



第28回 The 28th Annual Meeting of Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology 日本循環薬理学会

□ 演 要 旨 集

会 期

2018年12月7日金

会 場

大田区産業プラザPiO

東京都大田区南蒲田1丁目20-20

当番幹事

杉 山 篤 東邦大学医学部薬理学講座

後 援

日本安全性薬理研究会、日本薬理学会、
日本生理学会、日本毒性学会

テーマ

連結と飛翔

ナ

カライテスクさんって

汎用試薬だけかと思っていました。

細胞

も作っていますよ。

ナカライテスク株式会社は創薬研究・心疾患病態解析などの用途に向け、
健常ヒト iPS 細胞由来心筋細胞など「AscleStem®」シリーズを上市しました



心筋細胞分化誘導用培地

[#13166-05 AscleStem® Cardiomyocyte Differentiation Medium]
[#15345-24 Supplement A for C.D. Medium]
[#15346-14 Supplement B for C.D. Medium]



iPS 細胞由来心筋細胞

[#17097-11 AscleStem® Cardiomyocytes(5x10⁶ cells/vial)]
[#17099-04 AscleStem® Cardiomyocytes(1x10⁶ cells/vial) x2SET]
[#17099-91 AscleStem® Cardiomyocytes(1x10⁶ cells/vial)]



心筋細胞分散試薬

[#17080-40 AscleStem® Cardiomyocyte Dissolution Solution]

AscleStem / アスクレステムはナカライテスク株式会社の登録商標です。
ご注意 試験・研究用（ヒトへの使用を除く）以外には使用しないでください。
iPS細胞由来心筋細胞は、iPSアカデミアジャパン株式会社と特許実施許諾契約を締結し製造・販売しています。

ナカライテスク株式会社 事業技術研究室

価格・納期のご照会

075-932-1818

製品に関する技術的なご照会 E-mail: info.develop@nacalai.co.jp

TEL:075-932-1818 FAX:075-922-9208

Web site

<https://www.nacalai.co.jp/>

nacalai tesque
The quality for certainty.





第28回 The 28th Annual Meeting of
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

日本循環薬理学会

口 演 要 旨 集

テーマ

連結と飛翔

会 期 2018年12月7日 金

会 場 大田区産業プラザPiO
東京都大田区南蒲田1丁目20-20

当番幹事 杉 山 篤 東邦大学医学部薬理学講座

後 援 日本安全性薬理研究会、日本薬理学会、
日本生理学会、日本毒性学会

第28回 日本循環薬理学会 事務局

東邦大学医学部薬理学講座

〒143-8540 東京都大田区大森西5-21-16

TEL: 03-3762-4151 (内2363)

FAX: 03-5493-5413

E-mail: 28thjaccp@ext.toho-u.ac.jp

第28回日本循環薬理学会 組織委員

(五十音順)

当番幹事	杉山 篤	東邦大学医学部薬理学講座 教授
監 査	田中 耕一郎	東邦大学医学部東洋医学研究室 准教授
事務局長	中瀬古(泉) 寛子	東邦大学医学部薬理学講座 講師
	安東 賢太郎	千葉科学大学薬学部臨床医学研究室 教授
	今井 由美子	医薬基盤・健康・栄養研究所医薬基盤研究所 感染病態制御ワクチンプロジェクト プロジェクトリーダー
	高井 真司	大阪医科大学大学院医学研究科創薬医学 教授
	高原 章	東邦大学薬学部薬物治療学研究室 教授
	筒井 正人	琉球大学大学院医学系研究科薬理学 教授
	内藤 篤彦	東邦大学医学部薬理学講座 准教授
	永澤 悦伸	東邦大学薬学部薬物治療学研究室 講師
	中田 徹男	京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野 教授
	西山 成	香川大学医学部形態・機能医学講座薬理学 教授

第28回日本循環薬理学会学術集会 開催にあたって

この度、第28回日本循環薬理学会学術集会を、2018年12月7日(金)に東京都大田区の大田区産業プラザ PiO で開催させていただくこととなりました。

日本循環薬理学会は1991年に日本循環薬理研究会として発足し、1998年に学会へと発展しております。その名の通り、循環薬理学を志す様々なバックグラウンドを持つ研究者が、最新の情報を交換し、討論を行うことによって、循環薬理学研究の発展に資することを目的としております。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。

本学術集会では、今日国際空港としてますます拡充している近隣の羽田国際空港になぞらえ、知識集積と臨床応用のハブ空港でありたいと「連結と飛翔」というテーマを掲げました。特別講演として、「システム薬理学」に関して鈴木洋史先生(東京大)にご講演いただきます。シンポジウムとして、「Cardio-oncology」に関する最近の研究のご発表を南野哲男先生(香川大)、内藤篤彦先生(東邦大)、安東賢太郎先生(千葉科学大)および竹下享典先生(埼玉医科大)にお願いしました。その他、ランチョンセミナー「真空成膜の医療・バイオ・ライフサイエンスへの展開」および前日に区民公開講座「心臓マッサージの仕組みと大事な3つのコツ」を企画しました。

多くの先生方のご協力を賜り、一般演題39題、次世代の循環薬理学研究者の育成を図る Young Investigator Award (YIA) 候補演題4題のご応募いただきました。YIA 候補演題の発表時間は一般演題よりも長めに設定しましたので、若い先生や学生の皆様に研究内容を存分にご発表いただき、活発なご討論をお願いしたいと思っております。

なお、学会終了後には同会場において情報交換会を開催いたします。研究に関する情報交換や懇親の場としてご活用いただければ幸いです。

本学術集会の開催にあたり、多方面からのご支援とご協力をいただきました。この場を借りてあらためて御礼申し上げます。本学術集会が、ご参加の皆様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28回日本循環薬理学会学術集会

当番幹事(代表) 杉山 篤

東邦大学医学部薬理学講座 教授

お知らせとお願い

■参加者の皆様へ

1. 受付

- 各受付は大田区産業プラザ PiO4階にて午前8時半より開始いたします。
- 会場では参加証をお着けください。参加証をお忘れの方や紛失された方は総合受付にお申し出ください。

2. 学会(当日参加)

- 当日参加の方は総合受付で参加費を添えてご登録をお願いいたします。参加証および口演要旨集をお渡しいたします。
- 当日参加費
会 員 5,000円
非 会 員 6,000円
学 生(会員・非会員を問わず、当日受付にて学生証を提示してください)
大学院生 2,000円
学部学生 無 料

3. 情報交換会

- 情報交換会は大田区産業プラザ PiO4階のレストランコルネットにて行います。
- 情報交換会費(当日参加) 会員・非会員 6,000円
大学院生・学部生 3,000円
多数のご参加をお待ちいたしております。

4. 休 憩

大田区産業プラザ PiO4階のホワイエ(8時半～18時)、B 会場(コンベンションホール梅:15時半～18時)を休憩室としてご利用いただけます。

5. 食 事

ランチョンセミナー会場(B 会場)で昼食をご用意いたします。整理券などはございません。
大田区産業プラザ PiO1階や会場周辺(京急蒲田駅周辺など)にも飲食店などがございます。

6. クローク

大田区産業プラザ PiO4階のホワイエにあるクロークをご利用いただけます(8時半～19時)。
なお貴重品や壊れ物はお預かりできませんので予めご了承ください。

7. 写真撮影について

会場内でのカメラ、ビデオカメラ、カメラ付き携帯電話などの電子機器による撮影および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に会場内の様子を撮影する場合がありますのでご了承ください。)

8. その他

- 携帯電話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。
- 会場内では、指定された場所以外は禁煙です。

■発表者の皆様へ

1. 発表準備のために

- 発表は全て液晶プロジェクターを用いた PowerPoint によるプレゼンテーションです。
- 発表用データは、USB メモリーでお持ち込みください。
- 持ち込まれるデータは、事前に最新ウイルスチェックを済ませたものをご用意ください。
- 会場で使用するコンピュータの OS は Windows 8、アプリケーションは PowerPoint2013 です。PowerPon の発表者ツールはご使用になれません。
- 発表用データの作成には Windows 版の PowerPoint 2013 をお使いになることをお勧めいたします。Macintosh で作成された場合には、必ず事前に Windows 8 の PowerPoint 2013 での動作確認をお願いいたします。
- 発表用のスライドは「画面に合わせる(4:3)」と設定して、作成してください。フォントは、日本語の場合は、“MS 明朝”または“MS ゴシック”、英語の場合は、“Times New Roman”、“Arial”、または“Century”をご使用ください。
- ファイル名は「演題番号 + 演者名」(例：A-01_東邦花子.pptx)とし、発表用データファイルを入れた USB メモリーをご持参ください。ご持参いただく USB メモリーには、発表用データファイル以外は入れないでください。
- 発表用データファイルは一度ハードディスクにコピーさせていただきます。ファイルは学会終了後、事務局で責任を持って消去いたします。
- 口演の取り消しや演者の変更などがある場合には、早めに事務局までご連絡ください。
- スライドの1枚目に利益相反(COI)に関するスライドを入れてください。COI スライドは以下を参考に作成してください。

演題発表に関連し、開示すべきCOI
関係にある企業等はありません。

第28回日本循環薬理学会

COI開示

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係
にある企業は、以下の通りです。

- 受託研究・共同研究費:○○製薬
- 奨学寄付金:○○製薬
- 寄付講座所属:あり(○○製薬)

第28回日本循環薬理学会

2. 発表当日

〈会場に着いたら〉

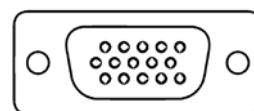
- 大田区産業プラザ PiO4 階の A 会場(コンベンションホール鷺)、B 会場(コンベンションホール梅)内の演台横の PC 受付にて受け付けます。発表予定時間の1時間前までに受付をお済ませください。
- 発表の10分前には次演者席にお着きください。
- 当日の口演の取り消しや演者の変更などがある場合には、早急に受付までご連絡ください。

データ持ち込みの場合

- PC 受付のコンピュータで事前に動作確認をお願いいたします。午前8時半より受付を開始いたしますので、朝早い発表の方はなるべく早い時間に PC 受付にお越しください。
- USB メモリーの破損に備えて予備のデータを必ずご持参ください。
- 持ち込みデータの破損や不具合については責任を持ちかねますので、ご了承ください。

PC 持ち込みの場合

- ご自身の PC を持ち込んで発表される方は、PC 受付にてお申し出ください。
- 発表にご使用になる PC をセッション開始 10 分前までに起動させた状態で、会場内演台横の PC スタッフにお渡しください。
- バッテリー切れに備えて、AC アダプターを必ずご持参ください。
- 映像出力端子はアナログ接続「ミニ D-sub 15 ピン」です。これ以外の端子の場合は、必ず変換アダプターをご持参ください。
- スクリーンセーバー、省電力モード、起動時のパスワード設定などは解除してください。
- 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。



ミニ D-sub15 ピン

〈発表方法〉

- 一般演題は、口演発表 9 分と質疑応答 3 分（演者の交代を含む）です。
- YIA 候補演題は、口演発表 10 分と質疑応答 5 分（演者の交代を含む）です。
- 口演中は座長の指示にしたがってください。
- 演台上のマウスとキーボードを操作してプレゼンテーションを行ってください。
- 口演時間の厳守をお願いいたします。

■ 座長の先生へ

- 座長の先生は、ご担当されるセッションの 30 分前までに大田区産業プラザ PiO4 階のホワイエの座長受付で受付をお済ませになり、ご担当されるセッションの 10 分前までに会場内にお入りください。
- セッションの進行は全て座長にお任せいたしますので、よろしくお願いいたします。計時と照明は進行補助が担当いたします。
- 一般演題は口演発表 9 分と質疑応答 3 分です。YIA 候補演題は口演発表 10 分と質疑応答 5 分です。

■ YIA 審査員の皆様へ

- セッション開始 30 分前までに大田区産業プラザ PiO4 階のホワイエの YIA 審査員受付へお越しください。審査用紙をお渡ししますので、よろしくお願いいたします。
- YIA 候補者の演題発表が全て終了しましたら、審査用紙を YIA 審査員受付へご提出ください。

■ YIA 候補者の皆様へ

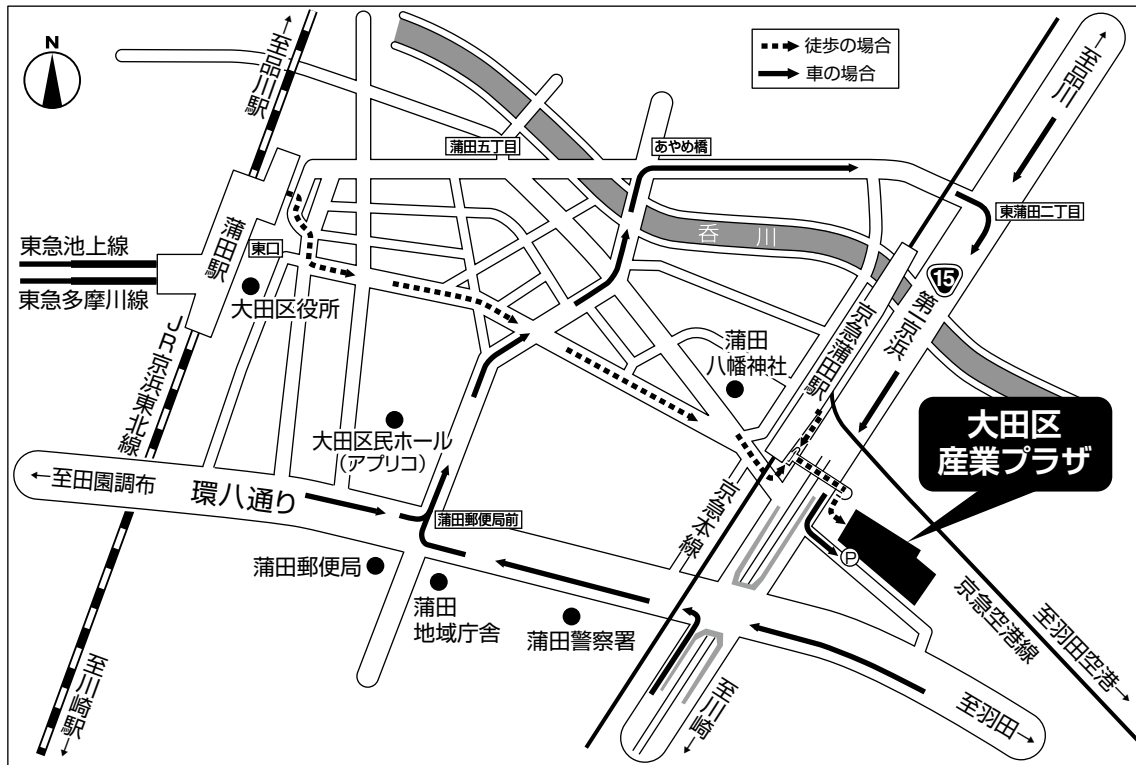
YIA 受賞者の発表ならびに授賞式は、18 時 15 分より大田区産業プラザ PiO4 階のコンベンションホール A 会場（鶯）で行います。候補者は全員ご参加ください。

交通アクセス

大田区産業プラザ・PiO

〒144-0035 東京都大田区南蒲田1丁目20番20号

TEL : 03-3733-6600 FAX : 03-3733-6425



● 電車でお越しの場合 京浜急行「京急蒲田駅」東口から徒歩約3分

JR「蒲田駅」東口から徒歩約13分

■ 東京駅から 東京駅 (JR) → 品川駅 (京急本線) → 京急蒲田駅

■ 羽田空港から 羽田空港国内線ターミナル駅 (京急空港線) → 京急蒲田駅

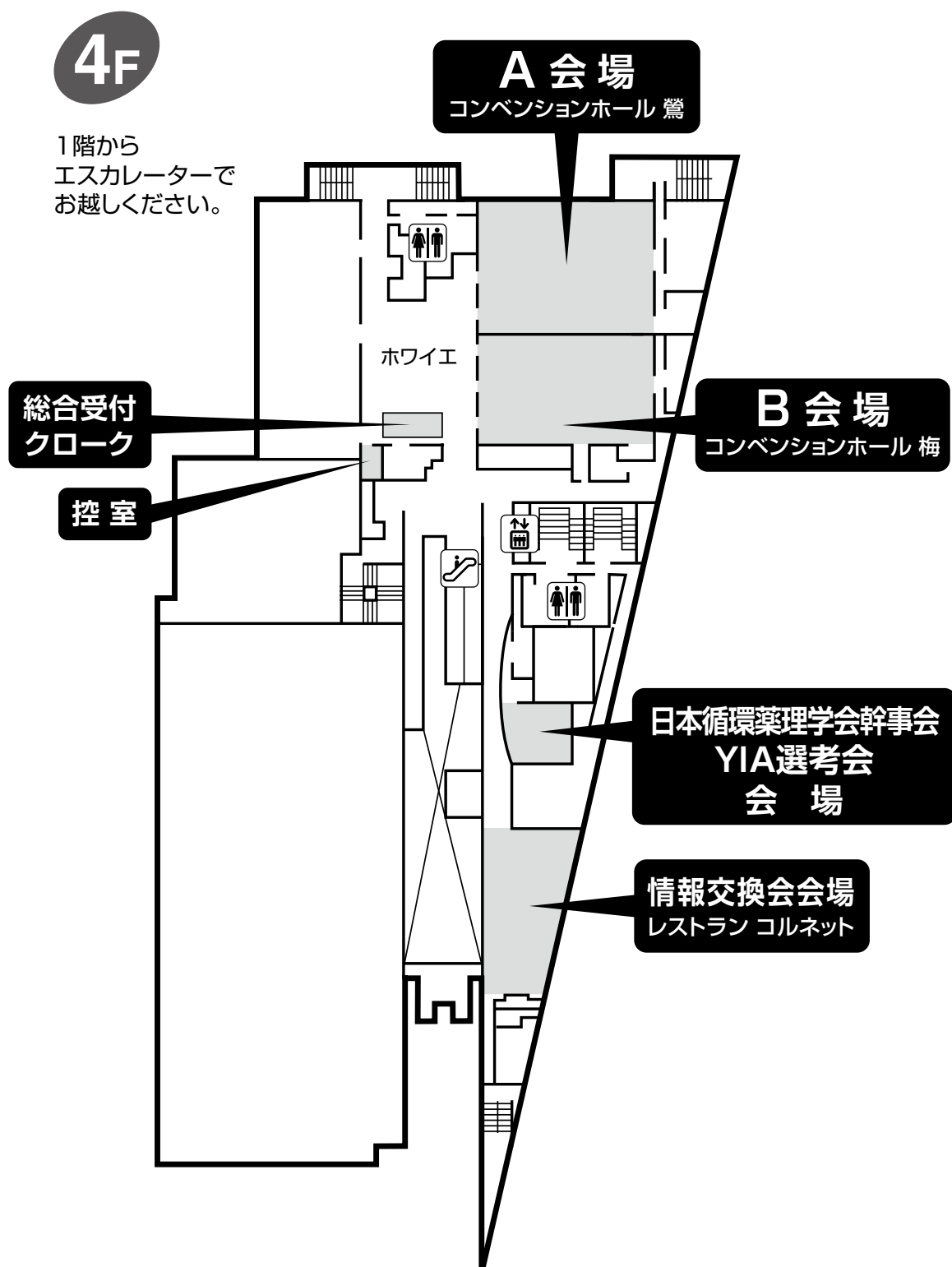
■ 成田空港から 成田空港駅 (JR/京成線 → 京急本線) → 京急蒲田駅

● 車でお越しの場合

首都高速羽田線

下り線	鈴ヶ森ランプを出て一つ目の信号を右折、 国道15号線[第一京浜]を左折して川崎方面へ	約10分
上下線	羽田ランプを出て環状八号線[環八通り]を蒲田方面へ	約10分

会場案内図



日 程 表

	A会場 (コンベンションホール鶯)	B会場 (コンベンションホール梅)	交流サロン
8:30	8:30～19:00 受 付		
9:00	9:15～9:20 開会挨拶		
10:00	9:20～10:20 一般演題 1 A-01～A-05 座長：黒川 洵子(静岡県立大学) 山田 充彦(信州大学)	9:20～10:20 一般演題 2 B-01～B-05 座長：服部 裕一(富山大学) 中瀬古(泉) 寛子(東邦大学)	
11:00	10:30～11:30 一般演題 3 A-06～A-10 座長：石井 邦明(山形大学) 田中 光(東邦大学)	10:30～11:30 一般演題 4 B-06～B-10 座長：筒井 正人(琉球大学) 山村 寿男(名古屋市立大学)	
12:00	11:40～12:40 YIA 候補演題 YIA-1～YIA-4 座長：今井 由美子(医薬基盤・健康・栄養研究所) 西村 明幸(九州大学)	11:40～12:40 一般演題 5 B-11～B-15 座長：高井 真司(大阪医科大学) 今泉 祐治(名古屋市立大学)	
13:00	座長：森本 一成(ジオマテック株式会社) 演者：小暮 喜代志(ジオマテック株式会社) 共催：ジオマテック株式会社	12:50～13:50 ランチョンセミナー 真空成膜の医療・バイオ・ ライフサイエンスへの展開	12:50～13:50 日本循環薬理 学会幹事会、 YIA 選考会
14:00	14:00～15:24 一般演題 6 A-11～A-17 座長：森本 達也(静岡県立大学) 久場 敬司(秋田大学)	14:00～15:24 一般演題 7 B-16～B-22 座長：沢村 達也(信州大学) 井上 隆司(福岡大学)	
15:00			
16:00	15:30～17:00 シンポジウム S-1～S-4 Cardio-oncology 座長：中田 徹男(京都薬科大学) 西山 成(香川大学) 演者：南野 哲男(香川大) 内藤 篤彦(東邦大) 安東 賢太郎(千葉科学大) 竹下 享典(埼玉医科大)		
17:00	17:10～18:10 特別講演 システム薬理学 座長：赤羽 悟美(東邦大学) 演者：鈴木 洋史(東京大学)		
18:00	18:15～18:35 YIA 優秀賞発表式、会長挨拶 次担当番幹事挨拶、閉会挨拶		
19:00	19:00～21:00 情報交換会 (会場：4F レストランコルネット)		

プログラム

9:15

開会挨拶 当番幹事：杉山 篤

A会場(コンベンションホール鶯)

9:20～10:20

一般演題 1

A会場(コンベンションホール鶯)

座長：黒川 洵子(静岡県立大学)
山田 充彦(信州大学)

A-01 新生児マウスの心臓における、 β アレスチン選択的アンジオテンシン受容体アゴニストによる陽性変力作用

○川岸 裕幸¹⁾²⁾、柏原 俊英²⁾、中田 勉²⁾、山田 充彦²⁾

1) 信州大学バイオメディカル研究所、2) 信州大学医学部分子薬理学教室

A-02 糖尿病性心筋症の病態進展に寄与する Ca^{2+} シグナル制御破綻の分子機序

○三上 義礼¹⁾、伊藤 雅方¹⁾、濱口 正悟²⁾、村上 慎吾¹⁾³⁾、富田 太一郎¹⁾、大島 大輔¹⁾、行方 衣由紀²⁾、田中 光²⁾、赤羽 悟美¹⁾

1) 東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野、2) 東邦大学薬学部薬物学教室、
3) 中央大学理工学部電気電子情報通信工学科

A-03 多機能プロテアーゼによる心拍数制御機構

○大野 美紀子、岩崎 広高、西 英一郎

滋賀医科大学医学部薬理学講座

A-04 フィールドモーションイメージングによるマウス心筋の力学的機能の解析

○佐野 優介¹⁾、鈴木 結衣¹⁾、山口 賢彦¹⁾、児玉 昌美²⁾、古川 哲史³⁾、坂本 多穂¹⁾、黒川 洵子¹⁾

1) 静岡県立大学薬学部生体情報分子解析学分野、2) 東京大学定量生命科学研究所、
3) 東京医科歯科大学難治疾患研究所

A-05 ヒト iPS 細胞から作製した心筋組織の収縮力測定による in vitro 薬剤試験

○佐々木 大輔¹⁾、松浦 勝久¹⁾、加川 友己²⁾、塩山 高広²⁾、久保 寛嗣²⁾、清水 達也¹⁾

1) 東京女子医科大学先端生命医科学研究所、2) 日本光電工業株式会社

座長：服部 裕一(富山大学)

中瀬古(泉) 寛子(東邦大学)

B-01 ビートジュース摂取がモノクロタリン誘発性肺高血圧症に及ぼす影響○田和 正志¹⁾²⁾、矢野 瑤子¹⁾、山中 美咲¹⁾、澤野 達哉¹⁾³⁾、家崎 加奈¹⁾、
村田 侑香¹⁾、田中 亮輔¹⁾、中川 恵輔¹⁾、大喜多 守¹⁾、松村 靖夫¹⁾

1)大阪薬科大学病態分子薬理学研究室、2)金沢医科大学薬理学講座、

3)鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学分野

B-02 バルーン傷害血管における可溶性グアニル酸シクラーゼの酸化還元状態○田和 正志¹⁾²⁾、下里 貴³⁾、左近上 博司³⁾、益岡 尚由¹⁾、西尾 眞友¹⁾、
石橋 隆治¹⁾、岡村 富夫²⁾

1)金沢医科大学薬理学講座、2)滋賀医科大学薬理学講座、3)日精バイリス株式会社滋賀研究所

B-03 ヒト単離内胸動脈に誘発した血管攣縮に対する phosphodiesterase 阻害薬、
Rho-kinase 阻害薬、カルシウム拮抗薬およびカリウムチャネル開口薬の
寛解作用○千葉 浩輝¹⁾、神林 隆一²⁾、長澤(萩原) 美帆子²⁾、中瀬古(泉) 寛子¹⁾²⁾、
後藤 愛¹⁾、内藤 篤彦¹⁾²⁾、杉山 篤¹⁾²⁾

1)東邦大学大学院医学研究科代謝機能制御系薬理学専攻、2)東邦大学医学部薬理学講座

B-04 肺高血圧における骨髄 NO 合成酵素系の保護的役割○筒井 正人¹⁾、生越 貴明²⁾、城戸 貴志²⁾、坂梨 まゆ子¹⁾、小田 桂士²⁾、
王 克鏞³⁾、豊平 由美子⁴⁾、和泉 弘人⁵⁾、山田 壮亮³⁾⁶⁾、下川 宏明⁷⁾、
柳原 延章⁴⁾、矢寺 和博²⁾、迎 寛²⁾⁸⁾

1)琉球大学大学院医学研究科薬理学、2)産業医科大学呼吸器内科学、3)産業医科大学第二病理学、

4)産業医科大学薬理学、5)産業医科大学呼吸病態学、6)金沢医科大学臨床病理学、

7)東北大学大学院医学系研究科循環器内科学、8)長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学

B-05 敗血症病態における肺微小血管透過性亢進に対する VEGF の寄与について○斉藤 優奈¹⁾、富田 賢吾¹⁾、Samar Imbaby¹⁾、山崎 弘美²⁾、渡邊 泰秀³⁾、
服部 裕一¹⁾

1)富山大学医学薬学研究部(医学)分子医科薬理学講座、2)敦賀市立看護大学看護学部、

3)浜松医科大学医学部看護学科健康科学領域医療薬理学部門

座長：石井 邦明(山形大学)

田中 光(東邦大学)

A-06 心室筋活動電位中のL型Ca²⁺チャネル電流波形を決定する分子機構

○山田 充彦、柏原 俊英、西村 仁志、中田 勉、川岸 裕幸

信州大学医学部分子薬理学教室

A-07 モルモット心筋においてピナシジルはNa⁺/Ca²⁺exchanger機能をNO/cGMP/PKGシグナル経路を介して増強させる○井口 恵介¹⁾、早乙女 雅夫¹⁾、山下 寛奈²⁾、前川 裕一郎¹⁾、渡邊 泰秀²⁾

1) 浜松医科大学内科学第三講座、2) 浜松医科大学健康科学領域医療薬理学部門

A-08 Angiotensin IIが肺静脈心筋自動能に与える影響○田中 悠介、小幡 香江、石渡 恒平、大森 瑤乃、阿部 愛杜、濱口 正悟、
行方 衣由紀、田中 光

東邦大学薬学部薬物学教室

A-09 ラット肺静脈心筋細胞におけるカテコラミン誘発性自動能の分子基盤○岡本 洋介¹⁾、ナイン イエイ アウン²⁾、永澤 善伸³⁾、高木 大地¹⁾、尾野 恭一¹⁾1) 秋田大学大学院医学系研究科、2) 山形大学医学部病理解析センター、
3) 東邦大学薬学部薬物治療学研究室**A-10** α₁受容体刺激によるKCNQ1インターナリゼーションのメカニズムについて

野呂田 郁夫、倉上 和也、大島 真悟、小原 祐太郎、○石井 邦明

山形大学医学部薬理学講座

座長：筒井 正人 (琉球大学)

山村 寿男 (名古屋市立大学)

B-06 線維芽細胞特異的 ERK5 欠損は腫瘍血管構造を変化させ
腫瘍組織増大を促進させる

○今西 正樹¹⁾²⁾、石澤 有紀³⁾、山川 裕介¹⁾、常山 幸一⁴⁾、福島 圭穰⁵⁾、
生藤 来希⁶⁾、前川 晃子⁶⁾、堀ノ内 裕也⁷⁾、木宿 昌俊¹⁾、合田 光寛¹⁾、
座間味 義人¹⁾⁶⁾、武智 研志⁸⁾、中馬 真幸⁸⁾、池田 康将⁷⁾、藤野 裕道⁵⁾、
石澤 啓介¹⁾⁶⁾

1) 徳島大学病院薬剤部、

2) Department of Cardiology, University of Texas MD Anderson Cancer Center、

3) 徳島大学 AWA サポートセンター、4) 徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学、

5) 徳島大学大学院医歯薬学研究部生命薬理学、6) 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学、

7) 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学、8) 徳島大学病院臨床試験管理センター

B-07 カベオラを足場としたカルシウム依存性遺伝子転写の制御

○鈴木 良明、小澤 拓海、今泉 祐治、山村 寿男

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

B-08 炎症シグナルにおける JNK 制御の 1 細胞可視化解析

○富田 太一郎¹⁾、山口 君空¹⁾、伊藤 雅方¹⁾、三上 義礼¹⁾、大島 大輔¹⁾、
村上 慎吾²⁾、赤羽 悟美¹⁾

1) 東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野、2) 中央大学理工学部電気電子情報通信工学科

B-09 正常および高血圧症ラット血漿由来 exosomes は血管平滑筋細胞の
増殖と遊走を促進する

○大谷 紘資、横家 舞、岡田 宗善、山脇 英之

北里大学獣医学部獣医薬理学研究室

B-10 細胞性粘菌由来生理活性物質誘導体の平滑筋における生理活性機序の解明

○木村 有希、内田 光咲、増田 真也、山口 桃生、齊藤 真也、石川 智久

静岡県立大学大学院薬理学講座

座長: 今井 由美子 (医薬基盤・健康・栄養研究所)

西村 明幸 (九州大学)

YIA-1 慢性的な容量負荷刺激は心房の構造的・電気的リモデリングを介して心房細動の持続化に寄与する ～ TRPC3 チャンネルの役割～○相本 恵美¹⁾、灘 みづき¹⁾、八木 啓太¹⁾、江沢 亜耶¹⁾、福本 真利江¹⁾、恒岡 弥生²⁾、長谷川 健志³⁾、永澤 悦伸¹⁾、田中 光²⁾、高原 章¹⁾

1) 東邦大学薬学部薬物治療学、2) 東邦大学薬学部薬物理学、3) トーアエイヨー株式会社研究開発部

YIA-2 低酸素環境下の脳微小血管内皮細胞における Dynamin2-Kir2.1 機能関連○山村 英斗¹⁾、鈴木 良明¹⁾、山村 寿男¹⁾、浅井 清文²⁾、Giles Wayne³⁾、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) 名古屋市立大学大学院医学研究科分子神経生物学分野、3) カルガリー大学運動生理学

YIA-3 肝臓ナルディライジンによる皮膚血流調節を介した適応熱産生制御○岩崎 広高¹⁾、西 清人³⁾、松田 真太郎²⁾、大野 美紀子¹⁾、西 英一郎¹⁾

1) 滋賀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循環器内科、

3) ワシントン大学麻酔科学講座

YIA-4 マウス心室筋においてアドレナリン α 受容体刺激は $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構を活性化し筋小胞体 Ca^{2+} を減少させる

○濱口 正悟、相磯 佳歩、行方 衣由紀、田中 光

東邦大学薬学部薬物理学教室

座長：高井 真司(大阪医科大学)

今泉 祐治(名古屋市立大学)

B-11 近位尿細管における LPS/TLR4 は間質への尿漏出を引き起こし、急性腎障害における乏尿を引き起こす○中野 大介¹⁾、Wan Ningning¹⁾、北田 研人¹⁾⁴⁾、Wiig Helge²⁾、柳田 素子³⁾、Titze Jens⁴⁾、西山 成¹⁾

1) 香川大学医学部薬理学、2) Department of Biomedicine, University of Bergen、

3) 京都大学腎臓内科、4) Cardiovascular and metabolic disorders, DUKE-NUS Medical School

B-12 虚血性急性腎障害ラットの血管内皮機能と尿毒素の関係○中川 恵輔¹⁾、神田 将哉¹⁾、堂内 政秀¹⁾、小渕 修平²⁾、田中 亮輔¹⁾、大喜多 守¹⁾、松村 靖夫¹⁾

1) 大阪薬科大学薬学部病態分子薬理、2) 兵庫医療大学薬学部薬理学分野

B-13 DOCA 食塩負荷高血圧モデルラットの腎臓における SPARC の発現と役割に関する検討

○鳥羽 裕恵、渡部 裕介、齋藤 貴巳、川島 稜生、坂上 詩芳、Naseratun Nessa、小原 幸、中田 徹男

京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野

B-14 新規嚢胞性腎疾患モデルゼブラフィッシュの開発○西村 有平¹⁾、笠原 広介²⁾、青木 啓将³⁾、清野 透⁴⁾、王 淑杰⁵⁾、弓削 瑞葵¹⁾、白水 崇¹⁾、田中 利男⁶⁾、溝口 明⁵⁾、五島 直樹⁷⁾、稲垣 昌樹²⁾

1) 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学、2) 三重大学大学院医学系研究科分子生理学、

3) 名古屋市立大学大学院薬学研究科臨床薬学、

4) 国立がん研究センター研究所発がん機構研究グループ、

5) 三重大学大学院医学系研究科神経再生医学・細胞情報学、

6) 三重大学大学院医学系研究科システム薬理学、

7) 産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センター

B-15 低レニン食塩感受性高血圧ラットにおける新規非ステロイド性 MR ブロッカーの降圧・腎保護、ならびに尿中アンジオテンシノーゲンに対する影響の検討

○西山 成、中野 大介、Li Lei

香川大学医学部薬理学

座長：森本 一成(ジオマテック株式会社)

〔真空成膜の医療・バイオ・ライフサイエンスへの展開〕

小暮 喜代志(ジオマテック株式会社技術部技術課)

共催：ジオマテック株式会社

座長: 森本 達也(静岡県立大学)

久場 敬司(秋田大学)

A-11 *In vivo* ウサギ催不整脈モデルを用いた抗ヒスタミン薬アゼラスチンの催不整脈作用の検討○永澤 悦伸¹⁾、川上 聡士¹⁾、長澤(萩原) 美帆子²⁾、曹 新¹⁾、大村 賢介¹⁾、小林 加寿子¹⁾³⁾、相本 恵美¹⁾、高原 章¹⁾

1) 東邦大学薬学部薬物治療学、2) 東邦大学医学部薬理学講座、3) 東邦大学医療センター大橋病院

A-12 微生物由来のアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)様酵素の心臓リモデリングならびに心機能不全に対する改善作用○佐藤 輝紀¹⁾²⁾、湊 隆文¹⁾、韭澤 悟³⁾、小澤 諒¹⁾、山口 智和¹⁾、中原 和彦³⁾、渡邊 博之²⁾、今井 由美子⁴⁾、高橋 砂織⁵⁾、久場 敬司¹⁾

1) 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、

2) 秋田大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座、

3) 国際農林水産業研究センター 生物資源・利用領域、

4) 医薬基盤・健康・栄養研究所 感染症制御ワクチンプロジェクト、

5) 秋田県総合食品研究センター

A-13 マルチキナーゼ阻害薬 sunitinib の単回静脈内投与は左室収縮機能に影響することなく拡張障害を誘発する○神林 隆一¹⁾、長澤(萩原) 美帆子¹⁾、千葉 浩輝²⁾、後藤 愛²⁾、市川 智彬¹⁾、中瀬古(泉) 寛子¹⁾²⁾、内藤 篤彦¹⁾²⁾、杉山 篤¹⁾²⁾

1) 東邦大学医学部薬理学講座、2) 東邦大学大学院医学研究科代謝機能制御系薬理学専攻

A-14 Blockade of L/N-type Calcium Channels Suppresses Cardiac Norepinephrine Level and Remodeling after Myocardial Infarction in Spontaneously Hypertensive Rats

○Nessa Naseratun、小原 幸、渡部 裕介、鳥羽 裕恵、中田 徹男

京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野

A-15 炭酸リチウムの心血管作用: 安全域の評価および有害作用の発生機序の検討○後藤 愛¹⁾、千葉 浩輝¹⁾、神林 隆一²⁾、長澤(萩原) 美帆子²⁾、市川 智彬²⁾、中瀬古(泉) 寛子¹⁾²⁾、内藤 篤彦¹⁾²⁾、杉山 篤¹⁾²⁾

1) 東邦大学大学院医学研究科代謝機能制御系薬理学専攻、2) 東邦大学医学部薬理学講座

A-16 圧負荷応答性心不全に対する PRMT5 選択的阻害剤 EPZ015666 の薬理作用の検討○刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、本多 大樹¹⁾、佐藤 光¹⁾、宮崎 雄輔¹⁾²⁾³⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、和田 啓道²⁾、長谷川 浩二²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学薬学部分子病態学分野、2) 京都医療センター展開医療研究部、3) 静岡県立総合病院

A-17 安全性薬理試験のための *microminipig* の特徴づけ
—Fluvoxamine により誘発される心血管作用および皮膚に対する作用の解析—○長澤(萩原) 美帆子¹⁾、谷川 洋一²⁾、神林 隆一¹⁾、後藤 愛²⁾、千葉 浩輝²⁾、中瀬古(泉) 寛子¹⁾²⁾、内藤 篤彦¹⁾²⁾、杉山 篤¹⁾²⁾

1) 東邦大学医学部薬理学講座、2) 東邦大学大学院医学研究科代謝機能制御系薬理学専攻

座長：沢村 達也 (信州大学)

井上 隆司 (福岡大学)

B-16 ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートを用いたマルチチャネル遮断薬の抗不整脈作用の評価○中瀬古 (泉) 寛子¹⁾²⁾、長澤 (萩原) 美帆子¹⁾、内藤 篤彦¹⁾²⁾、後藤 愛²⁾、千葉 浩輝²⁾、関野 祐子¹⁾³⁾、諫田 泰成⁴⁾、杉山 篤¹⁾²⁾

1) 東邦大学医学部薬理学講座、2) 東邦大学大学院医学研究科代謝機能制御系薬理学専攻、

3) 東京大学大学院薬学系研究科ヒト細胞創薬寄付講座、

4) 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部

B-17 心筋細胞肥大および線維化に対するテルペノイド Zerumbone の効果

○杉山 優雅

静岡県立大学薬学部薬学科分子病態学分野

B-18 2型リアノジン受容体チャネルゲーティングにおける S4-S5 リンカーの役割○村山 尚¹⁾、呉林 なごみ¹⁾、小川 治夫²⁾、櫻井 隆¹⁾

1) 順天堂大学医学部薬理学講座、2) 東京大学定量生命科学研究所

B-19 高コレステロール血症時の心筋虚血再灌流傷害におけるレチノイン酸受容体 $\beta 2$ 作動薬の効果○坂本 卓弥¹⁾、Alice Marino²⁾、Xiao Han Tang²⁾、Lorraine Gudas²⁾、服部 裕一¹⁾、Roberto Levi²⁾

1) 富山大学大学院医学薬学教育部分子医科薬理学講座、

2) Weill Cornell Medical collage 薬理学講座

B-20 貪食細胞由来の神経ペプチドによるインフルエンザ重症化機構○今井 由美子¹⁾²⁾³⁾、市田 悠¹⁾、星崎 みどり¹⁾、久場 敬司²⁾、吉村 明彦³⁾

1) 国立医薬品基盤研究所感染病態制御ワクチンプロジェクト、2) 秋田大学大学院医学系研究科、

3) 慶応大学大学院医学系研究科

B-21 血栓形成における LOX-1 の役割○垣野 明美¹⁾²⁾³⁾、藤田 佳子¹⁾、堀内 清香¹⁾、沢村 達也¹⁾³⁾

1) 信州大学医学部生理学教室、2) 信州大学バイオメディカル研究所、

3) 信州大学次世代医療研究センター

B-22 急性的な GPER 活性化が心虚血再灌流障害に対する心機能障害に及ぼす影響○澤野 達哉¹⁾²⁾、大喜多 守²⁾、田和 正志³⁾、市原 克則¹⁾、三明 淳一郎¹⁾、今村 武史¹⁾、松村 靖夫²⁾

1) 鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学分野、2) 大阪薬科大学病態分子薬理学研究室、

3) 金沢医科大学薬理学講座

座長：中田 徹男(京都薬科大学)
西山 成(香川大学)

[Cardio-oncology]

S-1 心不全発症における小胞体ストレス応答の役割

○南野 哲男

香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科学

S-2 ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた抗がん薬の心機能毒性評価

○内藤 篤彦

東邦大学医学部薬理学講座

S-3 機序の異なるがん分子標的薬の心循環器系に対する安全性薬理学的評価

○安東 賢太郎

千葉科学大学薬学部臨床医学研究室

S-4 心臓超音波検査を用いたがん治療関連心機能障害の早期検出を目指して

○竹下 享典

埼玉医科大学総合医療センター

座長：赤羽 悟美(東邦大学)

[システム薬理学]

鈴木 洋史(東京大学医学部附属病院薬剤部)

YIA 優秀賞発表式

日本循環薬理学会 会長挨拶

会 長：吉栖 正典(奈良県立医科大学)

第29回日本循環薬理学会 当番幹事挨拶

次期当番幹事：西山 成(香川大学)

第28回日本循環薬理学会 閉会挨拶

当 番 幹 事：杉山 篤(東邦大学)

特 別 講 演

シンポジウム

ランチオンセミナー

システム薬理学

鈴木 洋史

東京大学医学部附属病院薬剤部

近年の数理解析技術の進展により、薬理効果や毒性の発現を定量的に評価する試みが進められてきている。本講演では、システム薬理学による分子標的薬の心毒性の解析について述べたい。

分子標的薬は、予期せぬ重篤な副作用を発症することが知られているが、off-target 分子への結合がその原因となることも多い。スニチニブは進行性腎臓がんの治療に用いられるが、心臓、肝臓、血小板など多くの組織に対して毒性を有し、治療上も大きな問題となっている。演者らは毒性の比較的低い、ソラフェニブとの Pharmacokinetics/ Pharmacodynamics (PK/PD) 的観点からの比較検討を進めた。臨床治療域での両薬物の血液中非結合型濃度と、両薬物の体内の300種類以上のチロシンキナーゼとの Kd 値をもとに、各種キナーゼの阻害率を算出した。その結果、スニチニブでは PHKG1/2 (Phosphorylase kinase γ -subunit 1/2) が強く阻害されることが示された。PHK は生理的条件下では Phosphorylase を活性化し、活性化された Phosphorylase はグリコーゲンからのグルコース-1-リン酸の切り出しに関与する。システム・バイオロジー領域で作成された一連の代謝経路マップに基づいた解析を進めたところ、スニチニブによる PHKG1/2 の阻害は、解糖系、ペントースリン酸経路に対して影響を与え、最終的に細胞のグルタチオンレベルを低下させ、毒性発現が生じている可能性が示された。さらに、マウスを用いた in vivo 実験により、この仮説は説明された。また、ビタミン E などの抗酸化剤投与により、細胞を酸化的ストレスから保護すると、毒性が軽減されることも示された。システム薬理学の手法により、毒性発現機構の解析、その結果に基づいた毒性軽減法の提唱がなされた例となる。

一方、医薬品開発段階においては、候補化合物が心毒性を有するか否かを事前に判断することが必要とされる。演者らは、チロシンキナーゼ間の情報伝達経路とアポトーシス経路を連結させた経路マップを作成し、解析を進めた。算出された各種チロシンキナーゼのリスク・スコア(阻害により、どの程度の毒性を発症しうるかを示すスコア)は、in vitro 心筋初代培養細胞での結果と比較的良好な関係を示した。さらに in vivo での各種チロシンキナーゼの薬物による阻害率を考慮することにより、ヒトにおける心

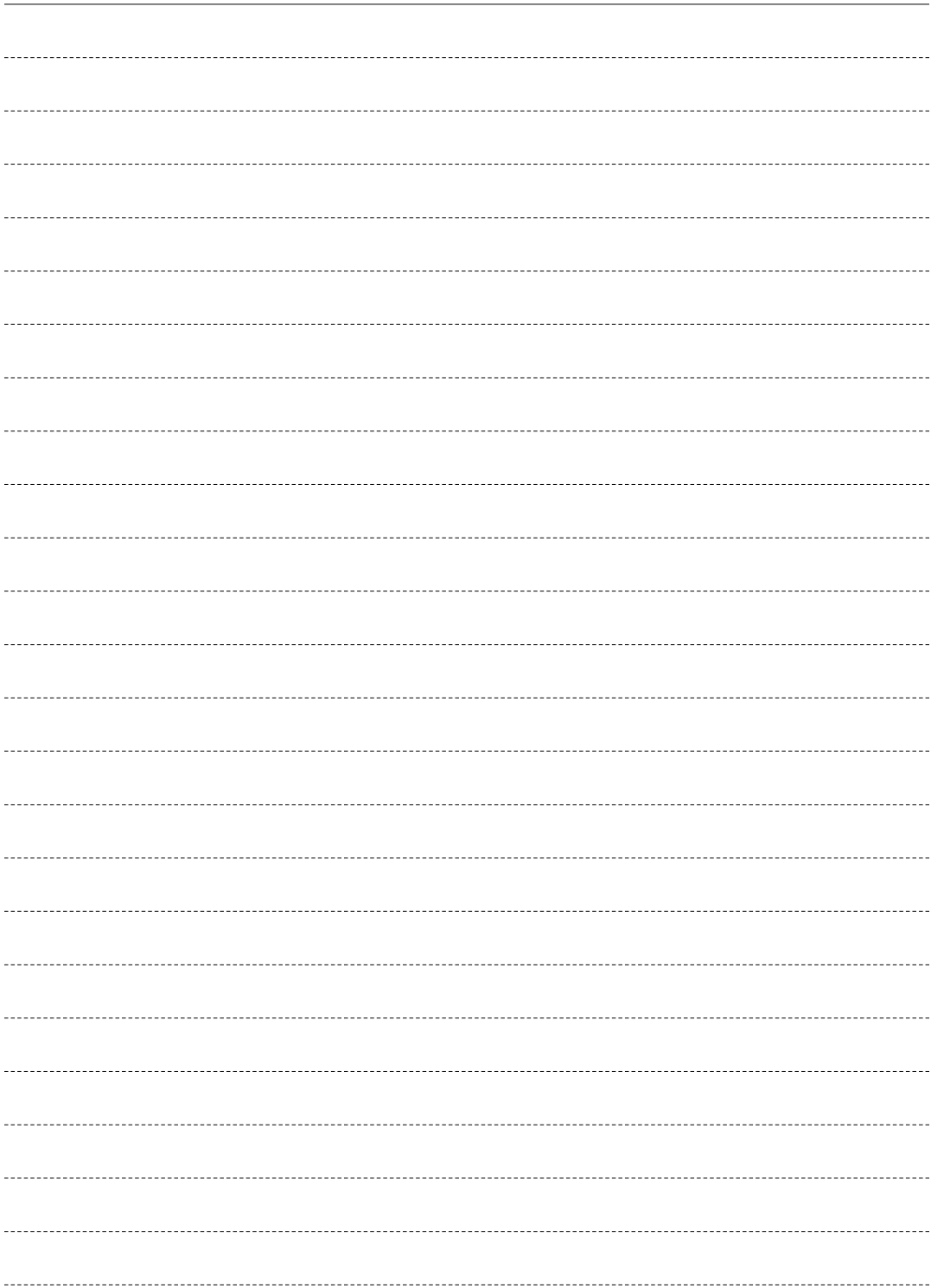
毒性を半定量的に予測することができた。今後、大規模複雑系の数理解析技術を向上させる必要があるが、システム薬理学の手法は、医薬品開発段階において毒性を予測する上でも有用なものとなるものと考えられる。

心不全発症における小胞体ストレス応答の役割

南野 哲男

香川大学医学部循環器・腎臓・脳卒中内科学

これまで、多くの循環器研究者にとって、小胞体は細胞内カルシウム濃度調節に関与し、心筋の収縮や弛緩を制御する重要なオルガネラであるとの認識であった。しかし、小胞体が細胞の生存や死を決定するシグナルを発信するオルガネラであることが明らかになり、循環器疾患の病態形成における小胞体ストレスの重要性が注目されている。小胞体ストレスを引き起こす蛋白質合成亢進、酸化ストレス、虚血、低酸素、蛋白一次構造の変異は循環器疾患の重要な成因でもあり、現在では、心肥大・心不全における心筋細胞や動脈硬化部位におけるマクロファージ、血管内皮細胞や平滑筋細胞などで小胞体ストレスが存在することが明らかになっている。今後、心肥大・心不全発症機序や冠動脈プラーク破綻における小胞体ストレスの役割解明が進み、小胞体シャペロン誘導や小胞体ストレス応答関連分子を標的とした薬剤の開発が期待される。



ヒト iPS 細胞由来心筋細胞を用いた 抗がん薬の心機能毒性評価

内藤 篤彦

東邦大学医学部薬理学講座

心臓に対する毒性は医薬品の開発中止理由として最も大きな割合を占めている。医薬品候補化合物の催不整脈性を評価する手法は確立されている一方で、心臓の収縮・弛緩・伝導能を障害するような毒性（心機能毒性）を評価するための手法は確立されていない。

近年、抗がん薬による心機能毒性に注目が集まっている。古典的な殺細胞性抗がん薬であるアントラサイクリン系抗生物質が心機能を低下させ心不全を引き起こすことは広く知られていたが、本来副作用が少ないはずの分子標的抗がん薬の一部にも心機能毒性を示すものが存在する可能性が報告されている。一方、分子標的抗がん薬による治療を受ける患者には、過去に殺細胞性抗がん薬や放射線による治療も受けている者や、全身状態が大きく損なわれている者が多く含まれており、分子標的抗がん薬そのものにどの程度の心機能毒性があるのか、どのようなメカニズムで心臓の収縮・弛緩・伝導のどの機能を障害するのかなど未だ多くのことが明らかになっていない。次々と新しい分子標的抗がん薬が開発され、抗がん薬の選択肢も増えてくる中、心機能を障害する毒性を示す薬物を人間に投与する前に評価できる手法の開発は医師、患者、製薬企業、規制当局のいずれにも極めて重要な課題である。

本研究で我々は、日本人健康成人由来の iPS 細胞から分化誘導した心筋細胞（iPS 心筋）を 96 well プレート上でパターン状に培養し、モーションベクトルイメージングで解析する評価系を用いて複数の分子標的抗がん薬（スニチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ、レゴラフェニブ、イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、ラパチニブ）およびドキソルビシンの短期的（作用 2 時間後）および長期的（作用 48 時間後）な作用を評価した。強い心機能毒性が広く知られているドキソルビシンは、短期的には iPS 心筋の動きを変化させなかったが、長期的には iPS 心筋の収縮、弛緩および同期性を強く低下させており、ドキソルビシンの晩期毒性を反映しているものと考えられた。分子標的抗がん薬の中でも VEGF 受容体阻害薬であるスニチニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ、レゴラフェニブは iPS 心筋の収縮速度を濃度依存性に低下させた。一方、この作用は一過

This image shows a full page of white paper with horizontal dashed lines, typical of primary-ruled notebook paper. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

機序の異なるがん分子標的薬の心循環器系に対する 安全性薬理学的評価

安東 賢太郎

千葉科学大学薬学部臨床医学研究室

大部分の新薬の開発時には、「毒性試験」に加えて生命の維持に直結する中枢神経・心血管・呼吸器系に対する「安全性薬理試験」の実施が義務づけられている。一方、抗悪性腫瘍薬に関しては、医薬品開発期間の短縮と動物愛護の3Rへの配慮のために安全性薬理試験を割愛できると国際的ガイドラインで取り決められているので、大部分の抗悪性腫瘍薬は安全性薬理試験に関する情報を得ないまま臨床適用されるのが現状である。また、がん分子標的薬によって予期せぬ心毒性が患者で報告されても、再現性や発生機序の詳細な解析のための安全性薬理試験が実施されることは稀である。本発表では(1)安全性薬理試験の概要、(2)がん分子標的薬の循環器系有害作用に関する最近の知見、および(3)心毒性を有するマルチキナーゼ阻害薬 sunitinib と上皮成長因子受容体阻害薬 lapatinib に関する心臓安全性評価の自験例を紹介する。

詳細な安全性薬理試験としてハロセン麻酔犬モデルを評価に用いた。すなわち、ビーグル犬(約10 kg、♀、5例)を100%酸素通気下に1%halothaneで麻酔を維持した。人工呼吸下で体血圧、心拍出量、左室圧、体表面心電図、His束電位図、洞調律時と心室ペーシング時の心室単相性活動電位持続時間(MAP₉₀)および心室有効不応期を測定した。また、経皮的な心臓超音波検査で収縮能および拡張能を評価した。さらに、血中薬物、NT-pro BNP、トロポニンI、CK、ASTおよびLD濃度を測定した。Sunitinibは0.01および0.1 mg/kgを、lapatinibは0.3および3 mg/kgを10分間かけて静脈内投与した。また、lapatinibについてはさらに完全房室ブロック犬(約10 kg、♀、4例)を用いて催不整脈性を評価した。すなわち、その3 mg/kgを10分間かけて静脈内投与し、投与後21時間にわたってホルター心電図を測定した。

その結果、ハロセン麻酔犬において sunitinib は低用量から拡張機能抑制、高用量での心筋細胞障害性を、lapatinib は高用量で末梢血管抵抗の増加、QT 間隔および QTc の延長、MAP₉₀ および心室有効不応期の延長、心筋細胞障害性を示した。一方で、lapatinib は完全房室ブロック犬モデルにおいて催不整脈作用を示さなかった。

これらは臨床使用で認められた sunitinib および lapatinib の心循環器系に対する有害

This image shows a full page of white paper with horizontal dashed lines, typical of primary-ruled notebook paper. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings present.

心臓超音波検査を用いたがん治療関連心機能障害の 早期検出を目指して

竹下 享典

埼玉医科大学総合医療センター

化学療法の進歩によってがんの寛解率や治癒率は格段に向上しているが、長期の生存に伴い、多様化した抗がん剤治療による心筋障害が新しい問題となっている。がん治療関連心機能障害(cancer therapeutics-related cardiac dysfunction: CTRCD)は、type 1 CTRCD: アントラサイクリンの心毒性に代表される用量依存性があり不可逆的な臨床経過を示すもの、type 2 CTRCD: トラスツズマブに代表される用量非依存性で可逆的な臨床経過を示すものに分類される。CTRCD の心機能における定義は左室駆出率(LVEF)の治療前と比較して10%の低下、あるいはLVEF53%未満に定義される。LVEFの低下に代表される心筋障害を、心筋逸脱酵素などのバイオマーカー、そしてLVEFの変化を検出する画像診断技術によって適切なタイミングでモニタリングをする必要がある。早い病期で検出し、 β 遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬のような心不全治療薬で介入することは生命予後やQOLを左右する。心臓超音波検査は侵襲もなく、反復できることからモニタリングにおいて重要な役割を果たしている。一方、従来の心臓超音波検査わずかなLVEFの変化を検出するという点で課題がのこる。発表では心臓超音波検査の解析技術に焦点を当てて、我々の検討も交えて紹介、議論したい。



真空成膜の医療・バイオ・ライフサイエンスへの展開

小暮 喜代志

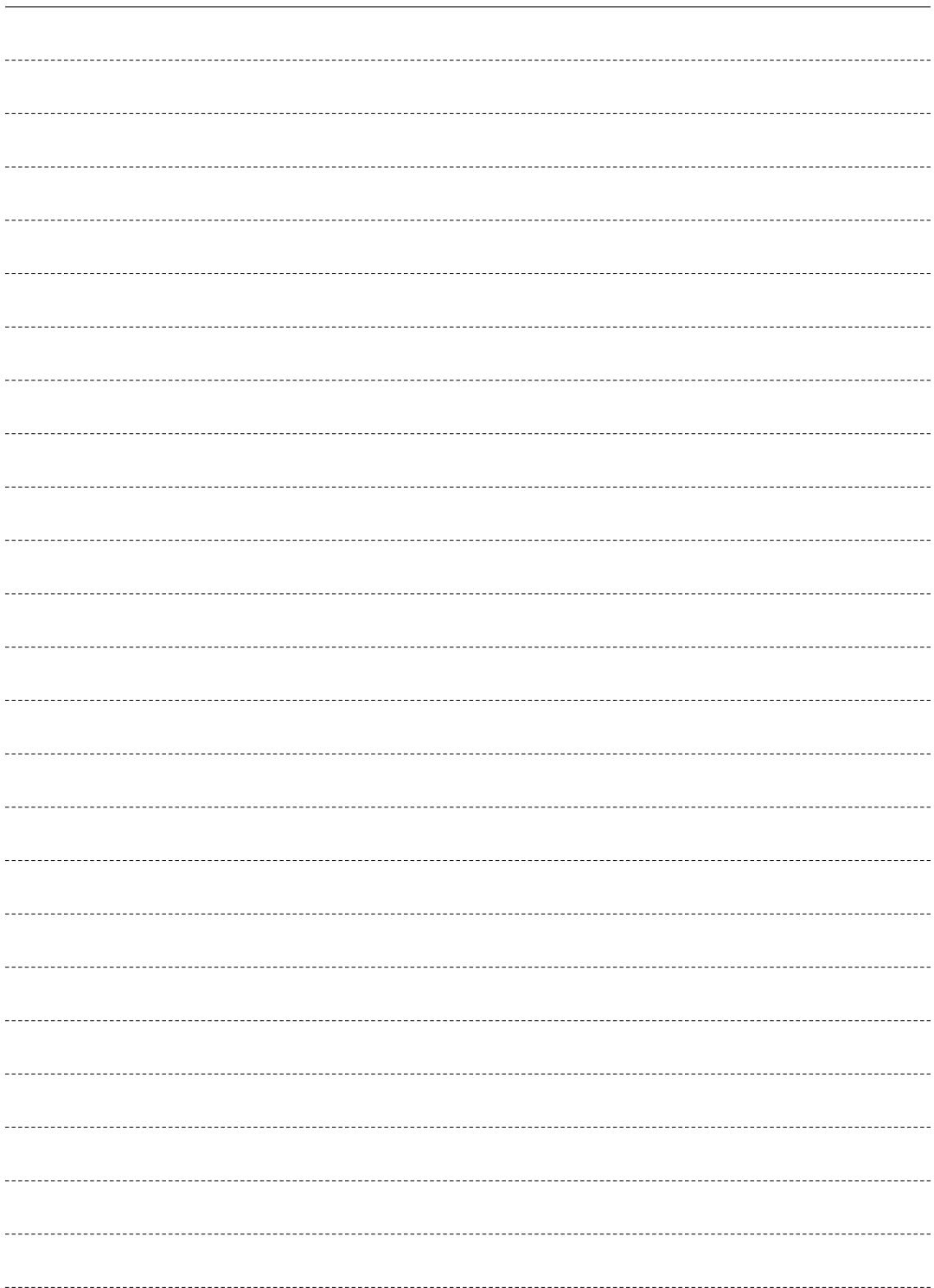
ジオマテック株式会社技術部技術課

「真空成膜」、この言葉を初めて耳にした人も少なくないでしょう。真空成膜とは文字通り真空の中で行う薄膜形成になります。

真空を利用することの利点としては非常に緻密で純度の高い薄膜ができるという点です。膜の厚さは数10～数100nm(10の -7 ～ -8 乗)で、塗装やメッキの薄膜とは桁違いに薄い膜を精度良く加工することができます。この薄膜は主に半導体やディスプレイの分野で用いられていて、皆様の生活の中で使われています。当社が長年携わってきたディスプレイ分野では透明であり電気を通す薄膜「ITO」(In と Sn の酸化物)が液晶画面やタッチパネルに使用されています。

エレクトロニクス分野で主に活躍してきた薄膜は徐々にその用途を広げています。自動車、IoT、エネルギー関連と並び成長分野と位置づけられている医療・バイオ・ライフサイエンス分野にも真空成膜技術は実績を作りつつあります。例えば、DLC(Diamond Like Carbon)という薄膜を見てみます。文字通りカーボンではありますが、ダイヤモンドに近い構造のカーボンで、耐摩耗性、低摩擦などの特性を持ち、フライパンや自動車の摺動部品などの用途で利用されてきました。この DLC は血管に留置するステントにコーティングし、商品化されています。DLC コートにより長期のステント留置においても ECM 等の付着から始まる狭窄を低減できます。DLC がステントに採用されるためには一つの大きな壁がありました。それはステントが拡張した時に、拡張に追従できずに発生する膜剥がれの問題です。この課題は真空成膜条件の最適化で解決され商品化にたどり着きました。

ランチョンセミナーでは、真空成膜技術、技術の医療分野への展開などを中心に発表し、ものづくりが医療・バイオ・ライフサイエンスにどのように展開しているかの一部をご紹介します。



Handwriting practice lines consisting of 28 horizontal dashed lines.

一般演題

新生児マウスの心臓における、 β アレスチン選択的アンジオテンシン受容体アゴニストによる陽性変力作用○川岸 裕幸¹⁾²⁾、柏原 俊英²⁾、中田 勉²⁾、山田 充彦²⁾

1) 信州大学バイオメディカル研究所、2) 信州大学医学部分子薬理学教室

アンジオテンシン II (AngII) は、循環器系において重要な生理活性物質であり、アンジオテンシン1型受容体 (AT₁R) を介し、標的細胞の G_{q/11} 経路と β アレスチン経路という二つのシグナル伝達経路を活性化させる。このうち、G_{q/11} 経路は心不全を悪化させることが知られている。もう一方の β アレスチン経路の活性化は、心保護作用を示すことが報告されている。最近我々は、幼若期のマウス心筋細胞において、AngII が L 型 Ca²⁺ チャネル電流 (LTCC) を増強することを報告した。この作用は、AngII が AT₁R を刺激することによって生じ、 β アレスチン2およびカゼインキナーゼ2 (CK2) を介することを見出した。そこで、このシグナル伝達機構が、新生児と成体マウスの心機能にどのような影響を及ぼすかについて研究を行った。本研究では、G_{q/11} 経路を抑制し、 β アレスチン経路のみを活性化する、 β アレスチン選択的アンジオテンシン受容体アゴニスト “TRV027” を用いて、新生児および成体マウスについて、その効果を検証した。

これまでに我々が行った研究から、TRV027が幼若マウス心筋細胞において LTCC の増強を引き起こすことが判明している。そこでまずは、TRV027 処理によって新生児マウス心筋細胞内の Ca²⁺ 代謝がどのように変化するかについて実験を行った。その結果、TRV027 で処理した心筋細胞では、電気刺激後の細胞内 Ca²⁺ 濃度が有意に上昇していたが、筋小胞体内の Ca²⁺ 含量に変化は見られなかった。続いて、新生児マウスに AngII および TRV027 を投与し、心エコーを用いて心機能を評価したところ、コントロール群と比べ、明らかに強い陽性変時、変力作用が確認された。この現象は成体マウスでは確認できなかったことから、TRV027 が幼若期特異的に強心作用を引き起こすことが示唆された。TRV027 投与による陽性変力作用は、注射後2時間で最大となり、8時間後まで有意な効果を示した。また、注射後2時間の時点において、投与量 0.1-3 mg/kg 体重の範囲において濃度依存性を示した。さらに、ムスカリン性受容体アンタゴニストのアトロピンと β アドレナリン受容体アンタゴニストのプロプラノロールを合わせて投与しても、TRV027 によって生じた陽性変力作用は抑制されなかった。その一方で、AT₁R のアンタゴニストであるカンデサルタンや、CK2 阻害薬のキナリザリンの同時投与は、TRV027 による陽性変力作用を完全に抑制した。これらのことから、新生児期のマウスでは、AT₁R- β アレスチン経路が CK2 を介して、LTCC を増強することにより、心臓に対して強く持続した陽性変力作用を引き起こすことが明らかになった。本研究により、TRV027 が小児心不全治療の新たな候補薬剤となる可能性が強く示された。

糖尿病性心筋症の病態進展に寄与する Ca^{2+} シグナル制御破綻の分子機序

○三上 義礼¹⁾、伊藤 雅方¹⁾、濱口 正悟²⁾、村上 慎吾¹⁾³⁾、富田 太一郎¹⁾、大島 大輔¹⁾、行方 衣由紀²⁾、田中 光²⁾、赤羽 悟美¹⁾

1) 東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野、2) 東邦大学薬学部薬物学教室、

3) 中央大学理工学部電気電子情報通信工学科

糖尿病に合併する心機能障害のうち、冠動脈硬化を認めないものは糖尿病性心筋症と呼ばれ、早期に拡張機能障害が生じ、代償機構を通じて心不全に至る特徴的な臨床経過をたどる。左室拡張不全は心筋細胞内 Ca^{2+} シグナル制御の破綻に起因すると指摘されているが詳細な機序は不明である。そこで Ca^{2+} シグナル制御破綻の分子機序解明を目的として、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発1型糖尿病モデルマウスを用いて解析を行った。STZ 投与4週間後 (STZ-4W) の心エコー解析において、左室駆出率は保持されていたが、左室拡張機能が低下していた。組織学的解析から線維化は認められず、この段階は糖尿病性心筋症早期の表現型に該当することが確認された。STZ-4W 群では筋小胞体 Ca^{2+} 取り込みを担う sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase (SERCA) の活性を調節する phospholamban (PLN)-Ser¹⁶ の基底状態におけるリン酸化レベルがコントロール群に比べ低下しており、PLN による SERCA 活性抑制が Ca^{2+} シグナル制御および心筋拡張能低下の原因であることが示唆された。さらに STZ 群にインスリン持続投与を行ったところ、PLN-Ser¹⁶ リン酸化レベルおよび心筋拡張能が回復した。初代培養心筋細胞を用いた解析から、PKA 非依存的な PLN リン酸化経路が存在し、インスリン-PKG 経路が寄与していることが示唆された。一方、STZ 投与8週間後 (STZ-8W) になると、体重や心室・骨格筋重量がさらに低下する。この段階で心エコー解析を行ったところ、左室駆出率、左室拡張機能が共に低下していた。心筋の線維化も確認されたことから、糖尿病性心筋症のステージが中期へと進展していると考えられる。STZ-8W 群の心室における PLN-Ser¹⁶ のリン酸化レベルはコントロール群と差が認められなかった。一方、L 型 Ca^{2+} チャネル ($\text{Ca}_v1.2$)、2型リアノジン受容体 (RyR2)、SERCA2 の蛋白発現レベルがコントロール群に比べて有意に減少していた。STZ-8W 群において β 遮断薬投与により左室駆出率は著明に低下したことから、交感神経系を介した代償機構が働いているものと考えられた。以上の結果から、糖尿病性心筋症早期ステージではインスリン不足が心筋細胞における PLN の基底状態のリン酸化レベル低下をもたらし拡張機能障害がおこり、ステージが進展すると Ca^{2+} シグナル関連蛋白の発現量の減少が左室駆出率低下を引き起こし、代償機構を介して心不全リスクを上昇させることが明らかとなった。

○大野 美紀子、岩崎 広高、西 英一郎

滋賀医科大学医学部薬理学講座

【背景・目的】HB-EGFの結合タンパクとして同定したナルディライジン(NRDC)は、M16ファミリーに属するメタロプロテアーゼである。これまで我々は、NRDCがHB-EGF前駆体をはじめとする膜タンパク質の細胞外ドメインシェディングを増強すること、核内で転写を制御すること、またNRDCの酵素活性が血小板産生に関わることを示し、NRDCが細胞局在依存性の異なる機能を介して、種々の生理現象に重要な働きを持つことを報告してきた。本研究では、NRDC欠損マウス(NRDC^{-/-})が高度の徐脈を呈したことから、NRDCによる心拍数制御機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】NRDC^{-/-}を用いて①長時間心電図テレメトリー解析、②パッチクランプ法による単離洞房結節細胞の電流解析、③心臓の遺伝子発現解析を行った。次にラット初代心筋細胞を用い、④内因性NRDCノックダウンによって変化する各種遺伝子発現解析、⑤抗NRDC抗体によるクロマチン免疫沈降(ChIP)解析を行い、最後に⑥心房特異的NRDC欠損マウス(Sln-CKO)の解析を行った。

【結果】

- ①長時間心電図テレメトリー解析にて、NRDC^{-/-}は昼夜問わず高度の徐脈を呈した。薬理的自律神経遮断法を用いた解析では、NRDC^{-/-}の内因性心拍数は野生型と比較して有意に低下し、NRDC^{-/-}の徐脈の原因は、洞房結節自動能の低下であることが示唆された。
- ②NRDC^{-/-}及び野生型マウスの洞房結節細胞を単離し、パッチクランプ法における自発活動電位の発火頻度を測定したところ、NRDC^{-/-}細胞において有意に低下していた。さらにNRDC^{-/-}細胞ではT型カルシウム電流とIf電流の低下を認めた。
- ③NRDC^{-/-}の心臓における遺伝子発現をRT-PCR法を用いて解析したところ、洞房結節自動能生成に重要なイオンチャネル群(HCN1/4, Cav3.1)の発現低下を認め、パッチクランプ法の結果と一致した。
- ④ラット初代培養心筋細胞において内因性のNRDC発現をノックダウンすると、同イオンチャネル群のうちHCN4の発現低下を認めた。
- ⑤③で得られた遺伝子上流にNRDCが存在するかどうかを確認するために、抗NRDC抗体、心筋由来クロマチンタンパクを用いてChIPを行ったところ、NRDCはHCN1/4, Cav3.1のプロモーター領域に存在することが明らかとなった。
- ⑥Sln-CKOは軽度の徐脈を呈し、心房におけるCav3.1 mRNA発現の低下を認めた。

【結論】NRDCは洞房結節自動能に関わるイオンチャネルの発現を転写レベルで制御し、心拍数を調節している可能性が示唆された。

フィールドモーションイメージングによる マウス心筋の力学的機能の解析

○佐野 優介¹⁾、鈴木 結衣¹⁾、山口 賢彦¹⁾、児玉 昌美²⁾、古川 哲史³⁾、
坂本 多穂¹⁾、黒川 洵子¹⁾

1) 静岡県立大学薬学部生体情報分子解析学分野、2) 東京大学定量生命科学研究所、

3) 東京医科歯科大学難治疾患研究所

固有心筋の収縮・弛緩は生命維持の根幹ともいえる生理機能であり、心筋細胞膜の活動電位が引き金となる興奮収縮連関機構には多くの研究者が注目してきた。近年、我々は、ヒト iPS 細胞の創薬応用を目指し、自律拍動をするヒト iPS 細胞由来分化心筋細胞のフィールドモーションにイメージングの実験系を構築した。本法ではビデオ画像から動きベクトルを算出して力学的機能を定量化している。汎用性が高く簡便であるが、本セルモーションイメージングで得られた各種パラメータと心筋収縮関連分子との相関はいまだ不明な点を多く残す。

そこで、本研究では、マウス心臓から酵素処理により単離した心室筋細胞および心房筋細胞に対して白金電極から 1 Hz の刺激を印加すること（ペーシング）により収縮を惹起し、フィールドモーションイメージングによって心室筋と心房筋の力学的機能を比較解析した。動きベクトル解析により、心房筋は心室筋に比べて、収縮速度および弛緩速度が有意に速いことが示された。収縮－弛緩持続時間については、心室筋の方が心房筋よりも 15-20 % 程度長いという結果が得られたものの、心室筋と心房筋の活動電位持続時間で報告されている差 (1.5-2 倍) に比べて軽度であった。興奮収縮連関に関わる分子の発現量が心室と心房で異なることが関与していると推察できる。

以上の結果より、動きベクトル解析を応用したフィールドモーションイメージングを用いて、マウス心臓から単離した心房筋細胞と心室筋細胞の力学的機能の差異を明らかにすることに成功した。今後は、阻害剤等を用いて、動きベクトル波形の各種パラメータに寄与する分子を同定し、本手法を用いて心筋の力学的機能を分子レベルで解析することを目指す。

ヒト iPS 細胞から作製した心筋組織の収縮力測定による in vitro 薬剤試験

○佐々木 大輔¹⁾、松浦 勝久¹⁾、加川 友己²⁾、塩山 高広²⁾、久保 寛嗣²⁾、
清水 達也¹⁾

1) 東京女子医科大学先端生命医科学研究所、2) 日本光電工業株式会社

【目的】 近年ヒト iPS 細胞から心筋細胞を調製する技術が発展し、これらの細胞を用いた in vitro における薬剤試験への期待が高まっている。in vitro 薬剤試験のプラットフォームとしては、多電極アレイシステムが一般的であるが、収縮力の評価はできない。そこで本研究においては、ヒト iPS 細胞から調製した心筋細胞を用いて心筋組織を作製し、その収縮力を測定するシステムを開発した。このシステムを用いて、薬効試験、心毒性評価試験を実施し、その有効性を検証した。

【方法】 ヒト iPS 細胞 (201B7 細胞株) に、心筋特異的タンパク質である α ミオシン重鎖のプロモーター制御下に発現するピューロマイシン耐性遺伝子を導入し、実験に用いた。心筋細胞への分化誘導はバイオリアクターを用いて実施した (Matsuura et al. Biochem Biophys Res Commun. 2012; 425 (2): 321-327)。分化誘導後の細胞にピューロマイシン処理を施すことにより、心筋細胞以外の細胞を除去し、心筋細胞を純化した (Seta et al. Sci Rep. 2017; 7: 45499)。これを温度応答性培養皿 (UpCell, セルシード) 上に培養した。UpCell 上にコンフルエントに培養された心筋細胞 (心筋シート) の上にフィブリンゲルシートをかぶせ、スイングローター式の遠心機を用いて遠心かけることにより、心筋シートにフィブリンゲルシートを密着させ、37℃ で 2 時間静置した後、20℃ で 1 時間静置した。この操作により、心筋シートはフィブリンゲルシート表面に接着し、温度応答性培養皿表面からは解離する。こうしてフィブリンゲル表面に心筋シートが転写された組織 (iPS 心筋シート組織) を作製した。これをロードセルが搭載された収縮力測定装置に取付けることにより、自発的拍動に伴う収縮力を測定することに成功した (Sasaki et al. PLoS ONE. 2018; 13 (5): e0198026)。ここに種々の薬剤を投与することにより薬剤試験を実施した。

【結果】 イソプロテレノールの添加による濃度依存的な収縮力の増大、及びベラパミルの添加による濃度依存的な収縮力の低下を確認した。また心毒性を有することが知られている抗癌剤アドリアマイシンの添加による収縮力の持続的な低下を確認した。

【結論】 各種薬剤の添加に対する、生体心筋と類似の収縮力における反応性を確認した。すなわち本システムは、新薬開発における in vitro 薬剤試験のプラットフォームとして有用である。現在本システムの製品化を進めており、動物実験による心毒性試験の縮小、及び新薬開発の効率化に貢献することを目指している。

○山田 充彦、柏原 俊英、西村 仁志、中田 勉、川岸 裕幸

信州大学医学部分子薬理学教室

心室筋活動電位中の L 型 Ca^{2+} チャネル (LTCC) 電流は、心室筋細胞の収縮と不応期を決定する。その波形は、LTCC の最大コンダクタンス (G_{\max})・活性化 (d_{AP})・不活性化 (f_{AP})・ Ca^{2+} イオンへの駆動力 (DF) の変化により影響される。本研究では、特に LTCC の Ca^{2+} 依存性不活性化 (CDI) と膜電位依存性不活性化 (VDI) が、どのように連携して、活動電位中 LTCC 波形を決定するかを解析した。リコンビナント LTCC を、モルモット心室筋活動電位波形で膜電位固定した。CDI は、カルモジュリンのドミナントネガティブ体 ($\text{CaM}_{1,2,3,4}$) で推定した。VDI のうち、LTCC の主サブユニット $\text{Ca}_v1.2$ の細胞内 I-II リンカー ($L_{\text{I-II}}$) が関係する VDI ($\text{VDI}_{L_{\text{I-II}}}$) は、G436R 変異 ($\text{Ca}_v1.2(\text{G436R})$) で推定した。 $\text{Ca}_v1.2$ の遠位 C 末端 (DCT) が関係する VDI (VDI_{DCT}) は、DCT の欠失変異 ($\text{Ca}_v1.2 \Delta \text{DCT}$) で推定した。その結果、

- ① CDI は活動電位第 2 相のほぼ中間で最大に達し、その後部分的にリカバリーした。CDI の発生には、 $L_{\text{I-II}}$ と DCT の双方の存在が必要であり、CDI と VDI は非独立であると考えられた。
- ② $\text{VDI}_{L_{\text{I-II}}}$ は、VDI 中最大であり、第 2 相終末で最大に達し、第 3 相でほぼ完全にリカバリーした。
- ③ VDI_{DCT} と、 $L_{\text{I-II}}$ も DCT も関係しない VDI ($\text{VDI}_{\text{others}}$) は、時間依存性に増強し、リカバリーを示さなかった。
- ④ $\text{VDI}_{L_{\text{I-II}}}$ と VDI_{DCT} と $\text{VDI}_{\text{others}}$ は互いに独立であることが判明した。そこで、最後に活動電位中の実際の Ca^{2+} 電流が、理論通り測定した G_{\max} , d_{AP} , f_{AP} , DF の積として、再構築できるか否かを検討した。

この実験は、 $\text{CaM}_{1,2,3,4}$ 非存在下で行った。その結果、 $\text{Ca}_v1.2(\text{WT})$ と $\text{Ca}_v1.2 \Delta \text{DCT}$ では、これらの積は活動電位中の Ca^{2+} 電流を非常に正確に再構築したが、 $\text{Ca}_v1.2(\text{G436R})$ では全くできなかった。この原因は、 $\text{Ca}_v1.2(\text{G436R})$ では活動電位中で不活性化していない分画のチャネルが、強く膜電位依存性促進を受けるためであることが判明した。したがって、 $L_{\text{I-II}}$ は CDI, VDI にとって必要なだけでなく、膜電位依存性促進現象を抑制するためにも必要であることが判明した。

モルモット心筋においてピナシジルは $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger 機能を NO/cGMP/PKG シグナル経路を介して増強させる

○井口 恵介¹⁾、早乙女 雅夫¹⁾、山下 寛奈²⁾、前川 裕一郎¹⁾、渡邊 泰秀²⁾

1) 浜松医科大学内科学第三講座、2) 浜松医科大学健康科学領域医療薬理学部門

【目的】 ピナシジルは欧米で降圧薬として臨床使用されている非特異的 ATP-sensitive K^+ (KATP) チャネル開口薬である。心筋細胞においてピナシジルが後期脱分極 (delayed afterdepolarization ; DAD) を抑制するとの報告があるが、DAD の発生には $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger 電流 (I_{NCX}) が深く関与することが知られている。しかし、ピナシジルと $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX) との関連性については未だ明らかでなく、今回我々はモルモット単離心筋を用いてピナシジルが NCX 機能に与える影響について検討した。

【方法】 モルモット単離心筋細胞を用いてパッチクランプ法のホールセルクランプによりピナシジルが NCX 電流に与える影響を検討した。また、Fura2-AM 法にて NCX の Ca^{2+} 流入モードによる細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) の変化にピナシジルが与える影響を調べた。さらに、NO 蛍光測定法を用いてピナシジル投与による NO 産生の変化と、その細胞内伝達経路について検討した。

【成績】 ピナシジルは I_{NCX} を $1\mu\text{M}$ 付近から濃度依存的に増強し、 EC_{50} の値はそれぞれ Ca^{2+} 流入モード (外向き電流) で $23.5\mu\text{M}$ 、 Ca^{2+} 排出モード (内向き電流) で $23.0\mu\text{M}$ 、Hill 係数は約 1.1 であった。 $30\mu\text{M}$ ピナシジルの I_{NCX} 増強作用は、 $10\mu\text{M}$ L-NAME (NOS 阻害剤)、 $10\mu\text{M}$ ODQ (可溶性 GC 阻害剤)、 $1\mu\text{M}$ KT5823 (PKG 阻害剤)、 $10\mu\text{M}$ グリベンクラミド (非特異的 KATP 阻害剤) をそれぞれ投与することによって抑制された。一方、 1mM 5-HD (選択的ミトコンドリア KATP 阻害剤) と $1\mu\text{M}$ MPG (ROS 阻害剤) は抑制しなかった。Fura2-AM を用いた蛍光測定法においても、ピナシジル投与によりそれぞれ同様な作用を示した。さらに、NO アッセイキットを用いた測定においてピナシジルの NO 産生作用は $10\mu\text{M}$ グリベンクラミドと $10\mu\text{M}$ L-NAME により有意に抑制された。

【結論】 ピナシジルの I_{NCX} 増強作用には、細胞膜 KATP チャネルの開口を介して細胞内 NO 産生が増加し、cGMP/PKG 伝達経路による直接的な PKG のリン酸化が関与している可能性が示唆された。

○田中 悠介、小幡 香江、石渡 恒平、大森 瑤乃、阿部 愛杜、濱口 正悟、
行方 衣由紀、田中 光
東邦大学薬学部薬物学教室

肺静脈は肺から心臓に血液を運ぶ血管であるが、その管壁には隣接する左心房から連続する心筋層が存在する。肺静脈心筋は自動能を有しており、ここで発生した電気活動が心房細動の主要なトリガーである事が近年明らかとなっている。肺静脈心筋の自動能は、組織の伸展や交感神経興奮などにより亢進することも判明した。Angiotensin II (Ang II) は心筋リモデリング促進作用を有し、その慢性的な活性増大が心房細動の発生に寄与することが知られる一方で、心房細動のトリガーである肺静脈心筋自動能に対する直接的な影響に関してはほとんど検討されていない。そこで私達はモルモット肺静脈の摘出組織標本や単離心筋細胞を用い、収縮力や活動電位の測定、Ca 蛍光イメージング法を適用して Ang II の肺静脈心筋自動能への関与とその作用機序を検討した。

モルモット肺静脈心筋に対する Ang II 処置は、自発的収縮(自発活動)を誘発した。この反応は、Losartan (AT₁受容体遮断薬)の前処置で抑制されたが、PD123,319 (AT₂受容体遮断薬)によっては抑制されなかった。つまり、Ang II は AT₁受容体を介して肺静脈心筋自動能の亢進させることが明らかとなった。続いて、Ang II の作用部位に関する検討を行った。交感神経終末には AT₁受容体が存在し、神経伝達物質である Noradrenaline の放出を促進する事が知られている。しかし、アドレナリン $\alpha\beta$ 受容体遮断薬である Carvedilol の前処置は、Ang II による自発活動の誘発を抑制しなかった。単離心筋細胞を用いた Ca 蛍光イメージング法による検討では、Ang II の処置が、局所的な Ca²⁺ 蛍光の増大 (Ca²⁺ spark) を促進するとともに、自発活動の発生に相当する細胞全体での Ca²⁺ 蛍光の増大 (Ca²⁺ transient) を誘発した。Ang II による Ca²⁺ spark の促進は、Xestospongin C (IP₃受容体遮断薬)の前処置によって抑制され、Ang II による Ca²⁺ transient の誘発は Xestospongin C もしくは Losartan の前処置によって抑制された。これらの結果より、Ang II が肺静脈心筋細胞の AT₁受容体に直接作用し、IP₃受容体を活性化することで細胞内 Ca²⁺ を増加させ、自発活動を誘発すると考えられた。続いて、Ang II の自発活動誘発作用の機序に関して、活動電位波形の解析によって検討した。肺静脈心筋の活動電位間には、自動能を持つ心筋に特有の緩徐脱分極と呼ばれる緩やかな勾配が存在し、この傾きの増加が自発活動の発生に重要である。Ang II は緩徐脱分極の傾きを増加させた。また、Ang II による緩徐脱分極の傾きの増加は、Losartan や Xestospongin C、SEA0400 (Na⁺-Ca²⁺ 交換機構阻害薬)の前処置により抑制された。Na⁺-Ca²⁺ 交換機構は、静止電位付近では細胞内 Ca²⁺ を細胞外の3つの Na⁺ と交換し、内向き電流を発生させる。Ang II は、主に IP₃受容体活性化による細胞内 Ca²⁺ の増加を介して Na⁺-Ca²⁺ 交換機構による内向き電流を増大させ、緩徐脱分極の傾きを増加させることで、肺静脈心筋自発活動を誘発することが示唆された。

○岡本 洋介¹⁾、ナイン イエイ アウン²⁾、永澤 善伸³⁾、高木 大地¹⁾、
尾野 恭一¹⁾

1) 秋田大学大学院医学系研究科、2) 山形大学医学部病理解析センター、
3) 東邦大学薬学部薬物治療学研究室

【背景】もっとも頻度の高い不整脈である心房細動は、わが国では患者数が約17万人に上るだけでなく、脳塞栓・心不全・認知症などの原因となり、先進国において約20%の健康寿命に影響を及ぼすと見積もられている。心房細動の発生源は約80%が肺静脈である。我々はこれまで、ラットの単離肺静脈心筋細胞をもちいて、心房細動トリガーについて以下のような報告をしてきた。肺静脈心筋はノルアドレナリン刺激によって、異所性自動能を生じる。これは活性化されたIP₃受容体2(IP₃R2)がT管上で共局在しているNa-Ca交換体(NCX)と共役して持続的な電氣的興奮が誘発されるからである。また、このカテコラミン誘発性自動能を促進している新規の過分極活性型Cl⁻電流が観察された。

【手法・結果】今回、我々は電気生理学的な手法に加え、マイクロアレイ、免疫組織化学、ゲノム編集、Caイメージング、イオンチャネルクローニングそれから質量分析を用いて、異所性自動能の分子基盤をさらに追及した。その結果、アデニルシクラーゼ3(AC3)が心房と肺静脈で、心室や洞房結節より明らかに強く発現しており、特に肺静脈心筋のT管に沿って集結していた。内在性にAC3を有力に発現しているHEK293細胞では、ノルアドレナリン刺激を模倣して、UTPならびにイソプレテレンールで、G_q-ならびにG_s-共役受容体を同時に刺激することで、持続的なCa振動が観察された。AC3をノックアウトした細胞ではCa振動が有意に減少した。AC阻害剤でカテコラミン誘発性自動能は可逆的に停止した。また、過分極活性型Cl⁻チャンネルとして知られるClcn2と相互作用するHSPA8というタンパクを同定し、肺静脈からクローニングした。PC12細胞でClcn2とHSPA8を共発現させることにより、目的のCl⁻電流のCl⁻濃度依存性に合致した電流成分を確認した。

【結論】以上より、肺静脈のカテコラミン誘発性自動能は、肺静脈心筋のT管上で、AC3とIP₃R2の相互作用によってもたらされる持続的なCa動態がNCXを駆動して生じ、Cl⁻電流がこれを促進していると考えられた。HSPA8はこの電流の分子実態のβサブユニットであると示唆された。

α_1 受容体刺激による KCNQ1 インターナリゼーションのメカニズムについて

野呂田 郁夫、倉上 和也、大島 真悟、小原 祐太郎、○石井 邦明
山形大学医学部薬理学講座

【背景・目的】 KCNQ1 を構成要素とするチャネルのうち最も良く研究されているのは KCNQ1 と KCNE1 によって形成される心筋の I_{Ks} チャネルである。 I_{Ks} は β 受容体をはじめとして様々な受容体刺激によって質的な修飾を受けることが知られているが、我々は、 I_{Ks} の量的な調節に注目して検討を行ってきた。これまで、 α_1 受容体 (α_1 AR) 刺激によって KCNQ1 がインターナリゼーションされること、そしてそれは恐らくクラスリン依存性に起こっていることを報告してきたが、その細胞内メカニズムについては不明である。今回、インターナリゼーションの定量化を通して、その点についての検討を行った。

【方法】 細胞膜に存在する KCNQ1 のみをラベルするために、細胞外領域に HaloTag を付加した KCNQ1 (Halo-KCNQ1) を使用した。HEK293 細胞に Halo-KCNQ1 と α_{1A} AR を同時に発現させ、膜非透過性 HaloTag Alexa Fluor 488 リガンドでラベルし、共焦点レーザー顕微鏡によって Halo-KCNQ1 の局在変化を観察した。フェニレフリン (PE) による α_{1A} AR 刺激後にトリパンブルー (TB) を処置して細胞膜表面の蛍光を消光させ、その前後の蛍光強度比を求めることによって KCNQ1 インターナリゼーションの定量化を行った。

【結果・考察】 α_{1A} AR の活性化による KCNQ1 のインターナリゼーションを定量化した結果、インターナリゼーションが起こらないと考えられていた KCNQ1 変異体 (3 種類) と野生型 KCNQ1 との間には有意な差が認められ、TB による定量化の信頼性を示すものと思われた。一方、野生型 KCNQ1 および KCNQ1 ($\Delta 5$ PKC) (C 末端の 5 つの PKC リン酸化部位に変異を入れたもの) は、ともに PE 刺激 60 分後において 50% 前後がインターナリゼーションされており、両者の間に有意差はみられなかった。しかし、PKC 阻害薬 (BIS-I) によって KCNQ1 のインターナリゼーションは有意に抑制されたため、 α_{1A} AR の作用の少なくとも一部には PKC が関与している可能性が示唆された。また、これまでの結果から、ユビキチンリガーゼ Nedd4-2 の関与が示唆されていたため、Nedd4-2 を介したインターナリゼーションを起こすことが報告されている AMPK の関与について検討したところ、AMPK 阻害薬 (dorsomorphin) によって KCNQ1 のインターナリゼーションは著明に抑制され、 α_{1A} AR の作用に AMPK の活性化が関与していることが考えられた。定量化による今回の結果は、PKC が AMPK の上流に位置する可能性はあるが、その経路だけではないことを示唆していた。

In vivo ウサギ催不整脈モデルを用いた抗ヒスタミン薬アゼラスチンの催不整脈作用の検討

○永澤 悦伸¹⁾、川上 聡士¹⁾、長澤 (萩原) 美帆子²⁾、曹 新¹⁾、大村 賢介¹⁾、
小林 加寿子¹⁾³⁾、相本 恵美¹⁾、高原 章¹⁾

1) 東邦大学薬学部薬物治療学、2) 東邦大学医学部薬理学講座、

3) 東邦大学医療センター大橋病院

【背景と目的】 アレルギー疾患の治療に用いられる抗ヒスタミン薬アゼラスチンは hERG K^+ チャネルの抑制作用を示し、その IC_{50} は $0.01 \mu M$ と報告されている。また、我々はアゼラスチンが再分極時間の延長作用を有することをイソフルラン麻酔モルモットを用いた検討で示している。しかし、本薬が催不整脈性を有するか否かは明らかではない。本研究では、*in vivo* ウサギ催不整脈モデルを用いて、アゼラスチンの催不整脈作用を検討した。催不整脈特性を判断するため、催不整脈作用の陽性薬としてスパルフロキサシン、陰性薬としてモキシフロキサシンを用い、アゼラスチンの結果と比較した。

【方法】 イソフルランで麻酔した NZW ウサギ (オス、 $n=16$) の体表面心電図および右心室の単相性活動電位 (MAP) を記録した。カテーテル焼灼法を用いて、完全房室ブロックを作製後、右心室を 60 回 / 分でペーシングした。アゼラスチン (0.03、0.3、3 mg/kg ; $n=4$)、スパルフロキサシン (3、30 mg/kg/10 min ; $n=6$)、またはモキシフロキサシン (3、30 mg/kg/10 min ; $n=6$) を累積的に 30 分間隔で静脈内投与した。MAP 持続時間 (MAP_{90}) の変化、R on T 型心室期外収縮 (PVC) および多形性心室頻拍 (TdP) の発生の有無を測定した。

【結果】 アゼラスチン投与群では、0.03 (薬効相当量)、0.3 および 3 mg/kg の各用量における MAP_{90} の最大変化は、それぞれ 22 ± 5 、 91 ± 30 、 225 ± 64 ms であった。スパルフロキサシン投与群およびモキシフロキサシン投与群では、3 (薬効相当量) および 30 mg/kg の各用量における MAP_{90} の最大変化は、それぞれ 83 ± 7 、 232 ± 21 ms、および 30 ± 9 、 143 ± 8 ms であった。アゼラスチン投与群では、3 mg/kg 投与で R on T 型 PVC を 4 例中 3 例に、TdP を 4 例中 1 例に認めた。スパルフロキサシン投与群では、R on T 型 PVC を 3 mg/kg 投与で 6 例中 3 例に、30 mg/kg 投与で 6 例中 4 例に認めた。また、TdP を 30 mg/kg 投与で 6 例中 3 例に認め、うち 1 例は心室細動に移行して死亡した。一方、モキシフロキサシンでは、R on T 型 PVC を 30 mg/kg で 6 例中 1 例に 1 拍のみ認め、TdP はいずれの用量でも発生しなかった。

【結論】 アゼラスチンは再分極時間延長作用を示し、催不整脈の危険性を有するタイプの薬物であることが示された。本薬の催不整脈用量は薬効相当量の 100 倍であり、その危険性はスパルフロキサシンより低い、ハイリスク患者にアゼラスチンを過量投与する際には心電図モニタリングが必要と考えられる。

微生物由来のアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) 様酵素の 心臓リモデリングならびに心機能不全に対する改善作用

○佐藤 輝紀¹⁾²⁾、湊 隆文¹⁾、菰澤 悟³⁾、小澤 諒¹⁾、山口 智和¹⁾、
中原 和彦³⁾、渡邊 博之²⁾、今井 由美子⁴⁾、高橋 砂織⁵⁾、久場 敬司¹⁾

1) 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、

2) 秋田大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座、

3) 国際農林水産業研究センター 生物資源・利用領域、

4) 医薬基盤・健康・栄養研究所 感染病態制御ワクチンプロジェクト、

5) 秋田県総合食品研究センター

アンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) はレニン-アンジオテンシン系における負の調節因子として、アンジオテンシンIIをアンジオテンシン1-7に変換することにより心不全など循環器疾患の病態改善に寄与する。私達はこれまでに ACE2が急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に対する肺保護作用を発揮することを明らかにし、現在ヒト組み換え ACE2 蛋白の ARDS に対する臨床試験が行われている。今回私達は、新規の微生物由来カルボキシペプチダーゼ (BD-X) が ACE2 とよく似た立体構造をもつことを見出したので、BD-X のマウス心不全モデルのリモデリングと機能不全に対する作用を検討した。大腸菌のタンパク質発現システムを用いて、組み換え BD-X タンパク質 (rBD-X) を調製した。rBD-X は in vitro において ACE2 と同様の比活性でアンジオテンシン II をアンジオテンシン 1-7 に変換した。マウスに rBD-X を投与したところ、血漿中のアンジオテンシン II 濃度が低下し、アンジオテンシン II 持続投与によって誘導される血圧上昇、心肥大、線維化が抑制された。さらに rBD-X は、TAC 圧負荷によって引き起こされる心肥大、線維化、心機能低下を有意に改善した。以上の結果から、BD-X は in vitro ならびに in vivo において ACE2 と同様のカルボキシペプチダーゼとして機能することが分かり、循環器疾患の新規治療薬となる可能性が考えられた。また、BD-X と ACE2 は収斂進化の産物であることから、収斂進化の分子探索を活用した機能的酵素の‘ジェネリック’蛋白製剤の開発が有効である可能性が示唆された。

マルチキナーゼ阻害薬 sunitinib の単回静脈内投与は左室収縮機能に影響することなく拡張障害を誘発する

○神林 隆一¹⁾、長澤(萩原) 美帆子¹⁾、千葉 浩輝²⁾、後藤 愛²⁾、
市川 智彬¹⁾、中瀬古(泉) 寛子¹⁾²⁾、内藤 篤彦¹⁾²⁾、杉山 篤¹⁾²⁾

1) 東邦大学医学部薬理学講座、2) 東邦大学大学院医学研究科代謝機能制御系薬理学専攻

【背景】 Sunitinib は消化管間質性腫瘍および進行性腎細胞癌の患者に使用され、その患者の平均余命を有意に延長させることが知られているが、その使用は高血圧、QT 間隔延長および心不全を含む種々の心血管系有害事象を誘発することが臨床報告されている。一方で、これら有害事象の発生機序については十分に検討されていない。

【目的】 Sunitinib の心行動態および電気生理学的指標に対する作用を評価し、心筋傷害の指標を測定することにより、sunitinib により誘発される心血管系有害作用の発生機序を検討した。

【方法】 体重約 10 kg のビーグル犬 (n=5) に 30 mg/kg の thiopental sodium を静脈内投与し麻酔導入した。気管内挿管後、1% halothane および 100% 酸素通気下で麻酔を維持した。Sunitinib は 0.01 および 0.1 mg/kg をそれぞれ 10 分間かけて 20 分間隔で累積的に静脈内へ投与した。心行動態および電気生理学的指標を記録し、採血して心筋トロポニン I および心筋酵素 AST、LDH および CK を測定した。また、経胸壁心臓超音波検査を行い、収縮性指標として左室収縮率および左室内径短縮率を、拡張性指標として等容性拡張時間、僧帽弁口血流速度波形および僧帽弁輪移動速度波形を計測し、E/A、E/E' および E' を算出した。

【結果】 Sunitinib は用量依存的に左室内圧最大降下速度の絶対値を低下させ、等容性弛緩時間を延長させ、左室拡張末期圧を上昇させ、E' および E/A の低下傾向、E/E' の増加傾向を示し、拡張能を抑制した。一方で、収縮能、心拍数、平均血圧、心拍出量、左室内圧最大立ち上がり速度、体表面心電図、ヒス束電位図、単相性活動電位持続時間、有効不応期および再分極終末相持続時間には影響を与えなかった。Sunitinib の高用量は投与開始 30～60 分後に有意に血漿中の心筋トロポニン I を上昇させたが、他の心筋傷害の指標の測定値を変化させなかった。

【結語】 Sunitinib は急性単回投与において、左室収縮機能に影響を与えないが、拡張障害を誘発した。心筋トロポニン I と心拡張能の評価は、sunitinib で誘発される心血管有害事象を予測するための有用な指標と考えられた。

Blockade of L/N-type Calcium Channels Suppresses Cardiac Norepinephrine Level and Remodeling after Myocardial Infarction in Spontaneously Hypertensive Rats

○Nessa Naseratun、小原 幸、渡部 裕介、鳥羽 裕恵、中田 徹男
京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野

[Background] Patients with hypertension are increasing in aging society, and myocardial infarction sometimes occurred in calcium channel blockers (CCBs)-treated hypertensive patients. We examined whether cilnidipine, a L/N-type CCB, in comparison with amlodipine, a L-type CCB, provides beneficial effects on post-infarct left ventricular (LV) remodeling in spontaneously hypertensive rats (SHR).

[Methods and Results] Male SHR, 17 weeks of age, were divided into four groups: untreated-myocardial infarction (MI) group, cilnidipine-treated MI (MI+Cil) group, amlodipine-treated MI (MI+Aml) group, and sham-operated group. Myocardial infarction was subjected to 30 min of left coronary artery occlusion followed by reperfusion. Cilnidipine (10 mg/kg/day) or amlodipine (10 mg/kg/day) was initiated one week before operation and lasted five weeks. Blood pressure lowering effects were similar in both CCB-treated groups, and neither cilnidipine nor amlodipine affected infarct size. Four weeks after MI, MI+Cil group exhibited significant attenuation of LV dilatation and improvement of fractional shortening, assessed by echocardiography, rather than MI and MI+Aml groups. In hemodynamic data, end-diastolic pressure and τ are increased in MI group, and cilnidipine, but not amlodipine attenuated these impairments. Histological analysis showed that both CCBs significantly decreased myocyte hypertrophy. On the other hand, cilnidipine decreased interstitial fibrosis, and fibrosis-related mRNA expression of TGF- β and collagen type III, in the non-infarct area to a greater extent than did amlodipine. To examine the contribution of N type Ca channel on these cilnidipine superiority, we next examined the interstitial norepinephrine concentration by microdialysis method and cardiac ACE activity. Enhanced myocardial interstitial norepinephrine concentration and cardiac ACE activity after MI were only ameliorated in MI+Cil group.

[Conclusion] These results suggest that cilnidipine suppresses cardiac norepinephrine level and renin-angiotensin system, leading to attenuation of post-infarct remodeling to a greater extent than amlodipine in hypertensive rats.

炭酸リチウムの心血管作用： 安全域の評価および有害作用の発生機序の検討

○後藤 愛¹⁾、千葉 浩輝¹⁾、神林 隆一²⁾、長澤(萩原) 美帆子²⁾、
市川 智彬²⁾、中瀬古(泉) 寛子¹⁾²⁾、内藤 篤彦¹⁾²⁾、杉山 篤¹⁾²⁾

1) 東邦大学大学院医学研究科代謝機能制御系薬理学専攻、2) 東邦大学医学部薬理学講座

【背景】リチウム lithium は、双極性障害の治療に広く用いられている古典的な薬物の1つである。Lithium の心血管系有害作用として、洞不全症候群、ブルガダ症候群、心房粗動、房室ブロック、脚枝ブロック、心室頻拍、心室細動および非特異的 T 波異常などが報告されているが、その発生機序は明確にされていない。これは、双極性障害患者の多くは抗うつ薬、抗痙攣薬および抗精神病薬など lithium 以外の薬物を併用しており、併用薬と独立した lithium の影響を評価することが困難なためである。

【目的】本研究では、健康成人における心血管系への薬物の作用を推定可能なハロセン麻醉犬モデルを用いて、国内で長年臨床の現場で使用されている炭酸リチウム lithium carbonate 単独の心行動態および電気生理学的作用を評価し、心血管有害作用の発生機序を検討した。

【方法】体重約 10 kg の雌性ビーグル犬 (n=4) を thiopental sodium で麻醉導入後、気管内挿管し、人工呼吸器を用いて呼吸を管理した。100% 酸素通気下で 1% halothane を吸入させることにより麻醉を維持した。四肢に電極を装着し、左右の大腿動静脈に挿入したカテーテルシースを介して種々のカテーテルを留置して、大動脈圧、左室内圧、体表面心電図、ヒス束電位図および単相性活動電位図を記録し、早期再分極指標 J-T_{peak} および後期再分極指標 T_{peak}-T_{end} をそれぞれ計測した。Lithium carbonate 0.1、1 および 10 mg/kg をそれぞれ 10 分間かけて静脈内投与し、各指標および血中濃度を投与開始後 30、30 および 60 分間測定した。

【結果】Lithium の血中濃度は各用量投与開始 10 分後に C_{max} となり、それぞれ 0.02、0.18 および 1.79 mEq/L であった。低および中用量は有効不応期を投与開始後 30 分および 5-30 分で有意に延長させた。高用量は心拍数を投与開始後 45-60 分で有意に減少させ、心室内伝導時間を 15-20 分で、心室の再分極時間を 45 分で遅延させ、有効不応期を 5-60 分で有意に延長させた。その他の指標には有意な変化を認めなかった。

【考察】薬物血中濃度は、治療域 (0.3-1.2 mEq/L) 以下から中毒域の範囲であったので、lithium の単独投与は血行動態に対して幅広い安全域を有すると推定された。しかし、治療域濃度以下から有効不応期を延長し、中毒域濃度では心拍数を減少し、Na⁺ および K⁺ チャネルの遮断が推察された。以上の lithium による電気生理学的作用は、患者に発生した様々なタイプの不整脈および心電図変化の原因の一因と考えられた。

圧負荷応答性心不全に対する PRMT5 選択的阻害剤 EPZ015666 の薬理作用の検討

○刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、本多 大樹¹⁾、佐藤 光¹⁾、宮崎 雄輔¹⁾²⁾³⁾、
砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、和田 啓道²⁾、長谷川 浩二²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学薬学部分子病態学分野、2) 京都医療センター展開医療研究部、

3) 静岡県立総合病院

心不全は非常に予後の悪い病態であり、社会の超高齢化に伴い罹患者数が増加の一途を辿っている。高血圧などの心臓へのストレスがかかると、心筋細胞は肥大して対応しようとするが、病的ストレスが持続すると、この代償機構は破綻し、さらに心筋細胞の肥大および線維化が亢進し、最終的に心不全へと至る。当研究室では心筋細胞におけるエピジェネティック修飾因子である Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) に着目し、その心臓特異的過剰発現マウスの圧負荷モデルにおいて心肥大が促進することを明らかにした。この結果から、PRMT5 は心不全治療のターゲットになることが推測される。そこで本研究では、PRMT5 選択的阻害剤である EPZ015666 (EPZ) の心筋細胞肥大および心不全に対する薬理効果を検討することを目的とする。

新生仔ラット初代培養心筋細胞を EPZ (30, 100 μ M) で処理後、心筋細胞肥大を誘導する phenylephrine (PE, 30 μ M) で細胞を刺激し、その後心筋細胞マーカーである α -actinin 抗体を用いた蛍光免疫染色を行い、心筋細胞面積を測定した。また、心肥大関連遺伝子である brain natriuretic peptide (BNP) 及び skeletal-actin (Sk-actin) の発現変動を quantitative PCR (qPCR) 法にて検討した。その結果、EPZ 100 μ M 処理で PE 刺激によって誘導された心筋細胞肥大が有意に抑制され、心肥大関連遺伝子である BNP 及び Sk-actin の遺伝子発現増加も有意に抑制された。

8-10 週齢の雄性 C57BL/6J マウスに大動脈縮窄術 (TAC) を施すことで圧負荷マウスモデルを作成した。手術後から EPZ (25 mg/kg/day) を 8 週間経口投与し、心臓超音波検査を行った。左室内径短縮率 (FS) を評価した結果、TAC 術後の FS は sham 群と比較して低下したが、EPZ 投与群では有意に改善していた。マウスから心臓を摘出し、心重量頸骨長比、HE 染色にて TAC 術後の心筋細胞径と qPCR 法にて心肥大マーカーの遺伝子発現を検討した。TAC 術後の心重量頸骨長比は Vehicle 群と比較して EPZ 投与群では有意に減少していた。また HE 染色の結果、TAC によって亢進した心筋細胞肥大および心肥大マーカーの発現は EPZ 投与群で Vehicle 群に比べて有意に減少した。

本研究結果より PRMT5 阻害剤が圧負荷応答性の病的な心肥大および心不全を抑制できることが示唆された。今後さらに研究をすすめることで PRMT5 を標的とする新規心不全治療の開発に繋がることが期待される。

安全性薬理試験のための *microminipig* の特徴づけ —Fluvoxamine により誘発される心血管作用および 皮膚に対する作用の解析—

○長澤 (萩原) 美帆子¹⁾、谷川 洋一²⁾、神林 隆一¹⁾、後藤 愛²⁾、
千葉 浩輝²⁾、中瀬古 (泉) 寛子¹⁾²⁾、内藤 篤彦¹⁾²⁾、杉山 篤¹⁾²⁾

1) 東邦大学医学部薬理学講座、2) 東邦大学大学院医学研究科代謝機能制御系薬理学専攻

【目的】 Fluvoxamine は選択的セロトニン再取り込み阻害薬であり、心臓 Na^+ 、 Ca^{2+} および K^+ チャンネルを直接阻害する。本研究は、halothane 麻酔下で fluvoxamine により誘発される心血管系および皮膚における有害事象を分析することで、実験動物としての *microminipig* を特徴付けることを目的とした。

【方法】 雄性 *microminipig* を ketamine/xylazine の筋注および propofol の静注で麻酔を導入し、人工呼吸下で 100% 酸素通気下に 1%halothane を吸入することにより麻酔を維持した。

【実験1】 Fluvoxamine 0.1、1 および 10 mg/kg/10 min を累積的に静脈内投与し、血圧および体表面心電図の変化を観察した (n=4)。

【実験2】 H_1 受容体および 5-HT_{2A} 受容体遮断作用を有する cyproheptadine 0.3 mg/kg/10 min の静脈内投与終了 20 分後に fluvoxamine 10 mg/kg/10 min を静脈内投与し、血圧および体表面心電図の変化を観察した (n=4)。

【結果】

【実験1】 各用量の最高血中濃度は、臨床血中濃度から中毒濃度に相当する 35、320 および 1,906 ng/mL であった。低および中用量の投与では、心血管指標のいずれにも有意な変化は認められなかった。高用量は心拍数を増加、平均血圧を上昇、QRS 幅を延長、QT 間隔を短縮させたが、PR 間隔および QTcF に有意な変化を与えなかった。また、高用量の投与は全身の皮膚の紅潮を誘発した。

【実験2】 Cyproheptadine の前処置は、fluvoxamine による昇圧反応を有意に減弱させたが、心室内伝導遅延に加えて洞房結節自動能、房室結節伝導能および心室再分極速度を促進する傾向を示した。また皮膚の紅潮を著明に減弱させた。

【結論】 高用量の fluvoxamine による心血管系に対する有害作用は、心臓イオンチャンネルに対する阻害作用とセロトニン作動性神経に対する刺激作用の総和と考えられた。また皮膚反応は主として H_1 受容体および 5-HT_{2A} 受容体を介して誘発されると考えられた。一方、イヌを用いた以前の研究では、心拍数および平均血圧の低下、PR 間隔、QRS 幅および QT 間隔の延長が観察され、皮膚反応は認められなかった。以上より、*microminipig* は、セロトニン作動性の新規薬物治療の開発研究において、本研究で示されたような心血管系および皮膚に対する有害作用の予測に有効な評価モデルになると考えられた。

○田和 正志¹⁾²⁾、矢野 瑤子¹⁾、山中 美咲¹⁾、澤野 達哉¹⁾³⁾、家崎 加奈¹⁾、
村田 侑香¹⁾、田中 亮輔¹⁾、中川 恵輔¹⁾、大喜多 守¹⁾、松村 靖夫¹⁾

1)大阪薬科大学病態分子薬理学研究室、2)金沢医科大学薬理学講座、

3)鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学分野

【背景】テーブルビートは硝酸塩を豊富に含み、体内の一酸化窒素(NO)レベルを上昇させることから循環器疾患への応用が期待されている。肺高血圧症はNOの生物学的利用能低下を伴うため、硝酸塩をその予防や治療に利用できるのではないかという期待が高まっており、それを支持する基礎研究ならびに臨床研究が近年数多く報告されている。本研究では、肺高血圧症に対するビートジュース摂取の効果について検討した。

【方法】雄性SD系ラットに生理食塩水あるいはモノクロタリン(MCT)60mg/kgを皮下投与し、その後4週間飼育したものをそれぞれsham群、MCT群とした。ビートジュースはBEET JUICE POWDER(PINES International Inc.)を飲料水に溶解して自由摂取させ、MCT投与直後から4週間、低用量(1g/L, 0.4mM nitrate 含)を与えたものをlow BJ群、高用量(10g/L, 3.6mM nitrate 含)を与えたものをhigh BJ群、MCT投与1週間から5週間、低用量を与えたものをpre BJ群、MCT投与2週間から2週間、低用量を与えたものをpost BJ群とした。

【結果】sham群と比較してMCT群では右心室収縮期圧上昇、右心室肥大、および肺細小血管中膜肥厚を認めたが、これらの肺高血圧症状はlow BJ群では軽度であった。一方、high BJ群の肺高血圧症状の程度はMCT群と大差なかった。また、pre BJ群およびpost BJ群においても、MCTによる右心室収縮期圧上昇、右心室肥大、および肺細小血管中膜肥厚に対する改善効果はみられなかった。なお、非絶食時の血漿中NO_x濃度はMCT群とその他の群との間で有意な差はなかった。

【考察】至適量のビートジュース摂取は肺高血圧症の進行を抑制することが明らかとなった。ただし、病状がある程度進行した状態からの介入では治療効果があまり期待できない可能性が高い。いずれにせよ、本成果はビートジュースが肺高血圧症を予防・治療するサプリメントとして有用であることを示唆する。今回の研究ではビートジュースによる効果がNOに起因するという証拠を得られなかったが、この点については更なる検討が必要である。

バルーン傷害血管における可溶性グアニル酸シクラーゼの酸化還元状態

○田和 正志¹⁾²⁾、下里 貴³⁾、左近上 博司³⁾、益岡 尚由¹⁾、西尾 眞友¹⁾、石橋 隆治¹⁾、岡村 富夫²⁾

1) 金沢医科大学薬理学講座、2) 滋賀医科大学薬理学講座、

3) 日精バイリス株式会社滋賀研究所

【背景】可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) には一酸化窒素 (NO) によって活性化されるもの (還元型: ヘム鉄が Fe^{2+}) とされないもの (酸化型: ヘム鉄が Fe^{3+} / アポ型: ヘムが脱離) があり、病的な血管ではこの酸化還元平衡が破綻する可能性が示唆されている。本研究では、バルーン傷害血管における sGC 酸化還元状態を経時的に評価した。

【方法】雄性 SD 系ラットの左総頸動脈を 2F フォガティーカテーテルで擦過 (傷害血管) し、擦過していない右総頸動脈を対照 (非傷害血管) として比較した。バルーン傷害した 1、7、14 日後に両側頸動脈を摘出し、組織学的解析ならびに各種薬物に対する張力変化測定を行った。

【結果】

傷害 1 日後: 傷害血管においても内膜肥厚は認められなかった。還元型 sGC の刺激薬である acidified sodium nitrite (ASN) による弛緩反応は傷害血管で顕著に減弱していたが、酸化型 / アポ型 sGC の刺激薬である BAY 60-2770 による弛緩反応は増強していた。血管平滑筋における $\text{sGC}\beta 1$ サブユニットの発現分布に傷害血管と非傷害血管で差はなかった。

傷害 7 日後: 軽度な内膜肥厚が傷害血管に生じていた。傷害血管の ASN に対する反応性は非傷害血管の反応性より減弱しており、その程度は傷害 1 日後と同程度であった。一方、傷害血管の BAY 60-2770 に対する反応性は非傷害血管の反応性と変わらなかった。 $\text{sGC}\beta 1$ サブユニットの発現は傷害血管の血管平滑筋でやや減少していた。

傷害 14 日後: 傷害血管には内膜肥厚がみられ、それは傷害 7 日後より進行していた。非傷害血管と比較して、ASN および BAY 60-2770 のいずれの弛緩反応も傷害血管で減弱していた。なお、前者の減弱程度は傷害 1 および 7 日後と大差なかった。傷害血管の血管平滑筋における $\text{sGC}\beta 1$ サブユニット発現は減少しており、それは傷害 7 日後よりも顕著であった。

【考察】血管の sGC はバルーン傷害後すぐに還元型から酸化型 / アポ型へと変化し、時間の経過とともに発現自体が減少することが示唆された。NO 放出ステントの開発が近年進められているが、今回得られた知見は十分に理解されておくべきものである。

ヒト単離内胸動脈に誘発した血管攣縮に対する phosphodiesterase 阻害薬、Rho-kinase 阻害薬、カルシウム拮抗薬 およびカリウムチャネル開口薬の寛解作用

○千葉 浩輝¹⁾、神林 隆一²⁾、長澤 (萩原) 美帆子²⁾、中瀬古 (泉) 寛子¹⁾²⁾、
後藤 愛¹⁾、内藤 篤彦¹⁾²⁾、杉山 篤¹⁾²⁾

1) 東邦大学大学院医学研究科代謝機能制御系薬理学専攻、2) 東邦大学医学部薬理学講座

【背景・目的】冠動脈バイパス手術の周術期におけるバイパスグラフトの攣縮は、致命的な合併症の1つである。我々は skeletonize 法で採取され、noradrenaline で収縮させたヒト内胸動脈血管リング標本に対する nitroglycerin および数種類のカルシウム拮抗薬の血管拡張作用を評価し、nitroglycerin が最も有効であることを報告した (Heart Vessels 2016 ; 31 : 1681-1684)。今回、さらに有効な薬物を探索するために、phosphodiesterase 阻害薬 (papaverine、olprinone および milrinone)、Rho-kinase 阻害薬 (Y-27632)、カルシウム拮抗薬 (nicardipine、nifedipine および benidipine) およびカリウムチャネル開口薬 (nicorandil) の攣縮寛解作用を比較した。

【方法】オフポンプ冠動脈バイパス術を受けた患者 23 例より採取された内胸動脈の遠位端を用いて血管リング標本作製した。リング標本は等尺性収縮条件下で、noradrenaline により収縮し、acetylcholine により生理的拡張を認めたものを解析に用いた。Noradrenaline により収縮させた後に、0.01、0.1、1 および 10 μ M の papaverine、olprinone、milrinone、nicardipine、nifedipine、benidipine および nicorandil (n=6)、0.01、0.1 および 1 μ M の Y-27632 (n=5) をそれぞれ投与し、最大拡張反応を観察した。また、EC50 値と最大拡張反応の半分を生じるまでの時間を onset half time として作用の立ち上がり速度の指標にした。

【結果】作製した 68 個のリング標本のうち、47 個が acetylcholine による拡張を認めた。血管拡張作用の強度 (pEC50 値 (M)) は、benidipine (7.32 ± 0.34) > milrinone (6.78 ± 0.34) > nifedipine (6.22 ± 0.20) > olprinone (6.05 ± 0.47) > papaverine (5.99 ± 0.19) > Y-27632 (5.98 ± 0.25) > nicardipine (5.14 ± 0.38) > nicorandil (4.99 ± 0.18) の順であった。pEC50 値は、benidipine と milrinone は nicorandil および nicardipine に対してそれぞれ有意差があった ($p < 0.05$)。その一方で、onset half time は、benidipine、nifedipine、nicorandil、milrinone、nicardipine、papaverine、olprinone および Y-27632 の順で早く、benidipine、nifedipine および nicorandil は Y-27632 との間で有意差を認めた ($p < 0.01$)。

【考察】今回比較した 8 薬物のうち benidipine による攣縮寛解作用が最も強かった。Benidipine は L、N および T 型カルシウムチャネルを遮断することが、今回の結果に関連しているかもしれない。Benidipine は臨床現場における内胸動脈攣縮を治療するための有望な候補薬の 1 つであると考えられた。

○筒井 正人¹⁾、生越 貴明²⁾、城戸 貴志²⁾、坂梨 まゆ子¹⁾、小田 桂士²⁾、
王 克鏞³⁾、豊平 由美子⁴⁾、和泉 弘人⁵⁾、山田 壮亮³⁾⁶⁾、下川 宏明⁷⁾、
柳原 延章⁴⁾、矢寺 和博²⁾、迎 寛²⁾⁸⁾

1) 琉球大学大学院医学研究科薬理学、2) 産業医科大学呼吸器内科学、
3) 産業医科大学第二病理学、4) 産業医科大学薬理学、5) 産業医科大学呼吸病態学、
6) 金沢医科大学臨床病理学、7) 東北大学大学院医学系研究科循環器内科学、
8) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学

【背景と目的】肺高血圧は、心臓から肺に血液を送る肺動脈が狭くなり右心圧が上昇して右心不全と早期死亡をきたす疾患である。肺高血圧の予後は癌全体の予後と同等かそれよりも悪く当該疾患の克服は喫緊の課題となっている。しかし、肺高血圧は成因が十分に分かっていないため、治療法の開発は遅々として進んでいない。一酸化窒素 (NO) 合成酵素系 (nNOS、iNOS、eNOS) から合成される NO は肺高血圧の成因に重要な役割を果たしている。しかし、肺高血圧における骨髄の NO/NOSs の役割は不明である。私達はこの点をヒトおよびマウスにおいて検討した。

【方法と結果】私達は最初に臨床研究を行った。特発性肺線維症患者においてドップラー心エコーで評価した肺動脈収縮期圧と気管支肺胞洗浄液中 NO_x 濃度の間には有意な逆相関が認められた。この結果から、肺高血圧患者では NO 産生が低下していることが示唆された。この臨床の結果を踏まえて、私達は次にマウスを用いた基礎研究を行った。野生型マウス、nNOS 欠損マウス、iNOS 欠損マウス、eNOS 欠損マウス、および triple n/i/eNOSs 欠損マウスに3週間の低酸素暴露を行った。低酸素暴露はすべてのマウスにおいて肺高血圧 (右心室圧上昇、右心室肥大、および肺血管病変形成) を引き起こしたが、その程度は野生型マウスに比して eNOS 欠損マウスにおいて軽度、triple NOSs 欠損マウスにおいて高度に増悪していた。低酸素暴露後の triple NOSs 欠損マウスでは、循環血中の骨髄由来血管平滑筋前駆細胞数の増加を認め、さらに、緑色蛍光蛋白質 (GFP) 発現マウスの骨髄を移植した triple NOSs 欠損マウスでは、低酸素暴露後の肺血管病変に GFP 陽性細胞を認めた。重要なことに、野生型マウス骨髄の移植に比して triple NOSs 欠損マウス骨髄の移植は野生型マウスの肺高血圧を悪化させ、逆に、triple NOSs 欠損マウス骨髄の移植に比して野生型マウス骨髄の移植は triple NOSs 欠損マウスの肺高血圧を改善させた。野生型マウス骨髄の移植に比して triple NOSs 欠損マウス骨髄の移植は、野生型マウスの肺における 69 個の免疫関連遺伝子および 49 個の炎症関連遺伝子の mRNA 発現レベルを有意に増加させた。この結果から、triple NOSs 欠損マウス骨髄移植による肺高血圧の増悪には免疫や炎症を介した機序が関与していることが示唆された。

【結論】本研究では、骨髄 NOSs 系が肺高血圧において重要な保護的役割を果たしていることを明らかにした。本研究の結果から、骨髄 NOSs 系は肺高血圧における新しい治療標的であることが示唆された。(Am J Respir Crit Care Med 2018)

敗血症病態における肺微小血管透過性亢進に対する VEGF の寄与について

○齊藤 優奈¹⁾、富田 賢吾¹⁾、Samar Imbaby¹⁾、山崎 弘美²⁾、渡邊 泰秀³⁾、服部 裕一¹⁾

1) 富山大学医学薬学研究部(医学)分子医科薬理学講座、2) 敦賀市立看護大学看護学部、

3) 浜松医科大学医学部看護学科健康科学領域医療薬理学部門

敗血症は種々の抗菌薬治療が確立した現在においても未だに ICU で 25% もの高い死亡率を有しており、その中でも敗血症性ショックを伴うものは予後が悪く、院内死亡率は非常に高くなる。2016 年には「感染症を伴う生命を脅かす臓器障害」であると敗血症ガイドラインが新しく定義しなおされた。これは、炎症を重視していた従来の定義である「感染を基盤とした全身性炎症反応症候群(SIRS)」よりも、臓器障害を重視した、より重症な集団にフォーカスを絞ったものとなった。このように敗血症は未だに決定的治療法が模索されており、敗血症病態を惹起するメカニズムの解明は世界的に喫緊の課題となっている。敗血症による全身性炎症の亢進は炎症性サイトカイン、好中球、マクロファージが主に関与していると考えられている。敗血症状態では、好中球は炎症性サイトカインに誘導されて肺を始めとした各種臓器の毛細血管に集積する。好中球は活性化され、エラスターゼや活性酸素種、血小板活性化因子(platelet - activating factor : PAF)などを放出する。その結果、血管透過性が亢進し肺水腫が起こり、ガス交換効率が低下する。これが敗血症性急性肺傷害の主な病態である。肺は循環血液量に等しい血液量が通過するため、広範な血管床を有し、敗血症時の炎症性サイトカインの影響を受けやすく、さらに好中球も集積しやすい。そのため肺傷害は敗血症誘発性臓器障害の中でも早期から起こるため、敗血症の予後に非常に重要であると考えられる。我々は、敗血症による血管透過性の亢進因子として VEGF に注目した。はじめに、敗血症モデルである盲腸結紮穿刺(cecal ligation and puncture)を施したマウスの血中において VEGF 濃度の有意な増加が見られたことを確認した。さらにヒト肺微小血管内皮細胞である HPMEC-ST1.6R を用いて LPS+INF γ 刺激をして、VEGF およびその受容体である Flt1 (VEGF-R1) と KDR (VEGF-R2) の発現の経時変化を調べた。その結果、VEGF は LPS+INF γ 刺激後6時間をピークとした有意な増加を認めた。一方、Flt1 および KDR の発現には変化が見られなかった。以上の結果は、敗血症病態によって引き起こされる急性肺傷害の原因となる肺微小血管透過性の亢進因子の一つとして VEGF の関与が考えられる。VEGF は、単球・マクロファージの活性化にも寄与するといわれていることから、敗血症の病態形成と関連する可能性が示唆された。

線維芽細胞特異的 ERK5 欠損は腫瘍血管構造を変化させ 腫瘍組織増大を促進させる

○今西 正樹¹⁾²⁾、石澤 有紀³⁾、山川 裕介¹⁾、常山 幸一⁴⁾、福島 圭穰⁵⁾、
生藤 来希⁶⁾、前川 晃子⁶⁾、堀ノ内 裕也⁷⁾、木宿 昌俊¹⁾、合田 光寛¹⁾、
座間味 義人¹⁾⁶⁾、武智 研志⁸⁾、中馬 真幸⁸⁾、池田 康将⁷⁾、藤野 裕道⁵⁾、
石澤 啓介¹⁾⁶⁾

1) 徳島大学病院薬剤部、

2) Department of Cardiology, University of Texas MD Anderson Cancer Center、

3) 徳島大学 AWA サポートセンター、4) 徳島大学大学院医歯薬学研究部疾患病理学、

5) 徳島大学大学院医歯薬学研究部生命薬理学、6) 徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学、

7) 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学、8) 徳島大学病院臨床試験管理センター

【背景・目的】がん関連線維芽細胞 (CAFs) は、腫瘍組織間質に存在する線維芽細胞であり活性化した筋線維芽細胞様細胞を含む。CAFs は腫瘍血管新生、がん細胞増殖、がん細胞浸潤・転移、細胞外マトリックス (ECM) 産生などに寄与することが報告され、近年新たながん治療標的として注目されている。線維芽細胞由来 extracellular-signal-regulated kinase 5 (ERK5) の役割として細胞増殖や筋線維芽細胞への分化促進、ECM 産生促進などが報告され、線維化促進作用が示唆されているが、CAFs 由来 ERK5 の腫瘍組織増大に対する報告は存在しない。CAF 由来 ECM のがん悪性化に対する詳細な役割も未解明であるが、基礎研究や臨床研究の報告により腫瘍組織中 collagen 含量とがんの悪性度が相関することは示唆されている。本研究では、CAFs 由来 ERK5 の腫瘍組織増大に対する影響とその機序を生体レベルにて解明するため、線維芽細胞特異的 ERK5 欠損マウス (fKO) を作製し担がんマウスモデルを用いて検討を行った。

【方法・結果】ERK5 floxed マウスと S100A4 プロモーター依存的に Cre recombinase が過剰発現する S100A4-Cre マウスを用いて、fKO およびそれに対するコントロールマウス (CONT) を交配作製した。マウス結腸癌細胞 Colon-26 細胞 1×10^6 個をマウス皮下に移植して担がんマウスモデルを作製し、14 日後に評価を行った。fKO では CONT に比べ有意に腫瘍組織の増大を認めた。Cre recombinase、S100A4 (fibroblast specific protein-1; FSP-1) および ERK5 の蛍光免疫染色により、宿主側由来線維芽細胞は腫瘍組織輪郭内側に存在し fKO では ERK5 発現の抑制が確認された。腫瘍組織輪郭内側において筋線維芽細胞マーカーおよび CAFs マーカーである α -smooth muscle actin (SMA) の陽性線維芽細胞数は fKO では増加していた。腫瘍組織におけるがん細胞壊死面積の割合は CONT に比べて fKO では減少傾向にあり、fKO では腫瘍組織増大に伴う低酸素領域の拡大が抑制されている可能性が考えられた。また、がんゲノム・ビッグデータである The Cancer Genome Atlas (TCGA) を用いて解析したところ、大腸がん患者腫瘍組織において CAFs マーカー発現が高いほど生存率が有意に低下し、CAFs マーカー発現と内皮細胞マーカー CD31 発現との間に非常に強い相関が認められた。これらの結果と合致するように、腫瘍組織において CD31 陽性領域、腫瘍血管径、腫瘍内血管領域は CONT に比べ fKO では増加した。

【結論】線維芽細胞特異的 ERK5 欠損は、より太い腫瘍血管を形成させ腫瘍組織増大を促進させることが示唆された。

○鈴木 良明、小澤 拓海、今泉 祐治、山村 寿男

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

【背景】 Ca^{2+} は多様なシグナル経路を活性化させるため、関連分子群は局所的に集積して「 Ca^{2+} マイクロドメイン」を形成する。平滑筋では、カベオリン (cav) 1 によって細胞膜上にカベオラという窪み構造が形成される。cav1 は電位依存性 Ca^{2+} チャネル (VDCC) や、リアノジン受容体 (RyR) などの Ca^{2+} 関連分子群を集積させてカベオラ内に Ca^{2+} マイクロドメインを作り出す。筋興奮時には、 Ca^{2+} マイクロドメインにおいて、VDCC と RyR の機能連関 (Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離 : CICR) が起こり、筋が収縮する (興奮-収縮連関 : E-C カップリング)。一方で、VDCC を介した Ca^{2+} 流入が Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ (CaMK) などを活性化させ、遺伝子転写を引き起こす (興奮-転写連関 : E-T カップリング)。これまでのところ、平滑筋細胞における E-T カップリングの構造基盤や生理的意義は不明である。そこで本研究では、カベオラ構造によって形成される Ca^{2+} マイクロドメインと平滑筋 E-T カップリングの関係を明らかにすることを目的とした。

【方法】マウス (C57BL/6) 由来の腸間膜動脈に対して脱分極 (60 mM KCl) 刺激を加えた際の CREB のリン酸化状態を免疫染色法により解析した。またカベオラの関与を明確に示すため、遺伝的にカベオラ構造が欠損した cav1-KO マウス由来の組織、あるいはメチル β シクロデキストリン ($\text{M}\beta\text{CD}$) によってカベオラを破壊した組織を用いて実験を行った。

【結果】腸間膜動脈を脱分極させると、平滑筋細胞の核において CREB のリン酸化が観察された。この応答は cav1-KO 由来の組織あるいは $\text{M}\beta\text{CD}$ によってカベオラを破壊した組織では観察されなかった。テトラカインによって RyR を阻害したところ、CREB のリン酸化は消失した。

【結論】カベオラ/ Ca^{2+} マイクロドメイン内での CICR が、腸間膜動脈平滑筋における E-T カップリングに必要であることが示唆された。カベオラは Ca^{2+} シグナルを巧みに制御することで、筋収縮と遺伝子発現という2つの異なる平滑筋機能の発揮を可能にすると考えられる。

○富田 太一郎¹⁾、山口 君空¹⁾、伊藤 雅方¹⁾、三上 義礼¹⁾、大島 大輔¹⁾、
村上 慎吾²⁾、赤羽 悟美¹⁾

1) 東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野、

2) 中央大学理工学部電気電子情報通信工学科

【目的】 JNK (c-jun N-terminal kinase) はストレスやサイトカインにより活性化される代表的なストレス応答 MAPK の一つであり、炎症遺伝子発現や細胞骨格の制御を担う。JNK 経路の異常は免疫異常や炎症応答を引き起こすことで、動脈瘤形成や心肥大をはじめとする様々な心血管病態と密接に関連することが知られる。近年、リン酸化プロテオミクスなどの網羅的解析手法により JNK シグナルの制御経路については詳細が明らかにされつつある。しかし、一方で単一細胞レベルの JNK 活性化動態およびその制御機構についてはほとんど明らかではない。そこで本研究では、炎症シグナルにおける JNK 動態およびその制御メカニズムの解明を目的とした。

【方法】 JNK 活性を可視化する新規の FRET 型プローブを作成し、このプローブを用いて単一細胞の JNK 動態を解析した。また、炎症シグナルのモデル実験系として、HeLa 細胞への炎症性サイトカイン刺激 (IL-1 β) を用いた。短時間の IL-1 β 刺激を周期的に繰り返し与えて、その際の JNK 活性を定量的イメージングにより評価した。

【結果】 IL-1 β シグナルが活性化されるとその下流で TRAF6 や TAB2/3 などのアダプター分子を介して TAK1 などの MAP3K 活性化を誘導することが知られているが、機能的に重複のある上流分子は複数存在するため、単純な分子間相互作用解析から JNK 制御のメカニズムを解析することは容易ではない。そこで、細胞内シグナル全体を一つのシステムと仮定して、短時間の IL-1 β 刺激を様々な周期で繰り返し細胞に与え (入力)、その際の JNK 活性化動態 (出力) をイメージングにより定量して、その入力-出力関係から細胞内の制御機構を解析した。その結果、IL-1 β 刺激の周期に依存して JNK 活性が抑制されることを見出した。このような抑制はネガティブ・フィードバック制御の存在を示唆する。JNK 活性を抑制する因子を探索したところ、p38 の下流で発現する MAPK 脱リン酸化酵素 MKP1 が IL-1 β 刺激に依存して発現しており、実際に JNK 活性を抑制することが明らかになった。そこで、p38 下流で MKP1 が発現する時間経過を基に数理モデルを構築し、JNK 活性化動態を数理シミュレーションにより解析したところ、イメージングで観察された刺激頻度依存的な JNK 活性の抑制現象が再現された。実際、IL-1 β 刺激により惹起される JNK 活性の持続時間は p38 の活性阻害により延長した。

【結語】 単一細胞レベルの定量的なキナーゼ活性のイメージングにより、炎症性サイトカインによる JNK 活性は p38-MKP1 経路を介した抑制フィードバックにより制御されて変動することが明らかとなった。

正常および高血圧症ラット血漿由来 exosomes は血管平滑筋細胞の増殖と遊走を促進する

○大谷 紘資、横家 舞、岡田 宗善、山脇 英之

北里大学獣医学部獣医薬理学研究室

【背景及び目的】 Exosomes は直径100 nm 前後の細胞外小胞で、細胞間伝達物質として働くことから様々な疾患（がん、神経変性疾患、心血管疾患）の病態制御に関わることが近年報告されている。当研究室においても本態性高血圧症のモデル動物である spontaneously hypertensive rats (SHR) と対照の Wistar Kyoto rats (WKY) 血漿由来 exosomes が全身血圧の制御に一部関わることをこれまでに明らかにしている (BBRC 2018)。高血圧症の発症・進展の原因の一つとして、血管平滑筋細胞の増殖と遊走による血管壁のリモデリングが挙げられる。本研究は WKY および SHR 血漿由来 exosomes が血管平滑筋細胞の増殖および遊走能に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】 超遠心法により WKY と SHR (4-5 週齢) の血漿から exosomes を単離した (WKYexo および SHRexo)。電気抵抗ナノパルス法により exosomes の粒子径と数を測定した。Exosomes からタンパク質を抽出し、Western blotting により exosomes マーカーの Alix, CD63 および CD9 タンパク質発現を解析した。PKH67 で標識した exosomes をラット大動脈平滑筋株化細胞である A7r5 細胞に処置し、細胞内への取り込み量を解析した。A7r5 細胞に exosomes を処置し、bromodeoxyuridine (BrdU) incorporation assay により増殖能を、Boyden chamber assay により遊走能を、ローダミンファロイジン染色により actin 細胞骨格変化を検討した。Exosomes 処置後の細胞内 reactive oxygen species (ROS) 産生を Dihydroethidium (DHE) 染色により検討した。

【結果と考察】 WKYexo および SHRexo の粒子径と数に差は見られなかった。一方、SHRexo 中の Alix 発現は WKYexo と比較して高く、CD9 および CD63 発現は低かった。WKYexo および SHRexo は共に濃度依存性に A7r5 細胞内に取り込まれたが、同じ濃度では WKYexo の方が取り込まれる量が有意に多かった。WKYexo および SHRexo は A7r5 細胞の増殖と遊走能を同程度亢進した。WKYexo と SHRexo は増殖・遊走に関わる A7r5 細胞の actin 細胞骨格の変化 (lamellipodia および filopodia 形成) を誘導した。WKYexo と SHRexo は A7r5 細胞の ROS 産生を亢進した。WKYexo および SHRexo 誘導性の増殖および遊走能の亢進は、抗酸化薬 N-acetyl-L-cysteine により抑制された。以上の結果から、血漿由来 exosomes には由来動物 (WKY, SHR) によらず、ROS 産生を介して血管平滑筋細胞の増殖と遊走能を促進する作用が同程度あることが明らかとなった。血漿由来 exosomes による血管平滑筋細胞の増殖・遊走作用は、病態生理的というより生理的な作用であることが示唆される。今後はこのメカニズムの更なる解明を進めるとともに、血漿由来 exosomes が高血圧症の病態を制御する機構を詳細に検討していく必要がある。

細胞性粘菌由来生理活性物質誘導体の平滑筋における 生理活性機序の解明

○木村 有希、内田 光咲、増田 真也、山口 桃生、齊藤 真也、石川 智久
静岡県立大学大学院薬理学講座

【目的】細胞性粘菌由来生理活性物質から合成した5-hydroxy-4,5-dimethyl-3-(1-oxodecyl)-2(5H)-furanone (ODF) は、ヒト白血病由来細胞株 K562 に対し強力な細胞増殖抑制作用を示したものの、その作用機序は未だに不明である (Kikuchi et al., *Bioorg. Med. Chem.* 2004)。そこで本研究では、平滑筋をツールとして用いて ODF の生理活性の機序解明を試みた。

【方法】8～12週齢の Wistar 系雄性ラットの胸部大動脈を摘出し、約2mm幅のリング標本作製、血管内皮細胞を物理的に除去した。標本を2本のフックに懸垂し等尺性収縮を測定した。また液体窒素で細胞内の反応を停止させて乳鉢でホモジナイズした後にサンプルを回収し、ウェスタンブロット法によりミオシン軽鎖 (MLC) および、ミオシン軽鎖ホスファターゼ (MLCP) の調節サブユニットである MYPT1 のリン酸化量、活性型 Rho 量を測定した。

【結果・考察】ODF は、ラット大動脈平滑筋における脱分極刺激・受容体刺激・細胞外 Ca^{2+} 非存在下での Ca^{2+} 感受性亢進機構による収縮に対して濃度依存的に抑制作用を示し、30 μM ODF は平滑筋収縮をほぼ完全に抑制した。このことから、ODF はこれらの収縮に共通する部位に作用することが考えられる。収縮関連タンパク質である MLC のリン酸化量を測定したところ、30 μM ODF による前処置は TP 受容体アゴニスト U46619 (300 nM) により上昇した MLC のリン酸化量を抑制した。Rho kinase による MYPT1 のリン酸化は、MLCP 活性を低下させる。そこでウェスタンブロット法にて ODF の MYPT1 のリン酸化への作用を検討したところ、U46619 により上昇した MYPT1 のリン酸化を抑制した。一方、CPI-17 はリン酸化されることで MLCP の触媒サブユニットである PP1c を阻害して MLCP 活性を低下させるが、細胞外 Ca^{2+} 非存在下での PKC 活性化薬 PDBu (300 nM) による CPI-17 のリン酸化を ODF は抑制しなかった。以上の結果から ODF は、CPI-17 に作用せず、Rho-Rho kinase 経路を抑制することが示唆された。そこで、Rho kinase を活性化させる活性型 Rho 量をプルダウンアッセイ法にて測定した。ODF は U46619 により増加した活性型 Rho 量を減少させた。以上の結果から ODF は、活性型 Rho 量を減少させることにより MYPT1 のリン酸化を抑制して MLCP 活性を増強し、収縮を抑制することが示唆された。

近位尿細管における LPS/TLR4 は間質への尿漏出を引き起こし、急性腎障害における乏尿を引き起こす

○中野 大介¹⁾、Wan Ningning¹⁾、北田 研人¹⁾⁴⁾、Wiig Helge²⁾、
柳田 素子³⁾、Titze Jens⁴⁾、西山 成¹⁾

1) 香川大学医学部薬理学、2) Department of Biomedicine, University of Bergen、

3) 京都大学腎臓内科、

4) Cardiovascular and metabolic disorders, DUKE-NUS Medical School

【背景】我々は敗血症性急性腎障害においては、糸球体ろ過速度が正常であっても、尿細管管腔において尿速が減少し、乏尿が引き起こされることを報告した。この尿流速減少を起こしている尿細管には LPS が蓄積しており、炎症性細胞を介さない尿細管局所での作用が疑われた。そこで、この尿細管流速減少の乏尿への関わりと機序について検討した。

【方法】尿流速および尿漏出は2光子顕微鏡による生体イメージングにより観察した。近位尿細管における TLR4 の欠損には、NDRG1-Cre マウスを用いた。腎臓組織内における水・電解質含量は灰化法により測定した。間質静水圧はカテーテルによる直接測定を行った。培養近位尿細管細胞は2層培養を行い、タイトジャンクションの免疫染色あるいは蛍光標識小分子の透過性測定を行った。

【結果】LPS (5 mg/kg) 投与早期 (6 時間後) においては、糸球体ろ過速度が正常範囲のまま尿細管における尿流速減少および乏尿が観察され、これらの反応は近位尿細管 TLR4-KO マウスにおいて顕著に抑制されていた。比較的後期 (LPS 投与 24 時間後) においては、糸球体ろ過速度の減少が生じており、近位尿細管 TLR4-KO マウスにおいても乏尿がみられた。標準的治療として輸液蘇生を施し、LPS 投与 24 時間後の急性腎障害を比較したところ、近位尿細管 TLR4-KO マウスでは対照マウスと比べて有意な尿量の増大、血中尿素窒素の上昇抑制が確認された。対照マウスにおいては、LPS 投与 6 時間後において、腎臓内での水、Na⁺ 含量および Na⁺/K⁺ 比の増大、FITC 標識イヌリンの尿細管細胞間隙への漏出、間質静水圧の上昇が確認できた。これらは近位尿細管 TLR4-KO マウスにおいて軽減されていた。さらに、培養近位尿細管細胞においては、TLR4 依存的なタイトジャンクション ZO-1 の発現減少と細胞間透過性の亢進がみられた。

【考察】LPS による急性期乏尿の原因として、尿細管から腎間質への尿の漏出が示唆された。近位尿細管 TLR4-KO によるこの現象の阻害は、糸球体ろ過速度に影響が出る時間帯においても、急性腎障害を抑制する可能性が示された。

○中川 恵輔¹⁾、神田 将哉¹⁾、堂内 政秀¹⁾、小渕 修平²⁾、田中 亮輔¹⁾、
大喜多 守¹⁾、松村 靖夫¹⁾

1) 大阪薬科大学薬学部病態分子薬理、2) 兵庫医療大学薬学部薬理学分野

【背景・目的】急性疾患において臓器間のクロストークが多臓器不全の進展に密接に関与していることが知られており、特に腎臓の機能不全は他臓器における機能不全を誘発する。代表的な例に腎疾患と心血管障害の連関が知られており、その原因の一つに尿毒素の関与が示唆されている。慢性腎臓病と血管機能障害の関連性については、血中尿毒素濃度と血管機能が負の相関性を示すと報告されている。しかしながら、急性腎障害と血管機能の関連は急性腎障害により微小血管障害が生じるとの報告はあるが、胸部大動脈などの大血管における報告は少なく、さらに急性腎障害における血管機能障害と尿毒素の関係は明らかにされていない。

そこで本研究では、虚血性急性腎障害モデルにおける虚血再灌流後の経時的な腎機能の変化と胸部大動脈の血管内皮機能を調べ、さらに体内での尿毒素（インドキシル硫酸：IS）の変動を評価した。

【方法】実験動物として、右腎摘除した10週齢の雄性SDラットを用いた。虚血性急性腎障害モデル（IR群）は麻酔下において、左腎動静脈の血流を45分間遮断しその後再灌流させることにより作製した。虚血再灌流処置1、7、28日後の群をそれぞれIR-1、IR-7、IR-28群とした。血液及び尿を採取し、腎機能パラメーター及びIS濃度を測定した。血管内皮機能は胸部大動脈の等尺性張力変化（マグヌス法）におけるアセチルコリン（Ach）の内皮依存性血管弛緩反応を用いて評価した。

【結果】IR-1群に関して、sham群と比較し腎機能は顕著に悪化し、それに伴い血中IS濃度も有意に増加した。また胸部大動脈のAchへの感受性は増大傾向を示した。IR-7及びIR-28群に関して、腎機能及び血中IS濃度はsham群と同程度まで回復した。しかしながらAchに対する感受性はsham群に比べて有意に減弱した。さらにこの減弱はIR-28群でより顕著であった。

【考察】本実験において急性腎障害発症後、経時的に腎機能は回復を示したが、それとは相反し胸部大動脈の血管内皮機能は低下した。これには本病態における一時的な血中尿毒素の上昇が、一部関与していると考えられる。

DOCA 食塩負荷高血圧モデルラットの腎臓における SPARC の発現と役割に関する検討

○鳥羽 裕恵、渡部 裕介、齋藤 貴巳、川島 稜生、坂上 詩芳、
Naseratun Nessa、小原 幸、中田 徹男
京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野

【背景と目的】 Secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) は発生や器官形成の段階で細胞増殖や接着に重要な役割を果たしている細胞外マトリックスの1つで、細胞増殖が盛んな組織を除き、正常時の発現は極めて低い。腎臓においても病態時に発現が誘導されることが報告されているが詳細については報告がない。発表者は老化心における炎症や線維化が SPARC ノックアウトマウスで抑制されること、また SPARC による線維化の機序には細胞外マトリックス分解酵素 a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif (ADAMTS1) 産生を介していることを報告している。そこで高血圧性腎障害の病態時における SPARC の発現と役割について検討した。

【方法】 片腎摘出から1週間の回復期の後、DOCA (40 mg/kg/week) と食塩水 (1%) を0、1、2もしくは3週間負荷した (DOCA-salt)。テールカフ法により血圧を測定し、代謝ケージで24時間蓄尿を行った後、摘出腎を以下の検討に用いた。NADPH oxidase 活性の測定と組織免疫染色にてマクロファージを検出、マッソントリクローム染色にて線維化を評価した。MCP-1、オステオポンチン、TGF- β 、コラーゲン I、SPARC、ADAMTS1 の発現はウェスタンブロット法にて検討した。また、DOCA-salt にロサルタン (30 mg/kg/day) を併用した群における SPARC、ADAMTS1 の発現についても検討した。

【結果】 DOCA-salt では2週目より血圧が経時的に上昇し、尿蛋白が出現した。CCr は3週目より低下した。NADPH oxidase 活性は3週目で上昇し、マクロファージ数と MCP-1、オステオポンチン発現は2週目から増加した。TGF- β 発現と糸球体硬化、尿細管間質の線維化は2週目から増加し、3週目でさらなる悪化を認めた。コラーゲン I の蛋白発現は特に高分子量のバンドで有意に増加していたため、翻訳後修飾が促進していることが示唆された。SPARC 発現は1週目から増加傾向を認め、2週で有意かつピークに達した後、3週目でコントロールレベルに戻った。ADAMTS1 発現は3週目に増加した。ロサルタン投与群では SPARC、ADAMTS1 発現は増加しなかった。

【考察と結論】 本研究では経時的な変化の検討に留まったが、高血圧性腎障害の炎症と線維化の機序に SPARC による ADAMTS1 産生が関与していること、その上流にはレニン・アンジオテンシン系が位置していることが示唆された。SPARC による障害機序に ADAMTS1 を介していることを in vitro で抗 ADAMTS1 抗体を用いて検討し、仮説を裏付けていく予定である。

○西村 有平¹⁾、笠原 広介²⁾、青木 啓将³⁾、清野 透⁴⁾、王 淑杰⁵⁾、
弓削 瑞葵¹⁾、白水 崇¹⁾、田中 利男⁶⁾、溝口 明⁵⁾、五島 直樹⁷⁾、
稲垣 昌樹²⁾

- 1) 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学、2) 三重大学大学院医学系研究科分子生理学、
3) 名古屋市立大学大学院薬学研究科臨床薬学、
4) 国立がん研究センター研究所発がん機構研究グループ、
5) 三重大学大学院医学系研究科神経再生医学・細胞情報学、
6) 三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学、
7) 産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センター

嚢胞性腎疾患の代表的疾患として、多発性嚢胞腎や、線毛症に伴う嚢胞腎が挙げられる。これらの疾患では、細胞膜上に生じる小さな不動性の突起物である一次線毛の形成や機能の異常が原因となり、尿細管が拡張し、多数の嚢胞が進行性に発生・増大し、最終的には腎不全に至る¹⁾。バソプレシン受容体拮抗薬が嚢胞腎の進行を抑制することが明らかにされているが、嚢胞腎が発症する病態メカニズムに関しては不明な点も多く残されている。我々は一次線毛の形成制御にユビキチン・プロテアソーム系が関与することを見出し²⁾、その詳細な分子機構の解析を進めてきた。その結果、EGF 受容体刺激により脱ユビキチン化酵素 USP8 が活性化されること、活性化された USP8 はオーロラ A キナーゼ結合蛋白質であるトリコブレインを脱ユビキチン化して安定化してオーロラ A キナーゼを活性化すること、活性化されたオーロラ A キナーゼは一次線毛の形成抑制を介して細胞増殖を促進することを見出した³⁾。さらに、CRISPR-Cas9 システムを用いて USP8 をノックアウトしたゼブラフィッシュは、尿細管の線毛の形態異常をきたし、尿細管拡張と嚢胞腎を示すことを明らかにした³⁾。これらの結果は、USP8 ノックアウトゼブラフィッシュが新たな嚢胞性腎疾患モデル動物として、病態メカニズムの解明や治療標的分子の探索などに有用なツールとなりうることを示唆している。

【参考文献】

- 1) Nishimura Y et al. Advanced Science. in press.
2) Kasahara K et al. Nature communications. 2014; 5: 5081.
3) Kasahara K et al. Nature communications. 2018; 9: 758.

低レニン食塩感受性高血圧ラットにおける 新規非ステロイド性 MR ブロッカーの降圧・腎保護、 ならびに尿中アンジオテンシノーゲンに対する影響の検討

○西山 成、中野 大介、Li Lei

香川大学医学部薬理学

【目的】本研究では、低レニン性の食塩感受性高血圧モデルであるダール食塩感受性 (DSS) ラットにおける、新規非ステロイド性選択的ミネラルコルチコイドブロッカーであるエサキセレン (CS-3150) の降圧と腎保護作用について、アンジオテンシン受容体拮抗薬であるロサルタンと比較検討した。合わせて、腎内レニン活性のマーカーとして開発を進めている尿中アンジオテンシノーゲン (AGT) の変化についても検討を行った。

【方法】5週齢雄性 DSS ラットに対し、正常食塩食 (NS: 0.5% NaCl, n=10)、高食塩食 (HS: 8% NaCl, n=10)、HS + ロサルタン (10mg/kg/day, p.o., n=10)、あるいは HS + エサキセレン (1mg/kg/day, p.o., n=10) を6週間投与した。糸球体と尿細管間質細胞組織をレーザーキャプチャー法によって採取し、それぞれポドサイト障害 (ネフリン・ポドシン) と線維化 (α -SMA、コラーゲン I, TGF- β) マーカーの遺伝子発現を測定した。尿中の intact-AGT と total-AGT を ELISA 法にて測定し、(total-AGT-intact-AGT)/intact-AGT 比を腎内レニン活性の指標とした。PAS・Azan 染色により腎障害を、デスミン染色によりポドサイト障害を、4-HNE 染色と NADPH oxidase コンポーネント遺伝子発現により腎臓の酸化ストレスをそれぞれ評価した。

【結果】HS は著しい血圧の上昇を伴った蛋白尿、糸球体傷害、尿細管間質の線維化、ポドサイト障害を生じていた。ロサルタンは HS による血圧の上昇に影響を与えなかったが、エサキセレンは有意に抑制した。HS で異常を示した各腎パラメーターも、ロサルタンによって影響を受けなかった (あるいは軽度の改善が認められた) が、エサキセレンはいずれも有意に抑制した。尿中 total-AGT と intact-AGT 排泄量は HS により 100 倍以上増加したが、いずれもロサルタンによって変化せず、エサキセレンによって有意に減少した。一方、腎内レニン活性を示す尿中 (total-AGT-intact-AGT)/intact-AGT 比は HS によって著明に減少したが、ロサルタン・エサキセレンのいずれによっても影響を受けなかった。

【結論】以上、腎内レニン活性の指標である尿中 (total-AGT-intact-AGT)/intact-AGT 比の低下を伴っているダール食塩感受性高血圧ラットに対し、ロサルタンと比較してエサキセレンは強い降圧ならびに腎保護作用を示した。これらの結果は、腎内レニン活性が低い食塩感受性高血圧群における、エサキセレンの降圧・腎保護効果を示唆するものであるが、そのような対象を尿中 (total-AGT-intact-AGT)/intact-AGT 比を測定することで同定できる可能性があると考えられた。

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートを用いたマルチチャネル遮断薬の抗不整脈作用の評価

○中瀬古(泉) 寛子¹⁾²⁾、長澤(萩原) 美帆子¹⁾、内藤 篤彦¹⁾²⁾、後藤 愛²⁾、千葉 浩輝²⁾、関野 祐子¹⁾³⁾、諫田 泰成⁴⁾、杉山 篤¹⁾²⁾

1) 東邦大学医学部薬理学講座、2) 東邦大学大学院医学研究科代謝機能制御系薬理学専攻、

3) 東京大学大学院薬学系研究科ヒト細胞創薬寄付講座、

4) 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部

【目的】ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートで、 Na^+ 、 K^+ および Ca^{2+} チャネル遮断作用を持つマルチチャネル遮断薬の抗不整脈作用を検出するために、微小電極アレイシステムを利用した複数の電気生理学的指標を検討した。マルチチャネル遮断薬としてベプリジルおよびアミオダロンを選択し、比較対照として特異的 I_{Kr} (hERG K^+ チャネル) 遮断薬の E-4031 を用いた。

【方法】プログラム電気刺激装置を用いて、刺激周期長を 600–1,600 ms の範囲で変化させ、周期長毎の細胞外電位持続時間、有効不応期、刺激電流の閾値および伝導特性を分析した。また、再分極後不応期に加えて、刺激周期長と細胞外電位持続時間の係数 a を算出した。ベプリジルとアミオダロンは臨床血中濃度を参考に、それぞれ $0.1\text{--}1\text{ }\mu\text{M}$ と $1.5\text{ }\mu\text{M}$ を用い、E-4031 は IC_{50} 値をもとに $1\text{--}10\text{ nM}$ で実験を行った。

【結果および結論】各薬物の Na^+ 、 K^+ および Ca^{2+} チャネル遮断作用の特徴をヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートで電気生理学的に分離することが出来た。

- 1) 電流閾値および伝導特性の変化によって Na^+ チャネル遮断の動態における違いが推定された。
- 2) 薬物の hERG K^+ チャネル阻害がどの程度細胞外電位持続時間延長(再分極遅延)に寄与しているかが、刺激周期長と細胞外電位持続時間の係数 a の変化で検出できた。
- 3) 薬物の有効不応期延長作用における Na^+ および K^+ チャネル遮断のバランスは、再分極後不応期の変化によって表現された。
- 4) L 型 Ca^{2+} チャネル遮断作用は、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞シートでは細胞外電位持続時間の短縮としてより強く表現されることを利用して、薬物の Ca^{2+} および K^+ チャネル遮断の正味バランスを計測することにより、薬物が催不整脈性または抗不整脈性であるかをおおまかに判断するのに役立つと考えられた。

○杉山 優雅

静岡県立大学薬学部薬学科分子病態学分野

【目的】 心疾患は我が国の主な死亡原因の1つであり、中でも心不全は予後不良であり、克服すべき重要課題である。心不全の進行には心肥大と心臓線維化が深く関与しており、これらの過程を抑制することで心不全を改善できることが示唆されているが、薬物治療の開発には至っていない。これまでに当研究室ではクルクミンなどの天然物由来化合物が心筋細胞肥大および心臓線維化を抑制することを明らかにしてきた。また、近年では、ハナショウガの主成分である環状セスキテルペン Zerumbone (Zer) が抗炎症作用、抗酸化作用、抗腫瘍作用など様々な生理活性を有していることが明らかとなり注目を浴びているが、心不全に対する機能は不明である。そこで本研究では、Zer の心筋細胞肥大と心臓線維化に対する効果を検討することを目的とした。

【方法】 まず新生仔ラット初代培養心筋細胞に Zer (0.3, 1, 3 μ M) で前処理し、2時間後、心筋細胞肥大を誘導するフェニレフリン (PE) 刺激を行い、心筋細胞面積および心肥大マーカーである ANF, BNP の mRNA 量を測定した。次に新生仔ラット初代培養心臓線維芽細胞を Zer (0.3, 1, 3 μ M) で前処理し2時間後、線維化を誘導する Angiotensin II (Ang-II) および Transforming growth factor-beta (TGF- β) 刺激を行い、液体シンチレーションカウンターにて L-Proline 取り込み量を検討した。最後にウエスタンブロット法にて、筋線維芽細胞への分化の指標となる Alpha-smooth muscle actin (α -SMA) の発現量および Smad2/3 のリン酸化を検討した。

【結果】 培養心筋細胞に PE を添加することで、心筋細胞の肥大およびマーカー遺伝子の発現亢進が確認された。PE によって誘導された心筋細胞肥大および ANF, BNP の mRNA 発現亢進は Zer 3 μ M 処理により有意に抑制された。またコラーゲン合成の指標である L-Proline 取り込み量は Ang-II および TGF- β によって増加した。この L-Proline 取り込み量の増加は Zer 3 μ M 処理により有意に抑制された。さらに TGF- β 刺激によって誘導された α -SMA の発現増加は Zer 3 μ M 処理により有意に抑制された。しかし、Zer は TGF- β 刺激による Smad2/3 のリン酸化を抑制しなかった。

【考察】 以上の結果より、Zer による心筋細胞肥大抑制および心臓線維化抑制効果が示された。今後、Zer の心不全における詳細な検討を行うことで新規心不全治療薬の開発につながると考える。

2型リアノジン受容体チャネルゲーティングにおける S4-S5 リンカーの役割

○村山 尚¹⁾、呉林 なごみ¹⁾、小川 治夫²⁾、櫻井 隆¹⁾

1) 順天堂大学医学部薬理学講座、2) 東京大学定量生命科学研究所

2型リアノジン受容体(RyR2)は心筋筋小胞体の Ca^{2+} 遊離チャネルであり、心筋の興奮収縮連関に中心的な役割を果たしている。RyR2は6回膜貫通型のP型チャネルで、S4-S5 リンカー(S4S5L)はS4とS5の膜貫通セグメントを繋ぐ小胞体膜に平行な α ヘリックス構造を形成している。S4S5L中のアミノ酸変異はRyR1では筋疾患、RyR2では催不整脈性心疾患を引き起こすことから、チャネルゲーティングの調節に重要であると考えられるが、その詳細は不明である。本研究では、S4S5Lのチャネルゲーティングにおける役割を知るため、S4S5Lに疾患および人工変異を導入したマウスRyR2の機能解析を行った。野生型および変異型RyR2はHEK293細胞に安定発現し、チャネル活性は細胞質/小胞体内腔 Ca^{2+} 測定および[3H]リアノジン結合法で評価した。アミノ酸変異のタンパク質構造に及ぼす影響はクライオ電子顕微鏡法で得られたリアノジン受容体の近原子分解能構造を用いて評価した。導入した変異の多くはチャネル活性を促進または抑制した。特に、小胞体膜に相互作用すると思われる疎水性アミノ酸の置換により Ca^{2+} 感受性が大きく増大した。以上の結果から、S4S5Lと膜との相互作用がRyR2のゲーティング制御に重要であることがわかった。

高コレステロール血症時の心筋虚血再灌流傷害における レチノイン酸受容体 $\beta 2$ 作動薬の効果

○坂本 卓弥¹⁾、Alice Marino²⁾、Xiao Han Tang²⁾、Lorraine Gudas²⁾、
服部 裕一¹⁾、Roberto Levi²⁾

1) 富山大学大学院医学薬学教育部分子医科薬理学講座、

2) Weill Cornell Medical collage 薬理学講座

高コレステロール血症は、動脈硬化による虚血性心疾患の危険因子として知られており、心筋虚血再灌流傷害や酸化ストレスに密接に関与している。動脈硬化の進展により、長期間の虚血状態にある心臓に再灌流が起きた際に、酸化ストレスにより産生された活性酸素や有毒アルデヒドが臓器内を循環することで虚血再灌流傷害が起こる。その過程において、心筋虚血再灌流時に、心臓に存在する肥満細胞は活性酸素や有毒アルデヒドにより脱顆粒を引き起こすことで、レニンを放出する。その結果、心臓におけるレニン・アンジオテンシン系(RAS)が活性化され、交感神経終末からの過剰なノルアドレナリンの放出を誘導して、重篤な心機能異常が発生する。生体内に存在するレチノイン酸はビタミン A の代謝産物であり、細胞分化や発達に必須である。また核内には、レチノイン酸受容体(Retinoic acid receptor: RAR)が存在しており、それぞれ α 、 β 、 γ のサブタイプが存在する。我々のグループは、以前に、高脂肪食マウスの肝臓、腎臓ならびに脾臓において、レチノイン酸受容体の刺激が酸化ストレスを減少させたことを報告した。そこで我々は、心臓における虚血再灌流傷害において、選択的 RAR $\beta 2$ アゴニスト(AC261066)を用いることにより、酸化ストレスを低下させることで、レチノイン酸受容体 $\beta 2$ の活性化により心保護効果が発揮されるかについて検討を行った。

マウスの心臓を用いたランゲンドルフ灌流実験を行った結果、遺伝的に高コレステロール血症を起こしたマウス(ApoE^{-/-} mouse)および高脂肪食マウス(high-fat diet-fed mouse)の心臓において、選択的 RAR $\beta 2$ アゴニストの処置が虚血再灌流による肥満細胞の脱顆粒、ノルアドレナリン、心室性不整脈および梗塞サイズの増加を有意に抑制し、心保護効果が得られた。さらに虚血再灌流時の心臓において、酸化ストレスのマーカーであるマロンジアルデヒド(MDA)を測定したところ、ApoE ノックアウトマウスにおいて虚血再灌流で誘導された MDA の増加を選択的 RAR $\beta 2$ アゴニストが有意に抑制した。このことから選択的 RAR $\beta 2$ アゴニストの心保護効果は、虚血再灌流傷害による酸化ストレスの抑制が関与していると示唆される。以上の研究結果から、RAR $\beta 2$ 作動薬による心保護効果は、虚血再灌流傷害による酸化ストレスを軽減することで、活性酸素や毒性アルデヒドの産生を抑制し、さらに肥満細胞の脱顆粒を抑制することで局所的な RAS の活性化を低下させて心保護効果を示すことが示唆された。

○今井 由美子¹⁾²⁾³⁾、市田 悠¹⁾、星崎 みどり¹⁾、久場 敬司²⁾、吉村 明彦³⁾

1) 国立医薬基盤研究所感染病態制御ワクチンプロジェクト、

2) 秋田大学大学院医学系研究科、3) 慶応大学大学院医学系研究科

交感神経および副交感神経による自律神経系と免疫系とのクロストークは、宿主感染防御において重要なプロセスである。交感神経系の活性化は、カテコールアミン (CA) ならびに神経ペプチド Y (NPY) の放出をもたらす。また、交感神経由来の CA だけでなく、貪食細胞由来 CA も肺の炎症を調節することが報告されている。今回我々は、インフルエンザウイルスに感染した肺の貪食細胞では、NPY が新規に合成され、その受容体 Y1R の発現が増加することを見出した。また、貪食細胞特異的な Npy または Y1r の欠損は、過剰なウイルス複製および肺の炎症を特徴とする重症インフルエンザの病態を大幅に改善させた。メカニズムとして、感染に伴った貪食細胞における NPY-Y1R の活性化はサイトカインシグナルの調整因子である SOCS3 の発現を誘導し、これが抗ウイルス・インターフェロン応答の阻害と炎症性サイトカイン産生促進を引き起こし、インフルエンザの病態を増悪させることを見出した。従って、貪食細胞における NPY-Y1R-SOCS3 経路は、ウイルス感染に対する自然免疫応答の精密な調整経路として作用する可能性があり、これは致命的なインフルエンザウイルス感染症の新規治療標的となり得ることが示唆された。

○垣野 明美¹⁾²⁾³⁾、藤田 佳子¹⁾、堀内 清香¹⁾、沢村 達也¹⁾³⁾

1) 信州大学医学部生理学教室、2) 信州大学バイオメディカル研究所、
3) 信州大学次世代医療研究センター

【目的】 LOX-1 の動脈硬化における意義はよく解析されてきたが、動脈硬化性疾患発症の鍵となる血栓形成における役割は不明な点が多い。そこで本研究では、マウス尾出血モデルを用いて LOX-1 の役割を解析した。

【方法・結果】 実験には8-9週齢の雄性 C57BL/6J マウスおよび LOX-1KO 遺伝子欠損マウス (LOX-1KO) を用いた。麻酔下でマウスの尾先端5mmを切断し、その後15秒毎にろ紙に血液を染込ませ、ろ紙に血液が最後に付着した点を出血時間として評価した。

はじめに、正常状態の野生型と LOX-1KO の尾出血時間を測定し比較した結果、両群間で差は認められなかった。正常状態の野生型マウスへの抗 LOX-1 中和抗体投与 (TS58 ; 10mg/kg, i.v.) も、出血時間に影響を及ぼさなかった。

次に、血栓症モデルとして LPS 投与による DIC を模した病態モデルを用いて解析した。このモデルでは全身的な微小血栓形成が認められる。また、LPS 投与により、組織での LOX-1 発現量が増加する。マウスに、LPS (from *E. coli*, 5mg/kg) を腹腔内投与し、1時間後の尾出血時間を測定した。対照群には、等容量の生理食塩水を腹腔内投与した。その結果、野生型では、LPS 投与群は対照群に比べて出血時間短縮が認められた。一方、LOX-1KO では、LPS 依存的な出血時間短縮は有意に抑制された。さらに、野生型マウスへの抗 LOX-1 中和抗体投与 (TS58 ; 10mg/kg, i.v.) は対照の IgG 投与群に比べて LPS 依存的な出血時間短縮を有意に抑制した。

以上のことから、LOX-1 の発現が高まる病態では、LOX-1 が血栓形成を促進していることが示唆された。

【結論】 LOX-1 は特定の条件下で血栓形成に関与するが、正常状態では影響を与えないことが明らかとなった。

急性的な GPER 活性化が心虚血再灌流障害に対する心機能障害に及ぼす影響

○澤野 達哉¹⁾²⁾、大喜多 守²⁾、田和 正志³⁾、市原 克則¹⁾、三明 淳一郎¹⁾、
今村 武史¹⁾、松村 靖夫²⁾

1) 鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学分野、

2) 大阪薬科大学病態分子薬理学研究室、3) 金沢医科大学薬理学講座

【背景・目的】閉経後に心血管疾患、高血圧、糖尿病の発症リスクが増大することが知られており、各種疾患におけるエストロゲンの研究がなされてきた。現在、エストロゲン受容体 (ER) は ER α 、ER β 、および G タンパク質共役型エストロゲン受容体 (GPER) が存在しているが、GPER の生理的な役割に関して不明な点が多い。本研究は、心虚血再灌流障害における GPER 活性化の心保護作用について検討を行った。

【方法】9-10 週齢の雄性および雌性 Sprague-Dawley (SD) ラットの心臓を使用した。雌性 SD ラットの卵巣を2週間前に摘出し、閉経モデルとして実験に使用した。これらのラットの心臓を摘出し、Langendorff 装置による摘出心臓標本を用い、ex vivo 虚血再灌流障害モデルとして虚血 (40 分) / 再灌流 (30 分) を行った。虚血再灌流後の心機能、灌流液中のノルアドレナリン (NAd) 量および NO 代謝物 (NOx) 量を測定した。

【結果】雄性ラットおよび閉経モデルラットの対照群と比較して、選択的 GPER 刺激薬 G-1 処置により、虚血再灌流後の心機能低下が改善された。また、G-1 処置により虚血再灌流後の冠血流液中 NOx 量は有意に増大した。また虚血再灌流後の過剰な NAd 放出においても G-1 処置により抑制された。これらの G-1 処置による作用は選択的 GPER 阻害薬 G-15、非選択的 NO 合成酵素阻害薬 L-NAME、および選択的可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 阻害薬 ODQ の併用処置により消失した。

【考察・結論】心虚血再灌流時における急性的な GPER の活性化は、心保護的に働くことが明らかとなった。本研究の成果により心虚血再灌流障害における GPER 活性化は NO/sGC 経路を介して心保護作用を示す可能性が示唆された。今後、GPER の治療標的としての有効性について in vivo モデルにおける検討や慢性的な刺激に対する影響についての更なる検討が必要である。

YIA 演題

慢性的な容量負荷刺激は心房の構造的・電気的リモデリングを介して心房細動の持続化に寄与する ～ TRPC3チャンネルの役割～

○相本 恵美¹⁾、灘 みづき¹⁾、八木 啓太¹⁾、江沢 亜耶¹⁾、福本 真利江¹⁾、
恒岡 弥生²⁾、長谷川 健志³⁾、永澤 悦伸¹⁾、田中 光²⁾、高原 章¹⁾

1) 東邦大学薬学部薬物治療学、2) 東邦大学薬学部薬物学、

3) トーアエイヨー株式会社研究開発部

【目的】持続性心房細動は心房細動発作を繰り返しながら次第に永続化し、薬物治療抵抗性を示すことが特徴とされている。従来の心房細動持続化に関する研究では心房細動を模倣した高頻度興奮を心房に長時間暴露する手法が汎用され、心房有効不応期 (AERP) を顕著に短縮させる電気的リモデリングが心房細動の持続化に重要な意義を持つとされてきたが、AERPの短縮が持続性心房細動患者に必ずしも認められる訳でない。そこで我々は心房細動の基礎疾患に着目し、心房に対して容量負荷を慢性的に与える動物モデルを新たに確立し、慢性容量負荷が心臓の形態的、電気生理学的変化および心房細動の持続性に与える影響を検討した。

【方法】Wistar 系雄性ラットを麻酔下で開腹し、腹部大動脈と下大静脈間に動静脈瘻 (aorto-venocaval shunt : AVS) を作製した。比較対象として開腹処置のみを施行した動物を Control とした。術後12週間以上経過した動物を用いて解剖学的、組織学的および電気生理学的検査を行った。さらに qRT-PCR 法で心房組織における発現量に顕著な変動が認められた因子について、心房細動持続性への関与を薬理学的に検討した。

【結果】AVS 群 (n=10) の心房重量は Control 群 (n=9) に比べて約2.5倍に増大し、Elastic-masson 染色では心房組織の線維化が観察された。AVS 群の体表面心電図の P 波幅、PR 間隔および QRS 幅は Control 群に比べて有意に延長し、心房内伝導速度の低下および AERP の延長が認められた。心房への高頻度刺激により誘発した心房細動の持続時間は Control 群に比べて AVS 群で約4倍に延長した。AVS 群の左右心房における IKur (Kv1.5)、Ito (Kv4.2)、IK_{ACh} (Kir3.1)、IK1 (Kir2.2) および Cx43 の mRNA 発現量は Control 群に比べて有意に低値であり、特に TRPC チャンネルおよび TGF- β で有意な増加が認められた。TRPC3 チャンネル阻害薬の pyrazole-3 の12週間慢性投与は AVS 群で認められた P 波幅および QRS 幅の延長を有意に抑制し、心房細動の持続時間を Control 群と同程度のレベルまで有意に短縮させた。

【結論】心房に対する慢性容量負荷は、心肥大や線維化などの構造的リモデリングに加えて心房内伝導遅延およびイオンチャンネルの mRNA 発現量変化などを反映する電気的リモデリングを誘発した。これらの変化はリエントリーを安定化させ、心房細動の持続時間延長に寄与したと考えられた。この心房リモデリングの構築過程に TRPC3 チャンネルの活性化が一部関与することが示唆され、TRPC3 チャンネルにリンクする細胞内シグナルが容量負荷に起因する持続性心房細動に対する新たな治療標的となる可能性が示された。

低酸素環境下の脳微小血管内皮細胞における Dynamin2-Kir2.1 機能連関

○山村 英斗¹⁾、鈴木 良明¹⁾、山村 寿男¹⁾、浅井 清文²⁾、Giles Wayne³⁾、
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) 名古屋市立大学大学院医学研究科分子神経生物学分野、3) カルガリー大学運動生理学

【背景】 血液脳関門 (BBB) は脳微小血管内皮細胞 (BCECs) から構成され、循環血液の中から脳への物質の移行を制限することで、脳の恒常性維持に重要な役割を果たしている。BCECs が低酸素脳症をはじめとする低酸素ストレスを受けると、細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 上昇と異常な細胞増殖亢進を介し、血液脳関門の破綻を引き起こすことが報告されている。一般に、BCECs における細胞外からの Ca^{2+} 流入は、 K^+ チャネル活性化による細胞膜の過分極により増強される。しかし、低酸素ストレスによる BCECs の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇に関与する K^+ チャネルについては未だ不明な点が多い。本研究では、低酸素培養した BCECs における $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 変化とそれに続く細胞増殖亢進に対する K^+ チャネル、特に Kir2.1 の寄与と、その発現制御の解明を目的とした。

【方法】 ウシ脳血管内皮細胞株 t-BBEC117 細胞を、低酸素条件下 (4~5% O_2) で 72 時間培養した。ホールセルパッチクランプ法と定量的 PCR 法、ウェスタンブロッティング法により、Kir2.1 電流量及び発現量を解析した。また、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 測定には fura-2 AM を、細胞増殖測定には MTT 法を、Kir2.1 タンパク質の細胞膜発現測定には、共焦点蛍光顕微鏡による蛍光イメージングを用いた。

【結果】 ウシ脳微小血管内皮細胞株 t-BBEC117 細胞を低酸素培養したところ、Kir2.1 の電流密度が上昇した。興味深いことに、低酸素培養は、Kir2.1 の mRNA 量を変化させずに、タンパク質量及び電流密度を上昇させた。次に、Kir2.1 を含む膜タンパク質の細胞内局在を制御する分子 Dynamin2 の発現を調べたところ、低酸素培養により mRNA 及びタンパク質発現が上昇した。Dynamin 阻害薬により、低酸素培養による Kir2.1 細胞膜発現及び電流密度上昇が有意に抑制された。この結果は dynamin2 がイオンチャネルの膜発現を正に制御した初めての知見である。そして低酸素培養による Kir2.1 の活性上昇が、BCECs の主要な Ca^{2+} 流入経路であるストア作動性 Ca^{2+} 流入の増大と、それに続く細胞増殖の亢進に寄与することが明らかとなった。以上より、低酸素培養による Dynamin2-Kir2.1 経路を介した BCECs の細胞増殖亢進機構は、低酸素脳症における BBB 破綻メカニズムの一端を担う可能性が示唆された (Yamamura H et al., Am J Physiol Cell Physiol, 2018)。

○岩崎 広高¹⁾、西 清人³⁾、松田 真太郎²⁾、大野 美紀子¹⁾、西 英一郎¹⁾

1) 滋賀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循環器内科、

3) ワシントン大学麻酔科学講座

食事誘導性熱産生は摂食によって増加する熱産生の総称であり、栄養素の分解によって生じる熱産生以外に、過剰に摂取したエネルギーを熱として消費する適応熱産生があると考えられている。後者の熱産生器官として主に褐色脂肪組織 (BAT) が想定されており、肥満発症に対する部分的な防御機構となり得ると考えられているが、エネルギー摂取を感知して BAT の熱産生増加を引き起こすメカニズムは十分に解明されていない。摂食後に腸管から吸収された栄養分は、門脈を経てまず肝臓に運搬される。したがって、肝臓は全身の栄養状態を把握するためのセンサー臓器として最適であり、近年肝細胞が栄養センサーとして、その情報を中枢神経に伝えていることが明らかになってきた。我々はこれまでにメタロプロテアーゼ、ナルディライジン (NRDC) の全身欠損マウスが体温・熱代謝調節異常を示すことを報告したが、本研究においては肝細胞における NRDC の発現が高脂肪食負荷で低下することに着目し、肝細胞 NRDC と適応熱産生の関係を明らかにすることを目的とする。

肝細胞特異的 NRDC 欠損マウス (LKO) を樹立して、エネルギー代謝関連の表現型を解析したところ、LKO は血漿中性脂肪減少、耐糖能改善、個体レベルの酸素消費量亢進 (常温 23℃) を示した。さらに LKO では、BAT における脂肪蓄積量の減少、BAT 熱産生遺伝子 (UCP1 など) の有意な上昇を認め、BAT 熱産生の亢進が示唆された。肝臓と BAT の臓器連関が示唆されたため、まず野生型マウスと LKO の迷走神経肝臓枝を離断して両者を比較検討したところ、酸素消費量、上記 BAT 表現型の差異は消失した。次に、熱放散の影響がない温度中性域 30℃ で比較検討したところ、やはり BAT 表現型の差異は消失した。迷走神経肝臓枝の切断によって BAT 活性化がキャンセルされたことより、肝臓 NRDC が自律神経経路を介して BAT 熱産生を制御すると考えられた。さらに、温度中性域では BAT 活性化がキャンセルされたことより、肝細胞 NRDC 欠損が迷走神経を介して熱放散の増加を促し、それを補うために BAT 熱産生が亢進している可能性が示唆された。熱放散は主として皮膚血管の収縮、拡張によって調節されていることから、2次元レーザー血流画像装置を用いて足底血流量を比較検討したところ、LKO では足底血流量が常温で対照マウスと比較して有意に上昇しており、熱放散が亢進していることが示唆された。

以上の結果より、肝細胞 NRDC 欠損が迷走神経、中枢、交感神経を介して皮膚血管を拡張させ、熱放散の増加を促し、それを補うために BAT 熱産生が亢進していると考えられた。生理的には、肝臓は高脂肪食負荷を感知して NRDC 発現を低下させることで熱放散を促し、BAT の熱産生を促進すると考えられ、適応熱産生を制御する可能性が示唆された。

マウス心室筋においてアドレナリン α 受容体刺激は $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構を活性化し筋小胞体 Ca^{2+} を減少させる

○濱口 正悟、相磯 佳歩、行方 衣由紀、田中 光

東邦大学薬学部薬物学教室

【背景】マウス心室筋はアドレナリン α 受容体刺激に対して、幼若期には陽性変力反応を示すが、生後2週齢を境に反応が反転し、成体期には陰性変力反応を示す。陰性変力反応の機序として $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構 (NCX) の活性化による細胞外への Ca^{2+} 排出促進が考えられているが、心筋収縮を惹起する Ca^{2+} の主な供給源である筋小胞体 (SR) へのアドレナリン α 受容体刺激の影響及び、変力反応の発達変化をもたらす原因は明らかとなっていない。

【目的】本研究では、成体期マウス心室筋におけるアドレナリン α 受容体刺激の SR 内 Ca^{2+} への影響を、リアノジン受容体開口薬である caffeine を用いることで計測し、陰性変力反応の発生機序を検討した。また、発達に伴う SR の Ca^{2+} 放出機能と NCX の局在の変化を測定し、アドレナリン α 受容体刺激応答が発達変化する原因についても検討した。

【方法】胎生期 (胎生 16-18 日)、新生仔期 (生後 0-2 日)、1 週齢、2 週齢、4 週齢の ddY 系マウスから単離心室筋細胞を作製した。単離心室筋細胞にカルシウム蛍光プローブ Indo-1 を用いて細胞内 Ca^{2+} 濃度の測定を行った。また、免疫蛍光染色により NCX の局在を観察した。

【結果】陰性変力反応を示す 4 週齢マウス心室筋では、アドレナリン α 受容体刺激により電気刺激誘発の Ca^{2+} transient および caffeine 誘発 Ca^{2+} transient の amplitude が低下した。この反応は NCX 阻害薬 SEA0400 によって抑制された。また、SR からの Ca^{2+} 放出を阻害する ryanodine による Ca^{2+} transient の amplitude の低下は、発達に伴い増大した。NCX の局在は、胎生期、新生仔期では細胞表面の膜上にもみ存在するのに対して、2 週齢以降では、細胞膜の陥入 (T 管の発現) に伴い細胞中心部にも存在していた。

【考察】アドレナリン α 受容体刺激は NCX を活性化し、細胞質内 Ca^{2+} 濃度を低下させることによって SR 内に回収・蓄積される Ca^{2+} 量を減少させる、つまり、アドレナリン α 受容体刺激は SR 内 Ca^{2+} 濃度を低下させるが、その機序は NCX 活性化による間接的なものであることが示唆された。また、発達に伴い SR からの Ca^{2+} 放出に依存した Ca^{2+} transient となることや、NCX が細胞中心部にまで存在することが、アドレナリン α 受容体刺激による SR 内の Ca^{2+} 濃度低下の影響を顕在化させ、陰性変力反応を引き起こすと考えられる。

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〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1 香川大学医学部薬理学講座内（TEL：087-891-2125 FAX：087-891-2126）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。
- 6) 本会則の改正は、平成29年1月1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。

休会規定

- 第1条 留学に伴う休会について定めるものである。
- 第2条 会員の留学に際し、最長2年の休会を認め、会費を納めなくても会員歴をみとめることとする。但し、帰国後に会員復帰しない場合は、休会中の会員歴は認めないこととする。

日本循環薬理学会役員名簿

(平成30年10月19日現在)

氏 名(役職)	所属あるいは連絡先
吉栖 正典(会長)(第25回)	奈良県立医科大学 薬理学講座
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)	阿南共栄病院・阿南中央病院
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
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)(第26回)	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
今泉 祐治(幹事)(第27回)	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)(第28回)	東邦大学 医学部 薬理学講座
西山 成(幹事)(事務局)(第29回)	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)	医薬基盤・健康・栄養研究所 感染病態制御ワクチンプロジェクト
高井 真司(幹事)	大阪医科大学大学院 医学研究科 創薬医学講座
赤羽 悟美(幹事)	東邦大学 生理学講座 統合生理学分野
筒井 正人(幹事)	琉球大学大学院 医学研究科 薬理学
沢村 達也(幹事)	信州大学学術研究院 医学系医学部 器官制御生理学教室
久場 敬司(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
西田 基宏(幹事)	自然科学研究機構 生命創成探究センター

日本循環薬理学会名誉会員名簿

(平成30年10月19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)	医療法人 錦秀会／オリーブ高松メディカルクリニック(センタ長)
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(教授)
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(学長)
岡村 富夫 (第12回)	滋賀医科大学(名誉教授)
飯野 正光 (第16回)	日本大学 医学部 細胞分子薬理学部門(特任教授)
中谷 晴昭 (第18回)	千葉大学(理事)
三輪 聡一 (第20回)	公立豊岡病院(病院長)

日本循環薬理学会永年会員名簿

(平成30年10月19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・運営にあたり、下記の団体ならびに企業より多大なご援助をいただきました。
ここに深甚なる感謝の意を表します。

第28回日本循環薬理学会 当番幹事 杉山 篤

寄 付

アステラス製薬株式会社

小野薬品工業株式会社

公益財団法人昭和大学医学・医療振興財団

医療法人 誠仁会

セルラー・ダイナミクス・インターナショナル・ジャパン株式会社

一般社団法人 東邦大学医学部東邦会

ファイザー株式会社

ランチョンセミナー共催

ジオマテック株式会社

広 告

アステラス製薬株式会社

アルファメッドサイエンティフィック株式会社

ソニーイメージングプロダクツ & ソリューションズ株式会社

中外製薬株式会社

ナカライテスク株式会社

株式会社 フィジオテック

株式会社 薬研社

(五十音順 敬称略 平成30年10月19日現在)



第28回日本循環薬理学会 口演要旨集

当番幹事：杉山 篤

事務局：東邦大学医学部薬理学講座

〒143-8540 東京都大田区大森西5-21-16

TEL：03-3762-4151 内2363

FAX：03-5493-5413

E-mail：28thjacp@ext.toho-u.ac.jp

出版：株式会社セカンド

〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F

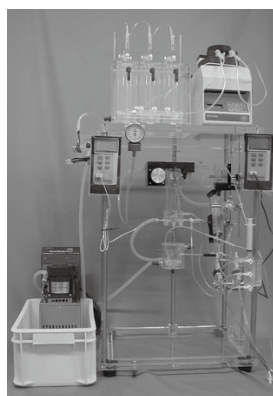
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025

<https://secand.jp/>

薬理・生理学研究機器

基礎医学からヒューマンサイエンスまで、世界のラボラトリー機器をお届けするだけでなくラボのリクエストに合わせて特注製品の開発も行っております。

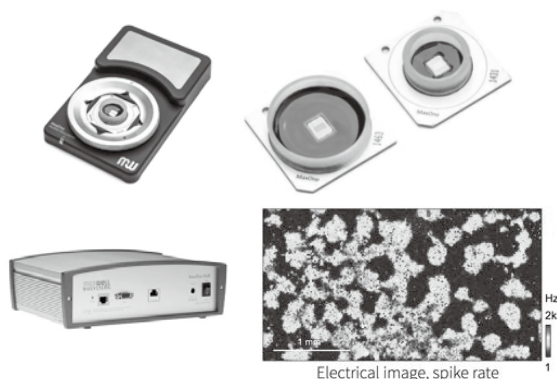
ランゲンドルフ循環装置



マウスからモルモット、ウサギまで対応のランゲンドルフ式摘出心臓循環装置です。

ECG、LVPだけでなくMAP電位の記録が可能です。通常の薬効薬理試験はもちろんのこと、iPS心筋細胞などの再生医療評価にも対応しており、実験目的に合わせてのカスタマイズが可能です。

MEAアレイシステム



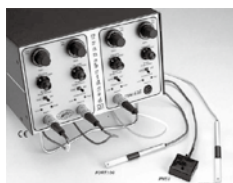
iPS心筋細胞、神経細胞、網膜からの記録と刺激を同時に可能にするハイエンドなCMOS MEAアレイシステムです。26,400の電極から任意の1,024chの信号取得が可能です。

微小血管マグナス装置



100ミクロンクラスの標本に対応した微小血管のマグナス実験装置として、省スペース化を実現しました。

バスサイズも小さく設計されており薬物消費量を最小限に抑えることが可能です。



4chトランスデューサンプは操作も簡便で小型軽量、多くのひずみ圧力センサーに対応しております。

And More...

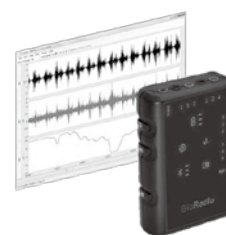


Sophionオートパッチクランプ

16ch~384chの全自動パッチクランプ装置。ホールセルパッチクランプ法によるイオンチャンネル電流を測定、CurrentClamp、GPCR、リガンドのアッセイにも対応しております。

バイオレディオ・テレメトリ

シングルエンド入力8chまたはバイポーラー入力4chの切替可能な無線式生体モニターです。



※特注システムのご用命も承っております。

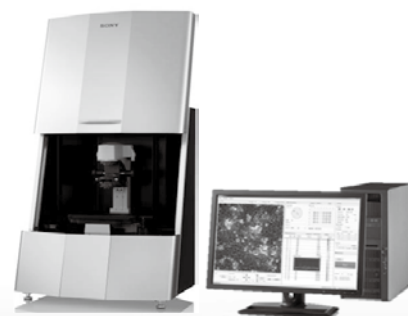
SONY

Cell Motion Imaging System SI8000

細胞のあらゆる「動き」を捉える
次世代のライブセルイメージングシステム

非染色・非侵襲で

細胞のあらゆる動きを定量解析

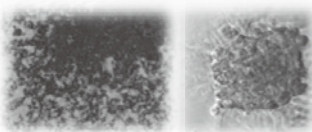


非染色・非侵襲で細胞評価

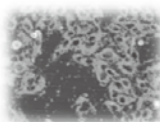
従来必要であった専用容器や試薬は不要。普段利用している培養プレートで、通常の細胞培養環境を保ったまま、細胞本来の微細な動きを検出・定量化

高性能ビデオカメラで細胞の動きを高速・低ノイズ撮影

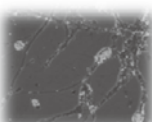
オートフォーカスを標準搭載した高性能ビデオカメラで撮影したデータを、ソニー独自の動画画像処理技術を応用して解析



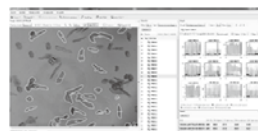
心筋細胞の拍動・伝播解析



細胞内小器官の動き



神経細胞の動き



自動認識機能なども

その他様々なアプリケーション・機能が可能

お問合せ先：ソニーイメージングプロダクツ&ソリューションズ(株) メディカルビジネスグループ ライフサイエンス営業部
TEL: 0120-667-010 / FAX: 0120-388-060 / MAIL: cytometry@sony.co.jp Web: <http://www.sony.co.jp/LS>



あなたの研究をお手伝いします!

気になる
ワードで検索!

「研究機器オンライン」に続き 「受託オンライン」をオープン!!

製品情報の充実
随時、追加・更新を
行っております。

HPトップバナーから



研究機器オンライン
トップへ!

受託オンライン
トップへ!



HPトップから
一目でラクラク
検索だテン!



研究機器オンラインの特徴

- ・研究用途に合わせた検索もラクラク!
- ・予算申請の金額に合わせた検索もラクラク!
- ・予算申請に便利・・・指定範囲の金額で検索が可能!
- ・あのメーカーの製品を
・・・フリーワード検索やメーカーの絞り込み検索も可能!

受託オンラインの特徴

- ・遺伝子発現解析や抗体作製からスクリーニング、
標本作製まで幅広い受託サービスを掲載。
- ・研究用途から受託サービス検索
・・・遺伝子工学、シーケンス解析、タンパク質工学などの
カテゴリ検索!
- ・キャンペーン情報の確認も可能
- ・あのメーカーの受託サービスを
・・・フリーワード検索やメーカーの絞り込み検索も可能!



株式会社 薬 研 社
YAKUKENSHA CO., LTD.

薬研社の研究機器オンライン・受託オンラインは、
PC、スマートフォンやタブレット端末からアクセス!

WEBサイト
随時更新中

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

薬 研 社

検索



薬研社ホームページ

まだないくすりを 創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。



astellas

www.astellas.com/jp/

アステラス製薬株式会社

未来人です。

少し先の未来から
来ました。

あなたが想像する未来では、

車が空を飛んでいますか。

ロボットがお世話してくれていますか。

ところで医療の未来はどうですか。

オーダーメイドの薬。

手のひらでわかる健康診断。

病気の事前予測。

バイオの力があれば、実現できるかも。

詳しくは未来で。



バイオでしか、
行けない未来がある。

すべての革新は患者さんのために



中外製薬

Roche ロシュ グループ

創造で、想像を超える。



第28回 日本循環薬理学会 事務局

東邦大学医学部薬理学講座

〒143-8540 東京都大田区大森西5-21-16

TEL : 03-3762-4151 (内2363)

FAX : 03-5493-5413

E-mail : 28thjaccp@ext.toho-u.ac.jp