamine H3 receptors antagonists increase anxiogenic-like behaviors and locomotor activity. 第 6 2 回日本薬理学会北部会. 2011/09/29~2011/09/30 仙台
25. 中村正帆、大杉真也、吉川雄朗、谷内一彦。膵 $\beta$ 細胞におけるヒスタミン3型受容体の発現とインスリン分泌での役割。第 6 2 回日本薬理学会北部会. 2011/09/29 ~ 2011/09/30 仙台
26. 長沼史登、吉川雄朗、中村正帆、井筒敏恵、谷内一彦。ヒトアストロサイトによるヒスタミン取り込み機構。第 6 2 回日本薬理学会北部会. 2011/09/29~2011/09/30 仙台
27. 長沼史登、吉川雄朗、中村正帆、井筒敏恵、谷内一彦。ヒトアストロサイトによるヒスタミン取り込み機構について。第 54 回日本神経化学大会 2011/09/25 ~ 2011/09/28 仙台
- [図書] (計 2 件)
1. 谷内一彦 ヒスタミンの作用、選択的 H1 受容体拮抗作用宮地良樹、フーマーナ ビゲーター：抗ヒスタミン薬編 メディカルレビュー社 pp42-55、2012
  2. 谷内一彦 特集「ヒスタミン H1 受容体拮抗薬の臨床」アレルギーの臨床 2010 : 30 巻 P 1 2 3 6 北隆館
- [産業財産権]
- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)
- [その他] ホームページ
- <http://www.miec.umin.jp/cgi-bin/gaiyo.cgi>
- <http://www.pharmacology.med.tohoku.ac.jp/>
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
- 渡邊 建彦 (WATANABE TAKEHIKO)  
東北大学・大学院医学系研究科・名誉教授  
研究者番号 : 70028356
- 吉川 雄朗 (YOSHIKAWA TAKEO)  
東北大学・大学院医学系研究科・助教  
研究者番号 : 70506633
- 倉増 敦朗 (KURAMASU ATSUO)  
山口大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号 : 90302091 (H21 年度)
- 櫻井 映子 (SAKURAI EIKO)  
いわき明星大学・薬学部・教授  
研究者番号 : 90153949 (H21 年度)
- (3) 連携研究者
- 岡村 信行 (OKAMURA NOBUYUKI)  
東北大学・大学院医学系研究科・准教授  
研究者番号 : 40361076