

第25回 日本循環薬理学会

循環器病治療のさらなる向上を求めて

口演要旨集

2015年12月4日(金)

会 場 東大寺総合文化センター 金鐘ホール

当番幹事 吉栖 正典 奈良県立医科大学薬理学講座

●協賛：公益社団法人日本薬理学会

第25回 The 25th Annual Meeting of
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

日本循環薬理学会

□ 演 要 旨 集

－ 循環器病治療のさらなる向上を求めて－

会 期 2015 年 12 月 4 日 (金)

会 場 東大寺総合文化センター 金鐘ホール

当番幹事 吉栖 正典
奈良県立医科大学薬理学講座

●協賛：公益社団法人日本薬理学会

第25回 日本循環薬理学会 事務局

〒650-0033 神戸市中央区江戸町 85-1
ベイ・ウイング神戸ビル10階 (株)プロアクティブ内
TEL : 078-332-2505 FAX : 078-332-2506
E-mail : njy2015@pac.ne.jp

組織委員

当番幹事：

吉栖 正典（奈良県立医科大学 薬理学講座 教授）

事務局長：

小澤健太郎（奈良県立医科大学 薬理学講座 准教授）

監 査：

玉置 俊晃（徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野）

第 25 回日本循環薬理学会 開催にあたって

第 25 回日本循環薬理学会の学術集会をお世話させていただくにあたりご挨拶申し上げます。

日本循環薬理学会は、循環薬理学者の有志が集う循環薬理研究会として 1991 年に発足し、1999 年から日本循環薬理学会に成長し、今回で第 25 回目の学術集会を迎えることになりました。これまでの当番幹事の先生方のご努力に感謝いたしますとともに、この伝統ある会をお世話させていただくことを大変嬉しく、また光栄に存じております。

循環薬理学は、高血圧、心不全、虚血性心疾患、動脈硬化症、不整脈等の様々な循環器疾患の病態と治療法に関して薬理的側面から研究を行うものであり、その研究による学問的進歩は、わが国の医学・医療の進歩に貢献しております。

今年は、「循環器病治療のさらなる向上を求めて」というテーマで開催させていただきます。近年、新たな薬物が循環器病治療に用いられるようになり、治療成績のさらなる向上が求められています。このような環境の中、循環薬理学に関する基礎的・臨床的な最新の研究成果について活発な意見を交換していただき、会員の交流を深めていただく絶好の機会となれればと願っております。

今回の学会では特別講演として、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学の前村浩二教授をお招きし、「睡眠・サーカディアンリズムと循環器疾患 ～体内時計の視点から～」と題してご講演いただきます。前村浩二先生は、時計遺伝子と循環器疾患との関連について研究してこられた第一線の臨床研究者であり、最新の知見につきご紹介していただけるものと思います。また、「新しい循環器作用薬の基礎と臨床」と題したシンポジウムを企画しており、徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学の佐田政隆教授と香川大学医学部薬理学の西山成教授にオーガナイザーをお願いし、新規経口抗凝固薬 NOAC と新しい糖尿病治療薬 SGLT-2 阻害薬の基礎と臨床につき最新のトピックスをご披露いただく予定にしております。

本学会では、研究会を学会に改めた 1999 年以降、次世代を担う人材育成のために、35 歳以下の発表者を対象として“Young Investigator's Award”を授与し、若手研究者の研究を奨励いたしております。また、本学会のプログラムは全て口演発表であり、循環薬理学に関する最新の研究発表をじっくり聴いて十分な討論が行えることが特徴であります。どうか時間の許す限り活発な討論をお願いいたしたく、学会後の懇親会でも交流を大いに深めていただきたいと思います。

末尾になりましたが、本学会の開催にあたり各方面から多くのご支援を頂戴いたしました。ここに感謝の意を表させていただきます。本学会がご参加下さる先生方にとりまして有意義なものであることを心よりお祈りいたします。

第 25 回日本循環薬理学会

当番幹事 吉栖 正典

奈良県立医科大学医学部薬理学講座

お知らせとお願い

■参加者の皆様へ

1. 学会会場：東大寺総合文化センター 金鐘ホール

A 会場：1F 金鐘ホール

B 会場：B1F 会議室 A

2. 受付（総合受付）

場所：東大寺総合文化センター 金鐘ホール前

時間：8時30分から

※事前参加登録を希望される方は、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 6,000 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：カフェ「葉風泰夢」

（奈良市登大路町50番地 奈良国立博物館 B1）

※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

- ・B会場（B1F 会議室 B）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

館内に飲食店はございませんので、近隣のお店をご利用ください。東大寺門前に、地元奈良をはじめとするショップ&レストランの複合施設「夢風ひろば」ががございます。

7. クローク

クロークは設けておりません。あらかじめご了承ください。

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、スタッフが開催記念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いただき、会場内での通話をご遠慮ください。

■発表者の皆様へ

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。

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『データ持ち込み』に対応します。PC 受付で受付いたします。
※万が一に備え、発表用とは別にデータをご持参ください。
- 発表用の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 1 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 25 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。

COI の開示

演題発表に関連し、開示すべき COI 関係にある企業は、下記の通りです。

- 受託研究・共同研究費：〇〇製薬
- 奨学寄附金：〇〇製薬
- 寄附講座所属：あり（〇〇製薬）

第 25 回日本循環薬理学会

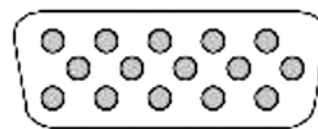
演題発表に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはありません。

第 25 回日本循環薬理学会

- セッション開始 60 分まで（午後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。
- 発表者は、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。
- 予め、スクリーンセ이버、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。



mini D-sub 15 pins

『データ持ち込みの場合』

- 事務局で用意する PC の OS は Windows7 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_奈良太郎」)
- 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、スベアのデータを必ず持参ください。
- 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 A 会場で行います。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

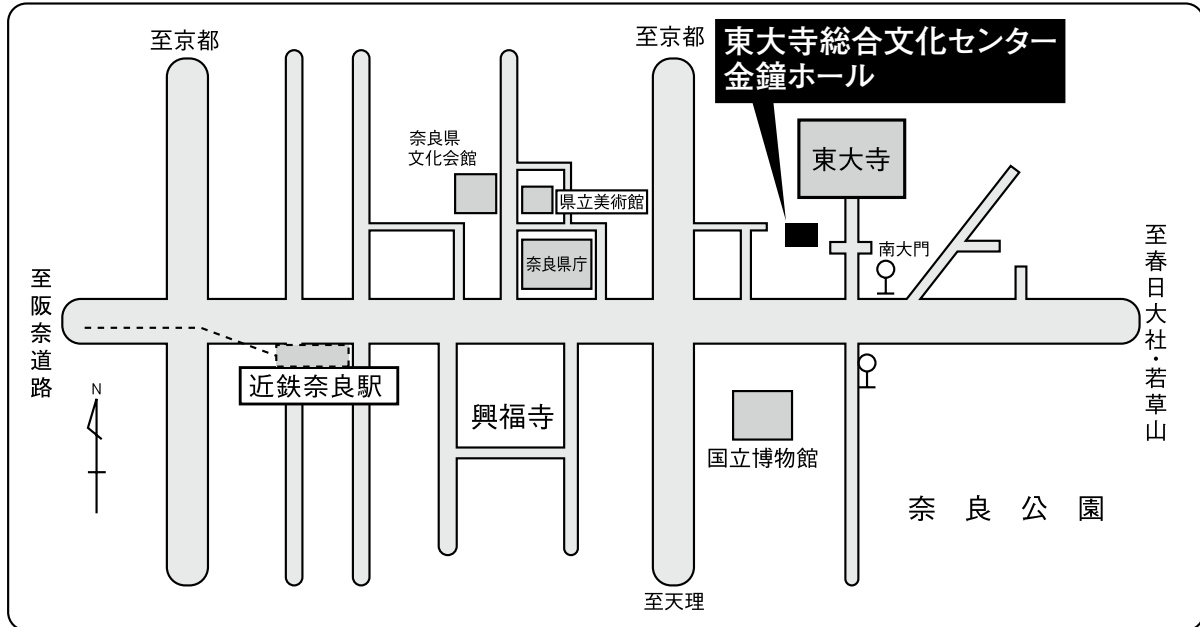
- 会場に到着された際に、総合受付にお越しください。
- セッション開始 15 分前までに、会場前方の「次座長席」にご着席ください。
- 進行は座長の先生にお任せしますので、活発な討論が行われますようご配慮ください。
- 発表時間は口演発表 9 分・質疑応答 3 分です。時間厳守をお願いいたします。
- タイムキーパーが発表開始後の時間経過をベルでお知らせいたします。発表開始後、8 分、9 分、12 分でベルが鳴ります。

交通アクセス

【会場】東大寺総合文化センター 金鐘ホール

〒630-8208 奈良市水門町 100 番地

<http://culturecenter.todaiji.or.jp>



近鉄(奈良線・京都線)「奈良駅」下車 東へ徒歩20分

JR(関西本線・奈良線)「奈良駅」から奈良交通バス

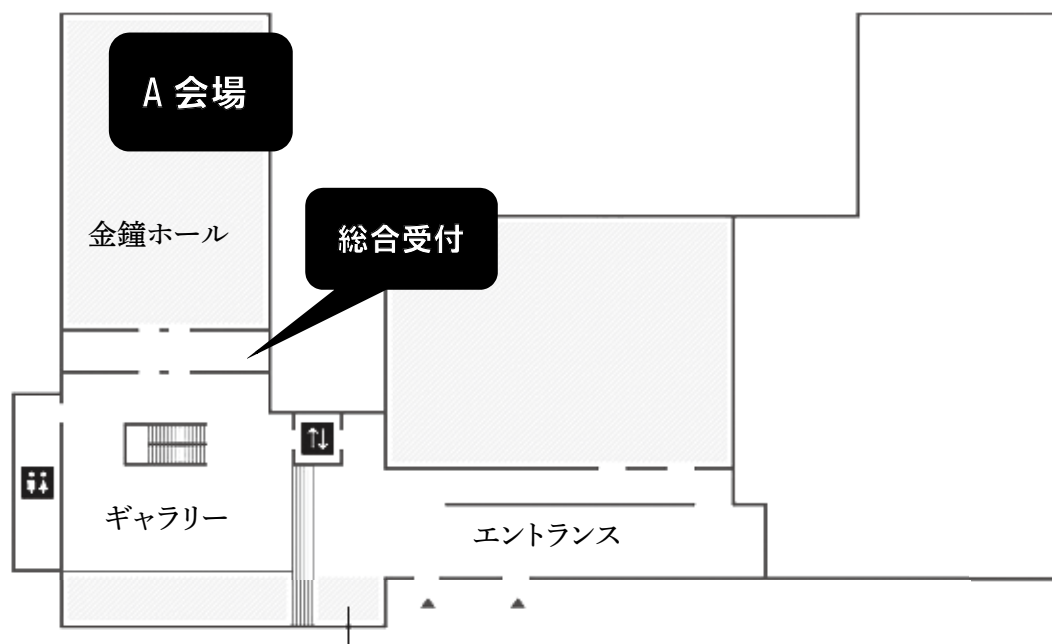
(市内循環)「大仏殿春日大社前」下車 大仏殿交差点を東へ徒歩3分

大阪から	JR 大阪	環状線・大和路線・直通快速41分	JR 奈良	
	近鉄難波	奈良線・快速急行39分	近鉄奈良	
神戸から	三宮	阪神近鉄直行快速1時間20分	近鉄奈良	
京都から	JR 京都	JR奈良線・快速43分	JR 奈良	
	近鉄京都	近鉄奈良線・特急39分、急行46分	近鉄奈良	
空港から	大阪国際空港(伊丹)	バス1時間15分	JR 奈良	
	大阪国際空港(伊丹)	バス30分	上本町	
	上本町	奈良線・快速急行35分	近鉄奈良	
	神戸空港	三宮	阪神近鉄直行快速1時間20分	近鉄奈良
	関西国際空港(関空)	バス1時間30分	天王寺	JR 奈良
	天王寺	JR特急31分	JR快速33分	JR 奈良
	南海特急ラピート38分	近鉄難波	奈良線・快速急行39分	近鉄奈良

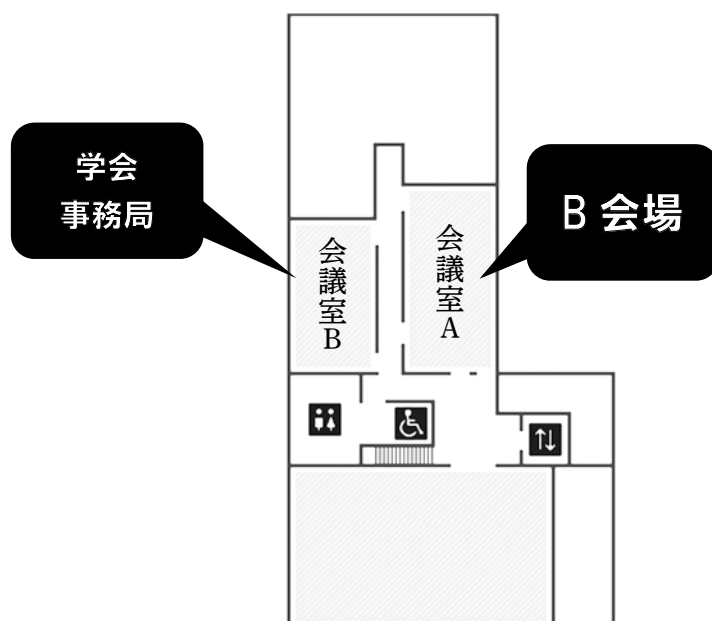
会場案内図

東大寺総合文化センター

1 階



地下 1 階



日 程 表

	A会場（金鐘ホール）	B会場（会議室B）
8:30	9:00～ 受付開始	
9:00	9:00-9:05 当番幹事開会挨拶	
	9:05-10:00 一般演題 A-1 座長：西村 有平（三重大大学） 小澤健太郎（奈良県立医科大学）	
10:00	10:00-12:00 シンポジウム 新しい循環器作用薬の基礎と臨床 座長：西山 成（香川大学） 佐田 政隆（徳島大学） 共 催：大正富山医薬品株式会社	
11:00		
12:00	休 憩	12:10-13:10 日本循環薬理学会 幹事会
13:00		
	13:30-14:30 Y I A 演題 座長：岡村 富夫（滋賀医科大学） 玉置 俊晃（徳島大学）	
14:00		
	14:30-15:30 一般演題 A-2 座長：三輪 聡一（北海道大学） 富田 修平（鳥取大学）	14:30-15:30 一般演題 B-1 座長：山田充彦（信州大学） 泉 康雄（大阪市立大学）
15:00		
	15:30-16:30 一般演題 A-3 座長：飯野 正光（東京大学） 筒井 正人（琉球大学）	15:30-16:30 一般演題 B-2 座長：中田 徹男（京都薬科大学） 池田 康将（徳島大学）
16:00		
	16:30-17:30 特別講演 座長：吉栖 正典（奈良県立医科大学） 講師：前村 浩二（長崎大学）	
17:00		
18:00	18:10-20:10 懇 親 会 会場：奈良国立博物館内「葉風泰夢」	
19:00		
20:00		

プログラム

9:00~9:05 第25回日本循環薬理学会 開会挨拶 当番幹事 吉栖 正典 A会場（金鐘ホール）

9:05~10:00 一般演題 A-1 A会場（金鐘ホール）

座長：西村 有平（三重大学）
小澤 健太郎（奈良県立医科大学）

A-1-1 肺高血圧症のシステムズ薬理学

○西村 有平¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、笹川 翔太¹⁾、岡部 志功¹⁾、川口 幸輝¹⁾、川瀬 玲子¹⁾、澤田 博文⁶⁾、
三谷 義英⁶⁾、田中 利男¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

- 1) 三重大学大学院医学系研究科薬理ゲノミクス、
- 2) 三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学、
- 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) 三重大学新産業創成研究拠点オミックス医学研究室、
- 5) 三重大学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) 三重大学医学部小児科学

A-1-2 タバコ煙に起因する細胞傷害の抑制物質の探索と抑制メカニズムの解明

○東 恒仁、眞井 洋輔、堀之内 孝広、真崎 雄一、堀口 美香、三輪 聡一
北海道大学大学院医学研究科 細胞薬理学分野

A-1-3 The role of SPARC in age-related cardiac inflammation

○鳥羽 裕恵¹⁾²⁾、Lisandra E. de Castro Brás¹⁾³⁾、Catalin F. Baicu⁴⁾、
Michael R. Zile⁴⁾⁵⁾、Merry L. Lindsey¹⁾⁶⁾、Amy D. Bradshaw⁴⁾⁵⁾

- 1) Mississippi Center for Heart Research and Dept. Physiology & Biophysics, University of Mississippi Medical Center、
- 2) 京都薬科大学 臨床薬理学、3) Department of Physiology, East Carolina University、
- 4) Gazes Cardiac Research Institute, Medicine, Medical University of South Carolina、
- 5) Ralph H. Johnson Department of VA Medical Center、
- 6) G.V. (Sonny) Montgomery VA Medical Center

A-1-4 蛍光タンパク質をもとにした高感度一酸化窒素評価法の開発

○小澤 健太郎、辻 優一、小松原 晃、趙 晶、吉栖 正典
奈良県立医科大学・薬理学

10:00~12:00 シンポジウム 共催：大正富山医薬品株式会社 A会場（金鐘ホール）

座長：西山 成（香川大学）
佐田 政隆（徳島大学）

[新しい循環器作用薬の基礎と臨床]

S-1 SGLT2 阻害薬の腎尿細管 Sirt1 発現維持とそのメカニズムの解明

○脇野 修、長谷川 一宏、海野 寛之、伊藤 裕
慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

S-2 腎臓生理を考慮した糖尿病性腎症の治療
：SGLT2 阻害薬への期待

有馬 秀二

近畿大学医学部腎臓内科

S-3 血液凝固因子が血管の慢性炎症と動脈硬化に与える影響と新規抗凝固薬の可能性

佐田 政隆

徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野

S-4 心房細動患者に対する新規抗凝固薬の安全な使用方法

～国循データベースの腎機能からみた検討～

○相庭 武司¹⁾、宮本 康二¹⁾、有廣 昇司²⁾、石橋 耕平¹⁾、渡邊 至³⁾、小久保 喜弘³⁾、和田 暢¹⁾、野田 崇¹⁾、鎌倉 史郎¹⁾、野口 輝夫¹⁾、安斉 俊久¹⁾、安田 聡¹⁾、宮本 恵宏³⁾、小川 久雄¹⁾、豊田 一則²⁾、草野 研吾¹⁾

1) 国立循環器病研究センター心臓血管内科、2) 国立循環器病研究センター脳血管内科、

3) 国立循環器病研究センター予防検診部

12:00～13:00 休 憩

12:10～13:10 日本循環薬理学会 幹事会

B 会場（会議室 B）

13:30～14:30 Y I A 演題

A 会場（金鐘ホール）

座長：岡村 富夫（滋賀医科大学）

玉置 俊晃（徳島大学）

YIA-1 カゼインキナーゼ 2 による幼若心筋細胞の L 型 Ca^{2+} チャネル
活性化の分子機構

○柏原 俊英、中田 勉、山田 充彦

信州大学医学部分子薬理学教室

YIA-2 肥満細胞由来 PGD_2 はアナフィラキシーを抑制する

○中村 達朗¹⁾、山田 涼太²⁾、有竹 浩介³⁾、裏出 良博³⁾、村田 幸久¹⁾

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) 同 獣医薬理学研究室、

3) 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機関

YIA-3 血管平滑筋細胞のカベオラ・ Ca^{2+} マイクロドメインにおける
ジャンクトフィリン 2 機能の解明

○佐伯 尚紀¹⁾、鈴木 良明¹⁾、山村 寿男¹⁾、竹島 浩²⁾、今泉 祐治¹⁾

1) 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、

2) 京都大学大学院 薬学研究科 生体分子認識学分野

YIA-4 大動脈血管リモデリングにおける血管平滑筋細胞の HIF-1 α の役割

○今西 正樹¹⁾、井口 道代¹⁾、富田 紀子²⁾、Panagiota Tsounapi¹⁾、松永 慎司¹⁾、富田 修平¹⁾

1) 鳥取大学医学部分子薬理学、

2) 鳥取大学医学部病態情報内科学

YIA-5 脳血流制御におけるノルアドレナリン作動性神経の働き

○北島 奈美¹⁾、関谷 敬¹⁾、金丸 和典¹⁾、田中 謙二²⁾、飯野 正光¹⁾

1) 東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学教室、

2) 慶応義塾大学 医学部 精神神経科学教室

座長：三輪 聡一 (北海道大学)
富田 修平 (鳥取大学)

A-2-1 内胸動脈グラフトにおける NO 感受性および非感受性 sGC のバランス

○田和 正志¹⁾、木下 武²⁾、浅井 徹²⁾、鈴木 友彰²⁾、今村 武史¹⁾、岡村 富夫¹⁾

1) 滋賀医科大学薬理学講座、2) 滋賀医科大学心臓血管外科学講座

A-2-2 血管内皮細胞 HUVEC の内皮間葉転換における TRPM7 及び FYN の役割

○平石 敬三、倉原 琳、井上 隆司

福岡大学 医学部 生理学

A-2-3 ヒト血管内皮細胞における高グルコースおよびグルコース変動時の活性酸素種産生

○富田 賢吾¹⁾、今泉 貴博¹⁾、水野 夏実¹⁾²⁾、Lobna A. Abdelzaher¹⁾、坂田 公正¹⁾、鈴木 登紀子¹⁾、服部 裕一¹⁾

1) 富山大院・医薬・分子医科学薬理学、
2) 東北大院・薬・生活習慣病治療学分野

A-2-4 大動脈解離発症における内皮障害の関与

○斎藤 尚子¹⁾⁴⁾、石澤 有紀¹⁾、石澤 啓介²⁾⁵⁾、戸谷 紘基³⁾、今西 正樹⁵⁾、鍵本 優有²⁾、細岡 真由子³⁾、木平 孝高¹⁾、池田 康将¹⁾、土屋 浩一郎³⁾、玉置 俊晃¹⁾

徳島大学大学院 医歯薬学研究部

1) 薬理学分野、2) 臨床薬剤学分野、3) 医薬品機能生化学分野、
4) 徳島大学医学部医学科 スチューデントラボ、
5) 徳島大学病院 薬剤部、

A-2-5 伸展負荷による血管平滑筋細胞死に対するケモカインの抑制作用

○趙 晶、小澤 健太郎、京谷 陽司、長山 功佑、吉栖 正典

奈良県立医科大学医学部薬理学講座

座長：山田 充彦 (信州大学)
泉 康雄 (大阪市立大学)

B-1-1 骨髄由来の Leucine Rich α 2 Glycoprotein (LRG) は、心筋梗塞後リモデリングを抑制する

○中山 博之¹⁾、熊谷 渉平¹⁾、尾花 理徳¹⁾、藤本 穰²⁾、本田 宏美²⁾、世良田 聡²⁾、笠井 淳司³⁾、仲 哲治²⁾、藤尾 慈¹⁾

1) 大阪大学大学院薬学研究科・臨床薬効解析学分野、
2) 医薬基盤研究所・免疫シグナルプロジェクト、
3) 大阪大学大学院薬学研究科・神経薬理学分野、

B-1-2 イルベサルタンとアムロジピンの併用投与は 2/3 腎摘 NO 合成酵素完全欠損マウスにおける急性心筋梗塞の発症を著明に抑制する

○筒井 正人¹⁾、内田 太郎¹⁾、谷本 昭英²⁾、下川 宏明³⁾、柳原 延章⁴⁾、尾辻 豊⁵⁾、田村 雅仁⁵⁾

1) 琉球大学医学研究科薬理学、2) 鹿児島大学病理学、3) 東北大学循環器内科学、
4) 産業医科大学薬理学、5) 産業医科大学第二内科学

B-1-3 ペプリジルの短期的、及び長期的作用による心筋細胞内向き整流カリウム電流の抑制

○馬 芳芳、高成 広起、増田 季美子、森島 真幸、小野 克重
大分大学医学部 病態生理学講座

B-1-4 心筋ナトリウムチャネルの発現変化により生じる Phase-2 リエントリー : in silico 研究

○津元 国親、倉智 嘉久
大阪大学大学院医学系研究科

B-1-5 DPP-4 阻害薬の DPP-4 非依存的な心保護作用

○泉 康雄¹⁾、山口 雄大¹⁾²⁾、渡邊 綾乃³⁾、田中 昌子³⁾、岡 真優子¹⁾⁴⁾、塩田 正之¹⁾、
岩尾 洋¹⁾⁵⁾、三浦 克之¹⁾³⁾
大阪市立大学大学院医学研究科
1) 分子病態薬理学 3) 薬効安全性学、2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 細菌学、
4) 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、5) 四天王寺大学教育学部

15:30~16:30 一般演題 **A-3**

A 会場 (金鐘ホール)

座長：飯野 正光 (東京大学)
筒井 正人 (琉球大学)

A-3-1 肥満を伴う 2 型糖尿病モデル WBN/Kob-Lepr^{fa} ラットの血圧および血管反応性に対する高食塩食負荷の影響

○高木 善市、門脇 はるの、小林 郁美、伊藤 薫、伊藤 勝昭、白井 明志、浅井 史敏
麻布大学 獣医学部 薬理学講座

A-3-2 ニトロソニフェジピンは悪性脳卒中易発性高血圧自然発症ラットの生命予後を改善する

○石澤 有紀¹⁾、石澤 啓介²⁾⁴⁾、高田 真衣³⁾、田渕 正樹⁵⁾、今西 正樹⁴⁾、木平 孝高¹⁾、
池田 康将¹⁾、土屋 浩一郎³⁾、玉置 俊晃¹⁾
徳島大学大学院 医歯薬学研究部
1) 薬理学分野、2) 臨床薬理学分野、3) 医薬品機能生化学分野、
4) 徳島大学病院 薬剤部、5) 園田学園女子大学 人間健康学部 食物栄養学科

A-3-3 アディポサイトカイン vaspin は抗酸化及び抗炎症作用を介して自然発症高血圧ラットにおける血圧上昇を抑制する

○亀島 聡¹⁾、坂本 雄三郎²⁾、岡田 宗善¹⁾、山脇 英之¹⁾
1) 北里大学大学院 獣医学系研究科 獣医薬理、
2) 北里大学 獣医学部 獣医薬理学

A-3-4 アンギオテンシン II による血管平滑筋細胞の増殖と遊走に対する GLP-1 analogue の Exendin-4 の抑制効果

○長山 功佑、京谷 陽司、趙 晶、伊藤 都裕、小澤 健太郎、吉栖 正典
奈良県立医科大学医学部薬理学講座

A-3-5 エンドセリン A 型受容体のインターナリゼーションに関与する細胞内領域の同定

○堀之内 孝広、Karki Sarita、真崎 雄一、東 恒仁、堀口 美香、三輪 聡一
北海道大学 大学院医学研究科 細胞薬理学分野

座長：中田 徹男（京都薬科大学）

池田 康将（徳島大学）

B-2-1 敗血症急性期において急性腎障害の重症度は近位尿細管細胞周期の移行と関連する

○中野 大介、西山 成

香川大学医学部薬理学

**B-2-2 腎虚血再灌流障害に対する後肢虚血ブレンディショニングの影響
—麻酔下マウスにおける検討**

○中野 大介、Zang Yifan、西山 成

香川大学医学部薬理学

B-2-3 慢性腎臓病におけるヘプシジン制御メカニズムの検討○池田 康将¹⁾、濱野 裕章¹⁾²⁾、渡邊 大晃³⁾、堀ノ内 裕也¹⁾²⁾、石澤 有紀¹⁾、木平 孝高¹⁾、石澤 啓介²⁾³⁾、土屋 浩一郎⁴⁾、玉置 俊晃¹⁾

1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野、

2) 徳島大学病院 薬剤部、

3) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学、

4) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学、

**B-2-4 Dahl 食塩感受性高血圧ラットで生じる血圧の日内変動の異常は、
腎機能の悪化に伴って生じる**○西山 成¹⁾、藤澤 良秀²⁾、中野 大介¹⁾、アブサフィン¹⁾

1) 香川大学医学部薬理学、2) 同総合生命科学研究センター

**B-2-5 メタボリックシンドロームラットに対する利尿薬と SGLT2 阻害薬の利尿作用と
降圧効果**○西山 成¹⁾、藤澤 良秀²⁾、中野 大介¹⁾、人見 浩史¹⁾、ラフマンアサダ¹⁾

1) 香川大学医学部薬理学、2) 同総合生命科学研究センター

座長：吉栖 正典（奈良県立医科大学）

**睡眠・サーカディアンリズムと循環器疾患
～ 体内時計の視点から ～**

前村 浩二

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学

特 別 講 演

シンポジウム

睡眠・サーカディアンリズムと循環器疾患 ～ 体内時計の視点から ～

前村 浩二

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学

運動や睡眠などの行動パターンや、血圧や心拍数などの生理機能には概日リズムが存在し体内に内在する体内時計により調節されている。生理機能に概日リズムがあることに起因して、様々な疾患は1日の中で同頻度に発症する訳ではなく、例えば虚血性心疾患は午前中に好発するなど、好発時間帯があることが知られている。

体内時計は本来環境により良く適応するために獲得されたものであるが、現代社会は概日リズムを攪乱する環境に満ちているため体内時計の乱れ、またそれに伴う睡眠障害が生活習慣病の発症、進展の要因となることが懸念されている。実際、疫学研究において、夜間シフトワークで虚血性心疾患や一部の癌のリスクが増加することが多数報告されている。また心不全や高血圧などの動物モデルで24時間周期の明暗の環境を攪乱すると疾患の発症が増悪することも明らかにされている。さらに体内時計を構成する時計遺伝子群が明らかになり、これらの時計遺伝子を変異させたマウスが次々に樹立され、時計遺伝子が糖代謝、脂質代謝、血圧や血管機能、腸管吸収、免疫機能など多彩な生体機能に関与していることが明らかになっている。このようにして生活習慣病の発症、進展におけると体内時計の意義が基礎および臨床両面から報告され、一躍注目されるようになった。

現代社会では実に成人の30%程度が不眠を抱え、中でも慢性的に不眠を訴える人が10%近くにのぼると言われている。65歳以上の約半数が不眠を自覚しているという報告すらある。睡眠障害とは、日中の生活に支障を来す、何らかの睡眠および覚醒の障害で、不眠、睡眠呼吸障害、概日リズム睡眠障害などが含まれる。これらの睡眠障害は、認知機能、生活の質を低下させ、経済的に大きな損失となっているだけでなく、生活習慣病の発症にも関与することが明らかにされてきた。本講演では、生活習慣病の発症、進展における体内時計、睡眠の意義について最近の知見を交え紹介したい。



SGLT2 阻害薬の腎尿細管 Sirt1 発現維持と そのメカニズムの解明

○脇野 修、長谷川 一宏、海野 寛之、伊藤 裕

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

近位尿細管は多くの物質の再吸収を司り、エネルギー要求性の高い組織である。したがって近位尿細管のエネルギー代謝のセンサー分子は機能維持のために重要である。我々はエネルギー代謝の鍵分子である Siruin 遺伝子の一つ Sirt1 が糖尿病において早期より低下していることを見出し、病態発症への関与について報告した (Nat Med 2013)。Sirt1 の発現が細胞内の糖濃度と密接に関与することから今回糖尿病における SGLT2 の意義とその阻害薬が Sirt1 に及ぼす影響を検討した。db/db マウス 8 週齢に SGLT2 阻害剤 (Canagliflozin) を投与し、4 週後に解析した。db/db の血糖上昇によって生じた近位尿細管 SGLT2 の発現の上昇および Sirt1 の発現の低下が酵素抗体法、蛍光免疫、免疫電顕で確認された。Sirt1 低下は SGLT2 阻害薬で有意に抑制された。Sirt1 低下による分子変化を Microdissection で採取した近位尿細管を Microarray と real time PCR で検討したところ、糖新生亢進酵素の PEPCK と G6Pase の上昇が顕著で、SGLT2 阻害薬で抑制を認めた。さらに近位尿細管細胞において two chamber 法を用い SGLT2 発現が細胞の Apical 側と Basolateral 側のどちらの刺激に依存するか検討した。HK-2 細胞を Cell Insert 底面に培養し、上層: Cell Insert (細胞の Apical = 尿管腔側) と下層 (Basolateral = 血管腔側) に、Normal (NG) と High Glucose (HG) を組み合わせて培養し検討した。その結果下層が HG の際に SGLT2 上昇と Sirt1 低下を顕著に認め、血管腔側 HG が重要と分かった。更に、我々は Sirt1 により活性が制御され、糖新生に関与する転写因子である Foxa2 に注目し検討を重ねたところ、SGLT2 阻害により、Foxa2 のアセチル化が低下すること、PEPCK と G6Pase のプロモータ活性が低下することが明らかとなった。以上より糖尿病性腎症の SGLT2 を介して流入した糖と、更に糖新生で細胞内でも作られる糖の 2 者が悪循環を来たして Sirt1 低下は生じると考えられた。SGLT2 阻害薬は細胞内糖流入を阻害し、Foxa2 の活性調節を介し糖新生を抑制することによりこの悪循環を断ち Sirt1 の発現を維持すると考えられた。SGLT2 阻害薬のエネルギー代謝への効果が尿細管保護作用につながる可能性が示唆された。



腎臓生理を考慮した糖尿病性腎症の治療 ： SGLT2 阻害薬への期待

有馬 秀二

近畿大学医学部腎臓内科

糖尿病性腎症は末期腎不全の原因として最多の疾患ですが、その患者数は現在も増加しつつあります。したがって、現在の治療方針を継続していたのでは、本疾患による透析患者が今後ますます増加するのは避けられないと考えられます。そこで糖尿病性腎症を進行させないための治療戦略として腎臓生理の観点から何を考えるべきか、SGLT2 阻害薬に何が期待できるか、以下のポイントについて述べたいと思います。

① 糖尿病ではどの時点から腎保護を考慮する必要があるのか？

糖尿病では微量アルブミン尿も出ていない初期から糸球体に血液を供給する輸入細動脈が拡張し、全身血圧が正常でも糸球体高血圧が引き起こされます。糸球体高血圧は糸球体硬化の原因となり腎障害を加速度的に進展させるため、糸球体高血圧への対策は腎症前期、すなわち糖尿病の初期から行うべきであると考えます。

② 何を指標に治療をすれば良いのか？

糸球体高血圧の原因となりうるインスリン抵抗性を改善させながら、血糖をコントロールすることが求められます。また、130/80mmHg 未満の厳格な血圧管理を行うとともに、微量アルブミン尿や蛋白尿を認める患者では、できる限り減少させることが重要です。

③ そのためにはどのような治療法が求められるのか？

インスリン抵抗性、糖・脂質代謝・糸球体高血圧を改善させるレニン - アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬を主体に血圧管理を行うとともに、糸球体血圧を低下させる DPP-IV 阻害薬や SGLT-2 阻害薬を用いた血糖コントロールが求められます。特に SGLT-2 阻害薬はその尿細管作用から、糸球体過剰濾過を改善させる効果に加えて糖による尿細管障害を抑制する可能性も期待されています。体重減少効果も期待できることから、(脱水などの心配がない) 若年の肥満糖尿病患者では、早い段階からの積極的な投与が望ましいと考えています。



血液凝固因子が血管の慢性炎症と動脈硬化に与える 影響と新規抗凝固薬の可能性

佐田 政隆

徳島大学大学院医歯薬学研究部循環器内科学分野

動脈硬化は慢性炎症を基盤として発症することが知られているが、生活習慣病によって、どのようにして無菌的炎症が血管壁で惹起されるか不明な点が多い。近年、複数の凝固因子が血栓形成のみならず、様々な細胞に発現するプロテアーゼ活性化受容体 (PARs) を介し、細胞増殖、血管新生、細胞遊走、炎症にも関与することが分かってきた。特に活性型血液凝固第 X 因子 (FXa) は、PARs を介し、慢性炎症を基盤とする疾患の病態に関与する可能性が示唆されている。我々は、FXa-PARs シグナルが血管の炎症を惹起し、動脈硬化を引き起こすという仮説をたて、検証を行った。

西洋型食餌を投与した ApoE 欠損マウスの大動脈には、FXa の主な受容体である PAR-1 と PAR-2 の発現が亢進していた。FXa の阻害薬であるリバーロキサバンを ApoE 欠損マウスに投与したところ、有意に動脈硬化病変の形成が抑制された。さらに、リバーロキサバンは、動脈硬化病変におけるマクロファージの浸潤や炎症性サイトカインの発現、さらにコラーゲン線維の分解を抑制することでプラークを安定化させた。

次に ApoE と PAR-2 のダブル欠損マウスを作製すると、ApoE 欠損マウスと比較して、大動脈のプラーク面積や炎症性物質の発現が有意に減少した。さらに、ApoE 欠損マウスにおいて、骨髄移植により骨髄特異的に PAR-2 を欠損させたところ、大動脈のプラーク面積や炎症性物質の発現が有意に減少した。FXa および PAR-2 アゴニストはマウス骨髄由来マクロファージにおける炎症性物質の発現を亢進させたが、PAR-2 欠損マクロファージでは発現亢進を生じなかった。

以上より、マクロファージを含む骨髄細胞の FXa-PAR-2 経路が、血管の慢性炎症・動脈硬化の進展を促進することが示された。新規抗凝固薬が、左心房や深部静脈における血栓症の予防のみならず、動脈硬化性疾患の治療にも有効である可能性が示された。本シンポジウムでは、生活習慣病によって惹起される慢性炎症における、血液凝固因子の低強度活性化の役割について検討し、新規抗凝固薬の臨床的意義について現在進行中の臨床研究も含めて考察したい。



心房細動患者に対する新規抗凝固薬の安全な使用方法 ～国循データベースの腎機能からみた検討～

○相庭 武司¹⁾、宮本 康二¹⁾、有廣 昇司²⁾、石橋 耕平¹⁾、渡邊 至³⁾、
小久保 喜弘³⁾、和田 暢¹⁾、野田 崇¹⁾、鎌倉 史郎¹⁾、野口 輝夫¹⁾、
安斉 俊久¹⁾、安田 聡¹⁾、宮本 恵宏³⁾、小川 久雄¹⁾、豊田 一則²⁾、
草野 研吾¹⁾

1) 国立循環器病研究センター心臓血管内科、2) 国立循環器病研究センター脳血管内科、
3) 国立循環器病研究センター予防検診部

非弁膜症性心房細動患者（NVAF）における抗血栓療法のあり方は、近年大きな転期を迎えた。2011年に抗凝固療法の新たな選択肢としてダビガトランが登場して以降、現在では4種類の新規経口抗凝固薬（NOAC）が使用可能である。すでに「新規」という言葉すら不適切とされ、DOAC（direct oral anticoagulant）と略す方が適当との意見もある。本邦の改訂された心房細動治療（薬物）ガイドラインにおいては、ワルファリンも含めた5つの抗凝固薬についてエビデンスに基づいた評価がなされているが、より具体的かつ安全な抗凝固薬の使用が検討課題としてあげられる。超高齢化社会を迎えつつある本邦では、NVAFに対する抗血栓治療の役割は重要性を増しており、さらに高齢者においては全身性代謝の低下、特に腎排泄機能の低下が血中薬物濃度の上昇を来し、薬の副作用・有害事象を惹起しやすい。実臨床におけるNVAFに対する抗凝固療法のエビデンスが数多く発表されているが、我々は当施設におけるNOACの使用患者2000例を登録したデータベースを作成し検討を行った。さらに我々はNOAC投与患者における腎機能（クレアチニンクリアランス：CCr）の推移と出血等の有害事象の発生について検討を行い、また一般住民（吹田研究）の腎機能推移と比較を行った。NOAC開始時にはCCr \geq 50ml/minであっても経過中にCCr < 50ml/minとなる患者群は有意に重篤な出血の頻度が高いことが判明した。本シンポジウムでは腎機能からみたNVAF患者に対する安全な抗血栓療法のあり方について報告する。

Handwriting practice lines consisting of 20 horizontal dotted lines.

一般演題

○西村 有平¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、笹川 翔太¹⁾、岡部 志功¹⁾、川口 幸輝¹⁾、川瀬 玲子¹⁾、
澤田 博文⁶⁾、三谷 義英⁶⁾、田中 利男¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

- 1) 三重大学大学院医学系研究科薬理ゲノミクス、
- 2) 三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学、
- 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) 三重大学新産業創成研究拠点オミックス医学研究室、
- 5) 三重大学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) 三重大学医学部小児科学

肺高血圧症の成因として、肺動脈の持続的収縮、炎症細胞の浸潤、内皮細胞機能の障害などが示唆されている。肺高血圧症の治療薬としては、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン誘導体、フォスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬などが使用される。しかし、これらの薬物療法を行っても肺高血圧症患者の5年生存率は約55%であることから、新規メカニズムに基づく治療薬の開発が喫緊の課題となっている。本研究では、肺高血圧症の新たな分子機構解明を目的として、3種類の肺高血圧症モデル（VEGF阻害薬＋低酸素モデル、Fra-2過剰発現モデル、住血吸虫感染モデル）動物肺の比較トランスクリプトーム解析を行った。その結果、これら3種類の肺高血圧症モデルに共通する10種類の発現変動遺伝子を見出した。この10種類の遺伝子で形成されるネットワークには、血小板由来成長因子（platelet derived growth factor: PDGF）との結合に関与する分子が有意に多く含まれていた。近年、肺高血圧症において肺動脈平滑筋細胞がPDGF刺激により過剰に増殖しており、それを抑制することが血管リモデリングの解除につながると考えられている。本研究で同定された10種類の遺伝子のネットワークは、肺高血圧症における過剰なPDGFシグナリングに関与しており、細胞の過剰増殖による血管リモデリングに対する治療標的となる可能性が示唆された。

タバコ煙に起因する細胞傷害の抑制物質の探索と抑制メカニズムの 解明

○東 恒仁、眞井 洋輔、堀之内 孝広、眞崎 雄一、堀口 美香、三輪 聡一

北海道大学大学院医学研究科 細胞薬理学分野

【研究背景】

喫煙は動脈硬化症や高血圧症等の様々な疾患の危険因子である。タバコの主流煙はニコチンを含むタール相と残りのガス相に大別されるが、ヒトの循環器系に影響を及ぼすのは血中に移行できるガス相であるとされている。我々は最近、ニコチン及びタール除去タバコ煙水抽出物 (cigarette smoke extract, CSE) が、プロテインキナーゼC及びNADPH オキシダーゼ依存的に細胞傷害を惹起すること^{1),2)}、更にCSE中の主要な細胞傷害因子が不飽和カルボニル化合物 (unsaturated carbonyl compounds, USCC) であるアクロレイン (ACR) とメチルビニルケトン (MVK) であることを報告した^{3),4)}。USCCはタンパク質中のリシンやシステイン残基に対して求電子反応を起こすことが知られている。そのため求核剤 (抗酸化剤) を用いることでタバコ煙ガス相による細胞傷害を抑制できるのではないかと考えられた。

そこで本研究では、タバコ煙ガス相に含まれるUSCCによる細胞傷害を抑制できる化合物の探索と傷害抑制のメカニズムの解明を目的とした。

【研究方法】

C6細胞及び血管壁構成細胞などの系統細胞をCSEあるいはUSCCで4時間処理した。細胞傷害は、細胞へのpropidium iodideの取り込みをフローサイトメトリーで解析した。USCCや抑制因子の解析にはLC/MSを用いた。タンパク質のカルボニル化の解析にはAldehyde Reactive Probeによるpull-down assayを用いた。

【結果及び考察】

還元型グルタチオン (GSH)、N-アセチルシステイン (NAC) 及びシステインは、濃度依存的にCSE、ACR、MVKによる細胞傷害を抑制した。ところが同じ求核性アミノ酸であるリシン及びヒスチジンでは抑制効果は観察されなかった。GSHもしくはNACをUSCCとin vitroで反応させたところ、各基質が時間依存的に減少し、GSHもしくはNACとUSCCとの反応生成物が観察された。細胞をUSCCで処理すると複数の細胞内タンパク質のカルボニル化が観察されたが、GSH、NAC、システインの存在下ではタンパク質のカルボニル化はほぼ消失した。

以上の結果からGSH、NAC、システインはタバコ煙ガス相のUSCCと直接反応することで細胞内タンパク質のカルボニル化修飾を抑制し、タバコ煙ガス相を無毒化すると考えられた。

- 1) Asano et al., JPS118: 275-287 (2012).
- 2) Mai et al., JPS 120: 310-314 (2012).
- 3) Noya et al., Toxicology 314: 1-10 (2013).
- 4) Higashi et al., PLOS ONE 9: e107856 (2014).

○鳥羽 裕恵¹⁾²⁾、Lisandra E. de Castro Brás¹⁾³⁾、Catalin F. Baicu⁴⁾、
Michael R. Zile⁴⁾⁵⁾、Merry L. Lindsey¹⁾⁶⁾、Amy D. Bradshaw⁴⁾⁵⁾

1) Mississippi Center for Heart Research and Dept. Physiology & Biophysics,
University of Mississippi Medical Center、

2) 京都薬科大学 臨床薬理学、3) Department of Physiology, East Carolina University、

4) Gazes Cardiac Research Institute, Medicine, Medical University of South Carolina、

5) Ralph H. Johnson Department of VA Medical Center、

6) G.V. (Sonny) Montgomery VA Medical Center

Background/Aim: Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) is a matricellular protein known to play a role in formation of cross-linked collagen fibrils. SPARC levels increase with age in the left ventricle. We investigated the role of SPARC in age-related cardiac inflammation.

Methods/Results: We studied 6 groups of mice (n=7-10/group): young (3-5 month old), middle-aged (10-12 m.o.) and old (18-29 m.o.) C57BL/6J wild type (WT) and SPARC-null (Null). Echocardiography and histology revealed that left ventricular wall thickness and myocyte size increased in an age-related manner in WT but not Null (both $p<0.05$). The mRNA levels of pro-inflammatory markers (Ccl5, Cx3cl1, Ccr2, Cxcr3) were increased in middle-aged and old WT and old Null compared to respective young (all $p<0.05$). Inflammatory adhesion molecules (integrin $\alpha 2$, Vcam1) and macrophage infiltration were increased with age in WT, but not Null. In vitro SPARC treatment to peritoneal macrophages from young WT increased pro-inflammatory M1 markers (Ccl3, Ccl5, Tnf α) and decreased anti-inflammatory M2 markers (Arg1, Mrc1).

Conclusion: SPARC facilitates inflammation in the aging heart.

○小澤 健太郎、辻 優一、小松原 晃、趙 晶、吉栖 正典

奈良県立医科大学・薬理学

一酸化窒素 (NO) は内皮由来血管弛緩物質 (EDRF) として同定され、循環器系を含め様々な臓器で細胞の情報伝達に関わっている。NO は NO 合成酵素より産生されるが、その寿命は短く、生体内の様々な物質と化学反応を起こしてしまうため、NO を生体内で測定することは困難であった。東京大学の飯野らのグループにより、NO が結合するグアニル酸シクラーゼの β サブユニットに Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) を融合させたタンパク質 (sGC-EGFP) の蛍光強度が NO により変化することが報告されたが、その変化量は小さく、NO を測定するのは困難であった。

今回我々はグアニル酸シクラーゼの β サブユニットに改変型 EGFP である Venus を融合したタンパク質 (sGC-Venus) を作成したところ、sGC-Venus は 405nm で励起させた蛍光強度は NO により大きく変化するのに対し、他の波長で励起させると蛍光強度は NO によりあまり変化しないという性質があることがわかった。次に生細胞での NO を測定するため HEK293 細胞に sGC-Venus と sGC-EGFP をそれぞれ発現させ、その細胞に NO ドナーを添加しその時の蛍光強度を測定した。sGC-Venus を発現させた細胞では 405nm で励起させた蛍光強度と 488nm で励起させた蛍光強度の比を取ることで、sGC-EGFP を発現させた細胞において蛍光強度で測定したときより感度高く NO を測定できることがわかった。さらに HEK293 細胞にアンギオテンシン受容体 (AT1 Receptor) を恒常的に発現させた細胞株に、アンギオテンシン II を添加し、アンギオテンシン受容体刺激により産生されるごく微量の内在性 NO を sGC-Venus を使って測定出来ることがわかり、内在性 NO をリアルタイムで測定することができる重要なツールになり得ることが示された。

内胸動脈グラフトにおける NO 感受性および非感受性 sGC のバランス

○田和 正志¹⁾、木下 武²⁾、浅井 徹²⁾、鈴木 友彰²⁾、今村 武史¹⁾、岡村 富夫¹⁾

1) 滋賀医科大学薬理学講座、2) 滋賀医科大学心臓血管外科学講座

【目的】一酸化窒素 (NO) の作用点である可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) には NO が活性化できる reduced sGC とできない oxidized/heme-free sGC が存在する。本研究では、どのようなリスクファクターがこのバランスに影響を及ぼすのかについて検討した。

【方法】滋賀医科大学附属病院で施行した冠動脈バイパスグラフト術 29 症例から得られた内胸動脈より条片標本を作製し、nitroglycerin (NO donor: reduced sGC を介する反応) および BAY 60-2770 (sGC activator: oxidized/heme-free sGC を介する反応) 添加により生じる等尺性張力変化を観察した。

【成績】

1) 喫煙の影響

喫煙者 (17 名) および非喫煙者 (12 名) 間で年齢、性別、現有疾患などの患者背景に差はなかった。Nitroglycerin は濃度依存的に内胸動脈を弛緩させたが、その pD_2 値は喫煙者で 7.81 ± 0.11 、非喫煙者で 8.03 ± 0.14 であり、両者で明らかな差を認めなかった ($P = 0.23$)。同様に、BAY 60-2770 による弛緩反応も喫煙による影響を受けなかった (pD_2 値: 喫煙者 9.15 ± 0.14 vs 非喫煙者 9.43 ± 0.22 , $P = 0.26$)。

2) 2 型糖尿病の影響

2 型糖尿病患者 (17 名) の HbA1c は非糖尿病患者 (12 名) に比べて高値であった ($6.9 \pm 0.3\%$ vs $5.6 \pm 0.1\%$, $P < 0.01$) が、両者でその他の患者背景に差はなかった。2 型糖尿病の有無にかかわらず、nitroglycerin (pD_2 値: 2 型糖尿病患者 7.97 ± 0.12 vs 非糖尿病患者 7.79 ± 0.14 , $P = 0.34$) および BAY 60-2770 (pD_2 値: 2 型糖尿病患者 9.20 ± 0.14 vs 非糖尿病患者 9.36 ± 0.23 , $P = 0.54$) による同等の弛緩反応が観察された。

【結論】内胸動脈グラフトにおける NO 感受性および非感受性 sGC のバランスは喫煙や 2 型糖尿病による影響を受けないことが示唆される。ただし、グラフトとして汎用されている理由の一つでもある内胸動脈は障害抵抗性を有する (Tector et al. JAMA 1981) ということを考慮すると、これらのリスクファクターがヒト血管 sGC に及ぼす影響を適切に評価するためには、胃大網動脈や大伏在静脈など他の血管床での検討も必要である。

血管内皮細胞 HUVEC の内皮間葉転換における TRPM7 及び FYN の役割

○平石 敬三、倉原 琳、井上 隆司

福岡大学 医学部 生理学

「背景・目的」：血管リモデリングには、炎症による内皮細胞の間葉系細胞への移行過程（内皮間葉転換；EndMT）が深くかかわっている。臨床的にも間質系細胞の過形成・内膜肥厚の程度と動脈硬化・肺高血圧の重篤度との間には密接な相関が認められる。EndMT は、炎症などにより脱落した実質細胞領域に対する一種の病的代償と考えられている。一方、TRP（Transient receptor potential）チャネルは各種組織のリモデリングに重要な役割を果たしていることが知られている。中でも TRPM7 チャネルは Ca^{2+} 、 Mg^{2+} の持続流入経路として、皮膚や心臓のリモデリングに深く関わっていることが報告されている。また Src tyrosine kinase ファミリーの FYN も、細胞骨格再構成時の主要な作動分子として、心臓、気道等のリモデリングに関与している可能性がある。

そこで本研究では、未だ謎の多い EndMT の分子機序をより深く理解する目的で、TRPM7 及び FYN の潜在的な重要性に着目し、これらが果たす役割を検討した。

「方法」：ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用い、TGF- β 2 誘導によるストレスファイバーの発現を蛍光免疫染色法で観察し、EndMT マーカーの変化をリアルタイム RT-PCR 法、ウェスタンブロット法を用いて評価した。また、EndMT に関わる転写活性化因子 3（STAT3）のリン酸化レベルを免疫ブロットで評価した。

「結果」：TGF- β 2 で HUVEC を刺激すると、ストレスファイバーの形成やその他の EndMT に特徴的な変化が観察できた。この時、TRPM7 拮抗薬 FTY-720（1 μM ）や siRNA の処置によって TRPM7 チャネルの発現や機能を抑制すると、ストレスファイバーの形成や EndMT に伴う形態変化が抑制された。このことから TRPM7 は EndMT を促進することが推察された。また、TRPM7-siRNA 処置は STAT3 のリン酸化を有意に抑制した。FTY-720 は冬虫夏草由来成分に基づいて合成された新規化合物であるが、冬虫夏草のエタノール抽出成分にも FTY-720 と同様の効果が観察された。

一方、HUVEC に機能亢進型 FYN を過剰発現するとそれ自体でストレスファイバーが形成された。これとは反対に、不活性型 FYN の過剰発現や FYN-siRNA 処置は、TGF- β 2 によるストレスファイバー形成や形態変化を抑制した。また FYN siRNA 処置は、STAT3 リン酸化も抑制した。以上より、FYN 活性化も HUVEC の EndMT に不可欠であることが示唆された。

「結論」：以上の結果は、EndMT における新たなシグナル伝達経路 TRPM7・FYN-STAT3 の存在を示唆している。今後、これを手掛かりに、動脈硬化症・肺高血圧症の病態の理解や治療法の開発が進むことが期待される。

「謝辞」：FYN プラスミド及び siRNA は山口大学小林誠先生、岸博子先生、張影先生よりご提供頂き、感謝申し上げます。

ヒト血管内皮細胞における高グルコースおよびグルコース変動時の活性酸素種産生

○富田 賢吾¹⁾、今泉 貴博¹⁾、水野 夏実¹⁾²⁾、Lobna A. Abedelzaher¹⁾、坂田 公正¹⁾、鈴木 登紀子¹⁾、服部 裕一¹⁾

1) 富山大院・医薬・分子医科薬理学、

2) 東北大院・薬・生活習慣病治療学分野

糖尿病に特徴的な合併症である心血管障害の発症の規定因子が、慢性高血糖のみであるかどうかについては議論があり、食後高血糖あるいは血糖変動が心血管イベント発症の独立した危険因子であるという仮説が、疫学研究はじめ、培養細胞や実験動物での実験結果により強く示唆されている。今回、我々は、ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用い、高グルコース、またはグルコース変動状態においたときの、内皮細胞機能について、特に活性酸素種（ROS）産生の観点から、検討した。

HUVECs の培地をグルコースの正常濃度（5.5mM）または高濃度（22mM）に維持、あるいは正常濃度と高濃度を 12 時間ごとに入れ替え、3 日間培養した。ROS 産生は、fluorescent probe である CM-H₂DCFDA を用いて、Cell Observer microscope で測定した。高グルコースにより、ROS 産生は有意に増加したが、この ROS 産生増加は、GPCR 活性制御機構分子として知られている GRK2 と β -arrestin2 を siRNAs でノックダウンしておくと、抑制された。血管内皮細胞での ROS 産生は、NADPH oxidase family が密接に関係しているといわれているが、その中の NOX4 が、高グルコース刺激で核付近に移行し、その核移行は、 β -arrestin2 ノックダウンにより、抑制された。実際、免疫共沈降法により、NOX4 と β -arrestin2 の相互作用を示唆する結果が得られた。正常グルコースでは、GRK2 は細胞膜近傍に発現し、高グルコースにより、細胞質内に移行するが、一方、 β -arrestin2 は、正常グルコースで細胞質に存在し、高グルコースによって、細胞内の集積がみられた。HUVECs の ROS 産生は、グルコース変動により、高グルコース時よりも、さらに有意に顕著な上昇が認められ、これに伴って、eNOS の Ser-1177 のリン酸化、Thr-495 の脱リン酸化は、有意に低下していた。

本結果により、血管内皮細胞傷害に関係する ROS 産生の高グルコースによる増加には、GPCR 活性制御機構分子として知られている GRK2 と β -arrestin2 が寄与していることが明らかにされた。さらに、変動する血糖状態は、持続的高血糖よりも内皮細胞傷害性が強い可能性が、支持された。

○斎藤 尚子¹⁾⁴⁾、石澤 有紀¹⁾、石澤 啓介²⁾⁵⁾、戸谷 紘基³⁾、今西 正樹⁵⁾、鍵本 優有²⁾、
細岡 真由子³⁾、木平 孝高¹⁾、池田 康将¹⁾、土屋 浩一郎³⁾、玉置 俊晃¹⁾

徳島大学大学院 医歯薬学研究部

1) 薬理学分野、2) 臨床薬剤学分野、3) 医薬品機能生化学分野、

4) 徳島大学医学部医学科 スチューデントラボ、

5) 徳島大学病院 薬剤部

【背景】大動脈解離発症には血圧の上昇および血管壁の脆弱さが関与していると考えられており、大動脈瘤形成と共通の病態を認める。しかしながら解離の発症には内膜の破綻が必須であり、我々は内皮障害の有無が大動脈瘤と解離のイベントを決定づける因子であると考えた。そこで一酸化窒素合成酵素（NOS）阻害剤である L-NAME を用いて内皮障害を惹起し、大動脈瘤モデルマウスに対する影響を検討した。さらに、内皮保護効果を有することが知られているピタバスタチンの解離発症に対する効果を検討した。

【方法】7週齢の C7BL6/J マウスに L-NAME（10 mg/kg/day または 100mg/kg/day）の飲水投与を開始した。その後 10 週齢から angiotensin II（Ang II）（1000ng/kg/day）および β -aminopropionitrile（BAPN）（150mg/kg/day）を浸透圧ポンプにより 1 週間投与した。ピタバスタチン（3mg/kg/day）は 7 週齢より連日経口投与を行った。大動脈組織切片を用いて Elastica van Gieson 染色を行い、偽腔の形成を確認できたものを大動脈解離発症とした。また、eNOS の発現をウエスタンブロットにより、NO 代謝産物である NOx をグリース法により測定した。炎症反応の指標として、マクロファージのマーカーである F4/80、CD68 の大動脈における mRNA 発現をリアルタイム PCR 法にて評価した。

【結果】L-NAME 3 週間投与後の収縮期血圧は、高用量 L-NAME 群でのみ上昇がみられたが、Ang II 投与後は L-NAME 投与の有無に関わらずすべての群で同程度まで上昇した。一方、大動脈解離発症率は Ang II + BAPN（AB）群（20%）に比べて、L-NAME + Ang II + BAPN（LAB）群で L-NAME の投与量に関わらず有意に上昇（56-70%）した。ピタバスタチンは高用量・低用量 LAB 群ともに解離の発症を有意に抑制したが、高用量 LAB 群における収縮期血圧の上昇には影響をおよぼさなかった。eNOS の発現、NOx 産生は L-NAME 投与により減少し、ピタバスタチン投与による回復を認めた。また、LAB 群において増加を認めた F4/80、CD68 等の mRNA 発現は、ピタバスタチン投与群において抑制された。

【結論】L-NAME の投与により大動脈解離発症が有意に増加したことから、内皮障害が発症に関わっていることが示唆された。また、ピタバスタチンによる大動脈解離発症抑制は NOS 発現増加および抗炎症作用を介するが、血圧非依存的である可能性が示唆された。

○趙 晶、小澤 健太郎、京谷 陽司、長山 功佑、吉栖 正典

奈良県立医科大学医学部薬理学講座

近年、高血圧とそれに伴う大動脈解離の発症が増加している。しかし、高血圧による大動脈解離発症の分子メカニズムは不明である。我々は、ラット大動脈平滑筋細胞 (RASMC) に血圧急上昇に相当する伸展負荷を与えると、血管平滑筋細胞死が起り、そのメカニズムに c-Jun N-terminal kinase (JNK)、p38 などの MAP kinase の活性化が関与していることを明らかにした。今回、我々は伸展刺激による RASMC 細胞死の分子メカニズムを明らかにするため、マイクロアレイ法を用いて RASMC において伸展刺激により発現誘導される RNA のスクリーニングを行った。その結果、複数のケモカインが伸展刺激により発現誘導された。この結果を確認するため、複数のケモカインに対する特異的な primer を設計し、Quantitative polymerase chain reaction (qPCR) 法により発現を確認したところ CXCL1 の mRNA の発現が伸展刺激により上昇していることが明らかになった。またタンパク質レベルでの発現を比較するため、Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) 法により培養上清中の CXCL1 を定量したところ、伸展刺激により上清中の CXCL1 は増加していた。また伸展刺激によるケモカインの発現誘導は、JNK の阻害薬の前処理によってほぼ完全に抑制された。我々は、CXCL1 がオートクラインにより RASMC の細胞内情報伝達を制御しているのではないかと考え、CXCL1 の受容体であるケモカイン受容体 CXCR2 の発現を確認したところ、RASMC での発現が確認された。そこでケモカイン受容体 CXCR2 の拮抗薬である S265610 の前処理後、伸展負荷を加えて細胞死を MTT 法及び上清中の LDH 活性により評価したところ、S265610 の前処理により伸展負荷による RASMC 細胞死がさらに増悪した。以上の結果は、伸展負荷により発現誘導されたケモカイン、CXCL1 は伸展負荷による血管平滑筋細胞死をオートクライン的に防御している可能性を示唆している。ケモカインは炎症に深く関与していることが明らかにされているが、我々の結果から物理的な伸展負荷によりケモカインが発現誘導されること、また RASMC にも受容体が発現し、オートクライン的に細胞保護効果を示す可能性が示された。これらの知見は、高血圧による大動脈解離発症の新しい分子メカニズムの解明につながると考えられる。

肥満を伴う2型糖尿病モデル WBN/Kob-*Lepr^{fa}* ラットの血圧 および血管反応性に対する高食塩食負荷の影響

○高木 善市、門脇 はるの、小林 郁美、伊藤 薫、伊藤 勝昭、白井 明志、
浅井 史敏

麻布大学 獣医学部 薬理学講座

【目的】

高血圧は肥満および糖尿病と重積する頻度が高いことが知られている。食事性の食塩を過剰摂取することが高血圧を引き越すことが指摘されているものの、糖尿病における食塩過剰摂取の影響については不明な点が多い。本研究では、肥満、膵炎を伴う2型糖尿病および脂質異常症を早期に自然発症する WBN/Kob-*Lepr^{fa}*（以下 WKDF）ラットにおける、高食塩負荷の血圧および血管反応性への影響について、Wistar ラットと比較検討した。

【方法】

6週齢の WKDF および Wistar ラットを各2群に分け、各々標準食（0.26% NaCl）および高食塩食（8% NaCl）で20週齢まで飼育し、摂餌量、体重および非麻酔下で尾部カフ法により血圧を毎週測定した。実験終了時に麻酔下にて採血した後、腎臓ならびに胸部大動脈を摘出した。マグヌス法により胸部大動脈リング標本を用いて血管反応性を測定するとともに、血液生化学解析および病理組織学解析を行った。

【結果】

標準食を給与した WKDF ラットでは肥満がみられたのに対し、高食塩食により摂餌量の減少および体重の減少がみられた。両系統のラットとも標準食では収縮期血圧（SBP）に有意な変化はみられなかったが、高食塩食により SBP は有意に上昇し、その昇圧の程度は WKDF ラットのほうが大きかった。標準食では両系統において、フェニレフリン（PE）に対する胸部大動脈の収縮力に有意な差は観察されなかったが、PE で収縮させた標本におけるアセチルコリン（ACh）およびニトロプルシド（SNP）による弛緩反応は WKDF ラットでは Wistar ラットに比べ有意に微弱であった。一方、両系統とも高食塩食により PE に対する収縮力は有意に増強するとともに、ACh および SNP による弛緩反応は有意に減弱し、その程度は WKDF ラットのほうがより顕著であった。標準食を給与した WKDF ラットでは、高血糖、低インスリン値、総コレステロールおよびリン脂質濃度の上昇が認められた。一方、高食塩食により WKDF ラットでは、高血糖の発症が遅延した。一方、脂質代謝パラメーターの上昇が認められた。血中 Na⁺ 濃度は、高食塩食を負荷した WKDF ラットにおいて、わずかながら有意な増加が認められた。酸化ストレスマーカーである 8-isoprostaglandin F_{2α} の血漿中濃度は、Wistar ラットと比べて WKDF ラットで高く、高食塩食によりさらに増加した。高食塩食により WKDF ラットでは腎尿細管における間質性細胞浸潤が認められた。

【結論】

今回の研究で、WKDF ラットは Wistar ラットに比べ顕著な食塩感受性高血圧を発症することが明らかとなった。WKDF ラットの食塩感受性高血圧は酸化ストレスの起因する血管反応性および血中 Na 濃度上昇に基づくことが示唆された。

ニトロソニフェジピンは悪性脳卒中易発性高血圧自然発症ラットの生命予後を改善する

○石澤 有紀¹⁾、石澤 啓介²⁾⁴⁾、高田 真衣³⁾、田渕 正樹⁵⁾、今西 正樹⁴⁾、
木平 孝高¹⁾、池田 康将¹⁾、土屋 浩一郎³⁾、玉置 俊晃¹⁾

徳島大学大学院 医歯薬学研究部

1) 薬理学分野、2) 臨床薬剤学分野、3) 医薬品機能生化学分野、

4) 徳島大学病院 薬剤部、

5) 園田学園女子大学 人間健康学部 食物栄養学科

【目的】 降圧薬として広く用いられているニフェジピンは、光分解によりカルシウムチャネル遮断作用をほとんど示さないニトロソニフェジピン (NO-NIF) に変換される。NO-NIF は脂溶性が高く、細胞膜を構成する不飽和脂肪酸と反応すると強いラジカル消去活性を獲得し、さらに膜の流動性を変化させることをすでに明らかにしている。動物実験において NO-NIF は血管リモデリングや糖尿病性腎症など酸化ストレスが関与する病態に対し保護効果が認められた。一方、脳卒中は要介護となる原因疾患の第一位であるが、未だ有効な治療・予防戦略はなくアンメットメディカルニーズが非常に高い疾患である。これまでの多くの研究報告から、脳卒中の病態には酸化ストレスの関与が示唆されていることから、本研究では、脳卒中に対する NO-NIF の効果を検討することとした。

【方法】 5 週齢の雄の悪性脳卒中易発性高血圧自然発症ラット (M-SHRSP) を使用し、コントロール群と、NO-NIF (30mg/kg/day, i.p.) 投与群の 2 群に分けた。神経学的所見の経時変化は、神経症状スコアを用いて数値化した。生存率の検討は Kaplan-Meier 法を用いた。死亡時に脳を採取し、HE 染色、ビルショウスキー染色を行った。in vitro の検討には、PC12 細胞 (ラット副腎髄質由来褐色細胞腫) を使用し、神経成長因子 (NGF) を用いて神経細胞への分化を惹起した。神経突起の伸長については、全細胞数に対する陽性細胞数の割合、および神経突起の長さを測定することによって評価した。NGF 受容体である TrkA および下流のシグナル伝達分子である ERK1/2 の活性化はリン酸化特異的抗体を用いてウエスタンブロッティング法にて検出した。脂質ラフトマーカーと TrkA の二重染色を行い、その局在を観察した。

【結果】 M-SHRSP において、NO-NIF はコントロール群に比べ生存日数を延長し、生存期間中の神経症状スコア悪化を有意に改善した。病理学的には死亡時における脳出血体積の縮小が確認された。ビルショウスキー染色においてコントロール群では傷害を受けたことによる変性神経線維が多数観察されたが、NO-NIF 群では変性神経線維の減少を認めた。また、NGF による分化誘導を受けた PC12 細胞において、NO-NIF は、NGF による神経突起伸長作用を促進させた。さらに、NO-NIF 存在下において NGF 刺激による TrkA の脂質ラフトへの局在および TrkA、ERK1/2 の活性化の持続を認めた。

【結語】 以上の結果から、NO-NIF は NGF シグナルを増強することによって神経突起の伸長を促進させ、脳卒中発症ラットにおける神経症状の悪化抑制と生存期間の延長を示すことが示唆された。

アディポサイトカイン vaspin は抗酸化及び抗炎症作用を介して自然発症高血圧ラットにおける血圧上昇を抑制する

○亀島 聡¹⁾、坂本 雄三郎²⁾、岡田 宗善¹⁾、山脇 英之¹⁾

1) 北里大学大学院 獣医学系研究科 獣医薬理学、

2) 北里大学 獣医学部 獣医薬理学

【背景・目的】 Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (vaspin) は肥満による2型糖尿病モデルラットの臓脂肪組織で最初に同定されたアディポサイトカインであり、serine protease 活性阻害作用を有する。当研究室ではこれまで vaspin の血管系における機能に着目し、vaspin が血管平滑筋細胞において1) 抗酸化作用を介して tumor necrosis factor (TNF)- α 誘導性炎症性反応、及び2) platelet-derived growth factor-BB 誘導性細胞遊走を抑制すること、3) 血管内皮細胞において糖代謝産物メチルグリオキサール誘導性アポトーシスを抑制すること、また4) ラット摘出腸間膜動脈において、acetylcholine (ACh) esterase 活性を阻害することで ACh 誘導性一酸化窒素由来弛緩反応を増強することを明らかにしてきた。血管平滑筋細胞の炎症・遊走、血管内皮細胞のアポトーシスによる血管壁リモデリング、及び血管収縮の異常は高血圧症を促進することから、vaspin は高血圧症の病態に対して保護的に作用することが示唆される。しかし、生体レベルでの高血圧症進展に及ぼす vaspin の影響は明らかにされていない。そこで、本研究では本態性高血圧症モデル動物である spontaneously hypertensive rat (SHR) における高血圧症進展に及ぼす vaspin 長期投与の影響を解明することを目的とした。

【方法】 5週齢の雄性 SHR に vaspin (1 μ g/kg) を4週間連日腹腔内投与した。ラットの全身血圧をテイルカフ法により経時的に測定し、投与終了後に前腸間膜動脈を摘出した。前腸間膜動脈の薄切切片を作製後ヘマトキシリン・エオシン染色し、血管壁リモデリングを評価した。また免疫染色により、活性酸素種産生の指標となる 4-hydroxy-2-nonenal (4-HNE) の産生及び炎症マーカーの TNF- α 発現を検討した。

【結果・考察】 Vaspin は SHR の血圧上昇を有意に抑制した。また、vaspin は SHR における前腸間膜動脈の中膜壁肥厚を有意に抑制した。さらに vaspin は SHR の腸間膜動脈壁における 4-HNE 産生及び TNF- α 発現の亢進を有意に抑制した。以上の結果から、vaspin 長期投与は抗酸化及び抗炎症作用を介した血管壁リモデリングの阻害により SHR における血圧上昇を抑制することが示唆された。今後、vaspin の標的分子を含めたより詳細なメカニズムの解明により、vaspin が高血圧症に対する創薬標的となることが期待される。

アンギオテンシン II による血管平滑筋細胞の増殖と遊走に対する GLP-1 analogue の Exendin-4 の抑制効果

長山 功佑、京谷 陽司、趙 晶、伊藤 都裕、小澤 健太郎、吉栖 正典

奈良県立医科大学医学部薬理学講座

アンギオテンシン II は、血管平滑筋細胞（VSMC）の増殖および遊走を引き起こすことによって、高血圧症やアテローム性動脈硬化症の発症に関与する主要なペプチドである。Glucagon-like peptide-1（GLP-1）receptor の agonist である Exendin-4 は現在、2 型糖尿病の治療に使用されているが、心血管疾患に対しても有益な効果をもたらすことが報告されている。しかしながら、GLP-1 receptor agonist による心血管保護作用のメカニズムは未だ解明されていない。本研究では、培養ラット大動脈平滑筋細胞（RASMC）におけるアンギオテンシン II による増殖および遊走に対する Exendin-4 の効果を調べた。

細胞は、ラット大動脈平滑筋細胞の primary culture を使用した。GLP-1 receptor の発現は PCR 法を、細胞増殖は WST-8 法、細胞遊走は wound healing assay を用いた。ERK1 / 2 と JNK の活性化はリン酸化特異的抗体による Western blot 法によった。初めに RASMC へのアンギオテンシン II 刺激により SM22 α が減少し、リン酸化 Yap1 の増加が見られ、RASMC は収縮型から合成増殖型へフェノタイプがスイッチされることがわかった。次に RASMC に GLP-1 receptor が存在することを PCR 法により確認した。またアンギオテンシン II の刺激によって濃度依存的に RASMC の増殖と遊走が引き起こされたが、Exendin-4 を前処理することによりそれらが阻害された。さらに、Exendin-4 は前処理時間依存的に、アンギオテンシン II による ERK1 / 2 と JNK のリン酸化を阻害した。U0126（ERK1 / 2 阻害剤）および SP600125（JNK 阻害剤）も Exendin-4 と同様にアンギオテンシン II による RASMC の増殖や遊走を阻害した。

これらの結果より、Exendin-4 はアンギオテンシン II の刺激によって引き起こされる ERK1 / 2 および JNK のリン酸化の阻害を介して、RASMC の増殖および遊走を抑制していることが示唆され、GLP-1 receptor agonist による心血管保護作用のメカニズムの一端を示している可能性がある。

エンドセリン A 型受容体のインターナリゼーションに関与する細胞内領域の同定

○堀之内 孝広、Karki Sarita、真崎 雄一、東 恒仁、堀口 美香、三輪 聡一

北海道大学 大学院医学研究科 細胞薬理学分野

エンドセリン-1 (ET-1) は、血管内皮細胞で産生される血管収縮性・炎症性ペプチドであり、肺高血圧症をはじめとする心血管系疾患の発症・進展に関与している。ET-1 は、G タンパク質共役型受容体であるエンドセリン A 型受容体 (ET_AR) やエンドセリン B 型受容体 (ET_BR) を活性化し、多彩な作用をもたらす。ET_AR と ET_BR は、ET-1 によって活性化されると、速やかに細胞内へ取り込まれる (インターナリゼーション)。最近、私達は、ET_BR のインターナリゼーションにおいて、ET_BR の C 末端領域に存在する 5 個のリシン残基のユビキチン化修飾が重要な役割を担っていることを報告した (J. Biol. Chem., 289, 35283-35295, 2014)。しかしながら、ET_AR のインターナリゼーションに関与する細胞内領域は未だに明らかになっていない。本研究では、ET-1 によって引き起こされる ET_AR のインターナリゼーションに必須な細胞内領域を同定するために、ET_AR の欠損変異体を用いた分子薬理的な解析を行った。

ET_AR の細胞外 N 末端に HA タグを付加した野生型 HA-ET_AR を安定発現させた CHO 細胞において、ET-1 は、濃度依存的に HA-ET_AR のインターナリゼーションを引き起こした。ところが、細胞内第 3 ループの 17 アミノ酸を欠損させた HA-ET_AR (i3Δ17) 変異体や細胞内 C 末端領域の 6 アミノ酸を欠損させた HA-ET_AR (i4Δ6) 変異体では、ET-1 による受容体のインターナリゼーションは、殆ど認められなかった。これらの結果から、上記 2 種の変異体は、細胞膜に発現しているものの、受容体機能不全をきたし、ET-1 によって活性化されていない可能性が考えられた。そこで、ERK1/2 のリン酸化を指標にして、受容体機能の有無を解析した。野生型 HA-ET_AR を発現させた CHO 細胞において、ET-1 は、ERK1/2 のリン酸化レベルを顕著に上昇させた。また、HA-ET_AR (i3Δ17) 変異体や HA-ET_AR (i4Δ6) 変異体を発現させた CHO 細胞においても、ET-1 誘発性の ERK1/2 のリン酸化応答が観察された。これらの知見から、HA-ET_AR (i3Δ17) 変異体及び HA-ET_AR (i4Δ6) 変異体は、細胞膜受容体として機能し、細胞外の情報を細胞内へ伝達していると考えられた。

以上の結果から、ET-1 によって引き起こされる ET_AR のインターナリゼーションにおいて、細胞内第 3 ループの 17 アミノ酸及び細胞内 C 末端領域の 6 アミノ酸が重要な役割を担っていることが示唆された。

骨髄由来の Leucine Rich $\alpha 2$ Glycoprotein (LRG) は、 心筋梗塞後リモデリングを抑制する

○中山 博之¹⁾、熊谷 渉平¹⁾、尾花 理徳¹⁾、藤本 穰²⁾、本田 宏美²⁾、世良田 聡²⁾、
笠井 淳司³⁾、仲 哲治²⁾、藤尾 慈¹⁾

1) 大阪大学大学院薬学研究科・臨床薬効解析学分野、

2) 医薬基盤研究所・免疫シグナルプロジェクト、

3) 大阪大学大学院薬学研究科・神経薬理学分野

【背景】 ヒト血清より同定された Leucine rich $\alpha 2$ glycoprotein (以下 LRG) は、炎症性疾患の新規のバイオマーカーとなる可能性が示唆されている。ヒト心不全においても、血中の脳性利尿ペプチド濃度と LRG 濃度が相関する事が報告されているが、心病態におけるその役割は明らかではない。

【目的】 心筋梗塞後リモデリングにおける LRG の病態生理学的役割を明らかにする。

【方法と結果】 野生型 C57/BL6J マウスにおいて、左冠動脈の結紮により心筋梗塞を作製し、LRG の発現を検討した。LRG の RT-PCR 法による mRNA の発現とウェスタンブロットによるタンパク質の発現の上昇が、心筋梗塞後 3 日から 14 日にかけて観察された。蛍光免疫染色により、心筋梗塞後における LRG 産生細胞を検討したところ、主として CD11b 陽性細胞において LRG の陽性染色像を認めた。心筋梗塞後の LRG 発現の意義を検討するために、LRG 欠失マウス (以下 KO) と野生型マウス (以下 WT) において心筋梗塞を作製し、14 日後におけるマッソントリクローム染色により線維化領域を評価したところ、KO において有意な線維化の進展を認めた (線維化領域 / 全左室領域: WT: $34.1 \pm 7.2\%$, KO: $46.5 \pm 12.8\%$ $n=10-16$, $p<0.01$)。また心エコー法を用いた心機能解析により欠失マウスにおいて有意な収縮性の低下を認めた (左室短縮率: WT: $34.8 \pm 7.1\%$, KO: $24.3 \pm 7.0\%$, $n=6-9$, $p<0.01$)。KO における梗塞後リモデリングの進展の機序を明らかにすべく、免疫組織染色により梗塞と健常心筋の境界領域において CD31 陽性の新生血管を評価したところ、KO において有意な減少を認め、心筋梗塞後の血管新生の低下が示唆された (血管密度: WT: $2740 \pm 190/\text{mm}^2$, KO: $2183 \pm 293/\text{mm}^2$ $n=10-16$, $p<0.01$)。さらに我々は LRG による血管新生の制御機構の解明を試み、血管新生促進シグナル機構である smad1/5/8 の活性化が KO において低下している事を見出した。最後に野生型マウスの骨髄を KO に移植したところ、心筋梗塞後の線維化の抑制と血管新生の改善が認められ、それに伴い心収縮性の改善が認められた。

【考察】 心筋梗塞後に浸潤する骨髄由来細胞により産生された LRG は、血管新生を促進する事により梗塞後リモデリングを抑制する。かかる機序として smad 1/5/8 の活性化が示唆される。本研究により LRG の心不全のバイオマーカーとしてのみではなく、治療標的としての有用性が明らかとなった。

イルベサルタンとアムロジピンの併用投与は 2/3 腎摘 NO 合成酵素完全欠損マウスにおける急性心筋梗塞の発症を著明に抑制する

○筒井 正人¹⁾、内田 太郎¹⁾、谷本 昭英²⁾、下川 宏明³⁾、柳原 延章⁴⁾、尾辻 豊⁵⁾、
田村 雅仁⁵⁾

1) 琉球大学医学研究科薬理学、2) 鹿児島大学病理学、3) 東北大学循環器内科学、
4) 産業医科大学薬理学、5) 産業医科大学第二内科学

【目的】急性心筋梗塞 (AMI) は、我が国における主要な死因の一つである。重要なことに、近年の高齢化に起因して、AMI の死亡者数は年々増加の一途を辿っている。AMI は突然死を来すことから、その征圧には発症予防が極めて重要である。しかし、実験に有用な AMI モデルが全く無いために、当該疾患の予防戦略の研究開発は大きく立ち後れている。我々は最近、NOSs 完全欠損マウス (triple n/i/eNOSs^{-/-} マウス) の腎臓を 2/3 摘除すると早期 (術後 4 ヶ月以内) に且つ高率 (約 90%) に AMI による突然死が惹起されることを見出し、実験に資する AMI モデルの開発に成功した。本研究では、このモデルを用いて、臨床用量のアンジオテンシン II 型受容体拮抗薬イルベサルタン及びカルシウムチャネル阻害薬アムロジピンの併用投与が AMI 予防作用を有するか否かを検討した。

【方法】本研究では、以下の 5 群を検討した：(1) 無処置群、(2) イルベサルタン投与群 (50mg/kg/day)、(3) アムロジピン投与群 (3.2 mg/kg/day)、(4) イルベサルタン／アムロジピン併用投与群、(5) ヒドララジン投与群 (0.25 mg/ml/day)。

【結果】ヒドララジンは、2/3 腎摘 NOSs 完全欠損マウスの生存率、AMI 罹患率、及び冠動脈硬化病変に有意な作用を示さなかった。一方、イルベサルタン、アムロジピン、及びその併用投与は、生存率、AMI 罹患率、及び冠動脈硬化病変を有意に改善させた。重要なことに、その作用は併用投与群で最も顕著であった。2/3 腎摘 NOSs 完全欠損マウスには、冠危険因子 (高血圧、高血糖、高脂血症)、血漿アンジオテンシン II レベルの増加、酸化ストレスマーカー尿中 8- イソプロスタンレベルの増加、及び血中骨髓由来血管平滑筋前駆細胞数の増加が認められた。ヒドララジンは、血圧を有意に低下させたが、その他の因子に有意な作用は示さなかった。一方、イルベサルタン、アムロジピン、及びその併用は、血圧を有意に低下させ、さらに、その他の因子もすべて改善させた。注目すべきことに、その作用は再び、併用投与群で最も顕著であった。

【結論】臨床用量のイルベサルタン／アムロジピン併用投与は、2/3 腎摘 NOSs 完全欠損マウスにおける AMI の発症を著明に予防した。その機序には、冠危険因子、レニン・アンジオテンシン系活性化、酸化ストレス、及び骨髓由来血管平滑筋前駆細胞に対する改善作用が関与していることが示唆された。

ベプリジルの短期的、及び長期的作用による心筋細胞内向き整流カリウム電流の抑制

○馬 芳芳、高成 広起、増田 季美子、森島 真幸、小野 克重

大分大学医学部 病態生理学講座

[Background] It has been proved that bepridil is effective for the treatment of drug-refractory ventricular arrhythmias, Brugada syndrome, and atrial fibrillation (AF). Especially in the case of AF, it is reported that bepridil terminates AF by long-term administration (J-BAF study), suggesting that bepridil has chronic effects on cardiac electrophysiology. We hypothesized that bepridil would exert long-term electropharmacological effects on cardiomyocytes being preferable as an antiarrhythmic drug.

[Methods and Results] Inward-rectifier potassium current (I_{K1}) in neonatal rat cardiomyocytes was recorded by whole-cell patch clamp. Bepridil dose-dependently inhibited I_{K1} as a short-term effect with IC50 of 17 μ M. Bepridil also reduced I_{K1} when applied for 24 h in the culture medium in a dose-dependent manner; IC50 of 2.7 μ M. A calmodulin inhibitor (W-7) and an inhibitor of calmodulin-kinase II (KN93) inhibited I_{K1} after a long-term application, but not by a short-term application. Effect of 1 μ M bepridil on I_{K1} blockade was identical to that of the combination of 1 μ M bepridil and 10 μ M W-7, which suggests that bepridil and W-7 have the common inhibitory mechanism on I_{K1} .

[Conclusion] Our study revealed that the long-term application of bepridil inhibits I_{K1} more potently than that of its short-term effect through the inhibition of calmodulin in cardiomyocytes. The long-term effect of bepridil on I_{K1} may explain a certain long-term antiarrhythmic effect of bepridil. Also a reduction of I_{K1} by a long-term administration of bepridil may counteract, to some extent the upregulation of I_{K1} in remodelled atrial tissue in patients with AF.

心筋ナトリウムチャネルの発現変化により生じる Phase-2 リエン トリー：in silico 研究

○津元 国親、倉智 嘉久

大阪大学大学院医学系研究科

背景：ブルガダ症候群における致死性不整脈の発生には、ナトリウム（Na）チャネルの機能喪失が関与すると考えられている。Na チャネルの機能喪失は、一般に、Na チャネルの活性・不活性キネティクスの変化に起因した Na 電流の減少、Na チャネルの膜輸送障害等による細胞膜でのチャネル発現低下による Na 電流の減少、またはその両者によって引き起されると考えられる。最近、Na チャネル C 末端、PDZ domain-binding motif 内の SIV motif を欠損させたノックインマウスにおいて、心筋細胞体側面膜から特異的に Na チャネルの発現が減少することが報告された。注目すべきは、ブルガダ症候群患者から SIV motif 内のミスセンス変異が同定されたことである。これは、Na チャネルの細胞内発現変化が、表現型としてブルガダ症候群となる可能性を示唆している。ブルガダ症候群における致死性不整脈は、Phase-2 リエントリー（P2R）をトリガーとして発生すると考えられている。この P2R は活動電位持続時間長（APD）が長い領域から APD が短い領域へ電気緊張性電流が再流入することで、APD が短い領域を再び興奮させる機構である。Na チャネルの細胞膜への発現減少が、如何に P2R を生じるのかについては全く検討されていない。

方法：本研究では、Na チャネルの発現変化と P2R の発生との間の関係を明らかにするために、コンピュータシミュレーションを実施した。細胞間には Gap junction による電気的な結合を仮定し、さらに結合部分での膜電位干渉効果を考慮した心筋線維モデルを構築した。心筋細胞の活動電位ダイナミクスは、O' Hara-Rudy ヒト心室筋細胞モデルによって記述した。

結果：Na チャネル発現を心筋線維上で段階的に減少させて導入した空間的な Na チャネルの分布変化では、P2R の発生を認めなかった。一方、心筋細胞内での Na チャネル発現の不均一分布（細胞体側面膜からの Na チャネル発現量の減少）を加味した空間分布変化を導入することで、P2R の発生を認めた。

結論：心臓における Na チャネルの空間分布変化のみならず、心筋細胞内での Na チャネルの発現変化が、ブルガダ症候群における致死性不整脈の発生に関与する可能性を示唆するものである。

○泉 康雄¹⁾、山口 雄大¹⁾²⁾、渡邊 綾乃³⁾、田中 昌子³⁾、岡 真優子^{1) 4)}、塩田 正之¹⁾、
岩尾 洋¹⁾⁵⁾、三浦 克之¹⁾³⁾

大阪市立大学大学院医学研究科

1) 分子病態薬理学 3) 薬効安全性学、2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科 細菌学、

4) 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、5) 四天王寺大学教育学部

【背景】 新規経口血糖降下薬の1種である dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は DPP-4 を阻害することで Glucagon like peptide-1 (GLP-1) などの分解を抑制し、血中インスリン濃度を上昇させる。DPP-4 阻害薬は心保護作用といった腭外作用を有する可能性が示唆されている。我々は、この心保護作用の少なくとも一部が DPP-4 とは独立した経路が存在するのではないかという仮説を立てて検討を行った。

【方法】 遺伝的に DPP-4 を欠損している Fischer344 ラットの冠動脈を結紮し、心筋梗塞 (MI) を作製した。MI 作製後、無作為に非投薬群 (Veh) あるいは DPP-4 阻害薬リナグリプチン (Lina; 5mg/kg/day) 投与群に分けた。また、疑似手術群をコントロール (Cont) 群とした。4 週間の投薬後、tail cuff 法により血圧・心拍数を、心臓超音波法にて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、左室のマクロファージの浸潤は抗 ED-1 抗体による免疫染色で定量化した。また、梗塞周辺領域における mRNA 発現を定量 RT-PCR 法で評価した。

【結果】 リナグリプチンは血中 GLP-1 濃度の増加や糖負荷試験に影響を及ぼさなかった。Lina 群と Veh 群間で血圧や心拍数、梗塞サイズ、左室収縮機能 (駆出率) に差はなかったが、Veh 群に比べて Lina 群では左室拡張機能 (E/e') が有意に改善した。MI による梗塞周辺領域の間質線維化は Lina 群で有意に軽減し、Cont 群に比して Veh 群で亢進した左室の TGF- β 1 や collagen-1 などの線維化関連 mRNA 発現増加は Lina 群で有意に抑制された。また、梗塞周辺領域におけるマクロファージ浸潤数も Lina 群で有意に減少し、MI によって亢進した左室の MCP-1 や MMP-2 などの炎症関連 mRNA 発現も Lina 群で抑制された。

【結論】 詳細な機序については明らかにできていないが、リナグリプチンは DPP-4 阻害による GLP-1 発現の増加とは独立した経路を介して、左室線維化・梗塞周辺部位へのマクロファージ浸潤を抑制し、左室拡張機能低下を抑制している可能性が示唆された。

敗血症急性期において急性腎障害の重症度は近位尿細管細胞周期の移行と関連する

○中野 大介、西山 成

香川大学医学部薬理学

【背景・目的】 急性腎障害（AKI）においては急性尿細管壊死により尿細管細胞数が減少する。AKIからの回復過程で、減少した細胞数を補うために尿細管細胞は盛んに分裂することが知られている。一方で近年、敗血症性 AKI では急性尿細管壊死は生じないことが報告された。しかしながら、敗血症性 AKI からの回復過程で、尿細管再生が生じるかの検討はなされていない。そこで我々は、敗血症性 AKI 発症時における尿細管細胞周期の変化について検討した。

【方法・結果】 G1 期細胞核において mCherry を発現するマウスでは、敗血症誘導急性期（～2 時間）において、近位尿細管細胞周期の G1 期から S 期への有意な移行がみられた。Ki67 免疫染色あるいはチロシンアナログ法を用いた解析により、若齢マウスにおいては、発症期（24 時間後）よりもむしろ急性期（2-6 時間後）において近位尿細管細胞における細胞周期移行の亢進が確認された。一方で、老齢マウスあるいは抗腫瘍薬エトポシドを処置された若齢マウスにおいては、この急性期における細胞分裂亢進は認められなかった。敗血症誘導 24 時間後において、若齢マウスでは AKI 発症は確認できなかったが、老齢動物やエトポシド処置動物において、重度の AKI 発症が確認できた。

【考察・結論】 本研究結果より、敗血症において、近位尿細管細胞は AKI 発症前（あるいは最初期）に細胞周期に入ることが示された。この急性期細胞分裂は AKI 発症に対する代償機構として働いている可能性が考えられる。本研究結果は、細胞死を伴わない敗血症性 AKI においても尿細管の細胞分裂能が重要であることを示唆し、老齢や悪性腫瘍が敗血症性 AKI の危険因子となる理由の一端を説明すると考えられる。

腎虚血再灌流障害に対する後肢虚血プレコンディショニングの影響 — 麻酔下マウスにおける検討

○中野 大介、Zang Yifan、西山 成

香川大学医学部薬理学

【背景・目的】 短時間虚血を繰り返し施行することにより組織が虚血耐性を獲得する、所謂虚血プレコンディショニングは、急性腎障害（AKI）に対する防御策のひとつとして期待される。我々は最近、腎動静脈に対する虚血プレコンディショニングの腎虚血再灌流障害に対する保護効果と機序について報告した。しかしながら、この方法は侵襲性が大きく、保護標的も腎単体に限られる可能性が大きく、臨床への実用性・応用性には乏しかった。近年、上腕部における虚血プレコンディショニングの AKI に対する効果が検討されている。上記の腎動静脈に対するプレコンディショニングの問題点を解決する方策であり、大きく期待されている。そこで、我々は実験用マウスを用いて、遠隔部位虚血プレコンディショニング（RIPC）効果の有効性について、検討した。

【方法】 RIPC は麻酔下マウス後肢において、大腿動静脈を周囲組織より剥離し、虚血クランプを用いて行った。5 分間の後肢虚血再灌流を 4-6 回繰り返した後、15 分あるいは 6 時間の recovery period を設けた。その後、腎に対する虚血（30-45 分）再灌流を行った。

【結果】 Sham 群において、24 時間後の BUN・腎組織学的障害は有意に増悪していたが、RIPC による改善はいずれのプロトコールにおいても確認できなかった。さらに、氷冷パックを用いて、低温による後肢虚血を誘導したが、同様に RIPC 効果は確認できなかった。

【考察】 これらの結果より、麻酔下マウス後肢に対する RIPC 効果は限られたものであり、さらなる検討への応用は難しいと考える。

○池田 康将¹⁾、濱野 裕章¹⁾²⁾、渡邊 大晃³⁾、堀ノ内 裕也¹⁾²⁾、石澤 有紀¹⁾、
木平 孝高¹⁾、石澤 啓介²⁾³⁾、土屋 浩一郎⁴⁾、玉置 俊晃¹⁾

- 1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野、
- 2) 徳島大学病院 薬剤部、
- 3) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬剤学、
- 4) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学

【目的】 ヘプシジンは肝臓から分泌されるホルモンであり、生体内鉄恒常性の維持に中心的な役割を担っている。近年、ヘプシジンが様々な疾患で増加することが報告され、疾患病態との関連性が示唆されている。慢性腎臓病においてもヘプシジンは増加しており、腎臓病における生体内鉄代謝異常との関連が示唆されている。慢性腎臓病では尿毒症を呈するが、尿毒素が生体内鉄代謝機構へ関与するかについては検討されておらず、不明のままである。本研究では、慢性腎臓病の尿毒素蓄積が生体内鉄代謝に与える影響について、ヘプシジンに焦点を当てて検討した。

【方法・結果】 アデニン含有飼料誘発による慢性腎不全モデルマウスを用いた検討では、腎不全マウスにおいて肝臓ヘプシジン発現は増加しており、AST-120による尿毒素除去によって肝臓ヘプシジン発現増加は抑制された。尿毒素によるヘプシジン発現制御メカニズムについて、培養肝細胞 HepG2 を用いた in vitro 解析では、尿毒素の一つであるインドキシル硫酸刺激によって、濃度依存性にヘプシジン発現増加をみられ、培養上清へのヘプシジン分泌も増加していた。またインドキシル硫酸の受容体アリルハイドロカーボン受容体 siRNA を用いることによって、インドキシル硫酸によるヘプシジン発現増加作用は抑制された。

【結論】 慢性腎不全における尿毒素蓄積は、アリルハイドロカーボン受容体を介したヘプシジン増加を引き起こすことによって、生体内鉄恒常性に影響する可能性が示唆された。

Dahl 食塩感受性高血圧ラットで生じる血圧の日内変動の異常は、腎機能の悪化に伴って生じる

○西山 成¹⁾、藤澤 良秀²⁾、中野 大介¹⁾、アブサフィン¹⁾

1) 香川大学医学部薬理学、2) 同総合生命科学研究センター

【目的】慢性腎臓病患者は食塩感受性高血圧を生じるが、non-dipper パターンの血圧の日内変動を伴うことが知られており、これが心血管イベントに直結することが知られている。ところが最近我々は、Dahl 食塩感受性ラットに対して高食塩食（8%NaCl）を短期投与すると、extremely dipper パターンの血圧上昇を生じ、減塩にて正常血圧パターンに速やかに戻ることを見出した。そこで、Dahl 食塩感受性高血圧ラットで生じる顕性蛋白尿期においても、non-dipper タイプの血圧変動が伴っているかについて検討した。

【方法】4 週齢 Dahl 食塩感受性ラットを通常食塩食（0.3%NaCl）で 2 週間維持し、テレメトリーを埋め込んで一週間のリカバリーの後、7 週齢より高食塩食（8%NaCl）にスイッチし、以後 14 週間の 24 時間血圧と蛋白尿の変化を連続測定した。9 時から 16 時までの平均血圧を平均した値を睡眠時血圧、21 時から翌朝 4 時までの血圧値を活動時血圧とした。

【結果】Dahl 食塩感受性ラットに高食塩食を投与すると、数日後から extremely dipper パターンを示しながら血圧が上昇したが、蛋白尿の増加は観察されなかった。一方、高食塩を投与し続けると血圧がさらに上昇し、2 週後より蛋白尿も観察された。興味深いことに、蛋白尿の増加に伴って血圧の日内変動が徐々に減少し、7 週後以後には消失した（non-dipper パターン）。14 週高食塩投与後に減塩食（0.3%NaCl）に変更すると、血圧・蛋白尿の低下を伴って、血圧の日内変動が回復した。これら観察期間では、日中と夜間の血圧差が尿中蛋白排泄量と負の相関を示していた。

【結論】Dahl 食塩感受性高血圧ラットでは、non-dipper パターンの血圧上昇が蛋白尿の進展に伴って出現するものと考えられた。

メタボリックシンドロームラットに対する利尿薬と SGLT2 阻害薬の利尿作用と降圧効果

○西山 成¹⁾、藤澤 良秀²⁾、中野 大介¹⁾、人見 浩史¹⁾、ラフマンアサダ¹⁾

1) 香川大学医学部薬理学、2) 同総合生命科学研究センター

【目的】 本研究では、メタボリックシンドロームモデルである SHR/NDmcr-cp ラットにおいて、利尿薬と SGLT2 阻害薬ルセオグリフジンのナトリウム利尿作用と降圧効果の比較検討をおこなった。

【方法】 13 週齢の SHR/NDmcr-cp に対し、ビークル、利尿薬（ヒドロクロロサイアザイド 10mg/kg/day + フロセミド 5 mg/kg/day）、ルセオグリフジン（10mg/kg/day, p.o.）、利尿薬とルセオグリフジン併用のいずれかを、5 週間連日経口投与した。糖代謝・インスリン抵抗性は OGTT にて評価し、24 時間血圧はテレメトリー法にて測定した（n=5-7）。

【成績】 SHR/NDmcr-cp ラットの糖代謝異常・インスリン抵抗性は、ルセオグリフジンの尿糖増加作用によって改善したが、利尿薬の併用はこれらに影響を与えなかった。一方、尿中ナトリウム排泄量は利尿薬とルセオグリフジンによって有意に増加したが、両者併用でも効果に差はなかった。興味深いことに、ルセオグリフジンは尿浸透圧の低下と尿中アンモニウム排泄の増加を伴ったナトリウム利尿を生じた。利尿薬とルセオグリフジンは、SHR/NDmcr-cp で生じる non-dipper パターンの高血圧をそれぞれ改善したが、併用によってその作用は若干増強される傾向にあった。

【結論】 メタボリックシンドロームの病態では、利尿薬は SGLT2 阻害薬による糖代謝異常とインスリン抵抗性の改善作用に影響を与えないと考えられた。また、正常な腎機能で利尿薬を投与されている症例に対して SGLT2 阻害薬を併用しても、過度のナトリウム利尿が生じる可能性は低いことが示唆された。

カゼインキナーゼ 2 による幼若心筋細胞の L 型 Ca^{2+} チャネル 活性化の分子機構

○柏原 俊英、中田 勉、山田 充彦

信州大学医学部分子薬理学教室

【目的】我々はこれまでに、成熟マウスの心室筋細胞（AVM）ではなく新生児マウスの心室筋細胞（NVM）で、アンジオテンシン II（AII）が AT1 receptor/ β -arrestin2/Src/casein kinase 2（CK2）を介して L 型 Ca^{2+} 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 AII の陽性変力作用を示唆する。本研究では、幼若心筋細胞で CK2 が LTCC を活性化させる分子機構を解析した。

【方法・結果】CK2 は、 α 又は α' 触媒サブユニット 2 つと β 調節サブユニット 2 つから成る異種 4 量体である。そこで、NVM と AVM で CK2 サブユニットの発現量を Western blotting で比較した結果、AVM の α' は NVM の約 0.15 倍と有意に発現量が低かったが、 α と β では有意な差はなかった。次に、幼若心筋細胞の特徴を有するマウス心房筋細胞株 HL-1 を用いて 2 時間の AII（ $3\mu\text{M}$ ）刺激で誘発される LTCC 電流増加への各 CK2 サブユニットのノックダウンの効果をパッチクランプ法で調べた。 α' と β のノックダウンはそれぞれほぼ完全に AII による LTCC 電流の増加を抑制したが、 α のノックダウンは有意な効果を示さなかった。これより、AII による LTCC の活性化には CK α' と β が必要であることが示唆された。次に、tsA201 細胞に心筋型 LTCC である CaV1.2 の 1821 番目以降の C 末端欠失体（ $\Delta 1821$ ）と 1822 番目以降の遠位 C 末端（DCT）と共に CK2 $\alpha'\beta$ を強制発現させて LTCC 活性化の詳細を解析した。 α' 単独の強制発現は LTCC 活性を僅かに増加したが、 $\alpha'+\beta$ はより強く LTCC を活性化した。 $\alpha'+\beta$ による LTCC の活性化は $\Delta 1821$ の CK2 のリン酸化サイト 1704 番目のトレオニンアラニンに換えた変異体で完全に消失した。最後に、HA タグを付加した CaV1.2, $\Delta 1821$, DCT と FLAG タグを付加した CK2 α' , β との結合を共免疫沈降法で確認した。CaV1.2 と $\Delta 1821$ は α' と β との結合が認められたが、DCT ではいずれも共沈降しなかった。続いて、 $\Delta 1821$ と α' 単独または β 単独で実験を行った結果、 β との結合は認められたが、 α' は共沈降しなかった。これより、CK2 $\alpha'\beta$ は β を介して CaV1.2 の DCT 以外の領域と相互作用することが示唆された。

【考察】AT1 receptor/ β -arrestin2 シグナルによる幼若心筋細胞の LTCC の活性化には CK2 $\alpha'\beta$ が必要であることが示唆された。AVM では CK2 α' の発現量が低いためこの反応が生じない可能性が示唆された。CK2 $\alpha'\beta$ は β を介して LTCC と相互作用し CaV1.2 の Thr1704 をリン酸化することで LTCC を強力に活性化させることが示唆された。

○中村 達朗¹⁾、山田 涼太²⁾、有竹 浩介³⁾、裏出 良博³⁾、村田 幸久¹⁾

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) 同 獣医薬理学研究室、

3) 筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機関

【背景・目的】 重篤なアレルギー反応であるアナフィラキシーの病態形成は、血管透過性の亢進に大きく依存している。この亢進反応は、活性化した肥満細胞が放出するヒスタミンを介して引き起こされる。プロスタグランジン D₂ (PGD₂) は、ヒスタミン同様、肥満細胞が大量に分泌する生理活性物質であるが、アナフィラキシーにおけるその役割はわかっていない。本研究は、アナフィラキシーにおける PGD₂ の役割を血管透過性に対する作用に焦点をあて、解明することを目的として行った。

【方法】 エバンスブルー色素を静脈内投与したマウスの耳介に、肥満細胞活性化剤である Compound 48/80 (C48/80) を皮内投与した後、組織中に漏出した色素を定量することで血管透過性亢進を評価した。また、C48/80 を静脈内投与し、投与後 90 分間の体温変化で全身症状を評価した。

【結果】 野生型マウス (WT) に C48/80 を投与すると、血管透過性の亢進と体温低下を引き起こした。全身性に PGD₂ 合成酵素を欠損したマウス (H-PGDS^{-/-}) ではどちらの反応も WT に比べて増悪していた。ヒスタミン受容体 H1 拮抗薬は、これらの反応をほぼ完全に抑制した。病理学的検討から、肥満細胞が H-PGDS を強く発現していることがわかり、これを特異的に欠損したマウス (MCPT5Cre H-PGDS^{F/F}) でも H-PGDS^{-/-} と同様に、C48/80 誘発性の血管透過性亢進が WT に比べて増悪していた。PGD₂ 受容体 DP 作動薬は、WT および H-PGDS^{-/-} における C48/80 誘発性の血管透過性の亢進および体温低下を抑制した。

【結論】 肥満細胞由来の PGD₂ がアナフィラキシーの抑制物質であることを新たに発見し、それは DP 受容体活性による血管透過性亢進の抑制を介していることを明らかにした。さらに、その受容体刺激がアナフィラキシー症状の発現を抑制することも見出した。

血管平滑筋細胞のカベオラ・Ca²⁺ マイクロドメインにおけるジャンクトフィリン 2 機能の解明

○佐伯 尚紀¹⁾、鈴木 良明¹⁾、山村 寿男¹⁾、竹島 浩²⁾、今泉 祐治¹⁾

1) 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、

2) 京都大学大学院 薬学研究科 生体分子認識学分野

ジャンクトフィリン (JP) は、筋や神経等の興奮性細胞において細胞膜 (PM) と小胞体・筋小胞体 (ER/SR) 膜間を架橋し、両膜が近接した構造 (結合膜構造) を形成する構造タンパク質である。心筋や骨格筋における結合膜構造は、横行小管に沿って存在することで、PM 上の電位依存性 Ca²⁺ チャンネルと SR 膜上のリアノジン受容体との間でのイオンチャンネル機能共役に必要なシグナルドメインとして知られている。これに対して、横行小管の存在しない平滑筋のシグナルドメインとして、我々はこれまで PM 上の脂質ラフトの一種である窪み構造 (カベオラ) に着目してきた。特に、Ca²⁺ を介したシグナル伝達を効率的に行う場としてカベオラを平滑筋 Ca²⁺ マイクロドメインの中心と考え、血管平滑筋機能における役割を報告してきた。本研究では、平滑筋での機能的な意義が不明であった JP (JP2) の発現と、平滑筋結合膜構造の存在に着目し、JP2 のカベオラ・Ca²⁺ マイクロドメインにおける機能を明らかにすることで、血管平滑筋制御機構における役割を解明することを目的とした。

まず、カベオラ構成因子であるカベオリン 1 (cav1) と JP2 の分子間相互作用について解析した。マウス腸間膜動脈平滑筋細胞を用いた二重免疫染色により、両分子の細胞内共局在が検出された。次に、蛍光タンパク質 Venus のフラグメント再構築を利用した BiFC 法を用いた。JP2 と cav1 を各フラグメントで標識し HEK293 細胞に導入すると、Venus が再構築されたことを示す蛍光が検出され、両分子が非常に近接して存在することが示唆された。さらに、FRET 法や共免疫沈降法の結果より、両分子の直接的な分子間相互作用が明らかとなった。これらの結果より、平滑筋で JP2 がカベオラ構造と SR を架橋し、結合膜構造形成に極めて重要な役割を有する可能性が示唆された。

そこで次に、cav1 と結合してカベオラに局在し、平滑筋の筋張力制御に深く関与することが知られる大コンダクタンス Ca²⁺ 活性化 K⁺ チャンネル (BK チャンネル) に着目した。上記と同様の手法を用いて、JP2 と BK チャンネルを解析したところ、両分子のマウス腸間膜動脈平滑筋細胞における共局在、及び再構築系での直接的な分子間相互作用が明らかとなった。さらに、両分子を共発現させた HEK293 細胞で BK 電流を測定したところ、BK チャンネル単独発現細胞と比較して、電流量が有意に減少していた。この原因として、免疫染色を利用した実験により BK チャンネルの膜発現量の減少が示唆された。

以上の結果より、血管平滑筋で JP2 は、cav1 を介してカベオラ構造と結合膜構造の複合体を形成し、PM 上のカベオラ・Ca²⁺ マイクロドメインと SR のシグナル分子を結び付け、より効率的な Ca²⁺ シグナル伝達に寄与している可能性が考えられる。これらの知見は、血圧調節を担う血管平滑筋の筋張力制御機構において、カベオラ - 結合膜構造・Ca²⁺ マイクロドメインが持つ機能への JP2 の寄与の重要性に対する理解を深めると考えられる。

○今西 正樹¹⁾、井口 道代¹⁾、富田 紀子²⁾、Panagiota Tsounapi¹⁾、松永 慎司¹⁾、
富田 修平¹⁾

1) 鳥取大学医学部分子薬理学、

2) 鳥取大学医学部病態情報内科学

【目的】 HIF-1 α は angiotensin II (Ang II) やサイトカインなどでも誘導されることが知られている。演者らは最近、平滑筋由来 HIF-1 α は血管平滑筋細胞肥大を伴う中膜肥厚や血管線維化を介して Ang II 誘発性血管リモデリングに関与することを報告した (Imanishi et al. *Cardiovasc Res* 2014)。HIF-1 α は、collagen I や PAI-1 などの細胞外マトリックス (ECM) 代謝関連遺伝子発現を制御して血管線維化に関与していることが示唆された。一方で、ECM の一つである elastin の菲薄化は大動脈瘤発症に寄与する。次に演者らは、HIF-1 α が大動脈瘤形成に対して保護的に作用するかを検討するために、薬剤誘導性大動脈瘤モデルを用いて解析を行った。

【方法】 Lysyl oxidase (LOX) の阻害剤、 β -aminopropionitrile (BAPN) および Ang II は浸透圧ポンプに充填しマウス皮下へ同時に埋込み大動脈瘤を誘発した。BAPN (150 mg/kg/day) は2週間持続投与し、Ang II (1000ng/kg/min) は6週間持続投与した。血圧は tail-cuff 法により測定した。弾性繊維の破壊は、大動脈切片 EVG 染色により評価した。大動脈 elastin 量の測定は FASTIN assay により行った。各種遺伝子 mRNA 発現は Real Time-PCR 法により測定した。Matrix metalloproteinase (MMP) の活性はゼラチンザイモグラフィにより測定した。

【成績・結論】 BAPN および Ang II の投与によりコントロールマウス (CONT) および平滑筋特異的 HIF-1 α 欠損マウス (SMKO) 両群で収縮期血圧上昇が認められ、2群間に差はなかった。大動脈 HIF-1 α mRNA 発現は平滑筋特異的 HIF-1 α 遺伝子欠損により抑制され、CONT では BAPN および Ang II の投与により無処置群に比べ発現は上昇したが、SMKO では上昇しなかった。BAPN および Ang II の投与により、SMKO における胸部大動脈瘤あるいは腹部大動脈瘤の形成率は CONT に比べ高かった。これと相関して、BAPN および Ang II の投与による弾性版の断裂および elastin 量の減少は SMKO では促進された。エラスチン線維を分解する MMP-2 の活性は両群間で変化が認められなかったが、エラスチンやコラーゲンを架橋する LOX の活性は平滑筋特異的 HIF-1 α 欠損により低下した。以上より平滑筋由来 HIF-1 α は、エラスチン線維再構築を介して大動脈瘤形成に対し保護作用を示す可能性が示唆され、平滑筋細胞において血管リモデリング促進因子として働く HIF-1 α は血管構造維持に対して重要な役割を果たす可能性がある。

○北島 奈美¹⁾、関谷 敬¹⁾、金丸 和典¹⁾、田中 謙二²⁾、飯野 正光¹⁾

1) 東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学教室、

2) 慶応義塾大学 医学部 精神神経科学教室

神経細胞が高いエネルギー要求性を持つため、中枢神経系は豊富な血流を必要とする。このため、脳は発達した血管網を持つことに加え、エネルギー要求に応じた、ダイナミックな血流調節を行う。この血流調節には、神経活動が増加した局所領域で、血流が増加する現象や、REM 睡眠などの脳全体の状態変化に伴う神経活動の増加に対し、血流が増加する現象が知られている。これらの現象を担う脳の血管は、脳表面から脳実質内へ垂直に貫入する貫通動脈と、網目のように入り組む毛細血管、および脳表へ戻る静脈で構成される。これらの血管は、自律神経の支配から離れ、アストロサイトの足突起により覆われる。現在、脳血流の制御には、神経活動および、神経活動に引き起こされるアストロサイト活動が重要な役割を担うと考えられている。しかし、神経細胞とアストロサイトが、どのように連携して血流制御を行うかの詳細は、十分には明らかではない。そこで我々は、脳血流制御時におけるさまざまな種類の神経細胞とアストロサイトの相互作用を明らかにすることを考え、興奮性・抑制性・ノルアドレナリン作動性神経細胞およびアストロサイトの活動を比較解析した。損傷に弱いこれらの細胞に対し、低侵襲の動態計測を実現するため、Ca²⁺ インジケータを発現したトランスジェニックマウスを用いて、脳硬膜外からの生体内蛍光イメージングを行った。また、生理的状态での活動を捉えるため、無麻酔かつ自然な睡眠覚醒状態のマウスを用いた。このマウスの大脳皮質において、局所神経活動時と REM 睡眠時における可視化解析を行った。その結果、血流制御に重要な抑制性神経細胞とアストロサイトの活動が、従来考えられていた近傍の興奮性神経細胞ではなく、全脳の状態制御などを担うノルアドレナリン作動性神経細胞に強く制御されていた。ノルアドレナリン作動性神経細胞は、皮質下の神経核から投射していることから、脳の血流制御には、局所での制御だけでなく、脳神経核からの制御も重要であることを示している。

日本循環薬理学会会則

第1章 総 則

第1条 本会は日本循環薬理学会 (Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology) と称する。

第2条 本会の事務局を〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学薬理学教室内 (TEL: 077(548)2184 FAX:077(548)2183) に置く。

第2章 目的および事業

第3条 本会は、循環薬理学の研究の発展を図るとともに、会員の相互の連携および関連機関との連絡を保ち、広く知識の交流に努めることを目的とする。

第4条 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。

- 1) 学術集会、講演会などの開催
- 2) 関係学術団体との連絡および調整
- 3) 循環薬理学に関する国際交流
- 4) その他本会の目的達成のために必要な事業

第3章 会 員

第5条 本会会員は本会の目的に協力するもので次の通りとする。

- 1) 一般会員：医学、薬学、歯学、農学、獣医学、理学、工学その他関連領域の研究者で本会の目的に賛同する者
- 2) 賛助会員：本会の事業を援助する個人又は法人
- 3) 永年会員：循環薬理学の分野で貢献した者で、幹事会の承認を得た者
- 4) 名誉会員：本会の発展に特に功績のあった者で、幹事会の承認を得た者

第6条 会員になろうとする者は所定の入会申込書で本会事務局に申し込むこととする。

第7条 会員は幹事会で別に定める会費を入会時及び毎年納入しなければならない。

2. 名誉会員及び永年会員は会費を納めることを要しない。
3. 既納の会費は、いかなる事由があっても返還しない。

第8条 会員は、次の事由によってその資格を喪失する。

- 1) 退会したとき
- 2) 2年を超えて会費を滞納したとき

第9条 会員が退会しようとするときは、退会届を書面にて本会事務局に提出しなければならない。

第4章 役 員

第10条 本会に次の役員を置く。

- 1) 会長 1名
- 2) 当番幹事 1名
- 3) 幹事 20名程度
- 4) 監事 2名
- 5) 事務担当委員 若干名

第11条 会長は幹事の互選によって選出され、会務を統括し、幹事会の議長となる。

第12条 幹事は幹事会の推薦によって選出され、会長が任命する。

- 第13条 幹事は幹事会を構成し、会の運営、庶務その他の業務を分担する。
- 第14条 当番幹事は幹事会において推薦・選出され、学術集会を主宰する。
- 第15条 監事は幹事の互選によって選出され、会務および会計の監査をおこなう。
- 第16条 事務担当委員は幹事会によって選出され、幹事の業務を補佐する。
- 第17条 役員は、その任期は2年とし、就任時に年齢満65歳未満でなければならない。
- 第18条 本会に幹事の中から選出した会計担当を1名おく。
- 第19条 学術集会および幹事会は毎年1回以上開催する。

第5章 会 計

- 第20条 本会の事業年度は毎年1月1日より始まり、12月31日に終わる。
- 第21条 本会の会計は会費、各種補助金および寄付金をもって充てる。

第6章 附 則

- 1) 本会則の変更は幹事会の議を経ておこなう。
- 2) 本会則は、平成10年11月27日から施行する。
- 3) 本会則の改正は、平成15年12月5日から施行する。
- 4) 本会則の改正は、平成18年12月1日から施行する。
- 5) 本会則の改正は、平成26年12月6日から施行する。

会 費 規 定

- 第1条 本規定は日本循環薬理学会会則第7条に基づき、会費について定めるものである。
- 第2条 一般会員は会費年額 4,000円とする。
2. 大学院・大学に在籍する学生の会費年額は2,000円とする。
- 第3条 賛助会員は、一口（年額 30,000円）以上を納める。
- 第4条 会費を納入した会員は、学術集会の抄録集の配布を受ける。

附 則 本規定は平成26年12月6日から施行する。

会費規定運用細則

1. 会費規定第2条第2項の適用を受けようとする者は、指導教員の署名を受けた入会申込書、或いは学生証の写しを提出しなければならない。

附 則 本細則は平成26年12月6日から施行する。

日本循環薬理学会役員名簿

(平成 27 年 10 月 16 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
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 聡一 (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 生命科学研究部 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) (監事) (第 24 回)	山形大学 医学部 薬理学講座
吉栖 正典 (幹事) (第 25 回)	奈良県立医科大学 薬理学講座
服部 裕一 (幹事)	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) (第 26 回予定)	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 27 年 10 月 16 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)
斎藤 秀哉 (第 3 回)	北海道大学 (名誉教授)
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) / 公益財団法人 食の安全・安心財団 (理事長)
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 博巳 (第 21 回)	松山大学 薬学部 臨床薬学教育センター
元村 成	弘前大学 (名誉教授) / 医療法人 誠仁会 尾野病院
岩尾 洋 (第 13 回)	四天王寺大学 教育学部 教育学科

謝 辞

本学会の開催にあたり、下記の団体および企業から
ご協力を賜りました。

ここに深甚なる感謝の意を表します。

第 25 回日本循環薬理学会 当番幹事 吉栖 正典

協 賛

社会医療法人真泉会 今治第一病院

医療法人錦秀会

医療法人青心会郡山青藍病院

徳島大学医学部薬理学講座同門会

アステラス製薬株式会社

アストラゼネカ株式会社

アルフレッサファーマ株式会社

MSD 株式会社

協和発酵キリン株式会社

第一三共株式会社

大正富山医薬品株式会社

大鵬薬品工業株式会社

武田薬品工業株式会社

中外製薬株式会社

ファイザー株式会社

一般財団法人 奈良県健康づくり財団

一般財団法人奈良県ビジターズビューロー

(敬称略 平成 27 年度 10 月 31 日現在)

第 25 回 日本循環薬理学会 □演要旨集

当番幹事 吉栖 正典
奈良県立医科大学医学部薬理学講座

事務局 第 25 回 日本循環薬理学会 事務局
〒 650-0033 神戸市中央区江戸町 85-1
ベイ・ウイング神戸ビル 10 階 (株)プロアクティブ内
TEL : 078-332-2505 FAX : 078-332-2506
E-mail : njy2015@pac.ne.jp

ダブルチェーン ドメインによる 優れた降圧

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
3. アリスキレンフマル酸塩を投与中の糖尿病患者(ただし、他の降圧治療を行ってもなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く)[非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。](「重要な基本的注意」の項参照)

効能・効果 高血圧症

用法・用量 通常、成人にはオルメサルタン メドキシミルとして10~20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5~10mgから投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者(「重要な基本的注意」の項参照) (2) 高カリウム血症の患者(「重要な基本的注意」の項参照) (3) 重篤な腎機能障害のある患者[腎機能を悪化させるおそれがある。血清クレアチニン値が3.0mg/dL以上の患者での十分な使用経験はないので、このような患者に対しては状態を観察しながら慎重に投与すること。] (4) 肝機能障害のある患者[外国において、軽度又は中等度の肝機能障害患者でオルメサルタンの血漿中濃度(AUC)が、健康な成人と比較してそれぞれ1.1倍と1.7倍に上昇することが報告されている。] (5) 脳血管障害のある患者[過度の降圧が脳血流不全を惹起し、病態を悪化させるおそれがある。] (6) 高齢者(「高齢者への投与」の項参照)

2. 重要な基本的注意 (1) 両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、腎血流量の減少や糸球体過剰圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。 (2) 高カリウム血症の患者においては、高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。 (3) 本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に増量すること。 1) 血液透析中の患者 2) 利尿降圧剤投与中の患者 3) 厳重な減塩療法中の患者 (4) アリスキレンフマル酸塩を併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンフマル酸塩との併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。 (5) 本剤を含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (6) 手術前24時間は投与しないことが望ましい。 (7) 降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。

3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること) ●カリウム保持性利尿剤:スピロノラク톤、トリウムテレン等 ●カリウム補給剤:塩化カリウム等 ●リチウム製剤:炭酸リチウム ●アリスキレンフマル酸塩 ●アンジオテンシン変換酵素阻害剤 ●非ステロイド性消炎鎮痛剤

4. 副作用 総症例569例中65例(11.4%)に自覚症状の副作用が認められた。臨床検査値異常変動の副作用は15.5%(87/563例)に認められた。(承認時) 使用成績調査6,327例中244例(3.9%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。(再審査終了時)

(1) **重大な副作用** 1) **血管浮腫**(頻度不明^{※1)}:顔面、口唇、咽頭、舌の腫脹等が症状としてあらわれることがあるので観察を十分に行うこと。 2) **腎不全**(0.1%未満):腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 3) **高カリウム血症**(頻度不明^{※1)}:重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 4) **ショック**(頻度不明^{※1)}、**失神**(頻度不明^{※1)}、**意識消失**(頻度不明^{※1)}:ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では低用量から投与を開始し、増量する場合は患者の状態を十分に観察しながら徐々に増量すること。 5) **肝機能障害**(0.1%未満)、**黄疸**(頻度不明^{※1)}:AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等の肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6) **血小板減少**(頻度不明^{※1)}:血小板減少があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7) **低血糖**(頻度不明^{※1)}:低血糖があらわれることがある(糖尿病治療中の患者であらわれやすい)ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 8) **横紋筋融解症**(頻度不明^{※1)}:筋肉痛、脱力感、CK(CPK)上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9) **アナフィラキシー**(頻度不明^{※1)}:そう痒感、全身発赤、血圧低下、呼吸困難等が症状としてあらわれることがあり、またアナフィラキシーショックを起こしたとの報告もあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 10) **重度の下痢**(頻度不明^{※1)}:長期投与により、体重減少を伴う重度の下痢があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、生検により腸絨毛萎縮等が認められたとの報告がある。

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副作用については頻度不明とした。

●上記以外の使用上の注意等は製品添付文書をご覧ください。

高親和性AT₁レセプターブロッカー

オルメテック錠 5mg 10mg 20mg 40mg

日本薬局方 オルメサルタン メドキシミル錠
一般名 オルメサルタン メドキシミル
処方箋医薬品:注意一医師等の処方箋により使用すること

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



Daiichi Sankyo

2014年6月作成

医療法人 錦秀会

阪和病院

阪和第二病院

阪和住吉総合病院

阪和第二住吉病院

阪和記念病院

阪和第一泉北病院

阪和第二泉北病院

介護老人保健施設 錦秀苑

インフュージョンクリニック

認知症対応型グループホーム 清泉

阪和訪問看護ステーション

錦秀会看護専門学校

錦秀会准看護学院

阪和記念会館

医療法人財団 兵庫錦秀会

医療法人 聖和錦秀会

社会福祉法人 帝塚山福祉会

公益財団法人 大阪難病研究財団

NPO法人 健康寿命増進機構

株式会社 Nishiki Corporation

株式会社 Nishiki Foods



いのち

やさしく“生命”をまもる

錦秀会グループ



<http://www.kinshukai.or.jp/>

Hanwa Intelligent Medical Center

阪和インテリジェント医療センター

大きな安心をお届けする

PET総合健診

PET検査に人間ドッグを融合
がん・心臓・脳血管疾患の総合健診

お問い合わせは…

フリーダイヤル



0120-787-500

(錦秀会インフォメーションセンター)

TEL 072-277-1412 (直通)

〒599-8271 大阪府堺市中区深井北町3176番地

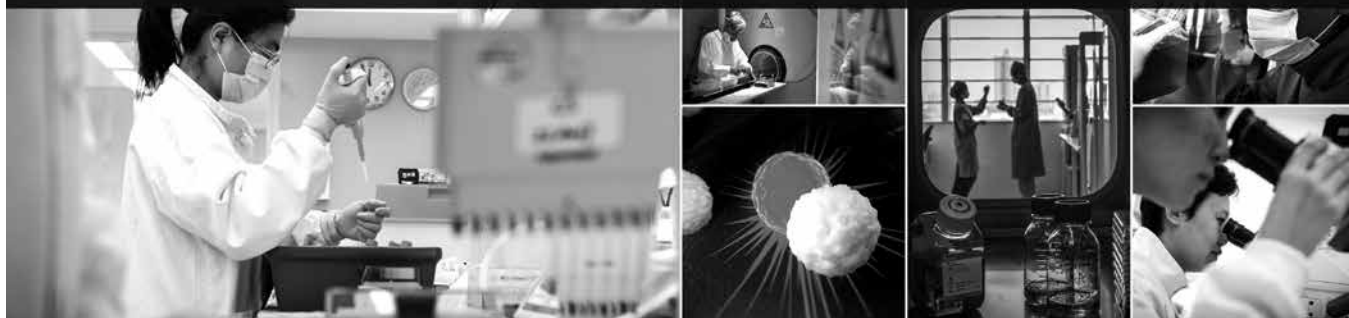




サイエンスの限界に挑み、患者さんの人生を変える医薬品をお届けする

We push the boundaries of science to deliver life changing medicines

AstraZeneca



アストラゼネカ株式会社 | 〒530-0011 大阪市北区大深町3番1号 | <http://www.astrazeneca.co.jp/> |



中外製薬

Roche ロシュグループ

at the Front Line
CHUGAI ONCOLOGY



NEUTROGIN

遺伝子組換えヒトG-CSF製剤

生物由来製品、処方箋医薬品[※]

ノイロジン[®] 注

NEUTROGIN[®]

レノグラスチム（遺伝子組換え）製剤

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

50 μ g
100 μ g
250 μ g

「効能・効果」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、
「【禁忌】を含む使用上の注意」等につきましては、添付文書をご参照下さい。
<http://www.chugai-pharm.co.jp>

（資料請求先）
製造販売元 **中外製薬株式会社**
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

2015年3月作成



Commitment to Life

救うこと。治すこと。そして笑顔をつくること。
わたしたちにできることは無限にある。
だからこそ、この瞬間にも病と闘っている人のために。
この地上でもっとも大切な「いのち」のために。
抗体医薬のリーディング・カンパニーとして、
新薬の開発と、まっすぐ向き合っています。

グローバル・スペシャリティファーマ。
抗体医薬をリードする、協和発酵キリンです。

KYOWA KIRIN

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 대응していくことが、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。



adidas, the 3-Bars logo, the Trefoil logo, the Globe, the 3-Stripes mark and Y-shape are registered trademarks of the adidas Group.

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー
日本薬局方 テルミサルタン錠

薬価基準収載

ミカルディス® 錠 20mg
40mg
80mg

テルミサルタン

処方箋医薬品
(注意・医師等の処方箋により使用すること)

Micardis® Tablets

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー／持続性Ca拮抗薬合剤 薬価基準収載

ミカムロ® 配合錠 AP・BP

テルミサルタン／アムロジピンベシル酸塩配合錠

創薬、処方箋医薬品
(注意・医師等の処方箋により使用すること)

Micamlo® Combination Tablets AP・BP

AP: テルミサルタン40mg／アムロジピン5mg 配合錠 BP: テルミサルタン80mg／アムロジピン5mg 配合錠

胆汁排泄型持続性AT₁受容体ブロッカー／利尿薬合剤

薬価基準収載

ミコンビ® 配合錠 AP・BP

テルミサルタン／ヒドロクロロチアジド配合錠

処方箋医薬品
(注意・医師等の処方箋により使用すること)

Micombi® Combination Tablets AP・BP

AP: テルミサルタン40mg／ヒドロクロロチアジド12.5mg 配合錠 BP: テルミサルタン80mg／ヒドロクロロチアジド12.5mg 配合錠

■「効能・効果」「用法・用量」「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。

発売 **アステラス製薬株式会社**

東京都中央区日本橋本町2-5-1
[資料請求先] メディカルインフォメーションセンター ☎0120-189-371

製造販売 **日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社**

東京都品川区大崎2丁目1番1号
資料請求先: Dセンター

2015年4月作成