

第29回 Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

日本循環薬理学会

第55回 Society for Hypertension Related Disease Model Research

高血圧関連疾患モデル学会

合同学会

栗林公園

プログラム・抄録集

基礎研究

－異分野融合の実践－

会期 2019年11月29日(金)・30日(土)

会場 高松センタービル

会長 西山 成 香川大学医学部 薬理学講座 教授

後援：特定非営利活動法人日本高血圧学会／公益社団法人日本薬理学会

第29回日本循環薬理学会 第55回高血圧関連疾患モデル学会 合同学会

基礎研究 －異分野融合の実践－

会 期：2019年11月29日(金)～30日(土)

会 場：高松センタービル

〒760-0023 香川県高松市寿町2-4-20

TEL：087-821-9574

会 長：西山 成（香川大学医学部 薬理学講座 教授）

後 援

特定非営利活動法人日本高血圧学会／公益社団法人日本薬理学会

合同学会事務局

香川大学医学部 薬理学講座

〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1

TEL：087-891-2125 FAX：087-891-2126

第29回日本循環薬理学会

Email：jacc29@med.kagawa-u.ac.jp

第55回高血圧関連疾患モデル学会

Email：shr55@med.kagawa-u.ac.jp

ご 挨拶



第29回日本循環薬理学会
第55回高血圧関連疾患モデル学会
合同学会

会長 西山 成

香川大学医学部 薬理学講座 教授

この度、高松にて第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会の合同学術集会をお世話させていただくことになり、大変光栄に存じます。最初に、本会の同時開催の実施に際して関係各位のご理解と格別のご配慮を賜りましたことを、この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

さて、今回の合同学術集会では、“基礎研究 ～異分野融合の実践～”というテーマで企画させていただきました。まずは、その企画について少し説明させていただきます。日本循環薬理学会と高血圧関連疾患モデル学会は、これまでヘルス・サイエンスの貢献に大きく寄与してきた重要な学会であると認識しております。私は学生の頃からずっと両学会に育ていただき、毎回、両学会で研究仲間と議論することを楽しみにしておりました。しかし、時代の流れに伴い、研究専門性の細分化に伴う学会の設立が相次ぎ、研究以外の業務の複雑化や少子高齢化の影響も重なって、研究者個々の学会参加に対する負担は増加の一途を辿るようになってきました。そのような研究を取り巻く社会状況の変化の中で、この合同学会が、これまで交わることがなかった異分野・異学会の方々との新しい出会いの場になればという思いを込め、“基礎研究 ～異分野融合の実践～”というテーマを掲げさせていただいた次第です。

学会が開催されます香川県は、瀬戸内海に面するおだやかな土地で、秋も深まる季節の観光や食べ物（うどんだけではありません）でも、きっと皆様の心を和ませてくれるものと信じております。大会スタッフによる手作りの会ではございますが、学生の方も気軽に参加できるように、しかも楽しんでいただけるロケーションでの表彰式・情報交換会も企画しております。

本学会の開催にあたり、ご支援とご協力をいただき改めて御礼申し上げます。この会が皆様の「新しい出会いの場」となるよう、多くのご参加を何卒宜しくお願い申し上げます。

プログラム委員一覧

日本循環薬理学会 (五十音順)

赤羽 悟美	東邦大学医学部 生理学講座 統合生理学分野
石澤 有紀	徳島大学大学院 AWA サポートセンター
久場 敬司	秋田大学大学院医学系研究科 分子機能学・代謝機能学講座
高井 真司	大阪医科大学大学院医学研究科 創薬医学講座
筒井 正人	琉球大学大学院医学研究科 薬理学
中田 徹男	京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野
西 英一郎	滋賀医科大学医学部 医学科 薬理学講座
西田 基宏	自然科学研究機構生命創成探究センター 心循環シグナル研究部門
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

高血圧関連疾患モデル学会 (五十音順)

上田 誠二	順天堂大学医学部 腎臓内科学
岸 拓弥	国際医療福祉大学 福岡保健医療学部 医学検査学科
熊井 俊夫	聖マリアンナ医科大学 遺伝子多型・機能解析学
野間 玄督	野間クリニック
長谷川 元	埼玉医科大学総合医療センター 腎・高血圧内科
福田 昇	日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科学
茂木 正樹	愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学
山本 和彦	近畿大学工学部 化学生命工学科 生物機能工学研究室
和気 秀文	順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科 スポーツ科学科

外部委員 (五十音順)

長谷川 雄	国際医療福祉大学 福岡保健医療学部 作業療法学科
宮下 和季	慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科
山本 浩一	大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学

高血圧関連疾患モデル学会 理事

■理事長

家森 幸男 武庫川女子大学国際健康開発研究所

■運営統括理事

並河 徹 島根大学医学部 病理学講座 病態病理学

■国際担当

伊藤 裕 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

加藤 規弘 国立国際医療研究センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部

福田 昇 日本大学総合科学研究所

楽木 宏実 大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学

■庶務担当

丹羽 正美 医療法人共生会長崎友愛病院

和気 秀文 順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科 スポーツ科学科

■会計担当

西山 成 香川大学医学部 薬理学講座

吉岡 充弘 北海道大学大学院医学研究院 薬理学分野 神経薬理学教室

■編集担当

廣岡 良隆 国際医療福祉大学、高木病院 高血圧・心不全センター

向山 政志 熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学講座

■監事

河村 博 学校法人明星学園MJG心血管研究所

高橋 伯夫 医療法人幸生会琵琶湖中央病院

高血圧関連疾患モデル学会 あり方委員

■委員長

並河 徹 島根大学医学部 病理学講座 病態病理学

■委員

加藤 規弘 国立国際医療研究センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部

西山 成 香川大学医学部 薬理学講座

福田 昇 日本大学総合科学研究所

廣岡 良隆 国際医療福祉大学、高木病院 高血圧・心不全センター

向山 政志 熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学講座

楽木 宏実 大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学

和気 秀文 順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科 スポーツ科学科

日本循環薬理学会 幹事

■会長

吉栖 正典 奈良県立医科大学 薬理学講座

■幹事

光山 勝慶 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
井上 隆司 福岡大学大学院医学研究科 人体生物系細胞分子制御学
杉山 篤 東邦大学医学部 薬理学講座
西山 成 香川大学医学部 薬理学講座
中田 徹男 京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野
古川 哲史 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 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 大阪医科大学大学院医学研究科 創薬医学講座
赤羽 悟美 東邦大学医学部 生理学講座 統合生理学分野
筒井 正人 琉球大学大学院医学研究科 薬理学
沢村 達也 信州大学学術研究院 医学系分子病態学教室
久場 敬司 秋田大学大学院医学系研究科 分子機能学・代謝機能学講座
西田 基宏 自然科学研究機構生命創成探究センター 心循環シグナル研究部門
石澤 啓介 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学分野
今村 武史 鳥取大学医学部 薬理学・薬物療法学教室
黒川 洵子 静岡県立大学薬学部 生体情報分子解析学教室
山脇 英之 北里大学獣医学部 獣医薬理学研究室

■幹事・監事

石井 邦明 山形大学医学部 薬理学講座
山田 充彦 信州大学医学部 分子薬理学教室

次回大会開催案内

第30回日本循環薬理学会

会 長：久場 敬司
会 期：2020年(令和2年)11月27日(金)
会 場：秋田県総合保健センター(秋田市千秋久保田町)

第56回高血圧関連疾患モデル学会学術総会

会 長：下澤 達雄
会 期：2020年(令和2年)11月14日(土)～15日(日)
会 場：一番町進興ビル(千代田区一番町)

参加者へのご案内

1. 参加受付

受付時間 11月29日(金) 8:15～18:00

11月30日(土) 8:15～12:00

受付場所 総合受付(12F 小ホール)

2. 参加費(現金受付のみ)

学会参加費

会員 5,000円

非会員 7,000円

大学院生(医師) 5,000円

大学院生・留学生(非医師) 2,000円

医学部学生 無料 ※学生は証明書を呈示してください

合同学会高得点演題・Poster Award(合同学会会長賞)・YIA授賞式／懇親会参加費(電車賃含む)

一般 3,000円

大学院生 2,000円

留学生・学部学生 1,000円

- ・抄録について発送はせず、当日総合受付でのお渡しとなります。
- ・学会及び懇親会会場では必ず参加証(兼領収書)に所属・氏名を記入のうえ、携帯してください。
- ・参加証(兼領収書)の再発行はできませんので大切に保管してください。

3. 年会費・新入会受付(高松センタービル 12F 小ホール)

高血圧関連疾患モデル学会

会期中に「新入会手続き」を承ります。会場受付の「学会事務局」デスクに入会申込書をご用意しておりますのでお立ちよりください。年会費につきましては、「学会事務局」デスクにて納入手続きを行っております。

＜高血圧関連疾患モデル学会 事務局＞

〒602-0933 京都市上京区武者小路町416-101号

TEL: 075-366-8309 FAX: 075-366-8310 E-mail: shr@fancy.ocn.ne.jp

日本循環薬理学会

会期中に「新入会手続き」を承ります。会場受付の「学会事務局」デスクに入会申込書をご用意しておりますので入会希望の方はお立ちよりください。後日、年会費等の書類を送付いたします。

＜日本循環薬理学会 事務局＞

〒761-0434 香川県木田郡三木町池戸1750-1

TEL: 087-891-2125 FAX: 087-891-2126 E-mail: yakuri@med.kagawa-u.ac.jp

4. 合同学会高得点演題・Poster Award (合同学会会長賞)・YIA 授賞式／懇親会

参加者の意見交換を目的として、学会開催1日目に授賞式・懇親会を開催いたします。

また、合同学会高得点演題・Poster Award (合同学会会長賞)・YIA 授賞式も併せて開催いたします。

お誘いあわせの上、ぜひご参加ください。

日時 11月29日(金) 19:15～21:00

会場 高松琴平電気鉄道 仏生山駅 構内停車電車

※初日プログラム終了後、会場から誘導いたします。

※定員に達し次第、受付を終了させていただく場合がございます。お早めの受付をお願いいたします。

※懇親会場となる電車車両内に、お荷物を置いていただくことになります。大型スーツケース等はスペースの関係から、お預かりしかねます事をご了承ください。

※参加証が電車乗車券となりますので必ず携帯ください。

5. クローク

受付場所 高松センタービル 12F 小ホール

受付日時 11月29日(金) 8:15～18:30

11月30日(土) 8:15～12:30

※貴重品や壊れ物、生もの及び傘はお預かりできませんのであらかじめご了承ください。

6. 休憩コーナー

11月29日(金)のみ5F 504号室と501号室に休憩コーナーをご用意いたします。

※501号室ではドリンクサービスも用意しております。

7. Wi-Fi コーナー

12F 大ホール「第1会場」、5F 501号室「第4ポスター会場」の会場内のみWi-Fiデータ通信がご利用いただけます。

12F 大ホール「第1会場」 TCB-001／パスワード：TCB-8219574

5F 501号室「第4ポスター会場」 TCB-002／パスワード：TCB-8219574

8. PC発表データの受付

学会当日に発表データの受付を行います。セッション開始30分前までにPCセンターにて、発表データの試写ならびに受付をお済ませください。

受付場所 PCセンター(12F 第1会場前ロビー)

受付時間 11月29日(金) 8:15～17:30

11月30日(土) 8:15～11:30

※朝一番のセッションの方につきましては、PCデータ受付の開始時間より対応させていただきます。なお、データ受付が混雑している場合につきましては、各会場のPCオペレータが直接、口演発表会場にてデータ受付させていただきますので、混雑時は直接会場へお越しください。

9. その他

1) 会場内では、携帯電話をマナーモードに設定してください。

2) 会場内は全館禁煙です。

3) 会長の許可の無い掲示・展示・印刷物の配布・録音・写真撮影・ビデオ撮影は固くお断りいたします。

※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ございますのでご了承ください。

座長・発表者へのご案内

1. 進行情報

セッション	発表	質疑
家森賞・中尾賞・SHR 賞受賞講演	15分	5分
シンポジウム1・2・3	15分	5分
高得点演題(合同)	8分	4分
YIA(循環薬理)	10分	5分
一般演題(循環薬理口演)	9分	3分
一般演題(SHR口演)	8分	4分
ポスター発表(合同)	4分	3分

- ・発表終了1分前にベル1回、終了時にベル2回、1分後にはベル3回を鳴らしてお知らせします。
円滑な進行のため、時間厳守をお願いします。

2. 座長の皆さまへ

12F「座長受付」にて参加費を添えてご登録をお願いいたします。

◆口演セッション

- ・各セッションの進行は座長にお任せいたしますので、活発な討論が行われるよう進行をお願いします。
プログラムの進行にご協力ください。担当セッション開始予定時刻の10分前までに、会場内前方の「次座長席」にご着席ください。

◆ポスターセッション

- ・担当セッション開始予定時刻の5分前までに、5F 第4ポスター会場前の「受付」にお立ち寄りいただき、座長用リボンと指示棒をお受取りください。アナウンスはいたしませんので、担当セッションのパネルの前で待機していただき、所定の時刻より開始してください。セッション終了後、指示棒は「受付」にご返却ください。

3. 審査員の皆さまへ

◆日本循環薬理学会 YIA セッション

- ・セッション開始10分前までに12F「総合受付」にお越しください。審査用紙をお渡しいたします。
- ・候補演題の演題発表が全て終了しましたら、審査用紙を受付へご提出ください。

◆ポスターセッション

- ・セッション開始5分前までに5F 第4ポスター会場の「受付」にお越しください。審査用紙をお渡しいたします。
- ・候補演題の演題発表が全て終了しましたら、審査用紙を「受付」へご提出ください。

4. 発表者の皆さまへ

◆利益相反の開示

第29回日本循環薬理学会・第55回高血圧関連疾患モデル学会合同学会では研究の学会発表での公明性を確保するため、筆頭演者および共同演者全員の利益相反状態について自己申告を行ってください。
口演発表の際にはスライドの1枚目で、ポスター発表冒頭部にて開示ください。

◆口演セッション 試写・発表方法

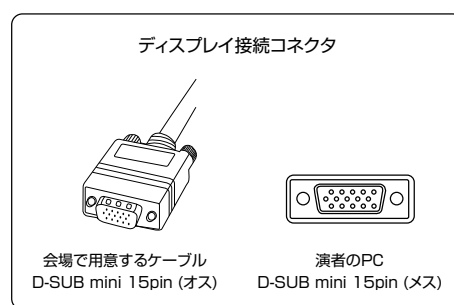
- ・口演発表はすべてPC発表(PowerPoint)のみといたします。
- ・発表データは、Windows PowerPoint 2007～2016のバージョンで作成してください。
- ・PowerPointの「発表者ツール」は使用できません。発表用原稿が必要な方は各自ご準備ください。

<データ発表の場合>

- ・作成に使用されたPC以外でも必ず動作確認を行っていただき、USBフラッシュメモリーでご持参ください。
- ・フォントは文字化け、レイアウト崩れを防ぐため下記フォントを推奨いたします。
MSゴシック, MSPゴシック, MS明朝, MSP明朝
Arial, Century, Century Gothic, Times New Roman
- ・発表データは学会終了後、事務局で責任を持って消去いたします。

<PC本体持込みによる発表の場合>

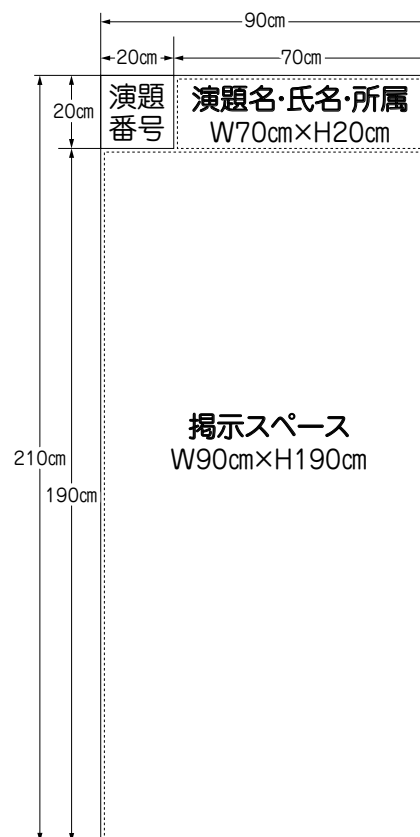
- ・Macintoshで作成したものと動画・音声データを含む場合は、必ずご自身のPC本体をお持込みください。
- ・会場で用意するPCケーブルコネクタの形状は、D-SUB mini 15pin(図参照)です。この出力端子を持つPCをご用意いただくか、この形状に変換するコネクタを必要とする場合には必ずご持参ください。デジタル出力(HDMI)の出力端子しか無いPCはHDMI→D-SUBの変換アダプターも必要です。電源ケーブルもお忘れなくお持ちください。
- ・再起動をすることがありますので、パスワード入力は“不要”に設定してください。
- ・スクリーンセーバーならびに省電力設定は事前に解除しておいてください。
- ・動画データ使用の場合は、Windows Media Playerで再生可能であるものに限定いたします。



(図)

◆ポスターセッション

- ・ポスターの貼付スペースは、横90cm×縦190cmの範囲内とします。演題名・氏名・所属は、パネル上方の演題番号の横に横20cm×縦70cmでおさまるようにご自身でご準備ください。演題番号と画鋏は、事務局で準備いたします。
- ・ポスター貼付・撤去スケジュール
貼付 11月29日(金) 8:45～14:00
撤去 11月29日(金) 17:15～18:10
※ポスター撤去時間は厳守してください。時間になり次第、処分いたします。
- ・演者受付は不要です。セッション開始5分前までにご自身のパネルの前で待機してください。



◆合同学会高得点演題・ポスター・YIA発表者の皆様へ

合同学会高得点演題・Poster Award(合同学会会長賞)・YIA受賞者の授賞式は11月29日(金) 19:15～21:00の合同学会懇親会(琴電仏生山駅構内停車電車)にて行います。候補者・発表者の皆様は必ずご参加ください。

学会行事のご案内

1. 高血圧関連疾患モデル学会 あり方委員会・理事会

日時 11月28日(木) 15:00～16:00 あり方委員会

16:00～17:00 理事会

会場 高松センタービル 10F「1004号室」

2. 日本循環薬理学会 幹事会

日時 11月28日(木) 16:00～17:00

会場 高松センタービル 10F「1005号室」

3. 高血圧関連疾患モデル学会 評議員会・総会

日時 11月29日(金) 11:00～11:10 評議員会

11:10～11:20 総会

会場 高松センタービル 12F「大ホール」

4. 家森賞・中尾賞・SHR賞 授賞式

日時 11月29日(金) 11:20～

会場 高松センタービル 12F「大ホール」

5. 合同学会高得点演題・Poster Award (合同学会会長賞)・YIA授賞式／懇親会

日時 11月29日(金) 19:15～21:00

会場 高松琴平電気鉄道 仏生山駅 構内停車電車

※初日プログラム終了後、会場から誘導いたします。

※参加証が電車乗車券となりますので必ず携帯ください。



2019年11月29日(金)

19:15～21:00(予定)

参加費(高松築港～仏生山駅:往復交通費込)

3,000円(一般)

2,000円(医師以外の院生)

1,000円(留学生・学部学生)

電車でGo!

懇親会・授賞式会場 in 仏生山駅

高松築港発車時刻

仏生山到着時刻

18時45分(琴平行き)

19時02分

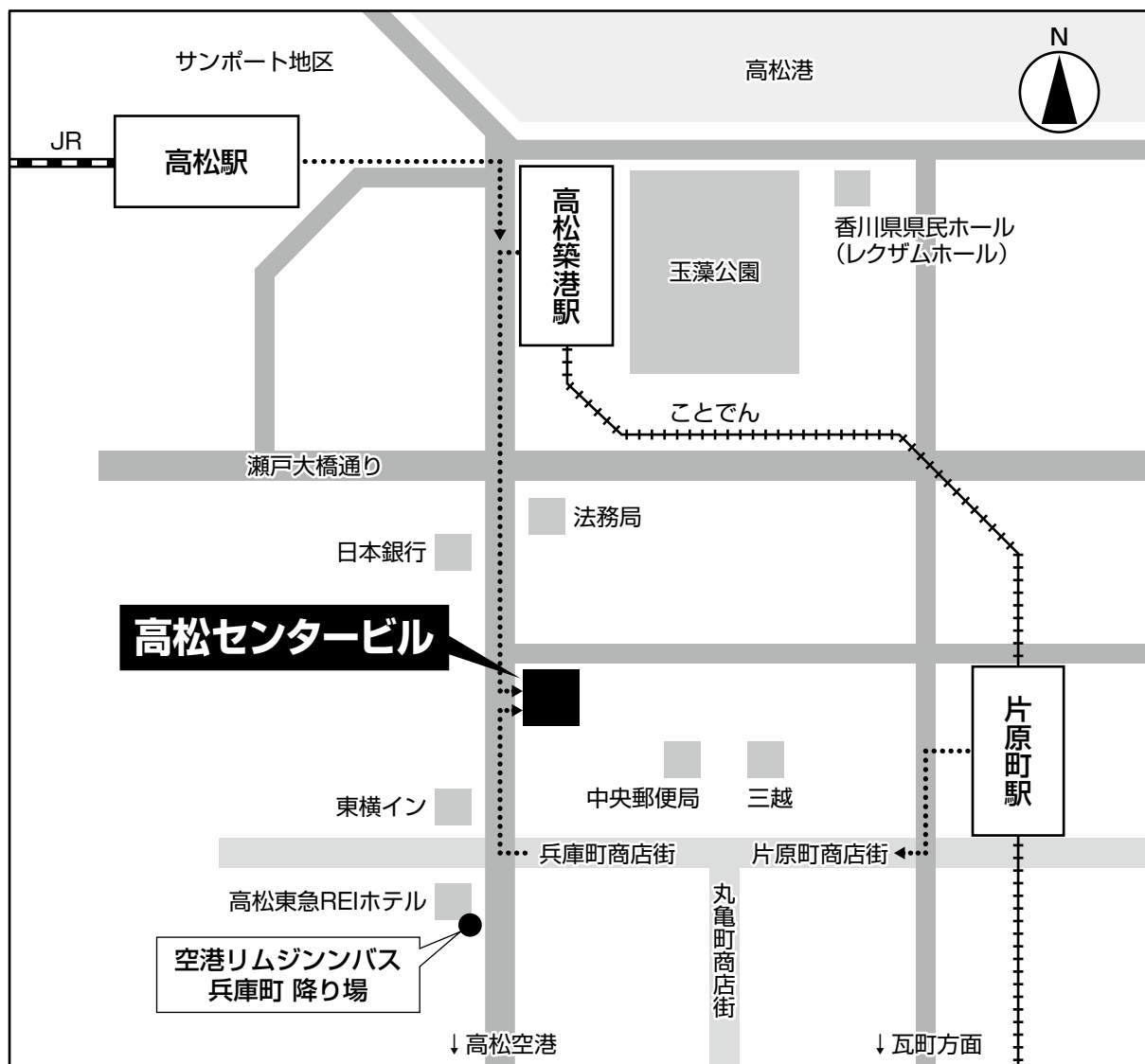
19時00分(竜宮行き)

19時17分

初日プログラム終了後、会場から誘導いたします。

※詳細はp7, p8をご覧ください

交通のご案内



◆鉄道でお越しの方

JR高松駅から徒歩約10分

ことでん高松築港駅から徒歩約6分

◆飛行機でお越しの方

高松空港リムジンバス「JR高松駅行」に乗車、バス停「兵庫町」で下車ください。

(約35分 運賃750円) 兵庫町バス停から徒歩1分

バス時刻表 (<http://www.kotoden.co.jp/publichtm/bus/limousine/index.html>)

時刻表は変更されますので、直前のご確認をお願いします。

◆自家用車でお越しの方

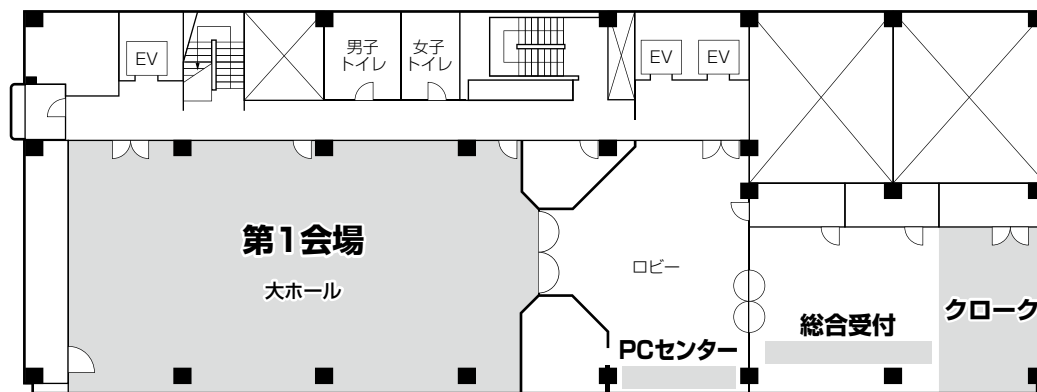
徳島から高松中央I.Cより約20分、高知・松山から高松西I.Cより約20分

施設専用駐車場は台数が限られております。

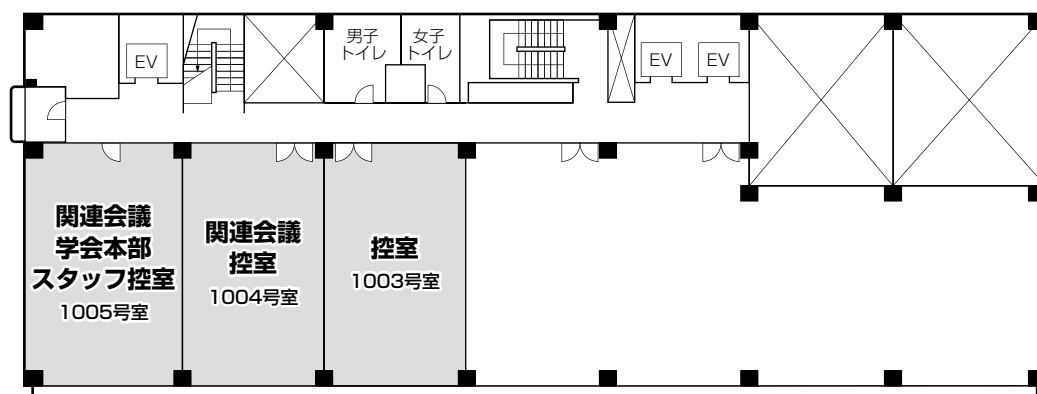
近隣のコインパーキングをご利用ください (有料)。

会場案内図

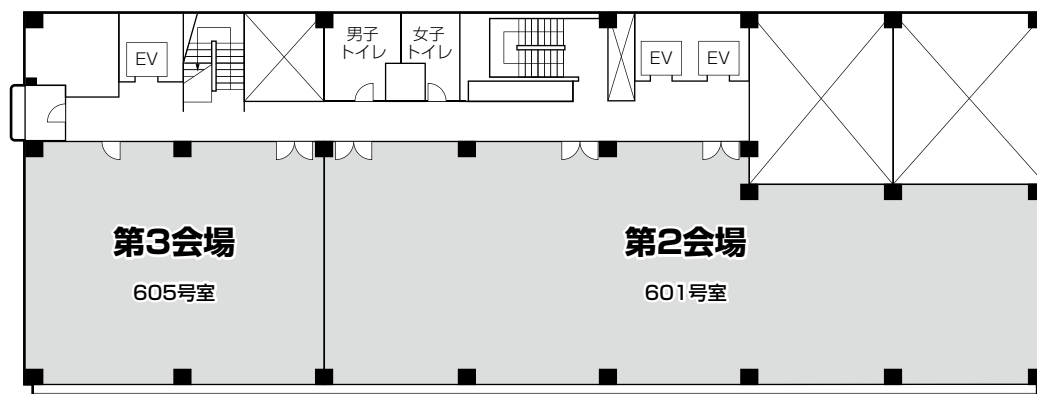
12F



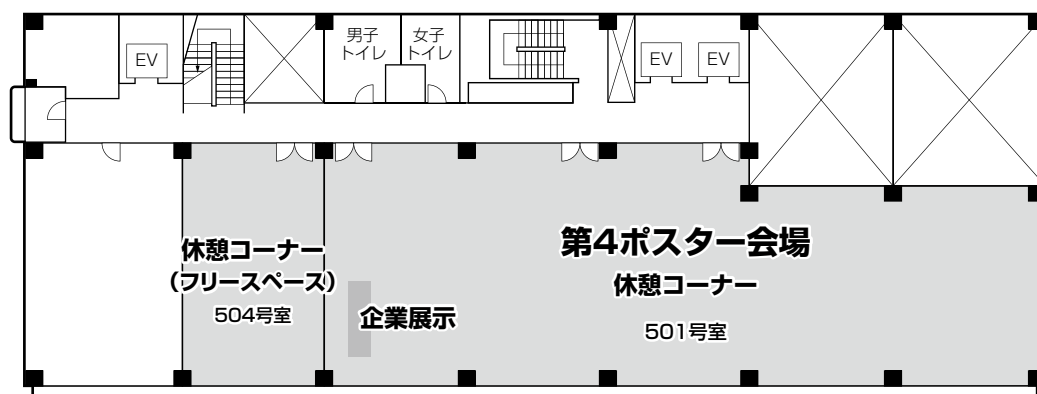
10F



6F



5F



日 程 表

11月29日(金)			
	第1会場(12F 大ホール)	第2会場(6F 601号室)	第3会場(6F 605号室)
9:00	8:40~8:45 開会式		
	8:45~9:30 合同学会 高得点演題 K-1~K-4 座長：富田 拓郎、中川 慎介	8:45~9:45 循環薬理 一般演題 口演1 JO1-1~JO1-5 座長：赤羽 悟美	8:45~9:45 SHR 一般演題 口演1 SO1-1~SO1-5 座長：茂木 正樹
10:00	9:40~10:55 循環薬理 YIA候補演題 YIA-1~YIA-5 座長：山田 充彦、吉栖 正典	9:45~10:35 SHR 一般演題 口演2 SO2-1~SO2-4 座長：長洲 一	9:45~10:35 SHR 一般演題 口演3 SO3-1~SO3-4 座長：山本 和彦
11:00	11:00~11:10 SHR 評議員会	10:35~11:30 SHR 一般演題 口演4 SO4-1~SO4-4 座長：和気 秀文	10:35~11:30 循環薬理 一般演題 口演2 JO2-1~JO2-4 座長：村田 幸久
	11:10~11:20 SHR 総会		
	11:20~12:25 SHR 家森賞・中尾賞・SHR賞 授賞式 受賞講演 座長：家森 幸男、中尾 一和、荻原 俊男	11:30~12:20 循環薬理 一般演題 口演3 JO3-1~JO3-4 座長：高井 真司	11:30~12:20 SHR 一般演題 口演5 SO5-1~SO5-4 座長：筒井 正人
13:00	12:30~13:20 ランチョンセミナー 「DKDを合併した糖尿病患者に対する新たな治療戦略」 座長：伊藤 裕 演者：佐野 元昭 共催：大正製薬株式会社		12:30~13:20 循環薬理 YIA選考会・幹事会
14:00	13:30~15:10 シンポジウム1 「ボーダレスバイオフロー」 SY1-1~SY1-5 座長：中田 徹男、並河 徹		
15:00	15:20~16:10 スポンサードレクチャー1 「糖尿病は専門ではない循環器研究者の僕が考える SGLT2阻害薬 ～この学会だからこそできる深論～」 座長：長谷川 元 演者：岸 拓弥 共催：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社/日本イーライリリー株式会社		
16:00			
17:00			
18:00	17:25~18:15 スポンサードレクチャー2 「レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系研究 の新展開 ～老化、高血圧、MRB～」 座長：伊藤 貞嘉 演者：榮木 宏実 共催：第一三共株式会社		
19:15~21:00 合同学会高得点演題・Poster Award(合同学会会長賞)・YIA授賞式/懇親会(琴電仏生山駅構内停車電車)/次会長あいさつ			

11月29日(金)	
第4ポスター会場 (5F 501号室)	
9:00	
10:00	
11:00	
12:00	8:45~14:00 ポスター掲示
13:00	8:45~16:15 ポスター閲覧
14:00	
15:00	<div> <p>ポスター1 (SHR) P1-1~P1-5 座長：長谷川 雄</p> <p>ポスター2 (SHR) P2-1~P2-6 座長：森澤 紀彦</p> <p>ポスター3 (循環薬理) P3-1~P3-6 座長：石澤 啓介</p> <p>ポスター4 (循環薬理) P4-1~P4-6 座長：中野 大介</p> </div>
16:00	
17:00	16:15~17:15 ポスター発表
18:00	17:15~18:10 ポスター撤去

11月30日(土)	
第1会場 (12F 大ホール)	
9:00	
10:00	9:00~10:20 シンポジウム2 「循環薬理・SHR関連領域における最先端研究1」 SY2-1~SY2-4 座長：廣岡 良隆、福田 昇
11:00	10:30~11:30 シンポジウム3 「循環薬理・SHR関連領域における最先端研究2」 SY3-1~SY3-3 座長：石澤 有紀、西田 基宏
12:00	11:35~11:45 閉会式
13:00	
14:00	
15:00	
16:00	
17:00	
18:00	

プログラム

11月29日(金)

第1会場 (12F 大ホール)

8:40～8:45 開会式

8:45～9:30 合同学会 高得点演題

座長：富田 拓郎（信州大学医学部 分子薬理学教室）
中川 慎介（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医科薬理）

K-1 レニン-アンジオテンシン系の拮抗系の骨格筋老化における役割の解明

○竹下 ひかり¹⁾、山本 浩一¹⁾、樂木 宏実¹⁾、茂木 正樹²⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学、2) 愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学

K-2 MRTF-Aはマクロファージ機能を制御して動脈硬化形成に関わる

○安 健博¹⁾²⁾、成瀬 妙子²⁾、日野原 邦彦²⁾、副島 友莉恵³⁾、沢辺 元司³⁾、
中川 靖章⁴⁾、桑原 宏一郎⁵⁾、久場 敬司¹⁾、木村 彰方²⁾

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) 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態分野、
3) 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 分子病態検査学分野、
4) 京都大学医学部 循環器内科、5) 信州大学医学部 循環器内科

K-3 CCR4-NOT脱アデニル化因子による心臓リモデリング抑制作用の解析

○山口 智和¹⁾、佐藤 輝紀²⁾、湊 隆文¹⁾、安 健博¹⁾、星崎 みどり³⁾、渡邊 博之²⁾、
今井 由美子³⁾、山本 雅⁴⁾、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 循環器内科学呼吸器内科学講座、
3) 医薬基盤・健康・栄養研究所、4) 沖縄科学技術大学院大学 細胞シグナルユニット

K-4 初期応答転写因子1はメバロン酸二リン酸脱炭酸酵素の転写を抑制しSHRSPにおける血清コレステロールを低下させる

○徳永 吏紀¹⁾、水谷 友莉香¹⁾、志摩 亜季保²⁾、松岡 浩史¹⁾、道原 明宏¹⁾²⁾

1) 福山大学薬学部、2) 福山大学大学院薬学研究科

座長：山田 充彦（信州大学医学部 分子薬理学教室）

吉栖 正典（奈良県立医科大学 薬理学講座）

YIA-1 ドラッグリポジショニング手法を用いたシスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬探索

○合田 光寛¹⁾²⁾、神田 将哉¹⁾、前川 晃子²⁾、吉田 愛美²⁾、新村 貴博²⁾、
石澤 有紀³⁾、座間味 義人¹⁾²⁾、中馬 真幸⁴⁾、武智 研志⁴⁾、福島 圭穰⁵⁾、
藤野 裕道⁵⁾、土屋 浩一郎⁶⁾、堀ノ内 裕也⁷⁾、池田 康将⁷⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾

1) 徳島大学病院 薬剤部、2) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学、
3) 徳島大学 AWAサポートセンター、4) 徳島大学病院 臨床試験管理センター、
5) 徳島大学薬学部 生命薬理学、6) 徳島大学薬学部 医薬品機能生化学、
7) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学

YIA-2 肺動脈高血圧症の病態形成におけるTRPM7チャンネルの役割の検討

○平石 敬三¹⁾、倉原 琳¹⁾²⁾、崔 媛媛¹⁾、井上 隆司¹⁾

1) 福岡大学医学部 生理学、2) 香川大学医学部 自律機能生理学

YIA-3 モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおけるIV型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖分解産物canstatinの右心肥大及び線維化抑制作用

○杉山 彰、改正 茉侑奈、岡田 宗善、山脇 英之

北里大学獣医学部 獣医薬理学研究室

YIA-4 転写因子Old Astrocyte Specifically Induced Substance (OASIS) は新規腎線維化制御因子である

○尾花 理徳¹⁾、山本 彩葉¹⁾、中江 崇文¹⁾、三宅 芳明¹⁾、原田 雄生¹⁾、
光岡 小百合¹⁾、前田 真貴子²⁾、今泉 和則³⁾、松本 浩太郎¹⁾、藤尾 慈¹⁾²⁾

1) 大阪大学薬学研究科 臨床薬効解析学分野、
2) 大阪大学薬学研究科 先進臨床薬理学研究プロジェクト、
3) 広島大学医系科学研究科 分子細胞情報学

YIA-5 TMEM16Aの脳微小血管内皮細胞における細胞増殖及び細胞遊走への関与

○鈴木 貴久、安本 美貴、鈴木 良明、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

座長：家森 幸男（武庫川女子大学国際健康開発研究所）

中尾 一和（京都大学大学院医学研究科 メディカルイノベーションセンター）

荻原 俊男（森ノ宮医療大学）

家森賞 胎児期低栄養での幹細胞メモリー異常による腎障害および高血圧発症メカニズム

○清水 翔一¹⁾、福田 昇²⁾³⁾、片川 まゆみ²⁾、深澤 みゆき²⁾、諸橋 環¹⁾、
高橋 昌里¹⁾⁴⁾、金田 篤志⁵⁾、阿部 雅紀²⁾、森岡 一朗¹⁾

1) 日本大学医学部 小児科学、2) 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科学、

3) 日本大学総合科学研究所、4) 板橋中央総合病院、5) 千葉大学 分子腫瘍学

中尾賞 アルポート症候群の診断法開発のトランスレーション研究

○松山 誠¹⁾、難波 真澄¹⁾、小林 朋絵¹⁾、河野 真優美¹⁾、古家野 孝行¹⁾、
福島 正樹¹⁾²⁾

1) 重井医学研究所 分子遺伝部門、2) 重井医学研究所附属病院

SHR賞 加齢に伴う食塩感受性高血圧発症機序の解明

○河原崎 和歌子¹⁾、水野 理介²⁾、西本 光宏¹⁾、鮎澤 信宏¹⁾、広浜 大五郎¹⁾、
大庭 成喜¹⁾、丸茂 丈史¹⁾、藤田 敏郎¹⁾

1) 東京大学先端科学技術研究センター 臨床エビデンス・遺伝学、

2) 岡山理科大学 獣医薬理学講座

座長：伊藤 裕（慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科）

「DKDを合併した糖尿病患者に対する新たな治療戦略」

佐野 元昭

慶應義塾大学医学部 循環器内科

共催：大正製薬株式会社

座長：中田 徹男（京都薬科大学病態薬科学系 臨床薬理学分野）

並河 徹（島根大学医学部 病理学講座病態病理学）

「ボーダレスバイオフィロー」

SY1-1 臓器連関の一時的ひずみを利用した血液内科臨床と不可逆的ひずみによる造血器疾患

○片山 義雄

神戸大学医学部附属病院 血液内科

SY1-2 睡眠障害が骨髄でのマクロファージの分化・増殖のダイナミズムを修飾して動脈硬化を促進させる機序について

○佐野 元昭、安西 淳

慶應義塾大学医学部 循環器内科

SY1-3 エクソソームによって明らかにされるボータレスバイオフィロー

○小坂 展慶、落谷 孝広

東京医科大学医学総合研究所

SY1-4 ウィルス疾患のひずみを受け止める骨髄

○幸谷 愛

東海大学医学部 先端医療科学

SY1-5 酸素添加により生成される生理活性分子の、質量分析による可視化

○杉浦 悠毅

慶應義塾大学医学部 医化学教室

15:20～16:10 **スポンサードレクチャー 1**

座長：長谷川 元（埼玉医科大学総合医療センター 腎・高血圧内科学、血液浄化センター）

「糖尿病は専門ではない循環器研究者の僕が考える SGLT2 阻害薬 ～この学会だからこそできる深論～」

岸 拓弥

国際医療福祉大学 福岡保健医療学部

共催：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社／日本イーライリリー株式会社

17:25～18:15 **スポンサードレクチャー 2**

座長：伊藤 貞嘉（公立刈田総合病院）

「レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系研究の新展開 ～老化、高血圧、MRB～」

楽木 宏実

大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学

共催：第一三共株式会社

8:45~9:45 循環薬理 一般演題 口演1

座長：赤羽 悟美 (東邦大学医学部 生理学講座統合生理学分野)

JO1-1 腎障害時の血管内皮機能低下における尿毒素の関与

○中川 恵輔¹⁾、下村 彩¹⁾、山本 淳彦¹⁾、小渕 修平²⁾、大喜多 守¹⁾、松村 靖夫¹⁾

1) 大阪薬科大学 病態分子薬理、2) 兵庫医療大学薬学部 薬理学分野

JO1-2 高コレステロール食負荷ウサギの冠動脈における可溶性グアニル酸シクラーゼ酸化還元状態

○田和 正志¹⁾、益岡 尚由¹⁾、山下 優香¹⁾、中野 克哉¹⁾、西尾 眞友¹⁾、岡村 富夫²⁾、石橋 隆治¹⁾

1) 金沢医科大学 薬理学講座、2) 滋賀医科大学 薬理学講座

JO1-3 大規模医療情報を活用した抗がん剤誘発心筋症予防薬の探索

○新村 貴博¹⁾、座間味 義人¹⁾²⁾、齊藤 広海¹⁾、神田 将哉²⁾、合田 光寛²⁾、武智 研志³⁾、中馬 真幸³⁾、石澤 有紀⁵⁾、堀ノ内 裕也⁴⁾、池田 康将⁴⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾

1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学分野、2) 徳島大学病院 薬剤部、3) 徳島大学病院 臨床試験管理センター、4) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野、5) 徳島大学 AWA サポートセンター

JO1-4 インスリンシグナル破綻に伴う1型糖尿病に合併した心筋症発症の分子機序

○三上 義礼¹⁾、浜口 正悟²⁾、伊藤 雅方¹⁾、村上 慎吾³⁾、行方 衣由紀²⁾、富田 太一郎¹⁾、大島 大輔¹⁾、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

JO1-5 三種混合麻酔がマウス循環機能におよぼす影響

○狩野 泰輝、菅沼 由唯、池本 和久、一瀬 千穂、近藤 一直

藤田医科大学医学部 薬理学

9:45~10:35 SHR 一般演題 口演2

座長：長洲 一 (川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学)

SO2-1 聴覚学習を介した新たな行動試験法の開発

○阿部 康範¹⁾²⁾、外山 研介¹⁾、羽藤 直人²⁾、茂木 正樹¹⁾

1) 愛媛大学医学系研究科 薬理学、2) 愛媛大学医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

SO2-2 選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー エサキセレノンの高活性・高選択性に関する構造基盤

○高橋 瑞稀¹⁾、生方 修¹⁾、本間 剛²⁾、鶴岡 弘幸²⁾、半沢 宏之¹⁾

1) 第一三共RDノバーレ株式会社、2) 第一三共株式会社

SO2-3 片側尿管結紮による腎線維化に対する尿細管細胞内NFAT5の役割の検討

○小野 真、松尾 尚美、泉 裕一郎、江口 剛人、平松 晶子、中山 裕史、
井上 秀樹、柿添 豊、栗原 孝成、向山 政志

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学

SO2-4 糖尿病モデルマウスを用いた(プロ)レニンワクチンによる糖尿病性網膜症、腎症に対する薬理効果の検討

○林 宏樹¹⁾、横田 陽匡²⁾、中神 啓徳¹⁾

1) 大阪大学大学院 健康発達医学寄附講座、2) 日本大学医学部 視覚科学眼科学分野

10:35~11:30 SHR 一般演題 口演4

座長：和気 秀文(順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科 スポーツ科学科)

SO4-1 尿毒症物質AGEsの血管石灰化進展への関与

○長澤 肇¹⁾、上田 誠二¹⁾、薮内 純子¹⁾、大塚 智之¹⁾、神田 怜生¹⁾、
海部 久美子²⁾、山岸 昌一³⁾、鈴木 祐介¹⁾

1) 順天堂大学医学部 腎臓内科学講座、2) 海部医院、3) 昭和大学医学部 糖尿病代謝内分泌内科

SO4-2 高血圧関連遺伝子COMMD5/HCaRGは腎がん幹細胞の働きを抑制し、腫瘍増大や血管新生を抑制する

○池田 迅¹⁾、松田 裕之¹⁾、小笠原 茉衣子¹⁾、遠藤 守人²⁾、福田 昇³⁾、
Hamet Pavel⁴⁾、Tremblay Johanne⁴⁾

1) 日本大学医学部 内科学系総合診療学分野、2) 八戸学院大学健康医療学部 人間健康学科、
3) 日本大学総合科学研究所、4) University of Montreal

SO4-3 高血圧関連遺伝子COMMD5/HCaRGのAutophagy制御を介した尿細管保護作用の検討

○小笠原 茉衣子¹⁾、松田 裕之¹⁾、福田 昇²⁾、Hamet Pavel³⁾、Tremblay Johanne³⁾

1) 日本大学医学部 内科学系総合診療学分野、2) 日本大学総合科学研究所、
3) University of Montreal

SO4-4 Osteocrin/Npr3の腎障害における意義

○森 慶太¹⁾、半田 貴也²⁾、生島 昭恵²⁾、石井 輝²⁾、金井 有吾³⁾、八十田 明宏³⁾、
望月 直樹⁴⁾、高橋 信行⁵⁾、柳田 素子²⁾、横井 秀基²⁾

1) 京都大学メディカルイノベーションセンター TMKプロジェクト、2) 京都大学 腎臓内科、
3) 京都大学 糖尿病・内分泌・栄養内科、4) 国立循環器病研究センター研究所 細胞生物学部、
5) 東北大学 臨床薬学

11:30~12:20 循環薬理 一般演題 口演3

座長：高井 真司(大阪医科大学大学院医学研究科 創薬医学講座)

JO3-1 β 受容体遮断は薬物性 I_{Ks} 抑制によるtorsade de pointes (TdP)の誘発率を高める：Sotalol光学異性体を用いた検討

○後藤 愛¹⁾、中瀬古(泉) 寛子¹⁾²⁾、長澤(萩原) 美帆子²⁾、千葉 浩輝¹⁾、
神林 隆一²⁾、布井 啓雄²⁾、松本 明郎³⁾、杉山 篤¹⁾²⁾³⁾

1) 東邦大学大学院医学研究科、2) 東邦大学医学部 薬理学講座、
3) 東邦大学医学部 加齢薬理学講座

JO3-2 高血圧症におけるリンパ管収縮性機能の検討

○向田 昌司、水野 理介、尾崎 博

岡山理科大学獣医学部 獣医学科

JO3-3 血管平滑筋の表現型スイッチにおける TRPC6 チャンネルの重要性の解明

○富田 拓郎¹⁾、西田 基宏^{2) 3) 4)}

1) 信州大学医学部 分子薬理学教室、2) 自然科学研究機構・生命創成探究センター、

3) 自然科学研究機構・生理学研究所、4) 九州大学大学院薬学研究院

JO3-4 Dahl salt-sensitive ratにおける酸化ストレスを介した腎尿細管障害進展と vanin-1 の関与

○細畑 圭子¹⁾、金 徳男²⁾、高井 真司²⁾、岩永 一範¹⁾

1) 大阪薬科大学臨床薬学教育研究センター、2) 大阪医科大学大学院医学研究科 創薬医学部門

8:45~9:45 SHR 一般演題 口演1

座長：茂木 正樹（愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学）

SO1-1 フルクトース投与によるSGLT-5発現亢進に伴う体液依存性血圧上昇に関する基礎的検討

○原 宏明¹⁾、高柳 佳織¹⁾²⁾、寺尾 政昭¹⁾、黒澤 明¹⁾、岩下 山連¹⁾、清水 泰輔¹⁾、長谷川 元¹⁾

1) 埼玉医科大学総合医療センター 腎・高血圧内科、2) 石川記念会川越駅前クリニック

SO1-2 転写因子TWIST1は補体C3を増加しSHRの腎内RA系を活性化し高血圧病態、腎線維化を引き起こしている

○大月 伯恭¹⁾、福田 昇¹⁾²⁾、森内 正理¹⁾、常見 明子¹⁾、深澤 みゆき¹⁾、阿部 雅紀¹⁾

1) 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科、2) 日本大学総合科学研究所

SO1-3 脳血管周囲マクロファージは交感神経活性化を介して高血圧の進展に寄与する

○篠原 啓介¹⁾、彌永 武史¹⁾、松浦 託¹⁾、廣岡 良隆²⁾、筒井 裕之¹⁾

1) 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学、2) 国際医療福祉大学

SO1-4 がんカヘキシアの進展におけるミクログリア活性化を介した交感神経中枢・摂食中枢の役割

○柏原 宗一郎、篠原 啓介、池田 翔大、筒井 裕之

九州大学大学院医学研究院 循環器内科学

SO1-5 高強度トレッドミル運動遂行中の循環調節における扁桃体と島皮質の役割

○山中 航¹⁾、Kim Jimmy¹⁾²⁾、月岡 恵惟¹⁾³⁾、和気 秀文¹⁾

1) 順天堂大学スポーツ健康科学部 生理学研究室、2) 日本医科大学医学部、3) 日本学術振興会 特別研究員

9:45~10:35 SHR 一般演題 口演3

座長：山本 和彦（近畿大学工学部 化学生命工学科生物機能工学研究室）

SO3-1 非アルコール性脂肪肝炎において心血管疾患を増悪する仲介因子となり得る胆汁酸代謝

○山元 修成¹⁾、佐藤 生弥¹⁾、秋山 菜摘²⁾、酒井 美玖²⁾、福濱 那月²⁾、Shang Ran¹⁾、廣畑 聡¹⁾、渡邊 彰吾¹⁾

1) 岡山大学大学院保健学研究科 検査技術科学分野、2) 岡山大学医学部保健学科 検査技術科学専攻

SO3-2 L-Citrullineの脂質代謝経路を介した脂肪肝及び線維化改善効果に関する研究

○工藤 麻耶¹⁾、山岸 淑恵²⁾、勝呂 栞²⁾、吉富 久恵¹⁾、林 美沙¹⁾、高 明¹⁾

1) 武庫川女子大学薬学部、2) プロテインケミカル株式会社

SO3-3 下肢固定マウスを用いたICU関連筋力低下の病態の検討

○貫和 亮太¹⁾²⁾、椎森 仁美¹⁾、市田 悠¹⁾、藤原 由起¹⁾、星崎 みどり¹⁾、
久場 敬司³⁾、藤野 裕士²⁾、今井 由美子¹⁾

1) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 感染病態制御ワクチンプロジェクト、

2) 大阪大学大学院医学系研究科 生体統御医学講座 麻酔集中治療医学教室、

3) 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

SO3-4 腎うっ血における腎障害と血小板由来成長因子受容体との関連

松木 琢磨¹⁾、○廣瀬 卓男²⁾³⁾、島田 佐登志³⁾、高橋 知香²⁾、森 建文²⁾³⁾

1) 東北大学大学院医学系研究科 小児病態学分野、2) 東北医科薬科大学病院 腎臓内分泌内科、

3) 東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

10:35~11:30 循環薬理 一般演題 口演2

座長：村田 幸久（東京大学農学部 放射線動物科学）

JO2-1 当帰の高脂肪食負荷SHRにおける昇圧、ストレス耐性に及ぼす影響の検討

○渡部 裕介、Naseratun Nessa、鳥羽 裕恵、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

JO2-2 肥満モデルラットにおける心房細動の検討

○澤野 達哉¹⁾、三明 淳一郎¹⁾、岡村 昌宏²⁾、友森 匠也²⁾、高見 亜衣子²⁾、
周 余航¹⁾、市原 克則¹⁾、山本 一博²⁾、今村 武史¹⁾

1) 鳥取大学医学部 病態解析医学講座 薬理学・薬物療法学分野、

2) 鳥取大学医学部 統合内科医学講座 病態情報内科学分野

JO2-3 Modulistatは腎性貧血モデルマウスにおいて貧血を改善する

○Anqi Zhang¹⁾、Lei Li¹⁾、中野 大介¹⁾、大崎 博之²⁾、西山 成¹⁾

1) 香川大学医学部 薬理学、2) 神戸大学大学院保健学研究科 病態解析学領域

JO2-4 β アレスチンバイアスアンジオテンシン1型受容体アゴニストは、新生児マウス心臓において持続的な陽性変力作用を示す

○川岸 裕幸¹⁾²⁾、柏原 俊英²⁾、中田 勉³⁾、富田 拓郎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、

3) 信州大学基盤研究支援センター 機器分析支援部門

11:30~12:20 SHR 一般演題 口演5

座長：筒井 正人（琉球大学大学院医学研究科 薬理学）

SO5-1 Age-dependent changes in responses to hydrogen sulfide in the bladder of spontaneously hypertensive rats

○Zou Suo¹⁾、清水 孝洋¹⁾、清水 翔吾¹⁾、山本 雅樹¹⁾、尾野 秀彬¹⁾²⁾、
清水 陽平¹⁾²⁾、畑 優里佳¹⁾²⁾、新武 享朗¹⁾³⁾、濱田 朋弥¹⁾、長尾 佳樹¹⁾、
東 洋一郎¹⁾、齊藤 源頭¹⁾

1) 高知大学医学部 薬理学、2) 高知大学医学部 先端医療学推進センター、

3) 日本学術振興会 特別研究員

SO5-2 NAFLD モデルラットの肝炎と心血管病変に対する亜硝酸塩補給の影響

○河野 有華¹⁾、藺田 邦博¹⁾、大竹 一男²⁾、高村 亜矢乃²⁾、北森 一哉¹⁾、
内田 博之³⁾、伊東 順太³⁾、加園 恵三²⁾、小林 順³⁾

1) 金城学院大学生生活環境学部 食環境栄養学科、2) 城西大学薬学部 薬学科、
3) 城西大学薬学部 医療栄養学科

SO5-3 食塩感受性高血圧における尿中プラスミンによる高血圧発症機序とその治療法

○岩田 康伸、柿添 豊、鄧 欽元、中川 輝政、泉 裕一郎、栗原 孝成、
安達 政隆、向山 政志

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学

SO5-4 Increased C3 with Suppression of miR-145 Induces the Synthetic Phenotype in Vascular Smooth Muscle Cells from SHR

○ちえん らん¹⁾、福田 昇¹⁾²⁾、大月 伯恭¹⁾、阿部 雅紀¹⁾

1) 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科、2) 日本大学総合科学研究所

16:15~17:15 ポスター1 (SHR)

座長：長谷川 雄（国際医療福祉大学福岡保健医療学部 作業療法学科）

- P1-1** 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase 欠損マウスにおける高血圧
○筒井 正人¹⁾、戸塚 裕一²⁾、坂梨 まゆ子¹⁾、國吉 幸男²⁾
1) 琉球大学大学院医学研究科 薬理学、2) 琉球大学大学院医学研究科 胸部心臓血管外科学
- P1-2** コンジェニック・ラット (SHRSPwch1.0) の血圧の上昇はその自発運動の亢進に大きく寄与している
○河村 博¹⁾、三ツ林 裕巳²⁾、池田 克己³⁾、川上 浩平⁴⁾、並河 徹⁵⁾
1) MJG 心血管研究所、2) 日本歯科大学生命歯学部 内科学講座、3) 武庫川女子大学薬学部、4) 島根大学総合研究支援センター、5) 島根大学医学部 病態病理学教室
- P1-3** 注意欠如・多動性障害 (AD/HD) モデル動物としての雄性幼若 SHRSP/Ezo における薬理学的妥当性：アドレナリン α_2 受容体作動薬の効果
○山口 拓、篠崎 亮佑、岡 辰也
長崎国際大学薬学部 薬物治療学研究室
- P1-4** 拘束ストレスラットに対する運動介入が延髄孤束核における神経伝達系因子に及ぼす影響
○和気 秀文¹⁾、鈴木 誠²⁾、富田 圭佑³⁾、山中 航¹⁾、月岡 恵惟¹⁾、Gouraud Sabine⁴⁾
1) 順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科、2) 日本健康医療専門学校、3) 帝京科学大学医療科学部、4) お茶の水女子大学理学部
- P1-5** Effects of monoclonal antibodies against (pro)renin receptor in pancreatic ductal adenocarcinoma
○Rahman Asadur¹⁾、松山 誠²⁾、海老原 章郎³⁾、柴山 弓季¹⁾、鈴木 文昭³⁾、西山 成¹⁾
1) Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kagawa University、2) Division of Molecular Genetics, Shigei Medical Research Institute, Okayama、3) Department of Applied Life Science, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu

16:15~17:15 ポスター2 (SHR)

座長：森澤 紀彦（香川大学医学部 薬理学）

- P2-1** 胎児期低栄養における組織幹細胞と成熟期血圧へのタウリン摂取の効果の検討
○片川 まゆみ¹⁾、福田 昇¹⁾³⁾、清水 翔一²⁾、常見 明子¹⁾、高橋 昌里²⁾、阿部 雅紀¹⁾
1) 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科学、2) 日本大学医学部 小児科学、3) 日本大学総合科学研究所
- P2-2** 高血圧自然発症ラットにおける血圧関連遺伝子座の探索
○竹内 史比古、梁 一強、磯野 正人、加藤 規弘
国立国際医療研究センター研究所

P2-3 急性腎障害における高血圧関連遺伝子 COMMD5/HCaRG の尿細管保護メカニズムの検討

○松田 裕之¹⁾、小笠原 茉衣子¹⁾、池田 迅¹⁾、遠藤 守人²⁾、福田 昇³⁾、
Hamet Pavel⁴⁾、Tremblay Johanne⁴⁾

1) 日本大学医学部 内科学系総合診療学分野、2) 八戸学院大学健康医療学部 人間健康学科、
3) 日本大学総合科学研究所、4) University of Montreal

P2-4 脳虚血再灌流障害に対するプロブコールの保護作用と Sphingosine-1-phosphate の関与

○中川 慎介、有賀 純

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医科薬理

P2-5 内皮機能障害は Inflammasome 活性化を介して加齢関連腎硬化症を増悪させる。

○長洲 一、和田 佳久、近藤 恵、城所 研吾、角谷 裕之、佐藤 稔、柏原 直樹
川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

P2-6 Effects of an SGLT2 inhibitor on salt sensitivity of BP and sympathetic nerve activity in a non-DM model of CKD

○Ningning Wan、藤澤 良秀、Asadur Rahman、中野 大介、西山 成

香川大学医学部 薬理学講座

16:15~17:15 **ポスター3 (循環薬理)**

座長：石澤 啓介 (徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学分野)

P3-1 プロテイナーゼ活性化型受容体1の阻害による肺高血圧症の病態改善効果

○平野 勝也¹⁾、桑原 志実²⁾、阿部 弘太郎²⁾

1) 香川大学医学部 自律機能生理学、2) 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学

P3-2 Dihydropyridine Ca拮抗薬の構造変遷と埋蔵薬効の発掘への期待：酸化ストレス制御から癌細胞増殖抑制まで

○上林 将人¹⁾²⁾、中西 郁夫³⁾、大和田 滋⁴⁾

1) QST/NIRS放射線医学総合研究所、千葉大学、2) 千葉大学工学部 融合科学科、
3) QST/放射線医学総合研究所、4) あさおクリニック

P3-3 心筋萎縮における TRPC3-Nox2 タンパク質複合体形成の役割

○西田 基宏¹⁾²⁾

1) 自然科学研究機構生命創成探究センター (生理学研究所)、2) 九州大学大学院薬学研究院

P3-4 公共オミクスデータを用いた腎虚血再灌流障害保護薬の探索

○西村 有平、鈴木 祐矢、新川 龍太郎、山田 大智、森口 貴文

三重大学医学部 統合薬理学

P3-5 トロンビンの血管生理作用とその分子機構の薬理的解明

○三明 淳一郎¹⁾、岡村 昌宏²⁾、澤野 達哉¹⁾、市原 克則¹⁾、周 余航¹⁾、
友森 匠也²⁾、高見 亜衣子²⁾、山本 一博²⁾、今村 武史¹⁾

1) 鳥取大学医学部 病態解析医学講座 薬理学・薬物療法学分野、
2) 鳥取大学医学部 統合内科医学講座 病態情報内科学

P3-6 5, 6-DiHETEは血管透過性を抑制する新規生理活性脂質である

○村田 幸久、濱端 大貴、中村 達朗、芦名 功平、橋 侑里、堀上 大貴、
小林 幸司

東京大学農学部 放射線動物科学

16:15~17:15 ポスター4 (循環薬理)

座長：中野 大介 (香川大学医学部 薬理学)

P4-1 EPAはチロシンキナーゼFYNを制御して肺動脈高血圧を改善する

○倉原 琳¹⁾、平石 敬三²⁾、張 影³⁾、山村 彩⁴⁾、岸 博子³⁾、小林 誠³⁾、
井上 隆司²⁾、平野 勝也¹⁾

1) 香川大学医学部 自律機能生理学、2) 福岡大学医学部 生理学、
3) 山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学、4) 愛知医科大学医学部 生理学

P4-2 シスプラチン腎障害における鉄依存性細胞死の検討

○池田 康将¹⁾、堀ノ内 祐也¹⁾、濱野 裕章²⁾、石澤 啓介²⁾、土屋 浩一郎³⁾、
玉置 俊晃¹⁾⁴⁾

1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野、2) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学、
3) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学、4) 阿南医療センター

P4-3 ダサチニブは左心機能を低下するが、催不整脈作用を示さない：チロシンキナーゼ阻害薬の心血管有害事象の予測プロトコルの開発

○中瀬古(泉) 寛子¹⁾²⁾、藤吉 正哉³⁾、長澤(萩原) 美帆子¹⁾、後藤 愛²⁾、
千葉 浩輝²⁾、神林 隆一¹⁾、内藤 篤彦⁴⁾、安東 賢太郎⁵⁾、諫田 泰成⁶⁾、
石井 伊都子⁷⁾⁸⁾、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、
3) 岡山大学医歯薬学総合研究科(薬学系)・疾患薬理制御科学分野、
4) 東邦大学医学部 生理学講座 細胞生理学分野、5) 千葉科学大学薬学部 薬理学研究室、
6) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部、7) 千葉大学医学部附属病院 薬剤部、
8) 千葉大学大学院薬学研究院 医療薬学研究室

P4-4 Anemia increases oxidative stress and disrupts renal compensatory responses in mice

○中野 大介、Yu Guan、西山 成

香川大学医学部 薬理学

P4-5 薬物誘発性不整脈でのearly afterdepolarization発生に対するL型カルシウム電流の電位依存的阻害の役割

○木村 暁¹⁾、村上 慎吾¹⁾²⁾

1) 中央大学大学院理工学研究科 電気電子情報通信工学専攻、
2) 中央大学理工学部 電気電子情報通信工学科

P4-6 ラット頸動脈におけるuridine diphosphate誘発収縮反応に対する終末糖化産物の影響

○松本 貴之、小嶋 美帆香、高柳 奎介、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄

星薬科大学医薬品化学研究所 機能形態学研究室

9:00~10:20 シンポジウム2

座長：廣岡 良隆 (国際医療福祉大学福岡保健医療学部 臨床検査学)
福田 昇 (日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科)

「循環薬理・SHR関連領域における最先端研究1」

SY2-1 RNA制御の破綻による循環器疾患の病態発現機構

○久場 敬司

秋田大学大学院医学系研究科 分子機能学・代謝機能学講座

SY2-2 イメージングメタボロミクス：マウス虚血再灌流腎各部位でのエネルギー代謝とキサンチンオキシダーゼ阻害薬の腎保護効果

○宮下 和季¹⁾、藤井 健太郎¹⁾、久保 亜紀子²⁾、佐藤 正明¹⁾、末松 誠²⁾、伊藤 裕¹⁾

1) 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科、2) 慶應義塾大学医学部 医化学教室

SY2-3 重症呼吸不全における宿主核内システムの応答機構

○今井 由美子

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

SY2-4 アルドステロンによるポドサイト傷害におけるナトリウム利尿ペプチドとp38 MAPKの意義

○横井 秀基¹⁾、加藤 有希子¹⁾、杉岡 清香¹⁾、向山 政志²⁾、柳田 素子¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学、2) 熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学

10:30~11:30 シンポジウム3

座長：石澤 有紀 (徳島大学大学院 AWA サポートセンター)

西田 基宏 (自然科学研究機構生命創成探究センター 心循環シグナル研究部門)

「循環薬理・SHR関連領域における最先端研究2」

SY3-1 メタボリックシンドロームにおける血管抵抗性調節変化とそれに及ぼす血管周囲脂肪の影響

○籠田 智美

武庫川女子大学薬学部 薬理学II教室

SY3-2 脳グリンパティックシステムと循環動態数値モデルで考える自然発症高血圧ラットの一生ー恒常性の完全破綻がエンドオブライフー

○岸 拓弥

国際医療福祉大学 福岡保健医療学部

SY3-3 ミトコンドリア分裂促進因子Drp1 の脱イオウ化を介した心筋脆弱性機構

○西村 明幸¹⁾、田中 智弘²⁾、下田 翔²⁾、西山 和宏¹⁾、西田 基宏¹⁾²⁾

1) 九州大学大学院薬学研究院 創薬育薬研究施設統括室、

2) 自然科学研究機構生命創成探究センター 心循環ダイナミズム創発研究部門

11:35～11:45 閉会式

講演抄録

SHR 家森賞・中尾賞・SHR賞 受賞講演

胎児期低栄養での幹細胞メモリー異常による腎障害および高血圧発症メカニズム

○清水 翔一¹⁾、福田 昇²⁾³⁾、片川 まゆみ²⁾、深澤 みゆき²⁾、諸橋 環¹⁾、高橋 昌里¹⁾⁴⁾、
金田 篤志⁵⁾、阿部 雅紀²⁾、森岡 一郎¹⁾

1) 日本大学医学部 小児科学、2) 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科学、3) 日本大学総合科学研究所、

4) 板橋中央総合病院、5) 千葉大学 分子腫瘍学

【目的】胎児期低栄養の出生児が成人期に腎障害、高血圧を発症する事が報告されているが、その機序は明確でない。我々は胎児期低栄養が出生児の組織幹細胞のエピジェネティクスに異常を来し、成人期に腎障害、高血圧を発症するという仮説を立て、実験的に検討した。

【方法】妊娠期低蛋白状態ラットからの産仔ラット(LP群)、及び妊娠期正常栄養ラットからの産仔ラット(C群)において、体重、血圧の推移を60週間観察した。続いて14週齢での腎臓におけるlabel-retaining cell(LRC)の発現を定量化した。また14週齢でのCD44陽性間葉系幹細胞(MSC)にTGF- β 1を投与し、細胞分化をWestern blotで解析した。さらにMSCのエピジェネティクス解析をATAC-seq、RNA-seq、Gene Set Enrichment Analysis(GSEA)で行った。

【成績】LP群の血圧は30週齢以降で、C群より有意に高かった。また14週齢のLP群で腎内LRC数は有意に低下していた。そしてLP群由来MSCでは、C群由来MSCに比較してh-caldesmonや α SMAが分化前から発現し、既に収縮型間葉細胞に分化し、転写因子LXR α とレニンの発現は亢進していた。各群の腎臓MSCについてエピジェネティクスの解析では、GSEAでC群と比較してLP群のMSCで増加している遺伝子群の種々のクラスターでは、補体C3に関連する遺伝子の関与を認めた。またC群と比較してLP群のMSCで、ATAC-seqにおいてオープンクロマチンが多く、RNA-seqにて発現量が多い3つの遺伝子が見いだされた。

【結論】胎児期低栄養の出生児の腎臓由来MSCはすでに分化傾向で、成人期のレニン-アンジオテンシン系は亢進しており、LRCの組織修復能に差異を認め、成人期の高血圧等のphenotypeの違いに関与している可能性を認めた。またその根底には胎生期の低栄養によるエピジェネティクスの変化が示唆され、特に補体C3が成人期の高血圧に影響を与える可能性が示唆された。

アルポート症候群の診断法開発のトランスレーション研究

○松山 誠¹⁾、難波 真澄¹⁾、小林 朋絵¹⁾、河野 真優美¹⁾、古家野 孝行¹⁾、福島 正樹^{1,2)}

1) 重井医学研究所 分子遺伝部門、2) 重井医学研究所附属病院

アルポート症候群 (Alport syndrome) は予後不良の進行性遺伝性腎疾患であり、5千～1万人に1人の割合で発症する。その病態の原因は、腎臓の糸球体基底膜を構成するⅣ型コラーゲンの異常である。X染色体連鎖型 (COL4 α 5) と常染色体型 (COL4 α 3, COL4 α 4) に分類され、その約8割がX染色体連鎖型で最も多く、男性の場合10代後半から20代前半で末期腎不全へと進行する。しかし、腎症進行のメカニズムは不明な点が多く、根本的な治療法は未だ確立していない。

私たちは、アルポート症候群の診断にはⅣ型コラーゲンのそれぞれのタンパクに特異的な抗体が必須であると考え、モノクローナル抗体を簡便、かつ高効率に作製できるラット腸骨リンパ節法、マウスリンパ節法を開発した。リンパ節法を用いてⅣ型コラーゲンタンパクのすべて (α 1-6) に対するモノクローナル抗体を作製し、それらの抗体を組み合わせることで、アルポート症候群を診断できる試薬を世界で初めて成功した。今では日本の腎臓病医療従事者のほぼ100%が、私たちが作製しているアルポート症候群診断薬を使用している。現在、私たち自身も、このモノクローナル抗体を用いて、アルポート症候群の診断、診断方法へのアドバイス、アルポート症候群患者に対するトランスレーショナルリサーチなどを行っている。

また近年、重井医学研究所が開発した新しいゲノム編集法 rGONAD (Rat Genome-editing via Oviductal Nucleic Acids Delivery) 法を用いて、ヒトと同じくX染色体に存在する *Col4 α 5* 遺伝子を欠損させたラットを作製した。作製した *Col4 α 5* 遺伝子欠損ラットが、アルポート症候群モデルラットとなり得るか検討し、そのラットが病態モデルとして有用であることが示唆されたので、その報告も行いたい。現在は、このラットを用いてアルポート症候群に対する治療方法への応用や治療薬の開発を念頭に入れ研究を進めている。

加齢に伴う食塩感受性高血圧発症機序の解明

○河原崎 和歌子¹⁾、水野 理介²⁾、西本 光宏¹⁾、鮎澤 信宏¹⁾、広浜 大五郎¹⁾、大庭 成喜¹⁾、丸茂 丈史¹⁾、藤田 敏郎¹⁾

1) 東京大学先端科学技術研究センター 臨床エビジェネティクス、2) 岡山理科大学 獣医薬理学講座

高齢化社会を迎え、加齢に伴う疾患が増大し、改めて加齢という背景を考慮した有効な予防や治療法が求められている。高血圧は加齢とともに増加し、高齢者の重要な予後規定因子である。加齢に伴う高血圧は、食塩をほぼ摂取しない文化(ヤノミ族)においては認められないことから、加齢に惹起される食塩感受性の亢進が原因として考えられる。一方、抗加齢因子 α -Klotho は加齢に伴う様々な現象や寿命に関わり、腎臓で産生後、血中に分泌されて、ホルモンとして遠隔臓器に作用する。加齢とともに減少することから、加齢に伴う高血圧は血中 α -Klotho 減少が食塩感受性を亢進させることが原因で生じると推察され、その機序解明を本研究の目的とした。C57BL/6 マウスの16週齢(若年群)を対照に、血中 α -Klotho が減少している1歳3~6ヶ月(加齢群)と16週齢の Klotho heterozygous KO マウス(KO)に通常食塩食又は高食塩食を2週間与え、telemetryにて血圧を測定した。加齢群やKOマウスでは若年群と異なり、高食塩にて血圧が上昇し、食塩感受性高血を呈した。腸骨動脈を用いて、ex vivoで血管収縮反応を検討したところ、Rho/ROCK系の活性化を認めた。しかし、これらの変化はROCK阻害薬やKlotho補充により有意に抑制された。更に、食塩負荷によるRhoA活性化機序を検討した結果、Wntシグナルが亢進することが分かった。Wntシグナルには β -catenin canonical pathwayとRhoAが下流に存在するnon-canonical pathwayが知られているが、加齢マウスの食塩による血管収縮増加反応にはWnt non-canonical pathwayが関与することが明らかになった。すなわち、高食塩食を与えた加齢マウスにWnt阻害薬を投与すると、血管のRhoA活性抑制を介して、食塩負荷時の血圧上昇を抑制した。同様の結果がKOマウスでも認められた。これらの結果より、加齢により血中 α -Klotho が減少することで、高食塩摂取時に、Wnt non-canonical pathwayが亢進し、RhoA活性化による血管収縮亢進が血圧上昇を生じることが示された。Klotho補充及びWnt抑制薬は加齢に伴い増加する食塩感受性を改善することで、高齢高血圧抑制の新規治療標的となる可能性があると考えられる。

講演抄録

シンポジウム 1～3

SY1-1

臓器連関の一時的ひずみを利用した血液内科臨床と不可逆的ひずみによる造血器疾患

○片山 義雄

神戸大学医学部附属病院 血液内科

体内で、最も早いスピードで日々細胞を新規産生し続けているのが骨髄です。しかも、単に血球を作るだけでなく、多岐にわたる細胞種のそれぞれの数の調整を行い一定に保ちつつ、感染など病態に合わせ緊急的増産にも対応する、大変柔軟性の高い臓器です。この造血システムとしての骨髄は、それ自体で機能を発揮しているわけではなく、隣接している骨組織との密な機能連関や神経系を介したダイナミックな制御を受けていることが最近の研究で明らかになってきました。このネットワークを繋ぐ因子は、神経伝達物質、脂質メディエーター、サイトカイン、ホルモンなど多階層にわたり、またそれらを産生しないしは受け取る細胞も多彩で、全体としてシグナルリレーを形成しています。このネットワークの一時的ひずみが既に血液内科において臨床応用されている例や不可逆的ひずみによって生じる造血器疾患について概説することで、骨髄を介するバイオフィローについて知識の共有をはかりたいと思います。

SY1-2

睡眠障害が骨髄でのマクロファージの分化・増殖のダイナミズムを修飾して動脈硬化を促進させる機序について

○佐野 元昭、安西 淳

慶應義塾大学医学部 循環器内科

慢性炎症性疾患である動脈硬化の進展過程で重要な役割を果たすマクロファージは骨髄で産生される単球が分化した細胞であり、骨髄でのマクロファージの分化・増殖のダイナミズムを修飾する因子が、動脈硬化予防の新たな治療標的となる可能性が示唆される。また、一方、骨髄異形成症候群や急性白血病の原因遺伝子の変異が従来健常と考えられていた集団にも見られ、その頻度が加齢とともに増加することが報告された。この前がん状態を Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential (CHIP) と呼び、動脈硬化の新たな危険因子として最近注目を集めている。食事、運動、睡眠などのライフスタイルの乱れが動脈硬化を進展させることが多くの臨床研究により示されているが、その分子機序には不明な点が多い。本シンポジウムでは、睡眠の乱れが動脈硬化を進展させるメカニズムに関して発表させていただく。

SY1-3

エクソソームによって明らかにされるボーダレスバイオフィロー

○小坂 展慶、落谷 孝広

東京医科大学医学総合研究所

細胞間コミュニケーションは、生命に必須な生理現象であるばかりではなく、疾患の発生や進展に寄与している。そのため生命における新たなコミュニケーション手段を解明することは、生命現象のさらなる理解につながるばかりではなく、疾患の治療方法の確立に貢献する。

近年、新たな細胞間コミュニケーション手段としてエクソソームの存在が注目されている。エクソソームは約100nmの細胞外に分泌される小胞であり、細胞内のエンドソームで作られ細胞外に放出されている。これまでの研究からエクソソームは、分泌する細胞により、大きさ、分泌経路、そしてその中に入る核酸やタンパク質が変わるため、エクソソームは多様な機能を持つことが知られている。さらに生理学的な機能や疾患の悪性化にエクソソームが寄与することも報告されている。そのため、エクソソームの機能やその産生機構、取り込み機構を理解することは、細胞間相互作用による新たな生物学の理解に貢献するばかりでなく、疾患に対する新規の診断・治療の開発につながる。本シンポジウムではエクソソームのこれまでの研究を紹介し、エクソソームがつなぐボーダレスバイオフィローの可能性に関して議論したい。

SY1-4

ウィルス疾患のひずみを受け止める骨髄

○幸谷 愛

東海大学医学部 先端医療科学

ウィルス疾患が全身に影響を及ぼすことは知られているが、免疫を中心としたものでありその全容は明らかではない。これまでにEbstein Bar virus (EBV) 感染腫瘍細胞が分泌するエクソソームが、感染組織周囲のみならず、全身の単球／マクロファージに取り込まれ病態発症に寄与することを見出した(Blood 2018)。これを手掛かりにHepatitis B virus (HBV) 肝炎において、HBV 感染肝細胞から分泌されるエクソソームを含む細胞外小胞 (EVs) の取り込みを検討したところ、肝臓のみならず、脳、肺、骨髄、腸、脾臓、など全身性に取り込まれることを見出した。特に取り込み量の多かった骨髄で、EVsを取り込んだ骨髄単球を解析したところ、免疫チェックポイント因子であるPDL1と(PLOS ONE 2018)、腸管樹状細胞に発現するCD103が高発現していた。さらにEVを取り込んだ骨髄単球は腸管へ遊走し、近位小腸と直腸に特異的に集積した。以上からHBV 肝炎において、EVを起点とする肝－骨髄－腸連関の存在が明らかとなった。さらに、HBV 感染初代肝細胞から回収したEVsをHBV 持続感染マウスモデルに投与した際、肝炎の病勢が劇的に変化したため、この臓器連関がHBV 肝炎において重要な機能を持つことが明らかになった。

SY1-5

酸素添加により生成される生理活性分子の、質量分析による可視化

○杉浦 悠毅

慶應義塾大学医学部 医化学教室

遡ること40年以上前、質量分析は「そこにどんな分子があるのか」を検証するシンプルな定性ツールであった。当時の装置では、得られる情報は多くない。しかし入念に計画された実験により、重要な酵素反応や、生理活性分子が発見されてきた。今日、エレクトロスプレーイオン化法 (ESI) とマトリックス支援レーザー脱離イオン化法 (MALDI) の出現を経て、質量分析により非常に多くの情報を得ることが出来る。しかし、オミクス測定の膨大な情報を、データの海に溺れること無く活用するのは案外難しい。

私達はこれまで、代謝情報を、生体組織から直接読み出せる質量分析メソッド開発を行ってきた。その一つがイメージング質量分析による生理活性分子の「局在解析」である。この分子イメージング法では、時々刻々と変化する生化学反応の集積である生体組織から、変動する代謝系を抽出し、それらを組織上でマッピングする事が出来る。

本発表では、最近可能になった種々の生理活性分子、特にステロイドホルモン、モノアミンについて、それぞれ腎/副腎と脳における局在可視化例について触れたい。興味深い事に、これらの分子はどちらも、コレステロールと芳香族アミノ酸への酸素添加反応を経て生成される。各臓器において、このような酸素添加反応を担う細胞は限局して存在し、これらを起点とした生理活性分子の代謝生成と周囲への拡散フローが明らかになってきた。

SY2-1

RNA 制御の破綻による循環器疾患の病態発現機構

○久場 敬司

秋田大学大学院医学系研究科 分子機能学・代謝機能学講座

循環器疾患は先進国における死因のトップにあり疾患発症のメカニズムの解明が急務の課題である。心不全のシグナル伝達における転写、エピゲノムなど mRNA 合成の制御機構について多くの知見が蓄積されてきた一方で、近年 mRNA の代謝制御やエピトランスクリプトーム制御が注目されている。CCR4-NOT 複合体は、遺伝子発現調節因子として mRNA の poly (A) 分解や転写の調節を介してゲノムの数十%の遺伝子発現制御に寄与すると言われるがその全容は未解明である。私達は、これまでに CCR4-NOT 複合体を新規の心機能調節因子として単離し、CCR4-NOT 複合体による RNA poly (A) 制御を介した心機能調節作用を見出した (Cell 2010)。CCR4-NOT 構成因子 Cnot3 の欠損マウスを用いた解析から、CCR4-NOT が B 細胞の分化や MHC class II 遺伝子の転写調節に重要であることを明らかにし (Genes Dev 2016, Sci Rep 2017)、心臓において Cnot3 が Atg7 mRNA に結合し、poly (A) 鎖分解、翻訳抑制を介して Atg7 - p53 誘導性の心筋細胞死を阻止することを明らかにした (Science Signaling 2018)。さらに心不全病態モデルの解析から、グローバルな RNA 制御が心臓のエネルギー代謝制御に寄与することを見出している (未発表)。本発表では、CCR4-NOT 複合体ならびにその関連因子による RNA 制御を介した循環機能調節について最新の知見を報告したい。

SY2-2

イメージングメタボロミクス：マウス虚血再灌流腎各部位でのエネルギー代謝とキサンチンオキシダーゼ阻害薬の腎保護効果

○宮下 和季¹⁾、藤井 健太郎¹⁾、久保 亜紀子²⁾、佐藤 正明¹⁾、末松 誠²⁾、伊藤 裕¹⁾

1) 慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科、2) 慶應義塾大学医学部 医化学教室

虚血再灌流に伴う急性腎不全 (AKI) のマウスモデルとして、腎動脈40分クリッピングによる虚血再灌流が頻用されているが、実際の臨床現場では、より短い虚血時間で発症するAKIが問題となる。そこで我々は、腎動脈10分クリッピングによる虚血再灌流 (10mIR) に伴う腎障害のメカニズムを、イメージングメタボロミクスの手法を駆使して解析し、ATP分解経路の阻害薬である、フェブキソスタット (Feb) の腎保護効果を検討した。

8週齢雄C57BL6マウスにおいて、10分間の腎動脈クリッピングによる虚血腎を作成し、24時間再灌流後に、エネルギー代謝に関与するATPなどのアデニル酸代謝産物と、虚血再灌流腎での活性酸素種産生に関与するNADHやグルタチオンを、半定量的マスイメージング法を用いて、腎臓各部位で可視化した。10分虚血にて腎臓全部でATPが低下し、再灌流後も皮質ではATPと総アデニレート (ATP+ADP+AMP) の低下が続き、髄質内側ではATPが回復した。活性酸素種の産生に直結するNADHレベルは、10分虚血にて腎臓全部で上昇し、再灌流後も皮質ではNADH上昇が持続し、髄質内側では回復した。40分虚血再灌流 (40mIR) 後の腎臓全部で組織障害が顕著であったが、10mIRでは酸化ストレスによる組織障害を認めなかった。10mIRに伴う腎障害の機序として、酸化ストレスの亢進とATPレベルの低下が考えられるが、10mIRではATP低下の影響が強いと示唆された。

10mIRによる総アデニレート喪失を伴うATPレベル低下に対して、Febの効果を検討したところ、腎障害マーカーであるNAGとFENaの上昇が抑制され、AKIの緩和が示された。その機序として、Feb投与にて増加するATP分解産物であるヒポキサンチンを反応基質とする、プリンサルベージパスウェイの活性化による、総アデニル酸とATPレベルの維持が考えられた。これらの所見より、キサンチンオキシダーゼ阻害薬によるATP再合成の促進が、AKIの新たな治療戦略になると示唆された。

SY2-3

重症呼吸不全における宿主核内システムの応答機構

○今井 由美子

国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所

ウイルス等の病原体や化学物質を含む様々な環境因子が気道に曝露されると、重症の呼吸不全が引き起こされる。私たちは、培養系、マウスモデル、臨床検体を用いた解析を組み合わせ、重症呼吸不全におけるエピゲノムをはじめとした核内システムに焦点を当てた研究を行っている。特に、インフルエンザウイルスは宿主細胞の核内でウイルスゲノムの転写・複製を行うので、宿主核内システムはウイルスの増殖や感染症の病態形成に重要な役割を担っていると考えられる。今回、私たちの宿主核内のRNA輸送や染色体構造変化に焦点を当てた最近の研究を紹介し、これらを基にした創薬の可能性について言及したい。

SY2-4

アルドステロンによるポドサイト傷害におけるナトリウム利尿ペプチドとp38 MAPKの意義

○横井 秀基¹⁾、加藤 有希子¹⁾、杉岡 清香¹⁾、向山 政志²⁾、柳田 素子¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科 腎臓内科学、2) 熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学

ナトリウム利尿ペプチド/グアニル酸シクラーゼ-A受容体(GC-A)系はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に拮抗し、ナトリウム利尿および血管拡張作用を有するが、ポドサイトにおいてもアルドステロンに拮抗することが示されている。この機序には我々の研究室から片腎摘、アルドステロン投与、高塩食負荷全身性GC-A ノックアウトアウト(KO)マウスが高度の糸球体障害と高血圧をきたしポドサイトにおいてp38 MAPKを抑制すると糸球体障害が軽減することから、ポドサイトにおけるp38 MAPK活性化は病態進展に重要であることを報告してきた。ポドサイトにおけるp38 MAPKとナトリウム利尿ペプチド系のクロストークをさらに明らかにするためにポドサイト特異的p38 MAPK ノックアウト(KO)マウスを作製した。

ポドサイト特異的p38 MAPK KOマウスに対してアルドステロン投与、高食塩負荷(B-ALDO)を行った。また、ポドサイト特異的p38 MAPK & GC-A ダブルノックアウト(DKO)マウスを作製し、B-ALDO負荷下の腎障害を検討した。B-ALDO負荷ポドサイト特異的p38 MAPK KOマウスを解析したところ、尿アルブミンの軽度の増加、メサンギウム基質の増加、ポドサイト傷害を認めた。さらにB-ALDO負荷ポドサイト特異的DKOマウスは腎機能の増悪、尿アルブミンの著明な増加と、糸球体糸球体内の血栓形成を認めた。B-ALDOポドサイト特異的DKOマウスでは、MCP-1、PAI-1、FN mRNA 発現レベルが上昇しており、VEGF mRNA 発現量は低下しており、ナトリウム利尿ペプチド系とp38 MAPKの二つの経路障害により糸球体障害が増悪することを示した。ヒト培養ポドサイトにおいてp38 MAPK 阻害薬を投与するとVEGF mRNA 発現レベルは減少した。

ポドサイトにおけるアルドステロンによるp38 MAPKの活性化の役割は、阻害薬による抑制と遺伝子改変による欠損で相反する結果であり、p38 MAPK 阻害の程度や阻害部位について更なる検討が必要である。

SY3-1

メタボリックシンドロームにおける血管抵抗性調節変化とそれに及ぼす血管周囲脂肪の影響

○籠田 智美

武庫川女子大学薬学部 薬理学II教室

メタボリックシンドロームは、内臓脂肪型肥満を基盤として、血圧高値、高血糖、脂質代謝異常などの危険因子が重複することで、心血管病や糖尿病の発症リスクが相乗的に増加する病態である。脂肪細胞は、様々な生理活性物質(アディポカイン)の産生・放出を介して、メタボリックシンドロームの病態形成に密接に関わっていると考えられている。異所性脂肪が注目される中、血管周囲脂肪組織(Perivascular adipose tissue, PVAT)が血管のホメオスタシスに寄与することが明らかにされつつある。アディポカインの中には、血管平滑筋細胞の増殖・遊走を亢進する、物質透過性を亢進する、血管緊張性に影響する等の作用をもつ因子が数多くみだされており、メタボリックシンドロームにおける心血管病の発症にPVATが関与する可能性は高いと考えられる。

我々は、肥満と心血管病とを結びつける臓器間ネットワークに注目し、動脈とその周囲脂肪組織PVATの局所的機能連関について検討している。これまでに、メタボリックシンドロームのモデル動物であるSHRSP.Z-*Lepr^{fa}*/IzmDmcr (SHRSP.ZF) ラットの冠動脈や腸間膜動脈では、加齢に伴い血管内皮細胞由来一酸化窒素(NO)に対する拡張能が低下すること、その原因として血管壁のアンジオテンシンII type 1受容体を介した酸化ストレスが関与することをみだした。さらに、腸間膜動脈において拡張障害が生じている際には、PVATは代償的にNOに対する血管弛緩反応性を亢進させ、緊張性を調節していること、しかし、PVATの代償的血管拡張増強効果は、加齢に伴い消失することをみだした。現在、PVATの血管拡張増強効果のメカニズムや、その発現制御に関与する因子について検討している。本講演では、動脈とPVATの機能連関について、我々のこれまでの研究成果を中心に紹介させていただく。

SY3-2

脳グリンパティックシステムと循環動態数理モデルで考える自然発症高血圧ラットの一生 – 恒常性の完全破綻がエンドオブライフ –

○岸 拓弥

国際医療福祉大学 福岡保健医療学部

本邦で年間31万人の心疾患・脳卒中死亡のうち59%は高血圧が原因だが、4300万人の高血圧患者に対し至適血圧達成率は30%未満である。つまり我々は高血圧患者が最終的に死に至るライフタイムケアができていない。そこで、高血圧の本質的原因である脳の機能不全を中心とする循環動態数理モデルを用いることで、高血圧の時間経過をシミュレーションし終末期へのpoint of no returnを予測できる可能性を検証した。また、脳の機能不全としてアストロサイト異常、特にaquaporin 4による脳から血管への排泄システムであるグリンパティックシステム異常が交感神経活性化を介して循環動態恒常性破綻をきたすことを報告してきたが、上記モデルにおいて脳グリンパティックシステムがどのように関わっているかを検証した。脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (SHRSP) をテレメトリーシステムにより無麻酔覚醒下で連続血圧を死亡するまで記録し、平均血圧が上昇する前に圧受容器反射機能が不全となり、引き続き圧利尿関係が悪化して平均血圧が上昇し、さらに圧受容器反射機能が悪化し、最後に血圧変動の標準偏差が小さくなってから1週間後に心不全か脳出血で死亡することがわかった。その経過を数理モデル化し、SHRSPの週齢と血圧から死亡時期の予測がほぼ可能であった。さらに興味深いことに、脳グリンパティックシステムの機能異常は圧受容器反射機能異常よりも早期に始まり、上記シミュレーションで予測した死亡1週間前にはほぼ完全に機能消失していることも明らかとなった。この結果は、高血圧の経過において、**【脳グリンパティックシステム異常→圧受容器反射不全→圧利尿関係悪化→平均血圧上昇→循環動態恒常性不全】**と進行し、最後に**【脳グリンパティックシステム異常(脳内環境恒常性完全破綻)】**となって死に至ることを示しており、高血圧は循環動態恒常性システムの異常に始まり完全破綻で死に至るを改めて実感した。

SY3-3

ミトコンドリア分裂促進因子Drp1の脱イオウ化を介した心筋脆弱性機構

○西村 明幸¹⁾、田中 智弘²⁾、下田 翔²⁾、西山 和宏¹⁾、西田 基宏¹⁾²⁾

1) 九州大学大学院薬学研究院 創薬育薬研究施設括室、

2) 自然科学研究機構生命創成探究センター 心循環ダイナミズム創発研究部門

水俣病の原因となったメチル水銀は大型食用魚類などを摂取することで生体内に侵入する環境中親電子物質であり、高濃度曝露により中枢神経障害を誘導する。一方、神経毒性を引き起こさない低濃度曝露によって心疾患リスクが上昇するという疫学調査結果が報告されているものの、その分子メカニズムは分かっていない。今回、私たちはメチル水銀低濃度曝露によって起こる心筋ミトコンドリアの異常分裂が心疾患リスクを上昇させることをマウスモデルを用いて明らかにした。低濃度メチル水銀を1週間飲水投与したマウスの心機能は一見変化が見られなかったものの、大動脈狭窄による圧負荷刺激を行うことで心機能が大きく低下した。そこで、電子顕微鏡を用いてメチル水銀投与マウスの心筋細胞形態を調べたところ、心筋ミトコンドリアの異常分裂が明らかとなった。単離心筋細胞にメチル水銀を添加したところ、ミトコンドリア分裂促進因子Drp1の活性化およびミトコンドリア分裂が誘導された。また、心筋細胞はメチル水銀曝露によって伸展刺激や浸透圧刺激といった物理刺激に対して脆弱になるが、これはミトコンドリア分裂を抑制することで回避された。我々は以前、Drp1のシステイン側鎖がイオウ化修飾されることで自身の活性を抑制していることを報告している。親電子性を持つメチル水銀はDrp1のシステイン624番の脱イオウ化反応を誘導することでDrp1活性化因子であるフィラミンとの相互作用を増強することでDrp1を活性化した。活性イオウドナーであるNaHSを添加することでメチル水銀によるDrp1脱イオウ化は抑制され、ミトコンドリア異常分裂および圧負荷刺激による心機能低下も改善されることが明らかとなった。以上の結果は、親電子物質によるDrp1の脱イオウ化は心筋ミトコンドリアの異常分裂を誘導することで心疾患リスクを高めることを示唆している。

講演抄録

合同学会 高得点演題

K-1

レニン-アンジオテンシン系の拮抗系の骨格筋老化における役割の解明

○竹下 ひかり¹⁾、山本 浩一¹⁾、樂木 宏実¹⁾、茂木 正樹²⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科 老年・総合内科学、2) 愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学

【目的】血圧調節を司ることで知られるレニン-アンジオテンシン (RA) 系は、骨格筋老化にも関与することが近年明らかになっている。アンジオテンシン II (AII) の AII2 型受容体 (AT2) への結合や、アンジオテンシン 1-7 (A1-7) の受容体 Mas への結合は、AII の AII1 型受容体への結合により惹起される RA 系活性化に対する拮抗系として作用することが知られている。我々はこれまでに、AII を A1-7 に変換する酵素として知られる ACE2 の欠損マウスにおいて骨格筋の老化形質促進を認めるものの (JCSM2018)、Mas 欠損マウスでは相当する形質を認めないことを明らかにした (論文準備中)。今回我々は RA 系活性化に対する拮抗系が骨格筋老化における役割について明らかにする目的で AT2 欠損マウス、AT2・Mas 両欠損マウスを用い検討を行った。

【方法】自由行動下の野生型マウス、AT2 欠損マウス、AT2・Mas 両欠損マウスの握力を 6 ヶ月齢から半年ごとに測定した。24 ヶ月齢にて解剖し各種骨格筋を採取して、重量の評価や、老化関連遺伝子 (p16, p19, p21, p53) や炎症性サイトカイン関連遺伝子 (IL-6, TNF- α , MCP-1) の発現をリアルタイム PCR にて評価した。

【結果】AT2 欠損マウスは本検討で評価した項目で野生型マウスと有意な差を認めなかった。一方、AT2・Mas 両欠損マウスは野生型マウスに比べ、握力は 18 ヶ月齢より有意に低く、骨格筋重量はヒラメ筋と大腿四頭筋で有意に低値であった。各種遺伝子の発現評価では、AT2・Mas 両欠損マウスの前脛骨筋において p16, IL-6 の発現が、大腿四頭筋において p16, p19, IL-6, MCP-1 の発現が野生型マウスに比べ有意に高かった。

【結論】我々の Mas 欠損マウスを用いたこれまでの検討と本検討の結果より、RA 系の拮抗系を担う受容体は単独では骨格筋老化に影響を及ぼさないことが示唆された。一方で AT2・Mas 欠損マウスでは骨格筋の老化形質促進を認めたことから、両拮抗系は骨格筋老化に対して相互補完的な保護作用を有することが示唆される。

K-2

MRTF-A はマクロファージ機能を制御して動脈硬化形成に関わる

○安 健博¹⁾²⁾、成瀬 妙子²⁾、日野原 邦彦²⁾、副島 友莉恵³⁾、沢辺 元司³⁾、中川 靖章⁴⁾、
桑原 宏一郎⁵⁾、久場 敬司¹⁾、木村 彰方²⁾

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) 東京医科歯科大学難治疾患研究所 分子病態分野、
3) 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 分子病態検査学分野、4) 京都大学医学部 循環器内科、
5) 信州大学医学部 循環器内科

心筋梗塞をはじめとする冠動脈疾患は先進国における主な死因となっており、その病態形成機構に関しては不明な点が残されている。私達は網羅的マイクロサテライト関連解析によって、新たな冠動脈疾患感受性遺伝子座を同定し、その領域内にある MRTF-A 遺伝子 (MKL1) の発現制御領域の多型が冠動脈疾患と関連すること、当該多型は MKL1 の高発現をもたらすことを以前明らかにした。一方、冠動脈疾患の主な病因として冠動脈硬化症が知られているが、MRTF-A 欠損マウスでは動脈硬化が軽減することを報告した。しかしながら、MRTF-A がいかなる分子機序で動脈硬化症の病態形成に関わるかは不明であった。

動脈硬化症の発症・進展において、動脈硬化巣局所に蓄積したマクロファージが重要な役割を持つことが知られている。本研究において、私達は、MRTF-A がヒト動脈硬化プラークに浸潤したマクロファージに強く発現していることを見出した。ついで、動脈硬化モデル動物である ApoE 欠損マウス (ApoE^{-/-}) にマクロファージ特異的に MRTF-A を高発現する MRTF-A^{tg/+} マウスをかけ合わせて、通常食餌環境下における動脈硬化症の病態を検討したところ、ApoE^{-/-} マウスに比して、ApoE^{-/-}/MRTF-A^{tg/+} マウスでは動脈硬化が重症化し、また動脈硬化巣により多くのマクロファージが集積していることを見出した。そして、MRTF-A の高発現は、マクロファージの増殖亢進とアポトーシスの抑制をもたらすこと、さらには CDKI (cyclin-dependent kinase inhibitor) 遺伝子の発現抑制をもたらすことを、細胞および組織レベルで明らかにした。以上の結果から、MRTF-A は動脈硬化性マクロファージの増殖・生存機能を制御することで動脈硬化巣におけるマクロファージが蓄積し、動脈硬化症の発症・進展に寄与すると考えられた。

CCR4-NOT脱アデニル化因子による心臓リモデリング抑制作用の解析

○山口 智和¹⁾、佐藤 輝紀²⁾、湊 隆文¹⁾、安 健博¹⁾、星崎 みどり³⁾、渡邊 博之²⁾、今井 由美子³⁾、山本 雅⁴⁾、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 循環器内科学呼吸器内科学講座、3) 医薬基盤・健康・栄養研究所、4) 沖縄科学技術大学院大学 細胞シグナルユニット

心不全発症において肥大や線維化といった心臓リモデリングが重要なプロセスであるが、その詳細な機序は未だ不明な点が多い。CCR4-NOT 複合体はmRNA poly (A) 鎖の分解(脱アデニル化)によるmRNA 発現抑制の実行因子であるが、心機能制御における生理的意義は不明であった。我々はこれまでに、同複合体のscaffoldであるCnot1、及びCnot3が心機能調節に不可欠な役割を担っていることを明らかにしてきた(Cell 2010, Sci Signal 2018)。一方、poly (A) 鎖の分解活性を担う脱アデニル化因子(Cnot6/6l、Cnot7/8)の心臓リモデリングにおける役割はわかっていない。そこで、マウス圧負荷心肥大モデル(TAC)により、心臓リモデリングに伴うCCR4-NOT 複合体タンパク質の発現変化を解析した。その結果、いずれの複合体因子も心機能が保持された代償期に発現が上昇するのに対し、心機能が低下する非代償期においては発現が低下していることが分かった。このことから、CCR4-NOTが圧負荷心肥大のリモデリングプロセスに関与することが示唆された。そこで、心臓特異的Cnot1ヘテロ欠損マウスを作製し、TACによる心肥大を誘導したところ、通常代償期にあたるTAC後14日時点において有意な心機能の低下を認めた。さらに脱アデニル化因子のそれぞれの遺伝子欠損マウスを作製し、同様の実験を行ったところ、Cnot1ヘテロ欠損同様にTAC後14日目でも有意に心機能が低下していた。脱アデニル化因子欠損マウスの心臓を用いたRNA-seqの結果、各種の炎症性サイトカインに加え、心臓リモデリングとの関連が知られるgeneXの発現上昇を見出し、geneX欠損マウスとの掛け合わせにより、脱アデニル化因子欠損による心臓リモデリングが改善された。以上の結果から、CCR4-NOT 複合体の脱アデニル化活性は心不全代償期においてサイトカインなどの標的mRNAの発現を抑制することにより、病的心肥大・リモデリングの阻止に寄与すると考えられる。

K-4

初期応答転写因子1はメバロン酸二リン酸脱炭酸酵素の転写を抑制しSHRSPにおける血清コレステロールを低下させる

○徳永 吏紀¹⁾、水谷 友莉香¹⁾、志摩 亜季保²⁾、松岡 浩史¹⁾、道原 明宏¹⁾²⁾

1) 福山大学薬学部、2) 福山大学大学院薬学研究科

【目的】近年、疫学的調査より、血清コレステロール(Chol)の低下は脳卒中(脳内出血)発症に関与していることが報告されている。また、脳卒中易発症ラット(SHRSP)においても血清Cholの減少が示されることから、脳卒中発症と血清Chol低下の間に密接な関与が考えられている。我々はSHRSPの肝臓と脳において、Chol合成酵素の1つであるメバロン酸二リン酸脱炭酸酵素(MPD)の発現量が低下していることを明らかにしてきた。さらに、レポーター解析によりMPDのエンハンサー領域の同定に成功した。そこで、本研究ではMPDのエンハンサー領域に作用する転写因子の探索ならびに転写調節機構の解明を試みた。

【方法】MPDのエンハンサー領域に結合する転写因子をin silico検索した結果、初期応答転写因子1(Egr1)が見出された。そこで、MPDエンハンサー領域へのEgr1の応答性ならびに結合性をレポーター解析およびEMSA法により評価した。また、Egr1の一過性発現系やノックダウン系を用いたqRT-PCR法及びウエスタンブロット法によりMPDの発現量を評価した。さらに、SHRSPにおけるEgr1のmRNA量ならびにタンパク質量についても評価した。

【結果と考察】レポーター解析及びEMSA法の結果、Egr1はMPDのエンハンサー領域に結合し、転写抑制していることが示された。また、Egr1の一過性発現系においてMPDの発現量低下、Egr1のノックダウン系においてMPDの発現量増加が観察された。一方、MPDの発現量低下が示されるSHRSPの肝臓および脳において、Egr1のmRNA量およびタンパク質量の増加が観察された。以上の結果、SHRSPにおけるMPDの発現量低下は、エンハンサー領域にEgr1が結合し、リプレッサーとして作用することにより生じていることが示唆された。

講演抄録

循環薬理 YIA 候補演題

ドラッグリポジショニング手法を用いたシスプラチン誘発腎障害に対する新規予防薬探索

○合田 光寛¹⁾²⁾、神田 将哉¹⁾、前川 晃子²⁾、吉田 愛美²⁾、新村 貴博²⁾、石澤 有紀³⁾、
座間味 義人¹⁾²⁾、中馬 真幸⁴⁾、武智 研志⁴⁾、福島 圭穰⁵⁾、藤野 裕道⁵⁾、土屋 浩一郎⁶⁾、
堀ノ内 裕也⁷⁾、池田 康将⁷⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾

1) 徳島大学病院 薬剤部、2) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学、3) 徳島大学 AWA サポートセンター、
4) 徳島大学病院 臨床試験管理センター、5) 徳島大学薬学部 生命薬理学、6) 徳島大学薬学部 医薬品機能生化学、
7) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学

【目的】シスプラチンは多くの固形癌の標準治療のキードラッグとして用いられているが、副作用として腎障害の発生頻度が高いことが知られている。腎障害の管理が治療継続に結びつき、治療強度への維持へとつながることが期待される。シスプラチン誘発腎障害の予防に推奨される薬剤はなく、大量輸液による水分負荷が行われているが、患者への負担も大きく、腎障害を完全には防ぐことができないため、新しい予防法の確立が求められている。そこで、本研究では、大規模医療情報データベース解析を用いた腎障害予防薬候補の探索、およびその薬剤の有効性を検証するための基礎的実験を行なった。

【方法】FAERS (大規模副作用症例自発報告データベース) を用いて、既存薬の中からシスプラチン誘発腎障害を軽減させる可能性のある薬剤を抽出し、腎障害予防薬候補とした。HK2細胞 (ヒト近位尿細管細胞) を用いて、シスプラチン誘発細胞障害に対する予防薬候補の影響を検討した。さらに、C57BL6マウスを用いてシスプラチン誘発腎障害モデルを作製し、各種腎機能パラメーターおよび病理学的評価により腎障害の程度を評価し、予防薬候補薬剤の腎障害抑制効果を検証した。

【結果】FAERS解析によって、シスプラチンとの併用により腎障害の抑制効果が示唆される既存医薬品としてフェノフィブラートが抽出された。シスプラチンによる細胞生存率の低下がフェノフィブラートとの共存により濃度依存的に抑制された。シスプラチン投与により作製した腎障害モデルマウスにフェノフィブラートを4日間投与したところ、シスプラチン誘発腎障害を有意に抑制することが明らかになった。

【結論】本研究の結果より、FAERS解析により抽出した既存医薬品がシスプラチン誘発腎障害の予防薬になる可能性が示唆された。

肺動脈高血圧症の病態形成におけるTRPM7チャネルの役割の検討

○平石 敬三¹⁾、倉原 琳¹⁾²⁾、崔 媛媛¹⁾、井上 隆司¹⁾

1) 福岡大学医学部 生理学、2) 香川大学医学部 自律機能生理学

【背景】肺動脈高血圧症 (PAH) は、血栓形成、過収縮、肺動脈リモデリングにより肺動脈抵抗が上昇し、右心室の機能不全をもたらす予後不良な疾患である。PAHの肺動脈リモデリングでは、肺動脈平滑筋細胞の異常増殖と肺動脈内皮細胞の内皮間葉転換が中心的な役割を果たしていると考えられている。一方、ストレス応答分子群TRP蛋白質スーパーファミリーに属するTRPM7チャネルの活性亢進は、心臓の線維化等、心血管系のリモデリングに寄与している可能性が指摘されている。そこで本研究では、PAH病態形成とTRPM7チャネル活性亢進の間に何らかの因果関係があるとの仮説を立て、以下の検討を行った。

【実験方法】ヒト由来肺動脈内皮細胞 (HPAEC) 及び肺動脈平滑筋細胞 (HPASMC) を用い、それぞれをTGF- β 2、PDGF-BBで刺激した時の内皮間葉転換マーカーや増殖関連シグナルの増減について、免疫プロット法で評価した。また、これらの変化におけるTRPM7チャネルの関与の度合いの評価では、特異的siRNAによるTRPM7のノックダウンやTRPM7拮抗薬FTY-720、冬虫夏草 *Ophiocordyceps sinensis* (OCS) による抑制効果を指標とした。更に、PAH様病態を引き起こすことが知られるモノクロタリンピロール (MCT-p) 5mg/kgを野生型マウスとTRPM7ノックアウトマウスに投与し、右室内径短縮率、肺動脈血流速度、右室内圧の変化を計測した。

【結果・考察】TRPM7チャネル機能の抑制により、HPAECでは内皮間葉転換やSTAT3 (Tyr705) リン酸化が、HPASMCでは増殖刺激因子PDGF-BB下流のSTAT3 (Tyr705) やAktのリン酸化が抑制された。MCT-p処置したTRPM7ノックアウトマウスでは、同様の処置を行った野生型マウスと比べ、右室機能の低下が顕著に改善された。その改善の程度は、野生型マウスにMCT-pとOCSを同時投与した場合とほぼ同等であった。

以上より、TRPM7チャネル機能の抑制は、内皮間葉転換や平滑筋増殖の抑制によってPAH病態の改善につながることが示唆された。

YIA-3

モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおけるIV型コラーゲン α 2鎖分解産物canstatinの右心肥大及び線維化抑制作用

○杉山 彰、改正 茉侑奈、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】右心肥大及び線維化を伴う右心不全は肺高血圧症の重篤な合併症であるが、未だ有効な治療法は確立されていない。当研究室はこれまでIV型コラーゲン α 2鎖C末端断片であるcanstatinが、isoproterenol誘発心肥大や心筋梗塞モデルラットにおいて心肥大及び線維化を抑制することを明らかにした。本研究は、canstatinがmonocrotaline (MCT) 誘発肺高血圧症モデルラットの右心不全を抑制するか検討した。

【方法及び結果】4週齢の雄性WistarラットにMCT (60mg/kg) または生理食塩水を単回腹腔内投与した。Recombinant canstatin (20 μ g/kg) または溶媒を21日間連日腹腔内投与した。MCT投与3週間後の心エコー検査において、右心機能の指標である三尖弁輪収縮期移動距離が低下し、canstatinはそれを改善する傾向を示した。一方、頸静脈カニューレーション法による肺動脈圧測定において、canstatinはMCTによる肺動脈圧増加に影響を及ぼさなかった。CanstatinはMCTによる右心室重量/左心室重量比の増加を抑制した。Hematoxylin & Eosin染色、picrosirius red染色及び免疫組織化学染色による右心室の組織学的検索において、canstatinはMCTによる心筋細胞肥大、線維化及び筋線維芽細胞マーカーである α -smooth muscle actin (α -SMA) 発現増加を抑制した。Real-time PCRによる遺伝子発現解析において、canstatinはMCTによるbrain natriuretic peptide (BNP)、transforming growth factor (TGF)- β 及びI型コラーゲンmRNA発現増加を抑制した。

【考察】本研究結果よりcanstatinはMCT誘発肺高血圧症モデルラットにおいて、肺動脈圧に影響を及ぼすことなく、右心肥大及び線維化を抑制することが初めて明らかとなった。このことから、canstatinが肺高血圧症による右心不全治療法開発の新たな標的因子となる可能性が示唆された。

YIA-4

転写因子Old Astrocyte Specifically Induced Substance (OASIS) は新規腎線維化制御因子である

○尾花 理徳¹⁾、山本 彩葉¹⁾、中江 崇文¹⁾、三宅 芳明¹⁾、原田 雄生¹⁾、光岡 小百合¹⁾、
前田 真貴子²⁾、今泉 和則³⁾、松本 浩太郎¹⁾、藤尾 慈¹⁾²⁾

1) 大阪大学薬学研究科 臨床薬効解析学分野、2) 大阪大学薬学研究科 先進臨床薬理学研究プロジェクト、

3) 広島大学医系科学研究科 分子細胞情報学

【背景】慢性腎臓病 (CKD) は新たな国民病と言われ、その予防や治療の重要性が認識されている。しかしながら、その病態形成機構に不明点が多く、治療法も極めて限られているのが現状である。そこでCKD病態形成機構の解明を目的に、CKDの組織学的特徴である腎線維化に焦点を当て、新規腎線維化制御因子の探索及び治療標的としての可能性について検討した。

【方法・結果】雄性C57BL/6Jマウスに一側尿管結紮 (UUO) を施し、腎線維化モデルを作製した。この線維化腎を用いたDNAマイクロアレイの結果、腎臓において機能未知な転写因子OASISが線維化により発現上昇することを見出した。さらに、免疫組織学的検討から、ヒト線維化腎においてもOASIS発現細胞が増加することを明らかにした。OASIS発現細胞を同定するため、UUO腎を用いて免疫組織学的検討を行ったところ、OASISは主に筋線維芽細胞に局在した。筋線維芽細胞におけるOASISの機能を明らかにするため、TGF- β 1処置ラット腎線維芽細胞株NRK49Fの遊走能及び増殖能について評価した。その結果、TGF- β 1による遊走能及び増殖能の上昇はOASISのノックダウンにより抑制された。次に、OASISの病態生理学的意義を検討するため、OASISノックアウト (KO) マウスにUUOを施した。シリウスレッド染色やハイドロキシプロリン量の測定の結果、KOマウスでは腎線維化が有意に抑制されることが明らかとなった。さらに、野生型及びKOマウスから単離した線維芽細胞を用いてDNAマイクロアレイを行い、OASISの下流候補因子としてbone marrow stromal antigen 2 (Bst2) を見出した。加えて、抗Bst2抗体の投与により、UUO後の腎線維化が有意に抑制された。

【結論】OASISが腎臓において筋線維芽細胞の遊走や増殖を介して腎線維化を制御することが明らかとなった。また、線維化におけるOASISの下流分子としてBst2の関与が示唆された。

TMEM16Aの脳微小血管内皮細胞における細胞増殖及び細胞遊走への関与

○鈴木 貴久、安本 美貴、鈴木 良明、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

血液脳関門 (BBB) は、循環血液中から脳への物質移行を制限し、脳の恒常性維持に寄与する。BBBの実体は脳微小血管内皮細胞 (BCECs) であり、BCEC間の密着結合により強固なバリア機能を有する。しかし、そのBBBに関与するイオンチャネルについては殆ど不明である。本研究では、BCECsにおいて基本的な生理機能を担うイオンチャネルのうち、細胞内 Ca^{2+} によって活性が制御される Ca^{2+} 活性化 Cl^- (Cl_{Ca}) チャネルに着目した。現在、 Cl_{Ca} チャネルの分子実体としてTMEM16ファミリーに属するTMEM16Aと16Bが知られており、様々な細胞機能に関与している。そこで、本研究ではウシ脳微小血管内皮細胞株t-BBEC117細胞におけるTMEM16Aの生理学的意義の解明を目的とした。まず初めに、t-BBEC117細胞において、TMEM16遺伝子群の発現を解析した結果、TMEM16Aが多く発現していた。電気生理学的解析においては、特徴的な Cl_{Ca} 電流が見られ、その電流は Cl_{Ca} チャネル阻害薬であるニフルミ酸 (NFA) 及びTMEM16A特異的阻害薬であるT16A_{inh} - A01 (T16A) の添加やsiTMEM16Aの導入によって有意に抑制された。また、siTMEM16A導入細胞において静止膜電位が過分極側にシフトし、静止膜電位の形成への寄与が明らかになった。さらに、静止時の細胞内 Ca^{2+} 濃度はsiTMEM16Aの導入により有意に上昇し、細胞内 Ca^{2+} 濃度の調節にTMEM16Aが寄与していることが明らかとなった。最後に、細胞増殖及び細胞遊走に対する Cl_{Ca} チャネルの寄与を検討したところ、細胞増殖及び細胞遊走は Cl_{Ca} チャネル阻害薬及びsiTMEM16Aの導入によって有意に抑制された。このことから、BCECにおけるTMEM16Aが静止膜電位形成や細胞内 Ca^{2+} 濃度を調節することで細胞増殖及び細胞遊走に関与することが示唆された。本研究結果から、 Cl_{Ca} チャネルは脳血管疾患病態形成の一端を担う可能性が示唆された。

講演抄録

循環薬理 一般演題 □演

腎障害時の血管内皮機能低下における尿毒素の関与

○中川 恵輔¹⁾、下村 彩¹⁾、山本 淳彦¹⁾、小渕 修平²⁾、大喜多 守¹⁾、松村 靖夫¹⁾

1) 大阪薬科大学 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、特に腎機能不全は種々の因子を介し他臓器における機能不全を誘発する。近年の臨床試験において、急性腎障害(AKI)発症後、心不全および心筋梗塞などの心血管疾患の発症率が増大することが報告されている。その一方で、AKI後の心血管リスクの根底となる血管内皮機能に関して評価している報告はほとんどない。我々はこれまでに、AKI発症後経時的な腎機能の回復とは相反し、経時的に血管内皮機能が低下することを見出した。

そこで今回は、AKIに併発する血管内皮機能障害の原因を尿毒素(インドキシル硫酸:IS)の関与およびNO bioavailabilityの低下と仮定し、実験を行った。

【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は麻酔下において、左腎動静脈の血流をクレンメにより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(IR)1, 7および28日後に採血ならびに採尿を行い、ISの体内変動を評価した。NO bioavailabilityに関しては、マグヌス法においてArginineやArginase阻害剤の処置を行い評価した。

【結果】ISのクリアランスを評価したところ、IR 1日後においてISクリアランスは顕著に低下し、経時的な腎機能の回復に伴いshamと同程度まで改善した。またマグヌス法を用いたNO bioavailabilityの評価に関しては、IR群でみられた血管内皮機能の低下はArginine急性処置およびArginine + Arginase阻害剤の併用処置により、有意な改善が認められた。

【結語】AKIでみられる血管内皮機能障害には、腎機能低下に伴う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。さらには、eNOSの基質であるArginineの利用の低下が関与している可能性が示唆される。

高コレステロール食負荷ウサギの冠動脈における可溶性グアニル酸シクラーゼ酸化還元状態

○田和 正志¹⁾、益岡 尚由¹⁾、山下 優香¹⁾、中野 克哉¹⁾、西尾 眞友¹⁾、岡村 富夫²⁾、石橋 隆治¹⁾

1) 金沢医科大学 薬理学講座、2) 滋賀医科大学 薬理学講座

【背景】病的な血管では、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)が一酸化窒素(NO)によって活性化される還元型(ヘム鉄が Fe^{2+})から活性化されない酸化型/アポ型(ヘム鉄が Fe^{3+} /ヘムが脱離)に変化することが知られている。本研究では、冠動脈における粥状硬化の進展に伴うsGC酸化還元状態の変化について検討した。

【方法】雄性日本白色ウサギに正常食を12週間(N群)、1%高コレステロール食を4週間(S-HC群)あるいは12週間(L-HC群)与えた。深麻酔下のウサギから血液を採取し、その後、心臓を摘出した。心臓から単離した冠動脈は、HE染色やsGC β 1抗体による免疫染色などの組織学的解析ならびに各種薬物に対する張力変化測定に利用した。

【結果】血漿LDLコレステロールはS-HC群およびL-HC群で顕著に増加していたが、この両群間に有意な差はなかった。S-HC群の冠動脈内膜にはコレステロールが沈着していたものの、器質的な内腔狭窄は認められなかった。一方、L-HC群の冠動脈では粥腫による重度の狭窄が生じていた。還元型sGCの刺激薬であるsodium nitroprussideによる弛緩反応はS-HC群ではN群と差はなかったが、L-HC群では顕著に減弱していた。また、酸化型/アポ型sGCの刺激薬であるBAY60-2770による弛緩反応をN群と比較すると、S-HC群では増強、L-HC群では減弱していた。平滑筋におけるsGCの発現はN群とS-HC群の間に大きな差は認められなかったが、L-HC群ではやや減少していた。なお、L-HC群の冠動脈においては粥腫にも強い発現を認めた。

【考察】冠動脈では粥腫が形成される以前にsGCの酸化還元状態が変化することが示唆される。なお、sGC刺激を介する血管緊張調節の粥腫形成に伴う破綻にはその酸化還元状態だけではなく、分布変化も大きく影響していると考えられる。この点については更なる検討が必要である。

大規模医療情報を活用した抗がん剤誘発心筋症予防薬の探索

○新村 貴博¹⁾、座間味 義人¹⁾²⁾、齊藤 広海¹⁾、神田 将哉²⁾、合田 光寛²⁾、武智 研志³⁾、
中馬 真幸³⁾、石澤 有紀⁵⁾、堀ノ内 裕也⁴⁾、池田 康将⁴⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾

1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学分野、2) 徳島大学病院 薬剤部、3) 徳島大学病院 臨床試験管理センター、
4) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野、5) 徳島大学 AWA サポートセンター

【目的】乳がんなどの治療に用いられるアントラサイクリン系抗がん剤であるドキソルビシンは、用量依存性の心毒性が知られている。その機序として、酸化ストレスやミトコンドリア機能障害などがあり、これらを標的とした心筋症に対する予防薬が検討されている。しかしながら、その多くが臨床応用に至っておらず、新たな研究アプローチによる薬剤性心筋症に対する予防薬の開発が望まれている。そこで、本研究では大規模医療情報データベースを活用した手法によって、ドキソルビシン誘発心筋症に対する予防薬を探索した。

【方法】初めに、遺伝子発現データベースである GEO に収載されたマイクロアレイデータの中から、ドキソルビシン投与マウスの心臓組織のマイクロアレイデータを抽出し、遺伝子発現解析を行った。次に、NIH が提供している創薬ツール LINCS を用いてドキソルビシンによる遺伝子発現変化を打ち消す既存承認薬を探索した。見出された予防薬候補に関して、FDA 有害事象自発報告データベース (FAERS) を解析し、予防薬候補の併用がドキソルビシン誘発心筋症の発症に及ぼす影響を検討した。FAERS 解析においても有効性が示された薬剤に関して、C57BL/6 雄性マウスを用いてドキソルビシン誘発心筋症モデルを作製し、候補薬の有効性を検討した。

【結果・考察】遺伝子発現解析により見出された変動遺伝子を用いて LINCS 解析を行った結果、既存承認薬 6 薬剤が抽出された。さらに、これらの薬剤に関して FAERS 解析を行い、3 薬剤でドキソルビシン誘発心筋症の頻度が低下する傾向にあることが明らかになった。次に *in vivo* モデルで検討を行った結果、候補薬剤の併用により心筋組織の Bax/Bcl-2 mRNA 発現比が改善していることが示唆された。

【結論】創薬ツールおよび大規模医療情報データベースを活用した研究により、ドキソルビシン誘発心筋症に対して有効な既存承認薬を見出した。

インスリンシグナル破綻に伴う 1 型糖尿病に合併した心筋症発症の分子機序

○三上 義礼¹⁾、浜口 正悟²⁾、伊藤 雅方¹⁾、村上 慎吾³⁾、行方 衣由紀²⁾、富田 太一郎¹⁾、
大島 大輔¹⁾、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

糖尿病性心筋症は冠動脈硬化の合併を認めず、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。我々は 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 週間後のマウスは、心エコーの解析から左室駆出率が保たれた左室拡張機能の低下が観察され、糖尿病性心筋症早期の表現型に該当した。一方、心室筋の線維化は認められなかった。摘出心室筋の弛緩時間延長が観察され、心室筋細胞内 Ca^{2+} トランジェントの減衰速度の低下が認められた。そこで Ca^{2+} シグナル制御関連蛋白を解析したところ、STZ 群心室筋ではホスホランバン (PLN)-Ser¹⁶ の基底状態におけるリン酸化レベルが低下していた。よって PLN による SERCA2 活性抑制の増強が Ca^{2+} シグナル制御および心筋拡張能低下をもたらしたと考えられる。また、Junctophilin2 (JP2) の蛋白発現も低下しており、dyad 構造の破綻も始まっていることが示唆された。STZ 投与 1 週間後から長期インスリン徐放性ペレットを皮下投与 ($\sim 0.2\text{U}/24\text{h}$, 3 週間) したところ、血糖値の高低にかかわらず PLN-Ser¹⁶ リン酸化レベルおよび心筋拡張能が回復した。さらに初代培養心筋細胞を用いた解析から、インスリン-Akt-NO-PKG 経路が基底状態の PLN-Ser¹⁶ リン酸化に寄与していることを明らかにした。以上の結果から、1 型糖尿病に起因した糖尿病心筋症において、インスリン作用不足による PLN リン酸化レベルの低下が発症要因の一つであることが示唆された。

JO1-5

三種混合麻酔がマウス循環機能におよぼす影響

○狩野 泰輝、菅沼 由唯、池本 和久、一瀬 千穂、近藤 一直

藤田医科大学医学部 薬理学

【目的】小動物に対する実験用麻酔は、従来のペントバルビタールからメデトミジン・ミダゾラム・ブトルファノールによる三種混合麻酔(MMB)に切り替わりつつある。しかし循環系をはじめとする全身への影響は不明であることから、これを評価する。

【方法】ICRマウス6ヵ月齢オスに対し、ミダゾラム4mg/kg + ブトルファノール5mg/kg + メデトミジン0.3または0.75mg/kgの三種混合麻酔(0.3MMBおよび0.75MMB群)または対照群としてペントバルビタール(80mg/kg, pent)麻酔を腹腔内投与により行い、投与前および投与10分後、テールカフ法にて心拍数および血圧を測定した。また血液検体から多血小板血漿(PRP)を作成し、血小板数25万/ μ Lに調整した。コラーゲン(0.5~1.0 μ g/mL)またはADP(1~5 μ M)添加にて血小板凝集を惹起し、光透過法で測定した。プロトロンビン時間(PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)は比濁法で測定した。

【結果】平均血圧はpent群で覚醒時 90.6 ± 5.7 mmHgに対し麻酔下 70.9 ± 9.2 mmHgと有意に低下した。しかし0.3および0.75MMB群では、覚醒時 95.9 ± 4.3 , 90.3 ± 2.5 mmHgに対し麻酔下で 96.2 ± 6.3 , 94.8 ± 4.1 mmHgと、有意な変化はなかった。心拍数はいずれの群も麻酔によって有意に減少し、群間に有意差はなかった。血小板凝集能は、コラーゲン0.8 μ g/mL刺激でpent群の最大凝集率 $37.2 \pm 7.7\%$ に対し0.3および0.75MMB群では 59.2 ± 5.0 , $86.6 \pm 2.9\%$ と有意に増大した。ADP 5 μ M刺激についてもpent群の凝集曲線下面積 $3,664 \pm 192$ に対し0.3および0.75MMB群は $6,130 \pm 352$, $5,171 \pm 417$ と有意に増大した。PT、APTTに差は見られなかった。

【考察】三種混合麻酔ではペントバルビタールに見られる血圧低下が起らず、血液循環は相対的に安定していると思われる。一方、血小板凝集能は三種混合麻酔で高値となることを考慮する必要がある。

JO2-1

当帰の高脂肪食負荷SHRにおける昇圧、ストレス耐性に及ぼす影響の検討

○渡部 裕介、Naseratun Nessa、鳥羽 裕恵、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】当帰はセリ科唐当帰の根から得られる生薬で、日本では大和当帰と北海当帰が栽培されている。臨床領域では更年期障害等にたいして処方されることが多いが、その作用機序に関する詳細な検討は報告されていない。今回、ある条件下ではサルコペニアのモデルになると報告されている、高脂肪食負荷SHRに当帰を経口投与し、血圧等に及ぼす影響を検討した。

【方法】7週齢の雄性SHR/IzmとWKY/Izm(清水実験材料)を用い、高脂肪食(D12454, Researchdiet, NJ, USA)を8週間投与した。それぞれ2群に分別し当帰群には800mg/kg/mlの大和当帰を水道水1mlに溶解しgavage法にて8週間投与した。血圧はTail-cuff法で検討し、8週目に大腿動脈にカニューレーションを行い、覚醒下でFluclet Jr.2システム(長岡産業)を用い自律神経活動のゆらぎ解析を行うとともにShakerストレス負荷時の心血管反応を検討した。

【結果】SHRは週毎に徐々に昇圧したが、大和当帰群では有意な昇圧の抑制を認めた。覚醒下の平均動脈圧も大和当帰群で有意に低値であった。Shakerストレス負荷時の昇圧反応は大和当帰群では交感神経活性の上昇抑制をともなって抑制された。視床下部脳組織のACE活性は当帰群で有意な抑制を認めた。これらの反応はWKYでは認められなかった。

【考察・結語】大和当帰は高脂肪食負荷SHRの昇圧およびShakerストレス時の平均動脈圧の上昇を交感神経活性の抑制を伴って抑制した。機序の一部に中枢のレニン・アンジオテンシン系の抑制が示唆された。また、当帰に含まれるリグスチリドには鎮静作用や血管拡張作用が報告されており、今後これらについても検討を要すると考えられる。

JO2-2

肥満モデルラットにおける心房細動の検討

○澤野 達哉¹⁾、三明 淳一郎¹⁾、岡村 昌宏²⁾、友森 匠也²⁾、高見 亜衣子²⁾、周 余航¹⁾、市原 克則¹⁾、山本 一博²⁾、今村 武史¹⁾

1) 鳥取大学医学部 病態解析医学講座 薬理学・薬物療法学分野、2) 鳥取大学医学部 統合内科医学講座 病態情報内科学分野

【背景・目的】心房細動は、最も頻繁にみられる頻脈性不整脈であり、脳梗塞や心不全のリスクとなる。心房細動の発症と肥満が関連することが知られているが、詳細な機序はまだ明らかとなっていない。本研究では、肥満による心房細動の発症メカニズム解析、治療薬探索を目的として、食餌負荷性肥満モデルラットを用いた検討を行った。

【方法】8週齢雄性Sprague-Dawleyラットを用いて、高脂肪食+30%フルクトース溶液(HFFr)を与えた負荷個体と、通常食+水(NCD)を与えた対照個体に分け、12週間自由に摂取させた。12週間後に生化学検査、心房細動誘発試験、心血行動態評価、経胸壁心臓超音波検査および心拍変動解析を行った。

【結果】HFFr負荷個体は、有意な体重増加を示した肥満群と、対照群同様の体重を示した非肥満群に分類した。生化学検査では、腎機能(BUN、CRE)、肝機能(AST、ALT)の悪化は認められず、肥満群においてのみ中性脂肪、総コレステロールの増加を認めた。経食道心房ペーシングによる心房細動誘発試験では、対照群、非肥満群と比較して、肥満群においてのみ有意な増大を確認した。心血行動態評価の結果、左室収縮末期圧、左室拡張末期圧、心拍数は肥満群においてのみ増大上昇傾向を示し、経胸壁心臓超音波検査では、FS、EFおよびE/Aに有意差は認められなかった。心拍変動解析では、対照動物と比較すると交感神経活性の指標であるLF/HFはHFFr負荷により減少傾向を示した。

【考察】以上の結果から、HFFr負荷による心房細動の誘発率の上昇は心臓の収縮能および拡張能の変化や交感神経活性の亢進ではなく、肥満由来因子によるものであることが確認された。今後、肥満由来因子の同定および心房細動の発症機序解明を進める。

JO2-3

Modulistatは腎性貧血モデルマウスにおいて貧血を改善する

○Anqi Zhang¹⁾、Lei Li¹⁾、中野 大介¹⁾、大崎 博之²⁾、西山 成¹⁾

1) 香川大学医学部 薬理学、2) 神戸大学大学院保健学研究科 病態解析学領域

【背景・目的】エリスロポエチン(EPO)は造血に必須のホルモンである。生体においては腎臓で産生されるため、慢性腎臓病ではEPO産生が低下し貧血が生じる。Hypoxia-inducible factorはEPO産生細胞においてEPO転写調節に重要な役割を担っており、Hypoxia-inducible factorを活性化させるprolyl hydroxylase domain-containing protein (PHD) 阻害薬が貧血治療薬として期待されている。本試験では、PHD阻害薬であるmodulistatの慢性腎臓病マウスモデルに対する効果を検証した。

【方法】アデニン経口投与により腎障害を誘導した。溶媒(carboxymethyl cellulose)あるいはModulistat(3mg/kg/day, p.o.)を腎不全発症後から4週間投与した。

【結果】実験終了時において、溶媒投与群では顕著な貧血(ヘマトクリット $28.5 \pm 1.0\%$)が生じており、modulistat投与群では有意な改善が確認できた($44.3 \pm 1.4\%$)。溶媒群では実験終了時において、クレアチニンクリアランスの低下、多尿、血中尿素窒素の上昇、組織学的障害の進行、腎免疫細胞浸潤および脱水が生じていた。Modulistatにより、クレアチニンクリアランス、多尿、血中尿素窒素および組織学的障害には影響は観られなかったが、腎免疫細胞浸潤および脱水は緩解された。体重に群間差は観られなかった。

【結論】重度腎障害モデルであるアデニン誘導性腎障害マウスモデルにおいて、modulistatは貧血を改善した。炎症性細胞浸潤および脱水も改善していたが、腎機能には影響は確認できなかった。

β アレスチンバイアスアンジオテンシン1型受容体アゴニストは、新生児マウス心臓において持続的な陽性変力作用を示す

○川岸 裕幸¹⁾²⁾、柏原 俊英²⁾、中田 勉³⁾、富田 拓郎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、3) 信州大学基盤研究支援センター 機器分析支援部門

アンジオテンシンII (AngII) は、アンジオテンシン1型受容体 (AT₁R) を介し、Gタンパク質と β アレスチンを活性化する。我々は、新生児マウス心筋細胞において、AngIIが β アレスチン2とカゼインキナーゼ (CK) 2を介し、心筋細胞のL型 Ca^{2+} チャネル (LTCC) 活性を約2倍に増強することを報告した [Kashihara, T. et al. (2017) J. Physiol.]。そこで、 β アレスチンのみを活性化する AT₁R バイアスアゴニスト “TRV027” の、新生児および成体マウスの心臓に対する効果を検討した。

生後0.5日の新生児マウスに TRV027 (3mg/kg) を皮下注射し、心エコーで心機能を評価した。その結果、生理食塩水投与群と比べ、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。TRV027による陽性変力作用は、注射後2時間で最大となり、8時間後まで有意であった。また、その効果は、0.1-3mg/kgの範囲において用量依存的であった。この陽性変力作用は、自律神経に非依存的であったが、AT₁R 阻害薬やCK2阻害薬の投与により完全に抑制された。一方、陽性変時作用は、自律神経依存的であった。新生児マウス単離心室筋細胞で、TRV027 (3 μ M x 2 hr) は、筋小胞体内 Ca^{2+} 含量を変えず、活動電位に伴うピーク Ca^{2+} トランジェントを有意に増大した。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を増強することで、持続的な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が小児心不全の新たな治療薬となる可能性が示唆された。

β 受容体遮断は薬物性 I_{Ks} 抑制による torsade de pointes (TdP) の誘発率を高める：Sotalol光学異性体を用いた検討

○後藤 愛¹⁾、中瀬古 (泉) 寛子¹⁾²⁾、長澤 (萩原) 美帆子²⁾、千葉 浩輝¹⁾、神林 隆一²⁾、布井 啓雄²⁾、松本 明郎³⁾、杉山 篤¹⁾²⁾³⁾

1) 東邦大学大学院医学研究科、2) 東邦大学医学部 薬理学講座、3) 東邦大学医学部 加齢薬理学講座

【背景】 β 受容体遮断は、生体位心の I_{Ks} 、 I_{Ca} および I_f を抑制するが、薬物性 I_{Kr} 阻害に起因するQT延長症候群の発生への影響は明確にされていない。Sotalolの光学異性体 *l*-sotalol および *d*-sotalol は同程度の I_{Kr} 抑制作用を有するが、 β 遮断活性は *l*-sotalol だけに存在する。この特徴を利用して、上記の課題を検討した。

【方法】雌雄ビーグル犬を thiopental sodium (30mg/kg, i.v.) で全身麻酔後、房室結節をカテーテル焼灼し、完全房室ブロックを作製した (n=8)。ブロック作製後6週間以上経過した個体にホルター心電計を装着し、*d*-sotalol (3mg/kg, n=4) または *dl*-sotalol (3mg/kg, n=4) を無麻酔下で経口投与した。薬物投与前および投与後21時間までの心電図RR間隔、QT間隔および再分極過程の時間的ばらつき (STV) を評価した。STVは連続51心拍のQT間隔を計測し、1拍ごとの変化の平均値として算出した。

【結果】*d*-Sotalolに比べて *dl*-sotalolはRR間隔およびQT間隔をより強力に延長した。TdPは *d*-sotalolでは4例中1例に対し、*dl*-sotalolでは4例中3例に誘発された。TdPが発生した個体では、両薬物ともに2ms以上のSTVの増加が認められた。また、TdP発生直前のRR間隔およびQT間隔は顕著に延長していた。

【考察】*l*-Sotalolによる β 遮断が I_f 抑制を介して心室拍動数を低下させ、これが I_{Ks} 減少を促進し、*d*-および *l*-sotalolによる I_{Kr} 抑制を増強したと考えられる。さらに心室拍動数の低下は β 遮断による内向き I_{Ca} の減少を減弱した可能性がある。以上のような機序を介して、 β 遮断は I_{Kr} 抑制によるQT間隔延長およびSTV増加を促進することで、TdPの誘発率を高めると考えられた。

高血圧症におけるリンパ管収縮性機能の検討

○向田 昌司、水野 理介、尾崎 博

岡山理科大学獣医学部 獣医学科

【背景】リンパ管系は、間質液量を調節し血圧上昇を緩衝する作用を有することがこれまでに報告されている。そこで、「リンパ管機能障害は血圧上昇の要因になる」との仮説を立てた。

【目的】本研究では、自然発症高血圧モデルラット (SHR) において、集合リンパ管の収縮性に变化があるかどうかを明らかにすることを目的とした。

【方法・結果】10～12週齢の成熟SHRおよびウィスター京都ラット (WKY) の集合リンパ管の本幹である胸管の機能を比較検討した。アセチルコリン (ACh) による内皮依存性の弛緩反応は、WKYに比べ、成熟SHRにおいて強く減弱された (Maximum Relaxation, WKY, $77 \pm 5\%$; SHR, $36 \pm 5\%$)。一方、sodium nitroprussideによる内皮非依存性の弛緩反応において、WKYと比較しSHRにおいて微小な減少がみられた。一酸化窒素 (NO) 合成阻害薬 L-NAMEにより、WKYにおけるAChの弛緩反応は有意に抑制されたが ($77 \pm 10\%$ vs. $26 \pm 7\%$)、SHRにおいて弛緩反応の抑制はみられなかった ($30 \pm 10\%$ vs. $37 \pm 6\%$)。抗酸化薬 tempolならびにNADPHオキシダーゼ阻害薬 VAS-2870の前処置により、SHRにおけるACh弛緩反応の減弱はそれぞれ有意に改善された (tempol, $32 \pm 6\%$ vs. $68 \pm 11\%$; VAS-2870, $38 \pm 7\%$ vs. $69 \pm 7\%$)。この結果を支持するように、SHR胸管においてNADPHオキシダーゼ2の発現やp47^{phox}のリン酸化の増加がみられた。さらに、p47^{phox}のリン酸化に関わるp38の発現がSHRで上昇し、p38阻害薬SB203580によりSHRにおけるAChの弛緩反応の減弱を有意に改善した ($30 \pm 5\%$ vs. $77 \pm 9\%$)。

【結論】高血圧を呈するSHRにおいて、集合リンパ管の内皮依存性弛緩反応が強く障害された。この障害機序は、p38/p47^{phox}/NADPHオキシダーゼ2経路による活性酸素種の蓄積が原因であることが示唆された。高血圧モデルでみられたリンパ管弛緩機能の障害は、血圧緩衝作用の障害をもたらすと考えられ、血圧上昇の一因となる可能性が考えられる。

血管平滑筋の表現型スイッチにおけるTRPC6チャンネルの重要性の解明

○富田 拓郎¹⁾、西田 基宏²⁾³⁾⁴⁾

1) 信州大学医学部 分子薬理学教室、2) 自然科学研究機構・生命創成探究センター、3) 自然科学研究機構・生理学研究所、4) 九州大学大学院薬学研究院

血管平滑筋細胞は、血管を構造的に安定化し、かつ血管の緊張度を制御することで全身の血圧および局所の血流量を制御する重要な細胞である。血管平滑筋の重要な特性のひとつは、血管収縮を司る興奮性細胞としての表現型 (収縮型) と、組織傷害等により血管形成が必要な際に増殖能・遊走能が向上する非興奮性細胞としての表現型 (増殖型) という二つの表現型を可変することである (表現型スイッチ)。しかし、この生理的な表現型の可塑性は、一方で高血圧・動脈硬化などの重篤な血管疾患の原因としても知られている。即ち、血管平滑筋の表現型スイッチの制御機構の解明は、上記疾患に対する有効な治療戦略開発のために必要不可欠である。非選択的カチオンチャンネルTRPC6は、液性因子による血管平滑筋の収縮を司ることがこれまでに明らかにされている。しかしながら血管平滑筋の表現型スイッチにおける重要性は未だ明らかにされていなかった。本研究において我々は、TRPC6の欠損が血管平滑筋の収縮型表現型への移行を促進することを明らかにした。これまでの知見を基に我々は、血管平滑筋の細胞膜電位制御にTRPC6が重要な役割を果たしている可能性を検討した。その結果、分化誘導因子であるTGF β 刺激が血管平滑筋の細胞膜電位を過分極側にシフトさせることを明らかにした。TRPC6欠損細胞では、この過分極シフトがさらに亢進していた。TRPC6の欠損はTGF β 刺激後のAktの活性化を促進したこと、Aktの負の制御因子である脱リン酸化酵素PTENに着目した。PTENの活性化に必要となる細胞膜局在を指標にその活性化を解析した結果、TRPC6の欠損はTGF β 刺激後のPTENの膜からの離脱を促進することを明らかにした。以上の結果から、TRPC6は血管平滑筋の細胞膜電位を制御し、PTEN-Akt経路を介して、血管平滑筋の表現型スイッチに重要な役割を果たしていることを明らかにした。

Dahl salt-sensitive rat における酸化ストレスを介した腎尿細管障害進展と vanin-1 の関与

○細畑 圭子¹⁾、金 徳男²⁾、高井 真司²⁾、岩永 一範¹⁾

1) 大阪薬科大学臨床薬学教育研究センター、2) 大阪医科大学大学院医学研究科 創薬医学部門

【目的】食塩過剰摂取は腎機能障害を引き起こし、慢性腎臓病 (CKD) へと進展する。その進展過程において酸化ストレスの関与が報告されているが詳細な分子機序については不明な点が多い。我々はこれまで、尿細管障害の早期検出バイオマーカーとして vanin-1 を同定し、種々の腎障害モデルを用いて尿細管障害が顕性化する前に vanin-1 が尿中出现することを明らかにしてきた。本研究では、Dahl salt-sensitive rat (DS ラット) を用いて、vanin-1 が高食塩による尿細管障害の進展に関与するかを検討した。

【方法】6週齢の雄性DSラットを1) 通常食群、2) 高食塩食群、3) 高食塩食+テンポール (3mmol/L in drinking water) 投与群、4) 高食塩食+エプレレノン (100mg/kg/day) 投与群に分け、それぞれ4週間飼育した。12時間蓄尿による採尿を1週毎に行い、4週後に腎臓を採取したのち、PAS染色による組織学的評価、免疫染色による4-hydroxy-2-nonenal (4HNE) と vanin-1 の局在評価、およびマロンジアルデヒド (MDA) による酸化ストレス評価を行った。

【結果・考察】高食塩負荷により組織学的な尿細管障害とともに酸化ストレスの増大がDSラットで認められたが、テンポールおよびエプレレノンにより有意に抑制された。腎MDAおよび4週後の尿中 vanin-1 はテンポールおよびエプレレノンにより有意に低下するとともに、4HNEおよび近位尿細管に局在する vanin-1 の発現が減弱した。

【結論】高食塩負荷により組織学的な尿細管障害とともに酸化ストレスの増大がDSラットで認められたが、テンポールおよびエプレレノンにより有意に抑制された。腎MDAおよび4週後の尿中 vanin-1 はテンポールおよびエプレレノンにより有意に低下するとともに、4HNEおよび近位尿細管に局在する vanin-1 の発現が減弱した。

【結論】vanin-1 は高食塩により酸化ストレスに起因する腎障害に関与し、その障害は近位尿細管特異的であることが示唆された。

講演抄録

SHR 一般演題 □演

SO1-1

フルクトース投与によるSGLT-5発現亢進に伴う体液依存性血圧上昇に関する基礎的検討

○原 宏明¹⁾、高柳 佳織¹⁾²⁾、寺尾 政昭¹⁾、黒澤 明¹⁾、岩下 山連¹⁾、清水 泰輔¹⁾、長谷川 元¹⁾

1) 埼玉医科大学総合医療センター 腎・高血圧内科、2) 石川記念会川越駅前クリニック

【目的】フルクトースは高血圧を惹起することが知られている。腎ではフルクトースはglucose transporter 5 (GLUT5) を介して近位尿細管細胞内に吸収されるが血圧上昇との関連は不明である。本研究はフルクトースによる血圧上昇の機序を基礎的に解明することを目的とする。

【方法】SDラットを用い、60%グルコース食群 (GLU)、60%フルクトース食群 (FRU) に分け、投与エネルギーを均一化したうえ、摂餌開始から3週、6週、12週で腎を摘出し、組織学的検討、血液・尿の生化学検査を行った (いずれもn=5)。

【結果】いずれの週も総カロリー量、体重に有意な差はなかったが、FRUでは血圧上昇を認めた (BP 12w-GLU: 94.8 ± 3.4 vs 12w-FRU: 103.7 ± 1.2 mmHg)。次に血圧上昇の原因を検索したところ、尿中塩分排泄の低下が示唆され、(FENa 12w-GLU: 0.084 ± 0.011 vs 12w-FRU: $0.059 \pm 0.08\%$)。さらに血圧上昇と細胞外液量の関連を評価するために糸球体面積を測定したところ、FRUで有意に増大を認めた (12w-GLU: 7495 ± 181 vs 12w-FRU: $9831 \pm 164 \mu\text{m}^2$)。一方FRUでは腎皮質におけるGlut5およびKhkの遺伝子発現が亢進しており、フルクトースが近位尿細管細胞内に吸収されていることを確認した。次に塩分排泄に関わる要因を検索するために、DNAマイクロアレイを行った。その結果sodium glucose sodium transporter *Sglt5*が候補に上がり、qPCRおよびin situ hybridizationを行ったところFRUはGLUに比して近位尿細管での遺伝子発現が亢進することが確認された。

【結論】フルクトース負荷では、近位尿細管における主要なナトリウム輸送体であるNHE3の発現および活性に変化を認めなかったが、SGLT-5の発現が亢進しており、細胞外液量の増加に伴う血圧上昇に寄与している可能性が示唆された。SGLT-5は腎で高発現し、フルクトースを特異的に輸送するとされるが、詳細な機能は不明であり、さらなる解析を要する。

SO1-2

転写因子TWIST1は補体C3を増加しSHRの腎内RA系を活性化し高血圧病態、腎線維化を引き起こしている

○大月 伯恭¹⁾、福田 昇¹⁾²⁾、森内 正理¹⁾、常見 明子¹⁾、深澤 みゆき¹⁾、阿部 雅紀¹⁾

1) 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科、2) 日本大学総合科学研究所

【目的】我々は、SHRの間葉組織では補体C3の発現がWKYに比し亢進し、腎内RASを活性化し塩分感受性高血圧や腎硬化を導くことを見出した。今回、SHRの間葉組織での補体C3高発現の機序として、転写因子TWIST1の関与を検討した。

【方法】SHR、WKY由来メサンギウム細胞 (MC) のTWIST1の発現を評価し、TWIST1 siRNAまたはTWIST1発現ベクター導入でTWIST1発現を変化させた際のC3の発現変化を検討した。C3プロモーター領域へのTWIST1の結合をChipアッセイで評価した。マウス尿細管上皮 (TCMK1) 細胞をIFN- γ で刺激し、C3を高発現させた際のTWIST1の変化を評価した。TWIST1のC3プロモーター領域に対する結合を妨げるPIポリアミドを設計・合成し、UUOモデルマウスに投与した際の腎線維化に対する影響を評価した。

【結果】SHR由来MCのTWIST1 mRNAおよび蛋白発現は、WKY由来MCに比べ著明に亢進しており、siRNAでのTWIST1抑制によりSHR由来MCのC3の発現は減少した。WKY由来MCではTWIST1の強制発現によりC3発現は増加した。C3プロモーター領域に対するTWIST1の結合は、WKYに比べSHRで増加していた。TCMK1細胞にIFN- γ で刺激するとTWIST1とC3発現が増加した。UUOモデルでは結紮側でTWIST1とC3の発現は増加し、前述のPIポリアミドを投与することでC3とTGF- β 1を抑制した。

【結論】SHRではWKYに比しTWIST1が高発現し、C3の発現亢進を介して、SHRの高血圧病態の形成や腎臓の線維化に関与していると考えられた。

SO1-3

脳血管周囲マクロファージは交感神経活性化を介して高血圧の進展に寄与する

○篠原 啓介¹⁾、彌永 武史¹⁾、松浦 託¹⁾、廣岡 良隆²⁾、筒井 裕之¹⁾

1) 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学、2) 国際医療福祉大学

【背景】高血圧と全身慢性炎症の関与が注目されている。血液脳関門に存在する脳血管周囲マクロファージは、全身炎症モデルにおいて血中サイトカインを感知し神経興奮ならびに交感神経活性化に寄与するが、高血圧進展への関与は不明である。本研究では、脳血管周囲マクロファージが交感神経活性化を介して高血圧の進展に寄与するかを明らかにした。

【方法・結果】SHRSPの高血圧進展期である8週齢、高血圧完成期である12週齢においてWKYと比し血漿IL-1 β 濃度は上昇し、脳血管周囲マクロファージは増加していた(8週齢 22.5 ± 1.5 vs 16.1 ± 0.8 cells/mm², 12週齢 30.7 ± 1.8 vs 16.9 ± 1.5 cells/mm², n=6/each, p<0.05)。次に、8週齢ラットの脳室内にマクロファージを消去するクロドロン酸を投与した。SHRSPにおいてクロドロン酸投与2週後の血圧上昇は、対照のPBS投与に比し有意に抑制された(Δ 平均血圧: 11.6 ± 3.8 vs 23.8 ± 1.9 mmHg, n=7/each, p<0.05)。WKYに比しSHRSPで上昇した交感神経活動指標(腎ノルエピネフリン、心拍変動解析によるLF/HF比、ヘキサメトニウム静脈内投与による血圧低下)は、クロドロン酸投与により抑制された。交感神経活動の調節に重要な視床下部室傍核および頭側延髄腹外側野における神経興奮マーカーc-Fosや、脳血管周囲マクロファージで産生され神経興奮を引き起こすプロスタグランジンE2は、WKYと比しSHRSPで増加し、クロドロン酸投与により減少した。また、WKYにおけるIL-1 β 静脈内投与による交感神経活動および血圧の上昇は、クロドロン酸脳室内投与の前処置により抑制された。

【結論】脳血管周囲マクロファージの増加および血漿IL-1 β 濃度の上昇は、交感神経活性化を介して高血圧の進展に寄与する。

SO1-4

がんカヘキシアの進展におけるミクログリア活性化を介した交感神経中枢・摂食中枢の役割

○柏原 宗一郎、篠原 啓介、池田 翔大、筒井 裕之

九州大学大学院医学研究院 循環器内科学

【背景】がんカヘキシアはがんの進行に伴い体重減少、低栄養、消耗状態が進展した状態であり、その病態に全身慢性炎症が関与する。脳内の免疫細胞であるミクログリアは全身性炎症により活性化し脳内炎症を惹起することで、視床下部の交感神経系ニューロンや摂食抑制ニューロンを興奮させる。交感神経活動の亢進は脂肪細胞の褐色化を促進し、エネルギー消耗の増加につながる。本研究では、がんカヘキシアモデル動物において、ミクログリアの活性化および交感神経中枢・摂食抑制中枢の神経興奮が生じているかを検証した。

【方法・結果】9週齢の雄性Wistar-Hannoverラットの腹腔内に肝癌細胞AH-130を移植し、がんカヘキシアモデルを作成した(n=3)。vehicle投与を対照群とした(n=5)。体重および摂食量を経時的に評価し、移植10日後に臓器摘出を行った。腫瘍群において対照群に比し体重は移植6日後以降には有意に低下し、摂食量は移植8日後以降には有意に低下した(移植9日後の体重 275.3 ± 5.49 vs 313.4 ± 3.28 g; 移植9日後の摂食量 9.67 ± 3.93 vs 21.6 ± 0.75 g/日; p<0.05)。また、腫瘍群において腓腹筋の減少(1.71 ± 0.04 vs 1.91 ± 0.02 g, p<0.05)と鼠径部皮下組織の減少(2.63 ± 0.26 vs 3.95 ± 0.10 g, p<0.05)、肩甲骨間脂肪組織の褐色化を認めた。さらに、視床下部の交感神経中枢(室傍核)および摂食中枢(弓状核)におけるミクログリアと神経興奮マーカーc-Fosを免疫染色により評価した。腫瘍群の両神経核においてミクログリアの形態学的活性化指標は亢進し、交感神経中枢および摂食抑制ニューロンのc-Fosは増加していた。

【結論】がんカヘキシアモデルラットにおいて、体重減少や摂食量低下などのカヘキシアの表現型とともに、視床下部の交感神経中枢・摂食中枢のミクログリアおよびニューロンの活性化が確認された。今後、薬理的にミクログリアの活性化を抑制し、ミクログリアを介したカヘキシア進展についてさらに検証する。

SO1-5

高強度トレッドミル運動遂行中の循環調節における扁桃体と島皮質の役割

○山中 航¹⁾、Kim Jimmy¹⁾²⁾、月岡 恵惟¹⁾³⁾、和気 秀文¹⁾

1) 順天堂大学スポーツ健康科学部 生理学研究室、2) 日本医科大学医学部、3) 日本学術振興会 特別研究員

運動時において血圧や心拍数はその運動強度に応じて上昇する。延髄孤束核は循環調節に中心的な役割を担っていることが知られている神経核であるが、高強度運動中にどの脳領域がどのようなメカニズムでこの孤束核を調節しているかは明らかでない。本研究においては、自律神経調節に関与することが知られている扁桃体中心核および島皮質に着目し、これらの脳領域が運動中の循環調節にどのような役割を持つか検討することを目的とした。最初に、扁桃体中心核および島皮質が高強度トレッドミル運動中に活性するかどうか、ラットに中・高強度運動を課し、その後免疫組織化学法を用いてc-Fosタンパク発現強度を調べた。その結果、島皮質の尾側領域ならびに扁桃体中心核・基底外側核に運動強度依存的な活性化が観察された。中強度運動時には島皮質のみが、高強度運動時には島皮質に加え扁桃体も活性化した。次に麻酔下ラットの尾側島皮質領域を電気刺激によって人為的に活性化させ、血圧および心拍数応答に及ぼす効果について検討した。尾側島皮質の刺激は血圧の減少を引き起こした。各領域間の解剖学的接続を確認するため、逆行性トレーサーであるFluorogoldを孤束核および島皮質に微量注入し、扁桃体→孤束核および扁桃体→島皮質の投射を確認した。最後に、高強度運動時の島皮質および扁桃体活動を模擬するため、麻酔下ラットにおいてこれらの領域を同時刺激した。扁桃体は単一領域刺激では昇圧応答を示すことが知られているが、興味深いことに島皮質との同時刺激によって、さらに大きな昇圧応答を引き起こした。これらの結果は、高強度運動時において、扁桃体中心核および尾側島皮質は機能的にリンクし、循環応答を協同的に調節することによってパフォーマンスの維持に寄与している可能性を示唆する。

SO2-1

聴覚学習を介した新たな行動試験法の開発

○阿部 康範¹⁾²⁾、外山 研介¹⁾、羽藤 直人²⁾、茂木 正樹¹⁾

1) 愛媛大学医学系研究科 薬理学、2) 愛媛大学医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

【背景】認知症のリスク因子として難聴の重要性が注目を浴びており、愛媛大学のコホート研究においても、軽度認知障害者で早期から難聴が出現していることが判明している。聴覚が喪失すると入力情報の知覚や理解の処理に多くを費やすこととなり、記憶を形成する能力が低下すると考えられるが(effortfulness仮説)、その詳しい病態の解明には至っていない。我々は、聴覚という新しい視点から認知症の病態解明に迫りたいと考えているものの、従来の行動試験法のほとんどは視覚に依存した学習と記憶の形成で構成されているため、今回、聴覚学習に依存した動物用行動試験法の開発をまずは目指すこととした。

【方法】一辺25cmのY-迷路器を用いた。迷路の一端のアームからマウスが忌避反応を示す8000Hz/60dBの純音が鳴り響くようにY迷路を改良した。マウスは給餌を適度に制限されており、音源のあるアームの先端には数粒のフードペレットが置かれている。マウスをスタートアームに放ち、最初に侵入したアームが音源のあるアームであった場合を正解とし、1日10回連続して迷路内へ放った場合の正解率を算出した。試験は連日行い、算出された正解率の推移を見て、学習効果を評価した。①音と餌で条件付けした群、②餌のみで条件付けした群(音源なし)、③音のみで条件付けした群(フードペレットなし)の3群間で比較検証し、本試験法が聴覚学習を介しているか検証した。

【結果】音と餌で条件付した群は他群と比べて、日を重ねるごとに正解率が上昇した。一方、餌のみで条件付けした群では正解率の上昇は認められず、音のみで条件付けした群では音への忌避反応が認められ、むしろ正解率は低下していた。以上より、音を使って学習させ記憶を定着させることができた。

【結論】聴覚を介した新たな行動試験法を確立した。本試験法は聴覚と認知症の病態メカニズムのさらなる解明に役立つことが期待される。

SO2-2

選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー エサキセレノンの高活性・高選択性に関する構造基盤

○高橋 瑞稀¹⁾、生方 修¹⁾、本間 剛²⁾、鶴岡 弘幸²⁾、半沢 宏之¹⁾

1) 第一三共RDノバーレ株式会社、2) 第一三共株式会社

エサキセレノン (CS-3150) は、本年5月に高血圧症治療薬として上市された新規の非ステロイド型選択的ミネラルコルチコイド受容体 (MR) ブロッカーである。エサキセレノンのMRに対する高選択性、強力なアンタゴニスト活性を説明するために、MRのリガンド結合ドメイン (LBD) を用いたX線結晶構造解析を試みた。X線結晶構造解析の結果、エサキセレノンのMR-LBDに対する結合様式は、既存のステロイド型MR拮抗薬等、これまでに複合体構造の報告がある低分子拮抗剤とは大きく異なり、次のような特徴をもつことが明らかとなった。

(1) 結合部位周辺の複数のアミノ酸残基側鎖を大きく動かしており、「閉じた」結合部位ではなくタンパク質内部へより「深く」結合している

(2) 上述のアミノ酸残基側鎖の動きは、類縁の核内受容体であるプロゲステロン受容体、アルドステロン受容体等では周辺残基の差異により起こり難いと考えられる

(3) MR-LBDの構造は、これまでヘリックス12がアゴニスト型 (コアクチベーター結合型) の構造のみ知られていたが、エサキセレノン複合体はコアクチベーターの結合できないアンタゴニスト型である

以上の特徴は、エサキセレノンがMR-LBDに強力に結合してアンタゴニスト活性を発揮し、かつ、類縁の核内受容体に対しては非常に結合力が弱いという事実とよく一致する。

SO2-3

片側尿管結紮による腎線維化に対する尿細管細胞内NFAT5の役割の検討

○小野 真、松尾 尚美、泉 裕一郎、江口 剛人、平松 晶子、中山 裕史、井上 秀樹、柿添 豊、
栗原 孝成、向山 政志

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学

【目的】浸透圧応答転写因子NFAT5 (Nuclear factor of activated T-cells 5) は、高浸透圧環境下に誘導され、細胞の生存、保護に関わる遺伝子群を誘導する。また低酸素、酸化ストレスなどにより活性化されることも知られる。NFAT5欠損マウスはほとんどが胎生致死であり、少数の生存例では腎髄質の形成不全が報告されている。しかし、NFAT5の腎障害における意義についてはまだほとんど検討されていない。今回、尿細管特異的NFAT5コンディショナルノックアウト (KO) マウスを用いて、片側尿管結紮 (UUO) モデルにおけるNFAT5の役割について検討した。

【方法】尿細管細胞特異的にCreリコンビナーゼを誘導するPax8-rtTA/LC-1マウスと、NFAT5 floxマウスを交配し、尿細管細胞特異的NFAT5KOマウスを作製した。ドキシサイクリン飲水によりNFAT5のKOを誘導後、sham手術または左尿管結紮を施し、UUOモデルを作製した。1週間後に屠殺し、腎組織内のNFAT5と腎障害マーカー (TGF- β 1、 α -SMA、KIM-1、NGAL、CCL-2、Fas、Collagen3 α 1) のmRNA発現量をリアルタイムPCR法にて測定した。加えてAZAN染色にて腎線維化、TUNEL染色にてアポトーシスを評価した。

【結果】野生型 (WT) マウスにおいて、sham群と比較してUUO群ではNFAT5 mRNAは5倍以上に増加した。腎障害マーカーのmRNAもそれぞれ有意な増加を認めた。KOのUUO群では、NFAT5のmRNAの発現の増加がWTのUUO群と比較して有意に抑制された。またKOのUUO群では、腎障害マーカーのmRNAの発現がWTのUUO群と比較してそれぞれ有意に増加した。腎組織においては、WT、KOのsham群とともにAZAN染色に染まる膠原繊維やTUNEL染色における陽性細胞を認めないが、KOのUUO群では、WTのUUO群と比較して腎線維化の亢進を認め、TUNEL陽性細胞の増加傾向を認めた。

【結論】UUOモデルによる腎障害において、尿細管細胞内NFAT5はアポトーシスや腎線維化の抑制を介して尿細管保護作用を示す可能性がある。

SO2-4

糖尿病モデルマウスを用いた(プロ)レニンワクチンによる糖尿病性網膜症、腎症に対する薬理効果の検討

○林 宏樹¹⁾、横田 陽匡²⁾、中神 啓徳¹⁾

¹⁾大阪大学大学院 健康発達医学寄附講座、²⁾ 日本大学医学部 視覚科学眼科学分野

(プロ)レニンはレニンの前駆体として知られているが、近年(プロ)レニン受容体を介し炎症惹起シグナルが活性化されることが報告された。これまで(プロ)レニンの阻害剤は糖尿病の重要な合併症である網膜症、腎症が抑制されることが見だされている。我々は今回(プロ)レニンワクチンに対するワクチンを開発し、これら合併症への効果について検討を行った。

まず(プロ)レニンワクチンの候補配列を(プロ)レニン特異的な配列である prosegment 領域において3箇所設計し、C57BL/6マウスに免疫し、抗体誘導能について検討した。その結果、受容体との結合領域である Handle 領域を含む、E2配列で高い抗体価を誘導し、さらにELISAとウエスタンブロットを用いて抗体の特異性を検討したところ、レニンには反応せず(プロ)レニン特異的に反応する抗体であることがわかった。次に糖尿病モデルマウスであるdb/dbマウスを用いてE2ワクチンの薬理効果を検討した。これらのワクチンは体重、血糖、血圧には影響を与えなかったが、網膜機能を網膜電位図を用いて検討したところ、E2ワクチンで免疫したマウスにおいて有意に網膜機能障害抑制されていることがわかった。次に、糖尿病腎症について組織染色を用いて検討を行った。その結果、E2ワクチンで糸球体肥大が抑制されていることがわかった。これらの結果より(プロ)レニンワクチンは糖尿病性合併症を抑制できる有効な治療オプションとなりうることを示唆された。

SO3-1

非アルコール性脂肪肝炎において心血管疾患を増悪する仲介因子となり得る胆汁酸代謝

○山元 修成¹⁾、佐藤 生弥¹⁾、秋山 菜摘²⁾、酒井 美玖²⁾、福濱 那月²⁾、Shang Ran¹⁾、廣畑 聡¹⁾、渡邊 彰吾¹⁾

¹⁾ 岡山大学大学院保健学研究科 検査技術科学分野、²⁾ 岡山大学医学部保健学科 検査技術科学専攻

非アルコール性脂肪肝炎(NASH)で、心血管疾患(CVD)を増悪する仲介因子は、すでにいくつか指摘されている。しかし、一定数存在する痩せ型NASHにおいては、肥満や糖尿病のような既知の仲介因子ではCVDとの関連が説明できず、未知の仲介因子の存在が疑われる。本研究では、高脂肪・高コレステロール(HFC)食負荷によりNASHを発症する脳卒中易発性高血圧自然発症ラットSHRSP5/Dmcrに、コール酸(CA)の含有量を変えた3種類のHFC食を2ヶ月間給餌した後、NO合成阻害薬(L-NAME)を2週間腹腔投与し、NASH病態でのCVD増悪に関する新たな仲介因子について検討した。雄性のSHRSP5ラットを9週齢で入手し、10週齢時に3群(0%CA群、2%CA群、4%CA群)に分け、16週齢から18週齢にかけてL-NAMEを投与した。

2%および4%CA群において、肝臓の白色肥大化、および線維化が認められた。くわえて、大動脈の脂質沈着、心筋の線維化も進行した。これらは、CA濃度依存性に悪化する傾向がみられた。また、肝内総コレステロール、血清総コレステロール、および総胆汁酸濃度もCA濃度依存性に増加が認められた。冠動脈の免疫染色では、炎症マーカーであるNF- κ Bおよび細胞接着因子であるVCAM1の高発現が確認された。肝臓における遺伝子解析では、4%CA群において、LXR α およびSREBP1cの上昇、SHPおよびFXRの低下が認められた。4%CA群の胆汁酸分画についてLC-MS/MSを実施した結果、細胞障害性の高い二次胆汁酸の増加は認められなかったが、同様に細胞障害性の高い遊離型一次胆汁酸の著増が認められた。

本結果より、NASH病態のSHRSP5/Dmcrにおいて、CVDを増悪させる仲介因子として、遊離型胆汁酸が密接に関与していることが示唆された。

SO3-2

L-Citrullineの脂質代謝経路を介した脂肪肝及び線維化改善効果に関する研究

○工藤 麻耶¹⁾、山岸 淑恵²⁾、勝呂 栞²⁾、吉富 久恵¹⁾、林 美沙¹⁾、高 明¹⁾

1) 武庫川女子大学薬学部、2) プロテインケミカル株式会社

【目的】L-Citrulline (以下L-Cit) はスイカなどウリ科の植物の果実に豊富に含まれる遊離アミノ酸の一種である。本研究ではNASHモデルであるSHRSP5ラットを用いて、L-Citの脂質代謝経路を介した脂肪肝及び線維化改善効果とその作用機序について検討を行った。

【方法】7週齢雄性的SHRSP5ラットを高脂肪、高コレステロール食条件下で二群に分け、水またはL-Cit添加の水を9週間強制経口投与した。実験期間中は体重と摂餌量を記録し、終了後には、採血した後関連臓器及び組織を摘出し、脂質代謝調節関連因子の解析等を行った。

【結果・考察】L-Cit投与により摂餌量は変化がなかったが、体重の増加抑制及び肝臓中のCHO・TG値の顕著な減少が見られた。また血中のAST・ALT値もL-Cit群で有意に改善された。さらに肝臓における組織学的検討により、脂肪滴の減少と、線維化抑制が認められた。また肝臓中のAMPK及びLKB1のリン酸化の割合はL-Cit群で有意に増加した。しかしLKB1の上流因子であるPKA、及びAMPKの上流に局在するCaMKKのリン酸化の割合に変化はなかった。またSirt1のmRNAの発現量はL-Cit群で著しく増加した。さらにAMPKの下流因子について、L-Cit投与によるACCのリン酸化体の発現量に変化はなかったが、リン酸化HSLの割合は著しく増加した。また肝臓における線維化関連因子である、TGF- β の発現量及びSmad2/3のリン酸化の割合は顕著に減少した。さらに精巣周囲脂肪を用いた検討においても、LKB1-AMPK経路の活性化が認められた。以上の結果よりL-Citは肝臓においてSirt1-LKB1-AMPK-HSL経路活性化を介して脂肪分解を促進し脂肪肝を改善することで、線維化進行抑制効果を示すことが明らかとなった。

SO3-3

下肢固定マウスを用いたICU関連筋力低下の病態の検討

○貫和 亮太¹⁾²⁾、椎森 仁美¹⁾、市田 悠¹⁾、藤原 由起¹⁾、星崎 みどり¹⁾、久場 敬司³⁾、藤野 裕士²⁾、今井 由美子¹⁾

1) 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 感染病態制御ワクチンプロジェクト、

2) 大阪大学大学院医学系研究科 生体統御医学講座 麻酔集中治療医学教室、

3) 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

集中治療室(ICU)管理の進歩に伴い、集中治療を要する重症患者の生命予後は改善したが、救命出来た場合も、集中治療に関連した筋力低下(ICU acquired weakness (ICU-AW)の合併により、人工呼吸管理や入院期間が長期化や、退院後の社会復帰を難しくしている。これまでのところ、ICU-AWの分子病態、特に急性呼吸窮迫症候群(ARDS)とのかかわりには未解明な点が多い。今回、ブレオマイシン気管内投与によるARDSに下肢固定を施したマウスICU-AWモデルを用いて病態を解析した。野生型マウスを、非下肢固定+非ARDS、下肢固定+非ARDS、非下肢固定+ARDS、下肢固定+ARDSの4群に分けて体重変化、生存率を観察し、経時的に呼吸機能測定を行い、臓器(肺、前脛骨筋、腓腹筋)、血清をサンプリングした。肺はヘマトキシリン・エオジン(HE)染色を行い肺傷害の程度を検討した。筋肉は重量測定と抗ラミニン抗体による免疫染色を行い萎縮の程度を評価した。炎症性サイトカイン、筋萎縮マーカーのmRNA発現量を解析した。また、肺組織、筋組織からそれぞれRNAを抽出しRNAseqを行った。さらに、血清からエクソソームを抽出し、プロテオミクス解析を行った。その結果、下肢固定+ARDS群では他群と比較し、体重減少が高度で、早期に死亡した。下肢固定+ARDS群では非下肢固定+ARDS群と比較し、呼吸機能は有意に悪く、肺HE染色でも肺傷害が強く、肺炎症性サイトカイン発現も高度であった。筋病変に関しては下肢固定+非ARDS、非下肢固定+ARDS群では非固定+非ARDS群と比較し、筋重量は低値、筋萎縮マーカーは高値を示したが、下肢固定+ARDS群においてその変化はより高度であった。以上から、同マウスモデルにおいて、ARDS群で下肢固定による筋萎縮を誘導すると肺傷害が増強し早期に死亡し、また下肢固定群でもARDSの合併で筋病変の増悪を認めた。これらのことから、筋萎縮とARDSが相互の病態に影響を及ぼし合っている可能性が示唆された。

SO3-4

腎うっ血における腎障害と血小板由来成長因子受容体との関連

松木 琢磨¹⁾、○廣瀬 卓男²⁾³⁾、島田 佐登志³⁾、高橋 知香²⁾、森 建文²⁾³⁾

1) 東北大学大学院医学系研究科 小児病態学分野、2) 東北医科薬科大学病院 腎臓内分泌内科、

3) 東北大学大学院医学系研究科 腎・高血圧・内分泌学分野

【背景】中心静脈圧の上昇は腎障害の原因となりうるということが知られている。我々は左右腎静脈間で中心静脈を結紮する新たな腎うっ血ラットモデルを作製し、血行動態と分子機序について検討、報告した。このモデルでは左腎のみうっ血状態となり糸球体障害、尿細管間質障害に関連する遺伝子の発現が亢進していた。特にペリサイト-筋線維芽細胞転換に関連する血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の発現が顕著に亢進していた。今回、右腎臓のコントロールとしての妥当性、また性差の有無を評価する他、加えてPDGFR阻害剤であるイマチニブの尿細管間質障害進展防止効果を多面的に検討した。

【方法】7-9週齢のSprague-Dawleyラットの左右腎静脈間で中心静脈を結紮した。生理学的には腎重量の測定、また血液、尿から腎機能障害、肝機能障害について評価した。分子学的、組織学的に種々の腎障害マーカー、線維化マーカーについて評価した。イマチニブは、手術前日、手術当日、術後1日目、2日目と計4回、腹腔内投与した。対照群は同量の生理食塩水を投与した。術後3日目に左右の腎臓を摘出、血液、尿を採取し、各種分析に用いた。

【結果】疑似手術群と比較し手術群の右腎は、生理学的、分子学的、組織学的に相異なく、正常コントロールとして扱えることが示された。雌雄についても相異は認められなかった。イマチニブを投与した群では有意に左腎の重量増加が抑制され、組織学的には特に直細血管周囲で腎障害、線維化マーカーの上昇が抑制されていた。分子学的分析においても支持的な結果が得られた。

【考察】当該モデルで右腎臓をコントロールとして用いることが可能と示された。腎虚血再灌流モデルなど性差のみられる実験系と異なり、雌雄差はみられなかった。うっ血による腎障害成立にはPDGFR経路が含まれており、上昇した間質圧を解除せずともPDGFR阻害により尿細管間質障害の進展が抑制可能であることが示唆された。

SO4-1

尿毒症物質AGEsの血管石灰化進展への関与

○長澤 肇¹⁾、上田 誠二¹⁾、藪内 純子¹⁾、大塚 智之¹⁾、神田 怜生¹⁾、海部 久美子²⁾、山岸 昌一³⁾、鈴木 祐介¹⁾

1) 順天堂大学医学部 腎臓内科学講座、2) 海部医院、3) 昭和大学医学部 糖尿病代謝内分泌内科

血管石灰化は、慢性腎臓病(CKD)患者において心血管イベントの強力な危険因子である。一方、糖尿病(DM)で蓄積する終末糖化蛋白(AGEs)は動脈硬化などの血管合併症のみならず血管石灰化へ深く関与するが、CKD患者における詳細な役割は不明である。そこで同意が得られた49名の外来維持透析患者を対象に、AGEs、慢性炎症マーカーを測定し、腹部CTにおける腹部大動脈石灰化スコア(Agatston score)との関連を比較した。その結果、対象患者において、AGEsの蓄積は、geriatric nutritional risk index(GNRI)($r=-0.27$, $P=0.05$)、ABI($r=-0.33$, $P=0.03$)、Hs-CRP($r=0.31$, $P=0.03$)と有意に相関することが観察された。さらにAgatston scoreは拡張期血圧($r=-0.27$, $P=0.05$)、ABI($r=-0.43$, $P=0.001$)、年齢($r=0.42$, $P=0.01$)、内皮障害因子であるADMA($r=0.33$, $P=0.05$)と有意な関連が見出された。AGEsとAgatston scoreの間には、有意差は認めないもののAGEsが高い程、Agatston scoreが高い傾向が観察された($r=0.19$, $P=0.22$)。そこでさらにCKDにおけるAGEsと血管石灰化との関連を検証するため、CKDモデル(5/6腎摘モデル)マウスに抗AGEs治療薬であるAGEs aptamerを投与し、大動脈の石灰化マーカー発現との関連をRT-PCRで検証した。その結果、腎不全モデルでは大動脈におけるALP、Pit-1、Runx2の発現の亢進が観察されたが、AGEs aptamerでこれらの変化は完全に抑制された。以上の結果から、CKDにおいては慢性炎症やmalnutritionがAGEsの蓄積に関与すること、また蓄積したAGEsは血管石灰化の進展に深く関与していることが示唆され、AGEs aptamerが石灰化進展の新たな治療薬になり得る可能性が期待される。

SO4-2

高血圧関連遺伝子 COMMD5/HCaRG は腎がん幹細胞の働きを抑制し、腫瘍増大や血管新生を抑制する

○池田 迅¹⁾、松田 裕之¹⁾、小笠原 茉衣子¹⁾、遠藤 守人²⁾、福田 昇³⁾、Hamet Pavel⁴⁾、Tremblay Johanne⁴⁾

1) 日本大学医学部 内科学系総合診療学分野、2) 八戸学院大学健康医療学部 人間健康学科、3) 日本大学総合科学研究所、

4) University of Montreal

高血圧症は、心血管系臓器障害や腎臓障害を引き起こすだけでなく、腎癌の独立した危険因子であることが報告されているが、その成因は明らかになっていない。高血圧関連遺伝子 COMMD5/HCaRG は、腎臓の近位尿細管に発現しており、COMMD5 を腎臓に高発現させたマウスを用いた実験では、COMMD5 は虚血障害後の尿細管上皮細胞の間葉上皮移行を促進し、腎機能障害を改善した。また、腎細胞癌細胞株をはじめとした様々な癌細胞株と正常細胞株を比較したすると、癌細胞株では COMMD5 の発現が低下していた。

【目的/方法】COMMD5 の抗腫瘍効果について明らかにするために、COMMD5 高発現腎癌細胞株やノックダウンした細胞を用いて、COMMD5 が癌細胞へ与える影響について検討した。更に、腎細胞癌患者の病理検体を用いて COMMD5 の免疫染色を行い、腫瘍と腫瘍に隣接した尿細管における COMMD5 の発現と、病期や予後との関連について検討を行った。

【結果】COMMD5 高発現癌細胞や、分泌型 COMMD5 タンパクを含む培養液中の癌細胞では、コントロール細胞に比べ Sphere 形成が抑制され、COMMD5 ノックダウン癌細胞では、Sphere 形成が促進した。さらに、COMMD5 高発現癌細胞では、ALDH activity が低下していた。そして、COMMD5 は腎癌細胞の間葉上皮移行を促進し、細胞増殖を抑制していた。COMMD5 高発現腎癌細胞株をマウスの皮下に移植したところ、コントロール細胞株に比べて腫瘍の増大及び、腫瘍血管新生が抑制されていた。ヒト腎細胞癌では近位尿細管に比べて明らかに COMMD5 の発現が低下しており、正常近位尿細管の COMMD5 発現が高い患者では、COMMD5 の発現が低い患者と比べて明らかに腫瘍径は小さく、5 年間の無再発生存率が改善していた。

【結語】近位尿細管における COMMD5 は、癌の発生・維持や、再発・治療抵抗性に関係しているとされるがん幹細胞の働きを抑え、腎細胞癌の形成や再発を抑制していると考えられた。

SO4-3

高血圧関連遺伝子 COMMD5/HCaRG の Autophagy 制御を介した尿細管保護作用の検討

○小笠原 茉衣子¹⁾、松田 裕之¹⁾、福田 昇²⁾、Hamet Pavel³⁾、Tremblay Johanne³⁾

1) 日本大学医学部 内科学系総合診療学分野、2) 日本大学総合科学研究所、3) University of Montreal

COMMD5/HCaRG は、遺伝的高血圧ラットの副甲状腺及び、腎臓に強く発現している遺伝子である。これまでに、近位尿細管特異的 COMMD5 高発現マウスを用いた腎虚血再灌流障害モデルにおいて、COMMD5 は障害後の尿細管の修復を促進し、生存率や腎機能を改善させることを見出している。

【目的】遺伝的高血圧ラットの高血圧下の腎臓は、正常血圧ラットに比べ、より大きなストレスに曝されており、尿細管の保護と修復のため COMMD5 のような腎保護因子の発現が亢進しているのではないかと考えた。そして、高血圧症のような患者では、過度な腎臓へのストレスにより近位だけでなく遠位尿細管までもが障害されることで、急性腎障害 (AKI) から慢性腎臓病に至るのではないかと仮説を立てた。

【方法】COMMD5 を遺伝子導入した尿細管上皮細胞に過酸化水素処理を行い、細胞死やミトコンドリアに与える影響について検討した。また免疫染色で、細胞死と Autophagy の関連性を評価した。

【結果】COMMD5 高発現細胞では、コントロール細胞に比べ過酸化水素処理による細胞死が抑制されていた。また、細胞死を起こしているコントロール細胞では、曝露 12 時間後まで Autophagy の遅延を認めたが、正常細胞や COMMD5 高発現細胞では一過性の Autophagy は誘導されたものの、過剰な Autophagy の遅延は見られなかった。さらに、COMMD5 はミトコンドリアの障害や ATP 産生の低下を、コントロール細胞と比べて有意に抑制していた。

【結語】遠位尿細管は、近位尿細管に比べ虚血などの障害に強いとされているが、障害が強く ATP 産生量が低下すると、AKI の回復が遅延すると報告されている。今回、過剰な Autophagy の遅延が、尿細管上皮細胞の細胞死をもたらしている可能性が示唆された。そして、COMMD5 はミトコンドリアの障害の軽減し、過剰な Autophagy を抑制することで、尿細管保護に働いていると考えられ、新たな腎障害の治療法の開発につながるのではないかと期待された。

SO4-4

Osteocrin/Npr3の腎障害における意義

○森 慶太¹⁾、半田 貴也²⁾、生島 昭恵²⁾、石井 輝²⁾、金井 有吾³⁾、八十田 明宏³⁾、望月 直樹⁴⁾、高橋 信行⁵⁾、柳田 素子²⁾、横井 秀基²⁾

1) 京都大学メディカルイノベーションセンター TMKプロジェクト、2) 京都大学 腎臓内科、

3) 京都大学 糖尿病・内分泌・栄養内科、4) 国立循環器病研究センター研究所 細胞生物学部、5) 東北大学 臨床薬学

【背景】Npr3 (またはNRP-C) は、全身に広く発現するナトリウム利尿ペプチドファミリーのANP、BNP、CNPの受容体で、guanylyl cyclase活性を持たずリガンドのクリアランスを行うとされている。Npr3ノックアウトマウス (Npr3-KO) はナトリウム利尿ペプチドの作用増強のため軽度の血圧低下と利尿、骨伸長を呈する。また、Npr3の特異的リガンドであるOsteocrin (Ostn) は、骨や骨格筋で発現し、ナトリウム利尿ペプチドとNpr3の結合を競合的阻害し、ナトリウム利尿ペプチドの作用を増強する分泌蛋白だが、肝臓で過剰発現し血中濃度が高度に上昇したOstnトランスジェニックマウス (Ostn-Tg) は、骨伸張や心保護効果を呈することが報告されている。しかし、Npr3やOstnの腎障害への寄与に関しては未知である。そこで、Npr3-KOまたはOstn-Tgに片側尿管結紮 (UUO) を行い、野生型マウス (WT) との比較検討を行った。

【方法】7週齢雄のC57BL/6J WTマウスまたはNpr3-KO、Ostn-Tgの血圧を測定後、UUOを行い、腎障害を組織もしくはmRNA発現にて評価した。

【結果】Npr3-KOはWT、Ostn-Tgに比較し血圧が低い傾向であったが、WTと有意差を認めなかった。shamにおいては、Npr3-KO、Ostn-Tgの腎臓は形態・サイズともにWTと相違を認めなかった。UUO施行後7日後の腎組織においては、Npr3-KOは野生型に比較して皮質菲薄化・線維化・炎症関連遺伝子発現の亢進を認めたが、Ostn-Tgは野生型マウスと明らかな変化は認めなかった。

【結語】Npr3はナトリウム利尿ペプチドのクリアランス作用以外に、腎障害時の抗線維化・炎症作用を発揮している可能性が示唆された。

SO5-1

Age-dependent changes in responses to hydrogen sulfide in the bladder of spontaneously hypertensive rats

○Zou Suo¹⁾、清水 孝洋¹⁾、清水 翔吾¹⁾、山本 雅樹¹⁾、尾野 秀彬¹⁾²⁾、清水 陽平¹⁾²⁾、畑 優里佳¹⁾²⁾、新武 享朗¹⁾³⁾、濱田 朋弥¹⁾、長尾 佳樹¹⁾、東 洋一郎¹⁾、齊藤 源顕¹⁾

1) 高知大学医学部 薬理学、2) 高知大学医学部 先端医療学推進センター、3) 日本学術振興会 特別研究員

[Aim] We have recently reported that hydrogen sulfide (H₂S) is a possible relaxation factor in the rat bladder, and that H₂S-induced bladder relaxation is impaired in 18-week-old spontaneously hypertensive rats (SHRs), which show bladder dysfunctions. Because in SHRs, bladder dysfunctions develop after hypertension has been established and progressed, we compared effects of NaHS and GYY4137 (H₂S donors) on the bladder contractility and the micturition reflex, and H₂S contents in the bladder between 12- (12W) and 18-week-old (18W) male SHRs.

[Methods] Under urethane-anesthesia (0.8g/kg, ip), effects of intravesically instilled GYY4137 (10⁻⁸ to 10⁻⁶M) on the rat micturition reflex were examined. Effects of NaHS (1 × 10⁻⁸ to 3 × 10⁻⁴M) were evaluated on carbachol (10⁻⁵M)-induced pre-contracted bladder strips. Tissue H₂S contents were measured by the methylene blue method.

[Results] GYY4137 significantly prolonged intercontraction intervals in 12W SHRs, but not in 18W SHRs. NaHS-induced maximal relaxation was significantly higher in the strips of 12W SHRs than those of 18W SHRs. The H₂S content in the bladder of 18W SHRs was significantly higher than that in 12W SHRs.

[Conclusion] H₂S-induced bladder relaxation in SHRs is impaired time-dependently, indicating a possibility that early intervention in SHRs with H₂S donors may prevent the development of hypertension-mediated bladder dysfunctions.

SO5-2

NAFLDモデルラットの肝炎と心血管病変に対する亜硝酸塩補給の影響

○河野 有華¹⁾、藺田 邦博¹⁾、大竹 一男²⁾、高村 亜矢乃²⁾、北森 一哉¹⁾、内田 博之³⁾、伊東 順太³⁾、加園 恵三²⁾、小林 順³⁾

1) 金城学院大学生生活環境学部 食環境栄養学科、2) 城西大学薬学部 薬学科、3) 城西大学薬学部 医療栄養学科

【背景・目的】非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) は、肝炎から肝硬変へと進展する可能性のある疾患であり、心血管イベントの出現率も高いことが知られている。しかし、現在NAFLDに対する明確な薬物療法や食事療法の確立されていない。一方で、野菜に含まれる亜硝酸塩は、血管拡張作用、抗炎症作用、抗酸化作用を示す一酸化窒素を生体内で産生し様々な生理作用を示すことが報告されている。本研究では、食事誘発性のNAFLDモデルラットを用いて亜硝酸塩の補給による肝臓と心臓障害への有効性について検討したので報告する。

【方法】10週齢の雄性SHRSP5/Dmcrラットをコントロール群 (通常食: CE2)、HFC群 (高脂肪・高コレステロール食)、亜硝酸塩群 (HFC + 亜硝酸ナトリウム) の3群 (n = 4) に分けて4週間飼育した。血圧はカテーテル法で測定し、解剖時に採取した心臓と肝臓組織を用い病理標本を作製し、心臓は心筋細胞の肥大と血管周囲の線維化の評価、肝臓はマクロファージ (CD68) を免疫染色して炎症範囲を算出した。また、肝臓中のNADPH oxidaseのmRNA量をPCR法で測定した。さらに、亜硝酸塩の補給量を算出するため血中のNO_x (NO₂ + NO₃) を測定キットにより測定した。

【結果・考察】亜硝酸塩の補給は、HFC摂取による肝臓重量の増加に対して影響を与えなかったが、肝臓の炎症や酸化ストレスを産生するNADPH oxidaseのmRNAの増加を抑制した。また、心臓についても亜硝酸塩の補給により心筋細胞の肥大や血管周囲の線維化の抑制が認められ、亜硝酸塩の供給量の指標となる血中NO_xは、コントロール群やHFC群に比べ亜硝酸塩群で有意に増加した。以上の結果から、亜硝酸塩の補給は脂肪肝から脂肪性肝炎への病態進展を抑制するだけでなく、心血管イベントの発生率を低下させることが示唆された。

SO5-3

食塩感受性高血圧における尿中プラスミンによる高血圧発症機序とその治療法

○岩田 康伸、柿添 豊、鄧 欽元、中川 輝政、泉 裕一郎、榎原 孝成、安達 政隆、向山 政志

熊本大学大学院生命科学研究部 腎臓内科学

【目的】上皮型Naチャンネル (ENaC) は主に腎集合尿細管に存在し、体内のNaバランスや血圧を調整している。ENaCはセリンプロテアーゼ (SP) により切断され活性化となるが、近年尿蛋白を呈する病態において、糸球体より漏出したSP・プラスミンがENaCを活性化し、高血圧を引き起こすことが報告されている。私達はこれまでにDahl食塩感受性高血圧 (DS) ラットにおいて、食塩負荷によりSPによるENaCの活性化が起こり、血圧上昇の一因となること、合成SP阻害薬であるメシル酸カモスタット (CM) が降圧効果・腎保護効果を持つことを報告した。しかし、DSラットの高血圧・蛋白尿発症におけるプラスミンの役割は解明されていない。そこで、本研究ではDSラットにおける尿中PL活性と高血圧・蛋白尿との関連性、およびCMの降圧効果を評価した。

【方法】DSラットをControl群、HS (8.0%NaCl食) 群、HS + CM (0.1%混餌) 群に分け、血圧測定と24時間蓄尿を行い5週間飼育した。尿中PL活性はザイモグラフィーおよびウエスタンブロットティングにより評価した。また尿エキソソーム中のENaCの活性化を評価した。

【結果】HSにより血圧は著明に上昇し、高度の蛋白尿を認め、尿中プラスミンの活性化を認めた。HSでは尿エキソソーム中のENaCのSPによる活性化を認めた。CMはHSによって起こったこれらの変化を有意に抑制し、腎障害を軽減した。[SBP (mmHg): Control 141.1 ± 5.8, HS 222.3 ± 15.4, HS + CM 199.5 ± 5.0; U-TP (mg/日): Control 23.8 ± 12.1, HS 272.3 ± 79.9, HS + CM 135.1 ± 27.4]

【結論】プラスミンは尿蛋白を伴う食塩感受性高血圧の発症に関与しており、プラスミンを阻害することは、食塩感受性高血圧に対する新たな治療戦略となる可能性がある。

Increased C3 with Suppression of miR-145 Induces the Synthetic Phenotype in Vascular Smooth Muscle Cells from SHRs

○ちえん らん¹⁾、福田 昇¹⁾²⁾、大月 伯恭¹⁾、阿部 雅紀¹⁾

1) 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科、2) 日本大学総合科学研究所

Background: We previously reported that VSMCs from SHRs show the increased expression of complement 3 (C3) and the synthetic phenotype. We targeted the SHR C3 gene (C3 KO SHR) by the zinc finger gene editing method and investigated the mechanisms underlying the increased expression of C3 and the role of endogenous C3 in the synthetic phenotype of SHR VSMCs in comparison to cells from WKY rats and C3 KO SHRs.

Methods and Results: SMemb staining of aortas from SHRs was stronger in comparison to WKY rats and C3 KO SHRs. DNA synthesis in VSMCs from SHRs was significantly higher in comparison to WKY rats and C3 KO SHRs. Immunohistochemical staining of renin and LXR α in VSMCs from SHRs was stronger in comparison to WKY rats and C3KO SHRs. The expression of renin, KLF5 and LXR α in VSMCs from SHRs was significantly higher in comparison to WKY rats and C3 KO SHRs. The expression of synthetic phenotype markers osteopontin, matrix gla, α -caldesmon, growth factors TGF- β 1 and PDGF-A, transcription factors KLF5 and LXR α and angiotensinogen mRNAs in VSMCs from SHRs was significantly higher than in WKY rats and C3 KO SHRs. The expression of miR-145 mRNA in VSMCs from SHRs was suppressed in comparison to cells from WKY rats. miR-145 inhibitor significantly increased the expression of C3 in VSMCs from WKY rats, but not in cells from SHRs.

Conclusions: The increased C3 with the suppression of miR-145 induces the synthetic phenotype through KLF5 and the activation of the renin-angiotensin system through LXR α in VSMCs from SHRs.

講演抄録

ポスター

P1-1

3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase 欠損マウスにおける高血圧

○筒井 正人¹⁾、戸塚 裕一²⁾、坂梨 まゆ子¹⁾、國吉 幸男²⁾

1) 琉球大学大学院医学研究科 薬理学、2) 琉球大学大学院医学研究科 胸部心臓血管外科学

【背景と目的】cysteine hydropersulfide (CysSSH) や hydrogen sulfide (H₂S) をはじめとする活性イオウ代謝物は、生体の恒常性の維持に重要な役割を果たしている。3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) は活性イオウ代謝物の合成に関与する酵素として報告されたが、心血管系における3MSTの役割はほとんど知られていない。本研究では、この点を3MST欠損マウスを用いて検討した。

【方法と結果】3MST欠損マウスと野生型 littermates マウスを実験に使用した。3MST欠損マウスでは3MSTの発現は欠損していたが、野生型マウスでは心臓、腎臓、肺、肝臓、脳において3MST mRNA および蛋白質の発現がubiquitousに認められた。Tail-cuff法で測定した生後6週齢から12週齢の収縮期血圧は、WTマウスに比して3MST欠損マウスで有意に高かった。telemetry法で自由活动下で評価した収縮期血圧も、WTマウスに比して3MST欠損マウスで有意に高値を示した。telemetry心電図法で解析した交感神経活性は両マウス間で差がなかった。イソフルラン吸入麻酔下で超音波血流計を用いて測定した心拍出量（上行大動脈の血流量）も両マウス間で差がなかった。一方、心拍出量と大動脈圧から算出した末梢血管抵抗は3MST欠損マウスで有意に増加していた。また、血漿プロスタサイクリン (PGI₂) レベルは3MST欠損マウスで有意に低下し、血漿8-isoprostane レベル（酸化ストレスの指標）は3MST欠損マウスで有意に増加していた。

【結論】3MST欠損マウスが高血圧を呈することを明らかにした。この機序には、PGI₂産生低下や酸化ストレスを介した末梢血管抵抗の増加が一部に関与していることが示唆された。

P1-2

コンジェニック・ラット (SHRSPwch1.0) の血圧の上昇はその自発運動の亢進に大きく寄与している

○河村 博¹⁾、三ツ林 裕巳²⁾、池田 克己³⁾、川上 浩平⁴⁾、並河 徹⁵⁾

1) MJG心血管研究所、2) 日本歯科大学生命歯学部 内科学講座、3) 武庫川女子大学薬学部、4) 島根大学総合研究支援センター、5) 島根大学医学部 病態病理学教室

【目的】コンジェニック・ラット (SHRSPwch1.0) の自発運動 (ACT) は亢進している。その収縮期血圧 (SAP) と ACT の関係が明確でないので、本研究を行った。

【方法】10匹の雄性SHRSPwch1.0と対照に同性同週齢の脳卒中易発症ラット (SHRSP/Izm) 及びウイスター京都ラット (WKY/Izm) を使用した。SAP、心拍数 (HR) と ACT の測定はテレメトリー法で行った。

【結果】SHRSPwch1.0の24時間平均ACTは3種類のラットの中で最大であった (24時間平均ACT: SHRSPwch1.0 vs. SHRSP/Izm vs. WKY/Izm: median (Q1, Q3): 58 (23, 89) vs. 18 (4, 40) vs. 4 (1, 8) counts/10sec., Dunn 解析, $P=0.0010$)。SAPとACTの間には相関関係が認められた。回帰直線の勾配は3種類のラットの中でSHRSPwch1.0のものが最も急峻であった (SHRSPwch1.0 vs. SHRSP/Izm vs. WKY/Izm: $Y=-1851.3+9.87X$, $rS=0.59$, ($P=0.0001$) vs. $Y=-1811.0+8.00X$, $rS=0.050$, ($P=0.4018$), $Y=-96.0+0.86X$, $rS=0.46$, $P=0.0001$), Bablok解析。またSAPの上昇に対するACTの増加はSHRSPwch1.0で最大であった。

【結論と考察】SHRSPwch1.0のACTは最大で、SAPとACTの間には相関関係が存在した。以上より、SHRSPwch1.0のACTは3種類のラットの中で最大で、SAPの上昇に対してACTが大きく応答するものと考えられる。

P1-3

注意欠如・多動性障害 (AD/HD) モデル動物としての雄性幼若 SHRSP/Ezo における薬理学的妥当性：アドレナリン α_2 受容体作動薬の効果

○山口 拓、篠崎 亮佑、岡 辰也

長崎国際大学薬学部 薬物治療学研究室

注意欠如・多動性障害 (注意欠如・多動症：AD/HD) は幼児期から成人期に渡って認められる、不注意、多動性、衝動性を中核症状とする発達障害 (神経発達症) に分類される精神疾患である。一方、我々は脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP/Ezo) が幼若期において AD/HD 様症候を示し、この症候が AD/HD 治療薬のメチルフェニデートやアトモセチンによって改善されることから、妥当性の高い AD/HD モデル動物であることを報告している。本研究では、雄性幼若 SHRSP/Ezo に認められる AD/HD 様行動に対して、アドレナリン α_2 受容体作動薬の効果を行動薬理学的に検討するとともに、AD/HD モデル動物としての幼若 SHRSP/Ezo における薬理学的妥当性を検証した。

6週齢の雄性 SHRSP/Ezo および遺伝的対照動物として WKY/Ezo を使用した。行動課題としてオープンフィールド試験によって自発運動量、Y 字迷路試験によって注意機能 (自発的交替行動)、高架式十字迷路試験によって衝動的行動を評価した。薬物は各行動評価の 30 分前に腹腔内投与した。

α_2 受容体サブタイプに選択性がない α_2 受容体作動薬であるクロニジンは、SHRSP/Ezo に認められる自発運動量の亢進、注意機能障害ならびに衝動的行動を有意に改善した。また、選択的 α_{2A} 受容体作動薬であるグアンファシンは、クロニジンと同様に SHRSP/Ezo が示す AD/HD 様行動のいずれに対しても改善作用が認められた。

以上の結果から、 α_2 受容体作動薬のクロニジンおよびグアンファシンは、雄性幼若 SHRSP/Ezo が示す AD/HD 様行動である多動性、注意機能障害、衝動的行動のいずれに対しても改善効果を示した。特に選択的 α_{2A} 受容体作動薬グアンファシンは AD/HD 治療薬として既に臨床適応されていることから、AD/HD モデル動物として雄性幼若 SHRSP/Ezo の薬理学的妥当性がさらに検証された。今後、雄性幼若 SHRSP/Ezo を用いた AD/HD 治療薬の前臨床的評価法や AD/HD の病態機序解明などの広範な基礎医学的応用が期待される。

P1-4

拘束ストレスラットに対する運動介入が延髄孤束核における神経伝達系因子に及ぼす影響

○和気 秀文¹⁾、鈴木 誠²⁾、富田 圭佑³⁾、山中 航¹⁾、月岡 恵惟¹⁾、Gouraud Sabine⁴⁾

1) 順天堂大学大学院スポーツ健康科学研究科、2) 日本健康医療専門学校、3) 帝京科学大学医療科学部、4) お茶の水女子大学理学部

【背景】慢性ストレスは高血圧発症のリスクを高める。一方定期的な運動は脱ストレスおよび抗高血圧効果を有することが知られている。これらの機序は不明であるが、主要な血圧調節中枢の一つである延髄孤束核 (NTS) の可塑性が一因であると考えられる。

【目的】慢性ストレスを課した際の NTS 遺伝子発現変動について、神経伝達系因子に焦点を当てて検討した。また、ストレス負荷期に自発性走運動を行わせた場合の影響についても併せて検討した。

【方法】3週間に亘って Wistar ラットに 1 日 1 時間の拘束負荷を与えた (5 日/週)。この間に通常ケージで飼育を行う群 (ST 群) と回転カゴ付ケージで飼育を行う群 (SE 群)、さらにストレスや運動を課さない対照群 (CTR 群) の合計 3 群に分けた (各群 6 匹)。介入期間後に NTS を摘出し、RNA 抽出後、神経伝達系因子に焦点を当てた PCR アレイを用いて遺伝子発現水準を測定し群間比較を行った。

【結果】飼育期間終了後の血圧値は CTR 群および SE 群に比較し ST 群で有意に高かった。ST 群では CTR 群に比較しドーパミン D1 受容体 (Drd1)、ガストリン放出ペプチド受容体 (Grpr)、ニューロペプチド Y 受容体 (Npy5r)、およびソマトスタチン受容体 (Sstr4) の遺伝子発現水準に有意差を認めたが、SE 群と CTR 群との間においては、これら遺伝子群の発現水準に差を認めなかった。

【結論】ストレス誘発性血圧上昇および運動による改善効果には NTS 内神経伝達系因子の遺伝子発現変動が関与しているかもしれない。本実験によって同定された因子が、NTS における血圧調節機構に対してどのような機能を有しているか、引き続き検討していく。

P1-5

Effects of monoclonal antibodies against (pro)renin receptor in pancreatic ductal adenocarcinoma

○ Rahman Asadur¹⁾、松山 誠²⁾、海老原 章郎³⁾、柴山 弓季¹⁾、鈴木 文昭³⁾、西山 成¹⁾

1) Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kagawa University、

2) Division of Molecular Genetics, Shigei Medical Research Institute, Okayama、

3) Department of Applied Life Science, Faculty of Applied Biological Sciences, Gifu

We previously reported that silencing of the PRR gene, which encodes the (pro)renin receptor ((P)RR) significantly reduced Wnt/ β -catenin-dependent development of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). Here, we examined the effects of a panel of blocking monoclonal antibodies (mAbs) directed against the (P)RR extracellular domain on proliferation of the human PDAC cell lines PK-1 and PANC-1. We observed that four rat anti-(P)RR mAbs induced accumulation of cells in the G0/G1 phase of the cell cycle and significantly reduced proliferation in vitro concomitant with an attenuation of Wnt/ β -catenin signaling. Systemic administration of the anti-(P)RR mAbs to nude mice bearing subcutaneous PK-1 xenografts significantly decreased tumor expression of active β -catenin and the proliferation marker Ki-67, and reduced tumor growth. In contrast, treatment with the handle region peptide of (pro)renin did not inhibit tumor growth in vitro or in vivo, indicating that the effects of the anti-(P)RR mAbs was independent of the renin-angiotensin system. These data indicate that mAbs against human (P)RR can suppress PDAC cell proliferation by hindering activation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. Thus, mAb-mediated (P)RR blockade could be an attractive therapeutic strategy for PDAC.

P2-1

胎児期低栄養における組織幹細胞と成熟期血圧へのタウリン摂取の効果の検討

○片川 まゆみ¹⁾、福田 昇¹⁾³⁾、清水 翔一²⁾、常見 明子¹⁾、高橋 昌里²⁾、阿部 雅紀¹⁾

1) 日本大学医学部 腎臓高血圧内分泌内科学、2) 日本大学医学部 小児科学、3) 日本大学総合科学研究所

【目的】胎児期低栄養状態で出生した児が成人期に腎障害、高血圧を発症することが報告されているが、その機序は明確でない。我々は胎児期低栄養による成人病発症の機序として、出生児の腎間葉系幹細胞 (MSC)、Label retaining cell (LRC)、血管内皮前駆細胞 (EPC) の記憶 (エピジェネティクス) の異常により、成人期にEPC機能低下から高血圧、腎MSCの修復機能低下からCKD (慢性腎臓病) などが発症すると考えた。一方、タウリンは胎児期に母親から供給を受ける必須栄養素であり、幹細胞や前駆細胞機能を保持する事が知られている。今回我々は胎児期に低蛋白食と同時にタウリンを負荷することにより、成熟期における体重、血圧、EPC機能を検討した。

【方法】胎児期低蛋白状態ラット (LP群)、胎児期低蛋白状態に3%タウリン水を負荷したラット (LPT群)、及び胎児期正常栄養ラットのコントロール (C群) において、体重、血圧の推移を60週間観察した。また30週齢と60週齢時のEPC機能をコロニー数で評価した。

【結果】体重はC群に比しLP群は有意に低く、タウリン (LPT群) で改善傾向が認められた。血圧は34週齢までは各群間に差は認められなかったが、44週齢以降C群と比較してLP群は有意に高く、LPT群で改善傾向が確認できた。EPC機能は、30週齢、60週齢時共に、LP群はC群、LPT群に比べて有意に低かった。

【結論】胎児期低栄養ラットでは、成熟期に血圧の上昇と血管障害修復細胞であるEPC機能低下を認め、胎児期タウリン補給でEPC機能が増加し、成熟期の高血圧を抑制した。タウリンは胎児期の組織幹細胞のエピジェネティックな記憶異常を改善し、EPC機能を高めることにより、成熟期の高血圧や血管障害を改善したと考えられ、胎児期の低栄養やタウリン不足が成人期高血圧や血管障害に関与している可能性が示唆された。

P2-2

高血圧自然発症ラットにおける血圧関連遺伝子座の探索

○竹内 史比古、梁 一強、磯野 正人、加藤 規弘

国立国際医療研究センター研究所

【背景・目的】ヒトの血圧の遺伝的要因は、個々には効果が微弱な1000を超える遺伝子座に由来することが分かってきた。血圧制御の鍵分子群を解明する一つの効果的手法は、人為的な選択交配にて作成された多因子形質の近交系モデル動物を活用することである。高血圧を自然発症するように選択されたラット (SHR/Izm系統とSHRSP/Izm系統) と対照ラット (同一コロニーから純系化されたWKY/Izm系統) のゲノム比較により、血圧関連遺伝子座を探索する。

【方法・結果】実験的交配集団 (計1416匹) での全ゲノム連鎖解析により、ラット染色体1, 3, 4, 9, 13, 15, 19番に血圧関連遺伝子座を同定した。腎臓・心臓・大動脈の遺伝子発現を3系統間で比較したところ、kallikrein cluster, Nppa-Nppb-Agtrap領域、Aceなどの発現が異なっていた。3系統の全ゲノム解読の結果 (ゲノム配列の非共有部分やハプロタイプのパターン)、コンジュニク系統の作成、ヒトのゲノムワイド関連解析データとの相同性も考慮しつつ、ラットにおける血圧関連遺伝子の候補を絞り込んだ。

P2-3

急性腎障害における高血圧関連遺伝子COMMD5/HCaRGの尿細管保護メカニズムの検討

○松田 裕之¹⁾、小笠原 茉衣子¹⁾、池田 迅¹⁾、遠藤 守人²⁾、福田 昇³⁾、Hamet Pavel⁴⁾、Tremblay Johanne⁴⁾

1) 日本大学医学部 内科学系総合診療学分野、2) 八戸学院大学健康医療学部 人間健康学科、3) 日本大学総合科学研究所、4) University of Montreal

COMMD5/HCaRGは、正常血圧ラットに比べて自然高血圧発症ラットの腎尿細管に強く発現している遺伝子である。これまでに我々は、腎虚血障害後の治癒過程においてCOMMD5が、障害にて脱分化した尿細管上皮細胞の再分化を促進し、腎機能の回復や生存率の改善を促すことを報告している。

【目的、方法】高血圧症などの生活習慣病患者の腎臓は、慢性的なストレスに曝されており、常に尿細管の保護と修復のためCOMMD5の発現が亢進しているが、過度な障害などによりCOMMD5の発現が失われ、恒常性が維持できず、慢性腎臓病に進展するのではないかと仮説を立てた。そこで、急性腎障害におけるCOMMD5の尿細管保護メカニズムを解明するために、近位尿細管特異的COMMD5高発現 (COMMD5-Tg) マウスを用いてシスプラチン腎症を作製し、実験を行った。

【結果】COMMD5-Tgマウスでは、シスプラチン投与後の腎機能障害・尿細管組織障害・アポトーシスが、野生型 (WT) マウスに比べて有意に軽減していた。さらに、E-cadherinの発現は保たれ、Vimentinの発現は低下していた。各尿細管セグメントの遺伝子発現を解析したところ、WTマウスでは、近位から遠位尿細管まで広範囲に障害が見られたが、COMMD5-Tgでは、近位尿細管の障害は抑制されており、遠位尿細管の障害は軽微であった。また、WTマウスではKlothoなどの遠位尿細管由来の腎保護因子が分解されていたが、COMMD5-Tgマウスではこれらの保護因子の発現が保たれていた。

【結論】近位尿細管におけるCOMMD5は、直接近位尿細管上皮細胞の保護・修復を促進し、シスプラチンへの耐性を高めていると考えられた。そして、COMMD5-Tgマウスでは、遠位尿細管が健全に保たれることで、尿細管相互作用による恒常性維持により急性腎障害の進展が抑制されていると考えられた。

P2-4

脳虚血再灌流障害に対するプロブコールの保護作用と Sphingosine-1-phosphate の関与

○中川 慎介、有賀 純

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 医科薬理

【目的】Sphingosine-1-phosphate (S1P) は、細胞膜の構成成分であるスフィンゴミエリンから合成される脂質メディエーターの一つであり、免疫細胞や血管内皮細胞の機能調節に重要な役割を果たしている。細胞内で合成されたS1Pは、トランスポーターを介して細胞外に分泌される。我々は、虚血再灌流時にS1P産生が亢進し、血液脳関門 (BBB) の障害を引き起こすことを報告した。今回、S1Pの細胞外放出を担う ABCA1 トランスポーターの阻害作用を持つプロブコール (脂質異常症治療薬) を用いて、BBB 保護作用の有無を検討した。

【方法】初代培養細胞で作製した *in vitro* BBB モデルに oxygen-glucose deprivation (OGD) を処置した *in vitro* モデルと、中大脳動脈閉塞 (MCAO) による *in vivo* モデルを用いて、脳血管障害に対するプロブコールの効果を検討した。*In vitro* BBB モデルの機能は、経内皮電気抵抗 (TEER) とトレーサーを用いた透過性実験で行った。MCAO モデルに対するプロブコールの作用は梗塞巣の測定、トレーサー透過実験、タイトジャンクション構成タンパク質の発現解析で検討した。

【結果】*In vitro* 虚血再灌流により、細胞外のS1P濃度は上昇し、バリアー機能の低下 (TEERの減少と透過性の上昇) が観察された。プロブコールの投与によりS1Pの細胞外濃度は抑制され、バリアー機能の低下は改善した。プロブコールのBBB保護効果を *in vivo* MCAO モデルで検討したところ、梗塞巣の減少と低分子トレーサーの透過性減少が観察された。更に、虚血再灌流によるタイトジャンクション構成タンパク質の発現低下は、プロブコール投与により改善した。

【考察】虚血再灌流刺激は過剰なS1Pの細胞外放出を引き起こし、BBBのバリアー機能低下に関与している。プロブコールはS1Pシグナルを抑制することにより、BBB保護効果を示した。以上のことから、高脂血症治療薬であるプロブコールは虚血時における脳血管障害を改善させると考えられる。

P2-5

内皮機能障害は Inflammasome 活性化を介して加齢関連腎硬化症を増悪させる。

○長洲 一、和田 佳久、近藤 恵、城所 研吾、角谷 裕之、佐藤 稔、柏原 直樹

川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

【緒言】本邦で透析導入原疾患として顕著に伸びて行きているのが腎硬化症である。この背景には透析導入患者の高齢化があり多くは加齢に伴う腎硬化症である。一方で加齢の本体は未だ不明であるが従来から「人は血管より老いる」との言葉があるように内皮機能障害がその促進因子であることが推察される。また同時に加齢に伴い慢性炎症が惹起され臓器障害に関連することも知られているがその関連性は明らかにされていなかった。「内皮機能障害がInflammasome活性化を助長し老化に伴う腎硬化症を促進させる」との仮説を立て検証した。検証のためにeNOS欠損マウス (eNOSKO) およびeNOS、ASCの二重欠損マウス (eNOS-ASC-DKO) を用いた。

【方法】WT (B6/C57J)、eNOSKO および eNOS-ASC-DKO の3群の比較検討を行なった (n = 5-10)。それぞれ6ヶ月齢および15ヶ月齢時点で蓄尿を行い同時に屠殺組織を検討した。15ヶ月齢 (15M) 時点ではWTは以前腎障害を明らかに認めないがeNOSKO-15Mでは糸球体病変は進行しており、血清CRN上昇を認めていた。これらの変化もeNOS-ASC-DKO-15Mで抑制されていた。eNOSKOはWTと比較し血圧上昇を認めていたがeNOSKOとeNOS-ASC-DKOでは2群間に血圧の変化は認めなかった。より直接的な作用を観るために単離糸球体を用いて検討を行った。WTより単離した糸球体上皮細胞にLPS-ATP刺激を行いNLRP3-Inflammasome活性化の検討を行った。NLRP3-Inflammasome活性化を上清のIL1 β で検討した。LPS-ATP刺激でIL1 β の放出が起こるが、Nitric OxideによりIL1 β 濃度は抑制された。この結果よりNitric Oxideが直接的にNLRP3-Inflammasome活性化を制御している可能性が示された。

【結語】加齢に伴う腎硬化症の促進因子としてeNOS-NO経路の破綻の関与が示された。その病変形成にはInflammasome関連慢性炎症の関与が示唆された。内皮保護、またはInflammasomeの制御が現在問題となる腎硬化症の治療選択となりうる。

P2-6

Effects of an SGLT2 inhibitor on salt sensitivity of BP and sympathetic nerve activity in a non-DM model of CKD

○Ningning Wan、藤澤 良秀、Asadur Rahman、中野 大介、西山 成

香川大学医学部 薬理学講座

Objectives

The glucose-lowering effect of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors is reduced in patients with diabetes who have chronic kidney disease (CKD). In the present study, we examined the effect of an SGLT2 inhibitor on the salt-sensitivity of blood pressure (BP), circadian rhythm of BP, and sympathetic nerve activity (SNA) in non-diabetic CKD rats.

Methods and results

Uninephrectomized Wistar rats were treated with adenine (200mg/kg/day) for 14 days. After stabilization with a normal salt diet (NSD, 0.3% NaCl), a high salt diet (HSD, 8% NaCl) was administered. Mean arterial pressure (MAP) was continuously monitored using a telemetry system. We also analyzed the low frequency (LF) of systolic arterial pressure (SAP), which reflects SNA. In adenine-induced CKD rats, HSD for 5 days significantly increased the mean MAP from 106 ± 2 to 148 ± 3 mmHg. However, MAP was decreased to 96 ± 3 mmHg within 24 hours after switching back to NSD (n=7). Treatment with an SGLT2 inhibitor, luseogliflozin (10mg/kg/day, p.o., n=7), significantly attenuated the HSD-induced elevation of MAP, which was associated with a reduction in LF of SAP.

Conclusion

These data suggest that treatment with an SGLT2 inhibitor attenuates the salt-sensitivity of BP, which is associated with SNA inhibition in non-diabetic CKD rats.

P3-1

プロテイナーゼ活性化型受容体1の阻害による肺高血圧症の病態改善効果

○平野 勝也¹⁾、桑原 志実²⁾、阿部 弘太郎²⁾

1) 香川大学医学部 自律機能生理学、2) 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学

【目的】肺高血圧症は進行性に肺血管抵抗が上昇することを特徴とする難治性血管病である。血管抵抗の亢進には、血管収縮、血管リモデリング、血栓形成が重要な役割を果たす。一方、蛋白質分解酵素活性を有する凝固因子は、プロテイナーゼ活性化型受容体1 (PAR1) を介して血管収縮や血管リモデリングを引き起こすことが報告されている。肺高血圧症において、凝固因子は、血栓形成のみならず、受容体を介して血管収縮や血管リモデリングを引き起こし、病態形成に重要な役割を果たす可能性がある。本研究では、PAR1拮抗薬およびPAR1ノックアウトマウスを用いてこの仮説を検証する。

【方法と結果】雄性ラット(体重190-250g)にモノクロタリン60mg/kgを1回皮下注射し肺高血圧モデルを作製した。モデル動物において、肺動脈のPAR1のmRNA発現が上昇し、摘出肺灌流標本におけるPAR1アゴニストに対する昇圧反応が亢進した。モノクロタリン皮下注射の当日(予防投与)あるいは2週間後(治療投与)からPAR1拮抗薬30mg/kg/dayを経口投与すると、モノクロタリン投与による肺血管抵抗の上昇、右室肥大、中膜肥厚病変形成が抑制され、生存率が有意に改善した。6-7週齢雄性マウスを10%酸素、90%窒素の環境で3週間飼育し、肺高血圧病態を誘導した。野生型マウスと比較してPAR1ノックアウトマウスにおいて、右室収縮期圧の上昇、右室肥大、肺細動脈の筋性化が抑制された。

【結論】肺高血圧症モデルの肺動脈においてPAR1の発現と機能が亢進する。PAR1の阻害により肺高血圧症の病態が改善し、延命が得られた。PAR1拮抗薬は新たな肺高血圧症治療薬として期待される。

P3-2

Dihydropyridine Ca拮抗薬の構造変遷と埋蔵薬効の発掘への期待：酸化ストレス制御から癌細胞増殖抑制まで

○上林 将人¹⁾²⁾、中西 郁夫³⁾、大和田 滋⁴⁾

1) QST/NIRS放射線医学総合研究所、千葉大学、2) 千葉大学工学部 融合科学科、3) QST/放射線医学総合研究所、

4) あさおクリニック

Dihydropyridineの薬効は、Phyllips A.Pが1949年に弱い鎮痛作用とクラール作用を初めて報告したことに始まる。1977年の統計では日本の循環器疾患は総死亡率の約42%、脳血管疾患は約25%、高血圧疾患は約3%であり、過去10年間で β -blockerなどの循環器用薬の生産は約5倍増加した。この中で副作用があるReserpine、Methyldopa、thiazide系利尿剤、ACE阻害剤などの使用は減少し、市場の約40%が血管平滑筋に直接作用するCa拮抗剤に代わった。安定型狭心症に奏功するDiltiazem(田辺製薬)の開発に続いて、1976年には東北大学医学部薬理学教室・橋本虎六教授の下で心臓循環研究で強力な冠拡張作用、血圧降下作用が確認された後に、日本国内で集中的な基礎と臨床研究が行われた結果、世界初である第一世代のジヒドロピリジン系の抗狭心薬としてNifedipine(Bayer)が発売された。Nifedipineは作用が急峻で採用持続時間が短く頭痛ほかの副作用があり、また光に弱く水に難溶(0.1%)であることから製剤改良を必要とした。この欠点の改良をめざしたのがNicardipine(山之内製薬)であり、脳循環代謝改善薬(1981年)、降圧薬(1982年)として発売したが、1999年の厚生省による再評価で有用性が見出されず本態性高血圧症に減縮された。水溶性が0.3%あり注射製剤がある。Nilvadipine(1989年発売、藤沢製薬)も適応症は本態性高血圧症である。この他にEfonidipine、Cilnidipine、Azenidipineなどがあり、中でもAmlodipineが世界で最も汎用されている。第二世代とされるDihydropyridine系Ca拮抗薬は、降圧作用の緩和で持続的な展開を目標としてスクリーニングにしており、類似の血管選択性を示す。一方、CV-159(1980年、東京田辺製薬)は、W-7をヒントにCa/Calmoulin拮抗作用を介した活性酸素制御を可能にする構造を付与し、単回投与で脳、心臓、腎臓、小腸再灌流障害における酸化ストレスと血管炎症を抑制、また子宮癌細胞増殖を抑制する。

P3-3

心筋萎縮におけるTRPC3-Nox2タンパク質複合体形成の役割

○西田 基宏¹⁾²⁾

1) 自然科学研究機構生命創成探究センター(生理学研究所)、2) 九州大学大学院薬学研究院

心臓は自身の形態構造を変化させることで、様々な環境ストレスに適応することが出来る臓器である。血行力学的負荷(あるいはメカニカルストレス)や心毒性を起こしうる抗がん薬などは、活性酸素種(Reactive Oxygen Species: ROS)の過剰生成を介して病的な心臓リモデリングを起こすことが知られているものの、その詳細な機構はよくわかっていない。我々は、受容体作動性のカチオン透過型チャネルtransient receptor potential canonical (TRPC) 3とROS生成酵素NADPH oxidase 2 (Nox2)とのタンパク質複合体形成が心臓での異常なROS生成を起こす原因となることを報告してきた。今回、我々は、ラット新生児心筋細胞(NRCM)の萎縮がTRPC3またはNox2のノックダウンによって顕著に抑制されることを新たに見出した。NRCMに高濃度のATPを処置すると、muscle atrophy-related E3 ubiquitin ligase (MAFbx)の発現量が増加し、それに伴ってNRCMの細胞面積の顕著な減少が観察された。TRPC3とNox2のノックダウンは、ATP処置によるNRCMのROS生成と細胞萎縮を抑制した。ATP処置は細胞膜上でのTRPC3とNox2とのタンパク質相互作用を促進させた。さらに、栄養枯渇や低酸素ストレスによりNRCMからATPが遊離し、遊離したATPがプリン作動性P2Y2受容体を介してTRPC3/Nox2複合体形成を促進することが明らかとなった。以上の結果から、栄養枯渇や低酸素ストレスによる心筋からのATP遊離が、P2Y2受容体-TRPC3/Nox2複合体形成を介して心筋細胞萎縮を誘導する可能性が示された。

P3-4

公共オミクスデータを用いた腎虚血再灌流障害保護薬の探索

○西村 有平、鈴木 祐矢、新川 龍太郎、山田 大智、森口 貴文

三重大学医学部 統合薬理学

腎臓の虚血再灌流障害は、急性腎不全の発症における主要な病態の1つである。この虚血再灌流障害から腎臓を保護することにより急性腎不全の発症を抑制できることが期待できるため、様々なアプローチを用いて保護薬の探索が行われてきた。近年、公共オミクスデータなどを利用した統合的インシリコ解析を行うことにより、疾患関連遺伝子や治療薬を効率よく同定できることが実証されつつある。本発表では、i) 公共トランスクリプトームデータのメタ解析により、腎虚血再灌流障害と関連する遺伝子発現シグネチャーを同定し、ii) Connectivity Mapを用いて、腎虚血再灌流障害で認められる遺伝子発現シグネチャーと逆向きの変化を与える可能性の高い薬物と遺伝子を同定し、iii) 文献データベースなどを利用して、これらの薬物や遺伝子による腎虚血再灌流障害の保護作用を検証する、というアプローチによる腎虚血再灌流障害保護薬の探索について報告する。公共オミクスデータベースには、脳や心臓など、様々な臓器における虚血再灌流障害を解析したトランスクリプトームデータも蓄積されている。本研究で用いたアプローチは、これらの臓器における虚血再灌流障害を保護する薬物の探索にも有用であると考えられる。

P3-5

トロンビンの血管生理作用とその分子機構の薬理学的解明

○三明 淳一郎¹⁾、岡村 昌宏²⁾、澤野 達哉¹⁾、市原 克則¹⁾、周 余航¹⁾、友森 匠也²⁾、高見 亜衣子²⁾、山本 一博²⁾、今村 武史¹⁾

1) 鳥取大学医学部 病態解析医学講座 薬理学・薬物療法学分野、2) 鳥取大学医学部 統合内科医学講座 病態情報内科学

【背景】トロンビンは各種病態でその血中濃度が上昇し、治療ターゲットされているので、その生理作用の解明は重要である。しかし、これまでトロンビンの血管における生理作用については、一致した研究結果が得られていない。また、血管内皮細胞のインビトロ研究では、トロンビンによる内皮型一酸化窒素 (eNOS) タンパク質のリン酸化修飾が示されているが、血管生理反応への影響を示す直接的なエビデンスは報告されていない。

【目的】本研究は、トロンビンの血管に対する生理作用とその分子機構を薬理学的に解明することを目的とした。

【方法】Sprague-Dawley ラット (雄、12 から 16 週齢) の摘出胸部大動脈のリング血管標本の等尺性変力を検討した。トロンビンの濃度依存的な等尺性変力作用、各種薬剤によるトロンビンの等尺性変力作用に対する影響を薬理学的に検討した。また、トロンビンによる eNOS タンパク質のリン酸化修飾レベルの経時的变化を検討した。

【結果】トロンビンは濃度依存的に最初に一過性の血管拡張作用を示し、その後に血管収縮反応に転じる時間的 2 相性の反応を呈した。血管内皮除去および NOS 阻害薬 (L-NAME) 投与下では、トロンビンによるこれらの反応は消失した。PKC 阻害薬投与下では、トロンビンの血管拡張作用は増強し、一方、血管収縮反応は抑制された。トロンビンによる eNOS のリン酸化修飾は時間依存的であり、活性型 (Ser1177) および抑制型 (The475) のリン酸化とともに増強した。PKC 阻害薬投与により抑制型リン酸化の程度は減少した。

【結論】本研究の結果から、トロンビンによる血管反応は、血管内皮からの NO 依存性であり、eNOS タンパク質の活性型および抑制型のリン酸化修飾を介し、拡張反応に続く収縮反応の時間的 2 相性となることが示唆された。また、抑制型リン酸化は PKC 経路によることが示された。

P3-6

5, 6-DiHETEは血管透過性を抑制する新規生理活性脂質である

○村田 幸久、濱端 大貴、中村 達朗、芦名 功平、橋 侑里、堀上 大貴、小林 幸司

東京大学農学部 放射線動物科学

【目的】血管透過性の変化は、炎症の進行や抑制に関わる重要な生体反応である。そのため、血管透過性制御因子の同定とその作用機序の解明は、生体の恒常性維持機構に対する理解や、様々な炎症性疾患の治療法の開発に役立つと考えられる。脂質メディエーターのいくつかは、血管透過性を制御することが報告されているが、未だ生理活性が不明なものも多い。我々はこれまでに、炎症を誘発したマウスの結腸組織中で、生理活性が不明な5, 6-DiHETEの産生量が、病態ステージに合わせて顕著に増減することを見出した(Hamabata, *J Lipid Res.* 2018)。本研究では5, 6-DiHETEが、血管透過性に与える影響を明らかにするとともに、その作用機序を明らかにすることを目的とした。

【方法・結果】マウスの耳介にHistamineを処置すると、血管の透過性が亢進して静脈に投与した色素が漏出した。5, 6-DiHETEの前処置は、この色素漏出を抑制した。in vivoイメージングを用いて観察したところ、5, 6-DiHETEの前処置は、Histamineによる動脈の弛緩を抑えることで、血管透過性の亢進を抑えることが分かった。マウスの摘出大動脈を用いた実験においても、5, 6-DiHETEの前処置はAcetylcholineによる弛緩反応を抑制することが分かった。単離内皮細胞からの一酸化窒素(NO)産生に与える影響を評価したところ、5, 6-DiHETEの前処置は、HistamineによるNO合成酵素のリン酸化とNO産生を抑制した。最後に、5, 6-DiHETEの前処置が、Histamineによる内皮細胞内Ca²⁺濃度の上昇を抑えることが分かった。

【考察】以上の結果から、5, 6-DiHETEは血管内皮細胞内のCa²⁺濃度上昇を抑制してNO産生を抑制し、平滑筋の弛緩を抑制することで、血管透過性を抑制する新規生理活性脂質であることが分かった。

P4-1

EPAはチロシンキナーゼFYNを制御して肺動脈高血圧を改善する

○倉原 琳¹⁾、平石 敬三²⁾、張 影³⁾、山村 彩⁴⁾、岸 博子³⁾、小林 誠³⁾、井上 隆司²⁾、平野 勝也¹⁾

1) 香川大学医学部 自律機能生理学、2) 福岡大学医学部 生理学、3) 山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学、

4) 愛知医科大学医学部 生理学

【背景・目的】エイコサペンタエン酸(EPA)は血管の異常収縮やリモデリングを抑制する。本研究は、肺動脈高血圧(PAH)に対するEPAの病態改善効果を培養細胞およびPAHモデル動物を用いて検討した。

【方法】市販のヒト肺動脈内皮(HPAEC)および平滑筋細胞(HPASMC)、健常者由来およびPAH患者由来HAPSMCを用いた。PAHモデルにはモノクロタリン誘発PAHラットを用いた。

【結果】①HPAECにおいて、5ng/mL TGF- β 2による線維芽細胞様形態変化とSTAT3リン酸化が、不活性型FYNまたはsiRNAの導入、および50 μ M EPA添加によって抑制された。②HPASMCにおいて、5ng/mL TGF- β 2あるいは5ng/mL IL-6が引き起こすFYNの活性型リン酸化は、50 μ M EPAおよびその代謝産物Resolvin E1 (300nM)によって抑制された。③PAH患者由来HPASMCは、健常者由来HPASMCと比較して、FYNの発現および増殖性が高い。30 μ M EPAおよび300nM Resolvin E1はこれを抑制した。④PAHラットにおいて、EPA (1.5g/日)の一週間の経口投与は、肺動脈平滑筋におけるSrcファミリーキナーゼの活性型リン酸化、Stat3のリン酸化、右室流出路径の増大、肺動脈血流速度ピーク到達時間の減少、肺動脈中膜の肥厚、右室の肥大、心筋繊維化の亢進を抑制し、生存期間を有意に延長した。⑤PAHラットにおける摘出肺動脈のセロトニンに対する収縮反応性の亢進は、EPAを投与したPAHラットにおいて減弱した。

【結論】EPAは、血管リモデリングを抑制し、肺動脈平滑筋の増殖性や収縮性を減弱させ、肺高血圧の病態を改善する。この病態改善効果にはFYNの活性抑制が関与することが示唆される。EPAは安全性の高い新たなPAH治療薬として期待される。

P4-2

シスプラチン腎障害における鉄依存性細胞死の検討

○池田 康将¹⁾、堀ノ内 祐也¹⁾、濱野 裕章²⁾、石澤 啓介²⁾、土屋 浩一郎³⁾、玉置 俊晃¹⁾⁴⁾

1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野、2) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学、

3) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学、4) 阿南医療センター

【背景】近年、鉄依存性細胞死（フェロトーシス）が様々な病態に関与していることが明らかにされ、腎疾患においても例外ではない。抗がん薬シスプラチン腎障害において鉄除去による腎障害抑制効果が報告されており、鉄の病態への関与が示唆される。本研究では、シスプラチン腎障害におけるフェロトーシスの役割を検討した。

【方法】雄性C57BL6/Jマウスを用いた。フェロトーシス抑制薬ferrostatin-1 (fer-1) もしくはvehicleを投与した後、シスプラチンを腹腔内投与して腎障害モデルを作成した。48時間後に血液、組織をサンプリングして解析した。

【結果】シスプラチン投与によって、腎組織における二価鉄とヒドロキシラジカルは増加しており、それらの局在は一致した。フェロトーシスマーカーであるCOX-2、過酸化脂質はシスプラチンにより増加を認め、fer-1により抑制された。シスプラチンによるBUNと血清クレアチニンの増加、病理組織でのシスプラチン誘発性腎障害の程度ならびに尿細管障害マーカーLCN-2の遺伝子発現増加はfer-1投与群で軽度であった。シスプラチンによるアポトーシスやネクロトーシスの増加もfer-1投与群で抑制された。

【結論】シスプラチン腎障害には鉄依存性細胞死が一部関与することが示唆された。

P4-3

ダサチニブは左心機能を低下するが、催不整脈作用を示さない：チロシンキナーゼ阻害薬の心血管有害事象の予測プロトコルの開発

○中瀬古(泉) 寛子¹⁾²⁾、藤吉 正哉³⁾、長澤(萩原) 美帆子¹⁾、後藤 愛²⁾、千葉 浩輝²⁾、神林 隆一¹⁾、
内藤 篤彦⁴⁾、安東 賢太郎⁵⁾、諫田 泰成⁶⁾、石井 伊都子⁷⁾⁸⁾、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、3) 岡山大学医歯薬学総合研究科(薬学系)・疾患薬理制御科学分野、

4) 東邦大学医学部 生理学講座 細胞生理学分野、5) 千葉科学大学薬学部 薬理学研究室、6) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部、

7) 千葉大学医学部附属病院 薬剤部、8) 千葉大学大学院薬学研究院 医療薬学研究室

チロシンキナーゼ阻害薬は、さまざまな種類の心血管有害事象を臨床的に誘発することが知られている。しかし、それらを非臨床試験で予測することは依然として困難である。このような薬物性心血管有害事象をより高感度に予測する新しいプロトコルを開発するために、*in vivo*および*in vitro*でダサチニブの急性投与下における電気生理学的、心行動態的および細胞毒性効果を評価した。0.03および0.3mg/kgのダサチニブをハロセン麻酔犬に10分間かけて静脈内投与した。投与間隔は20分とした(n=4)。一方、0.1、0.3および1μMを、ヒト人工多能性幹細胞由来心筋細胞(hiPSC-CM)に累積的に作用させた(n=7)。In vivo試験では、低用量および高用量投与により、それぞれのピーク血漿濃度は40 ± 5 (0.08) および615 ± 38ng/mL (1.26μM) であった。低用量は心拍数を低下させ、左心機能を障害し、心室の有効不応期を延長した。高用量は再分極期間を延長し、低用量後に観察された変化の増強に加えて、出血傾向を誘発し、血漿心筋トロポニンIレベルを増加させたが、心内伝導遅延や心室性不整脈を引き起こさなかった。In vitro試験では、ダサチニブはin vivo試験と同様にhiPSC-CMの再分極時間および不応期を延長したが、細胞死を誘発せず、伝導速度を増加させた。ダサチニブの臨床的に観察された主要な心血管有害事象は、今回提案したプロトコルによって定量的に再現でき、新しいチロシンキナーゼ阻害薬の心毒性を予測するための有用なガイドになりうると考えられる。

P4-4

Anemia increases oxidative stress and disrupts renal compensatory responses in mice

○中野 大介、Yu Guan、西山 成

香川大学医学部 薬理学

Background: Kidneys with functional nephrons are essential for our life, but the numerous factors could reduce the numbers of nephron day by day. Kidney has ability to adapt its size and function against the nephron loss to maintain total renal function, for example, in both donor and recipient in renal transplantation. However, the factors that regulate this compensation have not been fully clarified yet. Hereby we examined the effects of erythropoietin (EPO)/anemia on the compensatory renal hypertrophy in the mice lacking EPO production.

Results: The anemic mice showed renal compensatory responses, such as GFR more than half and cell hypertrophy, similar to normoxemic mice at week 1 after unilateral nephrectomy (UNX). However, the compensation was disrupted only in anemic mice at week 4 after UNX; the mice lacking EPO receptor in the kidney or the mice supplementary treated rEPO showed successful compensation. These changes were restored by the supplementation of rEPO. The disruption was accompanied by the sustainable phosphorylation of ribosomal protein S6, a marker of mTOR activation, which had been decreased after successful compensation in the normal mice. On the other hand, the anemic mice showed increases in glutathione oxidation and proteasome activity in the kidney.

Conclusion: Anemia does not affect the onset of compensatory renal hypertrophy after UNX, but does disrupt the persistent compensation process.

P4-5

薬物誘発性不整脈での early afterdepolarization 発生に対する L 型カルシウム電流の電位依存的阻害の役割

○木村 暁¹⁾、村上 慎吾¹⁾²⁾

1) 中央大学大学院理工学研究科 電気電子情報通信工学専攻、2) 中央大学理工学部 電気電子情報通信工学科

薬物誘発性不整脈は遅延整流性カリウム電流 (I_{Kr}) 阻害に伴う活動電位延長と early afterdepolarization (EAD) により発生する。薬物誘発性不整脈の EAD は活動電位の第三相で現れる再脱分極である。従来の考えでは、薬物誘発性不整脈での EAD の発生要因は I_{Kr} 阻害による活動電位の延長とされ、活動電位延長が薬物誘発性不整脈の危険性予測に用いられてきた。しかし、同程度の活動電位延長が起きても、薬物誘発性不整脈の危険度と EAD の発生度に I_{Kr} 阻害薬間で違いがあることが分かってきた。例えば、amiodarone は活動電位を延長させるが、臨床に相当する条件では EAD は発生させず、薬物誘発性不整脈も起こしにくい安全な薬物と考えられている。しかし、terfenadine や bepridil は活動電位を延長させ、EAD も発生させることで薬物誘発性不整脈を引き起す。これらの特性の違いの理由として、活動電位延長下での EAD の発生要因が薬物間で異なる可能性が示唆される。そこで、我々は O'Hara Rudy のヒト心室筋細胞モデルを用いて、L 型カルシウム電流 (I_{CaL}) に対する薬物効果の違いにより EAD 発生頻度の違いを説明できるかをシミュレーションで検討した。使用したモデルが徐脈下において I_{Kr} 阻害で活動電位を延長し EAD を発生させることを確認した後、非電位依存的 I_{CaL} 阻害による EAD の抑制を確認した。次に、非選択的 I_{Kr} 阻害薬がもつ I_{CaL} の電位依存的阻害特性をモデル化したところ、amiodarone 型の I_{CaL} 阻害モデルは EAD の発生を抑制した。しかし、terfenadine 型と bepridil 型の I_{CaL} 阻害モデルは EAD の発生を増加させた。これらの結果より、非選択的 I_{Kr} 阻害薬による EAD 発生では、活動電位時間の延長だけでなく過分極側で弱くなる電位依存的 I_{CaL} 阻害も大きな役割を果たしていると考えられた。そのため、薬物誘発性不整脈の危険性予測での電位依存的 I_{CaL} 阻害特性の検討の必要性が示唆された。

ラット頸動脈における uridine diphosphate 誘発収縮反応に対する終末糖化産物の影響

○松本 貴之、小嶋 美帆香、高柳 奎介、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄

星薬科大学医薬品化学研究所 機能形態学研究室

【目的】細胞外核酸は情報伝達物質として知られ、血管機能に対し重要な役割を果たしている。中でも、uridine diphosphate (UDP) は、種や動脈部位によって、収縮反応や弛緩反応といった異なる反応を呈することが報告されている。一方、終末糖化産物 (AGEs) は、生活習慣病といった慢性疾患、あるいは加齢により生体内で蓄積され、細胞機能に対し、様々な影響を及ぼすことが報告されているが、UDP の反応に対する AGEs の影響は不明である。そこで、ラット頸動脈を用いて検討を行った。

【方法】雄性 Wistar ラットより頸動脈を摘出し、リング標本を作製し、オルガンバスへ懸垂した。Vehicle (対照群) あるいは AGE-BSA (AGE-BSA 群) を 60 分処置し、UDP の累積反応を検討した。頸動脈内皮保持あるいは除去標本における UDP 誘発収縮反応、各種阻害薬存在下における UDP 誘発収縮反応について検討した。また、AGE-BSA 暴露標本における UDP 刺激下での thromboxane A_2 代謝物産生について検討した。

【結果及び考察】頸動脈において、内皮保持、内皮除去いずれの標本においても、対照群と比較し、AGE-BSA 群において収縮反応の増大が認められた。Nitric oxide synthase 阻害条件下においても、対照群と比較して AGE-BSA 群において収縮反応の増大が認められた。Cyclooxygenase (COX) 阻害、thromboxane synthase (TXS) 阻害、あるいは、thromboxane-prostanoid (TP) 受容体阻害条件下においては、対照群と AGE-BSA 群における UDP 収縮反応の差が消失した。UDP 刺激による thromboxane A_2 代謝物産生は対照群と AGE-BSA 群で同程度であった。TP agonist による収縮反応 (NOS 阻害薬存在下) は、対照群と比較し、AGE-BSA 群において収縮反応の増大が認められた。以上のことから、AGE-BSA は、頸動脈において UDP 収縮増大を引き起こし、COX/TXS/TP 受容体を介するシグナルを増強させることで UDP の収縮反応を増大させていることが明らかとなった。

協賛一覧

第29回日本循環薬理学会／第55回高血圧関連疾患モデル学会 合同学会を開催するにあたり、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29回日本循環薬理学会
第55回高血圧関連疾患モデル学会
合同学会
会長 西山 成

アステラス製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社
EA ファーマ株式会社
大塚製薬株式会社
公益財団法人かがわ産業支援財団
香川大学医学部医学科同窓会讃樹會
香川大学医学部薬理学同門会
化研テクノ株式会社
協和キリン株式会社
第一三共株式会社
大正製薬株式会社
公益財団法人高松観光コンベンション・ビューロー
武田薬品工業株式会社
田辺三菱製薬株式会社
中外製薬株式会社
日本イーライリリー株式会社
日本エスエルシー株式会社
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社
ノバルティス ファーマ株式会社
バイエル薬品株式会社
ファーマコセル株式会社
ファイザー株式会社
持田製薬株式会社

(五十音順 2019年11月6日現在)

**第29回日本循環薬理学会
第55回高血圧関連疾患モデル学会
合同学会
プログラム・抄録集**

発 行 2019年11月

編 集 香川大学医学部 薬理学講座
〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750-1
TEL：087-891-2125 FAX：087-891-2126

印 刷 株式会社メッド
〒701-0114 岡山県倉敷市松島1075-3
TEL：086-463-5344 FAX：086-463-5345



Eisai Group

消化器疾患の患者さまの笑顔。
そんな、
いい絵を描きたい。

消化器疾患で苦しむ人たちの
幸せに生きたい。

自分らしくありたい。

その思いにしっかり応える

私たちでありたい。

EAファーマは、

そんな未来の実現に向けて

進んでいきます。



EAファーマ

EAファーマは、
エーザイグループの消化器事業と
味の素グループの消化器事業を統合・設立した
製薬会社です。

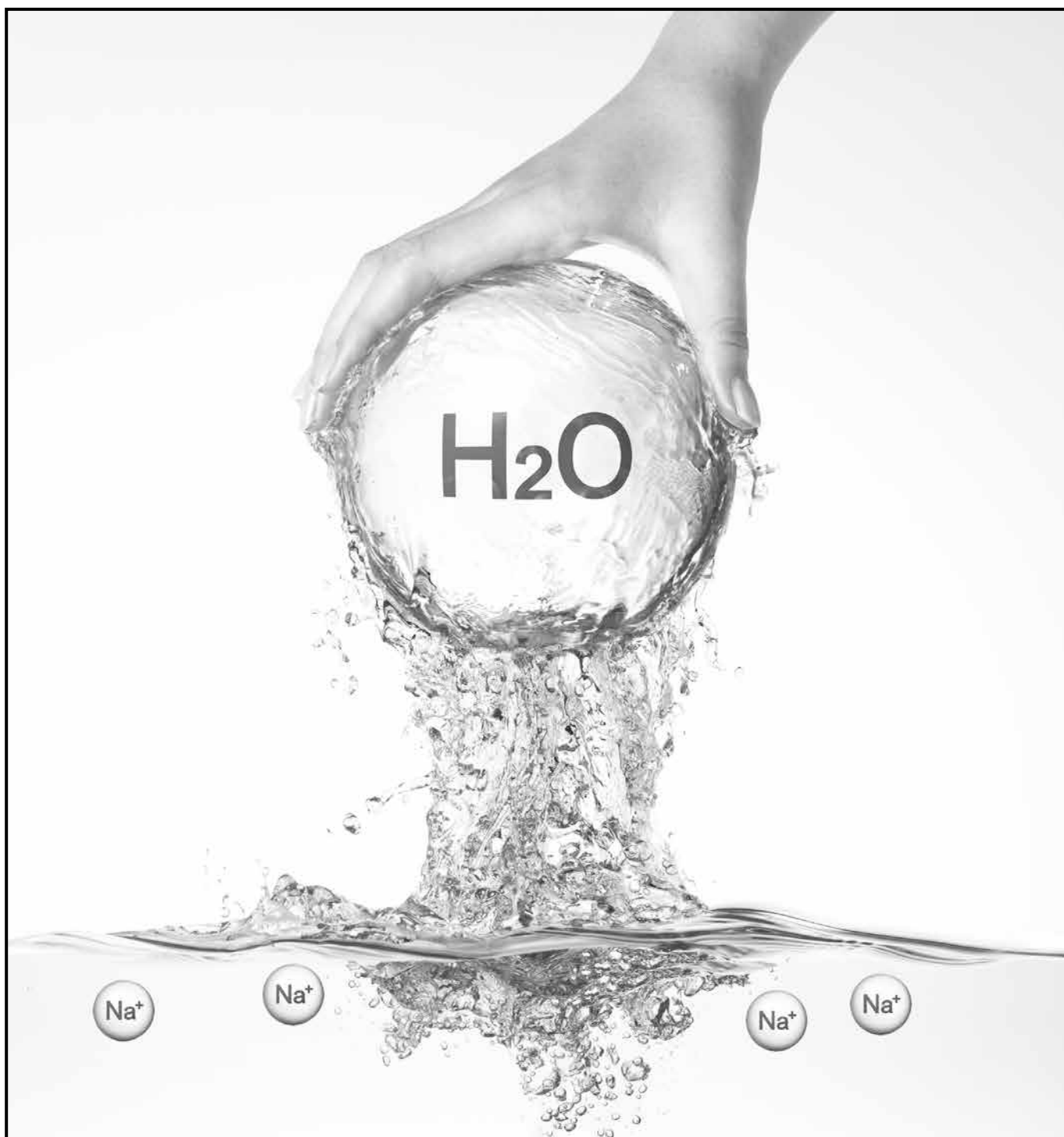


EAファーマは、消化器のスペシャリティ・ファーマです。



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

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



V₂-受容体拮抗剤

劇薬、処方箋医薬品*

薬価基準収載

サムスカ® 錠 7.5mg
錠 15mg
顆粒 1%

Samsca®

トルバプタン製剤

*注意—医師等の処方箋により使用すること

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



製造販売元
大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

資料請求先
大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南2-16-4 品川グランドセントラルタワー



地域の発展と豊かな環境を目指し、我々は進化します

KAKEN-TECHNO CO., LTD.

化研テクノ株式会社

<http://www.kaken-techno.co.jp>

- | | | |
|--------|-----------|--|
| 本 社 | 〒770-0873 | 徳島県徳島市東沖洲2丁目17番地
TEL (088) 664-6321 (代表) |
| 高松営業所 | 〒761-0301 | 香川県高松市林町148-19
TEL (087) 815-1111 (代表) |
| 松山営業所 | 〒791-1102 | 愛媛県松山市来住町1445番1
TEL (089) 960-0260 (代表) |
| 新居浜営業所 | 〒792-0050 | 愛媛県新居浜市萩生545-3
TEL (0897) 43-8001 (代表) |
| 高知営業所 | 〒780-0082 | 高知県高知市南川添21番13号
TEL (088) 884-8881 (代表) |
| 岡山出張所 | 〒700-0927 | 岡山県岡山市北区西古松1丁目6-3
TEL (086) 250-3959 (代表) |
| 今治出張所 | 〒794-0054 | 愛媛県今治市北日吉町1丁目3番1号-105
TEL (0898) 35-3152 (代表) |

■取扱品目

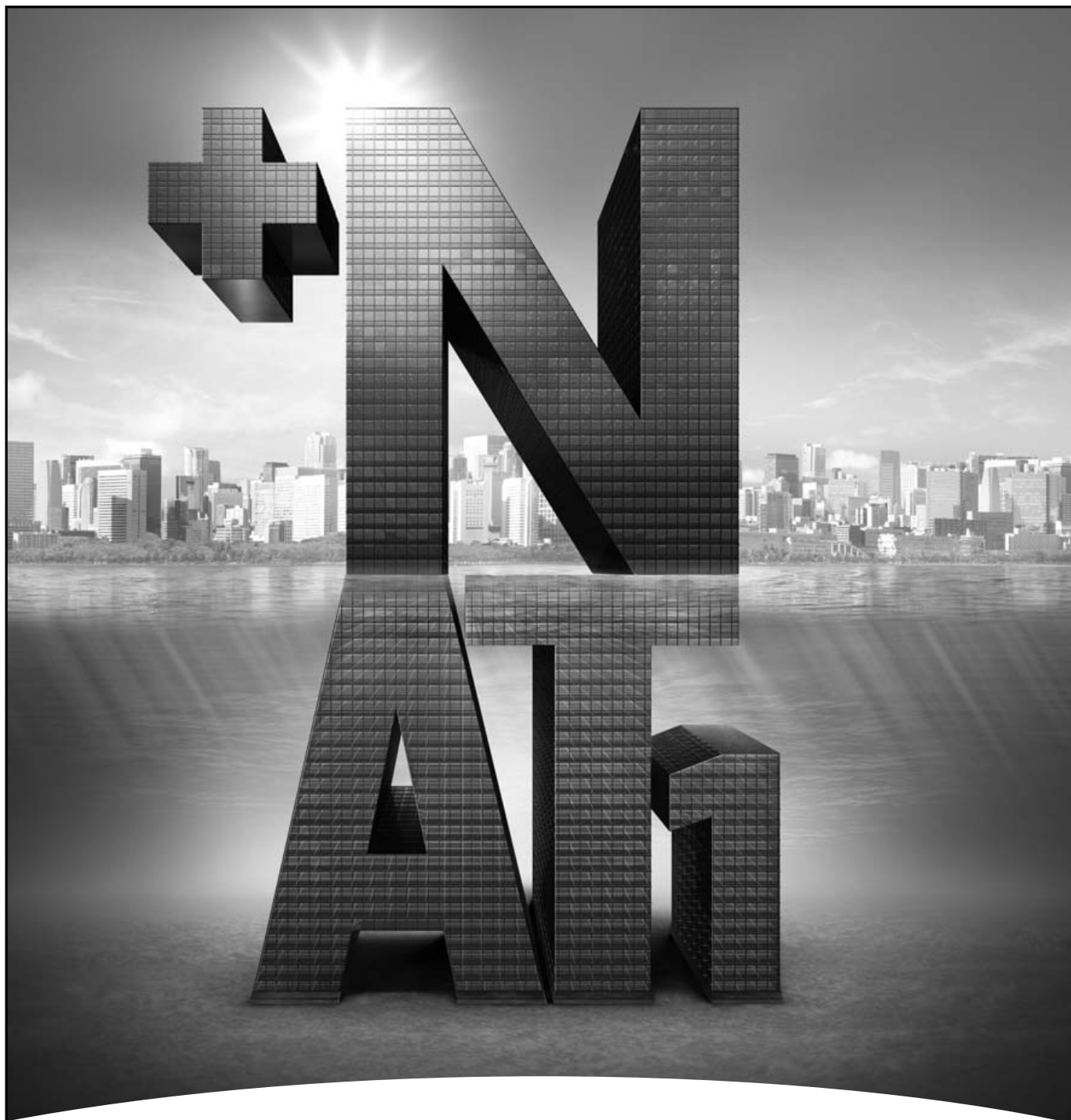
試験研究用試薬、一般試薬
輸入試薬、体外診断薬
試験研究用精密分析機器
実験器具及び機材
臨床検査機器
高純度化成品、工業薬品
水産薬品、水処理薬品
医薬品、動物用医薬品



ISO9001 品質マネジメントシステム認証取得



ISO14001 環境マネジメントシステム認証取得



選択的AT₁受容体ブロッカー／持続性Ca拮抗薬合剤 処方箋医薬品[※]

アテディオ[®]配合錠

バルサルタン／シルニジピン配合錠

ATEDIO[®]Combination Tab. 薬価基準収載

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

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



MOCHIDA

販売＜資料請求先＞
持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地
TEL 0120-189-522 (くすり相談窓口)



製造販売元
EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

2017年12月作成 (N6)

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**
アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/

AstraZeneca 

What science can do

心臓の再生

アストラゼネカは、幹細胞活性化に関わる様々なシグナル伝達タンパクが持つ役割を研究することによって、心筋組織の自己修復を可能にすることに取り組んでいます。

シグナル伝達タンパク合成のため、
リボソームにより翻訳されるメッセンジャーRNA

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 グランフロント大阪タワーB
www.astrazeneca.co.jp/

たった一度の
いのちと
歩く。



KYOWA KIRIN

私たちの志

検索

2019年7月作成



Better Health, Brighter Future

タケダから、世界中の人々へ。
より健やかで輝かしい明日を。

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

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

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

この手で、 未来を。

感じる 描く 動かす
創る 育てる 届ける
そして 抱きしめる

健康で長生きできる未来を
病とその不安を乗り越える未来を
理想のその先にある未来を

一人ひとりの手で
みんなの手で
希望を信じるこの手で



田辺三菱製薬のシンボルマークは手のひらをモチーフにしています。

www.mt-pharma.co.jp



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



ロシュ グループ

創造で、想像を超える。

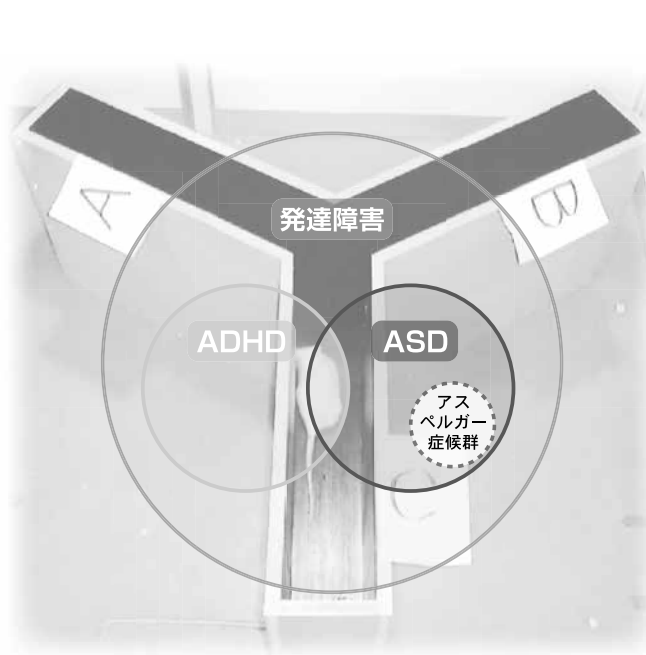


ADHDモデル SHRSP/Ezo

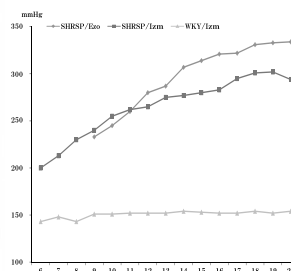


SHRSP/Ezo

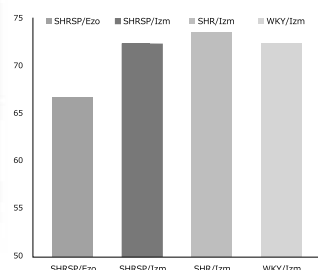
学習記憶関連行動障害やコリン作動性神経系及びモノアミン作動性神経系を中心とした大脳皮質辺縁系の機能不全が発現する。これらの行動学的及び神経学的変化は、高血圧進展による2次的変化ではない。幼若期(生後6週齢)が示す行動薬理学的特徴は、注意欠如多動性障害症候と高い類似性を示す。即ち、Ezoは著明な自発運動の亢進(多動性)、更に衝動性を反映すると考えられる低不安状態に加えて、雄では不注意に基づく短期記憶障害を示す。尚、これらの注意欠如多動性障害に類似したEzoの行動異常は、注意欠如多動性障害の第一選択薬である塩酸メチルフェニデートにより改善される。脳卒中を、発症し難い。



加齢に伴う血圧の変化



不注意(Y字迷路試験結果)



SLC

日本エス エル シー株式会社

〒431-1103 静岡県浜松市西区湖東町3371-8

TEL(053)486-3178代 FAX(053)486-3156

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

営業専用
TEL

関東エリア (053)486-3155代
関西エリア (053)486-3157代
九州エリア (0942)41-1656代

Novartis Pharma K.K.

新しい発想で医療に貢献します

ノバルティスのミッションは、より充実した、すこやかな毎日のために、新しい発想で医療に貢献することです。

イノベーションを推進することで、治療法が確立されていない疾患にも積極的に取り組み、新薬をより多くの患者さんにお届けします。

 NOVARTIS

ノバルティス ファーマ株式会社

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



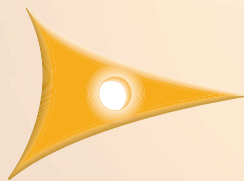
より良い 明日へ

患者さんとそのご家族の
「満たされない願い」に応えるため、
革新的な新薬をいち早く
お届けすることが私たちの使命です。
医薬品の開発を通じて人々の
クオリティ・オブ・ライフの向上に
貢献していきます。

バイエル薬品株式会社
<http://byl.bayer.co.jp/>

Science for a better life

LJPMKT.10.2018.1811



選択的アルドステロンブロッカー (SAB)

処方箋医薬品^{注)}

セララ[®]錠 25mg
50mg
100mg

日本薬局方 エプレレノン錠

薬価基準収載

注) 注意 — 医師等の処方箋により使用すること

禁忌、効能・効果、用法・
用量、使用上の注意につ
きましては製品添付文書
をご覧ください。

製造販売

ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び問い合わせ先：製品情報センター