

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 25 日現在

機関番号：37111
 研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2010 ～ 2012
 課題番号：22590255
 研究課題名（和文） 疾患感受性細胞である脳ペリサイトの機能異常による 2 型糖尿病の進展機構
 研究課題名（英文） Dysfunction of brain pericytes contributes to development of type2 diabetes mellitus
 研究代表者
 片岡 泰文（KATAOKA YASUFUMI）
 福岡大学・薬学部・教授
 研究者番号：70136513

研究成果の概要（和文）：本研究は、「疾患感受性細胞」として脳ペリサイトを捉え、本細胞が高血糖状態を感知し、血液脳関門・脳神経細胞機能を障害することにより、糖尿病病態の形成・進展を担う可能性を追求した。（1）肥満・高血糖状態では、血液脳関門機能が障害される（2）脳ペリサイトは、グルコース濃度に応じてMMP-9を産生する（3）常態化では脳ペリサイトは視床下部神経のインスリン感受性調節および摂食調節に寄与することが判った。以上、高血糖に伴う脳ペリサイト由来因子の変化が、糖尿病病態下における血液脳関門機能異常および視床下部神経のインスリン抵抗性形成に関与する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In this study, we hypothesized that brain pericytes are a glucose sensing cell and respond to high glucose levels to impair the blood-brain barrier (BBB) and hypothalamic neuron. Our major findings are as follows: (1) BBB function was impaired in high-fat diet-induced obese mouse with hyperglycemia, (2) High glucose levels enhanced TNF- α -induced release of MMP-9 from cultured brain pericytes, (3) Brain pericytes regulate insulin sensitivity and anorexic signaling in the hypothalamic neuron by releasing soluble factors. These results suggest that changes in brain pericyte-derived soluble factors under hyperglycemia contribute to the impairment of BBB and the insulin resistance in hypothalamic neurons.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
交付決定額	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・薬理学一般

キーワード：脳ペリサイト、2型糖尿病、血液脳関門

1. 研究開始当初の背景

2 型糖尿病は、膵 β 細胞からのインスリン分泌量低下やインスリン抵抗性に基づく作用低下による血糖値上昇を成因とする疾患である。肥満症では脂肪組織の肥大による中 TNF- α などの産生増加に伴う末梢インスリ

ン抵抗性の形成を経て 2 型糖尿病を発症する。慢性的な高血糖症状の問題点は、網膜症、腎障害、末梢神経障害への進展であり、近年、認知機能低下や痴呆症状の発症との関連性も明らかになりつつある。2 型糖尿病治療薬の開発はめざましいが、克服されていない課

題は多い。すなわち、

(1) 2型糖尿病動物では高インスリン血症が認められるが、脳内にインスリンを投与すると高血糖が改善された (Nature, 1979; 282:503)。骨格筋・肝臓とは異なり、脳のグルコースの取り込みはインスリン非依存的であるため、脳は2型糖尿病における標的臓器とはみなされていなかった。しかし、脳が末梢からのインスリンを受容し肝臓でのグルコース産生を抑制することが明らかにされた。この知見は、インスリンの脳移行低下を包含した「中枢性インスリン感受機構障害」が2型糖尿病形成に関与することを示す。

(2) 薬物療法により血糖が管理されている2型糖尿病患者においても認知機能障害が認められる (Ann Neurol, 2008; 64:698)。この成績は糖尿病による認知機能障害の発症抑制に関して、末梢のインスリン分泌不良やインスリン抵抗性の改善による血糖管理だけでは不十分であることを示す。

上記知見は、2型糖尿病形成および進展における中枢機能異常の関与を示唆する。中枢での血糖調節機能障害および認知機能障害の改善は取り残された課題である。

それでは、2型糖尿病における中枢機能障害はどのように惹起されるのか？初期過程での持続的な高血糖状態は恒常性維持機能を凌駕したエネルギー摂取の結果である。本申請者らは、糖尿病における血糖調節機構を含む中枢機能障害は高血糖に端を発すると考え、その病態感受性機構として脳血管内皮細胞-脳ペリサイトに着目した。脳血管内皮細胞と脳ペリサイトおよびアストロサイトは、循環血液と脳実質を隔てる血液脳関門を構成し、さらに脳神経細胞を含めた高次ネットワーク機能からなる「脳神経血管機構 (neurovascular unit)」を構成する。この機能障害は種々の疾患に関与する (Neuron, 2008; 57: 178)。本研究では、脳ペリサイトが高血糖状態を感知し、サイトカインやケモカインなどの液性因子放出を介して脳神経細胞機能を障害し、糖尿病進展へと導く可能性を追求する。

2. 研究の目的

「脳ペリサイトは、高血糖状態を感知し、それに応答してBBB機能障害・神経細胞機能障害を誘発することにより糖尿病進展を担う疾患感受性細胞である」との仮説を提起する。これを検証するために以下の点を明らかにする。

(1) 高血糖病態下における血液脳関門機能障害

(2) 脳内グルコース濃度変化に応答した脳ペリサイト由来液性因子の発現量変化

(3) 高血糖病態下における脳ペリサイト由来サイトカイン類による視床下部摂食神経

機能障害の発現機序

3. 研究の方法

(1) 肥満高血糖モデル動物の作製
ICR雄性マウスに高脂肪食を与え、肥満高血糖モデルを作製した。8週間飼育した後、体重、空腹時血糖および糖負荷後の血中濃度曲線下面積の著しい増加が認められた。

(2) グルコース脳移行性の測定
上記で作製した動物に³Hで標識したグルコースを投与し、脳移行性を測定した。脳移行性は脳中濃度-血清中濃度比を算出し、評価した。

(3) グルコーストランスポーターGLUT1 mRNA発現量の測定
上記で作製した動物の脳から全RNAを採取し、real-time RT-PCR法でGLUT1 mRNA発現量を測定した。

(4) 脳ペリサイトのMMP-9産生
ラット大脳皮質から単離・培養した脳ペリサイトにTNF- α (20 ng/mL)およびグルコースを添加し、24時間後の培養上清中のMMP-9量をwestern blot法で測定した。また、細胞を可溶化した後、全RNAおよびタンパクを抽出して、それぞれPCR法およびwestern blot法のサンプルとした。P-gp阻害剤はTNF- α と同時に処理した。

(5) 視床下部神経のインスリン感受性の評価
マウス視床下部神経細胞株GT1-7に脳ペリサイト培養液を処理した後、インスリン (1 μ g/mL)を添加して10 min後に細胞を可溶化し、タンパク質を抽出した。インスリン感受性の指標として、リン酸化Akt発現量の変動をwestern blot法で測定した。

4. 研究成果

本研究では以下の知見が得られた。

(1) 糖尿病病態下における血液脳関門機能変化とグルコース脳内取り込み量の変化

high fat diet負荷した2型糖尿病マウスにおいて、正常マウスと比較してグルコースのBBB透過量が減少することが明らかになった。グルコーストランスポーターGLUT1の発現量に変化は認められなかった。一方、sodium fluoresceinの透過性が正常マウスと比較して亢進したことから、血液脳関門のバリア機能が障害されていることが明らかになった。

(2) TNF- α 刺激による細胞外基質分解酵素MMP-9分泌に対するP-gp (P-glycoprotein) の関与

Western blot法を用いて脳血管内皮細胞および脳ペリサイトのP-gp発現を調べた。脳血管内皮細胞と比較して発現量は低いものの、脳ペリサイトにもP-gpが発現していることが明らかになった。また、脳ペリサイトのTNF- α 誘発性MMP-9分泌は、P-gp阻害剤である cyclosporin A, tacrolimus併用によって濃度依存的に減少した。またカルシニューリン阻害作用を有さないP-gp阻害剤である verapamilおよびPSC833の併用でも同様の結果が得られたことから、これらの結果は、カルシニューリン阻害作用の有無に依存しない。従って、脳ペリサイトからのMMP-9放出機構においてP-gpが促進的に働いていることが示唆された。

(3) 脳ペリサイトMMP-9産生に対する高血糖の影響

TNF- α による脳ペリサイトからのMMP-9産生は、high glucose負荷により増加した。血液脳関門構成細胞の中で、脳ペリサイトのみが高血糖感受性のMMP-9産生機構を有する可能性が示唆された。

(4) 視床下部神経のインスリン感受性に対する脳ペリサイト由来液性因子の影響

インスリン感受性は、視床下部神経細胞にインスリンを負荷し、細胞内情報伝達物質Aktの活性化を指標に評価した。脳ペリサイト培養液で視床下部神経細胞株GT1-7を培養した後インスリンを負荷すると、インスリン刺激に伴うAkt活性化が通常の培養液で培養した場合と比較して上昇した。またインスリン受容体発現量に変化が認められなかったことから、このインスリン感受性の亢進はインスリン受容体発現量の増加とは異なる経路を介して起こると考えられる。

(5) 脳ペリサイト由来液性因子による視床下部神経の摂食および血糖調節シグナルの活性化

脳ペリサイトによる視床下部神経制御のさらなる解明に焦点を当て、脳ペリサイト由来液性因子について、摂食および血糖調節に関わる視床下部神経への作用を調べた。脳ペリサイトの摂食調節分子レプチンおよび血糖調節分子インスリンの発現量をPCR法およびELISA法で測定したところ、ほとんど発現しないことが判った。しかし、脳ペリサイト培養上清中で視床下部神経を培養すると、視床下部神経細胞のAMPKリン酸化が減少し、STAT3のリン酸化が亢進していた。また、視床下部神経細胞のAktのリン酸化が亢進した。これらの結果は、それぞれレプチンおよびインスリンを視床下部神経細胞に直接負荷した場合の結果と一致する。従って、脳ペリサイトがレプチン様およびインスリン様物質を産生・分泌し、

視床下部神経機能を調節する可能性が推測される。

以上、これらの結果は、脳ペリサイト由来液性因子を介した血液脳関門および視床下部神経細胞機能制御機構の存在を示唆する。高血糖状態では、脳ペリサイトが産生するMMP-9によってこれらの制御機構が異常化し、血液脳関門機能障害および視床下部インスリン抵抗性や摂食調節の異常が惹き起こされ、肥満など2型糖尿病の基盤疾患の形成・進展が誘導・加速化される可能性が考えられる。

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 15 件)

1. In vitro blood-brain barrier models using brain capillary endothelial cells isolated from neonatal and adult rats retain age-related barrier properties.
Takata F, Dohgu S, Yamauchi A, Matsumoto J, Machida T, Fujishita K, Shibata K, Shinozaki Y, Sato K, Kataoka Y, Koizumi S.
PLoS One. 2013 8(1):e55166. doi: 10.1371/journal.pone.0055166. 査読有
2. Lipopolysaccharide-activated microglia lower P-glycoprotein function in brain microvascular endothelial cells.
Matsumoto J, Dohgu S, Takata F, Nishioku T, Sumi N, Machida T, Takahashi H, Yamauchi A, Kataoka Y.
Neurosci Lett. 2012 524(1):45-8. doi: 10.1016/j.neulet.2012.07.004. 査読有
3. Cyclophilin A secreted from fibroblast-like synoviocytes is involved in the induction of CD147 expression in macrophages of mice with collagen-induced arthritis.
Nishioku T, Dohgu S, Koga M, Machida T, Watanabe T, Miura T, Tsumagari K, Terasawa M, Yamauchi A, Kataoka Y.
J Inflamm (Lond). 2012 20:9(1):44. doi: 10.1186/1476-9255-9-44. 査読有
4. Atorvastatin stimulates neuroblastoma cells to induce neurite outgrowth by increasing cellular prion protein expression.
Watanabe T, Yasutaka Y, Nishioku T, Nakashima A, Futagami K, Yamauchi A, Kataoka Y.
Neurosci Lett. 2012 531(2):114-9. doi: 10.1016/j.neulet.2012.10.032. 査読有
5. High sensitivity of an ELISA kit for detection of the gamma-isoform of 14-3-3 proteins: usefulness in laboratory diagnosis of human prion disease.

- Matsui Y, Satoh K, Miyazaki T, Shirabe S, Atarashi R, Mutsukura K, Satoh A, Kataoka Y, Nishida N. *BMC Neurol.* 2011 11:120. doi: 10.1186/1471-2377-11-120. 査読有
6. Brain pericytes among cells constituting the blood-brain barrier are highly sensitive to tumor necrosis factor- α , releasing matrix metalloproteinase-9 and migrating in vitro. Takata F, Dohgu S, Matsumoto J, Takahashi H, Machida T, Wakigawa T, Harada E, Miyaji H, Koga M, Nishioku T, Yamauchi A, Kataoka Y. *J Neuroinflammation.* 2011 8:106. doi: 10.1186/1742-2094-8-106. 査読有
7. Vascular dysfunction and impaired insulin signaling in high-fat diet fed ovariectomized mice. Tominaga K, Yamauchi A, Egawa T, Tanaka R, Kawahara S, Shuto H, Kataoka Y. *Microvasc Res.* 2011 82(2):171-6. doi: 10.1016/j.mvr.2011.06.004. 査読有
8. A role for hypothalamic AMP-activated protein kinase in the mediation of hyperphagia and weight gain induced by chronic treatment with olanzapine in female rats. Sejima E, Yamauchi A, Nishioku T, Koga M, Nakagama K, Dohgu S, Futagami K, Kataoka Y. *Cell Mol Neurobiol.* 2011 31(7):985-9. doi: 10.1007/s10571-011-9663-8. 査読有
9. Potential role for S100A4 in the disruption of the blood-brain barrier in collagen-induced arthritic mice, an animal model of rheumatoid arthritis. Nishioku T, Furusho K, Tomita A, Ohishi H, Dohgu S, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y. *Neuroscience* 2011 189:286-92. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.05.044. 査読有
10. Involvement of the cellular prion protein in the migration of brain microvascular endothelial cells. Watanabe T, Yasutaka Y, Nishioku T, Kusakabe S, Futagami K, Yamauchi A, Kataoka Y. *Neurosci Lett.* 2011 496(2):121-4. doi: 10.1016/j.neulet.2011.03.096. 査読有
11. Partial hepatectomy aggravates cyclosporin A-induced neurotoxicity by lowering the function of the blood-brain barrier in mice. Yamauchi A, Dohgu S, Takata F, Watanabe T, Nishioku T, Matsumoto J, Ohkubo Y, Shuto H, Kataoka Y. *Life Sci.* 2011 88(11-12):529-34. doi: 10.1016/j.lfs.2011.01.012. 査読有
12. The statins fluvastatin and pravastatin exert anti-flushing effects by improving vasomotor dysfunction through nitric oxide-mediated mechanisms in ovariectomized animals. Shuto H, Tominaga K, Yamauchi A, Ikeda M, Kusaba K, Mitsunaga D, Hirabara Y, Egawa T, Takano Y, Kataoka Y. *Eur J Pharmacol.* 2011 651(1-3):234-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.084. 査読有
13. Disruption of the blood-brain barrier in collagen-induced arthritic mice. Nishioku T, Yamauchi A, Takata F, Watanabe T, Furusho K, Shuto H, Dohgu S, Kataoka Y. *Neurosci Lett.* 2010 482(3):208-11. doi: 10.1016/j.neulet.2010.07.035. 査読有
14. Medication use as a risk factor for inpatient falls in an acute care hospital: a case-crossover study. Shuto H, Imakyure O, Matsumoto J, Egawa T, Jiang Y, Hirakawa M, Kataoka Y, Yanagawa T. *Br J Clin Pharmacol.* 2010 69(5):535-42. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03613.x. 査読有
15. Cyclosporin A induces hyperpermeability of the blood-brain barrier by inhibiting autocrine adrenomedullin-mediated up-regulation of endothelial barrier function. Dohgu S, Sumi N, Nishioku T, Takata F, Watanabe T, Naito M, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y. *Eur J Pharmacol.* 2010 644(1-3):5-9. Doi: 10.1016/j.ejphar.2010.05.035. 査読有
- [学会発表] (計 34 件)
1. 木村郁哉、道具伸也、高田英友子、松本純一、町田崇、則之宏志、山内淳史、片岡泰文 Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor mediates MMP-9 release from brain pericytes. 第86回日本薬理学会 2013年3月23日福岡国際会議場
2. 庄垣内慎、高田英友子、松本純一、町田崇、山本唯、相川遥、永田怜美、道具伸也、片岡泰文 Adenosine stimulates brain pericytes to release matrix metalloproteinase-9 through A3 adenosine receptor. 第86回日本薬理学会 2013年3月23日福岡国際会議場
3. 町田崇、道具伸也、高田英友子、松本純一、竹之下恭代、山内淳史、片岡泰文 Brain pericytes contribute to the blood-brain barrier disruption induced by thrombin. 第86回日本薬理学会 2013年3月23日福岡国際会議場
4. 金岡祐輝、古賀允久、地下隆介、塚本安那、手島奈央、西奥剛、山内淳史、片岡泰文 BMP4 is increased in the aortas of

- diabetic ApoE knockout mice and enhances oxidized low density lipoprotein uptake in peritoneal macrophages. 第86回日本薬理学会 2013年3月22日福岡国際会議場
5. 道具伸也、高田英友子、松本純一、町田崇、高橋弘之、山内淳史、片岡泰文 脳ペリサイト由来液性因子による血液脳関門障害. 第86回日本薬理学会 2013年3月22日福岡国際会議場
 6. 古賀允久、金岡祐輝、地下隆介、西奥剛、山内淳史、片岡泰文 糖尿病併発による動脈硬化巣の形成過程における BMP4 の役割. 第 65 回日本薬理学会西南部会 2012年11月23日熊本大学薬学部
 7. 渡辺拓也、道具伸也、高田英友子、町田崇、池松由加、平賀千絵、二神幸次郎、山内淳史、片岡泰文 Atrvastatin誘導神経突起伸長にける正常型プリオン蛋白質の関与. 第65回日本薬理学会西南部会 2012年11月23日熊本大学薬学部
 8. 松本純一、高田英友子、道具伸也、町田崇、小泉修一、山内淳史、片岡泰文 In vitro blood-brain barrier models using brain capillary endothelial cells isolated from neonatal and adult rats retain age-related barrier properties. 日本薬物動態学会 第27回年会 2012年11月20日～2012年11月22日タワーホール船堀
 9. 道具伸也 HIV-1 transport across the blood-brain barrier (BBB) is mediated by cytokines derived from cells comprising the BBB. Session 3 Blood-brain barrier interactions with peptides. The 3rd Meeting of the Japan Branch of the International Neuropeptide Society 2012年9月30日 北九州
 10. 道具伸也 血液脳関門病態と脳ペリサイト. シンポジウム5 血液脳関門を捉える. 第14回応用薬理シンポジウム. 2012年9月4日山梨
 11. 片岡泰文 基礎から臨床へ～血液脳関門病態と中枢性副作用～シンポジウム10 チーム医療に対応できる薬剤師の養成に向けての基礎研究、薬学教育、臨床研究はどうあるべきか 医療薬学フォーラム 2012 第20回クリニカルファーマシーシンポジウム 2012年7月15日 福岡
 12. 西奥剛、山内淳史、片岡泰文 関節炎モデルマウスの血液脳関門機能障害における S100A4 の役割 第85回日本薬理学会年会 2012年3月14日国立京都国際会館
 13. 平原康寿、津村紗代、森本清香、平田祐也、小笠原睦仁、本多健治、斎藤亮、首藤英樹、片岡泰文、高野行夫 更年期モデルラットにおける循環器障害: 動脈圧受容器反射と血管運動機能 第85回日本薬理学会年会 2012年3月15日国立京都国際会館
 14. 町田崇、道具伸也、高田英友子、松本純一、高橋弘之、宮地晴樹、園木優唯、山内淳史、片岡泰文 脳ペリサイトに特異的な TNF- α 誘発性 MMP-9 産生における活性酸素種および ERK1/2・Akt の遅延的活性化の関与 第85回日本薬理学会年会 2012年3月16日国立京都国際会館
 15. 道具伸也、高田英友子、松本純一、高橋弘之、町田崇、一木奈津子、関菜摘子、山内淳史、片岡泰文 脳ペリサイトはマクロファージの脳実質内浸潤を阻害する 第85回日本薬理学会年会 2012年3月16日国立京都国際会館
 16. 高田英友子、道具伸也、松本純一、町田崇、高橋弘之、山内淳史、片岡泰文 脳ペリサイトは血液脳関門構成細胞のなかで最大の TNF- α 誘発性 MMP-9 産生能と細胞遊走能を有する 第85回日本薬理学会年会 2012年3月16日国立京都国際会館
 17. 松本純一、道具伸也、高田英友子、堂籠航、川口真奈美、山内淳史、片岡泰文 脳ペリサイトの IL-6 放出機構 第64回日本薬理学会西南部会 2011年11月20日 KKR ホテル博多
 18. 大平信太郎、渡辺拓也、平賀千絵、道具伸也、山内淳史、片岡泰文 脳血管内皮細胞の β -amyloid 排泄機構における炎症性サイトカインの役割 第64回日本薬理学会西南部会 2011年11月20日 KKR ホテル博多
 19. 寺澤真理子、西奥剛、三浦哲平、津曲康輔、山内淳史、片岡泰文 コラーゲン誘導関節炎マウスの滑膜における Cyclophilin A と CD147 の発現増加とその局在 第64回日本薬理学会西南部会 2011年11月20日 KKR ホテル博多
 20. 首藤英樹、安藝敬生、松本純一、立石夕香理、唐谷真美、原早恵子、平川雅章、片岡泰文 ニカルジピン注射剤投与による静脈炎発症の危険因子に関する研究 第14回日本医薬品情報学会総会・学術大会 2011年7月24日タワーホール船堀
 21. 三浦哲平、西奥剛、大石裕晃、津曲康輔、山内淳史、首藤英樹、片岡泰文 コラーゲン誘導関節炎マウスのパンススにおける Cyclophilin A と CD147 の発現増加とその局在. 第131回日本薬学会年会 2011年3月30日誌上開催
 22. 田中良典、川崎真由子、熊谷史子、富永宏治、首藤英樹、片岡泰文 更年期・生活習慣病モデルマウスにおける血管内皮機能障害とインスリン抵抗性に関する研

- 究 第 131 回日本薬学会年会 2011 年 3 月 30 日誌上開催
23. 富田彩乃、西奥剛、大石裕晃、三浦 哲平、道具伸也、山内淳史、首藤英樹、片岡泰文 関節炎モデルマウスの血液脳関門機能障害における S100A4 の役割. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 24 日誌上開催
24. 一木奈津子、道具伸也、高田英友子、松本純一、高橋弘之、関菜摘子、山内淳史、片岡泰文 炎症細胞の脳浸潤における脳ペリサイトの役割. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 24 日誌上開催
25. 日下部紗衣、渡辺拓也、安高勇氣、嬉野健一、西奥剛、山内淳史、片岡泰文 脳血管内皮細胞遊走における正常型プリオン蛋白の役割. 第84回日本薬理学会年会 2011年3月23日誌上開催
26. 三根真悟、植松大智、中釜健吾、勢島英、西奥剛、首藤英樹、山内淳史、片岡泰文 視床下部由来神経細胞 GT1-7 の摂食関連神経ペプチドに対するオランザピンの影響. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 23 日誌上開催
27. 高橋弘之、道具伸也、高田英友子、松本純一、渡辺拓也、山内淳史、片岡泰文 インスリンによる視床下部神経細胞の Akt 活性化に対する脳ペリサイトの促進的関与. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 23 日誌上開催
28. 宮地晴樹、道具伸也、高田英友子、松本純一、高橋弘之、園木優唯、山内淳史、片岡泰文 血液脳関門における脳ペリサイト特異的な TNF- α 誘発性 MMP-9 産生・放出機構. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 23 日誌上開催
29. 峠沙也香、松本純一、高田英友子、高橋弘之、川口真奈美、山内淳史、道具伸也、片岡泰文 脳ペリサイトにおける JAK/STAT 経路を介した IL-6 放出機構. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 22 日誌上開催
30. 江口清子、植松大智、勢島英、大島優、首藤英樹、山内淳史、片岡泰文 AMPK-SREBP 経路を介した抗精神病薬オランザピンの肝細胞脂質代謝への影響. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 22 日誌上開催
31. 古野龍也、高田英友子、松本純一、高橋弘之、南里朋、山内淳史、道具伸也、片岡泰文 低酸素病態下での脳ペリサイト MMP-9 産生における脳血管内皮細胞由来 CD39/ENTPDase1 の作用. 第 84 回日本薬理学会年会 2011 年 3 月 22 日誌上開催
32. Dohgu S, Takata F, Matsumoto J, Takahashi H, Watanabe T, Koga M, Nishioku T, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y. Impaired

- blood-brain barrier functions in the pre-diabetic mice. 13th International Blood-Brain Barrier Symposium 2010 年 9 月 3 日 University Hospital Zurich(スイス)
33. Takata F, Dohgu S, Matsumoto J, Machida T, Furuno T, Ichiki N, Kaneshima S, Miyaji H, Tao S, Shuto H, Yamauchi A, Kataoka Y. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species (ROS) facilitate TNF-alpha-induced up-regulation of MMP-9 production in the brain pericytes through Akt activation. 13th International Blood-Brain Barrier Symposium 2010 年 9 月 2 日 University Hospital Zurich(スイス)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称：血液脳関門障害症候群治療薬
 発明者：高田英友子、道具伸也、片岡泰文、松本純一、金嶋修司
 権利者：福岡大学
 種類：特許権
 番号：特願 2010-277027
 出願年月日：2010 年 12 月 13 日
 国内外の別：国内

名称：血液脳関門障害症候群治療薬
 発明者：高田英友子、道具伸也、片岡泰文、松本純一、金嶋修司
 権利者：福岡大学
 種類：PCT 国際出願
 番号：PCT/JP2011/079266
 出願年月日：2011 年 12 月 12 日
 国内外の別：国外

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

片岡 泰文 (KATAOKA YASUFUMI)
 福岡大学・薬学部・教授
 研究者番号：70136513

(2) 研究分担者

道具 伸也 (DOHGU SHINYA)
 福岡大学・薬学部・准教授
 研究者番号：60399186

(2) 連携研究者

なし