

第33回 The 33rd Annual Meeting of
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

日本循環薬理学会

口演要旨集

テーマ

シーズから創薬へ

会 期 2024年1月27日(土)

会 場 大阪医科薬科大学 本部キャンパス

当番幹事 高井 真司 大阪医科薬科大学
大学院医学研究科 創薬医学

後 援 公益社団法人 日本薬理学会



第33回

The 33rd Annual Meeting of
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

日本循環薬理学会

口演要旨集

テーマ

シーズから創薬へ

会期

2024年1月27日(土)

会場

大阪医科薬科大学
本部キャンパス

当番
幹事

高井 真司 大阪医科薬科大学
大学院医学研究科 創薬医学

後援

公益社団法人
日本薬理学会

第33回日本循環薬理学会 事務局

大阪医科薬科大学大学院医学研究科創薬医学

〒569-8686 大阪府高槻市大学町2番7号

電話: 072-684-6021

FAX: 072-684-6730

E-mail: jacp33@ompu.ac.jp

第33回日本循環薬理学会 組織委員

(五十音順)

当番幹事	高井 真司	大阪医科薬科大学・医・創薬医学・教授
プログラム委員	赤羽 悟美	東邦大学・医・生理学・総合生理学・教授
	石澤 啓介	徳島大学・医歯薬・臨床薬理学・教授
	今村 武史	鳥取大学・医・薬理学・薬物療法学・教授
	大喜多 守	大阪医科薬科大学・薬・薬理学・教授
	久場 敬司	九州大学・医・薬理学・教授
	黒川 洵子	静岡県立大学・薬・生体情報分子解析学・教授
事務局長	西山 成	香川大学・医・薬理学・教授
	金 徳男	大阪医科薬科大学・医・創薬医学・講師

第 33 回日本循環薬理学会学術集会 開催にあたって

この度、第 33 回日本循環薬理学会学術集会を 2024 年 1 月 27 日（土）に大阪医科薬科大学本部キャンパス（医学部）にて開催させていただくことになりました。

本学会は、前身の「日本循環薬理研究会」（1991 年、第 1 回）より毎年開催されており、1998 年に現在の「日本循環薬理学会」へと名称変更されました。本学会は、研究会として発足した当初より、循環薬理学の研究を発展させることと若手研究者を育成することを目的とし、学術集会では研究者が胸襟を開いて討論できる場として活用されてきました。

第 33 回日本循環薬理学会学術集会のテーマは、「シーズから創薬へ」とさせていただきます。特別講演として大阪医科薬科大学循環器内科の星賀正明先生に「高齢社会における循環器領域の薬剤を再考する」と題し、臨床現場における高齢者に対する薬剤治療の問題点とその解決に向けて求められる新しい治療法と薬剤の組み合わせについてご講演いただきます。シンポジウムでは西山和宏先生（大阪公立大学）、川岸裕幸先生（国立医薬品食品研究所）、尾花理徳先生（大阪大学）の 3 名の先生により本学術集会のテーマである基礎研究から創薬へ向けた研究成果をご講演いただきます。

大阪で本学術集会が開催されるのは 16 年ぶりとなります。参加者の皆様による活発なご議論を通じて新たな発展に繋がる集会になることを願っております。当日、皆様とお会いできることを心より楽しみにしております。

何卒、よろしくお願い申し上げます。

第 33 回日本循環薬理学会学術集会 会長
当番幹事（代表） 高井 真司
大阪医科薬科大学大学院医学研究科
創薬医学教室 教授

学会参加者へのお知らせとお願い

I. 参加者へのご案内

1. 参加受付について

1月27日（土）8時30分から、本部キャンパス（医学部）内の新講義棟1階会場の前に受付を開設いたします。

事前参加登録の方：受付にてお名前をお申し出ください。事前に郵送しましたネームカードをカードホルダーに入れ、会期中、会場内では必ずネームカードをご着用ください。

当日参加の方：受付にて以下の参加費をお支払いください。ネームカードと抄録集をお渡ししますので、ネームカードはカードホルダーに入れ、会期中、会場内では必ずネームカードをご着用ください。

当日参加費

会員：6,000円、非会員：7,000円、大学院生：2,000円、学部生：無料

学生の方は、**学生証をご持参いただき**、受付でご提示ください。

2. 抄録集・プログラムについて

事前参加登録いただいた方には予め抄録をお送りしております。当日参加の方は、受付にて参加費をお支払いいただいた際にお渡しします。なお、プログラムは、学術集会ホームページからも閲覧可能です。

(<https://www.jacp33.jp/program.html>)

3. 食事

特別講演では昼食をご用意いたします。整理券などはございません。

4. クロークについて

会場受付の横にお荷物、コートをお預かりするクロークを設けております。ただし、こわれものや傘、貴重品（財布・PC など）のお預かりは致しかねます。

利用時間：1月27日（土）8:30 ～ 18:30

5. 写真・ビデオ撮影および録音について

会場内でのカメラ、スマートフォン、タブレット等の電子機器による撮影および録音は固くお断りしております。但し、スタッフが記録のために会場内の様子を撮影することがあります。ご了承ください。

II. 座長および演者（特別講演・シンポジウム・一般演題・YIA）へのご案内

◎ 座長の先生へのご案内

座長の先生は、ご担当されるセッションの開始 30 分前までに本部キャンパス（医学部）内の新講義棟1階の**受付にて座長受付**をお済ませになり、ご担当される**セッションの10分前までに会場内**にお入りください。

◎ 演者へのご案内

1. 発表データ制作にあたってのお願い

- ・会場で使用いただけるアプリケーションソフトは、Windows の PowerPoint のみです。
- ・会場プロジェクターは PowerPoint の「デザイン」で「スライドサイズ」、「標準（4：3）」と「ワイド画面（16：9）」のスライドともに対応可能です。
- ・発表用データは Windows 版の PowerPoint 2013 以降を使用して、pptx 形式で作成してください。フォントは PowerPoint に標準のものをご使用ください。
- ・Macintosh で作成された場合には、必ず事前に Windows 版の PowerPoint での動作確認をお願いいたします。
- ・ご発表当日にファイル名を「演題番号 + 演者名」（例：YD-1 ○○）としたデータを USB メモリでお持ちください。学会終了後に事務局で責任を持って全て消去いたします。
- ・動画・音声がある場合、ご自身の PC をお持ち込みください。PC をお持ち込みの場合は、Dsub-15 ピン（ミニ）または HDMI を用いますので、それ以外の場合は専用のコネクターをお持ちください。

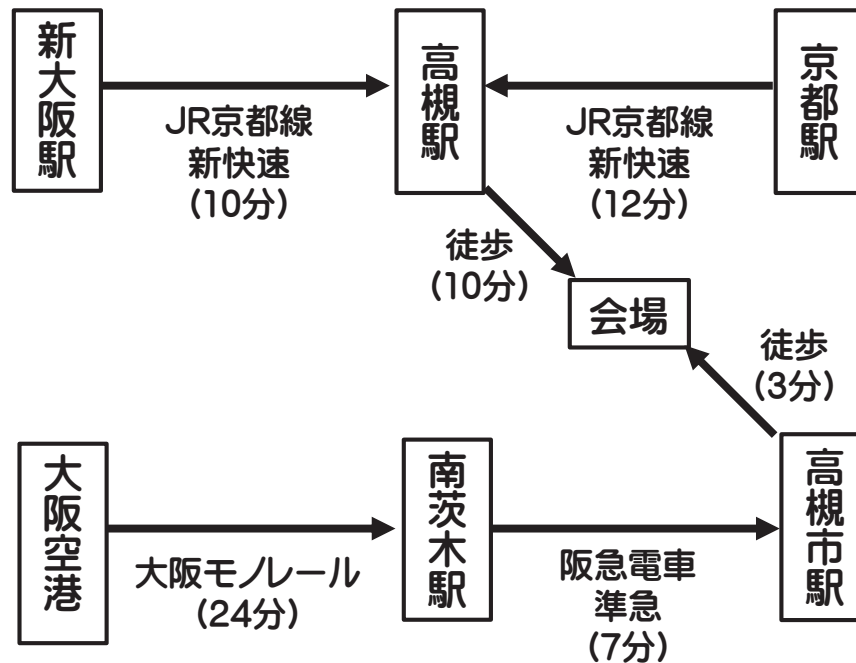
2. 発表当日のお願い

- ・ご発表のセッション開始 **30 分前までに**本部キャンパス（医学部）新講義棟 1 階の講演会場（P101 教室）前の受付にて受付をお済ませください。
- ・USB でデータをお持ちいただいた方は、USB メモリからデータ（ファイル名は「演題番号 + 演者名」）を **5 階の 501 室**にご用意した PC にダウンロードしていただき、動作確認をお願いいたします。
- ・PC をお持ち込みいただいた方は、受付にてお知らせください。
- ・発表の **10 分前**には次演者席にお着きください。
- ・演台にあるマウスとキーボードを操作してプレゼンテーションを行ってください。また、演台にポインターをご用意いたしますので、ご使用ください。

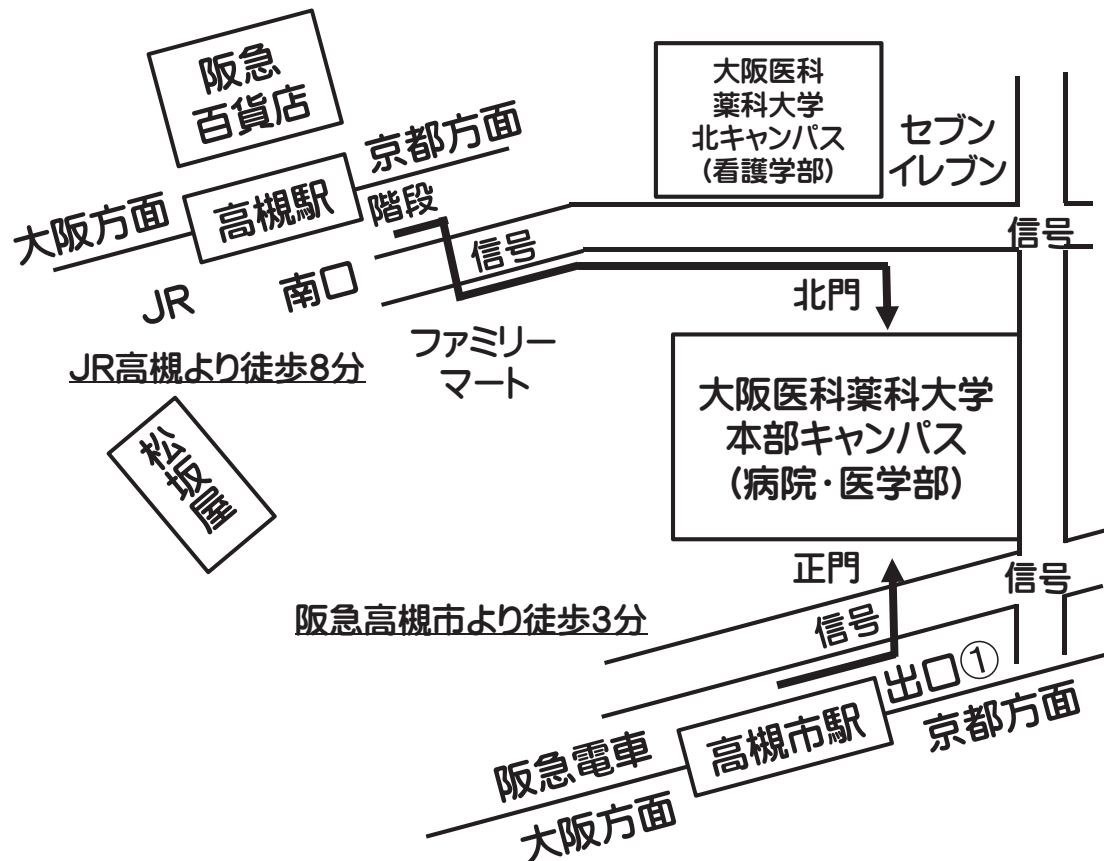
II. YIA 審査員の先生へ

- ・YIA 審査員の担当の先生には、受付にて審査用紙をお渡ししますので、審査結果をご記入いただいた審査用紙を受付に設置した YIA 審査結果投票箱へお入れください。
- ・当日は、ご担当されるセッション開始 **10 分前までに**本部キャンパス（医学部）新講義棟 1 階の講演会場（P101 教室）前の受付にてYIA 審査員受付をお済ませください。
- ・YIA 審査の詳細につきましては、別途メールにてご案内いたします。

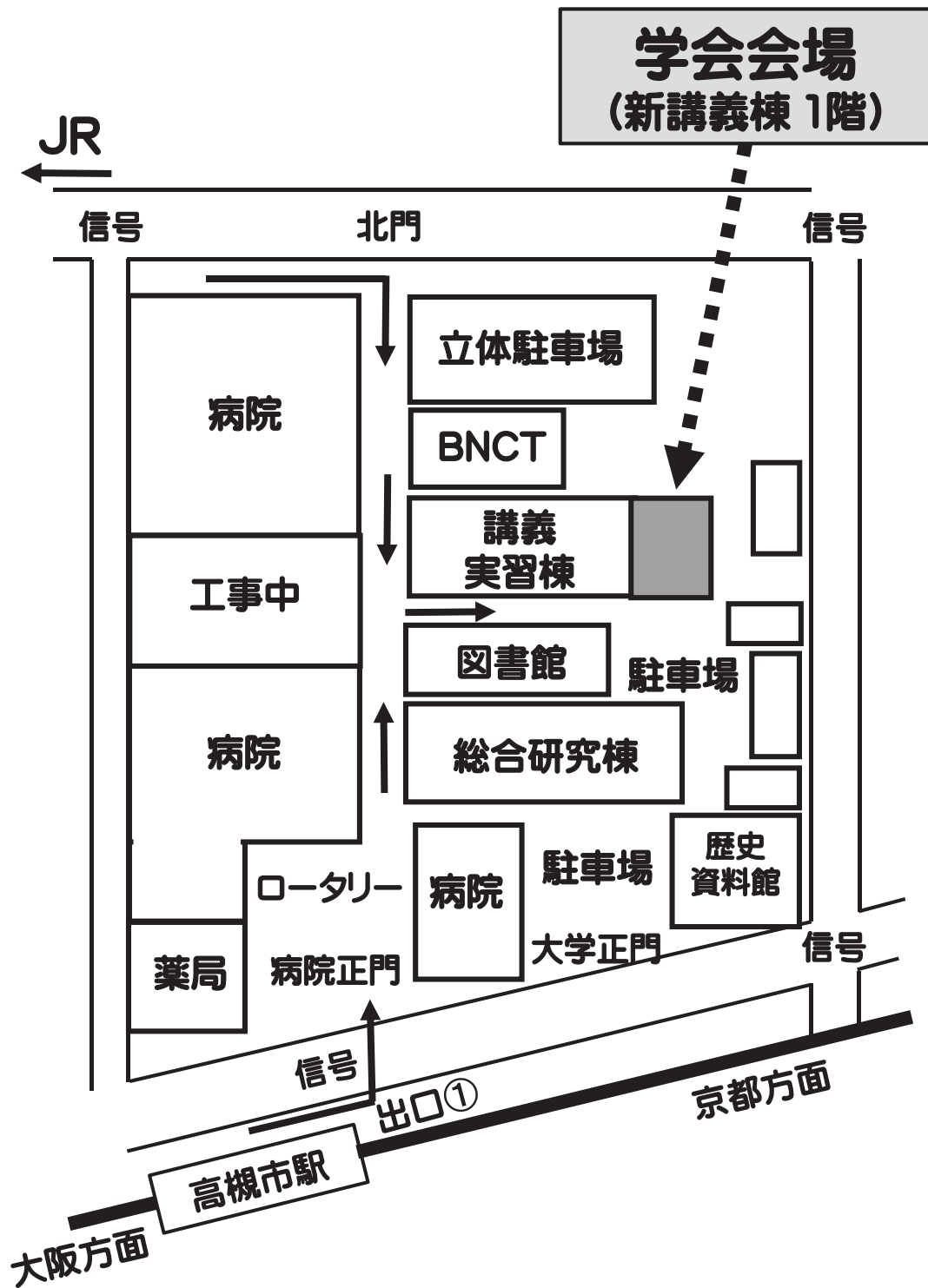
会場への交通



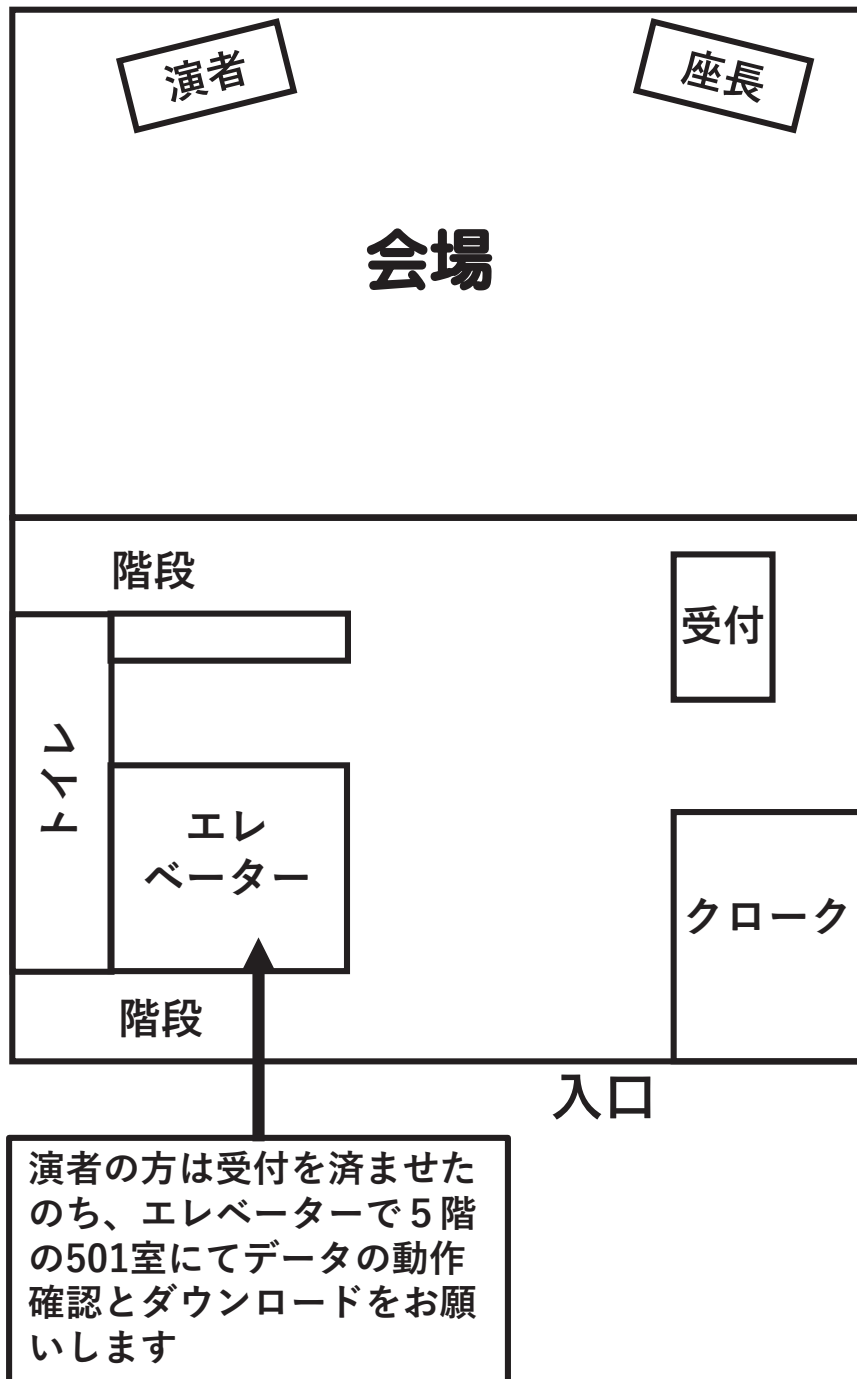
最寄駅からのアクセス



学内案内図



会場案内図



日程表

受付開始 8:30	1月27 (土)
	講演会場 (新講義棟 1 階)
9:25	開会式・挨拶
9:30	
10:54 11:00	YIA 学生 (学部学生・大学院生) 候補演題 YD-1 - YD-7 座長: 今村 武史 (鳥取大学)、大喜多 守 (大阪医科大学)
	YIA 候補演題 YIA-1 - YIA-5 座長: 西 英一郎 (滋賀医科大学)、池田 康将 (徳島大学)
12:15 12:20	特別講演 演者: 星賀 正明 (大阪医科大学) 座長: 高井 真司 (大阪医科大学)
13:20 13:30	一般演題-1 0-1 - 0-7 座長: 赤羽 悟美 (東邦大学)、石澤 啓介 (徳島大学)
14:54 15:10	一般演題-2 0-8 - 0-14 座長: 西山 成 (香川大学)、黒川 洵子 (静岡県立大学)
16:34 16:40	シンポジウム S-1 - S-3 演者: 西山 和宏 (大阪公立大学) 川岸 裕幸 (国立医薬品食品研究所) 尾花 理徳 (大阪大学) 座長: 西村 有平 (三重大学)、久場 敬司 (九州大学)
17:55 18:10	YIA授賞式・閉会式

プログラム

9 時 25 分～9 時 30 分

開会式・挨拶（講演会場・新講義棟 1 階）

当番幹事：高井 真司（大阪医科薬科大学）

9 時 30 分～10 時 54 分

YIA 学生（学部学生・大学院生）候補演題（発表 9 分、質疑応答 3 分）

座長：今村 武史（鳥取大学）、大喜多 守（大阪医科薬科大学）

YD-1 天然物サンショウの抽出物である Compound X は心機能低下を改善した

○高橋 寧音¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、平子 裕太¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、小見山 麻紀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) NHO 京都医療センター展開医療研究部

3) 静岡県立総合病院

YD-2 圧負荷心不全モデルマウスにおいて心収縮機能悪化を BRG1 阻害剤 PFI-3 は抑制した

○眞鍋 智弘¹⁾、上原 渉¹⁾、船本 雅文¹⁾²⁾⁴⁾、山本 みずほ¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、川瀬 裕斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、池田 康将⁴⁾、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研究室

2) 国立病院機構京都医療センター展開医療研究部、3) 静岡県立総合病院

4) 徳島大学大学院医歯薬学研究部医学域医科学分野生理系薬理学分野

YD-3 血管新生阻害剤に特異的な血圧上昇は大動脈解離の発症リスクを高める

○辻中 海斗¹⁾²⁾、石澤 有紀¹⁾³⁾、宮田 晃志¹⁾、吉岡 俊彦¹⁾²⁾、大峯 航平¹⁾、西 穂香¹⁾、近藤 正輝¹⁾²⁾、糸数 柊人¹⁾、宮田 辰巳¹⁾、新村 貴博¹⁾⁴⁾、佐藤 真希¹⁾、相澤 風花¹⁾²⁾、八木 健太¹⁾⁴⁾、中馬 真幸⁵⁾、座間味 義人⁶⁾、合田 光寛¹⁾²⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾⁴⁾

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) 田岡病院 総合診療科、4) 徳島大学病院 総合臨床研究センター

5) 旭川医科大学付属病院 薬剤部、6) 岡山大学病院 薬剤部

YD-4 シスプラチン誘発急性腎障害に対するキマーゼの病態生理学的役割

○吉本 将成¹⁾²⁾、金 徳男¹⁾、左近上 博司²⁾、高井 真司¹⁾

1) 大阪医科薬科大学大学院医学研究科創薬医学、2) 日精バイリス株式会社滋養研究所

YD-5 老化心線維芽細胞由来細胞外小胞は Ras homolog enriched in brain like-1 の発現抑制を介して心線維芽細胞のオートファジーを誘導する

○藤岡 友星、大谷 紘資、兒玉 朋子、岡田 宗善、山脇 英之

北里大学大学院獣医学系研究科獣医薬理学研究室

YD-6 NRDC in vascular smooth muscle cells controls vascular contraction and blood pressure via the regulation of calcium mobilization

○Batbaatar Mend Amar¹⁾³⁾、Ohno Mikiko¹⁾、Kinoshita Takeshi²⁾、
Nishi Kiyoto¹⁾、Ikeda Shinya¹⁾、Nishi Eiichiro¹⁾

1) Department of Pharmacology, Shiga University of Medical Science

2) Cardiovascular surgery, Juntendo Hospital Juntendo University School of Medicine

3) Department of Pharmacology, Mongolian National University of Medical Science

YD-7 C-C ケモカイン受容体-2 遮断はラットの肺高血圧症を改善し、肺血管拡張薬との相乗効果を示す

○坪谷 尚季¹⁾、澤田 博文¹⁾、三谷 義英¹⁾、大下 裕法²⁾、武岡 真美¹⁾、
大矢 和伸¹⁾、宮坂 佳樹³⁾、伊藤 弘将⁴⁾、淀谷 典子¹⁾、大橋 啓之¹⁾、
丸山 淳子⁵⁾、真下 知士⁶⁾、岡本 隆二⁴⁾、土肥 薫⁴⁾、西村 有平⁷⁾、
丸山 一男⁸⁾、平山 雅浩¹⁾

1) 三重大学医学部医学系研究科小児科学、2) 名古屋市立大学医学部医学系研究科小児科学

3) 大阪大学医学部医学系研究科動物実験施設

4) 三重大学医学部医学系研究科循環器・腎臓内科学

5) 鈴鹿医療科学大学医用工学部臨床工学科、6) 東京大学医科学研究所 実験動物研究施設

7) 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学

8) 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部救急救命学科

11 時 00 分～12 時 15 分

YIA 候補演題（発表 10 分、質疑応答 5 分）

座長：西 英一郎（滋賀医科大学）、池田 康将（徳島大学）

YIA-1 薬物動態に関わる腎機能の詳細な性差形成メカニズムの解明

○清水 聡史¹⁾²⁾、Pornparn Kongpracha²⁾、杉本 早穂¹⁾、水野 葵¹⁾、
宮坂 政紀²⁾、Pattama Wiriyasermkul²⁾、坂本 多穂¹⁾、児玉 昌美¹⁾²⁾、
中井 雄治³⁾、永森 収志²⁾、黒川 洵子¹⁾

1) 静岡県立大学薬学部生体情報分子解析学分野

2) 東京慈恵会医科大学医学部 SI 医学応用研究センター

3) 弘前大学地域戦略研究所食料科学研究部門

YIA-2 水分摂取不足は、AT1 受容体を介して腎交感神経活動の亢進と血圧上昇を惹起する

○北田 研人、藤澤 良秀、西山 成

香川大学医学部薬理学

YIA-3 eEF2K 阻害薬 A484954 が 2 型糖尿病モデルラットにおいて高血糖及び高血圧に及ぼす影響

○児玉 朋子¹⁾、亀島 聡²⁾、大谷 紘資¹⁾、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

YIA-4 プロスタグランジン D₂ は抗がん免疫を抑制することでがんの転移を促進する

○小林 幸司¹⁾、大森 啓介²⁾、村田 幸久¹⁾²⁾³⁾

- 1) 東京大学大学院農学生命科学研究科 食と動物のシステム科学
2) 東京大学大学院農学生命科学研究科 放射線動物科学
3) 東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学

YIA-5 TMEM182 は integrin-linked kinase を増加させることで Wnt/ β -catenin シグナルの活性化状態を維持しヒト iPS 細胞の心筋分化を抑制する

○森原 啓文¹⁾、横江 俊一¹⁾、若林 繁夫¹⁾²⁾、高井 真司¹⁾³⁾

- 1) 大阪医科大学薬科大学医学部薬理学、2) 大阪青山大学健康科学部看護学科
3) 大阪医科大学薬科大学大学院医学研究科創薬医学

12 時 20 分～13 時 20 分

特別講演（発表 50 分、質疑応答 10 分）

『高齢社会における循環器領域の薬剤を再考する』

座長：高井 真司（大阪医科大学）

演者：星賀 正明（大阪医科大学 内科学Ⅲ・循環器内科）

13 時 30 分～14 時 54 分

一般演題-1（発表 9 分、質疑応答 3 分）

座長：赤羽 悟美（東邦大学）、石澤 啓介（徳島大学）

0-1 ヒスチジン含有ジペプチドであるアンセリンは心筋細胞肥大および圧負荷モデルマウスの心収縮能低下を抑制した

○色川 雄大¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、山田 美帆¹⁾、片桐 宇大¹⁾、前川 健也¹⁾、清水 聡史¹⁾²⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、川瀬 裕斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、清水 果奈¹⁾²⁾、浅川 倫宏⁴⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

- 1) 静岡県立大学 分子病態学分野
2) 国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部、3) 静岡県立総合病院
4) 東海大学創造科学技術研究機構

0-2 M16 メタロエンドペプチダーゼによる心拍数制御機構

○大野 美紀子¹⁾、松浦 博²⁾、西 清人¹⁾、梶谷 泰彦³⁾、牧山 武³⁾、池田 真也¹⁾、西 英一郎¹⁾

- 1) 滋賀医科大学薬理学講座、2) 滋賀医科大学生理学講座
3) 京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座

0-3 ドキソルビシン心毒性を抑制する漢方薬と作用機序の解明

○船本 雅文¹⁾、村松 明美穂²⁾、今西 正樹²⁾、土屋 浩一郎²⁾、池田 康将¹⁾

- 1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野
2) 徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野

0-4 心筋細胞およびがん細胞におけるドキシソルビシン誘発アポトーシスに対する mTOR 阻害薬エベロリムスの影響

○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

0-5 冠攣縮に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化薬の有用性

○田和 正志、中川 恵輔、大喜多 守
大阪医科薬科大学薬学部病態分子薬理学研究室

0-6 アレルギー性鼻炎において鼻閉を起こす生理活性脂質の探索

○村田 幸久¹⁾²⁾³⁾、橘 侑里¹⁾、中村 達朗¹⁾、荒井 美乃⁴⁾、曾根 正好⁴⁾、
小林 幸司³⁾、永田 奈々恵¹⁾
1) 東京大学大学院農学生命科学研究科放射線動物科学研究室
2) 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学研究室
3) 東京大学大学院農学生命科学研究科食と動物のシステム科学研究室、4) そねクリニック

0-7 ヒト用鎮静薬デクスメトミジンと動物用麻酔薬メデトミジンが血栓形成に与える影響

○狩野 泰輝、菅沼 由唯、池本 和久、一瀬 千穂、近藤 一直
藤田医科大学医学部薬理学

15 時 10 分～16 時 34 分

一般演題-2（発表 9 分、質疑応答 3 分）

座長：西山 成（香川大学）、黒川 洵子（静岡県立大学）

0-8 心筋特異的 PRMT5 KO マウスは拡張型心筋症様症状を示す

○鳴田 竜也¹⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、
長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾
1) 静岡県立大学・薬学研究院・分子病態学講座
2) 国立病院機構京都医療センター・展開医療研究部、3) 静岡県立総合病院

0-9 高脂肪食負荷肥満マウスモデルにおける心房細動誘発性亢進に対する CaMKII 活性化の影響

○澤野 達哉¹⁾、三明 淳一郎¹⁾、岡村 昌宏²⁾、友森 匠也²⁾、今村 武史¹⁾
1) 鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学分野
2) 鳥取大学医学部循環器・内分泌代謝内科学分野

0-10 圧負荷肥大心における心室性不整脈誘発に対するアルドステロンの役割

○小原 幸、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

0-11 細胞融合因子がもたらす骨格筋分化とその制御

○富田 太郎、三上 義礼、大島 大輔、鄭 有人、赤羽 悟美
東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野

0-12 高血圧を模倣した伸展刺激による血管平滑筋細胞死での転写因子 NR4A1 の保護作用について

○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

- 0-13 虚血性急性腎障害に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の影響
○中川 恵輔、杉山 美羽、井上 悠、佐々木 里真、北條 賢太郎、田和 正志、
大喜多 守
大阪医科薬科大学薬学部病態分子薬理学研究室

- 0-14 分岐鎖アミノ酸代謝産物による ピルビン酸代謝制御機構の解明
○西 清人¹⁾、大野 美紀子¹⁾、西 英一郎¹⁾、Tian Rong²⁾
1) 滋賀医科大学 薬理学講座、2) University of Washington

16 時 40 分～17 時 55 分

シンポジウム（発表 20 分、質疑応答 5 分）

座長：西村 有平（三重大学）、久場 敬司（九州大学）

- S-1 翻訳後修飾を介したGタンパク質共役型受容体の新規機能調節機構の解明
○西山 和宏
大阪公立大学大学院 獣医学研究科 予防薬理学教室

- S-2 アンジオテンシン II の新生児・乳児期特異的心臓作用の発見から小児
心不全治療薬へ
○川岸 裕幸¹⁾²⁾、中島 岳郎³⁾、Risa Ramadhiani⁴⁾、中田 勉⁵⁾、富田 拓郎²⁾、
諫田 泰成¹⁾、江本 憲昭⁴⁾、山田 充彦²⁾
1) 国立医薬品食品衛生研究所薬理部、2) 信州大学医学部分子薬理学教室
3) 信州大学医学部医学教育研修センター、4) 神戸薬科大学臨床薬学研究室
5) 信州大学基盤研究支援センター機器分析支援部門

- S-3 慢性腎臓病治療薬開発に資する、新規腎病態制御分子の探索
○尾花 理徳
大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野
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門
大阪大学医学系研究科国際医工情報センター
大阪大学感染症総合教育研究
大阪大学放射線科学基盤機構

17 時 55 分～18 時 10 分

YIA 授賞式・閉会式

YIA 授賞式

第 33 回日本循環薬理学会 閉会挨拶 当番幹事：高井 真司（大阪医科薬科大学）

特別講演

高齢社会における循環器領域の薬剤を再考する

星賀 正明

大阪医科薬科大学 内科学Ⅲ・循環器内科

高齢化が進む社会において、循環器疾患の治療は新たな局面を迎えています。特に、レニンアンジオテンシン系(RA系)薬剤は、高血圧をはじめとする心血管疾患治療に長らく貢献してきました。基礎研究により、これらの薬剤が大動脈弁狭窄の発症及び進展予防にも重要な役割を果たす可能性が浮き彫りになっています。大動脈弁狭窄は高齢社会における主要な課題の一つです。TAVI（経カテーテル的大動脈弁置換術）はこの治療に革命をもたらしましたが、RA系薬剤がTAVI後の予後改善にも寄与していることが示されています。心不全予防と抗動脈硬化作用の相乗効果が、新しい治療法と従来の薬剤との組み合わせによって、予後改善への新たな道を開くことが期待されています。

また、高齢患者におけるポリファーマシーは、患者の予後や薬剤アドヒアランスに負の影響を及ぼすとされ、医療界全体での取り組みが求められています。また、糖尿病治療で明らかになった「クリニカルイナーシャ（臨床的惰性）」は、脂質異常症を含む循環器疾患の包括的な疾患管理において、より大きな課題となっています。

さらに、コロナ禍を経て医療現場は大きく変化しました。目前に迫る医師の働き方改革が循環器医療に与える影響は深刻であり、今後の診療体制についての検討が急務です。本講演では、これらの課題と解決策を深く掘り下げ、聴衆の皆様にとって有益な情報提供することを目指しています。

[illegible]

シンポジウム

西山 和宏

大阪公立大学大学院 獣医学研究科 予防薬理学教室

G タンパク質共役受容体 (GPCR) は、さまざまな生理学的機能や疾患の進行に関与する膜タンパク質である。本公演では、私たちが最近明らかにした「親電子性物質によるシステイン修飾」と「亜鉛修飾」による GPCR の制御機構について紹介したい。

1. 親電子性物質によるシステイン修飾を介した GPCR の制御機構

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。私たちは、機能性食品に含まれるスルフォラファンがシステイン修飾によるリジンユビキチン化を介した内在化・分解機構 (redox-dependent alternative internalization : REDAI) にてプリン作動性 $P2Y_6$ 受容体 ($P2Y_6R$) を分解し、炎症を抑制することを明らかにした。本研究により、これまでの GPCR の制御機構とは全く異なった新奇内在化機構の存在が明らかとなった。

2. 亜鉛修飾を介した GPCR の制御機構

β アドレナリン受容体 (βAR) は交感神経刺激応答を司る GPCR であり、心不全治療薬の標的としても注目されている。本研究では、 βAR の亜鉛イオン (Zn^{2+}) 依存的増強作用に着目し、局所 Zn^{2+} 流入による βAR 機能修飾の(病態)生理学的意義を解明することを目的として検討を行った。私たちは心室筋細胞の transient receptor potential canonical (TRPC) 6 チャンネル活性化が、 Zn^{2+} 流入を介して心臓の収縮力を増強させることを明らかにした。加えて、TRPC6 活性化薬が、心不全の急性増悪を抑制することも示された。今後、TRPC6 活性化薬が新たな心不全治療法の開発に貢献するものと期待される。

以上のように、GPCR の翻訳後修飾は酸化・硫黄修飾や生体内必須金属によって制御されることが明らかになりつつあり、生命現象の根幹に迫る研究へと発展することが期待される。さらに、GPCR の翻訳後修飾を標的とした新たな難治性疾患治療の構築につながることも期待される。

アンジオテンシン II の新生児・乳児期特異的心臓作用の発見から小児心不全治療薬へ

川岸 裕幸¹⁾²⁾、中島 岳郎³⁾、Risa Ramadhiani⁴⁾、中田 勉⁵⁾、
富田 拓郎²⁾、諫田 泰成¹⁾、江本 憲昭⁴⁾、山田 充彦²⁾

1) 国立医薬品食品衛生研究所薬理部

2) 信州大学医学部分子薬理学教室

3) 信州大学医学部医学教育研修センター

4) 神戸薬科大学臨床薬学研究室

5) 信州大学基盤研究支援センター機器分析支援部門

小児心不全は小児の重要な死因のひとつであり、先天性心疾患や拡張型心筋症（DCM）などを病因として発症する症候群である。無症状な場合もあるが、倦怠感や浮腫、発育不全などを引き起こし、特に新生児や乳児が発症した場合は劇症で重篤になりやすい。DCM の場合その根治療法は心移植しかなく、安全な移植待機可能時間を確保するためにも治療薬が求められるが、これまでにエビデンスの示された治療薬は極めて少ない。近年我々は、アンジオテンシン II 1 型受容体（AT₁R）の新生児・乳児期に特異的な生理作用について研究を行っている。アンジオテンシン II（AngII）は、生体の循環調節に重要な役割を果たしており、AT₁R と結合し、G タンパク質と β アレスチンを介して細胞機能を調節している。我々は以前、 β アレスチンを活性化し G タンパク質を抑制する β アレスチンバイアス AT₁R アゴニスト（BBA）である TRV027 が、新生児マウスの心臓収縮力を有意に向上させることを報告した。TRV027 は、他の強心薬で見られる心拍数や酸素消費量の増大、活性酸素の産生をほとんど誘導しなかった。この強心作用は、ヒト iPS 細胞由来心筋細胞やヒト DCM モデルマウスでも確認された。さらに、この DCM モデルマウスは離乳前にその大部分が死亡するが、TRV027 を誕生直後から継続投与することで生存率が有意に改善した。TRV027 投与マウスでは、心機能の低下が緩和され、おそらく哺乳力の改善により栄養状態や発育状態の向上も見られ、副作用はほとんど確認されなかった。一方、 β アレスチンと G タンパク質の両方を阻害するカンデサルタン（AT₁R ブロッカー）は、DCM モデルマウスの生存率を改善しないばかりか、野生型マウスの後腎形成を阻害し腎不全を誘導した。以上の結果から、TRV027 は小児心不全の重要な治療薬候補となることが示された。また我々は、ペプチドである TRV027 と同様の作用を発揮する低分子 BBA の開発を目指している。これまでに公知低分子化合物の *in silico*, *in vitro* スクリーニングを行い、複数のヒット化合物を得ている。本講演では、新生児・乳児期の心臓における AT₁R を介したシグナル伝達経路の役割に関する最新の知見と、長年の unmet medical needs である小児心不全治療薬の開発に向けた創薬研究の展開について紹介する。

尾花 理徳

大阪大学大学院薬学研究科臨床薬効解析学分野

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門

大阪大学医学系研究科国際医工情報センター

大阪大学感染症総合教育研究

大阪大学放射線科学基盤機構

慢性腎臓病は新たな国民病と言われ、その進展により末期腎不全に至ると、透析導入による QOL の著しい低下がもたらされる。また、慢性腎臓病は心血管病発症リスクファクターとしても知られる。近年、慢性腎臓病の治療薬は開発されつつあるが、極めて限られており、慢性腎臓病の発症予防・治療法の開発は喫緊の課題である。

我々は、慢性腎臓病治療薬の開発を目指し、腎病態形成機構の解明に基づく新規腎疾患治療標的の探索に取り組んできた。例えば、腎線維化の進展機構を追究し、マウス線維化腎における網羅的遺伝子発現解析やヒト腎における遺伝子発現データベースから、転写因子 *old astrocyte specifically induced substance* (OASIS) が線維化進展に伴い発現上昇することを見出した。さらに、OASIS は筋線維芽細胞の増殖や遊走能を促進させ、線維化進展に関与することも明らかにしてきた。他方、OASIS は腎臓において、糸球体構成細胞の一つであるポドサイトにも発現していること、腎病態時のポドサイトの OASIS 発現上昇は、腎臓の恒常性破綻をもたらすことを見出した。また、OASIS を取り巻くネットワークは、筋線維芽細胞とポドサイトで異なることを明らかにしており、このことは OASIS がそれぞれの細胞で異なる側面から病態形成に関与することを示唆している。

本講演では、上述のような新たな腎病態形成機構の解明に基づく創薬シーズの探索研究を中心に、腎疾患制御に関わる最新の知見を紹介し、議論したい。

[illegible]

YIA 学生
(学部学生・大学院生)
候補演題

○高橋 寧音¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、平子 裕太¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、
砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、小見山 麻紀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) NHO 京都医療センター展開医療研究部

3) 静岡県立総合病院

【背景】心不全は極めて予後が悪く、今後その罹患率は増加すると予測されている。心臓に高血圧や心筋梗塞などによる慢性的なストレスが加わると心筋細胞は代償的に肥大する。しかしストレスが持続するとこの代償機構が破綻し、最終的に心機能が低下した心不全に至る。天然化合物の中には抗炎症作用・抗酸化作用といった有益な生理活性を有しているものが数多く存在し、生活習慣病の治療薬や予防薬として臨床応用が期待されている。天然物サンショウの抽出物である Compound X は、鎮痛作用、抗炎症作用、抗酸化作用など様々な作用を有しているが、心不全に対する効果については未だわかっていない。

【方法と結果】新生仔ラットの心臓より単離した初代培養心筋細胞に、0.1, 0.3, 1 μ M の Compound X で処理を行った。処理 2 時間後に $\alpha 1$ -アゴニストであるフェニレフリン (PE) で刺激し、心筋細胞肥大を誘導した。培養 48 時間後に抗 α -actinin 抗体による蛍光免疫染色を行い、細胞面積を測定した。その結果、Compound X は、PE による心筋細胞肥大を濃度依存的に有意に抑制した。次に、定量的 PCR 法により肥大反応遺伝子である atrial natriuretic factor (ANF) と brain natriuretic peptide (BNP) の mRNA 量の測定を行った。その結果、Compound X は、PE による ANF 及び BNP の mRNA 量の増加をそれぞれ有意に抑制した。心筋細胞肥大反応において、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) 活性をもつ p300 が活性化することで、ヒストンのアセチル化が亢進し、心肥大反応遺伝子の転写が亢進し、心筋細胞が肥大する。初代培養心筋細胞に Compound X を処理し、PE で刺激し、ウェスタンブロッティング法により H3K9 のアセチル化を評価したところ、PE によるヒストン H3K9 のアセチル化の増加を Compound X は濃度依存的に有意に抑制した。さらに In vitro HAT assay の結果、Compound X は濃度依存的に p300 の HAT 活性を阻害した。8 週齢の雄のマウスに大動脈弓を結紮することで心不全を誘導する大動脈縮窄 (TAC) 手術またはコントロールである Sham 手術を行い、手術翌日より TAC 手術マウスをランダムに 2 群に分け、溶媒あるいは Compound X を連続経口投与した。4 週間後、心臓超音波検査を行い、心機能や心肥大のパラメーターについて解析を行った結果、左室の収縮力の指標である左室内径短縮率は TAC 手術により有意に低下したが、30 mg/kg の Compound X はこの低下を有意に抑制した。また、心肥大の指標である左室後壁厚は TAC 手術により有意に肥厚したが、Compound X はこの増加を抑制した。

【考察】以上より、Compound X は p300 の HAT 活性を阻害することで、PE による心筋細胞肥大反応を抑制し、さらには圧負荷心不全モデルの収縮能の低下を改善した。今後、より詳細な心筋細胞肥大の抑制メカニズムを明らかにすることで、Compound X が新規心不全治療薬となる可能性が示唆された。

圧負荷心不全モデルマウスにおいて心収縮機能悪化を BRG1 阻害剤 PFI-3 は抑制した

○眞鍋 智弘¹⁾、上原 渉¹⁾、船本 雅文¹⁾²⁾⁴⁾、山本 みずほ¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、
刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、川瀬 裕斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、池田 康将⁴⁾、
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研究室
- 2) 国立病院機構京都医療センター展開医療研究部
- 3) 静岡県立総合病院
- 4) 徳島大学大学院医歯薬学研究部医学域医科学分野生理系薬理学分野

【目的】心不全はあらゆる心疾患の最終像であり、この問題を解決することは重要である。心肥大期から心不全期にかけて、SWI/SNF 複合体の主要な構成因子である BRG1 とヒストンアセチル化酵素である p300 との相互作用が増強し、ヒストンの球状ドメインの H3K122 のアセチル化が亢進することで、心不全が発症する事が報告されている。しかしながら、BRG1 が心不全の進展やヒストンのアセチル化にどのように関与しているかは詳細に検討されていない。そこで本研究では BRG1 の阻害剤である PFI-3 を用いて、培養心筋細胞ならびに圧負荷心不全モデルマウスに対する効果を検討した。

【方法・結果】ラット初代培養心筋細胞に PFI-3 を 1,3,10 μ M で処理後、フェニレフリン (PE) で刺激し心筋細胞の肥大を誘導した。心筋細胞を免疫染色し、心筋細胞の面積測定の結果、PE 刺激による心筋細胞の肥大が PFI-3 処理により抑制された。また RT-qPCR 法の結果、心肥大反応遺伝子である atrial natriuretic factor (ANF) と brain natriuretic peptide (BNP) の発現は PE 刺激により増加するが、PFI-3 処理によりこれらの遺伝子の発現亢進が抑制された。さらに、ウェスタンブロッティング (WB) 法の結果、PE 刺激によりテールドメインの H3K9 や球状ドメインの H3K122 のアセチル化レベルは亢進するが、PFI-3 処理によりこのアセチル化レベルの亢進は抑制された。次に、心不全モデルマウスにおける PFI-3 の効果を検討するため、大動脈弓縮窄術 (TAC) を施したマウスを PFI-3 の低濃度群 (3 mg/kg)、高濃度群 (10 mg/kg) 及び溶媒群 (2%DMSO, 30% PEG300, 2% Tween80) の 3 群にランダムに分け、手術の翌日から 8 週間連日腹腔内投与を行った。8 週後に心臓超音波検査を行ったところ、PFI-3 は TAC による左室後壁の肥厚を有意に抑制し、左室内径短縮率の低下を濃度依存的に改善した。さらに、TAC により心体重比は増加するが、PFI-3 の投与によりこの増加を有意に抑制した。ヘマトキシリン・エオジン染色後、個々の心筋細胞面積を測定した結果、TAC により細胞面積は増加するが、PFI-3 の投与によりこの増加を有意に抑制した。さらに Picro-Sirius Red 染色により、TAC により亢進した血管周囲の線維化は 10 mg/kg の PFI-3 の投与により有意に抑制された。また、RT-qPCR 法により、TAC により肥大反応遺伝子 ANF と BNP、線維化マーカー α -SMA と Collagen 1A1 の mRNA レベルは増加するが、PFI-3 の投与により濃度依存的に抑制した。最後に WB 法の結果、TAC によりヒストンのアセチル化レベルは増加するが、PFI-3 はこの増加を有意に抑制した。

【考察】BRG1 阻害剤 PFI-3 は、ヒストンのアセチル化を減少させることで圧負荷による心不全の発症・進展を抑制することが示唆された。今後 PFI-3 を用いた、BRG1 を標的とした心不全の新規治療法の開発が期待される。

血管新生阻害剤に特異的な血圧上昇は大動脈解離の発症リスクを高める

○辻中 海斗¹⁾²⁾、石澤 有紀¹⁾³⁾、宮田 晃志¹⁾、吉岡 俊彦¹⁾²⁾、大峯 航平¹⁾、西 穂香¹⁾、近藤 正輝¹⁾²⁾、糸数 柊人¹⁾、宮田 辰巳¹⁾、新村 貴博¹⁾⁴⁾、佐藤 真希¹⁾、相澤 風花¹⁾²⁾、八木 健太¹⁾⁴⁾、中馬 真幸⁵⁾、座間味 義人⁶⁾、合田 光寛¹⁾²⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾⁴⁾

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) 田岡病院 総合診療科

4) 徳島大学病院 総合臨床研究センター

5) 旭川医科大学付属病院 薬剤部

6) 岡山大学病院 薬剤部

目的) 血管新生阻害剤による有害事象の 1 つとして大動脈解離が報告されているが、そのリスク因子や発生機序は解明されていない。我々は、薬理的に誘導された大動脈解離易発症モデル (LAB) マウス、ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC)、および大規模医療データベースを用いて、血管新生阻害剤が誘発する大動脈解離の発症メカニズムおよびリスク因子を検討した。

方法および結果) まず、血管新生阻害剤による有害事象としての大動脈解離の発症について、米国食品医薬品局が監修する有害事象自発報告データベース FAERS を用いて解析した。報告オッズ比を算出し、95%信頼区間が 1 を超えるものをリスクシグナルありとして評価した。ベバシズマブ、スニチニブなどの血管新生阻害剤で大動脈解離の有意なリスクシグナルの上昇を認めた。一方で血圧上昇をきたすその他の代表的な薬剤ではリスクシグナルが検出されなかった。次に、日本のレセプトデータベースである JMDC を用いた後ろ向きコホート解析では、血管新生阻害剤投与中の大動脈解離発症には動脈硬化と脂質異常症の既往が有意に関連していたが、高血圧の既往の有無は解離発症誘発に関与していないという結果を得た。続いて一酸化窒素合成酵素阻害剤である L-NAME、リジルオキシダーゼ阻害剤である BAPN、そしてアンギオテンシン II の 3 剤により大動脈解離を発症させる LAB マウスを作成し、血管新生阻害剤の一つであるマルチキナーゼ阻害剤、スニチニブ (100mg/kg/日) の影響を検討した。スニチニブはマウスの収縮期血圧を上昇させ (182 ± 14.3 mmHg 対スニチニブ投与時 288 ± 11.4 mmHg ; $p < 0.01$)、大動脈解離の発生率を上昇させた (40%対スニチニブ投与時 59% ; $p = 0.34$)。さらに HUVEC においてスニチニブは、エンドセリン-1 および内皮細胞障害マーカーである VCAM-1 の遺伝子発現を増加させた。

結論) 血管新生阻害剤による大動脈解離発症リスクの上昇には、本剤特異的に誘導される治療開始後の血圧上昇が関与している可能性が明らかとなった。さらにその発症メカニズムの一つとして血管新生阻害剤による内皮細胞障害とエンドセリン-1 発現増加の関与が示唆された。

シスプラチン誘発急性腎障害に対するキマーゼの病態生理学的役割

○吉本 将成¹⁾²⁾、金 徳男¹⁾、左近上 博司²⁾、高井 真司¹⁾

1) 大阪医科薬科大学大学院医学研究科創薬医学

2) 日精バイリス株式会社滋賀研究所

【背景と目的】シスプラチンは固形腫瘍の化学療法で頻繁に利用される抗がん剤であるが、その作用はがん細胞特異的ではなく、腎臓、肝臓、心臓などの本来標的となる腫瘍以外の組織にも損傷を与え、がん治療継続を妨害する原因にもなっている。シスプラチンの主な排泄経路は腎臓であるため、特に腎臓に蓄積しやすく近位尿細管がその悪影響を受けやすいと言われており、その結果、临床上、急性腎障害（AKI）に陥ってしまうとされている。シスプラチン治療患者の約 20%がこの AKI という重篤な副作用に見舞われるともいわれており、その対策法の開発が急がれる。肥満細胞内に存在するセリンプロテアーゼであるキマーゼは、好中球の遊走等の炎症反応制御やアンジオテンシン II の産生やマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）-9 の活性化に関与する等、炎症の調節因子として働きうる側面を有している。そのため様々な炎症性因子が関与するとされるシスプラチン腎障害においても病態進行に寄与している可能性が考えられるが、シスプラチン誘発急性腎障害におけるキマーゼの役割に関しては不明であった。そこで、マウスにシスプラチンを腹腔内投与して急性腎障害モデルを作製し、このモデルに対してキマーゼ阻害薬を投与することでその薬効を評価した。

【方法】マウス（Balb/c）に 20 mg/kg の用量でシスプラチンを投与し、シスプラチン投与 1 時間前にプラセボまたはキマーゼ阻害薬（TY-51469）を投与し、投与 1 及び 3 日後に血清中の生化学パラメータの解析、組織中の遺伝子発現解析、病理組織学的解析を投与 1、3 及び 6 日後に実施した。また 6 日間の個体の生存率を解析した。

【結果】生化学的解析については、シスプラチン投与 3 日後の時点の血清中の Scr 及び BUN の値はコントロール群と比較してプラセボ群で有意に高値を示し、キマーゼ阻害薬の投与により上昇が抑制された。組織の遺伝子発現解析では、キマーゼがキマーゼ阻害薬の投与により有意に抑制され、プラセボ群で有意に上昇していた炎症関連因子の NOX-2、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MPO、MMP-9 の遺伝子発現が、キマーゼ阻害薬投与群では有意に抑制された。病理組織学的解析では経時的な尿細管の壊死病変がキマーゼ阻害薬の投与により抑制された傾向がみられた。また、シスプラチン投与 6 日後の生存率もプラセボ群と比較してキマーゼ阻害薬群で有意に高かった。

【結論】キマーゼはシスプラチン誘発急性腎障害の病態機序において重要な役割をしている可能性が示唆された。

老化心線維芽細胞由来細胞外小胞は Ras homolog enriched in brain like-1 の発現抑制を介して心線維芽細胞のオートファジーを誘導する

○藤岡 友星、大谷 紘資、兒玉 朋子、岡田 宗善、山脇 英之

北里大学大学院獣医学系研究科獣医薬理学研究室

【背景および目的】細胞外小胞(extracellular vesicles; EV)は脂質二重膜性の球状分泌粒子で、全身の間質液や体液中に広く存在する。EV は親細胞由来の多様な分子を含み、これらの分子を細胞間で伝達することで受け手の細胞の機能に影響を及ぼす。細胞老化は細胞分裂・増殖が不可逆的に停止した状態である。近年、組織における老化細胞の蓄積が「心筋梗塞」や「動脈硬化症」などの心血管疾患の発症・進展に関わることが報告されている。心線維芽細胞はラットの心臓を構成する細胞の約 60%を占め、心臓組織の構造維持に関与する。しかし、心線維芽細胞の老化が心臓組織に及ぼす影響の詳細は明らかになっていない。本研究では老化した心線維芽細胞由来の EV が心臓構成細胞に及ぼす影響と機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】Wistar rat 新生仔から心臓を摘出し、心線維芽細胞(neonatal rat cardiac fibroblasts; NRCFs)および心筋細胞(neonatal rat cardiomyocytes; NRCMs)を単離した。NRCFs に doxorubicin (DOX, 24 時間)を処置することで、細胞老化を誘導した。NRCFs の培養上清より EV を単離した後、NRCFs および NRCMs に処置(72 時間)した。その後、NRCFs および NRCMs のタンパク質発現を Western blotting により解析した。NRCFs 由来 EV から microRNA (miRNA)を単離し、次世代シーケンサーによる miRNA-seq 解析を行った。

【結果および考察】溶媒(DOX: 0 nM)処置 NRCFs 由来 EV (D0-EV)処置は、NRCFs の LC3-II/LC3-I 比(オートファジー誘導の指標)に影響を及ぼさなかった。一方で DOX (10^3 nM)処置 NRCFs 由来 EV (D10³-EV)処置は NRCFs の LC3-II/LC3-I 比を有意に亢進した。NRCMs において、D10³-EV は LC3-II/LC3-I 比に影響を及ぼさなかった。D0-EV と比較して D10³-EV では 14 種類の miRNA 発現が有意に増加した。miRNA の標的遺伝子探索により、D10³-EV で増加した miRNA のうち miR-384-5p, -182, -199a-5p に共通する標的遺伝子として Rhebl1 mRNA を見出した。Rhebl1 にコードされている Ras homolog enriched in brain like 1 (RHEBL1)タンパク質はオートファジーの負の調節因子である。NRCFs において、D10³-EV により RHEBL1 タンパク質発現が減少することを確認した。以上の結果から、D10³-EV は内包する miR-384-5p, -182, -199a-5p の伝達による RHEBL1 タンパク質発現抑制を介して NRCFs 特異的にオートファジーを誘導する可能性が初めて示された。

NRDC in vascular smooth muscle cells controls vascular contraction and blood pressure via the regulation of calcium mobilization

○Batbaatar Mend Amar¹⁾³⁾、Ohno Mikiko¹⁾、Kinoshita Takeshi²⁾、Nishi Kiyoto¹⁾、Ikeda Shinya¹⁾、Nishi Eiichiro¹⁾

1) Department of Pharmacology, Shiga University of Medical Science

2) Cardiovascular surgery, Juntendo Hospital, Juntendo University School of Medicine

3) Department of Pharmacology, Mongolian National University of Medical Science

Blood pressure is regulated by extrinsic factors including noradrenaline, the sympathetic neurotransmitter that controls cardiovascular functions through adrenergic receptors. Activation of adrenergic receptors results in the elevation of intracellular Ca^{2+} concentration, which initiates contractile activity by a Ca^{2+} -calmodulin interaction, stimulating myosin light chain phosphorylation. We have previously reported that systemic knockout of nardilysin (NRDC), an M16 family metalloprotease, resulted in bradycardia and hypotension. In this study, vascular smooth muscle (VSMC)-specific *Nrdc* knockout mice (*Nrdc*SMKO) were generated and analyzed to elucidate the role of VSMC NRDC in blood pressure regulation and vascular contraction. Our results revealed that *Nrdc*SMKO displayed hypotension, and aortic rings isolated from *Nrdc*SMKO exhibited a diminished contractile response to vasoconstrictors. VSMCs isolated from *Nrdc*SMKO aorta showed decreased norepinephrine-induced calcium mobilization and reduced phosphorylation of Akt. Together, these findings suggest that NRDC in VSMC controls vascular contraction and blood pressure through the regulation of calcium mobilization.

C-C ケモカイン受容体-2 遮断はラットの肺高血圧症を改善し、肺血管拡張薬との相乗効果を示す

○坪谷 尚季¹⁾、澤田 博文¹⁾、三谷 義英¹⁾、大下 裕法²⁾、武岡 真美¹⁾、大矢 和伸¹⁾、宮坂 佳樹³⁾、伊藤 弘将⁴⁾、淀谷 典子¹⁾、大橋 啓之¹⁾、丸山 淳子⁵⁾、真下 知士⁶⁾、岡本 隆二⁴⁾、土肥 薫⁴⁾、西村 有平⁷⁾、丸山 一男⁸⁾、平山 雅浩¹⁾

- 1) 三重大学医学部医学系研究科小児科学
- 2) 名古屋市立大学医学部医学系研究科小児科学
- 3) 大阪大学医学部医学系研究科動物実験施設
- 4) 三重大学医学部医学系研究科循環器・腎臓内科学
- 5) 鈴鹿医療科学大学医工学部臨床工学科
- 6) 東京大学医科学研究所 実験動物研究施設
- 7) 三重大学大学院医学系研究科統合薬理学
- 8) 鈴鹿医療科学大学保健衛生学部救急救命学科

【目的】肺動脈性肺高血圧症（PAH）の肺血管病変（PVD）形成には炎症性機序が関与するが、抗炎症療法の PAH に対する治療効果、および抗炎症療法と従来の肺血管拡張薬との併用の効果については不明である。我々は、C-C ケモカインリガンド（CCL）-2 の主要な受容体である C-C ケモカイン受容体（CCR）-2 の抑制による抗炎症作用が、PAH の病態と血管病変を改善させ、また従来の肺血管拡張薬との併用によって相乗的に改善を示しうる仮説を立て、検証した。

【方法と結果】CRISPR/Cas9 により作製した Ccr2 ノックアウト [Ccr2(-/-)] ラットを用いて、モノクロタリン(MCT)を投与した野生型 [Ccr2(+/-)] ラット、または Ccr2(-/-) ラットの肺高血圧症 (PH)、PVD、生存率を解析した。Ccr2(-/-) ラットでは、MCT 投与 3 週後の、右室収縮期圧 (RVSP)、右室肥大、PVD、血管周囲マクロファージ浸潤を、Ccr2(+/-) ラットと比して減少させた。同様に、Ccr2(-/-) ラットは、Ccr2(+/-) ラットで認めた MCT 投与後の炎症性サイトカイン/ケモカイン (IL-6、TNF- α 、CCL-2、IL-1 β 、TGF- β) の mRNA 発現の増加、骨形成タンパク受容体(BMPR)-2 とその関連シグナル伝達の障害、内皮細胞 (PAEC) アポトーシスの増加、一酸化窒素シグナル伝達およびホスホジエステラーゼ (PDE) -5 発現の減少を、逆転させた。また、Ccr2(-/-) ラットで、MCT 投与後の生存率が改善された。Ccr2(-/-) ラットから分離培養した肺動脈平滑筋細胞 (PASMC) では、CCL2 誘導性の増殖および脱分化が抑制された。さらに、PASMC の全ゲノム RNA 配列のトランスクリプトーム解析により、CCL2 刺激 Ccr2(-/-)-PASMC において様々な発現変動遺伝子が同定された。また、Ccr2(-/-) ラットにおいて MCT 投与による内皮機能障害および PDE-5 の発現低下が回復したことから、PDE-5 阻害剤であるタダラフィルが、Ccr2(-/-) ラットの MCT 投与後 PH をさらに抑制するかを検討した。MCT 投与後 3 週目からのタダラフィルの投与は、Ccr2(-/-) ラットの PH と PVD を改善したが、Ccr2(+/-) ラットでは改善しなかった。タダラフィルは、MCT 投与 Ccr2(-/-) ラットの生存率を、Ccr2(+/-) ラットと比して、さらに改善した。

【考察】今回の研究では、Ccr2 のノックアウトが PAH の血行動態、PVD、死亡率を抑制し、肺血管障害に関連する炎症性経路、BMPR2 を介する経路、PAEC と PASMC の表現型変化を介した血管機能障害といった、多様な機序の逆転に関連し、さらにタダラフィルとの相乗効果を示すことが示された。そして、PASMC のトランスクリプトーム解析から、Ccr2 破壊が PASMC の様々な細胞機能に関与する CCL2 誘導性遺伝子発現に影響を与えることが示された。これらの知見は、CCR2 が多様な機序の上流制御因子として働いている可能性を示唆しており、CCR2 遮断の PAH 抑制効果に関する概念実証となった。従来の肺血管拡張薬に抵抗性の難治性 PAH 患者において、CCR2 が治療標的となる可能性が示唆された。

This image shows a full page of white paper with horizontal dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, providing a guide for handwriting practice. There are no margins, text, or other markings on the page.

YIA 候補演題

薬物動態に関わる腎機能の詳細な性差形成メカニズムの解明

○清水 聡史¹⁾²⁾、Pornparn Kongpracha²⁾、杉本 早穂¹⁾、水野 葵¹⁾、
宮坂 政紀²⁾、Pattama Wiriyaermkul²⁾、坂本 多穂¹⁾、児玉 昌美¹⁾²⁾、
中井 雄治³⁾、永森 収志²⁾、黒川 洵子¹⁾

- 1) 静岡県立大学薬学部生体情報分子解析学分野
- 2) 東京慈恵会医科大学医学部 SI 医学応用研究センター
- 3) 弘前大学地域戦略研究所食料科学研究部門

腎臓は尿を産生する糸球体濾過・尿細管分泌・再吸収の過程で薬物の排泄を行うことで、薬物動態の一端を担っている。薬物の排泄には性差があることが知られており、シスプラチンの排泄が原因の腎毒性も同様に性差が報告されている。シスプラチンなど多くの腎排泄型の薬物は近位尿細管刷子縁膜で分泌・再吸収を受けることから、近位尿細管に存在するトランスポーターが腎臓における薬物動態の性差を形成する一端を担っていると考えた。しかし、トランスポーターをはじめとする膜タンパク質は発現量の少なさや疎水性であることから取り扱いが難しく、タンパク質発現量を網羅的に測定することは困難であることから、これまでに腎臓近位尿細管刷子縁膜上のトランスポーターを網羅的に解析した報告は存在しない。そこで、共同研究者が確立した膜タンパク質に特化した膜プロテオミクスを用いた網羅的解析を用いることで、腎臓における薬物排泄に関わる性差形成機構の解明を目指した。

性決定遺伝子(Sry)の遺伝子を改変した、性ホルモン・性染色体の影響を区別して比較できる、Four core genotypes (FCG)マウスの腎臓を脱血・単離後、RNA 抽出を行い、バイオアナライザーにて品質評価を行った。その後、Clariome S を用いてマイクロアレイ測定を行い、Transcriptome Analysis Console 4.0 にて約 20,000 種類の遺伝子の転写プロファイルを取得した。また、単離した腎臓から近位尿細管刷子縁膜上の膜タンパク質を nano LC-MS/MS(Q-Exactive)を用いて膜プロテオミクスし、合計で約 5,000 種類のタンパク質プロファイルを取得した。両プロファイルから QIAGEN IPA や Python を用いたバイオインフォマティクス解析にて、性ホルモン、性染色体由来の性差形成分子、それらのタンパク質が重要な生理的役割を持つ複数のパスウェイを明らかにした。中にはシスプラチンによる腎毒性の性差を説明できる分子群が含まれていた。

腎機能が変化する病態として敗血症が報告されており、国際的なガイドラインにおいても腎機能低下を考慮した抗菌薬の投与戦略の最適化が推奨されている。敗血症性腎不全には性差があることが知られていることから、腎機能にも性差があることが推測される。そこで敗血症時に腎臓における薬物排泄に関わる性差形成機構を明らかにするために、糞便懸濁液を投与することで敗血症を惹起した FCG マウスを用いてマイクロアレイ測定を行なった。正常マウスと同様に解析を行なったところ、ABC, SLC トランスポーターの遺伝子発現量に性差が見られ、薬物動態の性差を形成している可能性が示唆された。今後、詳細な検討を行うことで腎臓機能の性差を考慮した薬物療法の重要な知見になることが期待される。

水分摂取不足は、AT1 受容体を介して腎交感神経活動の亢進と血圧上昇を惹起する

○北田 研人、藤澤 良秀、西山 成

香川大学医学部薬理学

【目的】水分摂取は体液量の維持に重要な因子のひとつであるが、飲水量の変化が全身の水分量や血圧に与える影響は不明である。本研究では、野生型およびアンジオテンシン II 受容体 (AT1Ra) 欠損ラットに対して飲水制限モデルを作製し、飲水量減少が全身の体液バランスや血圧に与える影響を検討した。

【方法】雄性 8 週齢野生型 (Sprague-Dawley) および AT1Ra 欠損ラット (CRISPR/Cas9 システムにより作製) に対して、通常飲水量の 70% に相当する水分を与える飲水制限を行い、テレメトリー法による腎交感神経活動・血圧測定、尿量、全身の体液量測定などを実施した。

【結果】野生型ラットにおいて、飲水制限を行うと直ちに腎交感神経活動の亢進と血圧上昇が観られ、飲水制限中は持続した。また、飲水制限下の野生型ラットは、水分摂取量が減少しているにもかかわらず、全身の組織当たりの水分量はむしろ増加傾向を示し、血中浸透圧は有意に減少していた。これら野生型ラットでみられる体液バランス変化は、①腎臓の水再吸収亢進による尿量抑制、②皮膚血流低下 (血管収縮) による経皮水分蒸散抑制、③体質量 (カラダの大きさ) の減少によって生じていた。一方、AT1Ra 欠損ラットに対して同様の飲水制限を行うと、野生型ラットで認められた腎交感神経活動の亢進と血圧上昇、経皮水分蒸散抑制は完全に消失したが、腎臓の尿量減少と体質量の減少は野生型ラットと同等であった。

【考察】水分摂取量の減少は、アンジオテンシン II/AT1Ra を介した腎交感神経活性化、血管収縮 (血圧上昇) による経皮水分蒸散抑制、ならびに腎尿濃縮による尿量減少や体質量の減少など全身性体液保持機構を活性化し、結果的に全身水分含量の増加と血圧上昇を惹起することが示唆された。慢性的な水分摂取量の不足とそれによるレニン-アンジオテンシン系の活性化が、血圧上昇のリスクとなる可能性が考えられた。

eEF2K 阻害薬 A484954 が 2 型糖尿病モデルラットにおいて 高血糖及び高血圧に及ぼす影響

○兒玉 朋子¹⁾、亀島 聡²⁾、大谷 紘資¹⁾、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

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する。当研究室ではこれまで自然発症高血圧ラットにおいて eEF2K 選択的阻害薬 A484954 は nitric oxide (NO) 産生を介して降圧作用や利尿作用を誘導することを明らかにした。肥満・2 型糖尿病モデルラットである Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat (OLETF ラット) は 2 型糖尿病の病態進展に伴い全身血圧が上昇する。この機序の一部に対照ラットである Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) ラットと比較して摘出腸間膜動脈における収縮能の亢進が関与することが報告されている。また、NO 合成酵素阻害薬が胸部大動脈において sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) 発現を亢進することが報告されている。A484954 は NO 産生を誘導することから、OLETF ラットにおいて SGLT2 に作用し血糖値を低下させることや、血管拡張作用により降圧作用を誘導する可能性が考えられる。このため本研究は、A484954 投与が OLETF ラットにおいて高血糖及び高血圧に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。14-17 週齢 OLETF ラット及び LETO ラットに A484954 (2.5 mg/kg, i.p.) 又は溶媒対照として carboxymethyl cellulose を 7 日間腹腔内投与した。OLETF ラットにおいて A484954 投与は、①随時及び空腹時血糖値を有意に低下させ、②尿中グルコース排泄量を有意に増加させ、③腎臓組織において SGLT2 タンパク質発現を有意に減少させ、④収縮期血圧を有意に低下させ、⑤摘出腎動脈標本において NO を介して血管拡張を誘導し、⑥尿量と尿中 Na⁺排泄量を増加させ、⑦腎臓組織において endothelial NO synthase のリン酸化を有意に亢進し、⑧左室駆出率と左室内径短縮率を有意に増加させた。一方で、LETO ラットにおいて A484954 (2.5 mg/kg, i.p.) 投与は血糖値や血圧、左室収縮能に影響を及ぼさなかった。以上より、A484954 は、SGLT2 発現抑制を介して尿中グルコース排泄量を増加させることで血糖値を低下させること、さらに NO 産生を介した血管拡張や利尿作用により降圧作用を誘導することで、糖尿病と合併症である高血圧病態を改善すること、さらには強心作用を有することが初めて明らかになった。

プロスタグランジン D₂は抗がん免疫を抑制することで がんの転移を促進する

○小林 幸司¹⁾、大森 啓介²⁾、村田 幸久¹⁾²⁾³⁾

- 1) 東京大学大学院農学生命科学研究科 食と動物のシステム科学
- 2) 東京大学大学院農学生命科学研究科 放射線動物科学
- 3) 東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学

【背景】局所で発生したがんは全身に転移し、様々な臓器に機能不全を引き起こして患者を死に至らしめる。しかし、転移のメカニズムはあまり明らかになっておらず、効果的な治療薬も存在しない。本研究では、がん内で大量に産生される脂質メディエーター、プロスタグランジン D₂ (PG D₂) が転移に与える影響を検討することを目的とした。

【結果】マウスの悪性黒色腫細胞株である B16 を野生型マウスの静脈内に投与すると、14 日後に肺に転移巣が確認される。PGD₂ の合成酵素である hematopoietic PGD synthase (H-PGDS) 遺伝子ノックアウト (KO) マウスでは、野生型マウスと比べて転移巣の数が減少した。免疫染色によって H-PGDS はがんを移植したマウスの肺の上皮細胞や血管内皮細胞に発現していることがわかった。また、PG D₂ の受容体である chemoattractant receptor-homologous molecule on Th2 cells (CRTH2) 受容体遺伝子の KO マウスにおいて、H-PGDSKO マウスと同程度の肺転移の減少が見られた。別のがん細胞株 (Lewis lung carcinoma) を用いた実験でも、H-PGDSKO および CRTH2KO マウスは転移抑制を示した。次に、野生型マウスに放射線を照射した後に CRTH2KO マウスの骨髄を移入して、野生型マウスの骨髄を CRTH2KO の骨髄に置換した。このマウスでは B16 の肺転移が抑制されたため、骨髄に由来する免疫細胞に発現している CRTH2 受容体が肺転移を促進することがわかった。B16 投与 1 日後の肺における免疫細胞をフローサイトメトリーで確認したところ、H-PGDSKO および CRTH2KO マウスの肺では野生型と比べて CD8 陽性 T 細胞の割合が顕著に増加していることがわかった。これらのマウスの肺では、抗がん活性を示すサイトカインである INF γ の発現が増加していることも qRT-PCR によって確認した。INF γ の中和抗体の処置は野生型マウスの肺転移に影響を与えなかったが、CRTH2KO マウスで見られた肺転移の抑制を解除した。最後に、H-PGDS の阻害薬である HQL-79 や、CRTH2 受容体の阻害薬であるラマトロバンの投与は野生型マウスにおける B16 の肺転移を顕著に抑制した。

【結論】本研究によって、上皮細胞や内皮細胞の H-PGDS によって産生された PG D₂ は、骨髄由来の細胞の CRTH2 受容体を刺激し、CD8 陽性 T 細胞と INF γ の減少を引き起こすことでがんの肺転移を促進することが明らかになった。また、H-PGDS や CRTH2 受容体の阻害薬の処置によって転移が抑制されることも分かった。

TMEM182 は integrin-linked kinase を増加させることで Wnt/ β -catenin シグナルの活性化状態を維持し ヒト iPS 細胞の心筋分化を抑制する

○森原 啓文¹⁾、横江 俊一¹⁾、若林 繁夫¹⁾²⁾、高井 真司¹⁾³⁾

1) 大阪医科薬科大学医学部薬理学

2) 大阪青山大学健康科学部看護学科

3) 大阪医科薬科大学大学院医学研究科創薬医学

ヒト人工多能性幹細胞 (hiPSC) は、様々な組織や臓器の細胞に分化する能力を有する。それ故に、再生医療での活用が期待されているが、課題も多い。心疾患に対する再生医療や創薬研究においては、hiPSC から分化誘導させた心筋細胞 (hiPS-CMs) を用いるが、大量に効率よく hiPS-CMs を得ることができるかが課題となる。さらに、実際のヒト心臓を構成する心筋細胞と機能や性質が同等である必要性もある。これらの課題を解決するためには、hiPSC の心筋分化過程を制御し、hiPS-CMs への分化や増殖・成熟を向上させる必要がある。そこで我々は、hiPSC の心筋分化を制御する新たな分子として、膜貫通タンパク質の一種である Transmembrane protein 182 (TMEM182) に着目した。TMEM182 は、筋肉と脂肪組織に特異的に発現することが知られており、これまでの報告では、TMEM182 が骨格筋の発達に重要な役割を果たすことが示唆されている。しかし、心筋における TMEM182 の役割は不明であり、本研究で hiPSC の心筋分化過程における TMEM182 の役割を検討することで、新たな心筋分化制御機構の解明を目的とした。そこで、ドキシサイクリン (DOX) 誘導性に TMEM182 を過剰発現する hiPSC を作製し、心筋細胞へ分化誘導させた。その結果、分化 12 日目において、DOX 処置によって TMEM182 を過剰発現させた細胞では、コントロール細胞と比較して心筋細胞マーカーである TNNT2 と MYH6 の発現が有意に低下した。次に、TMEM182 が心筋分化を抑制するメカニズムについて検討した。従来、hiPSC の心筋分化過程において、Wnt/ β -catenin シグナルは分化初期に活性化され、中胚葉形成後には抑制される。そこで、TMEM182 過剰発現時の Wnt/ β -catenin シグナルを調べた。その結果、TMEM182 を過剰発現させた細胞では、GSK-3 β (Ser9) と β -catenin (Ser552) のリン酸化が有意に増加しており、Wnt/ β -catenin シグナルの活性化が示唆された。さらに、TMEM182 が Wnt/ β -catenin シグナルを活性化するメカニズムとして、integrin-linked kinase (ILK) に着目した。その結果、TMEM182 を過剰発現させた細胞では ILK の発現が有意に増加していた。

これらの結果から、TMEM182 は ILK の発現を増加させることで hiPSC の中胚葉形成後の Wnt/ β -catenin シグナルの活性化を維持し、hiPSC の心筋細胞への分化を抑制することが示唆された。

[illegible]

一般演題-1

ヒスチジン含有ジペプチドであるアンセリンは心筋細胞肥大および圧負荷モデルマウスの心収縮能低下を抑制した

○色川 雄大¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、山田 美帆¹⁾、片桐 宇大¹⁾、前川 健也¹⁾、
清水 聡史¹⁾²⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、川瀬 裕斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、
船本 雅文¹⁾²⁾、清水 果奈¹⁾²⁾、浅川 倫宏⁴⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

- 1) 静岡県立大学 分子病態学分野
2) 国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部
3) 静岡県立総合病院
4) 東海大学創造科学技術研究機構

【目的】日本人の死亡原因の第2位は心疾患であり、すべての心疾患は心不全に至ることから、心不全の治療法・予防法を確立することは非常に重要である。既存の心不全治療薬を用いても5年生存率は低く、さらに効果的な治療薬の開発が待たれる。我々はp300のヒストンアセチル化酵素(HAT)活性が心筋細胞肥大や心不全の進行を制御することから、心不全の治療ターゲットとなることを見出した。さらに、抗炎症作用や抗酸化作用などの生理活性作用を持つクルクミンや6-ショウガオールなどの天然化合物が心筋細胞肥大を抑制し、心不全の進行を抑制することを見出した。そこで本研究では天然化合物であるアンセリンに着目し、心筋細胞肥大抑制作用及び心機能改善効果の検討を行った。

【方法・結果】1-3日齢のSDラットの初代培養心筋細胞を、アンセリン10mMで処理し、2時間後にフェニレフリン(PE)刺激を行うことで心筋細胞肥大を誘導し、48時間後に α アクチニン抗体による蛍光免疫染色、定量的逆転写PCR法、ヒストン画分のウェスタンブロット(WB)法を行った。PE刺激による心筋細胞面積の肥大、ANFやBNPの心肥大反応遺伝子のmRNA量の増加、H3K9のアセチル化の亢進をアンセリン処理は有意に抑制した。続いて、アンセリンによるヒストンH3K9のアセチル化抑制作用がp300-HAT活性を直接阻害するかin vitro HAT assayにより検討した。その結果、アンセリンは濃度依存的にp300-HAT活性を阻害した(IC₅₀=1.87mM)。次に、圧負荷心不全モデルマウスを用いて、アンセリンの効果を検討した。8週齢の雄性マウスに大動脈弓を結紮することで心不全を誘導する大動脈縮窄術(TAC手術)及びSham手術を行った。手術翌日、TACマウスをランダムに3群に分け、溶媒またはアンセリンを含有したMarine Active®を(60mg/kg, 200mg/kg)8週間連日経口投与し、心臓超音波検査を行った。その後、心臓を単離し、心体重比、定量的逆転写PCR法、組織染色を行った。収縮機能の指標である左室内径短縮率はTACにより有意に低下したが、この低下はアンセリン投与により有意に改善された。TAC手術により亢進した左室後壁厚、心体重比、心筋細胞面積、心肥大反応遺伝子はアンセリン投与により抑制された。またアンセリンはTACにより亢進した血管周囲の線維化や線維化マーカーであるCollagen1A1やCollagen3A1を抑制した。さらに、心臓組織からヒストン画分を抽出し、ヒストンH3K9のアセチル化をWB法にて検討したところ、H3K9のアセチル化はTAC手術により有意に亢進するが、アンセリン投与により濃度依存的に抑制された。

【考察】以上よりアンセリンはp300に直接作用し、HAT活性を直接阻害することで、心筋細胞肥大反応を抑制し、圧負荷心不全モデルマウスにおいて心収縮能の低下を抑制した。今後、さらに詳細な検討を行い、アンセリンが新規心不全治療法として臨床的に応用されることが期待される。

M16 メタロエンドペプチダーゼによる心拍数制御機構

○大野 美紀子¹⁾、松浦 博²⁾、西 清人¹⁾、梶谷 泰彦³⁾、牧山 武³⁾、池田 真也¹⁾、西 英一郎¹⁾

1) 滋賀医科大学薬理学講座

2) 滋賀医科大学生理学講座

3) 京都大学大学院医学研究科循環器内科学講座

【背景・目的】ナルディライジン(NRDC)は、M16 ファミリーに属するメタロエンドペプチダーゼである。これまで我々は、NRDC が HB-EGF 前駆体をはじめとする膜タンパク質の細胞外ドメインシェディングを増強すること、核内で転写を制御すること、また NRDC の酵素活性が血小板産生に関わることを示し、NRDC が細胞局在依存性の異なる機能を介して、種々の生理現象に重要な働きを持つことを報告した。全身性 NRDC 欠損マウス(*Nrdc*^{-/-})は高度の徐脈を呈するが、その原因として、洞房結節自動能形成に必須とされるイオンチャネルの発現低下が示された。さらに細胞実験系において、NRDC 酵素活性がこれらのイオンチャネルの発現を制御することが示唆された。そこで本研究では、心拍数制御に対する NRDC 酵素活性の意義を明らかにするため、酵素活性中心のグルタミン酸をアラニンに置換した、酵素活性欠失型変異 NRDC ノックインマウス (*Nrdc* E>A KI/KI) の作製及び解析を行った。

【方法】*Nrdc* E>A KI/KI を用いて①長時間心電図テレメトリー解析、②心臓の遺伝子発現解析 (RNA-sequence, RT-PCR) を行った。さらに、③抗 NRDC 抗体によるクロマチン免疫沈降(ChIP-qPCR)解析を行った。

【結果】①長時間心電図テレメトリー解析にて、*Nrdc* E>A KI/KI は高度の徐脈を呈した。薬理的自律神経遮断法を用いた解析では、*Nrdc* E>A KI/KI の内因性心拍数は野生型と比較して有意に低下し、*Nrdc* E>A KI/KI の徐脈の原因は、*Nrdc*^{-/-}と同様に洞房結節自動能の低下であることが示唆された。②*Nrdc* E>A KI/KI 及び野生型マウスの心臓における遺伝子発現を RNA-sequence ならびに RT-PCR 法を用いて解析したところ、洞房結節自動能生成に重要なイオンチャネル群(HCN1/4, Cav3.1)の発現低下を認め、*Nrdc*^{-/-}心臓における遺伝子発現解析の結果と一致した。③②で得られた遺伝子上流に NRDC が存在するかどうかを確認するために、抗 NRDC 抗体、心筋由来クロマチンタンパクを用いて ChIP-qPCR 解析を行ったところ、NRDC は HCN1/4, Cav3.1 のプロモーター領域に存在することが明らかとなった。

【結論】NRDC 酵素活性は、洞房結節自動能に関わるイオンチャネル発現の転写レベルでの制御に必要であり、心拍数を調節している可能性が示唆された。

○船本 雅文¹⁾、村松 明美穂²⁾、今西 正樹²⁾、土屋 浩一郎²⁾、池田 康将¹⁾

- 1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野
2) 徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野

【背景・目的】

ドキソルビシン (DOX) はアントラサイクリン系抗がん剤の一種で、重篤な副作用として心毒性が知られており、がん治療継続の大きな制限となる。心筋細胞はミトコンドリア DNA のコピー数が多いため、DOX がミトコンドリアに蓄積しやすい。DOX によるミトコンドリア損傷が心毒性の原因の一つといわれている。DOX によるミトコンドリア損傷は、アポトーシス誘導に加えてミトコンドリア DNA 断片が多量に放出される。自己由来遊離 DNA 断片による自然免疫 DNA センサー cGAS/STING/IRF3 経路が活性化し炎症が惹起される。しかし、DOX によって cGAS/STING/IRF3 経路の活性化を介して炎症が惹起されるかどうかは詳細に検討されていない。さらに、DOX 誘導性心毒性に対する支持療法も確立されていない。

本研究では、DOX 心毒性に対して抑制効果を有する漢方薬の同定と、その分子機序として cGAS/STING/IRF3 経路に着目して検討した。

【方法】

ラット心筋芽細胞 H9c2 を用いて、約 40 種類の漢方薬について DOX 誘導性細胞死に対する抑制効果を in vitro スクリーニングで検討した。DOX による cGAS/STING/IRF3 経路について、ウエスタンブロッティング法により検討した。また、DOX 誘導性心毒性と cGAS/STING/IRF3 経路の関連性を検討するため、cGAS 阻害剤 RU.521 を用いて同様の検討を行った。さらに、DOX 心毒性モデルマウスを用いて in vivo で検討した。C57BL/6J マウスに DOX を 20mg/kg 単回腹腔投与し、黄連解毒湯 1g/kg/day を 5 日間連日経口投与した。ウエスタンブロッティング法並びに PCR 法により cGAS/STING/IRF3 経路並びに下流の制御遺伝子の発現について検討した。

【結果】

in vitro スクリーニングの結果、DOX 誘導性細胞死を抑制した漢方薬は黄連解毒湯などであった。以後の解析は最も効果が高かった黄連解毒湯を用いて検討した。DOX による細胞死は黄連解毒湯 100 μ g/ml で有意に抑制された。ウエスタンブロッティング法の検討では、DOX によりアポトーシスの指標である cleaved caspase-3 発現の増加、及び cGAS/STING/IRF3 経路活性化の指標である IRF3 と STING のリン酸化の増加し、黄連解毒湯によって抑制された。また、同様に RU.521 も、DOX による cleaved caspase-3 発現増加と IRF3 と STING のリン酸化増加を抑制した。DOX 心毒性モデルマウスを用いて検討した結果、DOX 投与による左室収縮能低下と心体重比減少は、黄連解毒湯によって抑制された。また、DOX による cleaved caspase-3 発現増加ならびに cGAS/STING/IRF3 経路の標的遺伝子 IL-1 β と CXCL10 の発現増加は、黄連解毒湯によって抑制された。

【結論】

黄連解毒湯は DOX による cGAS/STING/IRF3 経路を介した炎症を抑制することで、DOX 心毒性に対する新規支持療法薬になることが示唆される。

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 mTOR 阻害薬エベロリムスの影響

○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】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反面、心臓に不可逆的な傷害を惹起する。DOX による心毒性には、ミトコンドリア障害やアポトーシスなど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はより有効で安全な DOX 化学療法に繋がる可能性がある。先に我々はラット心臓由来 H9c2 細胞において、分子標的治療薬の一種である mTOR 阻害薬のエベロリムス (EVL) が、損傷ミトコンドリア除去機構であるマイトファジーを誘導して DOX 誘発アポトーシスを抑制することを報告した (第 32 回日本循環薬理学会、東京)。ところで、アポトーシス制御に働く細胞内シグナル伝達因子として、セリンスレオニンキナーゼの AKT が知られている。今回、DOX 誘発アポトーシスに対する EVL の作用を H9c2 細胞とヒト乳がん細胞株 MCF-7 の間で比較するとともに、これら EVL の作用における AKT の関与について解析した。

【方法】実験には、H9c2 細胞と MCF-7 細胞を継代培養して用いた。細胞生存率は、化学発光法を用いて測定した。アポトーシス発現は、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評価した。AKT とその活性化体であるリン酸化 AKT タンパク質 (p-AKT)、オートファジーのマーカーである LC3 は、いずれも Western blotting 法を用いて解析し、ミトコンドリア膜電位の低下とマイトファジーは各々の蛍光試薬 JC-1 と Mtphagy Dye を用いて検出した。

【結果および考察】H9c2 細胞に DOX (1 μ M) を単独処理すると、その 2 時間後よりミトコンドリア障害 (膜電位の低下) と p-AKT の発現低下を認めた。さらに、処理 18 時間後にアポトーシス発現が増大し、細胞生存率は低下した。DOX によるこれら一連の変化は、EVL (1 nM) の前処理により抑制された。MCF-7 細胞においても DOX によるアポトーシス発現と生存率低下を認めたが、この DOX の作用に EVL は影響を及ぼさなかった。一方、AKT 阻害薬である MK-2206 (100 nM) は、両細胞において DOX によるアポトーシスと生存率低下を増強した。興味深いことに、EVL は H9c2 細胞における MK-2206 の増強作用を消失させたのに対し、MCF-7 細胞ではさらに増強した。また、DOX 非存在下において、EVL は H9c2 細胞のオートファジーとマイトファジーを誘導したが、MCF-7 細胞では誘導しなかった。以上の結果、EVL は DOX の抗腫瘍効果を低下させることなく、DOX による心筋アポトーシスを抑制すること、この EVL の心筋保護作用には少なくとも AKT の活性化が関与することが示唆された。

冠攣縮に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化薬の有用性

○田和 正志、中川 恵輔、大喜多 守

大阪医科薬科大学薬学部病態分子薬理学研究室

【背景】狭心症に相当する症状がありながら冠動脈に明らかな器質的病変を認めない ischemia with non-obstructive coronary artery (INOCA) は 2017 年に米国で初めて提唱された新たな疾患概念である。INOCA には冠動脈の機能的異常（冠攣縮や冠微小血管障害）が関与しており、その治療には硝酸薬やカルシウム拮抗薬などの血管拡張薬が用いられる。しかし、治療抵抗性を示す患者が少なくなく、新たな治療薬の開発が求められている。可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) は還元型（ヘム鉄が 2 価）、酸化型（ヘム鉄が 3 価）、アポ（ヘムが脱離）の 3 種類の形で存在する酵素であり、cGMP を産生することにより血管を拡張させる。本研究では、sGC 活性化薬（酸化型/アポ sGC を活性化）が INOCA の治療薬となり得るのか否かについて検討した。

【方法】ブタ（6 か月齢の雌および去勢雄、生産者固定）の心臓を食肉センターから入手し、左冠動脈を単離した。太い冠動脈（前下行枝：AHA 分類 #6）および細い冠動脈（第一対角枝：AHA 分類 #9）のリング標本を作成し、オーガンチャンバー法に準じて等尺性張力変化を測定した。また、in vivo の実験として、麻酔下のラット（9-10 週齢）に arginine vasopressin (AVP, 0.3 $\mu\text{g/kg/min}$) を静脈内投与し、その際の心電図、平均血圧、心拍数を測定した。なお、試験薬は AVP 投与開始の 8 分前に単回静脈内投与した。

【結果】Endothelin-1 (3 nM) で前収縮させたブタ冠動脈において、sGC 活性化薬である BAY 60-2770 (1 pM-100 nM) は濃度依存的な弛緩を誘発し、その弛緩作用は太い冠動脈より細い冠動脈で強かった。一方、硝酸薬である nitroglycerin (1 nM-100 μM) の弛緩作用は前者より後方で弱かった。ラットへの AVP 投与は心電図の S 波低下を誘発したが、この低下は BAY 60-2770 (3 $\mu\text{g/kg}$) 投与により有意に抑制された。なお、BAY 60-2770 は AVP 投与に伴う血圧上昇および心拍数低下に対しては影響を与えなかった。

【考察】sGC 活性化薬には冠攣縮を抑制する効果があり、心筋表面の太い血管だけではなく微小血管の攣縮に対しても有効であると考えられる。また、sGC 活性化薬は中心血行動態に影響を与えることなく、冠循環局所で作用を発揮できる可能性が高い。したがって、sGC 活性化薬は INOCA の治療に有望な新薬候補となり得るであろう。

○村田 幸久¹⁾²⁾³⁾、橘 侑里¹⁾、中村 達朗¹⁾、荒井 美乃⁴⁾、曾根 正好⁴⁾、
小林 幸司³⁾、永田 奈々恵¹⁾

- 1) 東京大学大学院農学生命科学研究科放射線動物科学研究室
- 2) 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学研究室
- 3) 東京大学大学院農学生命科学研究科食と動物のシステム科学研究室
- 4) そねクリニック

【背景・目的】花粉症などのアレルギー性鼻炎（AR）の患者数は世界中で増加している。AR の症状としてくしゃみや鼻閉などが挙げられる。現在、花粉症の簡便かつ的確な診断法や高い有効性を示す治療薬は無く、それらの開発は急務である。脂質メディエーターの産生量の変化は、様々な炎症疾患の発症や進行に関与するが、AR におけるその変化は明らかになっていない。本件研究では、1) 花粉症モデルマウスおよび AR 患者の鼻汁中で検出される脂質メディエーターとその変化を明らかにすること、2) AR の病態進行における各々の脂質メディエーターの役割の解明を目的とした。

【方法・結果】卵白アルブミン（OVA）を連日経鼻投与して、くしゃみと鼻閉を呈する AR モデルを作製した。AR マウスの鼻汁を用いて、130 種類の脂質メディエーターの産生量を液体クロマトグラフィータンデム質量分析装置（LC-MS/MS）で網羅的に測定した。OVA 投与群マウスの鼻汁において vehicle 投与群と比較して、24 種類の脂質メディエーター産生量が増加し、そのうち 11 種類の産生量が病態進行に依存して増加した。また、AR 患者の鼻汁中では 14 種類の脂質メディエーターの産生量が健常者と比較して増加しており、そのうち 10 種類は、AR モデルマウスと共通していた。マウスとヒトに共通して産生量の増加率が高かった 8-iso-prostaglandin E₂（8-iso-PGE₂）及び 12-hydroxyeicosatetraenoic acid（12-HETE）をマウスに経鼻投与すると、鼻粘膜の血管透過性が上昇し、鼻閉症状が誘発された。これらの症状は thromboxane 受容体阻害剤の経鼻投与では抑制された。

【結論】本研究では、AR マウスモデル及び AR 患者の鼻汁中脂質メディエーターを特定した。そのうち 8-iso-PGE₂ 及び 12-HETE は thromboxane 受容体を介して血管透過性を亢進することで鼻閉を引き起こす可能性が示された。

ヒト用鎮静薬デクスメトミジンと動物用麻酔薬メデトミジンが血栓形成に与える影響

○狩野 泰輝、菅沼 由唯、池本 和久、一瀬 千穂、近藤 一直

藤田医科大学医学部薬理学

【目的】デクスメトミジン（以下 Dex）は、現在集中治療領域において鎮静薬として使用されている薬剤であり、これは動物用麻酔の三種混合麻酔等に含まれるメデトミジン（以下 Med）の中でも作用の強い D 体のみを精製したものである。我々は第 29 回日本循環薬理学会（高松）にてマウスへの三種混合麻酔の使用が血圧や血小板凝集等の循環機能に影響を与えることを発表した。Dex が使用されている集中治療領域では以前から血栓症が問題となっており、それに Dex が影響を及ぼしているかは不明である。そこで今回我々は Dex と Med が血栓形成に与える影響を検討した。

【方法】実験には ICR マウス、6 ヶ月齢の雄を用いた。①in vitro：マウスからペントバルビタール（80 mg/kg）深麻酔下にて血液を採取した。そこから多血小板血漿（PRP）を作成し、血小板数 25 万 / μ L に調整した。そこに Dex（終濃度 1~100 ng/mL）または Med（終濃度 1~1000 ng/mL）を加え、血小板凝集能を光透過法で測定した。凝集惹起剤としてコラーゲン（0.6 μ g/mL）を用い、判定には最大凝集率を用いた。②Ex vivo：マウスに Dex（1 μ g/kg）または Med（0.75 mg/kg）を投与し、さらにペントバルビタールにより深麻酔状態として血液を採取した。そこから PRP を作成し、コラーゲン（0.5, 0.8, 1.2 μ g/mL）惹起にて血小板凝集能を測定した。③in vivo：マウスに Dex（1 μ g/kg）または Med（0.75 mg/kg）を投与し、さらにペントバルビタールにて深麻酔状態とした。マウス右大腿動脈に対して塩化鉄法により血栓を作成し、上限を 30 分として血管閉塞に至る時間を測定した。

【結果】①in vitro：Dex 添加では最大凝集率が vehicle で $10 \pm 1\%$ であったのに対し、 18 ± 5 , 46 ± 14 , $72 \pm 5\%$ （順に 1, 10, 100 ng/mL Dex）と、10 ng/mL 以上で凝集能の有意な増強が確認された。また Med 添加では vehicle で $10 \pm 1\%$ であったのに対し、 8 ± 1 , 20 ± 9 , 62 ± 12 , $84 \pm 2\%$ （1, 10, 100, 1000 ng/mL Med）と、100 ng/mL 以上で有意な血小板凝集能の増強が見られた。②Ex vivo：vehicle 群の最大凝集率は 13 ± 1 , 48 ± 13 , $80 \pm 3\%$ （0.5, 0.8, 1.2 μ g/mL コラーゲン）であった。それに対し、Dex 投与群 18 ± 9 , 55 ± 11 , $83 \pm 3\%$ と、凝集能の差は確認されなかった。一方で Med 投与群では 50 ± 13 , 85 ± 3 , $88 \pm 3\%$ と、凝集が増強していた。③in vivo：vehicle 群では 3 匹/9 匹で、Dex 投与群では 3 匹/10 匹で 30 分以内での血管閉塞が見られなかった。一方で、Med 投与群では 7 匹全匹で血管閉塞が確認された。

【考察】臨床用量のデクスメトミジンは血小板機能に大きな影響を与えず、血栓症の誘発に寄与しないと考えられる。一方で動物実験などにおいて三種混合麻酔などメデトミジンを含む薬剤を使用し、循環機能、特に血小板関連の機能を測定する際には得られた結果に注意が必要であると考えられる。

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

一般演題-2

心筋特異的 PRMT5 KO マウスは拡張型心筋症様症状を示す

○鳴田 竜也¹⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

- 1) 静岡県立大学・薬学研究院・分子病態学講座
- 2) 国立病院機構京都医療センター・展開医療研究部
- 3) 静岡県立総合病院

【背景】心筋症は、心臓の拡張、肥大、または拘束性の病態生理を引き起こし、機械的および電氣的機能不全を引き起こす心筋の障害である。拡張型心筋症は心室の拡張と収縮障害を特徴とする疾患群で分子のメカニズムは解明されていない点が多い。Protein arginine methyltransferases (PRMT)s はアルギニン残基をメチル化する酵素であり、遺伝子発現調節や細胞内シグナル伝達を介して様々な生物学的过程に関与している。心筋特異的 PRMT1 KO マウスにおいて拡張型心筋症様の症状を呈することが報告された。しかし、対照的にアルギニン残基をメチル化する PRMT5 が心機能に関与しているか不明である。そこで心筋特異的 PRMT5 KO マウスの心機能について解析を行った。

【方法と結果】心筋特異的 PRMT5 KO マウスを作成するため、Myh6-cre マウスと PRMT5fl/fl マウスを交配し、Myh6-cre ; PRMT5fl/fl マウスを作成した。PRMT5 が心筋特異的にノックアウトされているかを確認するために Myh6-cre ; PRMT5fl/fl マウスと PRMT5fl/fl マウスの心臓と尾からゲノム DNA を抽出し PCR にて判定を行った。Myh6-cre ; PRMT5fl/fl マウス心筋において PRMT5 が KO されていることが示唆された。

6 週齢の Myh6-cre ; PRMT5fl/fl マウスと PRMT5fl/fl マウスで臓超音波検査を行った。Myh6-cre ; PRMT5fl/fl マウスにおいて内腔の直径を表す左室拡張末期径は有意に大きかった。Myh6-cre ; PRMT5fl/fl マウスで壁厚の指標である心室中隔壁厚及び左室後壁厚は有意に小さかった。心臓の収縮を評価する左室内径短縮率と左室駆出分画は有意に減少していた。

6 週齢の Myh6-cre ; PRMT5fl/fl マウスの心臓において組織学的解析を行ったところ心肥大は観察されなかったが、心臓内腔の拡張が観察された。6 週齢の Myh6-cre ; PRMT5fl/fl マウスの心臓から抽出した mRNA を qPCR で発現レベルの測定を行った。Myh6-cre ; PRMT5fl/fl マウスにおいて心不全時に発現レベルが増加する ANF 及び BNP は有意に増加していた。また、カルシウムシグナル評価する SERCA2a 及び RYR2 は減少していた。

成体期において同様な心筋症様フェノタイプを示すか検討するために Myh6MCM マウスと PRMT5fl/fl マウスとの交配を行いタモキシフェン誘導性心筋特異的 PRMT5 KO マウスを作成した。8 週齢から 10 週齢の Myh6MCM ; PRMT5fl/fl マウスに 3、5 及び 6 日間タモキシフェンを投与し、心筋特異的に PRMT5 のノックアウトを誘導した。また、PRMT5fl/fl マウスにも 5 日間タモキシフェンを投与した。PRMT5fl/fl マウスでは死亡は見られなかったが、Myh6MCM ; PRMT5fl/fl マウスでは死亡がみられた。

【考察】以上の結果より PRMT5 は心機能に関与し、特に新生仔期以降のマウスにおいて重要な分子であることが示唆された。今後生理的心機能における PRMT5 のメカニズムが解明されることが期待される。

高脂肪食負荷肥満マウスモデルにおける心房細動誘発性亢進に対する CaMKII 活性化の影響

○澤野 達哉¹⁾、三明 淳一郎¹⁾、岡村 昌宏²⁾、友森 匠也²⁾、今村 武史¹⁾

1) 鳥取大学医学部薬理学・薬物療法学分野

2) 鳥取大学医学部循環器・内分泌代謝内科学分野

〔背景〕 心房細動 (AF) は最も多い不整脈疾患であり、近年、肥満に関連した AF が増加している。AF 発症はカルシウム/カルモジュリン依存性キナーゼ II (CaMKII) の活性化によって増大する。さらに、CaMKII の活性化は AF 基質形成に重要な心房線維化による構造的リモデリングを引き起こすことが知られている。しかしながら、肥満における AF 発症と CaMKII 活性化の関係は十分には明らかとなっていない。本研究では、CaMKII の活性化がどのように肥満における AF 発症に対して関与するかを明らかにするために、短期間の食餌負荷肥満モデルマウスを用いて心房線維化に着目し、CaMKII が AF 誘発性に与える影響を評価した。

〔方法〕 C57BL6J マウスに高脂肪食 (HFD) を与えることで肥満モデルを作製し、対照マウスには通常食 (NCD) を与えた。それぞれのマウスに溶媒あるいは CaMKII 阻害薬を投与した。薬剤投与終了後、AF 誘発性を評価するために麻酔下において経食道心房ペーシングによる AF 誘発試験を行った。さらに、心房線維化を評価するためにマウス心房組織のシリウスレッド (SR) 染色を行った。さらに、ウェスタンブロッティング (WB) による心房組織における CaMKII 発現解析を行った。また、経胸壁心臓超音波検査による心機能評価、テール・カフ法による血圧測定を行った。

〔結果〕 経食道心房ペーシングによる AF 誘発試験の結果、AF 誘発性は NCD 負荷に比べ、HFD 負荷によって 1.6 倍上昇した。また、SR 染色の結果、HFD 負荷による心房線維化の増悪は認められなかった。一方、WB によって、HFD 負荷は心房組織におけるリン酸化型 CaMKII (P-CaMKII) 発現を有意に増大させることが明らかになった。また、HFD 負荷による AF 誘発性の亢進や P-CaMKII 発現の増大は CaMKII 阻害薬によって抑制された。なお、短期間の HFD 負荷および CaMKII 阻害薬投与は心機能および収縮期血圧、拡張期血圧に対する影響を与えなかった。

〔考察・結論〕 食餌性肥満における AF 誘発性の亢進には、線維化に関わらず早期からの CaMKII 活性化が重要であると考えられた。本研究結果から、肥満における AF 発症に対して CaMKII を標的とした早期治療が有用である可能性が示された。

圧負荷肥大心における心室性不整脈誘発に対する アルドステロンの役割

○小原 幸、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

【目的】 心室性不整脈は心不全における突然死の原因として注目されている。アルドステロンは心不全増悪因子であり、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRA)は心不全治療薬として使用されている。また、MRA は心不全による突然死を減少させる効果も報告されているが、その機序は十分に解明されていない。そこで、我々は圧負荷心肥大・心不全モデルである Dahl 食塩感受性モデル(DS)ラットを用いて、MRA であるエプレレノン(EPL)の心室性不整脈に対する効果および、不整脈関連因子への影響を検討した。さらに培養心筋細胞を用い、アルドステロンによる不整脈関連因子発現に対する影響を検討した。

【方法・結果】 DS ラットを 3 群に分け、Law salt 群 (0.3% NaCl, LS 群)、High salt 群(8% NaCl, HS 群)、EPL 投与 High salt 群(HS+EPL 群)とした。8 週間 Law salt もしくは High salt で飼育し、EPL(40 mg/kg/day)は後半の 4 週間投与した。血圧は HS 群において LS 群に比し経時的に高値を示し、EPL は血圧に有意な影響を与えなかった。HS 群において LS 群に比し心筋組織内アルドステロン濃度は高値であった。心臓超音波上 HS 群で認められた左室壁厚の肥厚と左室駆出率の低下は HS+EPL 群では軽減していた。HE 染色及び Masson's Trichrome 染色による組織学的検討では、HS 群で見られた心筋細胞肥大と間質の線維化を EPL は軽減した。心電図上 HS 群では QTC の有意な延長を認め高頻度プログラム刺激による心室頻拍の誘発率も高度であったが、EPL+HS 群ではこれらの変化が軽減された。さらにコネキシン 43 発現を免疫蛍光染色で検討したところ LS 群においては心筋細胞の長軸端に発現が見られたが、HS 群ではその発現部位にばらつきが見られた。また Ca 及び K 動態に関わる因子としてホスホランバン、SERCA2a、KCNE1、KCNQ1 の mRNA 発現を検討したところ、HS 群では SERCA2a mRNA 発現が減少しており、KCNE1/KCNQ1 比の増加が認められた。一方 EPL 投与はこれら変化を軽減した。さらに、新生仔ラット心室筋細胞を培養しアルドステロン(1-100 nmol/L)刺激下において、Connexin43 及び Ca K 動態に関わる因子の mRNA 発現変化を検討した。アルドステロン投与は濃度依存性にコネキシン 43 発現を減少させた。またこの変化は EPL 共投与で消失し、Src チロシンキナーゼ、ERK 阻害薬の共投与でも軽減した。アルドステロン投与はさらに SERCA2a mRNA の減少や KCNE1/KCNQ1 比の増加も来した。

【結語】 圧負荷肥大心において心筋内アルドステロン濃度が増加しており、コネキシン 43 発現部位の変動、細胞内 Ca・K 調節因子の変動により致死性不整脈の誘発に関与することが示された。またこの変化には Src チロシンキナーゼ、ERK シグナル経路の関与が示された。

【背景と目的】 高齢化の進む現代において、健康寿命の延伸を阻む要因として筋量低下が挙げられる。よって、筋量低下の進行を改善する、または遅らせる有効な治療法の開発は急務の課題であるが、フレイルやサルコペニアに対する創薬シーズは限定的であり、骨格筋形成機序についてのさらなる理解が不可欠である。骨格筋の形成・再生過程では、多数の筋芽細胞が互いに細胞融合して多核の筋線維を形成する。この細胞融合プロセスを制御する分子機序は長らく不明であったが、近年、その分子実態が解明され、細胞融合の複雑な制御機序と筋細胞分化における細胞融合の意義が明らかになりつつある。我々は細胞膜に存在する細胞膜融合因子の Myomixer の発現を調節する細胞内情報伝達経路を解明し、その骨格筋細胞分化への寄与を解明することを目的として、本実験を遂行した。

【方法】 *in vitro* 筋分化モデル実験系として、マウス由来筋芽細胞株 C2C12 細胞を用いて、Myomixer の上流を薬理的に探索した。Myomixer は隣接する細胞膜のリン脂質に作用し、脂質二重層が部分的に融合した半融合細胞膜に孔を作ることが報告されている。そこで、Myomixer を CRSIPR/Cas9 でノックアウトすることにより細胞融合能を欠く細胞株を作製し、これを分化誘導させた細胞形質を RNA-seq および Ca^{2+} イメージングにより解析した。また、レトロウイルス発現系により、Myomixer および細胞融合能をレスキューし、その形質の回復を調べた。

【結果】 Myomixer の発現制御を薬理的に探索した結果、ストレス応答キナーゼの p38MAPK が細胞融合の開始に関与していることが明らかになった。実際、筋分化時に p38MAPK を阻害すると、Myomixer の発現が減少し、細胞融合が妨げられて単核細胞のまま持続した。また、Myomixer 遺伝子ノックアウト細胞では骨格筋細胞に特有の電位依存性 Ca^{2+} 放出(VICR)が大きく抑制されたが、Myomixer の発現をレスキューすることにより、野生型株と同様のレベルまで VICR が回復した。網羅的な RNA 解析により遺伝子発現を調べた結果、細胞融合の回復とともに興奮収縮連関および細胞内 Ca^{2+} 制御に関連する遺伝子の増加が認められた。しかし、従来知られる代表的な筋分化特異的転写因子の MyoD、myogenin、Myf5 には差異が認められなかった。したがって、p38MAPK および Myomixer により引き起こされる骨格筋の細胞融合過程は単に細胞同士を融合させるだけでなく、従来知られていない新たな遺伝子発現制御を介して興奮収縮連関機構の獲得に寄与することが見出された。

高血圧を模倣した伸展刺激による血管平滑筋細胞死での転写因子 NR4A1 の保護作用について

○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

高血圧による伸展刺激は、血管平滑筋細胞の増殖、細胞死、およびマイグレーションを誘発し、その結果、血管のリモデリングが生じ、これに続く動脈解離や動脈瘤破裂などの血管の機能障害を引き起こされる。この背景から、先行の研究では、大動脈の中膜を構成する血管平滑筋細胞に焦点を当て、高血圧を模した急激な伸展刺激を培養血管平滑筋細胞に与えると、経時的な細胞死を観察した。さらに、この細胞死が MAP キナーゼ (JNK, p38) に依存していることを確認した。この血管平滑筋細胞死のメカニズムと関連する鍵分子を同定するため、cDNA マイクロアレイ解析を行い、細胞死関連遺伝子 29 個の発現が増加していることを明らかにした。その中で最も発現増加が顕著だった遺伝子として NR4A1 を見つけた。その後、NR4A1 の伸展刺激に誘導される血管平滑筋細胞死における機能を研究した。NR4A1 の阻害剤である CDIM8 は、*in vitro* 実験において、伸展刺激に誘導された細胞死を有意に増悪させた。さらに、腹部大動脈縮窄マウスモデルを用いて、血管中膜での NR4A1 の発現変化を調べた。qPCR 解析、ウエスタンブロッティング法、および免疫蛍光染色法を用い、動脈縮窄による高血圧によって、NR4A1 の遺伝子およびタンパク質の両方のレベルでの発現増加を確認した。これらのデータから、NR4A1 が p38 シグナル経路を介して伸展刺激に誘導された血管平滑筋細胞死を保護する可能性が示唆される。伸展刺激による血管平滑筋細胞死における NR4A1 の作用機序を明らかにできれば、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となる可能性があると考えられる。

虚血性急性腎障害に対する可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の影響

○中川 恵輔、杉山 美羽、井上 悠、佐々木 里真、北條 賢太郎、田和 正志、
大喜多 守

大阪医科薬科大学薬学部病態分子薬理学研究室

【背景】急性腎障害（AKI）における腎機能低下は一過性であり、完治可能と考えられてきた。しかし近年では、AKI の約 2～3 割が慢性腎臓病（CKD）へ移行し透析導入されるケースが非常に多いため、AKI に対する治療薬の開発が喫緊の課題である。可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）は一酸化窒素（NO）の受容体として働き、cGMP を産生することで血管拡張作用や抗線維化作用など多彩な生理作用を発揮する。AKI の中でも虚血性 AKI は、腎動脈の過剰な血管収縮が病態形成の一因であるため、血管拡張作用を有する sGC 刺激薬は虚血性 AKI に対し保護効果を示す可能性が考えられる。そこで本研究では、虚血性 AKI に対する sGC 刺激薬 BAY 41-2272 投与の影響を検討した。

【方法】実験動物として右腎摘除した 10 週齢の雄性 SD ラットを使用した。右腎摘除より 2 週間後、左腎動静脈の血流をクレンメにより 45 分間遮断し、その後再灌流させることにより虚血性 AKI モデルを作製した。BAY 41-2272（100, 300 および 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）は虚血 5 分前もしくは再灌流 5 分後に頸静脈より投与した。なお一部の実験では、sGC 阻害薬 ODQ（5 mg/kg ）を BAY 41-2272 投与 30 分前に同様の方法で投与した。再灌流 24 時間後から 5 時間の採尿を行い、その後剖検し、血液および左腎を摘出しそれぞれを各種評価（腎機能および病理組織学的検討）に供した。

【結果】第一に、BAY 41-2272 虚血 5 分前投与の影響を検討した。虚血再灌流（IR）処置は腎機能マーカーである血漿クレアチニンの増加およびクレアチニンクリアランスの低下を引き起こしたが、BAY 41-2272（300, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）いずれの投与量によっても明らかに改善された。また IR 処置により生じた腎組織障害（蛋白円柱、鬱血・出血、尿細管壊死）は、腎機能障害同様に、BAY 41-2272 投与により用量依存的に抑制された。加えて、ODQ 前投与は上述した BAY 41-2272 の腎保護効果を部分的にキャンセルした。次に、再灌流 5 分後における BAY 41-2272 投与の影響を調べた。結果として、虚血性 AKI モデルにおいて観察された腎機能障害ならびに腎組織障害に対し、再灌流 5 分後の BAY 41-2272 投与はいずれの投与量においても大きな影響を及ぼさなかった。

【考察】sGC 刺激薬 BAY 41-2272 の虚血前投与は、腎 IR に伴う腎機能障害ならびに腎組織障害に対して、顕著な病態改善効果を発揮した。加えてその改善効果は ODQ 前投与により阻害されたことから、BAY 41-2272 投与による腎保護効果は sGC に依存していることも明らかとなった。

分岐鎖アミノ酸代謝産物による ピルビン酸代謝制御機構の 解明

○西 清人¹⁾、大野 美紀子¹⁾、西 英一郎¹⁾、Tian Rong²⁾

1) 滋賀医科大学 薬理学講座

2) University of Washington

【背景】

近年、肥満や心疾患で分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 代謝障害が生じ、BCAA やその代謝産物である分岐鎖 α ケト酸 (BCKA) が血中・組織中に貯留することで、病態に関与することが明らかになってきた。我々は BCAA 代謝障害モデルである PPM1K 欠損マウス (以下 KO。PPM1K は BCAA 代謝の律速酵素 BCKDH を活性化する脱リン酸化酵素) を用い、心筋での BCAA 貯留がピルビン酸脱水素酵素 (PDH) 阻害を介して心筋障害を増悪させることを明らかにした。他のグループからは、骨格筋での BCAA 貯留がインスリン抵抗性に寄与することが報告されている。しかし、他臓器、特に肝臓における BCAA 代謝の意義は明らかでない。

一方、ミトコンドリアピルビン酸担体 (MPC) はピルビン酸輸送を介してミトコンドリア内外のエネルギー代謝を制御する鍵分子だが、その活性調整機構はよくわかっていない。

【方法と結果】

我々は、KO においてピルビン酸負荷後の血糖上昇が軽微なことを見出した。糖新生 (ピルビン酸などからグルコースを合成する反応。主に肝細胞で起こる) の減弱が考えられたため、初代培養肝細胞を用いて *in vitro* で糖新生を評価し、BCAA でなく BCKA が糖新生を抑制することを明らかにした。さらに、アラニン (MPC 非依存性にミトコンドリアに輸送されること以外はピルビン酸と同じ糖新生経路をたどる) からの糖新生は抑制されなかったため、BCKA による MPC 阻害が示唆された。そこで、肝臓ミトコンドリアを用いて MPC 活性を測定したところ、BCKA が非競合的に MPC を阻害することがわかった。また、BCKA による糖新生抑制は MPC 阻害剤により消失したため、KO における糖新生抑制は BCKA による MPC 阻害を介すると考えられた。

我々は、BCAA の標的である PDH が BCKA により阻害されないことや、非肝臓組織では BCKA による MPC 阻害が肝臓に比べて軽微であることも見出しており、BCAA 代謝障害が臓器ごとに異なる経路を介してエネルギー代謝を制御していることがわかった。

This image shows a full page of white paper with horizontal dotted lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page, providing a guide for handwriting practice. There are no margins, text, or other markings on the page.

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 薬理学教室内 (TEL：087-891-2125 FAX：087-891-2126 e-mail：jacp-m@kagawa-u.ac.jp) 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・大学に在籍する者の会費年額は 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 本規定は平成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28年 12月 2日から施行する。

日本循環薬理学会 役員名簿

(2023年 1月 1日現在)

氏 名	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
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
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)	九州大学大学院医学研究院 薬理学分野
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

(2023年 1月 1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)
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(センター長)
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 聰	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)／阿南医療センター管理者
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(名誉教授)／ 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 細胞分子制御薬
石井 邦明	山形大学 医学部 薬理学講座
中田 徹男	京都薬科大学大学院 病態薬科学系 臨床薬理学分野

日本循環薬理学会 永年会員名簿

(2023年 1月 1日現在)

氏 名	所属あるいは連絡先
山本 研二郎	大阪市立大学(名誉教授)

謝 辞

第 33 回日本循環薬学会学術集会の開催・運営にあたり、下記の企業各社に多大なご協賛あるいは広告掲載を賜りました。ここに心より感謝の意を表します。

第 33 回日本循環薬学会学術集会
当番幹事 高井真司

後援

公益社団法人 日本薬理学会

広告

株式会社日精バイリス
株式会社ホクシンメディカル
第一三共株式会社
東洋紡株式会社
ノバルティスファーマ株式会社

寄付金

アストラゼネカ株式会社
協和キリン株式会社

2023 年 11 月 23 日現在（五十音順 敬称略）

全自動遺伝子解析装置

GENECUBE®

医療機器製造販売届出番号25B1X00004GE0001

(モデルC)



核酸の増幅・検出
最短
約 **25分**
※1

同時測定数
最大 **24検体**
※2

体外診断用医薬品

ジーンキューブ® MTB

承認番号 22200AMX0914000

ジーンキューブ® MAC

承認番号 22200AMX0913000

ジーンキューブ® MAI

承認番号 22600AMX0133000

ジーンキューブ® HQ SARS-CoV-2

承認番号 30200EZ00074000

ジーンキューブ® HQ SARS-CoV-2/RSV

承認番号 30400EZ00029000

ジーンキューブ® FluA/B

承認番号 30200EZ00091000

ジーンキューブ® マイコプラスマ・ニューモニエ

承認番号 22700AMX00612000

ジーンキューブ® 百日咳

承認番号 30300EZ00026000

ジーンキューブ® クラミジア・トラコマチス

承認番号 22800AMX00357000

ジーンキューブ® ナイセリア・ゴルア

承認番号 22800AMX00358000

ジーンキューブ® mecA

承認番号 22900EZ000010000

ジーンキューブ® MRSA

承認番号 30100EZ000037000

ジーンキューブ® C. difficile

承認番号 30200EZ000041000

- 測定開始から最短約25分※1で結果が得られます
- QProbe法※3を用いた特異的な検出方法を採用
- 一台で同時に複数項目の測定が可能

※1 測定項目、検体数によって検査時間は異なります。 ※2 同時に測定する項目数によって、測定可能な検体数は異なります。 ※3 QProbe法は日鉄環境株式会社の特許権を有しています。

SARSコロナウイルス核酸キット/インフルエンザウイルス核酸キット

TRexGene® SARS-CoV-2 & Flu A/B 検出キット

製造販売承認番号30400EZ00084000



- 検体提出から最短約75分でSARS-CoV-2と、A型およびB型インフルエンザウイルス遺伝子を検出可能
- RNA精製不要
- 偽陰性報告やキャリアオーバーリスクの低減

SARSコロナウイルス抗原キット

イムノアロー® SARS-CoV-2

製造販売承認番号30300EZ00039000



- 約15分でSARS-CoV-2を特異的に検出可能
- 高い特異性と親和性を兼ね備えた、独自抗体を使用
- SARS-CoV-2を25.0pg/mLで検出

尿中有形成分分析装置



USCANNER premio®

医療機器製造販売届出番号25B1X00004US0003

- 尿中有形成分を自動で撮影・解析
- いつでもカラー画像を確認可能

TOYOBO

■ 販売元（お問い合わせ先）

東洋紡株式会社 診断システム事業部

本社：〒530-0001 大阪市北区梅田一丁目13番1号
大阪梅田ツインタワーズ・サウス

TEL：06-6348-3335 FAX：06-6348-3833

URL：https://www.toyobo.co.jp/products/bio/dsg/

■ 製造販売元

東洋紡株式会社



私たちは非臨床試験を通じて
人の健康と環境保護に貢献します



- 医薬品、再生医療等製品の薬効薬理試験
- 医療機器の有効性、模擬使用試験
- 各種安全性試験

受託サービスに関するお問い合わせは info@bilis.co.jp まで！

お問い合わせ

日精バイリス株式会社

滋賀研究所：滋賀県甲賀市水口町宇川 555
TEL: (0748) 63-5253
URL: <http://www.nissei-bilis.com>



MINNEBRO®

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
OD錠 2.5mg
5mg

一般名：エサキセレン

処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること

※「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む
注意事項等情報」等については電子添文等を
ご参照ください。



Daichi-Sankyo

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

2023年4月作成



医療機器製品販売

株式会社 ホクシンメディカル
Hokushin Medical Co., Ltd.

Hokushin Medical Co., Ltd.

人の医療の、いまと未来を――。

ホクシンメディカルは、医療現場に精通・熟知した、スペシャリスト集団です。
最先端医療機器の提供を通じて医療の質の向上に貢献し、人にやさしい医療の実現を目指します。

【事業内容】 医療機器販売 医療機器製造販売 医療情報システム事業

本 社 〒658-0032 兵庫県神戸市東灘区向洋町中6-9 神戸ファッションマート6階 Tel 078-846-2238 Fax 078-846-2239

● 神戸本社営業部 Tel 078-846-2181
● 姫路営業所 Tel 079-287-2238
● 北大阪営業所 Tel 06-6101-1185
● 大阪中央営業所 Tel 06-6776-7305
● 南大阪営業所 Tel 072-288-2960
● 京都第一営業所 Tel 075-694-1699
● 京都第二営業所 Tel 075-694-1699

● 岡山営業所 Tel 086-241-5833
● 広島営業所 Tel 082-870-5802
● 出雲営業所 Tel 0853-24-9575
● 山口営業所 Tel 083-934-1620
● 福岡営業所 Tel 092-943-1020
● 熊本営業所 Tel 096-334-6820
● 東京中央営業所 Tel 03-5283-0900

● 東京営業所 Tel 042-540-3211
● 北関東営業所 Tel 048-765-8030
● 名古屋営業所 Tel 052-891-8001
● 津山出張所 Tel 086-831-3570

<https://www.hokushinmedical.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、
禁忌を含む注意事項等
情報等につきましては
電子添文をご参照ください。

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 ディレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

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

ENR00006IH0003

2023年2月作成

ER2302024

第33回日本循環薬理学会 事務局

大阪医科薬科大学大学院医学研究科創薬医学

〒569-8686 大阪府高槻市大学町2番7号

電 話: 072-684-6021

FAX: 072-684-6730

E-mail: jacp33@ompu.ac.jp