

令和元年6月18日現在

機関番号：18001

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09519

研究課題名(和文)一酸化窒素合成酵素系(NOSs)の生物学的多様性の解明

研究課題名(英文)Elucidation of the biological diversity of the nitric oxide synthases system

研究代表者

筒井 正人(TSUTSUI, MASATO)

琉球大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70309962

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、生体における一酸化窒素(NO)合成酵素(NOSs)系の生物学的多様性を検討することである。私達は研究期間の3年間に3つの研究を実施した。研究1では、心筋梗塞において、テストステロンは、NOSs存在下では有益な作用を発揮するが、NOSs非存在下では反対の有害な作用を示すことを明らかにした。研究2では、脳梗塞において、テストステロンは、NOSs存在下では有害な作用を発揮するが、NOSs非存在下では逆の有益な作用を示すことを見出した。研究3では、内因性NOSs系だけでなく外因性NO産生系(食事中硝酸塩/亜硝酸塩)も病気の成因に役割を果たしてい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

【研究1の学術的意義】過去に高齢男性におけるテストステロンの心筋梗塞予防作用が検討されたが、予想に反して有害な心血管作用が認められたことが報告された。高齢男性ではNO産生が低下していることから、私達の研究1の結果はこの機序を説明しうると考えられた。

【研究2の学術的意義】研究2の結果から、NOSs阻害療法が男性の脳梗塞に有効である可能性が示唆された。

【研究3の学術的意義】研究3では、食事中の硝酸塩/亜硝酸塩の不足がマウスに代謝症候群、血管不全、心臓突然死を引き起こすことを明らかにした。野菜には硝酸塩が豊富に含有されていることから、野菜の摂取が当該疾患の予防に有効である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The purpose of the present study was to examine the biological diversity of the nitric oxide (NO) synthases (NOSs) system in vivo. We performed three research projects. In research #1, we revealed that, in myocardial infarction, testosterone exerted beneficial effects in the presence of NOSs, whereas it showed detrimental effects in the absence of NOSs. In research #2, we found that, in cerebral infarction, testosterone exerts detrimental effects in the presence of NOSs, whereas it exhibited protective effects in the absence of NOSs. In research #3, we demonstrated that not only endogenous NOSs system but also exogenous NO production system (dietary nitrite and nitrate) played a role in disease pathogenesis.

研究分野：一酸化窒素研究

キーワード：一酸化窒素 一酸化窒素合成酵素 マウス 心筋梗塞 脳梗塞 硝酸塩 亜硝酸塩 性差

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

1. 研究開始当初の背景

申請者は、3種類の一酸化窒素合成酵素(NOSs)を全て欠損させた NOSs 完全欠損マウス(triple nNOS/iNOS/eNOS^{-/-}マウス)を作製し、NOSs が様々な循環器・代謝疾患において保護的役割を果たしていることを報告してきた。一方、現在行っている研究では、2/3 腎摘 triple NOSs^{-/-}マウスの急性心筋梗塞(AMI)の発症率には性差が存在し、その機序には意外にも女性ホルモンではなく男性ホルモンが関与していること、脳梗塞では NOSs は心筋梗塞と反対の傷害的役割を果たしていること、NOSs 非依存性(外因性)NO 産生系も病因的役割を果たしていることなど、想定外の興味深い知見を見出しつつある。

2. 研究の目的

本研究では、これらの研究を進展させて、NOSs の生物学的多様性を明らかにする。具体的には、以下の3点を検討する。

研究1. 2/3 腎摘 triple NOSs^{-/-}マウスの急性心筋梗塞におけるテストステロンの作用の解明

研究2. 脳梗塞における NOSs の傷害的役割の解明

研究3. 代謝症候群における NOSs 非依存性 NO 産生系の病因的役割の解明

3. 研究の方法

研究1. 2/3 腎摘 triple NOSs^{-/-}マウスの急性心筋梗塞におけるテストステロンの作用の解明：本研究では、「アンドロゲンは NOSs 非存在下では有害な心血管作用を示す」という仮説を、2/3 腎摘 triple NOSs^{-/-}マウスを用いて酸化ストレス、炎症、血管反応性に着目して検証する。

研究2. 脳梗塞における NOSs の傷害的役割の解明：本研究では、脳梗塞サイズがオスの triple NOSs^{-/-}マウスで著明に縮小する機序を網羅的・定量的 mRNA レベルの解析により明らかにする。

研究3. 代謝症候群における NOSs 非依存性 NO 産生系の病因的役割の解明：本研究では、低硝酸塩/亜硝酸塩食により誘発される代謝症候群の機序を明らかにする。具体的には AMP kinase (AMPK)、PPAR⁻、adipocytokine、および腸内細菌叢の動態を検討する。

4. 研究成果

研究1. 2/3 腎摘 triple NOSs^{-/-}マウスの急性心筋梗塞におけるテストステロンの作用の解明：心筋梗塞において、テストステロンは、NOSs 存在下では有益な作用を発揮するが、NOSs 非存在下では反対の有害な作用を示すことを明らかにした。過去に高齢男性におけるテストステロンの心筋梗塞予防作用が検討されたが、予想に反して有害な心血管作用が認められたことが報告されている。高齢男性では NO 産生が低下していることから、本研究の結果はこの機序を説明しうると考えられた。

研究2. 脳梗塞における NOSs の傷害的役割の解明：脳梗塞において、テストステロンは、NOSs 存在下では有害な作用を発揮するが、NOSs 非存在下では逆の有益な作用を示すことを見出した。さらに、NOSs 非存在下でのテストステロンの有益な脳保護作用には、酸化ストレス軽減作用やミトコンドリア機能障害軽減作用が関与していることを明らかにした。本研究の結果から、NOSs 阻害療法が男性の脳梗塞に有効である可能性が示唆された。

研究3. 代謝症候群における NOSs 非依存性 NO 産生系の病因的役割の解明：マウスに硝酸塩および亜硝酸塩が不足した食事を長期に投与すると、代謝症候群、血管不全、および心臓突然死が惹起されることを明らかにした。この機序には、内臓脂肪組織における AMPK および PPAR⁻ の低下を介したアディポネクチンレベルの低下、内皮型 NOS 発現レベルの低下、および腸内細菌叢の異常が関与していることが示唆された。本研究では、内因性 NOSs 系だけでなく外因性 NO 産生系も病気の成因に役割を果たしていることを明らかにした。緑葉野菜には硝酸塩が豊富に含有されていることから、野菜の摂取が当該疾患の予防に有効である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計12件) 英文論文はすべて査読あり。和文論文はすべて査読なし。

1. Ogoshi T, Tsutsui M, Kido T, Sakanashi M, Naito K, Oda K, Ishimoto H, Yamada S, Wang KY, Toyohira Y, Izumi H, Masuzaki H, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H. Protective role of myelocytic nitric oxide synthases against hypoxic pulmonary hypertension in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(2): 232-244, doi: 10.1164/rccm.201709-17830C
2. 筒井正人. NO 合成酵素と心不全：基礎と臨床。心不全(第2版)上 最新の基礎・臨床研究の進歩 監修 筒井裕之。日本臨床社。2018年76巻(増刊号9): 209-215頁
3. 喜名美香, 坂梨まゆ子, 久保田陽秋, 新崎 章, 筒井正人. 代謝症候群, 血管不全, 心臓突然死における外因性 NO 産生系の病因的役割。血管。2018; 41(3): 9-18

4. 喜名美香, 坂梨まゆ子, 新崎 章, 筒井正人. 硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足は代謝症候群, 血管不全, 心臓突然死を引き起こす. *日本薬理学雑誌*. 2018; 151: 148-154
5. Kina-Tanada M, Sakanashi M, Tanimoto A, Kaname T, Matsuzaki T, Noguchi K, Uchida T, Nakasone J, Kozuka C, Ishida M, Kubota H, Taira Y, Totsuka Y, Kina S, Sunakawa H, Omura J, Satoh K, Shimokawa H, Yanagihara N, Maeda S, Ohya Y, Matsushita M, Masuzaki H, Arasaki A, Tsutsui M. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and cardiovascular death in mice. *Diabetologia* 2017; 60(6): 1138-1151, doi: 10.1007/s00125-017-4259-6
6. Kozuka C, Kaname T, Shimizu-Okabe C, Takayama C, Tsutsui M, Matsushita M, Abe K, Masuzaki H. Impact of brown rice-specific α -oryzanol on epigenetic modulation of dopamine D2 receptor in brain striatum of high fat diet-induced obese mice. *Diabetologia* 2017; 60(8): 1502-1511, doi: 10.1007/s00125-017-4305-4
7. Li X, Horishita T, Toyohira Y, Shao H, Bai J, Bo H, Song X, Ishikane S, Yoshinaga Y, Satoh N, Tsutsui M, Yanagihara N. Inhibitory effects of pine nodule extract and its component, SJ-2, on acetylcholine-induced catecholamine secretion and synthesis in bovine adrenal medullary cells. *J Pharmacol Sci*. 2017; 133(4): 268-275, doi: 10.1016/j.jphs.2017.03.006
8. Satake Y, Satoh K, Nogi M, Omura J, Godo S, Miyata S, Saito H, Tanaka S, Ikumi Y, Yamashita S, Kaiho Y, Tsutsui M, Arai Y, Shimokawa H. Crucial roles of nitric oxide synthases in α -adrenoceptor-mediated bladder relaxation in mice. *Am J Physiol-Renal Physiol*. 2017; 312: F33-F42, doi: 10.1152/ajprenal.00137.2016
9. 筒井正人, 下川宏明, 谷本昭英, 柳原延章, 尾辻豊. NO と代謝・循環器・腎臓疾患 - NOSs 完全欠損マウスの解析から -. *腎臓内科・泌尿器科*. 2017; 2(5): 177-184
10. Yoshimura T, Hamada T, Hijioka H, Souda M, Hatanaka K, Yoshioka T, Yamada S, Tsutsui M, Umekita Y, Nakamura N, Tanimoto A. PCP4/PEP19 promotes migration, invasion and adhesion in human breast cancer MCF-7 and T47D cells. *Oncotarget*. 2016; 7(31): 49065-49074, doi: 10.18632/oncotarget.7529
11. Akata K, Yatera K, Wang K-Y, Naito K, Ogoshi T, Noguchi S, Kido T, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Tsutsui M, Mukae H. Decreased bronchial eosinophilic inflammation and mucus hypersecretion in asthmatic mice lacking all nitric oxide synthase isoforms. *Lung* 2016; 194: 121-4, doi: 10.18632/oncotarget.7529
12. 筒井正人, 迎寛, 矢寺和博, 谷本昭英, 下川宏明, 尾辻豊. 一酸化窒素合成酵素の多様な役割. *血管*. 2016; 39: 81-91

〔学会発表〕(計43件)

1. Tsutsui M, Kubota H, Sakanashi M, Noguchi K, Matsuzaki T, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Sugahara K, Kakinohana M. Deleterious Effect of All Nitric Oxide Synthases in Cerebral Infarction in Male Mice: Involvements of Sex Difference and Testosterone. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. 2018年7月5日
2. Tsutsui M, Ogoshi T, Kido T, Yamada S, Wang KY, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H. Protective Role of Myelocytic Nitric Oxide Synthases in Hypoxic Pulmonary Hypertension in Mice. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. 2018年7月4日
3. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Arasaki A. Long-Term Dietary Nitrite and Nitrate Deficiency Causes Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Death in Mice. 18th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Kyoto International Conference Center, Kyoto, Japan. 2018年7月3日
4. Tsutsui M, Shimokawa H. Protective Role of Myelocytic Nitric Oxide Synthases in Hypoxic Pulmonary Hypertension in Mice. The 82th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan. 2018年3月25日
5. Tsutsui M, Shimokawa H, Ohya Y. Long-Term Dietary Nitrite and Nitrate Deficiency Causes Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Death in Mice. The 82th Annual Scientific Meeting of Japanese Circulation Society. Osaka International Convention Center, Osaka, Japan. 2018年3月24日
6. 筒井正人, 喜名美香, 坂梨まゆ子, 新崎 章. 硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足は代謝症候群、血管

- 不全、心臓突然死を引き起こす。第 124 回日本循環器学会九州地方会。かごしま県民交流センター。鹿児島。2018 年 6 月 30 日
7. 筒井正人、久保田陽秋、野口克彦、坂梨まゆ子、松崎俊博、仲宗根淳子、下川宏明、須加原一博、垣花学。脳梗塞における NO 合成酵素の有害な作用：性差およびテストステロンの関与。第 71 回日本酸化ストレス学会 / 第 18 回日本 NO 学会合同学術集会。京都ホテルオークラ。京都。2018 年 5 月 17 日
 8. 筒井正人、生越貴明、城戸貴志、坂梨まゆ子、小田桂士、王 克弘、豊平由美子、和泉弘人、山田壮亮、下川宏明、柳原延章、矢寺和博、迎 寛。低酸素性肺高血圧における骨髄 NO 合成酵素系の保護的役割。第 71 回日本酸化ストレス学会 / 第 18 回日本 NO 学会合同学術集会。京都ホテルオークラ。京都。2018 年 5 月 17 日
 9. 筒井正人、喜名美香、坂梨まゆ子、松崎俊博、仲宗根淳子、佐藤公雄、下川宏明、新崎 章。硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足は代謝症候群、血管不全、心臓突然死を惹起する。第 71 回日本酸化ストレス学会 / 第 18 回日本 NO 学会合同学術集会。京都ホテルオークラ。京都。2018 年 5 月 17 日
 10. 筒井正人。食事性 NOx の心血管保護作用と骨髄 NOSs の肺血管保護作用。第 71 回日本酸化ストレス学会 / 第 18 回日本 NO 学会合同学術集会 シンポジウム。京都ホテルオークラ。京都。2018 年 5 月 17 日
 11. 筒井正人。循環器・代謝・呼吸器疾患における NO 合成酵素の意義。高知大学大学院セミナー講演。高知大学。高知。2018 年 5 月 14 日
 12. 筒井正人、喜名美香、坂梨まゆ子、新崎 章。硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足は代謝症候群、血管不全、心臓突然死を惹起する。第 115 回日本内科学会総会・講演会。みやこめっせ他。京都。2018 年 4 月 14 日
 13. 筒井正人。一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスを用いた医学研究と創薬。バイオテック協議会セミナー。システム環境研究所。東京。2018 年 2 月 20 日
 14. 筒井正人、生越貴明、城戸貴志、坂梨まゆ子、小田桂士、王 克鏞、豊平由美子、和泉弘人、山田壮亮、下川宏明、柳原延章、矢寺和博、迎 寛。低酸素性肺高血圧における骨髄 NO 合成酵素系の保護的役割。第 47 回日本心脈管作動物質学会。長崎大学。長崎。2018 年 2 月 9 日
 15. 筒井正人、久保田陽秋、野口克彦、坂梨まゆ子、松崎俊博、仲宗根淳子、下川宏明、須加原一博、垣花学。脳梗塞における NO 合成酵素の有害な作用：性差およびテストステロンの関与。第 47 回日本心脈管作動物質学会。長崎大学。長崎。2018 年 2 月 9 日
 16. 筒井正人、喜名美香、坂梨まゆ子、松崎俊博、仲宗根淳子、佐藤公雄、下川宏明、新崎 章。硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足は代謝症候群、血管不全、心臓突然死を惹起する。第 47 回日本心脈管作動物質学会。長崎大学。長崎。2018 年 2 月 9 日
 17. Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Sugahara K, Kakinohana M. Deleterious effect of all nitric oxide synthases in cerebral infarction in male mice: involvements of sex difference and testosterone. American Heart Association Scientific Sessions 2017. Anaheim Convention Center, Anaheim, California, USA. 2017 年 11 月 14 日
 18. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Kubota H, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Arasaki A. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome, endothelial dysfunction, and cardiovascular death in mice. American Heart Association Scientific Sessions 2017. Anaheim Convention Center, Anaheim, California, USA. 2017 年 11 月 14 日
 19. Tsutsui M, Ogoshi T, Kido T, Yamada S, Wang KY, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H. Protective role of myelocytic nitric oxide synthases in hypoxic pulmonary hypertension in mice. American Heart Association Scientific Sessions 2017. Anaheim Convention Center, Anaheim, California, USA. 2017 年 11 月 12 日
 20. Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Nakasone J, Ohya Y, Shimokawa H, Sugawara K, Kakinohana M. Deleterious effect of all nitric oxide synthases in cerebral infarction in male mice: Involvements of sex difference and testosterone. The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine (IGM Congress 2017), Symposium. Sendai International Center, Sendai, Japan. 2017 年 9 月 16 日
 21. Tsutsui M, Sakanashi M, Taira Y, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Ohya Y, Shimokawa H. Sex difference in sudden death of 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mice. The 8th Congress of the International Society for Gender Medicine (IGM Congress 2017). Sendai International Center, Sendai, Japan. 2017 年 9 月 16 日

22. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Arasaki A. Pathogenetic Roles of the Exogenous NO Production System in Metabolic Syndrome, Endothelial Dysfunction, and Cardiovascular Death in Mice. The 90th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society. Symposium 28: New Paradigms for Research on Cardiovascular Active Substances. Nagasaki Brick Hall, Nagasaki, Japan. 2017年3月17日
23. 筒井正人、喜名美香、坂梨まゆ子、松崎俊博、仲宗根淳子、新崎章. 代謝症候群、血管内皮機能不全および心血管死における外因性 NO 産生系の病因的役割. 第 27 回日本循環薬理学会. ウィンクあいち. 名古屋. 2017年12月1日
24. 筒井正人. 小動物用 CT を用いたマウス内臓肥満の解析: 硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足はメタボ、血管不全、突然死を引き起こす. 第 12 回 in vivo イメージングフォーラム 2017 シンポジウム (招待講演). コクヨホール. 東京. 2017年11月22日
25. 筒井正人、喜名美香、坂梨まゆ子、松崎俊博、仲宗根淳子、新崎章. 硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足は代謝症候群、血管不全、および心臓突然死を引き起こす. 第 70 回日本薬理学会西南部会. かがしま県民交流センター. 鹿児島. 2017年11月18日
26. 筒井正人、喜名美香、坂梨まゆ子、新崎章. 硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足は代謝症候群、血管不全、心臓突然死を惹起する. 第 2 回黒潮カンファレンス シンポジウム. 高知県立県民文化ホール. 高知. 2017年10月28日
27. 筒井正人、喜名美香、坂梨まゆ子、新崎章. 代謝症候群、内皮機能不全および心血管死における外因性 NO 産生系の病因的役割: 腸内細菌の関与. 第 17 回日本 NO 学会学術集会 シンポジウム. 阿波観光ホテル. 徳島. 2017年5月17日
28. 筒井正人、喜名美香、坂梨まゆ子、新崎章. 代謝症候群、内皮機能不全、及び心血管死における外因性 NO 産生機構の病因的役割. 第 90 回日本薬理学会年会. 長崎ブリックホール. 長崎. 2017年3月17日
29. 筒井正人. 食事中の硝酸塩 / 亜硝酸塩の不足は代謝症候群、血管不全、及び突然死を惹起する. 先端医療実用化推進事業シンポジウム. パシフィックホテル那覇. 那覇. 2017年3月10日
30. Tsutsui M, Ogoshi T, Kido T, Yamasa S, Wang KY, Toyohira Y, Shimokawa H, Yanagihara N, Yatera K, Mukae H. Protective role of myelocytic nitric oxide synthases in hypoxic pulmonary hypertension in mice. American Heart Association, Scientific Sessions 2016. Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana, USA. 2016年11月15日
31. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Ishida M, Uchida T, Kubota H, Matsuzaki T, Noguchi K, Nakasone J, Shimokawa H, Ohya Y, Arasaki A. Long-Term Dietary Nitrite and Nitrate Deficiency Causes Metabolic Syndrome in Mice. American Heart Association, Scientific Sessions 2016. Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana, USA. 2016年11月13日
32. Tsutsui M, Totsuka Y, Sakanashi M, Matsuzaki T, Noguchi K, Kuniyoshi Y. Hypertension in mice lacking 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase. American Heart Association, Scientific Sessions 2016. Ernest N. Morial Convention Center, New Orleans, Louisiana, USA. 2016年11月13日
33. Tsutsui M, Ogoshi T, Noguchi S, Akata K, Yanagihara N, Yatera K, Shimokawa H, Mukae H. Diverse Roles of NOSs in the Pathogenesis of Respiratory Diseases. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Symposium 7, NO and Pulmonary Circulation, Sendai International Center, Sendai, Japan. 2016年5月22日
34. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Otsuji Y, Shimokawa H, Arasaki A. Pathogenetic Role of the Exogenous NO Production System in Metabolic Syndrome. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, Symposium 8: NO and Metabolic Disorders, Sendai International Center, Sendai, Japan. 2016年5月21日
35. Tsutsui M, Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y. Development of an experimentally useful model of acute myocardial infarction: 2/3 nephrectomized triple nitric oxide synthases-deficient mouse. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 2016年5月20日
36. Tsutsui M, Uchida T, Furuno Y, Tanimoto A, Ohya Y, Yanagihara N, Shimokawa H, Tamura M, Otsuji Y. Combined treatment with irbesartan and amlodipine potently prevents acute myocardial infarction in subtotaly nephrectomized triple nitric oxide

- synthases-deficient mice. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 2016年5月20日
37. Tsutsui M, Kamezaki F, Mayumi T, Otsuji Y. Plasma levels of nitric oxide metabolites are markedly reduced in normotensive males with electrocardiographically determined left ventricular hypertrophy. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 2016年5月20日
38. Tsutsui M, Kina-Tanada M, Sakanashi M, Ishida M, Ohya Y, Shimokawa H, Arasaki A. Long-term dietary nitrite and nitrate deficiency causes metabolic syndrome in mice. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 2016年5月20日
39. Tsutsui M, Kubota H, Noguchi K, Shimokawa H, Ohya Y, Kakinohana M. Complete disruption of all nitric oxide synthases markedly reduces cerebral infarct size after middle cerebral artery occlusion in mice. The 9th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide. Sendai International Center, Sendai, Japan. 2016年5月20日
40. 筒井正人、生越貴明、野口真吾、赤田憲太郎、柳原延章、下川宏明、迎寛、矢寺和博。呼吸器疾患におけるNO合成酵素の多様な役割。第26回日本循環薬理学会。信州大学医学部附属病院。松本。2016年12月2日
41. 筒井正人、生越貴明、野口真吾、赤田憲太郎、柳原延章、下川宏明、迎寛、矢寺和博。呼吸器疾患におけるNO合成酵素の多様な役割。第69回日本薬理学会西南部会。松山大学。松山。2016年11月26日
42. 筒井正人。NO研究とRNA sequencing。産業医科大学医学部呼吸器内科学 大学院講義 招待講演。産業医科大学。北九州。2016年9月9日
43. 筒井正人、尾辻豊、田村雅仁、下川宏明、谷本昭英。実験に資する急性心筋梗塞モデルの開発:2/3腎摘NO合成酵素完全欠損マウス。第48回日本動脈硬化学会総会・学術集会 シンポジウム。京王プラザホテル。東京。2016年7月15日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

琉球大学大学院医学研究科薬理学講座ホームページ:

http://w3.u-ryukyu.ac.jp/pharmaco/Pharmacology/youkoso_yao_lihe.html

6. 研究組織

(1)研究分担者: なし

(2)研究協力者:

研究協力者氏名: 要 匡

ローマ字氏名: KANAME TADASHI

所属研究機関名: 国立研究開発法人国立成育医療研究センター

部局名: ゲノム医療研究部

職名: 部長

研究者番号(8桁): 40264288

研究協力者氏名: 谷本 昭英

ローマ字氏名: TANIMOTO AKIHIDE

所属研究機関名: 鹿児島大学大学院

部局名: 医歯学総合研究科腫瘍病理学講座分子細胞病理学分野

職名: 教授

研究者番号(8桁): 10217151

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、研究者個人に帰属されます。