

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590236

研究課題名(和文) 慢性ラットの延髄孤束核へ神経型一酸化窒素合成酵素導入によるタンパク質治療の開発

研究課題名(英文) Direct injection of neuronal nitric oxide synthase into the nucleus tractus solitarius in rats and development of protein therapy

研究代表者

前田 正信(MAEDA MASANOBU)

和歌山県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：80181593

研究成果の概要(和文)：

遺伝子治療が脚光を浴びているが、遺伝子治療には様々な問題点があった。遺伝子治療では導入された遺伝子が機能を発揮するのに少なくとも数日かかる。このため、急性期の疾患には不向きである。遺伝子導入では、発現するタンパク質の量をコントロールできない。このため、過剰な発現が副作用を生じるかも知れない。タンパク質を直接導入するタンパク質治療では、機能がすぐに発揮し、導入するタンパク質量により発現をコントロールできる。遺伝子治療からさらに進んだタンパク質治療という分野を開拓するためには、動物を慢性にもどした場合の効果を解明しなければならない。そのため、神経型一酸化窒素合成酵素(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)のタンパク質をhemagglutinating virus of Japan envelope vector (HVJ-E vector)とともに、Wistar-Kyoto rat (WKY)とSpontaneously hypertensive rat (SHR、自然発症高血圧ラット)の延髄孤束核へ微量注入し、その後動物を意識下にもどし、血圧・心拍数・平均血圧の変化を観察した。その結果、血圧・平均血圧が低下する結果が得られた。タンパク質治療が実現できる可能性があることが判明した。

研究成果の概要(英文)：

There are some disadvantages in gene therapy. First, several days were required for protein expression after gene transfection. Second, expression of the protein cannot be controlled. On the other hand, in the protein therapy, the biological active transduced protein may have function soon. Expression of the protein can be controlled. Efficient delivery of proteins into the cells in vivo could be achieved only when the molecules are very small. It was shown that intraperitoneal injection of the  $\beta$ -galactosidase ( $\beta$ -gal) protein, fused to the protein transduction domain from the human immunodeficiency virus TAT protein, results in delivery of the biologically active fusion protein to all tissues in mice, including the brain. This technique might be complex. There were no reports that protein transduction into the specific restricted brain area has succeeded. We demonstrated that in vivo nNOS protein direct transduction into the nucleus tractus solitarius (NTS) could change blood pressure. The in vivo delivery of biologically active proteins is a powerful therapeutic tool and the successful transduction of proteins to specific disease-bearing CNS regions would represent a remarkable clinical advance.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,900,000	1,170,000	5,070,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学

キーワード：循環調節、孤束核、一酸化窒素合成酵素、タンパク質導入、タンパク質治療、心臓血管中枢、血圧、延髄

### 1. 研究開始当初の背景

2000年に、ヒトゲノムの読み取りはほぼ完了された。「ポストゲノムの時代」において重要なことは、体内でゲノム情報から作られるタンパク質の機能を解析することである。目的とするタンパク質を細胞内へ導入する研究は始ったばかりであり、*in vitro* で培養細胞やスライス標本での研究がほとんどであった。

現在行われているタンパク質の細胞内への導入方法は、7~20個のアミノ酸からなるProtein Transduction Domain (PTD)と呼ばれるペプチドを目的のタンパク質に結合させる方法(Science, 285: 1569-1572, 1999)で、非常に煩雑である。また、この方法で脳内へのタンパク質の導入も報告されているが、静脈経路で脳内の多くの部位へタンパク質が導入されたとする報告にすぎず、脳の特定の機能部位にタンパク質を導入しなければ生体の機能変化を観察する実験には使えなかった。

一方、遺伝子治療が脚光を浴びているが、遺伝子治療には様々な問題点があった。遺伝子治療では導入された遺伝子が機能を発揮するのに少なくとも数日かかる。このため、急性期の疾患には不向きである。遺伝子導入では、発現するタンパク質の量をコントロールできない。このため、過剰な発現が副作用を生じるかも知れない。タンパク質を直接導入するタンパク質治療では、機能がすぐに発揮し、導入するタンパク質量により発現をコントロールできる。しかし、脳へタンパク質を直接導入し、遺伝子治療からさらに進んだタンパク質治療という分野を開拓するためには、解決しなければならない様々な問題点がある。その一つとして、動物を慢性にもどした場合の効果が全く解明されていない。

### 2. 研究の目的

nNOSのタンパク質をhemagglutinating virus of Japan envelope vector (HVJ-E vector)とともに、Wistar-Kyoto rat (WKY)とSpontaneously hypertensive rat (SHR)の孤束核へ微量注入し、その後動物を意識下にもどし、血圧・心拍数・平均血圧の変化を観察する。注入されたnNOSのタンパク質が機能を果たしているかどうかを調べる。さらに、免疫組織化学的方法により、nNOSが導入部位に発現していることを確認する。また、ウェスタンブロット法によっても、nNOSのタンパク質を定量的に確認する。これらの確認は、時間経過を追って調べ、導入されたタンパク質が何日後に消失していくかを調べる。

### 3. 研究の方法

Wistar-Kyoto rat (WKY)の孤束核にnNOSのタンパク質を注入し、慢性的に血圧・心拍数の変化を調べる。 $\beta$ -gal等のタンパク質を注入したコントロール実験も行う。Spontaneously hypertensive rat (SHR)でも同様

のことは行い、SHRとWKYの結果を比較し、タンパク質治療が高血圧の治療として有効であるかどうかを確認する。

### 4. 研究成果

平均血圧はcontrol群と比べ有意に下降し、注入されたnNOSのタンパク質が機能を果たしていることを確認した。12時間後も平均血圧はcontrol群と比べ有意に下降することを調べた。また、タンパク質の導入部位は孤束核であることも確認した。これらより、脳の特定機能核へ導入したタンパク質は機能を発揮していることが判明した。今後、タンパク質治療という新しい分野を開拓できるかも知れない。

### 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25件)

1. Cui, H., Kohsaka, A., Waki, H., Bhuiyan, M.E.R., Gouraud, S., Maeda, M.: Metabolic Cycles Are Linked to the Cardiovascular Diurnal Rhythm in Rats with Essential Hypertension. PLoS ONE, 査読有, 6 (2): e17339, 2011. (13 pages)  
2011年2月発行 [www.plosone.org](http://www.plosone.org), February 2011 | Volume 6 | Issue 2 | e17339
2. Gouraud, S.S., Waki, H., Bhuiyan, M.E.R., Takagishi, M., Cui, H., Kohsaka, A., Paton, J.F.R., Maeda, M.: Down-regulation of chemokine Ccl5 gene expression in the NTS of SHR may be pro-hypertensive. Journal of Hypertension, 査読有, 2011, in press.
3. Gouraud, S., Waki, H., Bhuiyan, M.E.R., Takagishi, M., Kohsaka, A., Maeda, M.: Increased anti-apoptotic conditions in the nucleus tractus solitarii of spontaneous hypertensive rat. Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical, 査読有, 2011, in press.
4. Takagishi, M., Waki, H., Bhuiyan, M.E.R., Gouraud, S.S., Kohsaka, A., Cui, H., Yamazaki, T., Paton, J.F.R., Maeda, M.: IL-6 microinjected in the nucleus tractus solitarii attenuates cardiac baroreceptor reflex function in rats. American Journal of Physiology Regul Integr Comp Physiol 査読有, 298 (1): R183-R190, 2010.
5. Waki H., Gouraud S, Maeda M., Paton JF: Evidence of specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of neurogenic hypertension. Exp Physiol., 査読有, 95 (\*\*): 595-600,

- 2010.
6. 前田正信, 向阪 彰, 岸岡史郎, 岩橋秀夫, 池田裕明, 竹下達也, 宮下和久, 有田幹雄, 富田耕太郎, 和氣秀文:  
柿による悪酔い防止の生理学的研究  
自律神経, 査読有, 47 (1): 32-38, 2010.
  7. Waki, H., Katahira, K., Yamasaki, M., Katsuda, S., Shimizu, T., Maeda, M.:  
Cardiovascular regulation during upright standing behavior in conscious rats.  
Neuroscience Letters, 査読有, 449 (1): 10-14, 2009
  8. Waki, H., Katahira, K., Yamasaki, M., Katsuda, S., Shimizu, T., Maeda, M.:  
Chronic inhibition of standing behavior alters baroreceptor reflex function in rats.  
Acta Physiologica (Oxf), 査読有, 195 (3): 349-355, 2009.
  9. Bhuiyan, M.E.R., Waki, H., Takagishi, M., Gouraud, S.S., Cui, H., Yamazaki, T., Kohsaka, A., Maeda, M.:  
Complex cardiovascular actions of  $\alpha$ -adrenergic receptors expressed in the nucleus tractus solitarii of rats.  
Experimental Physiology, 査読有, 94 (7): 773-784, 2009
  10. Yukawa K, Tanaka T, Takeuchi N, Iso H, Li L, Kohsaka A., Waki H., Miyajima M, Maeda M., Kikutani H, Kumanogoh A:  
Sema4D/CD100 deficiency leads to superior performance in mouse motor behavior.  
Can J Neurol Sci., 査読有, 36 (\*): 349-355, 2009.
  11. 向阪 彰, 前田正信:  
分子時計によるエネルギー代謝調節  
実験医学, 査読無, 27 (7) (増刊) (通巻 435号): 116 (1088) - 121 (1093), 2009.
  12. 前田正信, 向阪 彰, 和氣秀文, 中村健:  
自律神経の中枢性調節メカニズムと老年者の自律神経機能  
老年消化器病, 査読無, 21 (1): 49-52, 2009.
  13. 前田正信, 岡部繁男, 柴田洋三郎, 岡田泰伸:  
OPINION 日本解剖学会・日本生理学会による「基礎医学教育・研究」アンケート結果について  
日本生理学雑誌, 査読無, 71 (3): 81-132, 2009.
  14. 岡田泰伸, 前田正信:  
基礎医学教室の現状に対する日本生理学会としての取り組み RECORDS  
日本生理学雑誌, 査読無, 71 (9): 289-290, 2009.
  15. Maeda, M., Ueta, Y., Waki, H., Paton, J.F.R. (Guest Editors): 雑誌の編集  
Special Issue  
“New Insights into Central Control Mechanisms of Circulation”  
A Special Issue Devoted to a Satellite Symposium of the 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience  
Wakayama, JAPAN, October 2007  
Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical, 査読有, 142 (1-2): pp.81, 2008.
  16. Waki, H., Yamasaki, M., Katahira, K., Katsuda, S., Maeda, M., Shimizu, T.:  
Developmental changes in functional characteristics of aortic baroreceptor afferents in rats. Experimental Physiology, 査読有, 93 (3): 319-324, 2008.
  17. Waki, H., Gouraud, S. S., Maeda, M., Paton, J.F.R.:  
Gene expression profiles of major cytokines in the nucleus tractus solitarii of the spontaneously hypertensive rat.  
Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical, 査読有, 142 (1-2): 40-44, 2008.
  18. Cui, H., Kohsaka, A., Waki, H., Gouraud, S., Nakamura, T., Yukawa, K., Hatada, A., Bhuiyan, M.E.R., Maeda, M.:  
Adrenomedullin 2 microinjection into the nucleus tractus solitarius elevates arterial pressure and heart rate in rats  
Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical, 査読有, 142 (1-2): 45-50, 2008.
  19. Yamazaki, T., Waki, H., Kohsaka, A., Nakamura, T., Cui, H., Yukawa, K., Maeda, M.:  
Microinjection of urocortin into the rat nucleus tractus solitarii decreases arterial blood pressure  
Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical, 査読有, 142 (1-2): 51-54, 2008.
  20. Waki, H., Shimizu, T., Yamasaki, M., Katahira, K., Katsuda, S., Polson, J.W., Maeda, M.:  
Ramp rate of blood pressure changes does not affect aortic afferent sensitivity in anesthetized rats.  
Neuroscience Letters, 査読有, 448 (1): 37-40, 2008.
  21. Waki, H., Gouraud, S.S., Maeda, M., Paton, J.F.R.:  
Specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarii of the SHR: Novel insight for neurogenic hypertension?  
Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical, 査読有, 142 (1-2): 25-31, 2008.
  22. Maeda, M., Waki, H., Kohsaka, A., Yukawa, K., Nakamura, T.:  
The Sympathoexcitatory Pathway from the CVL to the RVL for Controlling Brain Vessels  
Tzu Chi Medical Journal, 査読有, 20 (4): 243-247, 2008. (Invited paper, Invited Review)
  23. Yukawa, K., Tanaka, T., Takeuchi, N., Waki, H., Kohsaka, A., Maeda, M.:  
Controlling death-associated protein kinase activity to protect kidney cell suicide in renal ischemia-reperfusion injury.  
Jpn. J. Clin. Physiol., 査読有, 38 (6): 243-250, 2008.

24. Maeda, M., Waki, H., Ueta, Y., Paton, J.F.R.:  
Editorial  
New insights into central control mechanisms of circulation  
A Satellite Symposium of the 5th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN 2007) Wakayama City (October 3rd 2007)  
Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical, 査読無, 142 (1-2): 1-2, 2008.
25. 前田正信, 富田耕太郎, 岸岡史郎, 岩橋秀夫, 池田裕明, 有田幹雄, 竹下達也, 宮下和久:  
柿による悪酔い防止の生理学的研究  
平成 19 年度大学等地域貢献促進事業成果報告書, 和歌山県企画部企画政策局企画総務課, 査読無, 2008, pp. 14-25.

[学会発表] (計 58 件)

1. Waki, H., Gouraud, S., Bhuiyan, M., Takagishi, M., Kohsaka, A., Maeda, M.: Daily exercise alters molecular characteristics in the nucleus tractus solitarius of rats - Brain mechanisms underlying exercise-induced cardiovascular adaptation? The Joint Meeting of The 88th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan & The 116th Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists. Yokohama, March 28-30, 2011.
2. Gouraud, S., Waki, H., Bhuiyan, M., Takagishi, M., Kohsaka, A., Maeda, M.: Localized hypoxia in the nucleus tractus solitarius of rats may be prohypertensive. The Joint Meeting of The 88th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan & The 116th Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists. Yokohama, March 28-30, 2011.
3. Takagishi, M., Waki, H., Bhuiyan, M.E.R., Gouraud, S.S., Kohsaka, A., Maeda, M.: Histamine receptor H1 in the nucleus tractus solitarius regulates arterial pressure in rats. The Joint Meeting of The 88th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan & The 116th Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists. Yokohama, March 28-30, 2011.
4. Yagita, Y., Kohsaka, A., Cui, H., Nakata, Y., Bhuiyan, M., Gouraud, S., Waki, H., Maeda, M.: Loss-of-function mutation in TLR4 improves glucose homeostasis in ob/ob mice. The Joint Meeting of The 88th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan & The 116th Annual Meeting of the Japanese Association of Anatomists. Yokohama, March 28-30, 2011.
5. Maeda M.: Central control mechanisms of local blood flows. 2010 Annual Meeting of Korean Physiological Society and Korean Pharmacological Society. College of Medicine, Catholic University, Seoul, Korea. October 28-29, 2010. (招待講演)
6. 向阪 彰, 前田正信: 生体リズムとメタボリックシンドローム レクチャー: 糖尿病研究の進歩と展望 1 第 44 回糖尿病学の進歩. 大阪, 2010 年 3 月 5 日~6 日 (招待講演)
7. 前田正信, 向阪 彰, 岸岡史郎, 岩橋秀夫, 池田裕明, 竹下達也, 宮下和久, 有田幹雄, 富田耕太郎, 和気秀文: 柿による悪酔い防止の生理学的研究 和歌山県立医科大学 異業種交流会 和歌山 2010 年 3 月 15 日 (招待講演)
8. シンポジウム「日本の基礎医学教室の現状と将来展望」 第 87 回日本生理学会大会 (シンポジウムオーガナイザー: 前田正信, 岡田泰伸) (座長: 前田正信, 岡田泰伸) 岩手 2010 年 5 月 19 日—21 日
9. 前田正信: 中枢性循環調節 過去—現在—未来 第 20 回神経科学の基礎と臨床ファイナル テーマ『脳幹の神経科学 この 20 年の進歩』. 大阪, 2010 年 12 月 18 日 (招待講演)
10. Waki, H., Bhuiyan, M.E.R., Gouraud, S.S., Takagishi, M., Kohsaka, A., Paton, J.F.R., Maeda, M.: Local disturbance of blood supply in the dorsomedial medulla oblongata evokes hypertension in normotensive rats. The 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 岩手, 2010 年 5 月 19 日
11. Kaneko, M., Hatada, A., Nishimura, Y., Uchita, S., Tuguchi, K., Honda, K., Nakai, T., Waki, H., Kohsaka, A., Okamura, Y., Maeda, M.: Direct transduction of vascular endothelial growth factor into cardiomyocytes reduced infarcted areas in acute myocardial infarction rats. The 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 岩手, 2010 年 5 月 21 日
12. Takagishi, M., Waki, H., Bhuiyan, M.E.R., Gouraud, S.S., Cui, H., Kohsaka, A., Yamazaki, T., Maeda, M.: Role of IL-6 in the nucleus tractus solitarius on cardiac baroreflex control in rats. The 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 岩手, 2010 年 5 月 21 日
13. Gouraud, S.S., Waki, H., Bhuiyan, M.E.R., Takagishi, M., Kohsaka, A., Paton, J.F.R., Maeda, M.: Downregulation of chemokine CCL5/RANTES gene expression in the NTS of SHR may be prohypertensive. The 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 岩手, 2010 年 5 月 21 日
14. Bhuiyan, M.E.R., Waki, H., Gouraud, S.S., Takagishi, M., Kohsaka, A., Maeda, M.: Role of histamine in the nucleus tractus solitarius on blood pressure control in rats. The 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 岩手, 2010 年 5 月 21 日
15. Kohsaka, A., Cui, H., Waki, H., Bhuiyan, M.E.R., Gouraud, S.S., Maeda, M.: Systemic characterization of metabolic and

- cardiovascular rhythms in spontaneously hypertensive rats. The 87th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 岩手、2010年5月21日
16. Gouraud, S.S, Waki, H., Bhuiyan. M.E.R., Takagishi, M., Cui, H., Kohsaka, A., Paton, J.F.R., Maeda, M.: Attenuated chemokine Ccl5 activity in the NTS of SHR may be pro-hypertensive. Neuro 10 Joint Conference of The 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, The 53rd Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, and The 20th Annual Meeting of the Japanese Neural Network Society. 神戸、2010年9月2日
  17. Waki, H., Bhuiyan. M.E.R., Gouraud, S.S, Takagishi, M., Kohsaka, A., Paton, J.F.R., Maeda, M.: Local disturbance of blood flow in the NTS evoked hypertension in rats. Neuro 10 Joint Conference of The 33rd Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society, The 53rd Annual Meeting of the Japanese Society for Neurochemistry, and The 20th Annual Meeting of the Japanese Neural Network Society. 神戸、2010年9月2日
  18. 向阪 彰、前田正信: 血圧日内リズム制御におけるエネルギー代謝リズムの役割 第31回日本肥満学会 前橋、2010年10月1日
  19. 前田正信、向阪 彰、Mohammad ER. Bhuiyan、和気秀文、Sabine Gouraud、高岸美和、He Cui, Negri Lucia: 時計出力分子 Prokineticin 2 の血圧日内リズム調節における役割 第63回日本自律神経学会総会、横浜、2010年10月23日
  20. 和気秀文、SSS Gouraud、MER Bhuiyan、高岸美和、向阪 彰、前田正信: 延髄背内側部の低血圧は動脈圧を上昇させる 第103回近畿生理学談話会、大阪、2010年10月2日
  21. SSS Gouraud、和気秀文、MER Bhuiyan、高岸美和、向阪 彰、前田正信: 高血圧症の運動療法が延髄孤束核遺伝子発現に及ぼす影響 第103回近畿生理学談話会、大阪、2010年10月2日
  22. MER Bhuiyan、H Waki、SS Gouraud、M Takagishi、A Kohsaka、M Maeda: Histamine in the nucleus tractus solitarius regulates cardiovascular function in rats. 第103回近畿生理学談話会、大阪、2010年10月2日
  23. 向阪 彰、崔鶴、和気秀文、MER Bhuiyan、S Gouraud、前田正信: エネルギー代謝リズムが血圧日内リズム制御に与える影響 第103回近畿生理学談話会、大阪、2010年10月2日
  24. Waki, H., Maeda, M., Paton, J.F.R.: Specific inflammatory condition in nucleus tractus solitarius of the spontaneously hypertensive rat: novel insights for neurogenic hypertension? Main meeting of The Physiological Society (Physiology 2009), Research Symposia SA39, Ireland. 7-10 July 2009. (招待講演)
  25. Takagishi M, Waki H., Bhuiyan MER, Gouraud SS, Cui H, Kohsaka A., Yamazaki T, Paton JFR, Maeda M.: Il-6 microinjected into the nucleus tractus solitarius attenuates baroreceptor reflex function in rats. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto. July 27 - August 1, 2009.
  26. Bhuiyan MER, Waki H., Takagishi M, Gouraud SS, Cui H, Yamazaki T, Kohsaka A., Maeda M.: Complex cardiovascular actions of  $\alpha$ -adrenergic receptors expressed in the nucleus tractus solitarius of rats. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto. July 27 - August 1, 2009.
  27. Waki H., Gouraud SS, Kohsaka A., Paton JFR, Maeda M.: Gene expression profiles of major cytokines and chemokines in the nucleus tractus solitarius of the spontaneously hypertensive rat. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto. July 27 - August 1, 2009.
  28. Gouraud S, Waki H., Kohsaka A., Paton JFR, Maeda M.: Increased gene expression of anti-apoptotic factors in the nucleus tractus solitarius of spontaneously hypertensive rat. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto. July 27 - August 1, 2009.
  29. Hatada A, Okamura Y, Honda K, Kohsaka A., Waki H., Maeda M.: Relationship between coronary artery stenosis and a waveform of graft flow. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto. July 27 - August 1, 2009.
  30. Cui H, Kohsaka A., Waki H., Gouraud SS, Nakamura T, Yukawa K, Hatada A, Yamazaki T, Bhuiyan MER, Takagishi M, Maeda M.: Administration of adrenomedullin 2 in the nucleus tractus solitarius regulates arterial pressure and heart rate in rats. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto. July 27 - August 1, 2009.
  31. Yamazaki T, Waki H., Kohsaka A., Nakamura T, Cui H, Yukawa K, Maeda M.: Urocortin microinjected into the nucleus tractus solitarius modulates cardiovascular regulation in rats. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto. July 27 - August 1, 2009.
  32. Kohsaka A., Bhuiyan MER, Waki H., Takagishi M, Gouraud S, Cui H, Negri L, Maeda M.: Role of prokineticin 2 in the neural regulation of the cardiovascular rhythm in rats. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto. July 27 - August 1, 2009.
  33. Yukawa K, Tanaka T, Takeuchi N, Iso H, Li L, Kohsaka A., Waki H., Miyajima M, Maeda

- M, Kikutani H, Kumanogoh A: Sema4d/cd100 deficiency leads to superior performance in mouse motor behavior. 36th International Congress of Physiological Sciences (IUPS2009), Kyoto. July 27 - August 1, 2009.
34. Waki H, Gouraud SS, Bhuiyan MER, Takagishi M, Kohsaka A, Paton JFR, Maeda M: Gene expression profiles of major chemokines in the nucleus tractus solitarii of the spontaneously hypertensive rat. 6th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience (ISAN2009), Sydney. September 1 - 4, 2009.
  35. Kohsaka A, Bhuiyan MER, Waki H, Takagishi M, Gouraud S, Cui H, Arakawa H, Negri L, Maeda M: Prokineticin 2 as a key molecule that regulates the cardiovascular rhythm in rats. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society The 34th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research The 16th Annual Meeting of Japanese Society for Chronobiology. Joint Congress. Osaka, Japan. October 24 - 27, 2009. (Selected Poster, 優秀ポスター講演)
  36. Cui H, Kohsaka A, Waki H, Arakawa H, Gouraud S, Bhuiyan MER, Maeda M: Systemic analyses of metabolic and cardiovascular rhythms in spontaneously hypertensive rats. The 6th Congress of Asian Sleep Research Society The 34th Annual Meeting of Japanese Society of Sleep Research The 16th Annual Meeting of Japanese Society for Chronobiology. Joint Congress. Osaka, Japan. October 24 - 27, 2009.
  37. 前田正信, 富田耕太郎, 岸岡史郎, 岩橋秀夫, 池田裕明, 有田幹雄, 竹下達也, 宮下和久: 柿による悪酔い防止の生理学的研究 (H19年度研究) 和歌山県 大学等地域貢献促進事業 成果報告会、和歌山、2009年3月18日 (招待講演)
  38. 前田正信: 日本解剖学会・日本生理学会による「基礎医学教育・研究」アンケート結果とこの問題に対する日本生理学会の取り組み 第82回日本生化学会大会生化学分子生物学教育協議会、神戸、2009年10月23日 (招待講演)
  39. 向阪 彰、前田正信: 血圧日内リズムの中枢性調節 シンポジウム「生体リズム研究の新展開—時計遺伝子のジェネティクス、エピジェネティクス、そして臨床応用まで—」 第62回日本自律神経学会総会、和歌山、2009年11月5日～6日 (シンポジスト、招待講演)
  40. 前田正信、向阪 彰、岸岡史郎, 岩橋秀夫, 池田裕明, 有田幹雄, 竹下達也, 宮下和久, 富田耕太郎: 柿による悪酔い防止の生理学的研究 果実酒・果実飲料と健康に関する研究会 第2回研究会、和歌山、2009年2月14日
  41. 崔 鶴、向阪 彰、前田正信: 自然発症性高血圧ラットにおける循環およびエネルギー代謝リズムの解析 第30回日本肥満学会 浜松、2009年10月10日
  42. 向阪 彰、M.ER Bhuiyan、和気秀文、S.Gouraud、高岸美和、崔 鶴、L. Negri、前田正信: ラットの血圧日内リズム調節における Prokineticin 2 の役割 第102回近畿生理学談話会、豊中、2009年12月13日
  43. 崔 鶴、向阪 彰、和気秀文、MERBhuiyan、S Gouraud、前田正信: 自然発症性高血圧ラットにおける循環と代謝リズムの解析 第102回近畿生理学談話会、豊中、2009年12月13日
  44. 和気秀文、S Gouraud、M ER Bhuiyan、向阪 彰、前田正信: 延髄孤束核における Ccl5 異常発現と高血圧発症との関係 第102回近畿生理学談話会、豊中、2009年12月13日
  45. Maeda, M., Waki, H., Kohsaka, A., Yukawa, K., Nakamura, T., Kouda, K., Owada-Makabe, K., Tsubota, Y., Gouraud, S., Cui, H., Yamazaki, T., Takagishi, M., Bhuiyan, E., Hatada, A.: Protein therapy by direct protein transduction into the brain. Symposium - Approach to whole body: New stream to study autonomic nervous and neuroendocrine system. The 85th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, Tokyo. April, 25, 2008.
  46. 前田正信: 特別講演 「自律神経の中枢性調節メカニズムと老年消化器」 第33回老年消化器病研究会、於 東京、2008年5月30日 (特別講演、招待講演)
  47. 和気秀文、Gouraud, S., Paton, J.F.R., 前田正信: 循環調節中枢における炎症反応と本態性高血圧発症との関連 パネルディスカッション: 「Neurocardiology 研究を支える研究方法とその成果」 第9回 Neurocardiology Workshop、東京、2008年7月26日 (招待講演)
  48. Waki, H., Takagishi, M., Bhuiyan, M.E.R., Gouraud, S.S., Cui, H., Kohsaka, A., Yukawa, K., Paton, J.F.R., Maeda, M.: IL6 in the NTS attenuates baroreflex in rats. The 31st Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society (Neuro 2008), Tokyo. 2008年7月10日
  49. 羽野卓三, 前田正信, 川邊哲也, 栗山俊之: 高機能患者シミュレータを用いた生理学実習の試み 第40回日本医学教育学会大会、東京、2008年7月26日、
  50. 前田正信、向阪 彰、岸岡史郎, 岩橋秀夫, 池田裕明, 有田幹雄, 竹下達也, 宮下和久, 富田耕太郎: 柿による悪酔い防止の生理学的研究 第61回日本自律神経学会総会、横浜、2008年11月7日
  51. 和気秀文, Sabine Gouraud, Julian FR Paton, 前田正信: 延髄孤束核におけるロイコトリエン B<sub>4</sub> 過剰生成と高血圧発症との関係 第101回近畿生理学談話会、吹田、2008年9月13日
  52. 高岸美和, 和気秀文, Mohammad E.R. Bhuiyan, Sabine Gouraud, He Cui, 山崎寿

- 也, 向阪 彰, 前田正信: 延髄孤束核へのIL-6微量注入は圧受容器反射機能を抑制する 第101回近畿生理学談話会、吹田、2008年9月13日
53. Mohammad E.R. Bhuiyan, H. Waki, M. Takagishi, S. Gouraud, H. Cui, T. Yamazaki, A. Kohsaka, M. Maeda: Complex cardiovascular actions of  $\alpha$  adrenergic receptors expressed in the nucleus tractus solitarii. 第101回近畿生理学談話会、吹田、2008年9月13日
54. H. Cui, A. Kohsaka, H. Waki, S. Gouraud, M. Takagishi, A. Hatada, Mohammad E.R. Bhuiyan, T. Yamazaki, M. Maeda: Microinjection of Adrenomedullin 2 into the nucleus tractus solitarius increases arterial pressure and heart rate in rats. 第101回近畿生理学談話会、吹田、2008年9月13日
55. Gouraud, SS., Waki, H., Kohsaka, A., JFR Paton, Maeda, M.: Gene expression profiles of cytokines, chemokines, neurotrophines and apoptosis factors in the nucleus tractus solitarii of spontaneously hypertensive rat. 第101回近畿生理学談話会、吹田、2008年9月13日
56. 向阪 彰, 和気秀文, M.E.R. Bhuiyan, 高岸美和, 崔 鶴, S.Gouraud, 山崎寿也, 前田正信: ラット延髄孤束核における時計出力分子 Prokineticin 2 の血圧調節作用 第101回近畿生理学談話会、吹田、2008年9月13日
57. 畑田充俊, 岡村吉隆, 金子政弘, 崔 鶴, 山崎寿也, エリウス ブイア, 高岸美和, 向阪 彰, 和気秀文, 前田正信: 高速フーリエ変換を用いた冠動脈バイパスグラフト血流波形の解析 第101回近畿生理学談話会、吹田、2008年9月13日
58. 金子政弘, 和気秀文, 向阪 彰, 畑田充俊, Sabine Sandra Stephanie Gouraud-Waki, 崔 鶴, 山崎寿也, Mohammad Eliusur Rahman Bhuiyan, 高岸美和, 前田正信: 臓器虚血を伴った急性大動脈解離の検討 第101回近畿生理学談話会、吹田、2008年9月13日
- [図書] (計13件)
1. 前田正信: 「自律機能、内分泌の調節」自律神経・植物機能 独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センターライフサイエンスユニット(編集) ライフサイエンス分野 科学技術・研究開発の国際比較 2011年版, 独立行政法人科学技術振興機構 研究開発戦略センター, 東京, 2011, in press.
2. 向阪 彰, 和気秀文, 前田正信(訳) J. Rodney Levick(著): 第4章 心拍の開始とその神経性調節(Initiation and nervous control of heartbeat) 岡田隆夫(監訳)、心臓・循環の生理学 (An Introduction to Cardiovascular Physiology). メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2011, in press.
3. 前田正信(訳) J. Rodney Levick(著): 第14章 血管の調節: II. 神経とホルモンによる外因性調節(Control of blood vessels: II. Extrinsic control by nerves and hormones) 岡田隆夫(監訳)、心臓・循環の生理学 (An Introduction to Cardiovascular Physiology). メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2011, in press.
4. 中村 健, 前田正信(訳) J. Rodney Levick(著): 第16章 心血管受容器、反射、中枢性調節(Cardiovascular receptors, reflexes and central control) 岡田隆夫(監訳)、心臓・循環の生理学 (An Introduction to Cardiovascular Physiology). メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2011, in press.
5. 前田正信(訳) Costanzo, L.S.(著): 第2章 循環生理学 鯉淵典之(監訳)、症例問題から学ぶ生理学 原著3版. 丸善, 東京, 2009, pp. 55-123.
6. 前田正信(監訳) Allan Siegel, Hreday N. Sapru(著): 本の編集、監訳 エッセンシャル神経科学 (Essential Neuroscience) 丸善, 東京, 2008, 574 pp.
7. 前田正信(訳) Allan Siegel, Hreday N. Sapru(著): 献呈 (This book is dedicated to our wives, Carla and Millie) 前田正信(監訳)、エッセンシャル神経科学 (Essential Neuroscience). 丸善, 東京, 2008, pp. i.
8. 前田正信: 監訳者序文 前田正信(監訳)、エッセンシャル神経科学 (Essential Neuroscience). 丸善, 東京, 2008, pp. iii.
9. 前田正信(訳) Allan Siegel, Hreday N. Sapru(著): 日本語版の序文 (Preface to the Japanese Edition) 前田正信(監訳)、エッセンシャル神経科学 (Essential Neuroscience). 丸善, 東京, 2008, pp. vi.
10. 前田正信(訳) Allan Siegel, Hreday N. Sapru(著): 原著序文 (Preface) 前田正信(監訳)、エッセンシャル神経科学 (Essential Neuroscience). 丸善, 東京, 2008, pp. vii-viii.
11. 前田正信(訳) Allan Siegel, Hreday N. Sapru(著): 原著謝辞 (Acknowledgments) 前田正信(監訳)、エッセンシャル神経科学 (Essential Neuroscience). 丸善, 東京, 2008, pp. ix.
12. 和気秀文, 前田正信(訳) Allan Siegel, Hreday N. Sapru(著): 自律神経系 (The Autonomic Nervous System) 前田正信(監訳)、エッセンシャル神経科学 (Essential Neuroscience). 丸善, 東京, 2008, pp. 373-398.
13. 湯川和典, 向阪 彰, 前田正信(訳) Allan Siegel, Hreday N. Sapru(著): 視床と大脳皮質 (The Thalamus and Cerebral Cortex) 前田正信(監訳)、エッセンシャル神経科学 (Essential Neuroscience). 丸善, 東京, 2008, pp. 454-481.

6. 研究組織

(1)研究代表者

前田 正信 (MAEDA MASANOBU)  
和歌山県立医科大学・医学部・教授  
研究者番号：80181593

(2)研究分担者

和気 秀文 (WAKI HIDEFUMI)  
和歌山県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号：50274957  
向阪 彰 (KOHSAKA AKIRA)  
和歌山県立医科大学・医学部・講師  
研究者番号：00458051

(3)連携研究者

なし