

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：32661

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17666

研究課題名（和文）ドコサヘキサエン酸による脳血管特異的収縮抑制効果の機序に関わる分子基盤の構築

研究課題名（英文）Studies on the mechanisms by which docosahexaenoic acid strongly inhibits chemical spasmogen-induced cerebral artery contractions

研究代表者

吉岡 健人 (Yosioka, Kento)

東邦大学・薬学部・講師

研究者番号：50758232

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：n-3系多価不飽和脂肪酸であるドコサヘキサエン酸（DHA）の持つ脳血管特異的な収縮抑制効果について検討し、以下の結果を得た。

1. ブタ冠動脈と脳底動脈のいずれにおいても、DHAはプロスタノイドTP受容体において競合的拮抗作用を示し、TP受容体を介した収縮反応を強力に抑制した。2. 脳底動脈ではDHAはエンドセリンによる収縮反応も抑制することが見出され、この機序は特定のK⁺チャンネルを開口することによってもたらされる可能性が見出された。3. DHAによるストア作動性カルシウムチャンネルの抑制効果を見出した。ただし、この抑制効果は脳底動脈特異的ではなく、胃底平滑筋および培養細胞で確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DHAは魚油に豊富に含まれる脂肪酸の一種であり、循環器系疾患に対する予防効果が数多く報告されている。今回のブタ脳底動脈を用いた検討によって、DHAが複数の機序で脳底動脈の過剰な収縮を抑制出来る可能性を示した。脳血管の異常収縮を伴う疾患に対し、DHAの摂取が広く予防効果を発揮する可能性を提示することができた。また、DHAの新たな標的としてSOCCを見出した。

研究成果の概要（英文）：In the present study, we examined the cerebrovascular-specific smooth-muscle relaxing effects of the n-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) and obtained three novel findings. 1) DHA inhibited TP receptor-mediated contractions in pig coronary and basilar arteries. These effects can be explained by the competitive binding of DHA to TP receptors. 2) In the basilar artery, DHA's effects could be partly attributed to K⁺ channel stimulation, which may be one mechanism by which DHA inhibits endothelin-1-induced contractions in basilar arteries. 3) DHA inhibited the store-operated calcium channel (SOCC). The inhibitory effect of DHA on SOCC was not specific to the basilar artery as it was also observed in gastric fundus smooth muscle and cultured kidney cells.

研究分野：薬理学

キーワード：ドコサヘキサエン酸 脳底動脈 プロスタノイドTP受容体

1. 研究開始当初の背景

n-3 系多価不飽和脂肪酸に分類されるドコサヘキサエン酸 (DHA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) は魚油に豊富に含有される脂肪酸の一種である。これらは循環系に対する保護効果が古くから知られており、疫学的調査により DHA、EPA の定期的な摂取は心血管疾患の罹患率や死亡率の低下をもたらすことが報告されている。また、脳血管に対しても一定量以上の定期的な魚料理の摂取が脳血管疾患の発症率を有意に低下させることが報告されている。これらの効果は、DHA・EPA の持つ抗炎症作用の結果として捉えられてきた。DHA・EPA はアラキドン酸代謝に対し競合的に代謝されるため、炎症性メディエーターであるプロスタグランジン類やロイコトリエン類の産生が抑制され抗炎症作用を示すと考えられている。また、近年ではこれらに加えて n-3 系多価不飽和脂肪酸の代謝物にも抗炎症作用があることが報告されている。DHA、EPA 代謝物がマクロファージの挙動を変化させ、抗炎症作用を発揮するといった免疫細胞に対する直接的な影響もその一例である。一方で、研究代表者の所属する研究室ではこうした代謝阻害等によらない DHA の効果としてトロンボキサン A₂ (TXA₂) 受容体 (TP 受容体) 拮抗作用を報告してきた。

脳血管の病的な収縮においても TXA₂ が関与していることが報告されており、TXA₂ 合成酵素阻害薬であるオザグレルは、くも膜下出血術後の脳血管攣縮 (異常な収縮) およびこれに伴う脳虚血症状の改善に用いられる。こうしたことから、脳血管においても TP 受容体刺激による収縮反応に対する DHA の抑制効果が観察できることが予想された。そこで、ブタ脳底動脈標本に対して各種収縮反応に対する DHA の効果を検討したところ、脳底動脈においても、DHA が U46619 (TXA₂ 安定誘導体) 刺激による収縮反応を強力に抑制することが観察された。一方で、エンドセリン-1 (ET-1) 刺激による収縮反応に対しても DHA は比較的強い抑制作用を示すことが見出された。これは冠動脈標本では観察されなかった事象であった。また、高カリウム溶液を用いた、脱分極性刺激による収縮反応に対する DHA の効果を検討したところ、収縮の抑制は確認されなかった。この他の予備実験では、ヒスタミンによる刺激に対しても脳血管特異的な DHA の収縮反応抑制作用が観察された。こうした予備検討の結果から DHA には、脳血管においては従来報告されている機序とは異なる新しい収縮反応抑制機序が存在する可能性が示唆された。

2. 研究の目的

本研究の目的は新たに見出された DHA の脳血管特異的な収縮反応抑制作用の背後にある分子基盤を薬理学、生化学及び分子生物学的なアプローチにより解明することにあった。具体的には以下の項目を検討した。

- (1) DHA のこれまでに見出されていた TP 受容体拮抗作用が、ブタ脳底動脈でも発揮される可能性
- (2) 脳血管で観察される ET-1 等の非 TP 受容体刺激薬による収縮反応に対する DHA の抑制効果の機序

3. 研究の方法

ブタ脳から摘出したブタ脳底動脈を用いて各種収縮薬および脱分極性刺激による収縮反応に対する DHA の影響を検討した。具体的には以下のとおりである。

ブタの脳は東京芝浦臓器株式会社から入手し、氷冷した Krebs-HEPES 溶液中で研究室に輸送した。その後、脳から脳底動脈を摘出し、側枝および結合組織をはさみで除去した後、血管内の血液を Krebs-HEPES 溶液を血管内に通過させることで除去した。血管を 2-3 mm のリング状に切断しスチールフックで normal Tyrode's 液を満たした 6 mL 器官槽に懸垂し張力トランスデューサーと接続した。張力変化はトランスデューサーをアンプに接続し PowerLab™ および LabChart™ を使用して記録した。60 分間のインキュベーションの後、80 mM KCl normal Tyrode's 液に器官槽内液を入れ替え 20 分間にわたる収縮反応を 2 回誘発させた。洗浄後 L-NAME を添加し 20 分後、器官槽内の栄養液を 80 mM KCl normal Tyrode's 液に入れ替えた後、再度 L-NAME を添加し、20 分間収縮させた。以後も内皮からの NO の産生を抑制するために栄養液中には常に L-NAME を添加した。また、全ての実験は内因性プロスタノイドの影響を排除するため、indomethacin 存在下で行った。標本が定常状態に達した後、U46619 (トロンボキサン A₂ アナログ)、prostaglandin F_{2α} (PGF_{2α})、ET-1、80 mM KCl、BaCl₂ のいずれかで標本を収縮させ、収縮反応が一定になるまで観察し、収縮反応が一定になったところで、DHA を投与し標本の弛緩が一定になるまで観察した。その後、papaverine (PPV) を投与し、反応が一定になるまで観察し、この弛緩を最大弛緩とした。濃度反応曲線の作成では 3 回目の 80 mM KCl 収縮の後に各濃度の DHA を投与し、40 分間インキュベートした後、U46619 を累積的に投与した。SQ29,548 存在下での DHA の影響の評価に際しては、PGF_{2α} による収縮反応が一定に達したところで SQ29,548 を投与し、弛緩 (抑制) 作用が一定になるまで観察した後に DHA を投与した。その後、DHA の弛緩 (抑制) 作用が一定となったところで PPV を投与し、最大弛緩を観察した。K⁺チャネル抑制薬存在下での ET-1 による収縮反応に対する DHA の影響の検討に際し

ては、3 回目の 80 mM KCl 収縮の後、各種 K⁺チャネル抑制薬を投与し、30 分後に ET-1 を投与し、収縮させた。

(2) 培養細胞を用いたストア作動性カルシウムチャネル (SOCC) に対する DHA の影響の検討
293T 細胞に Fura2-AM を負荷させ Ca²⁺除去溶液中で細胞内 Ca²⁺濃度を Fura2 蛍光比として測定した。DHA もしくは DHA の溶媒の EtOH を投与し 10 分間インキュベートした後、cyclopiazonic acid (CPA) を投与し 5 分後、細胞外液に Ca²⁺を添加し SOCC からの細胞内への Ca²⁺の流入に伴う細胞内 Ca²⁺濃度変化を測定した。なお、測定終了後、ionomycin と Mn²⁺を培地に投与し、Fura2 蛍光を消失させ測定した蛍光強度をバックグラウンド蛍光とした。

4 . 研究成果

1) 研究の主な成果

ブタ脳底動脈の収縮反応に対する DHA の抑制効果

DHA は U46619 および PGF_{2α}、ET-1 による持続性収縮反応を強力に抑制した。一方で、80 mM KCl による持続性収縮反応に対してはほとんど抑制を示さず、予備検討で得られた結果が改めて確認された。U46619 による収縮反応ならびに PGF_{2α} による収縮反応の大部分はプロスタノイド TP 受容体を介していることは、TP 受容体拮抗薬である SQ29,548 による検討で明らかにしており、DHA が TP 受容体を介した収縮反応を脳底動脈でも抑制することが示された。一方で、ET-1 による収縮を DHA が抑制することはその他の組織、例えばブタ冠動脈では観察されない現象であった。

U46619 の濃度反応曲線に対する DHA の抑制効果

DHA は U46619 による収縮反応の濃度反応曲線に対してブタ冠動脈では競合的拮抗作用を示したが、脳底動脈では Schild plot 解析の結果、回帰直線の傾きが 1 より有意に大きくなり (2.15) 競合的拮抗とは言えないものであった。このことは、DHA が U46619 による収縮反応に対し、TP 受容体における競合的拮抗に加え、それ以外の機序によっても抑制効果を発揮する可能性を示していると考えられた。

SQ29,548 存在下での PGF_{2α} によるブタ脳底動脈の収縮反応に対する DHA による抑制効果

選択的 TP 受容体拮抗薬である SQ29,548 存在下で残存した PGF_{2α} による脳底動脈の収縮反応に対しても DHA は抑制作用を示した。このことは、DHA が TP 受容体拮抗作用以外の収縮抑制作用を有していることを示唆するものであり、上述の Schild plot 解析の結果の妥当性を支持していた。また、SQ29,548 存在下で誘発された PGF_{2α} による収縮反応は、より高濃度の SQ29,548 によっても抑制されず、TP 受容体以外の収縮性プロスタノイド受容体 (FP 受容体、EP₁ 受容体、EP₃ 受容体) の拮抗薬でも抑制されなかった。したがって、TP 受容体拮抗薬存在下で誘発された収縮成分がどの受容体を介しているか不明であるものの、SQ29,548 存在下での PGF_{2α} による収縮反応に対する DHA の抑制効果に、これらの受容体 (FP 受容体、EP₁ 受容体、EP₃ 受容体) での拮抗作用が関与する可能性は否定された。

K⁺チャネル抑制薬存在下での ET-1 による収縮反応に対する DHA の影響

ブタ脳底動脈の収縮反応に対して抑制的に機能していると考えられる大コンダクタンズカルシウム活性化カリウムチャネル (BK チャネル) の関与の可能性を検証する目的で、その抑制薬である iberiotoxin (IbTx)、tetraethylammonium (TEA) の影響を検討した。しかし、DHA は、BK チャネルのいずれの抑制薬存在下での ET-1 による収縮反応に対しても抑制効果を示した。このことは DHA による収縮抑制効果に BK チャネルの活性化が関与する可能性が低いことを示すものであると考えられた。

ブタ脳底動脈の BaCl₂ 収縮に対する DHA の影響

BaCl₂ による収縮反応に対して、DHA は抑制作用を示さなかった。BaCl₂ は内向き整流性カリウムチャネル (Kir チャネル) の抑制薬であり、BaCl₂ によって Kir チャネルが抑制されると膜電位が脱分極し、電位依存性カルシウムチャネル (VDCC) の活性化と VDCC からの Ca²⁺流入をもたらすことで収縮を引き起こすと考えられる。DHA は 80 mM KCl による収縮反応を抑制しないこと、BK チャネル抑制薬存在下での収縮反応は抑制すること、BaCl₂ による収縮反応は抑制しないこと、これらを合わせて考えると、DHA は Kir チャネルを開口させることで膜電位を過分極させ VDCC の活性化を抑制することで収縮反応を抑制している可能性が推察された。

DHA によるストア作動性カルシウムチャネル (SOCC) の抑制

平滑筋の収縮反応に重要な役割を果たしている Ca²⁺の細胞内への流入経路として、VDCC 以外に SOCC が挙げられる。今回、SOCC に対する DHA による抑制作用を検討し、強力な抑制効果を示す実験結果を得た。具体的には、ヒト由来培養細胞 (293T 細胞) で検討したところ、DHA は CPA によって誘発される小胞の Ca²⁺枯渇を契機として活性化される SOCC からの Ca²⁺流入を強力に抑制することを見出した。

以上の結果から DHA がブタ脳底動脈で TP 受容体拮抗作用と TP 受容体拮抗に依らない収縮抑制作用を有する可能性が明らかとなり、後者の少なくとも一部は Kir チャネルの開口作用に依るものである可能性が高いことが明らかとなった。また、DHA が SOCC からの Ca²⁺流入を抑制する作用を示すことも明らかとなり、脳底動脈の収縮反応に対する抑制に関与している可能性が示唆された。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

本研究では、DHA が U46619 や $\text{PGF}_{2\alpha}$ 、ET-1 による脳底動脈の収縮反応を即時的かつ強力に抑制することを示した。この結果は国内外でこれまでに報告されていない結果である。

本研究で使用した脳底動脈の攣縮は、脳梗塞後の予後との関わりが指摘されており、 TXA_2 や $\text{PGF}_{2\alpha}$ は脳動脈攣縮の誘発因子であると考えられているため、DHA がこれらによる攣縮を即時的に抑制することができるとの知見は臨床的にも非常に大きな意味をもつ。また、ET-1 も脳血管を強力に収縮させる因子であり、TP 受容体を介した収縮反応のみならず、ET-1 による収縮反応を強力に抑制出来る DHA のこの薬理作用は臨床的にも重要であると考えられる。

今回、DHA の脳底動脈収縮に対する抑制作用に関わる標的のひとつが TP 受容体であることを示したことは、脳血管疾患に対する DHA の保護効果を説明する科学的根拠を明示できたと考えられる。DHA の疾患予防効果は広く知られているが、疫学的研究が多く、その根拠を作用機序とともに明確に示した研究報告は少ないため、社会的意義は大きいと考えられる。

日本における 2022 年の死因順位の第 4 位は脳血管疾患で、漸減傾向にはあるが、依然として主要な死因の一つであることには変わりない。また、要介護者の介護が必要となった主要原因では脳血管疾患は全体で第 2 位、重度要介護者においては第 1 位と認知症と並ぶ主要原因である。日本における要介護認定者の総数は 2010 年と比較しても 1.68 倍と増加しており、社会的な負担は今後ますます大きくなると考えられ、脳血管疾患の予防は重要なテーマである。今回示された DHA による脳血管の収縮に対する幅広いスペクトラムに対する抑制効果は、魚の定期的な摂取という簡便な行為が脳血管疾患の予防の一助となり得ることを示すと考えられる。

(3) 今後の展望

研究期間内では DHA により開口される Kir チャネルの具体的なサブタイプを検討できなかった。このため、今後、脳底動脈で発現している Kir チャネルサブタイプを同定すると共に、強制発現細胞を構築しパッチクランプ法を用いて DHA が Kir チャネルを開口させる可能性を検討していく。また、これらの効果が他の多価不飽和脂肪酸でも観察されるかどうかも検討していく。

(4) 当初予期していなかった事象から得られた新たな知見

DHA の SOCC に対する抑制作用は脳底動脈特異的な作用ではなく、他の平滑筋組織でも認められるものであった。特に、胃底平滑筋を用いた検討から、ブラジキニンによる収縮反応に対する DHA による抑制効果に胃底平滑筋の SOCC に対する抑制が関与することを見出した。

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 6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, Saitoh N, Nakagome Y, Yamashita T, Kiguchi M, Saito Y, Nakao Y, Miyaji H, 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 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 ²⁺ 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 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 ₂ -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 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, 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 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 ²⁺ /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 ²⁺ channels and store-operated Ca ²⁺ 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 - |

〔学会発表〕 計11件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 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、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 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 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 金子瑞季、山田奈々、劉鵠、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 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 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 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 ²⁺ 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 ²⁺ 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、藤原実貴、遠藤太尊、鈴木太智、De Dios Regadera Montserrat、伊藤大地、斎藤昂、中込佑尚、山下冬馬、木口真由、齋藤祐花、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 |

| |
|--|
| 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、斎藤昂、中込佑尚、山下冬馬、木口真由、齋藤祐花、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 ₂ 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 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

DHA及びEPAが プロスタノイドによる胃の収縮反応を強力かつ即時的に抑制することを発見
https://www.toho-u.ac.jp/press/2022_index/20220510-1203.html
エイコサペンタエン酸（EPA）が循環器系疾患を予防するメカニズムの一端を解明
https://www.toho-u.ac.jp/press/2022_index/20220816-1223.html

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 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|