

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24249011

研究課題名(和文) 標的絶対定量プロテオミクスに基づく血液脳関門可塑性の分子機構解明

研究課題名(英文) Clarification of molecular mechanisms of the blood-brain barrier plasticity based on quantitative targeted absolute proteomics

研究代表者

寺崎 哲也 (Terasaki, Tetsuya)

東北大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：60155463

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 34,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、標的絶対定量プロテオミクス(Quantitative targeted absolute proteomics)を基盤として、「動的インターフェースとしての血液脳関門(BBB)輸送機能の可塑性(plasticity)」の分子機構を解明することを目的とした。具体的には、てんかんや炎症脳病態マウスモデルにおけるBBB輸送タンパク質の発現とP-糖蛋白を介した輸送機能の変動を解明した。さらに、ヒト脳毛細血管内皮細胞における酸化ストレスや炎症性サイトカイン暴露時のP-糖蛋白の輸送機能の変動と、その制御タンパク質のリン酸化による輸送活性調節機構を解明した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present research was to clarify the molecular mechanisms of the functional plasticity of the blood-brain barrier (BBB) transport system as a dynamic interface. By quantitative targeted absolute proteomics and in vivo study, the changes in the expression levels of transporter proteins and the P-glycoprotein transport function at the BBB were clarified in mouse models of epilepsy and inflammation. Quantitative phospho-proteomics and in vitro study revealed the change in P-glycoprotein transport and its regulatory mechanisms via the phosphorylation of the assembly protein and/or second messenger protein under the exposures of oxidative stress and inflammatory cytokines in human brain capillary endothelial cells. Therefore, the functional plasticity of the BBB transport system would be produced by not only the changes in the expression levels of transporter proteins on the plasma membrane but also the phosphorylation of the signal transduction-related proteins.

研究分野：薬物動態学、定量プロテオミクス

キーワード：血液脳関門 トランスポーター リン酸化 定量プロテオミクス P-糖蛋白 可塑性 病態

1. 研究開始当初の背景

てんかんや悪性脳腫瘍などの、難治性の脳疾患に対する薬物治療において、病態の進行に伴う薬剤感受性の低下は、治療成績を増悪させる深刻な問題である。その原因の一つは、P-glycoprotein(P-gp)の発現上昇に代表される、病巣部位の血液脳関門(Blood-brain barrier, BBB)における薬物輸送機能の変動であるとの説が有力視されている(Nat Rev Neurosci 6:591-602, 2005)。しかし、裏付けとなるデータは、ロックアウトマウスや免疫染色を用いた定性的かつ現象論的な解析が中心となっており、ヒト病態時のBBBの解析手法の限界がボトルネックとなっている。

私達は、これまで *in vivo* 排出輸送実験系の開発、特異抗体を用いたトランスポーター局在性の解明、質量分析装置を用いた網羅的基質の探索といった functional genomics を基盤として、「神経活動の支援防御のためのBBB輸送系」の分子機構を解明してきた。さらに、質量分析装置を用いて世界で初めて *in silico* ペプチド設計法に基づいた細胞膜タンパク質の絶対定量法を開発(Pharm Res 25:1469-83, 2008, 2010年AAPS最優秀論文賞受賞。日本、米国特許取得)、あらゆるタンパク質の多種類同時絶対定量法の開発に成功し、サル及びヒトBBBに発現するトランスポータータンパク質の絶対定量値を決定した(J Pharm Sci 100:3939-50, 2011; J Neurochem 117:333-45, 2011)。しかし、いずれも正常時の機能解析が中心であるため、真の生理的役割の解明及び中枢疾患に対する治療戦略の構築には「病態時のBBBの可塑的变化の分子機構を明らかにする」必要性に迫られている。

脳科学領域では、古くから「シナプス可塑性(神経機能は、遺伝情報によって全てが決定されているわけではなく、神経活動に依存してシナプス伝達効率が可塑的に変化する)」の概念が提唱され、記憶や学習の基礎過程と考えられている。その分子の実体は、神経伝達物質やサイトカインなどの受容体や細胞内のセカンドメッセンジャーのリン酸化反応である。そこで、細胞内情報伝達系やトランスポーターのリン酸化体及び非リン酸化体の定量的発現プロファイルに基づいて、BBBの可塑性の分子機構を解明することで、脳病態時のBBBの生理的役割を解明するだけでなく、中枢疾患治療に寄与すると本研究の着想に至った。

2. 研究の目的

本研究は、標的絶対定量プロテオミクス(Quantitative targeted absolute proteomics, QTAP)を基盤として、「動的インターフェイスとしてのBBBの可塑性(plasticity)」の分子機構を解明し(図1)、BBBの生理機能の本質に迫ることを目的とした。具体的には、以下に示す課題を解決し、細胞内情報伝達系を含めたリン酸化及び非

リン酸化タンパク質の絶対定量を軸として、難治性脳疾患の病態における「BBBの輸送・代謝機能の可塑的変動機構」を解明し、薬物治療耐性克服への突破口を開く計画である。

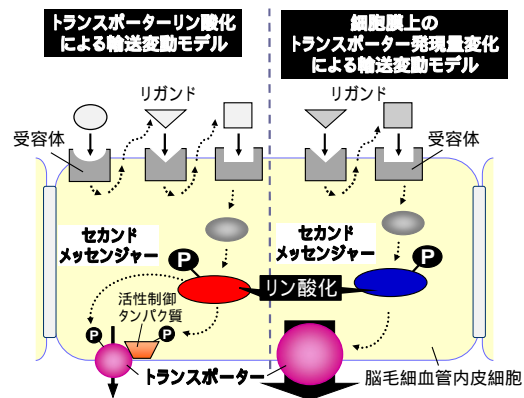


図1 血液脳関門可塑性の概念図

- (1) 標的絶対定量プロテオミクスを用いて、脳疾患モデルマウスの毛細血管における、トランスポーター発現の量的変化を解明する。
- (2) 網羅的定量プロテオミクスを用いて、正常時及び病態モデルのヒト脳毛細血管内皮細胞において、リン酸化タンパク質を網羅的に比較定量解析し、細胞情報伝達に關与するセカンドメッセンジャーを同定する。さらに、リン酸化及び非リン酸化タンパク質を高感度絶対定量することで、リン酸化部位及びリン酸化量の変動を解析し、BBB輸送機能の動的調節の分子機構を解明する。
- (3) 病態時のBBBにおける薬物輸送機能の変動を、トランスポーターや細胞内情報伝達系タンパク質のリン酸化量の定量解析に基づいて予測する基盤を構築する。

3. 研究の方法

- (1) 脳病態マウス脳血管におけるトランスポータータンパク質の量的発現変動とBBB輸送機能の再構築

てんかんモデルは、ペンチレンテトラゾール(PTZ)の腹腔内投与によって誘発されるてんかんマウス、およびヒトてんかんに最も近いモデルとされるELマウスを用いた。さらに、フェニトインを反復投与したマウスを、薬物治療モデルとして作成した。炎症モデルは、lipopolysaccharide(LPS)の腹腔内投与によって作成した。正常マウス及び脳病態マウス脳血管から脳毛細血管を単離し、標的絶対定量プロテオミクス(QTAP)を用いて、トランスポーターの一斉定量を行った。P-gpについては、*in vitro*輸送系から算出した単分子輸送活性と脳病態モデルマウスの脳毛細血管内皮細胞における絶対発現量から、BBBにおけるP-gpの輸送活性を再構築した。

- (2) ヒト脳毛細血管内皮細胞株(hCMEC/D3細胞)を用いたリン酸化変動タンパク質の同定と輸送機能との関連性の解析

酸化ストレス(過酸化水素)や炎症性サイトカイン(TNF- α)を暴露した hCMEC/D3 細胞からタンパク質画分を調整し、トリプシン、LysC を用いて消化した。HammoC (Hydroxy acid-modified metal oxide chromatography)法を用いてリン酸化ペプチドを濃縮精製した後、フォスファターゼを用いて脱リン酸化した。リン酸化ペプチドの量的変動を、2D-ICAL 法(2-Dimensional Image Converted Analysis of Liquid chromatography and mass spectrometry)を用いて比較解析し、リン酸化量が変動するペプチドを同定した。さらに、高分解能質量分析装置を用いて、リン酸化ペプチドを絶対定量し、活性化するシグナル伝達経路を同定した。細胞情報伝達経路の特定は、siRNA によるノックダウンによって解析した。BBB 輸送機能の変動については、in vivo マウスを用いた薬物の静脈内投与による定常状態での血液-脳間分配係数の算出又は基質薬物の細胞内への取り込み量の算出に基づいて解析した。さらに、hCMEC/D3 細胞を用いて、P-gp の単分子あたりの輸送活性を算出し、それらを制御する調節因子のリン酸化量との相関関係を解析した。

4. 研究成果

- (1) てんかん及び炎症病態マウスモデルの脳毛細血管におけるトランスポーターの発現変動と P-gp 輸送機能の再構築
PTZ てんかんモデル、EL マウス、フェニトイン薬物治療モデル及び炎症モデルマウスから脳毛細血管を単離し、標的絶対定量プロテオミクス(QTAP)を用いて、31 種の機能性タンパク質の絶対発現量を算出した。その結果、PTZ てんかんモデル、EL マウス及びフェニトイン薬物治療モデルにおいて、P-gp の発現量が、正常マウスに比べて有意に増加していた。さらに、P-gp の発現量増加との単分子活性を組み入れた数理モデルを用いて、基質となるベラパミルの BBB 透過性の変動を再構築することに成功した。対照的に炎症モデルでは、P-gp の発現量は変化せず、有機アニオントランスポーターの発現量が有意に低下していた。以上の研究結果から、ボトムネックとなっていた病態時の BBB の解析手法の限界を克服するとともに、脳疾患に対する薬物治療において薬剤感受性の低下の原因の一つが、病巣部位の BBB における薬物輸送機能の変動であることが示唆された。
- (2)アトモルレベル高感度標的リン酸化プロテオミクスの確立と脳毛細血管内皮細胞において輸送機能変動に關与するリン酸化タンパク質の同定
酸化ストレス病態モデルとして、過酸化水素を暴露したヒト脳毛細血管内皮細胞株(hCMEC/D3 細胞)を用い、P-gp/MDR1 単分子輸送活性の制御機構を解明した。hCMEC/D3 細胞における P-gp を介したピンプラスチンの排出輸送活性は、過酸化水素による暴露濃度依

存的に低下した。細胞全体の P-gp 絶対発現量は有意に変動しない一方で、細胞膜上の P-gp の内在化が示された。網羅的リン酸化定量プロテオミクス解析の結果、過酸化水素による P-gp 輸送活性低下に伴って、リン酸化量が増加するタンパク質を同定した。その中から、細胞膜結合タンパク質 caveolin-1(Cav1)の特定リン酸化部位のペプチドの絶対量と P-gp の単分子輸送機能が相関することを見出した。さらに、細胞内情報伝達に關与する tyrosine-protein kinase Src のリン酸化が検出された。以上の結果から、ヒト BBB の P-gp 輸送機能の制御機構としてカベオリン-1の Tyr14 リン酸化が關与することを解明した。本研究結果から、酸化ストレス病態において、脳毛細血管内皮細胞における細胞情報伝達経路の活性化による P-gp 機能の制御機構の一端が解明された。

- (3) 炎症病態時における BBB 輸送機能の変化と細胞情報伝達経路の変動機構の解明
炎症病態モデルとして、炎症性サイトカイン(TNF- α)を暴露した場合の、P-gp の輸送機能の変動とその制御に關わる分子の同定を行った。TNF- α で処理した hCMEC/D3 細胞では、細胞膜上の P-gp は内在化しなかった。一方で、TNF- α の暴露濃度依存的に、基質であるピンプラスチンの排出輸送活性が有意に低下することを示した。網羅的リン酸化定量プロテオミクスによって、TNF- α 処理によってリン酸化量が変動するシグナル伝達分子を同定した。siRNA を用いた発現抑制実験の結果、ピンプラスチン排出輸送活性の低下は、有意に減弱した。以上の結果から、hCMEC/D3 細胞の TNF- α 暴露による炎症モデルにおいて、P-gp の単分子あたりの輸送活性が低下することが示唆された。さらに、同モデルにおける P-gp の単分子輸送活性の低下には、シグナル伝達分子のリン酸化量の増加が關与している可能性が示された。

以上の結果から、酸化ストレス及び炎症病態の BBB における P-gp 輸送機能の低下は、異なる情報伝達機構を介して制御されることが示唆された。これらの知見は、本研究において解明を目標とした「動的インターフェースとしての BBB の可塑性」を説明する分子機構として、明確に位置づけられる。

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 16 件)

1. Kubo Y, Ohtsuki S, Uchida Y, Terasaki I, Quantitative determination of luminal and abluminal membrane distributions of transporters in porcine brain capillaries by plasma membrane fractionation and quantitative targeted

- proteomics. *J Pharm Sci* 104:3060-3068 (2015). DOI: 10.1002/jps.24398. (査読有)
2. Uchida Y, Ito K, Ohtsuki S, Kubo Y, Suzuki T, Terasaki T, Major involvement of Na⁺-dependent multivitamin transporter (SLC5A6/SMVT) in uptake of biotin and pantothenic acid by human brain capillary endothelial cells. *J Neurochem* 134:97-112 (2015). DOI: 10.1111/jnc.13092. (査読有)
 3. Uchida Y, Zhang Z, Tachikawa M and Terasaki T, Quantitative Targeted Absolute Proteomics of Rat Blood-Cerebrospinal Fluid Barrier Transporters: Comparison with a Human Specimen. *J Neurochem* 134:1104-15 (2015). DOI: 10.1111/jnc.13147. (査読有)
 4. Uchida Y, Wakayama K, Ohtsuki S, Chiba M, Ohe T, Ishii Y, Terasaki T. Blood-Brain Barrier Pharmacoproteomics-based Reconstruction of the In-Vivo Brain Distribution of P-glycoprotein Substrates in Cynomolgus Monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 350:578-588 (2014). DOI: 10.1124/jpet.114.214536. (査読有)
 5. Uchida Y, Ohtsuki S, Terasaki T, Pharmacoproteomics-based Reconstruction of In Vivo P-Glycoprotein Function at Blood-Brain Barrier and Brain Distribution of Substrate Verapamil in Pentylentetrazole-kindled Epilepsy, Spontaneous Epilepsy and Phenytoin Treatment Models. *Drug Metab Dispos* 42: 1719-1726 (2014). DOI: 10.1124/dmd.114.059055. (査読有)
 6. Ohtsuki S, Hirayama M, Ito S, Uchida Y, Tachikawa M, Terasaki T, Quantitative targeted proteomics for understanding the blood-brain barrier: towards pharmacoproteomics. *Expert Rev Proteomics* 11:303-313 (2014). DOI: 10.1586/14789450.2014.893830. (査読有)
 7. Hoshi Y, Uchida Y, Tachikawa M, Inoue T, Ohtsuki S, Terasaki T, Quantitative atlas of blood-brain barrier transporters, receptors and tight junction proteins in rats and common marmoset. *J Pharm Sci* 102: 3343-3355 (2013). DOI: 10.1002/jps.23575. (査読有)
 8. Uchida Y, Tachikawa M, Obuchi W, Hoshi Y, Tomioka Y, Ohtsuki S, Terasaki T, A Study Protocol for Quantitative Targeted Absolute Proteomics (QTAP) by LC-MS/MS: Application for Inter-Strain Differences in Protein Expression Levels of Transporters, Receptors, Claudin-5, and Marker Proteins at the Blood-Brain Barrier in ddY, FVB, and C57BL/6J mice. *Fluids Barriers CNS* 10:21 (2013). DOI: 10.1186/2045-8118-10-21. (査読有)
 9. Ohtsuki S, Ikeda C, Uchida Y, Sakamoto Y, Miller F, Glacial F, Decleves X, Scherrmann JM, Couraud PO, Kubo Y, Tachikawa M, Terasaki T, Quantitative targeted absolute proteomic analysis of transporters, receptors and junction proteins for validation of human cerebral microvascular endothelial cell line hCMEC/D3 as a human blood-brain barrier model. *Mol Pharm* 10: 289-296 (2013). DOI: 10.1021/mp3004308. (査読有)
- 〔学会発表〕(計 39件)
1. 星裕太郎、内田康雄、立川正憲、大槻純男、寺崎哲也：Abl及びSrc kinasesによる血液脳関門P-glycoproteinの細胞内トラフィック制御機構の解明、日本薬学会第136年会、2016年3月27日、横浜
 2. Terasaki T, Quantitative Targeted Proteomics for ADME Predictions (Plenary lecture). Symposium on Pharmaceutical Profiling in Drug Discovery and Development, Symposium on Pharmaceutical Profiling in Drug Discovery and Development, January 28, 2016, Uppsala, Sweden
 3. Hoshi Y, Uchida Y, Tachikawa M, Ohtsuki S, Terasaki T, Post-translational regulation of P-glycoprotein function at the blood-brain barrier involved in caveolin-1 tyrosine 14 phosphorylation. 30th JSSX Annual Meeting in Tokyo, November 12-14, 2015, Tokyo
 4. Hoshi Y, Uchida Y, Kuroda T, Tachikawa M, Terasaki T, Global and Quantitative Targeted Phosphoproteomic Studies on the Blood-Brain Barrier P-gp Regulation Mechanism in Acute Phase Diseased Models. Barcelona BioMed Conference, Blood Brain Barrier, November, 2-4, 2015, Barcelona, Spain
 5. 星裕太郎、内田康雄、立川正憲、大槻純男、寺崎哲也、標的プロテオミクスに基づくタンパク質リン酸化修飾の定量的解析 Targeted proteomics based quantitative analysis of protein phosphorylation. 日本プロテオーム学会2015年会、2015年7月23-24日、熊本
 6. Terasaki T, Impact of quantitative proteomics on the blood-brain barrier transport research. 11th International Conference on Cerebral Vascular Biology, July 6-9, 2015, Paris, France
 7. 寺崎哲也：血液脳関門の生理的役割と脳への薬物移行（特別講演）第19回日本神経麻酔集中治療学会、2015年4月11日、岐阜
 8. 立川正憲、内田康雄、大槻純男、寺崎哲也：血液脳関門ファーマコプロテオミクスに立脚した中枢疾患創薬の提言、日本薬学

- 会第 135 年会、2015 年 3 月 28 日、神戸
9. Tachikawa M, Plasticity and robustness of the blood-brain-barrier transporters, channels, and receptors: a study of advanced quantitative targeted proteomics, Symposium 7: New Strategies in the Human CNS Barriers Research: The Development of New CNS Drugs and Therapies for the CNS Disorders, 19th North American ISSX/29th JSSX Meeting, October 21, 2014, San Francisco, USA
 10. Hoshi Y, Uchida Y, Tachikawa M, Terasaki T, Phosphorylation of actin filament-associated protein as a regulatory mechanism of intrinsic P-glycoprotein transport activity in human brain capillary endothelial cells: A study of LC-MS/MS based-comprehensive and comparative phospho-proteomics. 19th North American ISSX/29th JSSX Meeting, October 19-23, 2014, San Francisco, USA (JSSX travel grant 2014 に採択)
 11. Kuroda H, Tachikawa M, Uchida Y, Terasaki T, Transport characteristics of exosomes in human brain capillary endothelial cells. 19th North American ISSX/29th JSSX Meeting, October 19-23, 2014, San Francisco, USA
 12. 寺崎哲也: Overview: Recent progress in the regulation of blood-brain barrier (BBB), 第 37 回日本神経科学大会、2014 年 9 月 11 日 ~ 13 日、パシフィコ横浜、横浜
 13. Terasaki T, Blood-Brain Barrier Research: Background, Methodology and Quantitative Targeted Proteomics, Short Course, VI: How we can deliver Drugs across the Barriers by Transporters, The Globalization of Pharmaceuticals Education Network (GPEN-2014), August 27-30, 2014, Helsinki, Finland
 14. 立川正憲、星裕太郎、佐藤和貴、内田康雄、大槻純男、寺崎哲也: 標的定量プロテオミクス解析に基づく病態時血液脳関門輸送系の可塑的变化の解明、ワークショップ 5 DDS を指向したトランスポーター研究、第 30 回日本 DDS 学会学術集会、2014 年 7 月 31 日、東京
 15. 立川正憲: 生体膜薬物輸送研究におけるタンパク質絶対定量情報の活用、シンポジウム 11 個別化医療におけるトランスポーター情報の活用、第 22 回クリニカルファーマシーシンポジウム 医療薬学フォーラム 2014、2014 年 6 月 29 日、東京
 16. Terasaki T, Quantitative Targeted Absolute Proteomics as A Novel Technology for the Drug Transporter Research, 20th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, May 18-22, 2014, Stuttgart, Germany
 17. Terasaki T, Drug Transporter Proteomics for Discovery and Profiling. Workshop, 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress, April 13-16, 2014, Melbourne, Australia
 18. Terasaki T, Pharmacoproteomics: Quantitative targeted absolute proteomics (QTAP) and its application to the re-construction of in vivo protein function. Session 9 - Douwe Breimer Symposium in Systems Pharmacology, 5th FIP Pharmaceutical Sciences World Congress, April 13-16, 2014, Melbourne, Australia
 19. Hoshi Y, Uchida Y, Tachikawa M, Ohtsuki S, Terasaki T, Involvement of caveolin-1 tyrosine 14 and src tyrosine 419 phosphorylation levels in intrinsic P-glycoprotein transport function at human blood-brain barrier. PSWC 2014, April 13-16, 2014, Melbourne, Australia
 20. Terasaki T, Prediction of in vivo blood-brain barrier drug transport from in vitro study combined with transporter protein quantification. Meet the Experts: The Transporter Conference -2014, April 3-4, 2014, Budapest, Hungary
 21. Tachikawa M, Pharmacological impact of the brain barrier prostaglandin transport. 20th Annual Blood-Brain Barrier (BBB) meeting, March 20-22, 2014, Sunriver Resort, Oregon, USA
 22. Hoshi Y, Uchida Y, Tachikawa M, Ohtsuki S, Terasaki T, Phosphoproteomic approach to clarify regulatory mechanism for intrinsic transport function of one P-glycoprotein molecule at blood-brain barrier: Involvement of tyrosine 14 phosphorylation in caveolin-1. Open Symposium 1, 2013 年 10 月 11 日、東京 (英語) (Open Symposium 1 に選出)
 23. Uchida Y, Hoshi Y, Tachikawa M, Ohtsuki S, Terasaki T, Quantitative proteomics-based investigation of regulatory mechanism for P-glycoprotein efflux activity at the blood-brain barrier in central nervous system disease: epilepsy and inflammation. 日本薬物動態学会第 28 年会、2013 年 10 月 11 日、東京 (英語)
 24. Cho S, Uchida Y, Tachikawa M, Terasaki T, Species difference in transporter protein expression levels at the blood-cerebrospinal fluid barrier between human and rat. 日本薬物動態学会第 28 年会、2013 年 10 月 9 日、東京 (英語)
 25. 寺崎哲也: 定量的標的絶対プロテオミクスに基づく DDS 研究の新展開 (特別講演)、静岡 DDS カンファレンス、2013 年 9 月 6 日、静岡

26. 張正宇、内田康雄、立川正憲、寺崎哲也：ヒト血液脳脊髄液関門におけるトランスporterタンパク質発現量及びラットとの種差の解明、日本薬学会第28年会、2013年5月23日、名古屋
27. 内田康雄、大槻純男、寺崎哲也：Pharmacoproteomics (PPx)に基づく血液脳関門P-gp・Bcrpの輸送機能の再構築、日本薬学会第28年会、2013年5月23日、名古屋（最優秀発表賞受賞）
28. 内田康雄、星裕太郎、伊藤克彰、大槻純男、勝倉由樹、池田千絵美、立川正憲、鈴木貴、上家潤一、井上貴史、寺崎哲也：ヒト、カニクイザル、マーモセット、ラット及びマウスの血液脳関門におけるトランスporterのタンパク質発現量の種差の解明、日本薬学会第133年会、2013年3月28日、横浜
29. Terasaki T, Quantitative Targeted Absolute Proteomics (QTAP): The Impact on the Research of Blood-Brain Barrier Structure and Function. The workshop "Beating the Blood-Brain and other blood barriers" February 6-8, 2013, Lisbon, Portugal
30. Hoshi Y, Uchida Y, Tachikawa M, Ohtsuki S, Inoue T, Terasaki T, Quantitative targeted absolute proteomics of blood-brain barrier transporters in common marmoset, two rat and three mouse strains. 日本薬物動態学会第27年会 Open Symposium 2, 2012年11月22日、千葉（英語）(Open Symposium 2に選出)
31. Terasaki T, Pharmacoproteomics as a Quantitative Targeted Absolute Proteomics (QTAP) based Pharmacokinetics: A New Strategy for the Prediction of Small Intestinal Absorption, Hepatic Elimination and Brain Distribution, Short Course "LC-MS/MS Based Targeted Quantification of Membrane Proteins", 2012 AAPS Annual Meeting and Exposition, October 14-18, 2012, Chicago, USA
32. Uchida Y, Ito K, Ohtsuki S, Katsukura Y, Ikeda C, Suzuki T, Kamiie J, Terasaki T, Quantitative targeted absolute proteomics of human, monkey and mouse blood-brain barrier transporters. Human Proteome Organization (HUPO) 11th Annual World Congress, September 9-13, 2012, Boston, USA
33. Terasaki T, Blood-Brain Barrier Pharmacoproteomics (PPx): Challenge for the Discovery of New Barrier Function in human. Barriers of the CNS Gordon Research Conference (Keynote Lecture), June 17-22 2012, New London, USA
34. Uchida Y, Wakayama K, Ohtsuki S, Ohe

T, Chiba M, Ishii Y, Terasaki T, Reconstruction of drug distribution in monkey brain based on absolute quantification of MDR1 expression at blood-brain barrier. Gordon Research Conference, Barriers of the CNS, June 17-22, 2012, New London, USA

〔図書〕(計2件)

1. Tachikawa M, Uchida Y, Ohtsuki S, Terasaki T. Recent progress in blood-brain barrier and blood-CSF barrier transport research: Pharmaceutical relevance for drug delivery to the brain. "Drug Delivery to the Brain - Physiological Concepts, Methodologies and Approaches", ed., by R. Thorne, L. de Lange, M. Hammarlund-Udenaes, Springer, 731(pp 23-62) (2014).
2. Uchida Y, Tachikawa M, Ohtsuki S, Terasaki T. Blood-brain barrier (BBB) pharmacoproteomics: a new research field opened up by quantitative targeted absolute proteomics (QTAP). "Drug Delivery to the Brain - Physiological Concepts, Methodologies and Approaches", ed., by R. Thorne, L. de Lange, M. Hammarlund-Udenaes, Springer, 731(pp 63-100) (2014).

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

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

中田 光俊 (NAKADA, Mitsutoshi)
 金沢大学・医学系・教授
 研究者番号： 20334774

渡部 通寿 (WATANABE, Michitoshi)
 東北大学・大学院薬学研究科・助教
 研究者番号： 40303127

濱田 潤一郎 (HAMADA, Junichiro)
 金沢大学・医学系・教授
 研究者番号： 40253752

内田 康雄 (UCHIDA, Yasuo)
 東北大学・大学院薬学研究科・助教
 研究者番号： 70583590