

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K11686

研究課題名(和文) 下部泌尿器平滑筋の収縮機能異常に対する  $\gamma$ -リノレン酸の抑制効果の分子基盤

研究課題名(英文) Inhibitory effects of gamma-linolenic acid on the abnormal contractile function of lower urinary tract smooth muscles

研究代表者

小原 圭将 (Obara, Keisuke)

東邦大学・薬学部・講師

研究者番号：90637422

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、下部泌尿器平滑筋の収縮機能異常に対する植物油に含有される成分である  $\gamma$ -リノレン酸 (GLA) の抑制効果の背景にある分子基盤を解明することを目的として、下部尿路平滑筋に対するGLAの収縮抑制効果を検討した。その結果、GLAが膀胱、尿道、前立腺、精管平滑筋において、アセチルコリン、ATP、ノルアドレナリン、KClなどによる収縮反応を広範に抑制する性質を見出すとともに、その抑制作用機序の一部に電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネルまたはその下流の細胞内情報伝達に対する抑制が関与する可能性を明らかにした。また、その過程で血小板活性化因子 (PAF) が膀胱平滑筋を収縮させる新たな作用を有することを発見した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

下部泌尿器平滑筋の収縮反応に対する長鎖脂肪酸の影響に関しては国内外を含めてほとんど検討されておらず、本研究で見出したGLAの下部泌尿器平滑筋の収縮に対する抑制効果は、これまで見逃されていた薬理作用であると考えられる。また、本研究結果は、GLAの摂取が、前立腺・尿道平滑筋の収縮に起因する前立腺肥大による排尿困難や膀胱平滑筋の過収縮による過活動膀胱の発生に対して有効な予防・改善効果をもたらすことが大いに期待できることを示している。さらに、PAFが膀胱平滑筋を収縮させる作用はこれまで見逃されていた薬理作用であり、このリン脂質が排尿障害の新たな内因性誘発因子である可能性が明らかとなった。

研究成果の概要(英文)：We aimed to elucidate the inhibitory effects of gamma-linolenic acid (GLA), which is abundant in some vegetable oils, on the abnormal contractile function of lower urinary tract smooth muscles. GLA broadly inhibited the contractions induced by acetylcholine, ATP, noradrenaline, or KCl in the urinary bladder, urethra, prostate, and vas deferens smooth muscles. A part of the inhibitory effects of GLA could be elicited by the inhibition of voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channels or their downstream signaling pathways. Moreover, during this investigation, we succeeded in discovering a novel pharmacological action of the platelet-activating factor (PAF) to contract urinary bladder smooth muscles.

研究分野：薬理学

キーワード： $\gamma$ -リノレン酸 (GLA) 下部泌尿器平滑筋 膀胱平滑筋 精管平滑筋 前立腺平滑筋 電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャンネル 血小板活性化因子 (PAF) プロスタノイドTP受容体

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。

### 1. 研究開始当初の背景

下部泌尿器平滑筋は、尿を貯める蓄尿と尿を排出する排尿に重要な役割を果たす。蓄尿と排尿には、膀胱平滑筋と尿道平滑筋が主たる役割を担い、これらの平滑筋が協調的な収縮と弛緩を引き起こすことにより蓄尿・排尿が行われる。特に、膀胱平滑筋の異常収縮は尿意切迫感を生じ、頻尿や場合によっては尿失禁を引き起こす「過活動膀胱」という蓄尿障害を生じる。また、男性では、泌尿器系の構成要素に尿道の周囲を取り囲むように存在する前立腺平滑筋と、前立腺部で尿道と合流する精管平滑筋を含む。特に、「前立腺肥大症」による前立腺の肥大や前立腺平滑筋の過剰な収縮は、尿道を圧迫することで排尿障害を引き起こす。これらの下部泌尿器平滑筋の収縮機能異常によりもたらされる障害は、日常生活に支障をきたすだけでなく、外出先でのトイレの心配などの心理的負担から患者の quality of life (QOL) を著しく低下させてしまう疾患として注目されている。また、これらの障害は加齢とともに有病率が上昇することが知られており、本邦での患者数は、過活動膀胱に関しては40歳以上の8人に1人(推定患者数:約810万人)、前立腺肥大症に関しては50歳以上の男性で5人に1人(推定患者:約480万人)といわれており、高齢化の進行によりこれらの下部泌尿器平滑筋の収縮機能の異常によりもたらされる障害を訴える患者数はさらに増加するものと予想されている。これらの障害の治療には自律神経から遊離されるアセチルコリン(ACh)やノルアドレナリン(NA)の働きを抑制する薬物が主たる治療薬となっており、過活動膀胱に対しては膀胱の収縮を抑制するACh受容体(ムスカリンM<sub>3</sub>受容体)拮抗薬が、前立腺肥大症には尿道及び前立腺の収縮を抑制するNA受容体(アドレナリンα<sub>1</sub>受容体)拮抗薬が使用されている。その一方で、泌尿器に関する問題は恥ずかしいという思いから、問題を抱えていても病院での治療を躊躇してしまう患者や薬物の副作用により治療を自己中断してしまう患者もかなり多く存在していることが臨床調査から明らかとなっている。

研究代表者らは、このような背景から、薬物による治療ではなく、副作用が少なく気軽に摂取できる食品成分による下部泌尿器平滑筋の収縮機能異常の治療ができないかと考え、下部泌尿器平滑筋の収縮抑制効果を有する機能性食品成分の探索研究を開始した。申請者らは、本研究に先行して、n-3系多価不飽和脂肪酸の血管平滑筋に対する即時かつ選択的抑制効果に関する研究を精力的に行っていたことから(Chino, Obara, Tanaka et al., Br J Pharm Res 15, 1-12, 2017; Sato, Obara, Tanaka et al., Pharmacology 93, 229-243, 2014; Sato, Obara, Tanaka et al., Biol Pharm Bull 37, 394-403, 2014; Sato, Obara, Tanaka et al., J Smooth Muscle Res 49, 63-77, 2013)、機能性食品に含有される各種長鎖脂肪酸に着目し、下部泌尿器を構成する各種平滑筋の収縮反応に対する抑制効果の検討から開始した。その結果、n-3系多価不飽和脂肪酸にも下部泌尿器平滑筋の収縮抑制効果を認めることが確認できたが、n-6系多価不飽和脂肪酸であるγ-リノレン酸(GLA)がこれらの脂肪酸よりもさらに強力に下部泌尿器平滑筋の収縮反応を抑制することを見出した。具体的には、GLAがラットやモルモットの各種生殖・泌尿器系平滑筋の収縮(ラット膀胱のAChによる収縮反応、ラット精管のNA及びATPによる収縮反応、ラット前立腺のNAによる収縮反応、モルモット尿道のNAによる収縮反応)を強力に抑制することを見出した。また、GLAはヒトムスカリンM<sub>3</sub>受容体を強制発現したヒト細胞における細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度上昇の持続相に対して抑制を示したことから、GLAが薬物受容体には影響せず、Ca<sup>2+</sup>チャネルを介したCa<sup>2+</sup>流入などの細胞内Ca<sup>2+</sup>動員機構に影響を与える可能性の一端も明らかにした。GLAは、月見草油に豊富に含まれる脂肪酸であり、アトピー性皮膚炎に対する治療効果が証明されていて、ヨーロッパではサプリメントのみならず医薬品としても使用されている。これに加え、GLAには生活習慣病に対する予防効果、関節リウマチ・月経前症候群に対する改善効果なども報告されており、日本ではサプリメントや健康食品として販売されている。したがって、研究代表者らは、GLAは安全な機能性食品であり、下部泌尿器障害に対する新たな薬物療法の候補となりうると思われるに至った。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、「下部泌尿器平滑筋の収縮機能異常に対するGLAの抑制効果の背景にある分子基盤の解明」である。これを達成するために、各種下部泌尿器平滑筋に対するGLAの収縮抑制効果を確認するとともに、その作用機序を検討した。また、GLAの抑制効果の普遍性を確かめるために、下部泌尿器以外の平滑筋組織に対するGLAの抑制効果についても併せて検討した。これらの検討の過程で、血小板活性化因子(PAF)が膀胱平滑筋を収縮させるというこれまで報告されていなかった本リン脂質の新たな薬理作用を見出したので、その機序を追究することとした。

### 3. 研究の方法

Hartery系雄性モルモットまたはWistar系雄性ラット、ddY系雄性マウスから膀胱、前立腺、精管、回腸を、Hartery系雌性モルモットから尿道を摘出した。摘出した組織は、脂肪や結合組織を除去した。膀胱は上皮付きの短冊状標本を作製し、必要に応じて上皮を除去した標本も作製

した。尿道はリング状標本を作製した。回腸は、組織から縦走筋のみを単離し、回腸縦走筋標本を作成した。ブタ心臓は、研究用に販売されているものを購入した。心臓から冠動脈を単離し、内皮を除去した短冊状の冠動脈標本を作製した。

標本は、95%O<sub>2</sub> + 5%CO<sub>2</sub> で通気した Locke-Ringer 液または normal Tyrode 液で満たした器官槽内に懸垂して、張力変動を等張性または等尺性に記録した。これらの平滑筋の収縮変動に対する各種収縮薬の影響を検討するとともに、収縮反応に対する GLA の抑制効果および各種チャネル抑制薬の影響を測定した。

また、各種平滑筋におけるチャネル、受容体、酵素の mRNA 発現量を real-time PCR により測定した。ヒトプロスタノイド TP 受容体を発現させたヒト細胞 (293T 細胞) を用いて、受容体刺激薬による細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度上昇に対する GLA の効果についても検討した。

#### 4. 研究成果

##### (1) 下部泌尿器・生殖器系平滑筋の収縮反応に対する GLA の抑制効果

GLA は、ラットおよびモルモットから摘出した各種泌尿器・生殖器系平滑筋の収縮反応 (ラット精管での NA、ATP による収縮反応、ラット・モルモット膀胱での ACh による収縮反応、ラット前立腺での NA による収縮反応、モルモット尿道での NA による収縮反応) を広範囲に抑制した。これらの結果から、GLA が様々な生体内収縮因子によって誘発される下部泌尿器・生殖器系平滑筋の収縮機能異常を改善する可能性が示唆された。

GLA は、精管標本では、KCl による脱分極性収縮反応を抑制した。したがって、電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャネル (VDCC) やその下流の細胞内情報伝達経路が GLA の抑制作用に関わる標的のひとつであることが推察され、GLA による下部泌尿器・生殖器系平滑筋の収縮抑制作用に關与する可能性が示された。

一般に、GLA をはじめとする長鎖脂肪酸の各種疾患に対する有益な予防・改善効果は、その慢性的な摂取によりもたらされる起炎性プロスタグランジン類の生成の抑制に基づく間接的な作用だと考えられている。実際、それを裏付ける多くの論文が発表されている。しかし、長鎖脂肪酸の下部泌尿器・生殖器系平滑筋の収縮反応に対する影響は国内外を含めてほとんど検討されておらず、研究代表者らが本研究で見出した下部泌尿器・生殖器系平滑筋に対する GLA の抑制効果は、これまで見逃されていた薬理作用である。GLA の摂取は、前立腺・尿道平滑筋の収縮抑制を引き起こし、これが前立腺肥大による排尿困難や膀胱平滑筋の過収縮・弛緩抑制による過活動膀胱の発生に対する予防・改善効果をもたらす可能性が大いに期待できる。

##### (2) PAF の膀胱収縮作用の発見と PAF による収縮機序の検討

下部泌尿器平滑筋の収縮反応に対する GLA の抑制効果を探索していく過程で、血小板活性化因子である PAF が膀胱平滑筋を強力に収縮させることを発見した (Liu, Yoshioka, Obara, Tanaka, et al., Sci Rep 12, 2783–2783, 2022)。PAF が膀胱平滑筋を収縮させるという報告はこれまでになく、PAF の新たな薬理作用である。

PAF は血小板を凝集させるリン脂質として発見され、炎症やアレルギー反応を惹起するのみならず、消化管などの平滑筋を収縮させることが報告されていたが、膀胱平滑筋に対する作用は検討されていなかった。研究代表者らは、モルモットおよびマウスを用いて膀胱平滑筋を収縮させる物質を探索していたが、偶然にも PAF が膀胱平滑筋を強力に収縮させることを発見した。具体的には、PAF は濃度依存的に膀胱平滑筋の基礎張力を上昇させるとともに、自発性収縮活動を増強させる、PAF の収縮作用は PAF 受容体を介したものであり、上皮細胞を除去した標本でも認められる、PAF 受容体、PAF 合成・分解酵素の mRNA 発現が膀胱標本でも認められる、ことなどを明らかにした。したがって、PAF は、膀胱平滑筋の特異的受容体を刺激してその収縮活動を増強させることが示されるとともに、過活動膀胱をはじめとする排尿障害の内因性誘発物質である可能性が明らかとなった。

研究代表者らは、引続き、その機序を検討した。その結果、PAF による増強効果は細胞外液の Ca<sup>2+</sup>を除去することにより完全に消失すること、PAF による基礎張力および自発性収縮反応の頻度の増強効果は VDCC 抑制薬により強力に抑制されるが、自発性収縮反応の振幅の増強効果は VDCC 抑制薬により抑制されないこと、VDCC 抑制薬存在下で残存した PAF による増強効果 (自発性収縮反応の振幅の効果) は、受容体作動性 Ca<sup>2+</sup>チャネル (ROCC) 抑制薬では顕著に抑制されないが、ストア作動性 Ca<sup>2+</sup>チャネル (SOCC) 抑制薬により強力に抑制されることを明らかにした (Obara, Yoshioka, Tanaka, et al., J Pharmacol Sci 152, 123–127, 2023; Liu, Yoshioka, Obara, Tanaka, Biol Pharm Bull 46, 997–1003, 2023)。したがって、PAF による膀胱平滑筋の収縮活動の増強効果が VDCC および SOCC を介した細胞外液からの Ca<sup>2+</sup>流入を介してもたらされることが明らかとなった。

なお、PAF によるモルモット膀胱平滑筋の収縮活動の増強効果は GLA によっても強力に抑制された。したがって、GLA は PAF が原因となる排尿 (蓄尿) 機能異常に対しても有効な予防・改善効果をもたらす可能性が示唆された。

##### (3) 回腸平滑筋に対する GLA の抑制効果

GLA はモルモット回腸平滑筋においても、ACh、ヒスタミンによる収縮反応を抑制した。ま

た、精管平滑筋と同様、KCl による脱分極性収縮反応を抑制することから、少なくとも VDCC やその下流に存在する細胞内情報伝達系が GLA の標的のひとつとなる可能性が示された。

回腸平滑筋での ACh、ヒスタミンによる収縮反応は VDCC 抑制薬によりほぼ完全に抑制されることから、VDCC が活性化される過程に GLA が作用する可能性を検討した。薬物受容体の刺激を介した VDCC の活性化は、transient receptor potential canonical (TRPC) チャネルの活性化により引き起こされることが報告されている。そこで、TRPC チャネルが GLA の標的となる可能性を想定し、回腸平滑筋での TRPC チャネルのサブタイプ (6 種類: *Trpc1*, *Trpc3-7*) の mRNA 発現を検討したところ、mRNA の発現が最も多いのは TRPC4 チャネル (*Trpc4*) であることが判明した。そこで、TRPC4 チャネルの機能的関与を検証する目的で、ACh、ヒスタミンによる収縮反応に対する GLA の抑制効果に及ぼす TRPC4 チャネル抑制薬の影響を検討した。しかし、GLA の抑制効果は、TRPC4 チャネル抑制薬非存在下、存在下の両者において同程度だった。したがって、GLA による回腸平滑筋の収縮反応の抑制に TRPC4 チャネルが関与する可能性は低いと判断された。

以上の結果から、副交感神経の興奮時に遊離される ACh やアレルギー反応時に肥満細胞から放出されるヒスタミンによって促進される腸管の蠕動運動に対して、GLA が有効な抑制効果を発揮する可能性が強く示された。また、GLA の摂取が下痢型の過敏性腸症候群などの消化管疾患に対して極めて有用となる可能性も明らかとなった。

#### (4) 冠動脈平滑筋における GLA の抑制効果

ブタ冠動脈において、GLA は U46619 (トロンボキサン A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) 誘導体) やプロスタグランジン F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) による収縮反応を強力に抑制する一方で、ACh、セロトニン、ヒスタミン、KCl による収縮反応に対しては顕著な抑制を示さないことが見出された。なお、シルドプロット解析の結果から、U46619 による収縮反応に対する GLA の抑制効果はプロスタノイド TP 受容体における競合的拮抗によるものであることが明らかとなった。さらに、ヒト TP 受容体を発現させたヒト細胞 (293T 細胞) において、GLA が U46619 による細胞内 Ca<sup>2+</sup> 濃度を抑制することも明らかとなった。したがって、冠動脈平滑筋において、GLA は TP 受容体を標的とし、これを競合的に抑制することでプロスタノイド類による収縮反応を抑制することが示された。

これらの結果は、GLA の摂取は、TXA<sub>2</sub> や PGF<sub>2α</sub> の冠動脈循環血濃度が上昇している患者において、冠動脈収縮抑制作用を発揮することにより、狭心症発作や心筋梗塞の発症を予防できる可能性を提示するものである。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 9件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Xu K, Shimizu M, Murai C, Fujisawa M, Ito D, Saitoh N, Nakagome Y, Yamashita M, Murata A, Oikawa S, Ou G, Yoshioka K, Obara K, Tanaka Y	4. 巻 10
2. 論文標題 Docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid strongly inhibit prostanoid TP receptor dependent contractions of guinea pig gastric fundus smooth muscle	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacology Research & Perspectives	6. 最初と最後の頁 e00952
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/prp2.952	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoshioka K, Obara K, Oikawa S, Uemura K, Yamaguchi A, Fujisawa K, Hanazawa H, Fujiwara M, Endoh T, Suzuki T, De Dios Regadera M, Ito D, Ou G, Xu K, Tanaka Y	4. 巻 12
2. 論文標題 Eicosapentaenoic acid (EPA)-induced inhibitory effects on porcine coronary and cerebral arteries involve inhibition of prostanoid TP receptors	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12829
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-16917-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoshioka Kento, Obara Keisuke, Oikawa Shunya, Uemura Kohei, Yamaguchi Akina, Fujisawa Kazuki, Hanazawa Hitomi, Fujiwara Miki, Endoh Taison, Suzuki Taichi, De Dios Regadera Montserrat, Ito Daichi, Ou Guanghan, Xu Keyue, Tanaka Yoshio	4. 巻 908
2. 論文標題 Docosahexaenoic acid inhibits U46619- and prostaglandin F <sub>2</sub> -induced pig coronary and basilar artery contractions by inhibiting prostanoid TP receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 174371
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejphar.2021.174371	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 Ou Guanghan, Fujisawa Miki, Yashiro Ayano, Xu Keyue, Yoshioka Kento, Obara Keisuke, Tanaka Yoshio	4. 巻 287
2. 論文標題 Prostanoid TP receptor stimulation enhances contractile activities in guinea pig urinary bladder smooth muscle through activation of Ca <sup>2+</sup> entry channels: Potential targets in the treatment of urinary bladder contractile dysfunction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 120130
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lfs.2021.120130	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 Obara Keisuke, Inaba Rikako, Kawakita Mirai, De Dios Regadera Montserrat, Uetake Tomomi, Murata Azusa, Nishioka Nanako, Kuroki Kota, Yoshioka Kento, Tanaka Yoshio	4. 巻 45
2. 論文標題 Docosahexaenoic Acid Selectively Suppresses U46619- and PGF2 -Induced Contractions in Guinea Pig Tracheal Smooth Muscles	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 240 ~ 244
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b21-00905	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 Liu Ge, Kaneko Mizuki, Yoshioka Kento, Obara Keisuke, Tanaka Yoshio	4. 巻 12
2. 論文標題 Platelet-activating factor (PAF) strongly enhances contractile mechanical activities in guinea pig and mouse urinary bladder	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 2783
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-06535-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Obara Keisuke, Kaneko Mizuki, Yamashita Mio, Liu Ge, Yoshioka Kento, Tanaka Yoshio	4. 巻 152
2. 論文標題 Platelet-activating factor (PAF) enhances guinea pig detrusor smooth muscle contractile activities by stimulating voltage-dependent Ca <sup>2+</sup> channels and store-operated Ca <sup>2+</sup> channels	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 123 ~ 127
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.04.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ou Guanghan, Komura Akane, Hojo Misaki, Kato Rina, Ikeda Masahiro, Fujisawa Miki, Xu Keyue, Yoshioka Kento, Obara Keisuke, Tanaka Yoshio	4. 巻 153
2. 論文標題 Pharmacological study on the enhancing effects of U46619 on guinea pig urinary bladder smooth muscle contraction induced by acetylcholine and , -methylene ATP and the possible involvement of protein kinase C	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 119 ~ 129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2023.08.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Liu Ge, Obara Keisuke, Yoshioka Kento, Tanaka Yoshio	4. 巻 46
2. 論文標題 Pharmacological Studies on the Ca <sup>2+</sup> Influx Pathways in Platelet-Activating Factor (PAF)-Induced Mouse Urinary Bladder Smooth Muscle Contraction	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 997 ~ 1003
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00923	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12件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 金子瑞季、山田奈々、劉鶴、吉岡健人、小原圭将、田中 芳夫
2. 発表標題 モルモット膀胱平滑筋の基礎張力及び自発性収縮活動に対する血小板活性化因子 (PAF) の効果の検討
3. 学会等名 第146回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原圭将、稲葉理花子、川北美礼、De Dios Regadera Montserrat、植竹智美、村田梓、西岡菜々子、黒木孝太、追川俊哉、吉岡健人、田中芳夫
2. 発表標題 ドコサヘキサエン酸 (DHA) はプロスタノイドTP受容体を介したモルモット気管平滑筋の収縮反応を選択的に抑制する
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉岡健人、小原圭将、追川俊也、上村洸平、山口明奈、藤澤和輝、花澤瞳、藤原実貴、遠藤太尊、鈴木太智、De Dios Regadera Montserrat、伊藤大地、齋藤昂、中込佑尚、山下冬馬、木口真由、齊藤祐花、仲尾友里、宮路陽南子、欧光瀚、徐可悦、田中芳夫
2. 発表標題 ブタ脳底動脈および冠動脈の収縮反応に対するエイコサペンタエン酸 (EPA) による抑制効果
3. 学会等名 第96回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉岡健人、小原圭将、追川俊也、上村洸平、山口明奈、藤澤和輝、花澤瞳、欧光瀚、徐可悦、田中芳夫
2. 発表標題 ドコサヘキサエン酸（DHA）はプロスタノイドTP受容体の抑制を介してU46619、プロスタグランジン（PG）F2 によるブタ冠動脈、脳底動脈の収縮を抑制する
3. 学会等名 第144回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徐可悦、清水美幸、村井千佳、藤澤美樹、欧光瀚、吉岡健人、小原圭将、田中芳夫
2. 発表標題 プロスタノイド及びプロスタノイド誘導体によるモルモット胃底平滑筋の収縮反応に対するn-3系多価不飽和脂肪酸（PUFA）の抑制効果
3. 学会等名 第63回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 欧光瀚、藤澤実樹、矢代彩乃、徐可悦、吉岡健人、小原圭将、田中芳夫
2. 発表標題 プロスタノイドによる膀胱平滑筋の基礎張力及び自発性収縮活動の増加はTP受容体の刺激とCa <sup>2+</sup> チャネルの活性化が関与する
3. 学会等名 第63回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徐可悦、清水美幸、村井千佳、藤澤美樹、欧光瀚、吉岡健人、小原圭将、田中芳夫
2. 発表標題 モルモット胃底平滑筋のプロスタノイド類による収縮反応に対するドコサヘキサエン酸（DHA）、エイコサペンタエン酸（EPA）の抑制効果
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2021年



1. 発表者名 欧光瀚、藤澤実樹、矢代彩乃、徐可悦、吉岡健人、小原圭将、田中芳夫
2. 発表標題 プロスタノイドTP受容体の刺激はCa <sup>2+</sup> チャネルの活性化を介してモルモット膀胱平滑筋の収縮活動を増強する
3. 学会等名 第65回 日本薬学会 関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉岡健人、小原圭将、追川俊也、上村洸平、山口明奈、藤澤和輝、花澤瞳、欧光瀚、徐可悦、田中芳夫
2. 発表標題 ブタ冠動脈及び脳底動脈におけるTP受容体を介した収縮反応をドコサヘキサエン酸 (DHA) は強力に抑制する
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 欧光瀚、藤澤実樹、矢代彩乃、徐可悦、吉岡健人、小原圭将、田中芳夫
2. 発表標題 膀胱平滑筋の収縮活動に対する各種プロスタノイドの影響とプロスタノイドTP受容体の役割
3. 学会等名 第4回下総薬理学研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉岡健人、小原圭将、追川俊也、上村洸平、山口明奈、藤澤和輝、花澤瞳、藤原実貴、遠藤太尊、鈴木太智、De Dios Regadera Montserra、伊藤大地、斎藤昂、中込佑尚、山下冬馬、木口真由、齊藤祐花、仲尾友里、宮路陽南子、欧光瀚、徐可悦、田中芳夫
2. 発表標題 エイコサペンタエン酸 (EPA) はU46619、プロスタグランジン (PG) F <sub>2</sub> によるプロスタノイドTP受容体を介したブタ冠動脈、脳底動脈の収縮反応を抑制する
3. 学会等名 第65回日本平滑筋学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 吉岡健人、小原圭将、追川俊也、上村洸平、山口明奈、藤澤和輝、花澤瞳、藤原実貴、遠藤太尊、鈴木太智、De Dios Regadera Montsera、伊藤大地、斎藤昂、中込佑尚、山下冬馬、木口真由、齊藤祐花、仲尾友里、宮路陽南子、欧光瀚、徐可悦、田中芳夫
2. 発表標題 冠動脈、脳底動脈の収縮反応に対するエイコサペンタエン酸（EPA）の抑制効果の機序 - プロスタノイドTP受容体での拮抗作用の可能性 -
3. 学会等名 日本薬学会第144年会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	吉岡 健人  (Yoshioka Kento)  (50758232)	東邦大学・薬学部・講師   (32661)	
研究分担者	田中 芳夫  (Tanaka Yoshio)  (60188349)	東邦大学・薬学部・教授   (32661)	

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
---------	---------