

# 薬 剤 薬 理 学

Pharmacy and Pharmacology

薬 剤 学 研 究 室

Biopharmaceutics

教授 細谷 健一 Ken-ichi Hosoya  
助教授 片山 和憲 Kazunori Katayama  
助手 登美 斉俊 Masatoshi Tomi

## ◆ 研究概要

- ・血液網膜関門の輸送機能解析と網膜への薬物送達
- ・生体内関門組織における生理機能及び輸送機能解明

## ◆ 著 書

- 1) 細谷健一：吸収。「わかりやすい生物薬剤学」, 第3版, 辻 彰編, 13-42, 廣川書店, 東京, 2003.
- 2) 片山和憲：吸収。「わかりやすい生物薬剤学」, 第3版, 辻 彰編, 43-63, 廣川書店, 東京, 2003.

## ◆ 原 著

- 1) Deguchi Y., Miyakawa Y., Sakurada S., Naito Y., Morimoto K., Ohtsuki S., Hosoya K., and Terasaki T.: Blood-brain barrier transport of a novel  $\mu$ 1-specific opioid peptide, H-Tyr-D-Arg-Phe- $\beta$ -Ala-OH (TAPA). *J. Neurochem.*, 84:1154-1161, 2003.
- 2) Ohtsuki S., Takizawa T., Takanaga H., Terasaki N., Kitazawa T., Sasaki M., Abe T., Hosoya K., and Terasaki T.: In vitro study of the functional expression of organic anion transporting polypeptide 3 at rat choroid plexus epithelial cells and its involvement in the cerebrospinal fluid-to-blood transport of estrone-3-sulfate. *Mol. Pharmacol.*, 63:532-537, 2003.
- 3) Mori S., Takanaga H., Ohtsuki S., Deguchi T., Kang Y. S., Hosoya K., and Terasaki T.: Organic anion transporter 3 is responsible for brain-to-blood efflux of homovanillic acid at the abluminal membrane of rat brain capillary endothelial cells. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 23:432-440, 2003.
- 4) Tomi M., Funaki T., Abukawa H., Katayama K., Kondo T., Ohtsuki S., Ueda M., Obinata M., Terasaki T., and Hosoya K.: Expression and regulation of L-cystine transporter, system xc<sup>-</sup>, in the newly developed rat

retinal Müller cell line (TR-MUL). *Glia*, 43: 208-217, 2003.

- 5) Kondo T., Hosoya K., Hori S., Tomi M., Ohtsuki S., Takanaga H., Nakashima E., Iizasa H., Asashima T., Ueda M., Obinata M., and Terasaki T.: Establishment of conditionally immortalized rat retinal pericyte cell lines (TR-rPCT) and their application in a co-culture system using retinal capillary endothelial cell line (TR-iBRB2). *Cell Struct. Funct.*, 28:145-153, 2003.
- 6) Shen L., Lin W., Beloussow K., Hosoya K., Terasaki T., Ann D. K., and Shen W. C.: Recombinant arginine deiminase as a differential modulator of inducible (iNOS) and endothelial (eNOS) nitric oxide synthetase activity in cultured endothelial cells. *Biochem. Pharmacol.*, 66:1945-1952, 2003.
- 7) Tetsuka K., Takanaga H., Ohtsuki S., Hosoya K., and Terasaki T.: The L-isomer-selective transport of aspartic acid is mediated by ASCT2 at the blood-brain barrier. *J. Neurochem.*, 87:891-901, 2003.
- 8) Ohmori K., Kudo N., Katayama K., and Kawashima Y.: Comparison of the toxicokinetics between perfluorocarboxylic acids with different carbon chain length. *Toxicology*, 84:135-40, 2003.

## ◆ 総 説

- 1) Terasaki T., Ohtsuki S., Hori S., Takanaga H., Nakashima E., and Hosoya K.: New approaches to in vitro models of the blood-brain barrier drug transport. *Drug Discov. Today*, 8:944-954, 2003.
- 2) 登美斉俊：網膜を標的としたドラッグデリバリー, 薬剤学, 63:193-196, 2003.

## ◆ 学会報告

- 1) Hosoya K. (招待): The inner blood-retinal barrier: Cellular and molecular regulation. *Molecular Biopharmaceutics*, 2003, 1, Honolulu, USA.
- 2) Tomi M., Abukawa H., Funaki T., Terasaki T., and Hosoya K.: Regulation and expression of L-cysteine transporter, system xc<sup>-</sup>, in the retinal Müller cells. *Molecular Biopharmaceutics*, 2003, 1, Honolulu, USA.
- 3) Mori M., Tomi M., Katayama K., Terasaki

- T., and Hosoya K.: Expression and function of L-type amino acid transporters at the inner blood-retinal barrier. *Molecular Biopharmaceutics*, 2003, 1, Honolulu, USA.
- 4) Minamizono A., Tomi M., Katayama K., Ohtsuki S., Terasaki T., and Hosoya K.: Dehydroascorbic acid transport at the inner blood-retinal barrier. *Molecular Biopharmaceutics*, 2003, 1, Honolulu, USA.
  - 5) Deguchi Y., Miyakawa Y., Sakurada S., Naito Y., Morimoto K., Ohtsuki S., Hosoya K., and Terasaki T.: Blood-brain barrier transport of a novel  $\mu$ 1-specific opioid peptide, H-Tyr-D-Arg-Phe- $\beta$ -Ala-OH (TAPA). *Molecular Biopharmaceutics*, 2003, 1, Honolulu, USA.
  - 6) Hori S., Ohtsuki S., Hosoya K., and Terasaki T.: ABCG2 gene induction in brain capillary endothelial cells by soluble factors secreted from astrocytes. *Molecular Biopharmaceutics*, 2003, 1, Honolulu, USA.
  - 7) Tomi M., Abukawa H., Funaki T., Ohtsuki S., Terasaki T., and Hosoya K.: Regulation of system xc<sup>-</sup> in the retinal capillary endothelial and Müller cells. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, 2003, 1, Tokyo.
  - 8) Hosoya K., Minamizono A., Katayama K., Ohtsuki S., Terasaki T., and Tomi M.: The role of GLUT1 at the inner blood-retinal barrier in supplying vitamin C. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, 2003, 1, Tokyo.
  - 9) Ohtsuki S., Tetsuka K., Takanaga H., Hosoya K., and Terasaki T.: L-Isomer selective transport at the blood-brain barrier is mediated by ASCT2. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, 2003, 1, Tokyo.
  - 10) Tachikawa M., Ohtsuki S., Takanaga H., Shimizu H., Watanabe M., Hosoya K., and Terasaki T.: The expression and functional role of the creatine transporter at the mouse blood-brain barrier. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, 2003, 1, Tokyo.
  - 11) Mori S., Kang Y. S., Takanaga H., Ohtsuki S., Hosoya K., and Terasaki T.: Rat organic anion transporter 3 (rOAT3) is responsible for the brain-to-blood efflux of homovanillic acid and 6-mercaptopurine at the abluminal membrane of the rat blood-brain barrier. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, 2003, 1, Tokyo.
  - 12) Deguchi Y., Okutsu H., Okura T., Yamada S., Kimura R., Yuge T., Furukawa A., Morimoto K., Tachikawa M., Ohtsuki S., Hosoya K., and Terasaki T.: Internalization of basic fibroblast growth factor at the mouse blood-brain barrier involves perlecan, a heparan sulfate proteoglycan. *The International Symposium on Drug Delivery to the Central Nervous System*, 2003, 1, Tokyo.
  - 13) 近藤 徹, 堀 里子, 細谷健一, 大槻純男, 寺崎哲也: 網膜周皮細胞液性因子による網膜内皮細胞の増殖抑制機構. *日本薬学会第123年会*, 2003, 3, 長崎.
  - 14) 堀 里子, 大槻純男, 中島恵美, 細谷健一, 寺崎哲也: 星状膠細胞及び周皮細胞由来液性因子による血液脳関門occludin発現の調節. *日本薬学会第123年会*, 2003, 3, 長崎.
  - 15) 大嶋祐貴, 登美齊俊, 片山和憲, 細谷健一: Microdialysis法を用いた血液網膜関門からの有機アニオン排出機構の解析. *日本薬学会第123年会*, 2003, 3, 長崎.
  - 16) 細谷健一, 南園明人, 片山和憲, 大槻純男, 寺崎哲也, 登美齊俊: 内側血液網膜関門vitamin C輸送におけるGLUT1の役割. *日本薬学会第123年会*, 2003, 3, 長崎.
  - 17) 森 匡彦, 登美齊俊, 片山和憲, 寺崎哲也, 細谷健一: 内側血液網膜関門におけるLAT1および4F2hcタンパクの発現. *日本薬学会第123年会*, 2003, 3, 長崎.
  - 18) 登美齊俊, 寺山朋幸, 寺崎哲也, 細谷健一: 低酸素およびグルコース枯渇条件下での内側血液網膜関門輸送系の発現変動解析. *日本薬学会第123年会*, 2003, 3, 長崎.
  - 19) 登美齊俊, 南園明人, 片山和憲, 大槻純男, 寺崎哲也, 細谷健一: 血液網膜関門におけるvitamin C輸送機構の解析. *日本薬剤学会第18年会*, 2003, 4, 京都.
  - 20) 片山和憲, 大嶋祐貴, 登美齊俊, 細谷健一: Microdialysis法による血液網膜関門を介した薬物排出輸送能の解析. *日本薬剤学会第18年会*, 2003,

- 4, 京都.
- 21) Hosoya K., Minamizono A., Katayama K., Ohtsuki S., Terasaki T., and Tomi M.: Essential role of GLUT1 in the inner blood-retinal barrier transport of vitamin C. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2003, 5, Fort Lauderdale, USA.
- 22) Zhou J., Terasaki T., Hosoya K., and Kumagai A.K.: Increased JNK-interacting protein 1 (JIP-1) and oxidative stress in response to GLUT1 overexpression in rat retinal endothelial cells. Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology, 2003, 5, Fort Lauderdale, USA.
- 23) Tomi M. (招待): Membrane transport systems at the inner blood-retinal barrier. APSTJ Global Education Seminar East 3-03, 2003, 6, Tokyo.
- 24) Hosoya K., Minamizono A., Katayama K., Terasaki T., and Tomi M.: Vitamin C transport across the blood-retinal and blood-brain barriers. The 5th International Conference Cerebral Vascular Biology, 2003, 6, Amarillo, USA.
- 25) Mori S., Kang Y. S., Takanaga H., Ohtsuki S., Hosoya K., and Terasaki T.: Rat organic anion transporter 3 (rOAT3) at the blood-brain barrier: An efflux system of homovanillic acid and 6-mercaptopurine from the brain. The 5th International Conference Cerebral Vascular Biology, 2003, 6, Amarillo, USA.
- 26) Hori S., Ohtsuki S., Nakashima E., Hosoya K., and Terasaki T.: Pericyte-derived angiotensin-1 induces occludin gene expression at the blood-brain barrier through tyrosine phosphorylation of Tie-2. The 5th International Conference Cerebral Vascular Biology, 2003, 6, Amarillo, USA.
- 27) Ohtsuki S., Takizawa T., Takanaga H., Terasaki N., Kitazawa T., Sasaki M., Abe T., Hosoya K., and Terasaki T.: Involvement of organic anion transporting polypeptide 3 in efflux transport of estrone-3-sulfate at the blood-cerebrospinal fluid barrier. The 5th International Conference Cerebral Vascular Biology, 2003, 6, Amarillo, USA.
- 28) 中島寿久, 登美斉俊, 片山和憲, 細谷健一, 寺崎哲也: 血液網膜関門におけるクレアチン輸送機構解析. 日本薬学会北陸支部第108回例会, 2003, 7, 金沢.
- 29) 寺山朋幸, 登美斉俊, 片山和憲, 細谷健一: ストレス環境下における内側血液網膜関門輸送系の発現変動解析. 日本薬学会北陸支部第108回例会, 2003, 7, 金沢.
- 30) Hori S., Ohtsuki S., Nakashima E., Hosoya K., and Terasaki T.: Induction of occludin gene expression in brain capillary endothelial cells angiotensin-1 secreted from pericytes. The 26th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2003, 7, Nagoya.
- 31) Ohtsuki S., Hata T., Hori S., Nagai Y., Tomi M., Hosoya K., and Terasaki T.: Comparison of gene expression in blood-brain and blood-retina barrier, and function of the brain barrier selective gene. The 26th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, 2003, 7, Nagoya.
- 32) 中島寿久, 登美斉俊, 片山和憲, 立川正憲, 寺崎哲也, 渡辺雅彦, 細谷健一: 内側血液網膜関門における creatine transporter の発現と輸送機能解析. 第18回日本薬物動態学会年会, 2003, 10, 札幌.
- 33) 登美斉俊, 寺山朋幸, 細谷健一: 虚血環境下の網膜毛細血管内皮細胞における LAT1 および 4F2hc 発現誘導の解析. 第18回日本薬物動態学会年会, 2003, 10, 札幌.
- 34) 堀 里子, 大槻純男, 中島恵美, 細谷健一, 寺崎哲也: 周皮細胞由来 angiotensin-1 による血液脳関門 occludin 発現誘導機構の解明. 第18回日本薬物動態学会年会, 2003, 10, 札幌.
- 35) Hosoya K., Ohshima Y., Katayama K., and Tomi M.: Use of microdialysis to evaluate efflux transport of organic anions across the blood-retinal barrier. 2003 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2003, 10, Salt Lake City, USA.
- 36) Hosoya K., Minamizono A., Katayama K., Terasaki T., and Tomi M.: Blood-retinal barrier transport of vitamin C. 2003 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2003, 10, Salt Lake City, USA.

- 37) 登美斉俊, 虻川勇人, 船木健至, 寺崎哲也, 細谷健一: 新規樹立した網膜Müller細胞株におけるL-cystine輸送機構とその制御. 第25回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2003, 11, 金沢.
- 38) 南園明人, 登美斉俊, 片山和憲, 寺崎哲也, 細谷健一: 血液網膜関門GLUT1を介したvitamin C網膜供給機構. 第25回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2003, 11, 金沢.
- 39) 近藤 徹, 堀 里子, 細谷健一, 大槻純男, 寺崎哲也: 網膜周皮細胞株の樹立および液性因子による網膜血管新生抑制機序の解析. 第25回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2003, 11, 金沢.
- 40) 森しのぶ, 大槻純男, 高長ひとみ, 姜 英淑, 細谷健一, 寺崎哲也: 血液脳関門を介したホモバニリン酸及びチオプリン排出輸送機構の解明. 第25回生体膜と薬物の相互作用シンポジウム, 2003, 11, 金沢.
- 41) Ohtsuki S., Hata T., Hori S., Nagai Y., Tomi M., Hosoya K., and Terasaki T.: Differential display analysis of the blood-brain and blood-retina barrier, and function of the brain barrier selective gene. The 33rd Annual Meeting of Society for Neuroscience, 2003, 10, New Orleans, USA.

#### ◆ その他

- 1) 細谷健一: 血液網膜関門の新展開—不死化細胞株を用いた機能解析と再構築へのアプローチ—, 城西大学生命科学研究センター報告, 第5号, 2003, 45-55.
- 2) 近藤 徹, 堀 里子, 細谷健一, 大槻純男, 寺崎哲也: 網膜内皮細胞における周皮細胞による細胞周期・シグナル伝達の制御. 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「脳を守る」シンポジウム, 2003, 1, 東京.
- 3) 寺崎哲也, 中島恵美, 飯 笹久, 細谷健一, 服部研之: 共培養による血液脳関門再構築モデル. 科学技術振興事業団 (JST) 戦略的創造研究推進事業 (CREST) 「脳を守る」シンポジウム, 2003, 1, 東京.

## 薬 剤 薬 理 学

Pharmacy and Pharmacology

薬 品 作 用 学 研 究 室

Applied Pharmacology

教 授 倉石 泰 Yasushi Kuraishi  
 助教授 野島 浩史 Hiroshi Nojima  
 助 手 安東 嗣修 Tsugunobu Andoh  
 大塚 英治 Eiji Ohtsuka

#### ◆ 著 書

- 1) 倉石 泰, 高崎一朗: 帯状疱疹後神経痛の鎮痛薬反応性: モルヒネとジクロフェナクに対する反応性低下に関する一考察. 「痛みの基礎と臨床」緒方宜邦, 柿木隆介編 166-174, 真興交易株式会社, 東京, 2003.
- 2) 倉石 泰: 痒みの評価・定量を行いたい. 「皮膚の測定・評価マニュアル集」281-290, 技術情報協会, 東京, 2003.
- 3) 倉石 泰: 皮膚科学. グッドマン・ギルマン薬理学書第10版, 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳, 2288-2317, 廣川書店, 東京, 2003.

#### ◆ 原 著

- 1) Andoh T., and Kuraishi Y.: Nitric oxide enhances substance P-induced itch-associated responses in mice. *Br. J. Pharmacol.*, 138: 202-208, 2003.
- 2) Andoh T., Chiueh C.C., and Chock P.B.: cGMP-dependent protein kinase regulates the expression of thioredoxin and thioredoxin peroxidase-1 during hormesis in response to oxidative stress-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.*, 278:885-890, 2003.
- 3) Lee S.Y., Andoh T., Murphy D.L., and Chiueh C.C.:  $17\beta$ -Estradiol activates ICI182,780-sensitive estrogen receptors and cyclic GMP-dependent thioredoxin expression for neuroprotection. *FASEB J.*, 17:947-8 (2003) and *FASEB J. Express Article* (10.1096/fj.02-0807fje), 2003.
- 4) Zhang H.W., Iida Y., Andoh T., Nojima H., Murata J., Saiki I., and Kuraishi Y.: Mechanical hypersensitivity and alteration in cutaneous nerve fibers in a mouse model of skin cancer pain. *J. Pharmacol. Sci.*, 91: 167-170, 2003.