

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：16401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09303

研究課題名(和文) ストレス曝露による頻尿増悪の脳内機序解明と治療法開発への基礎研究

研究課題名(英文) Brain mechanisms for stress-induced exacerbation of frequent urination

研究代表者

清水 孝洋 (SHIMIZU, Takahiro)

高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・准教授

研究者番号：00363276

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：以前我々が同定したストレス反応制御に関わる脳内分子[ボンベシン(BB)、一酸化窒素(NO)、ニコチン受容体(nAChR)]に着目し、各脳内分子が排尿機能に及ぼす影響とその脳内機序を検討した。結果、(1)脳内BBによる頻尿誘発に脳内セロトニン/5-HT7受容体及びコルチコトロピン放出因子(CRF)/CRF1受容体が関与する事、(2)脳内BBによる頻尿誘発に対し脳内CB1受容体が抑制性に関与する事、(3)脳内NOは脳内グルタミン酸受容体を介して排尿促進、脳内nAChRは脳内GABA受容体を介して排尿抑制に各々関与する事、を明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ストレス曝露が頻尿誘発のみならず膀胱機能障害に伴う頻尿症状を増悪させる事が知られている一方、その機序をストレスを受容する脳に着目して明らかにした報告はほとんど無い。本研究により、これまで我々が同定してきたストレス反応制御に関わる脳内分子、BB、NO及びnAChR、がいずれも排尿機能に影響を及ぼす事が明らかとなった。本成果は、ストレス曝露により頻尿増悪が生ずる脳内機序解明のentry pointとなり、さらにはこれら脳内分子を標的としたストレス誘発性頻尿に対する新たな治療戦略構築に向けた基礎資料となる事が期待される。

研究成果の概要(英文)：Exposure to stress can affect urinary function and develop and exacerbate urinary dysfunction. However, brain mechanisms for stress-induced effects on urinary function are still unclear. We have identified several brain molecules [bombesin (BB), nitric oxide (NO) and nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)] involving in regulation of stress responses in rats, therefore, in this study, we examined effects of these brain molecules on urinary function in rats. We found that (1) brain BB-induced frequent urination is mediated via brain serotonergic nervous system and corticotropin-releasing factor (CRF), (2) brain BB-induced frequent urination is suppressively regulated by brain CB1 receptors, and (3) brain NO can facilitate the micturition via brain glutamatergic nervous system and brain nAChRs can inhibit the micturition via brain GABAergic nervous system.

研究分野：中枢神経薬理学

キーワード：脳 ストレス 頻尿 ボンベシン セロトニン CB1受容体 一酸化窒素 ニコチン受容体

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

緊張などの「ストレス」が生体に負荷された際に一時的な頻尿をきたすのは健常人でも経験しうる事象であるが、日常生活に著しく支障をきたす心因性頻尿として医療機関を受診するケースも見受けられる。しかしながら、現行の治療法(精神療法、精神薬理療法)の奏功率は決して高くはなく、新たな治療法の開発が待たれている。

生体が種々のストレスに曝露された際、その情報は脳へと伝達され、種々の脳内神経伝達物質の変動へと変換された後、ストレスに適応するための生体反応(ストレス反応)が惹起される。ストレス反応は生体のストレス適応に必須である一方、過剰・異常なストレス反応は恒常性維持機構の破綻から各種疾患(ストレス関連疾患: 高血圧症、消化性潰瘍など)を引き起こす(Ulrich-Lai and Herman, Nat Rev Neurosci 2009;10:397-409)。また、心理社会的ストレスの曝露により、膀胱機能障害(過活動膀胱、膀胱痛症候群など)における頻尿症状が増悪する事が、実験動物のみならずヒトでも報告されている(Lutgendorf et al., J Urol 2000;164:1265-9; Smith et al., Urology 2011;78:967)。よって、ストレスを受容する脳における排尿制御機構を脳内神経伝達物質との関連で解明する事は、ストレス曝露による心因性頻尿・頻尿症状増悪機構の解明ならびにその新規治療法開発に必須であると考えられる。

研究代表者らはこれまで、ストレス反応に関与する脳内神経ペプチドのボンベシン(BB)を用いて、代表的なストレス反応の1つ交感神経 副腎髄質系(SA系)の脳内制御機構を解析してきた。これまでに、BBの麻酔下ラット脳室内投与がSA系賦活を惹起し、その際脳内で産生される2-アラキドノイルグリセロールがマリファナ受容体(カンナビノイドCB受容体)に対する内因性リガンド(いわゆる脳内大麻)として、SA系賦活に対し抑制的に作用する事を明らかにした(Shimizu et al., Eur J Pharmacol 2011;658:123-31; J Pharmacol Sci 2013;121:157-71)。すなわち、脳内BBによるストレス反応(SA系賦活)の亢進に対し脳内大麻が産生され、この脳内大麻によりストレス反応の異常亢進が抑制されている可能性が考えられる。また代表者らは、BBの麻酔下ラット脳室内投与が頻尿を誘発し、その排尿パターンがヒトの心因性頻尿に類似している事を明らかにした(Shimizu et al., J Pharmacol Exp Ther 2016;356:693-701)。以上から、脳内大麻が脳内BBを介した頻尿誘発を抑制している可能性が考えられた。

### 2. 研究の目的

上記背景を踏まえ、本研究では、ストレス曝露による頻尿増悪の脳内機序を、ストレス反応に関与する脳内神経ペプチドであるBB及び脳内大麻に着目して明らかにする事を目的とする。具体的には、以下の項目を明らかにする事を目的とした。

(1)脳内BBによる頻尿誘発の脳内機序を明らかにするため、BBの下流で機能する事が知られている脳内神経伝達物質[セロトニン(5-HT)及びコルチコトロピン放出因子(CRF)](Kent et al., Peptides 2001;22:57-65; Garrido et al., Life Sci 2002;70:2953-66)がBBによる頻尿誘発に関与するか明らかにする。

(2)脳内BB誘発性頻尿の抑制に関与する脳内CB受容体サブタイプを明らかにする。

(3)脳内大麻による頻尿抑制の機序を脳内5-HT及びCRFとの関連で明らかにする。

また、上記項目に加え、研究代表者らがこれまで同定してきたSA系賦活制御に関与する脳内分子が排尿に及ぼす影響についても検討し、排尿制御に関与するBB以外の脳内分子の同定も試みた。

### 3. 研究の方法

#### (1)薬物脳室内投与

手術・実験はウレタン麻酔下(0.8 g/kg, ip)の雄性Wistar系ラットにて行った。膀胱頂部から膀胱カテーテルを挿入し、その後、脳定位固定装置に頭部を固定し、側脳室への薬物投与のために小孔を頭蓋骨に開けた(Shimizu et al., Eur J Pharmacol 2004;499:99-105)。

3時間の安定化を経た後、BBなどの種々の薬物を27Gのステンレスカニューレを用いて脳室内投与(icv)した。

#### (2)膀胱内圧測定(CMG)

(1)の手術から2時間経過後、膀胱へ生理食塩水を持続注入(12 ml/h)し、CMGを開始した。CMG開始1時間後に薬物投与(icv)を行った。CMGは薬物投与後1または2時間まで継続し、排尿パ

ラメーターの排尿間隔(ICI、排尿頻度の指標)及び最大排尿圧(MVP、膀胱収縮性の指標)を算出・評価した(Shimizu et al., J Pharmacol Exp Ther 2016;356:693-701)(図1)。

#### 4. 研究成果

(1)目的(1)達成のため、BB 脳室内投与による頻尿誘発に対する 5-HT 受容体遮断薬及び CRF 受容体遮断薬の影響を検討した。

5-HT 生合成の律速酵素トリプトファンヒドロキシラーゼに対する阻害薬 *p*-クロロフェニルアラニン(PCPA)大量投与は一過性の脳内 5-HT 枯渇を誘発する(Yoshimura et al., J Physiol Sci 2014;64:97-104)。そこで、PCPA 前処置ラット-対照ラット(vehicle 前処置ラット)間でBB 脳室内投与が排尿パラメーターに及ぼす影響を比較した。結果、対照ラットにおいて、BB 脳室内投与は MVP に影響を与えずに ICI を短縮させたが、PCPA 前処置ラットでは BB による ICI 短縮が対照ラットに比して減弱していた。よって、脳内 5-HT 枯渇が BB による頻尿誘発を抑制した可能性が考えられる。そこで、自己受容体として 5-HT 遊離を負に制御する 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対する遮断薬 WAY-100635 を用いた実験を行った。結果、BB による ICI 短縮は WAY-100635 により増強された。よって、5-HT<sub>1A</sub> 受容体遮断による 5-HT 遊離増強が BB による頻尿誘発を増強させたものと考えられる。さらに、排尿制御に関与するとの報告がある脳内 5-HT 受容体(5-HT<sub>2</sub>/5-HT<sub>7</sub>)(Ramage, Br J Pharmacol 2006;147:S120-31)に対する遮断薬を用いた実験から、BB による ICI 短縮に脳内 5-HT<sub>7</sub> 受容体が関与する事が示唆された。

以上の結果より、脳内 BB は脳内 5-HT 神経系/5-HT<sub>7</sub> 受容体を介して頻尿を誘発する事が明らかとなった(Shimizu et al., Br J Pharmacol 2017;174:3072-80)。

CRF 受容体に対する非選択的な遮断薬 astressin、CRF1 受容体選択的な遮断薬 CP154526 及び CRF2 受容体選択的な遮断薬 K41498 が BB 脳室内投与による頻尿誘発に及ぼす影響を検討した。結果、BB による ICI 短縮は astressin 及び CP154526 脳室内前処置により抑制された一方、K41498 前処置の影響は見られなかった。

よって、脳内 BB は脳内 CRF1 受容体を介して頻尿を誘発する事が明らかとなった(Shimizu et al., NeuroUrol Urodyn 2018;37:S100-1)。

(2)目的(2)達成のため、BB 脳室内投与による頻尿誘発に対する CB<sub>1</sub> 受容体遮断薬 Rimonabant、CB<sub>2</sub> 受容体遮断薬 SR144528 及び脳内大麻分解酵素阻害薬(=脳内大麻の含量を増加させる薬物)JZL195 の影響を検討した。結果、BB による ICI 短縮は Rimonabant 脳室内前処置により増強された一方、SR144528 前処置の影響は見られなかった。また BB による ICI 短縮は JZL195 脳室内前処置により抑制され、この抑制作用は Rimonabant を共存させる事によりキャンセルされた。

以上の結果から、脳内 BB による頻尿誘発に対し、脳内大麻は脳内 CB<sub>1</sub> 受容体を介して抑制性に作用する事が示唆された(論文執筆中)。

(3)研究代表者らがこれまで同定してきた SA 系賦活制御に関与する脳内分子のうち、ニコチン型アセチルコリン受容体(nAChR)(Shimizu et al., Eur J Pharmacol 2009;606:77-83)及び一酸化窒素(NO)(Tanaka et al., Eur J Pharmacol 2012;679:40-50)が排尿に及ぼす影響について検討した。また、NO と同じガス性伝達物質である硫化水素(H<sub>2</sub>S)が脳内にて排尿に及ぼす影響についても検討した。

#### nAChR

非選択的な nAChR 刺激薬エピバチジン(EP)脳室内投与は MVP には影響を与えずに ICI を延長させた。この ICI 延長反応は非選択的な nAChR 遮断薬 mecamylamine 及び選択的な 7 型 nAChR 遮断薬 methyllycaonitine の脳室内前処置により抑制されたが、選択的な 4/2 型 nAChR 遮断薬 dihydro-β-erythroidine の影響は見られなかった。また選択的な 7 型 nAChR 刺激薬 PHA568487 の脳室内投与は EP と同様の ICI 延長を引き起こした。さらに脳内 nAChR は種々の神経伝達物質の遊離促進に関与する事(Gotti et al., Trends Pharmacol Sci 2006;27:482-91)から、抑制性の伝達物質である GABA 受容体遮断薬を用いた実験を行った。結果、EP による ICI 延長は GABA<sub>A</sub> 受容体遮断薬 SR95531 及び GABA<sub>B</sub> 受容体遮断薬 SCH50911 の脳室内前処置により抑制された。

以上の結果より、脳内 7 型 nAChR は脳内 GABA 神経系を介して排尿を抑制性に制御する事が明らかとなった(Shimizu et al., Biochem Biophys Res Commun 2021;548:84-90)。

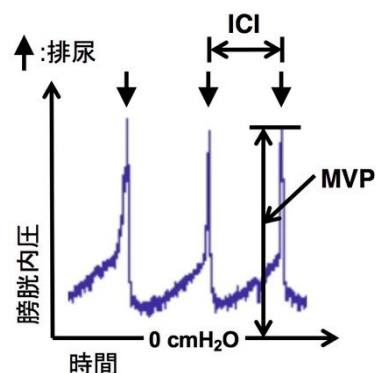


図1.膀胱内圧測定の典型的チャート及び排尿パラメーターの算出。

NO

NO 供与薬 SIN-1 の脳室内投与は MVP には影響を与えずに ICI を短縮させた。この ICI 短縮反応は NO 除去薬 Carboxy-PTIO 及び NMDA 型グルタミン酸受容体遮断薬 MK-801 の脳室内前処置により抑制された。一方、AMPA 型グルタミン酸受容体遮断薬 DNQX の脳室内前処置は SIN-1 による ICI 短縮に影響を与えなかった。

よって、脳内 NO は脳内 NMDA 型受容体を介して排尿を促進する事が明らかとなった(Ono et al., *Neurorol Urodyn* 2020;39:1687-99)。

H<sub>2</sub>S

H<sub>2</sub>S 供与薬 GYY4137 の脳室内投与は MVP には影響を与えずに ICI を延長させた。一方、非選択的 H<sub>2</sub>S 合成酵素阻害薬 AOAA の脳室内投与は MVP には影響を与えずに ICI を短縮させた。この AOAA による ICI 短縮反応は GYY4137 による H<sub>2</sub>S 供与によりキャンセルされた。さらに、GYY4137 による ICI 延長は GABA<sub>A</sub> 受容体遮断薬 SR95531 及び GABA<sub>B</sub> 受容体遮断薬 SCH50911 の脳室内前処置により抑制された。

以上の結果より、脳内 H<sub>2</sub>S は内因性に脳内 GABA 神経系を介して排尿を抑制的に制御する事が明らかとなった(Yamamoto et al., *Nitric Oxide* 2020;104-105:44-50)。

なお目的(3)に関しては、残念ながら本研究期間内に解析を終える事ができなかった。主な理由としては、成果(3)に記載した様に、当初の予定には無かった、BB 以外の脳内分子に着目した排尿機能制御の研究が予想以上に進んだため、相対的に目的(3)へ注力できなかった点が挙げられる。以前から脳内 CB<sub>1</sub> 受容体は種々の神経伝達物質の遊離抑制に関与する事が知られている(Howlett et al., *Pharmacol Rev* 2002;54:161-202)ので、脳内 BB の下流で頻尿誘発に関与する 5-HT 及び CRF の遊離に対し CB<sub>1</sub> 受容体が抑制性に関与するものと予想し、今後その可能性を検証していきたいと考えている。

(4)以上、本研究成果をまとめると、下記の事項が明らかとなった。

脳内 BB による頻尿誘発に脳内 5-HT 神経系/5-HT<sub>7</sub> 受容体及び脳内 CRF 神経系/CRF1 受容体が関与する。

脳内 BB による頻尿誘発に対し脳内大麻が脳内 CB<sub>1</sub> 受容体を介して抑制性に関与する。

排尿制御に関与する新たな脳内分子として、排尿促進に関与する NO 及び排尿抑制に関与する nAChR・H<sub>2</sub>S が同定された。

今後、これら BB をはじめとする脳内分子がストレス曝露による頻尿増悪に対する新たな治療標的となる事が期待される。

## 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 3件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ono H, Shimizu T, Zou S, Yamamoto M, Shimizu Y, Aratake T, Hamada T, Nagao Y, Shimizu S, Higashi Y, Saito M	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 Neurourol Urodyn	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 Yamamoto M, Shimizu T, Zou S, Shimizu S, Higashi Y, Fujieda M, Saito M	4. 巻 104-105
2. 論文標題 Brain hydrogen sulfide suppresses the micturition reflex via brain GABA receptors in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nitric Oxide	6. 最初と最後の頁 44-50
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.niox.2020.08.006	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 Y, Shimizu T, Zou S, Ono H, Hata Y, Yamamoto M, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Karashima T, Saito M	4. 巻 548
2. 論文標題 Stimulation of brain alpha7-nicotinic acetylcholine receptors suppresses the rat micturition through brain GABAergic receptors	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 84-90
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.02.051	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 T, Shimizu Y, Ono H, Zou S, Yamamoto M, Hata Y, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Honda M, Saito M	4. 巻 39
2. 論文標題 Stimulation of brain alpha7 nicotinic acetylcholine receptors can inhibit the rat micturition reflex through brain GABA receptors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurourol Urodyn	6. 最初と最後の頁 S362-S364
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/nau.24455	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 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕	4. 巻 30
2. 論文標題 ストレスが排尿機能へおよぼす影響 Central Neurourology研究の将来展望	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本排尿機能学会誌	6. 最初と最後の頁 392-397
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、吉村直樹、齊藤源顕	4. 巻 155
2. 論文標題 ストレス誘発性頻尿の脳内機序解明を目指して	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本薬理学雑誌	6. 最初と最後の頁 20-24
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.19110.	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 該当する

1. 著者名 Higashi Y, Shimizu T, Yamamoto M, Tanaka K, Yawata T, Shimizu S, Zou S, Ueba T, Yuri K, Saito M.	4. 巻 175
2. 論文標題 Stimulation of brain nicotinic acetylcholine receptors activates adrenomedullary outflow via brain inducible NO synthase-mediated S-nitrosylation	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Br J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 3758-3772
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.14445.	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 T, Zou S, Shimizu S, Wada N, Takai S, Shimizu N, Yamamoto M, Higashi Y, Yoshimura N, Saito M.	4. 巻 37
2. 論文標題 Brain corticotropin-releasing factor receptor type 1 is involved in centrally administered bombesin-induced frequent urination in rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neurorol Urolyn	6. 最初と最後の頁 S100-S101
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/nau.23760	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 該当する

1. 著者名 Shimizu Takahiro, Shimizu Shogo, Wada Naoki, Takai Shun, Shimizu Nobutaka, Higashi Youichirou, Kadekawa Katsumi, Majima Tsuyoshi, Saito Motoaki, Yoshimura Naoki	4. 巻 174
2. 論文標題 Brain serotonergic nervous system is involved in bombesin-induced frequent urination through brain 5-HT7 receptors in rats	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Br J Pharmacol	6. 最初と最後の頁 3072-3080
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bph.13941	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 該当する

〔学会発表〕 計50件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 17件)

1. 発表者名 Shimizu T, Shimizu Y, Ono H, Zou S, Yamamoto M, Hata Y, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Stimulation of brain alpha7 nicotinic acetylcholine receptors can inhibit the rat micturition reflex through brain GABA receptors
3. 学会等名 ICS2020 (International Continence Society 50th Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ono H, Shimizu T, Zou S, Yamamoto M, Shimizu Y, Hata Y, Aratake T, Shimizu S, Higashi Y, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Nitric oxide centrally induces facilitation of the rat micturition reflex through brain glutamatergic receptors
3. 学会等名 ICS2020 (International Continence Society 50th Annual Meeting) (国際学会)
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 ストレスが排尿機能へ及ぼす影響 ストレス反応研究から見てきた排尿制御に関わる脳内分子群
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
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 脳内ガス状伝達物質と排尿機能
3. 学会等名 第27回日本排尿機能学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝洋、清水陽平、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、畑優里佳、新武享朗、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刺激がラット排尿反射におよぼす影響
3. 学会等名 第27回日本排尿機能学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝洋、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、清水陽平、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内一酸化窒素は脳内NMDA受容体を介して排尿反射を促進する
3. 学会等名 第73回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2020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、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内 7型ニコチン受容体刺激はGABAA受容体を介して排尿を抑制する
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 清水孝洋、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、清水陽平、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 一酸化窒素は脳内NMDA受容体を介して中枢性に排尿反射を促進する
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021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、中村里菜、秋澤俊史、藤枝幹也、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内硫化水素はGABA受容体を介してラットの排尿反射を抑制する
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 清水陽平、清水孝洋、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内 7型ニコチン受容体刺激による排尿抑制にはGABAA受容体が関与する
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 清水孝洋、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、清水陽平、畑優里佳、新武享朗、清水翔吾、東洋一郎、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内一酸化窒素による排尿反射促進には脳内NMDA受容体が関与する
3. 学会等名 第59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 2020年～2021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 (PPCS) 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 The 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 T, Shimizu Y, Ono H, Zou S, Yamamoto M, Shimizu S, Higashi Y, Aratake T, Hamada T, Nagao Y, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Stimulation of brain nicotinic acetylcholine receptors can inhibit the micturition reflex in rats
3. 学会等名 ICS2019 (International Continence Society 49th Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ono H, Shimizu T, Zou S, Yamamoto M, Shimizu Y, Hata Y, Shimizu S, Higashi Y, Aratake T, Hamada T, Nagao Y, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Nitric oxide centrally induces frequent urination via brain glutamatergic receptors in rats
3. 学会等名 American Urological Association, 114th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、吉村直樹、齊藤源顕
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 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・次世代薬理学セミナー2019 in 那覇
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、齊藤源顕
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 NEURO2019 (第42回日本神経科学大会・第62回日本神経化学学会大会)
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、齊藤源顕
2. 発表標題 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72回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2019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 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 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 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、齊藤源顕
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 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 Shimizu T, Zou S, Shimizu S, Wada N, Takai S, Shimizu N, Yamamoto M, Higashi Y, Yoshimura N, Saito M.
2. 発表標題 Brain corticotropin-releasing factor receptor type 1 is involved in centrally administered bombesin-induced frequent urination in rats
3. 学会等名 ICS2018 (International Continence Society 48th Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimizu T, Ono H, Shimizu S, Higashi Y, Zou S, Yamamoto M, Aratake T, Hamada T, Nagao Y, Ueba Y, Honda M, Saito M.
2. 発表標題 Nitric oxide centrally induces frequent urination in rats
3. 学会等名 ICS2018 (International Continence Society 48th Annual Meeting) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ono H, Shimizu T, Shimizu S, Higashi Y, Zou S, Yamamoto M, Aratake T, Hamada T, Nagao Y, Ueba Y, Saito M.
2. 発表標題 Nitric oxide in the brain induces frequent urination in rats
3. 学会等名 The 13rd Pan-Pacific Continence Society (PPCS) Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018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, Ueba Y, Honda M, Saito M.
2. 発表標題 Activation of brain nicotinic acetylcholine receptors can suppress 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, Zou S, Shimizu S, Wada N, Takai S, Shimizu N, Yamamoto M, Higashi Y, Yoshimura N, Saito M.
2. 発表標題 Centrally administered bombesin induces frequent urination via brain corticotropin-releasing factor receptor type 1 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 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、吉村直樹、齊藤源顕
2. 発表標題 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92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、中村久美子、嘉手川豪心、和田直樹、馬嶋剛、吉村直樹、齊藤源顕
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ボンベシンは中枢性に頻尿を誘発する
3. 学会等名 第41回日本神経科学大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水孝洋、尾野秀彬、清水翔吾、東洋一郎、Zou Suo、山本雅樹、新武享朗、濱田朋弥、長尾佳樹、上羽佑亮、本田正史、齊藤源顕
2. 発表標題 一酸化窒素は中枢性に排尿反射の誘発に関与する
3. 学会等名 第25回日本排尿機能学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、中村久美子、嘉手川豪心、和田直樹、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・ボンベシンはラットにおいて中枢性に頻尿を誘発する
3. 学会等名 第71回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水孝洋、清水陽平、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、清水翔吾、東洋一郎、新武享朗、濱田朋弥、長尾佳樹、上羽佑亮、齊藤源頭
2. 発表標題 脳内ニコチン受容体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92回日本薬理学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水孝洋、清水陽平、尾野秀彬、Zou Suo、山本雅樹、清水翔吾、東洋一郎、新武享朗、濱田朋弥、長尾佳樹、上羽佑亮、齊藤源頭
2. 発表標題 脳内ニコチン受容体はラット排尿反射の抑制に関与する
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水孝洋
2. 発表標題 ストレス誘発性頻尿の脳内機序ー脳内ストレス関連ペプチド・ボンベシンに着目してー
3. 学会等名 第21回UTPシンポジウム
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Shimizu T
2. 発表標題 Pharmacological studies on central regulation mechanisms for stress response (The 33rd Encouragement of Young Investigator Award Lecture)
3. 学会等名 WCP2018 (18th world congress of basic&clinical pharmacology) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimizu T, Higashi Y, Yamamoto M, Tanaka K, Nakamura K, Yawata T, Zou S, Ueba T, Yuri K, Saito M
2. 発表標題 Stimulation of brain nicotinic acetylcholine receptors induces activation of central adrenomedullary outflow through protein S-nitrosylation in the rat brain
3. 学会等名 WCP2018 (18th world congress of basic&clinical pharmacology) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ono H, Shimizu T, Shimizu S, Higashi Y, Zou S, Yamamoto M, Aratake T, Hamada T, Nagao Y, Saito M
2. 発表標題 Roles of brain nitric oxide in micturition of rats
3. 学会等名 WCP2018 (18th world congress of basic&clinical pharmacology) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Shimizu T, Ono H, Shimizu S, Higashi Y, Zou S, Yamamoto M, Aratake T, Hamada T, Nagao Y, Ueba Y, Honda M, Saito M
2. 発表標題 Brain nitric oxide can induce frequent urination in rats
3. 学会等名 American Urological Association, 112th Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018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 ストレスによる頻尿誘発の脳内機序解明を目指して
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 清水孝洋、東洋一郎、山本雅樹、田中健二郎、中村久美子、八幡俊男、清水翔吾、Zou Suo、上羽哲也、由利和也、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内ニコチン性アセチルコリン受容体刺激は一酸化窒素によるS-ニトロシル化を介して副腎髄質系賦活を惹起する
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 尾野秀彬、清水孝洋、清水翔吾、東洋一郎、山本雅樹、Zou Suo、新武享朗、濱田朋弥、長尾佳樹、上羽佑亮、齊藤源顕
2. 発表標題 脳内一酸化窒素が排尿反射へおよびす影響の薬理的解析
3. 学会等名 第70回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水孝洋、吉村直樹、齊藤源顕
2. 発表標題 Brain-bladder axis研究最前線：ストレス誘発性頻尿の脳内機序解明を目指して ある中枢神経薬理学者の挑戦（教育講演）
3. 学会等名 第24回日本排尿機能学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 清水孝洋、東洋一郎、山本雅樹、田中健二郎、中村久美子、八幡俊男、清水翔吾、Zou Suo、上羽哲也、由利和也、齊藤源顕
2. 発表標題 ニコチン性アセチルコリン受容体刺激薬エピパチジンによる中枢性副腎髄質系賦活には脳内一酸化窒素を介したS-ニトロシル化が関与する
3. 学会等名 第10回トランスポーター研究会九州部会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimizu T, Higashi Y, Yamamoto M, Tanaka K, Nakamura K, Shimizu S, Zou S, Yawata T, Ueba T, Yuri K, Saito M
2. 発表標題 Nitric oxide-mediated S-nitrosylation can be involved in brain nicotinic acetylcholine receptors-mediated activation of central adrenomedullary outflow in rats
3. 学会等名 The 15th Congress of the International Society for Autonomic Neuroscience (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Shimizu T
2. 発表標題 Brain Serotonergic Nervous System Is Involved in Bombesin-induced Frequent Urination in Rats (2017 Diokno-Lapides Award Presentation)
3. 学会等名 American Urological Association, 111th Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

高知大学医学部薬理学講座 <a href="http://www.kochi-ms.ac.jp/~ff_phrmc/index.html">http://www.kochi-ms.ac.jp/~ff_phrmc/index.html</a>
---

## 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	齊藤 源頭  (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	東 洋一郎  (HIGASHI Youichirou)  (80380062)	高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部門・講師    (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)	
研究分担者	中村 久美子  (NAKAMURA Kumiko)  (30398052)	高知大学・設備サポート戦略室・技術専門職員    (16401)	削除：2018年2月22日

	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
研究協力者	吉村 直樹  (YOSHIMURA Naoki)		
研究協力者	山本 雅樹  (YAMAMOTO Masaki)		大学院生
研究協力者	鄒 瑣  (ZOU Suo)		大学院生

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
研究協力者	尾野 秀彬  (ONO Hideaki)		医学部生
研究協力者	清水 陽平  (SHIMIZU Yohei)		医学部生
研究協力者	畑 優里佳  (HATA Yurika)		医学部生

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		
アメリカ合衆国	ピッツバーグ大学医学部泌尿器 科学教室		