

令和 5 年 6 月 7 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07827

研究課題名(和文) ストレス誘発性頻尿の脳内機序を基盤とした頻尿治療法開発に向けた基礎研究

研究課題名(英文) Basic research for treatment of lower urinary tract dysfunction based on the brain mechanisms for stress-induced frequent urination

研究代表者

清水 孝洋 (SHIMIZU, Takahiro)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・准教授

研究者番号：00363276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々が同定したストレス反応制御に関わる脳内分子[ニコチン受容体(nAChR)、コルチコトロピン放出因子(CRF)]および脳内ガス状伝達物質[硫化水素(H₂S)、一酸化炭素(CO)]が排尿制御に及ぼす影響とその脳内機序を解析した。結果、(1)脳内nAChR、特に 7型受容体は脳内GABA受容体を介して排尿抑制に関与すること、(2)脳内CRFは脳内CRF1受容体・グルタミン酸受容体を介して排尿促進に関与すること、(3)脳内H₂S、COは脳内GABA受容体を介して排尿抑制に関与することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ストレス曝露が頻尿誘発のみならず膀胱機能障害に伴う頻尿症状増悪に関与することが知られている一方、その機序をストレスを受容する脳に着目して解明した報告はほとんど無い。本研究により、これまで我々が同定したストレス反応制御に関わる脳内分子、nAChRおよびCRFがそれぞれ排尿抑制および排尿促進に関わること、さらに脳内ガス状伝達物質H₂SおよびCOが排尿抑制に関与することが明らかとなった。本成果は、ストレス曝露により頻尿増悪が生ずる脳内機序解明のentry pointとなり、さらにはこれら脳内分子を標的としたストレス誘発性頻尿に対する新たな治療戦略構築に向けた基礎資料となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Exposure to stress can affect urinary function, and lead to and exacerbate lower urinary tract dysfunctions (LUTD). The brain plays crucial roles in the regulation of the body's responses to stress; however, it is still unclear how the brain integrates stress-related information to induce changes at multiple levels (lower urinary tract tissues, and peripheral and central nervous system), thereby affecting LUTD. In this study, we examined effects of brain molecules related to responses to stress [nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) and corticotropin-releasing factor (CRF)] and brain gasotransmitters [hydrogen sulfide (H₂S) and carbon monoxide (CO)] on urinary function in rats. We found that (1) brain 7 nAChRs can inhibit the micturition via brain GABAergic receptors, (2) brain CRF can facilitate the micturition via brain CRF1 and glutamatergic receptors, and that (3) brain H₂S and CO can inhibit the micturition via brain GABAergic receptors.

研究分野：中枢神経薬理学

キーワード：脳 ストレス 排尿 下部尿路機能障害 ニコチン受容体 コルチコトロピン放出因子 硫化水素 一酸化炭素

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「緊張するとトイレが近くなる」という日常的な事象から、ストレスが排尿機能に影響をおよぼすことは想像に難くなく、実際心理ストレスを曝露した動物モデルにおける頻尿誘発が報告されている (Smith AL et al., *Urology* 2011;78:967.e1-e7)。加えて、健常人の排尿機能には影響しない軽度の精神ストレスを間質性膀胱炎患者に負荷すると、膀胱炎に伴う症状(頻尿、膀胱痛)が増悪されるとの報告もある (Lutgendorf SK et al., *J Urol* 2000;164:1265-1269)。以上から、心理・精神ストレスが頻尿誘発のみならず、膀胱機能障害に伴う症状増悪の一因となる可能性が考えられる。

ストレスが生体に負荷された際、その情報は脳へと伝達され、種々の脳内神経伝達物質の変動へと変換された後、ストレスに適応するための生体反応(ストレス反応)が惹起される (Ulrich-Lai YM et al., *Nat Rev Neurosci* 2009;10:397-409)。よって、ストレス誘発性頻尿・ストレス曝露による頻尿増悪も、ストレスによる脳内神経伝達物質の変動が引き金となって生ずるものと考えられる。しかしながら、排尿制御機構・下部尿路機能障害に関する研究は、膀胱組織・末梢神経系などの末梢組織レベルに焦点を当てたものが主流であり、ストレスを受容する脳に着目した排尿研究を展開している機関は世界的に見ても少ない

2. 研究の目的

研究代表者らはこれまで、代表的なストレス反応の1つ交感神経-副腎髄質(SA)系賦活に関与する脳内分子として、神経ペプチドのボンベシン(BB)およびニコチン型アセチルコリン受容体(nAChR)を同定した (Shimizu T et al., *Eur J Pharmacol* 2005;514:151-158; 2009;606:77-83)。また近年、研究代表者らは麻酔下ラット脳室内へのBB投与が排尿を促進することを報告し (Shimizu T et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2016;356:693-701; *Br J Pharmacol* 2017;174:3072-3080)、さらに非選択的 nAChR 刺激薬(エピパチジン:EP)脳室内投与が排尿抑制を誘発するとの予備データを得た。そこで、ストレス曝露による頻尿誘発に脳内 BB シグナルの増強および脳内 nAChR シグナルの減弱が関与するとの仮説を立て、本研究ではこの仮説を実験的に証明し、かつ脳内 BB 受容体・脳内 nAChR がストレス曝露に起因する頻尿・頻尿増悪に対する新規治療標的となることを明らかにする。

具体的には、以下の項目を明らかにすることを目的とした。

- (1) 代表的な興奮性神経伝達物質のグルタミン酸(Glu)および代表的な抑制性神経伝達物質のGABAに着目して、脳内BBによる排尿促進の脳内機序を解明する。
- (2) 脳内 nAChR による排尿抑制の脳内機序を Glu および GABA に着目して解明する。あわせて、排尿抑制に関与する脳内 nAChR サブタイプも同定する。
- (3) ストレス誘発性頻尿モデルラットを用いて、ストレスにより BB 受容体および nAChR の発現が変動する脳内部位を解明する。
- (4) 上記モデルラットを用い、BB 受容体遮断薬および nAChR 刺激薬のストレス誘発性頻尿改善効果を明らかにする。

また、上記項目に加え、研究代表者らがこれまで同定してきた SA 系賦活制御に関与する脳内分子および脳内ガス状伝達物質が排尿におよぼす影響についても検討し、排尿制御に関与する BB・nAChR 以外の脳内分子の同定も試みた。

3. 研究の方法

(1) 薬物脳室内投与 (Shimizu T et al., *Eur J Pharmacol* 2004;499:99-105)

手術・実験はウレタン麻酔下(0.8 g/kg, ip)の雄性 Wistar 系ラットにて行った。膀胱頂部から膀胱カテーテルを挿入し、その後、脳定位固定装置に頭部を固定し、側脳室への薬物投与のために小孔を頭蓋骨に開けた。3時間の安定化を経た後、種々の薬物を27Gのステンレスカニューレを用いて脳室内投与(icv)した。

(2) 膀胱内圧測定(CMG) (Shimizu T et al., *J Pharmacol Exp Ther* 2016;356:693-701)

(1)の手術から2時間経過後、膀胱へ生理食塩水を持続注入(12 ml/h)し、CMGを開始した。CMG開始1時間後に薬物投与(icv)を行った。CMGは薬物投与後1~3時間まで継続し、排尿パラメーターの排尿間隔(ICI、排尿頻度の指標)および最大排尿圧(MVP、膀胱収縮性の指標)を算出・評価した。

(3) 水回避ストレス(WAS)曝露 (Smith AL et al., *Urology* 2011;78:967.e1-e7)

齧歯類に心理ストレスを負荷する WAS 曝露を行った。雄に比して雌の方が WAS 曝露に対する感受性が高いと言われているため、9 週齢の雌性 Wistar 系ラットを実験に供した。プラスチックボックス (内寸 61×41×45.8 cm) の中央に台 (8×8×11.5 cm) を置き、台の 1 cm 下までプールに水 (25°C) を満たした。この台の上にラットを乗せ、1 日 1 時間 WAS 曝露を行った (9:00-12:00 の間)。WAS 曝露中にラットが水中へ落下した場合は、静かにラットを台の上に戻し、WAS 曝露を継続した。対照群のラットに対しては、水の無いボックスを用いて同様の処置を行った。

(4) 代謝ケージを用いた排尿行動解析 (Saito M et al., Eur J Pharmacol 2004;501:143-149)

(3) の WAS 曝露を 10 日間連続で行い、その翌日から 48 時間、代謝ケージへラットを入れた (1 rat/cage、実験中は自由飲水・飲食可)。代謝ケージの下に電子天秤を設置し、天秤の上に尿回収用のガラスボトルを乗せた。回収された尿の重量変化は、電子天秤の電気信号の変化を PC 上でモニターすることで、経時的に記録した。なお、実験中に回収された尿が蒸発するのを防ぐため、予めガラスボトルの底面をゴマ油で浸した。最初の 24 時間を慣らし期間とし、データ解析には後半 24 時間のデータを用いた。

4. 研究成果

(1) 目的 (2) 達成のため、EP 脳室内投与による排尿抑制の機序を薬理的に検討した。

EP の雄性ラット脳室内投与は MVP には影響を与えずに ICI を延長させた。この ICI 延長反応は非選択的 nAChR 遮断薬 mecamylamine および選択的 $\alpha 7$ 型 nAChR 遮断薬 methyllycaconitine の脳室内前処置により抑制されたが、選択的 $\alpha 4 \beta 2$ 型 nAChR 遮断薬 dihydro- β -erythroidine の影響は見られなかった。また選択的 $\alpha 7$ 型 nAChR 刺激薬 PHA568487 の脳室内投与は EP と同様の ICI 延長を引き起こした。さらに脳内 nAChR は種々の神経伝達物質の遊離促進に関与すること (Gotti C et al., Trends Pharmacol Sci 2006;27:482-491) から、抑制性の伝達物質である GABA 受容体遮断薬を用いた実験を行った。結果、EP による ICI 延長は GABA_A 受容体遮断薬 SR95531 および GABA_B 受容体遮断薬 SCH50911 の脳室内前処置により抑制された。

以上の結果より、脳内 $\alpha 7$ 型 nAChR は脳内 GABA 神経系を介して排尿を抑制的に制御することが明らかとなった (Shimizu Y et al., Biochem Biophys Res Commun 2021;548:84-90)。

(2) 目的 (3)・(4) 達成のため、WAS 曝露が排尿行動へおよぼす影響を検討した。

WAS 曝露群では対照群に比して有意な 24 時間排尿回数増加、1 回排尿量減少および ICI 短縮が認められた。一方、24 時間の尿量および飲水量に両群間で有意な差は見られなかった。よって WAS 曝露は、飲水行動および腎臓における尿産生には影響を与えずに頻尿を誘発する可能性が考えられた。

(3) 研究代表者らがこれまで同定してきた SA 系賦活制御に関与する脳内分子のうち、コルチコトロピン放出因子 (CRF) (Shimizu T et al., Eur J Pharmacol 2010;641:54-60) が排尿におよぼす影響について検討した。また、ガス状伝達物質である硫化水素 (H₂S) および一酸化炭素 (CO) が排尿におよぼす影響についても検討した。

① CRF

麻酔下雄性ラットへの CRF 脳室内投与は MVP には影響を与えずに ICI を短縮させた。この ICI 短縮反応は CRF1 受容体遮断薬 CP154526、NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬 MK-801 および AMPA 型グルタミン酸受容体遮断薬 DNQX の脳室内前処置により抑制された。一方、CRF2 受容体遮断薬 K41498 の脳室内前処置は CRF による ICI 短縮に影響を与えなかった。

よって、脳内 CRF は脳内 CRF1 受容体およびグルタミン酸受容体を介して排尿を促進することが明らかとなった (Hata Y et al., Biochem Biophys Res Commun 2022;607:54-59)。

② H₂S

麻酔下雄性ラットへの H₂S 供与薬 GYY4137 の脳室内投与は MVP には影響を与えずに ICI を延長させた。一方、非選択的 H₂S 合成酵素阻害薬 AOAA の脳室内投与は MVP に影響を与えずに ICI を短縮させた。この AOAA による ICI 短縮反応は GYY4137 による H₂S 供与により消失した。さらに、GYY4137 による ICI 延長は GABA_A 受容体遮断薬 SR95531 および GABA_B 受容体遮断薬 SCH50911 の脳室内前処置により抑制された。

以上の結果より、脳内 H₂S は内因性に脳内 GABA 神経系を介して排尿を抑制的に制御することが明らかとなった (Yamamoto M et al., Nitric Oxide 2020;104-105:44-50)。

③ nAChR&H₂S

脳内 $\alpha 7$ 型 nAChR および脳内 H₂S はいずれも GABA 神経系を介して排尿を抑制することが明らかとなったため、脳内 $\alpha 7$ 型 nAChR を介した排尿抑制における脳内 H₂S の役割について検討した。

麻酔下雄性ラットへの選択的 $\alpha 7$ 型 nAChR 刺激薬 PHA568487 脳室内投与による ICI 延長は非選択的 H₂S 合成酵素阻害薬 AOAA の脳室内前処置により抑制された。一方、ICI 延長には不十分な低用量の PHA568487 脳室内投与は、H₂S 供与薬 GYY4137 の脳室内前処置下にて有意な ICI 延長を誘発した。

以上の結果より、脳内 $\alpha 7$ 型 nAChR を介した排尿抑制に脳内 H₂S 合成が関与する可能性が示唆された(Shimizu N et al., Eur J Pharmacol, revise 投稿中)。

④ CO

麻酔下雄性ラットへの CO 供与薬 CORM3 の脳室内投与は MVP には影響を与えずに ICI を延長させた。一方、非選択的 CO 合成酵素阻害薬 ZnPP の脳室内投与は MVP に影響を与えず ICI を短縮させた。この ZnPP による ICI 短縮反応は CORM3 による CO 供与により消失した。さらに、CORM3 による ICI 延長は GABA_A 受容体遮断薬 SR95531 および GABA_B 受容体遮断薬 SCH50911 の脳室内前処置により抑制された。

以上の結果より、脳内 CO は内因性に脳内 GABA 神経系を介して排尿を抑制的に制御することが明らかとなった(Yamamoto M et al., Nitric Oxide, 投稿準備中)。

なお目的(1)に関しては、本研究期間内に解析を終えることができなかった。主な理由としては、成果(3)に記載した様に、当初の予定には無かった、BB 以外の脳内分子に着目した排尿機能制御の研究が予想以上に進んだため、相対的に目的(1)へ注力できなかった点が挙げられる。

また目的(3)および(4)に関しては、残念ながら WAS 曝露モデルの頻尿に対する各種薬物の影響について検討するに至らなかった。主な理由としては、covid-19 の影響で所属機関における研究活動が制限された時期があり、連日の処置が必要な同モデルの条件検討に想定以上の時間を要したためである。

今後、BB による排尿促進の脳内機序の解明を進めると同時に、脳内 BB、 $\alpha 7$ 型 nAChR、さらには本研究にて同定した排尿制御に関与する脳内分子 (CRF、H₂S、CO) に着目してストレス (WAS) 曝露による頻尿誘発の脳内機序に迫りたいと考えている。

(4)以上、本研究成果をまとめると、下記の事項が明らかとなった。

①脳内 $\alpha 7$ 型 nAChR は脳内 GABA 神経系を介して排尿を抑制的に制御する。

②WAS 曝露は飲水行動および腎臓における尿産生には影響を与えずに頻尿を誘発する。

③脳内 CRF は脳内 CRF1 受容体およびグルタミン酸受容体を介して排尿を促進する。

④脳内 H₂S は内因性に脳内 GABA 神経系を介して排尿を抑制的に制御する。

⑤脳内 $\alpha 7$ 型 nAChR を介した排尿抑制に脳内 H₂S 合成が関与する。

⑥脳内 CO は内因性に脳内 GABA 神経系を介して排尿を抑制的に制御する。

本成果は、ストレス曝露により頻尿増悪が生ずる脳内機序解明の entry point となり、さらにはこれまでに同定した排尿制御に関わる脳内分子を標的としたストレス誘発性頻尿に対する新たな治療戦略構築に向けた基礎資料となることが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimizu T, Hata Y, Zou S, Yamamoto M, Shimizu Y, Ono H, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Shimizu N, Karashima T, Saito M	4. 巻 2S2
2. 論文標題 A STRESS-RELATED NEUROPEPTIDE CORTICOTROPIN-RELEASING FACTOR INDUCES FACILITATION OF THE RAT MICTURITION THROUGH BRAIN GLUTAMATERGIC RECEPTORS	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Continence	6. 最初と最後の頁 100319
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.cont.2022.100319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hata Y, Shimizu T, Zou S, Yamamoto M, Shimizu Y, Ono H, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Shimizu N, Karashima T, Saito M	4. 巻 607
2. 論文標題 Stimulation of brain corticotropin-releasing factor receptor type1 facilitates the rat micturition via brain glutamatergic receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 54-59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2022.03.124	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto M, Shimizu T, Zou S, Shimizu S, Higashi Y, Fujieda M, Saito M	4. 巻 40
2. 論文標題 Hydrogen sulfide in the brain centrally suppresses the micturition reflex through brain GABAergic receptors in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn	6. 最初と最後の頁 S58-S59
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/nau.24455	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu T, Shimizu S, Higashi Y, Saito M	4. 巻 28
2. 論文標題 Psychological/mental stress-induced effects on urinary function: Possible brain molecules related to psychological/mental stress-induced effects on urinary function	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Urol	6. 最初と最後の頁 1093-1104
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14663	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu T, Shimizu Y, Ono H, Zou S, Yamamoto M, Hata Y, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Honda M, Saito M	4. 巻 39
2. 論文標題 Stimulation of brain alpha7 nicotinic acetylcholine receptors can inhibit the rat micturition reflex through brain GABA receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn	6. 最初と最後の頁 S362-S364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.24455	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ono H, Shimizu T, Zou S, Yamamoto M, Shimizu Y, Aratake T, Hamada T, Nagao Y, Shimizu S, Higashi Y, Saito M	4. 巻 39
2. 論文標題 Brain nitric oxide induces facilitation of the micturition reflex through brain glutamatergic receptors in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn	6. 最初と最後の頁 1687-1699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.24440	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto M, Shimizu T, Zou S, Shimizu S, Higashi Y, Fujieda M, Saito M	4. 巻 104-105
2. 論文標題 Brain hydrogen sulfide suppresses the micturition reflex via brain GABA receptors in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nitric Oxide	6. 最初と最後の頁 44-50
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.niox.2020.08.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimizu Y, Shimizu T, Zou S, Ono H, Hata Y, Yamamoto M, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Karashima T, Saito M	4. 巻 548
2. 論文標題 Stimulation of brain 7-nicotinic acetylcholine receptors suppresses the rat micturition through brain GABAergic receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 84-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbrc.2021.02.051	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計33件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 9件）

1. 発表者名 Shimizu T, Hata Y, Zou S, Yamamoto M, Ono H, Shimizu Y, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Karashima T, Saito M
2. 発表標題 Centrally administered corticotropin-releasing factor induces facilitation of the rat micturition via brain glutamatergic receptors
3. 学会等名 American Urological Association 116th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yamamoto M, Shimizu T, Zou S, Shimizu S, Higashi Y, Fujieda M, Saito M. Brain hydrogen sulfide suppresses the rat micturition reflex through brain GABA receptors
2. 発表標題 Brain hydrogen sulfide suppresses the rat micturition reflex through brain GABA receptors
3. 学会等名 The 16th Pan-Pacific Continence Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shimizu T, Hata Y, Zou S, Yamamoto M, Shimizu Y, Ono H, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Shimizu N, Karashima T, Saito M
2. 発表標題 A stress-related neuropeptide corticotropin-releasing factor induces facilitation of the rat micturition through brain glutamatergic receptors
3. 学会等名 International Continence Society 52nd Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水孝洋、畑優里佳、鄒瑣、山本雅樹、清水陽平、尾野秀彬、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、清水信貴、辛島尚、齊藤源顕
2. 発表標題 ストレス関連ペプチド・コルチコトロピン放出因子のラット脳室内投与はグルタミン酸神経系を介して排尿反射を亢進する
3. 学会等名 第29回日本排尿機能学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本雅樹、清水孝洋、Zou Suo、清水翔吾、東洋一郎、藤枝幹也、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内一酸化炭素が排尿機能に及ぼす影響
3. 学会等名 第29回日本排尿機能学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水孝洋、畑優里佳、Zou Suo、山本雅樹、清水陽平、尾野秀彬、清水翔吾、東洋一郎、清水信貴、辛島尚、齊藤源顕
2. 発表標題 ストレス反応に関するコルチコトロピン放出因子の脳室内投与は脳内グルタミン酸神経系を介してラット排尿反射を促進する
3. 学会等名 第75回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本雅樹、清水孝洋、Zou Suo、清水翔吾、東洋一郎、藤枝幹也、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内一酸化炭素がラット排尿反射へおよぼす影響の薬理的解析
3. 学会等名 JPW2022(日本薬理学関連学会週間)第96回日本薬理学会年会・第43回日本臨床薬理学会学術総会同時開催
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水孝洋、畑優里佳、鄒瑣、山本雅樹、清水陽平、尾野秀彬、清水翔吾、東洋一郎、清水信貴、辛島尚、齊藤源顕
2. 発表標題 ストレス関連ペプチド・コルチコトロピン放出因子は脳内グルタミン酸受容体を介してラットの排尿を促進する
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 齊藤源頭、山本雅樹、清水孝洋
2. 発表標題 脳から見た排尿制御
3. 学会等名 第74回西日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山本雅樹、清水孝洋、Zou Suo、清水翔吾、東洋一郎、藤枝幹也、齊藤源頭
2. 発表標題 脳内の内因性一酸化炭素は排尿反射を抑制する
3. 学会等名 第75回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水孝洋、畑優里佳、Zou Suo、山本雅樹、清水陽平、尾野秀彬、清水翔吾、東洋一郎、清水信貴、辛島尚、齊藤源頭
2. 発表標題 ラット脳室内投与されたストレス関連ペプチド・コルチコトリピン放出因子は脳内グルタミン酸神経系を介して排尿促進に關与する
3. 学会等名 第61回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Shimizu T, Shimizu Y, Zou S, Ono H, Hata Y, Yamamoto M, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Karashima T, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Brain 7 nicotinic acetylcholine receptors are involved in suppression of the rat micturition reflex via brain GABA receptors
3. 学会等名 American Urological Association 115th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto M, Shimizu T, Zou S, Shimizu S, Higashi Y, Fujieda M, Saito M
2. 発表標題 Brain hydrogen sulfide suppresses the rat micturition reflex via brain GABA receptors
3. 学会等名 American Urological Association 115th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamamoto M, Shimizu T, Zou S, Shimizu S, Higashi Y, Fujieda M, Saito M
2. 発表標題 Hydrogen sulfide in the brain centrally suppresses the micturition reflex through brain GABAergic receptors in rats
3. 学会等名 International Continence Society 51st Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimizu T, Shimizu Y, Zou S, Ono H, Hata Y, Yamamoto M, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Karashima T, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Brain GABAA and GABAB receptors are involved in brain 7 nicotinic acetylcholine receptor-mediated inhibition of the rat micturition reflex
3. 学会等名 International Continence Society 51st Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 中枢神経からみた過活動膀胱治療の可能性
3. 学会等名 第42回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水孝洋、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、清水陽平、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 一酸化窒素は脳内NMDA受容体を介してラット排尿反射の促進を惹起する
3. 学会等名 第44回日本神経科学大会・CJK第1回国際会議
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水孝洋、清水陽平、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内ニコチン受容体の刺激は脳内GABA受容体を介して排尿抑制を惹起する
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水孝洋、畑優里佳、Zou Suo、山本雅樹、尾野秀彬、清水陽平、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 コルチコトロピン放出因子のラット脳室内投与は脳内グルタミン酸受容体を介してラット排尿を促進する
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 畑優里佳、清水孝洋、Zou Suo、山本雅樹、尾野秀彬、清水陽平、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 ストレス関連ペプチド・コルチコトロピン放出因子のラット脳室内投与は頻尿を誘発する
3. 学会等名 第5回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水孝洋、清水陽平、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内 7型ニコチン受容体は脳内GABA神経系を介して排尿抑制に関与する
3. 学会等名 第60回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水孝洋、畑優里佳、Zou Suo、山本雅樹、尾野秀彬、清水陽平、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 ストレス反応に関わるコルチコトロピン放出因子のラット脳室内投与はグルタミン酸神経系を介して頻尿を引き起こす
3. 学会等名 第74回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimizu T, Shimizu Y, Ono H, Zou S, Yamamoto M, Hata Y, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Stimulation of brain alpha7 nicotinic acetylcholine receptors can inhibit the rat micturition reflex through brain GABA receptors
3. 学会等名 International Continence Society 50th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ono H, Shimizu T, Zou S, Yamamoto M, Shimizu Y, Hata Y, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Nitric oxide centrally induces facilitation of the rat micturition reflex through brain glutamatergic receptors
3. 学会等名 International Continence Society 50th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 ストレスが排尿機能へ及ぼす影響 ストレス反応研究から見えてきた排尿制御に関わる脳内分子群
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内ガス状伝達物質と排尿機能
3. 学会等名 第27回日本排尿機能学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝洋、清水陽平、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内ニコチン受容体刺激がラット排尿反射におよぼす影響
3. 学会等名 第27回日本排尿機能学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝洋、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、清水陽平、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内一酸化窒素は脳内NMDA受容体を介して排尿反射を促進する
3. 学会等名 第73回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水陽平、清水孝洋、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内 7型ニコチン受容体刺激はGABAA受容体を介して排尿を抑制する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 清水孝洋、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、清水陽平、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 一酸化窒素は脳内NMDA受容体を介して中枢性に排尿反射を促進する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山本雅樹、清水孝洋、Zou Suo、尾野秀彬、清水陽平、畑優里佳、清水翔吾、東洋一郎、新武享朗、中村里菜、秋澤俊史、藤枝幹也、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内硫化水素はGABA受容体を介してラットの排尿反射を抑制する
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水陽平、清水孝洋、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内 7型ニコチン受容体刺激による排尿抑制にはGABAA受容体が関与する
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝洋、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、清水陽平、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源頭
2. 発表標題 脳内一酸化窒素による排尿反射促進には脳内NMDA受容体が関与する
3. 学会等名 第59回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

高知大学医学部薬理学講座 http://www.kochi-u.ac.jp/kms/ff_phrmc/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	齊藤 源頭 (SAITO Motoaki) (60273893)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授 (16401)	
研究分担者	東 洋一郎 (HIGASHI Youichirou) (80380062)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・講師 (16401)	
研究分担者	清水 翔吾 (SHIMIZU Shogo) (90721853)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・助教 (16401)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	吉村 直樹 (YOSHIMURA Naoki)		
研究協力者	山本 雅樹 (YAMAMOTO Masaki)		
研究協力者	清水 信貴 (SHIMIZU Nobutaka)		
研究協力者	鄒 瑣 (ZOU Suo)		大学院生
研究協力者	尾野 秀彬 (ONO Hideaki)		医学部生
研究協力者	清水 陽平 (SHIMIZU Yohei)		医学部生
研究協力者	畑 優里佳 (HATA Yurika)		医学部生

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------