

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 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：2014～2016

課題番号：26460909

研究課題名(和文) ストレス反応抑制に着目した中枢性の新規高血圧症治療薬開発への基盤構築

研究課題名(英文) Basic research for exploitation of novel central antihypertensive drugs focusing on regulation of responses to stress

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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ストレス反応の1つ、交感神経 副腎髄質(SA)系の過剰・異常賦活は高血圧発症に関与する。我々は既に薬物誘発性の本系賦活に対する脳内エンドカンナビノイド(eCB、所謂脳内大麻)の抑制作用を報告した。本研究では、(1)脳内CB1受容体(eCBの作用標的)活性化は自然発症高血圧ラットの過剰なSA系賦活及び高血圧を改善するが、対照の正常血圧ラットの両因子には影響を与えない事、(2)CB1受容体と機能的相互作用をするオピオイド受容体(脳内麻薬の作用点)が脳内で薬物誘発性SA系賦活の修飾に関与する事、を明らかにした。以上から脳内大麻及び脳内麻薬が高血圧症に対する新たな治療標的となる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The sympatho-adrenomedullary (SA) system is an important component of responses to stress, and it has recognized that excessive activation of this system plays a pathogenic role in triggering and sustaining the essential hypertension. We have already reported an inhibitory role of brain endocannabinoid (eCB) in stress-related neuropeptides-induced activation of the SA outflow via brain CB1 receptors. In this study, we clarified that (1) stimulation of brain CB1 receptors improved excessive hypertension and activation of the outflow in spontaneously hypertensive rats without affecting these factors in normotensive control rats, and that (2) brain opioid receptors, which can interact with CB1 receptors, modulate these peptides-induced activation of the SA outflow. These findings suggest that brain CB1 and opioid receptors might be useful targets for alleviation of essential hypertension via inhibition of stress responses including the SA outflow.

研究分野：中枢神経薬理学

 キーワード：脳内大麻 エンドカンナビノイド CB受容体 自然発症高血圧ラット 高血圧症 交感神経-副腎髄質系  
 脳内麻薬 オピオイド受容体

## 1. 研究開始当初の背景

(1)生体が種々のストレスに曝露された際、その刺激は脳内神経伝達物質の変動に変換され、様々な生体反応(ストレス反応)が惹起される事が知られている(Ulrich-Lai and Herman. Nat Rev Neurosci 2009; 10: 397-409)。このストレス反応の1つに交感神経-副腎髄質系(SA)系があり、本系の賦活は生体のストレス適応に必須である。しかしながら、過剰・異常な本系賦活は最終的に生体の恒常性維持機構の破綻から高血圧症、消化性潰瘍、免疫能低下による発癌など種々の「ストレス関連疾患」を引き起こす(Vanitallie. Metabolism 2002; 51: 40-45)。すなわち、これら疾患の治療法ならびに予防法の開発には、ストレスを受容している脳におけるSA系賦活の中枢性制御機構を明らかにする必要がある。

(2)代表者らはこれまで、正常血圧のWistar系雄性ラットを用い、SA系賦活の中枢性制御機構を、ストレス関連性の各種脳内神経伝達物質[バソプレシン、コルチコトロピン放出因子、ボンペシン(BB)など]を用いて解析し、以下の成績を得てきた。

各ストレス関連性物質のラット脳室内投与により惹起される中枢性SA系賦活時に、脳内2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)由来のアラキドン酸が関与する(Shimizu and Yokotani. Eur J Pharmacol 2008; 582: 62-69; Shimizu et al. Eur J Pharmacol 2010; 641: 54-60; 2011; 658: 123-131)。

この脳内2-AGは、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、所謂脳内大麻として、本系賦活に対し抑制性にも関与する(Shimizu and Yokotani. Eur J Pharmacol 2008; 582: 62-69; Shimizu et al. Eur J Pharmacol 2010; 641: 54-60; 2011; 658: 123-131)。

脳内CB受容体サブタイプ、CB<sub>1</sub>及びCB<sub>2</sub>のうち、の抑制性作用に関与するのはCB<sub>1</sub>受容体である(Shimizu and Yokotani. Eur J Pharmacol 2008; 582: 62-69)。

2-AGアナログの脳室内前処置は、BB脳室内投与により惹起された本系賦活が抑制され、その抑制作用には脳内CB<sub>1</sub>受容体が関与する(Shimizu et al. J Pharmacol Sci 2013; 121: 157-171)。

すなわち、脳内大麻がSA系賦活抑制を介したストレス反応抑制、ひいては高血圧症を含むストレス関連疾患に有用である可能性が考えられる。実際、本態性高血圧症のモデル動物である自然発症高血圧ラット(SHR)において、以下の事象が報告されている。

SHRにおいて交感神経系の異常な活性化が観察される(McBryde et al. Nat commun 2013; 4: 2395)。

SHRの延髄孤束核におけるCB<sub>1</sub>受容体密度の減少が高血圧病態の一因である(Brozoski et al. Auton Neurosci 2009; 150: 82-93)。

よって、脳内CB<sub>1</sub>受容体シグナルの異常がSHRにおける交感神経系の異常興奮、更には高血圧病態に関与する事が強く示唆される。

(3)また近年、興味深い事に、CB<sub>1</sub>受容体とオピオイド(所謂脳内麻薬)に対する受容体との間に機能的な相互作用が存在する事が明らかにされている。例えば、

CB<sub>1</sub>受容体刺激薬による抗侵害受容作用がモルヒネ(オピオイド受容体刺激薬)投与により増強される(Wilson-Poe et al. Pharmacol Biochem Behav 2013; 103: 444-449)。

CB<sub>1</sub>受容体刺激薬による体温低下作用にNOP受容体(オピオイド受容体サブタイプの1つ)が関与する(Rawls et al. Neuropeptides 2007; 41: 239-247)。

事が報告されている。これら知見は少なくともオピオイド受容体がCB<sub>1</sub>受容体の下流で機能する可能性を示唆している。一方で、脳内CB<sub>1</sub>受容体-脳内オピオイド受容体間の相互作用と、中枢性SA系賦活制御、更には高血圧症との関連について、その詳細は不明であり、本系賦活制御に対する脳内オピオイド受容体の役割そのものについても詳細は明らかとなっていない。

## 2. 研究の目的

上記背景及びこれまでの研究成果を踏まえ、本研究課題では脳内CB<sub>1</sub>受容体シグナル及び脳内オピオイド受容体シグナルを修飾する薬物群が、SA系賦活、ならびにSHRの病態(高血圧)に及ぼす影響、更にはその脳内作用機序を明らかにする事を目的とした。

具体的には以下の事項を明らかにする事を目的とした。

(1)中枢性SA系賦活制御に関与する脳内オピオイド受容体サブタイプを解明する。

(2)脳内CB<sub>1</sub>受容体シグナル及び脳内オピオイド受容体シグナルの修飾それぞれがSHRの高血圧に及ぼす影響を検討し、高血圧症における両受容体の役割を解明する。

(3)中枢性SA系賦活制御における脳内CB<sub>1</sub>受容体-オピオイド受容体間の相互作用の役割を解明する。

(4)高血圧症における両受容体間の相互作用の役割を解明する。

## 3. 研究の方法

### (1)実験動物

SA系賦活の程度を評価する際は、これまでの実験と同じくWistar系雄性ラットを使用

した。一方血圧測定に際しては、雄性の SHR 及び対照の正常血圧ラット Wistar Kyoto (WKY) を用いた。

#### (2)薬物脳室内投与

手術・実験はウレタン麻酔下(1.0 g/kg, ip)にて行った。経時的な動脈血採血及び麻酔中の持続的な補液(生理食塩水の静注、流速 1.2 ml/h)のため、鼠径動脈と静脈にそれぞれカテーテルを留置した。術後、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の小孔を頭蓋骨にドリルを用いて開けた(Shimizu et al. Eur J Pharmacol 2004; 499: 99-105)。

3時間安定化させた後、種々の薬物(BB など)を微細なステンレスカニューレ(27G)を用いて脳室内投与(icv)した。

#### (3)SA系賦活の程度の評価

薬物投与後、経時的に動脈血を採取した。血漿画分を調製後、SA系賦活の指標であるカテコールアミン(CA)(ノルアドレナリン(NA)及びアドレナリン(Ad))をアルミナ抽出し、高速液体クロマトグラフィーを用いて電気化学的に定量した(Shimizu et al. Eur J Pharmacol 2004; 499: 99-105)。

#### (4)血圧測定

18週齢の雄性SHR及びWKYに対し(2)と同様の施術を施した。術後、動脈カニューレを圧トランスデューサーに接続し、血圧・心拍数の変化をモニターした(Nakamura et al. Sci Rep 2014; 4: 7248)。薬物投与(icv)は術後3時間に行い、その後4時間モニターを継続した。またicv後経時的に動脈血を採取し、(3)と同様にSA系賦活の程度を評価した。

#### 4. 研究成果

(1)はじめに目的(1)を達成すべく、ストレス関連性の脳内神経伝達物質、BBによる中枢性SA系賦活に対するオピオイド受容体遮断薬の影響を検討した。

代表的なオピオイド受容体遮断薬のナロキソン(NLX)は脳室内投与BBによる血漿CA増加を有意に増強した。この成績から、脳内オピオイド受容体はBBの反応に対し抑制性に関与している事が示唆された。

続いて、NLX感受性の各オピオイド受容体サブタイプ( $\mu$  /  $\delta$  /  $\kappa$ )の役割を詳細に検討するため、各サブタイプ選択的な遮断薬を用いた解析を行った。選択的 $\mu$ 受容体遮断薬であるCyprodimeの脳室内前処置は、脳室内投与BBによる血漿CA増加を有意に増強した。この成績から、脳内 $\mu$ 受容体はBBの反応に対し抑制性に関与している事が示唆された。一方、興味深い事に、選択的 $\delta$ 受容体遮断薬のNaltrindole、及び選択的 $\kappa$ 受容体遮断薬のnor-Binaltorphimineの脳室内前処置は、いずれも脳室内投与BBによる血漿CA増加を

有意に抑制した。これら成績から、脳内および受容体は、 $\mu$ 受容体とは異なり、BBの反応惹起に関与している事が示唆された。

オピオイド受容体と相同性をもつ受容体として同定されたNOP(Nociceptin/Orphanin FQ peptide)受容体(Nothacker et al. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 8677-8682)は $\mu$ 、 $\delta$ 及び $\kappa$ 受容体とは異なりNLX非感受性であることが知られており(Lambert. Nat Rev Drug Discov 2008; 7: 694-710)。従来オピオイド受容体とは異なる生理機能を有する可能性が示唆されている。そこで、NOP受容体選択的な遮断薬のJTC-801及びJ-113397の影響を検討した。結果、いずれの薬物の脳室内前処置も、脳室内投与BBによる血漿CA増加を有意に抑制した。この成績から、脳内NOP受容体がBBの反応惹起に関与している事が示唆された。

以上の成果をまとめると、BBによる中枢性SA系賦活に対し、脳内 $\mu$ 受容体は抑制性に関与する一方、脳内 $\delta$ 及びNOP受容体はむしろ本系賦活に関与している事が明らかとなり、中枢性SA系賦活における脳内オピオイド受容体の役割にサブタイプ間で相違が見られることがわかった(Yawata et al. Mol Cell Biochem 2016; 411: 201-211)。

(2)続いて目的(2)を達成すべく、SHRの高血圧に対する脳内CB<sub>1</sub>受容体刺激の影響について検討した。

はじめに18週齢のSHR-WKY間にて血圧・心拍数の基礎値ならびに体重をそれぞれ比較した。結果、各血圧(最高・平均・最低)いずれもSHRの方がWKYに比して高値を示した一方、心拍数・体重はSHRの方がWKYに比して低値であった。これら結果はSHRを用いた過去の報告と一致するものであった(Holmström et al. Prostate 2015; 75: 1774-1782)。

また血漿NA及びAdの基礎値についても比較を行った所、いずれもSHRの方がWKYに比して高値を示した。NAは強力な血管収縮作用ならびに心機能亢進作用、Adは強力な心機能亢進作用を有する事をふまえると、過剰なSA系賦活によるNA及びAdの過剰な作用出現がSHRにおける高血圧症の一因である可能性が考えられる。一方心拍数についてはSHRの方がWKYに比して低値であったが、これはSHRにおいて、高血圧に対する代償機構(減圧反射)としての迷走神経興奮がWKYよりも強力に惹起され、心臓に対するNAおよびAdの効果を上回る心拍抑制が引き起こされたためであると推測される。

続いて、CB<sub>1</sub>受容体刺激薬のACEA脳室内投与がSHRおよびWKYの血圧ならびにSA系レベルに及ぼす影響を検討した。結果、ACEAは対照群のWKYの血圧には影響を与えずに、SHR

の血圧を有意に減少させた。また ACEA は WKY の SA 系レベルには影響を与えずに、SHR における血漿 NA 濃度を有意に減少させた。更に、これら ACEA による減少反応はいずれも CB<sub>1</sub> 受容体遮断薬の Rimonabant 脳室内前処置により消失した。以上の成績から、脳室内投与 ACEA は脳内 CB<sub>1</sub> 受容体を介して SHR の高血圧症を軽減させ、その機序として SA 系の過剰な賦活に対する脳内 CB<sub>1</sub> 受容体の抑制作用が関係している可能性が考えられる(論文投稿中)。

上述した通り、延髄における CB<sub>1</sub> 受容体シグナルの減弱が SHR の高血圧症の一因である可能性が報告されており、(Brozoski et al. Auton Neurosci 2009; 150: 82-93) 加えて脳内大麻の分解を抑制する薬物の投与が SHR の高血圧を軽減する事 (Godlewski et al. Chem Biol 2010; 17:1256-1266) も報告されている。更にその抑制薬は ACEA と同様、WKY の血圧には影響を与えなかった (Godlewski et al. Chem Biol 2010; 17:1256-1266)。以上から、脳内大麻の作用点の1つである脳内 CB<sub>1</sub> 受容体の働きを強化することは、健常人の血圧には影響を与えずに高血圧患者の血圧のみを選択的に減少させられる、新たな中枢性の高血圧症治療戦略として有用であると考えられる。

(3)目的(3)および(4)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出来なかった。主な理由としては、SHR が高血圧を呈するとされる条件(週齢)においても、一部の SHR では高血圧が認められず、「確実に」高血圧を発症する条件の検討に予想以上の時間を要した事が挙げられる。以下、今後の展望について述べる。

上述した通り、脳内 CB<sub>1</sub> 受容体-脳内オピオイド受容体間の相互作用について報告されている事から (Rawls et al. Neuropeptides 2007; 41: 239-247; Wilson-Poe et al. Pharmacol Biochem Behav 2013; 103: 444-449) 当初は中枢性 SA 系賦活に対する脳内オピオイド受容体の役割は脳内 CB<sub>1</sub> 受容体と同様、抑制性であると予想していた。実際、意識下ラットにおいて脳内 NOP 受容体が腎交感神経活動の抑制に関与する事が報告されている (Krowicki et al. J Pharmacol Exp Ther 2006; 317: 446-453)。しかしながら、本研究の成績は、中枢性 SA 系賦活における脳内オピオイド受容体の役割がサブタイプにより異なる事を示しており、CB<sub>1</sub> 受容体-オピオイド受容体間の機能的な相互作用の有無およびその様式(正/負の相互作用)が、オピオイド受容体サブタイプにより異なっている可能性が考えられる。今後、脳内 CB<sub>1</sub> 受容体を介した中枢性 SA 系賦活抑制が、脳内オピオイド受容体シグナルの修飾によりどのような影響を受けるかを検討し、中枢性 SA 系賦活制御における両受容体

間の相互作用の役割を明らかにする必要がある。更に、脳内オピオイド受容体/脳内 CB<sub>1</sub> 受容体-脳内オピオイド受容体間の相互作用がそれぞれ高血圧症の治療標的になり得るか、SHR を用いて検討する必要がある。

(4)結語:脳内大麻及び脳内麻薬が高血圧症をはじめとするストレス関連疾患に対する新たな治療標的となる可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

1) Shimizu T, Shimizu S, Wada N, Takai S, Shimizu N, Higashi Y, Kadekawa K, Majima T, Saito M, Yoshimura N. PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION OF BRAIN SEROTONIN RECEPTOR SUBTYPES INVOLVED IN BOMBESIN-INDUCED FREQUENT URINATION IN RATS. *Neurorol. Urodyn.* 35, S102-S103, 2016 (DOI: 10.1002/nau.23074), 査読有.

2) Shimizu S, Shimizu T, Yamamoto M, Higashi Y, Nakamura K, Tsounapi P, Liu N, Honda M, Takenaka A, Saito M. EFFECT OF ALPHA1 ADRENOCEPTOR ANTAGONIST NAFTOPIDIL ON THE ARGININE-VASOPRESSIN SECRETION AND URINE VOLUME IN CENTRALLY NORADRENALINE-ADMINISTERED RATS. *Neurorol. Urodyn.* 35, S100-S101, 2016 (DOI: 10.1002/nau.23074), 査読有.

3) Yamamoto M, Shimizu T, Shimizu S, Higashi Y, Nakamura K, Fujieda M, Saito M. Effect of naftopidil on brain noradrenaline-induced decrease in arginine-vasopressin secretion in rats. *J. Pharmacol. Sci.* 132, 86-91, 2016 (DOI: 10.1016/j.jphs.2016.09.002), 査読有.

4) Shimizu T, Shimizu S, Higashi Y, Nakamura K, Yoshimura N, Saito M. A stress-related peptide bombesin centrally induces frequent urination through brain bombesin receptor types 1 and 2 in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 356, 693-701, 2016 (DOI: 10.1124/jpet.115.230334), 査読有.

5) Yawata T, Higashi Y, Shimizu T, Shimizu S, Nakamura K, Taniuchi K, Ueba T, Saito M. Brain opioid and nociceptin receptors are involved in regulation of bombesin-induced activation of central sympatho-adrenomedullary outflow in the rat. *Mol. Cell. Biochem.* 411, 201-211, 2016 (DOI: 10.1007/s11010-015-2582-0),

査読有.

6) Shimizu T, Shimizu S, Higashi Y, Nakamura K, Kadekawa K, Wada N, Majima T, Honda M, Yoshimura N, Saito M. BOMBESIN, A STRESS-RELATED NEUROPEPTIDE, CENTRALLY INDUCES FREQUENT URINATION IN THE RAT. *Neurorol. Urodyn.* 34, S94-S96, 2015 (DOI: 10.1002/nau.22830), 査読有.

7) Shimizu T, Tanaka K, Shimizu S, Higashi Y, Yawata T, Nakamura K, Taniuchi K, Ueba T, Yuri K, Saito M. Possible inhibitory role of endogenous 2-arachidonoylglycerol as an endocannabinoid in ( $\pm$ )-epibatidine-induced activation of central adrenomedullary outflow in the rat. *Neuropharmacology* 95, 278-289, 2015 (DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.03.034), 査読有.

8) 東洋一郎, 中村久美子, 清水孝洋, 齊藤源顕. アンジオテンシン の脳内 AT<sub>1</sub> 受容体を介したアドレナリン分泌機構ならびに昇圧反応機構. *Angiotensin Research* 12, 176-179, 2015, 査読有.

9) 清水孝洋, 齊藤源顕. ヘモグロビン由来ペプチド・ヘモプレッシンによる交感神経-副腎髄質系賦活に対する中枢性制御 The Autonomic Nervous System (Journal of the Japan Society of Neurovegetative Research) 52, 60-64, 2015, 査読有.

10) Nakamura K, Shimizu T, Yanagita T, Nemoto T, Taniuchi K, Shimizu S, Dimitriadis F, Yawata T, Higashi Y, Ueba T, Saito M. Angiotensin II acting on brain AT<sub>1</sub> receptors induces adrenaline secretion and pressor responses in the rat. *Sci. Rep.* 4, 7248, 2014 (DOI: 10.1038/srep07248), 査読有.

[学会発表](計 26 件)

1) 清水孝洋, 他. ストレス関連ペプチドのボンベシンにより中枢性に誘発される頻尿には脳内セロトニン神経系が関与する. 日本薬学会第 137 年会, 2017 年 3 月 24-27 日, 仙台国際センター (宮城県・仙台市).

2) 中村久美子, 他. 中枢性ノルアドレナリン投与ラットにおけるアルギニン-バソプレッシン分泌減少は 1 アドレナリン受容体遮断薬ナフトピジルにより抑制される. 第 90 回日本薬理学会年会, 2017 年 3 月 15-17 日, 長崎ブリックホール, 長崎新聞文化ホールアストピア (長崎県・長崎市).

3) 清水孝洋, 他. ストレス関連ペプチドの

ボンベシンは脳内セロトニン神経系を介して頻尿を惹起する. 第 90 回日本薬理学会年会, 2017 年 3 月 15-17 日, 長崎ブリックホール, 長崎新聞文化ホールアストピア (長崎県・長崎市).

4) 清水孝洋, 他. ストレス関連ペプチドのボンベシンにより中枢性に誘発される頻尿に關与する脳内セロトニン受容体サブタイプの同定. 第 23 回日本排尿機能学会, 2016 年 12 月 6-8 日, 東京国際フォーラム (東京都・千代田区).

5) 清水翔吾, 他. ノルアドレナリン脳室内投与ラットにおける血中アルギニンバソプレッシン量及び尿量に対する 1 受容体遮断薬ナフトピジルの効果. 第 23 回日本排尿機能学会, 2016 年 12 月 6-8 日, 東京国際フォーラム (東京都・千代田区).

6) 清水孝洋, 他. ストレス関連ペプチドのボンベシンは脳内セロトニン神経系を介して中枢性に頻尿を誘発する. 第 69 回日本薬理学会西南部会, 2016 年 11 月 26 日, 松山大学 (愛媛県・松山市).

7) 中村久美子, 他. ノルアドレナリン脳室内投与ラットにおける、血中バソプレッシン量、尿量及び尿上清浸透圧に対するナフトピジルの効果. 第 69 回日本薬理学会西南部会, 2016 年 11 月 26 日, 松山大学 (愛媛県・松山市).

8) 清水孝洋. ストレス関連ペプチドのボンベシンによる頻尿誘発には脳内セロトニン受容体が関与する. 第 1 回黒潮カンファレンス, 2016 年 10 月 22-23 日, サンライズ九十九里 (千葉県・山武郡九十九里町).

9) Shimizu T et al. PHARMACOLOGICAL CHARACTERIZATION OF BRAIN SEROTONIN RECEPTOR SUBTYPES INVOLVED IN BOMBESIN-INDUCED FREQUENT URINATION IN RATS. *International Continence Society (ICS) 2016*, 2016/9/13-16, 東京国際フォーラム (東京都・千代田区).

10) Shimizu S et al. EFFECT OF ALPHA1 ADRENOCEPTOR ANTAGONIST NAFTOPIDIL ON THE ARGININE-VASOPRESSIN SECRETION AND URINE VOLUME IN CENTRALLY NORADRENALINE-ADMINISTERED RATS. *International Continence Society (ICS) 2016*, 2016/9/13-16, 東京国際フォーラム (東京都・千代田区).

11) Shimizu T et al. Brain serotonin and corticotropin-releasing factor are involved in bombesin-induced frequent urination in rats. *American Urological*

Association (AUA) Annual Meeting, 2016/5/6-10, San Diego (USA).

12) Shimizu T et al. Effect of naftopidil on the brain noradrenaline-induced decrease of arginine-vasopressin secretion in rats. American Urological Association (AUA) Annual Meeting, 2016/5/6-10, San Diego (USA).

13) Shimizu S et al. Central angiotensin II induces frequent urination through brain angiotensin II receptor type 1 in the rat. 第 8 9 回日本薬理学会年会、2016 年 3 月 9-11 日、パシフィコ横浜会議センター(神奈川県・横浜市)

14) 清水翔吾、他。脳内アンジオテンシン II は中枢性 AT1 受容体を介して排尿反射を惹起する。第 6 8 回日本薬理学会西南部会、2015 年 11 月 21 日、海峡メッセ下関(山口県・下関市)

15) Shimizu T et al. BOMBESIN, A STRESS-RELATED NEUROPEPTIDE, CENTRALLY INDUCES FREQUENT URINATION IN THE RAT. International Continence Society (ICS) 2015, 2015/10/6-9, Montreal (Canada).

16) 清水孝洋、他。ストレス関連ペプチドのボンベシンは中枢性に頻尿を誘発する。第 2 2 回日本排尿機能学会、2015 年 9 月 9-11 日、京王プラザホテル札幌(北海道・札幌市)

17) Nakamura K et al. Bombesin centrally induces frequent urination in the rat. 第 8 8 回日本薬理学会年会、2015 年 3 月 18-20 日、名古屋国際会議場(愛知県・名古屋市)

18) 中村久美子、他。脳室内投与アンジオテンシン は、中枢性に AT<sub>1</sub> 受容体を介して副腎髄質からアドレナリンを遊離させる。第 6 7 回日本薬理学会西南部会、2014 年 11 月 23 日、産業医科大学(福岡県・北九州市)

19) 田中健二郎、他。ボンベシン脳室内投与はラット視床下部室傍核前交感神経性ヘモグロビン含有ニューロンを活性化する。第 3 7 回日本神経科学大会、2014 年 9 月 11-13 日、パシフィコ横浜会議センター(神奈川県・横浜市)

20) Shimizu T et al. Inhibitory involvement of brain cannabinoid CB<sub>1</sub> receptors in central activation of sympatho-adrenomedullary outflow induced by bombesin microinjected into the rat hypothalamic paraventricular nucleus. WCP2014 17th world congress of basic&clinical pharmacology,

2014/7/13-18, Cape Town (South Africa).

21) 清水孝洋、他。ラット視床下部室傍核投与ボンベシンによる中枢性交感神経-副腎髄質系賦活に対する脳内 CB<sub>1</sub> 受容体の抑制機能。第 5 5 回日本心身医学会総会、2014 年 6 月 6-7 日、幕張メッセ国際会議場(千葉県・千葉市)

〔その他〕

ホームページ等

・高知大学医学部薬理学講座ホームページ  
([http://www.kochi-ms.ac.jp/~ff\\_phrmc/](http://www.kochi-ms.ac.jp/~ff_phrmc/))

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

清水 翔吾 (SHIMIZU, Shogo)  
高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部  
門・助教  
研究者番号: 90721853

中村 久美子 (NAKAMURA, Kumiko)  
高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部  
門・技術専門職員  
研究者番号: 30398052

田中 健二郎 (TANAKA, Kenjiro)  
高知大学・教育研究部医療学系基礎医学部  
門・助教  
研究者番号: 30552260

八幡 敏男 (YAWATA, Toshio)  
高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部  
門・助教  
研究者番号: 40380323

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・助教  
研究者番号: 80380062