

132

ストレスによる高血圧における中枢神経核内

血管作動性物質とオンコジーンの役割

(研究課題番号 07457227)

平成7年度～平成8年度科学研究費補助金(基盤研究(B)(2))

研究成果報告書



平成9年3月

研究代表者 出村 博
(東京女子医科大学医学部教授)

は し が き

平成7年度～平成8年度科学研究費補助金（基盤研究B）によっておこなった以下の研究につきその研究成果をここに報告する。

課題番号：07457227

研究課題：ストレスによる高血圧における中枢神経核内
血管作動性物質とオンコジーンの役割

研究組織：

研究代表者：出村 博 （東京女子医科大学医学部教授）
研究分担者：芝崎 保 （前東京女子医科大学医学部助教授）
（現日本医科大学医学部助教授）
研究分担者：成瀬光栄 （東京女子医科大学医学部助教授）

研究経費

平成7年度	4、600千円
平成8年度	1、900千円
計	6、500千円

研究発表（後述）

- （1）学会誌等（原著論文 15編、総説 5編）
- （2）口頭発表（国際学会発表 12回、国内学会発表 16回）

研究成果概要

はじめに

高血圧はストレスにより惹起される代表的な病態の一つである。ストレスは下垂体・副腎系、自律神経系の賦活を介して高血圧を発症するとされ、CRHの血行動態的作用の賦活化の関与も示唆されているが、ストレス発症の際の中枢性機序の詳細は明らかでない。最近、延髄、孤束核、視床下部室傍核など血圧調節と関連の深い神経核にc-fos、jun-B、NGFI-Aなどのオンコジーンの発現が示されているが、申請者らは、in situ hybridization法を用いて、急性、慢性ストレスがCRF遺伝子発現を亢進させるのに先立ち、視床下部などの神経核内でc-fosなどのオンコジーンの発現が亢進する事を明らかにした。更に最近、c-fosのantisense DNAの脳室内投与が血圧を低下させる事も報告され、脳内オンコジーンと高血圧との関連が注目されている。

一方、近年、血管内皮細胞から発見されたエンドセリン (ET) や一酸化窒素 (NO) は末梢血管における循環調節因子としての役割が確立されつつあるが、これら因子は中枢神経系、即ち脳内、視床下部その他の血圧調節に関連の深い神経核に発現している事が報告されている。さらに、各々のアゴニスト、アンタゴニストを用いた研究から、これら因子の中枢性血圧調節への関与が示唆される。しかしながらそれらの役割およびストレス、高血圧におけるオンコジーンとの関連は明らかでない。

本研究では、ストレスによる血圧上昇における神経核の各種オンコジーンとエンドセリン-1 (ET-1)、NO、CRFの役割を明らかにするため、1) 急性ストレスが諸神経核のオンコジーン、ET-1、NO、CRF、CRF受容体mRNAの発現に与える影響と血圧との関連、2) 高血圧モデルラットにおける神経核オンコジーン、ET-1、NO、CRFmRNA発現とストレスに伴う変化との比較、3) それらが高血圧の原因か結果かを評価するため、高血圧の発症前、後や降圧剤投与に伴う変動、4) 各オンコジーンのantisense nucleotideの脳室内前投与がストレスに伴う血圧上昇、神経核CNP、ET、CRFmRNA発現に与える影響、5) ET、CNPのantisense nucleotideの脳室内投与がストレスによる血圧上昇あるいは高血圧モデルラットの高血圧におよぼす影響、などの諸点を検討項目とした。今回は、1)、2) および3) の高血圧の発症前後での検討を行った。

(1) 急性ストレスにおけるCRF、CRF受容体の役割の検討

SHRではストレス後の視床下部-下垂体-副腎系や交感神経系反応の亢進が報告されており、これらがSHRの高血圧の発症・進展に影響を及ぼしている可能性がある。そこで本研究では、SHR-SPにおいて拘束ストレスを負荷し、ストレス反応に重要な役

割を担っている視床下室傍核神経核のCRF、CRF受容体mRNAの発現をin situ hybridizationにて検討した。

正常血圧ラット (WKY/Izm) に2時間の拘束ストレスを与え、視床下部室傍核でのCRF、CRF 1型受容体 (CRF-R1) のmRNA発現量の変化を、in situ hybridizationにて検討した。その結果、WKY/Izmでは室傍核のCRF、CRF-R1のmRNA発現はストレスにより変化しなかった。

次に、高血圧モデルラットである易卒中高血圧自然発症ラット (SHR-SP/Izm) において同様の検討を行った。ストレス前の室傍核のCRF、CRF-R1のmRNA発現量は対照ラットであるWKY/Izmとの間に差を認めなかったが、ストレス後は、WKY/Izmでは同部位のCRF、CRF-R1のmRNA量に変化を認めなかったのに対し、SHR-SP/Izmでは有意に増加を示した。ストレス後の室傍核におけるCRF、CRF-R1のmRNA発現量増加の亢進が、SHRあるいはSHR-SPで認められるストレス後の視床下部-下垂体副腎系の亢進に参与していることが示唆された。

(2) ストレスにおけるオンコジーン的作用

(1)の検討にてSHR-SP/Izmでは対照に比べ、拘束ストレス2時間後における室傍核のCRF、CRF受容体mRNAの発現が有意に亢進しており、SHR-SPでのストレスに対する下垂体-副腎系の過剰反応が、視床下部レベルで生じていることが示唆された。そこで次に、SHR-SPで視床下部室傍核でのc-fos、jun B、NGFI-B等の最初期遺伝子発現のストレス後の変化に異常があるかを解析し、SHRで認められるストレス反応の異常における視床下部室傍核の役割を検討した。

2時間の拘束ストレスでは視床下部室傍核でのオンコジーンに有意な変動を認めなかった。これらの最初期遺伝子発現のストレス後の増加は、30分後が頂値となることが明らかになったため、5週および12週齢のSHR-SP/IzmおよびWKY/Izmに拘束ストレス30分をかけ、前後でCRF hnRN、Ac-fos、jun B、NGFI-B mRNAの変化をin situ hybridizationにて検討した。ストレス後、SHR-SP/Izm、WKY/Izm両群で室傍核のCRF hnRN、Ac-fos、jun B、NGFI-B mRNA量は増加したが、その増加の割合はSHR-SPの方が、WKYよりも有意に大であった。さらにこの変化は高血圧発症以前の5週齢のSHR-SPでも認められ、SHR-SPにおけるストレス後のCRFおよび最初期遺伝子発現亢進は、高血圧の結果ではなく、高血圧の発症自体に参与していることが示唆された。

(3) 中枢性血圧制御における脳内血管内皮由来因子の役割の検討

NOは末梢血管を拡張し血圧を低下させるが、中枢性の血圧調節における役割は明らかではない。NOの中枢性血圧調節への関与を明らかにし、更にその作用部位を同定する目的で、NO donorであるNOC-18の脳室内投与後に、神経細胞の活動性の指標であるc-fos遺伝子の発現部位をin situ hybridization (ISH)法を用いて解析した。あらかじめ右側脳室および左頸動脈にカニューレを挿入した

Wistar系雄ラットを用い、無麻酔下でNOC-18(150mg)もしくは対照として生食を側脳室内に投与し、薬剤投与後30分まで左頸動脈より直接動脈血圧を測定した。また、側脳室内に薬剤を投与後、*in situ hybridization*によりc-fos mRNAの発現部位を検討した。その結果、NOC-18投与群では投与後徐々に血圧は低下傾向を示し、25分後には生食投与群に比べ平均血圧は7mmHg低下を示した。さらに、側坐核、室傍核、青斑核、孤束核等においてc-fos mRNAの発現がみられた。NO donorであるNOC-18の脳室内投与により血圧は低下し、その際中枢性血圧調節に関与する諸核におけるc-fos mRNAの発現増加を認めたことより、NOが中枢性の降圧機構に関与する可能性が示唆された。

次に、内因性NOの役割を検討する目的で、NO合成阻害剤であるL-NAME投与後に、c-fos遺伝子の発現部位を*in situ hybridization*法を用いて検討した。あらかじめ左頸動脈にカニューレを挿入したWistar系雄ラットに無麻酔下で左頸静脈よりL-NAME (50mg/kg)を投与し、薬剤投与後30分まで左頸動脈より直接動脈血圧を測定し、さらに、c-fos mRNAの発現を*in situ hybridization*法で検討した。その結果、L-NAME投与群では生食投与群と比較、投与15分後に約30mmHgの平均血圧の上昇がみられ、さらに、室傍核、孤束核においてc-fos mRNAの発現増加がみられた。青斑核等の他の部位では、c-fosの発現は認められなかった。

NO合成阻害剤であるL-NAME投与により血圧が上昇した条件下で室傍核、孤束核におけるc-fos mRNAの発現増加がみられ、それに伴い、室傍核、孤束核での神経細胞の活動性の増加がみられたことより、内因性NOが室傍核、孤束核に働き、血圧制御に関与している可能性が示唆された。

(4) 高血圧における脳内血管内皮由来因子の役割の検討

bNOSは中枢性の循環調節に重要な働きを持つ視床下部室傍核、視索上核や延髄の孤束核等に分布している。そこで、脳内のNO産生の変化がSHR-SPにでの高血圧の発症や進展に関与しているか否かを明らかにするため、SHR-SP/Izmにおいて、視床下部室傍核、視索上核、延髄の孤束核でbNOS mRNAを*in situ hybridization*にて検討した。その結果、正常血圧ラットWKY/Izmと比較して、視床下部室傍核、視索上核におけるbNOS mRNAの発現が有意に減少しており、この低下は高血圧発症以前の5週齢および高血圧の確立した12週齢いずれでも認められた。一方、孤束核のbNOS mRNAの発現は、SHR-SP/Izm、WKY/Izm 両群の間で差は認められなかった。

SHR-SP/Izmの視床下部室傍核、視索上核でbNOS mRNAの発現の低下が認められたことから、脳内で降圧作用を示すNOの産生低下がSHR-SPにおける高血圧に関与していることが示唆された。さらに、この変化高血圧発症以前にも認められたことから、慢性的な血圧上昇の結果ではなく、高血圧の発症自体に関与すると考えられた。

(5) ストレスにおける脳内血管内皮由来因子の役割の検討

正常血圧ラットに拘束ストレス（1時間）を与え、脳内各部位におけるET-1およびbNOSmRNA発現を、各々RT-PCR、RNaseプロテクションアッセイにて検討した。その結果、ET-1mRNAは脳内各部位で発現量が異なり脳幹部で最大であったが、拘束ストレスに対する変化は、大脳、視床下部において最も大きく、いずれも有意な減少を示した。一方、bNOSmRNAは小脳の発現が最大であったが、拘束ストレスに対しては視床下部において最も著明で、有意な発現増加を示した。以上から、少なくとも急性ストレスに際しては、中枢神経系、特に血圧調節に関わりの深い視床下部のETやbNOS遺伝子は各々減少と増加を示し、血圧上昇に拮抗的に作用する事が示唆された。

結果のまとめと今後の展望

正常血圧ラットにおいて、NO donor の脳室内投与で血圧は低下、NO合成阻害剤投与にて血圧は上昇し、この際、視床下部の c-fos は発現増加を示したことから、内因性NOが中枢性血圧制御に関与していることが示唆された。

急性ストレスに対して視床下部ETは減少、bNOS遺伝子の発現は増加し、通常の状態ではこれらが血圧上昇に拮抗的に作用する事が示唆されると共に、これら脳内ETやNOもストレス受容機構の一端を担うと考えられた。

一方、高血圧ラットではbNOS遺伝子の発現低下およびストレスに対するCRF・CRF受容体遺伝子発現の亢進が示された。さらに、視床下部でのオンコジーンは急性ストレス後短時間で上昇し、これらbNOS遺伝子の発現低下、オンコジーンの上昇は高血圧発症前のラットにおいても認められたことから、NOの産生低下、CRFおよび最初期遺伝子発現亢進は、高血圧の発症自体に関与していることが示唆された。

以上の如く、ストレスあるいは慢性の高血圧状態における脳内諸因子の関与を示す結果が得られたが、脳内ETmRNAは発現量が少なく、現在の所、in situ hybridizationでは十分な観察ができていない。今後、hybridization条件の改善などの検討が必要である。さらに、これら脳内諸因子の、1) 慢性ストレスに際しての動態、2) 降圧剤投与に伴う変動、3) 各オンコジーンのantisense nucleotideの脳室内前投与がストレスに伴う血圧上昇、神経核、NO、ET、CRFmRNA発現に与える影響、4) ET、NOのantisense nucleotideの脳室内投与がストレスによる血圧上昇あるいは高血圧モデルラットの高血圧におよぼす影響、などのにつき今後検討を要する。

研究発表

(1) 学会誌等

原著論文

1. Imaki T, Wang X-Q, Shibasaki T, Yamada K, Harada S, Chikada N, Naruse M, Demura H.
Stress-induced Activation of neuronal activity and corticotropin-releasing factor gene expression in the paraventricular nucleus is modulated by glucocorticoids in rats.
***J. Clin. Invest.*, 96: 231-238, 1995.**
2. Imaki T, Wang X-Q, Shibasaki T, Harada S, Chikada N, Takahashi C, Naruse M, Demura H.
Chlordiazepoxide attenuates stress-induced activation of neurons, corticotropin-releasing factor (CRF) gene transcription and CRF biosynthesis in the paraventricular nucleus (PVN).
***Mol. Brain Research* 32:261-270, 1995.**
3. Imaki T, Shibasaki T, Wang X-Q, Demura H.
Intracerebroventricular administration of corticotropin-releasing factor antagonist attenuates c-fos mRNA expression in the paraventricular nucleus after stress.
***Neuroendocrinol.* 61:445-452, 1995.**
4. Wang X-Q, Imaki T, Shibasaki T, Yamauchi N, Demura H.
Intracerebroventricular administration of b-endorphin increases the expression of c-fos and of corticotropin-releasing factor messengerribonuclei acid in the paraventricular nucleus of the rat.
***Brain Research* 707:189-195.**
5. Shibasaki T, Imaki T, Demura H.
Intracerebroventricular administration of neuropeptide Y inhibits release of noradrenaline in the hypothalamic paraventricular nucleus caused by manual restraint in the rat through an opioid system.
***Brain Res.* 688:189-192, 1995**
6. Yoshimoto T, Naruse M, Naruse K, Fujimaki Y, Tanabe A, Muraki T, Itakura M, Hagiwara H, Hirose S, Demura H.
Modulation of vascular natriuretic peptide receptor gene expression in hypertensive

and obese hyperglycemic rats.

Endocrinology, 136: 2427-2434, 1995.

7. Yoshimoto T, Naruse M, Naruse K, Fujimaki Y, Tanabe A, Muraki T, Hagiwara H, Hirose S, Demura H.
Gene expression of vascular natriuretic peptide receptor in the aorta of hypertensive rats.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 22 (supple 1): s175-s176, 1995.
8. Imaki T, Naruse M, Harada S, Chikada N, Imaki J, Onodera H, Demura H, Vale W.
Corticotropin-releasing factor up-regulates its own receptor mRNA in the paraventricular nucleus of the hypothalamus.
Molecular Brain Res. 38: 166-170, 1996.
9. Imaki T, Shibasaki T, Chikada N, Harada S, Naruse M, Demura H.
Different expression of immediate-early genes in the rat paraventricular nucleus induced by stress: relation to corticotropin-releasing factor gene transcription.
Endocr. J. 43:629-638, 1996.
10. Yamada K, Shibasaki T, Imaki T, Demura H.
Neuropeptide Y reverses corticotropin-releasing hormone and psychological stress-caused shortening of sodium pentobarbital-induced sleep in rats.
Brain Res. 725:272-275, 1995.
11. Yoshimoto T, Naruse M, Naruse K, Shionoya K, Tanaka M, Tanabe A, Hagiwara H, Hirose S, Muraki T, Demura H.
Angiotensin II-dependent down-regulation of vascular natriuretic peptide type C receptor gene expression in hypertensive rats.
Endocrinology, 137: 1102-1107, 1996.
12. Yoshimoto T, Naruse K, Shionoya K, Tanaka M, Seki T, Hagiwara H, Hirose S, Kuen LS, Demura H, Naruse M, Muraki T.
Angiotensin converting enzyme inhibitor normalizes vascular natriuretic peptide type A receptor gene expression via bradykinin-dependent mechanism in hypertensive rats.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 218: 50-53, 1996.

13. Seki T, Hagiwara H, Naruse K, Kadowaki M, Kashiwagi M, Demura H, Hirose S, Naruse M.
In situ identification of messenger RNA of endothelial type nitric oxide synthase in rat cardiac myocytes.
***Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 218: 601-605, 1996.**
14. Yoshimoto T, Naruse M, Naruse K, Imaki T, Tanabe A, Hagiwara H, Hirose S, Muraki T, Demura H.
Vascular action of circulating and local natriuretic peptide systems is potentiated in obese/hyper-glucemic and hypertensive rats.
***Endocrinology* 138 : 5552-5557, 1996**
15. Seki T, Naruse M, Naruse K, Katafuchi T, Lodhi KM, Yoshimoto T, Hagiwara H, Demura H, Hirose S.
Gene expression of endothelial type isoform of nitric oxide synthase in various tissues of stroke-prone spontaneously hypertensive rats.
***Hypertension Res.* 1997 (in press)**

総説

1. Imaki T, Shibasaki T, Demura H.
Regulation of gene expression in the central nervous system by stress:
Molecular pathways of stress responses.
***Endocr. J.* 42:121-130, 1995.**
2. Inagami T, Naruse M, Hoover R.
Endothelium as an endocrine organ.
***Annu. Rev. Physiol.*, 57: 171-189, 1995.**
3. 出村 博
ストレス機構の分子生物学的解明
日本内分泌学会雑誌、72: 1-26, 1996
4. 吉本貴宣、成瀬光栄、成瀬清子、出村 博
ナトリウム利尿ペプチドファミリー受容体と病態
現代医療、Up-Date 循環調節ペプチド研究の新展開、27:111-116、
1996

5. 成瀬光栄

エンドセリンと高血圧

Hypertension, 4 : 3-4, 1995

(2) 口頭発表

国際学会

1. Imaki T, Shibasaki T, Chikada N, Harada S, Naruse M, Demura H, Imaki J
Differential expression of fos/jun family in the paraventricular nucleus (PVN) induced by stress: its relationship to corticotropin-releasing factor (CRF) gene transcription.
the 25th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA, 1995.
2. Yoshimoto T, Naruse M, Naruse K, Fujimaki Y, Tanaka M, Demura H
Upregulated gene expression of vascular natriuretic peptide receptor and its reversibility by an ACE inhibitor derapril in hypertensive rats.
Snowbird Conference on Vascular Function and Structure, American Heart Association, Salt Lake City, USA, 1995.
3. Fujimaki Y, Naruse M, Naruse K, Yoshimoto T, Tanabe A, Seki T, Arai K, Zeng Zp, Shi YF, Demura R, Demura H
Endothelin (ET)-1 gene expression is increased in the non-vascular tissue but not in the aorta of hypertensive rats.
the 77th Annual Meeting of the Endocrine Society, Washington D.C., USA, 1995.
4. Naruse K, Naruse M, Yoshimoto T, Tanabe A, Tanaka M, Seki T, Arai K, Imaki T, Demura K, Demura H
Augmented gene expression of prepro-ET-1 in non-vascular tissues in hypertension.
the 1st Pacific Rim Hypertension Conference, Tokyo, Japan, 1995.
5. Yoshimoto T, Naruse M, Naruse K, Tanabe A, Arai K, Seki T, Tanaka M, Shionoya K, Imaki T, Demura R, Demura H
Vascular natriuretic peptide system in hypertensive and diabetic rats.
the 1st Pacific Rim Hypertension Conference, Tokyo, Japan, 1995.
6. Seki T, Hagiwara H, Naruse M, Naruse K, Demura H, Hirose S
Gene expression of nitric oxide synthase isoforms in genetically hypertensive rats.

the 1st Pacific Rim Hypertension Conference, Tokyo, Japan, 1995.

7. Chikada N, Imaki T, Naruse M, Harada S, Demura H

Intracerebroventricular administration of NO donor induces c-fos mRNA expression in the rat brain nucleus related to the regulation of cardiovascular system.

the 1st Pacific Rim Hypertension Conference, Tokyo, Japan, 1995.

8. Yoshimoto T, Naruse M, Shionoya K, Tanaka M, Naruse K, Hagiwara H, Hirose S, Demura H

Downregulation of vascular natriuretic peptide type C receptor gene expression by angiotensin II in hypertensive rats (Symposium: Biocommunication systems regulating Cardiovascular Functions).

National Cardiovascular Center. C.O.E. International Symposium and the 10th Japan Symposium on ANP, Osaka, Japan, 1995.

9. Yoshimoto T, Naruse M, Naruse K, Tanabe A, Tanaka M, Arai K, Demura H

Gene expression of vascular natriuretic peptide C receptor is down-regulated by angiotensin II in stroke-prone spontaneously hypertensive rats.

the 68th Scientific Sessions of the American Heart Association, Anaheim, USA, 1995.

10. Imaki T, Naruse M, Harada S, Chikada N, Nakajima K, Shionoya K, Demura H

Stress-induced changes of gene expression in the paraventricular nucleus are enhanced in spontaneously hypertensive rats.

the 10th International Congress of Endocrinology, San Francisco, USA, 1996.

11. Yoshimoto T, Naruse M, Naruse K, Shionoya K, Tanaka M, Tanabe A, Demura H

Attenuated activity of the kinin system is the cause of the up-regulated natriuretic peptide receptor in hypertensive rat.

16th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension, Glasgow, UK, 1996.

12. Yoshimoto T, Naruse M, Naruse K, Tanabe A, Arai K, Seki T, Adachi C, Imaki T, Demura H

The regulatory mechanism of vascular natriuretic peptide receptor in hypertensive rats.

International Tokyo Symposium on Hypertension, Tokyo, Japan, 1996.

国内学会

1. 出村 博
ストレス機構の分子生物学的解明
第68回日本内分泌学会学術総会（会長講演）、平成7年6月1-3日、東京
2. 出村 博、成瀬光栄、成瀬清子、新井桂子
内分泌系よりみた循環調節（主題：循環制御における情報伝達）
第17回循環制御医学会総会、東京、1996.（特別講演）
3. 出村 博、高倉公朋、武田佳彦、村木 篁、成瀬光栄
血管内皮由来血管収縮因子および拡張因子の病態生理学的意義に関する研究
第62回東京女子医科大学学会総会、東京、1996.（吉岡博人記念総合医学研究奨励賞 受賞講演）
4. 近田直子、今城俊浩、芝崎 保、堀田真理、織田敏彦、原田章子、中島貴志子、出村 博
中枢性血圧制御におけるNOの関与-c-fosの発現を指標とした作用部位の解析—
第22回日本神経内分泌学会、平成7年（1995）11月18日、東京
5. 今城俊浩、芝崎 保、原田章子、近田直子、出村 博
視床下部室傍核でのCRF 受容体遺伝子発現の調節
第22回日本神経内分泌学会、平成7年（1995）11月18日、東京
6. 原田章子、今城俊浩、芝崎 保、近田直子、出村 博
拘束ストレス後の視床下部室傍核のImmediate early genes (IEGs) の変化：CRF 遺伝子発現との関連
第22回日本神経内分泌学会、平成7年（1995）11月18日、東京
7. 今城俊浩、成瀬光栄、原田章子、近田直子、中島貴志子、塩野谷紀聖子、出村 博
自然発症高血圧ラット症 (SHR) における視床下部室傍核でのストレス後

の遺伝子発現変化の異常の解析

第69回日本内分泌学会学術総会、平成8年(1996)3月3～5日、大阪

8. 近田直子、今城俊浩、成瀬清子、堀田真理、織田敏彦、原田章子、
中島貴志子、成瀬 光栄、出村 博
中枢性血圧調節における一酸化窒素(NO)の関与-c-fosの発現を指標とした作用部位の解析—
第69回日本内分泌学会学術総会、平成8年(1996)3月3～5日、大阪
9. 原田章子、今城俊浩、近田直子、中島貴志子、出村 博
グルココルチコイドによる海馬神経細胞の形態学的変化およびbNOS、SP70遺伝子発現の変化
第69回日本内分泌学会学術総会、平成8年(1996)3月3～5日、大阪
10. 中島貴志子、今城俊浩、原田章子、近田直子、出村 博
室傍核のCRF・CRF1型受容体(CRF-R1)遺伝子発現に及ぼす内因性CRFの作用
第69回日本内分泌学会学術総会、平成8年(1996)3月3～5日、大阪
11. 成瀬清子、成瀬光栄、藤巻康子、新井桂子、田辺晶代、吉本貴宣、
関 敏郎、田中正巳、塩野谷紀聖子、出村黎子、出村 博、
易卒中高血圧自然発症ラット(SHR-SP/Izm)の各組織中ET-1遺伝子発現とアンジオテンシ変換酵素阻害剤(ACEI)の影響
第69回日本内分泌学会学術総会、平成8年(1996)3月3～5日、大阪
12. 吉本貴宣、成瀬光栄、成瀬清子、塩野谷紀聖子、田辺晶代、新井桂子、
藤巻康子、田中正巳、関 敏郎、三品直子、村木 篁、萩原啓美、
広瀬茂久、出村 博、
高血圧ラットにおける血管壁Na利尿ペプチド(NP)受容体の遺伝子発現調節：Kinin およびAngiotensin IIの関与
第69回日本内分泌学会学術総会、平成8年(1996)3月3～5日、大阪

13. 関 敏郎、成瀬清子、吉本貴宣、田中正巳、田辺晶代、新井桂子、
成瀬光栄、出村 博、萩原啓美、広瀬茂久
一酸化窒素合成酵素 (NOS) の3種のアリソフォーム遺伝子の組織分布、
特に心筋細胞における内皮型NOS遺伝子発現
第69回日本内分泌学会学術総会、平成8年(1996)3月3~
5日、大阪
14. 今城俊浩、原田章子、近田直子、中島貴志子、成瀬光栄、出村 博
易卒中高血圧自然発症ラット(SHR-SP/Izm)における視床下部室傍核での
ストレス後の遺伝子発現変化の異常の解析
第23回日本神経内分泌学会、平成8年(1996)10月25、
26日、香川
15. 原田章子、今城俊浩、近田直子、中島貴志子、成瀬光栄、出村 博
易卒中高血圧自然発症ラット(SHR-SP/Izm)でのlipopolysaccharide (LPS) 腹
腔内投与後の遺伝子発現の変化
第23回日本神経内分泌学会、平成8年(1996)10月25、
26日、香川
16. 中島貴志子、今城俊浩、原田章子、近田直子、成瀬光栄、出村 博
脳卒中易発症系高血圧自然発症ラット(SHR-SP)の中樞神経系における神
経型一酸化窒素合成酵素(nNOS)発現の異常
第23回日本神経内分泌学会、平成8年(1996)10月25、
26日、香川