

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 23 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790744

研究課題名(和文) 脳内大麻による中枢性交感神経-副腎髄質系賦活抑制作用の脳内機序解明

研究課題名(英文) Central regulation mechanisms of brain endocannabinoid-induced inhibitory effects on central activation of sympatho-adrenomedullary outflow

研究代表者

清水 孝洋 (SHIMIZU, Takahiro)

高知大学・教育研究部医療学系・准教授

研究者番号：00363276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス反応に関与する交感神経 副腎髄質(SA)系の脳内賦活制御機構を脳内エンドカンナビノイド(eCB、所謂脳内大麻)の2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)及びSA系賦活制御中枢の視床下部室傍核(PVN)に着目して解析した。結果、(1)SA系賦活に関与する新たな脳内プロスタノイド産生機構を2-AGとの関連で明らかにした。(2)PVN性のSA系賦活反応に対し脳内eCBが抑制的に作用し、その作用がPVNへ入力する脳内グルタミン酸(Glu)神経に対する前シナプス性のGlu遊離抑制による可能性を明らかにした。以上の成果よりストレス関連疾患に対し脳内大麻が新たな治療標的となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined central regulation mechanisms of sympatho-adrenomedullary (SA) outflow, which plays an important role in pathophysiological responses to stressors, regarding brain 2-arachidonylglycerol (2-AG), an endogenous ligand for cannabinoid receptors (endocannabinoid, eCB), and the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN), a regulatory center of the outflow. The results from the present studies suggest that (1) brain 2-AG can be metabolized to prostaglandin E2 (PGE2) glycerol ester, thereby activating the SA outflow as a precursor of PGE2, and that (2) brain eCB can be suppressively involved in the central SA outflow in the PVN by inhibiting glutamate release from the glutamatergic nerves innervating the PVN. These findings indicate a possibility that drugs activating brain eCB signals may be beneficial for clinical application to "stress-related disorders", such as hypertension, developed by high levels of stress-induced excess activation of the SA outflow.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般(含心身医学)

キーワード：脳内大麻 エンドカンナビノイド 2-アラキドノイルグリセロール カンナビノイドCB受容体 中枢性交感神経-副腎髄質系 グルタミン酸神経系 視床下部室傍核(PVN) ストレス

1. 研究開始当初の背景

(1) 生体が種々のストレスに曝露された際、その刺激は脳内神経伝達物質の変動に変換され、様々なストレス反応が惹起される事が知られている。このストレス反応に関わる中枢神経系からの出力系に交感神経-副腎髓質(SA)系があり、この系の過剰な活性化は高血圧症、消化性潰瘍、免疫機能低下による発癌などを引き起こす (McDougall et al., *Auton Neurosci* 2005;123:1-11; Vanitallie, *Metabolism* 2002;51:40-5)。よって、ストレス性疾患に対する原因療法・予防医学的治療法の開発には、SA系賦活の中枢性制御機構を明らかにする必要がある。

代表者の所属グループではこれまで、種々のストレス関連物質 [コルチコトロピン放出因子 (CRF)、アルギニン-バソプレシン (AVP)、ボンベシン (BB)、ヒスタミン、ニコチンなど] のラット脳室内投与による血液中のカテコールアミン [ノルアドレナリン (NA) 及びアドレナリン (Ad)] の増加がシクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害薬により著しく抑制された事から、中枢性 SA 系賦活機構における脳内アラキドン酸 (AA) の COX 代謝物、プロスタノイド (PG) 類の関与について明らかにしてきた (Yokotani et al., *Eur J Pharmacol* 2001;419:183-9; Okada et al., *Eur J Pharmacol* 2002;457:29-35; Shimizu et al., *Eur J Pharmacol* 2006;541:152-7; 2009;606:77-83; Lu et al., *Eur J Pharmacol* 2008;590:177-84)。

そこで、CRF、AVP 及び BB の脳室内投与により惹起される中枢性 SA 系賦活に関与する脳内 AA 産生経路を解析したところ、①代表的な AA 産生酵素であるホスホリパーゼ A₂ではなく、脳内ホスホリパーゼ C (PLC) が関与する事が、両酵素の阻害薬を用いた実験より明らかになった (Okada et al., *Eur J Pharmacol* 2003;475:46-54; Shimizu et al., *Eur J Pharmacol* 2004;499:99-105, 2005;514:151-8)。②更に、脳内 PLC により細胞膜リン脂質から生成されたジアシルグリセロール (DAG) が DAG リパーゼ (DGL) により加水分解されて 2-アラキドノイルグリセロール (2-AG) が生じ、2-AG が更にモノアシルグリセロールリパーゼ (MGL) により加水分解されて AA が産生される、という 脳内 PLC/DAG/2-AG/AA 経路が中枢性 SA 系賦活に関与する事が、DGL 及び MGL の阻害薬を用いた実験より明らかになった (Okada et al., *Eur J Pharmacol* 2003;475:46-54; Shimizu et al., *Eur J Pharmacol* 2004;499:99-105; 2005;514:151-8; 2010;641:54-60; 2012;658:123-31; Shimizu and Yokotani, *Eur J Pharmacol* 2008;582:62-9)。

(2) 興味深い事に、中枢性 SA 系賦活時に脳内で産生される AA 前駆体、2-AG は大麻の主成分マリファナの受容体であるカンナビノイド CB 受容体の内因性リガンド、つまりエンドカンナビノイド (eCB) である事、更に 2-AG が主要な脳内 eCB (いわゆる 脳内大麻) である事が報告されている (Sugiura et al., *Prog Lipid Res* 2006;45:405-46)。そこで、CRF、AVP 及び BB の脳室内投与により惹起される中枢性 SA 系賦活に対する脳内 eCB の役

割について検討した。結果、①本賦活反応は CB₁ 受容体遮断薬により著しく増強された一方、CB₁ 受容体刺激薬では著しく抑制された (Shimizu and Yokotani, *Eur J Pharmacol* 2008;582:62-9; Shimizu et al., *Eur J Pharmacol* 2010;641:54-60; 2012;658:123-31)。②更に、eCB 消失を遅延させるカンナビノイド取込み阻害薬によっても本賦活反応が抑制された (Shimizu et al., *Eur J Pharmacol* 2010;641:54-60; 2012;658:123-31)。

以上の成績から、脳内 eCB (おそらく 2-AG) は CB₁ 受容体を介して中枢性 SA 系賦活に対し抑制性に関与する事が明らかとなった。

また、2-AG は神経活動に対してネガティブ・フィードバック様の神経興奮抑制作用を有する事が示されている。すなわち、興奮した神経の後シナプスにおいて細胞膜リン脂質から産生された 2-AG がシナプス間隙に遊離され、前シナプスの CB₁ 受容体に逆行性に作用して神経伝達物質の遊離を抑制する (Sugiura et al., *Prog Lipid Res* 2006;45:405-46)。この逆行性の抑制性調節を受ける神経系の 1 つにグルタミン酸神経系が知られており (Kano et al., *Physion Rev* 2009;89:309-80)、本神経系は中枢性 SA 系賦活の制御中枢である視床下部室傍核 (PVN) へ興奮性の入力をする事が報告されている (Pyner S, *J Chem Neuroanat* 2009;38:197-208)。

2. 研究の目的

上記の背景及びこれまでの研究成果をもとに、本研究課題では、(1) 脳内 eCB が中枢性 SA 系賦活に対し抑制作用を示す事、(2) 脳内 eCB による中枢性 SA 系賦活抑制作用の標的が視床下部のグルタミン酸神経系である可能性、(3) 中枢性 SA 系賦活に関わる視床下部 (特に PVN) のニューロンにおける eCB 合成酵素 (PLC/DGL)、CB₁ 受容体及びグルタミン酸受容体の脳内分布、を明らかにする事を目的とした。

3. 研究の方法

実験にはウレタン麻酔下の雄性ラットを用いた。経時的な動脈血採血及び麻酔中の持続的な補液 (生理食塩水静注) のため、鼠径動脈と静脈にそれぞれカテーテルを留置した。術後、脳定位固定装置に頭部を固定し、側脳室及び PVN への薬物投与のための小孔を頭蓋骨にドリルを用いて開けた (Shimizu et al., *Eur J Pharmacol* 2004;499:99-105)。

3時間経過後、脳内へ種々の薬物 (2-AG、BB など) を以下の様に投与した。(1) 脳室内への薬物投与は、微細なステンレスカニューレ (27G) を用いて行った。(2) PVN への薬物投与は、微細なガラス製カニューレ (約 30G) を用いて行った。

薬物投与後、経時的に動脈血を採取し、血漿中のカテコールアミン (NA 及び Ad) をアルミナ抽出し、高速液体クロマトグラフィーを用いて電気化学的に定量する事で、SA 系賦活の程度を評価した (Shimizu et al., *Eur J Pharmacol* 2004;499:99-105)。また、CB₁ 受容体及びグルタミン酸受容体に対する各種刺激薬及び遮断薬、ならびに各種阻害薬 (カンナビノイド取込み阻害薬、MGL 阻害薬) の脳室内前処置が、上記の脳内薬物投与によ

る血漿カテコールアミン増加に及ぼす影響を検討した。

なお、PVN への薬物投与を行った場合、実験終了後に全脳を摘出・ホルマリン固定し、PVN を含む凍結脳切片を作成した。これを Nissl 染色する事で、薬物投与カニューレの先端の脳内部位を確認した。

また、SA 系に投射する PVN ニューロンにおける eCB シグナル関連分子群及びグルタミン酸受容体の発現分布を検討するため、単シナプス性の逆行性トレーサー、フルオロゴールド (FG) をペントバルビタール麻酔下にて脊髄 T8 レベルに微量注入し、脊髄投射性の PVN ニューロンを標識したラットモデルを作成した (Shimizu et al., Eur J Pharmacol 2011;654:241-8)。FG 注入 2 週間後、上記と同様の施術・薬物投与を行い、パラホルムアルデヒドを左心室より灌流し、脳組織を固定した。その後、固定脳組織の摘出を行い、PVN を含む凍結脳切片を作成し、蛍光免疫組織染色法により上記分子群の発現分布を蛍光顕微鏡下にて観察した。同時に神経興奮の指標である Fos の発現分布についても検討した。FG 標識細胞は紫外線励起により可視化し、蛍光顕微鏡下にて観察した。

4. 研究成果

上記のとおり、eCB (脳内大麻) である 2-AG が中枢性 SA 系賦活時に脳内で産生され、本賦活に対して二方向性の役割、すなわち、(1) 脳内 AA/PG 類前駆物質としての促進性役割、かつ (2) CB₁ 受容体を介した eCB としての抑制性役割、を有する事を明らかにしてきた。しかしながら、これら成績は酵素阻害薬等を用いた実験による間接的なエビデンスに基づくものであったため、2-AG そのものを用い、外来性投与 2-AG が中枢性 SA 系賦活に及ぼす影響について検討した。

脳室内投与 2-AG は有意な血漿カテコールアミン増加を惹起し、その反応は JZL184 (MGL 阻害薬) 及びインドメタシン (COX 阻害薬) の脳室内前処置により抑制された。一方、MGL により分解されない 2-AG アナログである 2-AG エーテル (2-AG-E、すなわち AA へ代謝されない 2-AG) の脳室内投与では、血漿カテコールアミンの有意な増加は見られなかった。これら成績から、脳室内投与 2-AG による中枢性 SA 系賦活には、2-AG が AA/PG 類に代謝される事が必須であると考えられる。

更に、BB 脳室内投与による血漿カテコールアミン増加は 2-AG-E 脳室内前処置により有意に抑制され、その抑制作用はリモナバント (Rimo) (CB₁ 受容体遮断薬) 存在下で消失した。これら成績から、外来性に投与された 2-AG は脳内 CB₁ 受容体を介して中枢性 SA 系賦活を抑制したものと考えられる。

以上の実験成績より、中枢性 SA 系賦活に対する 2-AG の二方向性の役割 (脳内 AA/PG 類前駆物質かつ eCB) が更に明らかとなった (Shimizu et al., J Pharmacol Sci 2013;121:157-71)。

この 2-AG は上記のとおり、脳内 eCB として神経活動に対するネガティブ・フィードバック様の神経興奮抑制作用を有する事が示されており、本抑制性調節を受ける神経系の 1 つにグルタミン酸神経系が知られている。すなわち、後シナプスのグルタミン酸受容体刺激により、細胞膜リン脂質から PLC/DGL により 2-AG が産生され、シナプス間隙に遊離された後、前シナプスの CB₁ 受容体へ逆行性に作用してグルタミン酸の遊離が抑制される。更にシナプス間隙に遊離された 2-AG は細胞内へ取込まれて AA とグリセロールに速やかに分解されて不活性化される (図 1) (Sugiura et al., Prog Lipid Res 2006;45:405-46; Di Marzo, Trends in Pharmacol Sci 2006;27:134-40)。

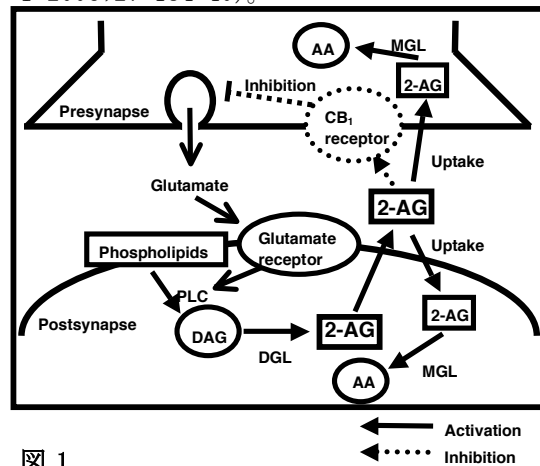


図 1.
2-AG による逆行性の神経興奮抑制

そこで、グルタミン酸神経系に着目し、脳内 eCB による中枢性 SA 系賦活抑制機構を検討した。

はじめに、BB 脳室内投与による血漿カテコールアミン増加が、UCM707 (カンナビノイド取込み阻害薬) 脳室内前処置により有意に抑制され、Rimo の脳室内前処置では BB による増加反応が有意に増強された事から、BB による中枢性 SA 系賦活に対し脳内 eCB が抑制性に関与する事が確認された。続いて、BB による血漿カテコールアミン増加は MK-801 (NMDA 型グルタミン酸受容体 (NMDA 受容体) 遮断薬) の脳室内前処置により有意に抑制された。この結果から、BB による中枢性 SA 系賦活に脳内グルタミン酸神経系が関与する事が示唆された。一方、NMDA (NMDA 受容体刺激薬) の脳室内投与は BB と同様有意な血漿カテコールアミン増加を惹起したが、NMDA によるこの増加反応は、BB とは異なり、UCM707 及び Rimo 脳室内前処置の影響を受けなかった。以上の成績より、BB による中枢性 SA 系賦活に対する脳内 eCB の抑制作用は、少なくとも NMDA 受容体よりも上流、すなわちグルタミン酸神経の後シナプスよりも上流を作用点として惹起された可能性が考えられる (投稿準備中)。

グルタミン酸神経系は上記のとおり、中枢性 SA 系賦活の制御中枢である PVN へ興奮性の入力をする事が報告されている (Pyner, J

Chem Neuroanat 2009;38:197-208)。そこでこのPVNに着目し、中枢性 SA 系賦活に対する脳内 eCB の抑制性作用機序を解析した。

はじめに、BB を PVN へ微量投与すると、脳室内投与時と同様、有意な血漿カテコールアミン増加を惹起した。また、この増加反応は、UCM707 脳室内前処置により有意に抑制された一方、Rimo の脳室内前処置により有意に増強された。更に FG 標識モデルを用いた検討より、(1) eCB である 2-AG の産生酵素、DGL 陽性の脊髄投射性ニューロンが PVN に存在し、(2) BB 脳室内投与により本投射性ニューロンにおいて神経興奮の指標である Fos の発現が誘発された (Shimizu et al., J Pharmacol Sci 2013;121:157-71)。上述した、NMDA 受容体刺激薬/遮断薬を用いた実験成績と合わせて考えると、BB により産生された脳内 eCB (=2-AG) は PVN へ入力しているグルタミン酸神経系に対し前シナプスレベルでグルタミン酸遊離抑制を惹起し、中枢性 SA 系賦活を抑制している可能性が考えられた (図 2) (投稿準備中)。

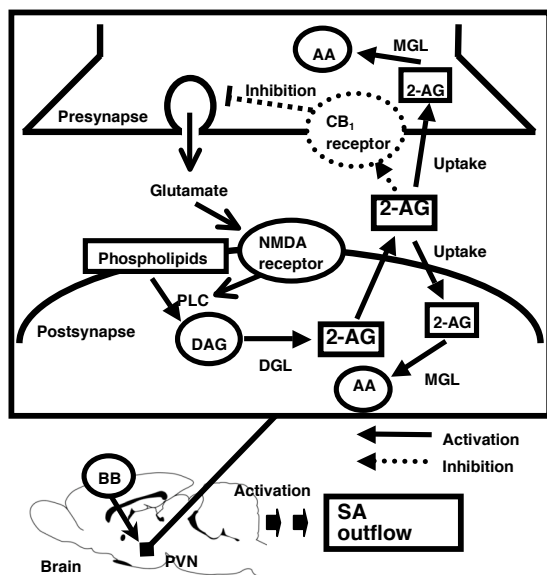


図 2. 想定される中枢性 SA 系賦活に対する脳内 eCB の抑制性制御機構

脳内 2-AG は、上述したように AA→PG 類へと代謝されて中枢性 SA 系賦活惹起にも関与すると考えられるが、一方で近年、2-AG 由来の新たな PG 類産生経路が報告された。すなわち、2-AG が直接 COX で代謝されて PG-グリセロールエステル (PG-G) が生じ、これが加水分解されて PG 類が遊離する、という経路である (Guindon and Hohmann, Br J Pharmacol 2008;153:1341-3)。そこで代表的な PG 類の PGE₂ 及び PGE₂-G に着目し、外来性に投与された PGE₂-G が中枢性 SA 系賦活に及ぼす影響を検討した。

脳室内投与 PGE₂-G は有意な血漿カテコールアミン増加を惹起し、その反応は JZL184 脳室内前処置により抑制された。更に、PGE₂ 受容体の各サブタイプ (EP₁-EP₄) に対する刺激薬ならびに遮断薬を用いた実験から、PGE₂-G による血漿カテ

コールアミン増加には主に脳内 EP₃ 受容体が関与する事が示唆された。以上の成績から、脳内 2-AG による中枢性 SA 系賦活反応において、少なくとも 2-AG から産生された PGE₂-G が PGE₂ 産生源として機能し、脳内 EP₃ 受容体を介して本賦活反応が惹起されたものと考えられる (Shimizu et al., Neuropharmacology 2014;82:19-27)。

以上、本研究課題の成果をまとめると、①脳内 2-AG が中枢性 SA 系賦活に対し二方向性の役割 (脳内 PG 類前駆物質としての促進性役割、かつ、CB₁ 受容体を介した eCB としての抑制性役割) を有する事が更に明らかとなった。②PVN 刺激による SA 系賦活反応に対し、脳内 eCB が抑制的に作用し、その作用機序が eCB による PVN 投射性グルタミン酸神経系からのグルタミン酸遊離抑制に起因する可能性が示唆された。③SA 系賦活に関与する新たな脳内 PG 類産生機構として、2-AG/PG-G/PG 類経路が関与する可能性が明らかとなった。これら成績より、中枢性 SA 系賦活の抑制、ひいてはストレス関連疾患の治療・発症予防には脳内 eCB シグナルを増強する薬物 (カンナビノイド取込み阻害薬など) 及び脳内 PG 類産生を低下させる薬物 (COX 阻害薬など) が有効であると考えられる。

なお、本研究課題の目的 (3) で掲げた、SA 系に投射する PVN ニューロンにおける eCB シグナル関連分子群及びグルタミン酸受容体の発現分布の検討は、DGL 以外の分子についての詳細な結果は得られなかった。また、脳内 eCB の作用点が PVN 投射性グルタミン酸神経系である事を示す直接的なエビデンスも残念ながら得られなかった。今後、eCB の抑制作用機序を PVN へ入力しているグルタミン酸神経系に着目して更に解析する必要がある。あわせて、PVN の脊髄投射性ニューロンに着目し、BB 受容体、2-AG/AA/PG 類産生酵素群、CB₁ 受容体及び NMDA 受容体の発現分布を更に解析し、2-AG/AA の産生部位及び作用部位についても明らかにする必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

① Shimizu T, Tanaka K, Nakamura K, Taniuchi K, Yawata T, Higashi Y, Ueba T, Dimitriadis F, Shimizu S, Yokotani K, Saito M. Possible involvement of brain prostaglandin E₂ and prostanoid EP₃ receptors in prostaglandin E₂ glycerol ester-induced activation of central sympathetic outflow in the rat. Neuropharmacology, 82, 19-27, 2014 (DOI:10.1016/j.neuropharm.2014.03.005.), 査読有。

② Tanaka K, Shimizu T*, Higashi Y, Nakamura K, Taniuchi K, Dimitriadis F, Shimizu S, Yokotani K, Saito M. Central bombesin possibly induces S-nitrosylation of cyclooxygenase-1 in pre-sympathetic neurons of rat hypothalamic paraventricular nucleus. Life Sci., 100, 85-96, 2014 (DOI:10.1016/j.lfs.2014.01.079.) (*Corresponding author), 査読有。

- ③ Tanaka K, Shimizu T*, Yanagita T, Nemoto T, Nakamura K, Taniuchi K, Dimitriadis F, Yokotani K, Saito M. Brain RVD-haemopressin, a haemoglobin-derived peptide, inhibits bombesin-induced central activation of adrenomedullary outflow in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 171, 202-213, 2014 (DOI:10.1111/bph.12471.) (*Corresponding author), 査読有。
- ④ Shimizu T, Tanaka K, Yokotani K. Stimulatory and inhibitory roles of brain 2-arachidonoylglycerol in bombesin-induced central activation of adrenomedullary outflow in rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 121, 157-171, 2013 (DOI:10.1254/jphs.12208FP), 査読有。
- ⑤ Shimizu T, Tanaka K, Nakamura K, Taniuchi K, Yokotani K. Brain phospholipase C, diacylglycerol lipase and monoacylglycerol lipase are involved in (±)-epibatidine-induced activation of central adrenomedullary outflow in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 691, 93-102, 2012 (DOI:10.1016/j.ejphar.2012.07.017.), 査読有。
- ⑥ Tanaka K, Shimizu T, Lu L, Nakamura K, Yokotani K. Centrally administered bombesin activates COX-containing spinally projecting neurons of the PVN in anesthetized rats. *Auton. Neurosci.*, 169, 63-69, 2012 (DOI:10.1016/j.autneu.2012.03.006.), 査読有。
- ⑦ Tanaka K, Shimizu T*, Lu L, Yokotani K. Possible involvement of S-nitrosylation of brain cyclooxygenase-1 in bombesin-induced central activation of adrenomedullary outflow in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 679, 40-50, 2012 (DOI:10.1016/j.ejphar.2012.01.005.) (*Corresponding author), 査読有。

〔学会発表〕(計16件)

- ① 清水孝洋, 田中健二郎, 中村久美子, 谷内恵介, 清水翔吾, 八幡俊男, 東洋一郎, 上羽哲也, 横谷邦彦, 齊藤源頭。ラット視床下部室傍核へ投与されたボンベシンによる中枢性交感神経-副腎髄質系賦活に対する脳内カンナビノイドCB₁受容体の抑制性関与。日本薬学会第134年会, 2014年3月28日, 熊本市総合体育館, 熊本。
- ② 清水孝洋, 田中健二郎, 中村久美子, 谷内恵介, 清水翔吾, 八幡俊男, 東洋一郎, 上羽哲也, 横谷邦彦, 齊藤源頭。ラット視床下部室傍核へ投与されたボンベシンによる中枢性交感神経-副腎髄質系賦活に対し脳内カンナビノイドCB₁受容体は抑制性に関与する。第87回日本薬理学会年会, 2014年3月20日, 仙台国際センター, 仙台。
- ③ 田中健二郎, 清水孝洋, 谷内恵介, 中村久美子, 横谷邦彦, 齊藤源頭。ボンベシン脳室内投与により活性化されたラット視床下部室傍核前交感神経性ニューロンにおけるヘモグロビンおよびヘモグロビン由来ペプチドの発現。第87回日本薬理学会年会, 2014年3月19日, 仙台国際センター, 仙台。
- ④ 中村久美子, 清水孝洋, 田中健二郎, 谷内恵介, 齊藤源頭。脳室内投与アンギオテン

シンIIは、アンギオテンシンAT₁受容体を介して血漿アドレナリン値を上昇させる。第87回日本薬理学会年会, 2014年3月19日, 仙台国際センター, 仙台。

- ⑤ 清水孝洋, 田中健二郎, 柳田俊彦, 根本隆行, 中村久美子, 谷内恵介, 横谷邦彦, 齊藤源頭。ヘモグロビン由来ペプチドRVD-ヘモプレッシンのラット脳室内投与はボンベシンによる中枢性副腎髄質系賦活に対し脳内カンナビノイドCB₁受容体を介して抑制的に作用する。第66回日本薬理学会西部部会, 2013年11月16日, 福岡大学薬学部, 福岡。
- ⑥ 清水孝洋, 田中健二郎, 柳田俊彦, 根本隆行, 中村久美子, 谷内恵介, 横谷邦彦, 齊藤源頭。ヘモグロビン由来ペプチドRVD-ヘモプレッシンは脳内カンナビノイドCB₁受容体を介してボンベシンによる中枢性副腎髄質系賦活を抑制する。第66回日本自律神経学会総会, 2013年10月25日, ウィンクあいち, 名古屋。
- ⑦ 清水孝洋, 田中健二郎, 柳田俊彦, 根本隆行, 中村久美子, 谷内恵介, 横谷邦彦, 齊藤源頭。ヘモグロビン由来ペプチドのラット脳室内投与がボンベシンによる中枢性副腎髄質系賦活におよぼす影響。第17回活性アミンに関するワークショップ, 2013年8月24日, AOSSA福井, 福井。
- ⑧ 清水孝洋, 栗山政士, 長島亮太郎, 田中健二郎, 中村久美子, 谷内恵介, 横谷邦彦。ラット脳室内投与プロスタグランジンE₂-グリセロールエステルは脳内プロスタノイドEP₃受容体を介して中枢性交感神経系賦活を惹起する。第86回日本薬理学会年会, 2013年3月22日, 福岡国際会議場, 福岡。
- ⑨ 田中健二郎, 清水孝洋, 中村久美子, 横谷邦彦。ボンベシンのラット脳室内投与は視床下部室傍核脊髄投射性ニューロンのシクロオキシゲナーゼをSNO化する。第86回日本薬理学会年会, 2013年3月23日, 福岡国際会議場, 福岡。
- ⑩ 中村久美子, 清水孝洋, 田中健二郎, 横谷邦彦。ラット脳室内へ投与されたヘモグロビン由来ペプチドのRVD-ヘモプレッシンは脳内カンナビノイドCB₁受容体を介してボンベシンによる中枢性副腎髄質系賦活を抑制する。第86回日本薬理学会年会, 2013年3月22日, 福岡国際会議場, 福岡。
- ⑪ 清水孝洋, 田中健二郎, 中村久美子, 横谷邦彦。ボンベシンにより惹起された中枢性交感神経-副腎髄質系賦活における脳内2-アラキドノイルグリセロールの二方向性の役割。日本薬学会第132年会, 2012年3月29日, 北海道大学, 札幌。
- ⑫ 清水孝洋, 田中健二郎, 中村久美子, 横谷邦彦。脳内2-アラキドノイルグリセロールはボンベシンにより惹起された中枢性交感神経-副腎髄質系賦活に対して二方向性の役割を有する。第85回日本薬理学会年会, 2012年3月14日, 国立京都国際会議場, 京都。
- ⑬ 田中健二郎, 清水孝洋, 中村久美子, 横谷邦彦。ボンベシン脳室内投与によるラット視床下部室傍核脊髄投射性ニューロンにおけるシクロオキシゲナーゼのニトロシル化。第85回日本薬理学会年会, 2012年3月14日, 国立京都国際会議場, 京都。

⑭ 中村久美子、清水孝洋、田中健二郎、横谷邦彦。エンドセリン-1によるラット胃ノルアドレナリン遊離抑制における K_{v3} カリウムチャネルの役割。第85回日本薬理学会年会、2012年3月16日、国立京都国際会議場、京都。

⑮ 清水孝洋、田中健二郎、横谷邦彦。脳室内投与2-アラキドノイルグリセロールは中枢性交感神経-副腎髄質系賦活に対し二方向性の役割を有する。第64回日本自律神経学会総会、2011年10月27日、秋田ビューホテル、秋田。

⑯ 田中健二郎、清水孝洋、横谷邦彦。ボンベシン脳室内投与による視床下部室傍核脊髄投射性ニューロン活性化における脳内シクロオキシゲナーゼの関与。第34回日本神経科学大会、2011年9月15日、パシフィコ横浜、横浜。

[その他]

高知大学医学部薬理学講座ホームページ
(http://www.kochi-ms.ac.jp/~ff_phrmc/)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

清水 孝洋 (SHIMIZU TAKAHIRO)
高知大学・教育研究部医療学系・准教授
研究者番号：00363276