

第30回 日本循環薬理学会

口演要旨集

会期

2020年11月27日金

会場

オンライン開催 (Zoomを使用)

当番幹事

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

後援

公益社団法人 日本薬理学会、一般社団法人 日本生理学会、
公益社団法人 日本生化学会、秋田市

テーマ

挑戦し続ける循環薬理学研究



笑顔あふれる将来設計を支える。

【禁 忌】(次の患者には投与しないこと)

- (1)妊娠又は妊娠している可能性のある婦人[「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。]
(2)重度の肝障害のある患者[使用経験がない。また、類薬において重篤な肝障害の報告がある。]
(3)強いCYP3A4誘導剤(リファンピシン、セイヨウオトギリソウ含有食品、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタール、リファブチン)を投与中の患者[「相互作用」の項参照。]
(4)本剤及び本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者

【効能・効果】

肺動脈性肺高血圧症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

1. WHO機能分類クラスIにおける有効性及び安全性は確立していない。
2. 本剤の使用にあたっては、最新の治療ガイドラインを参考に投与の要否を検討すること。

【用法・用量】

通常、成人には、マシテンタンとして10mgを1日1回経口投与する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)投与開始前の肝酵素(AST, ALT)値のいずれか又は両方が基準値上限の3倍を超える患者[使用経験がない。「重要な基本的注意」の項参照。](2)透析中の患者[使用経験がない。](3)重度の貧血のある患者[「重要な基本的注意」の項参照。](4)低血圧の患者[「重要な基本的注意」の項参照。]

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤の投与に際しては、以下について説明及び指導し、妊娠する可能性のある女性には本剤投与開始前及び投与中は1ヶ月に1回妊娠検査を実施すること。「禁忌」及び「妊娠、産婦、授乳婦等への投与」の項参照。)(1)妊娠中に本剤を使用した場合の胎児に及ぼす危険性^[1]投与中及び投与中止後1ヶ月間は確実な避妊法を用いるとともに、妊娠した場合若しくはその疑いがある場合には、医師に直ちに連絡すること。(2)他のエンドセリン受容体拮抗薬において肝酵素値上昇が認められているため、肝機能検査を必ず投与開始前に行い、投与中は、必要に応じて肝機能検査を定期的に実施すること。本剤投与中に臨床的に顕著にAST, ALT値が上昇した場合、これら肝酵素値上昇に伴いヘモグロビン値が基準値上限の2倍を超える場合、又はこれら肝酵素値上昇に伴い黄疸などの肝障害の徵候を伴う場合には、本剤投与を中止すること。「慎重投与」の項参照。)(3)本剤の投与によりヘモグロビン減少が起こる可能性があるため、本剤の投与開始前及び投与中は必要に応じてヘモグロビン濃度を定期的に測定すること。「慎重投与」の項参照。)(4)肺静脈閉塞性疾患患者において、血管拡張薬を使用した場合に肺水腫の発現が報告されているため、本剤を投与しないことが望ましい。また、本剤の投与により肺水腫の徵候がみられた場合は肺静脈閉塞性疾患の可能性を考慮すること。肺静脈閉塞性疾患が疑われた場合には、本剤の投与を中止すること。(5)重度の腎障害のある患者では、本剤の投与により低血圧及び貧血が起こる可能性があるので、血圧及びヘモグロビンの測定を考慮すること。(6)本剤は血管拡張作用を有するため、本剤の投与に際しては、血管拡張作用により患者に有害な影響を受ける可能性がある状態(降圧剤投与中、安静時低血圧、血液量減少、重度の左室流出路閉塞、自律神経機能障害等)にあるのかを十分検討すること。「慎重投与」の項参照。)

3. 相互作用

本剤は主にCYP3A4により代謝される。

(1)併用禁忌(併用しないこと)

- 強いCYP3A4誘導剤[リファンピシン(リファジン)、セイヨウオトギリソウ(セント・ジョーンズ・ワート)含有食品、カルバマゼピン(テグレトール)、フェニトイン(アレビアチン)、フェノバルビタール(フェノバール)、リファブチン(ミコブテイン)]

(2)併用注意(併用に注意すること)

強いCYP3A4阻害剤[カルボナゾール*、HIV感染症治療薬(リトナビル等)]

CYP3A4誘導剤[エフアビレンジ、モダフィニル、ルフィナミド等]

*経口剤、注射剤は国内未発売

4. 副作用

国内臨床試験において、安全性解析対象症例30例中21例(70.0%)41件に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛9例(30.0%)、潮紅7例(23.3%)、貧血、浮腫及び末梢性浮腫が各2例(6.7%)であった(申請時)。海外臨床試験において、安全性解析対象症例^[1]242例中56例(23.1%)に副作用が認められた。主な副作用は、頭痛12例(5.0%)、貧血9例(3.7%)、浮動性めまい及び末梢性浮腫が各6例(2.5%)であった(申請時)。

(1)重大な副作用

1)貧血(4.0%):貧血、ヘモグロビン減少が起こる可能性があるので、定期的な検査及び十分な観察を行い、異常が認められた場合はその程度及び臨床症状に応じて、投与中止など適切な処置をとること。「慎重投与」、「重要な基本的注意」の項参照。

注1) 海外臨床試験成績の10mg投与群より算出した。

注2) 海外及び国内臨床試験成績の10mg投与群より算出した。

【承認条件】

・医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

・国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

●その他の使用上の注意等につきましては、製品添付文書をご参照ください。

劇薬・処方箋医薬品(注意—医師等の処方にのみ使用すること)

エンドセリン受容体拮抗薬

薬価基準収載

オプスミット[®]錠10mg

一般名: マシテンタン / Macitentan

販売提携先
 日本新薬株式会社
〒601-8550 京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

製造販売元(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2
www.janssen.com/japan
www.janssenpro.jp (医薬品情報)

The 30th Annual Meeting of
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

第30回 日本循環薬理学会

口演要旨集

テーマ **挑戦し続ける循環薬理学研究**

会期 **2020年11月27日金**

会場 **オンライン開催 (Zoomを使用)**

当番幹事 **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**

後援 **公益社団法人 日本薬理学会、一般社団法人 日本生理学会、
公益社団法人 日本生化学会、秋田市**

第30回 日本循環薬理学会 事務局

**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**

〒010-8543 秋田市本道1-1-1

TEL : 018-884-6075

FAX : 018-884-6443

E-mail : jacp30@med.akita-u.ac.jp

第30回日本循環薬理学会 組織委員

(五十音順)

当番幹事 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 教授

監 査 石井 邦明 山形大学医学部 薬理学講座 教授

赤羽 悟美 東邦大学医学部 生理学講座 統合生理学分野 教授

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 プロジェクトリーダー

黒川 淳子 静岡県立大学薬学部 生体情報分子解析学教室 教授

筒井 正人 琉球大学大学院医学系研究科 薬理学 教授

中田 徹男 京都薬科大学 臨床薬理学分野 教授

西 英一郎 滋賀医科大学医学部 薬理学講座 教授

西田 基弘 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 教授

西山 成 香川大学医学部 薬理学教室 教授

山脇 英之 北里大学獣医学部 獣医薬理学研究室 教授

渡邊 博之 秋田大学大学院医学系研究科 循環器内科学講座 教授

第30回日本循環薬理学会学術集会

開催にあたって

この度、第30回日本循環薬理学会学術集会を、2020年11月27日（金）にオンラインで開催させていただくこととなりました。コロナ禍の中、秋田での現地開催を目指して準備してきましたが、地域社会の状況や大学の要請によりZoomを用いたオンライン開催に変更となりました。

日本循環薬理学会は1991年に日本循環薬理研究会として発足し、1998年に学会へと発展しております。このような伝統ある学会のお世話をさせていただくことを大変光栄に思っております。

本学術集会では、コロナ禍や少子高齢化などの困難な時代に、循環薬理学研究が世のため人のために貢献し発展し続けることを期待して、「挑戦し続ける循環薬理学研究」というテーマを掲げました。特別講演として、秋田大学の渡邊博之教授に「心血管病態のイオンメカニズムから超音波新技術の応用まで」と題してご講演いただきます。シンポジウムとして、国立循環器病研究センター研究所の中岡良和先生に「肺高血圧症における循環薬理学研究の最前線」を企画していただきました。また、東京大学の赤澤宏先生に「Onco-cardiologyの最前線」と題したランチョンセミナーをお願いしました。さらに、若手研究者の育成を図るYoung Investigator Award（YIA）では、例年の40歳未満という年齢のくくりのYIAに加えて、新たに大学院生、学部学生だけのより若い方を対象にしたYIA大学院生、YIA学部生を企画しました。

多くの先生方のご協力を賜り、一般演題を15題、YIA候補演題5題、YIA大学院生候補演題7題をご応募いただきました。YIA候補演題ならびにYIA大学院生候補演題の発表時間は一般演題より長めに設定しましたので、若い先生や大学院生の皆様に研究内容を充分にご発表いただき、活発なご討論をお願いしたいと思っております。

なお、オンライン開催ですが、学会終了後に引き続き懇親会を開催いたします。皆様に秋田の食や文化を感じてもらえるような企画を準備しています。開催直前のメール連絡が増えますがどうかご容赦ください。コロナ禍のリモートでも、情報交換や懇親の場としてご活用いただき、サイエンスのきずなを育んでいただければ幸いです。

本学術集会の開催にあたり、多方面からのご支援とご協力をいただきました。この場を借りてあらためて御礼申し上げます。本学術集会が、ご参加の皆様にとりまして有意義なものとなりますよう心から願っております。

第30回日本循環薬理学会学術集会

当番幹事（代表） 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 教授

お知らせとお願ひ

■参加者の皆様へ

1. 参加準備

- ・事前に、Zoom アプリをインストールしてください。
※下記のウェブサイトからインストールできます。
https://zoom.us/download#client_4meeting
また、6ページからのマニュアルもご参照ください。

※かならず最新バージョンの Zoom アプリをお使いください。アプリを起動して、ホームページ画面の右上にある ID 名をクリックし、タブの中の「アップデートを確認」で最新版に更新できます。10月末の時点では、5.4.1(58698.1027)が最新版です。

- ・できるだけ有線(ケーブル)でインターネットに接続した PC でご参加いただくようお願いいたします。
- ・発表者や座長以外の方々でも、学会当日にご発言などをお願いしたい方には開催事務局から事前の接続テストをお願いする場合があります。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

2. 当日の参加方法

- ・参加申込みをされた方には、学会参加のための URL アドレスを記載した招待メールを事前に送信します。10月末の時点では、学会本部の方で A 会場と B 会場のミーティング ID をそれぞれ設定する予定です。ご参加されるセッションがどちらの会場で行われるかをあらかじめご確認の上、入室してください。

下記のリンクをクリックしてウェビナーに参加してください：

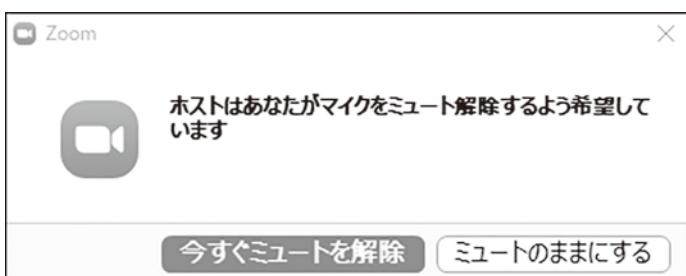
<https://zoom.us/j/9852XXXXXXX>

パスコード：XXXXXX

- ・学会参加用 URL アドレスをクリックすると Zoom アプリが開きます。
- ・Zoom アプリがインストールされている場合は自動で立ち上がります。
- ・Zoom に入室する際、「名前」の欄に「所属－氏名」(例：秋田大－柳葉敏郎)を入力してください。

3. 質疑応答

- ・発表者や座長以外の参加者はマイクを OFF に設定されています。質問がある場合は Zoom 画面の「参加者→手を挙げる」か「チャット」を押していただき、座長の指示に従って質疑応答に参加してください。
- ・座長より指名されますと「ミュート解除」のアナウンスが届きます。



- ・「今すぐミュートを解除」をクリックして発言してください。

- ・顔が見えるかたちでのコミュニケーションを希望される方が多いので、質問する時は、あらかじめビデオをONにしていただくことをお願いいたします。
- ・通常の学会と同様、発言を求めて座長が指名できない場合がありますのでご了承ください。
- ・質疑が終了したら、ミュートしてください。

※「手を挙げる」の機能について

Zoom画面の下の「参加者」をクリックしてウィンドウを開くと、最下段に「手を挙げる」があるのでこれをクリックしてください。



※「チャット」の機能について

Zoom画面の下の「チャット」をクリックしてください。

質問内容をそのまま打ち込むか、Qとタイプしてください。



操作パネルは画面の下に全てあります。

操作パネルが隠れている場合は、カーソルを画面下まで持ってきてください。

4. 写真撮影について

PCのスクリーンショットやカメラなどによる発表画面の撮影および録音は固くお断りします。

■演者(一般演題、YIA、シンポジスト、特別講演)の皆様へ

発表は Zoom を用いて全てライブ配信で行います。本学会に参加登録された方のみ視聴可能です。万が一、接続のトラブルなどが発生した場合の緊急時連絡先の電話番号は、018-884-6075です。

1. 事前準備

- ・マイクとビデオが使用できる端末(PC やタブレット)を用意し、マイクの音量確認を行ってください。できるだけ雑音の入らない静かな場所から発表できるように場所の確保をお願いします。
- ・PC などの端末は有線(ケーブル)でインターネットに接続していただくようお願いします。
- ・開催事務局から事前の接続テストとリハーサルをお願いします。事前のテストで接続トラブル等が想定された場合は、あらかじめ発表用データファイルをお預かりする場合がございます。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。
- ・スライドの1枚目に利益相反(COI)に関するスライドを入れてください。

2. 発表時間について

セッション	発表	質疑
一般演題	9分	3分
YIA、YIA 大学院生	10分	5分
シンポジウム	20分	4分
特別講演	50分	10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、時間厳守でお願いします。

3. 当日の口演発表について

- ・発表されるセッションの開始10分前までに、発表会場の Zoom ミーティングに参加してください。Zoom に入室する際、「名前」の欄に「所属 - 氏名」(例: 秋田大 - 佐々木希)を入力してください。
- ・発表の時はマイクとビデオを ON にしてください。自分の発表の順番になったら、速やかに PowerPoint の発表スライドを画面共有にして、自分で PowerPoint を操作しながら発表してください。
できるだけ、PowerPoint のツールの「レーザーポインター」を用いていただきますようお願いします。
PowerPoint の発表者ツールはご使用になれません。
- ・発表が終了したら、座長の指示に従い質疑応答を行ってください。質疑応答中もマイクとビデオを ON にしていただきます。
- ・質疑応答が終了したら、速やかに画面共有を停止してください。

■座長の先生へ

Zoom を用いて全てライブ配信で行います。万が一、接続のトラブルなどが発生した場合の緊急時連絡先の電話番号は、018-884-6075 です。

1. 事前準備

- ・マイクとビデオが使用できる端末(PC やタブレット)を用意し、マイクの音量確認を行ってください。できるだけ雑音の入らない静かな場所から発表できるように場所の確保をお願いします。
- ・PC などの端末は有線(ケーブル)でインターネットに接続していただくようお願いします。
- ・開催事務局から事前の接続テストとリハーサルをお願いします。ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。

2. 発表時間について

- ・発表時間は「演者(一般演題、YIA、シンポジスト、特別講演)の皆様へ」(P4)をご参照ください。
- ・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回を本部オペレーターが鳴らしてお知らせします。
- ・質疑応答の時間は、演者の交代も含んでいますので、できるだけオンタイムでの進行をお願いします。

3. 当日の進行について

- ・担当されるセッションの開始10分前までに、発表会場の Zoom ミーティングに参加してください。Zoom に入室する際、「名前」の欄に「所属-氏名」(例: 秋田大-岡部大吉)を入力してください。
- ・セッションの開始時と質疑応答の時間は、座長のマイクとカメラを ON にしてください。共同ホストに設定致しますので、セッションの進行はすべて座長にお任せいたします。Zoom の操作は本部オペレーターもできるだけサポートいたします。
- ・発表が終わりましたら質疑応答を開始してください。質疑応答の時間は演者の交代も含んでいますので、進行に遅れを生じさせないため、終了1分前を過ぎましたら新たな質問を受けないようお願いいたします。

■YIA の審査員の先生方へ

1. 事前準備

- ・事前に審査用紙の EXCEL ファイルをメールで送信しますので、ご確認をお願いします。
- ・スムーズで活発な議論をお願いしたいと思いますので、マイクとビデオが使用できる端末(PC やタブレット)を用意し、マイクの音量確認を行ってください。できるだけ雑音の入らない静かな場所から質疑応答できるように場所の確保をお願いします。
- ・PC などの端末は有線(ケーブル)でインターネットに接続していただくようお願いします。

2. 当日の審査について

- ・セッションの開始10分前までは、A 会場の Zoom ミーティングに参加してください。
- ・事前に送信した審査用紙の EXCEL ファイルに審査結果を記入してください。
- ・YIA 候補者の演題発表が全て終了しましたら、速やかに記入した審査用紙のファイルを開催事務局(jacp30@med.akita-u.ac.jp)へメールで送信してください。
- ・終了直後から、YIA 選考会をオンラインで開催しますので、あらかじめメールでお知らせしてある C 会場の Zoom ミーティングへ入室をお願いします。A 会場からはいったん退出していただく必要がありますのでご注意ください。

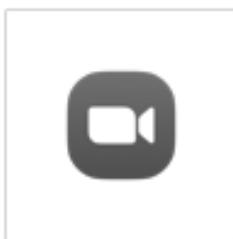
Zoom アプリのインストール方法

■Windows の場合

- Zoom 公式サイト (<https://zoom.us/>) の右上「リソース▼」から「Zoom をダウンロード」を選びます。



- 「ミーティング用 Zoom クライアント」をダウンロードします。



ZoomInstaller.exe

ダウンロードしたインストーラーをダブルクリックして、
PC にアプリをインストールします。



- インストールが完了するとアプリが自動的に起動します。



- またデスクトップにショートカットが保存されるので、次回からはショートカットから起動してください。

■ Mac の場合

Windows と同じ手順で、Zoom のサイトからインストーラーをダウンロードして行います。ただし App Store のアプリ以外インストールできないように設定してある Mac の場合は、下記の手順でインストール権限を設定しておく必要があります。

- 画面左上のアップルアイコンから、「システム環境設定」を開きます。
- 「セキュリティとプライバシー」をクリックします。
- 左下にあるカギのアイコンをクリックします。コンピュータ管理者のユーザー名とパスワードを求められるので、入力してカギを外します。
- 「一般」の「ダウンロードしたアプリケーションの実行許可：」のチェックを「App Store と確認済みの開発元からのアプリケーションを許可」に変更します。
- 設定が完了したら、もう一度カギアイコンをクリックしてロックします。

■ スマートフォンの場合

iPhone の場合は App Store から、Android の場合は Google Play から「zoom」で検索し、「ZOOM Cloud Meetings」というアプリを見つけてインストールします。

日 程 表

	A会場	B会場	C会場
8:30	Zoom 入室開始 8:30～	Zoom 入室開始 8:30～	
9:00	9:00～9:05 開会式・挨拶 9:05～10:50 YIA 大学院生 候補演題 YD-01～YD-07 座長：西 英一郎(滋賀医科大学) 山村 寿男(名古屋市立大学)	9:05～9:53 一般演題1 O-01～O-04 座長：石澤 有紀(徳島大学) 9:58～10:46 一般演題2 O-05～O-08 座長：中野 大介(香川大学)	
10:00			
11:00	10:55～12:10 YIA 候補演題 YIA-01～YIA-05 座長：赤羽 悟美(東邦大学)	10:51～11:39 一般演題3 O-09～O-12 座長：富田 拓郎(信州大学)	
12:00			
12:25～13:25	ランチョンセミナー 腫瘍循環器学(Onco-Cardiology)の最前線 座長：渡邊 博之(秋田大学) 演者：赤澤 宏(東京大学) 共催：第一三共株式会社		12:10～12:40 YIA 選考会
13:00			
13:25～14:01	一般演題4 O-13～O-15 座長：田和 正志(金沢医科大学)		
14:00			
14:10～16:10	スポンサードシンポジウム S-01～S-05 肺高血圧症における 循環薬理学研究の最先端 オーガナイザー：中岡 良和 (国立循環器病研究センター) 座長：中岡 良和(国立循環器病研究センター) 久場 敬司(秋田大学) 共催：日本新薬株式会社		
15:00			
16:00			
16:20～17:20	特 別 講 演 心血管病態の解明に挑む —イオンメカニズムから超音波新技術の応用まで— 座長：久場 敬司(秋田大学) 演者：渡邊 博之(秋田大学)		
17:00			
17:20～17:40	YIA 授賞式 閉会式		
17:40～	オンライン懇親会(参加無料)		
19:00			

プログラム

9:00～9:05 開会式・挨拶 当番幹事：久場 敬司

A会場(online)

9:05～10:50 YIA 大学院生 候補演題

A会場(online)

座長：西 英一郎（滋賀医科大学）
山村 寿男（名古屋市立大学）

YD-01 圧負荷誘発心リモデリングにおいて保護作用を示す IV型コラーゲン α 2鎖分解産物 canstatin の活性部位の探索及びバイオマーカーとしての有用性の検討

○杉山 彰、改正 茉侑奈、岡田 宗善、大谷 紘資、山脇 英之
北里大学獣医学部獣医薬理学研究室

YD-02 アディポサイトカイン chemerin-9 による
中枢性血圧制御を介した本態性高血圧症の病態機序

○山本 篤範¹⁾、松本 拳悟¹⁾、亀島 聰²⁾、山口 奈緒子³⁾、岡田 尚志郎³⁾、
岡田 宗善¹⁾、山脇 英之¹⁾
1) 北里大学獣医学部獣医薬理学研究室、2) 北里大学獣医学部小動物第1内科学研究室、
3) 愛知医科大学医学部薬理学講座

YD-03 Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネル TMEM16A の BBB バリア機能に対する寄与の解明

○鈴木 貴久¹⁾、安本 美貴¹⁾、鈴木 良明¹⁾、浅井 清文²⁾、今泉 祐治¹⁾、山村 寿男¹⁾
1) 名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解析学分野、
2) 名古屋市立大学大学院医学研究科分子神経生物学分野

YD-04 マウス ARDS モデルを用いた 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・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

YD-05 Eukaryotic elongation factor 2 kinase 阻害薬 A484954 が
血管周囲交感神経を介した摘出血管収縮に及ぼす影響

○兒玉 朋子、大谷 紘資、岡田 宗善、山脇 英之
北里大学獣医学部獣医薬理学研究室

YD-06 慢性房室ブロックモデル動物による CiPA in silico モデルでの評価結果の検証

○後藤 愛¹⁾、廣川 佳貴¹⁾、坂本 憲吾²⁾、布井 啓雄³⁾、神林 隆一³⁾、
長澤（萩原）美帆子³⁾、中瀬古（泉）寛子¹⁾³⁾、松本 明郎⁴⁾、武井 義則⁵⁾、
川合 真一⁶⁾、杉山 篤¹⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾
1) 東邦大学大学院医学研究科、2) 株式会社イナリサーチ、3) 東邦大学医学部薬理学講座、
4) 東邦大学医学部加齢薬理学講座、5) 東邦大学医学部細胞治療学講座、
6) 東邦大学医学部炎症・疼痛制御学講座

YD-07 in silico 解析を用いたシスプラチニン誘導性腎障害保護薬の探索

○若井 恵里、鈴村 祐矢、西村 有平
三重大学大学院医学系研究科統合薬理学講座

座長：石澤 有紀(徳島大学)

O-01 短期間カロリー制限プレコンディショニングが圧負荷肥大心に与える影響

○小原 幸

京都薬科大学臨床薬理学分野

**O-02 一過性の高血糖が心機能および心室再分極過程に及ぼす作用：
イソフルラン麻酔犬での検討**○廣川 佳貴¹⁾、後藤 愛¹⁾、神林 隆一²⁾、長澤(萩原) 美帆子²⁾、布井 啓雄²⁾、
中瀬古(泉) 寛子¹⁾⁽²⁾、松本 明朗³⁾、武井 義則⁴⁾、川合 真一⁵⁾、Täubel Jörg⁶⁾、
杉山 篤¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾1) 東邦大学医学研究科、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、
4) 東邦大学医学部細胞治療学講座、5) 東邦大学医学部炎症・疼痛制御学講座、
6) ロンドン大学セントジョージズ病院**O-03 糖尿病性心筋症早期ステージにおける左室拡張機能障害と心腎連関機構**

○三上 義礼、伊藤 雅方、富田 太一郎、大島 大輔、赤羽 悟美

東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野

**O-04 微生物由来のACE2様酵素B38-CAPは
マウスにおける心臓リモデリングと心機能不全を改善する**○山口 智和¹⁾、湊 隆文¹⁾、佐藤 輝紀¹⁾⁽²⁾、葦澤 悟³⁾、今井 由美子⁴⁾、
高橋 砂織⁵⁾、渡邊 博之²⁾、久場 敬司¹⁾1) 秋田大学大学院医学系研究科分子機能学・代謝機能学講座、
2) 秋田大学大学院医学系研究科循環器内科学講座、3) 国際農林水産業研究センター、
4) 医薬基盤・健康・栄養研究所、5) 秋田県総合研究センター

座長：中野 大介(香川大学)

**O-05 ナルディライジンは p75^{NTR} の調節を介して
心臓交感神経分布パターンを制御する**○大野 美紀子¹⁾、西 清人²⁾、平岡 義範³⁾、新妻 晋一朗⁴⁾、岩崎 広高¹⁾、
松田 真太郎²⁾、木村 剛²⁾、西 英一郎¹⁾1) 滋賀医科大学薬理学講座、2) 京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座、
3) 神戸学院大学薬学部臨床薬理部門、4) 日本大学医学部循環器内科学講座**O-06 スクロース負荷インスリン抵抗性モデルラットにおける
エリスロポイエチンの効果の検討**○鳥羽 裕恵、貝野 洋太、財前 聰香、西川 桃代、山岡 朗大、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

- O-07** マイコプラズマ肺炎感染ブタにおける冠動脈内皮機能
○田和 正志、中野 克哉、何 強、益岡 尚由、石橋 隆治
金沢医科大学医学部薬理学講座
- O-08** ポドサイトにおける転写因子 Old Astrocyte Specifically Induced Substance (OASIS)の欠損は、Protein Kinase C Iota を介して LPS による尿細管傷害を抑制する
○尾花 理徳¹⁾²⁾、三宅 芳明¹⁾、山本 彩葉¹⁾、田中 翔大¹⁾、前田 真貴子³⁾、今泉 和則⁴⁾、浅沼 克彦⁵⁾、藤尾 慈¹⁾²⁾
1)大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬効解析学分野、
2)大阪大学先導的学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部、
3)大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬理学分野、
4)広島大学医系科学研究科 分子細胞情報学、
5)千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学

10:51～11:39 一般演題3

B会場(online)

座長：富田 拓郎(信州大学)

- O-09** HIF 安定化薬モリデュstatttは腎亜全摘ラットにおける塩分動態に影響を与えない
○中野 大介
香川大学医学部薬理学講座
- O-10** 内皮除去した動脈における REDOX 弛緩作用を探る：
Vitamin B6による血管拡張とラジカル捕捉剤を用いた弛緩作用の検討
○上林 將人¹⁾²⁾、中西 郁夫¹⁾、中島 惣一³⁾、山崎 瞳³⁾、幾野 董³⁾、森川 董³⁾、
中村 誠宏³⁾、松田 久司³⁾
1)量研機構放射線医学総合研究所、2)千葉大学工学部融合科学研究科、3)京都薬科大学
- O-11** Spontaneously hypertensive rat 頸動脈における uridine triphosphate 誘発弛緩反応
○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 機能形態学研究室
- O-12** 呼吸器疾患の成因における NO 合成酵素系の役割の多様性
○筒井 正人¹⁾、加藤 香織²⁾、生越 貴明²⁾、矢寺 和博²⁾
1)琉球大学大学院医学研究科薬理学、2)産業医科大学医学部呼吸器内科学

座長：赤羽 悟美(東邦大学)

YIA-01 自然発症高血圧ラットにおける血中細胞外小胞の変化

○大谷 紘資、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-02 アンジオテンシンⅡ 1型受容体- β アレスチン経路を活性化する
小児心不全治療薬の開発**○川岸 裕幸¹⁾、柏原 俊英²⁾、富田 拓郎²⁾、中田 勉³⁾、山田 充彦²⁾

1)信州大学先鋭領域融合研究群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部門

YIA-03 シスプラチント5-HT₃受容体拮抗薬併用が腎機能障害に与える影響○相澤 風花¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、合田 光寛¹⁾²⁾、神田 将哉¹⁾²⁾、吉岡 俊彦¹⁾²⁾、吉田 愛美²⁾、
新村 貴博²⁾、八木 健太⁴⁾、濱野 裕章¹⁾、岡田 直人¹⁾、座間味 義人¹⁾²⁾、
石澤 有紀³⁾、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分野、

3)徳島大学 AWA サポートセンター、4)徳島大学病院総合臨床研究センター

YIA-04 インフルエンザウイルス感染におけるクロマチン3D構造の変化○市田 悠¹⁾、椎森 仁美¹⁾、貫和 亮太¹⁾、久場 敬司²⁾、今井 由美子¹⁾

1)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)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

YIA-05 インフルエンザウイルス感染におけるヒストンユビキチン化の役割○椎森 仁美¹⁾、市田 悠¹⁾、貫和 亮太¹⁾、藤原 由起¹⁾、久場 敬司²⁾、今井 由美子¹⁾

1)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)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

共催：第一三共株式会社

座長：渡邊 博之(秋田大学)

[腫瘍循環器学(Onco-Cardiology)の最前線]

赤澤 宏(東京大学大学院医学系研究科循環器内科学)

座長：田和 正志（金沢医科大学）

O-13 血管平滑筋細胞におけるL型電位依存性カルシウムチャネルとストア作動性カルシウムチャネルの関係性解明○富田 拓郎¹⁾、小林 誠¹⁾、川岸 裕幸¹⁾、中田 勉²⁾、山田 充彦¹⁾

1)信州大学医学部分子薬理学教室、2)信州大学基盤研究支援センター機器分析支援部門

O-14 担癌モデルマウスにおけるプロリン水酸化酵素阻害剤の腫瘍内血管に対する効果検討○松永 慎司¹⁾、山口 一行¹⁾²⁾、徳留 健太郎¹⁾、山口 雄大¹⁾、富田 修平¹⁾

1)大阪市立大学大学院医学研究科分子病態薬理学、2)大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

O-15 Role of fatty acid-binding proteins (FABPs) in neurovascular units following brain ischemia-reperfusion in mice

○Kohji Fukunaga, Qingyun Guo

Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

共催：日本新薬株式会社

オーガナイザー：中岡 良和（国立循環器病研究センター）

座長：中岡 良和（国立循環器病研究センター）

久場 敬司（秋田大学）

〔肺高血圧症における循環薬理学研究の最先端〕

S-01 炎症性シグナルによる肺動脈性肺高血圧症の病態形成機構を俯瞰する

○中岡 良和

国立循環器病研究センター研究所血管生理学部

S-02 肺動脈性肺高血圧症増悪における増殖因子とカルシウム感受性受容体の関与

○山村 彩、佐藤 元彦

愛知医科大学医学部生理学講座

S-03 肺動脈性肺高血圧症モデルの右心不全発症・進展における細胞外マトリックス関連タンパク質の役割

○山脇 英之、井本 圭亮、岡田 宗善

北里大学獣医学部・獣医薬理学研究室

S-04 右心室の特性に着目した、右心不全治療方法の開発

○湯浅 慎介

慶應義塾大学医学部循環器内科

S-05 肺高血圧症の早期診断および新しい治療薬開発

○佐藤 公雄

東北大学循環器内科

16:20～17:20 特別講演

A会場(online)

座長：久場 敬司(秋田大学)

[心血管病態の解明に挑む
—イオンメカニズムから超音波新技術の応用まで—]

渡邊 博之(秋田大学医学部循環器内科学講座)

17:20～17:40 YIA 授賞式 閉会式

A会場(online)

YIA 優秀賞発表式

第30回日本循環薬理学会 閉会挨拶

当 番 幹 事：久場 敬司(秋田大学)

17:40～ オンライン懇親会【参加無料】

A会場(online)

閉会式に引き続き開催いたします。Zoom の入室をそのままご継続ください。

特別講演

シンポジウム

ランチョンセミナー

心血管病態の解明に挑む —イオンメカニズムから超音波新技術の応用まで—

渡邊 博之

秋田大学医学部循環器内科学講座

細胞内のカルシウム (Ca) は、細胞に対する外来刺激と細胞応答の間をつなぐ重要なセカンドメッセンジャーの一つである。刺激に応じて Ca は細胞外からと、細胞内 Ca ストアである筋小胞体から細胞内に動員される。細胞内に流入した Ca は分泌、神経伝達物質やホルモンの遊離、遺伝子の発現調節などの種々の生体反応を引き起こすが、心血管系細胞における細胞応答（筋収縮、細胞肥大、増殖）もその例外ではない。細胞外からの Ca 流入経路となる Ca 透過性イオンチャネルは、その生理学的性質から電位依存性チャネル、リガンド作動性チャネル、受容体活性化チャネル (receptor operated channels や store operated channels) などに大別される。心血管系細胞にも電位依存性 Ca チャネル以外に受容体活性化 Ca チャネルとその分子実体 TRP チャネルタンパクの存在が確認され、種々の病態に関与することが明らかになってきた。本講演では、血管内皮機能異常、血管炎症、血管リモデリング、肥大心・不全心などの病態に注目し、それら各病態を Superb Micro-vascular Imaging などの超音波新技術を応用して把握し、その病態に関与するイオンメカニズムを TRP チャネルを中心に概説したい。

TRP チャネルの活性化機序や電気性理学的特性には多様性があること、TRPC チャネルタンパクは hetero-multimer となって1つのチャネルを形成することなどから、TRP チャネルと心血管病態の関連性は複雑で、現時点においてもまだほんの一部しか明らかになっていない。しかし、将来、TRP チャネルの病態生理学的役割がさらに解明されたとき、TRP チャネル修飾薬は心血管病の新しい治療薬として登場してくる可能性を秘めている。

炎症性シグナルによる肺動脈性肺高血圧症の病態形成機構を俯瞰する

中岡 良和

国立循環器病研究センター研究所血管生理学部

肺動脈性肺高血圧症 (Pulmonary Arterial Hypertension : PAH) は肺動脈に原因不明の狭窄・閉塞を来す難病である。肺動脈平滑筋の収縮弛緩を標的とした血管拡張薬が開発されて予後は改善しているが、治療抵抗性の患者の予後は依然として不良で、新しい創薬が必要である。我々は低酸素誘発性肺高血圧症 (PH) マウスモデルで、Interleukin-6 (IL-6)/Interleukin-21 (IL-21) のシグナル軸が PAH 病態に重要であることを報告した (PNAS. 112 : E2677, 2015)。IL-6が作用する細胞の検討をする目的で、IL-6受容体 α の共受容体として機能する gp130 の flox マウスを用いて、内皮細胞、平滑筋細胞、CD4陽性細胞で発現する Cre-トランスジェニックマウスと交配してこれらの細胞特異的 gp130 欠損マウスを作製して HPH モデルを作成した。その結果、CD4陽性細胞特異的 gp130 欠損マウスがこれらのマウスの中で HPH 表現型に関して最も抵抗性を示すことが明らかになった。これは IL-6 依存性シグナルが主に CD4 陽性ヘルパー T 細胞を経由して HPH 病態形成に寄与する可能性を示唆すると考えられた。一方、PHH マウスモデルは軽症から中等症の PAH モデルであり、中膜肥厚までの表現型しか来さない PH モデルである。そこで、我々は重症 PAH の叢状病変を呈する Sugen/Hypoxia (SuHx) ラットの系で IL-6/IL-21 シグナルの役割を検討したいと考えて、Crispr/Cas9システムを用いて IL-6 欠損 (IL-6KO) 及び IL-21受容体欠損 (IL-21RKO) ラットをそれぞれ作製した。前述の KO ラット 2 系統は、ともに野生型に比して PAH 病態の顕著な抵抗性を示した。さらに、我々はベンチャー企業のリボミック社と共同でマウスとラットに対する抗 IL-21 アプタマーを独自に開発して、PHH マウスおよび SuHx ラットの系で IL-21 アプタマーの治療効果を検討した。その結果、両モデルにおいて IL-21 アプタマー投与によってコントロール群に比して PAH 病態を有意に抑制することが明らかとなり、ヒトでの臨床試験に向かた準備を現在進めている。現在までに明らかになりつつある炎症性シグナルと PAH の病態形成に関する知見を踏まえて、PAH 病態形成機構を俯瞰してみたい。

肺動脈性肺高血圧症増悪における増殖因子と カルシウム感受性受容体の関与

○山村 彩、佐藤 元彦

愛知医科大学医学部生理学講座

肺高血圧症は、肺血管の過収縮(攣縮)や肥厚(リモデリング)による血管内腔の狭小化、血栓形成による肺血管抵抗の上昇によって、慢性的に肺動脈圧が上昇する予後不良の血管疾患である。肺高血圧症の臨床分類第1群であり、最も典型的な臨床像を示す肺動脈性肺高血圧症(PAH)は、肺血管での病変に起因する難病である。

肺動脈平滑筋の細胞内 Ca^{2+} 濃度は、筋収縮・弛緩、細胞増殖・分化・死などの多彩な生理機能を調節する。細胞内 Ca^{2+} 濃度が正常範囲内で上昇すると、肺動脈平滑筋細胞は収縮や増殖を起こす。しかし、 Ca^{2+} シグナル分子の発現や機能変化によって、過度の細胞内 Ca^{2+} 濃度増加が持続すると、肺動脈の攣縮やリモデリングが起こる。これらの病変によって肺血管内腔が狭小化した結果、肺血管抵抗が増加し、肺動脈圧が持続的に上昇する。最終的には、右室に負荷がかかり、右心不全を起こす。これが PAH の病態形成機構であると考えられているが、その発症メカニズムには未解明な部分が多い。

我々は、細胞外 Ca^{2+} 濃度を感知する Ca^{2+} 感受性受容体(CaSR)が特発性肺動脈性肺高血圧症(IPAH)患者由来の肺動脈平滑筋細胞に高発現し、その機能亢進がPAHの病態形成に関与していることを明らかにした。また、選択的 CaSR 阻害薬が、肺高血圧症モデル動物の病態を改善することも示した。本研究では、CaSR の発現を調節する分子を探索した。特に、PAH 患者の血中で濃度が上昇していることが知られている血小板由来成長因子(PDGF)に注目した。正常ヒト肺動脈平滑筋細胞を PDGF で刺激すると、細胞増殖や細胞遊走の亢進が認められた。また、PDGF は正常ヒト肺動脈平滑筋細胞における CaSR の発現を増加させた。PDGF 受容体の発現は、IPAH 患者由来肺動脈平滑筋細胞で亢進していた。PDGF 刺激による PDGF 受容体のリン酸化は、IPAH 患者由来肺動脈平滑筋細胞で長く持続した。その下流シグナルである ERK や Akt のリン酸化も IPAH 患者由来肺動脈平滑筋細胞で促進していた。PDGF 受容体の siRNA ノックダウンは、PDGF による CaSR 発現亢進を減少させた。モノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットにおいて、PDGF 受容体阻害薬であるイマチニブは、CaSR の発現を低下させた。

以上の結果、PDGF シグナルが PAH リモデリングを亢進させる CaSR の発現調節機構に関与していることが示唆された。本研究成果は、PAH の病態形成のメカニズムを解明し、標的創薬を展開する上で有益な知見であると考えられる。

肺動脈性肺高血圧症モデルの右心不全発症・進展における 細胞外マトリックス関連タンパク質の役割

○山脇 英之、井本 圭亮、岡田 宗善

北里大学獣医学部・獣医薬理学研究室

肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) は肺動脈圧亢進を臨床所見とする難治性呼吸器疾患である。PAH 患者の多くは致死的な右心不全を発症するが、その発症・進展機構には未だ不明な点が多い。組織の構造支持体である細胞外マトリックス (extracellular matrix : ECM) は様々な細胞機能を調節する。近年、ECM 分解断片群 matricryptins や分泌型 ECM 成分 matricellular proteins などの ECM 関連タンパク質と心疾患との関連が示唆されている。しかしながら、PAH 誘発右心不全における ECM 関連タンパク質の役割は現在ほとんど明らかにされていない。したがって、ECM 関連タンパク質を介した右心不全の発症・進展機構を解明し、新規 PAH 誘発右心不全治療薬の標的因子を探索することが重要であると考えた。本シンポジウムでは最近の当研究室の以下4つの成果について報告したい：1) XVIII 型コラーゲン分解断片 endostatin は右心室心筋細胞の T 型 Ca^{2+} チャネル活性抑制を介して PAH 誘発右心不全を改善する、2) PAH モデルラットの右心室における matricellular proteins の発現動態、3) PAH モデルラットにおける右心室由来線維芽細胞 (right ventricular fibroblast : RVFb) の形質転換、4) Periostin は RVFb の inducible nitric oxide synthase 発現誘導を介して右心収縮機能障害に関与する。

右心室の特性に着目した、右心不全治療方法の開発

湯浅 慎介

慶應義塾大学医学部循環器内科

心不全患者は世界中で増えているが内科的治療法は限られている。心臓は全身に血液を送る左心室と、肺に血液を送る右心室に分かれるが、心不全における重要性は左心室が中心と考えられてきた。右心不全は右心室の絶対的／相対的収縮不全や拡張障害に伴う拍出不全であり、全身の鬱血、肝障害、腎障害など様々な臓器障害を生じる。右心不全は肺高血圧症の予後と相関する重要な因子であり、さらに右心不全はあらゆる左心不全に続発して発症し左心不全の予後を規定する重要な因子でもあり、心不全の“the common final pathway”とされている。しかし右心不全を焦点に当たった研究は進んでおらず特異的な治療方法も皆無である。ヒト心臓は左右の心房・心室など様々な部位に分かれるが、右心室や左心室の心筋細胞や各組織が本質的に異なるのかは分かっていない。右心室の分子生物学的特性から、右心室の恒常性維持機構に着目して、右心不全の治療方法の開発を行っていく。

肺高血圧症の早期診断および新しい治療薬開発

佐藤 公雄

東北大学循環器内科

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は希少疾患であり、早期診断が難しく、現在使用可能な肺血管拡張薬を駆使しても依然として予後不良であり本質的治療薬の開発が待ち望まれている。東北大学病院は、肺移植実施施設として長年、肺高血圧症の基礎的・臨床的研究を行ってきた。PAH の肺動脈血管平滑筋細胞（PAH 細胞）は、癌細胞のように増殖性が高く、肺動脈壁の肥厚と狭窄を来す。これまで AMED の難治性疾患実用化事業により、東北大学創薬ライブラリー 5,562 種からのスクリーニングにより PAH 細胞の増殖を抑制し、肺高血圧モデル動物（予防プロトコールと治療プロトコール）で有効性の確認された薬剤を数種類同定した。さらに、創薬等先端技術支援基盤プラットフォーム（BINDS）の支援を受け、ADME 評価・薬物動態・基礎的安全性試験を実施している。一部の薬剤については、国内企業による合成ルート開発を実施中であり、最終合成物の取得に成功し、PAH 細胞増殖抑制効果を確認した。一方で、PAH 細胞の薬剤反応性を規定する分子学的メカニズムを解き明かすために網羅的遺伝子解析および各種のオミックス解析を行ったところ、PAH の発症を促進する全く新しい病因蛋白を同定することが出来た。また、東京大学創薬ライブラリー 4,452 種を用いて、それぞれの病因蛋白の遺伝子発現を抑制する低分子化合物のスクリーニングを実施し、肺高血圧モデル動物で有効性の確認された薬剤を同定した。このように、創薬機構や東北大学薬学研究科、BINDS の技術的支援を受け、PAH 細胞増殖抑制に基づく全く新しい治療薬開発を進めている。以上の成果は、世界初の肺高血圧症の早期診断用バイオマーカーとも併用可能なコンパニオン診断・治療薬開発の可能性を示唆している。

腫瘍循環器学（Onco-Cardiology）の最前線

赤澤 宏

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学

がんの寛解率や治癒率は格段に向かっているが、がんの罹患率も年々増加を続け、がんサバイバーが増加している。それにともなって、がんあるいはがん治療による副作用に関連する心血管合併症の管理が生命予後やQOLを左右する大きな要因となっており、循環器医の専門的な対応を必要とするケースが増えている。がん治療による心血管系への影響は多岐にわたり、心機能障害・心不全、冠動脈疾患、心臓弁膜症、不整脈、高血圧、血栓塞栓症、末梢動脈疾患、肺高血圧症など、ほぼすべての循環器疾患の発症あるいは悪化要因となる。その多くは臨床像や分子病態に不明な点が多く、そのために一般的な画像診断やバイオマーカーなどの画一的な診断法や治療法に留まっているのが現状である。このような状況の中、がんと循環器の両者が重なった領域を扱う新しい臨床研究分野としての腫瘍循環器学（Onco-Cardiology）が提唱され、がん診療科と循環器科が連携・協働して診療や研究、教育に取り組み、こうした状況に対応しようとする動きが拡がっている。腫瘍循環器学の取り組みによって、がん治療による心血管合併症の基礎的検討、さらにはリスク層別化、エビデンスに基づいた治療の確立、診療ガイドラインの策定といった、がん患者やがんサバイバーのアンメットニーズに応えていく必要がある。

一 般 演 題

短期間カロリー制限プレコンディショニングが 圧負荷肥大心に与える影響

○小原 幸

京都薬科大学臨床薬理学分野

【目的】高血圧は左室肥大を来し心不全の主な要因として知られている。高血圧・心不全は加齢とともに罹患率が増加するため、高齢化社会の日本において患者数の増加が認められる。カロリー制限は、加齢に伴う疾病を抑制し長寿を導く非薬物的介入手段として知られるが、長期にわたるカロリー制限を行うことはきわめて困難である。そこで、今回我々は短期間カロリー制限によるプレコンディショニング(preconditioning with dietary restriction : DRPC)が、その後の圧負荷心肥大に与える影響を検討した。

【方法】8週令C57BL/6マウスを3群に分け、1) カロリー制限を行わない Sham 群、2) カロリー制限なしに圧負荷を行う diet ad libitum + ascending aortic constriction (AL+AAC) 群、3) カロリー制限プレコンディショニングを行いその後圧負荷を加える群 DRPC+AAC 群とした。カロリー制限は8週令から2週間40% カロリー制限を行った。圧負荷は上行大動脈を26G針を用いて縮紮し作成した。圧負荷作成後は全群自由摂餌させた。圧負荷2週間後マウスを屠殺して心臓を摘出し、心肥大、組織学的検討、心筋アポトーシス、組織酸化障害、NADPHオキシダーゼ由来スーパーオキシド産生、ミトコンドリア由来スーパーオキシド産生を検討した。

【結果】カロリー制限に伴い DRPC+AAC 群では、一時的に体重減少を認めたが、実験期間終了時には、全群体重に差は認めなかった。上行大動脈縮窄による圧負荷により、AL+AAC 群では心体重量比、左室体重量比の増加を認めたが DRPC はこれを軽減させた。組織学的検討においても AL+AAC 群で認められた顕著な心筋細胞肥大と心筋間質の纖維化を DRPC は軽減した。また、肥大心において増加することが知られている組織酸化ストレス、心筋アポトーシスも DRPC は抑制しており、主な活性酸素種産生源とされる NADPHオキシダーゼ及びミトコンドリア由来スーパーオキシド産生も抑制していた。

【結語】短期間カロリー制限によるプレコンディショニングは、その後の圧負荷肥大心を緩和し心筋アポトーシスを減少させることが示された。

一過性の高血糖が心機能および心室再分極過程に及ぼす作用： イソフルラン麻酔犬での検討

○廣川 佳貴¹⁾、後藤 愛¹⁾、神林 隆一²⁾、長澤(萩原) 美帆子²⁾、
布井 啓雄²⁾、中瀬古(泉) 寛子¹⁾⁽²⁾、松本 明朗³⁾、武井 義則⁴⁾、
川合 真一⁵⁾、Täubel Jörg⁶⁾、杉山 篤¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾

1)東邦大学医学研究科、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、
4)東邦大学医学部細胞治療学講座、5)東邦大学医学部炎症・疼痛制御学講座、
6)ロンドン大学セントジョージズ病院

【背景・目的】一過性の血糖上昇は心血行動態および心電図指標に QT 延長などの様々な変化をもたらすことが報告されている。しかし、その発生機序は十分に検討されていない。本研究では、高血糖が正常犬の心血行動態、心臓電気生理学的指標および生化学的検査項目に対する影響を評価しし、背景に存在する病態生理学的機序を考察した。

【方法】体重約 10kg のビーグル犬 (n=4) に 30 mg/kg の thiopental sodium を静脈内投与し麻酔導入後、気管挿管し 0.5-1.5% isoflurane で麻酔を維持した。第 II 誘導心電図を記録し、左右の大転動脈から各種測定用カテーテルを挿入した。Glucose 3 g/6 mL/kg を 30 分間かけて静脈内投与した。投与開始前、開始後 30 および 60 分の時点で大転動脈より採血し、血糖値、血漿浸透圧ならびに電解質、insulin および glucagon 濃度を測定した。心血行動態および電気生理学的指標を投与開始前、開始後 10, 20, 45 および 60 分の時点で測定した。

【結果】投与開始前、開始後 30 分および 60 分における血糖値は 113、1,124 および 499 mg/dL、血清浸透圧は 302、335 および 316 mOsm/kg H₂O、insulin は 0.96、3.39 および 1.18 ng/mL、glucagon は 206、162 および 187 pg/mL、Na⁺ は 146、134 および 145 mEq/L、K⁺ は 3.6、3.2 および 3.3 mEq/L、Cl⁻ は 110、102 および 109 mEq/L であった。Glucose により、総末梢血管抵抗は投与開始後 10-45 分で低下した。心拍数は 45-60 分、左室収縮力は 20-60 分、心拍出量は 10-60 分、左室拡張末期圧は 10-45 分で増加したが、血圧は有意な変化を示さなかった。一方、PR 間隔は 10 分で延長、その後 45-60 分で短縮、QRS 間隔は 10-60 分、QT 間隔は 10-20 分、心房有効不応期は 10-60 分で延長したが、Wenckebach 周期は 45 分で短縮した。

【結語】高血糖による insulin 分泌增加が細胞内への K⁺ の取込みを増加させ、その結果血清 K⁺ 濃度が低下し、I_{K1} の減少を介して心室再分極が遅延すると考えられた。高血糖に起因する血清浸透圧の上昇は、自動能、収縮能および伝導能を直接抑制すると推測されるが、体液量増加に伴う左室前負荷の増加および血管拡張に起因する反射性交感神経緊張を介した代償機転により種々の表現型を示すと考えられた。

糖尿病性心筋症早期ステージにおける左室拡張機能障害と心腎連関機構

○三上 義礼、伊藤 雅方、富田 太一郎、大島 大輔、赤羽 悟美

東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野

糖尿病性心筋症は、早期に左室駆出率が保たれた拡張機能障害 (HFpEF) の病態が認められ、機能的・構造的なリモデリングを経て心不全に至る。HFpEF の発症メカニズムは不明な点が多く、治療法も確立していない。近年、心血管疾患と腎疾患の間には発症・進展・予後を規定する強い関連があることが明らかとなってきた。そこで我々は、心腎連関の観点から糖尿病性心筋症早期ステージにおける拡張機能障害の機序を解明することを目的として、streptozotocin (STZ) 誘発1型糖尿病モデルマウスを作製した。STZ投与4週後 (STZ-4W) のマウスは、心エコー解析から左室駆出率に変化は見られなかつたが拡張機能が低下していた。一方、構造的リモデリングを検討したところ、STZ-4W マウスでは心室筋の線維化は認められなかつた。マウスに STZ 投与1週間後からインスリン徐放性ペレットを皮下投与して3週間後に評価したところ、血糖値は高いままの個体から正常値に低下した個体までバラつきがあつたものの、全ての個体において左室拡張機能の回復が認められた。さらにインスリンを投与した STZ-4W マウスでは、血中エリスロポエチン (EPO) 濃度が上昇していた。一方、STZ マウス心室では EPO 受容体の mRNA 発現レベルが上昇していた。よって、腎臓からの EPO 産生を介した心保護作用の関与が示唆された。心室筋細胞および血管内皮細胞において、EPO は Akt/NOS シグナル経路を介して NO 産生を促進し、PKG の活性化を起こすことが報告されている。そこで EPO の心室筋内下流シグナル経路を解明するために、拡張機能に関連した Ca^{2+} シグナル制御分子について Western blot 法で解析したところ、phospholamban (PLN) -Ser¹⁶ のリン酸化レベルが STZ-4W 群で有意に低下していた。これに対して、インスリンを投与した STZ-4W マウスの PLN-Ser¹⁶ リン酸化は、血糖値の高低に関わらず Control-4W マウスと同等レベルまで回復していた。そこで初代培養マウス心室筋細胞を用いて PLN-Ser¹⁶ のリン酸化レベルを定量したところ、NO ドナー化合物 NOC7 存在下で上昇し、NOS 阻害薬 L-NAME 存在下および PKG 阻害薬 KT5823 存在下でそれぞれ低下した。以上の結果から、1型糖尿病モデルマウスの糖尿病性心筋症において心室の線維化や駆出率低下が認められない早期ステージに左室拡張機能の低下が出現し、インスリン投与は NOS/NO/PKG 経路を介して PLN-Ser¹⁶ リン酸化レベルを維持することで左室拡張機能を回復させることができた。さらにその作用の一部に EPO を介した心腎連関機構の関与が示唆された。

微生物由来の ACE2 様酵素 B38-CAP はマウスにおける心臓リモデリングと心機能不全を改善する

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

1)秋田大学大学院医学系研究科分子機能学・代謝機能学講座、

2)秋田大学大学院医学系研究科循環器内科学講座、3)国際農林水産業研究センター、

4)医薬基盤・健康・栄養研究所、5)秋田県総合研究センター

アンジオテンシン変換酵素2(ACE2)はレニンーアンジオテンシン系における負の調節因子として、循環器疾患などの病態改善に寄与する。今回私達は *Paenibacillus* sp. B38 由来のカルボキシペプチダーゼ B38-CAP が ACE2 と同様の活性をもつことを見出した。立体構造解析により、B38-CAP ホモログが配列同一性なしに哺乳類 ACE2 と構造的類似性を持つことを明らかにした。In vitro において組換え B38-CAP はヒト ACE2 と同じ酵素活性でアンジオテンシン II をアンジオテンシン 1-7 に変換することを認めた。アンジオテンシン II 投与マウスあるいは TAC 心不全マウスにおいて、B38-CAP は血漿アンジオテンシン II 濃度を減少させ、循環器病態を改善することを明らかにした。さらに、B38-CAP 投与による肝臓や腎臓に対する毒性も認めないことを示した。私達の結果は微生物由来の ACE2 様酵素 B38-CAP が in vitro、in vivo において ACE2 と同様の機能を持つことを明らかにした。微生物工学は高血圧や心不全に対するタンパク質医薬品の設計に有効である可能性が示唆された。

ナルディライジンは p75^{NTR} の調節を介して心臓交感神経分布パターンを制御する

○大野 美紀子¹⁾、西 清人²⁾、平岡 義範³⁾、新妻 晋一朗⁴⁾、岩崎 広高¹⁾、
松田 真太郎²⁾、木村 剛²⁾、西 英一郎¹⁾

1)滋賀医科大学薬理学講座、2)京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座、

3)神戸学院大学薬学部臨床薬理部門、4)日本大学医学部循環器内科学講座

心臓交感神経は循環動態の制御に関わっているが、その分布パターンを制御する分子機構については未だ不明な点が多い。我々は、これまで細胞外ドメインシェディング増強因子として報告してきたメタロプロテアーゼ nardilysin (NRDC, *Nrdc*) が、心臓交感神経の分布パターンを制御することを明らかにしたので報告する。

NRDC 欠損マウス (*Nrdc*-/-) は、心臓低形成、低血圧、徐脈を呈するが、その心機能は正常であり明らかな心不全兆候を呈さない。一方、*Nrdc*-/- の血清カテコラミン値は上昇しており、交感神経活動の亢進が示唆されたため、心臓における交感神経の分布パターンを交感神経終末のマーカーであるチロシン水酸化酵素 (tyrosine hydroxylase : TH) に対する抗体を用いて、免疫染色法により検討した。その結果、*Nrdc*-/- の左心室において異常な交感神経の分布パターンが認められた。野生型マウスの左心室では、交感神経は血管(冠動脈)に沿って分布した後、心外膜側から心内膜側に向かって分布することで極性が存在する。しかしながら *Nrdc*-/- の左心室ではその極性(心外膜側>心内膜側)が消失し、心内膜側に過剰に分布していた。また *Nrdc*-/- の左心室における血管の走行には異常を認めなかつた。*Nrdc*-/- の徐脈及び交感神経分布異常(極性の消失)の表現型は、軸索反跳因子 Sema3A 欠損マウスの表現型と類似していた。そこで、交感神経分布を制御する既知の分子について、qPCR 法を用いて心臓における mRNA の発現量を定量評価したところ、Sema3A の発現量については変化を認めず、神経栄養因子 (Nerve growth factor : NGF) の発現が減少し、その受容体 p75 neurotrophin receptor (p75^{NTR}) の発現量が増加していた。さらに、タンパクレベルでの発現量を検討したところ、*Nrdc*-/- 心臓由来タンパク質において、NGF 受容体で p75^{NTR} とヘテロ二量体を形成する TrKA の発現量が増加していた。さらに p75^{NTR} においては、その全長が増加し切断型が減少していた。P75^{NTR} は ADAM17 により細胞外ドメインシェディングを受けることで、切断型が核にアポトーシスシグナルを伝え、発生段階で過剰に產生された交感神経細胞のアポトーシスが起こることが知られている。p75^{NTR} を発現させた *Nrdc* 欠損マウス由来線維芽細胞 (MEF-/-) に、ADAM17 や NRDC を過剰発現させた系では、ADAM17 による p75^{NTR} 切断が NRDC を共発現させることで増強された。さらにラット交感神経細胞株 (PC12)において、内因性 NRDC をノックダウンすると、p75^{NTR} 切断が減少し、アポトーシスシグナル (pJNK) の減少を認めた。さらに、p75^{NTR} 欠損マウス (*Ngfr*-/-) との交配により、*Nrdc*-/- における p75^{NTR} の発現量を半減させた *Nrdc*-/- : *Ngfr*-/- の心臓交感神経分布パターンを検討したところ、*Nrdc*-/- の異常な分布パターンが解消され、野生型と同等の極性を示した。以上より、NRDC は p75^{NTR} を介して心臓交感神経分布パターンを制御することが明らかとなった。

スクロース負荷インスリン抵抗性モデルラットにおけるエリスロポイエチンの効果の検討

○鳥羽 裕恵、貝野 洋太、財前 聰香、西川 桃代、山岡 朗大、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・目的】エリスロポイエチンが虚血再灌流障害を軽減することが報告されてから、臓器保護薬としての可能性が示唆されてきた。我々はこれまで、糖尿病モデルラットや部分腎摘ラットに造血を呈さない用量のエリスロポイエチンを慢性投与すると腎機能低下や血管内皮機能低下が抑制されることを報告してきた。エリスロポイエチンによる糖代謝改善作用についての報告が散見されるが詳細はわかっていない。本研究はインスリン抵抗性モデルラットにおける耐糖能異常と腎機能低下、血管炎症に対するエリスロポイエチンの効果を検討することを目的とした。

【方法】ラットにスクロース(12%)を飲料水中で10週間負荷し、インスリン抵抗性モデルラットを作製した。期間中エリスロポイエチン(s. c.)を週3回投与した。ヘマトクリット、血圧、HOMA-IRを測定し、OGTTを行った。24時間蓄尿を用いて尿蛋白とCCrを測定し、腎切片はマッソントリクローム染色に用いた。胸部大動脈組織は内皮依存性弛緩反応の検討とHE染色、免疫染色によるマクロファージの検出に用いた。

【結果】これまでの検討で造血を呈さなかった150 U/kg(週3回、s. c.)のエリスロポイエチンを10週間投与したところ、ヘマトクリットと血圧が上昇し、尿蛋白、大動脈内皮依存性弛緩反応、中膜肥厚が悪化したため、投与期間をスクロース負荷最後の4週間に短縮、投与量を75 U/kgに変更した。減量後も造血と緩徐な血圧上昇を認めたが、OGTT、HOMA-IRとともにエリスロポイエチンによって改善した。エリスロポエチン投与群では尿蛋白に影響を認めなかつたが、CCr回復傾向と尿細管間質の線維化が減少した。スクロース負荷による大動脈弛緩反応低下と中膜肥厚にエリスロポイエチンは影響を与えなかつたが、マクロファージの浸潤を抑制した。

【結論・考察】エリスロポイエチンはインスリン抵抗性モデルラットの耐糖能と腎障害、血管炎症を改善する。今回の結果はエリスロポイエチンの効果が血圧上昇により鈍化した可能性があり、投与条件やインスリンシグナル経路の検討を今後の課題である。

○田和 正志、中野 克哉、何 強、益岡 尚由、石橋 隆治

金沢医科大学医学部薬理学講座

【背景】我が国では高齢化に伴い、肺炎の罹病率、死亡率は年々増加しており、社会的に大きな関心事となっている。数々の疫学研究により、肺炎は虚血性心疾患のリスクになることが示唆されているものの、肺炎と冠動脈機能との関係性についての知見は少ない。そこで本研究では、肺炎を自然発症した家畜ブタを利用してこの点を検討した。

【方法】正常あるいはマイコプラズマ (*Mycoplasma hyopneumoniae*) に感染したグレード2 (肺全表面積に占める病変の割合が10%以上～40%未満) 以上のブタ (6か月齢の雌および去勢雄、生産者固定) の肺および心臓を食肉センターから入手した。肺は HE 染色による組織学的解析に、心臓から単離した冠動脈は HE 染色ならびに各種薬物に対する張力変化測定に供した。

【結果】肺炎感染ブタの気管支や肺血管周囲組織にはリンパ球の浸潤が認められ、さらに、気管支腺の肥大も生じていた。一方、肺炎感染ブタの冠動脈病理組織像は正常ブタの病理組織像と大きな差はなかった。Bradykinin (0.1 nM～0.1 μM) および A23187 (1 nM～1 μM) による内皮依存性弛緩反応は両群間で同等であった。次に、内皮依存性弛緩を介する因子が変化しているのかを調べるために、一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害薬である L-NAME (100 μM) 単独あるいはシクロオキシゲナーゼ阻害薬である indomethacin (10 μM) 併用処置下で反応性を観察したが、bradykinin と A23187 のいずれの反応性も両群間に差は認められなかった。さらに、ブタ冠動脈における内皮由来弛緩因子とされている NO [sodium nitroprusside (1 nM～10 μM)]、hydrogen peroxide (10 μM～1 mM)、11, 12-epoxyeicosatrienoic acids (30 nM～3 μM) によるそれぞれの弛緩反応も肺炎感染ブタと正常ブタ間で差はなかった。

【考察】ブタにおけるマイコプラズマ肺炎感染は冠動脈内皮機能障害の危険因子ではないのかもしれない。ただし、今回の研究では肺炎の罹病期間が定かではないため、遠隔期では障害が出現する可能性は否定できない。また、肺炎による影響は原因となる病原体によって異なる可能性もあるため、肺炎と冠動脈機能との関係性解明には他の病原体に起因する肺炎での検証も必要である。

ポドサイトにおける転写因子 Old Astrocyte Specifically Induced Substance (OASIS) の欠損は、Protein Kinase C Iota を介して LPS による尿細管傷害を抑制する

○尾花 理徳¹⁾²⁾、三宅 芳明¹⁾、山本 彩葉¹⁾、田中 翔大¹⁾、前田 真貴子³⁾、今泉 和則⁴⁾、淺沼 克彦⁵⁾、藤尾 慶¹⁾²⁾

1) 大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬効解析学分野、

2) 大阪大学先導的学際研究機構生命医科学融合フロンティア研究部、

3) 大阪大学大学院薬学研究科 臨床薬理学分野、

4) 広島大学医系科学研究科 分子細胞情報学、5) 千葉大学大学院医学研究院 腎臓内科学

【背景】 ポドサイトは腎糸球体構成細胞の一つであり、血液濾過の最終障壁として機能している。ポドサイト障害はアルブミン／蛋白尿を呈する多くの腎疾患の病態形成に関与するが、ポドサイトの分子生物学的理解は不十分である。他方、演者らは、腎臓において機能が不明な転写因子 OASIS に着目し、OASIS がポドサイトで発現していることを見出した。そこで、ポドサイトを標的とした新たな腎疾患治療戦略の確立を目指し、ポドサイトにおける OASIS の病態生理学的意義を追究した。

【方法・結果】 ポドサイトにおける OASIS の腎病態との関連性を検討すべく、雄性 C57BL/6J マウスに lipopolysaccharide (LPS) 10 mg/kg を投与し、糸球体における OASIS 発現をレーザーマイクロダイセクション及びウェスタンプロットにより評価した。その結果、LPS 投与群の糸球体において OASIS の発現上昇が認められた。また、培養ポドサイトにおいても、LPS 添加により OASIS の発現が誘導されること、その発現誘導は TLR4 阻害剤 TAK-242 により抑制されることが明らかとなった。次に、ポドサイトにおける OASIS の病態生理学的意義を検討するため、ポドサイト特異的 OASIS 欠損 (cKO) マウスを作製し、LPS の投与により腎傷害を惹起させた。LPS 投与 24 時間後、cKO マウスは対照群と比べて、尿中アルブミン排泄量やポドサイト障害に明確な差はなかった。一方で、cKO マウスでは、血清クレアチニンの上昇 (Control-LPS : 1.01 ± 0.27 mg/dL, OASIS cKO-LPS : 0.76 ± 0.16 mg/dL, n=8-10, p < 0.05) が有意に抑制され、組織学的検討から尿細管傷害の減弱も認められた。そこで、ポドサイトにおいて OASIS により制御された分泌因子が尿細管に作用していると考え、OASIS 強制発現ポドサイトを用いて DNA マイクロアレイを行った。その結果に加えて、LPS 処置ポドサイトや LPS 処置 OASIS cKO マウス腎を用いた発現解析を統合し、OASIS により負に発現制御される分泌因子 Protein Kinase C Iota (PRKCI) を抽出した。さらに、PRKCI は培養ヒト尿細管細胞において、LPS による尿細管傷害を抑制した。

【結論】 ポドサイトの OASIS の欠損は、腎病態時に PRKCI の発現上昇を介し、尿細管傷害を抑制することが明らかとなった。よって、ポドサイトの OASIS が腎疾患治療標的となる可能性が示唆された。

HIF 安定化薬モリデュstattは腎亜全摘ラットにおける 塩分動態に影響を与えない

○中野 大介

香川大学医学部薬理学講座

【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、慢性腎臓病では腎細胞障害に伴いEPO産生が低下し貧血が生じる。Hypoxia-inducible factor(HIF)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、HIFを分解するprolyl hydroxylase domain-containing protein(PHD)に対する阻害薬がHIF安定化薬として貧血治療に用いられ始めている。対象の多くは慢性腎臓病を有しているが、慢性腎臓病では高血圧を合併していることが多く、EPOを増加させる薬として、血圧に影響を及ぼす因子への影響の検討が必要とされる。そこで本試験では、HIF安定化薬であるモリデュstattのラット慢性腎臓病モデルにおける体内塩分動態に与える効果を検証した。

【方法】5/6腎亜全摘モデルを作製し、テールカフ法による収縮期血圧が150 mmHgに達してから、溶媒(carboxymethyl cellulose)あるいはモリデュstatt(5mg/kg/day, p. o.)を一週間投与し、塩分動態に与える影響を検討した。塩分動態は、食塩チャレンジ試験(食塩経口投与後の尿中ナトリウムイオン排泄の時間経過観察)および体内組織へのナトリウムイオン蓄積により評価した。

【結果】実験終了時において、モリデュstatt投与による血圧、ヘマトクリットへの影響は有意なものではなかった。塩分チャレンジ試験では、溶媒群、モリデュstatt群とともに24時間以内に投与したものと同量以上のナトリウムイオンを尿中に排泄し、モリデュstattによる有意な効果は確認できなかった。一週間のモリデュstatt投与は尿中・血中ナトリウムイオン濃度に影響を与えず、皮膚や筋肉組織など3rd spaceへのナトリウムイオン蓄積にも影響を与えたなかった。

【結論】既に高血圧を発症した5/6腎亜全摘ラットへの一週間のモリデュstatt投与は、体内塩分動態に影響を与えたなかった。

内皮除去した動脈における REDOX 弛緩作用を探る： Vitamin B6による血管拡張とラジカル捕捉剤を用いた弛緩作用の検討

○上林 將人¹⁾²⁾、中西 郁夫¹⁾、中島 惣一³⁾、山崎 瞳³⁾、幾野 葦³⁾、
森川 葦³⁾、中村 誠宏³⁾、松田 久司³⁾

1)量研機構放射線医学総合研究所、2)千葉大学工学部融合科学研究科、3)京都薬科大学

【目的】従来から知られる血管の収縮・弛緩連関機構における血管収縮の機序は、細胞膜の脱分極によって開口したCaチャンネルを介した細胞外からのCaイオン流入を介して収縮に至るとされる。また、血管の収縮にはGタンパク質、PKCおよびRhoキナーゼを介したCa²⁺-sensitizationが関与するとされている。一方、弛緩作用にはKチャネルの開口を介した細胞内Caイオン濃度への影響や血管内皮細胞からの弛緩因子NOなどの関与が良く知られている。これまで、Caイオンの平滑筋細胞への流入阻害を機序とするCaチャンネル拮抗薬は血管拡張作用を指標にスクリーニングされ、血圧降下剤として開発してきた。一方、NO合成酵素が存在する血管内皮を剥離した動脈血管の収縮・弛緩には従来の機序では説明ができない現象が見られることから、例えば新概念となる電子あるいはラジカルが関わるREDOX機構の存在が考えられる。この観点から、還元性があるビタミンB6、ラジカル捕捉性物質等による検討を試みたので結果を提示する。

【方法】マグヌス装置に懸垂したラット胸部大動脈(内皮除去)のラセン条片を用い、60mMのKClまたは1μMノルアドレナリン(NA)を添加し、収縮させた。収縮力が一定になった後、被験薬物を累積的に添加し、弛緩率を算出した。

【結果および考察】ビタミンB6群の中でアルデヒド基を有するpyridoxalに3×10⁻⁶M前後から濃度依存的な弛緩作用を認めた。ヒドロキラジカルとスーパーオキサイドを捕捉するスピントラップ剤のG-CYPMPO1)、Ca²⁺/Calmodulin拮抗作用に基づく強力な血管拡張作用とミトコンドリアのラジカル生成抑制作用を有する唯一のジヒドロピリジン系化合物であるCV-159-62)と和漢薬の構成成分として汎用される黄連と黄柏の主成分であり、カテコールアミンとベンジルアルデヒドが縮合・閉環した天然成分には希な4級窒素構造を有するberberineも同様に強い弛緩作用を示した。一方、酸化剤である過酸化水素水を添加すると収縮が観察され、これに亜硫酸Na溶液を添加すると血管は弛緩した。これらの結果から、内皮を除去した動脈血管における弛緩にREDOX(酸化・還元)あるいはラジカル種が関わる可能性が示唆された。また、pyridoxalはノルアドレナリン(NA)収縮に対しても弛緩作用が確認されたことから、今後、更なる検討が必要である。

Spontaneously hypertensive rat 頸動脈における uridine triphosphate 誘発弛緩反応

○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
星葉科大学 機能形態学研究室

【目的】 Uridine triphosphate (UTP) は、細胞外の情報伝達物質として重要な役割を果たし、炎症、血管新生、血管緊張調節などに関わっている。一方、慢性的な高血圧は血管緊張調節の異常を引き起こすが、高血圧時における頸動脈での UTP による反応は不明である。そこで、spontaneously hypertensive rat (SHR) 及び対照 Wistar Kyoto rat (WKY) の摘出頸動脈を用いて検討を行った。

【方法】 SHR 及び WKY 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。Phenylephrine 前収縮における UTP 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 UTP 誘発弛緩反応、nitric oxide synthase (NOS) 阻害薬、cyclooxygenase (COX) 阻害薬存在下あるいは、P2Y₂receptor antagonist 存在下における UTP 誘発弛緩反応について検討した。また、UTP 非存在・存在下での prostaglandins 産生について検討した。

【結果及び考察】 頸動脈において、UTP は弛緩反応を示し、WKY と比較し SHR で減弱した。UTP 誘発弛緩反応は、内皮除去や、NOS 阻害薬処置により消失した。また、SHR 群と WKY 群で生じた弛緩反応の差は、P2Y₂receptor antagonist 処置あるいは、COX 阻害薬処置により消失した。頸動脈における PGE₂、PGF_{2a}、PGI₂遊離は、UTP 非存在・存在下いずれの条件でも SHR 群で増加していた (vs. WKY 群)。一方、頸動脈において WKY 群において UTP 刺激で TXA₂遊離は増加したが、SHR 群では変化が認められなかった。以上のことから、SHR 頸動脈では、UTP 誘発弛緩反応が減弱し、この減弱には、P2Y₂receptor シグナル、NO シグナルの減弱や血管収縮性 prostanoids が関与することが示唆された。

○筒井 正人¹⁾、加藤 香織²⁾、生越 貴明²⁾、矢寺 和博²⁾

1)琉球大学大学院医学研究科薬理学、2)産業医科大学医学部呼吸器内科学

肺には生理的状態と病的状態の両方において3種類の一酸化窒素(NO)合成酵素(nNOS, iNOS, eNOS)がすべて発現している。従来、呼吸器疾患における NOSs 系の役割が NOSs 阻害薬を用いて薬理学的に検討されてきた。しかし、NOSs 阻害薬は様々な非特異的作用を有するため、呼吸器疾患における NOSs 系の役割は未だ不明な点が多い。私達はこの点を NOSs 系完全欠損マウス(トリプル n/i/eNOSs^{-/-} マウス)を用いて検討した。本研究では、ブレオマイシン肺線維化モデル、低酸素性肺高血圧モデル、および卵白アルブミン気管支喘息モデルの3つの病態モデルを使用した。ブレオマイシン肺線維化モデルの研究では、野生型マウスと比較してトリプル NOSs^{-/-} マウスにおいて、肺線維化の増悪、炎症細胞浸潤の増加、および炎症性サイトカインレベルの増加を認めた。これらの結果から、NOSs 系は肺線維化において保護的役割を果たしていることが示唆された(*Respir Res* 2014)。低酸素性肺高血圧モデルの研究では、野生型マウスと比較してトリプル NOSs^{-/-} マウスにおいて、生存率の低下、肺高血圧の増悪、および肺動脈リモデリングの増悪を認め、さらに、骨髓置換実験では、野生型マウスの骨髓をトリプル NOSs^{-/-} マウスの骨髄細胞で置換すると低酸素性肺高血圧が増悪した。RNA sequencing 解析では、この機序に炎症や免疫を介した機序が関与していることが示唆された。これらの結果から、骨髄の NOSs 系が肺高血圧において保護的役割を果たしていることが示唆された(*Am J Res Crit Care Med* 2018)。一方、卵白アルブミン気管支喘息モデルの研究では、野生型マウスと比較してトリプル NOSs^{-/-} マウスにおいて、気管支壁肥厚の軽減、気管支粘液分泌量の低下、好酸球浸潤の低下、および炎症性サイトカインレベルの低下を認めた。これらの結果から、肺線維化や肺高血圧の病態とは異なり気管支喘息の病態においては NOSs 系は逆の傷害的役割を果たしていることが示唆された(*Lung* 2015)。私達は最近、無処置の生理的条件下のトリプル NOSs^{-/-} マウスにおいて肺 CT 値の低下、呼気終末肺容量の増加、および肺胞隔壁間距離の増加が認められるを見出し、自然発症の肺気腫が惹起されていることを明らかにした。CAGE sequencing 解析では、この機序の一部に Wnt/β-catenin シグナル伝達経路が関与している可能性が示された。これらの結果から、NOSs 系は肺気腫の発症予防に重要な役割を果たしていることが示唆された。以上の一連の研究結果から、NOSs 系の役割は同じ肺の臓器であっても病態が異なるれば異なると考えられ、NOSs 系は呼吸器疾患の成因において多様な役割を担っていることが示唆された。

血管平滑筋細胞における L 型電位依存性カルシウムチャネルと ストア作動性カルシウムチャネルの関係性解明

○富田 拓郎¹⁾、小林 誠¹⁾、川岸 裕幸¹⁾、中田 勉²⁾、山田 充彦¹⁾

1)信州大学医学部分子薬理学教室、2)信州大学基盤研究支援センター機器分析支援部門

血管平滑筋において細胞外からのカルシウム(Ca)流入の重要性は、興奮収縮連関および興奮転写連関と多岐にわたる。血管平滑筋におけるCa透過性チャネルはL型電位依存性Caチャネル(Cav1.2)、ストア作動性Caチャネル(SOC)、transient receptor potentialなど多く報告されている。しかしながら、これらチャネル間の相互作用あるいは相互排他作用が、どのように血管平滑筋の細胞応答を形成するのかは未だ明らかにされていない。本研究では、血管平滑筋細胞における、Cav1.2とSOCの相互作用およびその排他的活性化の分子メカニズムの解明を目的とした。血管平滑筋収縮におけるCav1.2とSOCの関係性を明らかにするため、各種因子に惹起される血管収縮にCav1.2とSOCの抑制が与える影響をラット摘出大動脈リング標本を用いた収縮試験により解析した。その結果、ノルアドレナリンはSOC、フェニレフリン、エンドセリンについては、Cav1.2とSOC双方、バソプレッシン(AVP)はCav1.2によるCa流入により平滑筋収縮を惹起させることを明らかにした。一方で、AVPに惹起される血管平滑筋かにおける神経栄養因子(NGF)のmRNA発現は、Cav1.2の関与はまったく見られずSOC活性が重要であることを明らかにした。即ち、AVPは、筋収縮と転写活性という異なる細胞応答において、Cav1.2とSOCを相互排他的に利用していることが示唆された。これまでにSOCの重要な制御因子であるSTIM1はSOCの活性化と共にCav1.2のチャネル活性を抑制することが報告されている。本研究においても、STIM1は、Cav1.2の形質膜表面での発現を制御する機能を有することを明らかにした。これらCav1.2とSTIM1の分子間相互作用が、如何に細胞応答の相互排他性につながるかを今後明らかにしていきたい。

担癌モデルマウスにおけるプロリン水酸化酵素阻害剤の腫瘍内血管に対する効果検討

○松永 慎司¹⁾、山口 一行¹⁾²⁾、徳留 健太郎¹⁾、山口 雄大¹⁾、富田 修平¹⁾

1)大阪市立大学大学院医学研究科分子病態薬理学、

2)大阪市立大学大学院医学研究科泌尿器病態学

腫瘍組織内には癌細胞のみならず血球系細胞や血管系の細胞など種々の細胞が存在している。腫瘍組織内を走向する血管は正常組織の血管と異なり、不規則かつ蛇行している。微小血管を構成する血管内皮細胞同士の結合は未熟であるため、血液漏出が生じる。また、これらの事象は組織間質圧の上昇、低酸素、低栄養の要因となり、腫瘍組織特異的な環境、つまり腫瘍微小環境形成に関与する。このような環境は癌治療において薬物送達効率を低下させるだけでなく、癌細胞の抗癌剤抵抗性、放射線抵抗性の一因となっており、癌治療を難渋なものとしている。我々はこれまでに、プロリン水酸化酵素(PHD)阻害薬が創傷治癒において血管新生を促進し、創傷回復を促進させることを見出している。このことから PHD 阻害薬は創傷治癒同様に腫瘍組織においても虚血部位での血管新生を促進させ組織血流を改善・回復し、組織低酸素を改善すると予想された。つまり、腫瘍内環境が改善されることで治療抵抗性が改善すると仮説を立てた。そこで本研究では腫瘍皮下移植マウスマルク用い PHD 阻害薬による腫瘍血管新生、腫瘍血管の正常化ならびに抗癌剤感受性について検討を行った。

【方法】マウス腫瘍皮下移植モデルは C57BL/6 マウス側腹部にマウス肺癌細胞株である lewis lung carcinoma (LLC) を皮下に移植することにより作製した。血管内皮細胞マーカーである CD31 の染色により腫瘍内の血管評価を行った。

【結果】 PHD 阻害薬投与マウス群では、非投与群に比し、単位面積当たりの血管数の低下、単位面積あたりの CD31 陽性領域の増加が認められた。さらに、PHD 阻害薬投与群では腫瘍組織中の周皮細胞の増加および血管内皮細胞間のタイトジャンクション形成増加が認められた。腫瘍組織内低酸素について低酸素プローブ用いて評価し、PHD 阻害薬投与群において有意な低酸素領域の低下が認められた。PHD 阻害薬投与後に抗癌剤投与を行ったところ、PHD 阻害薬／抗癌剤投与群に腫瘍増大の抑制が認められた。

【考察】 PHD 阻害薬投与により、無秩序に形成されている腫瘍血管は正常様の血管に再構成されるとともに、抗癌剤感受性が改善することが示唆された。これらの結果は腫瘍組織内の血管形成を正常様に再構成することにより治療抵抗性の改善ならびに抗癌剤の投与量を低減させること可能ではないかと考えられた。

O-15

Role of fatty acid-binding proteins (FABPs) in neurovascular units following brain ischemia-reperfusion in mice

○Kohji Fukunaga, Qingyun Guo

Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical Sciences

Fatty acid-binding proteins (FABPs) mediate lipid metabolism and participate neurotoxicity in neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease. In rodent brain, FABP3, FABP5 and FABP7 are expressed in the adult brain. However, the roles of these FABPs in neurovascular units following cerebral ischemia remains unclear. We previously reported that FABP3 triggers the neuronal cell death in Parkinson's disease (PD) and FABP3 inhibitor (MF1) ameliorates neuronal death in PD model mice (*Neuropharmacology* 2020;150:164–174). We here introduce novel FABP3 and FABP7 dual inhibitor (MF6) as novel neuroprotective drug. We first analyzed the ability of MF6 to ameliorate transient middle cerebral artery occlusion (tMCAO) and reperfusion-induced injury in mice. A single MF6 administration (3.0 mg/kg, per os) at 0.5 h post-reperfusion effectively reduced brain infarct volumes and neurological deficits. The protein-expression levels of FABP3, FABP5, and FABP7 in the brain gradually increased after tMCAO. Importantly, MF6 significantly suppressed infarct volumes and the elevation of FABP-expression levels at 12 h post-reperfusion. These data suggest that FABPs aggravate the infarct volumes after ischemic stroke and that inhibiting FABPs ameliorated the ischemic injury. Moreover, MF6 suppressed the inflammation-associated prostaglandin E2 levels through microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) expression in the ischemic hemispheres. Taken together, the results imply that the FABP3/7 dual inhibitor MF6 can potentially serve as a neuroprotective therapeutic for ischemic stroke.

Y I A 演題

圧負荷誘発心リモデリングにおいて保護作用を示す IV型コラーゲン α 2鎖分解産物 canstatin の活性部位の 探索及びバイオマーカーとしての有用性の検討

○杉山 彰、改正 茉侑奈、岡田 宗善、大谷 紘資、山脇 英之

北里大学獣医学部獣医薬理学研究室

【背景及び目的】 Canstatin は IV 型コラーゲン α 2鎖 C 末端断片（220 個のアミノ酸からなる）であり、正常心臓組織に高発現する。我々はこれまで、リコンビナント canstatin 投与がモノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおいて肺高血圧に影響を及ぼすことなく右心室の肥大や線維化、すなわち心リモデリングを抑制することを明らかにした（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にて発表）。しかしながら、これらの保護作用を示す canstatin の活性部位は不明である。Angiotensin II (Ang II) は全身性高血圧や肺高血圧などの圧負荷により誘発される心リモデリングにおいて重要な役割を担う。そこで本研究は canstatin の活性部位同定のため、リコンビナント canstatin 断片 [N 末端側 (N-canstatin)、中間部 (M-canstatin) 及び C 末端側 (C-canstatin)] が Ang II による *in vitro* での心リモデリングに対して保護的に働くか検討した。またモノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットにおける血漿 canstatin 濃度と右心肥大との相関を調べ、圧負荷誘発心リモデリングのバイオマーカーとしての応用可能性を検討した。

【方法】 Wistar ラットの心線維芽細胞あるいは新生仔心筋細胞に全長リコンビナント canstatin または canstatin 断片 (N-canstatin, M-canstatin 及び C-canstatin) (10 nM) を前処置した後に Ang II (1 μ M, 48 h) で刺激した。心線維芽細胞における I 型コラーゲン発現は Western blotting により、心筋細胞の肥大化は抗心筋トロポニン T 抗体を用いた免疫蛍光染色法により評価した。肺高血圧症モデルは Wistar ラットにモノクロタリン (60 mg/kg) を単回腹腔内投与し作製した。モノクロタリン投与 3 週後に心エコー検査及び採血を行った後に心臓を摘出し重量を測定した。血漿サンプル中の canstatin 濃度は enzyme linked immunosorbent assay により測定した。

【結果】 心線維芽細胞における Ang II 誘導性 I 型コラーゲン発現亢進に対し、全長 canstatin、N-canstatin 及び C-canstatin が抑制作用を示した。新生仔ラット心筋細胞における Ang II 誘導性細胞肥大に対し、全長 canstatin 及び N-canstatin が抑制作用を示した。一方、モノクロタリン誘発肺高血圧症モデルラットの血漿 canstatin 濃度は生理食塩水を投与した対照群と比べ減少した。対照群とモノクロタリン投与群全体における血漿 canstatin 濃度は肺高血圧の指標となる肺動脈血流加速時間 / 駆出時間比減少との相関 ($R=0.63$, $P < 0.05$) に比べ、右心室重量 / 体重比増加とより強い相関 ($R=-0.88$, $P < 0.01$) を示した。

【考察】 本研究結果から、canstatin の N 末端部分に抗線維化・抗心肥大作用、C 末端部分に抗線維化作用を示す活性部位が存在することが示唆された。また、血漿 canstatin 濃度低下が圧負荷誘発心肥大と強く相関することが明らかとなった。本研究成果は、圧負荷誘発心リモデリングの治療薬やバイオマーカーとしての canstatin の応用可能性を示す基礎的知見と考えられる。

アディポサイトカイン chemerin-9による 中枢性血圧制御を介した本態性高血圧症の病態機序

○山本 篤範¹⁾、松本 拳悟¹⁾、亀島 聰²⁾、山口 奈緒子³⁾、岡田 尚志郎³⁾、
岡田 宗善¹⁾、山脇 英之¹⁾

1) 北里大学獣医学部獣医薬理学研究室、2) 北里大学獣医学部小動物第1内科学研究室、

3) 愛知医科大学医学部薬理学講座

【背景・目的】 Chemerin は G タンパク質共役型受容体 chemokine-like receptor (CMKLR) 1 を介して炎症性反応や脂質代謝に関わるアディポサイトカインである。Chemerin は主に脂肪組織に発現するが、脳を含む他の全身臓器にも広く発現が認められる。当研究室は、chemerin の長期間腹腔内投与がマウスの収縮期血圧を上昇させる事を明らかにした (AJP-Heart, 2015)。脳内には血圧制御に重要な心血管運動中枢が存在し交感神経を介して血圧を制御する。中枢性の血圧制御機構の異常は高血圧症の病態において重要な役割を果たす。血中 chemerin 濃度の上昇は、末梢臓器(血管系)を介して高血圧の発症・進展に寄与するが、脳内における chemerin の役割は検討されていない。本研究は chemerin の活性断片 chemerin-9 による中枢性血圧制御のメカニズム、及び本態性高血圧症の病態における chemerin の役割を解明することを目的とした。

【方法】 イソフルラン麻酔下の正常 Wistar ラットに CMKLR1 small interfering (si) RNA または control (cont) siRNA を投与 (intracerebroventricular injection ; i. c. v., 3日間) した後、chemerin-9 急性 i. c. v. による全身血圧の変化を頸動脈カニューレンション法により、血清中アドレナリン濃度を HPLC 法により測定した。高血圧症モデルラット (Spontaneously Hypertensive Rat ; SHR) 及び対照の Wistar Kyoto Rat (WKY) の摘出脳組織からタンパク質を抽出しウエスタンプロット法により CMKLR1 タンパク質発現を検討した。更に SHR 及び WKY へ CMKLR1 siRNA または cont siRNA を投与 (i. c. v., 3日間) した後、ティルカフ法を用いて収縮期血圧を測定した。

【結果】 Cont siRNA を投与した正常 Wistar ラットにおいて、chemerin-9 急性 i. c. v. は投与 2-4 分後をピークとして平均血圧を有意に上昇させたが、CMKLR1 siRNA 投与ラットにおいては chemerin-9 による昇圧作用は消失した。また cont siRNA 投与ラットにおいて、chemerin-9 急性 i. c. v. により血清中アドレナリン濃度が増加したが、CMKLR1 siRNA 投与ラットにおいては変化しなかった。WKY と比較して SHR の脳室周囲組織における CMKLR1 タンパク質発現は増加していた。SHR において CMKLR1 siRNA 投与は収縮期血圧を有意に低下させた。

【結論】 Chemerin-9 は脳室周囲に発現する CMKLR1 に作用し、末梢交感神経を活性化することでアドレナリンの産生を介して昇圧作用を誘導することが初めて明らかとなった (Pflugers-Archiv, 2020)。また、この作用は SHR において亢進していると考えられることから、中枢の chemerin/CMKLR1 は本態性高血圧症の病態において重要な役割を果たすことが示唆された。

Ca²⁺ 活性化 Cl⁻ チャネル TMEM16A の BBB バリア機能に対する寄与の解明

○鈴木 貴久¹⁾、安本 美貴¹⁾、鈴木 良明¹⁾、浅井 清文²⁾、今泉 祐治¹⁾、山村 寿男¹⁾

1)名古屋市立大学大学院薬学研究科細胞分子薬効解析学分野、

2)名古屋市立大学大学院医学研究科分子神経生物学分野

【背景・目的】 血液脳関門 (BBB) は、脳微小血管内皮細胞 (BCECs) 同士の密着結合により形成されるバリア機能により、循環血液中から脳への物質の移行を制限することで脳の高い恒常性維持に寄与する。BBB におけるバリア機能は、その BCECs の細胞死と細胞増殖のバランスが重要であることが報告されているが、BCECs 機能に関与するイオンチャネルについての研究は少数である。そこで、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 Ca²⁺ によって活性が制御される Ca²⁺ 活性化 Cl⁻ (Cl_{Ca}) チャネル TMEM16A 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 TMEM16B が知られており、様々な細胞機能に関与している。本研究では、ウシ脳微小血管内皮細胞株 (t-BBEC117 細胞) 及びマウス脳微小血管内皮細胞 (mBCECs) を用いて、BCECs の細胞機能への TMEM16A チャネルの寄与を明らかにすることを目指した。

【方法・結果】 ウシ脳微小血管内皮細胞株 (t-BBEC117 細胞) 及び雄性 C57BL/6 マウスの大脳から単離した脳微小血管内皮細胞 (mBCECs) を用いた。t-BBEC117 細胞及び mBCECs において、TMEM16 遺伝子群の発現を解析した結果、mRNA 及びタンパク質レベルで TMEM16A が高発現していた。また、ホールセルパッチクランプ法を用いた電気生理学的解析では、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 100 μM ニフルミ酸 (NFA) 及び TMEM16A チャネル特異的阻害薬である 10 μM T16A_{inh}-A01 (T16A) や TMEM16A siRNA ノックダウンにより有意に抑制された。また、TMEM16A siRNA 導入細胞において静止膜電位が過分極側にシフトし、静止膜電位形成への寄与が明らかとなった。さらに、静止時の細胞内 Ca²⁺ 濃度 ([Ca²⁺]_{cyt}) は、TMEM16A siRNA ノックダウンにより有意に上昇し、[Ca²⁺]_{cyt} の調節に TMEM16A が関与することが示唆された。さらに、細胞増殖及び細胞遊走能に対する TMEM16A の寄与について解析した結果、細胞増殖及び細胞遊走は NFA や T16A 及び TMEM16A siRNA ノックダウンにより抑制された。最後に、BBB バリア機能の指標である経内皮電気抵抗 (TEER) 値を測定したところ、NFA や T16A 及び TMEM16A siRNA ノックダウンにより TEER 値が有意に低下した。

【結論・考察】 以上より、BCECs において発現する TMEM16A チャネルが静止時の膜電位形成や [Ca²⁺]_{cyt} を調節することで細胞増殖及び細胞遊走、BBB バリア機能に関与することが明らかとなった。本研究結果から、TMEM16A チャネルは BBB バリア機能維持に重要や役割を持つことが示唆される。内皮機能異常による BBB 崩壊が脳血管疾患等に繋がることが知られているため、本研究はその病態形成メカニズムの解明に重要な知見となり得る。

○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-AW) の合併により、人工呼吸管理や入院期間の長期化を招き、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、2つのモデルを用いて ICU-AW 病態を解析した。

まず、重症 ARDS 超急性期における ICU-AW 病態を解析するため、塩酸気管内投与による重症 ARDS モデルを作製した。野生型マウスの気管内に塩酸を投与後、人工呼吸器を装着、経時的に呼吸機能を測定し、4時間後に肺、下肢筋をサンプリングした。重症 ARDS モデルにおいて、呼吸機能は経時に悪化し、コントロールと比較し肺ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色では肺傷害が高度で、炎症性サイトカイン mRNA 発現も有意に上昇しており、重度の肺傷害が惹起されたことが確認された。筋重量、筋線維の面積はコントロールと有意差なく、筋萎縮は来していなかった。しかし筋萎縮関連遺伝子 mRNA 発現は重症 ARDS モデルにおいて有意に上昇していた。筋 RNAseq を行ったところ、重症 ARDS モデルにおいて、Apelin シグナル経路が抑制されていた。この結果から、重症 ARDS では超急性期から筋萎縮関連遺伝子の発現が上昇し、Apelin シグナル経路が抑制されることが分かった。

次に、ARDS 垂急性期における ICU-AW 病態を解析するため、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 モデルを作製した。野生型マウスを、非下肢固定 + 非 ARDS 群、下肢固定 + 非 ARDS 群、非下肢固定 + ARDS 群、下肢固定 + ARDS 群の4群に分けて、覚醒下に飼育し体重変化、生存率を観察した。1週間後に呼吸機能測定を行い、肺、下肢筋をサンプリングした。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、肺炎性サイトカイン mRNA 発現も高度であった。筋病変に関しては下肢固定 + 非 ARDS 群、非下肢固定 + ARDS 群では非固定 + 非 ARDS 群と比較し、筋重量は軽く、筋萎縮関連遺伝子発現は上昇していたが、下肢固定 + ARDS 群においてその変化はより高度であった。筋 RNAseq では、非下肢固定 + ARDS 群、下肢固定 + ARDS 群で、非固定 + 非 ARDS 群と比較し、Apelin シグナル経路が抑制されており、非下肢固定 + ARDS 群と下肢固定 + ARDS 群の比較では下肢固定 + ARDS 群でより抑制されていた。この結果から、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たことから、筋萎縮が ARDS の病態に影響を及ぼしている可能性が示唆された。また、ARDS 群では Apelin 経路が抑制され、筋萎縮を誘導するとより抑制されることが分かった。

現在、Apelin 経路に着目し、ICU-AW 病態に対する役割や臓器連関への影響を解析中である。

Eukaryotic elongation factor 2 kinase 阻害薬 A484954 が 血管周囲交感神経を介した摘出血管収縮に及ぼす影響

○兒玉 朋子、大谷 紘資、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・目的】 血管緊張性は主に血管外膜上に分布する血管周囲神経により調節される。血管周囲神経は noradrenaline (NA) を伝達物質とする交感神経、nitric oxide (NO) を放出する NO 作動性神経、NO やカルシトニン遺伝子関連ペプチドを伝達物質とする非アドレナリン・非コリン作動性 (non-adrenergic non-cholinergic : NANC) 神経の3つに分類される。このように末梢血管は NA 作動性の収縮性神経と NO 作動性の拡張性神経の拮抗的な二重支配を受けている。Eukaryotic elongation factor 2 (eEF2) kinase (eEF2K) は特異的基質である eEF2 をリン酸化することでタンパク質翻訳を抑制性に制御するタンパク質キナーゼである。当研究室は高血圧症モデルラットである spontaneously hypertensive rats (SHR) 摘出腸間膜動脈において、eEF2K 選択的阻害薬 A484954 が内皮依存性血管拡張を介して降圧作用を誘導することを明らかにした。SHR の血圧上昇機序の1つとして交感神経活性の増大がある。このことから eEF2K が交感神経活性にも影響を及ぼす可能性が考えられるが、検討されていない。本研究は、A484954 による eEF2K 活性阻害が血管周囲交感神経を介した血管収縮に及ぼす影響を検討した。

【方法】 6-7週齢雄性 Wistar ラット及び9-10週齢雄性 SHR から神経付着摘出腎動脈標本を作製し、マグヌス法で経壁電気刺激 (transmural nerve stimulation : TNS) による収縮張力の変化を測定した。

【結果】 Wistar ラット摘出腎動脈において、A484954 (10 μ M) 前処置は TNS 誘導性収縮反応を抑制した。NO 合成酵素阻害薬 L-NAME (300 μ M) 前処置は A484954 による TNS 誘導性収縮反応の抑制を解除したが、 β アドレナリン受容体遮断薬 propranolol (1 μ M) 及び α_2 アドレナリン受容体遮断薬 yohimbine (1 μ M) 前処置は影響を及ぼさなかった。SHR 摘出腎動脈標本における TNS 誘導性収縮反応は Wistar ラットと比較して大きく、A484954 (10 μ M) 前処置は収縮反応を抑制した。更に、この A484954 による収縮抑制作用は Wistar ラットと比べて SHR の腎動脈で大きかった。

【考察】 A484954 は NO 作動性神経または NANC 作動性神経から NO を遊離させ、交感神経由来の NA を介した TNS 誘導性収縮反応をシナプス後に抑制することが示唆された。更にこの抑制作用は高血圧症モデルである SHR でより大きいことから、A484954 による eEF2K 活性阻害が高血圧症治療の新たな標的となることも示唆された。

慢性房室ブロックモデル動物による CiPA in silico モデルでの評価結果の検証

○後藤 愛¹⁾、廣川 佳貴¹⁾、坂本 憲吾²⁾、布井 啓雄³⁾、神林 隆一³⁾、
長澤(萩原) 美帆子³⁾、中瀬古(泉) 寛子¹⁾⁽³⁾、松本 明郎⁴⁾、武井 義則⁵⁾、
川合 真一⁶⁾、杉山 篤¹⁾⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

1)東邦大学大学院医学研究科、2)株式会社イナリサーチ、3)東邦大学医学部薬理学講座、
4)東邦大学医学部加齢薬理学講座、5)東邦大学医学部細胞治療学講座、
6)東邦大学医学部炎症・疼痛制御学講座

【背景・目的】包括的 in vitro 催不整脈アッセイ (CiPA) は、日米 EU 医薬品規制調和会議 (ICH) S7B ガイドラインに基づく試験の精度を向上させるために提案されたものであり、候補化合物のイオンチャネルに対する作用を in silico モデルで分析することにより催不整脈リスクを予測する。CiPA における催不整脈リスク評価の結果は過去の慢性房室ブロック (AVB) 犬モデルの結果に定性的には類似したが、定量的に一致しない部分があった。例えば代表的な化合物の催不整脈リスクは、CiPA in silico モデルでは bepridil(高リスク) > dl-sotalol(高リスク) > cisapride(中リスク) であったが、慢性 AVB 犬では dl-sotalol(高リスク) > cisapride(高リスク) > bepridil(中リスク) であった。両者の定量的リスク評価が一致しない原因を解明するために、慢性 AVB 犬よりもヒトと代謝酵素の発現が類似する慢性 AVB サルを用いて bepridil、dl-sotalol、cisapride および verapamil の催不整脈リスクを評価した。

【方法】雌雄カニクイザルを 5% pentobarbital (25 mg/kg, i. v.) で全身麻酔し、カテーテル焼灼法を用いて、房室ブロックを作成した。術後 12か月以上経過した個体にホルター心電計を装着し、bepridil (0, 10 および 100 mg/kg、各 n=4)、dl-sotalol (0, 1, 3 および 10 mg/kg、各 n=5)、cisapride (0, 1 および 5 mg/kg、各 n=5) および verapamil (0, 1.5, 15 および 75 mg/kg、各 n=4) を 1 週間以上の投与間隔をあけ、無麻酔下で経口単回投与した。薬物投与 1 時間前から投与後 24 時間までの心電図を記録した。

【結果】Bepridil (100 mg/kg)、dl-sotalol (1, 3 および 10 mg/kg) および cisapride (5 mg/kg) は $\Delta \Delta QTc$ (= ΔQTc [被験薬] - ΔQTc [溶媒]) を有意に延長したが、verapamil はいずれの用量においても $\Delta \Delta QTc$ を延長しなかった。Bepridil (100 mg/kg) は 4 例中 2 例、dl-sotalol (10 mg/kg) は 5 例中 5 例、cisapride (5 mg/kg) は 5 例中 2 例で TdP を誘発した。一方、verapamil は致死性心室不整脈を誘発しなかった。したがって慢性 AVB サルにおける催不整脈リスクは dl-sotalol(高リスク) > bepridil(中リスク) > cisapride(中リスク) > verapamil(低リスク) の順であった。

【結語】Bepridil は CiPA in silico モデルでは高リスクであったが、慢性 AVB サルおよび慢性 AVB 犬では中リスクであった。CiPA in silico モデルは bepridil の自律神経反射によるイオンチャネル機能の修飾作用を考慮していないことが、今回観察された催不整脈リスクの違いに寄与していると考えられた。Cisapride は慢性 AVB 犬では高リスクであったが、慢性 AVB サルでは中リスクであった。Cisapride はヒトでは CYP3A4 により代謝されるが、イヌでは同様の機能を有する代謝酵素を欠くため、血中濃度が上昇した可能性がある。以上より、in vivo 催不整脈モデル (イヌ、サル) は CiPA in silico モデルを補完し、より精度の高い定量的风险評価の実施を可能にすると考えられた。

○若井 恵里、鈴村 祐矢、西村 有平

三重大学大学院医学系研究科統合薬理学講座

シスプラチンは様々ながらんに適応を有する白金化合物であるが、副作用として腎障害を引き起こすことが臨床上大きな問題となる。シスプラチンによる腎障害予防として、大量補液やマグネシウム投与が行われているが、シスプラチン誘導性腎障害のメカニズムには不明な点も多く残されており、病態解明と新たな保護薬開発が求められている。本研究では、公共データベースを利用して、1) シスプラチン誘導性腎障害における遺伝子発現シグネチャーを同定し、2) この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を同定し、3) これらの薬物の中で、シスプラチン誘導性腎障害の自発報告のオッズ比を低下させる薬物を同定した。さらに、三重大学医学部附属病院の電子カルテを用いたリアルワールドデータ解析により、同定された薬物のシスプラチン誘導性腎障害に対する保護作用を検討した。その結果、5-HT3拮抗薬であるパロノセトロンが、シスプラチンによる腎障害を有意に抑制することを見出した。本研究で用いたアプローチは、様々な薬物性腎障害に対する保護薬の探索にも有用であると考えられる。

○大谷 紘資、岡田 宗善、山脇 英之

北里大学獣医学部獣医薬理学研究室

直径が50～150 nm の細胞外小胞 (small EV) は内部に多様な分子を含む球状粒子であり、様々な経路を介して細胞間における情報のやり取りを担うことが明らかとなっている。近年、がん・中枢神経障害のみならず心不全や肺高血圧症などの心血管疾患における small EV の病態制御機構が次々と明らかになっているが、全身性高血圧症における small EV の役割解明は十分でない。そこで本研究では、モデル動物の自然発症高血圧ラット (SHR) において、血中 small EV が血圧や心血管系に及ぼす影響と性質 (サイズ・マーカー分子発現) の変化を明らかにすることを目的として、SHR と正常対照である Wistar Kyoto ラット (WKY) との間で血中 small EV の比較解析を行った。まず、超遠心分離法によって WKY と SHR の血漿から直径50～150 nm の small EV を単離して、WKY と SHR に4～10週齢の間毎週腹腔内投与し、血圧を測定した。その結果、SHR の血漿 small EV 投与によって WKY の収縮期血圧が上昇し、WKY の血漿 small EV 投与により SHR の収縮血圧の上昇が抑制されることが明らかとなった (BBRC 2018)。WKY と SHR の small EV における性質の変化を詳細に解析するために、ラット血漿由来 small EV の単離方法を改良し、収率と純度を上げることに成功した (IJMS 2019)。この新規の方法 (PEG-UC 法) により単離した WKY と SHR の血漿 small EV の濃度と直径を電気抵抗ナノパルス法で比較すると、系統間で差は認められなかった。しかし、系統によらず5週齢と比較して15週齢のラット small EV の平均直径が増大し、直径150 nm 以下の粒子の割合が低下していた。また、血漿 small EV における EV マーカータンパク質発現を Western blotting によって解析したところ、CD9 及び TSG101 のタンパク質発現量が15週齢のラット血漿 small EV で増加していた。一方で、週齢によらず WKY 血漿 small EV と比較して SHR 血漿 small EV では CD81 タンパク質発現量が低下していた。そこで、Western blotting により全身臓器における CD81 タンパク質発現量を比較したところ、SHR の心臓左心室及び骨格筋において CD81 タンパク質の発現量が低下していたことから、SHR の血中 small EV はこれらの臓器由来であることが示唆された。CD81 は small EV へのタンパク質搭載に関わることから、CD81 発現量の低下した SHR の small EV では構成タンパク質群が変化しており、これが SHR における高血圧症病態に関与している可能性が考えられた。

アンジオテンシンⅡ 1型受容体- β アレスチン経路を活性化する 小児心不全治療薬の開発

○川岸 裕幸¹⁾、柏原 俊英²⁾、富田 拓郎²⁾、中田 勉³⁾、山田 充彦²⁾

1)信州大学先鋭領域融合研究群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部門

小児心不全は小児の重要な死因であるが、多彩な病因ゆえに大規模臨床治験が困難で、世界的にも良い治療薬は開発されていない。

これまでに我々は、アンジオテンシンⅡ 1型受容体(AT₁R)- β アレスチン経路のバイアスアゴニスト(BBA)が心臓のL型Ca²⁺チャネル(LTCC)を活性化することを報告した。そして最近、このBBAが新生児マウス心臓の陽性変力作用を誘導することを見出した。一方、心拍数、酸素消費量や活性酸素産生、およびアルドステロンの分泌については、BBAの影響はほとんど見られなかった。このBBAによる強心作用は、ヒトiPS細胞由来的心筋細胞でも確認された。さらに、ヒト心筋症モデルマウスにおいて、新生児にBBAを投与することで、強心作用が誘導された。以上のことから、BBAはAT₁Rを介し、心臓のLTCCの活性化することで有意な強心作用を誘導することが示された。

また、この心筋症モデルは、生後30日以内に約9割が致死となる。生後1日目からBBAを継続投与したところ、生後30日目の時点において、その生命予後が有意に改善された。したがって、BBAは小児心不全に対し新たな治療薬となることが強く示唆された。現在は、この経路を介した小児心不全治療薬の開発を目指し、小分子BBAの探索研究について進めている。

○相澤 風花¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、合田 光寛¹⁾²⁾、神田 将哉¹⁾²⁾、吉岡 俊彦¹⁾²⁾、
吉田 愛美²⁾、新村 貴博²⁾、八木 健太⁴⁾、濱野 裕章¹⁾、岡田 直人¹⁾、
座間味 義人¹⁾²⁾、石澤 有紀³⁾、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分野、
3)徳島大学 AWA サポートセンター、4)徳島大学病院総合臨床研究センター

【目的】シスプラチンは多くの固形がんの標準治療に用いられているキードラッグであり、副作用として悪心・嘔吐および腎障害が高頻度で認められる。シスプラチン誘発腎障害の要因の一つである腎臓近位尿細管のシスプラチンの排泄には Multidrug and toxin extrusion (MATE)型輸送体が関与することが知られている。シスプラチン含有レジメンにて併用される制吐剤である5-HT₃受容体拮抗薬には、第一世代のオンダンセトロン、第二世代のパロノセトロンなど多くの種類があり、オンダンセトロンは MATE 型輸送体を介して輸送されることが知られている。これまでにモデルマウスを用いた検討からオンダンセトロンがシスプラチン誘発腎障害発症のリスク因子となる可能性が示唆されているが詳細は不明である。本研究では、臨床で用いられている各種5-HT₃受容体拮抗薬のシスプラチン誘発腎障害に対する影響を検討した。

【方法】C57BL/6系統雄性マウスにシスプラチン(15 mg/kg, i. p.)を投与し、シスプラチン誘発腎障害モデルを作製した。各種5-HT₃受容体拮抗薬はシスプラチン投与30分前にi. p. 投与した。腎障害は各種腎機能パラメーターの測定、および腎組織の HE 染色を用いて評価した。腎組織中および血中シスプラチン量は原子吸光光度計を用いて測定した。実臨床における各種5-HT₃受容体拮抗薬のシスプラチン誘発腎障害に対する影響は、FAERS(大規模副作用症例報告データベース)を用いて、2007年第1四半期～2017年第1四半期における症例報告から急性腎障害発生頻度の報告オッズ比を算出し評価した。

【結果】シスプラチン誘発腎障害は、シスプラチン単独投与群と比較して、オンダンセトロン併用群において有意に増悪したが、パロノセトロン併用群ではシスプラチン単独群と同程度であった。腎組織中のシスプラチン量は、シスプラチン単独投与群と比較して、オンダンセトロン併用群において有意に増加したがパロノセトロン併用群では変化が認められなかった。一方で、血中におけるシスプラチン量にはなんら影響を及ぼさなかった。FAERS 解析の結果、シスプラチンと第一世代5-HT₃受容体拮抗薬との併用によって腎障害の報告オッズ比が1より大きくなることが明らかになった。

【考察】本研究の結果より、第二世代5-HT₃受容体拮抗薬は第一世代と比較してシスプラチニン誘発腎障害に対する影響が少ない可能性が示唆される。

○市田 悠¹⁾、椎森 仁美¹⁾、貫和 亮太¹⁾、久場 敬司²⁾、今井 由美子¹⁾

1)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)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

ヒトのゲノムは約2メートルの長さであるが、直径わずか数マイクロメートル程度の細胞核内に包括されており、この限られた空間内で転写や複製などが複雑に制御されている。近年の研究により、クロマチンは、コンパートメント、Topologically Associating Domains (TADs) 及びループなどの3次元構造をとっていることが分かつてきた。個々の TAD 及びループ構造には、活性型のヒストン修飾 (H3K27ac や H3K4me3など) が付加された“A”コンパートメントと、抑制型のヒストン修飾 (H3K9me3 や H3K27me3など) が付加された“B”コンパートメントに分離され、これらの境界は、バウンダリーエレメントに結合するCCCTC 結合因子 (CTCF) やコヒーチン複合体によって形成される。

インフルエンザウイルスは宿主に感染すると宿主転写機構を乗っ取り、ウイルスの増殖を促す。興味深いことに、インフルエンザウイルスの転写・複製は感染細胞の核内で行われ、これによりウイルスタンパク質は宿主のエピジェネティクスを介した転写制御に影響を及ぼす可能性が考えられる。しかしながら、インフルエンザウイルス感染が核内の宿主のクロマチンの空間配置および3D構造にどのように影響を与えるのかについては不明である。

本研究では、ChIP-seq 法により、インフルエンザウイルス感染によって宿主の特定の遺伝子領域におけるヒストン修飾が変化することが示された。そこで、我々はヒストン修飾が変化した遺伝子領域に焦点を当て、クロマチン3D構造の変化について検証した。我々はクロマチン3D構造の解析法として、次世代シーケンス解析を用いた3C (Chromosome Conformation Capture) 法を基に、数 kb の解像度で A/B コンパートメントの分布、TAD やループ構造を解析できる方法である circular chromosome conformation capture-sequencing (4C-seq) および Hi-C を用いた。これらの方法により、インフルエンザウイルス感染によってクロマチン間の相互作用の変化や TADs および A/B コンパートメント形成の動的変化が示された。さらにこの領域はインフルエンザウイルスの増殖に必須の領域であることがわかった。従って、我々の結果は、インフルエンザウイルス感染に対する宿主クロマチン3D構造の動的変化を示しており、これはインフルエンザウイルス感染との新規治療標的となり得ることが示唆された。

○椎森 仁美¹⁾、市田 悠¹⁾、貫和 亮太¹⁾、藤原 由起¹⁾、久場 敬司²⁾、
今井 由美子¹⁾

1) 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) 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

インフルエンザウイルスの転写・複製は感染した宿主細胞の核内で行われる。そのためインフルエンザウイルス感染に伴って、ヒストンの翻訳後修飾を含む宿主のエピジェネティックな制御機構が影響を受ける可能性が考えられる。ヒストン修飾の一つであるヒストンタンパク質のユビキチン化は、転写伸長やDNA修復に関与することが報告されている。しかし、インフルエンザウイルス感染における宿主のヒストンタンパク質のユビキチン化状態、またヒストンユビキチン化のインフルエンザの病態における役割はわかっていない。

CCR4-NOT複合体はユビキチン転移酵素CNOT4を有し、タンパク質のユビキチン化に関わっていることが知られている。今回、ユビキチン転移酵素活性に必須なCNOT4のRINGドメインに変異をもつ細胞(L16A)では、野生型細胞に比べインフルエンザウイルスの増殖が亢進していることを見出した。さらに、CNOT4ヘテロノックアウトマウスでは、野生型マウスに比べ、インフルエンザウイルス感染後の生存率が悪化していた。これらの結果は、宿主のユビキチン転移反応がインフルエンザウイルスの複製を抑制することを示唆する。また、CNOT4 RINGドメイン依存的に、ヒストンH2Bタンパク質のユビキチン化が促進されることを明らかにした。ヒストンH2Bのユビキチン化は、ヌクレオソームの立体構造の変化を引き起こし、ヒストンH3のメチル化を促進することが報告されている。そこで、ヒストンH3のメチル化状態を解析した結果、CNOT4 RINGドメイン変異細胞では、H3メチル化レベルが低下していた。さらに、同ドメインはウイルスタンパク質や宿主のヒストンH3修飾酵素と相互作用し、これらの因子のユビキチン化にも関与することがわかった。これらのことから、CNOT4はヒストンH2Bのユビキチン化及びヒストン修飾因子のユビキチン化を介して、インフルエンザウイルスの複製に関わっている可能性が示唆された。

日本循環薬理学会会則

第1章 総 則

- 第1条 本会は日本循環薬理学会 (Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology) と称する。
- 第2条 本会の事務局を〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1 香川大学医学部薬理学講座内 (TEL : 087-891-2125 FAX : 087-891-2126) に置く。

第2章 目的および事業

- 第3条 本会は、循環薬理学の研究の発展を図るとともに、会員の相互の連携および関連機関との連絡を保ち、広く知識の交流に努めることを目的とする。
- 第4条 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。
- 1) 学術集会、講演会などの開催
 - 2) 関係学術団体との連絡および調整
 - 3) 循環薬理学に関する国際交流
 - 4) その他本会の目的達成のために必要な事業

第3章 会 員

- 第5条 本会会員は本会の目的に協力するもので次の通りとする。
- 1) 一般会員：医学、薬学、歯学、農学、獣医学、理学、工学その他関連領域の研究者で本会の目的に賛同する者
 - 2) 賛助会員：本会の事業を援助する個人又は法人
 - 3) 永年会員：循環薬理学の分野で貢献した者で、幹事会の承認を得た者
 - 4) 名誉会員：本会の発展に特に功績のあった者で、幹事会の承認を得た者
- 第6条 会員になろうとする者は所定の入会申込書で本会事務局に申し込むこととする。
- 第7条 会員は幹事会で別に定める会費を入会時及び毎年納入しなければならない。
2. 名誉会員及び永年会員は会費を納めることを要しない。
 3. 既納の会費は、いかなる事由があっても返還しない。
- 第8条 会員は、次の事由によってその資格を喪失する。
- 1) 退会したとき
 - 2) 2年を超えて会費を滞納したとき
- 第9条 会員が退会しようとするときは、退会届を書面にて本会事務局に提出しなければならない。

第4章 役 員

- 第10条 本会に次の役員を置く。
- 1) 会長 1名
 - 2) 当番幹事 1名
 - 3) 幹事 20名程度
 - 4) 監事 2名
 - 5) 事務担当委員 若干名
- 第11条 会長は幹事の互選によって選出され、会務を統括し、幹事会の議長となる。
- 第12条 幹事は幹事会の推薦によって選出され、会長が任命する。
- 第13条 幹事は幹事会を構成し、会の運営、庶務その他の業務を分担する。

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

第5章 会 計

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

第6章 附 則

- 1) 本会則の変更は幹事会の議を経ておこなう。
- 2) 本会則は、平成10年11月27日から施行する。
- 3) 本会則の改正は、平成15年12月5日から施行する。
- 4) 本会則の改正は、平成18年12月1日から施行する。
- 5) 本会則の改正は、平成26年12月6日から施行する。
- 6) 本会則の改正は、平成29年1月1日から施行する。

会費規定

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

附 則 本規定は平成26年12月6日から施行する。

会費規定運用細則

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

附 則 本細則は平成26年12月6日から施行する。

休会規定

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

附 則 本規定は平成26年12月6日から施行する。

日本循環薬理学会 役員名簿

(2020年4月15日現在)

氏 名(役職)	所属あるいは連絡先
吉栖 正典(会長)(第25回)	奈良県立医科大学 薬理学講座
光山 勝慶(幹事)	熊本大学大学院 生命科学研究所 総合医薬科学部門 薬物治療設計学講座 生体機能薬理学分野
石井 邦明(幹事)(監事)(第24回)	山形大学 医学部 薬理学講座
山田 充彦(幹事)(監事)(第26回)	信州大学 医学部 分子薬理学教室
井上 隆司(幹事)(第23回)	福岡大学大学院 医学研究科 人体生物系 細胞分子制御学
杉山 篤(幹事)(第28回)	東邦大学 医学部 薬理学講座
西山 成(幹事)(事務局)(第29回)	香川大学 医学部 薬理学講座
中田 徹男(幹事)(第31回予定)	京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野
古川 哲史(幹事)	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体情報薬理学
今井由美子(幹事)	医薬基盤・健康・栄養研究所 感染病態制御ワクチンプロジェクト
高井 真司(幹事)	大阪医科大学大学院 医学研究科 創薬医学講座
赤羽 悟美(幹事)	東邦大学 医学部 生理学講座 統合生理学分野
筒井 正人(幹事)	琉球大学大学院 医学研究科 薬理学
沢村 達也(幹事)	信州大学学術研究院 医学系 分子病態学教室
久場 敬司(幹事)(第30回)	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(幹事)	九州大学大学院 薬学研究院 創薬育薬研究施設統括室
石澤 啓介(幹事)	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(幹事)	鳥取大学 医学部 薬理学・薬物療法学教室
黒川 淑子(幹事)	静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学教室
山脇 英之(幹事)	北里大学 獣医学部 獣医薬理学研究室

日本循環薬理学会 名誉会員名簿

(2020年4月15日現在)

氏名	所属あるいは連絡先
戸田 昇（第1回）	滋賀医科大学(名誉教授)／トヤマ循環器病治療薬研究所
安孫子 保（第2回）	旭川医科大学(名誉教授)／老人保健施設 愛善ハイツ
三須 良実	横浜市立大学(名誉教授)
菅野 盛夫（第6回）	北海道大学(名誉教授)
斎藤 秀哉（第3回）	北海道大学(名誉教授)
橋本敬太郎（第4回）	山梨大学(名誉教授)
宮崎 瑞夫（第5回）	大阪医科大学(名誉教授)／医療法人 清恵会
安部 陽一（第7回）	香川大学(名誉教授)／医療法人錦秀会オーリーブ高松メディカルクリニック(センタ長)
唐木 英明（第8回）	東京大学(名誉教授)／公益財団法人 食の安全・安心財団(理事長)
遠藤 政夫（第9回）	山形大学(名誉教授)
竹尾 聰（第10回）	東京薬科大学(名誉教授)
中山 貢一（第14回）	静岡県立大学(名誉教授)
長尾 拓	東京大学(名誉教授)
川崎 博巳（第21回）	松山大学 薬学部 臨床薬学教育センター(教授)
元村 成	弘前大学(名誉教授)／医療法人 誠仁会 尾野病院 理事長
岩尾 洋（第13回）	四天王寺大学 教育学部 教育学科(学長)
岡村 富夫（第12回）	滋賀医科大学(名誉教授)
飯野 正光（第16回）	日本大学 医学部 細胞分子薬理学部門(特任教授)
中谷 晴昭（第18回）	千葉大学(理事)
三輪 聰一（第20回）	公立豊岡病院(病院長)
倉智 嘉久（第17回）	大阪大学大学院 医学系研究科 医学専攻 病態制御医学 薬理学講座 分子細胞薬理
玉置 俊晃（第15回）	徳島大学(名誉教授)／阿南医療センター 院長
服部 裕一（第22回）	富山大学(名誉教授)／北海道医療大学先進研究推進センター(客員教授)／医療法人社団尾谷内科(名誉院長)
今泉 祐治（第27回）	名古屋市立大学大学院 薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野

日本循環薬理学会 永年会員名簿

(2020年4月15日現在)

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

謝　　辞

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

第30回日本循環薬理学会 当番幹事 久場 敬司

スポンサー・ドシンポジウム共催

日本新薬株式会社

ランチョンセミナー共催

第一三共株式会社

寄付金

グラクソ・スミスクライン株式会社

財団助成

一般財団法人 丁酉会

後　援

公益社団法人 日本薬理学会

一般社団法人 日本生理学会

公益社団法人 日本生化学会

秋田市

広　告

アステラス製薬株式会社

アストラゼネカ株式会社

アムジェン株式会社

大塚製薬株式会社

小野薬品工業株式会社

株式会社十字屋

株式会社南部医理科

協和キリン株式会社

興和株式会社

第一三共株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

東北化学薬品株式会社

トーアエイヨー株式会社

日本ベーリングガーインゲルハイム株式会社

ノバルティス ファーマ株式会社

ファイザー株式会社

ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社

持田製薬株式会社

ヤンセンファーマ株式会社

(五十音順 敬称略 令和2年10月29日現在)

第30回日本循環薬理学会 口演要旨集

当番幹事：久場 敬司

事務局：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
〒010-8543 秋田市本道1-1-1
TEL：018-884-6075
FAX：018-884-6443
E-mail：jacp30@med.akita-u.ac.jp

出版：株式会社セカンド
〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025
<https://secand.jp/>

東北化学薬品株式会社

八戸支店 TEL : 0178-43-9236 FAX : 0178-44-7629
青森支店 TEL : 017-738-4451 FAX : 017-738-0278
秋田支店 TEL : 018-824-1201 FAX : 018-824-1166
岩手支店 TEL : 0197-68-2271 FAX : 0197-68-2440
仙台支店 TEL : 022-345-4870 FAX : 022-345-4495
山形支店 TEL : 0237-47-0068 FAX : 0237-47-0285
東京支店 TEL : 03-3866-9777 FAX : 03-3866-9735
むつ小川原営業所 TEL : 0175-73-2271 FAX : 0175-73-2272
大館営業所 TEL : 0186-45-0566 FAX : 0186-45-0570
盛岡営業所 TEL : 019-601-7533 FAX : 019-645-8911
鶴岡営業所 TEL : 0235-24-9786 FAX : 0235-24-9875
米沢営業所 TEL : 0238-24-7622 FAX : 0238-24-7667
福島営業所 TEL : 024-597-8102 FAX : 024-597-8103
生命システム情報研究所 TEL : 019-601-7534 FAX : 019-645-8911



化学工業薬品



食品



臨床検査試薬



農業資材

バイオインフォマティクス

受託解析サービス **MOGERA®**

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

生命システム情報研究所



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



東北化学薬品株式会社

<http://www.t-kagaku.co.jp>



新発売

選択的ミネラルコルチコイド受容体ブロッカー 薬価基準収載

ミネブロ錠 1.25mg 2.5mg 5mg

一般名：エサキセレノン
処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

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

2019年5月作成



経口FXa阻害剤

リクシアナ[®]錠・OD錠 15・30・60mg

薬価基準収載

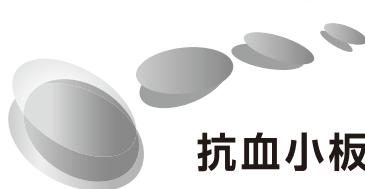
一般名：エドキサバントシリ酸塩水和物
処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む使用上の
注意等については製品添付文書をご参照ください。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先を含む)
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2020年1月作成



抗血小板剤

ブリリントタ[®]錠 60mg
BRILINTA[®] tablets 90mg
チカグレロル錠

薬価基準収載

処方箋医薬品

注意—医師等の処方箋により使用すること

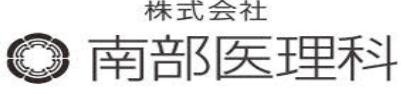
- 効能・効果、用法・用量、禁忌、原則禁忌を含む使用上の注意等につきましては製品添付文書をご参照ください。

製造販売元〔資料請求先〕

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
☎ 0120-189-115 (問い合わせフリーダイヤル)
メディカルインフォメーションセンター)

2017年10月作成



NANBU IRIKA CORPORATION

since 1979



地域と共に歩む

変わらない信頼と安心を届ける

南部医理科本社



Medical engineering
医療機器事業部



Clinical examination
臨床検査事業部



Biotechnology&Bioengineering
バイオ関連事業部



System development
システム開発事業部

<本 社> 〒028-3601 岩手県紫波郡矢巾町高田10-78-1 TEL 019-697-3264/FAX 019-697-3519

<秋田営業所> 〒010-0851 秋田県秋田市手形字十七流181-3 TEL 018-832-1514/FAX 018-832-1373

●仙台支店 ●弘前営業所 ●八戸営業所 ●郡山営業所 ●山形営業所

Value through Innovation



人々のより良い健康のために

ベーリンガーインゲルハイムは、株式を公開しない企業形態の特色を生かし、
長期的な視点で、医薬品の研究開発、製造、販売を中心に事業を
世界に展開している製薬企業です。

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

本社／〒141-6017 東京都品川区大崎2-1-1 ThinkPark Tower
<https://www.boehringer-ingelheim.jp>



Boehringer
Ingelheim

理化学機器・研究用品・実験設備販売

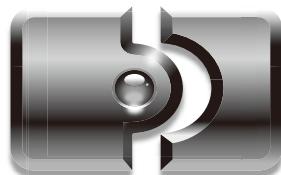
(株)十字屋

○代理店契約企業様

- ・アドバンテック東洋(株) ・オリンパス(株) ・コスモ・バイオ(株)
- ・サーモフィッシュ・サイエンティフィック(株) ・ザルトリウス・ジャパン(株)
- ・(株)ダルトン ・ナカライトスク(株) ・日本分光(株) ・フナコシ(株) など

御注文、御見積りの御依頼は、下記の連絡先までお気軽にお問い合わせください。

〒010-0921 秋田市大町1丁目4-20
TEL:018-862-2004 FAX:018-863-2319
E-mail:jyuujiya@cna.ne.jp



高脂血症治療剤
パルモディア[®]錠 0.1mg
PARMODIA[®] TAB. 0.1mg (ペマフィブラー[®]錠)
【薬価基準収載】

処方箋医薬品:注意—医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
Kowa 興和株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14



HMG-CoA還元酵素阻害剤
日本薬局方 ピタバスタチンカルシウム錠
**リバロ錠 1mg
2mg
4mg** HMG-CoA還元酵素阻害剤
ピタバスタチンカルシウム水和物口腔内崩壊錠
**リバロOD錠 1mg
2mg
4mg**
【薬価基準収載】

処方箋医薬品:注意—医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
Kowa 興和株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目4-14 提携
日産化学株式会社

2020年6月作成

協和キリン株式会社

たった一度のあちらと歩く。

私たちの志

CCCにおける属性と属性

kyowa KIRIN

私たちの志 検索

2019年7月作成

基準收載

選擇的尿酸再吸收阻害藥—高尿酸血症治療劑—

選択的尿酸再吸収阻害薬—高尿酸血症治療剤—
フルクニス錠[®]

[ドチヌラド]

URECE® Tablets 0.5 mg • 1 mg • 2 mg

注)注意一医師等の処方箋により使用すること

新登場

※効能又は効果、用法及び用量、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。



販売・文献請求先及び問い合わせ先
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(くり相談窓口)

製造販売元・文献請求先及び問い合わせ先



株式会社富士薬品

〒330-9508 埼玉県さいたま市大宮区桜木町4丁目383番地
TEL 048-644-3247(カスタマーサービスセンター)

2020年4月作成(N2)

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。



ノバルティス ファーマ株式会社

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



Better Health, Brighter Future

タケダから、世界中の人々へ。より健やかで輝かしい明日を。

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

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から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。その一つひとつに応えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

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

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp





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

経口FXa阻害剤

処方箋医薬品^(注) 薬価基準収載

**エリキュー^スス錠 2.5mg
Eliquis[®] 2.5mg tablets**

Eliquis[®] (アピキサバン錠)
(apixaban) tablets

（注）注意—医師等の処方箋により使用すること

製造販売元 プリストレ・マイヤーズ・スクイブ株式会社
〒163-1328 東京都新宿区西新宿6-5-1
資料請求先：メディカル情報部 TEL.0120-093-507

販売元 ファイザー株式会社
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
資料請求先：製品情報センター

2018年7月作成
432JP17PR0115207 / ELQ72F008F

願いをこめた新薬を、
世界のあなたに届けたい。

「病気と苦痛に対する人間の闘いのために」
わたしたちは、新薬の開発に挑み続けます。
待ち望まれるくすりを、一日でも早くお届けするために。

ONO 小野薬品工業株式会社



医療関連事業
疾病の診断から治療までを担う

ニュートラシティカルズ関連事業
日々の健康維持・増進をサポートする

両輪で身体全体を考える

世界の人々の健康に貢献する
トータルヘルスケアカンパニーを目指します。

Otsuka-people creating new products for better health worldwide
<https://www.otsuka.co.jp/>

 Otsuka 大塚製薬

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。



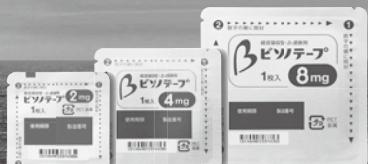
アステラス製薬株式会社

www.astellas.com/jp/

経皮吸収型・ β_1 遮断剤 [薬価基準収載]

処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

β ビソノ® テーフ[°] 2mg・4mg・8mg
(ビソプロロール・テープ剤) *Bisono® tape 2mg・4mg・8mg*



製造販売



販売 アステラス製薬

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

2020年1月作成(BTA4206I)

[文献請求先・お問い合わせ先] トーアエイヨー株式会社 信頼性保証部 / 電話 0120-387-999



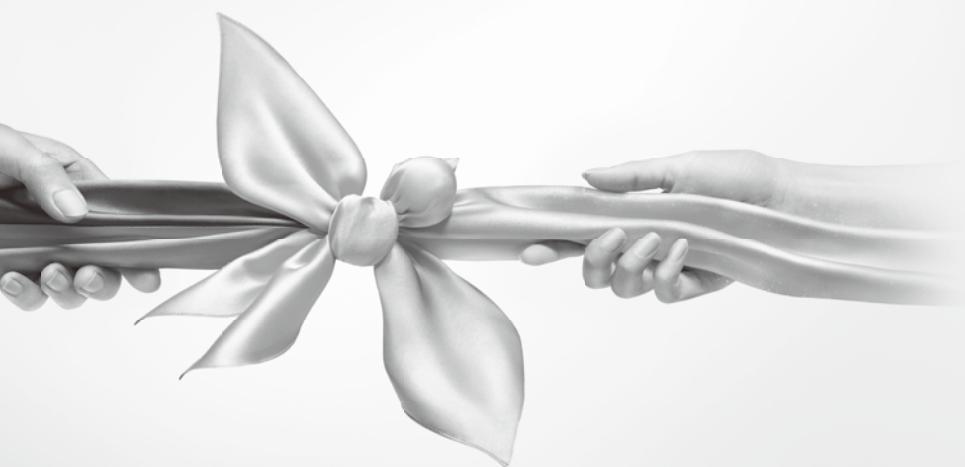
ファイザー株式会社は、NPO法人日本視覚障害者柔道連盟のオフィシャルパートナーです



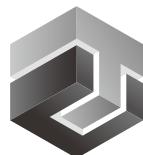
Breakthroughs that change patients' lives™
患者さんの生活を大きく変えるブレークスルーをみだす

ファイザーは研究開発型の医薬品企業として
患者さんのQOL向上と健康寿命増進に貢献します。

ファイザー www.pfizer.co.jp



選択的DPP-4阻害剤 / SGLT2阻害剤 配合剤
—2型糖尿病治療剤—



カナリア®配合錠

CANALIA® COMBINATION TABLETS
(テネリグリプチン臭化水素酸塩水和物 / カナグリフロジン水和物配合錠)

处方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること) 薬価基準収載

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等については添付文書をご参照ください。



製造販売元(文献請求先及び問い合わせ先)
田辺三菱製薬株式会社
大阪市中央区道修町3-2-10



販売元(文献請求先及び問い合わせ先を含む)
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

2019年10月作成

第30回 日本循環薬理学会 事務局

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

〒010-8543 秋田市本道1-1-1

TEL : 018-884-6075

FAX : 018-884-6443

E-mail : jACP30@med.akita-u.ac.jp