

第24回 The 24th Annual Meeting of  
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

# 日本循環薬理学会

## 口演要旨集

会期 2014年12月5日金

協賛 • 公益社団法人 日本薬理学会

会場 山形テルサ(山形市)

後援 • 山形県、山形県医師会

当番幹事 石井 邦明 山形大学医学部 薬理学講座

### -これからの循環薬理学を考える-





第24回 The 24<sup>th</sup> Annual Meeting of  
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

# 日本循環薬理学会

## 口演要旨集

### -これからの循環薬理学を考える-

会期 2014年12月5日金

会場 山形テルサ

当番幹事 石井 邦明  
山形大学医学部薬理学講座

- 協賛：公益社団法人 日本薬理学会
- 後援：山形県、山形県医師会

第24回 日本循環薬理学会事務局  
山形大学医学部薬理学講座  
〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2  
TEL: 023-628-5234 FAX: 023-628-5235  
E-mail: njy2014-office@umin.org

## **組織委員**

---

当番幹事：

石井 邦明（山形大学医学部薬理学講座）

組織委員：

久保田 功（山形大学医学部内科学第一講座）

貞弘 光章（山形大学医学部外科学第二講座）

白石 正（山形大学医学部附属病院薬剤部）

石幡 明（山形大学医学部看護学科）

八巻 通安（山形県立保健医療大学）

蓬田 伸一（山形県立保健医療大学）

## 第24回日本循環薬理学会 開催にあたって

第24回日本循環薬理学会をお世話させていただくにあたり、一言ご挨拶を申し上げます。循環薬理学研究の発展に資することを目的とした日本循環薬理学会の学術集会は、今年で24回を数えます。このような伝統ある学会のお世話をさせていただくことを大変光栄に思っております。また、実質的な東北地方での開催は今回が初めてのことであり、非常に嬉しく、有り難く感じております。

本学術集会のポスターおよび要旨集の表紙には、蔵王ロープウェイ地蔵山頂駅そばに鎮座されている蔵王地蔵尊を使わせていただきました。今から240年ほど前、安永4年(1775年)に諸願成就・災難除けとして、37年もの長い歳月をかけて建立されたものだとのことです。大きな座像で、観光協会のホームページには、高さ2.34m、肩幅1.2m、膝幅1.8m、台座の高さ0.34mと記載されております。春や秋の観光シーズンばかりではなく、冬には多くのスキーヤーがお参りに訪れます。お地蔵さんが普段何を考えておられるのか分かりませんが、サイエンスをじっくりと考えられるような日常を送れればと思いながら、使わせていただきました。

今回は冬の山形での開催にもかかわらず、数多くの一般演題およびYIA演題をご登録いただきました。心から感謝申し上げます。それに加え、秋田大学の久場敬司先生のオーガナイズによるシンポジウム、さらに山形大学内科学第一講座の久保田功先生による特別講演があります。どうしても、並行して演題を発表していただく時間帯が出てしまいますが、例年にならい、YIAは全ての先生方に聴いていただけるようにプログラムを組みました。もちろん、YIAばかりでなく全てのご発表に対してですが、何とぞ、活発なご討論をお願い申し上げます。本学術集会が、少しでも「これから循環薬理学を考える」機会となれば、望外の幸せです。

学会後の懇親会は、山形駅に隣接するホテルメトロポリタンにて行います。山形のお酒も準備いたします。リラックスした会にしたいと考えておりますので、師走の忙しさを少し忘れ、お時間の許す限りご参加いただき、親睦を深めていただきたく思っております。

また、本学術集会の開催にあたりましては、各方面から多大なご支援ならびにご協力をいただきました。お蔭さまで、本学術集会を開催することが可能となりました。この場を借りて厚く御礼を申し上げます。

最後になりますが、全国からご参加いただきます先生方、本当に有り難うございます。本学術集会が、皆さんにとりまして有意義なものとなりますよう、心から願っております。

第24回日本循環薬理学会  
当番幹事 石井 邦明  
山形大学医学部 薬理学講座

# お知らせとお願ひ

## ■ 参加者の皆様へ

### 1. 学会会場：山形テルサ3階（会場案内図：8ページ）

- A会場：アプローズ
- B会場：研修室A

### 2. 受付（総合受付・PC受付）

場所：山形テルサ3階 A会場（アプローズ）入り口

時間：午前8時15分から

※事前参加登録をされている方は、受付の必要はありません。参加証は、当日忘れずにご持参ください。

- ・会場内では、参加証は常にご着用願います。参加証の無い方のご入場は固くお断りいたします。
- ・当日参加を希望される方は参加費を納め、参加証と口演要旨集をお受け取りください。
- ・要旨集の購入を希望される方には、1冊1,000円にて販売いたします。

### 3. 学会（当日参加費）

会員 5,000円

非会員 5,000円

大学院生 2,000円（学部学生無料） ※当日、受付で学生証をご呈示ください。

領収書の再発行はいたしません。

### 4. 懇親会

場所：ホテルメトロポリタン山形（山形駅隣り）3階 朝日

※当日、懇親会に参加を希望される方は、総合受付にてお申し込みください。

懇親会参加費（当日）は次の通りです。

会員・非会員 6,000円

大学院生・学部学生 3,000円 ※当日、受付で学生証をご呈示ください。

### 5. 休憩

- ・ホワイエ奥をご利用ください（お飲み物をご用意しています）。

- ・会場内はすべて禁煙です。ご理解とご協力をお願いします。

### 6. お食事

山形テルサ内に、テルサレストラン「シロー絵夢」がございます。また、山形テルサ周辺、近隣の山形駅周辺に、飲食施設が複数ございます。コンビニエンスストアは、山形テルサ正面入口に向かいにございます。

### 7. クローク

- ・3階ホワイエ入り口にクローケを設置します。貴重品、傘のお預かりはできませんので、ご了承ください。

- ・ホワイエ内に、コインロッカー（預ける際に100円かかりますが、取り出し時に返却されます）がございます。貴重品等は、コインロッカーをご利用下さい。

- ・クローケ受付時間：8時15分から18時30分まで

※クローケ終了前に、お預けいただいたお荷物は、忘れずにお受け取りください。

### 8. 写真撮影・録音ほか

- ・会場内での撮影や録音は固くお断りします。

（但し、スタッフが開催記録のため会場内の様子を撮影する場合があります。ご了承ください。）

- ・携帯電話等はマナーモードにしていただき、会場内での通話はご遠慮ください。

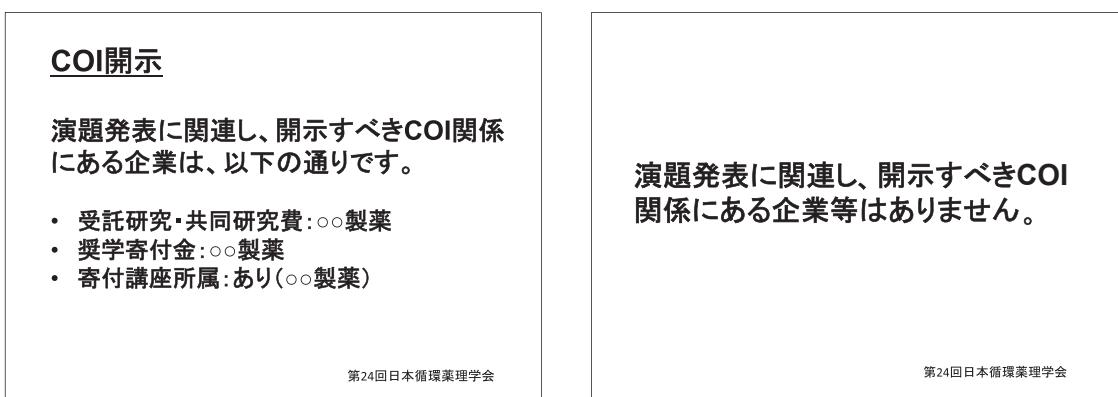
#### ■発表者の皆様へ

## 1. 発表時間

- ・YIA 候補演題・一般演題：発表時間9分+質疑応答時間3分=「12分」です。
  - ・発表開始後、8分、9分、12分でベルが鳴ります。
  - ・シンポジストは、オーガナイザーの指示に従ってください。

## 2. 発表方法・受付

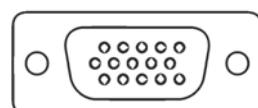
- ・PC プレゼンテーションによる口頭発表です。
  - ・『PC 持ち込み』あるいは『データの持ち込み』に対応します。  
※万一に備え、発表用とは別にデータをご持参ください。
  - ・発表用スライドの横縦比は「4：3」で作成してください。
  - ・スライドの一枚目に利益相反(COI)開示に関するスライドを入れてください。COI 開示スライドは第24回日本循環薬理学会ホームページの『発表要項』のページからダウンロードしてください。



- ・セッション開始60分前まで(午前のセッションの演者は、開始30分前まで)にPC受付で手続きを済ませ、外部映像出力およびUSBマウスの動作確認を行ってください。
  - ・発表者は、発表予定時刻の10分前までに「次演者席」にご着席ください。
  - ・発表中は、演台上のマウスを操作してプレゼンテーションを行ってください。
  - ・演台上には、マウスとポインターのみでモニターはありません。
  - ・発表終了後は、速やかに次演者と交代してください。

### 『PC持ち込みの場合』

- 受付で出力動作確認を済ませたPCを、起動させた状態で、セッション開始前に会場内前方のPCスタッフにお渡しください。
  - バッテリー切れに備え、AC電源を必ずご持参ください。
  - 接続可能な映像出力端子は、アナログ接続「ミニD-sub 15pin」のみです。それ以外の端子のPCの場合は、必ず変換アダプタをご持参ください。



≡ D-sub15pin

- ・予め、スクリーンセイバー、省電力モード、起動時のパスワード設定は全て解除しておいてください。PC受付時に確認させていただき、必要時ご変更いただきます。
  - ・発表終了後、お預かりしたPCをご返却いたしますので、PCスタッフにお申し出ください。

### 『データ持ち込みの場合』

- ・事務局で用意する PC の OS は Windows 7 で、プレゼンテーションソフトウェアは Microsoft PowerPoint 2010 です。それ以外のソフトウェアやバージョン、動画ファイルをご使用の方はご自身の PC をご持参ください。
- ・持ち込むデータに使用可能なフォントは、『MS ゴシック』、『MS 明朝』、『Arial』、『Times』、『Century』のみです。それ以外は、不具合の原因となりますので、使用しないでください。
- ・ファイル名は、『演題番号\_フルネーム』をお願いします。（例「A00\_山形太郎」）
- ・発表用データは USB メモリあるいは CD-R でお持ちください。
- ・発表用データが、他の PC の PowerPoint 2010 で表示の崩れがないかなど、予め動作確認をお願いします。
- ・必ずウイルスチェックを済ませたものをご用意ください。
- ・USB メモリの破損や CD-R 読み取り不可に備えて、スペアのデータを必ずご持参ください。
- ・持ち込みデータの破損、不具合については、責任を持ちかねます。

### ■YIA 候補者の皆様へ

- ・YIA 受賞者の発表ならびに授賞式は、17時35分より3階 A 会場（アプローズ）で行います。候補者は全員ご参加ください。

### ■YIA 審査員の皆様へ

- ・セッション開始30分前までに総合受付へお越しください。審査用紙をお渡しいたします。
- ・YIA 候補者の演題発表が全て終了しましたら、審査用紙を総合受付へご提出ください。

### ■座長の皆様へ

- ・会場に到着された際に、総合受付にお越しください。
- ・セッション開始15分前までに、会場前方の「次座長席」にご着席ください。
- ・進行は座長の先生にお任せいたしますので、活発な討論が行われますようご配慮ください。
- ・発表時間は口演発表9分・質疑応答3分です。時間厳守をお願いいたします。
- ・タイムキーパーが発表開始後の時間経過をベルでお知らせいたします。発表開始後、8分、9分、12分でベルが鳴ります。

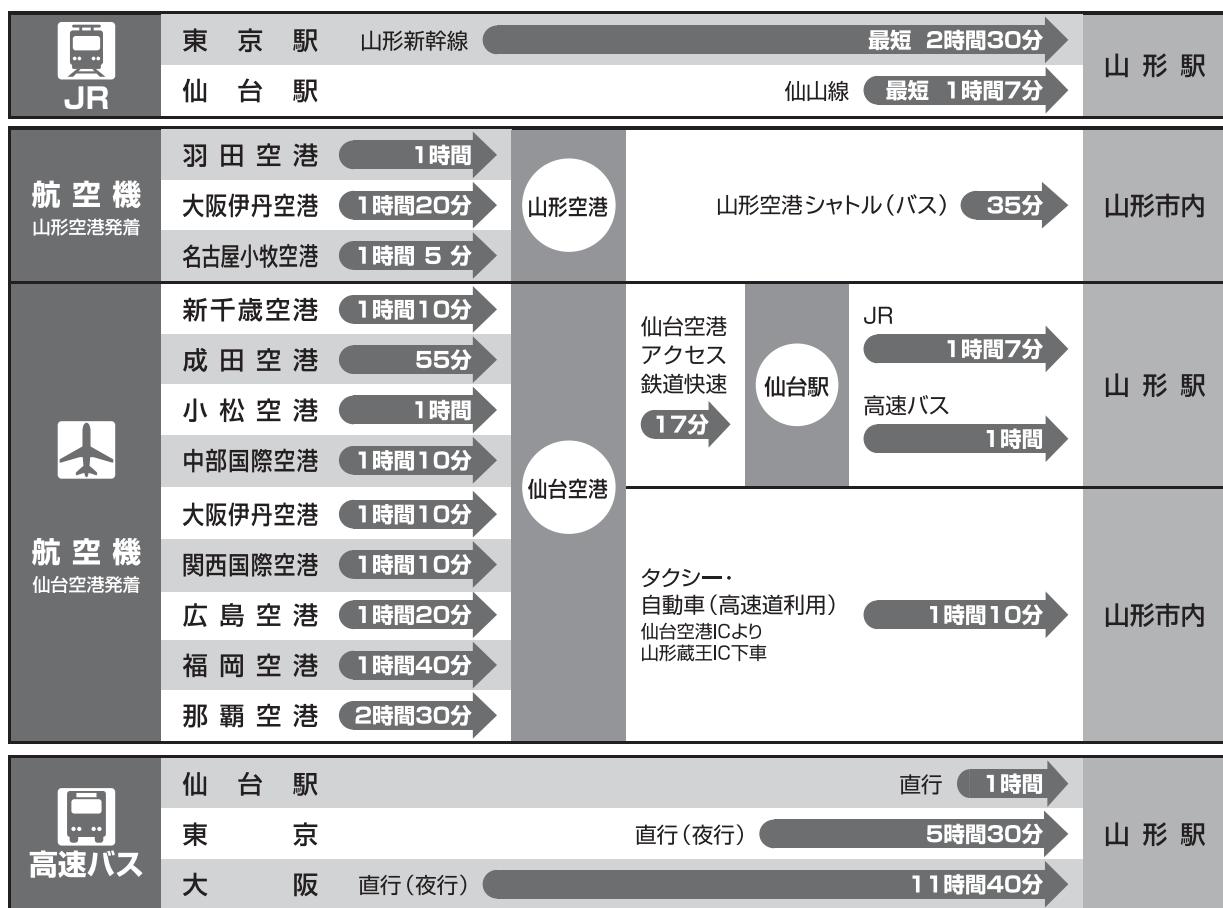
# 交通アクセス

## 全国から山形への交通案内

学会会場である山形テルサの最寄り駅は、JR 山形駅です。

全国から山形市への交通経路は、下図の通りです。

### □交通アクセス経路詳細【到着地：山形市】



(一般財団法人 山形コンベンションビューロー ご提供)

### 〈山形新幹線利用〉

山形新幹線は、1時間に1本程度運行されています。

### 〈航空機（山形空港利用）〉

東京、名古屋、大阪方面から空路（山形空港利用）でお越しの場合は、

東京（羽田）→山形空港便（JAL）は、全2便（朝・夕）

名古屋（小牧）→山形空港便（FDA、JAL コードシェア）は、全1便（昼）

大阪（伊丹）→山形空港便（JAL）は、全3便（朝・昼・夕）

が運航されています（2014年10月現在）。

山形空港から山形駅へのアクセスバスは、各便到着15分後の発車です。詳しくは、山形空港ホームページをご確認ください。

山形空港から電車で山形駅にお越しの場合、最寄り駅は、JR さくらんぼ東根駅です。

### 〈仙台空港・JR 仙台駅利用の場合〉

仙台空港発着の航空機または仙台駅発着のJR線をご利用の場合、JR仙山線または高速バスをご利用いただけます。

JR仙山線は、1時間に1本程度運行されています。

仙台駅発山形駅行きの高速バス（山交バス、宮城交通共同運行）は、西口の青葉通りに面した高速バス乗り場（エデン仙台という施設の前）から、1時間に3-8本（時間帯によって異なります）運行されています。予約不要です。

### 山形駅から山形テルサ

学会会場の山形テルサは、山形駅西口を出て、徒歩3分です（〈山形駅周辺地図〉を参照）。

### 山形テルサからホテルメトロポリタン山形

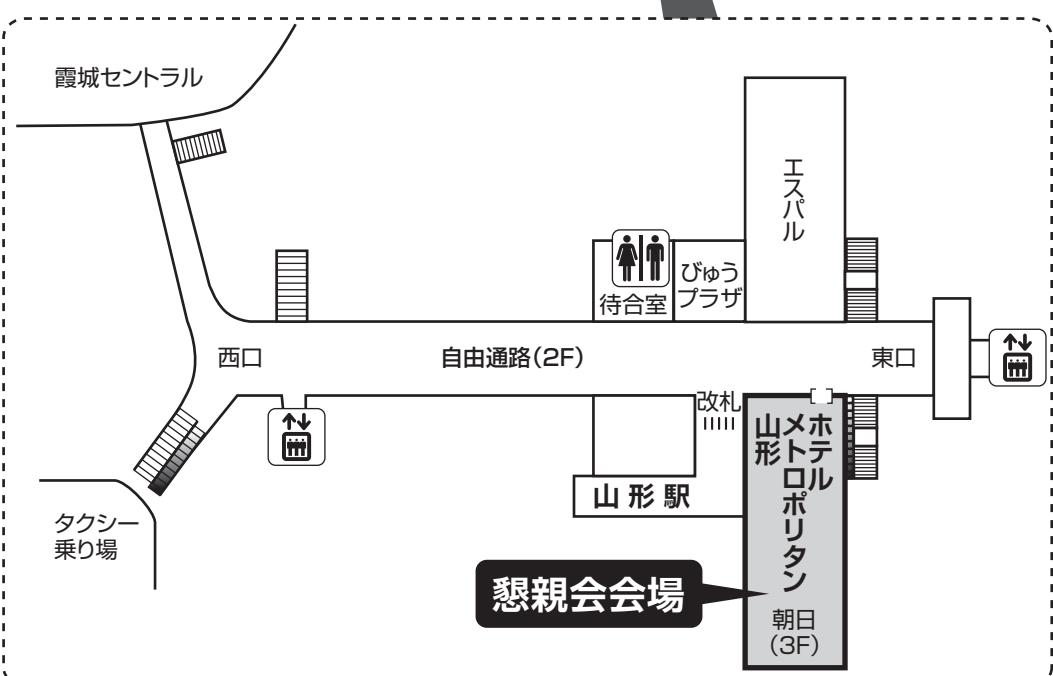
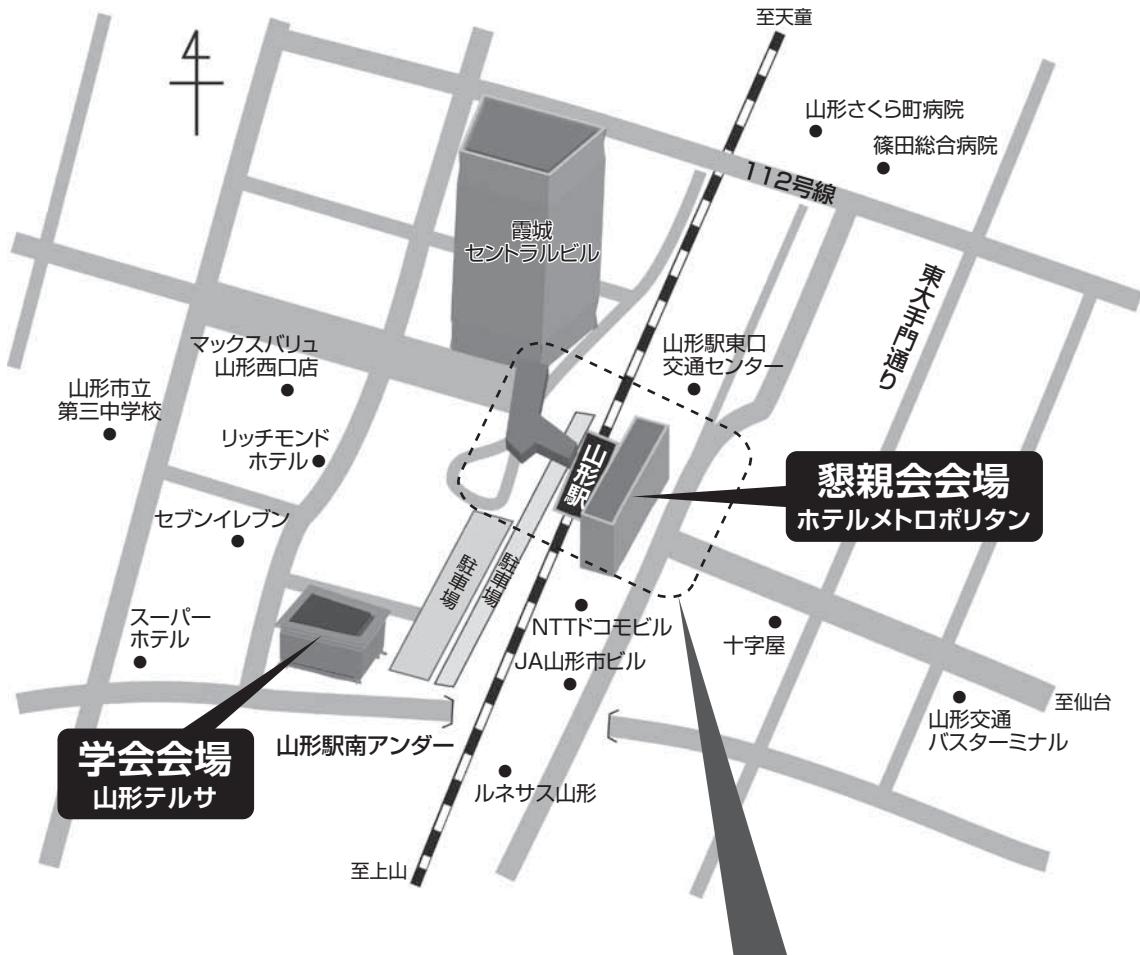
懇親会会場のホテルメトロポリタン山形は、山形駅に隣接しており、駅自由通路からホテル2階に入場することができます。山形テルサからホテルメトロポリタン山形までは、徒歩5分です（〈山形駅周辺地図〉を参照）。

### お車でお越しの場合

お車でお越しの場合は、山形自動車道、山形蔵王インターチェンジを降りて、県庁・山形駅方面（駅前通り）に進んで下さい。山形テルサは、駅西側になります。『山形駅南アンダー』をご利用いただくのが便利です（〈山形駅周辺地図〉を参照）。

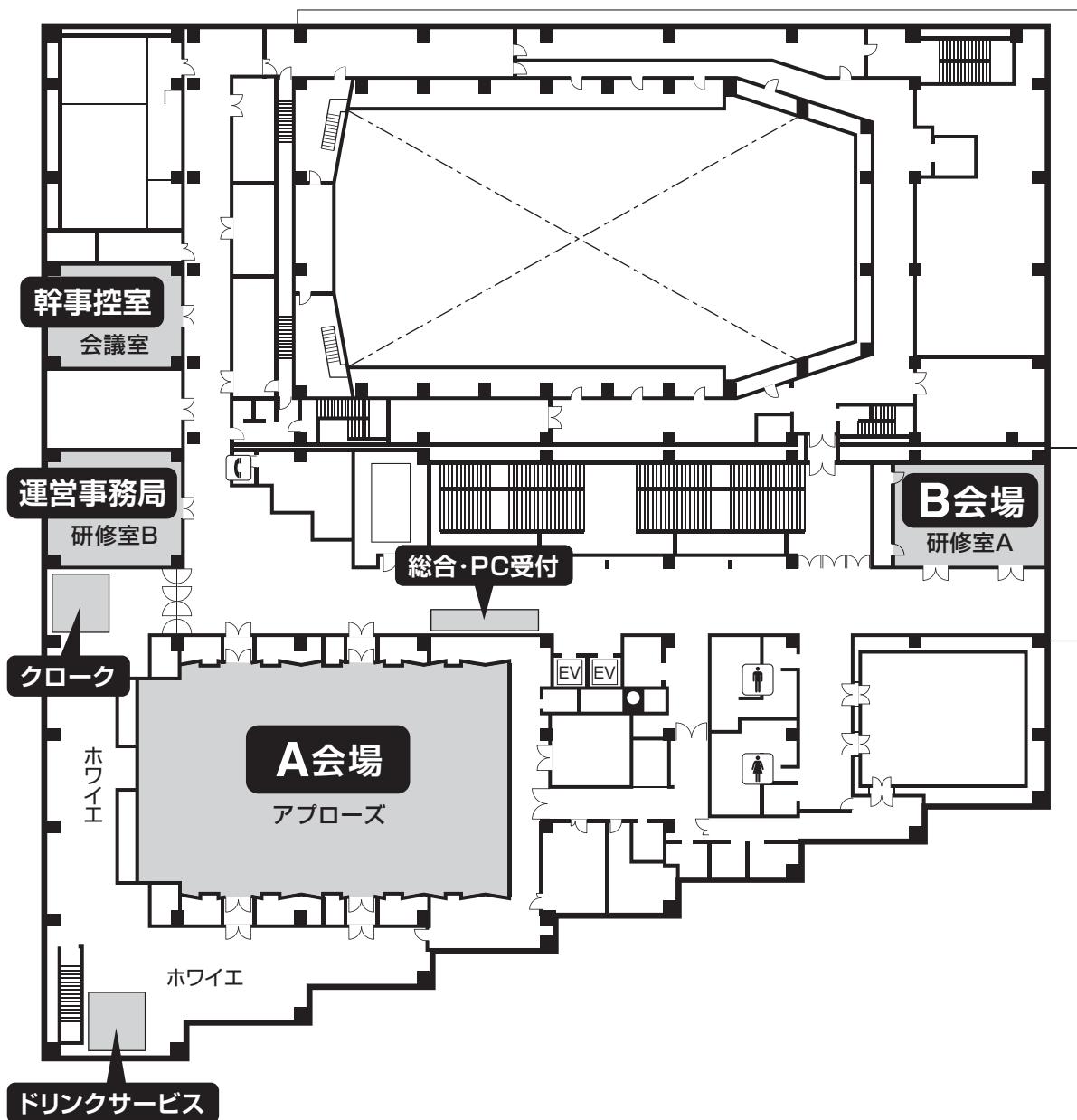
駐車場は、山形テルサ隣「山形西花笠パーキング」が、一日最大1,000円でご利用になれます。

## 山形駅周辺地図



## 会場案内図

3F 山形テルサ



# 日 程 表

A会場 アプローズ		B会場 研修室A
8:15	8:15～ 受付開始	
9:00	8:55～9:00 当番幹事開会挨拶	
9:00	9:00～10:00 一般演題1 A-01－A-05 座長：飯野 正光(東京大学) 赤羽 悟美(東邦大学)	9:00～10:00 一般演題2 B-01－B-05 座長：今井 由美子(秋田大学) 中田 徹男(京都薬科大学)
10:00	10:10～12:10 シンポジウム S-01－S-04	10:05～11:05 一般演題3 B-06－B-10 座長：岡村 富夫(滋賀医科大学) 筒井 正人(琉球大学)
11:00	循環薬理研究のニューフロンティア オーガナイザー：久場 敬司(秋田大学)	11:10～12:10 一般演題4 B-11－B-15 座長：服部 裕一(富山大学) 渡邊 泰秀(浜松医科大学)
12:00	12:10～13:10 昼食休憩・日本循環薬理学会幹事会	
13:00	13:10～14:22 一般演題5 A-06－A-11 座長：山田 充彦(信州大学) 中野 大介(香川大学)	13:10～14:22 一般演題6 B-16－B-21 座長：玉置 俊晃(徳島大学) 山村 寿男(名古屋市立大学)
14:00	14:30～15:20 YIA 演題1 YIA-01－YIA-04 座長：古川 哲史(東京医科歯科大学) 吉柄 正典(奈良県立医科大学)	
15:00	15:25～16:15 YIA 演題2 YIA-05－YIA-08 座長：三輪 聰一(北海道大学) 西田 基宏(岡崎統合バイオサイエンスセンター)	
16:00	16:35～17:35 特別講演 山形県コホート研究で分かったこと 座長：石井 邦明(山形大学) 講師：久保田 功(山形大学)	
17:00	17:35～18:00 YIA 優秀賞発表授賞式、学会会長挨拶 次期当番幹事挨拶、当番幹事閉会挨拶	
18:00	18:30～ 懇親会 会場：ホテルメトロポリタン山形(3階 朝日)	

# プログラム

8:55～9:00

第24回日本循環薬理学会 開会挨拶

当番幹事：石井 邦明

A会場(アプローズ)

9:00～10:00

一般演題1

A会場(アプローズ)

座長：飯野 正光(東京大学)

赤羽 悟美(東邦大学)

**A-01** 心筋 L型  $\text{Ca}^{2+}$  チャネルの細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルクロストークを介した制御機構

- 赤羽 悟美、伊藤 雅方、杉本 結衣、関 由成  
東邦大学 医学部 生理学講座 統合生理学分野

**A-02** マウス門脈平滑筋細胞に機能発現する  $\text{Ca}^{2+}$  活性化  $\text{Cl}^-$  チャネル TMEM16A

- 山村 寿男、大城 隼也、近藤 るびい、佐伯 尚紀、鈴木 良明、今泉 祐治  
名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野

**A-03** 低/中コンダクタンス  $\text{Ca}^{2+}$  活性化  $\text{K}^+$  チャネル開口薬 DCEBIO は C2C12 細胞の筋分化を促進する

- 坂本 多穂、田中 翔子、木村 純子  
福島県立医科大学 医学部 薬理学講座

**A-04** 心筋型リアノジン受容体(RyR2)不整脈原性変異の  $\text{Ca}^{2+}$  動態と CICR 活性に対する効果

- 吳林 なごみ<sup>1)</sup>、村山 尚<sup>1)</sup>、太田 亮作<sup>2)</sup>、山下 富義<sup>2)</sup>、鈴木 純二<sup>3)</sup>、  
金丸 和典<sup>3)</sup>、飯野 正光<sup>3)</sup>、櫻井 隆<sup>1)</sup>

1)順天堂大学 医学部 薬理学講座、2)京都大学大学院薬学研究科 薬品動態制御学分野、  
3)東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学教室

**A-05** 血管平滑筋における mitofusin のカルシウムマイクロドメイン形成への関与

- 川崎 桂輔、鈴木 良明、山村 寿男、今泉 祐治  
名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学

9:00～10:00

一般演題2

B会場(研修室 A)

座長：今井 由美子(秋田大学)

中田 徹男(京都薬科大学)

**B-01** エンドセリン-1によって誘発される PDGF 受容体のトランス活性化を介した ERK1/2 のリン酸化機構

- 堀之内 孝広、星 晓壯、原田 拓弥、Karki Sarita、東 恒仁、寺田 晃士、  
Nepal Prabha、堀口 美香、三輪 聰一  
北海道大学大学院 医学研究科 細胞薬理学分野

- B-02** ヒト血管内皮細胞における GRK2および $\beta$ -arrestin2の高血糖誘発性 ROS 産生への寄与  
○水野 夏実<sup>1)</sup>、坂田 公正<sup>1)2)</sup>、服部 裕一<sup>1)</sup>  
1) 富山大学大学院 医学薬学研究部 分子医科薬理学講座、2) 同 医学薬学教育部 呼吸循環総合外科
- B-03** HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pitavastatin の podocyte 保護効果と BMP-7 の関与及びその機序について  
○大東 誠、中田 徹男、小原 幸、鳥羽 裕恵  
京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野
- B-04** 生体リアルタイムイメージングによる敗血症性急性腎障害の機序解析  
○中野 大介<sup>1)</sup>、土井 研人<sup>2)</sup>、西山 成<sup>1)</sup>  
1) 香川大学 医学部 薬理学、2) 東京大学 救急部 集中治療部
- B-05** 強心薬レボシメンダンの敗血症マウスに対する有益な効果とその作用機構  
○坂田 公正<sup>1)2)</sup>、横尾 宏毅<sup>3)</sup>、王 強<sup>1)</sup>、高階 道徳<sup>1)</sup>、Lobna A Abedelzaher<sup>1)</sup>、今泉 貴博<sup>1)</sup>、坂本 卓弥<sup>1)</sup>、大橋 若奈<sup>1)</sup>、芳村 直樹<sup>2)</sup>、服部 裕一<sup>1)</sup>  
1) 富山大学大学院 医学薬学研究部 分子医科薬理学講座、2) 同 医学薬学教育部 呼吸循環総合外科、3) 常葉大学 健康プロデュース学部 健康栄養学科

10:10~12:10

## シンポジウム

A会場(アプローズ)

オーガナイザー：久場 敬司(秋田大学)

### [循環薬理研究のニューフロンティア]

- S-01** 酵母からヒトまで保存された CCR4-NOT 複合体による心機能制御メカニズム  
○久場 敬司  
秋田大学大学院医学系研究科 分子機能学・代謝機能学講座
- S-02** KRas 変異または BRAF 変異癌細胞における分子標的薬抵抗性のシステム解析  
○青木 一洋  
京都大学大学院 生命動態システム科学拠点
- S-03** 心筋代謝産物の測定とイメージング  
○佐野 元昭  
慶應義塾大学 医学部 循環器内科
- S-04** 蛍光生体イメージによる血管機能解析：平滑筋収縮と血栓形成過程  
○西村 智  
自治医科大学 分子病態、東京大学 循環器・TSBM!

座長：岡村 富夫（滋賀医科大学）  
筒井 正人（琉球大学）

**B-06 左室肥大および心血管死におけるNO産生低下の関与：  
基礎的および臨床的知見**

○筒井 正人<sup>1)</sup>、亀崎 文彦<sup>2)3)</sup>、真弓 俊彦<sup>3)</sup>、尾辻 豊<sup>2)</sup>

1)琉球大学 大学院 医学研究科 薬理学、2)産業医科大学 医学部 第二内科学、  
3)同 救急医学

**B-07 ビリルビンは血管内皮細胞を活性化させて、虚血後血管新生を促進する**

○池田 康将<sup>1)</sup>、金井 佑亮<sup>1)2)</sup>、堀ノ内 裕也<sup>1)</sup>、石澤 有紀<sup>1)</sup>、木平 孝高<sup>1)</sup>、  
宮本 理人<sup>3)</sup>、石澤 啓介<sup>4)</sup>、土屋 浩一郎<sup>3)</sup>、玉置 俊晃<sup>1)</sup>

1)徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学分野、  
2)徳島大学 医学部 スチューデントラボ、  
3)徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 医薬品機能生化学、4)同 臨床薬剤学

**B-08 イントラファットによるラット大動脈血管弛緩および収縮機能への影響**

○阿曾 吉孝<sup>1)</sup>、小野 真太郎<sup>2)</sup>、片野 由美<sup>3)</sup>、石幡 明<sup>3)</sup>

1)山形大学 大学院 医学系研究科 看護学専攻、2)秋田大学医学部附属病院、  
3)山形大学 医学部 看護学科 基礎看護学講座

**B-09 活性酸素・窒素種がNO-sGC-cGMP経路を介する血管弛緩反応に及ぼす影響**

○田和 正志、下里 貴、岩崎 広高、今村 武史、岡村 富夫  
滋賀医科大学 薬理学講座

**B-10 モノクロタリン誘発ラット肺高血圧発症・進展に及ぼす  
eukaryotic elongation factor 2 kinase (eEF2K)の影響**

○亀島 聰、風間 恭輔、岡田 宗善、山脇 英之  
北里大学 獣医薬理学

座長：服部 裕一（富山大学）  
渡邊 泰秀（浜松医科大学）

**B-11 炎症と脂質負荷が心房細動発症に及ぼす影響**

○高成 広起<sup>1)</sup>、高橋 正起<sup>1)</sup>、馬 芳芳<sup>1)</sup>、増田 季美子<sup>1)</sup>、近藤 秀和<sup>2)</sup>、  
森島 真幸<sup>1)</sup>、高橋 尚彦<sup>2)</sup>、小野 克重<sup>1)</sup>

1)大分大学医学部 病態生理学講座、2)同 循環器内科・臨床検査診断学

**B-12 電気的にリモデリングされた心房筋に対する抗不整脈薬の効果の比較**

○千葉 俊樹<sup>1)2)</sup>、近藤 直人<sup>2)</sup>、清水 直子<sup>2)</sup>、高原 章<sup>1)</sup>

1)東邦大学 薬学部 薬物治療学、2)トーアエイヨー株式会社

## B-13 心房細動発症におけるインフラマソームの関与

○ 笹渕 航平<sup>1)</sup>、目時 莉沙<sup>1)</sup>、松下 尚子<sup>2)</sup>、高橋 将文<sup>3)</sup>、谷口 俊一郎<sup>4)</sup>、弘瀬 雅教<sup>1)</sup>

- 1) 岩手医科大学 薬学部 分子細胞薬理学講座、2) 同 医学部 内科学講座 循環器内科学分野、  
3) 自治医科大学 分子病態治療センター 炎症・免疫研究部、  
4) 信州大学大学院医学研究科 疾患予防医科学系分子腫瘍学

## B-14 ソラフェニブの心毒性には stanniocalcin 1が関与する

○ 西村 有平<sup>1)2)3)4)5)</sup>、川端 美湖<sup>1)6)</sup>、梅本 紀子<sup>1)</sup>、島田 康人<sup>1)</sup>、黒柳 淳哉<sup>1)</sup>、張 貝貝<sup>1)</sup>、宮部 雅幸<sup>6)</sup>、田中 利男<sup>1)2)3)4)5)</sup>

- 1) 三重大学 大学院医学系研究科 薬理ゲノミクス、2) 同 システムズ薬理学、  
3) 三重大学 メディカルゼブラフィッシュ研究センター、  
4) 同 新産業創成研究拠点 オミックス医学研究室、  
5) 同 生命科学研究支援センター バイオインフォマティクス、6) 同 医学部 臨床麻醉部

## B-15 血小板凝集に及ぼすタバコ煙抽出液の作用

○ 柏木 仁<sup>1)</sup>、結城 幸一<sup>1)</sup>、小島 史章<sup>1)</sup>、糸井 志麻<sup>1)</sup>、成宮 周<sup>2)</sup>、牛首 文隆<sup>1)</sup>

- 1) 旭川医科大学 医学部 薬理学講座、2) 京都大学大学院 医学研究科 神経細胞薬理学教室

12:10~13:10 昼食休憩・日本循環薬理学会幹事会

13:10~14:22 一般演題5

A会場(アプローズ)

座長：山田 充彦(信州大学)  
中野 大介(香川大学)

## A-06 尿毒症性心筋症発症における成長因子ミッドカインの役割

○ 本多 勇希、宍戸 哲郎、高橋 徹也、木下 大資、横山 美雪、門脇 心平、成味 太郎、西山 悟史、高橋 大、有本 貴範、宮本 卓也、渡邊 哲、久保田 功  
山形大学医学部 内科学第一講座

## A-07 Contribution of endothelial glycocalyx in renal peritubular capillaries in acute kidney injury

○ 中野 大介<sup>1)</sup>、Betteridge Kai<sup>1)2)</sup>、Salmon Andrew<sup>2)</sup>、西山 成<sup>1)</sup>

- 1) 香川大学 医学部 薬理学、2) Microvascular Research Laboratories, University of Bristol

## A-08 虚血・再灌流傷害因子 TRPM2 の心臓における役割

○ 沼田 朋大<sup>1)3)</sup>、清水 俊一<sup>2)</sup>、井上 隆司<sup>1)</sup>、森 泰生<sup>3)</sup>

- 1) 福岡大学 医学部 生理学講座、2) 横浜薬科大学 薬理学、3) 京都大学大学院 地球環境学堂

## A-09 一過性の遠隔部虚血コンディショニングはエクソソームを介して心保護作用を発揮する

○ 泉 康雄<sup>1)</sup>、山口 雄大<sup>2)</sup>、岡 真優子<sup>3)</sup>、田中 昌子<sup>4)</sup>、塩田 正之<sup>1)</sup>、葭山 稔<sup>2)</sup>、三浦 克之<sup>1)4)</sup>、岩尾 洋<sup>1)5)</sup>

- 1) 大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病態薬理学講座、2) 同 循環器内科学講座、  
3) 京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 食環境安全性学講座、  
4) 大阪市立大学大学院 医学研究科 薬効安全性学講座、5) 四天王寺大学 教育学部

- A-10** 梗塞巣周辺領域の心筋老化誘導における  
ミトコンドリア GTP 結合タンパク質 Drp1 の役割  
○西田 基宏<sup>1)2)3)</sup>、外山 喬士<sup>1)</sup>、北島 直幸<sup>1)2)</sup>、西村 明幸<sup>1)</sup>、富田 拓郎<sup>1)</sup>、  
石川 達也<sup>2)4)</sup>  
1)自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 心循環シグナル研究部門、  
2)九州大学大学院 薬学研究院創薬産学官連携講座、3)JST さきがけ「疾患代謝」、  
4)味の素製薬株式会社

- A-11** I型 QT 延長症候群変異による細胞膜移行障害の分子機構  
○稻野辺 厚、都築 千鶴、倉智 嘉久  
大阪大学大学院 医学系研究科 分子細胞薬理学講座

13:10~14:22 **一般演題6**

**B 会場(研修室 A)**

座長：玉置 俊晃（徳島大学）  
山村 寿男（名古屋市立大学）

- B-16** ラット腸間膜動脈血管周囲神経間伝達におけるプロトンの役割  
○川崎 博己、高取 真吾  
松山大学 薬学部 臨床薬学教育研究センター

- B-17** 静止型肝星細胞の新規収縮解析法の確立  
○若林 夢人、西山 良太、齊藤 真也、石川 智久  
静岡県立大学 大学院 薬学部 薬理学講座

- B-18** 転移性腎癌における分子標的薬治療と動脈硬化性病変進行に関する臨床的検討  
○一柳 統<sup>1)</sup>、高井 諭<sup>1)</sup>、内藤 整<sup>1)</sup>、牛島 正毅<sup>1)</sup>、八木 真由<sup>1)</sup>、櫻井 俊彦<sup>1)</sup>、  
谷内田 優季<sup>1)</sup>、山岸 敦史<sup>1)</sup>、黒田 悠太<sup>1)</sup>、西田 隼人<sup>1)</sup>、柴崎 智宏<sup>1)</sup>、  
川添 久<sup>1)</sup>、福原 宏樹<sup>2)</sup>、中山 尚子<sup>1)</sup>、成澤 貴史<sup>1)3)</sup>、加藤 智幸<sup>1)</sup>、長岡 明<sup>1)</sup>、  
富田 善彦<sup>1)</sup>  
1)山形大学医学部 腎泌尿器外科学講座、2)日本海総合病院 泌尿器科、  
3)鶴岡市立荘内病院 泌尿器科

- B-19** 坐骨神経の慢性絞扼モデルラットの足底動脈は NCX を介した  
 $\text{Ca}^{2+}$ 排出障害により収縮応答性が亢進する  
○石田 裕丈、古川 琢麻、齊藤 真也、石川 智久  
静岡県立大学 大学院 薬学部 薬理学講座

- B-20** 心臓型 Na/Ca 交換体 (NCX1) に対する狭心症治療薬ニコランジルの  
機能促進作用  
○渡邊 泰秀<sup>1)</sup>、韋 嘉章<sup>2)</sup>、竹内 和彦<sup>2)</sup>、山下 寛奈<sup>1)</sup>、田代 美由紀<sup>1)</sup>、  
喜多 紗斗美<sup>3)</sup>、岩本 隆宏<sup>3)</sup>、渡邊 裕司<sup>2)</sup>、木村 純子<sup>4)</sup>  
1)浜松医科大学 基礎看護学講座 健康科学領域 医療薬理学、2)同 臨床薬理学講座、  
3)福岡大学 医学部 薬理学講座、4)福島医科大学 薬理学講座

**B-21 アゼルニジピンが Cav1.2 チャネルを量的に修飾する可能性について**

○那須 史明<sup>1)</sup>、倉上 和也<sup>1)2)</sup>、石井 邦明<sup>1)</sup>

1)山形大学医学部 薬理学講座、2)同 耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

14:30~15:20

**YIA 演題1**

A会場(アプローズ)

座長：古川 哲史(東京医科歯科大学)

吉栖 正典(奈良県立医科大学)

**YIA-01 AT<sub>1</sub>アンジオテンシンⅡ受容体/βアレスチン2バイアスシグナルは**

$\alpha'\beta$ 型カゼインキナーゼ2の活性化を介して幼弱心筋細胞の  
L型 Ca<sup>2+</sup>チャネルを活性化させる

○柏原 俊英、中田 勉、郭 曜光、山田 充彦

信州大学 医学部 分子薬理学教室

**YIA-02 Haloperidol による心不全増悪作用メカニズム**

○篠田 康晴、田頭 秀章、福永 浩司

東北大学大学院 薬学研究科 薬理学分野

**YIA-03 脳血管平滑筋の生体内 Ca<sup>2+</sup>イメージングによるアストロサイトの  
脳血流制御機構解析**

○北島 奈美<sup>1)</sup>、関谷 敬<sup>1)</sup>、金丸 和典<sup>1)</sup>、田中 謙二<sup>2)</sup>、飯野 正光<sup>1)</sup>

1)東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学教室、2)慶應義塾大学 医学部 精神神経科学教室

**YIA-04 HDAC3選択的阻害剤を用いた心筋細胞肥大メカニズムの解析**

○刀坂 泰史<sup>1)2)3)</sup>、小山内 崇人<sup>1)</sup>、永井 陽介<sup>1)</sup>、砂川 陽一<sup>1)2)3)</sup>、鈴木 秀敏<sup>1)</sup>、  
和田 啓道<sup>2)</sup>、長谷川 浩二<sup>2)</sup>、森本 達也<sup>1)3)</sup>

1)静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野、2)国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部、

3)静岡県立総合病院

15:25~16:15

**YIA 演題2**

A会場(アプローズ)

座長：三輪 聰一(北海道大学)

西田 基宏(岡崎統合バイオサイエンスセンター)

**YIA-05 抗精神病薬パリペリドンによる催不整脈作用：  
急性房室ブロックウサギを用いた検討**

○萩原 美帆子、高田 一唐、神林 隆一、渋田 成二、高原 章

東邦大学 薬学部 薬物治療学研究室

**YIA-06 癌血管内皮細胞から產生される PGD<sub>2</sub>は血管新生を抑制する**

○大森 啓介<sup>1)</sup>、有竹 浩介<sup>2)</sup>、裏出 良博<sup>2)</sup>、村田 幸久<sup>1)</sup>

1)東京大学大学院 農学生命科学研究科 放射線動物科学研究室、

2)筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構

**YIA-07 不整脈型変異 E7K が引き起こす TRPM4 チャネルの PIP<sub>2</sub>感受性変化と活性亢進機構**

○胡 耀鵬<sup>1)</sup>、岡村 康司<sup>2)</sup>、森 誠之<sup>3)</sup>、井上 隆司<sup>1)</sup>

1)福岡大学 医学部 生理学、2)大阪大学 医学部 統合生理、

3)京都大学大学院工学研究科 合成生物化学

**YIA-08 新規薬剤誘発性大動脈解離モデルを用いたスタチンの効果の検討**

○石澤 有紀<sup>1)</sup>、石澤 啓介<sup>2)3)</sup>、長尾 朋子<sup>4)</sup>、戸谷 純基<sup>4)</sup>、小原 佑介<sup>4)</sup>、細岡 真由子<sup>4)</sup>、高田 真衣<sup>4)</sup>、木平 孝高<sup>1)</sup>、池田 康将<sup>1)</sup>、土屋 浩一郎<sup>4)</sup>、玉置 俊晃<sup>1)</sup>

1)徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学分野、

2)同 臨床薬剤学分野、3)徳島大学病院 薬剤部、

4)徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 医薬品機能生化学分野

16:35～17:35 **特別講演**

**A会場(アプローズ)**

座長：石井 邦明(山形大学)

[ 山形県コホート研究で分かったこと ]

久保田 功(山形大学医学部 内科学第一講座)

17:35～18:00

**A会場(アプローズ)**

① YIA 優秀賞発表授賞式

② 日本循環薬理学会 会長挨拶

会長：岡村 富夫(滋賀医科大学 薬理学講座)

③ 第25回日本循環薬理学会 当番幹事挨拶

次期当番幹事：吉柄 正典(奈良県立医科大学 薬理学講座)

④ 第24回日本循環薬理学会 閉会挨拶

当番幹事：石井 邦明

18:30～

**懇親会** ホテルメトロポリタン山形(3階朝日)

特 別 講 演

シンポジウム

# 山形県コホート研究で分かったこと

久保田 功

山形大学医学部 内科学第一講座

---

現在、山形大学医学部では、山形県全体をフィールドとした我が国最大規模の分子疫学研究である「山形県コホート研究」が行われている。今回はその一部である「高畠町における疫学研究」で行った慢性腎臓病と COPD に関する研究を紹介する。

慢性腎臓病(Chronic kidney disease : CKD)は、生活習慣病の蔓延や人口の高齢化に伴い、増加を続けている。我々は、地域住民における CKD の頻度やその関連因子について検討した。健診受診者の中で、アルブミン尿、腎機能低下( $GFR 60 \text{ mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2$ 未満)、その両者またはどちらかをもつ CKD は、それぞれ地域住民の約 15%、約 7%、約 20% と高頻度にみられた。7 年間の追跡期間中に、アルブミン尿陽性群は、陰性群と比較し、総死亡が約 2 倍、心血管死亡が約 4 倍高値であった。交絡因子で補正しても、アルブミン尿は総死亡、心血管死亡の独立した予後予測因子であった。これらの結果から、日本人地域住民において、CKD 早期段階であるアルブミン尿は頻度が高く、予後予測因子として有用であることが初めて明らかになった。

CKD 発症のリスク因子としては、高血圧や糖尿病などの循環・代謝関連因子が有名であるが、本研究では、それ以外にも尿酸や血清中抗核抗体の軽度上昇など免疫異常も独立した因子であることを明らかにした。このことは、数多くの因子が組み合わさって CKD の発症に関与しており、各個人によりリスク因子が大きく異なる可能性を示している。アルブミン尿の 1 年間の変動をみたところ、全体の 23% が増加、14% が改善しており、塩分摂取や体重の変化がアルブミン尿の改善・悪化と有意な相関を示した。食事・生活習慣の短期間の変動が、CKD の発症進行や改善に影響することが明らかとなった。腎疾患の発症には、環境因子とともに遺伝素因の関与も指摘されている。主に血管・尿細管病変との関連が指摘されている遺伝子群とアルブミン尿・腎機能低下との関連について解析したところ、炎症性サイトカインである CCL1 や IL-6 の遺伝子多型(SNPs)はアルブミン尿発現と独立して関連し、リスク遺伝子多型の数が増加するほど、アルブミン尿の頻度が増加していた。また、心血管疾患の関連遺伝子としても知られる抗酸化酵素 paraoxonase-1(PON1) の遺伝子多型は、主に女性におけるアルブミン尿発現と関連していた。PON1 遺伝子多型は PON1 酵素活性を制御することから、PON1

---

遺伝子多型が、酸化ストレス制御を介して、心血管疾患、腎疾患の発症・進行に関与することが示唆された。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は平成23年度日本人死因の第9位に位置している。我が国における COPD 患者の実数は不明であったが、本研究により 40歳以上の男性の約16%、女性の約6%、合わせて約10%が COPD に相当する気流閉塞状態を有していることが確認された。70歳以上の男性においては、約4人に1人が気流閉塞陽性であった。同時に、日本人一般住民における喫煙による呼吸機能の障害も明らかにすることことができた。

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

## 酵母からヒトまで保存された CCR4-NOT 複合体による心機能制御メカニズム

久場 敬司

秋田大学大学院医学系研究科 分子機能学・代謝機能学講座

ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュなどのモデル生物解析がこれまでに循環器研究に多大な貢献をなしてきた一方で、近年のヒト iPS 心筋細胞やゲノム編集による遺伝子改変マウス作製の高速化は循環薬理研究に大きな変革をもたらそうとしている。私達はこれまでにショウジョウバエの RNAi 心不全スクリーニングから CCR4-NOT 複合体を新規の心機能調節因子として単離した(Cell 2010)。CCR4-NOT 複合体は酵母から保存されており、mRNA の合成、分解に寄与していることが知られているが、とりわけ mRNA 分解において poly(A) の脱アデニル化反応の中心的な役割を担う。そこで、CCR4-NOT 複合体の各種構成因子のコンディショナル遺伝子欠損マウスを作製し、解析を行った。CCR4-NOT 構成因子 CNOT3 の筋肉特異的な欠損マウスにおいて、骨格筋には異常を認めなかつたが、心臓では著しい収縮能の低下、心電図 QT 時間の延長を認め、マウスは心不全死をきたした。CCR4-NOT 複合体を欠損させても同様であった。遺伝子発現解析の結果、CCR4-NOT 欠損により数千におよぶ遺伝子の発現量が上昇することが分かった。そこで、心筋の構成的蛋白である Myh6 遺伝子について解析したところ、mRNA や蛋白の発現レベルはほとんど変化がないものの、poly(A)鎖が著しく伸長しており、mRNA poly(A)鎖の脱アデニル化が抑制されていることがわかつた。心筋組織の ATP は CCR4-NOT 欠損により有意に低下していて、細胞内アデニンの代謝が CCR4-NOT 複合体により制御されていることが明らかになった。CCR4-NOT 複合体は、mRNA 代謝のみならずアデニン代謝の調節にも関与することにより、心臓の高エネルギー代謝物 ATP の細胞内輸送制御などに寄与していることが考えられた。CCR4-NOT 複合体が酵母から保存された原始的な分子であることと合わせて、下等生物や培養細胞の実験モデル系を用いた循環薬理研究は大きな発見につながる可能性を秘めていることが期待される。



## KRas 変異または BRaf 変異癌細胞における分子標的薬抵抗性のシステム解析

青木 一洋

京都大学大学院 生命動態システム科学拠点

Ras-Raf-MEK-ERK シグナル経路は細胞の増殖や分化、癌化に関与する。事実、多くの癌において Ras 遺伝子や Raf 遺伝子が変異していることが報告されている。近年、Raf 阻害薬、MEK 阻害剤をはじめとする Ras-ERK 経路の分子標的薬が開発され、これらの癌に対する抗癌剤として期待されてきた。しかしながら、いくつかのグループから、BRaf 変異癌細胞株は MEK 阻害薬に感受性を示すのに対し、KRas 変異癌細胞株は MEK 阻害薬に抵抗性を示すことがすでに報告されており、これが MEK 阻害剤を用いた抗癌戦略を困難にしている。

本研究では、KRas 変異癌細胞株の MEK 阻害剤抵抗性の分子機構を解明すること、さらに得られた知見から KRas 変異癌細胞株に対する MEK 阻害薬を組み合わせた多剤併用療法の可能性を模索することを目的として研究を行った。まず、KRas 変異癌細胞株が MEK 阻害薬に抵抗性を示す分子機構として、(1) MEK 阻害薬によって ERK 活性が抑制されず、結果的に細胞増殖が抑制されない、または(2) MEK 阻害薬によって ERK 活性は抑制されるが、細胞増殖は抑制されない、という 2 つの仮説を立てた。この仮説を検証するために、KRas または BRaf に変異を持つヒト癌細胞株に MEK 阻害剤を処理し、その際の ERK 活性と細胞増殖速度を FRET イメージングにより計測した。その結果、BRaf 変異細胞は ERK 活性と増殖率はほぼ同濃度の MEK 阻害薬処理により抑制されたのに対し、KRas 変異細胞では ERK 活性の抑制に十分な MEK 阻害薬濃度でも細胞増殖が抑制されなかった。これらの結果は、仮説(2)を指示しており、別のシグナル伝達経路による補償効果を示唆していた。次に、MEK 阻害薬と様々な阻害薬を組み合わせたときの細胞増殖活性を定量したところ、PI3K 阻害薬が KRas 変異細胞の MEK 阻害薬に対する感受性を増加させることができた。また、PI3K 経路の下流に位置する S6K 分子の活性を FRET イメージングで調べたところ、KRas 変異細胞の増殖速度は ERK 活性ではなく、mTORC1 活性に大きく依存することが示唆された。これらの得られた知見を基に数理モデルによるシミュレーションと最適な薬剤併用戦略の結果について議論する。



### 心筋代謝産物の測定とイメージング

佐野 元昭

慶應義塾大学 医学部 循環器内科

---

代謝が細胞の運命を制御していることを示す事例が数多く報告されてきている。循環器領域でも、心筋代謝を修飾することによって、心筋リモデリングを抑制して、心不全を治療しようとする基礎、臨床研究が行われている。我々は、キャピラリー電気泳動-質量分析法(CE-MS)を用いて、心筋代謝産物を測定し、また、主たる代謝経路を推定することによって、疾患モデルマウス、遺伝子操作マウス、iPS細胞由来心筋細胞の代謝特性と表現型、細胞特性との関係を明らかにしてきた。また、MALDIイメージング質量分析によって、代謝産物、代謝経路を可視化し、局在を明らかにすることも可能にした。本シンポジウムでは、代謝産物の定量化、局在の可視化によって、「見えてきたもの」について、発表させていただく。



## 蛍光生体イメージによる血管機能解析： 平滑筋収縮と血栓形成過程

西村 智

自治医科大学 分子病態、東京大学 循環器・TSBMI

---

生体内の組織では複数の細胞同士が常に相互作用しており、その破綻が疾患といえる。これらのクロストークを生体内で評価するために、我々は、「生体内で細胞動態をみて、働きを知る」「生体分子イメージング手法」を開発した。本手法を用いて、血管傷害に伴う血管平滑筋応答とリモデリング過程、さらに、血栓形成過程を明らかにしている。二光子顕微鏡を用いて生体内の定常的な細胞動態を高時間空間解像で可視化するだけでなく、光化学反応を用いたストレス応答を観察し、従来 *in vitro* でおこなってきた生理学的・薬理学的な解析を *in vivo* で可能にした。

まず、本手法により腸管膜および大腿動脈において、レーザー傷害による活性酸素産生モデルを用いて、一過性の平滑筋収縮を可視化した。予想に反して eNOS 由来の NO は平滑筋収縮に伴うむしろ増加しており、平滑筋収縮時には活性酸素と拮抗して働いていた。さらに、慢性血管傷害モデルでは、血管壁の動脈硬化性変化と動脈瘤の形成過程が観察され、リモデリングに対する微小血栓の関与も示唆された。

さらに、我々は、本手法を用いて、生体における血小板動態や機能を解析した。レーザー傷害による ROS 産生を伴う血栓形成モデルおよび、血管内皮傷害に伴う血栓モデルを組み合わせて、細胞のクロストークを明らかにした。血管内皮の軽度の炎症では橢円形の血小板のみが遊走されて血栓を形成するのに対して、血管内皮を完全に傷害すると多くの白血球が遊走されて血栓形成が引き起こされた。血栓形成過程には白血球の形質転換が伴い、血管内皮傷害が誘導因子になっていた。

我々の開発した生体イメージングは、生理機能・病態破綻をリアルタイム・非侵襲的にとらえており、今後、多くの動脈硬化を含む多くの研究領域において重要な役割を果たすと考えられる。





# 一般演題

## 心筋L型Ca<sup>2+</sup>チャネルの細胞内 Ca<sup>2+</sup>シグナルクロストークを介した制御機構

○赤羽 悟美、伊藤 雅方、杉本 結衣、関 由成

東邦大学 医学部 生理学講座 統合生理学分野

心筋細胞において、細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナルは交感神経性調節機構とのシグナルクロストークを介してダイナミックに制御されている。これまでに、心室筋細胞にはアデニル酸シクラーゼのサブタイプの中で主としてCa<sup>2+</sup>抑制性アデニル酸シクラーゼ(AC5, AC6)が発現していることが報告されている。しかしながら、心筋細胞の拍動に伴う細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナルとアデニル酸シクラーゼの間の相互制御機構は明らかではない。また、心筋細胞のCa<sup>2+</sup>シグナルは、細胞膜や細胞内小器官の微細形態を基盤としたCa<sup>2+</sup>シグナル制御分子の局在と分子間協同作用により精緻に制御されている。これらの制御機構の破綻は、心筋における興奮伝導の異常や収縮不全をもたらし、代償性リモデリング機構の起点となる。

そこで我々は、心筋細胞における電位依存性L型Ca<sup>2+</sup>チャネル(VLCC)から発せられるCa<sup>2+</sup>シグナルの制御機構を明らかにする目的で、細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナルとβアドレナリン受容体シグナルのクロストークに注目して解析を行った。マウス心室筋細胞および心房筋細胞を用いて、VLCC活性とcAMPシグナルの連関機構を、パッチクランプ法により細胞内Ca<sup>2+</sup>条件を変えて解析した。さらに心筋におけるアデニル酸シクラーゼのサブタイプについて、発現分布を解析した。

その結果、心室筋細胞におけるVLCCのβアドレナリン受容体刺激に対する応答は、Ca<sup>2+</sup>誘発性Ca<sup>2+</sup>放出(CICR)を介したCa<sup>2+</sup>シグナルによって抑制的に制御されていることを明らかにした。さらにVLCCとリアノジン受容体の間の局所的なCa<sup>2+</sup>シグナルクロストークを介した抑制的制御機構に加えて、促進的制御機構が存在することを見出した。これに対し、心房筋細胞においては、VLCCのβアドレナリン受容体刺激応答はCa<sup>2+</sup>シグナルの影響を受けなかったことから、VLCCの制御機構が心室筋とは異なることが示唆された。これらのCa<sup>2+</sup>依存性の違いは、心房筋と心室筋のアデニル酸シクラーゼの発現分布の差異に合致していた。

上記の結果から、心房筋細胞と心室筋細胞におけるVLCC調節機構の差異は、膜の微細形態とCa<sup>2+</sup>シグナル制御分子のサブタイプおよび局在の差異に由來した細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナルクロストーク機構の違いによるものと考えられた。

## マウス門脈平滑筋細胞に機能発現する $\text{Ca}^{2+}$ 活性化 $\text{Cl}^-$ チャネル TMEM16A

○山村 寿男、大城 隼也、近藤 るびい、佐伯 尚紀、鈴木 良明、今泉 祐治

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野

**【目的】**  $\text{Ca}^{2+}$ 活性化  $\text{Cl}^-$ ( $\text{Cl}_{\text{Ca}}$ )チャネルは、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 濃度( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ )の上昇によって活性化し、平滑筋の収縮や神経伝達、上皮性分泌などの基本的な生理機能に関与している。血管平滑筋において、 $\text{Cl}_{\text{Ca}}$ チャネルの活性化は、静止膜電位を脱分極側へシフトさせるため、血管筋緊張の増大をもたらす重要な要素である。長年、その分子実体が不明であったが、近年、TMEM16(アノクタミン)遺伝子ファミリーに属する TMEM16A が、様々な平滑筋に発現する  $\text{Cl}_{\text{Ca}}$ チャネルの分子実体として報告された。本研究では、血管平滑筋細胞に発現する TMEM16 ファミリーの発現解析および機能解析を行った。

**【方法】** マウス門脈平滑筋の組織および酵素処理で単離した細胞を使用した。発現解析は、定量的リアルタイム PCR 法および細胞免疫染色法により行った。 $\text{Cl}_{\text{Ca}}$ チャネル電流の測定には、細胞内 pCa 6.0 の環境下でホールセルパッチクランプ法を適用した。また、マウス門脈平滑筋よりクローニングした TMEM16A をトランスフェクションした HEK293 細胞も使用した。さらに、TMEM16A 分子の多量体形成の解析には、全反射蛍光(TIRF)顕微鏡下で、single-molecule GFP bleaching 法と FRET 法を適用した。

**【結果】** 発現解析の結果、門脈平滑筋細胞に TMEM16A の発現が認められた。門脈平滑筋細胞にホールセルパッチクランプ法を適用したところ、脱分極刺激によって活性化する外向き電流と再分極によって惹起される内向き末尾電流が観察された。これらの電流は、 $\text{Cl}_{\text{Ca}}$ チャネルの阻害薬である  $100 \mu\text{M}$  ニフルミ酸や  $10 \mu\text{M}$  T16A<sub>inh</sub>-01 によって抑制された。次に、門脈平滑筋から TMEM16A をクローニングしたところ、スプライスバリエントの abc 体(64.5%)と acd 体(25.8%)が大部分を占めた。それらを HEK293 細胞に発現させて、 $\text{Cl}_{\text{Ca}}$ チャネル電流を観察したところ、末尾電流の時定数( $> 100 \text{ ms}$ )は、門脈平滑筋細胞の時定数( $55 \text{ ms}$ )よりも大きかった。そこで、門脈平滑筋細胞をアクチン骨格の重合阻害剤である  $1 \mu\text{M}$  サイトカラシン D で前処置したところ、その時定数は有意に延長した( $85 \text{ ms}$ )。次に、TMEM16A 分子の多量体形成について、TIRF 顕微鏡を用いて解析した。Single-molecule GFP bleaching 法によって、TMEM16A は二量体でチャネル 1 分子を構成することが示された。FRET 法によって、TMEM16A のスプライスバリエント体は、ホモもしくはヘテロ二量体でチャネル 1 分子を構成することが示された。

**【結論】** マウス門脈平滑筋細胞では、主に TMEM16A(abc)と TMEM16A(acd)のホモもしくはヘテロ二量体で機能的  $\text{Cl}_{\text{Ca}}$ チャネルを形成していることが明らかとなった。また、 $\text{Cl}_{\text{Ca}}$ チャネル活性は、アクチン骨格によって制御されていることも示唆された。以上の研究成果は、血管平滑筋に機能発現する  $\text{Cl}_{\text{Ca}}$ チャネルの生理機能を解明する上で重要な知見になると考えられる。

## 低/中コンダクタンス $\text{Ca}^{2+}$ 活性化 $\text{K}^+$ チャネル開口薬 DCEBIO は C2C12 細胞の筋分化を促進する

○坂本 多穂、田中 翔子、木村 純子

福島県立医科大学 医学部 薬理学講座

**【目的】**骨格筋には体性幹細胞である筋芽細胞(衛星細胞)が存在するため、心筋と異なり再生能に富んでいる。骨格筋のこの特性を利用して、自己筋芽細胞を不全心に移植し、低下した心機能を改善させる細胞移植研究が進行している。しかし、移植後の筋細胞への分化率は低く、この改善法の開発が望まれている。筋分化中の細胞では静止膜電位が深くなり、これが筋分化の引き金と考えられている。そこで我々は、筋芽細胞の主要な電流成分を形成する低/中コンダクタンス  $\text{Ca}^{2+}$ 活性化  $\text{K}^+$ チャネル( $\text{SK}_{\text{Ca}}/\text{IK}_{\text{Ca}}$ チャネル)の開口薬 DCEBIO を分化中の筋芽細胞に作用させ、筋分化への影響を観察した。

**【方法】**マウス骨格筋芽細胞(C2C12細胞)を10% ウシ胎児血清培地含有ダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)(成長培地;GM)中で増殖後、2% ウマ血清含有DMEM(分化培地;DM)中で培養することで、分化を観察した。分化度は、細胞をマイグリュンワルド・ギムザ染色し、筋管細胞中の核の割合を算出することで算出した。mRNA 発現量は、リアルタイム逆転写PCR(qRT-PCR)法で定量化した。蛋白質発現量は、ウェスタンプロット法で解析した。

**【結果】**DCEBIO は $1\text{-}10 \mu\text{M}$ で濃度依存的に筋管細胞の形成を促進した。さらに DCEBIO は骨格筋特異的蛋白質であるミオシン重鎖II(MyHC II)の蛋白質発現量を有意に増加させた。DCEBIO による筋分化の促進効果は  $\text{IK}_{\text{Ca}}$ チャネル遮断薬 TRAM-34 と  $\text{SK}_{\text{Ca}}$ チャネル遮断薬 apamin によって抑制された。筋分化関連転写因子 myogenin の mRNA 発現量を調べたところ、DCEBIO による増加が認められた。

**【結論】**DCEBIO は  $\text{SK}_{\text{Ca}}/\text{IK}_{\text{Ca}}$ チャネル開口により筋分化因子を活性化させて筋芽細胞の筋分化を促進したと考えられる。本研究はカリウムチャネル開口薬に筋分化の促進薬としての用途をはじめて見出した。再生薬理学の発展に重要な知見である。

## 心筋型リアノジン受容体(RyR2)不整脈原性変異の Ca<sup>2+</sup>動態とCICR活性に対する効果

○呉林 なごみ<sup>1)</sup>、村山 尚<sup>1)</sup>、太田 亮作<sup>2)</sup>、山下 富義<sup>2)</sup>、鈴木 純二<sup>3)</sup>、  
金丸 和典<sup>3)</sup>、飯野 正光<sup>3)</sup>、櫻井 隆<sup>1)</sup>

1)順天堂大学 医学部 薬理学講座、2)京都大学大学院薬学研究科 薬品動態制御学分野、

3)東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学教室

心筋型リアノジン受容体(RyR2)は心筋の興奮収縮連関において中心的な役割を果たしている。RyR2遺伝子の突然変異はカテコラミン誘発性多型性心室頻拍(CPVT)および不整脈原性右室心筋症(ARVC)といった不整脈発生を伴う疾患を引き起こすことが知られている。現在までに150以上の疾患変異が報告されており、これらはRyR2遺伝子のN末端領域、中央領域、C末端領域の3カ所に集中している。疾患変異はRyR2のCa<sup>2+</sup>遊離活性の亢進を引き起こし、心筋細胞内Ca<sup>2+</sup>ホメオスタシスが破綻することで異常が起こると考えられている。現在、その制御機構については、細胞質側のCa<sup>2+</sup>による制御(CICR)と小胞体内腔側からの制御(SOICR)の2つが提唱されている。このうち、CICR活性は3つの独立したパラメータ(活性化Ca<sup>2+</sup>感受性、不活性化Ca<sup>2+</sup>感受性、およびゲイン)で制御されているが、疾患変異がどのパラメータに影響を与えるのかまだ詳しく検討されていない。本研究では、野生型および種々の疾患変異を有するRyR2をHEK細胞に発現させ、そのCICR活性をライブセルCa<sup>2+</sup>イメージングと[<sup>3</sup>H]リアノジン結合により検討した。野生型RyR2を発現したHEK細胞は自発的なCa<sup>2+</sup>オシレーションを示した。疾患変異体では野生型に比べてオシレーションの頻度が上昇していた。小胞内のCa<sup>2+</sup>レベルをモニターしたところ、多くの変異体で小胞体Ca<sup>2+</sup>レベルの低下が見られていた。[<sup>3</sup>H]リアノジン結合によりCICRのパラメータを詳細に調べたところ、ゲインの増大と不活性化Ca<sup>2+</sup>感受性の低下がすべての変異体に共通の表現型として観察された。一方、活性化Ca<sup>2+</sup>感受性の増大は限られた変異体にのみ見られた。これらの結果から、疾患変異はRyR2のCICR活性の複数のパラメータに影響を与えており、その強さには部位特異性があることが示唆された。これらのパラメータ変化がオシレーションの頻度にどのように影響するか、シミュレーションにより現在検討中である。

## 血管平滑筋における mitofusin の カルシウムマイクロドメイン形成への関与

○川崎 桂輔、鈴木 良明、山村 寿男、今泉 祐治

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学

**【背景】**カルシウムイオン( $\text{Ca}^{2+}$ )は多くの生命現象に関与するセカンドメッセンジャーである。そのため、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルとその効果器は、限局された細胞内領域に集積して  $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメインを形成することで、細胞内カルシウム濃度( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ )を効率的に制御し、特定の  $\text{Ca}^{2+}$ シグナリングのみを活性化させる。細胞内小器官であるミトコンドリアと小胞体(ER)も  $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメインを形成する。アゴニスト刺激によって ER から遊離された  $\text{Ca}^{2+}$ は、近傍のミトコンドリアに取り込まれ、ATP 産生増大や  $\text{Ca}^{2+}$ 依存的な細胞死などの応答を引き起こす。また、ER はミトコンドリアで產生された ATP を利用して  $\text{Ca}^{2+}$ を取り込む。心筋細胞において mitofusin(mfn-1 及び mfn-2)が筋小胞体(SR)とミトコンドリアを物理的に繋げ、機能連関を効率化させることが報告されている。しかし、血管平滑筋細胞における mfn の役割は不明である。そこで、本研究では mfn が血管平滑筋においてミトコンドリア - SR 間の  $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメイン形成に寄与するか明らかにすることを目的とした。

**【方法】**Real-time PCR を用いて、血管平滑筋における mfn1 および 2 の mRNA 発現解析を行った。共焦点レーザー蛍光顕微鏡を用いた蛍光イメージングにより、血管平滑筋由来細胞 A10 における mfn の細胞内局在及び機能を評価した。

**【結果及び考察】**血管平滑筋組織において mfn1 及び 2 の mRNA 発現が検出された。興奮性の顕著に異なる大動脈と腸間膜動脈において、mfn1 及び 2 の mRNA 発現比に有意な差は見られなかった。A10 細胞に GFP で標識した mfn1 あるいは mfn2 を過剰発現させたところ、両者ともミトコンドリアに局在し、ミトコンドリアの形態を長軸方向に伸長させた。3種の蛍光マーカーを用いてミトコンドリア、SR、mfn の細胞内局在を観察したところ、3者の蛍光シグナルが一致した点が多く検出され、平滑筋細胞において mfn1 および 2 が SR とミトコンドリアを物理的に結び付けることが示唆された。また、CFP-mfn2 を発現させた細胞において、カルシウム感受性蛍光色素である fluo-4、Rhod-2 を用いた  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$  とミトコンドリア  $\text{Ca}^{2+}$  濃度( $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{mito}}$ )の同時測定を行った。その結果、mfn2 が高発現しているミトコンドリアにおいて、アゴニスト刺激による  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$  の上昇に同期した  $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{mito}}$  の上昇が見られ、mfn の局所的な  $\text{Ca}^{2+}$  動態制御への関与を可視化することに成功した。以上より、血管平滑筋細胞において、mfn はミトコンドリアの融合やミトコンドリア - SR 間の物理的・機能的カップリングに寄与し、 $\text{Ca}^{2+}$ マイクロドメインを形成させることによって  $\text{Ca}^{2+}$  動態を効率化させる可能性が示唆された。

○本多 勇希、宍戸 哲郎、高橋 徹也、木下 大資、横山 美雪、門脇 心平、成味 太郎、西山 悟史、高橋 大、有本 貴範、宮本 卓也、渡邊 哲、久保田 功

山形大学医学部 内科学第一講座

**【背景】**慢性腎臓病(Chronic kidney disease : CKD)は心肥大発症の危険因子である。CKD患者では種々の機序で心機能低下を来すことがあり、尿毒症性心筋症として知られているが、近年の研究で尿毒症性心筋症の初期は心肥大であることが示されている。よって、CKD患者の心肥大抑制は心機能低下抑制のために重要な戦略である。ミッドカイン(Midkine : MK)はCKDの腎臓において発現が亢進する成長因子であり、我々はMKが心肥大増悪と関連があることを見出した。しかし、CKD患者の左室肥大形成におけるMKの役割については未だ解明されていない。

**【目的】**CKDにおける心肥大・心リモデリングにおいて、MKが果たす役割・機序を検討する。

**【方法】**MK-KOマウス(KO)とlittermate WTマウス(WT)に腎亜全摘術によりCKDモデルを作成し、左室肥大の程度・生存率を比較した。また、心肥大の分子生物学的な機序について新生児仔ラット心筋細胞をMKで刺激し、Western blot法やLuciferase assayを用いて検討した。さらに、成長因子のインヒビターを用いた検討も行った。

**【結果】**定常状態において、MK-KOマウスと野生型マウス間に体重・心機能・生存率の差は認めなかった。腎摘後、野生型マウスにおいては血中のMK濃度がMK-KOマウスと比較し上昇していた。MK-KOマウスは野生型マウスに比べ腎摘後の心肥大形成が有意に抑制されており、腎摘後の生存率も野生型マウスと比較してMK-KOマウスが有意に良好であった。心臓抽出蛋白でのReceptor tyrosine kinase Arrayの結果、上皮成長因子受容体(Epidermal growth factor receptor : EGFR)のリン酸化が腎摘野生型マウスにおいて亢進していた。心肥大シグナルであるERK1/2, AKTのリン酸化は腎摘野生型マウスにおいて亢進していたが、腎摘MK-KOマウスではERK1/2, AKTのリン酸化が抑制されていた。新生児仔ラット心筋細胞をMKで刺激したところ、EGFR, ERK1/2, AKTのリン酸化が亢進していた。また、Luciferase assayでは心肥大のマーカーである胎児型遺伝子BNPの発現が腎摘MK-KOマウスと比較し腎摘野生型マウスにおいて有意に亢進していた。

形態学的な検討においても、MK刺激により心筋細胞の肥大が惹起されたが、EGFRインヒビターの前投与またはEGFR siRNAによる前処置によってMKによるBNPの発現・心肥大は有意に抑制された。また、EGFR transactivationの関与の有無を検討する目的でEGFR transactivationのインヒビターとしてTAPI-2を前投与したが、MKによるBNPの発現・心肥大には変化がなかった。

**【考察】**MKは腎摘後の心肥大形成を増悪させた。MKはEGFRシグナルを介して心筋細胞に作用し、ERK1/2・AKTのリン酸化を惹起し心肥大形成に関与することが示唆された。

EGFRインヒビターを前投与することによりMKによる心肥大形成が抑制されたことより、MKの抑制はCKDにおいて心肥大、さらには尿毒症性心筋症発症抑制のための新たな治療ターゲットと成り得る。

## Contribution of endothelial glycocalyx in renal peritubular capillaries in acute kidney injury

○中野 大介<sup>1)</sup>、Betteridge Kai<sup>1)2)</sup>、Salmon Andrew<sup>2)</sup>、西山 成<sup>1)</sup>

1)香川大学 医学部 薬理学、

2)Microvascular Research Laboratories, University of Bristol

**[Background]** Endothelial glycocalyx, which is composed by glycosaminoglycans, proteoglycans and absorbed plasma components, regulates microvascular function, including leukocyte adhesion, and the permeability of capillaries. Given that capillary dysfunction after both endothelial glycocalyx removal and development of acute kidney injury(AKI) are strikingly similar, we sought to test the hypothesis that the decline of renal function during AKI is associated with endothelial glycocalyx loss in peritubular capillaries of mice received ischemia/reperfusion injury.

**[Methods and Results]** Bilateral ischemia for 26-min and reperfusion for 24-h were given to male C57Bl/6 mice. The depth of perivascular endothelial glycocalyx structure in the kidney was measured by using 2-photon microscopy *in vivo*. AKI significantly increased blood urea nitrogen(BUN). The depth of perivascular endothelial glycocalyx structure in the AKI kidney was significantly reduced when compared to normal healthy mice. Post-ischemic treatment with Dexamethasone resulted in a significant recovery of both BUN and glycocalyx structure when compared to the untreated AKI mice and no significant difference from the healthy mouse group. Four-methyumbelliferone, a drug known to inhibit the synthesis of hyaluronan, a key glycocalyx component in AKI, weaken the protective efficacy of dexamethasone.

**[Conclusion]** These results indicate the important role of glycocalyx in the peritubular capillaries during AKI. Dexamethasone was ineffective in attenuating the severity of AKI when glycocalyx cannot be restored because of impaired glycocalyx synthesis.

○沼田 朋大<sup>1)3)</sup>、清水 俊一<sup>2)</sup>、井上 隆司<sup>1)</sup>、森 泰生<sup>3)</sup>

1)福岡大学 医学部 生理学講座、2)横浜薬科大学 薬理学、

3)京都大学大学院 地球環境学堂

酸化ストレスで活性化される Transient Receptor Potential(TRP)M2は、カルシウム( $\text{Ca}^{2+}$ )透過型非選択的イオンチャネルであり、活性酸素種が多く発生する炎症部位のサイトカイン産生に関わることが知られている。しかし、活性酸素が多く発生する心臓の虚血・再灌流時にTRPM2がどのような役割を果たしているかは不明である。そこで、野生型マウス(WT)およびTRPM2欠損マウス(M2KO)を用いて、左冠状動脈結紮による虚血・再灌流の影響を比較検討した。TTC(トリフェニルテトラゾリウムクロライド)染色により虚血・再灌流後の傷害領域を計測したところ、M2KOでは心臓の傷害の程度がWTと比べて軽減していた。次に心臓におけるTRPM2の発現をRT-PCR法にて確認し、単離心筋細胞にパッチクランプ法を適用することで、TRPM2の機能的発現を確認した。細胞内にTRPM2の活性化剤であるADP riboseを添加することで得られた電流は、TRPM2に特徴的な直線的な電流-電圧曲線を持つことが分かった。次に低酸素・再酸素化刺激を単離心筋細胞に負荷した際の影響をfura-2による $\text{Ca}^{2+}$ イメージングで行ったところ、再酸素化時に細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度上昇が起こることが分かった。この細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度上昇は、活性酸素種のスカベンジャーであるN-アセチルシステインやtironを前処置しておくことで抑制されること、TRPM2の阻害剤であるeconazol処置によって抑制されることが分かった。さらにM2KOから単離した心筋細胞では、低酸素・再酸素化時に起こる細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度上昇が抑制された。最後に、ランゲンドルフ灌流装置を用いて、虚血・再灌流時における左心室圧、心拍数、収縮力の変化を調べた。その結果、上記に用いた活性酸素種のスカベンジャー・TRPM2阻害剤の投与時やM2KO組織では、再灌流時の機能障害からの回復が促進されることが分かった。これらの結果より、TRPM2は虚血・再灌流時には心臓の組織傷害及び機能障害因子として働いていることが強く示唆された。今後、心筋梗塞等の虚血性変化を主微とする病態の改善に向け、TRPM2を分子標的とした治療薬の開発が望まれる。

## 一過性の遠隔部虚血コンディショニングはエクソソームを介して心保護作用を発揮する

○泉 康雄<sup>1)</sup>、山口 雄大<sup>2)</sup>、岡 真優子<sup>3)</sup>、田中 昌子<sup>4)</sup>、塩田 正之<sup>1)</sup>、  
葭山 稔<sup>2)</sup>、三浦 克之<sup>1)4)</sup>、岩尾 洋<sup>1)5)</sup>

1)大阪市立大学大学院 医学研究科 分子病態薬理学講座、2)同 循環器内科学講座、

3)京都府立大学大学院 生命環境科学研究科 食環境安全性学講座、

4)大阪市立大学大学院 医学研究科 薬効安全性学講座、5)四天王寺大学 教育学部

**【背景】**我が国の慢性心不全患者数は、年々、増加している。近年、非薬物療法、特に運動療法が心不全患者の運動耐容能を増加させ、QOLを改善することが明らかとなってきたが、合併症等により十分な運動療法を行えない患者も少なくない。一過性の遠隔部(四肢)虚血コンディショニング(remote ischemic conditioning : RIC)は、心筋梗塞(MI)前の虚血プレコンディショニング効果やMI後の再灌流障害に対するポストコンディショニング効果(心保護作用)を有することが知られている。本研究では、慢性心不全モデルラットに対して、繰り返し行うRIC処置による心保護効果を調べた。

**【方法】**ラットの冠動脈を結紮して心筋梗塞を作製した。心筋梗塞4週後の慢性期に超音波法にて心機能評価を行い、無作為に非処置群とRIC処置群に分けた。RIC処置は乳児用止血バンドを用い、ラットの両側後肢に対して5分の虚血と5分の開放を繰り返し5ケール、毎日行った。4週間後、血行動態、心機能評価を行った後、剖検した。左室間質の線維化はシリウスレッド染色にて、酸化ストレス度を血中活性酸素代謝産物(d-ROM)値にて、左室におけるmRNA発現および血中エクソソームに含まれるmicroRNA発現は定量RT-PCR法にて、タンパク質レベルはウェスタンプロット法にてそれぞれ評価した。また、分化させたC2C12細胞を低酸素状態にした際のmicroRNA発現を調べた。

**【結果】**非処置群およびRIC群間に血圧や心拍数、梗塞サイズに差はなかったが、非処置群に比べてRIC群では左室収縮末期容量は有意に減少し、左室駆出率(LVEF)も有意に改善した。さらに、非処置群のLVEFが4週間でより悪化する傾向を示したのに対して、RIC群のLVEFは治療前より改善傾向を認めた。梗塞周辺領域における左室間質の線維化はRIC群で有意に軽減した。対照群に比してMI非処置群で上昇したd-ROM値は、RIC群で有意に低下した。左室の熱ショックタンパク質レベルは、対照群に比べて非処置群で増加し、RIC群ではさらに増加した。MI非処置群で亢進した左室の線維化関連mRNA発現は、RIC群で抑制された。さらに、血中エクソソームの量はRIC群で有意に増加していた。エクソソーム中のmicroRNA解析では、線維化mRNA発現を抑制的に制御するmicroRNA-29(miR-29)の発現がRIC群で亢進していた。分化させたC2C12細胞を低酸素にするとmiR-29発現が増加したことから、RIC処置により骨格筋がmiR-29を豊富に含むエクソソームを分泌している可能性が示された。

**【考察】**繰り返し行う一過性のRIC処置は、酸化ストレスの抑制や血中エクソソームに含まれるmicroRNAの情報伝達による心保護作用を発揮できる可能性がある。

## 梗塞巣周辺領域の心筋老化誘導における ミトコンドリア GTP 結合タンパク質 Drp1 の役割

○西田 基宏<sup>1)2)3)</sup>、外山 喬士<sup>1)</sup>、北島 直幸<sup>1)2)</sup>、西村 明幸<sup>1)</sup>、  
富田 拓郎<sup>1)</sup>、石川 達也<sup>2)4)</sup>

1)自然科学研究機構 岡崎統合バイオサイエンスセンター 心循環シグナル研究部門、  
2)九州大学大学院 薬学研究院創薬産学官連携講座、3)JST さきがけ「疾患代謝」、  
4)味の素製薬株式会社

心筋梗塞後の非梗塞巣におけるエネルギー代謝異常が慢性心不全の原因となることが古くから示唆されている。しかし、正常に血液供給されているこの領域でミトコンドリアが形態機能異常(リモデリング)を引き起こす理由についてはよくわかっていない。我々は心筋梗塞モデルマウスの梗塞周辺部位の心臓において、低酸素誘導因子の発現増加とこれに伴う心筋細胞の早期老化が誘導されていることに着目した。ラット新生児心筋細胞に低酸素刺激を行うと、一過的にミトコンドリアの分裂が誘導された。低酸素刺激では細胞障害や老化は誘導されなかった。一方、再酸素化を施した心筋細胞では、ミトコンドリア分裂は解除されたものの、老化陽性細胞数が有意に増加していた。再酸素化後の心筋細胞老化はミトコンドリア分裂阻害剤 Mdivi-1 を処置することできほぼ完全に抑制された。ミトコンドリアの分裂は、GTP 結合タンパク質 dymanin-related protein 1(Drp1)の活性化により引き起こされる。低酸素刺激は、Drp1 のジスルフィド結合を惹起することでミトコンドリア分裂を誘導した。この過程に Cys624 残基が必須であることから、Cys624 の酸化修飾の関与が示唆された。一方、再酸素化後の老化した心筋細胞において、ATP 消費能の低下に伴う細胞内 ATP 量の増加が観察された。これを指標に細胞老化を抑制する既承認薬のスクリーニングを行ったところ、細胞膜イオンチャネル阻害薬の一つが低酸素 / 再酸素化後の心筋老化をほぼ完全に抑制することを見出した。マウス心筋梗塞モデルにおいても、本薬剤を冠動脈結紮後 1 日後から持続投与することで非梗塞領域における Drp1 の活性化および心臓リモデリングが有意に抑制された。以上の結果は、低酸素誘発性の Drp1 活性化が心筋梗塞後リモデリングの誘導に関わることを強く示唆しているとともに、これを抑制することが慢性心不全の新たな治療戦略につながる可能性を示している。

○稻野辺 厚、都築 千鶴、倉智 嘉久

大阪大学大学院 医学系研究科 分子細胞薬理学講座

先天性 QT 延長症候群(LQTS)は体表面心電図の QT 間隔の延長を伴う表現型を呈し、多型性心室頻拍から、失神・突然死に至るリスクを伴う症候群である。I型 LQTS(LQT1)は心室筋活動電位再分極相で機能するカリウム電流  $I_{K_s}$  のポアサブユニット KCNQ1 における変異であり、遺伝子診断された LQTS 患者の約 40% を占める。LQT1 変異は KCNQ1 分子内に偏在するが、その約 3 分の 1 が細胞質領域(CPD)に認められる。そのため、LQTS 患者全体の約 1 割が同領域における変異を有する。LQT1 変異はチャネルの電気的特性である不活性化を促進し、活性化曲線を脱分極側へシフトする。さらに、細胞膜への移行量を低下させることによって、チャネルの電流量を減少させることが知られている。しかし、これら多様な LQT1 変異の作用発現機構の詳細は不明である。そこで、本研究では、LQT1 変異体の細胞膜への移行量を決定する分子機構の解明を目的とした。

アフリカツメガエル卵母細胞に HA タグを細胞外領域に挿入した KCNQ1 を発現させ、細胞表面に露出した HA タグを指標に、KCNQ1 の移行量を定量した。すると、LQT1 変異体の膜移行量は電流量と相関することが判った。異所性発現系において、野生型 KCNQ1 も、LQT1 変異体も共に細胞内小器官に多く局在していたが、これらの分子は未分解であった。そのため、LQT1 変異体は、異常蛋白質を標的とする小胞体関連分解を回避していると推定された。

KCNQ1 の細胞質領域は CaM 存在下でヘテロ 8 量体を形成することが知られている。そこで、複合体の熱安定性に対する LQT1 変異の効果を検討した。すると、変異は多様に複合体の熱安定性を低下したが、その熱安定性は膜移行量に極めて強く相関することが判った。KCNQ1 と CaM の結合様式を分割型 GFP 再構成法で検討すると、複合体はそれら 2 分子からなるヘテロ 2 量体を単位とする tetramer of dimers として存在し、CaM は膜直下で KCNQ1 の細胞質領域と結合していることが判った。これは、複合体の安定性が 2 つの蛋白質間相互作用を主因とすることを示唆する。以上の結果から、KCNQ1 の細胞質領域の熱安定性の向上は、LQT1 変異体の膜移行量を増加し、カリウム電流量の確保に寄与する可能性が示唆された。

## エンドセリン-1によって誘発される PDGF受容体のトランス活性化を介した ERK1/2のリン酸化機構

○堀之内 孝広、星 晓壯、原田 拓弥、Karki Sarita、東 恒仁、寺田 晃士、  
Nepal Prabha、堀口 美香、三輪 聰一  
北海道大学大学院 医学研究科 細胞薬理学分野

**【背景・目的】**慢性心不全患者では、その病態の進展に伴って、血清エンドセリン-1(ET-1)濃度が上昇することが知られている。また、慢性心不全患者では、進行性の骨格筋萎縮が高頻度に発生するものの、骨格筋の肥大によって心臓機能が改善することが報告されている。骨格筋の肥大には、筋芽細胞から筋管細胞への分化が重要な役割を担っている。しかしながら、筋芽細胞において、ET-1によって活性化されるシグナル伝達機構については不明な点が多い。本研究では、ラット骨格筋細胞(L6細胞)の筋芽細胞を用いて、ET-1によって誘発されるERK1/2のリン酸化の分子機構について、薬理学的に検討した。

**【方法】**RT-PCR法を用いて、L6筋芽細胞に発現するエンドセリン受容体(ETR)サブタイプ(ET<sub>AR</sub>・ET<sub>BR</sub>)をmRNAレベルで確認した。筋芽細胞において、ET-1によって誘発されるERK1/2のリン酸化は、Western blot法を用いて解析した。ダイナミン依存性のインターナリゼーションを抑制するため、アデノウイルスを用いて、ダイナミンのドミナントネガティブ変異体(K44A)を筋芽細胞に過剰発現させた。

**【結果】**L6筋芽細胞において、ET<sub>AR</sub>及びET<sub>BR</sub>のmRNA発現が検出された。ET-1は、濃度依存的なERK1/2のリン酸化を引き起こした。ET-1によるERK1/2のリン酸化は、選択的ET<sub>AR</sub>遮断薬、選択的G<sub>q/11</sub>タンパク質阻害薬、選択的MEK1阻害薬によって、ほぼ完全に抑制された。また、ET-1によるERK1/2のリン酸化は、血小板由来成長因子受容体(PDGFR)チロシンキナーゼ阻害薬によって完全に消失したが、上皮細胞成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼによって抑制されなかった。ET-1によるERK1/2のリン酸化は、ダイナミンのドミナントネガティブ変異体(K44A)の過剰発現によって、有意に抑制された。

**【考察】**L6筋芽細胞において、ET<sub>AR</sub>及びET<sub>BR</sub>の発現が認められたが、ET-1によるERK1/2のリン酸化に関与するサブタイプは、ET<sub>AR</sub>であることが明らかになった。そして、ET-1によるERK1/2のリン酸化の分子機構として、①ET<sub>AR</sub>の活性化→②G<sub>q/11</sub>タンパク質の活性化→③ダイナミン依存性のET<sub>AR</sub>のインターナリゼーション→④PDGFRのトランス活性化→⑤MEK1の活性化→⑥ERK1/2のリン酸化、というカスケードの関与が示唆された。骨格筋におけるPDGFRの活性化は、筋芽細胞から筋管細胞への分化を抑制することが報告されていることから、ET-1は、PDGFRのトランス活性化を介して、筋芽細胞から筋管細胞への分化を抑制することによって、慢性心不全患者の骨格筋萎縮に関与する可能性が推測された。

## ヒト血管内皮細胞における GRK2 および $\beta$ -arrestin2 の高血糖誘発性 ROS 産生への寄与

○水野 夏実<sup>1)</sup>、坂田 公正<sup>1)2)</sup>、服部 裕一<sup>1)</sup>

1) 富山大学大学院 医学薬学研究部 分子医科薬理学講座、

2) 同 医学薬学教育部 呼吸循環総合外科

**【背景・目的】**近年、GPCR kinase(GRK)及び $\beta$ -arrestinはGPCRシグナル制御以外の病態生理学的機能を持つ可能性が議論されている。我々は、種々の血管内皮細胞にGRK2が発現すること、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC)においては高グルコースによる活性酸素(ROS)産生にGRK2が促進的に関与することを報告した。また、GRK2及び $\beta$ -arrestin2はNO産生機構において拮抗的に機能することを見いたしました。しかし、GRK2の作用メカニズムは未解明のままであることから、高血糖による血管内皮細胞障害メカニズムの解明を目的とし、ROS産生機序を中心にGRK2及び $\beta$ -arrestin2が及ぼす影響について検討する。

**【方法】**HUVECにGRK2及び $\beta$ -arrestin2のsiRNAを導入し、高グルコース条件下で培養後、ROS産生への影響の検討、ROS産生に重要なNADPHオキシダーゼ(NOX)発現、ROSシグナルとの関連が強いサイトカイン及び血管内皮細胞接着分子発現について検討した。また、GRK2及び $\beta$ -arrestin2の細胞内局在変化について、免疫蛍光染色法により検討した。

**【結果・考察】**GRK2ノックダウン及び $\beta$ -arrestin2ノックダウンは共に、高グルコース誘発性ROS産生増強を抑制した。ROSにより発現の増加が知られているVCAM-1については、高グルコースでmRNA発現レベルが上昇し、GRK2あるいは $\beta$ -arrestin2のノックダウンにより発現レベルがさらに上昇した。しかし、NOX4の発現については、高グルコースによる発現レベルの上昇をGRK2ノックダウンは抑制するが、一方 $\beta$ -arrestin2ノックダウンはむしろ促進した。また、ROS誘発性炎症性サイトカインであるIL-6産生については $\beta$ -arrestin2ノックダウンは促進する一方、GRK2ノックダウンは大きな影響を与えたかった。GRK2と $\beta$ -arrestin2が別々に機能している可能性を示唆し、両者の細胞内局在変化について観察した結果、高グルコース刺激初期ではGRK2は細胞膜近傍に、 $\beta$ -arrestin2は細胞質で強く発現しているが、時間依存的に細胞質内で共局在が増加した。これらの結果より、高グルコース誘発性ROS産生に対してGRK2及び $\beta$ -arrestin2は促進的に機能することが明らかになったが、NOX4や炎症性サイトカインへの影響の違いから、別々の機序で制御していると示唆される。しかし、共局在の増加から両者は密接に制御しあう可能性も考えられ、今後詳細に検討したい。

## HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pitavastatin の podocyte 保護効果と BMP-7 の関与及びその機序について

○大東 誠、中田 徹男、小原 幸、鳥羽 裕恵

京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野

**【背景・目的】** Podocyte は糸球体における濾過バリアの本体として重要な役割を担っていることが知られており、様々な腎疾患において腎障害と相關した podocyte 障害が報告されている。一方、HMG-CoA 還元酵素阻害薬(statin)は腎保護効果を示すことが報告されているが、その詳細なメカニズムは未だ不明な点が多い。当研究室では streptozotocin(STZ)誘発糖尿病モデルラットを用いた検討において、pitavastatin(Pit)が podocyte 保護効果を示し、その機序に bone morphogenetic protein(BMP-7)が関与していることを報告した。そこで今回、培養 podocyte を用いて、Pit による podocyte 保護効果の詳細な機序について検討を行った。

**【方法】** 培養マウス podocyte を用いて、5 mM の糖負荷を行った健常群(NG)、25 mM の糖負荷を行った病態群(HG)、25 mM の糖負荷と Pit 100 nM の負荷を行った治療群(HG+Pit)の3群を作成した。さらに Pit の podocyte 保護効果に対する BMP-7 の関与を検討するため、BMP-7 siRNA を導入して治療群と同様の処置を施した群(HG+Pit+siRNA)を作成し、どの遺伝子の転写産物もターゲットにしない negative control siRNA を導入した群を対照として用いた。実験期間終了後、LDH の測定、apoptosis 核の観察、caspase-3 活性の測定を行った。また BMP-7、synaptopodin、WT-1 の mRNA 発現の測定、BMP-7、MYPT1、p-MYPT1 のタンパク発現を検討した。

**【結果】** BMP-7 の mRNA、タンパク発現は HG 群で有意に減少し、Pit はこれを有意に抑制した。また、HG+Pit+siRNA 群では Pit 投与にも関わらず、HG 群と同レベルまで BMP-7 発現が抑制された。Apoptosis 核、caspase-3 活性、LDH 遊離は HG 群で有意に増加し、Pit はこれらを有意に改善した。しかし、HG+Pit+siRNA 群では Pit による改善は認められなかった。さらに HG 群において synaptopodin、WT-1 の mRNA 発現減少と p-MYPT1 タンパク発現増加が認められ、これらは Pit 投与により有意に改善された。しかし、HG+Pit siRNA 群では Pit の改善効果は認められなかった。

**【結論】** Pit は 25 mM 糖負荷を行った培養 podocyte に対し、保護効果を示した。BMP-7 のサイレンシングにより、その保護効果が消失したことから、Pit の podocyte 保護効果は、Rho-kinase 活性化抑制を介した BMP-7 の発現減少の抑制であることが示唆された。

○中野 大介<sup>1)</sup>、土井 研人<sup>2)</sup>、西山 成<sup>1)</sup>

1)香川大学 医学部 薬理学、2)東京大学 救急部 集中治療部

**【背景】**Lipopolysaccharide(LPS)は敗血症の主要な要因である。敗血症に伴う急性腎障害(AKI)は全身血行動態の急激な変化が原因であるとの説が有力である。すなわち、低血压や血管透過性の亢進に伴う腎血流量の低下および糸球体濾過の減少が原因とされている。しかしながら、ICUでは全身血行動態の回復が尿量の回復に繋がらないことも、しばしばみられる。そこで我々は敗血症性AKI(乏尿および腎障害)発症時の腎臓を生体イメージングすることにより、従来までの方法では検証できなかった病態解析を行った。

**【方法および結果】**C57Bl/6マウスを用い、LPS腹腔内投与あるいは盲腸結紮・穿刺法によりAKIを誘導した。LPSあるいは腸内細菌をAtto565により蛍光標識したところ、Atto565は近位尿細管において確認でき、その尿細管において選択的にFITC標識イヌリン(i. v. bolus)の滞留が確認された。この尿滞留は敗血症誘導2時間後で既に生じており、時間依存的(2、6、24、46時間後)に増悪した。抗TNF- $\alpha$ 抗体により全身性炎症を緩和した場合においても、同様の変化が確認された。lipid Aを除去したLPSやToll-like receptor4欠損マウスを用いた場合、上記の変化に著明な改善がみられた。敗血症早期(6時間後)において、FITCイヌリンの近位尿細管への流入速度に変化はみられず、流出速度に遅延がみられたことから、糸球体濾過が正常レベルの段階から、近位尿細管以降のネフロンにおいて尿滞留が生じていることが示唆された。イメージング実験後、病理学的所見を観察したが、円柱等、器質的な管腔閉塞は確認できなかった。また、蘇生輸液により尿流量が回復するには、Atto565蓄積尿細管における管腔内液流速の上昇が必須であった。最後に、敗血症腎における微小循環を可視化・測定したところ、傍尿細管毛細血管において微小血栓による血球循環不全が生じていた。これらの毛細血管では血漿循環は残存していたが、低酸素によるミトコンドリア活性の低下が確認された。これらミトコンドリア活性の低下した尿細管と尿流速に位置的相関関係は確認できなかった(2、6、24時間後)。

**【考察】**以上の結果より、LPSなどの敗血症誘導物質が近位尿細管Toll-like receptorに作用することによる近位尿細管管腔内液(尿)の滞留が、敗血症性AKI早期における乏尿に重要であることが示唆された。また蘇生輸液への応答性も、これらの尿細管における反応に依存している可能性が示された。尿細管ミトコンドリア活性は敗血症性AKIからの回復に重要なことが示唆されているが(Tran et al. JCI 2011)、急性期における尿生成障害への関与は見いだせなかった。

## 強心薬レボシメンダンの敗血症マウスに対する有益な効果とその作用機構

○坂田 公正<sup>1)2)</sup>、横尾 宏毅<sup>3)</sup>、王 強<sup>1)</sup>、高階 道徳<sup>1)</sup>、  
Lobna A Abedelzaher<sup>1)</sup>、今泉 貴博<sup>1)</sup>、坂本 卓弥<sup>1)</sup>、大橋 若奈<sup>1)</sup>、  
芳村 直樹<sup>2)</sup>、服部 裕一<sup>1)</sup>

1)富山大学大学院 医学薬学研究部 分子医科薬理学講座、

2)同 医学薬学教育部 呼吸循環総合外科、3)常葉大学 健康プロデュース学部 健康栄養学科

レボシメンダンは、今まで最もよく研究されている  $\text{Ca}^{2+}$  sensitizer で、欧米では非代償性心不全の治療に用いられている。限定的な報告ではあるが、レボシメンダンが敗血症性心機能障害をオフセットし、血行動態を改善することが示唆されており、現在、敗血症性ショックの患者に対するレボシメンダンの効果に関する臨床試験が、積極的に実施されている。レボシメンダンはまた抗炎症的作用を有し、そうだとすれば、レボシメンダンは敗血症治療薬として価値がある可能性が理論的に考えられる。今回、我々は、レボシメンダンが、臨床的に有用なモデルとされる盲腸結紮・穿孔(CLP)誘発性敗血症マウスにおいて、実質的に有益な作用をもつかを検討し、さらにマウスマクロファージの cell line である RAW264.7 を用いて、レボシメンダンが敗血症を軽減する機構について検証した。

CLP 誘発性敗血症マウスにおいて、心エコーにより、駆出率(EF)や短縮率(%FS)の低下を伴う心機能不全が観察され、有意な血圧低下が認められたが、レボシメンダンの持続注入により、心機能低下と低血圧は有意に改善した。CLP 敗血症マウスでは、血中の TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  といった炎症性サイトカインの上昇がみられたが、これはレボシメンダンにより有意に抑制された。さらに、敗血症性急性肺傷害の組織所見も、レボシメンダンにより改善した。RAW264.7細胞において、リポポリサッカライド(LPS)を投与により、I $\kappa$ B $\alpha$  の degradation, NF- $\kappa$ B の核内移行に加え、ERK1/2, JNK, p38 といった MAPKs の活性化、Akt の活性化が認められたが、これらの変化にはレボシメンダンは影響を与えたかった。しかし、非ヒストン核蛋白の主要成分として知られ、新たな起炎性因子である HMGB1 (high mobility group box 1) の、LPS による核内から細胞外への移行を、レボシメンダンは強く抑制した。

レボシメンダンは、強心薬として、敗血症における臓器不全の一つとして認められる心機能不全を改善することが期待されるだけでなく、炎症性サイトカインレベルの上昇を軽減させて全身性炎症を軽減する作用を有することが示されたが、この作用には HMGB1 炎症シグナリングの抑制が関係しているものと結論される。

## 左室肥大および心血管死における NO 産生低下の関与： 基礎的および臨床的知見

○筒井 正人<sup>1)</sup>、亀崎 文彦<sup>2)3)</sup>、真弓 俊彦<sup>3)</sup>、尾辻 豊<sup>2)</sup>

1)琉球大学 大学院 医学研究科 藥理学

2)産業医科大学 医学部 第二内科学、3)同 救急医学

一酸化窒素(NO)は、3つのNO合成酵素アイソフォーム(nNOS、iNOS、eNOS)から産生される。ヒト心臓には、生理的条件下で、全てのNOSsが発現している。我々は過去に、全てNOSsを欠損させたマウスが、左室肥大および心血管死を引き起こすことを明らかにした(Circulation 2008、Circ J 2010)。最近、高血圧者のみならず正常血圧者においても、心電図左室肥大が将来の心血管死のリスクファクターであることが報告された(Hypertension 2009)。しかし、その機序は不明である。我々は、自身のマウス研究の成果を踏まえて、『心電図左室肥大を有する正常血圧者における心血管死リスクの増加には、NO産生低下が関与している』と仮説を立てた。この仮説を検証するために、579名の正常血圧男性労働者において、心電図左室肥大を有する73名(左室肥大群)と、年齢、ウエスト周囲径、収縮期血圧、拡張期血圧に関して1対1傾向スコアマッチングした73名(対照群)を検討した。左室肥大群における血漿NOxレベルは、対照群に比して有意に低下していた( $P < 0.05$ )。左室肥大に対するオッズ比は、血漿NOxレベルの第3三分位群(41.8 μmol/l以上)と比較して、第1三分位群(21.2 μmol/l以下)で4.98( $P < 0.05$ )、第2三分位群(21.2～41.8 μmol/l)で1.99( $P=0.10$ )であった。酸化ストレスの指標である血漿8-isoprostaneレベルは、対照群に比して左室肥大群で有意に増加していた( $P < 0.05$ )。以上本研究では、心電図左室肥大を有する正常血圧者において、血漿NOxレベルが有意に低下し、血漿8-isoprostaneレベルが有意に増加していることを明らかにした。これらの結果から、心電図左室肥大を有する正常血圧者における心血管死リスクの増加には、NO産生低下並びに酸化ストレスが関与していることが示唆された(Hypertension 2014; 64: 516-522)。

## ビリルビンは血管内皮細胞を活性化させて、 虚血後血管新生を促進する

○池田 康将<sup>1)</sup>、金井 佑亮<sup>1)2)</sup>、堀ノ内 裕也<sup>1)</sup>、石澤 有紀<sup>1)</sup>、木平 孝高<sup>1)</sup>、  
宮本 理人<sup>3)</sup>、石澤 啓介<sup>4)</sup>、土屋 浩一郎<sup>3)</sup>、玉置 俊晃<sup>1)</sup>

1)徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学分野、

2)徳島大学 医学部 スチューデントラボ、

3)徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 医薬品機能生化学、

4)同 臨床薬剤学

**【目的】**ビリルビン(Bil)軽度高値の集団では心血管病の発症が低いことが明らかにされ、末梢動脈疾患(PAD)においても、Bil値が罹患率や予後と関連すると報告されている。そのメカニズムとして Bil の抗酸化作用や血管弛緩作用が示唆されているが、Bil の血管内皮への直接的な作用については明らかではない。本研究では、Bil の血管内皮活性化のメカニズムについて検討した。

**【方法・結果】**ヒト大動脈内皮細胞を用いて *in vitro* 解析を行った。Bil 刺激により endothelial nitric oxide synthase(eNOS) リン酸化ならびに Akt リン酸化は亢進した。Bil による eNOS リン酸化亢進作用は phosphatidylinositol 3-kinase(PI3K) 阻害剤である LY294002 にて抑制された。Bil は内皮細胞の増殖・遊走・管腔形成を促進し、Bil によるこれらの内皮機能活性化は LY294002 にて抑制された。In vivo での検討に、マウス下肢虚血モデルを作製して、虚血後の血管新生への Bil 投与群ならびに vehicle 投与群の 2 群間で比較・検討した。レーザー血流計による虚血後血流についての検討では、vehicle 投与群と比較して Bil 投与群では虚血肢における血流回復の促進を認め、また CD31 免疫染色による毛細血管密度の検討においても、vehicle 投与群と比較して、Bil 群において毛細血管密度は増加していた。

**【結論】**Bil は Akt-eNOS 依存性に内皮機能を活性化して、虚血後血管新生を促進することで、PAD の病態抑制に寄与していることが示唆された。

## イントラファットによるラット大動脈血管弛緩および収縮機能への影響

○阿曾 吉孝<sup>1)</sup>、小野 真太郎<sup>2)</sup>、片野 由美<sup>3)</sup>、石幡 明<sup>3)</sup>

1)山形大学 大学院 医学系研究科 看護学専攻、2)秋田大学医学部附属病院、

3)山形大学 医学部 看護学科 基礎看護学講座

**【背景・目的】**我が国では、高血圧や糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病が増加している。脂質異常症の中でも高中性脂肪血症(高TG血症)が内皮機能に与える影響については不明な点が多い。そこで、本研究では高TG条件下でアセチルコリン、ニトロプルシド、フェニレフリン、アンジオテンシンⅡによる血管弛緩および収縮反応をラット摘出大動脈標本を用いて測定し、高TG血症が血管平滑筋と内皮機能に与える影響を検討した。

**【研究方法】**実験は山形大学医学部動物実験指針を遵守して行った。5～6ヵ月齢の雄性Fischer344ラットから胸部大動脈を摘出し、作製した内皮無傷標本および除去標本をKrebs-Henseleit液を満たしたorgan bathに懸垂した。標本をコントロール群とイントラファット処置群に無作為に分け、両群共に1時間安定させてからアセチルコリン、ニトロプルシドによる弛緩反応、フェニレフリンおよびアンジオテンシンⅡに対する収縮反応を測定した。

**【結果】**内皮無傷標本ではイントラファット処置群のアセチルコリンに対する弛緩反応が減弱した。また、フェニレフリン、アンジオテンシンⅡによる血管収縮反応は有意に増強した。一方、内皮除去標本ではニトロプルシド、フェニレフリン、アンジオテンシンⅡいずれに対しても血管弛緩および収縮反応に有意差は見られなかった。

**【考察】**高TG血症は血管内皮機能障害をおこすことでムスカリン受容体を介した弛緩反応の減弱と $\alpha_1$ 、ATII受容体を介した収縮反応の増強を惹起することが示唆された。

## 活性酸素・窒素種が NO-sGC-cGMP 経路を介する血管弛緩反応に及ぼす影響

○田和 正志、下里 貴、岩崎 広高、今村 武史、岡村 富夫

滋賀医科大学 薬理学講座

**【目的】**一酸化窒素(NO)は血管平滑筋に存在する可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)を刺激することによりcGMPを産生し血管を拡張させるが、sGCのヘム鉄およびシステイン残基の酸化還元状態がNOによる本酵素活性化の重要な制御因子となっている。病的な血管では活性酸素・窒素種の産生が亢進しており、NO-sGC-cGMP経路を介する弛緩に影響を及ぼすことが広く知られている。本研究ではそのメカニズムを解明するため、peroxynitriteあるいはhydrogen peroxideがsGCヘム鉄の酸化還元状態に及ぼす影響に着目して検討した。

**【方法】**雄性Sprague-Dawley系ラットから摘出した腸骨動脈より条片標本を作製し、peroxynitrite(30 μM)、hydrogen peroxide(100 μM)あるいはそれらの溶媒処置(1時間)下における各種薬物により生じる等尺性張力変化を観察した。なお、今回使用したアゴニストは、acidified NaNO<sub>2</sub>、nitroglycerin(NTG)、BAY 41-2272(BAY 41：ヘム鉄が2価の状態のsGCをNO非依存的に活性化するsGC stimulator)、BAY 60-2770(BAY 60：ヘム鉄が3価の状態あるいは外れた状態のsGCをNO非依存的に活性化するsGC activator)、8-Br-cGMPの5種である。

### 【成績】

1) peroxynitriteの影響 acidified NaNO<sub>2</sub>、NTG、BAY 41による弛緩反応はperoxynitrite処置により減弱したのに対して、BAY 60の反応は増強した。ただし、その程度はBAY 41、BAY 60に比べてacidified NaNO<sub>2</sub>、NTGでより顕著であった。peroxynitrite曝露によるこれらの影響はSOD(200 U/mL)あるいはtempol(3 mM)といったラジカル消去剤を処置しても消失しなかった。一方、抗酸化剤であるN-acetylcysteine(1 mM)を同時に処置しておくと、BAY 41の反応性減弱およびBAY 60の反応性増強はみられなかった。なお、8-Br-cGMPによる弛緩反応はperoxynitriteを処置しても明らかな影響を受けなかった。

2) hydrogen peroxideの影響 hydrogen peroxide処置によりacidified NaNO<sub>2</sub>およびNTGによる血管弛緩反応は顕著に減弱したが、BAY 41、BAY 60、8-Br-cGMPによる反応は明らかな影響を受けなかった。また、NTGの反応性減弱はcatalase(1,200 U/mL)を処置しておくことにより消失したが、SOD(200 U/mL)ではしなかった。

**【結論】**peroxynitriteは代謝物ではなくそれ自身がsGCのヘム鉄を酸化する、つまりNO非感受性のタイプへと変化させることが示唆された。ただし、peroxynitriteはsGCのヘム鉄のみならずシステイン残基に対しても修飾する可能性が高いと考えられる。一方、hydrogen peroxideはヘム鉄の酸化還元状態には影響を及ぼさないものの、おそらくはシステイン残基を酸化することによりNOのsGC活性化を抑制すると推察される。

## モノクロタリン誘発ラット肺高血圧発症・進展に及ぼす eukaryotic elongation factor 2 kinase (eEF2K) の影響

○亀島 聰、風間 恭輔、岡田 宗善、山脇 英之

北里大学 獣医薬理学

**【背景・目的】**肺高血圧症は、肺小動脈の器質的変化や過収縮、炎症性反応などが誘因となり肺動脈圧が上昇し最終的には右心不全により死に至る難治性疾患である。近年、eEF2K (Calmodulin kinase III) を含むカルモジュリン関連タンパク質が循環器疾患の病態を制御するという報告がなされているが、血管病変におけるこれらの関与について検討した報告は少ない。当研究室では、自然発症高血圧ラットの腸間膜動脈において eEF2K 発現が亢進し (BBRC 2011)、炎症性反応 (AJP-Heart 2013) 及び血管平滑筋の遊走・増殖 (Acta Physiol 2014) の促進を介して高血圧症進展に関わることを明らかにした。しかし、現在のところ肺高血圧症の病態に及ぼす eEF2K の影響は全く検討されておらず本研究ではそれを明らかにすることを目的とした。

**【材料と方法】**5週齢の雄性 Wistar rat に monocrotaline (MCT : 60 mg/kg) を単回腹腔内投与し (MCT 群)、肺高血圧症モデルを作成した。対照群 (Cont 群) には等量の生理食塩水を投与した。eEF2K 特異的阻害薬 A484954 (2.5 mg/kg) の腹腔内投与は MCT 投与と同時に開始し、連日行った (A484954 群)。2週間後、右頸静脈よりカテーテルを挿入し肺動脈圧を測定した後、心臓を摘出し左右の心室重量を測定した。また右心室及び肺組織の薄切切片を作成後ヘマトキシリン・エオジン染色し、心筋細胞の肥大化及び肺動脈壁リモデリングを検討した。さらにウエスタンブロット法を用いて肺組織における発現解析を行った。

**【結果】** MCT 群は Cont 群と比較して平均肺動脈圧が上昇し、右心室重量/左心室重量比 (RV/LV) が増加した。A484954 群では、MCT 群と比較して平均肺動脈圧及び RV/LV が減少した。また、MCT 群において心筋細胞の肥大化、肺動脈内腔の狭小化及び血管壁肥厚が観察された。A484954 群ではこれらの器質的変化が有意に改善された。さらに MCT 群の肺組織において、主要な活性酸素種 (ROS) 産生酵素である NADPH oxidase (NOX)-1 のタンパク質発現が亢進し、A484954 群ではこれが抑制された。

**【総括】** 本研究では eEF2K 阻害薬 A484954 の長期投与が MCT 誘発肺高血圧と続発する右心肥大を抑制することを初めて示した。また、A484954 投与により MCT による NOX-1 発現誘導が抑制されたことから、eEF2K は NOX-1/ROS 経路を介して肺高血圧症の発症・進展に関わることが示唆された。今後、この詳細なメカニズムを明らかにすることで eEF2K が新たな肺高血圧症の創薬標的となることが期待される。

○高成 広起<sup>1)</sup>、高橋 正起<sup>1)</sup>、馬 芳芳<sup>1)</sup>、増田 季美子<sup>1)</sup>、近藤 秀和<sup>2)</sup>、森島 真幸<sup>1)</sup>、高橋 尚彦<sup>2)</sup>、小野 克重<sup>1)</sup>

1)大分大学医学部 病態生理学講座、2)同 循環器内科・臨床検査診断学

**【背景】**心房細動は、心房組織の線維化による構造的リモデリングと心筋イオンチャネルの発現変化による電気的リモデリングによって慢性化すると考えられている。脂質代謝異常は心房組織の炎症・線維化を惹起し、心房細動の基質を形成する可能性がある。脂質負荷が心房組織の炎症・線維化、および心房細動発症に及ぼす影響を検証した。

**【方法】**野生型マウス(WT; 10週齢)および炎症収束メディエーターであるIL-10をノックアウトした慢性炎症モデルマウス(KO; 12週齢)それぞれに通常食(ND)もしくは高脂肪食(HFD)を4週間与えた4群(WT-ND: n=5, WT-HFD: n=5, KO-ND: n=7, KO-HFD: n=5)で、以下の項目を比較した。①心・体重量、②血清コレステロール、③心臓超音波検査による心機能、④心電図パラメーター、⑤経食道高頻度ペーシングにより誘発された心房細動の持続時間。その後に摘出したマウスの心臓の心房組織から抽出したRNAを用いてreal-time PCR法を行い、線維化の評価とイオンチャネル・トランスポーターの遺伝子発現変化の検証を行った。またマウス心室筋から抽出した蛋白を用いてWestern blot法を行い、線維化の評価とギャップ結合蛋白の発現変化の検証を行った。

**【結果】**WTマウスとKOマウスのいずれにおいても、HFDによる体重増加傾向、および血清コレステロール値の有意な上昇が確認された。心臓超音波検査では、左房径を含めて有意な差を認めなかった。心電図では、心房の興奮時間を示すP波幅がWT-NDに比べてKO-HFDで有意に延長した。心房細動の持続時間は、KO-HFD群で他のいずれの群と比較しても有意に長かった。real-time PCR法の結果、KOマウスではWTマウスに比べて線維化マーカーである $\alpha$ -SMAの遺伝子発現が有意に増加し、 $\text{Na}^+$ チャネルと $I_{\text{K}_1}$ チャネルの遺伝子発現は慢性炎症により減少した。一方、心房組織の興奮伝播に関与するギャップ結合蛋白Cx40の遺伝子発現は脂質負荷によって有意に減少した。心室筋では線維化を示す $\alpha$ -SMAの蛋白発現が、慢性炎症および脂質負荷によって増加する傾向が見られたが有意差は見られなかった。また、心室のギャップ結合蛋白であるCx43は心房と同様に脂質負荷によって減少する傾向が見られた。

**【結論】**慢性炎症は線維化を惹起し、 $I_{\text{K}_1}$ チャネル增加による不応期短縮、 $\text{Na}^+$ チャネル減少による心房伝導障害を生じた。一方、脂質負荷は慢性炎症による線維化を促進し、さらにギャップ結合蛋白の発現を減少させた。脂質負荷は、慢性炎症による組織学的に加えて、高度な電気生理学的リモデリングを生じ、心房組織における不整脈基質の形成を更に悪化させて心房細動をより長く持続させたと考えられた。

○千葉 俊樹<sup>1)2)</sup>、近藤 直人<sup>2)</sup>、清水 直子<sup>2)</sup>、高原 章<sup>1)</sup>

1)東邦大学 薬学部 薬物治療学、2)トーアエイヨー株式会社

**【目的】**持続性心房細動の症例では、発作性心房細動で生じる頻回興奮が心房の有効不応期(ERP)を短縮させるため、結果として頻回興奮が心房細動の持続に寄与することが知られている(Af begets Af)。電気的リモデリングが生じた心房筋に対する各種抗不整脈薬の作用特性を明らかにするため、ウサギ心房高頻度刺激モデルを構築して心房ERPに対する薬物の作用を正常ウサギと比較検討した。

**【方法】**雄性 NZW ウサギを麻酔し、開胸下で左心耳に刺激・記録用の電極を装着した。心房高頻度刺激を施行した電気的リモデリング群と心房刺激を施行しなかったコントロール群の2群に分けた。心房高頻度刺激(600 bpm)は術後1週間より2~4週間にわたり継続して実施した。高頻度刺激後の電気生理学的評価は麻酔下で行い、各種薬物が心房ERP(基本刺激周期: 250、200、150 ms)に与える作用を評価した。評価には以下の薬物を用いた。Ⅲ群抗不整脈薬として *dl*-sotalol(6 mg/kg, n=5)、マルチチャネル阻害薬として amiodarone(10 mg/kg, n=4) および bepridil(1 mg/kg, n=5)、心房選択的な作用を有する薬物として late  $I_{Na}$ 阻害薬 ranolazine(10 mg/kg, n=6)、 $I_{KACH}$ 阻害薬 tertiapin-Q(0.03 mg/kg, n=5)、ならびに  $I_{Kur}$ /late  $I_{Na}$ 阻害薬 vernakalant(3 mg/kg, n=5)。

**【結果】**電気的リモデリング群の心房ERPはコントロール群に比べ有意に低値であった( $P < 0.05$ )。電気的リモデリング群において *dl*-sotalol、amiodarone および bepridil は有意にERPを延長させた( $P < 0.05$ )。その効果はコントロール群と同程度であった。一方、ranolazine および tertiapin-Q は電気的リモデリング群で ERP 延長作用を有意に増大させたが、その効果はコントロール群に比べ有意に大きかった( $P < 0.05$ )。Vernakalant は電気的リモデリング群で ERP を有意に延長させたが、コントロール群よりも有意な ERP 延長作用の増大は 250 ms のみで認められた( $P < 0.05$ )。

**【結論】**国内で臨床使用可能な抗不整脈薬(*dl*-sotalol、bepridil および amiodarone)のERP延長作用は電気的リモデリング群とコントロール群と同程度であったが、新規機序として心房細動細動治療効果が期待される ranolazine、tertiapin-Q および vernakalant のERP 延長作用は電気的リモデリング群で増大したことから、これら薬物の標的チャネルは電気的リモデリングが生じた心房筋に対する治療ターゲットとして有望と考えられる。

○ 笹渕 航平<sup>1)</sup>、目時 莉沙<sup>1)</sup>、松下 尚子<sup>2)</sup>、高橋 将文<sup>3)</sup>、谷口 俊一郎<sup>4)</sup>、  
弘瀬 雅教<sup>1)</sup>

1) 岩手医科大学 薬学部 分子細胞薬理学講座、2) 同 医学部 内科学講座 循環器内科学分野、  
3) 自治医科大学 分子病態治療センター 炎症・免疫研究部、  
4) 信州大学大学院医学研究科 疾患予防医科学系分子腫瘍学

**【目的】** 高血圧による左心房への圧負荷は、心房炎症を誘発し心房細動のリスクとなる可能性がある。一方、組織障害による引き起こされる非感染性の自然炎症は、インフラマソームによって惹起されることが報告されている。今回、心房細動発症におけるインフラマソームの関与を apoptosis-associated speck-like adaptor protein(ASC-KO) と interleukin-1  $\beta$  (IL-1  $\beta$ -KO) の遺伝子改変マウスを用いて検討した。

**【方法】** 10週齢の野生(WT)、ASC-KO、IL-1  $\beta$ -KO マウスに大動脈縮窄術(TAC)を施行し、心臓に圧負荷をかけた。TAC 施行1週間後、食道に挿入した双極電極を用いて左心房ペーシングをおこない、心房細動の誘発について検討した。IL-1  $\beta$  と caspase-1 の mRNA 量について、定量 RT-PCR 法を用いて検討した。加えて免疫組織染色(抗 Mac-3 抗体を使用)で、心房組織へのマクロファージの浸潤を検討した。

**【成績】** WT マウスでは TAC 施行で TAC 非施行と比し心房細動の発生率が有意に增加了。ASC-KO マウスにおいても同様に TAC 施行で TAC 非施行と比し心房細動の発生率が有意に增加了。一方、IL-1  $\beta$ -KO マウスでは、TAC 施行と TAC 非施行で心房細動発生頻度は共に低く、有意な差はなかった。WT と ASC-KO では TAC 施行で TAC 非施行と比し IL-1  $\beta$  の mRNA 発現が有意に増加していた。一方、IL-1  $\beta$ -KO マウスでは、TAC 施行と TAC 非施行で IL-1  $\beta$  の mRNA 発現は認めなかった。Caspase-1 の mRNA 発現は、マウスの種類によらず TAC 施行で TAC 非施行と比較して有意に増加していた。また、抗 Mac-3 抗体陽性細胞の数も、マウスの種類によらず TAC 施行で TAC 非施行と比較して有意に増加していた。

**【結論】** 今回の結果から、心房細動発症には、ASC を介さないインフラマソームが関与している可能性が示唆された。

○西村 有平<sup>1)2)3)4)5)</sup>、川端 美湖<sup>1)6)</sup>、梅本 紀子<sup>1)</sup>、島田 康人<sup>1)</sup>、  
黒柳 淳哉<sup>1)</sup>、張 貝貝<sup>1)</sup>、宮部 雅幸<sup>6)</sup>、田中 利男<sup>1)2)3)4)5)</sup>

1)三重大学 大学院医学系研究科 薬理ゲノミクス、2)同 システムズ薬理学、  
3)三重大学 メディカルゼブラフィッシュ研究センター、  
4)同 新産業創成研究拠点 オミックス医学研究室、  
5)同 生命科学研究支援センター バイオインフォマティクス、6)同 医学部 臨床麻酔部

近年、様々な抗癌薬の開発が進み、癌に対する治療成績が向上する一方、多様な副作用も報告されている。特に心臓に対して副作用が出現する場合は、予後不良となることもあるため、心毒性のメカニズムを解明することは極めて重要である。マルチキナーゼ阻害薬であるソラフェニブは、腎細胞癌、肝細胞癌に対する有効な治療薬であるが、左室機能障害や心筋虚血などの心毒性を有することが明らかにされているが、そのメカニズムについては不明な点が多い。本研究では、ソラフェニブの心毒性のメカニズム解明を目的として、ゼブラフィッシュをモデル動物としたシステムズ薬理学的解析を行った。まず、蛍光イメージングを用いたゼブラフィッシュ心機能解析により、ソラフェニブがゼブラフィッシュにおいても心毒性を有することを明らかにした。また、トランск립トーム解析により、ソラフェニブを投与したゼブラフィッシュの心臓では、stanniocalcin 1(stc1)遺伝子の発現が低下していることを見出した。さらに、アンチセンス核酸により stc1 をノックダウンしたゼブラフィッシュにおいて心機能が低下すること、stc1 を一過性に過剰発現したゼebraフィッシュではソラフェニブの心毒性が減弱することを明らかにした。また、ヒト由来心筋細胞においても、ソラフェニブ投与により STC1 の発現が低下することと、活性酸素が増加することを見出した。以上の結果より、ソラフェニブの心毒性には、STC1 の発現低下が重要な役割を担っていることが示唆された。また、抗癌薬の心毒性メカニズム解析におけるゼebraフィッシュの有用性が明らかとなった。

○柏木 仁<sup>1)</sup>、結城 幸一<sup>1)</sup>、小島 史章<sup>1)</sup>、糸井 志麻<sup>1)</sup>、成宮 周<sup>2)</sup>、牛首 文隆<sup>1)</sup>

1)旭川医科大学 医学部 薬理学講座、

2)京都大学大学院 医学研究科 神経細胞薬理学教室

**【背景・目的】**タバコ煙にはニコチンやタールをはじめ数千種類の化学物質が含まれており、生体に対し多彩な作用を示す。喫煙は、血栓症発症のリスクを増大させるとされており、また、ニコチンには血小板凝集促進作用があることが知られている。しかし、ニコチン以外のタバコ煙中成分の血小板に対する作用については、未だ不明な点が多い。本研究では、ニコチンとタールを除去したタバコ煙抽出液である CSE(Cigarette Smoke Extract)を用い、タバコ煙中の成分が血小板機能に及ぼす作用を解析した。

**【方法】**マウス血液から多血小板血漿(PRP)と洗浄血小板浮遊液を調製した。トロンボキサン(TX)A<sub>2</sub>受容体アゴニストである U-46619、コラーゲンもしくはアデノシン三リン酸(ADP)で血小板凝集を惹起し、これらの凝集に及ぼす CSE の作用を解析した。また、血小板 cAMP 濃度および TXA<sub>2</sub>産生に及ぼす CSE の作用を検討した。

**【結果・考察】**CSE は、ニコチンと同様に、単独では血小板凝集を惹起しなかった。しかし、CSE は、ニコチンとは逆に、U-46619 による血小板凝集を濃度依存的に抑制した。CSE は、コラーゲンによる血小板凝集も濃度依存的に抑制したが、ADP で惹起された血小板凝集に対する CSE の抑制作用は軽微であった。また、CSE は血小板 cAMP 濃度に影響を与えるなかった。一方、CSE は血小板にアラキドン酸を添加した際の TXA<sub>2</sub>産生を濃度依存的に抑制した。

**【結論】**CSE は、血小板からの TXA<sub>2</sub>産生量を減少させ、血小板凝集を抑制することが示唆された。

○川崎 博己、高取 真吾

松山大学 薬学部 臨床薬学教育研究センター

ラット腸間膜動脈には血管収縮性の交感神経と血管拡張性のカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)神経が密に分布し、血管緊張度調整を行っている。ラット腸間膜動脈の免疫組織化学的研究において、tyrosine hydroxylase(TH)含有交感神経と CGRP 含有神経は接近した状態で分布する事が明らかになり、両神経が神経一神経間伝達を介して相互作用を行っている可能性が示唆されている。一方、我々は nicotinic acetylcholine(ACh) receptor (nAChR)の作動薬である nicotine が血管弛緩作用を起こす事を見いだし、その機序として交感神経から遊離されたプロトン( $H^+$ )が隣接する CGRP 神経に作用して発現する事を明らかにした。そこで、本研究では、ラット腸間膜動脈血管周囲神経間伝達におけるプロトンの役割について検討した。

**【方法】** ラット腸間膜動脈灌流標本(内皮除去)を用いて血管反応と標本から流出した灌流液の pH レベルを測定した。また、摘出腸間膜細動脈において pH 感受性蛍光試薬を用いて血管周囲の pH レベルも測定した。

**【結果】** 標本の経壁電気刺激によって頻度依存性の pH レベルの低下が生じた。この pH 低下は、除神経によって消失し、guanethidine または高濃度 capsaicin 前処置によって半減した。外因性 ACh によって内皮非依存性弛緩とともに pH 低下が発現した。この pH 低下は、guanethidine および ruthenium red では抑制されず、atropine および高濃度 capsaicin 前処置によって抑制された。一方、ACh 誘発弛緩反応は、atropine および ruthenium red で著明に抑制された。低濃度 capsaicin により pH 低下と血管弛緩が観察された。これらの反応は、ruthenium red および高濃度 capsaicin 前処置によって著明に抑制された。pH 感受性蛍光液を用いた研究において、ACh, nicotine および低濃度 capsaicin によって血管周囲に pH 低下による蛍光が観察された。これら作動薬による pH 低下は、 $Ca^{2+}$ 除去によって消失した。ACh による pH 低下は、高濃度 capsaicin 前処置によって抑制されたが、guanethidine では抑制されなかった。nicotine の反応は、guanethidine および高濃度 capsaicin 前処置によって抑制された。低濃度 capsaicin による反応は、capsazepine および高濃度 capsaicin 前処置によって抑制された。

**【考察】** プロトンは交感神経ばかりでなく CGRP 神経からも神経衝撃によって遊離されると思われる。神経から遊離されたプロトンは、CGRP 神経上の TRPV1 を刺激し CGRP 遊離を起こして血管弛緩を起こすと考えられる。また、CGRP 神経から遊離されたプロトンは同神経の TRPV1 に働き positive feedback を介して神経活動を強めていることが示唆される。血管周囲神経間伝達においてプロトンは、過剰な交感神経活動による血管収縮を抑制する役割を果たしていると考えられる。

○若林 夢人、西山 良太、齊藤 真也、石川 智久

静岡県立大学 大学院 薬学部 薬理学講座

**【背景・目的】**肝星細胞(HSC)は肝臓の肝細胞と類洞内皮細胞の間隙に存在する血管壁細胞であり、生理条件下では静止型HSCと呼ばれる。この細胞が収縮・弛緩することで類洞内の血流量を調節すると報告されているものの、静止型HSCの収縮を直接評価した報告はなかった。静止型HSCは肝疾患時に活性型HSCとなり、線維化を引き起こし、さらに恒常に類洞径を小さくすることで門脈血流抵抗を高め、門脈圧亢進症を引き起こすことも知られている。しかし静止型HSCについてはその評価法が無いため、収縮と病態との関連性についての検討が困難であった。これまでHSCの収縮性を評価するアッセイ系として、唯一I型コラーゲン中にHSCを培養し、ゲル格子全体の縮みを評価する方法が用いられてきた。しかし、この方法ではコラーゲン格子面積の減少が不可逆であるため、細胞の弛緩に関しては検討ができないこと、試薬の処置を少なくともオーバーナイトでインキュベートするため、血流調節のような短時間での変化や細胞単体レベルの収縮力については検討できないといった問題点が挙げられる。そこで本研究では、マウスから単離した初代培養HSC、特に、未だ収縮機構が明確にされていない静止型HSCを用いてHSCの収縮性に関する信頼性の高い新規アッセイ系の確立を行った。

**【方法】**ddY系雄性マウスより消化酵素によって単離した細胞から、密度勾配遠心法によりHSCを単離した。I型コラーゲンに蛍光色素でラベリングされた直径 $2\text{ }\mu\text{m}$ ラテックスビーズを添加し、ガラスボトムディッシュ上で固め、その上にHSCを播種した。10%FBS含有DMEMにて一晩インキュベートした後、測定に使用した。蛍光ビーズを含むコラーゲンゲルを用いることで、コラーゲンの縮み・伸展に応じてビーズが移動する。この時ビーズが細胞に近づく時を収縮、離れる時を弛緩とした。

**【結果及び考察】**静止型HSCは細胞内に含まれるビタミンAにより自家蛍光を発することが知られている。そこで、コラーゲンゲル上に播種した細胞を観察したところ自家蛍光が見られたため、静止型HSCと判断した。この細胞のmRNAをRT-PCRで増幅したところ、Endothelin(ET)receptor type Aの存在が認められた。静止型HSCにET-1(10nM)を作用させたところ、コラーゲンゲル内のビーズが細胞に向かって移動した。さらに、このビーズの移動はET受容体拮抗薬であるBosentan( $10\text{ }\mu\text{M}$ )処置により抑制された。以上のことよりHSCの単一細胞での収縮を評価することができ、新規アッセイ系の有用性が示された。また、静止型HSCがET-1により収縮することが示された。

## 転移性腎癌における分子標的薬治療と動脈硬化性病変進行に関する臨床的検討

○一柳 統<sup>1)</sup>、高井 諭<sup>1)</sup>、内藤 整<sup>1)</sup>、牛島 正毅<sup>1)</sup>、八木 真由<sup>1)</sup>、  
櫻井 俊彦<sup>1)</sup>、谷内田 優季<sup>1)</sup>、山岸 敦史<sup>1)</sup>、黒田 悠太<sup>1)</sup>、西田 隼人<sup>1)</sup>、  
柴崎 智宏<sup>1)</sup>、川添 久<sup>1)</sup>、福原 宏樹<sup>2)</sup>、中山 尚子<sup>1)</sup>、成澤 貴史<sup>1)3)</sup>、  
加藤 智幸<sup>1)</sup>、長岡 明<sup>1)</sup>、富田 善彦<sup>1)</sup>

1)山形大学医学部 腎泌尿器外科学講座、2)日本海総合病院 泌尿器科、  
3)鶴岡市立荘内病院 泌尿器科

**【目的】**分子標的薬導入により転移性腎癌の治療予後は大きく改善したが長期有害事象については十分には明らかでない。腎癌症例において動脈硬化病変の経時的变化を調査し分子標的薬の血管への影響と予後との関連を検討することを研究目的とした。

**【対象と方法】**2005/1月から2012/12月まで8年間に当科と関連病院で治療開始した転移性腎癌全89症例の診療録を後向的に調査し、次の除外条件で症例を選択した。診療録廃棄による詳細不明2例、データ記載不備の1例、単純CT画像が利用不能5例、mTOR阻害剤(mTORi)単独治療1例、さらに腎癌発生頻度や心血管病変の有病率に性差が報告されているため女性全21症例を除外した結果、本検討では男性59例を解析対象とした(分子標的群)。比較として腎癌に対する部分切除手術症例(男性、20症例)を用いた(対照群)。対照群の選択基準は、術後癌再発なく無治療経過観察例のうち単純CTが利用可能な2010/3/1以降の一連の20症例とした。観察期間は2010/10月までとした。動脈硬化の指標として腹部大動脈石灰化指数(ACI:aortic calcification index)を計測した。これは単純CT画像で腹部大動脈断面円弧を12等分し石灰化を有する弧の合計数を12で除算したものを各断面で求め平均化した値である。今回は腹腔動脈分岐から大動脈分岐までの腹部大動脈を10mmスライス厚のCT画像を用いACIを測定した。各症例においてtyrosine kinase阻害剤(TKI)投与開始前と最終CT撮影時の比較を行った。対照群では術前CTと経過観察中の直近CTとで評価した。さらにACIの年次変化率を評価CTの経過期間で除算し求め比較検討した。その他年齢やbody mass index(BMI)等の臨床的因子を比較検討した。統計学的解析にはフリーウェアRを用いた。

**【結果】**分子標的群では平均で、治療開始時年齢：63.6歳、BMI：22.5kg/m<sup>2</sup>、投与薬剤はTKIではsorafenib、sunitinib、pazopanib、axitinib、dovitinib、mTORiではeverolimusとtemsirolimus、症例の大半が逐次的に数剤で治療されていた。全生存期間、全薬物治療期間、全TKI治療期間の中央値(Kaplan-Meyer)は各々3.2、3.12、1.81年であった。ベースラインと最終ACIはそれぞれ平均12.4と16.4、ACI年次変化率は1.98であった。一方対照群では平均で、年齢62.7歳、BMI：24.0kg/m<sup>2</sup>、ベースラインと最終ACIは8.8と10.1でありこれらは分子標的群と統計学的有意差を認めなかつたが、ACI年次変化率は0.36と有意に低値を示し(p=0.03, U-test)、全例生存あった。これはACI年次変化率が生存率に影響する可能性を示唆すると考えられ、分子標的群をACIカットオフ値1.5でACI:High(n=21)とACI:Low(n=8)の2群に分けると、生存期間中央値は2.1と4.9年となり有意に前者が短縮していた(p=0.01, Logrank test)。

**【結論】**転移性腎癌男性例における分子標的薬治療では動脈硬化病変が促進される可能性が、さらに病変悪化が速いほど生存率を低下させる可能性が示唆された。

## 坐骨神経の慢性絞扼モデルラットの足底動脈は NCX を介した $\text{Ca}^{2+}$ 排出障害により収縮応答性が亢進する

○石田 裕丈、古川 琢麻、齊藤 真也、石川 智久

静岡県立大学 大学院 薬学部 薬理学講座

**【目的】**神経障害性疼痛は難治性の疾患であり、その発生機序が不明であるが故に有効な治療薬が存在せず、患者の QOL の低下が著しい。坐骨神経損傷による神経障害時に、術足側足底部の血流障害が発生することは知られているが、疼痛との因果関係はおろか、血流障害の発生機序すらも明らかとなっていない。本研究では絞扼性坐骨神経損傷(CCI)モデルラットの足底部摘出血管を用いて、神経損傷による血管収縮応答性の亢進機序を解明した。

**【方法】**7週齢の Wistar 系雄性ラットの坐骨神経をブレイドシルクで絞扼し、手術4週間の11週齢ラットの術足側足底動脈と正常足側のそれを単離し、内皮細胞を保存した状態で約 2 mm 幅のリング標本を作製した。標本に 2 本のタンゲステンワイヤーを通してトランスデューサーとホルダーに固定して発生張力を測定した。

**【結果】**ノルアドレナリンと U46619 の濃度反応曲線(CRC)は正常足側に比べて術足側では低濃度側にシフトした。ノルアドレナリンの累積投与において Rho kinase 阻害薬 H-1152、protein kinase C 阻害薬 GF 109203X、電位依存性カルシウムチャネル阻害薬 nifedipine、受容体作動性カチオンチャネル阻害薬 2-APB を其々単独で作用させたが、患足側の CRC は依然として低濃度側にシフトしていた。次に、 $\text{Ca}^{2+}$ ionophore である A231817、および nifedipine、2-APB 存在下で  $\text{Ca}^{2+}$  の累積投与を行った。正常足側、術足側どちらも収縮は生じたが、その CRC の最大反応は術足側で有意に増強されていた。そこで、 $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$  exchanger(NCX) 阻害薬 KB-R7943 存在下でノルアドレナリンの累積投与を行った。正常足側と術足側を比較すると CRC に変化はなかった。一方、 $\text{Na}^+-\text{K}^+$ ATPase 阻害薬 Ouabain 存在下でノルアドレナリンの累積投与を行ったところ、術足側においては control と比較して CRC は低濃度側にシフトしたが、正常足側では変化がなかった。

**【考察】**従来 CCI による収縮応答性の亢進は  $\alpha_1$ 受容体数の増加によるものと解釈されてきた。本研究において、経路の異なる複数の受容体刺激に対して、いずれも収縮応答性が亢進していた。さらに  $\text{Ca}^{2+}$ 排出タンパク質である NCX の機能が破綻していることでこの亢進反応が生じていることがわかった。NCX の  $\text{Ca}^{2+}$ 排出抑制に少なくとも  $\text{Na}^+-\text{K}^+$ ATPase は関与していないことが分かった。

## 心臓型 Na/Ca 交換体(NCX1)に対する 狭心症治療薬ニコランジルの機能促進作用

○渡邊 泰秀<sup>1)</sup>、韋 嘉章<sup>2)</sup>、竹内 和彦<sup>2)</sup>、山下 寛奈<sup>1)</sup>、田代 美由紀<sup>1)</sup>、  
喜多 紗斗美<sup>3)</sup>、岩本 隆宏<sup>3)</sup>、渡邊 裕司<sup>2)</sup>、木村 純子<sup>4)</sup>

1)浜松医科大学 基礎看護学講座 健康科学領域 医療薬理学、

2)同 臨床薬理学講座、3)福岡大学医学部 薬理学講座、4)福島医科大学 薬理学講座

**【目的】**狭心症治療薬のニコランジルは、ATP 感受性 K チャネル( $K_{ATP}$ )開口作用、亜硝酸薬様作用、抗酸化作用を示す。Lathrop らは、ニコランジルの自発興奮と triggered activity の抑制作用による抗不整脈作用を 1990 年に報告した。Triggered activity の遅延性後脱分極(DADs)は、心筋細胞内  $Ca^{2+}$  が高くなることによって生じる  $Na^+/Ca^{2+}$  交換電流( $I_{NCX}$ )等の一過性内向き電流の関与が知られている。

**【方法】**我々は、モルモット心室筋細胞と NCX1 を遺伝子導入した線維芽細胞の  $I_{NCX}$ に対するニコランジルの作用を、ホールセル - クランプ法と fura-2 による細胞内  $Ca^{2+}$  濃度分析法を用いて検討した。

**【結果】**ニコランジルは、 $I_{NCX}$ を  $1 \mu M$  前後から濃度依存性に促進し  $100 \mu M$  で最大効果を示した。 $I_{NCX}$  促進作用を起こすニコランジルの  $Ca^{2+}$  流入モードの  $EC_{50}$  値は  $8.3 \mu M$ 、 $Ca^{2+}$  排出モードは  $6.6 \mu M$  であった。次に、膜透過性 cGMP 誘導体である 8-Br-cGMP を細胞外液に灌流すると、 $I_{NCX}$ に対するニコランジルの促進作用と同様に、8-Br-cGMP  $100 \mu M$  は  $I_{NCX}$ を増大させた。グアニル酸サイクラーゼ阻害薬の ODQ は、ニコランジル誘発  $I_{NCX}$  に対して抑制作用を示した。これらの結果は、fura-2 を用いた細胞内  $Ca^{2+}$  濃度分析実験においても同様な結果を得た。ニコランジルの心室筋細胞内 cGMP 増加による  $I_{NCX}$  促進作用を確認するため、wild type NCX1 と NCX1 の細胞内調節部位である 5 番目と 6 番目のループを取り除いた mutant を用いて検討した。ニコランジルは mutant の  $I_{NCX}$ に対する作用はなかった。また、ウアバインと 1 Hz の電気刺激誘導した DADs に対してニコランジルは抑制作用を示した。

**【考察】** $K_{ATP}$  開口作用を持つニコランジルは、心室筋細胞の活動電位持続時間を短縮し細胞内  $Ca^{2+}$  流入を抑制するほか、cGMP 依存性経路を介する NCX1 の  $Ca^{2+}$  排出モード促進により、心室筋細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を下げ、DADs を抑制する可能性を示した。

○那須 史明<sup>1)</sup>、倉上 和也<sup>1)2)</sup>、石井 邦明<sup>1)</sup>

1)山形大学医学部 薬理学講座、2)同 耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

**【背景】**第三世代ジヒドロピリジン系カルシウムチャネルブロッカーであるアゼルニジピンの降圧作用は特徴的であり、血漿中濃度と相関せず緩徐に発現し長期的に持続する。これはアゼルニジピンの高い脂溶性及び血管組織親和性によるものだと考えられている。同じ第三世代のアムロジピンの降圧作用も緩徐で長期的ではあるが、作用は血漿中濃度と相関し、また脂溶性はアゼルニジピンに比べ低い。一方、近年電位依存性イオンチャネルが刺激によりインターナリゼーションされることが報告されている。インターナリゼーションされたイオンチャネルは、細胞内輸送を経て再利用もしくは分解されるため、イオンチャネル活性は長期的に抑制されることが考えられる。これらのことから、アゼルニジピンがその標的であるCav1.2チャネルをインターナリゼーションする可能性を考えた。

**【目的】**アゼルニジピンの作用にCav1.2チャネルの量的な修飾が関与している可能性を検討する。

**【方法】**HEK293細胞に $\alpha_{1c}$ サブユニット(Cav1.2)、 $\beta_{2c}$ 及び $\alpha_{2}\delta$ サブユニットを発現させ、蛍光免疫染色法により細胞膜上のCav1.2チャネルを標識した。アゼルニジピン $10^{-5}$  M、アムロジピン $10^{-5}$  M、ニカルジピン $10^{-5}$  Mをそれぞれ1 h、6 h 処置し、処置なし群とのCav1.2チャネルの細胞膜発現量を比較した。解析は共焦点レーザ走査型顕微鏡を用いて行った。

**【結果・考察】**アゼルニジピン $10^{-5}$  M 6 h 処置群においてCav1.2チャネルの細胞膜発現量が減少した。一方、処置なし群、アムロジピン $10^{-5}$  M 処置群、ニカルジピン $10^{-5}$  M 処置群、アゼルニジピン $10^{-5}$  M 1 h 処置群では変化がみられなかった。この結果から、アゼルニジピン処置により細胞膜上のCav1.2チャネルがインターナリゼーションされた可能性、または合成されたCav1.2チャネルの細胞膜への輸送が抑制された可能性が示唆された。アゼルニジピンの作用が血漿中濃度と相関しないという特徴は、このような量的変化が一因であるのかも知れない。アゼルニジピンとアムロジピン及びニカルジピンのCav1.2チャネル膜発現量に対する影響の差に、各薬物の脂溶性の違いが関与しているのかなどについて今後さらに検討していく。



# YIA 演題

## AT<sub>1</sub>アンジオテンシンⅡ受容体/βアレスチン2バイアスシグナルは α'β型カゼインキナーゼ2の活性化を介して幼弱心筋細胞の L型Ca<sup>2+</sup>チャネルを活性化させる

○柏原 俊英、中田 勉、郭 晓光、山田 充彦

信州大学 医学部 分子薬理学教室

**【目的】** アンジオテンシンⅡ(AII)は、抵抗血管を収縮させて強力な昇圧作用を生じることは広く知られているが、心臓で陽性変力作用を有するか否かは定まっていない。しかし最近我々は、マウス新生児心室筋細胞(NVMC)で AII が L型 Ca<sup>2+</sup>チャネル(LTCC)活性を約2倍増加させることを見出した。これは βアドレナリン受容体刺激による LTCC 活性化に匹敵する強度の反応である。そこで本研究では、AII による LTCC の活性化の分子機序を明らかにすることを目的とした。

**【方法・結果】** 初めに C57BL6マウスより単離した成体心室筋細胞(AVMC)と NVMC で AII が LTCC 活性に与える影響をパッチクランプ法のホールセルモードで検討した。2時間の AII(3 μM) 刺激は NVMC の LTCC 活性を約2倍に有意に増加させたが、AVMC の LTCC 活性を全く変化させなかった。さらにマウス心筋細胞株 HL-1 細胞で検討したところ NVMC と同じ結果が得られた。この反応は AT<sub>1</sub>受容体阻害薬のカンデサルタン(10 μM)で有意に抑制されたが、AT<sub>2</sub>受容体阻害薬の PD123319(3 μM)では抑制されなかった。

AT<sub>1</sub>受容体は、共役する G<sub>q/11</sub> 又は βアレスチン1/2を活性化させる。そこで HL-1 細胞でこれらのノックダウンの効果を検討したところ、βアレスチン2のノックダウンは AII による LTCC の活性化を完全に抑制したが、G<sub>q/11</sub>及びβアレスチン1のノックダウンはこの反応を抑制しなかった。また PKC 阻害薬の Go6983(0.5 μM)もこの反応を抑制しなかった。ところで心筋細胞では、AT<sub>1</sub>受容体刺激はサイクリン依存性キナーゼ阻害因子 p27<sup>KIP</sup> の分解を介して α'β型カゼインキナーゼ2(CK2)を活性化させる。そこで CK2α' のノックダウンを検討したところ、AII による LTCC の活性化は消失した。一方、p27<sup>KIP</sup> をノックダウンした細胞では LTCC 活性はコントロールに比べて有意に増大しており、AII 刺激を加えても更なる LTCC 活性の増大は示さなかった。また p27<sup>KIP</sup> の分解制御因子であり AT<sub>1</sub>受容体刺激で活性化される Src/Abl チロシンキナーゼの選択的阻害薬ボスチニブ(2 μM)は、AII による LTCC の活性化を有意に抑制した。最後に、CK2α' の発現量をウェスタンプロットで比較したところ、AVMC に比べて NVMC は約7倍、HL-1 細胞は約4.5倍と有意に多くの CK2α' を発現していた。

**【結論】** AT<sub>1</sub>受容体刺激による βアレスチン2バイアスシグナルは、Src/Abl の活性化と p27<sup>KIP</sup> の分解を介して α'β型 CK2を活性化し幼弱心筋細胞の LTCC を活性化させることが示唆された。

## Haloperidol による心不全増悪作用メカニズム

○篠田 康晴、田頭 秀章、福永 浩司

東北大学大学院 薬学研究科 薬理学分野

**【背景・目的】**抗精神病薬 haloperidol は統合失調症などの精神疾患に汎用されるが、近年では不整脈や心停止などの副作用を有することが明らかとなっている。一方で haloperidol がどのようなメカニズムでこれらの副作用を発現するのかについては現在のところほとんどわかっていない。Haloperidol は、ドパミン受容体などの阻害剤として知られるが、一方で小胞体の IP<sub>3</sub>受容体を調節する sigma-1 受容体に対する拮抗作用も有する。私達はこれまでに横行大動脈狭窄術(TAC)を施した圧負荷心不全モデルマウスにおいて、sigma-1 受容体の活性化が、心臓における sigma-1 受容体発現量の低下や筋小胞体-ミトコンドリアにおける Ca<sup>2+</sup>動態・ATP 産生の異常を改善し、心機能不全を軽減することを報告した。これらの経緯から、haloperidol による心毒性における sigma-1 受容体の関与を検討した。

**【方法】**TAC マウスに haloperidol および ATP 産生賦活剤 sodium pyruvate の慢性経口投与を行い、心不全病態および生存率に対する影響を検討した。また、新生ラット初代培養心筋細胞にアンギオテンシンⅡ(Ang II)及び haloperidol を処置し、細胞の形態、Ca<sup>2+</sup>動態、sigma-1 受容体発現量、ATP 産生に対する影響を検討した。

**【結果・考察】**TAC 後2週のマウスにおいて、haloperidol 投与は対照群と比較して、有意に心機能を低下するとともに、sigma-1 受容体の発現量、ATP 産生を低下させた。さらに、TAC 後4週までの haloperidol 慢性投与は有意に生存率を低下した。また、Sodium pyruvate の併用は、sigma-1 受容体発現量の低下には影響しないが、ATP 産生を改善し、心機能および生存率の低下を有意に改善した。一方、初代培養心筋細胞において、haloperidol 刺激は細胞肥大を誘導するとともに、AngII 刺激による肥大を増悪した。さらに、これらの共処置は sigma-1 受容体の発現量を低下するとともに、ATP 産生を著しく低下させアポトーシスを増悪した。これらの結果から、haloperidol は sigma-1 受容体の不活性化を介して細胞内 Ca<sup>2+</sup>動態の異常およびミトコンドリアにおける ATP 産生低下を引き起こすことで、TAC マウスの心不全病態を悪化させることが明らかとなった。

## 脳血管平滑筋の生体内 $\text{Ca}^{2+}$ イメージングによるアストロサイトの 脳血流制御機構解析

○北島 奈美<sup>1)</sup>、関谷 敬<sup>1)</sup>、金丸 和典<sup>1)</sup>、田中 謙二<sup>2)</sup>、飯野 正光<sup>1)</sup>

1) 東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学教室、

2) 慶應義塾大学 医学部 精神神経科学教室

中枢神経系のグリア細胞であるアストロサイトは、神経細胞に接するとともに脳血管をとり囲む微細突起をもつ特徴的な構造から、脳血流制御に重要であると考えられている。これまで、神経活動に伴う脳血流増加時に、アストロサイトの  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルが上昇することや、アストロサイト  $\text{Ca}^{2+}$  濃度を人為的に上昇させることにより周囲の血管が拡張することなどが報告されており、アストロサイトの  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルは脳血管を拡張させると考えられてきた。しかし、最近アストロサイトの  $\text{Ca}^{2+}$  上昇が血流増加に遅れて起こることや、人為的な  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇は生理的な  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルとは異なることなどが報告されており、アストロサイトによる血流制御機構の統一的な理解はまだ行われていない。脳血流制御機構解析が難しい理由として、多くの研究でアストロサイトによる制御を血管径変化で評価していることが考えられる。血管径は、血圧と血管平滑筋の収縮張力とのバランスにより決まるため、必ずしもアストロサイトの制御を直接には反映していない恐れがある。従って、アストロサイトの機能的役割を解析するためには、血管平滑筋の  $\text{Ca}^{2+}$  動態を直接観測する必要がある。そこで本研究では、アストロサイトと脳血管平滑筋の  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを生体内で比較し、アストロサイトによる血流制御機構を明らかにすることを目的とした。まず、血管平滑筋とアストロサイトに蛋白質型  $\text{Ca}^{2+}$  インジケータを発現させたトランスジェニックマウスを作製し、頭蓋窓を介して生きたままのマウス大脳皮質における脳血管平滑筋とアストロサイト微細突起における  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルの同時可視化を実現した。このマウスを用いて、神経活動が局所の血流増加を引き起こす現象に着目し、血管平滑筋とアストロサイトにおける  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルの可視化を行った。マウス後肢への振動刺激により神経活動を惹起すると、血流増加に対応した血管平滑筋  $\text{Ca}^{2+}$  濃度の低下と、それに引き続いて、増加した血流を元に戻すための  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇を観測することに成功した。この際、アストロサイトの  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルは、血管平滑筋の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇と時空間的に高い相関を示した。この関係を、別の現象でも確認した。持続的な血流増加が起きる REM 睡眠に着目し、血管平滑筋とアストロサイトの  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルを比較した。REM 期の開始に伴う血流増加に伴い、血管平滑筋およびアストロサイトの双方で  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が低下した。また、REM 期の終了に伴う血流減少に対応して、血管平滑筋およびアストロサイトで  $\text{Ca}^{2+}$  濃度は上昇した。これにより、REM 睡眠においても、アストロサイト微細突起の  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルは、血管平滑筋の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度上昇と高い相関を持つことが示された。これらの結果は、アストロサイトの  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルは、従来の考えとは異なり、血管の収縮に関与することを示している。

○刀坂 泰史<sup>1)2)3)</sup>、小山内 崇人<sup>1)</sup>、永井 陽介<sup>1)</sup>、砂川 陽一<sup>1)2)3)</sup>、  
鈴木 秀敏<sup>1)</sup>、和田 啓道<sup>2)</sup>、長谷川 浩二<sup>2)</sup>、森本 達也<sup>1)3)</sup>

1)静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野、

2)国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部、3)静岡県立総合病院

心肥大は予後不良疾患である心不全の発症における危険因子の1つであり、心肥大時には様々な遺伝子発現が変化していることが明らかになっている。当研究室ではヒストンアセチル化酵素 p300による転写因子 GATA4のアセチル化が心肥大における転写調節に重要な役割を果たしていることを見出した。さらに、transducin beta-like protein 1(TBL1)を新規GATA4結合タンパク質として同定した。TBL1はヒストン脱アセチル化酵素3(HDAC3)を含む転写コリプレッサー複合体の構成タンパク質の1つである。TBL1/HDAC3複合体のp300/GATA4転写経路における役割は不明である。そこで本研究では、p300/GATA4転写経路に対する TBL1の機能を明らかにし、その作用機序における HDAC3の関与を選択的 HDAC3阻害剤を用いて明らかにすることを目的とした。

まず、TBL1が転写活性に与える影響について検討した。HEK293T 細胞及び初代培養心筋細胞において、p300/GATA4の共発現及び心肥大促進因子フェニレフリン(PE)刺激により亢進した心肥大反応遺伝子であるナトリウム利尿ペプチド(ANF)やエンドセリン1(ET-1)の転写活性は、TBL1を過剰発現させることで抑制され、反対に TBL1をノックダウンすることで亢進した。さらに TBL1過剰発現により、PE によって誘導される心筋細胞肥大は抑制された。次に TBL1による心筋細胞肥大抑制機構について検討した。p300過剰発現によって亢進した GATA4のアセチル化を TBL1は抑制した。TBL1を過剰発現させることにより HDAC3と GATA4の結合量が増加した。また心筋細胞に PE 刺激を行うことにより、TBL1と HDAC3の結合量が減少した。これらの結果より、TBL1は GATA4に HDAC3をリクルートし、HDAC3による脱アセチル化反応が TBL1による p300/GATA4転写抑制機構に重要であることが推測された。そこで、HDAC3の選択的阻害剤である RGFP966 を用いて、TBL1による p300/GATA4転写経路の抑制における HDAC3の機能を検討した。その結果、TBL1過剰発現は転写反応を抑制したが、RGFP966 添加により、TBL1過剰発現による転写反応の抑制が消失した。また PE によって誘導される心筋細胞肥大についても、転写反応の結果と同様に TBL1過剰発現による細胞肥大の抑制が RGFP966 添加により消失した。

以上より新規 GATA4結合タンパク質 TBL1は GATA4と HDAC3のアダプタータンパク質として作用しており、TBL1は GATA4に HDAC3をリクルートし、HDAC3による脱アセチル化反応を介して p300/GATA4転写経路さらには心筋細胞肥大を抑制することが示唆された。

## 抗精神病薬パリペリドンによる催不整脈作用： 急性房室ブロックウサギを用いた検討

○萩原 美帆子、高田 一唐、神林 隆一、渋田 成二、高原 章

東邦大学 薬学部 薬物治療学研究室

**【目的】** 抗精神病薬パリペリドンは、本邦において因果関係が証明されていないものの複数の死亡症例が本年に報告された薬物であり、心臓への副作用が注目されている。パリペリドンは催不整脈作用を有するリスペリドンの活性代謝物としても知られているが、本薬物の催不整脈作用に関する基礎研究データは少ない。そこで、ウサギを用いた薬物誘発性不整脈検出モデルを構築し、パリペリドンの *in vivo* における催不整脈作用をリスペリドンの作用と比較して検討した。

**【方法】** NZW 系ウサギをイソフルランで麻酔し、血圧と体表面心電図を測定した。カテーテル焼灼法により完全房室ブロックを作製後、60回/分で心室をペーシングした。右外頸静脈より電極カテーテルを挿入し、右心室より単相性活動電位(MAP)を記録した。パリペリドン(0.06、0.6、6、12 mg/kg, n=5)またはリスペリドン(0.03、0.3、3 mg/kg, n=5)をそれぞれ10分間かけて左大腿静脈より投与し、不整脈発生頻度および MAP 持続時間(MAP<sub>90</sub>)の変化を観察した。

**【結果】** パリペリドンは 0.6 mg/kg 以上の用量で QT 間隔および MAP<sub>90</sub> を延長させた。12 mg/kg の投与による QT 間隔の最大変化量は  $72 \pm 13$  ms だった。心室頻拍や torsades de pointes(TdP) が 6 mg/kg で 5 例中 1 例に、12 mg/kg で 5 例中 2 例に出現した。一方、リスペリドンは 0.03 mg/kg 以上の用量で QT 間隔を有意に延長させ、0.3 mg/kg 以上で MAP<sub>90</sub> を有意に延長させた。3 mg/kg の投与による QT 間隔の最大変化量は  $170 \pm 35$  ms だった。心室頻拍や TdP は 3 mg/kg の投与で 5 例中 4 例に検出された。

**【結語】** 本検討で、パリペリドンに不整脈誘発作用が認められた。パリペリドンとリスペリドンの 1 日あたりの内服用量はほぼ同量(6 mg/日)であることから、治療用量を基準としたパリペリドンの催不整脈リスクはリスペリドンよりも小さいと考えられた。しかしながら、パリペリドンの QT 延長用量と催不整脈用量が近接しているため、服用している患者で催不整脈リスクを判断する際には十分に注意を払う必要があると思われる。

癌血管内皮細胞から産生される PGD<sub>2</sub>は血管新生を抑制する

○大森 啓介<sup>1)</sup>、有竹 浩介<sup>2)</sup>、裏出 良博<sup>2)</sup>、村田 幸久<sup>1)</sup>

1)東京大学大学院 農学生命科学研究科 放射線動物科学研究室、

2)筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構

**【背景・目的】**癌の血管内皮細胞は増殖能や遊走能が亢進しており、正常組織の内皮細胞とは異なる性質を示すことが知られている。我々はマウスの癌血管内皮細胞において、脂質メディエーターであるプロスタグランジン D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>)の産生を触媒するリポカリン型合成酵素(L-PGDS)の発現が、正常肺内皮細胞に比較して有意に増加していることを発見した。そこで本研究は、癌増殖における L-PGDS-PGD<sub>2</sub>の役割を明らかにすることを目的とした。

**【方法・結果】**Lewis lung carcinoma をマウスの皮下に移植して癌増殖モデルを作製した。L-PGDS の遺伝子欠損マウス(L-PGDS<sup>-/-</sup>)では、野生型マウス(WT)に比べて移植した癌の成長が非常に早かった。WT の癌を採取して免疫染色を行ったところ、腫瘍血管内皮細胞において L-PGDS の強い発現が観察された。また、L-PGDS<sup>-/-</sup>の移植癌では内皮細胞数が増え、フィブリノーゲンの血管外への漏出増加が観察された。これは L-PGDS の欠損が癌血管の新生と透過性を亢進することを示すものである。

生後5日のマウスの網膜を摘出して新生血管を標識したところ、L-PGDS の欠損は新生血管の分岐数や血管径を増加させることができた。また、クロトンオイルを塗布して炎症を引き起こしたマウスの耳介における血管漏出量を評価したところ、L-PGDS の欠損は血管透過性を亢進させることができた。

単離内皮細胞を用いた tube formation アッセイにおいて、PGD<sub>2</sub>の投与は内皮細胞のチューブ形成を顕著に抑制した。また、経内皮細胞電気抵抗測定による内皮細胞の透過性評価を行ったところ、PGD<sub>2</sub>が内皮透過性を強力に抑制することが分かった。

**【結論】**癌血管内皮細胞で発現が上昇する L-PGDS は PGD<sub>2</sub>を産生し、血管透過性とそれに続く血管新生を抑制することで、癌の増殖を抑制する働きをもつ可能性が示された。今後、癌において L-PGDS が発現上昇する機構や、その発現量と癌の悪性度との相関について今後検討を進めていきたい。

**【脚注】**本研究は農研機構・生研センターのイノベーション創出基礎的研究推進事業、及び農林水産業・食品産業科学技術研究推進事業の助成によって行われた。

## 不整脈型変異 E7K が引き起こす TRPM4チャネルの PIP<sub>2</sub>感受性変化と活性亢進機構

○胡 耀鵬<sup>1)</sup>、岡村 康司<sup>2)</sup>、森 誠之<sup>3)</sup>、井上 隆司<sup>1)</sup>

1)福岡大学 医学部生理学、2)大阪大学 医学部 統合生理、

3)京都大学大学院工学研究科 合成生物化学

G<sub>q</sub>蛋白質共役型受容体(G<sub>q</sub>PCR)の活性化は、ホスホリパーゼCによる膜リン脂質ホスファチジルイノシトール4,5リン酸(PIP<sub>2</sub>)の加水分解を介して、細胞内情報伝達の重要な2つのセカンドメンセンジャー、IP<sub>3</sub>とジアシルグリセロール(DAG)の産生を促進する。これらのセカンドメッセンジャーは、細胞内Ca貯蔵部位のIP<sub>3</sub>受容体(Ca放出チャネル)や細胞膜のCa透過型受容体活性化陽イオンチャネルTRPC3/6/7サブファミリーを活性化し、細胞内Ca上昇を引き起こす。以前の研究において、我々は、後者がDAGで活性化されるのみならず、同時に生じる膜PIP<sub>2</sub>量の減少によって不活性化を受けることを数理モデルを用いたシミュレーションによって示した<sup>1)</sup>。本研究では、同様の膜PIP<sub>2</sub>に依存した活性維持制御機構がCaで直接活性化されるTRPM4チャネルにおいても作動しており、その増強がTRPM4チャネル不整脈型変異体E7Kの機能亢進に寄与していることを見出したので報告する。

HEK293細胞にゼブラフィッシュ(*Danio rerio*)型電位依存性ホスファターゼ(VSP)と野生型TRPM4(EKE5-7)あるいはその変異体E7K(EKK5-7)ないしENE5-7を共発現してパッチクランプ法による電流測定を行った。また、膜PIP<sub>2</sub>量はPLCδのPH領域を連結したCFP/YFPペアを発現してFRET変化率として評価した。0.5 μM Ca<sup>2+</sup>を電極から細胞内へ灌流しTRPM4電流を活性化した後、脱分極パルスによってVSPを活性化した。脱分極の強度や持続時間を調節してVSP活性化の程度を変化させ膜PIP<sub>2</sub>量を段階的に減少させると、その度合いに応じた電流の一過性抑制が観察された。抑制からの回復時間経過はPIP<sub>2</sub>減少の度合いに依らずほぼ一定であった。PIP<sub>2</sub>減少による電流抑制はE7K変異体では著しく減弱しており、ENE変異体では逆に亢進していた。この時、Boltzmann曲線で表した電流の電位依存性は、前者ではより過分極側に、後者では脱分極側にシフトしていた。一方、親水性PIP<sub>2</sub>アナログdiC8-PIP<sub>2</sub>の投与時には、これらと逆の変化が観察された。以上のことから、N端の5番目から7番目のアミノ酸残基の陽電荷量がTRPM4チャネルと膜PIP<sub>2</sub>との相互作用に必須であり、それによってチャネル活性が維持されていることが推測された。

次に上記で得られたPIP<sub>2</sub>感受性の違いをTRPM4キネティクスを導入したLuo-Rudy心筋活動電位(AP)モデルに反映させると、野生型に比しE7K変異体では、TRPM4の発現増加時に生じるAP延長や早期脱分極誘発効果が、PIP<sub>2</sub>減少によって殆ど影響を受けないことが示唆された。これらの結果は、G<sub>q</sub>PCRの過剰な活性化が生じている心リモデリング時には、PIP<sub>2</sub>量の減少が野生型TRPM4チャネルの過剰な活性化にブレーキをかけているのに対し、E7K変異体ではこの抑制機構が殆ど作動しておらず、それによって機能亢進がもたらされ、不整脈性変化を招来し易くなっている可能性を示唆している。

### 【参考文献】

- 1) Itsuki K, et al.. J Gen Physiol. 143(2): 183-201, 2014.

○石澤 有紀<sup>1)</sup>、石澤 啓介<sup>2)3)</sup>、長尾 朋子<sup>4)</sup>、戸谷 純基<sup>4)</sup>、小原 佑介<sup>4)</sup>、細岡 真由子<sup>4)</sup>、高田 真衣<sup>4)</sup>、木平 孝高<sup>1)</sup>、池田 康将<sup>1)</sup>、土屋 浩一郎<sup>4)</sup>、玉置 俊晃<sup>1)</sup>

1)徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学分野、

2)同 臨床薬剤学分野、3)徳島大学病院 薬剤部、

4)徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 医薬品機能生化学分野

**【背景】**大動脈解離とは大動脈壁が中膜レベルで二層に剥離し偽腔を形成した病態をいう。その発症メカニズムは未だ解明されておらず、有効な治療法・予防法は確立されていない。中膜の脆弱化・血圧上昇が病態形成に関与していることは知られているが、解離の発症にはさらに血管内皮傷害が最終的な誘因として必須ではないかと我々は考えた。そこで、本研究では内皮機能障害を誘発する *N*<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)(一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤)を処置したマウスに対して、すでに大動脈瘤モデルとして確立している Angiotensin II(AngII)+β-aminopropionitrile(BAPN)(リジルオキシダーゼ阻害剤)投与を行うことで、新たな大動脈解離モデルマウスを作製することを試みた。一方我々は脂質異常症の治療薬であるスタチン系薬剤、ピタバスタチンが血管内皮保護作用を有し、同種心移植モデルマウスにおいて抗炎症作用を介した病態改善と移植片の生存期間延長を示すことを最近報告した(J Immunol. 2014)。そこで、本研究ではスタチンが内皮保護作用を介して大動脈解離の発症予防に有効であるか否かについて新規解離モデルを開発し検討を行った。

**【方法】**C57BL/6Jマウスに7週齢より L-NAME(10 mg/kg/day)の飲水投与を開始する。その後10週齢から6週間 AngII+BAPN を浸透圧ポンプを用いて投与した。解離の有無は16週齢における大動脈組織切片の Elastica van Gieson 染色法により弾性線維を観察し、偽腔の形成を認めるものを大動脈解離症例とした。ピタバスタチン(3 mg/kg/day)は、L-NAME 投与開始と同時に経口投与を開始し、AngII+BAPN 投与開始1週間後における組織学的検討を行った。eNOS の発現および NO 産生量はそれぞれウエスタンブロッティング法、グリース法により評価した。大動脈におけるマクロファージマーカー(F4/80、CD68)発現は RT-PCR を用い、MMP 活性はザイモグラフィーを用いて評価した。

**【結果】**大動脈解離発症率は AngII+BAPN 投与群(AB 群)の 8% に比べ、AngII+BAPN+L-NAME 投与群(ABL 群)では 44% まで上昇した。ABL 群では大動脈における eNOS の発現減少、NO の産生減少を確認している。ピタバスタチンを投与した群では ABL 群に比べ大動脈解離の発症率を有意に減少させ、生存期間の延長が認められた。F4/80、CD68 の mRNA 発現および MMP-2、MMP-9 活性は ABL 群において有意に増加し、ピタバスタチンの投与により抑制された。またピタバスタチンは L-NAME による NO 産生減少を回復させていた。

**【結論】**本モデルマウスは大動脈解離を高率に発症させることができ、病態メカニズムの解明に大変有用となると考えられる。さらにピタバスタチンの投与が、NO 産生の増加を介して大動脈解離の発症を抑制したことから、解離の形成過程における内皮傷害の関与が強く示唆されたと同時に、ピタバスタチンの解離発症予防への有用性が見出された。

# 日本循環薬理学会役員名簿

(平成26年10月8日現在)

氏名(役職)	所属あるいは連絡先
岡村 富夫 (幹事)(会長)(事務局担当)(第12回)	滋賀医科大学 薬理学講座
岩尾 洋 (幹事)(監事)(第13回)	四天王寺大学 教育学部 教育学科
飯野 正光 (幹事)(第16回)	東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学教室
倉智 嘉久 (幹事)(第17回)	大阪大学大学院 医学系研究科 医学専攻 病態制御医学 薬理学講座 分子細胞薬理
玉置 俊晃 (幹事)(監事)(第15回)	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 神経情報医学部門病態情報医学講座 薬理学分野
中谷 晴昭 (幹事)(第18回)	千葉大学大学院 医学研究院 薬理学講座
尾崎 博 (幹事)(HP担当)	東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室
三輪 聰一 (幹事)(第20回)	北海道大学大学院 医学研究科 薬理学講座 細胞薬理学分野
光山 勝慶 (幹事)	熊本大学大学院 生命科学研究所 総合医薬科学部門 薬物治療設計学講座 生体機能薬理学分野
石井 邦明 (幹事)(第24回)	山形大学 医学部 薬理学講座
吉栖 正典 (幹事)(第25回予定)	奈良県立医科大学 薬理学講座
服部 裕一 (幹事)(第22回)	富山大学大学院 医学薬学研究部 医学系 分子医科薬理学講座
山田 充彦 (幹事)	信州大学 医学部 分子薬理学講座
井上 隆司 (幹事)(第23回)	福岡大学大学院 医学研究科 人体生物系 細胞分子制御学
田中 利男 (幹事)	三重大学大学院 医学系研究科 薬理ゲノミクス分野
今泉 祐治 (幹事)	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野
杉山 篤 (幹事)	東邦大学 医学部 薬理学講座
西山 成 (幹事)	香川大学 医学部 薬理学講座
中田 徹男 (幹事)	京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野
古川 哲史 (幹事)	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体情報薬理学
今井由美子 (幹事)	秋田大学大学院 医学系研究科 情報制御学・実験治療学講座

## 日本循環薬理学会名誉会員名簿

(平成26年10月8日現在)

氏 名	所属あるいは連絡先
戸田 昇 (第1回)	滋賀医科大学(名誉教授)／トヤマ循環器病治療薬研究所
安孫子 保 (第2回)	旭川医科大学(名誉教授)／老人保健施設 愛善ハイツ
三須 良実	横浜市立大学(名誉教授)
菅野 盛夫 (第6回)	北海道大学(名誉教授)
齋藤 秀哉 (第3回)	北海道大学(名誉教授)／社会医療法人社団 三草会 千歳桂病院
橋本敬太郎 (第4回)	山梨大学(名誉教授)
宮崎 瑞夫 (第5回)	大阪医科大学(名誉教授)／医療法人 清恵会
安部 陽一 (第7回)	香川大学(名誉教授)／医療法人 錦秀会
唐木 英明 (第8回)	東京大学(名誉教授)／倉敷芸術科学大学
遠藤 政夫 (第9回)	山形大学(名誉教授)
竹尾 聰 (第10回)	東京薬科大学(名誉教授)
中山 貢一 (第14回)	静岡県立大学(名誉教授)
後藤 勝年 (第11回)	筑波大学(名誉教授)
長尾 拓	東京大学(名誉教授)
川崎 博己 (第21回)	岡山大学(名誉教授)
元村 成	弘前大学(名誉教授)／医療法人 誠仁会 尾野病院

## 日本循環薬理学会永年会員名簿

(平成26年10月8日現在)

氏 名	所属あるいは連絡先
重井 達朗	名古屋大学(名誉教授)
山本研二郎	大阪市立大学(名誉教授)

## 謝　　辞

本学会の開催にあたり、下記の団体及び企業からご協力をいただきました。  
お蔭さまで本学会を無事に開催できる運びとなりました。本当に有り難うございました。ここに深甚なる感謝の意を表します。

第24回日本循環薬理学会 当番幹事 石井 邦明

### 協　　賛

アステラス製薬株式会社  
石川整形外科医院  
大塚製薬株式会社  
こじまこどもクリニック  
医療法人誠仁会 尾野病院  
全薬工業株式会社  
大正製薬株式会社  
トーアエイヨー株式会社  
医療法人 社団 斗南会 秋野病院  
医療法人和州会 吉田医院

### 広　　告

株式会社 iPS ポータル  
株式会社コーワ  
株式会社シバタインテック  
株式会社セイミ  
泉工医科工業株式会社  
武田薬品工業株式会社  
第一三共株式会社  
大日本住友製薬株式会社  
テスコ株式会社  
トーアエイヨー株式会社  
東北化学薬品株式会社  
医療法人 社団 斗南会 秋野病院  
日本ベーリンガーインゲルハイム  
株式会社  
ノバルティスファーマ株式会社  
フクダ電子南東北販売株式会社  
持田製薬株式会社  
有限会社ユーメディカル

(五十音順 敬称略 平成26年10月31日現在)

## 第24回日本循環薬理学会 口演要旨集

---

当番幹事：石井 邦明  
山形大学医学部薬理学講座

事務局：山形大学医学部薬理学講座  
〒990-9585 山形市飯田西2-2-2  
TEL：023-628-5234 FAX：023-628-5235  
E-mail：nhy2014-office@umin.org

出 版：<sup>(株)セカンド</sup>**Secand** 株式会社セカンド  
学会サポート <http://www.secand.jp/>  
〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F  
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025



高親和性AT<sub>1</sub>レセプターブロッカー

[薬価基準収載]

# オルメテック錠<sup>®</sup>

5mg 10mg  
20mg 40mg

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること  
一般名／オルメサルタン メドキソミル

※効能・効果、用法・用量および禁忌を含む使用上の  
注意等については製品添付文書をご参照ください。



製造販売元(資料請求先)  
**第一三共株式会社**  
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2013年12月作成



持続性Ca拮抗剤

[薬価基準収載]



# カルブロック錠<sup>®</sup>

8mg 16mg

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること  
一般名／アゼルニジビン



製造販売元(資料請求先)  
**第一三共株式会社**  
東京都中央区日本橋本町3-5-1

技術提携

**宇部興産株式会社**

※効能・効果、用法・用量、禁忌、併用禁忌を含む使用上の注意等につきましては製品添付文書をご参照ください。

2013年10月作成

研究分野の試薬・消耗品・機器 トータルソリューションを提供する

## 東北化学薬品株式会社

八戸支店 TEL : 0178-43-9236 FAX : 0178-44-7629  
青森支店 TEL : 017-738-4451 FAX : 017-738-0278  
秋田支店 TEL : 018-824-1201 FAX : 018-824-1166  
岩手支店 TEL : 0197-68-2271 FAX : 0197-68-2440  
仙台支店 TEL : 022-345-4870 FAX : 022-345-4495  
山形支店 TEL : 0237-47-0068 FAX : 0237-47-0285  
東京支店 TEL : 03-3866-9777 FAX : 03-3866-9735  
むつ小川原営業所 TEL : 0175-73-2271 FAX : 0175-73-2272  
大館営業所 TEL : 0186-45-0566 FAX : 0186-45-0570  
盛岡営業所 TEL : 019-614-9800 FAX : 019-614-9777  
鶴岡営業所 TEL : 0235-24-9786 FAX : 0235-24-9875  
米沢営業所 TEL : 0238-24-7622 FAX : 0238-24-7667  
生命システム情報研究所 TEL : 019-629-2661 FAX : 019-629-2663



化学工業薬品



食品



臨床検査試薬



農業資材

### バイオインフォマティクス

## 受託解析サービス **MOGERA®**

『MOGERA』は Mining Of Gene Relation の略で、モグラの学名：Mogera wogura に由来しています。モグラの行動から、地中を掘り起こす（mining）、つまり「埋もれている情報を掘り起こす」という意味合いが込められています。

生命システム情報研究所



マイクロアレイ データ解析	MOGERA- Array シリーズ	ご自身で解析を行いたい方に MOGERA-Array セルフ
		ディスクッション付データ解析 MOGERA-Array アシスト
		コンサル形式のカスタムサービス MOGERA-Array プレミアム
次世代シーケンス データ解析		MOGERA- シーケンサー
遺伝子工学関連 実験受託		DNA 抽出・RNA 抽出・cDNA 合成サービス MOGERA-Extraction/Synthesis
		リアルタイム PCR 遺伝子発現定量サービス MOGERA-Real Time PCR
		DNA シークエンス解析サービス MOGERA-Sequence



東北化学薬品株式会社

〒036-8655 青森県弘前市大字神田一丁目 3-1

TEL : (0172) 33-8131 FAX : (0172) 33-6800 URL : <http://www.t-kagaku.co.jp>

# 更なる高機能の実現。

当社独自の高機能なオートマティックモードや  
予圧コントロール方式に加え、新機能として  
バルーン応答性を向上させるターボ駆動を導入。  
様々な状況下でも、より有効な補助が可能になりました。



IABP駆動装置

(販売名:コラートBP21)

# corart BP21-T

安心・安全・確実な補助を実現する多彩な機能。

製造販売業者

**MERA 泉工医科工業株式会社**

埼玉県春日部市浜川戸2-11-1 ■問い合わせ先:本社商品企画 TEL.03-3812-3254 FAX.03-3815-7011

■営業拠点:札幌支店・東北支店・青森・盛岡・福島・関東支店・つくば・松本・新潟・東京支店・横浜・中部支店・静岡・金沢・関西支店・中四国支店・岡山・高松・九州支店・鹿児島

●承認番号:21200BZZ00609000 [www.mera.co.jp/](http://www.mera.co.jp/)

**Better Health, Brighter Future**



タケダから、世界中の人々へ。  
より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえのない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに応えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。

経皮吸収型・ $\beta_1$ 遮断剤 [薬価基準収載]  
处方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)

**β ビソノ® テープ 4mg・8mg**  
(ビソプロロール・テープ剤) *Bisono tape 4mg・8mg*

トーアエイヨー *Astellas*  
アステラス製薬

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等詳細は、  
製品添付文書をご参照ください。

2014年9月作成(BTA4203I)

〈資料請求先〉 トーアエイヨー株式会社 本社／〒104-0032 東京都中央区八丁堀3-10-6

○ プラザキサ®

直接トロンビン阻害剤  
**○ プラザキサ®** 75mg  
カプセル 110mg

ダビガトランエキシラートメタンスルホン酸塩製剤  
薬価基準収載  
Prazaxa® Capsules 75mg・110mg

○ ダビガトランエキシラートメタンスルホン酸塩製剤  
(注意-医師等の処方せんにより使用すること)

「効能・効果」「用法・用量」「警告・禁忌を含む使用上の注意」「効能・効果に関する使用上の注意」「用法・用量に関する使用上の注意」につきましては製品添付文書をご参照ください。

Boehringer Ingelheim

製造販売 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号  
資料請求先: DIセンター

2013年5月作成

For  
the Future



進化する科学の明日へ



For  
the QOL



医療現場の最前線へ



For  
the Welfare



誰もが健やかに暮らせる社会へ



一人ひとりの未来・生命・健康のために

株式会社シバタインテック

ライフテクノロジーを追求する



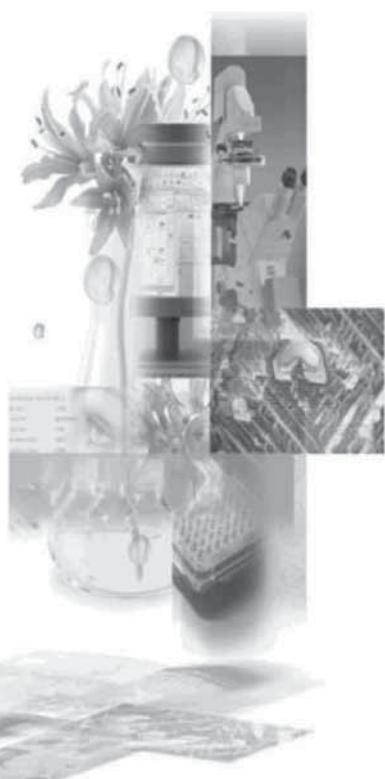
<http://www.shibataintech.co.jp>

私たちには生命科学のサポーターです。

地球上に人が存在する限り生命科学の発展は人類の大きな夢の一つです。  
「セイミ」は最新の研究機器と試薬を通じて  
「明日の生命への夢」を追求し

適確で信頼ある理想的なパートナーを目指します。

人々が生命にかける夢を持ち続ける限り、  
テクノロジーは歩みつづけます。



生命科学のサポーター

**SEIMI**

株式会社セイミ



■本社/〒981-0933 仙台市青葉区柏木二丁目3番28号 TEL 022-233-1717 FAX 022-233-1725  
■鶴岡営業所/〒997-0042 鶴岡市新形町5番22号 TEL 0235-29-0461 FAX 0235-29-0460

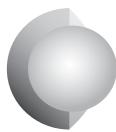
ホームページ <http://www.chemie.co.jp>



大日本住友製薬



$\alpha$ -ガラクトシダーゼ酵素製剤 薬価基準収載  
生物由来製品・劇薬・処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)



**リプレガル<sup>®</sup>点滴静注用3.5mg**  
**REPLAGAL<sup>®</sup>** 注射用アガルシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)

効能・効果・用法・用量・警告・禁忌を含む使用上の注意等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)

大日本住友製薬株式会社  
〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈製品に関するお問い合わせ先〉

くすり情報センター  
TEL 0120-034-389  
受付時間／月～金 9:00～18:30(祝・祭日を除く)  
【医療情報サイト】<https://ds-pharma.jp/>

提携

**Shire**  
Human Genetic Therapies

2012.7作成



選択的DPP-4阻害薬  
[2型糖尿病治療薬]

薬価基準収載

**エクア錠50mg**

処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

Equa<sup>®</sup>

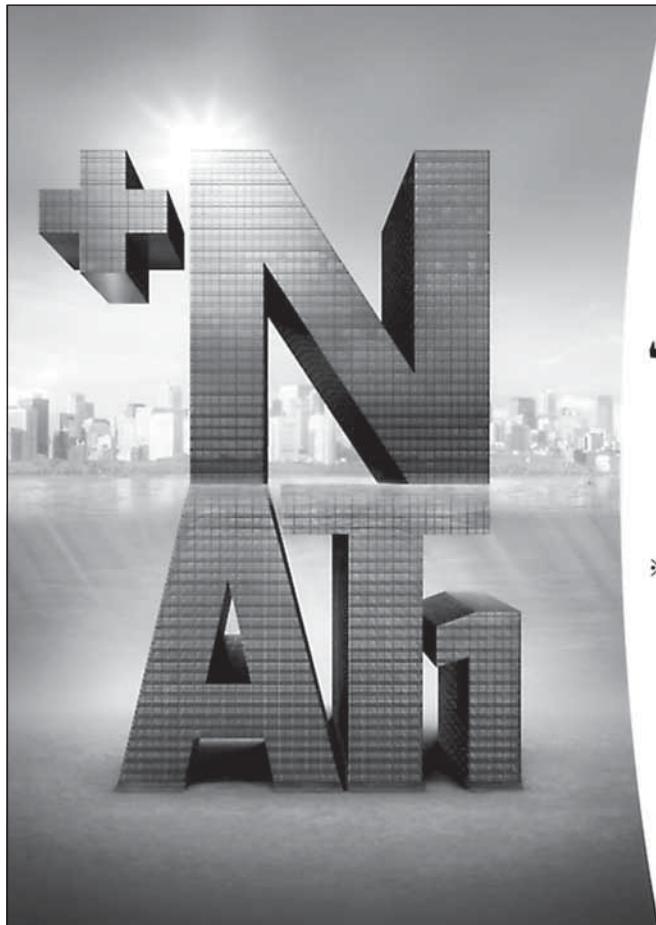
ビルダグリブチン錠

効能・効果・用法・用量・禁忌を含む使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。

製造販売

(資料請求先)  
ノバルティス フーマ株式会社  
東京都港区西麻布4-17-30 〒106-8618

NOVARTIS DIRECT  
0120-003-293  
受付時間：月～金 9:00～17:30  
(祝祭日及び当社休日を除く)  
[www.novartis.co.jp](http://www.novartis.co.jp)



新発売

選択的AT<sub>1</sub>受容体ブロッカー／持続性Ca拮抗薬合剤 処方せん医薬品(3)

## アテディオ<sup>®</sup>配合錠

バルサルタン／シルニジピン配合錠

ATEDIO<sup>®</sup>.Combination Tab.

薬価基準収載

注)注意—医師等の処方せんにより使用すること

※「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等の  
詳細は添付文書をご参照ください。



販売<sup><</sup>資料請求先>  
**持田製薬株式会社**  
東京都新宿区四谷1丁目7番地  
TEL 0120-189-522(学術) TEL 080-8515

製造販売元 **AJINOMOTO.**  
**味の素製薬株式会社**  
〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

2014年7月作成(N3)

## iPS細胞技術を育んだ京都より 革新的サービスをお届けします！

もう、ご自身でiPS細胞の維持培養をやって頂く  
必要はございません！

お客様には、本来の創造的業務に専念して頂きます。



“iPS細胞を毎週一定数使用したいが、そのための維持培養に要員・コストがかかりすぎる”とお考えではありませんか？

お客様のiPS細胞を弊社で管理し、お客様の使用計画に合わせて、必要なとき、必要な量、ready to useでお届け致します。土日や大型連休で研究を一時停止する必要はございません。また、研究者に休日出勤を強いる必要もございません。

その他、各種便利なサービス（三門サービス）を好評ご提供中でございます。  
古都京都の観光情報も満載の弊社ホームページに是非お越しください。

株式会社 iPSポータル

リサーチ&サービス事業部

〒602-0854 京都市上京区荒神口通河原町東入亀屋町123番地  
TEL 075-256-8755 FAX 075-256-8646

E-mail: [rsd@ips-cell-portal.com](mailto:rsd@ips-cell-portal.com)

URL: <http://ipsportal.com>

Your own **iPS**  
anytime,  
anywhere  
PORTAL

# みんなにやさしい、未来の医療。

フクダ電子は医療機器の専門メーカーとして病院向けの検査・治療機器をはじめ、AEDや在宅医療も展開しております。

75th  
Anniversary

医療機器専門メーカー  
**フクダ電子**



**FUKUDA**  
**DENSHI**

本社 / TEL 022-224-1175 ㈹  
お客様窓口… ☎ (03) 5802-6600 / 受付時間：月～金曜日（祝祭日、休日を除く）9:00～18:00  
<http://www.fukuda.co.jp/> **フクダ電子南東北販売株式会社**

●山形営業所 TEL 023-622-5916 ㈹  
●郡山営業所 TEL 024-963-2115 ㈹

●福島営業所 TEL 024-534-5822 ㈹

## やさしい医療のために



信頼、迅速、正確さを大切に…

有限会社 ユーメディカル

山形県山形市江俣二丁目 10 番 6 号  
TEL.023(684)6333 FAX.023(684)6391  
Email. [yu-medical@rose.plala.or.jp](mailto:yu-medical@rose.plala.or.jp)



**Technical Service Corporation**  
**sendai,fukushima,koriyama.**

テスコ株式会社 ●本社:仙台市泉区大沢3-4-3 PHONE.022-771-6350 FAX.022-771-6353  
●福島営業所:福島市大森字街道下81-5 PHONE.024-545-1123 FAX.024-546-1324  
●郡山営業所:郡山市富田町字五輪下24-1 PHONE.024-962-7660 FAX.024-951-8863

私たちちは、医療機器を通じて、  
地域医療の向上に貢献します。

私たちちは、福祉機器を通じて、  
福祉社会の向上に寄与します。

医療機器・臨床検査機器・福祉機器  
ホルター心電図解析・新規開業支援・一般健康機器



株式  
会社  
**コーア**  
COR CO., LTD.  
URL <http://www.cor-medical.co.jp>

本社: 山形市松波1丁目12番15号  
酒田: 酒田市亀ヶ崎7丁目2番33号

Tel : 023-631-6232(代) Fax : 023-631-0564  
Tel : 0234-26-9100(代) Fax : 0234-26-9101

生活支援のもと将来にわたり  
いきいきと暮らしつづける  
安心と充実した生活



軽費老人ホーム  
**ラ・フォーレ天童ケアハウス**  
社会福祉法人睦会

理事長 秋野貞子

天童市大字道満173-1  
TEL023-658-8708 FAX023-658-8788  
<http://care-net.biz/06/mutsumikai/>

医療法人社団 斗南会 理事長 秋野貞子



東北バイオニア  
北側に向い

**大野内科医院**  
院長 大野茂  
天童市大字久野本1056-3 TEL023(656)8522



介護老人保健施設

**ラ・フォーレ天童**  
施設長 佐々木大輔  
天童市大字道満193-1 TEL023(653)8211

地域のみなさまの健康づくりをサポートいたします!

厚生労働大臣認定 温泉利用型・健康増進施設

**みのる** ラ・フォーレ天童 代表 秋野貞子  
天童市大字道満197-2 TEL023-656-8322  
FAX023-656-8323  
e-mail: nozomi-kenzo@earth.ocn.ne.jp  
<http://www6.ocn.ne.jp/~akino-hp/nozomi/>







## 第24回 日本循環薬理学会 事務局



山形大学医学部薬理学講座  
〒990-9585 山形市飯田西2-2-2  
TEL: 023-628-5234  
FAX: 023-628-5235  
E-mail: njy2014-office@umin.org