

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K09510

研究課題名(和文)キレート剤によるグリア細胞間機能制御を標的とした脳卒中後遺症の予防法開発

研究課題名(英文)Development of preventive method for stroke sequelae targeting zinc-mediated glial interaction

研究代表者

東 洋一郎 (Higashi, Youichirou)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・講師

研究者番号：80380062

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではM1-ミクログリア(M.glia)の培養上清(MCM)はAstro.の食作用を誘導したが、亜鉛前処置したM1-M.gliaのMCMでは阻止された。しかし、亜鉛キレート薬または活性酸素除去薬を処置したM.gliaに亜鉛処置したMCMはAstro.の食作用を誘導した。以上より、亜鉛はM.glia細胞内に集積し活性酸素産生を介してAstro.の食作用誘導を阻止することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳卒中後の認知障害や気分障害は発症頻度が比較的高く早急な対策が必要である。このような脳卒中後遺症は、アストロサイトやミクログリアなどグリア細胞の関与も指摘されている。しかし、その詳細な機序は十分に理解されていない。今回得られた研究成果は世界で初めての知見であり、これらは未だ存在しないグリア細胞間の機能制御機構を標的とした脳卒中後遺症の発症及び重篤化を阻止する有効な予防法の開発に繋げることが出来る意義深い知見である。

研究成果の概要(英文)：Glial cells such as microglia (M.glia) and astrocytes (Astro.) play an active role in various pathological conditions including stroke via communications between these glial cells. We examined whether the zinc-enhanced inflammatory M1 phenotype of M.glia affects the Astro. engulfing activity. M.glia-conditioned medium (MCM) from lipopolysaccharide-induced M1 M.glia increased engulfment activity of Astro.. This increased activity was suppressed when MCM from LPS-induced M1 M.glia pretreated with ZnCl<sub>2</sub> was applied to Astro., which was further abolished by the intracellular zinc chelator and reactive oxygen species (ROS) scavenger. These findings suggest that zinc-enhanced inflammatory M1 phenotype of M.glia may release soluble factors through intracellular zinc accumulation and ROS generation, which abolishes the ability of M1 M.glia to increase the Astro. engulfing activity.

研究分野：脳神経薬理学

キーワード：ミクログリア アストロサイト 亜鉛 脳卒中 脳卒中後遺症

## 1. 研究開始当初の背景

脳卒中は、治療後も深刻な後遺症が長期にわたって持続することが少なくない。特に、認知障害や気分障害は発症頻度が比較的高く早急な対策が必要である。このような脳卒中後遺症は、海馬の傷害との関連性が強く示唆され、さらにアストロサイトやミクログリアなどグリア細胞の関与も指摘されている。しかし、その詳細な機序は十分に理解されていない。

アストロサイトは虚血後脳において食作用による死細胞やその断片の除去など神経保護・脳修復にとって重要な役割を担っている(参考文献1)。また、このような神経保護・脳修復機能は、虚血・再灌流を培養系で再現する酸素・グルコース欠乏/再酸素化をアストロサイトに負荷することでも誘導される。つまり、虚血後脳では何らかの要因により海馬の神経保護・脳修復機能が低下することで後遺症の発症や重篤化に至っていると推測できる。

一方、ミクログリアは虚血後脳において活性化が惹起される。このような活性化ミクログリアは炎症性の M1 と抗炎症性の M2 のいずれかに極性誘導されることから、M1 ミクログリアの増悪化が脳卒中後遺症の発症や重篤化に関与すると考えられている。現在までに代表者は、海馬神経細胞内に貯蔵され、脳虚血時に細胞外へ大量放出される  $Zn^{2+}$  が M1 ミクログリアの炎症性サイトカイン(IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF $\alpha$ )産生を促進し、最終的に認知機能低下を惹起することを明らかにしており、更にその機序についても解明している(参考文献2)。以前より、ミクログリアとアストロサイトは相互に機能制御していることが知られている。しかし、 $Zn^{2+}$ により炎症応答が促進された M1 ミクログリアによるアストロサイトの神経保護・脳修復機能への影響は不明である。

参考文献1 : Morizawa Y et al., Nat Commun. 2017、参考文献2 : Higashi Y et al., Sci Rep. 2017

## 2. 研究の目的

本研究は、 $Zn^{2+}$ により炎症応答が促進された M1 ミクログリアがアストロサイトの神経保護・脳修復機能である食作用を抑制するか否かを明らかにし、その分子機序と脳卒中後遺症の発症及び重篤化への関与について解明することを目的としている。

## 3. 研究の方法

生後1日齢 C57BL/6 マウスを用いてアストロサイトおよびミクログリアの初代培養細胞をそれぞれ単離・培養した。ミクログリアに  $ZnCl_2$  を2時間暴露し、その後、M1 誘導薬であるリポ多糖(LPS、0.1-10 ng/mL)を22時間処置することで炎症応答が促進された M1 ミクログリアを誘導した。LPS 処置22時間後、培養上清を回収し microglial conditioned-medium (MCM) とした。アストロサイトの食作用について検討するため、MCM 添加24時間後のミクログリアに蛍光ラテックスビーズを1時間暴露し、共焦点レーザー顕微鏡を用いて観察した。分子機序の解明を目的に、膜透過性亜鉛キレート薬(TPEN)または活性酸素除去薬(Trolox)存在下でミクログリアに  $ZnCl_2$  ならびに LPS 処置を施し、同様の検討を行った。さらに、MCM 暴露後のアストロサイトから mRNA を抽出し、食作用に関与している P2X7 受容体(P2X7R)の発現変化をリアルタイム PCR 法により検討し、食作用が P2X7R 拮抗薬の A438079 (10  $\mu$ M)処置で抑制されるか否かを検討した。

## 4. 研究成果

- (1) LPS 刺激により M1 極性誘導した初代培養ミクログリアがアストロサイトの食作用に及ぼす効果を調べるため、初代培養アストロサイトに MCM を処置した。その後、蛍光ビーズを用いて食作用を検討したところ、低～中濃度(0.1-1 ng/mL)の LPS により極性誘導された M1 ミクログリアは LPS 濃度依存的にアストロサイトの食作用を増加させたが、高濃度(10 ng/mL)の LPS 刺激は食作用に効果を示さなかった。
- (2) (1)の食作用誘導が亜鉛によって抑制されるか否かを検討するため、 $ZnCl_2$  前処置した M1 ミクログリアを用いて(1)と同様の検討を行ったところ、 $ZnCl_2$  前処置は M1 ミクログリアによるアストロサイトの食作用誘導を抑制した。
- (3) (2)の結果にミクログリアの亜鉛取り込みが関与しているか否かを調べるため、予め細胞膜透過性亜鉛キレート薬を処置したミクログリアを用いて(2)と同様の検討を行った。その結果、(2)で観察された  $ZnCl_2$  前処置によるアストロサイトの食作用抑制効果が細胞膜透過性亜鉛キレート薬で阻止された。
- (4) M1 ミクログリアがアストロサイトの食作用に関与する P2X7 受容体発現に影響を及ぼすか否かを検討するため、LPS 処置により M1 へ極性誘導したミクログリアの培養上清をアストロサイトに暴露し P2X7 受容体の遺伝子発現変化をリアルタイム PCR 法により検討した。その結果、曝露12時間後までは P2X7 受容体 mRNA レベルの変化は観察されなかったが、

曝露 18 時間後に発現増加が認められた。一方、 $ZnCl_2$  前処置した M1 ミクログリアの培養上清をアストロサイトに暴露したところ、P2X7 受容体発現増加が抑制された。

- ( 5 ) ( 4 ) の結果が、 $ZnCl_2$  前処置による M1 ミクログリアのアストロサイト食作用誘導の阻止作用に関与するか否かを検討するため、M1 ミクログリアの培養上清を添加したアストロサイトの食作用を P2X7 受容体拮抗薬存在下で検討した。その結果、M1 ミクログリアの培養上清により誘導されるアストロサイトの食作用が P2X7 受容体拮抗薬により阻害された。
- ( 6 ) 活性化ミクログリアの M2 から M1 への極性転換における亜鉛イオンの役割を検討するため、M2 誘導薬である IL-4 を  $ZnCl_2$  と同時にマウス由来ミクログリア細胞株の BV2 に添加し、18 時間後に細胞洗浄し M1 誘導薬であるリポ多糖を添加して極性転換を誘導した。極性転換後の培養液中の炎症性サイトカイン (IL-6) 産生量を ELISA 法で検討したところ、M1 へ誘導することで惹起される IL-6 量の増加が  $ZnCl_2$  前処置により抑制された。
- ( 7 ) IL-4 処置後の BV2 における亜鉛イオンの輸送担体である ZIP1 の発現変化についてリアルタイム PCR 法並びに免疫染色法により検討したところ、IL-4 処置 12 時間後に発現が増加していた。そこで、ZIP12 発現を siRNA によって阻止し、と同様の検討を行った。その結果、 $ZnCl_2$  前処置によって惹起される極性転換後の IL-6 産生量の抑制が阻止された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Shimizu Takahiro, Yamamoto Masaki, Zou Suo, Shimizu Shogo, Higashi Youichirou, Saito Motoaki	4. 巻 47
2. 論文標題 Stimulation of brain cannabinoid CB1 receptors can ameliorate hypertension in spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology	6. 最初と最後の頁 1254 ~ 1262
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1440-1681.13297	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 Hamada Tomoya, Aratake Takaaki, Higashi Youichirou, Ueba Yusuke, Shimizu Takahiro, Shimizu Shogo, Yawata Toshio, Ueba Tetsuya, Nakamura Rina, Akizawa Toshifumi, Fujieda Mikiya, Saito Motoaki	4. 巻 61
2. 論文標題 Zinc-aggravated M1 microglia regulate astrocytic engulfment via P2×7 receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Trace Elements in Medicine and Biology	6. 最初と最後の頁 126518 ~ 126518
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jtemb.2020.126518	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 Ono Hideaki, Shimizu Takahiro, Zou Suo, Yamamoto Masaki, Shimizu Yohei, Aratake Takaaki, Hamada Tomoya, Nagao Yoshiki, Shimizu Shogo, Higashi Youichirou, Saito Motoaki	4. 巻 39
2. 論文標題 Brain nitric oxide induces facilitation of the micturition reflex through brain glutamatergic receptors in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics	6. 最初と最後の頁 1687 ~ 1699
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.24440	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 Shimizu Shogo, Nagao Yoshiki, Kataoka Tamaki, Kamada Shiho, Shimizu Takahiro, Higashi Youichirou, Saito Motoaki	4. 巻 882
2. 論文標題 Protective effects of tadalafil on prostatic hyperplasia in spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 173313 ~ 173313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2020.173313	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 Fukui Naoki, Yawata Toshio, Nakajo Takahito, Kawanishi Yu, Higashi Youichirou, Yamashita Tatsuyuki, Aratake Takaaki, Honke Koichi, Ueba Tetsuya	4. 巻 134
2. 論文標題 Targeting CD146 using folic acid conjugated nanoparticles and suppression of tumor growth in a mouse glioma model	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurosurgery	6. 最初と最後の頁 1772-1782
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3171/2020.4.JNS193078	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 Zou Suo, Shimizu Takahiro, Yamamoto Masaki, Shimizu Shogo, Higashi Youichirou, Karashima Takashi, Saito Motoaki	4. 巻 28
2. 論文標題 Age related differences in responses to hydrogen sulfide in the bladder of spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 459 ~ 465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14478	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 Aratake Takaaki, Higashi Youichirou, Hamada Tomoya, Ueba Yusuke, Shimizu Takahiro, Shimizu Shogo, Yawata Toshio, Ueba Tetsuya, Saito Motoaki	4. 巻 336
2. 論文標題 The role of diurnal fluctuations in excitatory amino acid carrier 1 levels in post-ischemic hippocampal Zn <sup>2+</sup> accumulation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental Neurology	6. 最初と最後の頁 113538 ~ 113538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.expneurol.2020.113538	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 Shimizu Shogo, Nagao Yoshiki, Shimizu Takahiro, Higashi Youichirou, Karashima Takashi, Saito Motoaki	4. 巻 266
2. 論文標題 Therapeutic effects of losartan on prostatic hyperplasia in spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 118924 ~ 118924
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2020.118924	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 Shimizu Shogo, Shimizu Takahiro, Nagao Yoshiki, Higashi Youichirou, Saito Motoaki	4. 巻 38
2. 論文標題 Central angiotensin II type 1 receptor as a therapeutic target against frequent urination	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Neurourology and Urodynamics	6. 最初と最後の頁 2112 ~ 2120
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.24141	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 Nagao Yoshiki, Shimizu Shogo, Kurabayashi Atsushi, Shimizu Takahiro, Tsuda Masayuki, Higashi Youichirou, Fujieda Mikiya, Saito Motoaki	4. 巻 27
2. 論文標題 Effects of silodosin and tadalafil on bladder dysfunction in spontaneously hypertensive rats: Possible role of bladder blood flow	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 258 ~ 265
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/iju.14171	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56件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 東洋一郎, 新武享朗, 濱田朋弥, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 中村里菜, 秋澤 俊史, 齊藤源顕
2. 発表標題 細胞外垂鉛刺激後のM1ミクログリアによるアストロサイトの食作用制御の解析
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新武享朗, 東洋一郎, 慶田花蒼, 森下祐介, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 中村 里菜, 秋澤俊史, 齊藤源顕
2. 発表標題 一過性脳虚血後の海馬における Zn <sup>2+</sup> 集積は EAAC1 日内変動によって制御される
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東洋一郎, 濱田朋弥, 新武享朗, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源顕
2. 発表標題 亜鉛誘導性増悪化M1ミクログリアによるアストロサイトの食作用への効果の解析
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 新武享朗, 東洋一郎, 慶田花蒼, 森下祐介, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源顕
2. 発表標題 細胞外Zn <sup>2+</sup> はZIP8を介してミクログリアM2/M1極性転換を抑制する
3. 学会等名 第73回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 東洋一郎, 濱田朋弥, 新武享朗, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 中村里菜, 秋澤 俊史, 齊藤源顕
2. 発表標題 亜鉛誘導性M1ミクログリアによるP2X7受容体を介したアストロサイトの食作用への効果の解析
3. 学会等名 第21回日本亜鉛栄養治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新武享朗, 東洋一郎, 慶田花蒼, 森下祐介, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源顕
2. 発表標題 EAAT3日内変動は一過性脳虚血再灌流後の海馬におけるZn <sup>2+</sup> 集積を制御する
3. 学会等名 第21回日本亜鉛栄養治療研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 東洋一郎, 新武享朗, 濱田朋弥, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源頭
2. 発表標題 亜鉛増悪化M1ミクログリアはP2X7受容体を介したアストロサイト食作用を抑制する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 新武享朗, 東洋一郎, 慶田花蒼, 森下祐介, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源頭
2. 発表標題 細胞外Zn <sup>2+</sup> はZIP亜鉛トランスポーターを介してミクログリアM2/M1極性転換後のIL-6分泌を抑制する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shimizu S, Shimizu T, Nagao Y, Nakamura K, Kataoka T, Kmada S, Higashi Y, Aratake T, Zou S, Hamada T, Ueba Y, Yamamoto M, Saito M
2. 発表標題 Blockade of central angiotensin II type 1 receptors suppresses micturition reflex in rats.
3. 学会等名 American Urological Association, 113th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu T, Shimizu Y, Ono H, Zou S, Yamamoto M, Shimizu S, Higashi Y, Aratake T, Hamada T, Nagao Y, Saito M
2. 発表標題 Brain nicotinic acetylcholine receptors stimulation inhibits the micturition reflex in rats.
3. 学会等名 The 14th Pan-Pacific Continence Society Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu T, Shimizu Y, Ono H, Zou S, Yamamoto M, Shimizu S, Higashi Y, Aratake T, Saito M
2. 発表標題 Roles of brain nicotinic acetylcholine receptors in the rat micturition reflex.
3. 学会等名 7th China-Japan Joint Meeting of Basic and Clinical Pharmacology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shimizu S, Shimizu T, Nagao Y, Kataoka T, Kamada S, Higashi Y, Aratake T, Zou S, Hamada T, Yamamoto M, Saito M
2. 発表標題 Blocking of central angiotensin II type 1 receptors inhibits micturition reflex in rats.
3. 学会等名 International Continence Society 49th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aratake T, Higashi Y, Hamada T, Shimizu T, Shimizu S, Zou S, Yamamoto M, Nagao Y, Nakamura R, Akizawa T, Saito M
2. 発表標題 Circadian rhythm influences ischemic zinc toxicity.
3. 学会等名 The 6th Meeting of International Society for Zinc Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Higashi Y, Aratake T, Shimizu S, Shimizu T, Saito M
2. 発表標題 Attenuation of zinc-enhanced inflammatory M1 phenotype of microglia by peridin, a bioactive secondary metabolite in dinoflagellate.
3. 学会等名 The 6th Meeting of International Society for Zinc Biology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aratake T, Higashi Y, Hamada T, Shimizu T, Shimizu S, Zou S, Yamamoto M, Nagao Y, Nakamura R, Akizawa T, Saito M
2. 発表標題 The brain ischemia in the dark period reduces ischemia-induced zinc toxicity via EAAC1 expression.
3. 学会等名 International Society for Trace Element Research in Humans 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水翔吾, 長尾佳樹, 清水孝洋, 東洋一郎, Zou Suo, 新武享朗, 濱田朋弥, 上羽佑亮, 山本雅樹, 本田正史, 津田雅之, 齊藤源頭
2. 発表標題 排尿筋過活動モデル自然発症高血圧ラットに対する 1受容体遮断薬シロドシン及びPDE5阻害薬タダラフィルの効果
3. 学会等名 第107回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長尾佳樹, 清水翔吾, 清水孝洋, 片岡環, 鎌田菜穂, Zou Suo, 新武享朗, 東洋一郎, 津田雅之, 石原正行, 藤枝幹也, 齊藤源頭
2. 発表標題 頻尿モデルラットにおける 1受容体遮断薬シロドシンまたはPDE5阻害薬タダラフィルによる治療効果の検討
3. 学会等名 第54回日本小児腎臓病学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長尾佳樹, 清水翔吾, 清水孝洋, 片岡環, 鎌田菜穂, Zou Suo, 新武享朗, 東洋一郎, 津田雅之, 石原正行, 藤枝幹也, 齊藤源頭
2. 発表標題 頻尿モデルに対する 1受容体遮断薬シロドシンまたはPDE5阻害薬タダラフィルの効果
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水孝洋, 清水翔吾, 和田直樹, 高井峻, 清水信貴, 東洋一郎, 嘉手川豪心, 馬嶋剛, 吉村直樹, 齊藤源頭
2. 発表標題 ラットにおいてストレス関連性神経ペプチドのポンペシンは脳内5-HT7受容体を介して中枢性に頻尿を誘発する
3. 学会等名 NEURO2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新武享朗, 東洋一郎, 濱田朋弥, 清水孝洋, 清水翔吾, 山本雅樹, 長尾佳樹, Zou Suo, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源頭
2. 発表標題 ミクログリア細胞内Zn <sup>2+</sup> 放出はIL-4誘導性arginase-1発現および貪食活性を制御する
3. 学会等名 第19回日本亜鉛栄養治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東洋一郎, 上羽佑亮, 新武享朗, 中村里菜, 秋澤俊史, 清水孝洋, 清水翔吾, 濱田朋弥, Zou Suo, 山本雅樹, 長尾佳樹, 齊藤源頭
2. 発表標題 アストロサイトの食作用に対する亜鉛誘導性増悪化M1ミクログリアの作用に対する検討
3. 学会等名 第19回日本亜鉛栄養治療研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suo Zou, Takahiro Shimizu, Shogo Shimizu, Hideaki Ono, Yohei Shimizu, Masaki Yamamoto, Takaaki Aratake, Yoshiki Nagao, Tomoya Hamada, Yusuke Ueba, Youichirou Higashi, Motoaki Saito
2. 発表標題 Effects of hydrogen sulfide-induced relaxation on the bladder are different between hypertensive and normotensive rats.
3. 学会等名 第2回中四国薬理学懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新武享朗, 東洋一郎, 清水孝洋, 清水翔吾, 濱田朋弥, Zou Suo, 山本雅樹, 長尾佳樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源頭
2. 発表標題 暗期に増加するEAAC1は脳虚血後のZn <sup>2+</sup> 毒性を軽減させる
3. 学会等名 第2回中四国薬理学懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 長尾佳樹, 片岡環, 鎌田菜穂, 新武享朗, Zou Suo, 濱田朋弥, 山本雅樹, 東洋一郎, 齊藤源頭
2. 発表標題 ストレス反応性脳内神経伝達物質アンジオテンシン II による排尿反射亢進におけるcorticotropin-releasing factor神経系の関与
3. 学会等名 第26回日本排尿機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水翔吾, 清水孝洋, 東洋一郎, 齊藤源頭
2. 発表標題 下部尿路機能障害に対する脳内アンジオテンシンII受容体を標的とした治療の可能性
3. 学会等名 第26回日本排尿機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水孝洋, 清水翔吾, 東洋一郎, 吉村直樹, 齊藤源頭
2. 発表標題 ストレス反応研究から見えてきた排尿制御に関わる脳内分子群 ストレス誘発性頻尿の脳内機序解明を目指して
3. 学会等名 第26回日本排尿機能学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新武享朗, 東洋一郎, 濱田朋弥, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 長尾佳樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源頭
2. 発表標題 亜鉛誘導性増悪化M1ミクログリアはアストロサイトの食作用を低下させる
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東洋一郎, 新武享朗, 秋澤俊史, 齊藤源頭
2. 発表標題 脳内亜鉛のミクログリア活性化制御因子作用と海洋微細藻由来化合物ペリジニンの抗炎症効果
3. 学会等名 メタルバイオサイエンス研究会2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水孝洋, 清水翔吾, 和田直樹, 高井峻, 清水信貴, 東洋一郎, 嘉手川豪心, 馬嶋剛, 吉村直樹, 齊藤源頭
2. 発表標題 5-HT ストレス関連ペプチド・ボンベシンにより中枢性に誘発される頻尿には脳内5-HT7受容体が関与する
3. 学会等名 第58回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水孝洋, 清水翔吾, 和田直樹, 高井峻, 清水信貴, 東洋一郎, 嘉手川豪心, 馬嶋剛, 吉村直樹, 齊藤源頭
2. 発表標題 ストレス関連ペプチド・ボンベシンは脳内5-HT7受容体を介して中枢性に頻尿を誘発する
3. 学会等名 第58回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鎌田菜穂, 清水翔吾, 片岡環, 長尾佳樹, 岡本澗奈, Zou Suo, 新武享朗, 濱田朋弥, 山本雅樹, 東洋一郎, 清水孝洋, 齊藤源顕
2. 発表標題 前立腺肥大・前立腺委縮における加齢及び高血圧の影響
3. 学会等名 第4回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡環, 清水翔吾, 鎌田菜穂, 長尾佳樹, 岡本澗奈, Zou Suo, 新武享朗, 濱田朋弥, 山本雅樹, 東洋一郎, 清水孝洋, 齊藤源顕
2. 発表標題 前立腺過形成に対するPDE5阻害薬タダラフィルの治療効果
3. 学会等名 第4回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水陽平, 清水孝洋, 尾野秀彬, Zou Suo, 山本雅樹, 畑優里佳, 清水翔吾, 東洋一郎, 新武享朗, 齊藤源顕
2. 発表標題 ラット排尿反射抑制に関与する脳内ニコチン受容体サブタイプの薬理的解析
3. 学会等名 第4回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾野秀彬, 清水孝洋, Zou Suo, 清水陽平, 山本雅樹, 畑優里佳, 清水翔吾, 東洋一郎, 新武享朗, 齊藤源顕
2. 発表標題 脳内一酸化窒素による頻尿誘発の脳内機序の薬理的解析
3. 学会等名 第4回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水翔吾, 長尾佳樹, 倉林睦, 片岡環, 鎌田菜穂, Zou Suo, 新武享朗, 津田雅之, 東洋一郎, 清水孝洋, 藤枝幹也, 齊藤源顕
2. 発表標題 自然発症高血圧ラットにおける膀胱機能障害に対する 1受容体遮断薬シロドシンとPDE5阻害薬タダラフィルの効果
3. 学会等名 第4回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東洋一郎, 濱田朋弥, 新武享朗, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 長尾佳樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源顕
2. 発表標題 アストロサイトの食作用に対する亜鉛誘導性増悪化M1ミクログリアの作用の解析
3. 学会等名 第4回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zou Suo, 清水孝洋, 清水翔吾, 尾野秀彬, 清水陽平, 畑優里佳, 山本雅樹, 新武享朗, 長尾佳樹, 濱田朋弥, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 Age-related changes of responses to hydrogen sulfide in the bladder of spontaneously hypertensive rats.
3. 学会等名 第4回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新武享朗, 東洋一郎, 濱田朋弥, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 長尾佳樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源顕
2. 発表標題 暗期に増加するEAAC1は脳虚血後のキレートブル亜鉛を介した海馬障害を軽減させる
3. 学会等名 第4回黒潮カンファレンス
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鎌田菜穂, 清水翔吾, 片岡環, 長尾佳樹, 岡本澗奈, Zou Suo, 新武享朗, 濱田朋弥, 山本雅樹, 東洋一郎, 清水孝洋, 齊藤源顕
2. 発表標題 加齢及び高血圧がラット前立腺及び精巢に及ぼす影響
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片岡環, 清水翔吾, 鎌田菜穂, 長尾佳樹, 岡本澗奈, Zou Suo, 新武享朗, 濱田朋弥, 山本雅樹, 東洋一郎, 清水孝洋, 齊藤源顕
2. 発表標題 自然発症高血圧ラット前立腺過形成に対するPDE5阻害薬タダラフィルの効果
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水陽平, 清水孝洋, 尾野秀彬, Zou Suo, 山本雅樹, 畑優里佳, 清水翔吾, 東洋一郎, 新武享朗, 齊藤源顕
2. 発表標題 脳内 7型ニコチン受容体は排尿反射抑制に関与する
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾野秀彬, 清水孝洋, Zou Suo, 清水陽平, 山本雅樹, 畑優里佳, 清水翔吾, 東洋一郎, 新武享朗, 齊藤源顕
2. 発表標題 脳内一酸化窒素による頻尿誘発には脳内グルタミン酸神経系が関与する
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水翔吾, 長尾佳樹, 倉林睦, 片岡環, 鎌田菜穂, Zou Suo, 新武享朗, 津田雅之, 東洋一郎, 清水孝洋, 藤枝幹也, 齊藤源顕
2. 発表標題 膀胱機能障害に対する 1受容体遮断薬シロドシンおよびPDE5阻害薬タダラフィルの効果
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東洋一郎, 濱田朋弥, 新武享朗, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 長尾佳樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源顕
2. 発表標題 アストロサイトの食作用に対する亜鉛誘導性増悪化M1ミクログリアの作用の解析
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zou Suo, 清水孝洋, 清水翔吾, 尾野秀彬, 清水陽平, 畑優里佳, 山本雅樹, 新武享朗, 長尾佳樹, 濱田朋弥, 東洋一郎, 齊藤源顕
2. 発表標題 Influences of age on responses to hydrogen sulfide in the bladder of spontaneously hypertensive rats.
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 新武享朗, 東洋一郎, 濱田朋弥, 清水孝洋, 清水翔吾, Zou Suo, 山本雅樹, 長尾佳樹, 中村里菜, 秋澤俊史, 齊藤源顕
2. 発表標題 暗期のEAAC1発現量増加は脳虚血後のキレート剤亜鉛を介した海馬神経傷害を軽減する
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 ストレス反応の脳内制御機構に関する薬理学的研究 交感神経系賦活およびストレス誘発性頻尿に着目して
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zou Suo、清水孝洋、清水翔吾、山本雅樹、尾野秀彬、清水陽平、畑優里佳、新武享朗、濱田朋弥、長尾佳樹、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 Age-dependent changes in responses to hydrogen sulfide in the bladder of spontaneously hypertensive rats
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会 第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 東洋一郎、濱田朋弥、新武享朗、清水孝洋、清水翔吾、Zou Suo、山本雅樹、長尾佳樹、中村里菜、秋澤俊史、齊藤源顕
2. 発表標題 亜鉛誘導性増悪化M1ミクログリアによるアストロサイトの食作用への効果の解析
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝洋、山本雅樹、Zou Suo、尾野秀彬、清水陽平、畑優里佳、清水翔吾、東洋一郎、新武享朗、濱田朋弥、長尾佳樹、藤枝幹也、齊藤源顕
2. 発表標題 硫化水素は脳内で排尿反射の抑制に関与する
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾野秀彬、清水孝洋、Zou Suo、山本雅樹、清水陽平、畑優里佳、清水翔吾、東洋一郎、新武享朗、濱田朋弥、長尾佳樹、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内一酸化窒素はグルタミン酸神経系を介して頻尿を誘発する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山本雅樹、清水孝洋、Zou Suo、尾野秀彬、清水陽平、畑優里佳、清水翔吾、東洋一郎、新武享朗、濱田朋弥、長尾佳樹、藤枝幹也、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内硫化水素がラット排尿反射へおよびす影響の薬理的解析
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Takaaki Aratake, Youichirou Higashi, Tomoya Hamada, Takahiro Shimizu, Shogo Shimizu, Suo Zou, Masaki Yamamoto, Yoshiki Nagao, Rina Nakamura, Toshifumi Akizawa, Motoaki Saito
2. 発表標題 亜鉛増悪化M1ミクログリアはP2X7受容体を介したアストロサイト食作用を抑制する
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Zou Suo、清水孝洋、清水翔吾、尾野秀彬、清水陽平、畑優里佳、山本雅樹、新武享朗、長尾佳樹、濱田朋弥、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 Age-related differences in responses to hydrogen sulfide in the bladder of spontaneously hypertensive rats.
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Youichirou Higashi, Takaaki Aratake, Shogo Shimizu, Takahiro Shimizu Motoaki Saito
2. 発表標題 脳虚血後のZn <sup>2+</sup> 毒性に対するEAAC1発現の日内変動の関与
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内ニコチン受容体を介したストレス反応制御機構 交感神経-副腎髄質系に着目して
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 アミロイド の凝集抑制剤、アミロイド 凝集疾患用医薬組成物、および その用途	発明者 東洋一郎、秋澤俊史、齊藤源顕、小野寺健一	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2021-009027	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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	上羽 哲也 (Ueba Tetsuya) (00314203)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授  (16401)	
研究分担者	清水 孝洋 (Shimizu Takahiro) (00363276)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・准教授  (16401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	八幡 俊男  (Yawata Toshio)  (40380323)	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・助教    (16401)	
研究分担者	齊藤 源顕  (Saito Motoaki)  (60273893)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・教授    (16401)	
研究分担者	清水 翔吾  (Shimizu Shogo)  (90721853)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・助教    (16401)	

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