

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 10 月 29 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07300

研究課題名(和文) ストレス抑制物質が脳心腎連関に及ぼす機序の検討

研究課題名(英文) Examination of the mechanism of the stress inhibitor on the brain-cardio-renal syndrome.

研究代表者

中田 徹男 (Nakata, Tetsuo)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：30237292

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)： リノレン酸や当帰エキスには、高血圧進展抑制効果やストレス負荷時の昇圧反応の抑制効果があることを報告してきた。その機序として交感神経活動の抑制や、レニンアンギオテンシン系の抑制効果が示されてきたが、覚醒下の脳内神経伝達物質の関与の詳細については不明である。そこで今回、脳微小灌流法を用い、ストレス負荷時の心血管反応と脳内神経伝達物質の関連について検討した。私たちはこれまでに視床下部室傍核(PVN)におけるノルアドレナリンや一酸化窒素(NO)がストレス反応に関連することを報告している。ここではAir Jet stress負荷時の心血管反応とPVNのNOの動態を中心に検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高血圧をはじめとする循環器疾患のリスクの1つに「ストレス」があることが知られている。最近ではスマートフォンやapple watchを用いて簡単に心拍間隔の変動から副交感神経の活動度を表示し、リラックス度として利用するソフトも散見される。ストレス社会において、よりストレス反応を抑制(ストレスによる脳心血管イベントを抑制する)物質が望まれる。更に、現代の健康志向社会から、自然食品の中からそのような効果を示すものを見出し、その機序を科学的に諸王明することが必要と考えられる。我々は既に、降圧、ストレス耐性を示す天然由来・食品成分の候補を探索してきた。今回その機序について検討した。

研究成果の概要(英文)： It has been reported that  $\alpha$ -linolenic acid and Toki extract have the effect of suppressing the development of hypertension and suppressing the pressor response during stress. Suppression of sympathetic nerve activity and inhibitory effects on the renin-angiotensin system have been suggested as the mechanism, but the details of the involvement of neurotransmitters in the brain during wakefulness are unknown. Therefore, in this study, we used cerebral microperfusion to examine the relationship between cardiovascular responses and neurotransmitters in the brain during stress. We have previously reported that noradrenaline and nitric oxide (NO) in the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) are related to stress responses. Here, we focused on the cardiovascular response to Air Jet stress and the dynamics of NO in PVN.

研究分野：循環薬理学

キーワード：ストレス 高血圧 交感神経 レニンアンギオテンシン系 脳心腎連関 脳微小灌流法

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

震災等の大きなストレスや環境変化により不眠症や生活行動の体内時計が崩れ、交感神経が亢進することで、高血圧や糖尿病の頻度が上昇することが示唆されている。交感神経の亢進は、末梢血管抵抗や心拍出量の増大による直接の血圧上昇のみならず、ストレスホルモンの分泌増大と相まって食塩感受性を増大させ、食生活の単調化も加わり災害高血圧が発生しさらにそれが遷延すると考えられている。他方、ストレス耐性効果のある自然由来物質はいくつかあげられるが、その効果の定量化と機序の詳細な検討は行われていない。

### 2. 研究の目的

今回、病態モデルラットに脳微小透析法を用い、覚醒下ストレス負荷時の心血管反応、自律神経の揺らぎ解析とリアルタイムな中枢神経伝達物質である アミノ酪酸 (GABA)、抑制性中枢作動物質の一酸化窒素 (NO) の動態を検討し、 $\beta$ -リノレン酸、当帰慢性経口投与によるストレス耐性効果およびその機序について明らかにする。高血圧患者の急激な血圧上昇 (サージ) と脳卒中、心筋梗塞の関連が問題となる中で、患者のセルフメディケーションの一助となることを期待している。

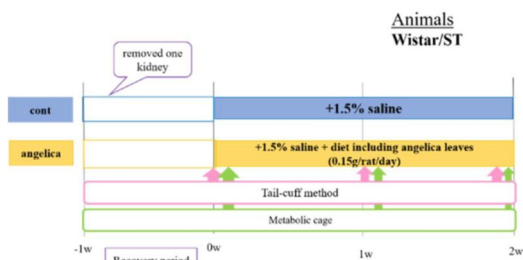
### 3. 研究の方法

実験1: 雄性 Wistar ST ラットの片腎摘出後、飲料水として 1.5%食塩水を 2 週間投与し、高血圧、ストレス易反応性モデルを作成した。これを Control 群とし、0 週よりトウキ葉凍乾燥粉末を当帰 (30%エタノール抽出:92%含有粉末)500mg/kg 体重とリグスチリド含量を同じにし、固形飼料に混ぜた群 (トウキ葉群) を作成した。(Protocol 1.) また、別の系として 0.6mL または 1.2mL の  $\beta$ -リノレン酸を 1 日 1 回経口投与する群 (High oil 群、Low oil 群) を作成した。1 週毎に Tail cuff 法による収縮期血圧、心拍数を測定し、代謝ケージを用いて 24 時間尿中カテコラミンの測定 (HPLC 法) を行った。麻酔下にラットの大腿動脈にカニューレを挿入し、24 時間の回復期の後、覚醒下の動脈圧波形をフラクレット & reg; Jr.2 システムで「自律神経活動の解析」を行い、Shakerstress または Air-nose jet stress 前後の自律神経活動の変化を血圧、心拍数と比較検討した。

実験2: 脳定位固定装置を用い、麻酔下で視床下部室傍核にガイドカニューレを挿入し、デンタルリジンで固定した。(Protocol 2.) 24 時間の回復後、覚醒下で microdialysis プローベを挿入し、覚醒下で灌流液中の一酸化窒素 (NO) を測定した。タオルで拘束下に Air-nose jet ストレスを負荷し、心血管反応並びに灌流液中 NO の変化を検討した。この検討を実験1のモデル、DOCA 食塩負荷高血圧モデルに  $\beta$ -リノレン酸を投与したモデルについても検討した。

実験3: Brain microdialysis 法 (Nakata et al.: Am J Physiol 1993, Am J Hypertens 1996, Hypertension 1999, Am J Hypertens 2000, Life Sci 2002, Clin Exp Pharmacol Physiol 2010, Eur J Pharmacol 2012) による心血管反応と脳内神経伝達物質の検討の有用性を確認するため、血管運動中枢である延髄外側腹側核 (RVLM) における NOx (NO<sub>2</sub>+NO<sub>3</sub>) の脳内分泌動態と血圧変動の関係ならびに圧受容体反射の関与について検討した。正常血圧ラットと DOCA 食塩負荷高血圧モデルラットを用い、急性、慢性の血圧変動に対する RVLM における血圧とリアルタイムな NO, GABA の分泌動態について脳微小灌流 (brain microdialysis) 法を用いて検討した。また脳腎連関の関係について検証するため、急性の腎障害モデル (虚血再灌流障害) を作成し、扁桃体 (CeA) における TGF- $\beta$  の変動を経時的に検討した。

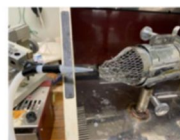
### Protocol 1.



### Protocol 2.

#### After 2w

- Cannulation
- Measurement of blood pressure under stress load  
→ Jet air stress
- Measured of ACE activity

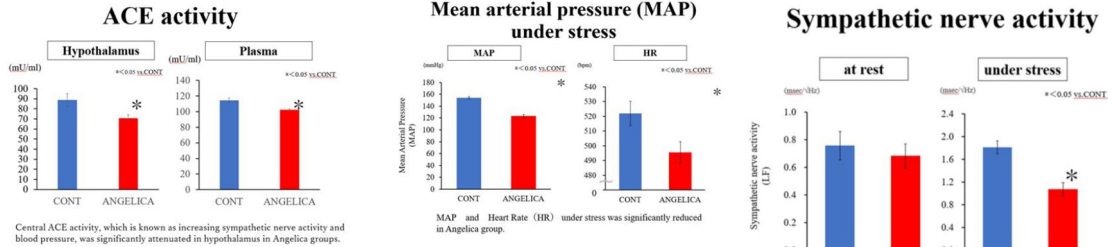
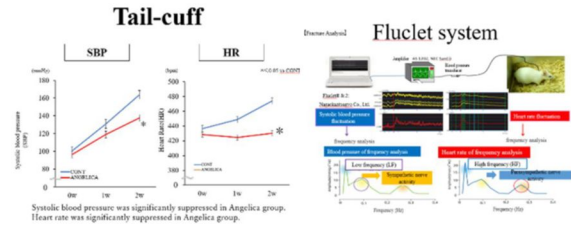


[Jet air stress]  
Cage size :6cm(diameter) × 17cm  
Wind speed :115m/s  
Time :2min



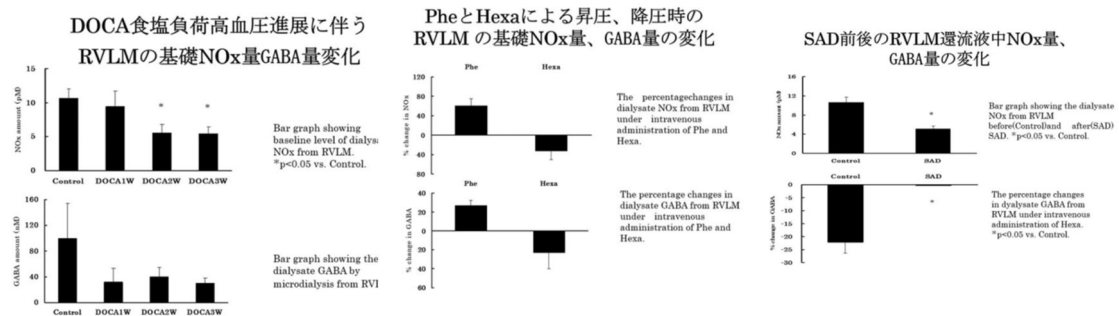
#### 4. 研究成果

実験1: トウキ葉投与群で、食塩負荷による昇圧反応は抑制された。Air jet ストレス負荷時の昇圧反応もトウキ葉投与により抑制された。尿中カテコラミン排泄並びに fluclet 法による交感神経活性はトウキ葉投与群で抑制され、Air jet ストレス下の交感神経活性の上昇もトウキ葉投与群で抑制された。また、視床下部の ACE 活性もトウキ葉投与群で抑制が認められた。



実験2: Brainmicrodialysis 法を行い、脳内の情動・交感神経中枢とされる視床下部室傍核 (PVN) の NO 変化について検討したところ、食塩負荷血圧上昇に伴う PVN の細胞外液中 (灌流液中) NO 濃度に差は認められなかったが、ストレス負荷時の PVN の NO 濃度はトウキ葉群で高い傾向が認められた。

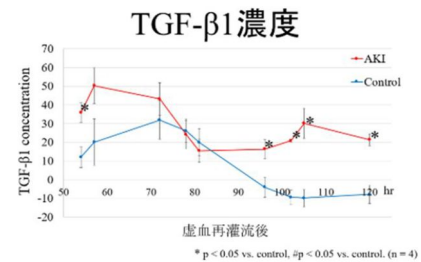
実験3: 正常対象 (Control) 群においてフェニレフリン (Phe)、ヘキサメトニウム (Hexa) 持続静注時の RVLM 灌流液中 NOx 値、GABA 値は共に昇圧時には有意に増加し、降圧時には有意に減少した。動脈圧受容体除神経 (SAD: Sino-aortic denervation) により baseline の RVLM 灌流液中 NOx 値は低下し、Hexa 投与による降圧時の NOx 値及び GABA 値の減少は抑制された。慢性高血圧モデルである DOCA 食塩負荷高血圧モデルラットの RVLM 灌流液中 NOx 値は高血圧進展に伴い、Control 群に比べ有意に低値を示した。



急性腎障害モデルラットにおける PVN の TGF- $\beta$  も経時的に変動することを確認した。

これまでの検討で、当帰エキスに SHR や食塩負荷高血圧ラットの昇圧抑制、ストレス負荷時の心血管反応の抑制 (ストレス耐性増強作用) があることを報告した (Pharmacology. 2022, 107, 188-196)。そこで今回、より実用化が簡便と考えられるトウキ葉凍結乾燥粉末を用い、ストレス易反応性モデルであると考えられる、食塩負荷高血圧モデルラットの昇圧抑制、ストレス耐性増強効果について検討した。以前の検討で、アマニ (flaxseed) 油や粉末投与により、DOCA 食塩負荷高血圧ラットや SHR の血圧上昇が抑制された。そこで、アマニの成分のうち、降圧作用が考えられるリグナンと GABA を単独で同じ容量投与したところ、昇圧抑制効果は認めなかったことから、flaxseed の昇圧抑制効果の本体は -リノレン酸であることを報告した (Pharmacology. 2019, Sep 12:1-9.)。

そこで -リノレン酸投与時のストレス耐性増強効果について検討したところ、Shaker stress 負荷時の昇圧並びに交感神経活動の増大は、-リノレン酸投与により抑制される結果を得た。今回、リアルタイム脳内神経伝達物質の動態を検討する目的で brain microdialysis 法による脳内ストレス中枢の 1 つである視床下部室傍核 (PVN) 細胞外液中の NO の変化について検討した。覚醒下の心血管反応、自律神経活動の評価の時間としては急性環境ストレスの場合、一定のストレスとして数分がリミットであり、それ以上になると「慣れ」による反応の変化が生じる



虚血再灌流54, 96, 102, 105, 120時間後でcontrolと比較して有意に増加していた。また、controlと比較してAKIでは有意に増加していた。

ことが懸念される。実際、Shaker stress 時の昇圧反応も負荷開始 1 分後は鈍化し、5 分以上では昇圧が認められなくなる。そこで、より安定した心血管反応の認められるストレスとして、air-nose jet stress を用いた。しかし、灌流液中の sample のアッセイを行うには、解析系の感度が問題となり、灌流スピード ( $\mu\text{l}/\text{min}$ ) と時間がリミットとなる。今回用いた NO のアッセイでは  $2\ \mu\text{l}/\text{min}$  の灌流スピードで 10 分ごとの測定を行ったが、機器の解析時間の 7 分を考慮した Auto injector を用いた閉鎖系ではこの条件が限界と考えられた。実験 3 では、brain-microdialysis 法のストレス・心血管反応に用いる適性の確認をおこなった。麻酔下ラットにおいて、急性の降圧、昇圧反応は、圧受容体を介し、降圧中枢である吻側延髄外側核 (CVLM) から、昇圧中枢である腹側延髄外側核 (RVLM) への GABA の遊離の減少、増加に起因する RVLM における NO の減少、増加を介して交感神経活動を亢進、抑制することによって血圧の恒常性維持に関わる可能性が示された。よって中枢交感神経中枢における NO は交感神経抑制性に作用することが示唆された。さらに、慢性の DOCA 食塩負荷高血圧モデルラットや SAD 高血圧ラットにおいては機序の詳細は不明であるが、RVLM での NO 遊離低下を来し、これが高血圧発症進展に関わる可能性が示唆された。以前の検討で、PVN の電氣的破壊により DOCA 食塩負荷高血圧モデルラットや SHR の高血圧進展が抑制されたこと、また DOCA 食塩負荷高血圧モデルラットにおいて、覚醒下の Shaker stress 負荷時の昇圧反応の増大と、PVN の NO 遊離抑制が認められたことより、情動ストレス負荷時の PVN の NO 遊離がトウキ葉や  $\beta$ -リノレン酸のストレス耐性増強効果に関与していると予測し、検討を行った。トウキ葉により食塩負荷高血圧モデルラットの血圧上昇は抑制され、交感神経活動の抑制並びにレニンアンジオテンシン系の抑制が認められた。また Shaker stress 負荷時の昇圧反応に有意な差を認めなかったことから、より stress レベルを調整可能な Air jet stress 負荷を用い、トウキ葉群での昇圧反応の抑制と、交感神経活動の上昇抑制効果を示すことができた。そこでこの実験系での PVN での NO 遊離の影響を検討したが、トウキ葉群で NO 遊離の増加傾向を認めたものの、有意な差は認めなかった。この原因として、PVN における細胞外液灌流液中の NO のレベルが測定系の感度に対し、低いことが考えられた。今回の実験系の NO 測定は完全閉鎖系で、Auto sampler による injection を行っており、contamination のリスクは無いものの、assay システムには  $10\ \mu\text{l}$  以上のサンプルが必要であり、解析時間の 7 分を必要とする系を用いた brain microdialysis 法の原理上、毎分の灌流液量を  $2\ \mu\text{l}$  以下にすることは、覚醒下ストレス反応をみる以上難しいと考えられる。フラクレット解析による自律神経活動の解析は数十秒で可能であるため、心血管反応と自律神経活動の変化に一致する NO の解析が追い付かなかった可能性は考えられる。今後、カテコラミン等、contamination の少ない対象用い、5 分単位のサンプル回収後にアッセイを行うなど、より短時間での神経伝達物質アッセイが可能なものについての検討が必要であると考えられた。

脳心腎連関の一部に、ストレスを介する心血管反応が関与し、その機序に中枢交感神経核をはじめとする脳内神経伝達物質の変化が関与することが示唆された。当帰等の自然由来の抗ストレス効果をもつ物質の心血管反応抑制機序のひとつに、中枢の一酸化窒素の遊離を介する交感神経活動の亢進抑制が関与する可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計19件（うち査読付論文 19件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 9件）

1. 著者名 Kobara Miyuki, Naseratun Nessa, Toba Hiroe, Nakata Tetsuo	4. 巻 13
2. 論文標題 Preconditioning with short-term dietary restriction attenuates cardiac oxidative stress and hypertrophy induced by chronic pressure overload.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13030737	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 -
1. 著者名 Naseratun Nessa, Kobara Miyuki, Toba Hiroe, Adachi Tetsuya, Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Pezzotti Giuseppe, Nakata Tetsuo	4. 巻 106
2. 論文標題 Febuxostat attenuates the progression of periodontitis in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacology.	6. 最初と最後の頁 294-304
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000513034	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 Kobara Miyuki, Naseratun Nessa, Toba Hiroe, Nakata Tetsuo.	4. 巻 8
2. 論文標題 Induction of autophagy has protective roles in imatinib-induced cardiotoxicity.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Toxicology Reports	6. 最初と最後の頁 1087-1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.toxrep.2021.05.008	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 -
1. 著者名 Pezzotti Giuseppe, Kobara Miyuki, Nakata Tetsuo, et al.	4. 巻 12
2. 論文標題 Raman imaging of pathogenic candida auris: visualization of structural characteristics and machine-learning identification	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Front Microbiol	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) 10.3389/fmicb.2021.769597	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 -

1. 著者名 Toba H, Ikemoto MJ, Kobara M, Nakata T	4. 巻 914
2. 論文標題 Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) and a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif (ADAMTS1) increments by the renin-angiotensin system induce renal fibrosis in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Eur J Pharmacol	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) 10.1016/j.ejphar.2021.174681	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 -

1. 著者名 Watanabe Y, Nessa N, Toba H, Kobara M, Nakata T	4. 巻 -
2. 論文標題 Angelica acutiloba Exerts Antihypertensive Effect and Improves Insulin Resistance in Spontaneously Hypertensive Rats Fed with a High-Fat Diet	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacology	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) 10.1159/000520982	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 -

1. 著者名 Nessa Naseratun, Miyuki Kobara, Yusuke Watanabe, Hiroe Toba, Tetsuo Nakata	4. 巻 47
2. 論文標題 Comparison of effects of L/N-type and L-type calcium channel blockers on post-infarct cardiac remodelling in spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clin Exp Pharmacol Physiol .	6. 最初と最後の頁 1545-1553
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1440-1681.13329	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 -

1. 著者名 Naseratun Nessa 1, Miyuki Kobara , Hiroe Toba , Tetsuya Adachi , Toshiro Yamamoto , Narisato Kanamura , Giuseppe Pezzotti , Tetsuo Nakata	4. 巻 18
2. 論文標題 Febuxostat Attenuates the Progression of Periodontitis in Rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000513034	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 Miyuki Kobara, Nessa Naseratun, Hiroe Toba and Tetsuo Nakata	4. 巻 13
2. 論文標題 Preconditioning with Short-Term Dietary Restriction Attenuates Cardiac Oxidative Stress and Hypertrophy Induced by Chronic Pressure Overload	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/nu13030737	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 -

1. 著者名 Kobara Miyuki, Amano Toshihiro, Toba Hiroe, Nakata Tetsuo	4. 巻 37
2. 論文標題 Nicorandil Suppresses Ischemia-Induced Norepinephrine Release and Ventricular Arrhythmias in Hypertrophic Hearts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cardiovascular Drugs and Therapy	6. 最初と最後の頁 53 ~ 62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10557-022-07369-1	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 Kobara Miyuki, Shiraishi Tatsuya, Noda Kazuki, Toba Hiroe, Nakata Tetsuo	4. 巻 44
2. 論文標題 Eicosapentaenoic Acid Preserves Mitochondrial Quality and Attenuates Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction in Rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Translational Research	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12265-023-10363-z	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 Toba Hiroe, Ikemoto Mitsushi J., Kobara Miyuki, Nakata Tetsuo	4. 巻 914
2. 論文標題 Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) and a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif (ADAMTS1) increments by the renin-angiotensin system induce renal fibrosis in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Pharmacology	6. 最初と最後の頁 174681 ~ 174681
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejphar.2021.174681	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 Watanabe Yusuke, Nessa Naseratun, Toba Hiroe, Kobara Miyuki, Nakata Tetsuo	4. 巻 107
2. 論文標題 &lt;b>&lt;i>Angelica acutiloba&/i>&/b>; Exerts Antihypertensive Effect and Improves Insulin Resistance in Spontaneously Hypertensive Rats Fed with a High-Fat Diet	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Pharmacology	6. 最初と最後の頁 188 ~ 196
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000520982	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 Kobara Miyuki, Toba Hiroe, Nakata Tetsuo	4. 巻 49
2. 論文標題 Roles of autophagy in angiotensin <sc>II</sc> induced cardiomyocyte apoptosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology	6. 最初と最後の頁 1342 ~ 1351
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1440-1681.13719	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 Pezzotti Giuseppe, Kobara Miyuki, Nakaya Tamaki, Imamura Hayata, Fujii Tomoya, Miyamoto Nao, Adachi Tetsuya, Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Ohgitani Eriko, Marin Elia, Zhu Wenliang, Kawai Toshihisa, Mazda Osam, Nakata Tetsuo, Makimura Koichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Raman Metabolomics of Candida auris Clades: Profiling and Barcode Identification	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 11736 ~ 11736
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms231911736	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 Pezzotti Giuseppe, Kobara Miyuki, Nakaya Tamaki, Imamura Hayata, Miyamoto Nao, Adachi Tetsuya, Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Ohgitani Eriko, Marin Elia, Zhu Wenliang, Nishimura Ichiro, Mazda Osam, Nakata Tetsuo, Makimura Koichi	4. 巻 23
2. 論文標題 Raman Spectroscopy of Oral Candida Species: Molecular-Scale Analyses, Chemometrics, and Barcode Identification	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 International Journal of Molecular Sciences	6. 最初と最後の頁 5359 ~ 5359
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms23105359	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 -



1. 著者名 Pezzotti Giuseppe, Kobara Miyuki, Nakaya Tamaki, Imamura Hayata, Asai Tenma, Miyamoto Nao, Adachi Tetsuya, Yamamoto Toshiro, Kanamura Narisato, Ohgitani Eriko, Marin Elia, Zhu Wenliang, Nishimura Ichiro, Mazda Osam, Nakata Tetsuo, Makimura Koichi	4. 巻 13
2. 論文標題 Raman Study of Pathogenic Candida auris: Imaging Metabolic Machineries in Reaction to Antifungal Drugs	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Microbiology	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmicb.2022.896359	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 -

1. 著者名 Kobara Miyuki, Amano Toshihiro, Toba Hiroe, Nakata Tetsuo	4. 巻 37
2. 論文標題 Nicorandil Suppresses Ischemia-Induced Norepinephrine Release and Ventricular Arrhythmias in Hypertrophic Hearts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cardiovascular Drugs and Therapy	6. 最初と最後の頁 53~62
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10557-022-07369-1	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 Kobara Miyuki, Shiraishi Tatsuya, Noda Kazuki, Toba Hiroe, Nakata Tetsuo	4. 巻 online
2. 論文標題 Eicosapentaenoic Acid Preserves Mitochondrial Quality and Attenuates Cardiac Remodeling After Myocardial Infarction in Rats	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Cardiovascular Translational Research	6. 最初と最後の頁 online
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12265-023-10363-z	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23件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 小原 幸, 鳥羽裕恵, 中田徹男
2. 発表標題 アンジオテンシンII誘発性オートファジーの心筋細胞アポトーシスに対する影響
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 鳥羽 裕恵、小原 幸、中田 徹男
2. 発表標題 血管内皮機能障害時における細胞外マトリックスSPARCの役割の検討
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kobara M, Toba H, Nakata T
2. 発表標題 Honokiol Preserves Mitochondrial Sirtuin 3 And Attenuates Hypoxia-reoxygenation Injury in Cultured Myocytes
3. 学会等名 第86回日本循環器学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原 幸, 鳥羽裕恵, 中田徹男
2. 発表標題 ドラッグリポジショニングを用いた歯周炎の予防
3. 学会等名 第21回日本抗加齢医学会総会(招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kobara Miyuki, Toba Hiroe, Nakata Tetsuo
2. 発表標題 Expression and roles of N-type Ca channel in cardiomyocytes
3. 学会等名 欧州心臓学会,(バーチャル開催)(国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Naseratun Nessa, Kobara Miyuki, Adachi Tetsuya, Yamamoto Toshiro, Nakata Tetsuo, Kanamura Narisato
2. 発表標題 Anti-inflammatory and anti-oxidative effects of febuxostat on periodontitis rats model
3. 学会等名 第69回国際歯科研究学会日本部会総会・学術大会（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kobara Miyuki, Toba Hiroe, Nakata
2. 発表標題 Regulation of oxidative stress by dietary and pharmacological interventions in heart failure
3. 学会等名 ESMED Congress（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮石和恭, 小原 幸, 小西巧真, 鈴木佑実, 宮川真由香, 鳥羽裕恵, 中田徹男
2. 発表標題 培養系球体足細胞における高血糖障害に対するGLP-1受容体作動薬の効果
3. 学会等名 ,第31回日本循環薬理学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 鳥羽 裕恵, 小原 幸, 中田 徹男
2. 発表標題 血管内皮機能障害時における細胞外マトリックスSPARCの役割の検討
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原 幸, 鳥羽 裕恵, 中田 徹男
2. 発表標題 アンジオテンシンII誘発性オートファジーの心筋細胞アポトーシスに対する影響
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyuki Kobara, Hiroe Toba, Tetsuo Nakata
2. 発表標題 Honokiol preserves mitochondrial sirtuin 3 and attenuates hypoxia-reoxygenation injury in cultured myocytes,
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroe Toba, Miyuki Kobara, Tetsuo Nakata
2. 発表標題 SPARC and ADAMTS1 are induced as anti-inflammatory factors at the early stage of vascular endothelial injury in DOCA-salt hypertensive rats
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長井皓平, 小原 幸, 赤倉章仁, 清水美乃莉, 鳥羽裕恵, 中田徹男
2. 発表標題 .GLP-1受容体作動薬の高血糖誘導性糸球体足細胞障害に対する影響
3. 学会等名 ,第141回日本薬理学会近畿部会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Miyuki Kobara, Toshihiro Amano, Hiroe Toba, Tetsuo Nakata,
2. 発表標題 Nicorandil suppresses ischemia-induced cardiac norepinephrine enhancement and ventricular arrhythmias in pressure overload-induced hypertrophic hearts
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroe Toba, Miyuki Kobara, Tetsuo Nakata
2. 発表標題 SPARC is induced at the early stage of vascular endothelial dysfunction to compensate inflammation in DOCA-salt hypertensive rats
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 谷島 旭, 小原 幸, 鳥羽裕恵, 中田徹男
2. 発表標題 心筋細胞低酸素再酸化障害に対するホノキオールのサーチュイン3を介した保護効果
3. 学会等名 ,第96回日本薬理学会年
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小原 幸, 鳥羽裕恵, 中田徹男
2. 発表標題 虚血誘導性心筋内ノルエピネフリン放出及び虚血性心室性不整脈に対するニコランジルの影響
3. 学会等名 第32回日本循環薬理学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂元 聡太, 鳥羽 裕恵, 小原 幸, 中田 徹男
2. 発表標題 細胞外マトリックスSPARCは炎症を惹起し高血圧性血管障害の原因となる
3. 学会等名 第52回日本心臓血管作動物質学会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miyuki Kobara, Hiroe Toba, Tetsuo Nakata
2. 発表標題 Roles of angiotensin II-induced autophagy in mitochondrial injury and apoptosis in cardiomyocytes
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Miyuki Kobara, Hiroe Toba, Tetsuo Nakata
2. 発表標題 GLP-1 analogue suppresses hyperglycemia-induced podocyte injury via akt-bcl2 preservation
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hiroe Toba, Miyuki Kobara, Tetsuo Nakata
2. 発表標題 Low dose of erythropoietin attenuates insulin resistance, renal fibrosis, and vascular inflammation in sucrose-treated rats
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 瀧澤恭平, 鳥羽 裕恵, 小原 幸, 中田 徹男
2. 発表標題 インスリン抵抗性モデルラットの耐糖能異常と臓器障害に対するエリスロポエチンの効果の検討
3. 学会等名 , 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂元聡太, 鳥羽 裕恵, 小原 幸, 中田 徹男,
2. 発表標題 高血圧性血管障害における細胞外マトリックスSPARCの役割の検討
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------