

令和元年5月30日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08561

研究課題名(和文)テトラヒドロピオプテリン欠損がもたらす不安定高血圧症とPriapism

研究課題名(英文) Tetrahydrobiopterin-deficiency causes hypertension with fluctuation, bradycardia and priapism.

研究代表者

一瀬 千穂 (SUMI-ICHINOSE, Chiho)

藤田医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10247653

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：セピアプテリン還元酵素遺伝子ノックアウトマウス(Spr-/-)は、変動の大きい高血圧、徐脈、Priapism(持続勃起症)を示す。このマウスではテトラヒドロピオプテリンの欠損によって、交感神経系でノルアドレナリン産生が低下しているにもかかわらず、心電図の周波数解析で交感神経系の緊張が副交感神経系の入力に比べて高いことが示された。一方血管内皮細胞においては一酸化窒素の産生が低下し、血管弛緩反応が低下していた。低血糖症やレニン活性の高値を含め、これらの要因がSpr-/-マウスの循環器系機能の不安定性に関与していると考えられた。Priapismの発症機序については、今後の検討が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年パーキンソン病などの神経変性疾患、脊髄損傷などで、起立性低血圧のみならず臥位での高血圧や食後の低血圧など、血圧が異常な変動を示しコントロールが難しい例が知られるようになった。Spr-/-マウスは、これらの交感神経系の機能不全に合併する不安定な高血圧症のモデルとなる可能性がある。またSpr-/-マウスでは他に例をみない重篤なpriapismを高率に発症する。Spr-/-マウスの研究はPriapismの発症機序の解明につながるとともに、性機能不全の治療法にもヒントを与えると期待される。

研究成果の概要(英文)：Sepiapterin reductase gene-disrupted (Spr-/-) mice suffer from hypertension with fluctuation, bradycardia and priapism (persistent erection). Noradrenaline biosynthesis decreased in the sympathetic nervous system of the mice because of tetrahydrobiopterin-deficiency, though HRV analysis suggested that sympathetic dominant state. Endothelium-dependent vascular relaxation was impaired in the aorta of Spr-/-mice because of reduction of NO production. Spr-/-mice also exhibited severe hypoglycemia and elevation of plasma renin activity. Those factors would contribute to unstable cardiovascular phenotype. We continue to study on the mechanism of priapism of Spr-/- mice.

研究分野：薬理学

キーワード：テトラヒドロピオプテリン ノルアドレナリン 一酸化窒素 交感神経 高血圧 徐脈 Priapism(持続勃起症) セピアプテリン還元酵素

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

テトラヒドロbiopterin (BH4) は、芳香族アミノ酸水酸化酵素および一酸化窒素合成酵素 (NOS) の活性に必須のコファクターである。BH4 は GTP から GTP シクロヒドロラーゼ I (GCH1)、6-ピルボイルテトラヒドロbiopterin 合成酵素 (PTS)、セピアbiopterin 還元酵素 (SPR) の触媒する連続反応によって生体内で合成され、芳香族アミノ酸の水酸化反応で生成するキノノイド型 (quinonoid-) ジヒドロbiopterin (BH2) はジヒドロbiopterin 還元酵素 (QDPR) によって一部再還元される (図1)。チロシン水酸化酵素 (TH)、トリプトファン水酸化酵素によって生合成されるモノアミンは中枢および自律神経系の重要な神経伝達物質で、運動機能の調節、情動・思考、睡眠、血圧・体温調節などに関わっており、ジストニア、パーキンソン病、統合失調症、自閉症などの関連が注目される。他方血管内皮細胞では、BH4 は eNOS の安定化および電子供与体として一酸化窒素 (NO) を産生し平滑筋を弛緩させる。BH4 の不足状態では eNOS は O<sup>2</sup>-ラジカルを生成して血管弛緩反応を低下させ、血管障害を誘発する可能性があるなど、BH4 の代謝異常は高血圧症、動脈硬化症、糖尿病、高脂血症などともなう血管病変にも関連している可能性が示唆される。

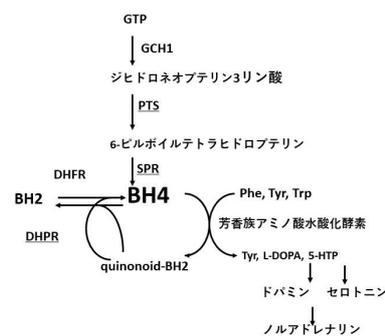
我々の研究室ではこれまでに PTS、QDPR、SPR の各遺伝子ノックアウトマウス (*Pts*<sup>-/-</sup>, *Qdpr*<sup>-/-</sup>, *Spr*<sup>-/-</sup>)、BH4 部分欠損マウス (*Pts*<sup>-/-</sup>-DPS) を作成・導入し、BH4 とドパミン (DA) 神経系の機能発達、血管病変およびその防御機構との関連について研究してきた。これらのマウスの解析から、BH4 の枯渇によって線条体に分布する DA ニューロン終末で TH が特異的なパターンで減少し、異常姿勢や協調運動障害を示すことがわかったが、どのようなメカニズムで部位特異的な TH の減少がおきるのか、薬物の投与によってそれを回復できるのかどうかは未解決である。

*Spr*<sup>-/-</sup>マウスは、BH4 の減少によって交感神経系の伝達物質であるノルアドレナリン (NAd) が低下しているにもかかわらず、不安定な高血圧を示した。近年パーキンソン病などの神経変性疾患や脊髄損傷に仰臥位高血圧・食後低血圧などの異常な血圧変動がともなうことが知られており、コントロールが難しい。*Spr*<sup>-/-</sup>マウスはこれらの疾患に伴う高血圧症のモデル動物になる可能性がある。

さらに *Spr*<sup>-/-</sup>マウスは、4 ヶ月齢以上の で高率に重篤な Priapism (持続勃起症) が発生することがわかった。Priapism はヒトでは鎌状赤血球症の男性の 42% に合併することが知られているが、その成因は血液の粘度上昇による血管閉塞のみならず、NO の産生低下と Phosphodiesterase 5 (PDE5) の不均衡があると報告がある。しかし *eNOS*<sup>-/-</sup> などの変異マウスでは Corpus Cavemosum (陰茎海綿体) 内圧の上昇を示すのみで、これほど重篤な症状を示すモデルマウスは少ない。

一方再還元酵素遺伝子を欠損させた *Qdpr*<sup>-/-</sup> マウスの脳・肝臓、血清では BH4 に比べ BH2 の比率が上昇していた。これに対して血管ではその比率には変化がなく、アセチルコリンに対する血管弛緩反応も野生型と大きな差がなかった。このことは血管内皮細胞には BH4/BH2 比を変化させずに NO の産生低下やラジカルの発生を防御する機構が存在することを意味する。*Qdpr*<sup>-/-</sup> マウスの血漿・組織中 BH4/BH2 比はメトトレキサート (MTX, ジヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) 阻害薬) 投与で低下させることができるため、この方法で BH4/BH2 比を逆転させ、血管機能に及ぼす影響を調べたいと考えた。

(図1) テトラヒドロbiopterin の生合成・再還元経路



BH4はNOS、AGMOのコファクターでもある。

### 2. 研究の目的

BH4 の生合成およびその再還元にかかわる複数の酵素の遺伝子改変マウスおよび培養細胞を用いて、

- (1) BH4 欠損で生じる高度で不安定な高血圧および Priapism の成因を明らかにする。
- (2) BH4/BH2 比の不均衡が血管機能におよぼす影響を明らかにする。
- (3) BH4 による線条体 DA 神経終末での部位特異的な TH の制御メカニズムを明らかにする。

ことを目的とした。本研究は、神経・精神疾患 (ジストニア、パーキンソン病、統合失調症、自閉症) および循環器疾患 (高血圧症、血管内皮傷害) の発症と防御にかかわる機構を明らかにし、さらに性機能障害の治療法への発展も期待される。

この報告書には進展の大きかった (1) および (2) について記載する。

### 3. 研究の方法

- (1) BH4 欠損で生じる高度で不安定な高血圧の発症機序

2-3 ヶ月齢、および 4-8 ヶ月齢 *Spr*<sup>-/-</sup> マウスと野生型マウス (C57BL6J/Jcl X BALB/cAJcl) を使用した。組織中の BH4、BH2、または Total Biopterin (BP) は HPLC-蛍光検出法で、DA、NAd、

アドレナリン (Ad)、セロトニン (5-HT) は HPLC-電気化学的検出法で測定した。心臓、大動脈の形態学的観察は、Hematoxylin-Eosin 染色と Elastica van Gieson 染色で行った。心電図周波数解析は 6-7 カ月齢 マウスを使用し、ネブタール麻酔下で行った。血圧および心拍数は Tail cuff 法で測定した。血管張力の測定は、胸部大動脈リング標本を Phenylephrine で前収縮を行わせ、Acetylcholine (ACh), L-NAME 存在下で Sodium nitroprusside (SNP) を累積投与して弛緩反応を行わせた。NO 代謝物の測定は NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub> assay fluorometric kit で、17 時間絶食後の血清中グルコースを HK-G6PDH 法で、レニン活性を SensoLyte 520 fluorometric mouse renin Assay kit で定量した。

#### BH4 欠損で生じる Priapism

4-11 カ月齢 の *Spr*<sup>-/-</sup> マウスと野生型マウスについて、Priapism の発生頻度と発症時期を解析した。これらマウスの Penis ホモジネート中の Total BP、NAd、NO 代謝物の測定をおこなった。また Penis ホモジネート中の TH、eNOS、PDE5A、nNOS のタンパク質量と、酸化ストレスマーカーである 4-hydroxynonenal、3-nitrotyrosine、gp91phox について、Western Blotting 法で測定した。Priapism を発症した *Spr*<sup>-/-</sup> マウスに BH4 50 mg/kg または 0.25% アスコルビン酸を投与し、投与前の露出部の長さを 100% として症状の変化を観察した。

#### (2) BH4/BH2 比の不均衡が血管機能におよぼす影響

4-6 カ月齢 の *Qdpr*<sup>-/-</sup> マウスと野生型マウス (C57BL/6JJcl) に MTX (2 mg/kg)、コントロールとして (Phosphate Buffer Saline, PBS) を腹腔内投与し、2 時間後に胸大動脈リング標本作製して ACh および SNP に対する血管弛緩反応を測定した。また同時に採取した肝臓、血漿、大動脈について BH4 と BP+BH2 の測定、血漿中の NO 代謝物の測定を行った。

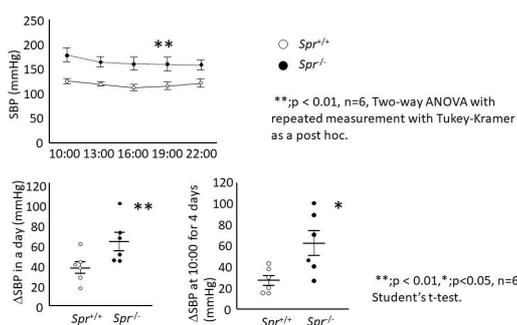
これらの研究は、本学組み換え DNA 実験委員会と、動物実験委員会の審査ならびに承認をうけて行った。

### 4. 研究成果

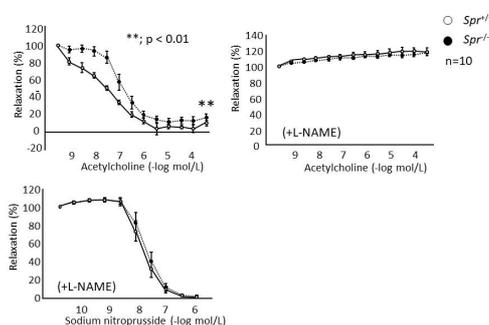
#### (1) BH4 欠損で生じる高度で不安定な高血圧の成因

野生型マウス大動脈の Total BP 量は  $0.86 \pm 0.25$  pmol/mg protein、NAd 量は  $8.37 \pm 1.24$  pmol/mg protein であるのに対し、*Spr*<sup>-/-</sup> マウスの大動脈ではいずれも検出限界以下であるなど、*Spr*<sup>-/-</sup> マウスの組織中では野生型マウスに比べ、Total BP とモノアミンが著明に減少していた。4-6 カ月齢 *Spr*<sup>-/-</sup> マウスは野生型マウスに比べ、低体重 ( $9.9 \pm 0.5$  g vs  $41.8 \pm 1.5$  g) 収縮期 ( $174.6 \pm 15.9$  mmHg vs  $114.9 \pm 6.7$  mmHg) および拡張期の高血圧と徐脈 ( $565.5 \pm 13.4$ /min vs  $682.9 \pm 15.5$ /min) を示したが、心筋の肥大や大動脈の中膜肥厚は見られなかった。経時的な血圧測定では、*Spr*<sup>-/-</sup> マウスの血圧の変動幅が野生型に比べて有意に大きいことが分かった (図 2)。*Spr*<sup>-/-</sup> マウスの心電図周波数解析では LF/HF =  $3.175 \pm 0.712$  (vs  $0.595 \pm 0.268$ )、LT/TF =  $0.349 \pm 0.045$  (vs  $0.075 \pm 0.024$ ) が野生型に比べて有意に高値で、交感神経系の緊張が副交感神経系に比べて高いことが示された。*Spr*<sup>-/-</sup> マウスの大動脈リング標本は野生型に比べ  $\alpha$  刺激薬による収縮が増大していたが、受容体の感受性亢進は否定的であった。一方 ACh による弛緩反応は野生型に比べて有意に減弱していた。L-NAME 存在下での SNP による弛緩反応には有意差がなかった (図 3)。*Spr*<sup>-/-</sup> マウスは 17 時間絶食後著明な低血糖 ( $38.0 \pm 2.5$  mg/dL vs  $145.6 \pm 5.7$  mg/dL) をしめした。血漿中レニン活性は野生型に比較して高値であったが ( $17.3 \pm 0.99$   $\mu$ g/mL vs  $10.9 \pm 0.47$   $\mu$ g/mL) 血漿中の NO 代謝物の濃度には有意差がなかった。17 時間絶食後と比較して給餌 1 時間後の収縮期血圧は、*Spr*<sup>-/-</sup> マウスでは低下する傾向があった ( $-36.4 \pm 21.5$  mmHg vs  $12.6 \pm 6.9$  mmHg,  $p=0.054$ )。\**Spr*<sup>-/-</sup> マウスの変動の大きい高血圧と徐脈には、BH4 の欠損に起因する内皮細胞での NO 産生障害とともに、交感神経系と副交感神経の不均衡が関与していると考えられた (図 4)。

(図 2) *Spr*<sup>-/-</sup> マウス (4-6 月齢♂) の血圧の変動幅は、野生型に比べて有意に大きかった。

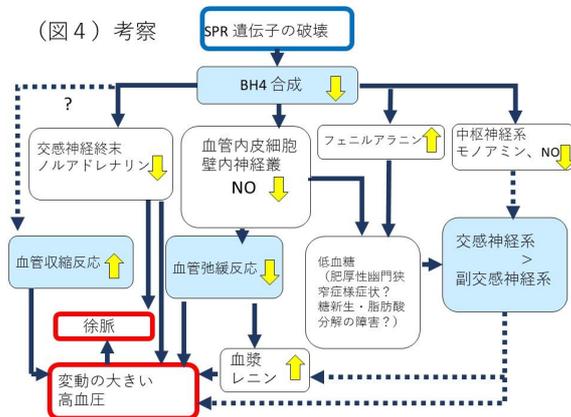


(図 3) *Spr*<sup>-/-</sup> (4-8 月齢♂) マウスの大動脈リング標本のアセチルコリンによる弛緩反応は、野生型に比べて減弱していた。



#### BH4 欠損で生じる Priapism の成因

(図4) 考察



4-11 カ月齢の野生型マウスでは 0%、*Spr*<sup>-/-</sup>マウスでは 69.2%の比率で priapism が観察された。野生型マウスの Penis ホモジネート中の総ピオプテリン量は 30.9 ± 6.0 pmol/mg protein、*Spr*<sup>-/-</sup>マウスでは 2.49 ± 0.44 pmol/mg protein で野生型の 8.1%であった。野生型マウスの NAd 含量は 12.6 ± 1.3 pmol/mg protein、*Spr*<sup>-/-</sup>マウスでは 2.20 ± 0.43 pmol/mg protein で野生型の 17.5%であった。野生型マウスの NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub> 量は 2.16 ± 0.17 nmol/mg protein、*Spr*<sup>-/-</sup>マウスでは 3.45 ± 0.31 nmol/mg protein で野生型の 158.8%と有意に増加していた。Penis ホモジネートの Western blotting による解析

では、eNOS, PDE5A のタンパク質量は野生型と *Spr*<sup>-/-</sup>マウスで有意な差がなかったが、*Spr*<sup>-/-</sup>マウスでは nNOS のタンパク質量が野生型の 1.8 倍に増加し、TH は野生型の 17.3%に減少していた。4-hydroxynonenal、3-nitrotyrosine、gp91phox については有意差がなかった。また *Spr*<sup>-/-</sup>マウスに BH4 50 mg/kg を腹腔内に反復投与したところ、投与開始後 10-14 日で Priapism が改善することを見出した。今後そのメカニズムについて明らかにする予定である。

## (2) BH4/BH2 比の不均衡が血管機能におよぼす影響

野生型マウス PBS 投与群の大動脈の BH4, BH2 含量はそれぞれ 1.68 ± 0.06 pmol/mg protein, 0.21 ± 0.10 pmol/mg protein であったのに対し、*Qdpr*<sup>-/-</sup>マウス MTX 投与群の大動脈の BH4, BH2 含量は 3.00 ± 0.43 pmol/mg protein, 2.81 ± 0.54 pmol/mg protein であった。野生型マウス PBS 投与群の大動脈の BH4/BH2 比、BH4/(BH2+BP)比はそれぞれ 10.2 ± 3.1、6.63 ± 2.98、*Qdpr*<sup>-/-</sup>マウス MTX 投与群では 1.22 ± 0.24、0.49 ± 0.06 であった。胸大動脈リング標本の ACh に対する内皮依存性弛緩反応、および SNP による直接的な平滑筋弛緩反応には、野生型マウス MTX 投与群、*Qdpr*<sup>-/-</sup>マウス MTX 投与群、野生型マウス PBS 投与群、*Qdpr*<sup>-/-</sup>マウス PBS 投与群いずれの群間にも有意な差がなかった。マウス血漿中の NO<sub>2</sub>-+NO<sub>3</sub>-濃度についても、いずれの群間でも有意差はなかった。ACh に対する血管弛緩反応に差がなかったのは、組織中の BH4 の絶対量が重要である、BH4/BH2 比 (BH4/(BH2+BP)比) の変化が不十分であるため eNOS が阻害されない、何らかの代償機転が働くこと、等が考えられる。

## 5. 主な発表論文等

### [雑誌論文](計 1 件)

1, Chiho Sumi-Ichinose, Yui Suganuma, Taiki Kano, Noriko Ihira, Hiroko Nomura, Kazuhisa Ikemoto, Tadayoshi Hata, Setsuko Katoh, Hiroshi Ichinose and Kazunao Kondo  
Sepiapterin reductase gene-disrupted mice suffer from hypertension with fluctuation and bradycardia.  
*Physiological Reports* (2017) 5: e13196. DOI: 10.14814/phys2.13196 (査読有)

### [学会発表](計 21 件)

#### 国際学会

1, Chiho Sumi-Ichinose (代表), Yui Suganuma, Taiki Kano, Noriko Ihira, Kazuhisa Ikemoto, Ichinose Hiroshi, and Kazunao Kondo  
Effect of methotrexate on pteridine-contents and relaxation response of the aorta from quinonoid-dihydropteridine reductase (QDPR) knockout mice  
18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (第 91 回日本薬理学会年会) (July 1-6, 2018, Kyoto, Japan)

2, Kazuhisa Ikemoto (代表), Yui suganuma, Taiki Kano, Chiho Sumi-Ichinose, and Kazunao Kondo  
Cell proliferation of human endothelial cells under hypoxia (3% O<sub>2</sub>).  
18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology (第 91 回日本薬理学会年会) (July 1-6, 2018, Kyoto, Japan)

3, Yui Suganuma(代表), Taiki Kano, Kazuhisa Ikemoto, Chiho Ichinose, Tai Matsui, Kazunao Kondo  
Nicotine suppresses the collagen-induced platelet aggregation.  
International Society on Thrombosis and Haemostasis 2017 (July 8-13, 2017, Berlin, Germany)

#### 国内学会

- 4, Yui Suganuma (代表), Taiki Kano, Kazuhisa Ikemoto, Chiho Sumi-Ichinose, Hiroshi Ichinose and Kazunao Kondo  
Platelet aggregation of quinonoid dihydropteridine reductase knockout mice.  
第 92 回日本薬理学会年会 (2019 年 3 月 14-16 日、大阪)
- 5, Chiho Sumi-Ichinose (代表), Yui Suganuma, Taiki Kano, Noriko Ihira, Kazuhisa Ikemoto, Hiroshi Ichinose and Kazunao Kondo  
Sepiapterin reductase gene disrupted mice suffered from severe priapism.  
第 92 回日本薬理学会年会 (2019 年 3 月 14-16 日、大阪)
- 6, 菅沼 由唯 (代表), 狩野 泰輝、池本 和久、一瀬 鷺見 千穂、一瀬 宏、近藤 一直  
血小板凝集能低下を呈するキノノイド型ジヒドロプテリジン還元酵素欠損マウス  
第 32 回日本プテリジン研究会 (2018 年 11 月 30 日、東京)
- 7, 池本和久 (代表), 菅沼由唯、狩野泰輝、一瀬千穂、近藤一直  
ヒトの唾液と血液におけるネオプテリンとピオプテリンの相関について  
第 32 回日本プテリジン研究会 (2018 年 11 月 30 日、東京)
- 8, 一瀬 (鷺見) 千穂 (代表), 菅沼由唯、狩野泰輝、井平典子、池本和久、近藤一直  
テトラヒドロピオプテリン欠損マウスは、重篤な持続勃起症を発症する  
第 134 回日本薬理学会近畿部会 (2018 年 11 月 23 日、神戸)
- 9, 狩野泰輝 (代表), 菅沼由唯、天方崇雄、池本和久、一瀬千穂、近藤一直  
ニコチン単回添加と慢性経口投与がマウス血小板凝集におよぼす影響  
第 40 回日本血栓止血学会学術集会 (2018 年 6 月 28 - 30 日、札幌)
- 10, 狩野泰輝 (代表), 菅沼由唯、天方崇雄、池本和久、一瀬千穂、近藤一直  
ニコチン単回添加と慢性投与がマウス血小板凝集に与える影響  
第 132 回日本薬理学会近畿部会 (2017 年 11 月 24 日、豊中)
- 11, 一瀬 (鷺見) 千穂 (代表), 菅沼由唯、狩野泰輝、井平典子、池本和久、一瀬 宏、近藤一  
直  
メトトレキサート投与が、キノノイド型ジヒドロピオプテリン還元酵素遺伝子ノックアウトマ  
ウス大動脈のプテリジン含量と弛緩反応におよぼす影響 第  
第 31 回日本プテリジン研究会 (2017 年 11 月 10 日、京都)
- 12, 近藤一直 (代表), 菅沼由唯、一瀬一鷺見千穂、狩野泰輝、池本和久、一瀬宏  
キノノイド型ジヒドロピオプテリン還元酵素遺伝子ノックアウトマウスの血小板凝集能  
第 31 回日本プテリジン研究会 (2017 年 11 月 10 日、京都)
- 13, 一瀬 (鷺見) 千穂 (代表), 菅沼由唯、狩野泰輝、井平典子、野村裕子、池本和久、畑 忠  
善、加藤節子、一瀬 宏、近藤一直  
セピアプテリン還元酵素遺伝子ノックアウトマウスの血圧変動の機序  
第 131 回日本薬理学会近畿部会 (2017 年 6 月 30 日、名古屋)
- 14, 池本和久 (代表), 菅沼由唯、狩野泰輝、一瀬千穂、近藤一直  
低酸素環境下における血管内皮細胞の増殖に対する HIF の関与  
第 131 回日本薬理学会近畿部会 (2017 年 6 月 30 日、名古屋)
- 15, Chiho Sumi-Ichinose (代表), Yui Suganuma, Taiki Kano, Noriko Ihira, Hiroko Nomura, Kazuhisa Ikemoto, Tadayoshi Hata, Setsuko Katoh, Hiroshi Ichinose and Kazunao Kondo  
Sepiapterin reductase gene disrupted mice suffered from hypertension with fluctuation and bradycardia.  
第 90 回日本薬理学会年会 (2017 年 3 月 15 日 ~ 17 日、長崎)
- 16, Taiki Kano (代表), Yui Suganuma, Kazuhisa Ikemoto, Sumi-Ichinose Chiho, Kazunao Kondo  
Effect of nicotine supplementation on collagen-induced mouse platelet aggregation.  
第 90 回日本薬理学会年会 (2017 年 3 月 15 日 ~ 17 日、長崎)
- 17, 一瀬 (鷺見) 千穂 (代表), 菅沼由唯、狩野泰輝、井平典子、野村裕子、池本和久、畑 忠  
善、加藤節子、一瀬 宏、近藤一直  
セピアプテリン還元酵素遺伝子ノックアウトマウスの加齢と循環器系フェノタイプの変化

第 130 回日本薬理学会近畿部会 (2016 年 11 月 19 日、京都)

18, 一瀬(鷺見)千穂(代表) 菅沼由唯、狩野泰輝、井平典子、野村裕子、池本和久、畑 忠善、加藤節子、一瀬 宏、近藤一直

セピアプテリン還元酵素遺伝子ノックアウトマウスは変動の大きい高血圧、徐脈と priapism (持続勃起症)を生じる

第 30 回日本プテリジン研究会 (2016 年 11 月 11 日、名古屋)

19, 池本和久(代表) 菅沼由唯、狩野泰輝、一瀬千穂、近藤一直

培養血管内皮細胞における BH4 の蓄積・放出および無細胞系における還元型ビオプテリンの酸化反応

第 30 回日本プテリジン研究会 (2016 年 11 月 11 日、名古屋)

20, 一瀬(鷺見)千穂(代表) 菅沼由唯、狩野泰輝、井平典子、野村裕子、池本和久、畑忠善、加藤節子、一瀬宏、近藤一直

ビオプテリン欠損がひきおこす不安定な高血圧・徐脈と Priapism (持続勃起症)

第 135 回日本薬理学会関東部会 (2016 年 10 月 8 日、浜松)

21, 狩野泰輝(代表) 菅沼由唯、池本和久、一瀬千穂、近藤一直

マウス飲水中へのニコチン添加によりコラーゲン惹起性血小板凝集活性は抑制される。

第 129 回日本薬理学会近畿部会 (2016 年 6 月 24 日、広島)

## 6 . 研究組織

### (2)研究協力者

研究協力者氏名：近藤 一直

ローマ字氏名：(KONDO, Kazunao)

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号：90270983

研究協力者氏名：一瀬 宏

ローマ字氏名：(ICHINOSE, Hiroshi)

所属研究機関名：東京工業大学

部局名：生命理工学研究科

職名：教授

研究者番号：90192492

研究協力者氏名：井平 典子

ローマ字氏名：(IHIRA, Noriko)

所属研究機関名：藤田医科大学

部局名：医学部

職名：研究補助員