

CPCR2025

第35回 日本循環薬理学会

第55回 日本心脈管作動物質学会 合同開催

「進展する異分野融合研究」

プログラム・抄録集



会期 2025年12月5日（金）・6日（土）

会場 米子コンベンションセンターBIG SHIP
〒683-0043 鳥取県米子市末広町294

会長 今村 武史
(鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学 教授)
第35回 日本循環薬理学会 当番幹事(代表)

山本 一博
(国立循環器病研究センター 病院長)
第55回 日本心脈管作動物質学会 会長

CPCR2025

第35回 日本循環薬理学会・第55回 日本心脈管作動物質学会 合同開催

「進展する異分野融合研究」

会期 2025年12月5日（金）・6日（土）

会場 米子コンベンションセンターBIG SHIP
〒683-0043 鳥取県米子市末広町294

会長 今村 武史（鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学 教授）
第35回 日本循環薬理学会 当番幹事（代表）
山本 一博（国立循環器病研究センター 病院長）
第55回 日本心脈管作動物質学会 会長

目次

CPCR2025 合同大会会長のご挨拶	1
会場アクセスマップ	3
会場見取り図	4
参加者へのご案内	6
座長座長および演者へのご案内	10
日程表	12
プログラム	14
抄録	25
特別講演	25
シンポジウム	30
若手企画シンポジウム	38
YIA 候補演題	43
一般演題1（口演）	51
一般演題2（ポスター）	60
謝辞	72

CPCR2025 合同大会会長のご挨拶



第35回 日本循環薬理学会
当番幹事（代表） 今村 武史
(鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学 教授)

第35回日本循環薬理学会および、第55回日本心脈管作動物質学会年会（会長：国立循環器病研究センター病院長、鳥取大学名誉教授 山本一博教授）を合同開催するにあたり、ご挨拶を申し上げます。

両学会ともに山陰地方での開催は初めてであり、2025年12月5日（金）・6日（土）の2日間、米子コンベンションセンターにおいて本会を開催できることを大変光栄に思っております。両学会はともに長い歴史を有しており、わが国的心血管病研究の発展に少なからず寄与して参りましたことは、これまでに発表されました学術成果の数々より明らかであります。特に、臨床系および基礎系、双方の研究者が等しく参加される点は両学会の特徴の一つです。

ご存知のように、医薬品の開発に基礎研究は必要欠くべからざるものであります。また、昨今の研究開発では従来の生理学的、生化学的手法に加えて分子生物学、遺伝科学の手法が加わり、さらには異分野研究との融合による新たな発展がますます期待されています。今回は両学会の合同開催によりまして、若手研究者を含めた多くの参加者を迎える、より多様性のある充実した学術集会となりますことを目標に瀟々と準備を進めております。皆様におかれましては、この機会にぜひ米子の地にご参集くださいますよう、よろしくお願い申し上げます。



第 55 回 日本心脈管作動物質学会
会長 山本 一博
(国立循環器病研究センター 病院長、
鳥取大学 名誉教授)

この度、第 55 回日本心脈管作動物質学会、および第 35 回 日本循環薬理学会を 2025 年 12 月 5 日（金）～6 日（土）に鳥取県米子市の米子コンベンションセンター・BIG SHIP で合同開催させていただくこととなりました。このような貴重な機会を与えていただいた理事会ならびに学会関係者の皆様に深謝いたします。

このたびは「進展する異分野融合研究」というテーマのもと、第 35 回日本循環薬理学会（当番幹事（代表）：鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学分野教授 今村武史教授）と合同開催させていただく運びとなりました。両学会がカバーする分野には共通するところも少なくないことから、合同開催することで各々の学会員の方々には、ご自分の関心領域に近いテーマに関して幅広い専門分野の方々との議論に参画していただくことが可能となり、より深みのある学術集会になることが期待できます。したがって、参加者の皆様には“一粒で二度美味しい”（世代の若い方々には、なじみのないフレーズかもしれません）学術集会を楽しんでいただけるものと考えております。

12 月の山陰地方での開催となりますが、この時期であれば雪による交通障害の心配はなく、一方でカニなど冬の海産物含めおいしい食事をご堪能いただけますし、米子市内には皆生温泉もあり日頃の疲れを癒していただくこともできます。学会に参加いただいて、是非このような“おまけ”もお楽しみいただければ幸いです。多くの方々にご参加いただきますよう、よろしくお願ひ申し上げます。

会場アクセスマップ

鉄道を利用した場合



発	着	所要時間	経路
東京	米子	約5時間20分	特急 (新幹線・伯備線)
新大阪	米子	約2時間45分	特急 (新幹線・伯備線)
博多	米子	約3時間50分	特急 (新幹線・伯備線)
岡山	米子	約2時間	特急 (伯備線)

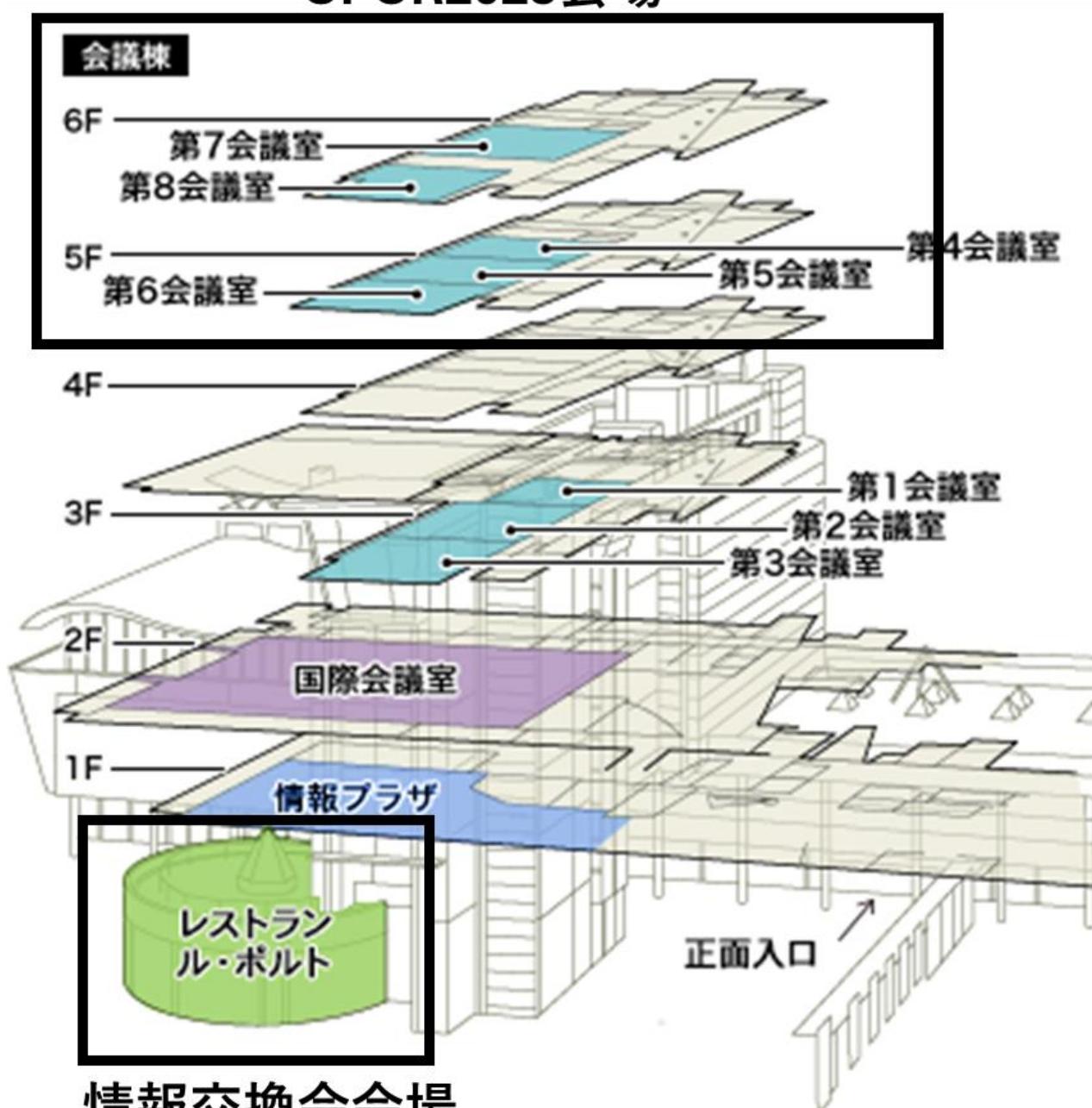


アクセス

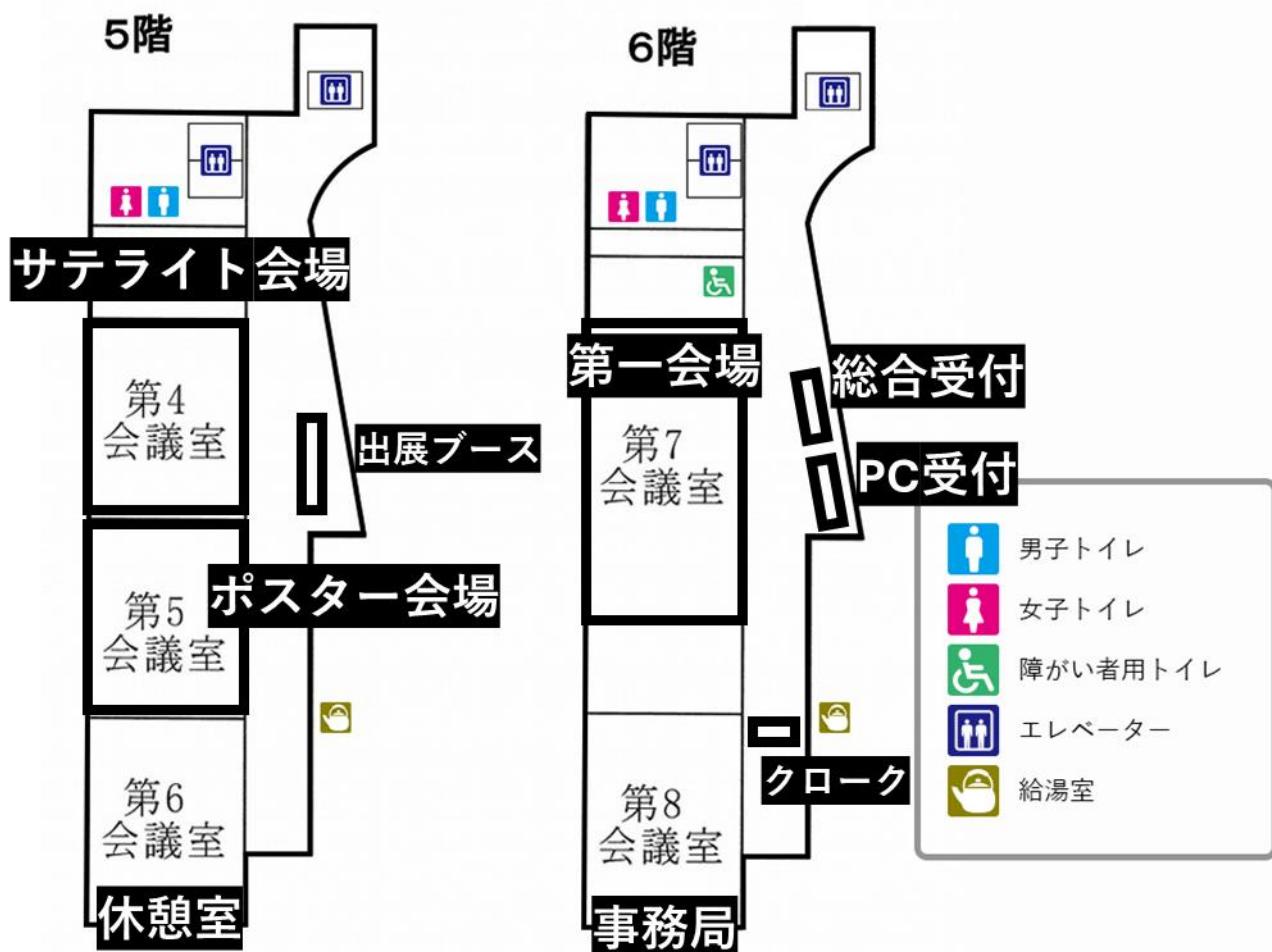
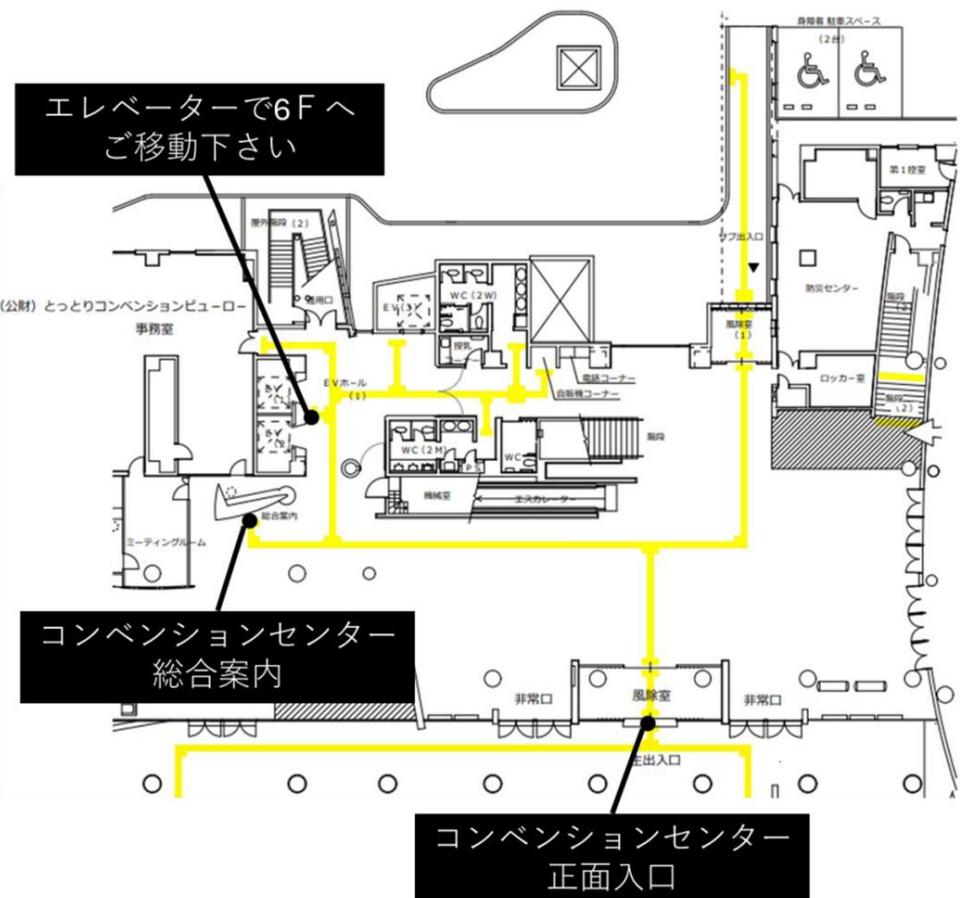
- JR米子駅北口から徒歩7分
- 米子空港から車で約25分
- 米子自動車道米子I.C、山陰自動車道（鳥取市方面）からお越しの場合
→米子中I.Cから車で約5分
- 松江方面からお越しの場合 →米子西I.Cを下りてください。

会場見取り図

CPCR2025会場



情報交換会会場



参加者のへのご案内

【開催概要】

学会名：CPCR2025

第35回 日本循環薬理学会・第55回 日本心脈管作動物質学会 合同開催

Joint Meeting of

The 35th Annual Meeting of Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology
and 55th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society for Circulation Research

会期：2025年12月5日（金）～12月6日（土）

テーマ：進展する異分野融合研究

会長：今村 武史（鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学 教授）

第35回 日本循環薬理学会 当番幹事（代表）

山本 一博（国立循環器病研究センター 病院長）

第55回 日本心脈管作動物質学会 会長

会場：米子コンベンションセンターBIG SHIP

事務局：CPCR2025 運営事務局（担当：市原 克則）

〒683-8503 鳥取県米子市西町86

鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学

TEL: 0859-38-6163

E-mail: cpcr2025yonago@gmail.com

後援：公益社団法人日本薬理学会

公益財団法人とっとりコンベンションビューロー

【事前参加登録】

学会HPに掲載した事前参加登録申込フォームに必要事項をご記入いただき、参加費を後述の銀行口座にお振込みください。

演題発表を希望される方は、演題登録の前に、事前参加登録をお済ませください。

（学会HP：<https://cpcr2025yonago.jp/>）

・事前参加登録期間：2025年6月16日（月）～2025年10月31日（金）

・参加費について

	会員	非会員	学生	名誉会員・招待者
事前参加登録	8,000円	9,000円	3,000円	無料
当日参加登録	9,000円	10,000円	4,000円	無料

- ・会員とは「日本循環薬理学会」または「日本心脈管作動物質学会」に所属する会員を指します。
- ・後援学会にご所属の方の参加費は「会員」と同額といたします。
- ・ただし、演題発表は「日本循環薬理学会」または「日本心脈管作動物質学会」の会員に限ります。
- ・学生参加（大学院生・学部学生）の方は、当日に総合受付にて学生証等の証明書をご提示いただきます。

- ・振込先

銀行名 : 山陰合同銀行（金融機関コード 0167）
支店名 : 米子支店（店番 080）
口座種別 : 普通口座
口座番号 : 4560979
口座名義 : 心脈管 循環薬理 合同学会 2025
代表 今村 武史（いまむら たけし）

【参加者の皆様へのご案内】

1. 参加受付について

- ・12月5日（土）9時00分から、米子コンベンションセンター6F 第7会議室前（第一会場前）に総合受付を開設します。
- ・総合受付にてネームカードと参加証兼領収書、抄録集を受け取り、会場にお入りください。なお、参加証の再発行は致しかねますので、無くさないようにご注意ください。
- ・当日参加を希望される方は、総合受付にて記帳・参加費支払いを行っていただき、ネームカードを受け取ってご入場ください。

2. クロークについて

- ・会場受付の横にお荷物をお預かりするクローケを設けております。ただし、壊れ物や傘、貴重品（財布、PCなど）のお預かりは致しかねます。
- ・利用時間：12月5日（金）9時00分～12月6日（土）13時00分

3. 会場内インターネット接続について

- ・会場内では高速無線LAN（Wi-Fi）でインターネット接続が可能です。アクセスポイント名（SSID）とパスワードは会場内掲示していますのでご確認の上、各自ご接続ください。
- ・持ち込まれた機器による接続障害で使用が出来なかった場合においては、一切の責任を負いませんのでご了承ください。
- ・接続時間帯等の利用状況によって、つながりにくくなる可能性がございます。

4. 写真・ビデオ撮影および録音について

- ・会場内でのカメラ、スマートフォン、タブレットなどの電子機器による撮影および録音は固くお断りしております。ただし、スタッフが記録のために会場内の様子を撮影することがあります点を、ご了承ください。

【日本心脈管作動物質学会 理事会・評議員会/総会のご案内】

- ・理事会：12月5日（金）9時15分～9時45分（サテライト会場）
理事の先生方のご参加をお願いいたします。
- ・評議員会：12月5日（金）9時45分～10時00分（サテライト会場）
評議員の先生方のご参加をお願いいたします。
- ・総会：12月5日（金）10時00分～10時15分（サテライト会場）
学会員の先生方のご参加をお願いいたします。

【日本循環薬理学会 幹事会のご案内】

- ・幹事会：12月5日（金）12時15分～13時05分（サテライト会場）
幹事の先生方のご参加をお願いいたします。
お弁当をご用意しております。

【情報交換会のご案内】

- ・日時：12月5日（金）18時40分～20時40分
- ・場所：レストラン ル・ポルト（会場施設 BIGSHIP 内）
- ・参加費について

	会員・非会員・学生	名誉会員・招待者
事前参加登録	7,000円	無料
当日参加登録	8,000円	無料

【単位登録のご案内】

- ・日本循環器学会循環器専門医（1単位）の単位取得が可能です。
申請方法は日本循環器学会にご確認ください。
- ・本会は薬剤師研修センター認定の学会です。
6単位（12月5日（金）4単位、12月6日（土）2単位）の取得が可能です。
当日、PECSにご登録済みの薬剤師 QRコード受付がございます。
QRコードをかざしてください。
単位取得にあたりましては、各開催日の開始時から終了時まで受講・参加が必要になります。

各日、以下の日時にて単位受付を行いますので、必ずそれぞれの開始時と終了時に QR コードを読み取機にかざしてください。

途中までの参加で退場した場合（開始時または終了時いずれかのみ受付）は、単位は付与されませんのでご注意ください。

12月5日（金）：開始時間 10:05-10:20／終了時間 18:40-18:55 4単位

12月6日（土）：開始時間 8:30-8:45／終了時間 12:30-12:45 2単位

詳細は日本薬剤師研修センターHPをご確認ください。

（日本薬剤師研修センターHP：<https://www.jpec.or.jp/faq/about/kenshunintei.html>）

また、QRコード受付場所に、公益社団法人薬剤師認定制度認証機構から依頼されている「習熟度評価」のためのアンケートを用意しております。

Google form によりご回答いただきますので、単位取得をご希望の方はご回答にご協力ください。

座長および演者へのご案内

【特別講演・シンポジウム・若手企画シンポジウム発表の先生へのご案内】

- ・ご発表の 10 分前までに会場の次演者席にご着席ください。
- ・発表は、液晶プロジェクターを用いたデジタルプレゼンテーションです。
(Windows 版の PowerPoint で運用いたします)
- ・Mac で作成された場合には、必ず事前に Windows 版の PowerPoint での動作確認をお願いいたします。
- ・ご発表当日のセッション開始の 30 分前までに、発表データ PC 受付にて、発表データのご登録と動作確認をお願いいたします。
- ・ご発表データのファイル名は「演題番号+演者名」(例：SP1 鳥取太郎) としてください。
- ・PCをお持ち込みになる場合は、HDMI が備わった PC を持ってご登壇ください。
なお PC をお持ち込みの際も、発表データ PC 受付にてお知らせください。念のため、バックアップデータも USB メモリでご準備ください。
- ・会場プロジェクターは「(16:10)」アスペクト比で投映しますので、ご発表スライドは縦横比 16:9 もしくは 4:3 を推奨します。
- ・演台にあるマウスとキーボードを操作してプレゼンテーションを行ってください。
また、演台にポインターをご用意いたしますので、ご使用ください。
- ・スライドの 2 枚目に利益相反 (COI) 開示に関するスライドを入れてください。
- ・シンポジウムのご発表時間は 1 人 30 分となります。
- ・若手企画シンポジウムのご発表時間は 13 分 (発表 10 分、質疑 3 分) となります。
(発表開始 9 分でベルを 1 回、10 分で 2 回、13 分で 3 回鳴らします)

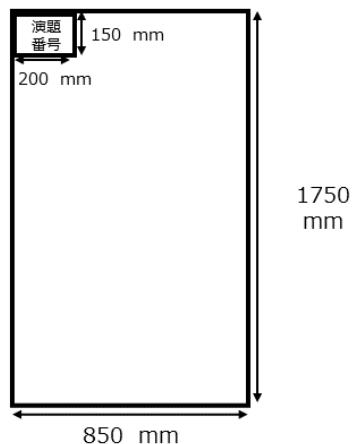
【YIA 候補演題（口演）、一般演題（口演）の先生へのご案内】

- ・ご発表の 10 分前までに会場の次演者席にご着席ください。
- ・発表は、液晶プロジェクターを用いたデジタルプレゼンテーションです。
(Windows 版の PowerPoint で運用いたします)
- ・Mac で作成された場合には、必ず事前に Windows 版の PowerPoint での動作確認をお願いいたします。
- ・スムーズに進行するために、セッション開始の 30 分前までに発表データ PC 受付にて、発表データのご登録と動作確認をお願いいたします。
- ・ご発表データのファイル名は「演題番号+演者名」(例：YIA1 米子花子) としてください。

- ・会場プロジェクターは「(16:10)」アスペクト比で投映しますので、ご発表スライドは縦横比16:9もしくは4:3を推奨します。
- ・演台にあるマウスとキーボードを操作してプレゼンテーションを行ってください。
また、演台にポインターをご用意いたしますので、ご使用ください。
- ・スライドの2枚目に利益相反(COI)開示に関するスライドを入れてください。
- ・ご発表時間は11分(発表8分、質疑3分)となります。
(発表開始7分でベルを1回、8分で2回、11分で3回鳴らします)

【一般演題(ポスター)の先生へのご案内】

- ・掲示作業:12月5日(金)9時15分~17時30分
- ・撤去作業:12月6日(土)12時30分~13時00分
(※撤去されていないポスターは事務局にて処分いたします)
- ・ポスターパネルのサイズは、縦175cm、横85cmです。
(パネル左上に20cm x 15cmで演題番号を事務局が貼付します)
- ・ポスター内に利益相反(COI)開示に関する文言をいれてください。
- ・発表時間:12月5日(土)17時40分~18時40分
- ・ご発表時間は5分(発表3分、質疑2分)となります。
- ・P1から順番に、座長の指示に従い、ご発表ください。



【座長(講演・口頭発表)の先生へのご案内】

- ・ご担当のセッションが始まる10分前までに会場の次座長席にご着席ください。
- ・進行を一任いたしますが、定時進行にご協力をお願いいたします。

【座長(ポスター発表)の先生へのご案内】

- ・ご担当のセッションが始まる5分前までにポスター会場にお越しください。
- ・進行を一任いたしますが、定時進行にご協力をお願いいたします。

【優秀演題賞(YIA)審査員の先生へのご案内】

- ・YIA審査をご担当の先生は、ご担当されるセッション開始10分前までに米子コンベンションセンター6階の第7会議室前受付にて、YIA審査員受付をお済ませください。
- ・総合受付にて審査用紙をお渡しますので、審査結果をご記入後、受付係員にお渡しください。

日程表

1日目 12/5 (金)

	第一会場 (6階 第7会議室)	サテライト会場 (5階 第4会議室)	ポスター会場 (5階 第5会議室)
9	受付		
9:15		(心脈管) 理事会・評議員会/総会	
10			
10:20	10:20~10:30 開会式		ポスター貼付
11	10:30~12:00 シンポジウム1 座長: 筒井 正人(琉球大学) 片岡 雅晴(産業医科大学) 演者: 西山 成(香川大学) 桑原 宏一郎(信州大学) 金藤 秀明(川崎医科大学)		
12	12:15~13:05 共催ランチョンセミナー 座長: 加藤 雅彦(鳥取大学) 演者: 下澤 達雄(国際医療福祉大学) 共催: 第一三共株式会社	(循環薬理) 幹事会	ポスター展示 自由討論
13	休憩		
14	13:20~14:20 特別講演1 座長: 山本 一博 (国立循環器病研究センター) 演者: 金井 好克 (藤田医科大学、大阪大学)		
15	14:30~15:50 YIA候補演題 座長: 西村 明幸(生理学研究所) 椎村 祐樹(久留米大学)		
16	16:00~17:30 一般演題1(口演) 座長: 古谷 和春(徳島文理大学) 田中 愛(信州大学)		
17			17:40~18:40 一般演題2(ポスター) 座長: 佐藤 輝紀(秋田大学) 林 浩也(国立循環器病研究センター) 三明 淳一朗(鳥取大学)
18			
18:40			情報交換会(ル・ポルト)

2日目 12/6 (土)

	第一会場 (6階 第7会議室)	サテライト会場 (5階 第4会議室)	ポスター会場 (5階 第5会議室)
8:45	8:45~9:40 若手企画シンポジウム 座長: 肥後 修一郎(大阪大学) 野村 征太郎(東京大学) 演者: 肥後 修一郎(大阪大学) 木村 航(理化学研究所) 橋本 寿之(慶應義塾大学) 伊藤 正道(東京大学)		
9-			ポスター展示 自由討論
10-	9:50~11:20 シンポジウム2 座長: 新藤 隆行(信州大学) 西田 基宏(九州大学) 演者: 池田 康将(徳島大学) 富田 修平(大阪公立大学) 武田 憲彦(東京大学)		
11-			
12-	11:30~12:20 特別講演2 座長: 今村 武史(鳥取大学) 演者: 檜山 武史(鳥取大学)		
12:20	YIA表彰 / 閉会式		ポスター撤去

プログラム

1日目 2025年12月5日(金)

第一会場(第7会議室)

10:20—10:30 開会式

10:30—12:00 シンポジウム1

座長:筒井 正人(琉球大学)

片岡 雅晴(産業医科大学)

「糖代謝治療薬を用いた循環器診療」

S1-1 SGLT2阻害薬がもたらす臓器保護における夏眠様反応の役割

○西山 成、北田 研人

香川大学医学部薬理学

S1-2 心血管イベント・心不全発症抑制を目指した糖尿病治療—GLP-1製剤を中心に—

○桑原 宏一郎

信州大学医学部循環器内科

S1-3 2型糖尿病の病態と治療に関するトピックス

○金藤 秀明

川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学

12:15—13:05 共催ランチョンセミナー

共催:第一三共株式会社

座長:加藤 雅彦(鳥取大学医学部保健学科臨床検査学)

ガイドラインから見えてくる心血管におけるアルドステロンの影響

○下澤 達雄

国際医療福祉大学医学部 臨床検査医学

13:20—14:20 特別講演1

座長:山本 一博(国立循環器病研究センター)

SP1 SGLT2阻害薬の多面的作用と心保護効果:代謝シグナルから見た新たな展開

○金井 好克

藤田医科大学研究推進本部産官学連携推進センター

大阪大学ヒューマン・メタバース疾患研究拠点疾患代謝シグナル制御学

14:30—15:50 YIA候補演題

座長:西村 明幸(生理学研究所)

椎村 祐樹(久留米大学)

* YIA1～YIA3は一般枠、YIA4～YIA7は学生枠です。

YIA1 がん分子標的薬オシメルチニブはライソゾーム機能異常とmTORC1シグナル抑制を介して心筋拍動障害を誘発する

○森原 啓文¹、満屋 奨²、友田 紀一郎³、藤阪 保仁²、高井 真司¹

¹ 大阪医科大学 医学部 生命科学講座 薬理学教室

² 大阪医科大学 医学部 内科学講座 腫瘍内科学教室

³ グラッドストーン研究所 心血管研究部門／京都大学iPS細胞研究所

YIA2 肥満マウスモデルにおけるCaMKII/RyR2活性化が心房細動誘発性に与える影響

○澤野 達哉¹、三明 淳一朗¹、友森 匠也²、高見 亜衣子²、岡村 昌宏²、

加藤 克²、市原 克則¹、長田 佳子¹、山本 一博³、今村 武史¹

¹ 鳥取大学 医学部 薬理学・薬物療法学分野

² 鳥取大学 医学部 循環器・内分泌代謝内科学分野

³ 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

YIA3 自然発症高血圧ラット血漿由来細胞外小胞において発現亢進するmiRNAの標的遺伝子による高血圧の病態制御

○藤岡 友星、大谷 紘資、宮下 結衣、武内 春樹、岡田 宗善、山脇 英之

北里大学獣医学部獣医薬理学

YIA4 RAMP3はがん細胞と腫瘍微小環境のクロストークを制御し、腫瘍の悪性化を促進する

○甲斐 健佑、田中 愛、Zhang Yan、桜井 敬之、神吉 昭子、

新藤 優佳、Guo Qianqian、Li Peixuan、Li Jaike、星山 健、

Duan Jun、林 真倫那、新藤 隆行

信州大学 医学部医学科 循環病態学教室

YIA5 心筋細胞のYAPは、IFN- γ /STAT1シグナルを抑制することで、心筋炎終息後の心筋修復リモデリングを誘導する

○亀谷 祐介、田中 翔大、岡田 欣晃、尾花 理徳、藤尾 慈

大阪大学薬学研究科・臨床薬効解析学

YIA6 ドキソルビシン心毒性に対する黄連解毒湯の保護作用とcGAS/STING/IRF3経路の関与

○山本 みづほ¹、船本 雅文¹、今西 正樹²、土屋 浩一郎²、池田 康将¹

¹ 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野

² 徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学分野

YIA7 一次纖毛を標的とする脂肪細胞分化抑制薬の開発

○中野 仁嗣^{1,2}、白水 崇¹、稻垣 昌樹³、西村 有平¹

¹ 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学

² 三重大学医学部附属病院バイオバンクセンター

³ 三重大学

16:00-17:30 一般演題1(口演)

座長:古谷 和春(徳島文理大学)

田中 愛(信州大学)

O1 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトはTGF- β による弁間質細胞の形質転換阻害を介してラット摘出僧帽弁の肥厚を抑制する

○佐藤 伶美、柴原 彩、酒居 幸生、亀島 聰

北里大学大学院獣医学系研究科・小動物第1内科学研究室

O2 1細胞RNAシークエンス解析ツールの開発とその応用例

○富松 聖史、田中 翔大、岡田 欣晃、尾花 理徳、藤尾 慈

大阪大学薬学研究科臨床薬効解析学分野

O3 高脂肪食負荷マウスにおける血液と各組織の水分バランスの差異

○北田 研人、Kundo Netish Kumar、藤澤 良秀、西山 成
香川大学医学部薬理学

O4 糖尿病性腎症におけるIV型コラーゲンα2鎖分解断片 canstatin発現の変化

○岡田 宗善、横山 敬亮、藤岡 友星、大谷 紘資、山脇 英之
北里大学獣医学部獣医薬理学研究室

O5 糖尿病性心筋症におけるNeuregulin 1-ErbB2/ErbB4軸を介した代償的機構

○赤羽 悟美、三上 義礼、大島 大輔、鄭 有人、富田 太一郎
東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野

O6 高血圧性伸展刺激による血管平滑筋細胞死におけるNR4A1およびオートファジー関連因子の役割

○趙 晶¹、中平 毅一¹、京谷 陽司¹、中村 修平²、吉栖 正典¹
¹ 奈良県立医科大学医学部・薬理学講座
² 奈良県立医科大学医学部・生化学講座

O7 細胞外環境の硬さに応じた血管内皮細胞の遺伝子発現変動の解析

○岡本 貴行、臼田 春樹、和田 孝一郎
島根大学医学部薬理学講座

O8 ATP6ap2をターゲットとした家族性大腸腺腫症に対する新規治療法の開発

○西山 成
香川大学医学部薬理学

1日目 2025年12月5日(金)

サテライト会場(第4会議室)

9:15—10:15 日本心脈管作動物質学会 理事会・評議員会/総会

12:15—13:05 日本循環薬理学会 幹事会

1日目 2025年12月5日(金)

ポスター会場(第5会議室)

17:40—18:40 一般演題2(ポスター)

座長:佐藤 輝紀(秋田大学)

林 浩也(国立循環器病研究センター)

三明 淳一朗(鳥取大学)

P1 Na^+, K^+ -ATPase(α2)抑制は神経障害性疼痛マウスの持続的アロディニアを改善する

○根本 隆行¹、落合 晋²、喜多 知¹、篠田 康晴¹、小松 知広¹、
柴田 志保²、秋吉 浩三郎²、池田 啓子⁴、川上 潔⁴、喜多 紗斗美³、
岩本 隆宏¹

¹ 福岡大学医学部薬理学

² 福岡大学医学部麻酔科学

³ 徳島文理大学薬学部薬理学

⁴ 自治医科大学

P2 AM-RAMP3系は心筋梗塞後の代謝とミトコンドリア機能を維持し、心保護に働く

○Li Peixuan¹、神吉 昭子^{1,2}、桜井 敬之^{1,2}、田中 愛^{1,2}、新藤 優佳¹、
Zhang Yan¹、Guo Qianqian¹、星山 健¹、Li Jiake¹、Duan Jun¹、
林 真倫那¹、赤平 あすか¹、新藤 隆行^{1,2}

¹ 信州大学医学部循環病態学教室

² 信州大学バイオメディカル研究所

P3 TGF-β-Smad/非Smadシグナルを介した心筋細胞におけるGicerin/CD146の発現制御機構

○小原 真美、Hasan Alif UI、佐藤 幸子、近藤 ゆき子、平 英一
岩手医科大学医学部薬理学・情報伝達医学

P4 IncRNA Caren-HINT1経路によるミトコンドリア制御と心臓老化克服

○佐藤 迪夫^{1,2}、門松 毅¹、野出 孝一²、尾池 雄一¹

¹ 熊本大学大学院 分子遺伝学講座

² 佐賀大学医学部 循環器内科

P5 多機能プロテアーゼによるエピジェネティクス制御を介した心拍数調節

○大野 美紀子^{1,3}、松浦 博²、西 清人¹、牧山 武³、豊田 太⁴、
池田 真也¹、糸谷 泰彦³、Ganbaatar Narangerel¹、
ENKHJIN GANSUKH¹、大林 徹也⁵、西 英一郎¹

¹ 滋賀医科大学薬理学講座

² 滋賀医科大学生理学講座

³ 京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座

⁴ 滋賀医科大学実験実習支援センター

⁵ 鳥取大学研究推進機構 先進医療研究センター

P6 ナルディライジンは膵 β 細胞においてGLUT2の発現を制御する

○西 清人¹、Ganbaatar Narangerel¹、大野 美紀子¹、池田 真也¹、
岩崎 広高^{1,2}、西 英一郎¹

¹ 滋賀医科大学 薬理学講座

² カリフォルニア大学ロサンゼルス校

P7 老化血管内皮細胞における脂肪滴沈着によるカルシウムシグナルの増強

○平野 勝也、平野 真弓

香川大学医学部自律機能生理学

P8 日本が先行してきた酸化ストレス研究と高機能ラジカル捕捉薬

○上林 将人¹、中西 郁夫²、森川 敏生¹、松田 久司^{1,3}

¹ 近畿大学薬学総合研究所

² 量子科学技術研究開発機構 (QST) 量子生命科学研究所 (iQLS)

³ 生産科学開発研究所

P9 血管平滑筋細胞のフェロトーシスを惹起する加熱式たばこ主流煙中の揮発性有機化合物の薬理学的探索

○新海 良祐¹、真崎 雄一²、三輪 聰一³、堀之内 孝広¹

¹ 国際医療福祉大学成田薬学部

² 北海道大学大学院医学研究院細胞薬理学教室

³ 公立豊岡病院

P10 AM-RAMP3シグナルは心筋フェロトーシスを抑制し、DOX心毒性から心臓を保護する

○GUO QIANQIAN¹、桜井 敬之^{1,2}、田中 愛^{1,2}、神吉 昭子^{1,2}、

新藤 優佳¹、林 真倫那¹、Zhang Yan¹、Li Peixuan¹、星山 健¹、

Li Jiake¹、Duan Jun¹、赤平 あすか¹、新藤 隆行^{1,2}

¹ 信州大学・循環病態学

² 信州大学 バイオメディカル研究所 ライフイノベーション部門

P11 ALアミロイドーシスとの鑑別に難渋し、治療方針について血液腫瘍内科と協議を要した軽鎖沈着症による心不全の一例

○吉田 直人¹、中村 研介²、矢田貝 菜津子²、平井 雅之²、松原 剛一²、

衣笠 良治²、加藤 克²

¹ 松江赤十字病院

² 鳥取大学医学部附属病院 循環器・内分泌代謝内科

2日目 2025年12月6日(土)

第一会場(第7会議室)

8:45—9:40 若手企画シンポジウム

座長:肥後 修一郎(大阪大学)

野村 征太郎(東京大学)

SY1 重症心不全に潜在化する希少心筋症の病態解明と治療法開発

○肥後 修一郎

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

SY2 新生児心臓の再生能を支える分子実体の解明と成体心臓への実装

○木村 航

理化学研究所 生命機能科学研究センター

SY3 細胞分化転換法を用いた心臓発生の分子機序解明

○橋本 寿之、中村 貴裕、小室 仁、小室 薫子、家田 真樹

慶應義塾大学医学部・循環器内科

SY4 iPS細胞を用いたLMNA変異心筋症の治療候補化合物探索

○伊藤 正道

東京大学医学部附属病院循環器内科

9:50—11:20 シンポジウム2

座長:新藤 隆行(信州大学)

西田 基宏(九州大学)

「低酸素シグナルを介する心血管リモデリング」

S2-1 生命金属元素としての鉄の役割

○池田 康将

徳島大学大学院医歯薬学研究部(医学域)薬理学分野

S2-2 低酸素シグナルを介するがん微小環境リモデリング

○富田 修平

大阪公立大学大学院医学研究科分子病態薬理学

S2-3 酸素環境と心血管リモデリング

○武田 憲彦

東京大学医学部附属病院・循環器内科

11:30—12:20 特別講演2

座長:今村 武史(鳥取大学)

SP2 食塩感受性の自律神経制御と高血圧

○檜山 武史

鳥取大学医学部統合生理学

12:20—12:40 YIA表彰 / 閉会式

抄録

特別講演1

**SGLT2阻害薬の多面的作用と心保護効果：
代謝シグナルから見た新たな展開**

12月5日(金) 13:20—14:20

金井 好克
藤田医科大学研究推進本部
産官学連携推進センター
大阪大学ヒューマン・メタバース疾患研究拠点
疾患代謝シグナル制御学

座長：山本 一博(国立循環器病研究センター)

SP1

SGLT2阻害薬の多面的作用と心保護効果：代謝シグナルから見た新たな展開

○金井 好克(かない よしかつ)

藤田医科大学研究推進本部産官学連携推進センター
大阪大学ヒューマン・メタバース疾患研究拠点疾患代謝シグナル制御学

SGLT2阻害薬は、腎近位尿細管での糖再吸収を担う Na^+ /グルコース共輸送体2(SGLT2)を特異的に阻害し、尿糖排泄を促進することで高血糖状態を是正し、糖毒性を軽減するという治療コンセプトに基づき、2型糖尿病治療薬として開発された。その後、大規模臨床試験により心保護および腎保護効果が実証され、慢性心不全や慢性腎臓病の治療薬としても適応が拡大されている。このような臓器保護作用は糖尿病の有無に関わらず得られることが明らかになり、SGLT2阻害薬は血糖降下薬の範疇を超えた新たな展開を迎えている。

SGLT2阻害薬は、19世紀前半に精製された天然物フロリジンの尿糖排泄作用の発見に端を発し、それを糖尿病治療薬として応用しようとする流れと、腎臓における糖再吸収機構の生理学的理解の深化およびその分子実体の解明を目指す研究とが融合して誕生したものである。フロリジンは、 Na^+ 依存性グルコース輸送を阻害し、糖尿病モデル動物において顕著な抗糖尿病効果を示すことが見出された。これにより、腎臓の糖再吸収機構が糖尿病治療の有望な標的として注目されるようになった。その後、フロリジン構造を基にして、SGLT2に対する選択性と代謝安定性を高める最適化が進められ、糖尿病治療薬として完成された。

SGLT2阻害薬は、作用標的はSGLT2という単一の分子でありながら、高血糖の是正あるいは尿糖排泄上昇に伴う二次的、三次的な効果が加わり、様々な病態改善作用を示す。すなわち、血糖値を低下させることで、糖毒性を解除して膵β細胞を疲弊から回復させインスリン分泌能を高め、同時にエネルギーバランスを負に傾け体重を減らし、インスリン抵抗性を改善する。加えて、脂質代謝改善、降圧、血清尿酸値低下の作用も有する。SGLT2阻害薬は、体内的物質分布を制御するトランスポーターを標的とすることにより、グルコースやエネルギー基質の体内分布を変化させて全身の代謝を改編し、それによって生体の恒常性を調和的に再構築して病態改善をもたらす薬物と位置づけられる。

前述のように、SGLT2阻害薬には心保護および腎保護作用があり、これらの効果は糖尿病の有無にかかわらず得られることから、その背景には、SGLT2阻害薬が全身のエネルギーバランスを負の方向に傾ける作用が関与しているとの示唆がある。SGLT2阻害薬の心保護作用に関しては、利尿作用、ナトリウム排泄作用、ケトン体上昇、エネルギー代謝の改善、さらには Na^+/H^+ 交換輸送体(Na^+/H^+ exchanger)の阻害など、複数の仮説が提唱されている。なかでもEMPA-REG OUTCOME試験においては、心不全関連アウトカムの抑制と強い相関を示す指標としてヘマトクリット値の上昇が注目されており、これはSGLT2阻害薬によるエリスロポエチン産生の亢進によるものであることが報告されている。このような作用機序の背景には、SIRT1やAMPKの活性化が関与していると考えられており、それに伴ってオートファジーの亢進、抗酸化作用、抗炎症作用が誘導され、これらが臓器保護に寄与する重要なメカニズムの一部であると推定されている。

SGLT2阻害薬のこのような作用は、栄養という概念自体を再考させる契機となっており、その臓器保護作用の解明を通じて、栄養シグナルによる細胞生理機能制御の新たな側面が明らかになることが期待される。特に、SIRT1やAMPKシグナルの下流で生じる抗炎症作用は、多くの疾患の背景にある慢性的な炎症状態を軽減し、様々な病態の改善に結びつく可能性が示唆されている。本講演では、SGLT2阻害薬の多面的な作用機序を踏まえ、糖尿病治療薬としての意義と臓器保護効果、さらにその薬理学的背景について、最新の知見を交えて議論したい。

抄録

特別講演2

食塩感受性の自律神経制御と高血圧

12月6日(土) 11:30—12:20

檜山 武史

鳥取大学医学部統合生理学

座長:今村 武史(鳥取大学)

SP2

食塩感受性の自律神経制御と高血圧

○檜山 武史(ひやまたけし)

鳥取大学医学部統合生理学

食塩摂取量と血圧には強い相関がある。その背景には複数のメカニズムがあると考えられるが、脳室に高張食塩水を投与すると交感神経活動が亢進することから、中枢性の機構の存在が示唆されてきた。また、この作用は、Benzamilにより阻害されることも知られていた。Benzamilは上衣型Naチャネル(ENaC)の阻害剤であることから、ENaCの関与が示唆されていた。しかし、その詳細は不明のままだった。我々は脳のナトリウム(Na^+)センサーNaxと H^+ センサーASIC1を介して交感神経活性化と血圧上昇が起きることを見出した。Naxは脳の中で例外的に血液脳関門(BBB)の無い神経核である感覚性脳室周囲器官に発現しており、終板脈管器官(OVLT)もその一つである。Naxは、そのグリア細胞に発現している。食塩過剰摂取によって体液(血液・脳脊髄液)の Na^+ レベルがNaxの閾値を超えて上昇するとNaxと Na^+/K^+ ポンプと解糖系酵素の複合体が活性化し、グリア細胞から乳酸イオンと H^+ が放出される。OVLTのニューロン(神経細胞)の中に交感神経制御中枢である視床下部室傍核(PVN)に軸索を伸ばし神経系結合を形成しているニューロンが見つかった。そのニューロンは酸感受性イオンチャネルASIC1を発現しており、グリア細胞から放出された H^+ により活性化されると、ASIC1を介して流入した Na^+ イオンによりニューロンが活性化する。その情報はPVN等に伝達され、交感神経活動が亢進すると共に血圧が上昇した。ASIC1はENaCと同じタンパク質ファミリーに属し、Benzamilで阻害される。従来報告されてきた中枢性の食塩感受性血圧上昇に対するBenzamilの効果はASIC1の阻害によってもたらされたと考えられる。

共催ランチョンセミナー

ガイドラインから見えてくる心血管における
アルドステロンの影響

12月5日(金) 12:15-13:05

下澤 達雄

国際医療福祉大学医学部 臨床検査医学

座長:加藤 雅彦(鳥取大学)

抄録

シンポジウム1

糖代謝治療薬を用いた循環器診療

12月5日(金) 10:30—12:00

西山 成
香川大学医学部薬理学

桑原 宏一郎
信州大学医学部循環器内科

金藤 秀明
川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学

座長:筒井 正人(琉球大学)
片岡 雅晴(産業医科大学)

S1-1

SGLT2阻害薬がもたらす臓器保護における夏眠様反応の役割

○西山 成(にしやま あきら)、北田 研人

香川大学医学部薬理学

SGLT2阻害薬は近位尿細管に発現するナトリウム・グルコース共輸送体(SGLT2)を阻害し、尿糖排泄を促進することで血糖を低下させる薬剤である。血糖降下薬として開発されたが、近年、非糖尿病患者においても心血管・腎保護効果を示すことが明らかとなり、その作用機序が注目されている。我々はこれまでに、SGLT2阻害薬が一過性の利尿および交感神経活性の低下を介して降圧効果を示し、腎虚血を改善することを報告してきた。しかし、臓器保護に寄与する本質的なメカニズムは未解明である。SGLT2阻害薬はグルコースおよび水分の喪失を惹起するが、これらの喪失が持続的な低栄養や脱水を生じない点から、生体には代償的な適応機構が存在すると考えられる。我々は、この適応機構が「夏眠(aestivation)」に類似した体液保持反応、すなわち“夏眠様反応(aestivation-like response)”に相当する可能性を提唱している。aestivationは乾季に肺魚などが脱水から生命を守るために発動する反応であり、筋蛋白質を分解して尿素などの浸透圧物質を產生し、体液を保持する。一方で心拍数を低下させ、エネルギー消費を抑制する特徴をもつ。我々の研究では、高食塩負荷下の齧歯類やヒトにおいても、尿素を利用した体液保持機構が活性化し、心拍数や交感神経活動が低下することを示した。この生理的変化はaestivationと極めて類似しており、陸上哺乳類にも保存された普遍的適応反応であると考えられる。さらに、SGLT2阻害薬投与時にも、初期に一過性の利尿が生じた後、尿量が安定化し、尿素サイクル関連代謝物の増加や蛋白質異化の亢進が報告されている。これらは、“夏眠様反応(aestivation-like response)”の特徴と一致する。一方、SGLT2阻害薬によりグルカゴンおよびバゾプレッシン分泌が上昇し、尿素産生を刺激すること、さらに交感神経活性が抑制されることも知られている。以上より、SGLT2阻害薬は、エネルギーおよび水分のロスに対する代償として、“aestivation-like response”を誘導し、蛋白質異化を介した尿素産生亢進、エネルギー保持、交感神経抑制をもたらすと考えられる。この反応は、現代社会における過剰なエネルギー摂取と交感神経活性化に対抗する生理的適応機構であり、心腎保護効果の基盤をなす可能性がある。今後、SGLT2阻害薬と“夏眠様反応(aestivation-like response)”の関連を分子レベルで検証し、新たな代謝・体液制御機構の創薬標的としての展開が期待される。

S1-2

心血管イベント・心不全発症抑制を目指した糖尿病治療－GLP-1製剤を中心に－

○桑原 宏一郎(くわはら こういちろう)

信州大学医学部循環器内科

糖尿病は様々な大小血管障害を引き起こし、患者のQOLや予後を悪化させる病態であり、糖尿病マネージメントにおける主要な目標は心血管病などをはじめとする合併症の発症抑制にある。比較的最近まで2型糖尿病において、血糖、血圧、LDLコレステロールの包括的なコントロールによる心血管イベント抑制、死亡抑制効果は知られていたが、従来の血糖降下薬による心血管イベントおよび死亡抑制効果のエビデンスは十分とは言い難かった。そのような中で、血糖降下薬であるGLP-1受容体刺激薬やGIP/GLP-1受容体刺激薬は、SGLT2阻害薬に次いで、大規模臨床試験において心血管病の既往あるいはそのリスクを有する2型糖尿病患者の心血管イベントや心不全イベントを減少させる効果が示された。本講演では、2型糖尿病の循環器疾患管理におけるGLP-1受容体刺激薬、GIP/GLP-1受容体刺激薬の意義について、そのエビデンスを中心に概説する。

S1-3

2型糖尿病の病態と治療に関するトピックス

○金藤 秀明(かねとう ひであき)

川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学

糖尿病状態において膵β細胞が慢性的に高血糖にさらされると、インスリン生合成、分泌はさらに低下し、高血糖の遷延化、重篤化を招く。こうした現象は「膵β細胞のブドウ糖毒性」として臨床的にも広く知られているが、この分子機構に酸化ストレスが関与していることが見いだされている。すなわち、高血糖状態においてはβ細胞内に酸化ストレスが惹起されて、インスリン遺伝子発現などを低下させること、またそのメカニズムには、(インスリンの重要な転写因子である)MafAやPDX-1の発現低下が関与していることが見いだされている。

インクレチンは膵β細胞において極めて重要な役割を果たしていることが知られているが、糖尿病状態においてはβ細胞におけるインクレチン受容体の発現が低下していること、さらに糖尿病モデルラットから単離した膵島ではインクレチン応答性インスリン分泌が低下していることが見いだされている。このような結果から、インクレチン受容体の発現が低下することも、β細胞ブドウ糖毒性の分子機構の一端を説明すると考えられる。さらにこの結果から、インクレチン関連製剤は(インクレチン受容体発現の保たれている)比較的早期に投与した方がより大きい効果が得られると考えられる。実際に臨床の場でも、β細胞機能が保たれている症例においてより大きい効果が得られている。また、ブドウ糖毒性などのためにβ細胞機能が低下している場合には、インスリン療法などにてβ細胞をブドウ糖毒性から解除してからインクレチン関連製剤を用いる方がより高い有効性が得られている。また、慢性高血糖状態では、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞などの血管細胞のインクレチン受容体発現も低下する。これにより動脈硬化進展の機序の一端を説明できるとともに、GLP-1受容体作動薬は早期使用でより動脈硬化抑制効果が大きいことも説明できる。さらに、GIP / GLP-1受容体作動薬はGLP-1受容体作動薬と同程度にβ細胞機能を改善することも見いだされている。こうした結果は、β細胞においてGIP受容体を介したシグナルがGLP-1受容体を介したシグナルと同程度に重要な役割を果たしていることを示唆している。

SGLT2阻害薬はブドウ糖毒性の軽減を介して、膵β細胞機能およびインスリン感受性を改善させる。実際に、糖尿病マウスを用いた実験において、SGLT2阻害薬投与によって、膵β細胞機能は回復して、β細胞量は増加すること、さらにSGLT2阻害薬は早期に使用した方が、その効果が大きいことなどが明らかとなっている。さらに、SGLT2阻害薬は体重に対する良好な作用、心保護・腎保護作用も有しており大変期待されている。イメグリミンは比較的新しい糖尿病治療薬ですが、インスリン分泌を高めるとともにインスリン抵抗性を軽減するため、2型糖尿病の治療薬として有用性が期待されている。そうした中で、イメグリミンが膵β細胞のミトコンドリアの膨化・クリステ構造の崩壊を改善し、インスリン顆粒の数と質を改善することが見いだされている。さらにイメグリミンが糖脂質代謝改善とは独立して、動脈硬化抑制効果を有していることも見いだされている。この背景としては、イメグリミンが酸化ストレスや炎症を軽減することを介して、動脈硬化進展を抑制していると考えられる。

抄録

シンポジウム2

低酸素シグナルを介する心血管リモデリング

12月6日(土) 9:50—11:20

池田 康将

徳島大学大学院医歯薬学研究部(医学域)
薬理学分野

富田 修平

大阪公立大学大学院医学研究科分子病態薬理学

武田 憲彦

東京大学医学部附属病院・循環器内科

座長:新藤 隆行(信州大学)

西田 基宏(九州大学)

S2-1

生命金属元素としての鉄の役割

○池田 康将(いけだ やすまさ)

徳島大学大学院医歯薬学研究部(医学域)薬理学分野

鉄は生体内で最も多く存在する生命活動に必須の微量金属元素である。一方で、過剰な鉄はFenton反応を触媒し、毒性の強いヒドロキシラジカルを生成することで酸化ストレスに関与する。すなわち、鉄は生体にとって「両刃の剣」となる側面を持つ。近年、かつて鉄とは無関係と考えられていた心血管疾患、腎臓病、メタボリックシンドローム、糖尿病、老化、がんなど様々な病態において、鉄の関与と鉄制御による病態改善効果が次々と明らかとなり、鉄が改めて注目されている。生命金属元素としての鉄の病態生理学的意義が解明されることで、鉄を標的とした新規治療法の開発につながることが期待される。

我々は、鉄が媒介する炎症・酸化ストレスを総称して「鉄ストレス」という概念を提唱している。鉄ストレスは鉄除去によって抑制可能であるが、非特異的な鉄除去は貧血を代表とする副作用を伴い、治療応用には限界があった。そこで、鉄代謝が活発なマクロファージに着目し、マクロファージ特異的に鉄量を減少させることで慢性炎症を抑制できることを見出した。さらに、鉄ストレス産生の中心がマクロファージであることを報告した。

本講演では、疾患における鉄の役割について、最新の知見を交えて紹介する。

S2-2

低酸素シグナルを介するがん微小環境リモデリング

○富田 修平(とみた しゅうへい)

大阪公立大学大学院医学研究科分子病態薬理学

がん微小環境は、がん細胞やがん間質細胞の影響を受けて形成され、がんの増殖、浸潤、転移を促進する複雑なプロセスに関与している。がん組織内に形成される血管は、血管内皮細胞周囲の壁細胞の被覆率は低下しており、血管透過性も亢進して組織内の灌流性は低下する。その結果、がん治療薬の送達性は低下し、治療抵抗性が促進される。また、そのようながん組織では腫瘍免疫を負に制御する血液細胞が集積して、腫瘍免疫で中心的役割を果たす細胞傷害性T細胞の腫瘍内への侵入が抑制されている。

腎性貧血治療薬として臨床応用されているHIF-PH阻害薬は、低酸素応答性因子HIFを安定化させることでHIFシグナルを増強する。HIFシグナルの増強は、生体内の各種細胞において様々な標的遺伝子発現を制御することにより、腎性貧血のみならず生体の低酸素応答を制御すると考えられ、がん細胞に対しても細胞増殖を促進させるが、一方で、個体成長や組織修復において正常な血管形成を促進し、また各種免疫担当細胞では代謝シフトや固有の機能発現を介して免疫応答を制御する。そこで、我々は、がん微小環境を形成するがん間質組織に焦点を当て、腫瘍血管形成や腫瘍免疫抑制応答に対してHIFシグナルの増強が及ぼす影響についてこれまで検証してきた。がん細胞移植マウスマodelにおいて、HIF-PH阻害薬の投与により、腫瘍血管は、血管の成熟化が促進され、正常様血管へと形態的・機能的に変化することが見出された。その結果、がん組織内の灌流性は向上し、腫瘍組織内は酸素化され、がん微小環境を変化させた。また、HIF-PH阻害薬の投与は、腫瘍内マクロファージ亜集団の形質を変えることにより抗腫瘍効果を示すことが分かった。現在、抗腫瘍に関連する分子機序の解明に取り組んでいる。本演題では、HIFシグナルが誘導するがん微小環境のリモデリングを介した抗腫瘍効果について話題を提供する。

S2-3

酸素環境と心血管リモデリング

○武田 憲彦(たけだ のりひこ)

東京大学医学部附属病院・循環器内科

酸素は我々が生きて行くために必要不可欠なガス分子であり、生体はヘモグロビンに結合した酸素を体内に循環させることでその機能を維持している。低酸素応答型転写因子Hypoxia inducible factor (HIF)-1a, HIF-2aは低酸素環境で活性化する転写因子であり、エリスロポエチン、血管内皮細胞増殖因子や解糖系酵素発現などを誘導する。HIFシグナルを活性化するHIF-PH阻害薬は現在、腎性貧血に対する治療薬として用いられているが、これらが心血管系に果たす役割については十分には明らかになっていない。今後の臨床的な検討と併せて、心血管系におけるHIFシグナルの役割を明らかにすることで、HIFシグナルを標的とした安全かつ効果的な治療法開発へと繋げる必要がある。

我々はこれまでHIF-1a、HIF-2aシグナルが一酸化窒素(Nitric oxide, NO)産生においてon/off調節を担っていることを明らかにしてきた。これらはマクロファージにおける炎症プロセスや体血管、肺血管のトーヌスを調節する役割を担っていた。心血管リモデリングの過程では、組織にマクロファージをはじめとする炎症細胞が浸潤し、活性化する。HIF-1aシグナルはこれらマクロファージが心血管系へ遊走・活性化するプロセスにおいても重要な役割を果たしている事が判ってきた。心臓に浸潤するマクロファージはHIF-1a依存的に抗線維化サイトカインOncostatin-Mを産生し、心臓の過剰な線維化を抑制する役割を担っている。興味深いことにマクロファージは細胞内代謝を局所的に制御することで、虚血環境における応答性を確保していることが判ってきた。本シンポジウムでは酸素環境が心血管リモデリングを調節する機構について我々の知見を紹介しつつ議論したい。

抄録

若手企画シンポジウム

12月6日(土) 8:45—9:40

肥後 修一郎

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

木村 航

理化学研究所 生命機能科学研究センター

橋本 寿之

慶應義塾大学医学部・循環器内科

伊藤 正道

東京大学医学部附属病院循環器内科

座長:肥後 修一郎(大阪大学)

野村 征太郎(東京大学)

SY1

重症心不全に潜在化する希少心筋症の病態解明と治療法開発

○肥後 修一朗(ひご しゅういちろう)

大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学

薬物治療、非薬物治療を含む標準治療の進展により心不全の生命予後は著しく改善したが、治療効果は一律ではなく、標準治療が奏功しない治療抵抗性心不全が存在する。急速に進展するゲノム解析により、遺伝的素因が明らかでない症例においても、複合した遺伝子バリエントに外部環境因子が加わることが、心不全の進行に関与することが明らかとなりつつある。DSG2(デスマグレイン2)を含む心筋細胞介在板構成遺伝子は、希少疾患である不整脈原性右室心筋症の原因として知られている。我々は、希少DSG2バリエントにより発症したデスマグレイン2欠損心筋症の同定を端緒とし、ゲノム解析、心筋病理解析、iPS細胞由来分化心筋細胞を用いた解析を積み重ね、拡張型心筋症に加え、心筋炎後心筋症や虚血性心筋症といった一見遺伝的素因が関与しない治療抵抗性重症心不全において、複合したゲノム遺伝子バリエントによる介在板障害が潜在化していることを見出した。これら症例は、心筋炎や虚血といった明確な要因のため、通常遺伝子診断の対象となり得ず、現状では潜在化する介在板障害を同定する術がなく、その疫学データの構築、診断法の開発が必要である。更に、ゲノム遺伝子バリエントが同定された症例に対する、遺伝子バリエントを対象とした、疾患特異的治療法の開発が必要である。本シンポジウムでは、ゲノムデータ、ヒト心筋病理解析を含む臨床データに加え、iPS細胞由来分化心筋細胞や病態モデルマウスを用いた治療法開発に関する現在の取り組みについて、紹介する。

SY2

新生児心臓の再生能を支える分子実体の解明と成体心臓への実装

○木村 航(きむら わたる)

理化学研究所 生命機能科学研究センター

哺乳類の成体の心筋組織は損傷後の再生能をほぼ欠いている。その一方で、同じ哺乳類でも胎仔および出生直後の新生仔には、心筋細胞の細胞増殖を介した心筋再生能がある。ところが多くの哺乳類では、生後数日間以内に心筋細胞の細胞分裂が停止し、同時に心筋再生能も失われる。したがって、出生直後に起こる心筋細胞の細胞周期停止機構を理解することは、心筋再生を目指すうえで重要な研究課題である。我々は哺乳類種間比較や薬理学的・遺伝学的介入などを使って、出生後の心筋細胞で起こる代謝変動が細胞分裂停止を誘導していることを見出している。本シンポジウムでは代謝制御機構と細胞周期制御機構とのつながりについて報告し、成体での代謝制御を介した心筋再生誘導の可能性について議論したい。

SY3

細胞分化転換法を用いた心臓発生の分子機序解明

○橋本 寿之(はしもと ひさゆき)、中村 貴裕、小室 仁、小室 薫子、家田 真樹

慶應義塾大学医学部・循環器内科

ダイレクトリプログラミング(直接心筋分化転換)法は、線維芽細胞から心筋様細胞への分化転換過程において心臓発生を模倣したエピゲノム再編成を誘導する。この特性は、本手法が単なる細胞変換技術にとどまらず、心筋形成を制御する分子機序を解明するための有用なプラットフォームとなりうることを示唆する。我々は先行して実施した網羅的スクリーニングにより、多能性制御因子として知られるZfp281が強力な心筋分化誘導因子として機能することを見出していた。しかしながら、Zfp281の心臓発生における生理的役割は未知であった。そこで本研究では、ダイレクトリプログラミング法を心臓発生の分子機序解明のための革新的戦略として活用することを着想した。

Zfp281の生体内における心臓発生への寄与を検証するため、CRISPR/Cas9システムを用いて条件的ノックアウト(cKO)マウスを作製し、発生段階特異的な機能解析を実施した。中胚葉特異的欠損マウスはE13.5までに重度の心奇形を伴って胚性致死となる一方、心筋特異的欠損マウスは正常に成体まで発育した。この対照的な表現型から、Zfp281は中胚葉から心臓形成が誘導される発生段階において必須であることが明らかとなった。

分子機序の解明を目的としたトランск립トーム解析により、中胚葉cKO心臓では心臓転写因子群およびサルコメア遺伝子の発現が顕著に抑制される一方、非心臓遺伝子群が異所性に発現していることが判明した。さらにレポーターアッセイによる標的遺伝子の同定により、Zfp281が先天性心疾患の原因遺伝子として知られる主要心臓転写因子Foxh1の転写を直接制御することを実証した。これらの知見は、Zfp281が中胚葉において心臓関連遺伝子の誘導と非心臓遺伝子群の抑制を協調的に制御することで、心臓発生を誘導していることを示している。

ゲノムワイド関連解析の進展により多数の疾患関連変異が同定されてきたが、多くの先天性心疾患の病因は依然として不明である。心筋分化転換法は臨床応用を目指した心臓再生医療技術として研究されてきたが、本研究は既存技術のrepurposingという新たな視点から、心臓発生やヒト疾患発症の分子機序解明への応用可能性を実証した。ゲノムワイド関連解析の進展により多数の疾患関連変異が同定されてきたが、多くの先天性心疾患の病因は依然として不明である。心筋分化転換法は臨床応用を目指した心臓再生医療技術として研究されてきたが、本研究は既存技術のrepurposingという新たな視点から、心臓発生やヒト疾患発症の分子機序解明への応用可能性を実証した。この技術的再構築により、先天性心疾患の発症機序解明に新たな展開が期待される。

SY4

iPS細胞を用いたLMNA変異心筋症の治療候補化合物探索

○伊藤 正道(いとう まさみち)

東京大学医学部附属病院循環器内科

ラミンA/C遺伝子(LMNA)の変異は特発性拡張型心筋症の5-10%に認められ、この変異を有する患者群は既存治療に応答せず予後不良である。ラミンA/Cは核膜裏打ちするラミナを構成し、核の形態維持に寄与する。LMNAの変異が心機能の破綻をもたらす機序として、①核膜の機械的ストレスに対する脆弱性、②クロマチン状態の変化による遺伝子発現制御異常、という大きな2つのメカニズムで説明されることが多いが詳細は依然明らかになっていない。近年、MAPKファミリーのp38 α に対する阻害剤ARRY-797の効果が有望視されていたが(REALM-DCM)、第三相試験で効果なく開発中止となった。このように病態の結果生じる下流の分子応答は多岐にわたるため、それらの阻害では機能改善効果が得られない可能性がある。そこで病態の上流に位置する異常に介入する手法の開発が望まれる。

我々は患者から樹立した疾患特異的iPS心筋細胞を用いて表現型探索とスクリーニングを行ってきた。LMNA変異ではDNA修復分子の局在異常や活性低下からDNA損傷が蓄積し、p53/p21の活性化から細胞老化を生じる可能性が示唆されている。そこでDNA損傷マーカーである γ H2AXの発現を免疫蛍光染色により定量化したところ、疾患株で健常株と比較しより高度な集積を確認した。そこで γ H2AXの集積を指標としてDNA損傷集積を抑制する化合物のスクリーニングを行ったところ、ビタミンD2が同定された。RNAseqの結果、同分子は心筋細胞においてDNA修復分子の発現を誘導していた。ビタミンD2アゴニストparicalcitolをLMNA変異マウスに投与したところ、in vivoにおいてもDNA損傷蓄積抑制、心機能低下抑制効果が確認された。ビタミンDには血清Ca濃度を上昇させて心血管イベントを増やす作用があることから、現在ビタミンDの構造を改変した誘導体を用いることでCa濃度を上昇させずにDNA修復を促進する化合物の開発に取り組んでいる。

また我々は、LMNA変異患者心筋組織、またLMNA変異患者由来iPS心筋細胞の双方で心筋細胞核の変形が高度であることを確認している。以前、LMNA変異線維芽細胞の核形態異常を是正する化合物としてRemodelinが開発された。この化合物は微小管やヒストンのアセチル化を担うNAT-10を阻害することで核膜-細胞骨格間の力学的バランスを改善し核の形態異常を是正するが、心筋症モデルでの有効性の報告は限られており、核膜統合性改善のための新規アプローチが期待される。そこで我々はLMNA変異iPS心筋細胞を用い、核膜形態の改善(核真円率、縦横比)を指標としてスクリーニングを行った。その結果、PKC阻害剤が核形態を改善することが示唆された。この化合物は心臓のCaトランジェントや収縮能といったパラメーターには大きな影響を与える、一方で一部遺伝子発現動態を正常株に類似する方向へ改善させた。本検証によって核膜リモデリングに介入する治療の有効性が示唆された。

LMNA変異心筋症はその臨床的インパクトにも関わらず病態解明もほとんど進んでおらず、循環器領域に残る重要なアンメットニーズ変異細胞の表現型レベルでの異常解析と、核膜の恒常性の分子レベルでの検討の往来を通じた地道な知見の集積が期待される。

抄録

YIA候補演題

12月5日(金) 14:30—15:50

座長:西村 明幸(生理学研究所)
椎村 祐樹(久留米大学)

YIA1

がん分子標的薬オシメルチニブはライソゾーム機能異常とmTORC1シグナル抑制を介して心筋拍動障害を誘発する

○森原 啓文(もりはら ひろふみ)¹、満屋 奨²、友田 紀一郎³、藤阪 保仁²、高井 真司¹

¹ 大阪医科大学 医学部 生命科学講座 薬理学教室

² 大阪医科大学 医学部 内科学講座 腫瘍内科学教室

³ グラッドストーン研究所 心血管研究部門／京都大学iPS細胞研究所

【背景・目的】

肺がんは依然として予後不良の難治がんの一つであるが、分子標的治療薬の導入により長期生存が期待できるようになった。特に、EGFR遺伝子変異陽性非小細胞肺がんにおいては、第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKI)であるオシメルチニブが、高い中枢神経系移行性を有し、獲得耐性機序であるT790M変異にも有効であることから、標準治療として確立されている。一方で、心不全を含む心機能障害発症例が報告されており、その頻度は第1・2世代EGFR-TKIと比較して高い。しかし、その分子機序は不明な点が多く、予防法や治療法は確立されていない。そこで本研究では、オシメルチニブに起因する心毒性発症機序を解明することを目的とした。

【方法】

ヒトiPS細胞由来心筋細胞(iPS-CMs)を用い、オシメルチニブ(1 μ M)を10日間処置した。心筋拍動はライブセルイメージングシステムにより評価した。さらに、細胞内シグナル伝達をウェスタンブロッティングにて解析し、mTORC1およびmTORC2の下流標的のリン酸化状態を確認した。ライソゾーム機能に関しては、pH測定およびCathepsin B活性測定によって評価した。

【結果】

オシメルチニブ処置群において、iPS-CMsの拍動異常が観察された。分子機序解析の結果、mTORC1下流標的であるS6Kのリン酸化が低下し、一方でmTORC2下流のAKTのリン酸化には変化が認められなかった。また、ライソゾーム酸性化能は低下し、Cathepsin B活性も減弱していた。

【結論】

オシメルチニブはライソゾーム機能障害を介してmTORC1—S6Kシグナルを抑制し、心筋機能障害を誘発することが示唆された。本研究は、オシメルチニブ誘発性心毒性の新たな分子機序を提示するものであり、今後のリスク予測や予防・治療法の開発に資することが期待される。

YIA2

肥満マウスモデルにおけるCaMKII/RyR2活性化が心房細動誘発性に与える影響

○澤野 達哉(さわの たつや)¹、三明 淳一朗¹、友森 匠也²、高見 亜衣子²、岡村 昌宏²、加藤 克²、市原 克則¹、長田 佳子¹、山本 一博³、今村 武史¹

¹ 鳥取大学 医学部 薬理学・薬物療法学分野

² 鳥取大学 医学部 循環器・内分泌代謝内科学分野

³ 国立研究開発法人 国立循環器病研究センター

【背景・目的】肥満に関連した心房細動(AF)の増加が報告されており、肥満患者では抗不整脈薬などの既存治療後に再発が多く、新規治療標的の探索が課題である。AF発症にはCa²⁺/カルモジュリン依存性キナーゼII(CaMKII)および2型リアノジン受容体(RyR2)活性化が関係することが知られているが、肥満関連AFにおける両者の関係は十分には明らかとなっていない。本研究では、肥満におけるAF発症に対してCaMKII/RyR2活性化が関与するかを明らかにするために、食餌負荷肥満モデルマウスを用いて、CaMKII/RyR2がAF誘発性に与える影響を評価した。

【方法】C57BL6Jマウスに高脂肪食(HFD)を与えることで肥満モデルを作製し、対照マウスには低脂肪食(LFD)を与えた。HFD負荷マウスに溶媒あるいはCaMKII阻害薬あるいはRyRブロッカーを投与した。薬剤投与終了後、経食道心房ペーシングによるAF誘発試験を行った。さらに、心房組織から心房線維化およびCaMKII/RyR2タンパク質発現解析を行った。

【結果】AF誘発試験の結果、AF誘発性はLFD負荷に比べ、HFD負荷によって1.6倍上昇した。また、HFD負荷による心房線維化の増悪は認められなかった。HFD負荷は心房組織におけるリン酸化CaMKII(P-CaMKII)およびリン酸化RyR2(P-RyR2)のタンパク質発現を有意に増大させることが明らかになった。また、HFD負荷によるAF誘発性の亢進はCaMKII阻害薬およびRyRブロッカー投与によって抑制された。

【考察・結論】本研究結果から食餌性肥満におけるAF誘発性の亢進は線維化に関わらず、早期からのCaMKII/RyR2活性化が関与することが示唆された。以上から、肥満関連AF発症に対してCaMKII/RyR2を標的とした治療戦略が有用である可能性がある。

YIA3

自然発症高血圧ラット血漿由来細胞外小胞において発現亢進するmiRNAの標的遺伝子による高血圧の病態制御

○藤岡 友星(ふじおか ゆうせい)、大谷 紘資、宮下 結衣、武内 春樹、岡田 宗善、山脇 英之

北里大学獣医学部獣医薬理学

【背景と目的】本態性高血圧症は虚血性心血管疾患の危険因子であり、原因が特定できない全身血圧の上昇を主症状とする。細胞外小胞(EV)は内包するmicroRNA (miRNA)の伝達を介して受け手の細胞の標的遺伝子発現を抑制する。当研究室は自然発症高血圧ラット(SHR)の血漿由来EVをWistar Kyotoラット(WKY)に腹腔内投与すると全身血圧が上昇することを明らかにした。加えて、WKY血漿由来EVと比較してSHR血漿由来EVにおいて発現が有意に増加したmiRNAの標的遺伝子として遺伝子Aを同定した。また、SHR大脳において遺伝子AのmRNA発現が有意に減少する事を見出した。本研究では遺伝子Aによる中枢性血圧制御機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】定量的PCRおよびWestern blottingを用いて各種mRNAおよびタンパク質の発現解析を行った。免疫組織化学染色により大脳におけるタンパク質Aの局在解析を行った。small interfering RNA (siRNA)を用いてWKY (21-24週齢)の海馬における遺伝子Aのノックダウンを行い、siRNA投与後4日間血圧を測定した。

【結果】SHR (10週齢)大脳においてタンパク質Aの発現が減少傾向にあることを確認した。特にSHRの海馬においてタンパク質Aの発現が減少していた。また、SHR大脳において炎症抑制性シグナル分子のIkB α の活性が低下し、IL-1b mRNA発現が有意に亢進した。海馬へのsiRNA投与により、4日間にわたって収縮期血圧が上昇し、Iba1 (ミクログリアマーカー)およびc-Fos (神経細胞活動マーカー)タンパク質発現が海馬で増加することを確認した。

【考察】EVによる海馬におけるタンパク質Aの発現減少を介した炎症誘導がSHRの全身血圧上昇に関与する可能性が考えられた。

YIA4

RAMP3はがん細胞と腫瘍微小環境のクロストークを制御し、腫瘍の悪性化を促進する

○甲斐 健佑(かい けんすけ)、田中 愛、Zhang Yan、桜井 敬之、神吉 昭子、新藤 優佳、Guo Qianqian、Li Peixuan、Li Jaike、星山 健、Duan Jun、林 真倫那、新藤 隆行

信州大学 医学部医学科 循環病態学教室

RAMP3は、アドレノメデュリンの受容体活性調節因子の一つであり、各種のがんで高発現が報告されているが、その機能は十分に解明されていない。本研究では、宿主および腫瘍細胞双方の観点から、RAMP3の病態生理学的意義を多角的に検討した。

RAMP3ノックアウトマウス(RAMP3-/マウス)に野生型乳癌細胞を移植したところ、腫瘍増殖および肺転移が著明に抑制され、悪性の癌関連線維芽細胞(CAF)マーカーであるαSMA陽性細胞の減少が確認された。さらに免疫抑制性のM2マクロファージマーカー(CD206, Arg-1, Fizz1)の発現が低下し、一方でCD8陽性T細胞の増加および免疫チェックポイント分子PD-1/PD-L1発現低下が認められたことから、RAMP3-/における抗腫瘍免疫の活性化が示唆された。

次に、CRISPR-Cas9法によりRAMP3欠損E0771乳癌細胞(RAMP3KO癌細胞)を樹立し、野生型マウスに移植したところ、腫瘍重量は有意に低下した。RAMP3KO癌細胞は線維芽細胞との共培養において、細胞増殖・遊走能を抑制すると共に、悪性CAFマーカーの発現を低下させ、良性CAFマーカーの発現を亢進した。共培養系におけるトランスクリプトーム解析では、腫瘍微小環境の悪性化に関わるETV4やAmphiregulinの発現低下が認められた。さらにシングルセル解析ではCAFクラスター減少とCD8陽性T細胞クラスター増加が確認された。最後に、RAMP3-/マウスに対し、RAMP3KO癌細胞の移植実験を行い、宿主側および腫瘍細胞側双方のRAMP3が完全に欠損した状態にすると、生存率が著明に改善した。

以上の結果から、RAMP3はがん細胞と腫瘍微小環境のクロストークを制御し、腫瘍の悪性化を促進することが明らかとなった。RAMP3は、難治性癌に対する有望な治療標的となる可能性がある。

YIA5

心筋細胞のYAPは、IFN- γ /STAT1シグナルを抑制することで、心筋炎終息後の心筋修復リモデリングを誘導する

○亀谷 祐介(かめたに ゆうすけ)、田中 翔大、岡田 欣晃、尾花 理徳、藤尾 慈

大阪大学薬学研究科・臨床薬効解析学

【背景・目的】炎症により心筋組織に障害が起こる心筋炎では、症例の半数ほどは自然治癒するが、感受性の高い患者では、心室拡張や心筋収縮力低下などの表現型を有する拡張型心筋症へ移行する。現在、心筋炎に対する十分に確立された治療法はなく、その病態に焦点を当て拡張型心筋症へと移行するメカニズムの解明が求められる。そこで心筋炎病態における自然治癒過程に着目し、マウス心筋炎モデル (EAM) を用いた心筋修復メカニズムの解明を目的とした。

【方法・結果】心筋炎病態における修復シグナルを探索すべく、ヒト炎症性心筋症患者のシングル核RNAseqデータセットを再解析した。そして、一部の心筋細胞でyes associated protein1 (YAP) シグナルが活性化されていることを見出した。また、EAMにおいても、組織学的・機能的な障害がピークとなるEAM3週目の心筋細胞においてYAP活性化が確認された。そこで、心筋細胞特異的タモキシフェン誘導性YAP欠損 (CKO) マウスにEAMを誘導したところ、炎症終息後の組織修復と心機能回復が抑制され、YAPが心筋修復に重要であると示唆された。YAPが心筋修復を促すメカニズムを探るべく、RNAseq解析を行ったところ、CKOマウスの心筋細胞ではIFN- γ を介したシグナルが亢進していた。一方で、中和抗体によりIFN- γ シグナルを抑制すると、CKOマウスにおいても心筋修復が促された。さらに培養心筋細胞系を用いて、YAPがSHP-2の発現増加によるSTAT1の脱リン酸化を介してIFN- γ シグナルを調節することを見出した。

【結論】心筋炎病態において心筋細胞のYAPは、IFN- γ /STAT1シグナルを抑制することで、心筋修復を促すことを見出した。本研究成果が礎となり、YAPを介した心筋修復シグナルを活性化する新規心筋炎治療法の開発に繋がることが期待される。

YIA6

ドキソルビシン心毒性に対する黄連解毒湯の保護作用と cGAS/STING/IRF3経路の関与

○山本 みづほ(やまもと みづほ)¹、船本 雅文¹、今西 正樹²、土屋 浩一郎²、池田 康将¹

¹ 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野

² 徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学分野

【背景・目的】

ドキソルビシン(DOX)は多様ながん治療に使用するが、用量依存性かつ不可逆的な心毒性が治療継続の障壁となる。DOX心毒性の一因はミトコンドリア障害であり、障害されたミトコンドリアからDNA断片が放出される。これは変性DNAを認識し活性化する自然免疫DNAセンサーであるcGAS/STING/IRF3経路を活性化する可能性がある。本研究では、DOX心毒性を抑制する漢方薬を探索し、その作用機序を同経路に着目して検討した。

【方法】

まずMTSアッセイでDOX誘発性細胞死を抑制する漢方薬を探索し、H9c2細胞を用いWestern blot(WB)でDOX及び黄連解毒湯(OGT)の作用を解析した。さらにcGAS阻害剤RU.521を使用し、DOX心毒性との関連を評価した。マウスにはDOX(20 mg/kg, i.p.)を投与して心毒性モデルを作製し、OGT(1 mg/kg/day, 経口投与)をDOX投与2日前から5日間投与した。心エコー、組織解析、WB、RT-qPCRにより心機能、アポトーシス、cGAS/STING/IRF3関連因子を評価した。

【結果】

MTSアッセイでOGTが最もDOX誘発性細胞死を抑制した。WBではDOXによりIRF3/STINGリン酸化とcleaved caspase-3が増加したが、OGT(100 µg/mL)及びRU.521は共にこれを抑制した。マウスではDOXにより心機能低下と心重量体重比減少が生じたが、OGTは改善した。WBやTUNEL染色によりOGTがDOXによるアポトーシス亢進を抑制し、IL-1βやCXCL10発現増加も抑制した。さらに、MCF7及び3LL細胞においてOGTがDOXの抗腫瘍作用を阻害しないことを確認した。

【結論】

OGTはcGAS/STING/IRF3経路の活性化を抑制し、DOX心毒性を軽減する可能性が示唆された。

一次纖毛を標的とする脂肪細胞分化抑制薬の開発

○中野 仁嗣(なかの ひとし)^{1,2}、白水 崇¹、稻垣 昌樹³、西村 有平¹

¹ 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学

² 三重大学医学部附属病院バイオバンクセンター

³ 三重大学

一次纖毛は様々な細胞に存在し、細部外シグナルのセンサーとして生体の恒常性維持に重要な役割を果たしている。脂肪前駆細胞の一次纖毛は、過剰な栄養摂取などを感知し、脂肪前駆細胞への分化を促進して、栄養分を脂肪細胞に蓄積する。しかし、分化した脂肪細胞が炎症や線維化などを伴う場合は、メタボリックシンドロームの発症へと進展する。脂肪細胞の分化を抑制するとともに、熱産生を亢進させる薬物は、新たな抗肥満薬となりうる。我々は、一次纖毛の形成を抑制するタンパク質であるトリコプレインをノックダウンした脂肪前駆細胞では一次纖毛が伸長して脂肪細胞への分化が抑制されること、トリコプレインをノックアウトしたマウスでは高脂肪食負荷による肥満誘導が抑制されること、この肥満抵抗性には一次纖毛伸長を介した脂肪細胞分化の抑制と、脂肪細胞における熱産生遺伝子の発現増加が関与することを報告した(Cell Reports 2021)。トリコプレインは一次纖毛の基部でオーロラキナーゼAと結合し、活性化させることで一次纖毛の形成を抑制することから、トリコプレインとオーロラキナーゼAの結合を阻害する薬物は、トリコプレインノックアウトと同様に、肥満抵抗性を発揮することが示唆される。我々はAMED生命科学・創薬研究支援基盤事業の支援を受けて1万化合物のスクリーニングを行い、トリコプレインとオーロラキナーゼAの結合を阻害する薬物を複数同定した。これらの薬物を脂肪前駆細胞に投与すると一次纖毛が伸長し、脂肪細胞への分化が抑制された。現在、これらの薬物の個体における脂肪分化抑制作用について解析を進めている。

抄録

一般演題1(口演)

12月5日(金) 16:00—17:30

座長:古谷 和春(徳島文理大学)
田中 愛(信州大学)

01

可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬リオシグアトはTGF- β による弁間質細胞の形質転換阻害を介してラット摘出僧帽弁の肥厚を抑制する

○佐藤 伶美(さとう れみ)、柴原 彩、酒居 幸生、亀島 聰

北里大学大学院獣医学系研究科・小動物第1内科学研究室

【背景】僧帽弁逸脱症は人口の約3%が有する罹患率の高い弁膜症である。犬においても約10%が心疾患有するが、その中で粘液腫様変性による弁膜症が最も多い。その病態においてtransforming growth factor (TGF)- β は、シグナル分子Smad2および3のリン酸化を介して、 α -smooth muscle actin (α -SMA)の発現増加を伴う弁間質細胞(VIC)の形質転換を誘導する。その結果、構造変化により弁が肥厚し僧帽弁の逸脱や閉鎖不全が生じる。可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるriociguat (Rio)は、肺血管拡張薬として用いられる一方、腎障害モデルマウスの腎臓においてTGF- β や α -SMAの発現増加を抑制することが報告されている。しかし、TGF- β による僧帽弁肥厚に及ぼすRioの影響は明らかにされていない。

【目的】TGF- β によるラットVICの形質転換およびラット摘出僧帽弁の肥厚に及ぼすRioの影響を検討する。

【材料と方法】培養したVICおよび僧帽弁にRioを前処置後、TGF- β を処置した。ウエスタンプロット法、コラーゲンゲル収縮アッセイにより、それぞれタンパク質発現、細胞収縮活性を評価した。僧帽弁の薄切切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色による組織学的評価を行った。

【結果】RioはVICおよび摘出僧帽弁においてTGF- β による α -SMAの発現増加を抑制した。またRioはTGF- β によるコラーゲンゲル収縮および僧帽弁肥厚を抑制した。一方Rioは、TGF- β によるSmad2および3のリン酸化亢進には影響を及ぼさなかった。

【考察】本研究結果から、RioがSmad以外のシグナル分子の阻害を介してTGF- β によるVICの形質転換および僧帽弁の肥厚を抑制する可能性が示された。Rioは弁変性の抑制を介した新たな弁膜症治療薬となりうる。

02

1細胞RNAシークエンス解析ツールの開発とその応用例

○富松 聖史(とみまつ まさし)、田中 翔大、岡田 欣晃、尾花 理徳、藤尾 慶

大阪大学薬学研究科臨床薬効解析学分野

single cell RNA sequencing (scRNA-seq)は、細胞の不均一性を高解像度で解析する強力な手法として、生命科学分野で活用されている。しかし、scRNA-seqデータは複雑であり、その解析にはプログラミングなどの専門知識が必須であり、wet研究を中心とする生命科学研究者にとって障壁となっている。本研究では、プログラミング技術を必要とせず、データ解析から生物学的仮説の創出までを実行可能なShinyアプリケーション「SingleCellMaker」を開発し、心病態解明への応用を試みた。

SingleCellMakerの有用性検証のため、心筋梗塞モデルマウスの公共scRNA-seqデータ(GSE130699)を本アプリで再解析した。次元削減およびクラスタリング後に転写因子活性化予測を行うことで、傷害を受けた心筋細胞集団を同定した。またシグナル活性化予測により該当の細胞集団においてTGFβシグナルが亢進していることを見出した。これより、TGFβシグナルが心筋細胞に傷害作用をもたらすと仮説を立て、in vitroで検証を行った。新生児ラット心筋細胞を単離培養し、TGFβで刺激を行った。ウエスタンブロッティングにより、TGFβ刺激により心筋細胞におけるcleaved caspase3の発現が亢進していることを明らかにした。また、qRT-PCR法から、TGFβの下流因子で細胞傷害マーカーであるGadd45bやTieG1の発現もTGFβ刺激によって上昇することを明らかにした。

本アプリケーションは、複雑なscRNA-seqデータから生物学的に妥当な仮説を効率的に導き出し、Wetな実験とDryな解析を有機的に結び付ける強力なツールである。SingleCellMakerはscRNA-seq解析の技術的障壁を取り除き、データ駆動型の研究を加速させることが期待される。

03

高脂肪食負荷マウスにおける血液と各組織の水分バランスの差異

○北田 研人(きただ けんと)、Kundo Netish Kumar、藤澤 良秀、西山 成

香川大学医学部薬理学

【背景・目的】肥満は高血圧の主要なリスク因子であり、その一因として体液量の過剰が想定されてきた。一方、近年の研究では、血液と各組織の水分バランスは必ずしも平衡ではなく、組織局所での水分動態は独立して変動しうることが示唆されている。しかし、肥満における各組織の水分バランスがどのように変化しているかは不明である。本研究では、高脂肪食を負荷した肥満マウスを用い、血液と主要な各組織における水分バランスの変化を検討することを目的とした。

【方法】雄性10週齢C57BL6Jマウスに、コントロール食(10%脂肪)あるいは高脂肪食(45%および60%脂肪)を8週間負荷し、肥満モデルを作製した。循環血漿量はエバンスブルー色素希釈法にて、皮膚、骨格筋、肝臓、腎臓などの各組織の水分バランスは、組織の湿重量と乾燥重量の差異から算出した。

【結果】高脂肪食を負荷したマウスは、コントロールマウスと比較して、血圧、体重、および循環血漿量の有意な増加を認めた。一方、皮膚、骨格筋、肝臓、腎臓などの主要組織において、絶対的な水分量(ml)に変化は認められなかった。しかし、脂質蓄積を反映する乾燥重量(g)は有意に増加したため、結果として組織重量あたりの相対的な水分比率(ml/g)は有意な低下を示した。

【結論・考察】肥満は、定説通り体重増加に伴い循環血漿量を増加させるが、主要な末梢組織では水分を増加させず、むしろ相対的な水分比率を低下させることが明らかとなった。この結果は、肥満状態において血液と組織間の水分バランスが非平衡化しており、循環血液量が過剰である一方で、組織レベルでは相対的な"水分不足"というストレス状態が生じている可能性を示唆する。肥満関連高血圧において、単に循環血漿量を減少させるだけでなく、この組織と血液の水分バランスの不均衡を是正する視点が必要となる可能性が考えられる。

04

糖尿病性腎症におけるIV型コラーゲンα2鎖分解断片canstatin発現の変化

○岡田 宗善(おかだ むねよし)、横山 敬亮、藤岡 友星、大谷 紘資、山脇 英之

北里大学獣医学部獣医薬理学研究室

【背景と目的】糖尿病性腎症は糖尿病患者における主要な合併症であり、糸球体基底膜の肥厚や間質線維化を伴う。Canstatinは基底膜の主要構成成分であるIV型コラーゲンα2鎖のC末端断片であり、様々な生理活性を持つが、その糖尿病性腎症における発現の変化は不明である。そこで本研究はcanstatinのII型糖尿病モデルラットの腎臓における発現変化、およびラット糸球体構成細胞における高血糖刺激による発現調節機構を検討した。

【方法】20週齢の自然発症II型糖尿病モデルZucker fatty diabetes mellitus (ZFDM)-Leprfa/faラット(Homo)および対照群であるZFDM-Leprfa/+ラット(Hetero)の腎臓を摘出、重量測定後、皮質と髓質に分けタンパク質を抽出した。また雄性Wistarラット腎皮質の糸球体から単離した初代培養細胞を長期間継代培養し、 α -smooth muscle actin陽性のメサンギウム細胞集団とした。この細胞を低血糖(1.0 g/L)または高血糖(4.5 g/L)条件下で48時間培養した後にタンパク質を抽出した。Western blottingにより腎臓組織または細胞タンパク質におけるcanstatin発現を検討した。

【結果】II型糖尿病モデルラット(Homo)では対照群(Hetero)と比較して腎重量が有意に増加し、腎皮質においてcanstatin発現が増加する傾向を示した。メサンギウム細胞において高血糖刺激群では低血糖刺激群と比較してcanstatin発現が有意に増加した。

【考察】II型糖尿病における腎症では、高血糖刺激が腎皮質の糸球体メサンギウム細胞においてcanstatin発現を増加させることが示唆された。

05

糖尿病性心筋症におけるNeuregulin 1-ErbB2/ErbB4軸を介した代償的機構

○赤羽 悟美(あかははね さとみ)、三上 義礼、大島 大輔、鄭 有人、富田 太一郎

東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野

糖尿病性心筋症では、早期に左室拡張機能障害を呈し、さらに病態が進行すると収縮機能障害を呈する。糖尿病はErbB2/HER2を標的とした抗がん抗体医薬トラスツズマブ(TRZ)による心毒性のリスク因子であるが、そのメカニズムは明らかではない。本研究の目的は、糖尿病性心筋症の発症初期においてインスリン欠乏から心機能障害に至る機序を解明し、糖尿病がTRZ誘発心毒性のリスクを高めるメカニズムを解明することである。

ストレプトゾトシン(STZ)誘発1型糖尿病マウスモデルを作成し実験に使用した。

糖尿病性心筋症の初期ステージに相当するSTZ投与4週後(STZ-4W)において、左室収縮機能には変化はなかったが、左室拡張機能が低下していた。STZ-4W群の心室筋においてケトン体代謝が障害されており、拡張機能障害への関与が示唆された。心保護因子の関与を検討したところ、STZ-4W群でNeuregulin-1(NRG1)の遺伝子発現と血漿中濃度が顕著に上昇していた。NRG1-ErbB2/ErbB4経路をTRZで遮断したところ、STZ-TRZ群では左室収縮機能が著明に低下した。左心室のAktリン酸化レベルはSTZ群で低下し、STZ-TRZ群ではさらに低下し、Akt依存性のCa²⁺シグナル制御関連タンパク質および細胞外マトリックスタンパク質の発現が有意に低下した。これらはインスリン補充により回復したことから、インスリンとNRG1の相補的な役割が明らかになった。一方、対照群ではTRZの影響はなかった。データベース解析の結果、NRG1-ErbB2/ErbB4軸は2型糖尿病を合併する心不全患者でも亢進していた。

以上より、糖尿病性心筋症において、NRG1がインスリン不足を代償して左室収縮機能を維持することが明らかとなった。この代償機構をTRZで遮断すると心毒性誘発リスクが高まると考えられる。

06

高血圧性伸展刺激による血管平滑筋細胞死におけるNR4A1およびオートファジー関連因子の役割

○趙 晶(ちょう しょう)¹、中平 毅一¹、京谷 陽司¹、中村 修平²、吉栖 正典¹

¹ 奈良県立医科大学医学部・薬理学講座

² 奈良県立医科大学医学部・生化学講座

【背景】高血圧に伴う伸展刺激は血管平滑筋細胞(vascular smooth muscle cells: VSMCs)の機能障害を引き起こし、血管リモデリングを介して大動脈解離や動脈瘤破裂に関与する。近年、この伸展刺激がオートファジーを誘導し、その過程でMAPK(特にJNK, p38)の活性化が重要な役割を果たすことが報告されている。我々も血圧急上昇を模した伸展刺激によりMAPK経路を介したVSMC死、核内受容体NR4A1やオートファジー関連因子(autophagy-related genes: ATGs)の発現上昇を確認したが、その詳細な機序や臨床病態意義は不明である。

【方法】ラット大動脈平滑筋細胞(rat aortic smooth muscle cells: RASMCs)に伸展刺激を加え、細胞死誘導モデルを作製した。核内受容体NR4A1およびATGsに対してsiRNAや阻害剤を用い、MTT・LDHアッセイで細胞死を評価し、特異抗体で発現変動を解析した。さらに腹部大動脈縮窄(abdominal aortic constriction: AAC)マウスモデルを作製し、ウェスタンプロットと免疫蛍光染色でin vivo解析を行った。

【結果と結論】NR4A1阻害やp62ノックダウンにより伸展刺激依存性細胞死は増悪した。伸展刺激によりLC3-II発現は増加し、オートファジー阻害剤であるバフィロマイシンA1投与でさらに顕著に増加した。AACモデルでもNR4A1とp62の発現上昇が確認された。以上より、NR4A1とp62は伸展刺激に応答しVSMC死を抑制的に制御することが示唆された。オートファジーは高血圧性VSMC死の調節に関与し、その制御は大動脈解離など心血管疾患の新たな治療標的となり得る。

07

細胞外環境の硬さに応じた血管内皮細胞の遺伝子発現変動の解析

○岡本 貴行(おかもと たかゆき)、臼田 春樹、和田 孝一郎

島根大学医学部薬理学講座

【目的】生活習慣病などを原因として血管に炎症とリモデリングが繰り返されることで、動脈壁の弾性率の増加(硬化)が生じる。動脈壁硬化は心血管イベントのリスク因子となることから、血管壁や組織の硬化が血管炎症や血栓形成を助長していると考えられる。このメカニズムに血管内皮細胞のメカノトランスダクション(細胞外環境の機械刺激を感じてシグナルへ変換する)が関与する可能性がある。そこで本研究では、細胞外環境の硬さに応じた血管内皮細胞の遺伝子発現変動を解析した。

【方法】不死化ヒト血管内皮細胞(HMEC-1)を、フィブロネクチンを固相した4kPaまたは50kPaのシリコンゲル上で培養した。細胞からmRNAを回収し、RNAseq解析により網羅的遺伝子発現解析を行った。次に、2, 8, 64kPaのゲルを用いて細胞を培養し、LPS刺激を加えた後、定量的PCR法により個々の炎症関連遺伝子発現を解析し、蛍光免疫染色を用いて転写因子の局在を評価した。

【結果】RNAseq解析の結果、細胞外環境の硬化に伴い炎症性サイトカインや接着因子の発現増加、トロンボモジュリンの発現低下が見られ、LPS刺激下でも同様の傾向が得られた。これらの遺伝子発現に関わる転写因子のKruppel-like factor 2(KLF2)は軟かい環境下では核内に局在するが、硬い環境下では細胞質に移行することを見出した。

【結論】本研究では、細胞外環境の硬さに応じたKLF2の局在変化による遺伝子発現の制御の存在を明らかにし、このメカノトランスダクション機構が血管壁硬化による血管内皮細胞の機能障害を誘引する可能性を示した。

08

ATP6ap2をターゲットとした家族性大腸腺腫症に対する新規治療法の開発

○西山 成(にしやま あきら)

香川大学医学部薬理学

家族性大腸腺腫症(FAP)は、APC遺伝子の変異によりWnt/β-カテニン経路が活性化し、多発性の大腸ポリープを形成する疾患であり、放置すれば高率に大腸癌へ進展する。従来の標準治療は若年期における大腸全摘術であるが、術後のQOL低下が大きな課題である。近年では内視鏡的ポリープ切除による管理も進められているが、異所性腫瘍の管理や手技的負担、合併症の問題から、より根本的な内科的治療法の開発が望まれている。われわれは、Wnt/β-カテニン経路の下流でAPC変異の影響を受けて発現誘導されるATP6ap2に注目し、これを標的とした治療ワクチンの開発を進めている。試作した抗ATP6ap2ワクチンは、β-カテニン活性を抑制し、APC変異を持つ癌細胞の増殖を有意に抑制した。FAPモデルマウスにおいても、ポリープ形成抑制効果と安全性が確認された。さらに、最適なキャリア蛋白とアジュバントを用いたプロトタイプを作製し、マウス・イヌ・サルを用いた免疫原性評価にて有意な抗体価上昇を認め、PMDA対面助言により前臨床試験プロトコルを確定した。また、FAP患者由来の腺腫組織ではATP6ap2の高発現が確認され、本標的の妥当性が示された。これらの結果から、本ワクチンはFAPの予防的治療法として有望であり、今後の安全性試験と臨床応用に向けた検討が期待される。

抄録

一般演題2(ポスター)

12月5日(金) 17:40—18:30

座長:佐藤 輝紀(秋田大学)
林 浩也(国立循環器病研究センター)
三明 淳一朗(鳥取大学)

P1

Na⁺,K⁺-ATPase(α2)抑制は神経障害性疼痛マウスの持続的アロディニアを改善する

○根本 隆行(ねもと たかゆき)¹、落合 晋²、喜多 知¹、篠田 康晴¹、小松 知広¹、柴田 志保²、秋吉 浩三郎²、池田 啓子⁴、川上 潔⁴、喜多 紗斗美³、岩本 隆宏¹

¹ 福岡大学医学部薬理学

² 福岡大学医学部麻酔科学

³ 徳島文理大学薬学部薬理学

⁴ 自治医科大学

神経障害性疼痛は、体性感覚神経系の病変や疾患によって引き起こされる難治性の疼痛である。損傷を受けた神経組織の可塑的変化が、疼痛シグナル伝達経路の異常な興奮を引き起こし、自発痛、痛覚過敏、アロディニアを誘発する。神経障害性疼痛の治療薬として、カルシウムチャネル α 2δリガンド、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、三環系抗うつ薬が広く処方されているが、神経障害性疼痛には精神心理的な要因や様々な炎症因子が関与しているため、既存の治療薬では十分な効果を得られていないのが現状である。近年、神経障害性疼痛に深く関わるイオンチャネルやトランスポーターなどの細胞内膜分子を標的とした阻害剤が注目されており、神経障害性疼痛治療への応用が期待されている。最近、私達は、Na⁺,K⁺-ATPaseを阻害するウアバインが、損傷した体性感覚神経の周辺および疼痛伝達経路に浸潤する炎症細胞を抑制することで神経障害性疼痛を軽減することを見出した。ウアバインはNa⁺,K⁺-ATPase(α2)に高い親和性を示すことから、さらにNa⁺,K⁺-ATPase(α2)ヘテロ欠損マウスを用いて神経障害性疼痛モデル実験を行った。その結果、本ヘテロ欠損マウスでは神経障害性疼痛が軽減し、損傷坐骨神経および同側脊髄後角におけるミクログリアおよびマクロファージの浸潤が減弱していた。また、これらの損傷組織におけるTNF-αおよびIL-1βの発現亢進が一貫して抑制されていた。以上の結果は、Na⁺,K⁺-ATPase(α2)抑制が、神経障害性疼痛モデルにおける神経興奮およびマクロファージ浸潤に関連する炎症性サイトカインの産生に関与していることを示唆している。

Na⁺,K⁺-ATPase(α2)抑制薬は、神経障害性疼痛に見られる持続的アロディニアに対する治療応用が期待できる。

P2

AM-RAMP3系は心筋梗塞後の代謝とミトコンドリア機能を維持し、心保護に働く

○ Li Peixuan (り ぺいせん)¹、神吉 昭子^{1,2}、桜井 敬之^{1,2}、田中 愛^{1,2}、新藤 優佳¹、Zhang Yan¹、Guo Qianqian¹、星山 健¹、Li Jiake¹、Duan Jun¹、林 真倫那¹、赤平 あすか¹、新藤 隆行^{1,2}

¹ 信州大学医学部循環病態学教室

² 信州大学バイオメディカル研究所

アドレノメデュリン(AM)は多彩な生理活性を有するペプチドであり、その作用はAMの受容体 CLRに結合する受容体活性調節タンパクRAMP2およびRAMP3によって制御されている。我々はこれまでに、AM-RAMP2系が主として血管の恒常性を、AM-RAMP3系が主としてリンパ管の恒常性を制御するという脈管系での両者の機能分化を報告してきた。一方、RAMP2およびRAMP3は心臓でも高発現を認める。本研究ではRAMP3ノックアウトマウス(RAMP3-/-)とそのコントロールマウス(RAMP3+/+)を用いて、左冠動脈前下行枝結紮による心筋梗塞(MI)モデルを作製し、虚血性心疾患におけるAM-RAMP3系の病態生理学的意義を検討した。

RAMP3-/-はRAMP3+/+と比較して、左室収縮能に有意差は認めなかったが、MI7日目の早期から、梗塞部位でのANP、BNP、炎症関連因子および線維化関連因子の発現亢進が認められた。MI28日目の後期では、RAMP3-/-の梗塞部位では、線維化の増大、リンパ管数の減少およびConnexin43の発現低下が認められた。

トランスクriptーム解析では、RAMP3-/-の梗塞部位では、炎症や線維化関連経路の活性化を認める一方、脂肪酸代謝および酸化的リン酸化を含むミトコンドリア代謝の抑制が認められた。特に、脂肪酸の取り込みやβ酸化に関与するCD36、PPARα、Cpt1b、脂質蓄積を調節するPlin5、さらに酸化的リン酸化を担うCOXIV、ATP5a1などの発現低下が特徴的に認められた。

以上の結果から、RAMP3-/-では心筋梗塞後のリンパ管の減少と線維化の増大に加え、脂肪酸代謝とミトコンドリア機能が障害され、心筋傷害が拡大することが明らかとなった。AM-RAMP3系は心筋梗塞後の心保護作用を担う新たな治療標的となることが期待される。

P3

TGF- β -Smad/非Smadシグナルを介した心筋細胞におけるGicerin/CD146の発現制御機構

○小原 真美(おばら まみ)、Hasan Alif UI、佐藤 幸子、近藤 ゆき子、平 英一

岩手医科大学医学部薬理学・情報伝達医学

Gicerin/CD146は免疫グロブリンスーパーファミリーに属する細胞接着分子であり、我々の研究により心筋細胞におけるその発現が心肥大に関連することが明らかとなっている。これまでに、心肥大においてMAPキナーゼ経路のp38がGicerin/CD146の発現に関与する可能性も示してきたが、その制御機構は十分に解明されていない。また、Gicerin/CD146がTGF- β シグナルに関わる可能性についても我々は報告しているが、その下流シグナルの詳細は未だ明らかでない。TGF- β は心肥大や心筋リモデリングに関与しており、Smad経路および非Smad(p38、ErkなどのMAPK)経路を介して多様な細胞応答を制御するため、本研究ではこれらのシグナル経路とGicerin/CD146発現の関連性を詳細に解析することを目的とした。

本研究では、心筋由来細胞H9c2を用い、TGF- β 刺激下におけるGicerin/CD146発現変化および制御機構を解析した。現時点の結果では、Smad2阻害剤の添加によりGicerin/CD146発現が抑制され、p38阻害剤では発現が上昇傾向を示した。さらに、両阻害剤を併用すると発現が低下し、Gicerin/CD146発現にはSmad2経路が優位に関与していることが示唆された。

我々はこれまで、Gicerin/CD146を心肥大のマーカーとして解析してきたが、本研究はその役割が単なる指標にとどまらず、心肥大や心不全の病態進展に関与するシグナル分子である可能性を示す重要な知見であり、今後の分子機構解明に寄与することが期待される。

lncRNA Caren-HINT1経路によるミトコンドリア制御と心臓老化克服

○佐藤 迪夫(さとう みちお)^{1,2}、門松 毅¹、野出 孝一²、尾池 雄一¹

¹ 熊本大学大学院 分子遺伝学講座

² 佐賀大学医学部 循環器内科

加齢に伴う心機能低下は健康寿命延伸を妨げる主要因であるが、その分子機構は未だ不明な点が多い。本研究では心臓老化におけるミトコンドリア機能に注目し、新たに同定したHINT1(Histidine Triad Nucleotide Binding Protein 1)の発現制御と作用メカニズムを解析した。24カ月齢および10週齢マウスを用いて心機能を評価するとともに、心臓組織や培養細胞における免疫沈降-質量分析によりHINT1相互作用因子を同定し、さらにCUT&RUN法でTfamプロモーターへのBAF複合体結合を検討した。その結果、高齢マウス心臓ではHINT1の蓄積がBAF複合体活性を抑制し、Tfam発現低下とミトコンドリア生合成障害をもたらすことが明らかとなった。また、高齢マウス心臓では、これまでに我々がHint1翻訳を制御することを報告している、lncRNA Caren (Cardiomyocyte enriched non-coding transcript)の発現が減少していた(Nat commun, 2021)。しかし、AAV6-Caren投与やCarenトランスジェニックマウスではHINT1が抑制され、ミトコンドリア機能と心機能が改善された。さらに、心臓特異的Hint1欠損マウスにおいても高齢期の心機能維持が確認された。これらの結果から、「Caren-HINT1-ミトコンドリア生合成経路」が加齢性心機能低下の主要な制御機構であり、同経路を標的とした介入が加齢関連心不全の新たな治療戦略となり得ることが示唆された。

多機能プロテアーゼによるエピジェネティクス制御を介した心拍数調節

○大野 美紀子(おおの みきこ)^{1,3}、松浦 博²、西 清人¹、牧山 武³、豊田 太⁴、池田 真也¹、糸谷 泰彦³、Ganbaatar Narangerel¹、ENKHJIN GANSUKH¹、大林 徹也⁵、西 英一郎¹

¹ 滋賀医科大学薬理学講座

² 滋賀医科大学生理工学講座

³ 京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座

⁴ 滋賀医科大学実験実習支援センター

⁵ 鳥取大学研究推進機構 先進医療研究センター

背景 : Nardilysin(NRDC)はM16ファミリーに属するメタロプロテアーゼで、細胞膜での細胞外ドメインシェディング、核内での転写制御、細胞質での抗原プロセシングなど、局在に応じて多様な機能を持つ。NRDCは体内に広く発現し、NRDC欠損マウス(NRDC-/-)は徐脈、低血圧、心臓交感神経支配異常の表現型を呈する。本研究では、NRDCの酵素活性の生体内での役割を明らかにするため、活性中心の一アミノ酸置換により酵素活性を欠失させた変異NRDCノックインマウス(NRDC E>A KI)を作製し、NRDCによる心拍数制御機構について酵素活性の関与も含めて検討した。

方法と結果 : 薬理学的自律神経遮断下での長期間心電図テレメトリー解析により、NRDC-/-およびNRDC E>A KIで内因性心拍数の有意な低下が確認された。定量的PCR解析では、洞房結節ペースメーカー機能に必須なイオンチャネルHCN1、HCN4、Cacna1hの発現が両群で有意に低下していた。クロマチン免疫沈降法によりNRDCがこれらイオンチャネル遺伝子のプロモーター領域にリクルートされることが確認された。NRDC-/-およびNRDC E>A KIの心臓におけるRNAシーケンス解析により、洞房結節の発生および自動能形成に重要な遺伝子群の発現変化を認め、上流因子解析からPolycomb Repressive Complex 2 (PRC2)が同定された。さらに、NRDCがPRC2構成因子と複合体を形成することが示された。

結論 : NRDCは洞房結節自動能に不可欠なイオンチャネル遺伝子群の発現を制御する重要な因子であることが明らかとなった。またその制御因子としてPRC2が同定され、NRDCと複合体を形成することから、NRDCがPRC2と協調し心拍数制御に関わることが示唆された。

P6

ナルディライジンは膵 β 細胞においてGLUT2の発現を制御する

○西 清人(にしきよと)¹、Ganbaatar Narangerel¹、大野 美紀子¹、池田 真也¹、岩崎 広高^{1,2}、西 英一郎¹

¹ 滋賀医科大学 薬理学講座

² カリフォルニア大学ロサンゼルス校

【背景】

我々は、ナルディライジン(N-arginine dibasic convertase; NRDC)が、細胞表面での膜タンパク質切断の活性化(TNF α など)、核内での転写制御など、複数の機能を有することを報告してきた。また、膵 β 細胞特異的NRDC欠損マウスなどの解析から、NRDCがインスリン分泌や膵 β 細胞特異的転写因子MafAの発現を制御することを報告した(Nishi et al. Diabetes 2016)。一方、膵 β 細胞における主要なグルコーストランスポーターであるGLUT2は、MafAによって制御されることが知られるが、NRDCのノックダウンとMafAの過剰発現を組み合わせた解析を行ったところ、NRDCはMafA依存性だけでなく、非依存性にもGLUT2の発現を制御していることが明らかになった。

【方法と結果】

まず、ATAC-seqやChIP-seq(CTCF、H3K27Ac)の公開データの中で、マウス膵 β 細胞株やマウス膵島を用いたものを再解析し、GLUT2には4つのエンハンサー候補領域があることがわかった。次にルシフェラーゼアッセイを行ったところ、4領域全てがエンハンサー活性を示したが、NRDCのノックダウンによってエンハンサー活性が抑制されたのは、1領域(ENH+39k)のみであった。ENH+39kを介したGLUT2制御因子の一つとして転写因子Islet1が報告されているが、クロマチン免疫沈降(ChIP)やChIP-reChIP解析を行なったところ、NRDCはIslet1とENH+39kに共局在し、ENH+39kへのIslet1のリクルートはNRDCのノックダウンによって減少した。

【結論】

NRDCは、膵 β 細胞においてMafA非依存的にGLUT2の発現を制御した。また、Islet1と協調してGLUT2転写を調節することが示唆された。

老化血管内皮細胞における脂肪滴沈着によるカルシウムシグナルの増強

○平野 勝也(ひらの かつや)、平野 真弓

香川大学医学部自律機能生理学

【研究目的】細胞老化に伴う内皮機能障害は、動脈硬化などの加齢性血管病の基盤となる。高脂肪食負荷したマウスの血管内皮細胞において脂肪滴沈着により内皮機能障害が生じ、高血圧や動脈硬化の発症基盤となることが報告されている。本研究では、老化内皮細胞における脂肪滴沈着とその機能的影響を明らかにする。

【研究結果】ブタ大動脈由来内皮細胞を継代培養することで複製老化を引き起こした。15継代程度の細胞(低継代細胞)と26継代程度の細胞(高継代細胞)を比較解析した。高継代細胞では、低継代細胞と比較して、老化関連βガラクトシダーゼ活性とp16発現が亢進し、BODIPY 493/503 蛍光染色により顕著な脂肪滴沈着が認められた。細胞外Ca²⁺を除去し、小胞体Ca²⁺ポンプ阻害剤タブシガルギンを投与すると、濃度依存性に一過性の細胞質Ca²⁺濃度([Ca²⁺]i)上昇(小胞体からのCa²⁺放出)が生じ、引き続く細胞外Ca²⁺の再添加により持続的な[Ca²⁺]i上昇(貯蔵部作動性Ca²⁺流入)が生じた。高継代細胞において、低継代細胞と比較して、Ca²⁺流入の程度が亢進した。アデニル酸シクラーゼ活性化薬オルスコリン(10 μM)で48時間処理すると、高継代細胞における脂肪滴の沈着と貯蔵部作動性Ca²⁺流入の増大が有意に軽減した。

【結論】内皮細胞は老化に伴って脂肪滴が沈着し、それにより貯蔵部作動性Ca²⁺流入が増強する。貯蔵部作動性Ca²⁺流入は内皮間葉転換と内皮機能障害を引き起こすことから、脂肪滴沈着に伴う貯蔵部作動性Ca²⁺流入の増強は、老化内皮細胞の機能障害に関わることが示唆される。

日本が先行してきた酸化ストレス研究と高機能ラジカル捕捉薬

○上林 將人(かみばやしまさと)¹、中西 郁夫²、森川 敏生¹、松田 久司^{1,3}

¹ 近畿大学薬学総合研究所

² 量子科学技術研究開発機構 (QST) 量子生命科学研究所 (iQLS)

³ 生産科学開発研究所

循環器系疾患は、発症および進展の過程において、一酸化窒素(NO)、活性酸素種(ROS)が関与する酸化還元系のアンバランスにより生じる酸化ストレス病変と考えられる。

日本では、生活様式の欧米化に伴う疾病構造の変化を予測し、1960年代から製薬各社が脳・心血管疾患、コレステロール血症、アレルギー、炎症、感染症などに対し、作用選択性と安全性の高い薬剤開発に着手した。その中で、抗酸化作用に着目した新規構造と天然由来成分の調査研究も行われた。1964年、名古屋大学生化学教室の八木國夫教授はTBA法(TBAS)を用いてビタミンB2に抗酸化作用を認め、次いで血管親和性の向上を目的に東京田辺製薬との共同研究を行い、脂溶性VB2酇酸エステルを新規合成し、1967年に抗酸化作用を世界初の機序とする高脂血漿改善薬HIBONを発売した。2001年、ラジカル消去機序を有する脳保護薬のエダラボンが認可された。このように日本は世界に先駆け、ROS消去機序の循環器系薬剤の開発研究を行ってきた。今回、近年我々が見出した天然由来成分を含むROS消去の構造と純国産の高機能ラジカル測定試薬を合わせて紹介したい。

血管平滑筋細胞のフェロトーシスを惹起する加熱式たばこ主流煙中の揮発性有機化合物の薬理学的探索

○新海 良祐(しんかい りょうすけ)¹、真崎 雄一²、三輪 智一³、堀之内 孝広¹

¹ 国際医療福祉大学成田薬学部

² 北海道大学大学院医学研究院細胞薬理学教室

³ 公立豊岡病院

【目的】我々は、加熱式たばこ主流煙ガス相水抽出物 (CSE) が、ラット血管平滑筋細胞 (A7r5 細胞) において、15-lipoxygenase (15-LOX) を介して、フェロトーシスを惹起することを報告した。本研究では、たばこ主流煙に存在する揮発性有機化合物の作用を解析し、CSE中のフェロトーシス誘導物質を薬理学的に探索した。

【方法】加熱式たばこ及び実験用標準紙巻たばこの主流煙を自動喫煙装置を用いて、吸煙時間2秒/puff, 吸煙量55 mL/puff, 吸煙間隔30秒の条件で吸煙した。主流煙中の粒子相は、ガラス纖維フィルターを用いて除去した。また、ガラス纖維フィルターを通過した主流煙ガス相中の揮発性有機化合物は、Carboxen-572カートリッジ (CX-572) を用いて除去した。80 puff分の主流煙ガス相を4°Cの血清不含DMEM 5 mLに通気したものを100% CSEと定義し、実験に供した。A7r5細胞に対する被験物質の傷害活性は、ミトコンドリア代謝能測定実験及び乳酸脱水素酵素漏出実験により評価した。

【結果】CX-572未処理のCSEは、細胞傷害を惹起した。一方、CX-572を用いて揮発性有機化合物を除去したCSEによる細胞傷害は認められなかった。加熱式たばこや紙巻たばこの主流煙中に存在することが報告されている α , β -不飽和カルボニル化合物 (アクロレイン, メチルビニルケトン, クロトンアルデヒド, メタクロレイン) は細胞傷害を引き起こし、これら被験物質による細胞傷害は、フェロトーシス阻害薬及び15-LOX阻害薬によって抑制された。

【結論】 α , β -不飽和カルボニル化合物であるアクロレイン, メチルビニルケトン, クロトンアルデヒド, メタクロレインは、CSEに含まれるフェロトーシス誘導物質であると考えられた。

AM-RAMP3シグナルは心筋フェロトーシスを抑制し、DOX心毒性から心臓を保護する

○GUO QIANQIAN(かくせんせん)¹、桜井 敬之^{1,2}、田中 愛^{1,2}、神吉 昭子^{1,2}、新藤 優佳¹、林 真倫那¹、Zhang Yan¹、Li Peixuan¹、星山 健¹、Li Jiake¹、Duan Jun¹、赤平 あすか¹、新藤 隆行^{1,2}

¹ 信州大学・循環病態学

² 信州大学 バイオメディカル研究所 ライフイノベーション部門

アドレノメデュリン(AM)は多彩な生理活性を有するペプチドであり、その作用はAMの受容体CLRに結合する受容体活性調節タンパクRAMP2およびRAMP3によって制御されている。RAMP2、RAMP3は共に心臓でも高発現している。我々はこれまで、圧負荷(TAC)モデルを用いて、RAMP2ノックアウトマウス(-/-)における心不全の増悪を報告したが、RAMP3-/-では有意な変化は認めなかった。本研究ではドキソルビシン(DOX)誘発性心筋症モデルを用い、AM-RAMP3系の病態生理学的意義を検討した。DOXを投与したRAMP3-/-では、コントロールと比較して、左室収縮能低下、BNP上昇、心線維化の増悪を認めた。RAMP3-/-の心臓ではアポトーシスには変化がなかったが、脂質過酸化マーカーであるマロンジアルデヒドの蓄積とミトコンドリア障害が増悪していた。

初代心筋細胞を用いた解析では、RAMP3-/-心筋細胞はDOX投与により、酸化ストレスマーカーであるDHE、MitoSOX染色が増強し、脂質過酸化マーカーであるC11-BODIPY染色も増強していた。さらに、細胞内およびミトコンドリアの鉄イオンの過剰蓄積が見られ、フェロトーシス促進因子(Keap1、ACSL4)の発現が有意に上昇する一方、抑制因子(NRF2、GPX4、SLC7A11、HO-1、FTH1、FTL1、GCLC)の発現は有意に低下していた。この現象は心筋細胞に特異的であり、線維芽細胞では認められなかった。心筋細胞特異的RAMP3-/-においても、DOX投与によるフェロトーシスの亢進が再現された。以上の結果から、AM-RAMP3系は、心筋細胞におけるフェロトーシスを抑制し、心保護的に働くことが明らかとなった。今後RAMP2、RAMP3の機能分化を明らかとすることは、心不全の多面的な治療戦略につながることが期待される。

ALアミロイドーシスとの鑑別に難渋し、治療方針について血液腫瘍内科と協議を要した軽鎖沈着症による心不全の一例

○吉田 直人(よしだ なおと)¹、中村 研介²、矢田貝 菜津子²、平井 雅之²、松原 剛一²、衣笠 良治²、加藤 克²

¹ 松江赤十字病院

² 鳥取大学医学部附属病院 循環器・内分泌代謝内科

70歳代男性。労作時息切れと失神の精査加療目的に当科を紹介受診した。心エコー図検査で左室びまん性壁肥厚があり左室駆出率は50%であった。血液検査では肝腎機能障害に加え遊離軽鎖(FLC)κ:17840mg/L、λ:58.2mg/L、κ/λ比:306.6と高値であり、血清免疫電気泳動でIgG-κ型Mタンパクを認めた。ピロリン酸心筋シンチで集積を認めずALアミロイドーシスが疑われたが、骨髄生検では骨髄形質細胞割合10%未満であり、皮膚・唾液腺・消化管でアミロイド沈着は認めず、否定的であった。心筋組織免疫染色でκ鎖優位の軽鎖沈着と慢性活動性心筋炎の所見を認めた。血液腫瘍内科と協議の上、軽鎖沈着症(LCDD)と診断し、ボルテゾミブとデキサメサンの投与を開始した。3コース終了後にFLCκ:7032mg/L、λ:67.1mg/L、κ/λ比:104.8まで低下し、同レジメンを継続する方針とした。ALアミロイドーシスが疑われるにもかかわらず、組織学的に心筋へのアミロイド沈着を認めない場合、LCDDの可能性を念頭におき、免疫染色による精査および診断を行った上で、他診療科とも協議しながら治療方針を決定していくことが重要である。本症例は、薬物治療方針の検討を要した稀な心筋型LCDDの一例として報告する。

謝 辞

協賛法人

医療法人杉原医院

株式会社ツムラ

ソフィオンバイオサイエンス株式会社

第一三共株式会社

日本イーライリリー株式会社

ノボノルディスクファーマ株式会社

有限会社友田大洋堂

(50音順、敬称略)

CPCR2025 開催にあたり、上記の各企業より多大なるご支援を賜りました。

ここに謹んでお礼申し上げます。

CPCR2025

(第35回 日本循環薬理学会・第55回 日本心脈管作動物質学会 合同開催)

第35回 日本循環薬理学会 当番幹事(代表) 今村 武史

第55回 日本心脈管作動物質学会 会長 山本 一博

2025年11月



田辺三菱製薬

Lilly
A MEDICINE COMPANY



zepbound[®] (tirzepatide) injection

新発売

薬価基準収載

肥満症治療剤 持続性GIP/GLP-1受容体作動薬

ゼップバウンド[®] 皮下注 **アテオス[®]**

チルゼバチド注射液 Zepbound[®] Subcutaneous Injection ATEOS[®]

劇薬 残方箋医薬品 (はりふ一医師等の専門家により使用すること)

最適使用推進ガイドライン対象品目

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報等については電子添文を参照ください

販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

田辺三菱製薬株式会社

製品情報に関するお問い合わせ

TEL: 0120-753-280(くすり相談センター)

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-268-571

※1 通話料は無料です。携帯電話からでもご利用いただけます。※2 IP電話からはフリーダイヤルをご利用できない場合があります。

※2 祝祭日および当社休日を除きます。

(審)25V010

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)

日本イーライリリー株式会社

日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口

0120-360-605^{※1} (医療関係者向け)

受付時間 月曜日～金曜日 8:45～17:30^{※2}

※1 通話料は無料です。携帯電話からでもご利用いただけます。

※2 IP電話からはフリーダイヤルをご利用できない場合があります。

※2 祝祭日および当社休日を除きます。

medicUtility.com/jp

PP-ZP-JP-0426 2025年4月作成

TRUTH ABOUT WEIGHT

肥満症を知る



知っていましたか？

肥満症は、医学的に減量治療が必要な慢性疾患です。

「肥満症を知る TRUTH ABOUT WEIGHT」では、肥満と肥満症の違いや、肥満や肥満症に悩む方々を適切にサポートする情報をご紹介しています。

詳しく述べたい方は
こちら

肥満症を知る

検索



ノボ ノルディスク ファーマ株式会社

〒100-0005 東京都千代田区丸の内2-1-1
www.novonordisk.co.jp

JP24CO00005
(2024年2月作成)

理化学機器、試薬、硝子機器、バイオ・遺伝子関連製品、計測機器、研究設備の販売及びアフターサービスを行っている会社です。

ユーザーニーズに対応する研究室の総合ディーラー



TOMODA TAIYUDO

有限会社 友田大洋堂



【本社】

〒690-0047 島根県松江市嫁島町13-34

TEL: 0852-24-3456 FAX: 0852-24-3461

E-mail:tomoda-matsue@tomoda-taiyoudo.co.jp

【鳥取営業所】

〒680-0874 鳥取県鳥取市叶316-9

TEL: 0857-51-1810 FAX: 0857-51-1811

E-mail:ttomoda@tomoda-taiyoudo.co.jp

<http://tomoda-taiyoudo.co.jp/>





漢方製剤にとって「良質」とは何か。その答えのひとつが「均質」である、とツムラは考えます。自然由来がゆえに、ひとつひとつに個性がある生薬。漢方製剤にとって、その成分のばらつきを抑え、一定に保つことが「良質」である。そう考える私たちは、栽培から製造にいたるすべてのプロセスで、自然由来の成分のばらつきを抑える技術を追求。これからもあるべき「ツムラ品質」を進化させ続けます。現代を生きる人々の健やかな毎日のために。自然と健康を科学する、漢方のツムラです。

良質。均質。ツムラ品質。



株式会社ツムラ <https://www.tsumura.co.jp/> 資料請求・お問合せは、お客様相談窓口まで。

医療関係者の皆様 tel.0120-329-970 患者様・一般のお客様 tel.0120-329-930 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日は除く)

2021年4月制作



CPCR2025

プログラム・抄録集

2025年11月13日発行

発行

CPCR2025 運営事務局

〒683-8503 鳥取県米子市西町 86

鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学

TEL: 0859-38-6163

FAX: 0859-38-6160

E-mail: cpcr2025yonago@gmail.com



CPCR2025

プログラム・抄録集

CPCR2025 運営事務局

〒683-8503 鳥取県米子市西町 86

鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学

TEL: 0859-38-6163

FAX: 0859-38-6160

E-mail: cpcr2025yonago@gmail.com
