

第31回 The 31st Annual Meeting of Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology 日本循環薬理学会

口演要旨集

会期

2021年12月3日金

会場

オンライン開催 (Zoomを使用)

当番幹事

中田 徹男 京都薬科大学病態薬科学系
臨床薬理学分野

後援

公益社団法人 日本薬理学会

テーマ

共存時代における循環薬理学研究



第31回 The 31th Annual Meeting of
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

日本循環薬理学会

口 演 要 旨 集

テーマ

共存時代における循環薬理学研究

会 期

2021年12月3日 **金**

会 場

オンライン開催 (Zoomを使用)

当番幹事

中田 徹男 京都薬科大学病態薬科学系
臨床薬理学分野

後 援

公益社団法人 日本薬理学会

第 31 回 日本循環薬理学会 事務局

京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野

〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町1

TEL : 075-595-4724

FAX : 075-595-4788

E-mail : jacp31@mb.kyoto-phu.ac.jp

第31回日本循環薬理学会 組織委員

(五十音順)

当番幹事	中田 徹男	京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野 教授
監査	山田 充彦	信州大学医学部分子薬理学教室 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
	石澤 啓介	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬理学 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 プロジェクトリーダー
	久場 敬司	秋田大学分子機能学・代謝機能学講座 教授
	高井 真司	大阪医科薬科大学大学院 医学研究科創薬医学 教授
	筒井 正人	琉球大学大学院医学系研究科 薬理学 教授
	西田 基弘	九州大学大学院 薬学研究院 創薬育薬研究施設統括室 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
事務局長	小原 幸	京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野 准教授

第31回日本循環薬理学会学術集会

開催にあたって

この度、第31回日本循環薬理学会学術集会を、2021年12月3日(金)にオンラインで開催させていただく事になりました。コロナ禍、第5波の中、学会の発祥の地とも言えるここ京都での現地開催を目指して準備してきましたが、今後の感染再拡大の見通しも立たない8月末、社会状況を鑑み 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。その名の通り、循環薬理学を志す、様々なバックグラウンドを持つ研究者たちが、最新の情報を交換し、討論を行うことによって、循環薬理学研究の発展に資することを目的としております。このような伝統ある学会のお世話をさせていただくことを大変光栄に思っております。

第31回日本循環薬理学会学術集会では、教育・研究のみならず社会全体に未曾有の影響を及ぼす新型 COVID-19 禍の中で、新しい循環薬理学研究の在り方を見つめ直す意味合いも考え、「共存時代における循環薬理学研究」というテーマを掲げました。特別講演は、京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学教授 的場聖明先生に、「心臓の長期機能維持を目指す“ミトコンドリアのエネルギー代謝とクオリティーコントロール”」というタイトルでオンタイムな心血管疾患診療も含めてお話を頂くことになっております。またシンポジウムとして「心不全パンデミックを見据えた循環薬理学研究」をテーマに様々なご専門の先生方に最新の情報を提供していただきます。また、ランチョンセミナーでは京都らしくほっこりしていただきたく、元京都薬科大学学長の西野武志先生に、「神社の歴史と仕組みについて」お話をお願いしました。更に、若手研究者の育成を図る Young Investigator Award (YIA) では、昨年に続き、40歳未満という年齢のくくりに加え、より若い方を対象とした YIA 大学院生・学部生を企画しております。

多くの先生方のご協力を賜り、一般演題24題、YIA 候補演題4題、YIA 大学院生・学部生候補演題4題を応募頂きました。心より御礼申し上げます。

コロナ禍のニューノーマルが叫ばれる中、オンラインではございますがここ京都から楽しく、有意義な学会となりますよう事務局一同精一杯努力して参りますので、何卒多くの皆様のご参加をお待ちしております。

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。この場をお借りして改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31回日本循環薬理学会学術集会

当番幹事(代表) 中田 徹男

京都薬科大学病態薬科学系
臨床薬理学分野 教授

お知らせとお願い

■参加者の皆様へ

1. 参加準備

- 事前に、最新の 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、7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、v5.8.1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ご送信します。ご確認の上、入室してください。今回は1会場を予定しております。

Zoom ミーティングに参加する

[https://us04web.zoom.us/j/000?](https://us04web.zoom.us/j/000?pwd=N3JFTGxEeVBsbV12dFRJRvZaT3V4UT09)
[pwd=N3JFTGxEeVBsbV12dFRJRvZaT3V4UT09](https://us04web.zoom.us/j/000?pwd=N3JFTGxEeVBsbV12dFRJRvZaT3V4UT09)

ミーティング ID: 000

パスコード:

- 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：京薬大－神和住 純）を入力してください。

3. 質疑応答

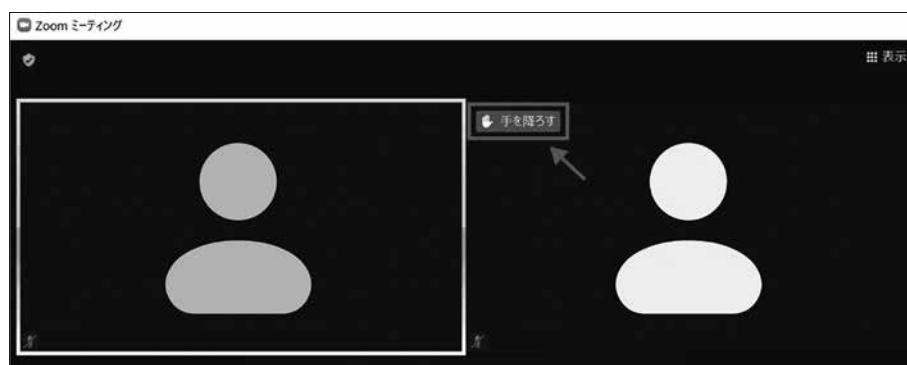
- 発表者や座長以外の参加者はマイク・ビデオを OFF で参加ください。質問がある場合は Zoom 画面の「リアクション → 手を挙げる」を押していただき、マイク・ビデオを ON にして頂き、座長の指示に従って質疑応答に参加してください。終了後は、再びマイク・ビデオを OFF にお願いします。
- 顔が見えるかたちでのコミュニケーションを希望される方が多いので、質問する時は、あらかじめビデオを ON にしていただくことをお願いいたします。
- 通常の学会と同様、発言を求めても座長が指名できない場合がありますのでご了承ください。
- 質疑が終了したら、ミュートにしてください。

※「手を挙げる」の機能について

下部の「リアクション」の中に「手を」上げるをクリックしてください。



「手を挙げる」を押すと画面左上に「手をおろす」マークがでます。指名されましたら手をおろしてください。



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、070-8499-6661 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。ハウリング防止のため、可能な範囲でヘッドセットやイヤホンをご準備ください。
- 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。事前テストの日程はメールでお知らせします。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、YIA（大学院生・学部学生）	9分	3分
YIA	10分	5分
シンポジウム	20分	5分
特別講演、ランチョンセミナー	45分	5分

- 発表終了1分前にベル1回、終了時にベル2回、発表終了時にはベル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。

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：京薬大-渡邊 健）を入力してください。
- 音声トラブル（声が聞こえない等）はチャット機能を用いてお知らせください。
- 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。
- ハウリング防止のため、可能な範囲でヘッドセットやイヤーフォンをご準備ください。
- 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いたします。
- 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。
- もしハウリングが生じた場合は、マイクのミュートと ON をこまめに切り替えてください。ご協力をお願いいたします。
- 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。

※「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、連絡事項をご記入ください。



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。

■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、070-8499-6661です（ブレイクアウトルームの「事務局専用ルーム」にも入って頂けますので、そこでスタッフに伝えていただいても結構です）。

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参加できるように場所の確保をお願いします。
- ハウリング防止のため、可能な範囲でヘッドセットやイヤークリップをご準備ください。
- 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」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、質疑応答終了時にはベル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 Zoom ミーティングのブレイクアウトルーム「次座長ルーム」にお入りください。座長間の事前打ち合わせはこのブレイクアウトルームをお願いします。Zoom に入室する際、「名前」の欄に「所属-氏名」（例：京薬大-田中 健）を入力してください。
- セッション開始時、ブレイクアウトルームを出て、本会場にお戻りください。
- 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。ご質問の際のハウリング防止のため、可能な範囲でヘッドセットやイヤーフォンをご準備ください。
- 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分前までには、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ィルを開催事務局（jacp31@mb.kyoto-phu.ac.jp）へメールに添付で送信してください。
- 12時から、YIA 選考会をオンラインで開催しますので、後日メールでお知らせする会場のブレイクアウトルームの（YIA 大学院生・学部生審査室：12：00～12：10）、（YIA 審査室：12：15～12：25）へ入室をお願いします。審査時間がずれておりますのでご注意ください（各自でお入りください。出るときも各自で操作可能です）。緊急時連絡先の電話番号は、070-8499-6661です。

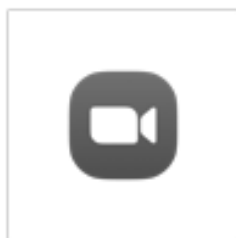
Zoom アプリのインストール方法

■ 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。

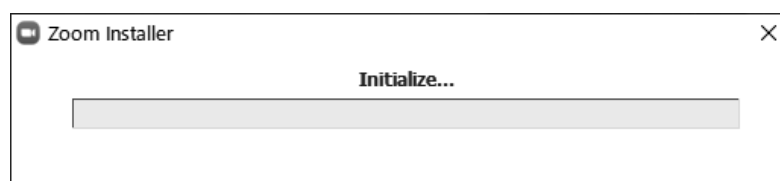


- 「ミーティング用 Zoom クライアント」をダウンロードします。



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。

1. 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。
2. 「セキュリティとプライバシー」をクリックします。
3. 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。
4. 「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。
5. 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

Zoom 会場

8:30	8:40～8:45	開会式・挨拶
9:00	8:45～9:33	YIA 大学院生・学部生 候補演題 YD-01 – YD-04 座長：赤羽 悟美(東邦大学)、山田 充彦(信州大学)
10:00	9:38～10:38	YIA 候補演題 YIA-01 – YIA-04 座長：山村 寿男(名古屋大学)、山脇 英之(北里大学)
11:00	10:43～11:43	一般演題 1 O-01 – O-05 座長：石澤 有紀(徳島大学)、内藤 敦彦(東邦大学)
12:00	11:48～12:38	ランチョンセミナー 神社の歴史と仕組みについて 座長：中田 徹男(京都薬科大学) 演者：西野 武志(京都薬科大学 名誉教授) 共催：有限会社 あい薬局
13:00	12:38～13:28	特別講演 心臓の長期機能維持を目指すミトコンドリアのエネルギー代謝とクオリティーコントロール 座長：中田 徹男(京都薬科大学) 演者：的場 聖明(京都府立医科大学)
14:00	13:33～14:33	一般演題 2 O-06 – O-10 座長：尾花 理徳(大阪大学)、中野 大介(香川大学)
15:00	14:38～15:38	一般演題 3 O-11 – O-15 座長：大野 美紀子(滋賀医科大学)、筒井 正人(琉球大学)
16:00	15:43～16:58	シンポジウム S-01 – S-03 心不全パンデミックを見据えた循環薬理学研究 座長：西田 基宏(九州大学)、小原 幸(京都薬科大学) 演者：中川 靖章(京都大学)、星野 温(京都府立医科大学)、西田 基宏(九州大学／生理学研究所)
17:00	17:03～18:03	一般演題 4 O-16 – O-20 座長：富田 拓郎(信州大学)、中瀬古(泉) 寛子(東邦大学)
18:00	18:08～18:56	一般演題 5 O-21 – O-24 座長：西 英一郎(滋賀大学)、森本 達也(静岡県立大学)
19:00	18:56～	YIA 授賞式 閉会式

プログラム

8:40～8:45

開会式・挨拶

当番幹事：中田 徹男

8:45～9:33

YIA 大学院生・学部生 候補演題

座長：赤羽 悟美(東邦大学)

山田 充彦(信州大学)

YD-01 圧負荷心不全モデルマウスにおいて、 ショウガ抽出物である Compound A は心不全の進展を抑制した

○川瀬 裕斗¹⁾、清水 果奈¹⁾²⁾、船本 雅史¹⁾²⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、
清水 聡史¹⁾²⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

- 1) 静岡県立大学薬学部分子病態学分野、
- 2) 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター展開医療研究部、
- 3) 静岡県立総合病院臨床研究部

YD-02 培養心筋細胞における内因性 YAP 活性は、GSK3阻害剤による 増殖誘導効果を増強する

○亀谷 祐介¹⁾、田中 翔大¹⁾、鈴木 翔大¹⁾、梅田 綾香¹⁾、前田 真貴子²⁾、
岡田 欣晃¹⁾、尾花 理徳¹⁾、藤尾 慈¹⁾

- 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臨床薬理学分野

YD-03 転写因子 GATA4 のホモ二量体形成阻害は心筋細胞肥大反応を抑制する

○清水 聡史¹⁾²⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、清水 果奈¹⁾²⁾、
Nurmila Sari¹⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

- 1) 静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府分子病態学講座、
- 2) 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター、
- 3) 静岡県立総合病院臨床研究部

YD-04 大規模医療情報を用いたシスプラチン誘発腎障害に対する予防薬探索と その有効性の検証

○神田 将哉¹⁾²⁾、合田 光寛¹⁾²⁾、吉岡 俊彦¹⁾²⁾、吉田 愛美¹⁾、新村 貴博²⁾、
相澤 風花²⁾、八木 健太³⁾、濱野 裕章³⁾、中馬 真幸⁴⁾、岡田 直人²⁾、
石澤 有紀⁵⁾、座間味 義人¹⁾⁶⁾、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) 徳島大学病院総合臨床研究センター、4) 旭川医科大学病院薬剤部、
- 5) 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野、6) 岡山大学病院薬剤部

座長：山村 寿男（名古屋大学）
山脇 英之（北里大学）

YIA-01 TASK-1阻害薬 doxapram のイソフルラン麻酔犬における電気薬理学的作用評価：抗心房細動薬としての可能性の検討

○神林 隆一¹⁾、後藤 愛¹⁾、中瀬古（泉）寛子¹⁾、武井 義則¹⁾、松本 明郎²⁾、川合 眞一³⁾、杉山 篤¹⁾²⁾³⁾

1) 東邦大学医学部薬理学講座、2) 東邦大学医学部加齢薬理学講座、
3) 東邦大学医学部炎症・疼痛制御学講座

YIA-02 NRSF-GNAO1-CaMKII 転写制御回路の心筋リモデリング、Ca²⁺ 恒常性における意義

○稲住 英明¹⁾、桑原 宏一郎²⁾、中川 靖章¹⁾、富田 拓郎³⁾、中田 勉³⁾、呉林 なごみ⁴⁾、大矢 未来²⁾、木下 秀之¹⁾、森内 健史¹⁾、柳澤 洋¹⁾、錦見 俊雄¹⁾、山田 充彦³⁾、中尾 一和⁵⁾、木村 剛¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科循環器内科学、2) 信州大学医学部循環器内科学教室、
3) 信州大学医学部分子薬理学教室、4) 順天堂大学大学院細胞分子薬理学、
5) 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

YIA-03 高血圧病態における集合リンパ管収縮機能の検討

○向田 昌司¹⁾、松井 利康²⁾、水野 理介¹⁾、尾崎 博¹⁾

1) 岡山理科大学獣医学部獣医薬理学教室、2) 岡山理科大学獣医学部形態学講座

YIA-04 システイン修飾を介した GPCR の新奇内在化機構の解明

○西山 和宏¹⁾、西村 明幸²⁾、下田 翔²⁾、加藤 百合¹⁾、西田 基宏¹⁾²⁾

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

座長：石澤 有紀（徳島大学）
内藤 敦彦（東邦大学）

O-01 糖尿病性心筋症早期ステージの左室拡張機能障害に対する SGLT2 阻害薬 Luseogliflozin の改善作用

○三上 義礼¹⁾、伊藤 雅方¹⁾、大島 大輔¹⁾、窪田 哲也²⁾、富田 太一郎¹⁾、諸井 雅男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) 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科

O-02 セロトニン2A 受容体選択的拮抗薬であるサルボグレラートは ERK1/2-GATA4 経路を阻害することで心不全の進展を抑制した

○清水 果奈¹⁾²⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、村井 範行¹⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、清水 聡史¹⁾²⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府分子病態学講座、
2) 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター、3) 静岡県立総合病院臨床研究部

O-03 生薬由来化合物のオウゴンによるドキソルビシンの心毒性に対する効果検討

○船本 雅文、池田 康将

徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

O-04 心筋細胞およびがん細胞におけるドキソルビシン誘発アポトーシスに対するPdcd1過剰発現の影響

○菅野 秀一、蓬田 伸、原 明義

東北医科薬科大学薬学部薬物治療学教室

O-05 YAPはTead1とHif-1 α を介して心筋細胞の解糖系を亢進する

○柏原 俊英¹⁾、中原 努¹⁾、佐渡島 純一²⁾

1) 北里大学薬学部分子薬理学教室、2) ラトガースニュージャージー州立医科大学心血管研究所

11:48～12:38 **ランチョンセミナー**

共催：有限会社 あい薬局

座長：中田 徹男（京都薬科大学）

〔 神社の歴史と仕組みについて 〕

西野 武志（京都薬科大学 名誉教授）

12:38～13:28 **特別講演**

座長：中田 徹男（京都薬科大学）

**〔 心臓の長期機能維持を目指す
ミトコンドリアのエネルギー代謝とクオリティーコントロール 〕**

的場 聖明（京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学）

座長：尾花 理徳（大阪大学）

中野 大介（香川大学）

O-06 培養系球体足細胞における高血糖障害に対する GLP-1 受容体作動薬の効果○宮石 和恭、小原 幸、小西 巧真、鈴木 佑実、宮川 真由香、
鳥羽 裕恵、中田 徹男

京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野

O-07 ポドサイトにおける転写因子 OASIS の発現上昇は、
ネフローゼ様症状を引き起こし腎臓の恒常性破綻に繋がる○尾花 理徳¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、三宅 芳明¹⁾、山本 彩葉¹⁾、田中 翔大¹⁾、前田 真貴子⁵⁾、
岡田 欣晃¹⁾、今泉 和則⁶⁾、浅沼 克彦⁷⁾、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) 大阪大学医学系研究科国際医工情報センター、

4) 大阪大学放射線科学基盤機構附属ラジオアイソトープ総合センター、

5) 大阪大学大学院薬学研究科臨床薬理学分野、

6) 広島大学医系科学研究科分子細胞情報学、

7) 千葉大学大学院医学研究院腎臓内科学

O-08 虚血性急性腎障害に併発する血管内皮機能障害におけるインドキシル硫酸の関与○中川 恵輔¹⁾、堂内 政秀¹⁾、神田 将哉¹⁾、鎌田 沙彩¹⁾、小渕 修平²⁾、
田中 亮輔¹⁾、田和 正志¹⁾、松村 靖夫¹⁾、大喜多 守¹⁾

1) 大阪医科薬科大学薬学部病態分子薬理学研究室、2) 兵庫医療大学薬学部薬理学分野

O-09 Anemia disrupts renal compensatory growth without paralysis of growth
signaling pathway

○中野 大介、Zhang Anqi、Guan Yu、西山 成

香川大学医学部薬理学

O-10 貧血は腎代償性肥大機構を破綻させ、易線維化状態を引き起こす

○中野 大介、西山 成

香川大学薬理学講座

座長：大野 美紀子（滋賀医科大学）

筒井 正人（琉球大学）

O-11 3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素（3MST）欠損マウスに見られた高血圧○筒井 正人¹⁾、戸塚 裕一¹⁾²⁾、伊波 幸紀¹⁾、比嘉 章太郎¹⁾²⁾、坂梨 まゆ子¹⁾³⁾、
山下 弘高¹⁾、稲福 斉²⁾、国吉 幸男²⁾、古川 浩二郎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、

3) 金城学院大学薬学部薬学科

O-12 マクロファージを介した CCR4-NOT の動脈硬化進行への影響

○安 健博、山口 智和、星崎 みどり、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

O-13 Indoxyl sulfate はラット胸部大動脈において NO/cGMP シグナルの障害により endothelin-1 誘発収縮を増強させる

○松本 貴之、小澤 恵介、新谷 涼葉、垣花 志帆、加藤 麻衣、佐藤 悠太、
田中 佑奈、下山 瑠惟、永井 瀬名、山田 愛子、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

O-14 トロンビンの血管生理作用とその分子機構の薬理的説明

○岡村 昌宏¹⁾、三明 淳一郎²⁾、友森 匠也¹⁾、澤野 達哉²⁾、高見 亜衣子¹⁾、
Kurniawan Priyo Agung²⁾、小倉 一能¹⁾、加藤 克¹⁾、川谷 俊輔¹⁾、長田 佳子²⁾、
山本 一博¹⁾、今村 武史²⁾

1) 鳥取大学医学部循環器・内分泌代謝内科学分野、

2) 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

O-15 転写因子 NR4A1 は伸展負荷による血管平滑筋細胞死を抑制する

○趙 晶、中平 毅一、京谷 陽司、吉栖 正典

奈良県立医科大学医学部薬理学講座

15:43～16:58 シンポジウム

座長：西田 基宏(九州大学)
小原 幸(京都薬科大学)

〔 心不全パンデミックを見据えた循環薬理学研究 〕

S-01 心血管病におけるナトリウム利尿ペプチドの病態生理学的意義

○中川 靖章¹⁾、柳澤 洋¹⁾、錦見 俊雄¹⁾²⁾、桑原 宏一郎³⁾、八十田 明宏⁴⁾、
中尾 一和⁵⁾、木村 剛¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科循環器内科、2) わかくさ竜間リハビリテーション病院

3) 信州大学循環器内科学教室、4) 京都医療センター臨床研究センター

5) 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

S-02 オートファジーによるミトコンドリア品質管理と創薬応用

○星野 温

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学

S-03 活性硫黄分子に着目した虚血後心不全の治療戦略

○西田 基宏¹⁾²⁾、西村 明幸²⁾、田中 智弘²⁾、加藤 百合¹⁾、西山 和宏¹⁾

1) 九州大学大学院薬学研究院生理学分野

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

座長：富田 拓郎（信州大学）

中瀬古（泉） 寛子（東邦大学）

O-16 高血圧合併心不全ラットに対する

新規の非ステロイド型 MR ブロッカーの薬効検討

○西山 成¹⁾、澤野 達哉²⁾、中野 大介¹⁾、北田 研人¹⁾、今村 武史²⁾、
ラフマン アサダ¹⁾

1) 香川大学医学部薬理学、2) 鳥取大学医学部薬理学

O-17

High Throughput Screening によって心筋細胞肥大を抑制する

新規心不全治療の候補化合物を同定した

○片桐 宇大¹⁾、山田 美帆¹⁾、清水 聡史¹⁾³⁾、砂川 陽一¹⁾³⁾⁴⁾、船本 雅文¹⁾³⁾、
清水 果奈¹⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾³⁾⁴⁾、小郷 尚久²⁾、浅井 章良²⁾、長谷川 浩二¹⁾³⁾、
森本 達也¹⁾³⁾⁴⁾

1) 静岡県立大学薬学部分子病態学分野、2) 静岡県大学大学院薬学研究院創薬探索センター、

3) 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター、4) 静岡県立総合病院臨床研究部

O-18

AT1アンジオテンシン受容体の新規生理特性を利用した小児心不全治療法の創出

○川岸 裕幸¹⁾²⁾、富田（沼賀） 拓郎²⁾、中田 勉³⁾、松岡 大輔⁴⁾、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バイオテクノロジー部門、

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、

4) 信州大学医学部小児医学教室

O-19

心臓線維化に対する PRMT5 選択的阻害剤 EPZ015666 の薬理作用の検討

○刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、村田 膳行¹⁾、矢部 晴海¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、清水 聡史¹⁾、
清水 果奈¹⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学薬学部分子病態学分野、2) 国立病院機構京都医療センター、3) 静岡県立総合病院

O-20

Canstatin の虚血 / 再灌流誘導性心室性不整脈に対する保護作用の機序

○岡田 宗善¹⁾、杉山 彰¹⁾²⁾、田場 千尋¹⁾、塩田 友里恵¹⁾、大谷 紘資¹⁾、
山脇 英之¹⁾

1) 北里大学獣医学部獣医薬理学研究室、2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科薬理学分野

座長：西 英一郎（滋賀大学）

森本 達也（静岡県立大学）

O-21 アンジオテンシン変換酵素2（ACE2）酵素活性による
COVID-19急性肺傷害の改善○山口 智和¹⁾、星崎 みどり¹⁾²⁾、湊 隆文¹⁾、韭澤 悟³⁾、浅賀 正充⁴⁾、
新山 真由美⁵⁾、安 健博¹⁾、永田 諭志⁶⁾、鎌田 春彦⁵⁾、神谷 亘⁷⁾、河岡 義裕⁸⁾、
保富 康宏⁴⁾、今井 由美子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) 医薬基盤・健康・栄養研究所感染病態制御、

3) 国際農林水産業研究センター生物資源・利用領域、

4) 医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センター、

5) 医薬基盤・健康・栄養研究所バイオ創薬プロジェクト、

6) 医薬基盤・健康・栄養研究所抗体デザインプロジェクト、

7) 群馬大学大学院医学系研究科生体防御学講座、

8) 東京大学医科学研究所ウイルス感染分野

O-22 肝細胞がんラットは、アルドステロン分泌亢進および
尿素を介した体液保持により、組織ナトリウム・水分貯留が生じる

○北田 研人、木戸口 慧、中野 大介、西山 成

香川大学医学部薬理学

O-23 NRDC regulates sinus automaticity through transcriptional regulation of ion
channels○大野 美紀子¹⁾、松浦 博²⁾、牧山 武³⁾、梶谷 泰彦³⁾、西 清人¹⁾、松田 真太郎³⁾、
木村 剛³⁾、西 英一郎¹⁾

1) 滋賀医科大学医学部薬理学講座、2) 滋賀医科大学生理学講座細胞機能生理学部門、

3) 京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座

O-24 交感神経除神経が新生児心臓発達に与える影響の解析○富田 拓郎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

YIA 優秀賞発表式

第31回日本循環薬理学会 閉会挨拶

当番幹事：中田 徹男（京都薬科大学）

特 別 講 演

シンポジウム

ランチオンセミナー

心臓の長期機能維持を目指す ミトコンドリアのエネルギー代謝とクオリティーコントロール

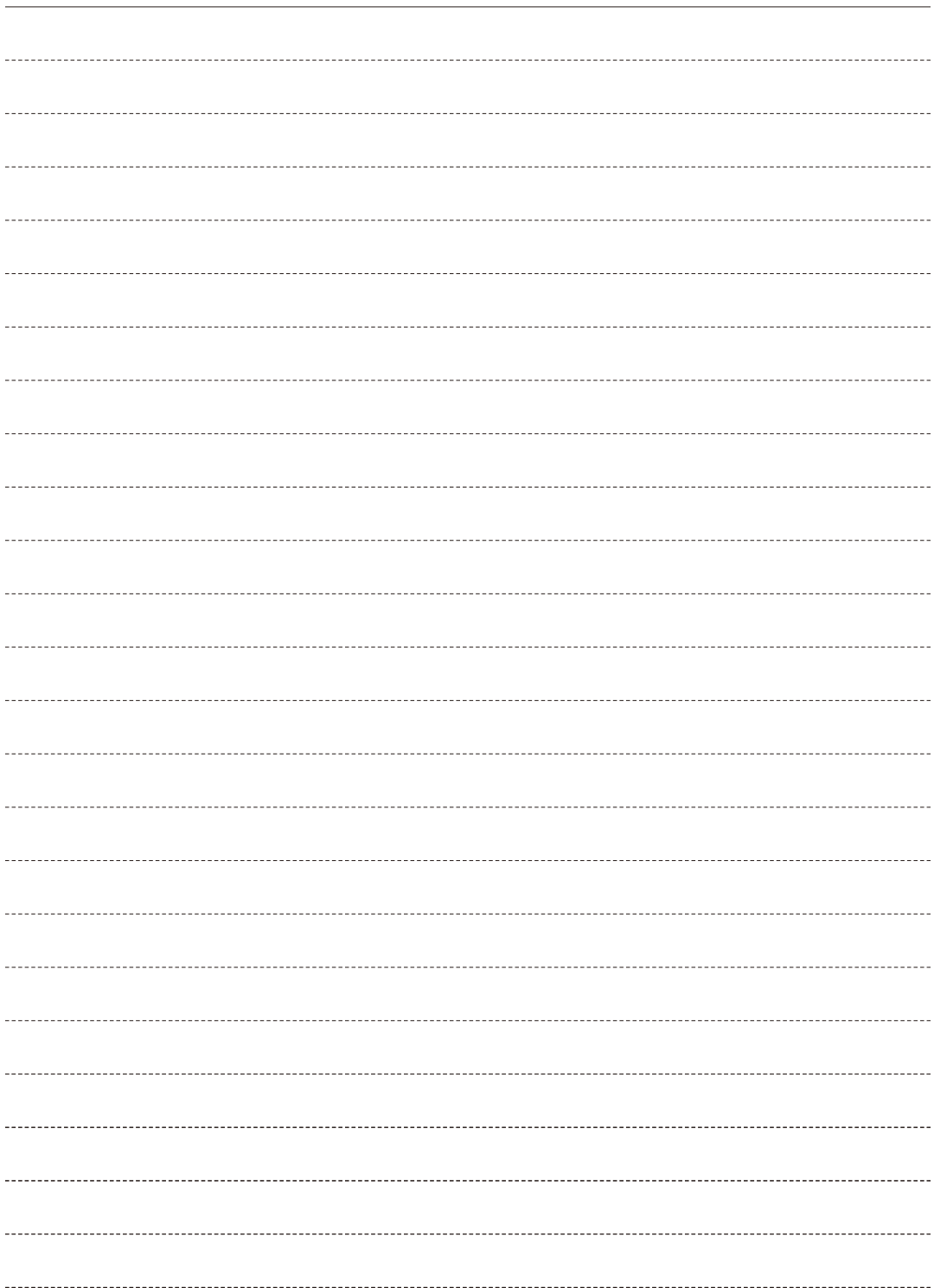
的場 聖明

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学

高齢化社会の到来により、心不全患者は増加の一途である。心筋細胞の約半分は一度 renewal されると報告されているが、同じ細胞の拍動や代謝によって、100年近くも支えられている。最近の薬物療法・非薬物治療（カテーテル治療や人工心臓など）のめざましい進歩で、心不全の予後も改善したが、次に何を解決すれば心不全の予防や治療が可能になるであろうか？

再生医療の限界を考えると、いかに心臓を長持ちさせるかが最重要課題である。病態による変化のメカニズムを知り、新たな指標や治療のために心臓エネルギー代謝の理解と研究が欠かせない。

ミトコンドリアはエネルギー産生と共に酸化ストレスや細胞死の制御にも関与する。心筋細胞は大量のエネルギーを必要とすることからミトコンドリアが豊富に存在するため、ミトコンドリア機能異常は心機能低下、心不全と密接に関係している。老化は心不全の大きな危険因子であるが、その老化の機序としてミトコンドリアの機能異常の関与が多く報告されている。また、がん抑制遺伝子 p53 はアポトーシスや細胞老化の制御がよく知られているが、p53 の活性化は個体老化への関与も報告されている。ミトコンドリアは非常に動的な細胞内小器官で分裂と融合を繰り返し、不良なミトコンドリアはオートファジーによって分解処理される（マイトファジー）ことでその品質が維持されている。近年この現象に関与する因子が次々同定され、分子メカニズムが急速に解明されてきている。このミトコンドリアの品質管理と個体老化や心不全の病態がどのように関係するのか。これまで明らかになってきた機序と今後の課題について述べたい。



心血管病におけるナトリウム利尿ペプチドの 病態生理学的意義

○中川 靖章¹⁾、柳澤 洋¹⁾、錦見 俊雄¹⁾²⁾、桑原 宏一郎³⁾、
八十田 明宏⁴⁾、中尾 一和⁵⁾、木村 剛¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科循環器内科

2) わかくさ竜間リハビリテーション病院

3) 信州大学循環器内科学教室

4) 京都医療センター臨床研究センター

5) 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

ナトリウム利尿ペプチドファミリーは、心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP)、脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド (BNP)、C 型ナトリウム利尿ペプチド (CNP) からなり、これらはいずれも、日本人の研究者である寒川先生、松尾先生らによってそれぞれ 1984 年、1988 年、1990 年に単離、構造決定された。ナトリウム利尿ペプチドファミリーの中でも ANP、BNP はヒトでは心臓のみに発現し、心不全の重症度に応じてその血中濃度が上昇、特に血中 BNP 値は心機能との相関も良く、1996 年に我が国でその測定が保険収載されて以来、心不全のバイオマーカーとして広く臨床に応用され、世界中の心不全診療ガイドラインでもその使用が推奨されている。また ANP、BNP は受容体である GC-A に結合し cGMP をセカンドメッセンジャーとして作用し心保護作用を有することが知られており、合成 ANP である carperitide は急性心不全治療薬として 1995 年に承認され、我が国の心不全治療において現在まで広く使用されている。このように、ANP の発見から 30 有余年、また ANP、BNP の臨床応用から 20 有余年を経たが、近年、ナトリウム利尿ペプチドの分解酵素であるネプリライシンの阻害薬とアンギオテンシン II 受容体拮抗薬が一体となった薬剤 ARNI が、心不全治療薬として臨床応用されることとなり、ナトリウム利尿ペプチドに再び注目が集まっている。

我々はこれまでナトリウム利尿ペプチドについて、特に心血管病の発症・進展機序における病態生理学的意義について研究を進めてきたが、本シンポジウムでは、主に BNP の前駆体 proBNP のプロセッシング調節機序における糖鎖修飾の役割、及び心不全の病態形成における意義について、また第三のナトリウムペプチドである CNP の生体内での役割、及び血管病における病態生理学的意義を中心に我々の研究室での研究成果についてお話しし、ナトリウム利尿ペプチドの心血管病の病態生理学的意義について考えたい。



オートファジーによるミトコンドリア品質管理と創薬応用

星野 温

京都府立医科大学大学院医学研究科 循環器内科学

ミトコンドリアは細胞のエネルギー産生の中心であると共にアポトーシスやネクローシス等の細胞死制御、酸化ストレス、カルシウムシグナルに関与し、また近年では不良ミトコンドリアからミトコンドリア DNA が漏出し、それが細胞内の cGAS-STING DNA センシング経路を介して慢性炎症を惹起することが知られている。このような不良なミトコンドリアをオートファジー機構で処理してミトコンドリアの質や量を制御するプログラムされた仕組みをマイトファジーと呼ぶ。マイトファジーはこのような細胞の恒常性維持だけでなく、網状赤血球から成熟赤血球への分化や受精における精子由来ミトコンドリアの排除などの発生や分化においても重要な役割を果たしている。このマイトファジーの分子メカニズムには大きく、LC3受容体を介した経路と PINK1-Parkin によるユビキチン化経路の2つがあるが、後者の経路に関して全体像を理解するために CRISPR ライブラリによる順遺伝学的スクリーニングを行ったので紹介する。ゲノムワイドのレンチウイルスベースのライブラリを C2C12 マウス筋芽細胞に導入し、リードアウトとしては MitoTracker やミトコンドリア局在 GFP, pH 依存的蛍光タンパク mKeima を用いたレポータシステムで、ミトコンドリア量やマイトファジーを直接的に評価し、FACS でマイトファジーが亢進している細胞群と、低下している群を回収し NGS で解析した。またマイトファジー自体は Parkin 過剰発現に脱共益剤 CCCP や呼吸鎖複合体阻害薬のカクテルを加えて誘導した。

スクリーニングの結果からはアダプタータンパクとして Tax1bp1 が必須である事、TIM22 シャペロン複合体が PINK1 の外膜蓄積に必要なこと、また ADP-ATP 交換輸送体である ANT がマイトファジーに重要であることが新たに分かった。ANT に関して詳しく説明すると、ANT は TIM44 を介して TIM23 複合体と関連しており、膜電位低下や ATP 欠乏時のゲート機能の閉鎖を担っている。すなわち ANT が欠乏していると、TIM23 複合体の閉鎖が不完全となり PINK1 の膜貫通ドメインの切断からプロテアゾームでの分解が進み、ミトコンドリア外膜での PINK1 蓄積が阻害されマイトファジー不全となる。

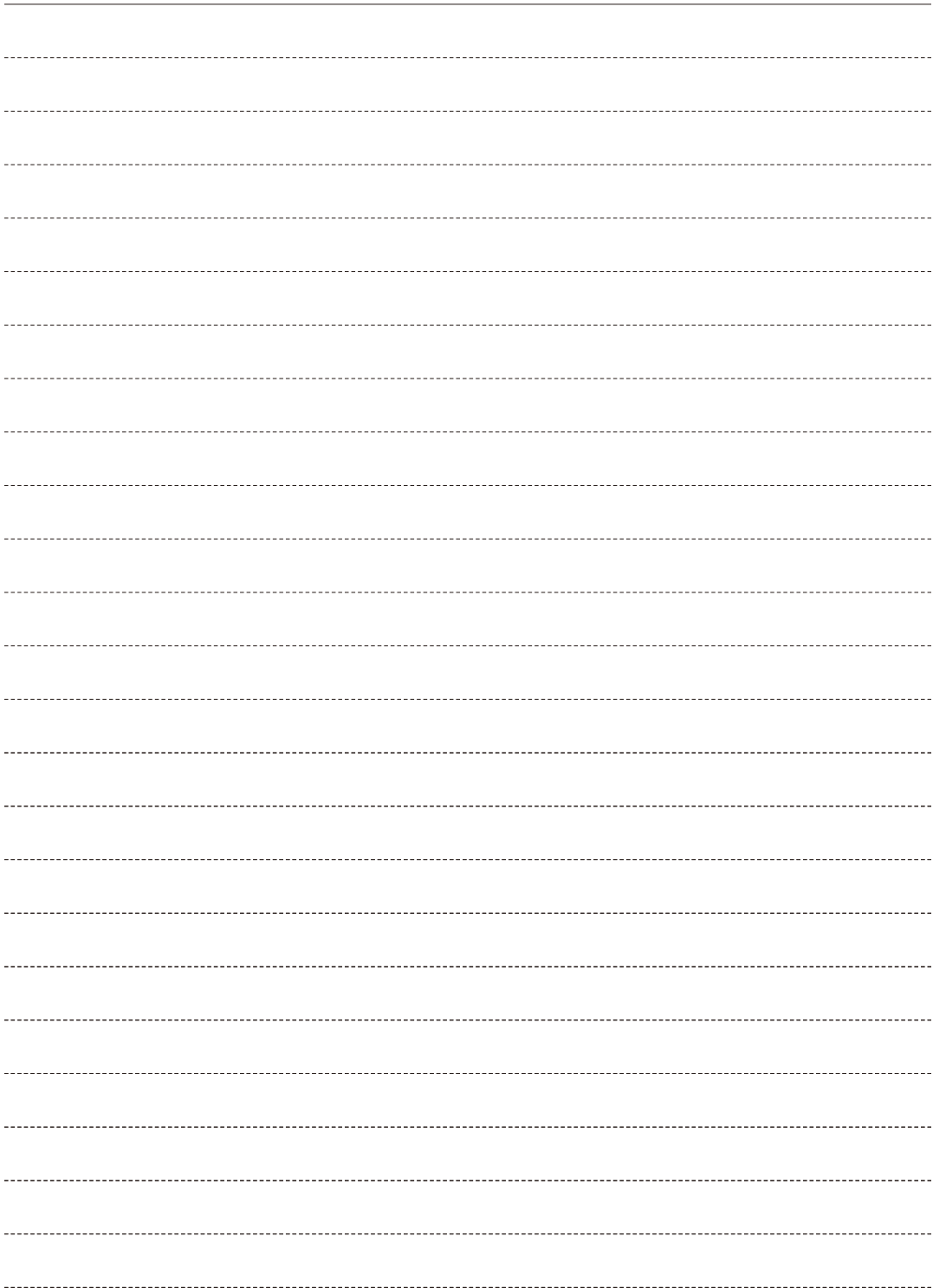
活性硫黄分子に着目した虚血後心不全の治療戦略

○西田 基宏¹⁾²⁾、西村 明幸²⁾、田中 智弘²⁾、加藤 百合¹⁾、西山 和宏¹⁾

1)九州大学大学院薬学研究院生理学分野

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

心筋は一生の間、増殖し入れ替わることなく、拍動し続ける頑健な細胞である。低酸素・高血糖負荷や加齢に伴う代謝異常が、心筋の頑健性を低下させる原因として近年注目されている。我々は、細胞内レドックス反応(エネルギー代謝)の場であるミトコンドリアに着目し、その品質管理と心筋早期老化との関係を調べている。様々な環境ストレス曝露によって生じる心筋早期老化は、ミトコンドリア分裂促進タンパク質 dynamin-related GTP-binding protein 1(Drp1)の異常活性化を介して起こる。細胞内外の親電子物質の解毒・代謝は主に求核性の高い活性イオウ分子種により制御されており、我々はその主たる分子実体がタンパク質中の Cys パースルフィド(CysSSH)であることを明らかにしてきた。CysSSH の主たる生成酵素であるミトコンドリア局在型 Cys tRNA 合成酵素(CARS2)を欠損させた HEK293T 細胞において、Drp1 の GTP 結合活性が有意に増大しており、Drp1 活性化と逆相関して Drp1 タンパク質の CysSSH 量が減少することを見出した。Drp1-CysSSH の脱イオウ化は、MeHg などの環境親電子物質を低濃度曝露することによっても起こり、脱イオウ化された Drp1 がアクチン結合タンパク質フィラミンと相互作用することで自身の活性を増大させることも明らかにした。実際、活性イオウドナー処置により Drp1 ポリ硫黄化を高く維持することで、虚血再灌流後の心筋障害や慢性心不全が有意に軽減されることをマウスレベルで確認した。以上の結果は、Drp1-CysSSH(活性イオウ)が環境ストレス曝露誘発性の心筋早期老化を負に制御する役割を担うことを強く示唆している。



神社の歴史と仕組みについて

西野 武志

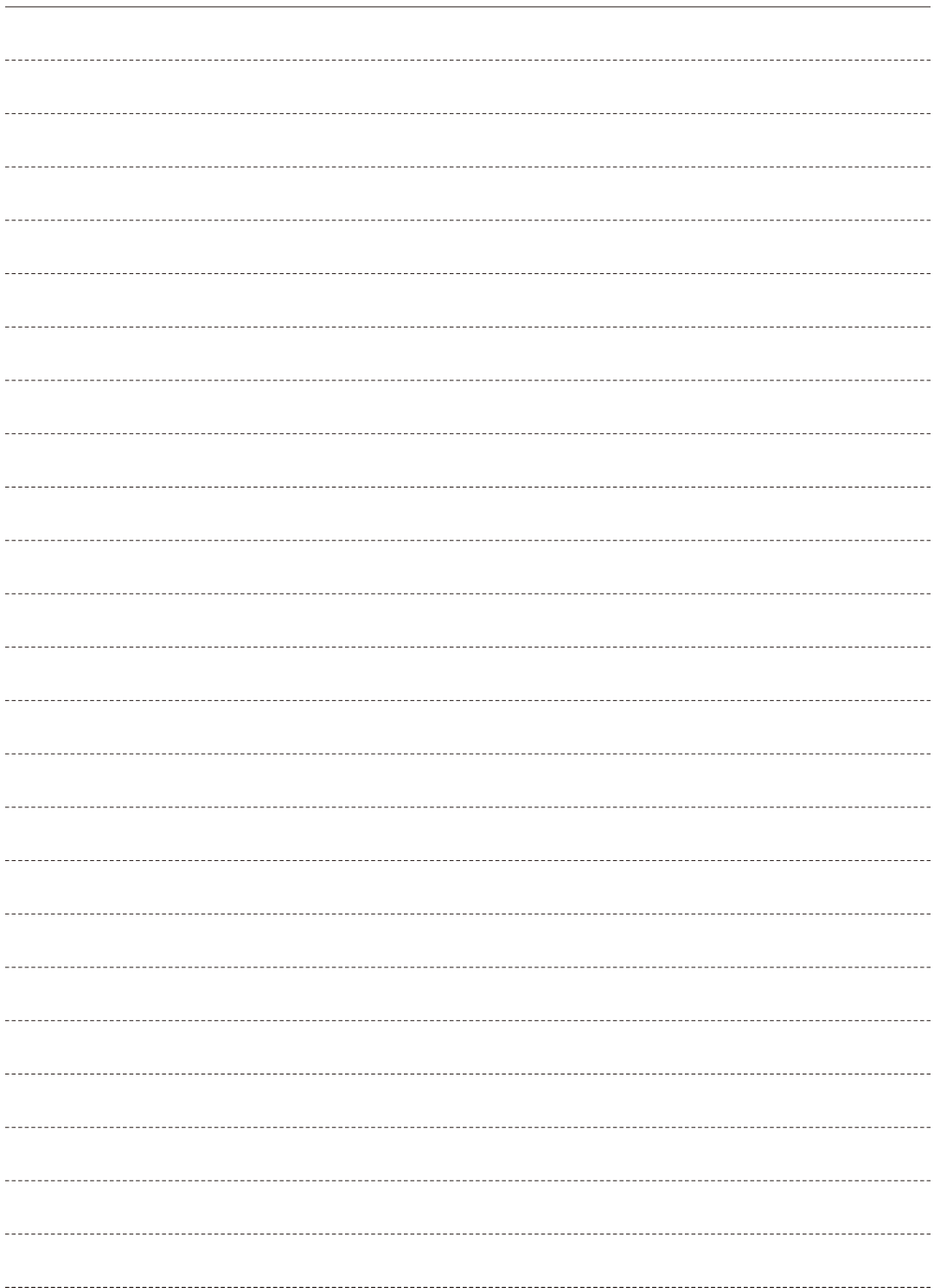
京都薬科大学 名誉教授

なぜ神社の講演と思われる先生方も多いかと思いますが、家が下鴨神社の西北入口にあり、小さいころから遊び場が神社で、神主さんに育てられた環境であったことかと思っています。本殿で神主さんの祝詞を聞く日々を過ごしていたので、今は1年に数回しか参拝しませんが、不思議なことに意味も文字も分からずに自然に覚えた天津祝詞を奏上する事ができます。中田会長から講演を依頼された時に専門の感染症の話かと思いましたが、神社の講演になった次第です。

まず私が不思議に思った事例を紹介させていただきます。

- ① 奈良の東大寺で神社の儀式の茅の輪くぐりが行われており、門の正面には仁王さんがその裏側には狛犬が配置されている。
- ② 京都の東寺の境内には2つの神社がある。
- ③ 北野天満宮で神職8人と天台宗総本山・延暦寺の僧侶11人が本殿で、神職による神事に続いて僧侶が声明を響かせる北野御霊会が昨年より執り行われている。
- ④ 茅の輪くぐりで3連結の茅の輪の神社があり、一般的な回り方と異なり、その回り方が最初に右回りである。

本日の講演では神社の歴史と仕組みの一部について紹介させていただきますが、このような疑問が解決されると拝察しております。



Handwriting practice lines consisting of 28 sets of three horizontal dashed lines.

一般演題

糖尿病性心筋症早期ステージの左室拡張機能障害に対する SGLT2阻害薬 Luseogliflozin の改善作用

○三上 義礼¹⁾、伊藤 雅方¹⁾、大島 大輔¹⁾、窪田 哲也²⁾、富田 太一郎¹⁾、
諸井 雅男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) 東邦大学医療センター大橋病院循環器内科

【背景・目的】糖尿病性心筋症は冠動脈病変を伴わない糖尿病に合併する心機能障害と定義される。早期に心筋線維化や拡張機能障害が認められ、代償機構を通じて心不全に至る。しかし、発症の分子基盤は不明な点が多く、治療法は確立していない。近年、SGLT2阻害薬が糖尿病患者において心血管イベントを抑制することが報告されてきた。我々は、糖尿病性心筋症早期の病態メカニズムを明らかにし、SGLT2阻害薬による拡張機能障害の改善効果とその機序を検証することを目的として研究を行った。

【方法】Streptozotocin (STZ) 誘導1型糖尿病モデルマウスを用い、STZ投与4週後の個体を解析した。STZ投与1週後から餌に混合したSGLT2阻害薬 Luseogliflozin (0.03%) を投与した。

【結果】STZ投与群では血糖値が1週後に600 mg/dL を超えるまで上昇し、Luseogliflozin 投与により、血糖値が400 mg/dL 以下まで減少し、体重減少も回復した。心機能を心エコーにより評価したところ、STZ投与群では左室拡張機能が低下していたが、Luseogliflozin 投与により Control 群と同等レベルまで回復した。なお、この段階で心筋の線維化は認められなかった。以上の結果から、糖尿病性心筋症早期にみられる拡張機能障害は線維化に先駆けて始まっており、Luseogliflozin によって改善することが明らかとなった。SGLT2阻害薬の標的臓器は腎臓であり、心臓にSGLT2はほとんど発現していないことから、心腎連関を介した作用を検証した。心保護作用を有する Erythropoietin (EPO) の mRNA 発現を腎臓で定量したところ、Luseogliflozin 投与群で増加しており、血中 EPO 濃度も上昇していた。さらに心室 EPO 受容体の mRNA 発現レベルも有意に上昇した。よって、心室の EPO シグナルが Luseogliflozin により増強することが示唆された。続いて、心室における EPO 受容体下流の細胞内シグナル経路を解析したところ、eNOS のリン酸化が STZ 群で低下しており、EPO を3週間持続投与した群において eNOS リン酸化レベルが回復した。STZ 群への Luseogliflozin 投与によっても eNOS リン酸化レベルの回復が認められたことから、Luseogliflozin は EPO を介して NO シグナルを活性化することが示唆された。さらに、心保護作用への NO の関与を検証するため L-NAME (0.1 g/L) を3週間飲水投与したところ、STZ 群の拡張機能障害に対する Luseogliflozin 依存的な回復効果が消失した。

【結論】Luseogliflozin は糖尿病性心筋症早期における拡張機能障害を改善し、その心保護作用には EPO-eNOS 経路が寄与することが明らかとなった。

セロトニン2A 受容体選択的拮抗薬であるサルボグレラートは ERK1/2-GATA4 経路を阻害することで心不全の進展を抑制した

○清水 果奈¹⁾²⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、村井 範行¹⁾、
刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、清水 聡史¹⁾²⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府分子病態学講座、

2) 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター、3) 静岡県立総合病院臨床研究部

【目的】 近年、世界的に新薬開発コストが増加するなか、既存薬を再利用するドラッグリポジショニング戦略は低コスト・効率的な手段として注目されている。我々は、既に承認されている医薬品を用いて心筋細胞肥大抑制効果に対してスクリーニングを行ったところ、セロトニン5-HT_{2A} 受容体拮抗薬である抗血小板薬サルボグレラートが心筋細胞肥大を抑制することが明らかとなった。本研究では、サルボグレラートの心筋細胞肥大抑制メカニズムと心不全に対する効果について検討を行った。

【方法】 初代培養心筋細胞に1 μM のサルボグレラートを処理し、2時間後にフェニレフリン (PE)、アンジオテンシンⅡまたはエンドセリン-1を用いて心筋細胞肥大を誘導した。培養48時間後に抗 MHC 抗体を用いた蛍光免疫染色および細胞面積測定を行った。次に、サルボグレラートの心筋細胞肥大抑制メカニズムを検討するために、心筋細胞に PE 刺激を行い、定量的 PCR 法にてセロトニン合成酵素である tyrosine hydroxylase-1 (THP1) 及び tyrosine hydroxylase-2 (THP2) の mRNA 量を、定量的 PCR 法及びウエスタンブロッティングにて5-HT_{2A} 受容体の発現量を調べた。また、心筋細胞肥大に関わるシグナル経路である ERK1/2 及び GATA4 のリン酸化を検討した。最後に、サルボグレラートの心不全抑制効果を検討するために、C57BL/6J 雄性マウスに心不全モデル作成術である大動脈縮窄術 (TAC) を施し、翌日より5 mg/kg のサルボグレラートを連日経口投与した。心不全期である術後8週目に心臓超音波検査を行い、心臓を単離したのち、組織学的解析、定量的 PCR、ウエスタンブロッティングを行った。

【結果】 蛍光免疫染色および細胞面積測定の結果、1 μM のサルボグレラートは PE やアンジオテンシンⅡ、エンドセリン-1による心筋細胞面積の増加をいずれも抑制した。定量的 PCR 法及びウエスタンブロッティングの結果、PE 刺激により THP1 及び THP2 の mRNA 量、5-HT_{2A} 受容体の mRNA 及びたんぱく質量は変化しなかった。一方で、サルボグレラートは PE による ERK1/2 及び GATA4 のリン酸化を抑制した。また、TAC を施したマウスの心臓超音波検査の結果、5 mg/kg のサルボグレラートは TAC による左室後壁厚の肥厚及び左室内径短縮率の低下を抑制した。HE 染色および MT 染色による組織学的解析の結果、5 mg/kg サルボグレラートは TAC による心筋細胞面積の増加及び血管周囲の線維化を抑制した。定量的 PCR の結果、5 mg/kg のサルボグレラートは肥大反応遺伝子である ANF や BNP の mRNA 量の増加を抑制した。また、ウエスタンブロッティングの結果、5 mg/kg のサルボグレラートは TAC による ERK1/2 及び GATA4 のリン酸化を有意に抑制した。

【結論】 本研究より、サルボグレラートは ERK1/2 及び GATA4 のリン酸化を抑制することで心不全の進展を抑制した。このことから、サルボグレラートが新規心不全治療薬となることが期待される。

生薬由来化合物のオウゴンによる ドキソルビシンの心毒性に対する効果検討

○船本 雅文、池田 康将

徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

【目的】近年、がん化学療法の進展に伴い onco-cardiology が注目されている。心筋組織の障害を伴う抗悪性腫瘍薬としてアントラサイクリン系薬がある。このアントラサイクリン系薬は累積投与量に依存して心機能の低下頻度が高くなる。この心毒性による心不全は、がん患者における治療継続の制限だけでなく生命予後や QOL を左右する大きな要因とである。癌など様々な疾患に対して漢方薬の臨床応用が進められている。この漢方薬は複数の生薬を組み合わせて製造されており、生薬のほとんどすべてが植物由来であり一部は動物またはミネラル由来であり、非常に多くの物質が含まれている。これら生薬の中にはポリフェノールやフラボノイドなどの生薬由来の化合物が存在する。この生薬由来の化合物には、抗酸化作用、抗炎症作用などの生理作用を示すものが数多くあり、アポトーシスを抑制する天然化合物についても幾つか報告がある。そこで本研究では、ドキソルビシンによる心毒性を抑制する漢方、生薬並びに生薬由来化合物の探索を目的とした。

【方法&結果】ラット心臓由来 H9c2 細胞に生薬由来化合物ライブラリーの 81 個それぞれを 10 μ M で処理した。2h 後に 1 μ M のドキソルビシンで刺激を行った。24 時間培養後、MTS assay を行い細胞生存率を評価した。MTS assay を行った結果、生薬オウゴンに含まれるオウゴンはドキソルビシン刺激による細胞生存率を有意に改善した。一方で生薬オウゴンに含まれるバイカリンは細胞生存率を改善しなかった。次に、生薬由来化合物ライブラリーの中からドキソルビシンによる細胞死の改善を示した化合物を用いてウエスタンブロッティング法によりアポトーシスの使用である Cleaved Caspase-3 並びに Total Caspase-3 について検討した。オウゴンとバイカリンを用いてウエスタンブロッティング法を行った結果、オウゴンはドキソルビシンによる Cleaved Caspase-3 の増加を抑制したが、バイカリンは Cleaved Caspase-3 の増加を抑制しなかった。最後に、細胞死の改善を示した化合物を含む生薬を用いて MTS assay によりドキソルビシンによる細胞死への影響を評価した。生薬オウゴンを用いて MTS assay を行った結果、ドキソルビシンによる細胞死が抑制された。

【考察】本研究より、オウゴンがドキソルビシン誘導性の細胞傷害を抑制することが示された。今後これらの化合物について細胞死抑制メカニズムの解明並びに in vivo におけるより詳細な検討を行うことで、ドキソルビシンによる心毒性を抑制する新たな治療法の開発に繋がることが期待される。

心筋細胞およびがん細胞における ドキソルビシン誘発アポトーシスに対する Pdc1 過剰発現の影響

○菅野 秀一、蓬田 伸、原 明義

東北医科薬科大学薬学部薬物治療学教室

【目的】 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬であるドキソルビシン (DOX) は、乳がんや悪性リンパ腫などの治療に幅広く使用されている。その反面、心臓に不可逆的な傷害を惹起することが知られている。DOX による心毒性にはアポトーシスやオートファジーが関与することから、これらの機構を標的とした心筋保護法の開発が期待できる。最近、我々は免疫チェックポイント受容体である Programmed Cell Death 1 (Pdc1) が、ラット心臓由来 H9c2 細胞株において DOX 誘発アポトーシスの抑制因子であることを報告した (Kanno and Hara, Mol Med Rep 23 (2021))。今回、H9c2 細胞およびがん細胞に Pdc1 を過剰発現させ、DOX 誘発アポトーシスに対する Pdc1 の役割を比較検討した。

【方法】 実験には、H9c2 細胞とヒトがん細胞株 (K562、MCF-7) を継代培養して使用した。Pdc1 過剰発現細胞は、プラスミドベクターを構築して細胞へのトランスフェクションにより作製した。アポトーシスの実行酵素であるカスパーゼ-3/7 の活性は化学発光法により検出した。アポトーシスの発現は、核内クロマチンの凝集と細胞膜表面に露出されるホスファチジルセリンの程度を指標として測定した。ミトコンドリア障害の指標として、ミトコンドリア膜電位を蛍光試薬 JC-1 により測定した。オートファジー関連タンパク質は、免疫蛍光染色法と Western blotting 法により検出した。オートファジーの発現は、蛍光試薬 DAL Green とオートファジーのマーカーである LC3B を用いて検出し、LC3 HiBiT レポーター導入 H9c2 細胞を樹立して解析を行った。

【結果および考察】 H9c2 細胞に DOX を投与すると、カスパーゼ-3/7 活性の増大とアポトーシスの発現が、細胞生存率の有意な低下に先行して認められた。H9c2 細胞に Pdc1 を導入した H9c2/Pdc1 細胞では、その対照細胞 (H9c2/Mock 細胞) に比較して DOX によるアポトーシス誘導が低下した。興味深いことに、H9c2/Pdc1 細胞では DOX 非存在下においてオートファジーが活性化しており、それに関連して活性化 mTOR タンパク質 (オートファジー抑制因子) の発現低下およびオートファジー誘導因子 (Atg3、Atg5、Beclin-1) の発現増大が認められた。一方、ヒトがん細胞株に Pdc1 を発現導入すると、ミトコンドリア膜電位の低下とアポトーシス誘導がみられ、H9c2 細胞とは逆に DOX によるアポトーシスが増大した。以上の結果、Pdc1 過剰発現はオートファジーを介して DOX による心筋細胞傷害を抑制するのに対し、がん細胞の傷害を増強することが示唆された。Pdc1 は有効かつ安全な DOX 療法に繋がる標的として重要かもしれない。

○柏原 俊英¹⁾、中原 努¹⁾、佐渡島 純一²⁾

1) 北里大学薬学部分子薬理学教室、

2) ラトガースニュージャージー州立医科大学心血管研究所

【背景】解糖系は、低酸素下で ATP を産生するだけでなく、有酸素下においても解糖系代謝産物を生体合成経路に提供することで細胞の成長・生存等に重要な役割を果たしている。しかしながら、心肥大反応における解糖系の制御機構は未だ十分に解明されていない。Yes-associated protein 1 (YAP) は、Hippo シグナル伝達経路の下流で働く主要な転写共役因子であり、細胞の増殖・肥大・生存・エネルギー代謝等を制御することが知られている。我々はこれまでに、YAP が心臓への急性圧負荷刺激により活性化し、代償性心肥大を調節することを報告している。本研究では、YAP が心筋細胞の解糖系を制御するか否かを検討した。

【方法】初代培養新生仔ラット心室筋細胞 (NRVM) に LacZ (Ad-LacZ) 又は FLAG-YAP (Ad-YAP) 発現アデノウイルスベクターを感染させ、無血清培地で6日間培養した後、各解析を行った。Ad-YAP は、Ad-LacZ に比べ約3倍 YAP の発現量を増加する量を用いた。

【結果】まず、Seahorse Extracellular Flux Analyzer を用いて YAP が心筋細胞の解糖能に及ぼす影響を Glucose stress test で評価した。YAP の過剰発現は、解糖能のパラメーターである Basal glycolysis、Glycolytic capacity、Glycolytic reserve capacity を有意に増加した。YAP が糖代謝関連遺伝子群を誘導した可能性を考え、定量 PCR 法と Western blot 法でこれらの発現レベルを検討した。YAP の過剰発現は、解糖系関連遺伝子群の mRNA 量とタンパク質量を増加したが、特に解糖系のファーストステップを担う Glucose transporter 1 (Glut1) の発現を最も強く誘導した。そこで次に、YAP による Glut1 の発現誘導への糖代謝調節転写因子 Hif-1 α 、c-Myc、Tead1 の関与を検討した。YAP による Glut1 の発現増加は、Tead1 または Hif-1 α のノックダウンにより有意に抑制されたが、c-Myc のノックダウンでは変化しなかった。YAP の過剰発現は、Tead1 と Hif-1 α のタンパク質発現量には影響しなかった。また、Tead 結合欠損 YAP-S94A 変異体は、NRVM における Glut1 発現増加作用及び解糖能亢進作用を示さなかった。

【結論】心筋細胞において YAP の過剰発現は、解糖系関連遺伝子群の発現、特に Glut1 の発現を強く誘導することが示された。YAP は、Tead1 と Hif-1 α を介して Glut1 を誘導し、解糖系を亢進することが示唆された。これらの結果は、YAP が解糖系の亢進を介して代償性心肥大を制御する可能性を示唆する。

培養糸球体足細胞における高血糖障害に対する GLP-1 受容体作動薬の効果

○宮石 和恭、小原 幸、小西 巧真、鈴木 佑実、宮川 真由香、鳥羽 裕恵、
中田 徹男

京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野

【背景・目的】糸球体足細胞（ポドサイト）は糸球体濾過において重要な役割を担っており、糖尿病性腎臓病において障害されることが知られている。糖尿病性腎臓病に対して、レニンアンジオテンシン系阻害薬による治療が行われているが、満足な治療成績は得られていない。近年、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 受容体作動薬が糖尿病性腎臓病動物において腎保護効果を示すことが報告されている。そこで今回我々は GLP-1 受容体作動薬の培養ポドサイトに対する効果、及びその作用機序について検討した。

【方法】培養不死化温度感受性マウス糸球体上皮細胞をポドサイトに分化させた。5 mM の糖負荷を行ったものを健常 (NG) 群、25 mM の糖負荷を行った群を病態 (HG) 群とした。治療群として GLP-1 受容体作動薬である Exendin-4 (10 nM) を健常血糖、高血糖に同時に負荷した群をそれぞれ NE 群、HE 群として設定し各群7日間培養を行った。細胞障害は培養上清の LDH 活性及びアポトーシスを蛍光核染色とカスパーゼ3活性で検討した。ポドサイト構成因子である Wilms'tumor-1 (WT-1)、synaptopodin の mRNA 発現は real time PCR 法で測定した。細胞骨格に対する影響を蛍光ファイロジンによる F-actin 染色で検討し、細胞酸化ストレスを dihydroethidium 染色で検討した。Exendin-4 による細胞保護機序を検討するため、Akt のリン酸化及び bcl2 タンパク発現を Western blot で検討し、さらに Akt 経路を阻害する PI3K 阻害剤 Wortmannin (100 nM) を Exendin-4 と共投与する (HE+Wort) 群を設定し保護作用に対する影響を検討した。

【結果】HG 群では、カスパーゼ3活性の増加、核染色上で凝集・断片化した核の増加が見られ、アポトーシスが誘導されていた。また、HG 群で F-actin の形態変化が顕著に確認でき、WT-1 および synaptopodin 発現の減少が認められた。さらに、HG 群において酸化ストレスの増強が認められた。これらの細胞障害は、Exendin-4 の投与により有意に改善され、抗アポトーシス作用を持つ bcl2 も保持されていた。また、リン酸化 Akt レベルが Exendin-4 の投与により保持されており、Wortmannin 共投与は Exendin-4 によるポドサイト保護効果を消失させた。

【結語】GLP-1 受容体作動薬は高血糖負荷培養 podocyte に対して保護効果を示し、Akt のリン酸化、bcl2 タンパク保持を介して apoptosis を抑制する可能性が示唆された。

ポドサイトにおける転写因子 OASIS の発現上昇は、 ネフローゼ様症状を引き起こし腎臓の恒常性破綻に繋がる

○尾花 理徳¹⁾²⁾³⁾⁴⁾、三宅 芳明¹⁾、山本 彩葉¹⁾、田中 翔大¹⁾、
前田 真貴子⁵⁾、岡田 欣晃¹⁾、今泉 和則⁶⁾、浅沼 克彦⁷⁾、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) 大阪大学医学系研究科国際医工情報センター、

4) 大阪大学放射線科学基盤機構附属ラジオアイソトープ総合センター、

5) 大阪大学大学院薬学研究科臨床薬理学分野、

6) 広島大学医系科学研究科分子細胞情報学、

7) 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、腎糸球体で血液濾過の最終障壁として機能する細胞である。ポドサイト障害はアルブミン／蛋白尿の増大に繋がり、ネフローゼ症候群などの治療標的として考えられている。我々はこれまでポドサイトにおいて転写因子 Old Astrocyte Specifically Induced Substance (OASIS) が lipopolysaccharide (LPS) により発現上昇すること、またポドサイト特異的 OASIS 欠損マウスを用いた検討から、LPS 誘発腎障害の病態形成に OASIS が関与することを見出してきた。しかしながら、ポドサイトにおける OASIS の機能については不明な点が多い。本研究では、新たな腎疾患治療戦略の確立を目指し、ポドサイト特異的 OASIS トランスジェニック (TG) マウスの解析から、ポドサイトにおける OASIS の病態生理学的役割を追究した。

【方法・結果】ポドサイトで発現上昇する OASIS の役割を検討するため、Cre-loxP システムを用いて、TG マウスを作製した。興味深いことに、コントロールマウスに比べて TG マウスは低体重を示し、12週齢までに約半数が死亡した。また、8及び12週齢において、TG マウスでは尿中アルブミン／クレアチニン比が顕著に増加した(12週齢時尿中アルブミン／クレアチニン比(μg/mg) : control : 35.1 ± 24.9 , OASIS TG : 8930.0 ± 8461.4 , $n=9$ for control, $n=7$ for OASIS TG)。さらに、電子顕微鏡解析より TG マウスではポドサイトの足突起の消失が確認された。加えて、PAS 染色の結果、TG マウスでは尿細管傷害が認められた。マッソントリクローム染色の結果、TG マウスの腎臓では顕著に線維化が亢進し、また定量的 PCR 法から線維化関連因子(collagen1a1, fibronectin)の mRNA 発現が上昇することが明らかとなった。次に、OASIS の発現上昇がポドサイト障害を惹起するメカニズムを明らかにするべく、レンチウイルスを用いて培養ポドサイトに OASIS を過剰発現させた。その結果、OASIS 過剰発現によりアクチン線維が消失し、その分子機構の一つとして focal adhesion kinase の発現上昇の関与が示唆された。

【結論】ポドサイトにおける OASIS の発現上昇は、ポドサイトの機能不全を引き起こし腎障害を増悪させることが明らかとなった。

虚血性急性腎障害に併発する血管内皮機能障害における インドキシル硫酸の関与

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

1) 大阪医科薬科大学薬学部病態分子薬理学研究室、2) 兵庫医療大学薬学部薬理学分野

腎機能の一時的な低下は、種々の因子を介して他臓器の機能不全を誘発することが広く知られている。我々の研究においても、虚血性急性腎障害 (IAKI) による腎機能の悪化は経時的な回復を示すが、それとは相反し胸部大動脈の血管内皮機能は低下することを確認している。また *ex vivo* 実験において、尿毒素の一つであるインドキシル硫酸 (IS) が活性酸素種の産生を亢進し、血管機能を低下させることを報告している。しかしながら、IAKI に併発する血管内皮機能低下と IS の関連性に関しては不明な点が多い。そこで本研究では、IS を除去する球形吸着炭 AST-120 を投与することにより、IAKI 発症後の血管機能障害に対する IS の影響を検討した。実験動物として右腎摘除した10週齢の雄性 SD ラットを使用した。IAKI モデルは麻酔下において、左腎動静脈の血流を45分間遮断し、その後再灌流させることにより作製した。なお、虚血再灌流 (IR) を行わなかった群を sham 群とした。AST-120 (2.5 g/kg, p.o.) は、再灌流3、6および24時間後に投与し (IR+AST-120 群)、sham 群および IR 群には蒸留水を投与した。再灌流1、7および28日後に血液および尿を採取し、腎機能パラメーター並びに IS 濃度を測定した。また再灌流28日後において、胸部大動脈の血管内皮機能をマグヌス法により評価した。再灌流1、7日後の IR 群では、血漿クレアチニンの増大とクレアチニークリアランスの明らかな低下がみられ、腎機能の悪化に伴った血中 IS 濃度の有意な上昇も認めた。一方 AST-120 投与は、IR 後の腎機能低下に対して何ら影響を及ぼさなかったが、血中 IS 濃度の上昇を有意に抑制した。さらに再灌流28日後における腎機能および血中 IS 濃度は、すべての群間において大きな差はみられなかった。一方再灌流28日後において、sham 群と比較し IR 群ではアセチルコリンに対する血管の反応性が有意に減弱しており、血管内皮機能の低下を認めた。また、IR+AST-120 群ではこの血管弛緩反応の減弱に明らかな改善がみられなかったことから、IAKI 発症後に生じる血管内皮機能の低下には、IS は関与しない可能性が示唆された。したがって、IAKI 発症後に生じる血管内皮機能障害の詳細なメカニズムについては、今後更なる検討が必要と考えられる。

Anemia disrupts renal compensatory growth without paralysis of growth signaling pathway

○中野 大介、Zhang Anqi、Guan Yu、西山 成
香川大学医学部薬理学

Kidney has ability to compensate its size and function against the nephron loss for maintaining 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. It has been reported that approximately 70% of renal transplantation recipients suffer from anemia. Hereby we examined the effects of anemia on the compensatory renal hypertrophy in the mice lacking erythropoietin (EPO) production. The anemic mice showed disrupted compensation after UNX compared to normoxemic mice. The disruption was accompanied by the sustained phosphorylation of ribosomal protein S6, a marker of mTOR activation, and by the sustained activation of YAP, a key transcriptional factor for the organ development; both of which had been normalized after successful compensation in the normal mice. There were no difference in the numbers of Ki67- and TUNEL-positive cells and in the capillary blood flow between anemic and normoxemic mice. In conclusion, anemia disrupted compensatory renal hypertrophy after UNX despite the activated tissue growth signals.

○中野 大介、西山 成

香川大学医学部薬理学

【背景】腎臓はネフロンロスに伴い、サイズと機能を代償するための機構が活性化される。例として腎移植ドナーでは、片腎摘に伴い残存ネフロンへの灌流量・糸球体ろ過量が増大し、栄養供給量が増大することによりたんぱく質合成が活性化し、細胞肥大が生じることが言われている。我々はマウス片腎摘モデルにより、貧血がこの機構に対して抑制的に働き、しかし、たんぱく質合成系に影響は出ていないことを見出している。本研究では、この貧血による腎代償性機構破綻の影響について、更に詳しく検討した。

【方法】腎性貧血モデルとして、腎エリスロポエチン (EPO) 欠損マウスを用い、片腎摘後の腎機能・肥大度合いを観察した。

【結果】貧血マウスでは腎機能は50%以下まで落ちるマウスも出現し、肥大は進まず、代償機構の破綻が観察された。造血組織以外での EPO 受容体欠損マウス (貧血は起こさない) では正常に代償されており、また、EPO の投与でも正常化したため、貧血が原因因子であると考えられた。腎表層での毛細血管血流は代償機構の破綻と相関はなかった。血糖値にも影響はなかった。血中アミノ酸濃度解析では、 α アミノ酪酸濃度が貧血で低下していたが、補給療法は腎肥大に影響を与えなかった。貧血マウスの腎臓では酸化ストレスが亢進しており、エリスロポエチン産生能を持つ細胞群の中で α -smooth muscle actin 陽性細胞が増加し、筋線維芽細胞への形質転換が生じていると考えられた。

【結論】貧血による腎代償性機構破綻に関与するメカニズムは依然として不明だが、この状態を放置することで筋線維芽細胞増加を伴う易線維化状態に陥ることが示唆された。

3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素(3MST)欠損マウスに見られた高血圧

○筒井 正人¹⁾、戸塚 裕一¹⁾²⁾、伊波 幸紀¹⁾、比嘉 章太郎¹⁾²⁾、
坂梨 まゆ子¹⁾³⁾、山下 弘高¹⁾、稲福 斉²⁾、国吉 幸男²⁾、古川 浩二郎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、

3) 金城学院大学薬学部薬学科

【目的】 3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素(3-mercaptopyruvate sulfurtransferase : 3MST)は、活性硫黄分子種の合成酵素であることが最近報告された。しかし、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】 Tail-cuff法およびTelemetry法で測定した血圧値は、野生型(WT)マウスに比して3MST欠損マウスで有意に高値であった。観血的に評価した末梢血管抵抗は、WTマウスに比して3MST欠損マウスで有意に増加していた。WTマウスに比して3MST欠損マウスでは、単離腸管膜動脈におけるフェニレフリンおよびKClによる収縮反応が有意に増強し、さらに、アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応が有意に低下していた。アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応におけるPGI₂、NO、およびEDHFのコンポーネントを薬理的に検討したところ、WTマウスに比して3MST欠損マウスにおいて、PGI₂のコンポーネントが有意に減少していた。加えて、血漿PGI₂レベルも、WTマウスに比して3MST欠損マウスで有意に低下していた。

【結論】 3MST欠損マウスは高血圧を呈することを明らかにした。この機序には、PGI₂を介した内皮依存性弛緩反応の低下が一部に関与することが示唆された。

○安 健博、山口 智和、星崎 みどり、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

炎症性疾患である動脈硬化症は、血管の狭窄や閉塞をきたし、脳卒中や心筋梗塞の主な病因となることから、その克服が医学的・社会的に解決すべき喫緊の課題となっている。近年、RNA 修飾、分解、翻訳など RNA 転写後の制御が注目されているものの、疾患における役割、意義に関しては未だに不明な点が多い。私達の研究室では、RNA 制御において不可欠な役割を果たす CCR4-NOT 複合体が心機能の調節に重要な因子であることを報告してきた。一方、CCR4-NOT と炎症性疾患との関連が報告されつつあるが、病態における CCR4-NOT の標的や制御といった分子的基盤は未解明である。

CCR4-NOT のコア因子である CNOT3 の欠損は CCR4-NOT の機能不全を来し、Cnot3 欠損マウスは胎児致死性や臓器障害が生じていたため、個体レベルの疾患に関する解析には制限があった。そこで、私達の研究室では、Cnot3 コンディショナルノックアウトマウスを作製し、タモキシフェン投与によって後天的に Cnot3 をヘテロ欠損させるマウス (Cnot3 Hetz) を樹立した。Cnot3 Hetz マウスに異常は見られなかったものの、興味深いことに、動脈硬化巣に浸潤するマクロファージ前駆細胞として知られる CD11b+Ly6Chi 単球細胞の割合が、Cnot3 Hetz マウスの末梢血中で増加することを見出した。実際、Cnot3 欠損マクロファージでは、炎症刺激による iNOS や IL-12p40 の発現誘導が亢進していた。さらに、動脈硬化モデル動物である ApoE 欠損マウス (ApoE KO) と交配して作製した ApoE KO ; Cnot3 Hetz マウスでは、コントロールに比べ動脈硬化がより増悪していた。

以上の結果から、CCR4-NOT がマクロファージの炎症応答を介し動脈硬化形成に関与することが考えられ、その詳細な分子メカニズムについて現在解析を進めている。

Indoxyl sulfate はラット胸部大動脈において NO/cGMP シグナルの障害により endothelin-1 誘発収縮を増強させる

○松本 貴之、小澤 恵介、新谷 涼葉、垣花 志帆、加藤 麻衣、佐藤 悠太、
田中 佑奈、下山 瑠惟、永井 瀬名、山田 愛子、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】 Uremic toxin の一つである indoxyl sulfate (IS) は、生体内で様々な悪影響を及ぼすことが知られている。一方、endothelin (ET-1) は、強力な血管収縮ペプチドで、その反応性やシグナル伝達が糖尿病等の慢性疾患において変化することが知られている。これまで、IS の ET-1 誘発収縮反応に対する影響に関して不明であったため、今回、ラット胸部大動脈を用いて、IS の ET-1 誘発収縮反応への影響について検討した。

【方法】 Wistar ラットより胸部大動脈を摘出し、内皮保持、内皮除去標本を作成した。オルガンバスに懸垂し、IS を 60 分処置 (IS 群)・非処置 (control) 群において ET-1 誘発収縮反応を検討した。また、ET receptor antagonist、nitric oxide synthase (NOS) inhibitor、soluble guanylyl cyclase (sGC) inhibitor、organic anion transporter (OAT) inhibitor、cell-permeant superoxide scavenger (PEG-SOD) 存在下における ET-1 収縮反応、ET_B receptor agonist による反応について検討を行った。また、胸部大動脈における SOD 活性を測定した。

【結果・考察】 Control と比較して、IS (1 mM、60 分) 処置により ET-1 誘発収縮反応の増大が観察されたが、high K⁺ 収縮には影響しなかった。内皮除去あるいは NOS inhibitor、sGC inhibitor により、IS 群、control 群いずれも ET-1 誘発収縮反応が増大した。BQ123 (ET_A antagonist) により、IS 群、control 群いずれも ET-1 誘発収縮反応が減弱し、一方、BQ788 (ET_B antagonist) 処置により、control 群のみ ET-1 収縮の増大が認められた。IS 群において (vs. control 群)、IRL1620 (ET_B agonist) 誘発弛緩反応の減弱が認められた。IRL1620 による収縮は両群で認められなかったことから、IS で平滑筋における ET_B 受容体活性化に伴う収縮を誘発していないことが明らかとなった。OAT inhibitor 処置により、IS による ET-1 収縮増大作用が抑制された。PEG-SOD により、IS 群において ET-1 誘発収縮反応が減弱した。IS 処置により、胸部大動脈における SOD 活性は低下した。以上のことから、IS は胸部大動脈における ET-1 誘発収縮反応を増大させ、これには、NO/cGMP シグナルの障害が関与する可能性が示唆された。IS による SOD 活性低下による superoxide がこれらの異常に関わっていることが示唆された。

○岡村 昌宏¹⁾、三明 淳一郎²⁾、友森 匠也¹⁾、澤野 達哉²⁾、高見 亜衣子¹⁾、
Kurniawan Priyo Agung²⁾、小倉 一能¹⁾、加藤 克¹⁾、川谷 俊輔¹⁾、
長田 佳子²⁾、山本 一博¹⁾、今村 武史²⁾

1) 鳥取大学医学部循環器・内分泌代謝内科学分野、

2) 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

【背景】 トロンビンは多様な生理機能を有しており、血管内皮機能に影響を与える。血管内皮機能低下は様々な疾患と密接に関わっており、同様にトロンビンも各種病態でその血中濃度が上昇することから、トロンビンの血管内皮に対する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的に説明することを目的とした。

【方法】 Sprague-Dawley ラット(雄、12-16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。

○趙 晶、中平 毅一、京谷 陽司、吉栖 正典

奈良県立医科大学医学部薬理学講座

動脈瘤破裂や大動脈解離は致死的病態であり、高齢者の死因のうち重要な位置を占め、高血圧と密接に関連していることが知られている。高血圧は血管中膜を構成する血管平滑筋細胞の増殖、遊走や壊死などを起こすが、平滑筋細胞の機能障害を起こす機構はまだ不明な点が多い。我々は培養ラット大動脈平滑筋細胞 (RASMC) を用い、血圧急上昇を模した機械的伸展刺激を負荷するモデルを構築し、RASMC への急激な伸展刺激により細胞死が生じること、そしてその細胞死は JNK および p38 により制御されていることを明らかにした。また、JNK および p38 の下流で RASMC の伸展刺激誘導性細胞死の分子メカニズムと関連する因子を同定することを目的に、RASMC における伸展刺激による発現の変動する遺伝子を DNA マイクロアレイによりスクリーニングし、その結果を qPCR により確認した。その結果、がんや免疫応答などに関与する転写因子 NR4A1 の遺伝子発現が RASMC への伸展刺激により上昇することを発見した。NR4A1 はリガンド非依存的に活性を持つことが知られているが、大動脈瘤や大動脈解離発症における機能的役割はいまだ不明である。そこで、本研究では伸展刺激による RASMC 細胞死に NR4A1 が関与するか否かを MTT 法及び LDH 法により検討した。その結果、NR4A1 阻害剤の前処理によって、伸展刺激による RASMC 細胞死が増悪することを明らかにした。さらに、伸展刺激により誘導された NR4A1 の遺伝子発現が JNK および p38 に制御されるか否かを阻害剤を用いて qPCR により検討した。すると、p38 阻害剤の前処理によって誘導された NR4A1 発現がさらに増加することを確認した。生体内情報伝達機構の観点から更なる研究を進めるために、腹部大動脈縮窄 (Abdominal Aortic Constriction, AAC) 大動脈瘤モデルマウスを用いた in vivo での実験で、NR4A1 の発現が AAC により増加することを確認した。以上の結果より、RASMC において NR4A1 の遺伝子発現が伸展刺激によって誘導され、伸展刺激による RASMC 細胞死に対して、保護作用を有することが示唆された。NR4A1 は高血圧によって生じる血管障害に対する新たな治療標的になりうる可能性が考えられる。

高血圧合併心不全ラットに対する 新規の非ステロイド型 MR ブロッカーの薬効検討

○西山 成¹⁾、澤野 達哉²⁾、中野 大介¹⁾、北田 研人¹⁾、今村 武史²⁾、
ラフマン アサダ¹⁾

1) 香川大学医学部薬理学、2) 鳥取大学医学部薬理学

【背景・目的】最近我々は、Dahl 食塩感受性高血圧 (DSS) ラットでは血中アルドステロン値が減少しているものの、新規の非ステロイド型の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が強い降圧作用を示す事を報告した。そこで本研究では、DSS 高血圧ラットで生じる心不全に対するエサキセレノンの薬効を検討した。

【方法・結果】6週齢の雄性 DSS ラットに高食塩食 (HSD、8%NaCl) を6週間投与すると、12週齢において高血圧の進展に伴い心肥大が生じた。その後、HSD 群と HSD+ エサキセレノン (0.001%) 群の2群に分け、さらに4週間観察を進めた。4週後の16週齢 HSD 群では高血圧のさらなる進展に伴い、心駆出率、心拍出量の減少などの心不全症状が見られた。血中アルドステロン濃度は著明に低下していた。これに対し、HSD+ エサキセレノン群では、血圧の低下、ならびにこれら心機能障害の悪化が有意に抑制されていた。HSD 群と比較して、HSD+ エサキセレノン群では、心筋リモデリングと線維化のレベルが低下し、炎症や酸化ストレスマーカーも有意に抑制されていた。同じプロトコールで生存率を検討すると、HSD 群は24週齢までにすべて死亡したが、HSD+ エサキセレノン群では有意な生存率の改善が認められた。

【結論】食塩感受性高血圧ラットで生じる心不全を MR ブロッカー・エサキセレノンが抑制し、生存率を改善することが示された。食塩投与によって血中アルドステロンレベルが著明に抑制されているモデルにおいて示されたエサキセレノンの心保護作用は、アルドステロンを介さない食塩による MR の活性化をブロックすることによってもたらされた可能性がある。

High Throughput Screening によって心筋細胞肥大を抑制する新規心不全治療の候補化合物を同定した

○片桐 宇大¹⁾、山田 美帆¹⁾、清水 聡史¹⁾³⁾、砂川 陽一¹⁾³⁾⁴⁾、
船本 雅文¹⁾³⁾、清水 果奈¹⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾³⁾⁴⁾、小郷 尚久²⁾、
浅井 章良²⁾、長谷川 浩二¹⁾³⁾、森本 達也¹⁾³⁾⁴⁾

1) 静岡県立大学薬学部分子病態学分野、2) 静岡県立大学大学院薬学研究院創薬探索センター、
3) 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター、4) 静岡県立総合病院臨床研究部

【目的】 我が国において、心疾患は悪性新生物に次いで死亡原因の第2位である。なかでも心不全はあらゆる心疾患の最終像であり、既存の治療法を用いても予後が悪く、新しい治療薬の開発が望まれている。心筋梗塞や高血圧などのストレスが心臓に加わると、心臓は代償的に肥大するが、これには限度があるため、最終的に代償機構は破綻し心機能の低下した心不全へと至る。この課程で、個々の心筋細胞の肥大が起こっていることから、心筋細胞肥大を抑制することは心不全の治療・予防のターゲットになると考えられる。そこで、本研究では、安全性が認められており、開発費を抑えることができるドラッグリポジショニングを見据え、既知の化合物ライブラリーを、心筋細胞肥大を指標にした High Throughput Screening Assay で評価することにより、心筋細胞肥大抑制作用を示す新規心不全治療薬の候補となる化合物を探索した。

【方法・結果】 1-3日齢ラットの心臓から初代培養心筋細胞を48wellプレートに播種し、当大学の創薬探索センターより提供していただいた合計268個のkinase阻害をはじめとした既知活性物質や承認医薬品を集めたオリジナル化合物ライブラリーを用いて、各wellに、ライブラリー化合物の最終濃度が1 μ Mになるように処理した。2時間後、細胞をフェニレフリン(PE)で48時間刺激し、抗 α -actinin抗体およびHoechst 33258によって蛍光免疫染色を施した。その後、ArrayScan[®] systemを用い、蛍光イメージング画像を取得し、隣接していない単核の α -actinin陽性心筋細胞を選択し、心筋細胞面積を測定した。コントロールに比べPE刺激で増加した面積を100%とし、心筋細胞の細胞肥大面積が>50%, <150%の範囲をヒット化合物として抽出した。計35個が見つかり、心不全に対する効果が報告されている化合物を15個除くと、心筋細胞肥大反応を抑制する新規化合物を20個同定した。さらに、二次スクリーニングにより候補化合物を絞ったところ、PE刺激による心筋細胞肥大を濃度依存的に抑制し、肥大反応遺伝子の転写も抑制した化合物を8個同定した。

【考察】 以上の結果より、初代培養心筋細胞肥大を指標としたハイスループットスクリーニングによって新規心不全治療の候補化合物を8個同定した。今後、心筋梗塞モデルや高血圧モデルでの動物実験で心不全改善効果の検討を行うことで、新規心不全治療薬の開発につながる事が期待される。

AT₁ アンジオテンシン受容体の新規生理特性を利用した 小児心不全治療法の創出

○川岸 裕幸¹⁾²⁾、富田(沼賀) 拓郎²⁾、中田 勉³⁾、松岡 大輔⁴⁾、
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バイオテクノロジー部門、

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、

4) 信州大学医学部小児医学教室

小児心不全は小児の重要な死因であり、特に新生児・乳児期の心不全は急速に増悪することが多い。そのため、治療法の創出は長年の医学的ニーズとなっているが、現在までに小児心不全治療に対してエビデンスが示された薬はない。生理活性ペプチドであるアンジオテンシンⅡは、AT₁受容体(AT₁R)に結合することで、「Gタンパク質経路」と「βアレスチン経路」の二つのシグナル伝達経路を活性化し、細胞機能を調節している。これまでに我々は、βアレスチン経路を特異的に活性化するAT₁Rバイアスアゴニスト(BBA)の心臓への作用について研究を行ってきた。離乳前に顕性の心不全を示すヒト先天性拡張型心筋症モデルマウスにBBAペプチドであるTRV027を投与すると、有意な強心作用が誘導された。さらにこのモデルマウスは離乳期までに約80%の個体が死亡するが、TRV027の継続投与によって、その生命予後が有意に改善された。一方で、AT₁Rブロッカー(ARB)の投与は生命予後を改善しないばかりか、60%の野生型マウスの離乳前死亡を誘導した。これらの結果から、新生児・乳児期の心不全治療においては、AT₁R/βアレスチン経路の活性化が重要であることが示唆され、BBAが小児心不全に対し理想的な治療薬となる可能性が示された。TRV027はペプチドであることから、その安定性や投与経路に大きな制限がある。そこで我々は、より安定かつポテンシーの高い低分子BBAの開発に着手している。約100万の低分子化合物とBBA結合型ヒトAT₁Rの結晶構造を用いた結合シミュレーションを行うことで、BBA活性を有することが期待される200分子を選択し、まず51分子を入手した。現在は、これらの低分子化合物のAT₁R/βアレスチン経路の活性化ポテンシーやバイアス性の評価について*in vitro*スクリーニングを開始しており、新たな小児心不全治療薬の開発を目指し研究を進めている。

心臓線維化に対する PRMT5 選択的阻害剤 EPZ015666 の薬理作用の検討

○刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、村田 膳行¹⁾、矢部 晴海¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、
清水 聡史¹⁾、清水 果奈¹⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学薬学部分子病態学分野、2) 国立病院機構京都医療センター、

3) 静岡県立総合病院

心不全は非常に予後の悪い症候群であり、社会の超高齢化に伴い、罹患者数や死亡数が増加の一途を辿っている。高血圧などの病的ストレスが持続的にかかる、心筋細胞の肥大および線維化が亢進し、最終的に心不全へと至る。当研究室ではエピジェネティック修飾因子である Protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) に着目し、心筋細胞肥大に対して PRMT5 選択的阻害剤の抑制効果を報告してきた。すなわち、PRMT5 は心不全治療のターゲットになることが推測されるが、心臓線維化に対する PRMT5 阻害剤の薬理作用は不明である。そこで本研究では、PRMT5 選択的阻害剤である EPZ015666 (EPZ) の心臓線維化および心不全に対する薬理作用を明らかにすることを目的とする。

新生仔ラット初代培養心臓線維芽細胞を EPZ で処理後、線維化を誘導する TGF- β (10 ng/mL) で刺激した。その後、心臓線維化関連遺伝子である Col1A1 および α -SMA の mRNA 発現変動を qPCR 法にて検討した。TGF- β 刺激によって、Col1A1 および α -SMA の発現は増加したが、EPZ 30 μ M 処理で有意に抑制された。PRMT5 は、ヒストンをジメチル化して、転写を制御することが報告されている。そこで、EPZ 処理と TGF- β 刺激をした細胞を回収し、ChIP assay を行い、PRMT5 の標的メチル化部位であるヒストン H3R2 対称的ジメチル化の変動を検討したところ、TGF- β 刺激により Col1A1 および α -SMA のプロモーター部位におけるヒストン H3R2 の対称的ジメチル化が増加していたが、このメチル化は EPZ 処理により抑制された。8-10 週齢の雄性 C57BL/6J マウスに大動脈縮窄術 (TAC) を施すことで圧負荷マウスモデルを作成した。手術後から EPZ (30 mg/kg/day) を 8 週間経口投与し、心臓超音波検査を行った。収縮能の指標である左室内径短縮率 (FS) を評価した結果、TAC 術後の FS は sham 群と比較して低下したが、EPZ 投与群では有意に改善した。マウスから心臓を摘出し、TAC 術後の心重量頸骨長比は Vehicle 群と比較して EPZ 投与群では有意に減少していた。さらにシリウスレッド染色と qPCR 法にて、TAC 術後の心臓線維化と線維化マーカーの遺伝子発現を検討したところ、TAC によって亢進した線維化および線維化マーカーの発現は、EPZ 投与群で有意に減少した。

本研究結果より PRMT5 阻害剤が TGF- β 誘導性の心臓線維化反応と圧負荷による病的心臓線維化および心不全を抑制することが示唆された。今後さらに研究をすすめることで PRMT5 を標的とした新規心不全治療の開発に繋がることが期待される。

Canstatin の虚血／再灌流誘導性心室性不整脈に対する保護作用の機序

○岡田 宗善¹⁾、杉山 彰¹⁾²⁾、田場 千尋¹⁾、塩田 友里恵¹⁾、大谷 紘資¹⁾、山脇 英之¹⁾

1) 北里大学獣医学部獣医薬理学研究室、2) 新潟大学大学院医歯学総合研究科薬理学分野

【背景及び目的】急性心筋梗塞における再灌流療法では虚血再灌流 (ischemia/reperfusion ; I/R) 障害が問題となっており、その1つに reactive oxygen species (ROS) 産生と細胞内 Ca^{2+} ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 上昇に伴う心室性不整脈の発生がある。心臓周囲基底膜を構成するIV型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖の分解断片である canstatin は心臓組織に高発現し、心肥大・線維化抑制作用など心保護作用を示す。我々のこれまでの研究から、canstatin がラット心臓において Ca^{2+} ハンドリングを制御し、($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 上昇を抑制することが示唆されている。そこで本研究は、ラットの I/R 誘発心室性不整脈に対する canstatin の保護作用とその機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】雄性 Wistar ラットの左前下行動脈を結紮後、再灌流により I/R 障害を起こすことで心室性不整脈(心室頻拍および心室細動)を誘導し、心電図により記録した。In vitro での I/R 障害として oxygen glucose deprivation/reperfusion (OGD/R) 刺激した新生仔ラット心筋細胞 (neonatal rat cardiomyocytes ; NRCMs) の ROS 産生量を 2', 7'-dichlorodihydrofluorescein diacetate 染色で測定した。ROS の1つ H_2O_2 刺激による NRCMs の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇は蛍光 Ca^{2+} 指示薬を用いて測定した。ラット単離心室筋細胞の活動電位 (action potential ; AP) および L 型 Ca^{2+} チャネル電流 (I_{Ca}) を patch clamp 法により測定した。Western blotting により L 型 Ca^{2+} チャネルの glutathione 化を検討した。

【結果】Canstatin (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) はラットの I/R 誘発心室性不整脈の発生時間を短縮した。Canstatin (250 ng/ml) は OGD/R による ROS 産生を抑制し、 H_2O_2 (100 μM) による NRCMs の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇を抑制した。ラット単離心室筋細胞において H_2O_2 (100 μM) は AP 持続時間 (AP duration ; APD) を延長し、canstatin (250 ng/ml) はこれを抑制した。 H_2O_2 (100 μM) は I_{Ca} を経時的に増加させ、canstatin (250 ng/ml) はこれを抑制した。Canstatin 受容体として知られる integrin $\alpha_v \beta_3/\alpha_v \beta_5$ の阻害薬 cilengitide (1 μM) の併用は canstatin による H_2O_2 誘導性 I_{Ca} 増加抑制作用を解除した。ラット単離心室筋細胞において H_2O_2 (100 μM) は L 型 Ca^{2+} チャネルの glutathione 化を亢進し、canstatin (250 ng/ml) はこれを抑制する傾向を示した。

【結論】本研究は canstatin が ROS 産生とそれに伴う $[\text{Ca}^{2+}]_i$ の上昇の抑制を介して APD 延長を阻害し、I/R 誘導性心室性不整脈に対し保護作用を発揮することを明らかにした。また canstatin による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇抑制作用の機序が integrin $\alpha_v \beta_3/\alpha_v \beta_5$ を介した L 型 Ca^{2+} チャネルの活性化 (glutathione 化) 抑制によることが示唆された。本研究成果から、抗酸化作用と integrin を介した L 型 Ca^{2+} チャネル制御というこれまでにない作用機序を持つ新規抗不整脈薬としての canstatin の応用可能性が考えられた。

アンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) 酵素活性による COVID-19 急性肺傷害の改善

○山口 智和¹⁾、星崎 みどり¹⁾²⁾、湊 隆文¹⁾、葦澤 悟³⁾、浅賀 正充⁴⁾、
新山 真由美⁵⁾、安 健博¹⁾、永田 諭志⁶⁾、鎌田 春彦⁵⁾、神谷 亘⁷⁾、
河岡 義裕⁸⁾、保富 康宏⁴⁾、今井 由美子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) 医薬基盤・健康・栄養研究所感染病態制御、

3) 国際農林水産業研究センター生物資源・利用領域、

4) 医薬基盤・健康・栄養研究所霊長類医科学研究センター、

5) 医薬基盤・健康・栄養研究所バイオ創薬プロジェクト、

6) 医薬基盤・健康・栄養研究所抗体デザインプロジェクト、

7) 群馬大学大学院医学系研究科生体防御学講座、

8) 東京大学医科学研究所ウイルス感染分野

アンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) は、SARS-CoV-2の細胞侵入の受容体であり、組換え可溶型 ACE2は、分子デコイ (おとり) として SARS-CoV-2を吸着することで感染を抑制する。一方で、ACE2のカルボキシダーゼ活性はアンジオテンシンII (Ang II) の分解を介し、急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) / 急性肺障害の症状を改善する。これまでに私達は、ACE2様酵素 B38-CAP を新種の B38 菌株より同定し、可溶型 ACE2 と同等にマウスの高血圧や心不全を改善することを報告しており (Nat Commun 2020)、本研究では SARS-CoV-2 誘発性肺損傷に対する B38-CAP の治療効果を解析することで、COVID-19 の ARDS に対する可溶型 ACE2 の治療効果について検討した。SARS-CoV-2 を感染させたハムスターあるいはヒト ACE2 トランスジェニックマウスの肺では、内因性の ACE2 の発現が有意に低下し、Ang II ペプチドが上昇した。また、SARS-CoV-2 の Spike 三量体の組換え蛋白を調製し、塩酸吸引による急性肺障害ハムスターに投与した結果、ACE2 の発現低下、及び Ang II ペプチドの上昇を認め、急性肺障害の症状が顕著に悪化した。このハムスターに B38-CAP を投与したところ、Spike 蛋白投与により重症化した塩酸誘発性の急性肺障害の病態を改善した。次に、SARS-CoV-2 を感染させたハムスターに B38-CAP を投与したところ、ウイルス RNA 量に影響を与えることなく、肺水腫と肺損傷の病態を大幅に改善した。さらに、ヒト ACE2 トランスジェニックマウスにおいても、B38-CAP は SARS-CoV-2 誘発性の肺水腫と肺損傷の病態を軽減し、肺機能の測定でも呼吸不全が改善していた。B38-CAP は ACE2 ホモログとして ACE2 様の触媒活性部位を持つ一方で、SARS-CoV-2 の Spike には結合せず、SARS-CoV-2 の細胞侵入も抑制しなかったことから、SARS-CoV-2 誘発性肺障害の改善には B38-CAP の酵素活性が重要であることがわかった (Nat Commun, in press)。以上の結果から、ACE2 のカルボキシペプチダーゼ活性を補充する治療法が COVID-19 の ARDS / 急性肺障害を改善するために有効な治療戦略であることが初めて明らかとなった。今後、COVID-19 の ARDS 重症化を予防するための治療薬として、B38-CAP や可溶型 ACE2 が応用されることが期待される。

肝細胞がんラットは、アルドステロン分泌亢進および尿素有介した体液保持により、組織ナトリウム・水分貯留が生じる

○北田 研人、木戸口 慧、中野 大介、西山 成

香川大学医学部薬理学

肝硬変や肝細胞がんに伴う肝機能低下は、腹水や浮腫などの体液異常を惹起することが知られているが、その病態の特徴や発症機序は不明である。本研究では、ジエチルニトロサミン (DEN) 誘発肝細胞がんモデルラットを用いて、肝細胞がん時の電解質・体液バランス変化の特徴を解析した。正常ラットと比較して、肝細胞がんラットの体重、全身の体質量、ナトリウム量、水分量の有意な減少が認められ、肝細胞がんは全身の異化を亢進させた。しかしながら、皮膚や筋肉などの組織重量当たりのナトリウムおよび水分含量はむしろ亢進しており、組織レベルの体液貯留が認められた。肝細胞がんラットは、アルドステロン分泌量の有意な増加を示し、組織ナトリウムおよび水分含量とアルドステロン分泌量の間には正の相関が認められた。また、腎臓の水再吸収に重要である腎髄質尿素含量および尿素トランスポーター (UTA1) 発現量も肝細胞がんラットで有意に上昇、かつ腎髄質尿素含量と組織体液貯留との間にも正の相関が認められた。以上の知見より、肝細胞がんは、全身の異化亢進 (体質量減少)、アルドステロンによるナトリウム・体液保持、そして尿素による体液保持が同時に生じることで、組織レベルのナトリウム・体液貯留が生じることが示唆された。

NRDC regulates sinus automaticity through transcriptional regulation of ion channels

○大野 美紀子¹⁾、松浦 博²⁾、牧山 武³⁾、梶谷 泰彦³⁾、西 清人¹⁾、
松田 真太郎³⁾、木村 剛³⁾、西 英一郎¹⁾

1) 滋賀医科大学医学部薬理学講座、2) 滋賀医科大学生理学講座細胞機能生理学部門、

3) 京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座

Nardilysin (NRDC; N-arginine dibasic convertase) is a metalloprotease of the M16 family. We have shown that NRDC has multiple functions such as an enhancer of ectodomain shedding of membrane-anchored protein and transcriptional coregulator. NRDC-deficient mice (Nrdc^{-/-}) show wide range of phenotypes such as hypomyelination, hypothermia, and bradycardia. The purpose of this study is to explore a role of NRDC in the regulation of heart rate. To this end, we have revealed the following points: (1) Intrinsic heart rate, obtained by pharmacological blocking of autonomic nervous system, was significantly reduced in Nrdc^{-/-} compared with that of wild-type mice; (2) Messenger RNA levels of Cav3.1 and HCN1/4, ion channels responsible for sinus automaticity, were significantly reduced in Nrdc^{-/-} hearts; (3) Funny (If) current and T-type Ca current were markedly reduced in Nrdc^{-/-} sinus node cells; (4) Gene knockdown of NRDC in primary rat cardiomyocyte reduced mRNA levels of HCN1/4; (5) NRDC binding to the promoter region of Cav3.1 and HCN1/4 was revealed by chromatin immunoprecipitation-PCR analysis, suggesting the direct involvement of NRDC in transcriptional regulation of these ion channels; (6) Reintroduction of wild-type NRDC, but not the enzymatic inactive mutant of NRDC (E>A mutant) into NRDC-deficient cells restored the HCN1 mRNA expression, suggesting the important role of NRDC enzyme activity in the transcriptional regulation; (7) NRDC-E>A mutant knock in mice showed bradycardia and significantly reduced intrinsic heart rate. Together, our results indicate that NRDC in cardiomyocyte controls heart rate through the transcriptional regulation of ion channels critical for sinus automaticity.

○富田 拓郎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

交感神経は、外環境変化に循環動態を適応させるために必須の自律神経である。交感神経終末から放出されたノルアドレナリンは、心臓の陽性変時変力作用、末梢血管の収縮調整、体液量調整などを介して、全身の循環動態の恒常性維持に重要な役割を果たす。このような成体における循環動態制御に加えて、別の角度からも交感神経の重要性が近年注目されている。その一つが心臓の発達における役割である。マウスやヒトでは交感神経の心室支配は生下後に完了する。これにより、例えば、心筋細胞の成長が細胞増殖から肥大へと変化したり、興奮収縮連関機構が変化したりすることが報告されている。しかしながら、これらの多くの研究は *in vitro* での交感神経と新生児心筋細胞の共培養系等を用いた研究から明らかにされている。そのため、*in vivo* における交感神経支配と、心筋細胞の形質変化がほぼ完了する離乳期(生下後約20日(P20))までの心臓発達との因果関係はほとんど明らかにされていない。本研究では、生下後1日の新生児マウスに6-hydroxydopamine (6-OHDA) を投与することにより交感神経を除神経し、心臓の収縮機能への影響を解析した。心エコー解析から、P21における心室の収縮力が6-OHDA 投与により有意に抑制されることが明らかになった。単離心筋細胞を用いた電気生理学的解析から、電位依存性L型カルシウムチャネル活性は、6-OHDA 投与による影響が見られなかったが、6-OHDA が投与された細胞においては、有意な細胞膜容量の低下が観察された。そこで、生細胞の蛍光染色により細胞膜構造の解析を行った。その結果、6-OHDA は心筋細胞全体の大きさには影響を与えなかったが、心筋細胞内のT管構造の発達を抑制していた。また生後21日における血管平滑筋マーカー(α -SMA)の発現が交感神経除神経群では低下していた。以上の結果から、交感神経支配は、心臓の離乳期までの発達において、心筋細胞の構造的成熟および冠血管成熟に重要な役割を果たしていることが示唆された。

Handwriting practice lines consisting of 25 sets of three horizontal dashed lines.

Y I A 演題

圧負荷心不全モデルマウスにおいて、 ショウガ抽出物である Compound A は心不全の進展を抑制した

○川瀬 裕斗¹⁾、清水 果奈¹⁾²⁾、船本 雅史¹⁾²⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、
刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、清水 聡史¹⁾²⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学薬学部分子病態学分野、

2) 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター展開医療研究部、

3) 静岡県立総合病院臨床研究部

【目的】心臓に高血圧や心筋梗塞などのストレスがかかると、代償機構として心筋細胞肥大や間質の線維化の亢進を伴う心臓のリモデリングが引き起こされる。しかしストレスが持続するとこの代償機構が破綻し、心不全へと至る。そのため心筋細胞の肥大と心臓の線維化の両者に対して抑制効果を有する化合物は、効果的な心不全の予防薬となると考えられる。そこで我々は、培養心筋細胞や培養心臓線維芽細胞でのスクリーニングにより、天然物ショウガの抽出物である Compound A を同定した。本研究では、Compound A による心筋細胞肥大や心臓線維化の抑制効果と心不全改善効果について検討を行った。

【方法】ラット初代培養心筋細胞に天然物ショウガの抽出物である Compound A を $1\mu\text{M}$ で処理し、フェニレフリン刺激により心筋細胞肥大を誘導した。刺激48時間後に抗 α -actinin 抗体による蛍光免疫染色及び心筋細胞面積の測定、qRT-PCR 法により肥大反応遺伝子である ANF、BNP の mRNA の発現量を測定した。また、ラット初代培養心臓線維芽細胞に $1\mu\text{M}$ の Compound A を処理し、Transforming growth factor-beta (TGF- β) 刺激により筋線維細胞への分化を誘導した。刺激48時間後に液体シンチレーションカウンターにて L-Proline 取り込み量を、刺激24時間後に qRT-PCR 法により筋線維細胞への分化の指標である α -smooth muscle actin (α -SMA) の mRNA の発現量を測定した。次に C57BL/6J マウスに大動脈縮窄術 (TAC) を行い、心不全モデルを作成した。手術翌日、TAC マウスを溶媒 (0.5% CMC-Na)、0.2又は 1mg/kg の Compound A の3群に振り分け、8週間の連続経口投与を行った。TAC 手術8週間後、心臓超音波検査により心機能を評価し、心臓を単離したのち心体重比を測定した。単離した心臓組織にヘマトキシリン・エオシン染色及びマッソントリクローム染色を施し、組織学的解析を行った。qRT-PCR 法により肥大反応遺伝子である ANF、BNP 及び線維化関連遺伝子である Col1A1、Col3A1 の mRNA の発現量を評価した。

【結果】 $1\mu\text{M}$ の Compound A は、心筋細胞において PE 刺激による心筋細胞肥大及び肥大反応遺伝子である ANF、BNP の mRNA 量の増加を有意に抑制した。また心臓線維化において、 $1\mu\text{M}$ の Compound A は TGF- β 刺激による L-proline 取り込み量及び α -SMA の mRNA 量の増加を有意に抑制した。さらに 0.2、 1mg/kg の Compound A は TAC による左室後壁の肥厚や左室内径短縮率の低下及び、心体重比や個々の心筋細胞の面積、血管周囲の線維化、肥大反応遺伝子である ANF、BNP 及び線維化関連遺伝子である Col1A1、Col3A1 の mRNA 量の増加を有意に改善した。

【考察】Compound A が *in vitro* において心筋細胞肥大や心臓線維化を抑制した。また、*in vivo* において、Compound A は圧負荷による心不全の進展を抑制した。以上より Compound A が新規心不全予防薬となる可能性が示唆された。

培養心筋細胞における内因性 YAP 活性は、 GSK3 阻害剤による増殖誘導効果を増強する

○亀谷 祐介¹⁾、田中 翔大¹⁾、鈴木 翔大¹⁾、梅田 綾香¹⁾、前田 真貴子²⁾、
岡田 欣晃¹⁾、尾花 理徳¹⁾、藤尾 慈¹⁾

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臨床薬理学分野

【背景・目的】哺乳類心筋細胞は生直後著しく増殖能を失うため、傷害後の心筋組織は再生しないと考えられてきた。近年、哺乳類成体において、心筋傷害時に増殖心筋細胞が存在することが明らかにされ、心筋細胞の増殖誘導を機序とする心臓再生治療法の開発に期待が集まっているが、心筋細胞の増殖制御シグナルには不明な点が多い。本研究は、新生仔ラット培養心筋細胞 (NRCM) 及びヒト iPS 細胞由来心筋細胞 (hiPSC-CM) を用いて、心筋細胞の増殖を促進するシグナルを探索することを目的とした。

【方法・結果】心筋細胞の増殖誘導シグナルをノンバイアスに見出すため、大阪大学薬学研究科が有する作用既知の化合物ライブラリーを用いて、NRCM の増殖に影響を与える化合物をスクリーニングした。その結果、NRCM は刺激を加えなくても 10% 程度の割合で増殖能を持つが、既報の通り、glycogen-synthase kinase 3 (GSK3) 阻害剤の BIO が最も強く増殖活性を増強すること、その機序として β -catenin の発現を上昇させ核への移行を促進することを確認した。次に、これまで報告されている心筋細胞増殖シグナルとのクロストークを明らかにするため、yes-associated protein (YAP) に着目した。まず、抗 YAP 抗体を用いた免疫染色を行い、YAP の局在について検討したところ、YAP は 95% 以上の NRCM の核に局在しており、内因性に活性化されていることを見出した。さらに、YAP 阻害剤及び siRNA による YAP の阻害により、GSK3 阻害剤による NRCM の増殖誘導が抑制されることを見出した。また、YAP の不活性化は β -catenin の発現や局在に影響しなかったことから、内因性 YAP は β -catenin を活性化することなく、増殖活性を増強していることが明らかとなった。次に、hiPSC-CM においても同様の分子機構が認められるか検討を行った。その結果、低密度で培養した hiPSC-CM では NRCM と同様に、内因性 YAP の活性化が GSK3 阻害剤による増殖を促進することを見出した。一方、高密度で培養した hiPSC-CM では、内因性の YAP の活性化は認められず、GSK3 阻害剤による増殖促進効果は認められないが、 α T-catenin siRNA により YAP を活性化させることで、GSK3 阻害剤による増殖活性が回復することを明らかにした。

【結論】YAP は、 β -catenin シグナルを活性化することなく GSK3 阻害剤による増殖誘導を増強することが明らかとなった。本研究結果が礎となり、心筋増殖を標的とした心臓再生療法の確立に繋がることが期待される。

○清水 聡史¹⁾²⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、
清水 果奈¹⁾²⁾、Nurmila Sari¹⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学大学院薬食生命科学総合学府分子病態学講座、

2) 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター、3) 静岡県立総合病院臨床研究部

【目的】転写因子 GATA4 の活性化は心筋細胞肥大を引き起こし、心不全の発症・進展に関わる。GATA4 の詳細な活性化メカニズムは翻訳後修飾について知られているが、GATA4 自身がどのように転写活性を上昇させているのか詳細は不明である。転写因子は一般に二量体を形成することが知られているため、本研究では GATA4 の二量体形成が転写活性化と肥大反応にどのように関与しているのかを明らかにした。

【方法・結果】Immunoprecipitation-Western blot (IP-WB) 法ならびに GST Pulldown assay により、GATA4 が二量体を形成していること、さらに p300 によってアセチル化されるリジン残基を含む GATA4 の 308-326 番目のアミノ酸配列が二量体形成に重要であることが明らかになった。次に p300 と GATA4 を HEK293T 細胞に共発現させ、IP-WB を行ったところ、p300 は GATA4 のアセチル化を亢進させるだけでなく、二量体形成も亢進した。GATA4 とは結合できるがアセチル酵素活性を欠失させた p300AS 並びに p300 とは結合できるがアセチル化を受けない GATA4m456A を用いて IP-WB を行った。その結果野生型と比較し変異体を用いた場合、GATA4 のアセチル化と二量体形成は増加しておらず、p300 による GATA4 のアセチル化が GATA4 の二量体形成に重要であることが明らかとなった。GATA4 の 308-326 番目のアミノ酸配列を含んだ人工タンパク質 (G4D) を作成し、HEK293T 細胞に発現させたところ、G4D は p300 により増加した GATA4 の二量体形成を抑制した。しかし、G4D は GATA4 と p300 の結合や GATA4 のアセチル化に影響を与えなかった。レポーターアッセイにより、G4D は p300、GATA4 共発現によって亢進する心肥大反応遺伝子である Atrial Natriuretic Peptide (ANF) や Endothelin-1 (ET-1) のプロモーター活性を抑制した。しかし Chromatin immunoprecipitation 法ならびに DNA Pulldown assay より G4D は GATA4 の ANF, ET-1 のプロモーターへの結合は抑制していなかった。最後に、初代培養心筋細胞を用いて検討を行ったところ、G4D はフェニレフリン刺激による心筋細胞の肥大および ANF, ET-1 のプロモーター活性を抑制した。

【考察】以上の結果より、GATA4 の二量体形成を阻害することで心筋細胞肥大反応が抑制できることから、新規心不全治療のターゲットになることが示唆された。今後、GATA4 の二量体形成を阻害するような化合物を探索することで新規心不全治療薬の開発につながることを期待される。

大規模医療情報を用いたシスプラチン誘発腎障害に対する 予防薬探索とその有効性の検証

○神田 将哉¹⁾²⁾、合田 光寛¹⁾²⁾、吉岡 俊彦¹⁾²⁾、吉田 愛美¹⁾、新村 貴博²⁾、
相澤 風花²⁾、八木 健太³⁾、濱野 裕章³⁾、中馬 真幸⁴⁾、岡田 直人²⁾、
石澤 有紀⁵⁾、座間味 義人¹⁾⁶⁾、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) 徳島大学病院総合臨床研究センター、4) 旭川医科大学病院薬剤部、

5) 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野、6) 岡山大学病院薬剤部

【目的】 シスプラチンは多くの固形癌の標準治療に用いられているが、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。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、遺伝子発現データベース解析、大規模医療情報解析を用いたシスプラチン誘発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】 LINCS などの遺伝子発現データベース、大規模副作用自発報告データベースである FAERS 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。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、各種腎障害マーカーおよび病理学的評価により腎障害の程度を評価し、予防薬候補薬剤のシスプラチン誘発腎障害抑制効果を検証した。また、LLC 細胞（ルイス肺がん細胞）を用いて、シスプラチンの抗腫瘍効果に対する予防薬候補薬剤の影響を検討した。

【結果】 LINCS 解析および 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日間経口投与したところ、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。LLC 細胞を用いた検討により、フェノフィブラートはシスプラチンの抗腫瘍作用を阻害しないことが示唆された。

【結論】 本研究の結果より、大規模医療情報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。

TASK-1 阻害薬 doxapram のイソフルラン麻酔犬における 電気薬理学的作用評価：抗心房細動薬としての可能性の検討

○神林 隆一¹⁾、後藤 愛¹⁾、中瀬古(泉) 寛子¹⁾、武井 義則¹⁾、松本 明郎²⁾、
川合 真一³⁾、杉山 篤¹⁾²⁾³⁾

1) 東邦大学医学部薬理学講座、2) 東邦大学医学部加齢薬理学講座、

3) 東邦大学医学部炎症・疼痛制御学講座

【背景】既存の抗心房細動薬は心房組織への選択性が低いので、心室不整脈の発生リスクの増加という課題を有する。TASK-1はtwo-pore domain カリウムチャンネルに属し、心房筋に選択的に発現し、さらに発作性および持続性心房細動を有する患者心房で発現量が増加することが知られている。加えて、ヒト単離心房筋では TASK-1 阻害は活動電位持続時間を延長することが示されたので、TASK-1 阻害薬はより低リスクな新規抗心房細動薬としての臨床応用が期待されている。Doxapram は呼吸促進薬として臨床使用されており、選択的に TASK-1 および TASK-3 を阻害することが知られている (IC_{50} : 4.0 および 2.5 μM)。本研究では、doxapram の心臓電気薬理学的作用を in vivo モデルで詳細に評価した。

【方法】体重約 10 kg のビーグル犬に 1.5-2.5% isoflurane を吸入し麻酔を維持した。Doxapram の血中濃度が TASK-1 に対する IC_{50} 値の約 0.2 および 2 倍になると推定される用量、すなわち 0.3 および 3 mg/kg/10 min の doxapram hydrochloride hydrate を累積的に静脈内に投与し、心血管指標を測定した ($n=6$)。心室有効不応期は基本刺激周期長 (BCL) 400 ms、心房有効不応期は BCL400、300 および 200 ms で測定した。

【結果】高用量の doxapram 投与開始後 10 分以内に 6 例中 2 例で自発呼吸および体動を認めため、この 2 例は測定を中止し、高用量における解析から除外した。Doxapram は用量依存的に心拍数、心収縮力、心拍出量および血圧を増加させた。低用量は末梢血管抵抗を減少させたが、高用量は投与開始後 10 分の時点で一過性に末梢血管抵抗を増加、その後減少させた。いずれの用量も左室拡張末期圧を変化させなかった。Doxapram は用量依存的に房室伝導を促進し、心室再分極時間を延長させた。いずれの用量も心房および心室内伝導に一定の変化を示さなかった。低用量の doxapram は心室有効不応期を変化させず、催不整脈作用の指標である再分極終末相持続時間を延長させたが、高用量は心室有効不応期を延長、再分極終末相持続時間を短縮させた。Doxapram は用量依存的に心房有効不応期を延長させ、心房有効不応期の延長程度は BCL300 ms > BCL400 ms > BCL200 ms の順であった。有効不応期の延長程度の心房 / 心室比は低用量で 5.7、高用量で 1.5 であった。

【結論】Doxapram は既存の抗心房細動薬とは異なり陽性変時・変力・変伝導作用を示した。Doxapram は心房内伝導を変化させずに心房有効不応期を延長したので、III 群抗不整脈薬に類似した抗心房細動作用を示すと考えられた。一方で、doxapram による心房有効不応期の延長は頻度依存性を示さないため、その抗心房細動作用は限定的と考えられる。また、心室再分極時間と再分極終末相持続時間を延長するので、催不整脈リスクを有する可能性がある。

NRSF-GNAO1-CaMKII 転写制御回路の心筋リモデリング、 Ca²⁺ 恒常性における意義

○稲住 英明¹⁾、桑原 宏一郎²⁾、中川 靖章¹⁾、富田 拓郎³⁾、中田 勉³⁾、
呉林 なごみ⁴⁾、大矢 未来²⁾、木下 秀之¹⁾、森内 健史¹⁾、柳澤 洋¹⁾、
錦見 俊雄¹⁾、山田 充彦³⁾、中尾 一和⁵⁾、木村 剛¹⁾

1) 京都大学大学院医学研究科循環器内科学、2) 信州大学医学部循環器内科学教室、

3) 信州大学医学部分子薬理学教室、4) 順天堂大学大学院細胞分子薬理学、

5) 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

我々はこれまでに、心不全進展に関わる心筋胎児型遺伝子の発現を転写抑制因子 NRSF が抑制的に制御すること、また優性抑制変異体 NRSF 心筋特異的過剰発現マウス (dnNRSF-Tg) が進行性の心収縮力低下と心拡大、致死性不整脈による突然死をきたすことを示し、心筋恒常性維持における NRSF の重要性を明らかにしてきた。しかしその維持機構の詳細は未だ不明である。

今回我々は心筋特異的 NRSF 欠損マウス (NRSF-cKO) を作製し、dnNRSF-Tg と類似の心収縮能低下と突然死を呈することを確認した。両マウスの心室筋のトランスクリプトーム解析より、細胞膜のイオンチャネルの制御に関わる遺伝子が共通して発現亢進していることが判明し、心不全の病態における意義が未知である抑制性 G 蛋白サブユニット *Gαo* をコードする遺伝子 *GNAO1* に着目した。ChiP-seq のデータから *GNAO1* 遺伝子のセカンドイントロンに NRSF 結合のピークを見つけたため、レポーターアッセイ、EMSA を行うことで NRSF が *GNAO1* 遺伝子に結合し直接的にその発現を負に制御することを明らかにした。また *Gnao1* 欠損マウスとの交配により、dnNRSF-Tg で認める心機能低下や心室性不整脈、生存率の悪化が改善した。逆に心筋特異的にヒト *GNAO1* 遺伝子を過剰発現させたところ負荷をかけなくても進行性に心機能が低下した。

メカニズムとしては *Gαo* の発現上昇が心室筋細胞の、T 菅ではなく細胞表面膜に局限する L 型 Ca²⁺ チャネル電流を増加させ、CaMKII の活性化によるリアノジンレセプター 2 の過リン酸化を介し筋小胞体からの Ca²⁺ リークを増やし、筋小胞体 Ca²⁺ 含有量を減らすことで心収縮能の低下や崔不整脈性の亢進をきたしていることを明らかにした。

またヒト *GNAO1* 遺伝子の過剰発現により内在性のマウス *Gnao1* 遺伝子の発現が亢進していることが明らかになり、圧負荷や肥大刺激による CaMKII の活性化が NRSF の転写抑制能を減弱させるという既報と合わせると NRSF-GNAO1-CaMKII が転写回路を形成し、心筋リモデリング、心不全発症に寄与していることが考えられた。

さらに横行大動脈縮窄圧負荷心肥大心不全モデルマウスやトロポニン T 変異をノックインした拡張型心筋症モデルマウスの心室筋でも *Gαo* 発現が亢進しており、遺伝学的な *Gαo* の減少が心収縮能改善につながることを確認した。

以上より、心不全の発症過程において NRSF の転写抑制能低下から *Gαo* の発現上昇、CaMKII の活性化をきたし心筋内の Ca²⁺ 恒常性の破綻から心機能低下や崔不整脈性の亢進をきたすことが明らかになり、新たな心不全治療標的としての *Gαo* の意義が示唆された。

○向田 昌司¹⁾、松井 利康²⁾、水野 理介¹⁾、尾崎 博¹⁾

1)岡山理科大学獣医学部獣医薬理学教室、2)岡山理科大学獣医学部形態学講座

【背景と目的】塩分負荷により過形成した毛細リンパ管は、その管内に間質液を貯留することで、過度な血圧上昇を緩衝することが示唆されている (*Nature*, 2009)。このことから、「リンパ管の機能障害は、血圧上昇 (高血圧) の要因になる」可能性が考えられる。我々はこれまでに、高血圧モデルにおいて集合リンパ管の内皮依存性の弛緩機能が顕著に障害されることを見出しているが (*Hypertension*, 2020)、本研究では、高血圧モデルラットにおける集合リンパ管の収縮機能について検討した。

【方法・結果】10～14週齢の成熟自然発症高血圧ラット (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形態ならびに機能を比較検討した。WKY と比較し、成熟 SHR の胸管において形態変化ならびに線維化などは認められなかった ($n=4$)。成熟 SHR の集合リンパ管において、セトロニン (5-HT) およびエンドセリン-1 (ET-1) による収縮反応は顕著に増強した (5-HT : $140.3 \pm 22.0\%$ vs $78.4 \pm 20.6\%$ of KCl-induced maximum contraction, $n=5$, $p < 0.05$)。成熟 SHR における収縮増強は、Rho キナーゼ阻害薬である Y-27632 ならびに fasudil の前処置により抑制された ($n=4$, $p < 0.05$)。この結果を支持するように、SHR の集合リンパ管において、ミオシン脱リン酸化酵素の調節サブユニットである MYPT-1 のリン酸化の亢進が認められた ($n=7$, $p < 0.05$)。他方、正常血圧である4週齢の若齢 SHR において、同週齢の WKY と比較し5-HT および ET-1 による収縮反応の増強は認められなかった ($n=5$)。4週齢の若齢 SHR に降圧剤 hydrochlorothiazide および hydralazine の両剤を6週間投与したところ正常な血圧値を示したが、5-HT および ET-1 による収縮増強の改善は認められなかった ($n=4$)。同様に、4週齢の SHR にアンジオテンシン II タイプ1受容体 (AT1R) ブロッカー losartan を6週間投与したところ、無処置の SHR と比較し軽度な血圧抑制を示すと同時に5-HT および ET-1 による収縮増強の改善が認められた ($n=5$, $p < 0.05$)。さらに、Wistar ラットにアンジオテンシン II (350 ng/kg/min) を一週間皮下投与することで血圧は上昇したが、このとき5-HT および ET-1 による収縮増強が認められた ($n=6$, $p < 0.05$)。この収縮増強は、Y-27632の前処置により抑制された ($n=4$, $p < 0.05$)。

【結論】高血圧モデルにおいて、集合リンパ管の収縮性が増強することが明らかとなった。この収縮増強メカニズムは、AT1R を介した Rho キナーゼの亢進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集合リンパ管収縮増強は、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た。

○西山 和宏¹⁾、西村 明幸²⁾、下田 翔²⁾、加藤 百合¹⁾、西田 基宏¹⁾²⁾

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

【目的】Gタンパク質共役型受容体(GPCR)は様々な生理機能や疾患形成に関わる膜タンパク質である。一般的に、GPCRはリガンド刺激後にGPCRキナーゼ(GRK)によりリン酸化され、 β アレスチン依存的に内在化することでシグナル強度を負に制御すると考えられている。しかし、GRKによるリン酸化を受けにくいGPCRがどのような機序で内在化するかについては不明であった。本研究では、リン酸化抵抗性のプリン作動性P2Y6受容体(P2Y6R)に着目し、 β アレスチン非依存性のGPCRの内在化機構の解明を目的とし実験を行った。

【方法】P2Y6R阻害剤であるMRS2578は親電子性の高いイソチアシアネート基(ITC)を持つことからマクロファージ細胞株であるRAW264.7細胞を用いてP2Y6Rスクリーニング系を確立し、機能性食品成分の中のITCや一酸化窒素(NO)がP2Y6Rを阻害するかを検討した。ITCがP2Y6Rの分子挙動にどのような影響を与えるかをウエスタンブロッティング法およびライブセルイメージングにより検討した。また、野生型マウス(WTマウス)およびP2Y6R欠損マウス(P2Y6R KOマウス)に対してデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)誘発大腸炎モデルを用いて、慢性炎症におけるP2Y6Rの役割を明らかにした。加えてiGONAD法(経卵管ゲノム編集)にてCys220をセリンに置換した変異体マウス(C220Sマウス)を作製し、表現型を解析した。

【結果】P2Y6Rは、ITCおよびNOの曝露によって内在化およびプロテアソーム分解が誘導されることを新たに見出した。ITCによるP2Y6Rの内在化および分解は、P2Y6Rの細胞内第3ループにあるCys220のSH基修飾および第2ループにあるLys137のユビキチン化により誘導されることがわかった。P2Y6R KOマウスはWTマウスと比較して、大腸炎の進行が抑制された。C220SマウスではWTマウスと比較して、大腸炎の進行が促進された。さらに、GPCRのCys修飾によるLysユビキチン化を介した分解機構は、P2Y6R以外のGPCRでも保存されていることも確認された。

【考察】本研究の結果より、GPCRのCys修飾とそれに続くLys137のユビキチン化が、 β アレスチン非依存的なGPCR内在化やタンパク分解を仲介するという新奇な制御機構が初めて明らかにされた。

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。
但し、名誉会員の学術集会への参加費については、当番幹事の判断に委ねる。
 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。
- 7) 本会則の改正は、令和2年11月27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 本細則は平成28年12月2日から施行する。

日本循環薬理学会 役員名簿

(2021年3月2日現在)

氏 名(役職)	所属あるいは連絡先
吉栖 正典(会長)	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 生命科学研究部 総合医薬科学部門 薬物治療設計学講座 生体機能薬理学分野
石井 邦明(幹事)(監事)	山形大学 医学部 薬理学講座
山田 充彦(幹事)(監事)	信州大学 医学部 分子薬理学教室
杉山 篤(幹事)	東邦大学 医学部 薬理学講座
西山 成(幹事)(事務局)	香川大学 医学部 薬理学講座
中田 徹男(幹事)	京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野
古川 哲史(幹事)	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 生体情報薬理学
今井由美子(幹事)	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)	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 生理学分野
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 洵子(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

(2021年3月2日現在)

氏 名	所属あるいは連絡先
戸田 昇	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	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	北海道大学(名誉教授)
斎藤 秀哉	北海道大学(名誉教授)
橋本敬太郎	山梨大学(名誉教授)
宮崎 瑞夫	大阪医科大学(名誉教授)／医療法人 清恵会
安部 陽一	香川大学(名誉教授)／ 医療法人錦秀会オリーブ高松メディカルクリニック(セント長)
唐木 英明	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	山形大学(名誉教授)
竹尾 聡	東京薬科大学(名誉教授)
中山 貢一	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	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	四天王寺大学 教育学部 教育学科(学長)
岡村 富夫	滋賀医科大学(名誉教授)
飯野 正光	日本大学 医学部 細胞分子薬理学部門(特任教授)
中谷 晴昭	千葉大学(理事)
三輪 聡一	公立豊岡病院(病院長)
倉智 嘉久	大阪大学国際医工情報センター／招へい教授
玉置 俊晃	徳島大学(名誉教授)／阿南医療センター 院長
服部 裕一	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	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
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

日本循環薬理学会 永年会員名簿

(2021年3月2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。
本当に有難うございました。ここに深甚なる感謝の意を表します。

第31回日本循環薬理学会 当番幹事 中田 徹男

ランチョンセミナー共催

(有)あい薬局

寄付金

(有)アテナメディカル おれんじ薬局

(株)ケーピーユー

(株)みのり薬局

広 告

(株)アピオス ダイガク薬局

(株)エイコム

武田薬品工業(株)

(株)ニッポン

ノバルティスファーマ(株)

バイエル薬品(株)

(株)マツモトキヨシグループ

後 援

公益社団法人 日本薬理学会

(五十音順 敬称略 令和3年10月29日現在)

第31回日本循環薬理学会 口演要旨集

当番幹事：中田 徹男

事務局：京都薬科大学病態薬科学系 臨床薬理学分野

〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町1

TEL：075-595-4724

FAX：075-595-4788

E-mail：jacp31@mb.kyoto-phu.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/>

nippon

オメガ3をはじめ すばらしい栄養が たっぷり！

アマニ(亜麻仁)とは？

亜麻という植物の種子であるアマニの歴史は古く、紀元前2,700年頃のエジプトの壁画に栽培風景が描かれています。現代でもスーパーフードとして、欧米をはじめ健康志向の人々に広く浸透。アマニの粒には、オメガ3(α-リノレン酸)、リグナン、食物繊維、たんぱく質など、現代人に必要な成分がぎっしり。アマニ油も、摂りたい油の上位にランクインしています。

だから安心
ニッポンのアマニ！
産地と品質にこだわった
安全・安心なニッポンのアマニ

ゴールデン種

飼料などにも使われる
ブラウン種とは異なります

non-GMO (非遺伝子組換)

検査で合格した原料です

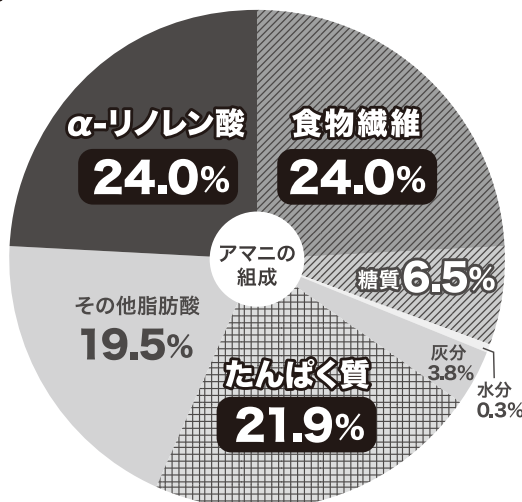
カナダ産/ ニュージーランド産

残留農薬検査済

検査で合格した原料です

アマニ油は

コールドプレス製法/ 国内で精製



リグナン
約1.0%※含有
※当社分析値より
リグナンはポリフェノールの一種です
SDG: Secoisolariciresinol Diglucoside

リグナン(SDG)

リグナン含有量は食用植物中
トップクラス！

アマニで
健康に！

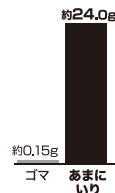
脳をはじめ、血管や細胞膜、心臓、肝臓、腎臓などの大切な臓器や肌などに分布する、生きていくうえで必要不可欠な栄養素です。

オメガ3 (α-リノレン酸)

体内では作ることのできない必須脂肪酸のひとつオメガ3脂肪酸です。摂取すると一部体内で青魚でおなじみのEPAやDHAに変換されます。

100g中(可食部)のα-リノレン酸量は？

ゴマの150倍以上

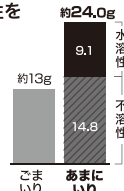


食物繊維

身体環境を整える効果で知られる水溶性と体の内側からスリッリを促す不溶性をバランスよく含有。

100g中(可食部)の食物繊維量は？

ゴマの約2倍

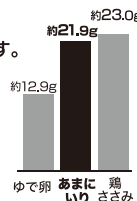


たんぱく質

カラダを構成する重要な成分です。

100g中(可食部)のたんぱく質量は？

鶏ささみに匹敵！



ニッポンのアマニシリーズ

上の栄養が全て摂れるのは、
アマニの粒・粉末だけ

機能性表示食品※1

機能性表示食品※2

アマニ習慣



3.7g×30袋

アマニ油プレミアムリッチ



186g

アマニ油



186g

アマニ油&
オリーブ油



186g

ローストアマニ

【粒】



【粉末】



5g×15本

ニッポンのアマニシリーズは
日本アマニ協会認定商品です

アマニ油&DHA



120粒

※1【届出番号】D526 ※2【届出番号】E503 ※1※2共通【届出表示】本品にはα-リノレン酸が含まれます。α-リノレン酸は血中の悪玉(LDL)コレステロール値を低下させる機能があることが報告されています。食生活は、主食、主菜、副菜を基本に、食事のバランスを。本品は、疾病の診断、治療、予防を目的としたものではありません。本品は国の許可を受けたものではありません。

【お問い合わせ先】株式会社 ニッポン ヘルスケア事業部 TEL.03-3511-5357 <https://www.nippon.co.jp>



アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬 (ARNI)

薬価基準収載

エンレスト®錠 50mg
100mg
200mg

Entresto® Tablets サクビトリルバルサルタンナトリウム水和物錠

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

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きましては添付文書をご参照ください。

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト 販売情報提供活動に関するご意見
TEL: 0120-003-293 TEL: 0120-907-026
受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝祭日及び当社休日を除く)

提携

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町2-9

文献請求先及び問い合わせ先

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

ENR00005IH0002

2021年5月作成

ER2104100

※昭和27～36年頃の
四条西洞院 三本レール

創業以来60年

地域に根付いた薬局であり続けるために、

「信頼」と「安心」をもって。

この「まち」で、これからも…。

全国の病院・医院・診療所の処方箋を受け付けます。

保険調剤・在宅支援・健康相談

ダイガク薬局

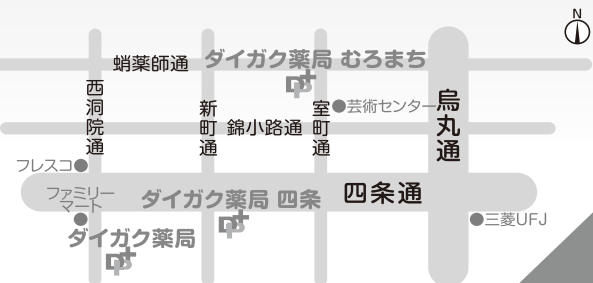
Daigaku Pharmacy

ダイガク薬局 下京区西洞院四条下ル
TEL.075・351・7105 FAX.075・351・1352

ダイガク薬局 四条 下京区四条通新町南東角
TEL.075・353・1308 FAX.075・352・1382

ダイガク薬局 むろまち 中京区室町通蛸薬師下ル
TEL.075・256・8868 FAX.075・256・8867

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



お客様

仕様のECDをご提供

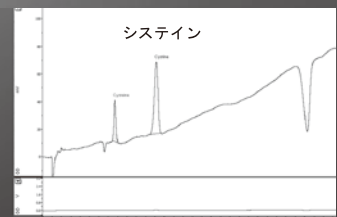
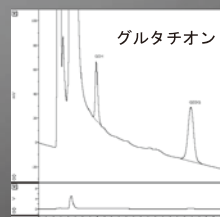
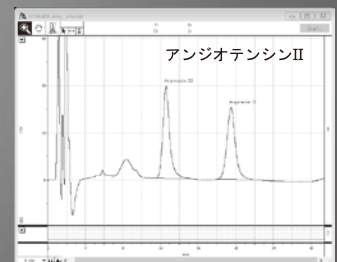
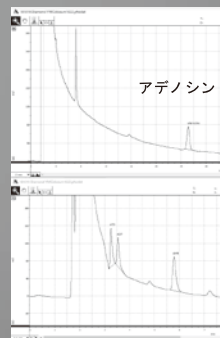
まずは、ご希望の対象物質をお聞かせください。

Peptide 超分析

ECDでは
不可能とされてきた
高分子ペプチド分析
を可能にしました。



電気化学検出器：ECD-800



株式会社エイコム

● 本社：京都市伏見区下鳥羽北円面田町113
TEL:075-622-2112

● 東京営業所：東京都文京区本郷1丁目12番7号 甲田ビル3F
TEL:03-3818-5223



Better Health, Brighter Future

タケダは、世界中の人々の健康と、輝かしい未来に貢献するために、グローバルな研究開発型のバイオ医薬品企業として、革新的な医薬品やワクチンを創出し続けます。

1781年の創業以来、受け継がれてきた価値観を大切に、常に患者さんに寄り添い、人々と信頼関係を築き、社会的評価を向上させ、事業を発展させることを日々の行動指針としています。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp



選択的直接作用型第Xa因子阻害剤

イグザレルト[®] 錠・OD錠・細粒分包
10mg 15mg

Xarelto[®] (リバーロキサパン)

処方箋医薬品 (注意—医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

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きましては、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]

バイエル薬品株式会社 大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001 <https://byl.bayer.co.jp/>
[コンタクトセンター] 0120-106-398 <受付時間> 9:00~17:30(土日祝日・当社休日を除く)

2020年12月作成

PP-XAR-JP-1840-04-08



地域と連携した「かかりつけ薬剤師」の
育成を推進しております



在宅・無菌調剤



健康相談



調剤



セルフメディケーション



マツモトキヨシ グループ

第31回 日本循環薬理学会 事務局

京都薬科大学病態薬科学系臨床薬理学分野

〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町1

TEL : 075-595-4724

FAX : 075-595-4788

E-mail : jacp31@mb.kyoto-phu.ac.jp