

令和 4 年 5 月 4 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K07331

研究課題名(和文)テトラヒドロビオプテリンを介した自律神経系と一酸化窒素合成系の相互調節

研究課題名(英文) Mutual adjustment of autonomic nervous system and nitric oxide biosynthesis via tetrahydrobiopterin

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：セピアプテリン還元酵素(SPR)の遺伝子ノックアウト(Spr-/-)マウスは重篤な持続勃起症(Priapism)を発症する。PriapismのあるSpr-/-マウスのペニスホモジネート中の総ビオプテリン、テトラヒドロビオプテリン(BH4)、ノルアドレナリン、およびチロシン水酸化酵素(TH)のたんぱく質量は野生型に比べ有意に低下し、cGMPが蓄積していた。症状はBH4の反復投与で緩解し、総ビオプテリン、BH4、ノルアドレナリンが増加した。THは増加傾向を示し、一酸化窒素(NO)代謝物量は減少した。Spr-/-マウスのPriapismは交感神経系の機能低下とNO/cGMPシグナル系の亢進による。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Spr-/-マウスで交感神経機能が低下する一方NO/cGMP系が亢進することは、BH4を通じて自律神経系とNO合成系の間で巧妙な調節が働くことを示唆する。BH4の反復投与でPriapismの緩解まで時間を要するのは、THたんぱく質量の増加だけでなくシナプスレベルでの変化が生じるためかもしれない。Priapismはヒトでは鎌状赤血球症の男性患者の約40%に合併するほか悪性腫瘍、脊髄損傷、向精神薬の副作用などで生じることがあるが、不明な点が多い。Spr-/-マウスは血流の維持される非虚血性Priapismのモデルであり、勃起不全症(ED)の治療法へのヒントを与える。

研究成果の概要(英文)：Sepiapterin reductase gene disrupted (Spr-/-) mice suffer from severe priapism. The total biopterin, tetrahydrobiopterin (BH4), and norepinephrine (NE) contents and the tyrosine hydroxylase (TH) protein level in the penile homogenate of Spr-/- mice were significantly reduced compared with those in wild type (Spr+/+) mice. Neuronal nitric oxide (NO) synthase (nNOS) was increased and cGMP was greatly accumulated in Spr-/- mice with priapism. The symptom was relieved by repeated administration of BH4 accompanied by an increase in total biopterin, BH4, and NE. The TH protein level tended to increase, whereas NO metabolites were decreased. We conclude that priapism in Spr-/- mice is caused by sympathetic nervous system hypofunction, and NO/cGMP signaling disturbance from disinhibition of nNOS-containing neurons and/or abnormal catabolism of cyclic nucleotides is strongly suggested.

研究分野：薬理学

キーワード：テトラヒドロビオプテリン セピアプテリン還元酵素 持続勃起症 (Priapism) チロシン水酸化酵素
一酸化窒素 自律神経

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、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

持続勃起症 (Priapism) は性的な刺激がない状態で 4 時間以上の勃起 (Erection) が持続する状態と定義される。まれな疾患であるが、人では鎌状赤血球症の男性患者の約 40% に合併することが知られる他、悪性腫瘍・脊髄損傷・向精神薬の副作用などとして発症することがある。虚血性のもは痛みを伴い、組織に障害をおこし勃起不全症 (ED) に至るため、血管収縮薬の投与を含めた早期の対処が必要である。一方非虚血性のもは動静脈瘻などによって血流量が増加するために生じるもので、組織障害をおこさないとされている。鎌状赤血球症にともなうものは、近年変異型のヒトヘモグロビンを導入したマウスの研究などにより、虚血にともなう酸化ストレスの増大などの病態があきらかにされつつあるが、なお不明の点が少なくない。

6R-L-erythro-5,6,7,8-tetrahydrobiopterin (BH4) はフェニルアラニン水酸化酵素 (PAH)、チロシン水酸化酵素 (TH)、トリプトファン水酸化酵素 (TPH)、神経型・内皮型・誘導型一酸化窒素合成酵素 (nNOS、eNOS、iNOS)、およびアルキルグリセロールモノオキシゲナーゼの活性に必須のコファクターである。TH および TPH がそれぞれ重要な神経伝達物質であるカテコラミンとセロトニンの生合成の律速酵素であることと、NOS によって合成される一酸化窒素 (NO) が血管平滑筋弛緩作用をもつことから、当研究室では「BH4 による神経系・循環器系の機能調節と疾患とのかわり」について研究をおこなってきた。セピアプテリン還元酵素 (SPR) は BH4 生合成の第 3 段階を触媒する酵素で、SPR 遺伝子ノックアウト (*Spr*^{-/-}) マウスは線条体で TH たんぱく質の減少をおこすことがわかっている。*Spr*^{-/-} はジストニア様の異常姿勢、低体重、高フェニルアラニン血症、低血糖症、血管内皮機能の低下と自律神経系の異常反応にもとづく不安定な血圧と徐脈を示すが、新たに性成熟期以降の マウスで高率に重篤な Priapism を発症することを見出した。

ヒトでは 2019 年 9 月までに 1161 例の BH4 欠損症、うち 55 例の SPR 欠損症がプテリジン代謝異常症のデータバンク (BIODEFdb) に登録されているが、Priapism 合併例の報告はないため、この発見は予想外であった。Priapism の病態には不明な点が多く、モデルマウスも少ないこと、また priapism のメカニズム解明は ED の治療法につながると期待されることから *Spr*^{-/-} マウスの Priapism について研究を行った。

BH4 の枯渇によってドパミンニューロンの神経終末で TH たんぱく質が特異的な減少を起こす機序は明らかでない。また *Spr*^{-/-} では PAH 活性の低下による高フェニルアラニン血症の影響を排除できない。このため TH たんぱく質の減少のメカニズムを明らかにするうえで、部位特異的な BH4 生合成酵素遺伝子のノックアウトマウスの導入が必要と考えられた。

2. 研究の目的

この研究では BH4 の合成・再還元とカテコラミン代謝に関連す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 の欠損ではどのようなメカニズムで Priapism が生じるのか？
- (2) BH4 を Key Molecule として、自律神経系と NO 産生系の間にはどのような相互調節がはたしているのか？
- (3) BH4 によって、どのようなメカニズムで神経終末の TH たんぱく質量が制御されるのか？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) および循環器疾患 (高血圧症、血管内皮障害) の発症と防御にかかわる機構を明らかにし、さらに ED の治療法への発展が期待される。この報告書では進捗が大きかった (1) および (2) について一括して記載する。(3) については現在部位特異的な BH4 生合成酵素遺伝子の誘導ノックアウトマウスの作成が進行中である。

3. 研究の方法

4-11 カ月齢 *Spr*^{-/-} マウス (OYC32, Lexcon Pharmaceutical Inc) と野生型 (*Spr*^{+/+}) マウス (C57BL6J/Jcl × BALB/cAJcl) を使用した。動物実験は本学の指針にもとづき動物実験委員会の承認のもとに行った (APU19022-MD1)。

組織化学的解析: 5 カ月齢マウスの Penis をホルマリン固定し、パラフィン切片作成後 Hematoxylin-Eosin 染色ならびに Masson's trichrome 染色を行った。

生化学的解析: Penile homogenate のたんぱく質量は Bradford または DC Assay により決定した。プテリジン化合物の含量は、Tani & Ohno (1993) の方法に従い高速液体クロマトグラフィー (HPLC)-蛍光検出法で、ノルアドレナリン含量は HPLC-電気化学検出法で定量した。TH、nNOS、eNOS、ホホスホジエステラーゼ 5A (PDE5A)、リン酸化型 PDE5A (pPDE5A) のたんぱく質量は Western Blotting で検出した。NO 代謝物は NO2/NO3 assay fluorometric kit (Dojindo) で測定した。cGMP は cGMP EIA System (Cytiva) で測定した。BH4 の反復投与実験では *Spr*^{+/+} ならびに Priapism を発症して 2 週間以上経過した *Spr*^{-/-} マウスに対し、1mM アスコルビン酸を含むリン酸緩衝液を中性に調整して BH4・2HCl を溶解したものを調製し、BH4・2HCl として 50 mg/kg を腹腔内に 1 日 1 回、連続 10 日間投与した。コントロールにはビークルとして 1mM アスコルビン

酸を含むリン酸緩衝液を投与した。定規を固定したアクリル板にマウスを裏面から当てて撮影し、Penis 露出部の長さを計測した。薬物投与前を 100%として Priapism の改善を評価した。統計には Student's t-test、One way ANOVA、Two way ANOVA with repeated measurement と Bonferroni または Tukey-Kramer test、Kruskal-Willis Test と Steel-Dwass test を該当するケースに応じて使用した。

4. 研究成果

Spr^{-/-} マウスは常時 Penis が露出した状態が持続するが、Genital grooming や Penis の licking といった行動は見られない。組織学的解析で陰茎海綿体 (Corpus Cavernosum) の内腔が拡張し赤血球の充満が観察されたため、Priapism と判断した (図 1)。線維の増殖は見られなかった。*Spr^{-/-}* マウスでは 27 匹中 25 匹 (92.6%) が 7 カ月齢までに Priapism を発症したが、*Spr^{+/+}* マウス 26 匹、*Spr^{+/-}* マウス 27 匹に Priapism を発症したものはいなかった。平均発症週齢は 16.5 ± 4.7 週であった。

Penile homogenate 中の Total Biopterin (BH4 + ジヒドロピオプテリン + 酸化型ピオプテリン) 量は、Priapism のない *Spr^{-/-}* マウスでは 1.20 ± 0.20 pmol/mg protein、Priapism のある *Spr^{-/-}* マウスでは 3.23 ± 0.50 pmol/mg protein で、それぞれ *Spr^{+/+}* マウス (30.9 ± 6.0 pmol/mg protein) の 3.9% と 10.5% に低下していた。BH4 量は Priapism のない *Spr^{-/-}* マウスでは 0.04 ± 0.02 pmol/mg protein、Priapism のある *Spr^{-/-}* マウスで 0.22 ± 0.08 pmol/mg protein で、*Spr^{+/+}* マウス (22.0 ± 4.3 pmol/mg protein) のそれぞれ 0.2% と 1.0% であった。ノルアドレナリン量は Priapism のない *Spr^{-/-}* マウスでは 3.13 ± 0.62 pmol/mg protein、Priapism のある *Spr^{-/-}* マウスでは 1.58 ± 0.46 pmol/mg protein で、ともに *Spr^{+/+}* (12.6 ± 1.3 pmol/mg protein) に比べ有意に低値であり、Priapism のある *Spr^{-/-}* マウスは Priapism のない *Spr^{-/-}* マウスにくらべより低い傾向があった (図 2)。

Priapism のない *Spr^{-/-}* と Priapism のある *Spr^{-/-}* マウスの TH のたんぱく質量は *Spr^{+/+}* のそれぞれ 18.7% と 15.7% に減少していた (図 3)。Priapism のある *Spr^{-/-}* マウスの nNOS は *Spr^{+/+}* の 1.9 倍に増加していた (図 4)。eNOS、PDE5A、p-PDE5A には 3 群間で差がなかった。

NO 代謝物の量は *Spr^{+/+}* マウス、Priapism のない *Spr^{-/-}* マウス、Priapism のある *Spr^{-/-}* マウスの間で差はなかった。Priapism のある *Spr^{-/-}* マウスの Penis 中の cGMP 含量は 4.56 ± 1.61 pmol/mg protein で *Spr^{+/+}* (0.18 ± 0.04 pmol/mg protein) の 25.3 倍、Priapism のない *Spr^{-/-}* マウス (0.11 ± 0.04 pmol/mg protein) の 41.5 倍の著明な蓄積を示した (図 5)。

BH4/2HCl 50 mg/kg を反復投与した *Spr^{-/-}* マウスでは、11 日目には Penis 露出部の長さは 1 日目の平均 27.3% まで短縮した (図 6)。ピークルを投与した *Spr^{-/-}* マウスでは変化がなかった。Priapism の改善程度はマウスの体重の増加量と強く相関した。

BH4 を反復投与した *Spr^{-/-}* マウスの Penile homogenate 中の Total biopterin (26.8 ± 4.9 nmol/mg protein) と BH4 含量 (1.78 ± 0.25 pmol/mg protein) は、ピークルを投与した *Spr^{-/-}* マウスの Total biopterin (7.49 ± 1.37 pmol/mg protein) と BH4 含量 (0.25 ± 0.09 pmol/mg protein) に比べ有意に増加していた。BH4 を反復投与した *Spr^{-/-}* マウスのノルアドレナリン含量 (0.75 ± 0.13 pmol/mg protein) はピークルを投与した *Spr^{-/-}* マウス (0.05 ± 0.01 pmol/mg protein) に比べ有意に増加していた (図 7)。

BH4 を反復投与した *Spr^{-/-}* マウスの TH たんぱく質量はピークルを投与した *Spr^{-/-}* の 1.9 倍に増加していた (図 8)。これらはいずれもピークルまたは BH4 を投与した *Spr^{+/+}* マウスと比較してなお低値であり、4 群で比較すると両者には有意差がないが、BH4 を反復投与した *Spr^{-/-}* マウスとピークルを投与した *Spr^{-/-}* のみの 2 群で比較すると有意な差があった。

BH4 を反復投与した *Spr^{-/-}* マウスの NO 代謝物 (2.35 ± 0.17 nmol/mg protein) はピークルを投与した *Spr^{-/-}* マウス (5.08 ± 0.80 nmol/mg protein) の 46.3% で、ピークル (2.39 ± 0.30 nmol/mg protein) または BH4 (2.68 ± 0.48 nmol/mg protein) を投与した *Spr^{+/+}* マウスと同程度の値であった (図 9)。

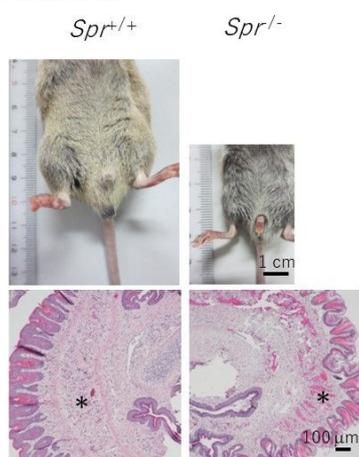
nNOS 含有神経と血管内皮細胞の eNOS で産生される NO によって Corpus Cavernosum と動脈の平滑筋が弛緩することで血液が流入し、Erection が起きる。一方非勃起状態 (Flaccid) は交感神経から放出されるノルアドレナリンが α_1 受容体を介してこれらの平滑筋を収縮させ、血液の流入を抑制することで維持される。また交感神経は α_2 受容体を介して nNOS 含有神経の活動を抑制するとの説がある。Penile homogenate 中のノルアドレナリン、TH のたんぱく質量は組織に投射する交感神経終末に由来すると考えられるため、これらの結果から *Spr^{-/-}* マウスではコファクターとしての BH4 の枯渇とそれともなう TH たんぱく質の減少によってノルアドレナリンの合成が阻害され、交感神経系の機能低下を起こしていると考えられる。これが *Spr^{-/-}* マウスの priapism の第一原因であろう。一方 Priapism を発症した *Spr^{-/-}* マウスで Penis 中の cGMP 含量が著明な蓄積をきたしていることは、NO/cGMP シグナル系が亢進していることを示唆する。PAH、TH・TPH、NOS の BH4 に対する k_m 値はそれぞれ 2-3 μM 、30 μM 、0.02-0.03 μM であるので、NOS は TH に比べて BH4 不足の影響を受けにくい。側副合成路などから供給される少量の BH4 によ

て NOS は NO を産生することができ、かつ通常交感神経によって抑制されている nNOS 神経の活動が脱抑制されて NO の産生が増加することで Priapism がさらに悪化するという機序が考えやすい。しかし *Spr^{-/-}* マウスの残存 BH4 量が *Spr^{+/+}* の 1.0% に過ぎないこと、cGMP の蓄積量が非常に多いことから、環状ヌクレオチドの代謝異常が存在している可能性も考えられる。

Spr^{-/-} マウスの Priapism で機序的に近いのは脊髄損傷や向精神薬の副作用によって生じるものである。マウスに行動異常がないこと、組織に線維化がないこと、症状が長期持続した後も BH4 の補充によって緩解することは、この Priapism が非虚血性で機能的なものであることを意味する。BH4 量を調節することで交感神経系と NO 産生系のバランスをはかり、ED の治療につなげることができるかもしれない。

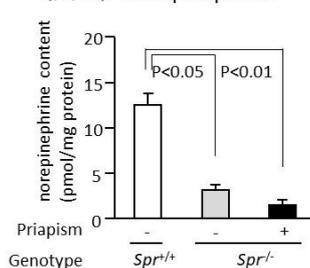
BH4 の反復投与で Priapism が緩解するまでに時間を要することは、この間に TH たんぱく質の増加だけでなく、シナプスレベルでの変化があるかもしれないことをうかがわせる。今後これらの問題の解明に取り組みたい。

(図 1) The penis of a *Spr^{+/+}* mouse and *Spr^{-/-}* mouse with priapism at 5 months old.

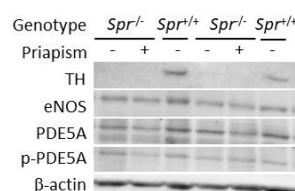


*: corpus cavernosum

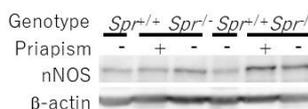
(図 2) Norepinephrine



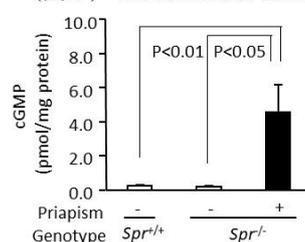
(図 3) Western blotting of TH, eNOS, PDE5A, p-PDE5A and β -actin



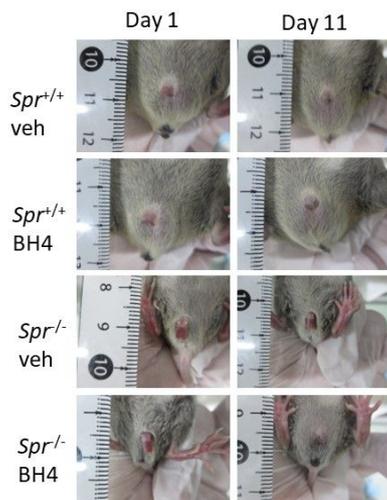
(図 4) Western blotting analysis of nNOS and β -actin



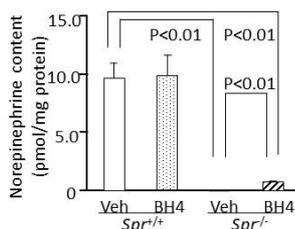
(図 5) The content of cGMP



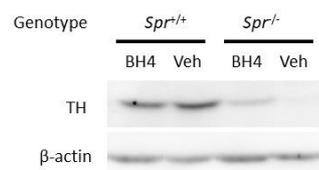
(図 6) Appearance of the penis



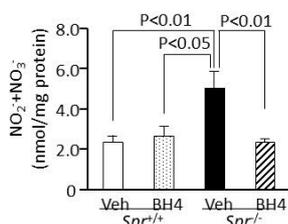
(図 7) Norepinephrine content



(図 8) Western blotting analysis of TH and β -actin



(図 9) The content of nitrite (NO_2^-) and nitrate (NO_3^-)



C Sumi-Ichinose et al. Priapism caused by partial deficiency of tetrahydrobiopterin through hypofunction of the sympathetic neurons in sepiapterin reductase gene-disrupted mice. J Inherit Metab Dis (2022) (<https://doi.org/10.1002/jimd.12489>) より引用・改変

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 K Miyajima, Y Sudo, S Sanechika, Y Hara, M Horiguchi, F Xu, M Suzuki, S Hara, K Tanda, K Inoue, M Takada, N Yoshioka, H Takebayashi, M Mori-Kojima, M Sugimoto, C Sumi-Ichinose, K Kondo, K Takao, T Miyakawa, H Ichinose	4. 巻 161(2)
2. 論文標題 Perturbation of monoamine metabolism and enhanced fear responses in mice defective in the regeneration of tetrahydrobiopterin	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Neurochemistry	6. 最初と最後の頁 129-145
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnc.15600	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 Chiho Sumi-Ichinose, Yui Suganuma, Taiki Kano, Kazuhisa Ikemoto, Noriko Ihira, Hiroshi Ichinose, Kazunao Kondo	4. 巻 -
2. 論文標題 Priapism caused by partial deficiency of tetrahydrobiopterin through hypofunction of the sympathetic neurons in sepiapterin reductase gene-disrupted mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Inherited Metabolic Disease	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jimd.12489	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 Kazuhisa Ikemoto, Chiho Sumi-Ichinose, Yui Suganuma, Taiki Kano, Noriko Ihira, Toshiharu Nagatsu and Kazunao Kondo	4. 巻 170
2. 論文標題 Salivary neopterin and related pterins: their comparison to those in plasma and changes in individuals.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biochemistry	6. 最初と最後の頁 559-567
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvab076	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 Katsuya Miyajima, Chiaki Kawamoto, Satoshi Hara, Masayo Mori-Kojima, Tamae Ohye, Chiho Sumi-Ichinose, Nae Saito, Toshikuni Sasaoka, Daniel Metzger, Hiroshi Ichinose	4. 巻 296
2. 論文標題 Tyrosine hydroxylase conditional knockout mice reveal peripheral tissue-dependent differences in dopamine biosynthetic pathways.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Biological Chemistry	6. 最初と最後の頁 100544
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jbc.2021.100544.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計22件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Chiho Sumi-Ichinose, Yui Suganuma, Taiki Kano, Kazuhisa Ikemoto, Noriko Ihira, Hiroshi Ichinose, Kazuno Kondo
2. 発表標題 Is the priapism of sepiapterin reductase-deficient mice caused by nitric oxide overproduction ?
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会（2022年3月7 - 9日、福岡（福岡国際会議場））
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 一瀬（鷲見）千穂，菅沼由唯，狩野泰輝，池本和久，井平典子，一瀬 宏，近藤一直
2. 発表標題 セピアプテリン還元酵素遺伝子欠損マウスに発症する重篤な持続勃起症(Priapism)のメカニズム
3. 学会等名 第34回日本プテリジン研究会（2021年11月20日、豊明（オンライン））
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池本和久、狩野泰輝、菅沼由唯、一瀬千穂、近藤一直
2. 発表標題 唾液中のネオプテリンおよび関連するプテリン類の分析
3. 学会等名 第34回日本プテリジン研究会（2021年11月20日、豊明（オンライン））
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菅沼 由唯、狩野 泰輝、池本 和久、一瀬-鷲見 千穂、近藤 一直
2. 発表標題 BH4経口投与によりマウス全血でみられた血小板凝集抑制のメカニズム
3. 学会等名 第34回日本プテリジン研究会（2021年11月20日、豊明（オンライン））
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 狩野 泰輝、菅沼 由唯、池本 和久、一瀬-鷲見 千穂、一瀬 宏、近藤 一直
2. 発表標題 セピアプテリン 還元酵素欠損 が血液系に及ぼす影響
3. 学会等名 第34回日本プテリジン研究会 (2021年11月20日、豊明 (オンライン))
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M Suzuki, K Miyajima, Y Sudo, S Sanechika, Y Hara, M Horiguchi, S Hara, C Sumi-Ichinose, K Kondo, K Tanda, K Takao, T Miyakawa, H Ichinose
2. 発表標題 Differential reduction of monoamine neurotransmitters and PTSD-like behavior in mice defective in the regeneration of tetrahydrobiopterin.
3. 学会等名 第51回日本神経精神薬理学会第43回日本生物学的精神医学会合同年 (2021年7月14 - 16日、京都 (京都国際会議場))
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 一瀬 (鷲見) 千穂、菅沼由唯、狩野泰輝、池本和久、近藤一直
2. 発表標題 セピアプテリン還元酵素遺伝子ノックアウトマウスの持続勃起症とテトラヒドロピオプテリン反復投与の効果
3. 学会等名 第139回日本薬理学会近畿部会 (2021年6月16日、名古屋 (オンライン))
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Taiki Kano, Yui Sukanuma, Kazuhisa Ikemoto, Chiho Ichinose, Taei Matsui, Kazunao, Kondo
2. 発表標題 Effect of three mixed anesthesia (MMB) for platelet function.
3. 学会等名 ISTH 2020 (the XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis) July 11-15, 2020Milano, Italy (On Line) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yui Suganuma, Taiki Kano, Kazuhisa Ikemoto, Chiho Sumi-Ichinose, Taii Matsui, Hiroshi Ichinose and Kazunao Kondo.
2. 発表標題 Platelet aggregation is suppressed in the quinonoid dihydropteridine reductase knockout mice.
3. 学会等名 ISTH 2020 (the XXVIII Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis) July 11-15, 2020Milano, Italy (On Line) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yui Suganuma, Taiki Kano ¹ , Kazuhisa Ikemoto, Chiho Sumi-Ichinose, Hiroshi Ichinose and Kazunao Kondo
2. 発表標題 5-hydroxytryptophan supplement recovers impaired platelet aggregation in Quinonoid dihydropteridine reductase deficient mouse.
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会2021年3月8 - 10日、札幌 (ハイブリッド)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池本和久、狩野泰輝、菅沼由唯、一瀬千穂、近藤一直
2. 発表標題 唾液中のネオプテリンおよび関連するプテリン類
3. 学会等名 第138回日本薬理学会近畿部会 2020年11月14日、大阪(オンライン)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤一直、狩野泰輝、菅沼由唯、池本和久、一瀬千穂
2. 発表標題 三種混合麻酔はアドレナリン 2刺激を介して血小板凝集を増強する
3. 学会等名 第137回日本薬理学会近畿部会2020年6月20日、岡山(オンライン)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 狩野泰輝、菅沼由唯、池本和久、一瀬千穂、松井太衛、近藤一直
2. 発表標題 血小板機能に対して三種混合麻酔が与える影響
3. 学会等名 第42回日本血栓止血学会学術集会2020年6月18-20日、大阪（誌上）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菅沼 由唯、狩野 泰輝、池本 和久、一瀬 鷺見 千穂、一瀬 宏、近藤 一直
2. 発表標題 キノイド型ジヒドロプテリジン還元酵素欠損マウスの血小板凝集能低下におけるセロトニンの関与
3. 学会等名 第42回日本血栓止血学会学術集会2020年6月18-20日、大阪（誌上）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 狩野泰輝、菅沼由唯、池本和久、一瀬千穂、近藤一直
2. 発表標題 新規混合麻酔がマウス血小板凝集に与える影響
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年、2020年3月16-18日、横浜（誌上開催）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 狩野泰輝、菅沼由唯、池本和久、一瀬千穂、近藤一直
2. 発表標題 三種混合麻酔がマウス循環機能におよぼす影響
3. 学会等名 第29回日本循環薬理学会第29回日本循環薬理学会、2019年11月29日、高松（高松センタービル）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 狩野泰輝、菅沼由唯、池本和久、一瀬千穂、近藤一直
2. 発表標題 マウス向血栓性に三種混合麻酔が与える影響
3. 学会等名 第136回日本薬理学会近畿部会、2019年11月23日、枚方（摂南大学枚方キャンパス）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 一瀬（鷲見）千穂，菅沼由唯，狩野泰輝，井平典子，池本和久，一瀬 宏，近藤一直
2. 発表標題 セビアプテリン還元酵素遺伝子欠損マウスで観察される重篤なPriapism（持続勃起症）の発症機序
3. 学会等名 第33回日本プテリジン研究会、2019年11月2日、東京（キャンパス・イノベーションセンター東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤 一直，菅沼 由唯，狩野 泰輝，池本 和久，一瀬 鷲見 千穂，一瀬 宏
2. 発表標題 キノイド型ジヒドロプテリジン還元酵素欠損はセロトニン減少を介した血小板凝集抑制を引き起こす
3. 学会等名 第33回日本プテリジン研究会、2019年11月2日、東京（キャンパス・イノベーションセンター東京）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池本和久、狩野泰輝、菅沼由唯、一瀬千穂、近藤一直
2. 発表標題 低酸素環境におけるヒト血管内皮細胞の増殖について
3. 学会等名 第135回日本薬理学会近畿部会、2019年6月21日、岐阜（じゅうろくプラザ）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菅沼由唯、狩野泰輝、池本和久、一瀬 鷲見千穂、一瀬宏、近藤一直
2. 発表標題 マウスにおけるキノノイド型ジヒドロプテリジン還元酵素の欠損が血小板凝集におよぼす影響
3. 学会等名 第41回日本血栓止血学会学術集会、2019年6月20日～22日、津（三重県総合文化センター）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池本和久、一瀬千穂、菅沼由唯、狩野泰輝、近藤一直
2. 発表標題 唾液中と血液中におけるネオプテリンおよびビオプテリンの相関について
3. 学会等名 第4回 日本臨床薬理学会 東海・北陸地方会、2019年6月8日、静岡（静岡県立大学 草薙キャンパス）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	近藤 一直 (Kondo Kazunao) (90270983)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	
研究協力者	一瀬 宏 (Ichinose Hiroshi) (90192492)	東京工業大学・生命理工学院・教授 (12608)	
研究協力者	メツガー ダニエル (Mezger Daniel)	I G B M C ・ Roles physiopathologiques des voies de signalisation des recepteurs nucleaires ・ Chef d'Equipe	

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			
フランス	IGBMC			