

第34回

日本循環薬理学会学術集会

The 34th Annual Meeting of Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

健康長寿にむけた新展開



口演要旨集

会期

2024年**12月20日**(金)

会場

グランシップ静岡

静岡市駿河区東静岡2-3-1 (JR東静岡駅から徒歩3分)

当番
幹事

黒川 洵子

静岡県立大学薬学部生体情報分子解析学分野

- 学会後援：日本薬理学会
公立大学法人静岡県立大学



第34回
日本循環薬理学会学術集会
The 34th Annual Meeting of Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

テーマ

健康長寿にむけた新展開

口演要旨集

会期 2024年12月20日(金)

会場 グランシップ静岡
静岡市駿河区東静岡2-3-1 (JR東静岡駅から徒歩3分)

当番幹事 黒川 洵子
静岡県立大学薬学部生体情報分子解析学分野

学会後援 日本薬理学会
公立大学法人静岡県立大学

第34回 日本循環薬理学会学術集会 事務局

静岡県立大学薬学部 生体情報分子解析学分野

事務局長：坂本 多穂

〒422-8526 静岡市駿河区谷田52-1

TEL・FAX：054-264-5779

E-mail：34thjacp@gmail.com

第34回日本循環薬理学会 組織委員

(五十音順)

当番幹事	黒川 洵子	静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野 教授
組織委員	諫田 泰成	国立医薬品食品衛生研究所・薬理部
	喜多 紗斗美	徳島文理大学薬学部・薬理学
	呉林 なごみ	順天堂大学医学部・薬理学
	杉山 篤	東邦大学医学部・薬理学
	高井 真司	大阪医科薬科大学医学部・薬理学
	田中 光	東邦大学薬学部・薬物学
	西谷 友重	和歌山県立医科大学医学部・薬理学
	西田 基宏	九州大学大学院薬学系研究科・生理学
	森本 達也	静岡県立大学薬学部・分子病態学分野
監 査	原 雄二	静岡県立大学 薬学部 統合生理学分野 教授
会 計	児玉 昌美	静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野 助教
事務局長	坂本 多穂	静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野 准教授

第34回日本循環薬理学会学術集会 開催にあたって

この度、第34回日本循環薬理学会 年会学術集会を、2024年12月20日(木)に、グランシップ(静岡県コンベンションアーツセンター)にて開催するにあたり、一言ご挨拶とお願いを申し上げます。

日本循環薬理学会は平成3年に発足した日本循環薬理研究会を礎とし、平成10年に学会へと発展しております。毎年行われる学術集会において、循環薬理学およびその周辺領域を専門とする研究者や学生が独創的な研究成果を報告し、討論を深め、最新情報を交換することにより、国際レベルでの循環薬理学研究の活性化と若手研究者育成に貢献して参りました。

本学術集会では、末広りの富士が不死や健康長寿につながるということから「健康長寿にむけた新展開」をテーマとして掲げ、京都大学教授の尾野亘に「非コードRNA、ATPを標的とした循環器疾患のトランスレーショナルリサーチ」、東京都健康長寿医療センター長の秋下雅弘先生に「性ホルモンと健康長寿」と題した特別講演をお願いしております。また、九州大学教授の西田基宏先生と国立医薬品食品衛生研究所部長の諫田泰成先生に「健康長寿にむけた循環薬理学の新展開」と題したシンポジウムをご企画いただきました。

多くの先生方のご協力を賜り、一般口頭演題18題、一般ポスター演題4題のプログラムを構成することができました。また、次世代の循環薬理学研究者の育成を図るYoung Investigator Award (YIA) 候補演題6題と学生ポスター賞候補演題18題(学部生部門と大学院生部門)もご応募いただきました。若い先生方や学生の皆様に研究内容を存分にご発表いただき、活発な討論をお願いしたいと思っております。さらに、D&I推進により未来に向けて拓けるという観点から託児室の設置をしました。

なお、学会終了後には同建物の1階のレストランにて懇親会を開催いたします。ささやかではございますが、静岡名物を含む料理を揃えていますので、情報交換や懇親の場として活用していただければ幸いです。

本学会の開催にあたり、多方面からのご支援とご協力をいただきました。この場を借りてあらためて御礼申し上げます。

本学会が、先生方にとりまして有意義なものとなりますよう祈念いたします。

第34回日本循環薬理学会学術集会

当番幹事(代表) **黒川 洵子**

静岡県立大学 薬学部
生体情報分子解析学分野 教授

お知らせとお願い

■参加者の皆様へ（詳細は右のQRコードからホームページをご覧ください）



1. 受付

- 受付はグランシップ9階本部 - 総合受付にて8:50より開始いたします。
- 申込時にPayventより発行された「参加受付用QRコード」を印刷してご持参ください。本部にて係がチェックインをおこないます。
- 会場では参加証をお着けください。
- 学部学生は総合受付にて学生証をご提示の上、確認を受けてください。
- 当日参加登録される方は、受付にてご登録と参加費のお支払いをお願いいたします。

2. 食事

A会場とB会場の2か所にてランチョンセミナーを開催いたします。

3. クローク

グランシップ9階の本部にあるクロークをご利用いただけます。

4. 写真撮影について

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。

5. その他

新型コロナウイルスの感染状況により、あるいは、会場施設、自治体からの要請等により、開催方法やプログラムを変更する可能性があることを予めご了承ください。その場合も一旦納入された参加費の返還、交通・宿泊費等の補償等は致しません。

■演者（一般演題、YIA、シンポジスト、特別講演）の皆様へ

1. 発表準備について

- 発表はプロジェクターを用いたPowerPointによるプレゼンテーションです。
- 一般口頭演題は、口演発表9分と質疑応答3分（演者の交代を含む）です。YIA候補演題は口演発表10分と質疑応答5分（演者の交代を含む）です。
- 表紙スライドの次に、利益相反(COI)に関するスライドを入れてください。テンプレートは学会ホームページに掲載されております。
- 会場プロジェクターはPowerPointの「標準(4:3)」と「ワイド画面(16:9)」のスライド両方に対応します。

【会場で発表される方へ】

ご自身のPCを持ち込んでご発表いただきます。MacbookなどHDMI端子が無い機種をご使用の方はアダプターもご持参ください。また電源アダプターもお持ちください。

2. 発表当日

【会場で発表される方へ】

- 各発表会場前方の PC ブースにお越しいただき、PC をお渡しください。このときスクリーンロックを解除し、演題ご発表の30分前までにお渡しください。一般演題1, 2の演者の先生は受付をスキップし直接発表会場においでくださっても結構です。
- 発表の10分前には次演者席にて待機してください。
- 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。映写までの操作は会場の PC 担当スタッフが行います。
- 万が一の PC 不具合に備えて、当日は予備の発表データを USB メモリなどでご持参ください。なお、会場で使用するコンピュータの OS は Windows 11、アプリケーションは PowerPoint 2021 です。

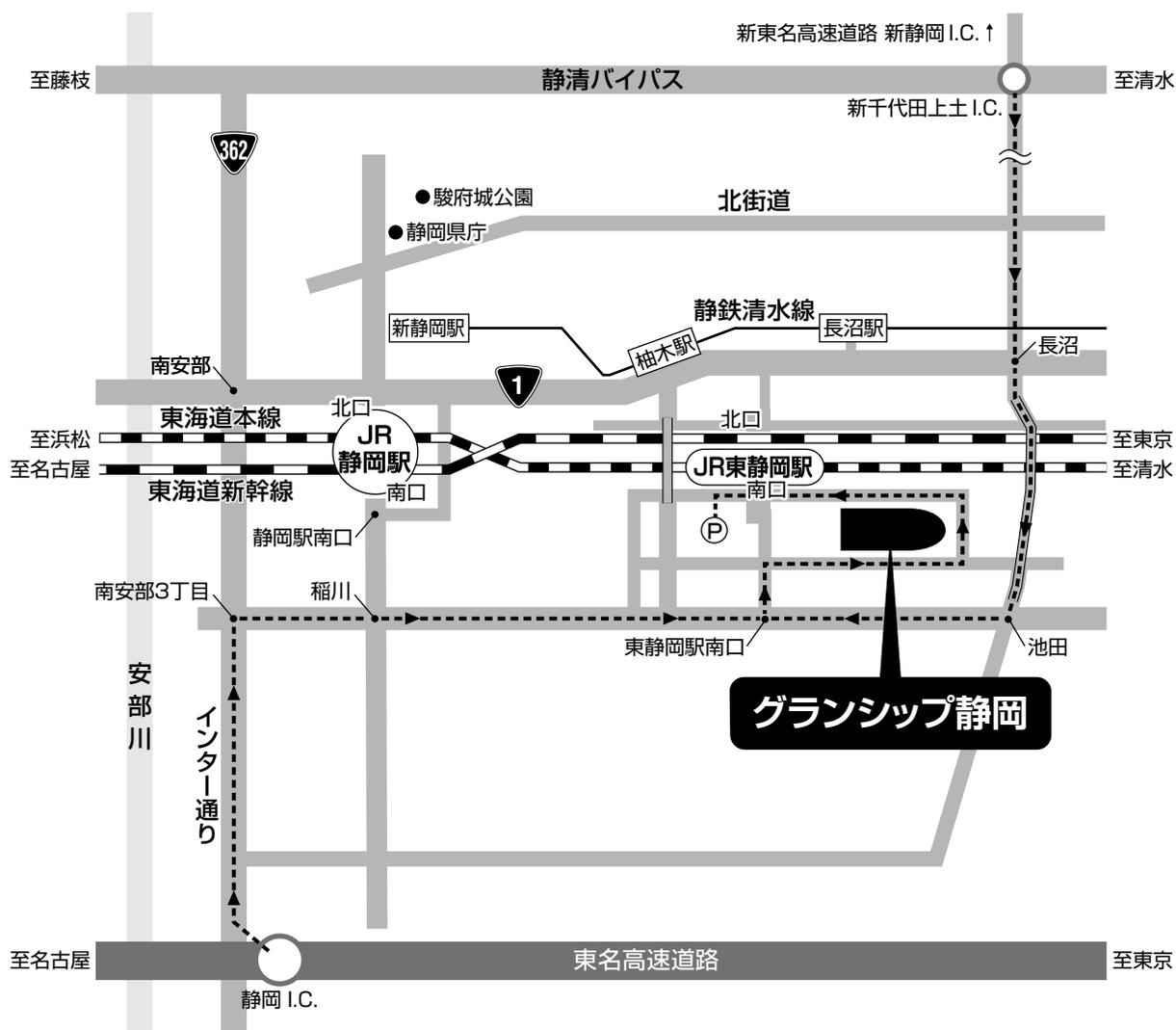
■ YIA 審査員の先生へ

- YIA 審査員をご担当の先生には、Google Form で審査結果をご記入いただきます。当日は、スマートフォン、タブレット等の端末をご持参ください。当日は、ご担当されるセッションの10分前までに総合受付にて YIA 審査員受付をお願い致します。
- YIA 審査の詳細につきましては、別途メールにてご案内します。

交通アクセス

会場： **グランシップ静岡** (静岡県コンベンションアーツセンター／グランシップ)

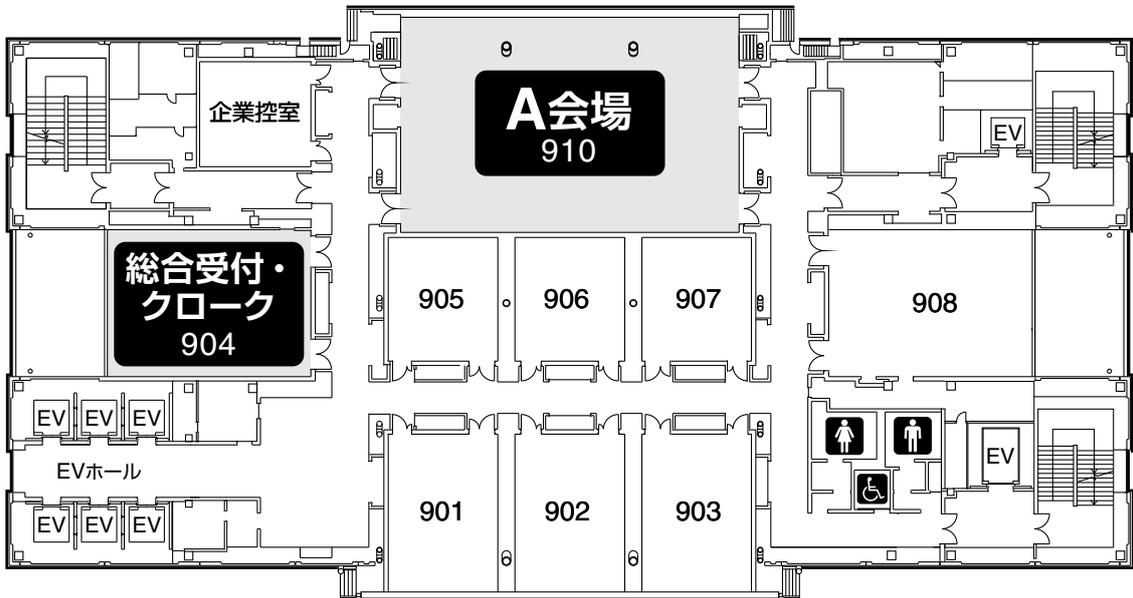
〒422-8019 静岡県静岡市駿河区東静岡2丁目3-1 TEL：054-203-5713



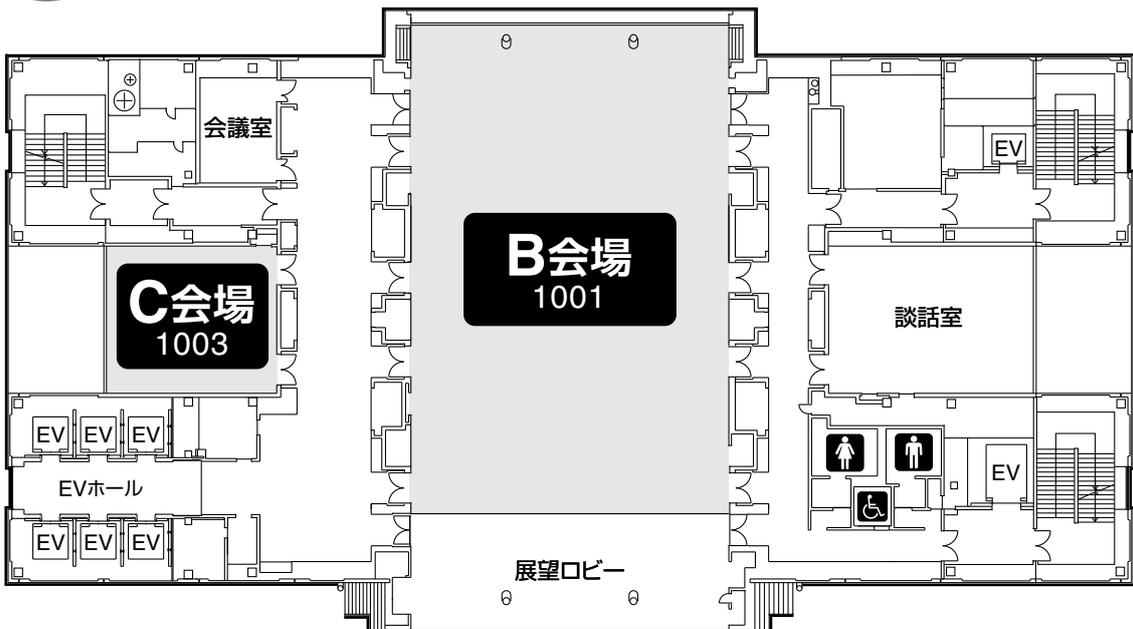
- JR「東静岡駅」南口隣接
- 静鉄清水線「長沼駅」から徒歩10分。
- 東海道新幹線（ひかり）で「東京駅」から1時間、「新大阪駅」から2時間。
JR「静岡駅」で乗り換え、「東静岡駅」まで3分。
- 車では東名高速道路「静岡I.C.」から6km、15分。
新東名高速道路「新静岡I.C.」から9km、15分。
静岡バイパス「千代田上土I.C.」から4km、10分。

会場案内図

9F



10F



日 程 表

	A 会 場 9F 910	B 会 場 10F 1001	C 会 場 10F 1003
8:50	8:50～ 受付開始		
9:00	9:10～9:15 開会式・挨拶(オンライン) 9:15～10:03 一般演題 1 O1 - O4 座長：西谷 友重(和歌山医大) 村上 慎吾(中央大)	9:10～9:15 開会式・挨拶 9:15～10:15 一般演題 2 O5 - O9 座長：杉山 篤(東邦大) 呉林 なごみ(順天堂大)	ポスター 掲示 9:15 ～ 13:00 ポ ス タ ー 展 示 ・ 自 由 討 論
10:00	10:10～10:58 一般演題 3 O10 - O13 座長：高井 真司(大阪公立大) 喜多 紗斗美(徳島文理大)	10:20～11:50 YIA 候補演題 YIA01 - YIA06 座長：久場 啓司(九州大学) 田中 光(東邦大学)	
11:00	11:00～12:00 一般演題 4 O14 - O18 座長：山村 寿男(名古屋市立大) 富田 修平(大阪公立大)		
12:00			
13:00	12:20～13:00 ランチョンセミナー 1 座長：金 蛾美(NEXEL) 演者：金 蛾美(NEXEL) 川岸 裕幸(国衛研) 協賛：NEXEL Co.Ltd.	12:20～13:00 ランチョンセミナー 2 座長：岸 拓弥(国際医療福祉大学) 演者：佐藤 大輔(カリフォルニア大学) 協賛：持田記念財団	
14:00			13:15～13:45 ポ ス タ ー 示 説
15:00	12月19日(木) B会場(10F) 19:00～20:00 市民公開講座 座長：坂本 多穂(静岡県立大学) 演者：森本 達也(静岡県立大学)	13:55～14:35 特別講演 I 座長：吉栖 正典(奈良県立医科大学) 演者：尾野 亘(京都大学) 14:35～15:15 特別講演 II 座長：黒川 洵子(静岡県立大学) 演者：秋下 雅弘(健康長寿医療センター)	
16:00		コーヒープレーク 15:30～17:30 企画シンポジウム 健康長寿にむけた循環薬理学の新展開 座長：西田 基宏(九州大学) 諫田 泰成(国衛研) 演者：喜多 紗斗美(徳島文理大学) 笹野 哲郎(東京科学大学) 清水 逸平(国立循環器病センター) 遠山 周吾(藤田医科大学成田校) 西田 基宏(九州大学)	ポ ス タ ー 撤 収
17:00	17:00 受付終了	17:30～17:45 閉会式・挨拶	
18:00	18:00～20:00 懇 親 会 (1F bakery&cafe GALLEY)		

プログラム

12月20日(金) 会場：グランシップ静岡

9:10~9:15

開会式・挨拶

B会場(10F 1001) A会場はオンライン

当番幹事：黒川 洵子(静岡県立大学)

9:15~10:03

一般演題1

A会場(9F 910)

座長：西谷 友重(和歌山県立医科大学)
村上 慎吾(中央大学)

O-01 光音響イメージングによる心臓におけるカルシウム動態の計測

○村上 慎吾¹⁾、興野 大輝¹⁾、松崎 亮太¹⁾、川田 大智¹⁾、三上 飛龍¹⁾、
庄司 一郎¹⁾、黒木 菜保子²⁾、森 寛敏³⁾、鈴木 宏明⁴⁾、中原 直哉⁵⁾

1)中央大学 理工学部 電気電子情報通信工学科、2)お茶の水女子大学 理学部 化学科、
3)中央大学 理工学部 応用化学科、4)中央大学 理工学部 精密機械工学科、
5)東京慈恵会医科大学 医学部 分子生理学講座

O-02 糖尿病発症早期におけるトラスツズマブ心毒性の分子メカニズム

○三上 義礼¹⁾、岩瀬 奎輝¹⁾、大島 大輔¹⁾、山澤 徳志子²⁾、富田 太一郎¹⁾、
鄭 有人¹⁾、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)東京慈恵会医科大学 基盤研究施設

O-03 IV型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖分解断片 arresten は connexin 43の リモデリング制御を介してラット虚血再灌流誘発心室性不整脈を抑制する

○岡田 宗善、丹羽 亮太、藤岡 友星、大谷 紘資、山脇 英之
北里大学 獣医学部 獣医薬理学研究室

O-04 Functional Testing of Human iPSC-derived 3D Cardiac Tri-culture Microtissues or Cardio Spheres

○芝田 篤史¹⁾、Carlson Coby²⁾、Himmerich Sarah²⁾、Livingston Megan²⁾、
Beardsley Nathaniel²⁾、Meyer Nathan²⁾、Fiene Rebecca²⁾、
Vaidyanathan Ravi²⁾、Rieger-Silverman Cara²⁾

1)富士フィルム和光純薬株式会社、2)FUJIFILM Cellular Dynamics Inc.

9:15~10:15

一般演題2

B会場(10F 1001)

座長：杉山 篤(東邦大学)
呉林 なごみ(順天堂大学)

O-05 PRMT5によるp300のメチル化と ヒストンアセチルトランスフェラーゼ活性亢進を介した心筋細胞肥大促進機構

○刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、戸嶋 未来斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、川瀬 悠斗¹⁾、浜辺 俊秀¹⁾、
砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、長谷川 浩二²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1)静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野、2)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

O-06 CPVT モデルマウスの不整脈と心機能に対する RyR2 特異的抑制薬の効果

○呉林 なごみ¹⁾、児玉 昌美¹⁾²⁾、村山 尚¹⁾、小西 真人¹⁾、杉原 匡美³⁾、石田 良典⁴⁾、黒川 洵子²⁾、影近 弘之⁴⁾、櫻井 隆¹⁾

1) 順天堂大学 医学部 薬理学、2) 静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学、
3) 順天堂大学 医学部 臨床検査医学、4) 東京科学大学 総合研究院 生体材料工学研究所

O-07 核酸誘導体コアクロルによる肺高血圧改善効果

○倉原 琳¹⁾、李 小東¹⁾、李 高鵬¹⁾、塚本 郁子²⁾、平野 勝也¹⁾

1) 香川大学 医学部 自律機能生理学、2) 香川大学 医学部 法医学

O-08 急激な高血圧を模した伸展刺激による血管平滑筋細胞死におけるオートファジー関連因子の役割について

○趙 晶¹⁾、中平 毅一¹⁾、京谷 陽司¹⁾、中村 修平²⁾、吉栖 正典¹⁾

1) 奈良県立医科大学 医学部・薬理学講座、2) 奈良県立医科大学 医学部・生化学講座

O-09 Nardilysin in vascular smooth muscle cells controls blood pressure via the regulation of calcium dynamics

○Mend Amar Batbaatar¹⁾²⁾, Mikiko Ohno²⁾, Kiyoto Nishi²⁾, Shinya Ikeda²⁾, Eiichiro Nishi²⁾

1) National Cerebral and Cardiovascular Center,
2) Department of Pharmacology, Shiga University of Medical Science

10:10~10:58

一般演題3

A会場(9F 910)

座長：高井 真司(大阪公立大学)

喜多 紗斗美(徳島文理大学)

O-10 ナルディライジンによる肝細胞・褐色脂肪組織連関の解明

○西 清人¹⁾、岩崎 広高¹⁾²⁾、池田 真也¹⁾、大野 美紀子¹⁾、西 英一郎¹⁾

1) 滋賀医科大学 薬理学講座、2) UCLA Department of Medicine, Division of Endocrinology

O-11 急性冠症候群の発症早期診断における血清ナルディライシン測定の意義

○大野 美紀子¹⁾、塩見 紘樹²⁾、馬場 理²⁾³⁾、矢野 真理子⁴⁾、相澤 卓範²⁾、中野・松村 有起子²⁾、山上 新太郎²⁾、加藤 雅史⁵⁾、大家 理伸⁶⁾、陳 博俊⁷⁾、長央 和也⁸⁾、安藤 健児⁴⁾、横松 孝史⁵⁾、門田 一繁⁶⁾、胡内 一郎⁷⁾、稲田 司⁸⁾、大鶴 繁⁹⁾、森本 剛¹⁰⁾、木村 剛²⁾、西 英一郎¹⁾

1) 滋賀医科大学 医学部 薬理学講座、2) 京都大学大学院 医学研究科 循環器内科学講座、
3) 京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構、4) 小倉記念病院 循環器内科、
5) 三菱京都病院 心臓内科、6) 倉敷中央病院 循環器内科、7) 済生会野江病院 循環器内科、
8) 大阪赤十字病院 循環器内科、9) 京都大学大学院 医学研究科 救急医療講座、
10) 兵庫医科大学 社会医学講座

O-12 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬ベルイシグアトとリオシグアトが循環動態ならびに血管弾性に与える影響

○永澤 悦伸¹⁾、千葉 達夫¹⁾²⁾、佐藤 啓¹⁾³⁾、佐久間 清¹⁾²⁾、川上 聡士¹⁾³⁾、谷戸 翼¹⁾⁴⁾、猪瀬 柊斗¹⁾、相本 恵美¹⁾、高原 章¹⁾

1) 東邦大学 薬学部 薬物治療学、2) 東邦大学医療センター大橋病院 薬剤部、
3) 東邦大学医療センター佐倉病院 薬剤部、4) 東邦大学医療センター大森病院 薬剤部

O-13 女性ホルモン代謝産物による肺血管リモデリング制御機構の解明

○山村 彩、Alamgir Hossain、高橋 理恵、佐藤 元彦
愛知医科大学 医学部 生理学

11:00~12:00

一般演題4

A会場(9F 910)

座長：山村 寿男(名古屋市立大学)
富田 修平(大阪公立大学)

O-14 CCR4-NOT 複合体による脱アデニル化制御を介した急性肺傷害抑制作用の解析

○山口 智和¹⁾、小澤 諒¹⁾²⁾、湊 隆文¹⁾、星崎 みどり³⁾、福田 雅幸²⁾、
今井 由美子³⁾、久場 敬司¹⁾
1)九州大学大学院 医学研究院 薬理学分野、
2)秋田大学大学院 医学研究院 歯科口腔外科学講座、
3)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

O-15 大腸炎モデルマウスにおける浸透圧物質・尿素の役割の検討

○北田 研人、Kundo Netish Kumar、藤澤 良秀、西山 成
香川大学 医学部 薬理学

O-16 虚血改善における mPGES-1/EP4経路の血管新生増強メカニズムの解析

○天野 英樹¹⁾、江島 耕二²⁾、伊藤 義也¹⁾、細野 加奈子¹⁾、鎌田 真理子¹⁾、
畑中 公¹⁾、審良 静男³⁾、成宮 周⁴⁾、馬嶋 正隆⁵⁾
1)北里大学 医学部 薬理学教室、2)北里大学 理学部 免疫学教室、
3)大阪大学 免疫学フロンティア研究センター、4)京都大学大学院 医学研究科 創薬医学講座、
5)神奈川工科大学 健康医療学部

O-17 血管平滑筋細胞の増殖における junctophilin-2の役割の解明

○鈴木 良明¹⁾、小井出 司¹⁾、倉田 朋¹⁾、浅井 美后¹⁾、近藤 るびい¹⁾、
青木 啓将²⁾、青山 峰芳²⁾、尾上 耕一³⁾、鈴木 洋³⁾、今泉 祐治¹⁾、山村 寿男¹⁾
1)名古屋市立大学大学院 薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野、
2)名古屋市立大学大学院 薬学研究科 病態解析学分野、
3)名古屋大学大学院 医学系研究科 分子腫瘍学

O-18 担癌モデルマウスにおけるプロリン水酸化酵素阻害剤の腫瘍内マクロファージに対する影響

○松永 慎司、平川 遼、本間 拓二郎、富田 修平
大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病態薬理学

座長：久場 啓司(九州大学)
田中 光(東邦大学)

YIA-01 ミトコンドリアの品質維持は全身の糖代謝を改善する

○加藤 百合¹⁾、有吉 航平¹⁾、島内 司¹⁾²⁾、西村 明幸²⁾、Mi Xinya¹⁾、川西 英治³⁾、王子田 彰夫³⁾、西田 基宏¹⁾²⁾

1)九州大学大学院 薬学研究院 生理学分野、2)生理学研究所 心循環シグナル研究部門、
3)九州大学大学院 薬学研究院 創薬ケミカルバイオロジー分野

YIA-02 ヒストン脱アセチル化酵素 1/2 の成体心筋における役割とその性差

○稲住 英明¹⁾²⁾、野村 征太郎¹⁾、桑原 宏一郎³⁾、尾野 亘²⁾、小室 一成¹⁾

1)東京大学大学院 医学系研究科、2)京都大学大学院 医学研究科、3)信州大学 医学部

YIA-03 1細胞 RNA シークエンス解析を用いた、 梗塞後心筋リモデリングの制御を担うミエロイド細胞の探索と機構解明

○富松 聖史、田中 翔太、岡田 欣晃、尾花 理徳、藤尾 慈

大阪大学 薬学研究科 臨床薬効解析学分野

YIA-04 加熱式タバコ vs 紙巻きタバコ煙抽出液(CSE)がラット心筋細胞に及ぼす 直接的影響と作用機序の比較

○安田 純平¹⁾、納富 拓也¹⁾、堀之内 孝広²⁾、西谷(中村) 友重¹⁾

1)和歌山県立医科大学 医学部 薬理学講座、
2)北海道大学大学院 医学研究院 薬理学分野 細胞薬理学教室

YIA-05 医療ビッグデータを活用したスニチニブ誘発心毒性に対する予防薬探索

○新村 貴博¹⁾²⁾、阪本 淑華¹⁾³⁾、合田 光寛¹⁾³⁾、八木 健太¹⁾²⁾、相澤 風花¹⁾³⁾、
川田 敬³⁾⁴⁾、濱野 裕章¹⁾⁵⁾、石澤 有紀¹⁾⁶⁾、座間味 義人¹⁾⁵⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾³⁾

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 総合臨床研究センター、
3)徳島大学病院 薬剤部、4)徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬学実務教育学分野、
5)岡山大学病院 薬剤部、6)田岡病院 総合診療科

YIA-06 Niclosamide が示す Kounis 症候群 I 型の発生機序：交感神経受容体の関与

○神林 隆一、後藤 愛、篠崎 誠、中瀬古(泉) 寛子、武井 義則、杉山 篤

東邦大学 医学部 薬理学講座

協賛：NEXEL Co.Ltd.

座長：金 蛾美(NEXEL Co., Ltd)

L-01 The Role of hiPSC-derived Cardiac Cell Models in Cardiac Safety Pharmacology Study : From Monolayer Cultured Cardiomyocytes to Cardiac Organoids

金 蛾美(NEXEL Co., Ltd Department of Commercializing iPSC Technology)

L-02 New Approach Methodologies を活用した 医薬品による心毒性リスク評価法の開発

○川岸 裕幸、柳田 翔太、諫田 泰成
国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

12:20~13:00 ランチョンセミナー2

B会場(10F 1001)

協賛：持田記念財団

座長：岸 拓弥(国際医療福祉大学)

L-03 不安定な心臓：QT 間隔の時間的変動を増幅するメカニズム

佐藤 大輔(カリフォルニア大学 デービス校 薬学)

13:15~13:45 一般ポスター

C会場(10F 1003)

座長：原 雄二(静岡県立大学)

P-01 QT 延長症候群における一過性外向き K^+ チャネル電流抑制の抗不整脈作用： *in silico* 研究

○津元 国親、倉田 康孝
金沢医科大学 医学部 生理学Ⅱ

P-02 ヒト肺静脈標本を用いた心房細動治療標的の探索

○岡本 洋介¹⁾、五十嵐 亘²⁾、高木 大地²⁾、岡田 大瑚³⁾、尾野 恭一⁴⁾
1) 秋田大学 医学部 細胞生理学講座、2) 秋田大学医学部附属病院 心臓血管外科学講座、
3) 京都大学大学院 医学研究科附属ゲノム医学センター、4) 秋田大学 本部

P-03 新規ポリマー結合型ピラルビシン TXB-001 は アントラサイクリン系抗がん剤で起こる心毒性を軽減する

○野中 美希¹⁾、平形 美樹人²⁾、坂井 知津香²⁾、富川 恵美²⁾、伊澤 明子²⁾、
西 建也²⁾、古賀 陽子²⁾、大島 佳織¹⁾³⁾、下藪 利恵子²⁾、成見 英樹²⁾、
三好 智也²⁾、大信田 系裕²⁾、内田 将史²⁾、上園 保仁¹⁾
1) 東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座、2) 東レ株式会社 医薬研究所、
3) 東京大学大学院 医学系研究科 病因・病理学専攻

P-04 筋線維再生における機械受容イオンチャネルの役割

○原 雄二、平野 航太郎
静岡県立大学 薬学部 統合生理学分野

PUG-01 牛車腎気丸と人参養栄湯は培養心筋細胞で肥大を抑制したが、心不全動物モデルでは心不全の進行を抑制しなかった

○村松 祐佳¹⁾、塚部 凌輔¹⁾、Wu Hanhao¹⁾、浜辺 俊秀¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、川瀬 裕斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、刀坂 泰史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

PUG-02 敗血症性心筋再分極障害に対する IKs チャネルの保護的役割

○鈴木 悠真¹⁾、服部 希海¹⁾、金原 和希¹⁾、児玉 昌美¹⁾、渡邊 泰秀¹⁾、清水 聡史¹⁾、永森 收志²⁾、坂本 多穂¹⁾、黒川 洵子¹⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野、

2) 東京慈恵会医科大学 医学部 SI 医学応用研究センター

PUG-03 活性化線維芽細胞特異的 p300BP1KO マウスは圧負荷による心線維化及び心筋肥大を抑制した

○峯岸 龍志¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、石間 彩花¹⁾、鈴木 悠斗¹⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、清水 果奈¹⁾²⁾、清水 聡史¹⁾²⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、小宮山 麻紀²⁾、鳴田 竜也¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、長谷川 浩二²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野、

2) 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

PUG-04 膵β細胞保護を目的とした DDAH2発現を制御する糖尿病治療薬の創出研究

○梅田 宗一郎¹⁾、金子 雪子¹⁾、田城 真帆¹⁾、志津 怜太²⁾、吉成 浩一²⁾、山口 桃生¹⁾、木村 俊秀¹⁾、石川 智久¹⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 薬理学分野、2) 静岡県立大学 薬学部 衛生分子毒性学分野

PUG-05 活性型肝星細胞の脱活性化に着目した肝線維化治療標的分子の探索

○堀田 くるみ¹⁾、大岡 央¹⁾、山口 桃生¹⁾、稲村 香織²⁾、稲井 誠²⁾、長澤 柚希²⁾、山下 賢二²⁾、金子 雪子¹⁾、齊藤 真也¹⁾³⁾、木村 俊秀¹⁾、濱島 義隆²⁾、石川 智久¹⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 薬理学分野、2) 静岡県立大学 薬学部 医薬品創製化学分野、

3) 岡山理科大学 獣医学分野

PUG-06 肝星細胞の形質転換を制御する肝線維化促進分子 PRMT5

○小谷 優妃¹⁾、鈴木 健資¹⁾、山口 桃生¹⁾、刀坂 泰史²⁾、大岡 央¹⁾、山下 日菜子¹⁾、金子 雪子¹⁾、木村 俊秀¹⁾、森本 達也²⁾、石川 智久¹⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 薬理学分野、2) 静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野

**PUG-07 心疾患の性差形成メカニズムの解明に向けた
二卵性男女双生児由来 iPS 細胞の樹立**

○太田 晶仁¹⁾、若林 聖士¹⁾、佐藤 隆至¹⁾、安藤 圭佑¹⁾、清水 聡史¹⁾、
坂本 多穂¹⁾、児玉 昌美¹⁾、砂川 陽一²⁾、諫田 泰成³⁾、森本 達也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) 静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野、
3) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

PUG-08 骨格筋自然免疫応答に着目した敗血症性差因子の探索

○笠原 颯太¹⁾、岩鶴 果奈¹⁾、安藤 侑馬¹⁾、清水 聡史¹⁾、児玉 昌美¹⁾、
永森 収志²⁾、高林 秀次³⁾、松田 直之⁴⁾、黒川 洵子¹⁾、坂本 多穂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) 浜松医科大学 光医学総合研医用動物資源支援部、
4) 名古屋大学 医学系研究科 総合医学専攻生体管理医学

**PUG-09 クルクミン誘導体 GO-Y022 はクルクミンよりも低用量で
心不全抑制効果を示した**

○品川 統也¹⁾²⁾³⁾、平子 裕太¹⁾、清水 果奈¹⁾²⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、川瀬 裕斗¹⁾、
鳴田 竜也¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀¹⁾、清水 聡史¹⁾²⁾、
柴田 浩行⁴⁾、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) 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、4) 秋田大学 医学系研究科 臨床腫瘍学講座

PUG-10 オオイタドリ若芽エキスはラット心筋梗塞モデルの心不全の進展を抑制した

○坂 侑子¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、前川 健也¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、
鳴田 竜也¹⁾、浜辺 俊秀¹⁾、刀坂 泰史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

**PUG-11 アルギニンメチルトランスフェラーゼ化酵素 PRMT5 阻害剤と
リジンメチル化酵素 MLL1 阻害剤は肺線維芽細胞から
筋線維芽細胞への分化を抑制する**

○平井 千晴¹⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、羽川 菜摘¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、
砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀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 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

PG-01 ショウガ抽出物である6-shogaolは圧負荷心不全モデルマウスの心機能の低下を抑制した

○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⁾、
浜辺 俊秀¹⁾、清水 聡史¹⁾²⁾、鳴田 竜也¹⁾、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) 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

PG-02 Supersulfide production via CARS2 contributes to myocardial ischemic stress resistance

○湯 肖康¹⁾、下田 翔²⁾³⁾、西村 明幸¹⁾²⁾、守田 匡伸⁴⁾、赤池 孝章⁴⁾、
西田 基宏¹⁾²⁾³⁾

- 1) 総合研究大学院大学 生理科学専攻、2) 生理学研究所 心循環シグナル研究部門、
3) 九州大学大学院 薬学研究院 生理学分野、4) 東北大学大学院 医学系研究科 環境医学分野

PG-03 転写因子 GATA4 の多量体形成は心筋細胞肥大反応を制御する

○須藤 優¹⁾、塚部 凌輔¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、清水 聡史¹⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、
砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、清水 果奈¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、
長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

- 1) 静岡県立大学院 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 展開医療研究部、3) 静岡県立総合病院

PG-04 心筋特異的 p300BP1 ノックアウトは圧負荷による心筋肥大及び心不全の進展を軽減させた

○鈴木 悠斗¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、石間 彩花¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、
浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、船本 雅文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

PG-05 ペーシング刺激によるヒト iPS 細胞由来心筋細胞の電気生理学的変化への寄与

○佐藤 隆至¹⁾、新津 宗馬¹⁾、坂本 多穂¹⁾、清水 聡史¹⁾、児玉 昌美¹⁾、
西村 明幸²⁾、諫田 泰成³⁾、西田 基宏²⁾⁴⁾、渡邊 泰秀¹⁾、黒川 洵子¹⁾

- 1) 静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野、2) 生理学研究所 心循環シグナル研究部門、
3) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部、4) 九州大学大学院 薬学研究院 生理学分野

PG-06 ヒト肺動脈平滑筋細胞におけるニコチンの影響

○中浜 光哉¹⁾、山村 彩²⁾、近藤 るびい¹⁾、鈴木 良明¹⁾、山村 寿男¹⁾

- 1) 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 細胞分子薬効解析分野、2) 愛知医科大学 医学部 生理学講座

**PG-07 遺伝子改変モデルマウスを用いた
免疫チェックポイント阻害剤関連心筋炎モデルの構築研究**

○運天 拡人¹⁾²⁾、内田 和志¹⁾²⁾、新村 貴博¹⁾³⁾、合田 光寛¹⁾²⁾、八木 健太¹⁾³⁾、
相澤 風花¹⁾²⁾、川田 敬²⁾⁴⁾、濱野 裕章⁵⁾、石澤 有紀¹⁾⁶⁾、座間味 義人⁵⁾、
石澤 啓介¹⁾²⁾³⁾

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) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬学実務教育学分野、5) 岡山大学病院 薬剤部、
6) 田岡病院 総合診療科

13:55～14:35 **特別講演 I**

B 会場 (10F 1001)

座長：吉栖 正典 (奈良県立医科大学)

**SL-01 非コード RNA、ATP を標的とした
循環器疾患のトランスレーショナルリサーチ**

尾野 亘 (京都大学大学院 医学研究科 循環器内科学)

14:35～15:15 **特別講演 II**

B 会場 (10F 1001)

座長：黒川 洵子 (静岡県立大学)

SL-02 性ホルモンと健康長寿

秋下 雅弘 (東京都健康長寿医療センター)

15:30～17:30 **企画シンポジウム**

B 会場 (10F 1001)

座長：西田 基宏 (九州大学)
諫田 泰成 (国立医薬品食品衛生研究所)

[健康長寿にむけた循環薬理学の新展開]

SY-01 血管平滑筋 NCXs：肺動脈性肺高血圧症の新たな治療標的

○喜多 紗斗美¹⁾²⁾、岩本 隆宏²⁾
1) 徳島文理大・薬・薬理、2) 福岡大・医・薬理

SY-02 心房細動の発症機序解明と有病予測への応用

○笹野 哲郎
東京科学大学大学院 医歯学総合研究科 循環制御内科学分野

SY-03 心不全に対する次世代の治療法開発

○清水 逸平

国立循環器病研究センター 研究所 心血管老化制御部／病院 心不全・移植部門

SY-04 ヒト iPS 細胞を用いた心筋再生と疾患研究のための基盤技術開発

○遠山 周吾

藤田医科大学東京 先端医療研究センター

SY-05 細胞内の超硫黄代謝に着目した心不全治療戦略

○西田 基宏¹⁾²⁾³⁾

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、

3)総合研究大学院大学

17:30～17:45

閉会式・挨拶

B 会場(10F 1001)

当番幹事：黒川 洵子(静岡県立大学)

特別講演

企画シンポジウム

ランチオンセミナー

非コード RNA、ATP を標的とした 循環器疾患のトランスレーショナルリサーチ

尾野 亘

京都大学大学院 医学研究科 循環器内科学

今年のノーベル生理学・医学賞はビクター・アンブロスおよびゲイリー・ラブカンの両博士による microRNA (miR) の発見に与えられた。我々もこれまでに miR-33 の生体での機能について様々の検討を続けてきた。その結果、miR-33a/b は飢餓が繰り返されていた時代には、細胞内にコレステロールを維持するために必要であったが、現在のような飽食の時代にはむしろ多くの疾患を引き起こしていると推察している。そこで、今回は、miR-33a/b を抑制するようなアンチセンスオリゴヌクレオチドによる疾患治療の可能性について紹介したい。また、細胞内の ATP を保持する薬剤である KUS (Kyoto University Substance) 121 が新規の心不全治療薬として用いられる可能性についても紹介したい。

略歴

1998年 京都大学 博士(医学)、日本学術振興会特別研究員
1999～2002年 米国留学(スクリップス研究所 免疫部門)
2002～2003年 国立循環器病センター研究所 疫学部 栄養疫学研究室長
2004～2006年 国立病院機構 京都医療センター 生命情報科学研究室長
2006～2023年 京都大学大学院 医学研究科 循環器内科学 助手、講師、准教授
2023年～現在 京都大学大学院 医学研究科 循環器内科学 教授

受賞歴：第45回日本心臓病学会学術集会 YIA、
第2回日本心不全学会学術集会 YIA 最優秀賞、
第46回日本動脈硬化学会 第9回五島雄一郎賞、
第53回日本臨床分子医学会 第19回学会賞

性ホルモンと健康長寿

秋下 雅弘

東京都健康長寿医療センター

老年期でも、いや老年期にこそ男女には大きな差がある。心血管病やがんなどの致死の疾患は男性の方に多いのに対して、認知症や運動器疾患などの致死的不是ではないがQOLやADLを損ねる疾患は女性に多い。その結果、平均寿命は女性の方が長いものの、平均寿命と健康寿命の差、つまり要介護期間は男性の9年に対して女性では12年もある。このような健康長寿の性差を説明する重要な因子が性ホルモンである。

性ホルモンの主役はエストロゲンとアンドロゲン(テストステロンおよび副腎由来のDHEA)である。性ホルモンの老年疾患に対する役割を列挙すると、

- ①脳心血管に対して女性の内因性エストロゲンは保護的に作用するが、アンドロゲンも保護作用を有する
- ②骨粗鬆症に加えてサルコペニアに対してもエストロゲンおよびアンドロゲンは抑制的な作用を有する
- ③エストロゲンとアンドロゲンは認知症に対しても抑制的な作用を有するが、臨床的意義についてはまだよくわかっていない
- ④ホルモン補充療法以外にも、性ホルモン受容体作動薬や生薬のホルモン効果に着目した創薬、ホルモン濃度を上げる運動

などがジェンダー・イノベーションで注目される領域である。

講演では、以上の視点から演者らの研究を中心に紹介したい。

略歴

1985年	東京大学 医学部 卒業
1994年	東京大学 医学部 老年病学教室 助手
1996年6月	スタンフォード大学 研究員
1996年9月～1998年12月	ハーバード大学プリガム・アンド・ウイメンズ病院 研究員
2002年	杏林大学 医学部 高齢医学 助教授
2004年	東京大学大学院 医学系研究科 老年病学 助教授 (2007年職名変更により准教授)
2013年	同 教授
2024年	東京都健康長寿医療センター センター長

血管平滑筋 NCXs： 肺動脈性肺高血圧症の新たな治療標的

○喜多 紗斗美¹⁾²⁾、岩本 隆宏²⁾

1)徳島文理大・薬・薬理、2)福岡大・医・薬理

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺動脈の収縮や肺血管のリモデリングによって肺動脈圧が持続的に上昇することにより、右心不全に至る進行性の難治性疾患であり、PAH 患者数は年々増加している。現在、PAH 治療薬としてプロスタグランジン I2 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5 阻害薬などの血管拡張薬が用いられ、予後は改善傾向にあるが、今後の課題として血管リモデリングを標的とした新たな治療薬の開発が望まれている。最近の遺伝子解析や動物モデルを用いた研究から、Ca²⁺ シグナル異常による肺動脈の過収縮が PAH の発症機序に関与している可能性が指摘されているが、Ca²⁺ トランスポーターの病態生理学的意義については明確になっていない。私達は、肺高血圧症患者での発現増加が報告されている Na⁺/Ca²⁺ 交換輸送体 1 型 (NCX1) ならびにミトコンドリア Na⁺/Ca²⁺ 交換輸送体 (NCLX) に着目し、低酸素誘発 PAH モデルにおける NCX1 および NCLX の病態学的役割について研究を行った。NCX1 ヘテロノックアウトマウスおよび血管平滑筋特異的 NCX1 コンディショナルノックアウトマウスを用いて低酸素誘発 PAH モデルを作製すると、いずれも野生型マウスと比較して右室収縮期圧の有意な低下が認められ、肺動脈の筋性化も有意に抑制された。また、野生型マウスの低酸素誘発 PAH モデルに特異的 NCX1 阻害剤 SEA0400 を持続投与したところ、同様に右室収縮期圧と肺動脈筋性化が有意に抑制された。さらに NCLX ノックアウトマウスや NCLX 阻害薬を用いた場合にも、低酸素誘発 PAH モデルの病態は改善された。これらの結果は、肺動脈 NCX1 および NCLX が低酸素誘発 PAH の発症に寄与していることを示唆しており、これら輸送体は PAH の新たな治療標的となり得ることが期待される。

心房細動の発症機序解明と 有病予測への応用

笹野 哲郎

東京科学大学大学院 医歯学総合研究科 循環制御内科学分野

心房細動は、遺伝的素因・後天的素因の複合により発症する多因子疾患であり、その進展には経時的な心房筋の変化である心房リモデリングが寄与している。また、心房細動が生じる多彩な全身性の合併症には、心房細動による心拍出のリズム不整による血行動態的要因と、心房筋細胞等から放出される液性因子による要因が関与している。

我々は、心房細動を模した条件下で、心房筋細胞がミトコンドリア由来セルフリーDNAを放出して心房組織および全身の炎症を惹起することを明らかにした。さらに、同条件下で心房筋細胞が細胞外小胞を放出し、それが心外膜脂肪組織における炎症反応を誘導することを見いだした。これらは液性因子を介した細胞間コミュニケーションが心房リモデリングの促進メカニズムの一端と考えられる。さらに、心房細動において放出された細胞外小胞は、末梢血管におけるeNOSの発現低下を来し、血管内皮機能低下を誘導して臓器血液還流量の低下に寄与していた。これらの液性因子が心房細動の進展や多彩な全身性合併症の原因となっていることが示唆された。また、これらのセルフリーDNAや細胞外小胞は心房細動のバイオマーカーとなりうることも明らかとなった。

さらに我々は、心房細動早期発見プロジェクトとして、深層学習を用いて洞調律中心電図から発作性心房細動の有病リスクを評価するプログラムを作成して心電計に実装した。さらに、心房細動に関連する遺伝子多型から遺伝的リスクスコアを算出して、先述のバイオマーカーと共に評価することで、心房細動の有病リスクおよび合併症の発症リスクを評価し、先制医療に結びつけるためのトランスレーショナル研究を行っている。静岡市、静岡市清水医師会との共同事業として開始している研究(Stroke Prevention by early detection of Atrial Fibrillation in Shimizu, SPAFS)の進捗と成果を含め紹介したい。

心不全に対する次世代の治療法開発

清水 逸平

国立循環器病研究センター 研究所
心血管老化制御部／病院 心不全・移植部門

Evidence indicates the accumulation of senescent cells promotes pathogenesis in age-related diseases including heart failure, atherosclerotic diseases, chronic kidney disease and Alzheimer disease. Senolysis, the specific depletion of senescent cells opened a new avenue for aging research. Studies in rodents showed genetic as well as pharmacological senolytic approaches reversed aging phenotypes in rodents. Exploration of less-harmful senolytics continues to be an essential approach to establish next generation therapy for age-related disorders. Recently, we reported one of the diabetic drugs, SGLT2 inhibitor, mediated senolytic effect, and reversed aging phenotype in a dietary obese model or progeria mice model. We also identified a senoantigen, and vaccination therapy targeting this molecule reversed aging phenotype. Together with senolytic approach, suppression of age-related molecules in circulation continues to be an important approach. We identified a brown adipose tissue (BAT)-derived pro-fibrotic protein increased in circulation with aging or obesity. This BATokine mediated pathogenesis in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) or metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). Based on several unpublished data, we are now trying to establish new concepts for diseases described as “aging fibrotic diseases (A-FiD)”. Suppression of this pro-fibrotic BATokine and senolysis would become next-generation therapies for cardiovascular diseases.

ヒト iPS 細胞を用いた心筋再生と 疾患研究のための基盤技術開発

遠山 周吾

藤田医科大学東京 先端医療研究センター

ヒト iPS 細胞を用いた心臓再生医療は、心臓移植の代替治療として注目を集めているが、分化後に未分化幹細胞が混入し腫瘍化を引き起こすリスクを抱えているため、安全性の高い心筋細胞を効率よく作製する手法の確立が求められていた。

そこで、我々はヒト iPS 細胞および分化心筋細胞におけるグルコース、グルタミンおよび乳酸代謝プロファイルの差異を明らかにすることにより、ヒト iPS 細胞から安価かつ簡便に心室筋細胞を選別する方法を確立することに成功した (Cell Stem Cell 2013, Cell Metabolism 2016)。また、トリプトファン強化培地によるヒト iPS 細胞の増殖促進法 (iScience 2021)、脂肪酸合成阻害による未分化幹細胞除去法 (iScience 2020) 等を構築してきた。これらの手法により作製した心筋細胞を組織化し、マウス、ラット、ブタ、サルに移植したところ、不整脈の出現は限定的であり、心機能が有意に改善することを確認した (JACC BTS 2021, Circulation 2024)。移植後に生着した心筋細胞は宿主心臓においてサルコメア構造だけでなく、代謝的にも成熟することを明らかにした (iScience 2024)。

また、培養皿の中でヒト人工心筋組織を作製することで、疾患モデルや創薬研究への応用にも取り組んでいる (Cell Reports Methods 2023, Biomaterials 2023, Advanced Science 2023, Advanced Healthcare Materials 2024)。

本シンポジウムでは、ヒト iPS 細胞を用いた再生医療の現状と人工心筋作製の現状について紹介する。

細胞内の超硫黄代謝に着目した 心不全治療戦略

西田 基宏¹⁾²⁾³⁾

- 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、
- 3)総合研究大学院大学

近年、硫黄原子が複数個連なった硫黄代謝物(以後、超硫黄分子と呼ぶ)の生理機能が注目を集めている。超硫黄分子は、従来の硫黄代謝物よりも電子の授受に優れた特性を示し、電子受容体としてミトコンドリア電子伝達系のエネルギー代謝に寄与するだけでなく、システイン側鎖にも取り込まれることで(超硫黄化修飾)、タンパク質やオルガネラの品質管理維持にも寄与することが示されつつある。我々は、マウス・ラットの心臓を用いて、細胞内超硫黄分子の異化作用が心筋ミトコンドリアの品質を低下させる原因となることを見出した。そこで、タンパク質超硫黄修飾と細胞内超硫黄分子の catabolism によって生じるミトコンドリア機能低下を抑制する戦略として、酸化型グルタチオン(GSSG)に着目した。低酸素ストレスにより誘発される心筋ミトコンドリアの過剰分裂は GSSG 処置によって抑制され、還元型グルタチオン(GSH)処置では抑制されなかった。さらに、心筋梗塞処置1週間後から GSSG を4週間投与した結果、Drp1 グルタチオン化の亢進に伴い、心機能および心筋老化の改善が見られた。還元型 GSH 投与では心不全の改善は認められなかった。以上の結果は、GSH の酸化代謝物と考えられてきた GSSG が、慢性心不全の画期的な治療薬となることを強く示唆している。

L-01

The Role of hiPSC-derived Cardiac Cell Models in Cardiac Safety Pharmacology Study: From Monolayer Cultured Cardiomyocytes to Cardiac Organoids

金 蛾美

NEXEL Co., Ltd Department of Commercializing iPSC Technology

During new drug development, the success or failure of advancing to the clinical stage can often hinges on the detection of cardiac toxicity. Particularly, identifying arrhythmia risks of the investigational drugs can be challenging in the preclinical stage. To address this, the recently updated ICHE14/S7B guidelines have included the use of human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes (hiPSC-CM) in preclinical cardiotoxicity tests. hiPSC-CMs, cultured as monolayers faithfully retain the unique characteristics of human ventricular myocytes. Thus, we assessed the feasibility of monolayer-cultured hiPSC-CMs for evaluating cardiac safety of drugs. To test various compounds in CiPA initiatives and other related applications, we employed Microelectrode Array from Axion Biosystems as well as the various platforms from Nanion Technologies and Agilent. The results of these experiments have undergone extensive validations with both reference and unknown drugs.

On the other hand, hiPSC-derived cardiac organoids (COs) could offer a more enhanced evaluation of drugs. Additionally, organoid-based disease models, which mimic human heart disease, may serve as valuable resources for assessing the efficacy of drugs targeting heart conditions. hiPSC-derived COs have demonstrated functional improvements over 2D hiPSC-CMs, particularly in terms of contractile force and calcium handling. Consequently, drug responsiveness to isoproterenol, as measured using FLEXcyte 96, was found to be higher in COs compared to 2D hiPSC-CMs. Moreover, we successfully generated heart organoids with multicellular structures that reflect the composition of the human heart from hiPSCs and developed a model of acute myocardial infarction (AMI) using these heart organoids. The AMI model derived from hiPSCs could also provide a valuable platform for evaluating the potential therapeutic effects of drugs in development for heart disease.

In conclusion, hiPSC-CMs offer a promising alternative for the early detection of cardiac arrhythmia risks in drug development, while hiPSC-derived organoid models provide enhanced functionality and reliable disease modeling. By combining 2D hiPSC-CMs with organoid models, we could achieve a more comprehensive evaluation of investigational drugs.

L-02

New Approach Methodologies を活用した
医薬品による心毒性リスク評価法の開発

○川岸 裕幸、柳田 翔太、諫田 泰成

国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

近年、医薬品開発に要する時間や費用の高騰によって新薬の開発成功率が低下しており、ドラッグ・ラグやドラッグ・ロスの問題が顕在化している。医薬品を適切に患者の元に届けるためには、基礎・臨床研究の推進、臨床試験や承認審査の効率化などの創薬力強化に向けた取り組みが求められる。医薬品開発には、安全かつ効率的な臨床試験の実施が必要であり、そのためには非臨床試験の段階でヒトでの安全性や有効性を高精度に評価することが重要である。このような背景から、医薬品開発におけるヒト iPS 細胞技術やモデル & シミュレーションなどの New Approach Methodologies (NAMs) の利用が進んでいる。NAMs の利用により、ヒトでの予測性が高い非臨床試験法の開発や、動物実験代替法としての3Rs への貢献が期待される。

心毒性などの医薬品による有害事象は致命的なものもあり、特に抗がん剤治療による心毒性は重要な予後不良因子である。したがって、臨床試験前に心毒性の発生リスクを予測、評価することが重要である。これまでに我々は、ヒト iPS 心筋細胞を用いた催不整脈リスク評価に関する国際的な規制調和に取り組み、ICH S7B/E14 ガイドラインの改訂に貢献してきた。現在は、日米欧の大学や規制当局、企業と共同で、医薬品の慢性曝露による心毒性評価に関する国際検証試験に参画している。この試験では、抗がん剤を含めた医薬品の長期曝露によるヒトへの影響を予測するために、ヒト iPS 心筋細胞を用いた細胞毒性や催不整脈性、収縮不全作用などの評価、解析を行っている。

本セミナーでは、NAMs を用いた非臨床評価法の開発・検証研究を通じて、先端科学技術と医薬品開発の橋渡しに焦点を当てたレギュラトリーサイエンスについて紹介する。

略歴

2012年 名古屋大学 博士(医学) (Ph.D.)
2012～2017年 米国留学 (National Heart, Lung and Blood Institute/NIH)
2017～2022年 信州大学 医学部 分子薬理学教室 助教
2023年～現在 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部 室長

受賞歴：日本循環薬理学会・YIA など

L-03

不安定な心臓： QT 間隔の時間的変動を増幅するメカニズム

佐藤 大輔

カリフォルニア大学 デービス校 薬学

QT 間隔の時間的変動 (QT interval variability) の増大は、不整脈や突然死のリスク増大と密接に関連することが示唆されています。しかし、その背後にあるメカニズムは完全には解明されていません。心臓の活動電位の変動は、イオンチャネルの確率的な開閉挙動によって引き起こされる可能性があります。心臓に存在する膨大な数のイオンチャネルを考慮すると、大数の法則に従い、確率的な揺らぎが心電図に現れるほどの大きな変動に繋がることは考えにくいはずで。そこで、本セミナーでは、動的な不安定性が、確率的なイオンチャネルの揺らぎを増幅させ、活動電位の変動を増大させる主要な要因となっている可能性について議論します。

略歴

1999年	早稲田大学 (機械)
2006年	ノースイースタン大学 博士 (物理)
2006～2009年	博士研究員 (UCLA、循環器内科)
2009～2014年	博士研究員 (UC Davis、薬学)
2014～2020年	UC Davis 助教授
2020年～	UC Davis 准教授

A series of horizontal dashed lines spanning the width of the page, providing a template for writing.

YIA 候補演題

YIA 学部生 ポスター

YIA 大学院生 ポスター

ミトコンドリアの品質維持は全身の糖代謝を改善する

○加藤 百合¹⁾、有吉 航平¹⁾、島内 司¹⁾²⁾、西村 明幸²⁾、Mi Xinya¹⁾、川西 英治³⁾、王子田 彰夫³⁾、西田 基宏¹⁾²⁾

1)九州大学大学院 薬学研究院 生理学分野、2)生理学研究所 心循環シグナル研究部門、3)九州大学大学院 薬学研究院 創薬ケミカルバイオロジー分野

糖尿病は、世界中の成人の約10%が罹患している慢性代謝疾患である。高血糖を特徴とし、心血管疾患、神経障害、網膜症など、さまざまな合併症を引き起こす。糖尿病患者の組織においてミトコンドリアダイナミクスの異常が報告されており、近年、ミトコンドリアの品質管理が糖尿病とその合併症の治療の潜在的な治療ターゲットとして注目されている。当研究室ではこれまでに、ミトコンドリア分裂に関与する dynamin-related protein (Drp1) とアクチン結合タンパク質である Filamin の複合体形成によるミトコンドリア過剰分裂が慢性心不全に関与することを見いだした。さらに、高血圧治療薬シルニジピンが Drp1-Filamin 複合体形成を抑制することで心不全を改善することを明らかにした。本研究では、ミトコンドリア品質維持に寄与するシルニジピンが高血糖モデルマウスの表現型を改善するかどうか検証を行った。

ストレプトゾシン (STZ) 誘導性高血糖マウスにシルニジピンを投与すると、血糖値が有意に低下した。高血糖マウスの肝臓、骨格筋では Drp1-Filamin 複合体形成が促進されており、ミトコンドリア形態異常が観察されたが、シルニジピンはこれを改善した。さらに、シルニジピンを投与したマウスにおいて、STZ による膵臓 β 細胞のアポトーシスも抑制されていた。一方で、ob/ob マウスではシルニジピンを投与しても血糖値が改善されなかった。シルニジピンは電位依存性 Ca^{2+} チャネル阻害によるインスリン放出を抑制する可能性が懸念されたことから、新たに Ca^{2+} チャネル阻害能を持たず、ミトコンドリア過剰分裂阻害作用を持つシルニジピン誘導體 (1,4-DHP) をスクリーニングによって同定した。高脂肪食を摂取した ob/ob マウスにシルニジピンを投与しても高血糖は改善されなかったが、1,4-DHP は血糖値、ミトコンドリア形態異常を改善した。

これらの結果は、Drp1-Filamin タンパク質複合体形成阻害によるミトコンドリア品質維持が糖尿病および糖尿病合併症の新たな治療戦略になることを示唆している。

ヒストン脱アセチル化酵素 1/2 の成体心筋における役割とその性差

○稲住 英明¹⁾²⁾、野村 征太郎¹⁾、桑原 宏一郎³⁾、尾野 亘²⁾、小室 一成¹⁾

1) 東京大学大学院 医学系研究科、2) 京都大学大学院 医学研究科、3) 信州大学 医学部

【背景／目的】 クラス1HDAC (ヒストン脱アセチル化酵素) に属する HDAC1/2 は様々な転写調節因子と複合体を形成することで生体の恒常性維持に寄与していると考えられている。

HDAC1/2 の胎生期心筋における欠失が拡張型心筋症様の表現系を呈する (Genes Dev. 2007) 一方で抗がん剤としても使用されている HDAC 阻害剤が心筋の病的な肥大を抑制する (Sci Signal. 2016) との報告もあり成体心筋における HDAC1/2 の役割は未だ明らかではないためそれを明らかにすることを目的とした。

【方法】 HDAC1/2 をタモキシフェン投与により心筋細胞特異的に遺伝子の組み換えを起こす α MHCcre-ERT2-Tg マウスを用いることで成体 (8 週齢) において後天的に HDAC1/2 を心筋特異的にノックアウトするマウス (HDAC1/2 DKO) を作成しその表現系を確認した。

【結果／考察】 メスの HDAC1/2 DKO は特に負荷をかけなくても著明な心拡大、心収縮能低下、生存率の低下を示した。一方オスの HDAC1/2 DKO は長期間飼育しても明らかな表現系を示さなかったが、横行大動脈縮窄により負荷をかけたところコントロールマウスと比較し既報と同様の心肥大抑制を認めるものの、より早期の心収縮能の低下を認めた。

性ホルモンが表現系に与える影響を検討するため、メスマウスでは卵巣除去後に、またオスマウスでは精巣除去後にそれぞれ HDAC1/2 のノックアウトを行ったところ、メスマウス・オスマウスともに性腺除去せずに HDAC1/2 のノックアウトを行った HDAC1/2 DKO と比較し心収縮能の低下を認めた。

このことから内在性の性ホルモンは、HDAC1/2 をノックアウトするという系においてはどちらも心保護的に作用していることが示唆された。

次に HDAC1/2 をノックアウト後 2 週の心機能が低下する前の心臓をサンプリングし RNA シークエンスを行ったところ、HDAC1/2 DKO ではコントロールと比較してカルシウムシグナリングパスウェイに関わる遺伝子群の発現上昇を認めた。これらの遺伝子群は HDAC1/2 と複合体を形成し心筋恒常性維持に重要な転写抑制因子である NRSF によって制御されているため、HDAC1/2 のノックアウトにより心機能低下をきたすメカニズムの一端として NRSF の機能抑制が考えられた。

一方で HDAC1/2 DKO ではコントロールと比較してミトコンドリア関連遺伝子の広範な発現低下を認めた。

そこで電子顕微鏡で心筋組織を観察したところメスの HDAC1/2 DKO ではコントロールと比較し異常な形態のミトコンドリアが増加していた。

以上の結果から、HDAC1/2 は成体心筋におけるミトコンドリア機能の維持に関して、特にメスでより重要な役割を担っている可能性が示唆された。

今後はミトコンドリアに着目した実験をさらに進めるとともに、ATAC シークエンスを組み合わせることで表現系の変化の原因となる NRSF 以外の転写調節因子を明らかとし、成体における心筋の成熟とその維持のメカニズム、さらにその性差を明らかにしたい。

1細胞 RNA シークエンス解析を用いた、梗塞後心筋リモデリングの制御を担うミエロイド細胞の探索と機構解明

○富松 聖史、田中 翔太、岡田 欣晃、尾花 理徳、藤尾 慈
大阪大学 薬学研究科 臨床薬効解析学分野

【背景・目的】 社会の高齢化に伴い、心不全患者数が増加し問題となっている。特に、心筋梗塞(Myocardial Infarction: MI)後に発症する心不全は既存の薬物治療に対して抵抗性を示す。従って、MI後の心不全発症過程(心筋リモデリング)の分子機構を解明し、新たな治療標的を探索することが極めて重要である。MI後心筋リモデリングでは、ミエロイド細胞による炎症反応制御が重要であるが、これらの細胞の機能は多岐に及ぶため、不明な点が多い。本研究では、MI後心筋組織内に存在するミエロイド細胞について、single cell RNA sequence(scRNA-seq)解析により、機能の多様性を紐解き、新たな心筋リモデリング制御機構を解明することを目的とした。

【方法・結果】 C57BL/6J 雄性マウスの左前下行枝を結紮することでMIを作製した。MI後7日目の心臓より、Percoll法およびMACS法を用いてCD11b陽性ミエロイド細胞を単離し、免疫/炎症に関連した遺伝子パネルを用いてscRNA-seqを行った。解析の結果、TGF β の活性化を担う分子であるGARP(Glycoprotein A Reiterations Predominant)の発現を特徴とし、好中球やマクロファージに帰属しない細胞集団(GARP-expressing myeloid cells: GEM cells)が存在することを見出した。GEM cellsのMI後心筋組織内における動態を解析した結果、GEM cellsはMI4日目をピークに心筋組織内に存在することを見出した。次に、MI4日目の心臓組織からGEM cellsおよびGARP陰性ミエロイド細胞を単離しRNA sequenceを行った。その結果、GEM cellsではTGF β signalの活性化および細胞外基質の産生が亢進しており、線維芽細胞様の性質を有することを見出した。また、公共データベースを統合した解析により、GEM cellsは心臓組織レジデントなfibrocyteとともに単一の細胞クラスターを形成することを見出した。加えて、疑似時間解析よりGEM cellsはfibrocyteから分化する細胞集団であることが示唆された。GEM cellsの心筋リモデリングにおける意義解明のため、ミエロイド細胞特異的GARP欠損マウス(CKOマウス)を作製した。心エコーや組織学的解析より、CKOマウスではMI後の心筋リモデリング悪化が抑制されることを見出した。TUNEL染色より、CKOマウスでは心筋細胞における細胞死が抑制されていることが明らかとなった。

【結論】 本研究で新たに見出したGEM cellsは、MI後に心筋細胞死を誘導することで、心筋リモデリングを増悪させることが示唆され、新たな治療標的になることが期待される。

加熱式タバコ vs 紙巻きタバコ煙抽出液 (CSE) が
ラット心筋細胞に及ぼす直接的影響と作用機序の比較

○安田 純平¹⁾、納富 拓也¹⁾、堀之内 孝広²⁾、西谷(中村) 友重¹⁾

1) 和歌山県立医科大学 医学部 薬理学講座、

2) 北海道大学大学院 医学研究院 薬理学分野 細胞薬理学教室

【背景】喫煙は高血圧症や動脈硬化、虚血性心疾患といった循環器疾患のリスク因子として知られているが、血管障害を介してではなく心筋細胞に及ぼす直接的な影響については不明な点が多い。近年の日本のタバコ市場において、従来の紙巻きタバコと比べ毒性が少ないとされている加熱式タバコの需要が拡大している。しかし、その科学的検討はほとんど行われておらず、心臓に及ぼす影響も明らかではない。そこで本研究では、加熱式タバコ、紙巻きタバコがラット培養心筋細胞に及ぼす直接的な影響および作用機序について、タバコ煙抽出液 (CSE) を用いて比較・検討を行った。

【方法】加熱式タバコは Ploom X (PX) および IQOS 3 MULTI (IQ) の2種類、紙巻きタバコは研究用リファレンスタバコ (RF) を使用し、タバコ煙は毒性が高いとされるニコチンやタールを含まないガス相のみを Tyrode 溶液中に抽出した。培養心筋細胞は生後1日齢のラット心室筋より単離し、培養3日後の自動拍動する細胞シートを用いた。各種 CSE がラット培養心筋細胞の生存率、自動拍動数、心筋収縮率、細胞内 Ca^{2+} 動態、ミトコンドリア由来活性酸素種 (ROS) 産生および生細胞のミトコンドリア呼吸に及ぼす影響を、蛍光イメージング法、Cell Motion Imaging 法および細胞外フラックスアナライザーを用いて解析した。

【結果】各種 CSE 処置により、細胞生存率および自動拍動数が濃度依存的・時間依存的に低下し、その毒性の強さは $\text{RF} > \text{IQ} > \text{PX}$ の順であった。また収縮率も IQ や RF では次第に低下し90分後には収縮しなくなったが、PX 処置では変化は認められなかった。また Fluo-8 を用いた細胞内 Ca^{2+} 蛍光測定では、IQ と RF 処置により弛緩期および収縮期 Ca^{2+} レベルがともに増加し、やがて細胞内 Ca^{2+} トランジェントが消失した。さらに IQ と RF の処置では、ミトコンドリア由来 ROS 産生が増加した。一方、全ての CSE 処置によって、ミトコンドリアの基礎呼吸量および ATP 産生量が減少した。

【考察】以上の結果から、加熱式タバコ煙は紙巻きタバコ煙より作用は弱いものの、心筋細胞に収縮障害および細胞死をもたらすこと、そのメカニズムは細胞内 Ca^{2+} 動態異常およびミトコンドリア機能障害を介することが明らかとなった。このことから、加熱式タバコも従来の紙巻きタバコと同様に心筋毒性を有しており、その喫煙は健康リスクとなる可能性が示唆された。また、加熱式タバコの種類によって、心筋細胞に対する作用機序あるいは含有する毒性成分の種類や含有量が異なる可能性が示唆された。

医療ビッグデータを活用したスニチニブ誘発心毒性に対する
予防薬探索

○新村 貴博¹⁾²⁾、阪本 淑華¹⁾³⁾、合田 光寛¹⁾³⁾、八木 健太¹⁾²⁾、
相澤 風花¹⁾³⁾、川田 敬³⁾⁴⁾、濱野 裕章¹⁾⁵⁾、石澤 有紀¹⁾⁶⁾、
座間味 義人¹⁾⁵⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾³⁾

- 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 総合臨床研究センター、3) 徳島大学病院 薬剤部、
- 4) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬学実務教育学分野、5) 岡山大学病院 薬剤部、
- 6) 田岡病院 総合診療科

【背景・目的】 スニチニブは、イマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍や転移性腎細胞癌、腓神経内分泌腫瘍に対して使用されるチロシキナーゼ阻害剤の一つである。しかし、スニチニブを投与された患者において重篤な左室機能不全が生じることが明らかにされている。左室機能不全が発現した場合、スニチニブの投与中断や中止が避けられず、がん治療の継続が難しくなることが臨床上の問題となっている。これまでに、スニチニブ関連心不全に対する有効な予防法は確立されておらず、予防策の開発が急務となっている。

そこで本研究では、医療ビッグデータ解析および *in vitro* 実験を用いて、スニチニブ誘発心毒性に対する予防薬の探索をおこない、その作用機序について検討しました。

【方法】 はじめに、FDA および WHO の有害事象報告システム (FAERS・VigiBase) のデータベースを解析し、スニチニブと併用した際に心不全の報告頻度が低い薬剤を予防薬候補として抽出した。次に、抽出された予防薬候補について、ラット心筋細胞由来の H9c2 細胞を用いて、スニチニブによる心筋細胞障害に対する保護効果を WST-8 アッセイで評価した。さらに、作用機序を解明するため、オートファゴソーム検出試薬を使用してオートファジーの変動を観察し、Ingenuity Pathway Analysis (IPA) を利用して関連因子を探索した。また、mTOR 阻害剤ラパマイシンを用いて、mTOR の関与を検討した。最後に、ヒト腎癌細胞 (OS-RC-2 細胞および 786-O 細胞) を用いて、スニチニブの抗腫瘍効果に対する予防薬候補の影響を WST-8 アッセイにより評価しました。

【結果】 FAERS および VigiBase 解析により、ビタミン D 併用症例では、スニチニブ関連心不全の報告オッズ比が有意に低いことが示唆された (FAERS : 0.50 [95% 信頼区間 : 0.26-0.96]、VigiBase : 0.37 [0.1-0.95])。H9c2 細胞を用いた *in vitro* 実験では、ビタミン D はスニチニブによる細胞生存率の低下を有意に改善し、スニチニブにより引き起こされたオートファジーを抑制していた。さらに、IPA 解析により、ビタミン D の標的分子として、オートファジー調節に関わる Akt や mTOR が関与していることが示唆された。ラパマイシンとの併用では、ビタミン D による細胞保護効果およびオートファジー抑制効果が阻害された。一方で、OS-RC-2 細胞および 786-O 細胞を用いた検討では、スニチニブによる腎癌細胞の生存率低下に対して、ビタミン D は悪影響を与えなかった。

【考察・結論】 医療ビッグデータ解析および *in vitro* 実験の結果から、ビタミン D がスニチニブ誘発心毒性に対する有効な予防薬となり得ることが明らかとなった。ビタミン D は、スニチニブによって引き起こされるオートファジーの調節を介して心筋細胞の保護作用を発現していることが示唆された。

Niclosamide が示す Kounis 症候群 I 型の発生機序：
交感神経受容体の関与

○神林 隆一、後藤 愛、篠崎 誠、中瀬古(泉) 寛子、武井 義則、杉山 篤
東邦大学 医学部 薬理学講座

【背景】 Niclosamide は条虫感染症の治療に長年使用されてきた。近年 niclosamide は抗がん薬および抗ウイルス薬としての適応拡大が検討されているが、その生体における心血管作用は十分に評価されていない。今回その評価の過程において、 β 受容体遮断薬存在下で心筋虚血発作が高率に誘発されたので、その発生機序も検討した。

【方法】

実験1：体重約10kgのビーグル犬をhalothaneで麻酔を維持し、0.1および1mg/kg/10minのniclosamideを累積的に静脈内投与し、心行動態指標および第II誘導心電図に対する作用を評価した(n=5)。

実験2：ラット単離心房筋標本に0.1および0.3 μ Mのniclosamideを累積的に添加し、拍動数および発生張力に対する影響を評価した(n=4)。

実験3：Propranolol(β_1/β_2 遮断)、phentolamine+propranolol($\alpha/\beta_1/\beta_2$ 遮断)、atenolol(β_1 遮断)およびcyproheptadine+famotidine(5-HT₂/H₁/H₂遮断)を前処置し、実験1と同様の方法で1mg/kg/10minのniclosamideの作用を評価した(各n=3)。

【結果】

実験1：低用量および高用量のniclosamide投与後の最高血中濃度は、それぞれ0.65 \pm 0.13および3.08 \pm 1.14 μ Mであった。低用量は心行動態および心電図指標に有意な変化を示さなかった。高用量は心拍数、左室収縮能および拡張能、心拍出量および左室前負荷を増加し、末梢血管抵抗を減少させた。さらに、房室伝導および心室内伝導を促進させ、心室再分極時間を短縮させた。

実験2：0.1 μ Mのniclosamideは拍動数および発生張力を有意に減少させ、0.3 μ Mの添加はさらに心房筋の拘縮を誘発した。

実験3： β_1/β_2 遮断下では、niclosamide投与開始4-5分後に、T波増高、ST上昇、PR延長および完全房室ブロックが3/3例に認められ、下壁および房室結節における虚血の発生が示唆された。同様の虚血発作が $\alpha/\beta_1/\beta_2$ 遮断下では投与開始7-10分後に3/3例、 β_1 遮断下では投与開始6分後に1/3例で生じたが、5-HT₂/H₁/H₂遮断下では認められなかった。

【結論】 Niclosamideは摘出心房筋に対し陰性変時・変力・変弛緩作用を示したが、生体では陽性変時・変力・変弛緩・変伝導作用を発現したことから、その心機能亢進作用は間接的な機序を介するものと考えられた。また、 β 遮断下で発生した心筋虚血発作は、niclosamideの投与により肥満細胞から放出された種々のメディエータを介して生じる冠攣縮性狭心症、すなわちKounis症候群I型と推定された。その病態には、従来Kounis症候群の発症機序として臨床的に想定されていた5-HT₂/H₁/H₂受容体刺激だけでなく、交感神経 α_1 受容体および β_1/β_2 受容体刺激も関与することが実験的に初めて証明された。

牛車腎気丸と人參養栄湯は培養心筋細胞で肥大を抑制したが、心不全動物モデルでは心不全の進行を抑制しなかった

○村松 祐佳¹⁾、塚部 凌輔¹⁾、Wu Hanhao¹⁾、浜辺 俊秀¹⁾、
砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、川瀬 裕斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、刀坂 泰史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】 高血圧や心筋梗塞によるストレスが心臓にかかる時、心筋細胞が肥大することによりこれらのストレスに対応する。しかし、これは代償反応であり、ストレスが持続すると最終的には予後不良の心不全へと至る。そのため、心筋細胞肥大の制御が新たな心不全治療のターゲットになりうる。漢方薬はドラッグリポジショニングの観点から心不全治療に用いられることが期待されているが、心不全の予防、治療に有効な漢方薬の報告はいまだ少ない。本実験では漢方薬について、培養心筋細胞肥大を指標にスクリーニングを行い、その内2つを治療薬候補として同定した。さらに動物モデルで心機能に対する効果を検討した。

【方法・結果】 初代培養心筋細胞において、11種類の漢方薬をスクリーニングしたところ、牛車腎気丸及び人參養栄湯がフェニレフリン刺激による心筋細胞肥大及び肥大反応遺伝子である ANF 及び BNP の転写活性化を抑制した。続いて8週齢の SD ラットに心筋梗塞 (MI) 手術を施し、手術1週間後に行った心臓超音波検査において左室内径短縮率が40%未満のラットをランダムに3群に分けた。MI ラットに、手術翌日より実験動物用固形基礎資料 (MF)、0.53% 及び 2.65% 牛車腎気丸を含む MF、または 0.65% 及び 3.3% 人參養栄湯を含む MF を8週間連続で混餌投与した。8週目に心臓超音波検査後、サクリファイス、組織学的解析を行った。心臓超音波検査の結果、左室内径短縮率は MI 手術により有意に低下したが、牛車腎気丸及び人參養栄湯はその低下を抑制しなかった。また、心体重比と心脛骨長比は MI 手術により有意に増加したが、牛車腎気丸及び人參養栄湯はその増加を抑制しなかった。ヘマトキシリン・エオシン染色の結果、心筋細胞面積は MI により有意に増加したが牛車腎気丸及び人參養栄湯はその増加を抑制しなかった。ピクロシリウスレッド染色の結果、間質の線維化は MI により増加したが、牛車腎気丸及び人參養栄湯はそれらの増加を抑制しなかった。続いて C57BL/6J マウスに圧負荷心不全を誘導する大動脈縮窄術 (TAC) 手術または sham 手術を施し、心不全モデルマウスを作成した。手術翌日より TAC モデルマウスを3群に分け、それぞれに水、1.0g/kg 牛車腎気丸または 1.25g/kg 人參養栄湯を15週間連日経口投与後に心臓超音波検査、サクリファイスを行った。心臓超音波検査の結果より左室内径短縮率は TAC により有意に低下したが、牛車腎気丸及び人參養栄湯はそれらの低下を抑制しなかった。また心体重比は TAC 手術により有意に増加したが、牛車腎気丸及び人參養栄湯はこの増加を抑制しなかった。

【考察】 培養心筋細胞にて心肥大抑制効果があった牛車腎気丸と人參養栄湯は、心不全モデルラット及びマウスにおいて心不全の進展を抑制できなかった。今後体内動態の解析や、有効性が明らかになった生薬成分を同定することで漢方薬を用いた心不全治療法の開発が期待される。

敗血症性心筋再分極障害に対する I_{Ks} チャネルの保護的役割

○鈴木 悠真¹⁾、服部 希海¹⁾、金原 和希¹⁾、児玉 昌美¹⁾、渡邊 泰秀¹⁾、
清水 聡史¹⁾、永森 収志²⁾、坂本 多穂¹⁾、黒川 洵子¹⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野、

2) 東京慈恵会医科大学 医学部 SI 医学応用研究センター

心筋緩徐活性型遅延整流性カリウム (I_{Ks}) チャネルは心室筋活動電位の再分極過程に寄与しており、 α サブユニット KCNQ1 と β サブユニット KCNE1 から構成されている。これらの loss-of-function 変異による先天性 QT 延長症候群患者では運動時や産後に不整脈リスクが高まると報告されているので、 β 刺激や性ホルモンによる I_{Ks} チャネルの活性化は不整脈発生を抑制すると推察できる。これまで当研究室では、心筋 I_{Ks} チャネルをもたないマウスの心臓特異的に、 α MHC プロモーターにより、ヒト KCNQ1 とヒト KCNE1 の融合タンパク質を発現させた遺伝子改変 (I_{Ks} -TG) マウスを作製し、このマウスの心臓を用いて cAMP や性ホルモン、 Ca^{2+} による I_{Ks} チャネル活性化に KCNQ1 分子複合体が関与することを示した。さらに、抗 KCNQ1 抗体の免疫沈降物を用いたプロテオーム解析により、 Ca^{2+} シグナリングやミトコンドリア障害、酸化的リン酸化などという敗血症関連シグナル分子との相互作用が示唆された。そこで、最近のコロナウイルス感染者の大規模解析から敗血症時に心臓の再分極過程に異常が生じると示されたが、その分子メカニズムが全く不明なことに着目した。今回、敗血症性心臓障害に対する I_{Ks} チャネルの病態生理学的な役割を理解することを目的とし、 I_{Ks} -TG マウスを用いて、敗血症モデルマウスを作製し、心筋 I_{Ks} チャネルの影響を検討した。14週齢の雄性マウスに、別の野生型雄性マウスから回収した糞便懸濁液 (CS) を腹腔内投与することによって敗血症モデルを作製し、生存率及び病態スコアを測定したところ、野生型に比べ、 I_{Ks} -TG マウスでは有意に減少した。次に、CS 投与24時間後に摘出した心臓からコラゲナーゼ処理によって単離した心室筋細胞を用いて、パッチクランプ法による活動電位測定を行ったところ、野生型マウスでみられた活動電位持続時間 (APD) の延長 ($n=5$) が、 I_{Ks} -Tg マウスでは消失した。なお、CS 投与は、 I_{Ks} 電流密度に影響しなかった。以上の結果から、心筋 I_{Ks} チャネルは敗血症による全身症状および再分極異常に対して保護的に働くことが示唆された。

活性化線維芽細胞特異的 p300BP1KO マウスは圧負荷による心線維化及び心筋肥大を抑制した

○峯岸 龍志¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、石間 彩花¹⁾、鈴木 悠斗¹⁾、
刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、清水 果奈¹⁾²⁾、清水 聡史¹⁾²⁾、
浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、小宮山 麻紀²⁾、鳴田 竜也¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、
長谷川 浩二²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野、

2) 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

【目的】 圧負荷などのストレスが心臓にかかること、心筋細胞肥大や心線維化を増加させることによって、心機能を維持しようとする。しかしこれは一時的な代償反応であるため、ストレスの持続により最終的には予後不良の心不全へと至る。そのため、心筋細胞肥大、心線維化反応を抑制することが新たな心不全治療のターゲットとして考えられている。我々は、ヒストンアセチル化酵素活性 (HAT 活性) を有する転写コアクチベータ p300 が心筋肥大および線維化を調整すること、さらには新たな p300 制御因子として p300 binding protein 1 (p300BP1) を見出した。本研究では、培養心線維芽細胞および活性化線維芽細胞特異的 p300BP1-ノックアウト (p300BP1-fKO) マウスを用いて、心線維化や心筋肥大に対する p300BP1 の作用を検討した。

【方法】 ラットの初代培養心線維芽細胞にて p300BP1 ノックダウン後、TGF- β 刺激を行い、プロリン取込量、 α SMA 発現量を RT-qPCR 法とウエスタンブロット法にて検討した。また p300BP1 flox/flox マウスと Periostin-MerCreMer マウスを交配することで作成した p300BP1-fKO マウス及びコントロールマウスに大動脈狭窄手術 (TAC) を行い、タモキシフェン (TAM) 混餌 (40 mg/kg/day) にて、6 週間飼育した。心臓超音波検査、Picro-Sirius Red 染色及び Hematoxylin eosin 染色を行い、血管周囲と間質の線維化及び細胞面積を定量化、心臓組織から mRNA 抽出後、RT-qPCR にて、線維化、肥大化関連反応因子の発現量を測定した。

【結果】 培養心線維芽細胞において、TGF- β 刺激により増加するプロリン取込量、 α SMA 発現量は p300BP1 ノックダウンにより有意に抑制された。また心臓超音波検査の結果、TAC による左室機能の低下及び心肥大は p300BP1-fKO にて有意に抑制された。また TAC により心筋細胞面積や血管周囲・間質の線維化や心筋細胞面積が著明に増加したが、これらも p300BP1-fKO マウスで有意に抑制された。RT-qPCR 解析の結果、TAC で上昇した線維化反応因子 (Coll1a1, Col3a1, Periostin) 及び肥大反応因子 (ANF, BNP) は p300BP1-fKO マウスにおいて有意に抑制された。

【考察】 本研究の結果より、活性化線維芽細胞特異的に p300BP1 を KO したところ圧負荷による心線維化だけでなく、心筋肥大も抑制し、心機能を改善させた。以上より心線維芽細胞での p300BP1 は心筋細胞の肥大反応とのクロストークに関与していることが示唆された。今後、p300BP1 による心機能改善機序をより詳細に検討することで、核内シグナル経路をターゲットとした新規心不全治療薬の開発に繋がることが期待される。

膵β細胞保護を目的とした DDAH2 発現を制御する
糖尿病治療薬の創出研究

○梅田 宗一郎¹⁾、金子 雪子¹⁾、田城 真帆¹⁾、志津 怜太²⁾、吉成 浩一²⁾、
山口 桃生¹⁾、木村 俊秀¹⁾、石川 智久¹⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 薬理学分野、2) 静岡県立大学 薬学部 衛生分子毒性学分野

【目的】 循環血液中の内因性 NOS 阻害物質 asymmetric dimethylarginine (ADMA) の増加は動脈硬化や虚血性心疾患など様々な循環器疾患に関わる。その加水分解酵素である dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) のうち DDAH2 の機能低下は 2 型糖尿病病態に強く相関し、血管障害だけでなく、様々な組織においてインスリン抵抗性、高血圧、糖尿病性腎症への関与が示唆されている。さらに DDAH2 の発現増大は内皮機能の改善や酸化ストレスの軽減などにより心疾患をはじめ様々な病態を改善させることから、治療標的分子として注目を集めている。一方、最近、DDAH2 は ADMA の代謝酵素として機能しないことも報告され (Nature Commun, 2023)、作用機序も含め不明な点が多い分子でもある。これまでに我々は糖尿病病態で膵β細胞 DDAH2 発現が低下すること、DDAH2 発現抑制がβ細胞死を亢進させることを明らかにしている (BBRC, 2021)。すなわち、DDAH2 の発現減少がβ細胞機能障害に関わる一方、DDAH2 の発現減少を抑制することができれば、β細胞保護作用による抗糖尿病効果に繋がることが期待される。そこで、β細胞保護による新規糖尿病治療薬の創出を目的として DDAH2 発現増大作用を有する医薬品の探索を行った。また、見出した化合物のβ細胞における作用について検討した。

【方法】 DDAH2 発現を亢進させる医薬品のスクリーニングを行うために、INS-1 細胞の DDAH2 プロモーター領域を pGL4 ベクターに組み込んだ。これとウミシイタケルシフェラーゼを発現する pRL-CMV ベクターをラット由来β細胞株 INS-1 に導入し、デュアルレポーターアッセイ法により DDAH2 転写活性を増加させる医薬品の網羅的スクリーニングを行った。通常培養条件下に FDA 承認医薬品ライブラリ 10 μ M を 24 時間処置し DDAH2 プロモーター活性の変化を解析した。レポーターアッセイの結果から見出した医薬品 X を INS-1 細胞に 24 時間処置し、DDAH2 発現を Western blotting 法と RT-qPCR 法で検出した。また、糖尿病条件下での INS-1 細胞に化合物 X を処置し、DDAH2 発現および cleaved caspase-3 の発現を Western blotting 法により解析した。

【結果・考察】 INS-1 細胞において、FDA 承認化合物ライブラリ 1660 化合物の中から DDAH2 転写活性を 8 倍程度まで増加させる医薬品 X を見出した。INS-1 細胞において、医薬品 X を 24 時間処置することにより DDAH2 の mRNA、タンパク質発現は濃度依存的に上昇した。また、糖尿病条件であるグルコース 20 mM 3 日間処置で低下した DDAH2 の発現は医薬品 X の共処置により増加した。また、糖尿病条件下で増加した cleaved caspase-3 の発現は、低濃度医薬品 X の共処置によって抑制された一方、高濃度では cleaved caspase-3 の発現は亢進した。これにより、医薬品 X は DDAH2 の発現増加作用を有していること、β細胞保護作用を有していることが明らかとなった。このβ細胞保護効果が DDAH2 の発現増加を介したものであるのかについて今後検討を進める予定である。

○堀田 くるみ¹⁾、大岡 央¹⁾、山口 桃生¹⁾、稲村 香織²⁾、稲井 誠²⁾、
長澤 柚希²⁾、山下 賢二²⁾、金子 雪子¹⁾、齊藤 真也¹⁾³⁾、木村 俊秀¹⁾、
濱島 義隆²⁾、石川 智久¹⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 薬理学分野、2) 静岡県立大学 薬学部 医薬品創製化学分野、
3) 岡山理科大学 獣医学分野

肝臓は生命の維持に重要な役割を担っており、高い再生能力がある。しかし、過度な障害を受けると、肝臓の細胞が炎症を起こし肝炎が引き起こされ、さらにその継続的な炎症はコラーゲンなどの細胞外マトリックスの蓄積により線維化を生じさせる。肝臓の線維化は不可逆的に進行し、肝硬変、肝がんに至る可能性がある。したがって、肝線維化は肝疾患の予後不良に関わる病態であるが、肝線維化に対する有効な治療薬は未だ存在しない。

肝星細胞(HSC)は肝細胞と類洞の隙間に存在する細胞であり、肝傷害時に静止型HSCから活性型へと活性化される。活性型HSCは、コラーゲン(COL)の産生や平滑筋型 α アクチン(α -SMA)の発現を亢進させることから、肝線維化の責任細胞であると考えられている。近年、肝障害モデルマウスを用いた実験により、肝線維化の退縮時に活性型HSCが静止型様へ脱活性化することが報告されている(Kisseleva *et al.*, *PNAS*, 2012)。したがって本研究では、肝線維化治療のアプローチとして、活性型HSCの脱活性化に着目した。

本研究では、抗腫瘍効果の報告がある細胞性粘菌由来低分子化合物 differentiation inducing factor-1 (DIF-1)に焦点を当て、HSCの脱活性化に対する作用およびその機序の解明を目的とし研究を行った。

検討には、マウス初代培養細胞HSC及び由来HSC株LX-2細胞を用いた。活性型HSCにDIF-1を処置することで、活性型HSCマーカー(COL1A1、 α -SMA)の発現が減少したことから、DIF-1はHSC脱活性化作用を有することが示唆された。また、チオアセタミド誘発肝線維化モデルマウスにDIF-1を投与したところ、肝臓組織における活性型HSCマーカー(*Col1a1*, *Acta2*)の発現減少および静止型HSCマーカー(*Lrat*)の発現増加を伴い、肝臓の線維化が回復した。以上より、DIF-1は、*in vitro*、*in vivo*の両方で活性型HSCを脱活性化させ、抗肝線維化作用を有することが示唆された。次に、LX-2細胞を用いてDIF-1の標的タンパク質の推定を試みた。DIF-1構造類似体を複数作製した後、そのHSC脱活性化能の評価を行い active 群と inactive 群に分類し、DIF-1がHSC脱活性化作用を示すのに必要な部分構造を決定した。この結果を元に、ビオチン修飾DIF-1を用いたアビジン-ビオチンシステムおよび化合物データベース ChEMBL を利用した *in silico* 解析により、10種類のDIF-1標的候補タンパク質を見出した。

本研究により、DIF-1はHSC脱活性化作用を有しており、肝線維化治療薬として有用であることが示された。今後は、見出されたDIF-1標的候補分子に着目しHSC脱活性化機構を解明することで、肝線維化治療標的分子を同定する。

肝星細胞の形質転換を制御する肝線維化促進分子 PRMT5

○小谷 優妃¹⁾、鈴木 健資¹⁾、山口 桃生¹⁾、刀坂 泰史²⁾、大岡 央¹⁾、
山下 日菜子¹⁾、金子 雪子¹⁾、木村 俊秀¹⁾、森本 達也²⁾、石川 智久¹⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 薬理学分野、2) 静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野

慢性肝疾患は、肝臓の線維化によりその病状が進行するとされているが、肝線維化に対する有効な治療薬は現在存在しない。肝線維化の責任細胞として知られる肝星細胞 (HSC) は、生理条件下では静止型の形質を示すが、活性型に形質転換することでコラーゲンなどの細胞外マトリックスの産生を増加させ、肝線維化を進行させる。よって HSC の活性化抑制、および脱活性化に関与する標的分子を見つけることで、肝線維化の有効な治療薬の創出に繋がると考えられる。

最近、タンパク質アルギニンメチル基転移酵素 PRMT5 が線維化関連分子の転写を制御することで、心臓の線維化を正に制御することが報告された。(Y Katanasaka *et al.*, *Nat Commun*, 2024) そこで当グループでは、肝臓においても同様に PRMT5 が線維化を促進性に制御しているのではと考え、本研究では、肝線維化にける PRMT5 の役割を解明することを目的とした。

Cre-loxP システムを用いて活性型 HSC 特異的に *Prmt5* がノックアウト (KO) されるマウスを作製した。Thioacetamide を投与することで肝線維化が誘発されるが、Sirius red 染色の結果、*Prmt5*KO マウスでは、肝臓へのコラーゲンの蓄積が抑制された。次に、ヒト HSC 株 LX-2 細胞に形質転換増殖因子 TGF- β 1 を処置することで、HSC 活性化マーカーである I 型コラーゲン α 1 (COL1A1) 及び平滑筋型 α -アクチン (α -SMA) の発現が増加し、HSC が活性化することを確認した。これに、PRMT5 阻害薬 [EPZ015666 (EPZ)、JNJ64619178 (JNJ)] を共処置すると、COL1A1 及び α -SMA の発現が濃度依存的に抑制された。さらに、TGF- β 1 処置により HSC を活性化させたのち、EPZ 及び JNJ を処置したところ、TGF- β 1 により増加した COL1A1 及び α -SMA の発現は、JNJ 及び EPZ の処置により減少した。これらのことから、PRMT5 は HSC の活性化を促進させ、肝線維化を正に制御することが示唆された。そこで、その機構の解明のために、mRNA-sequencing を用いた GO エンリッチメント解析を行ったところ、JNJ の処置により SMAD シグナルに関連する遺伝子が多く濃縮された。ウェスタンブロット法及びデュアルレポーターアッセイを用いて、PRMT5 の SMAD シグナルへの関与を検討したところ、PRMT5 は SMAD のリン酸化には影響を与えず、転写活性を促進性に制御することが示唆され、TGF- β 1 処置により増加した PRMT5 及び SMAD2/3 の核局在が、PRMT5 阻害薬を処置することで減少した。

以上より、PRMT5 は TGF- β 1/SMAD 経路に関与し、その阻害は HSC の活性化の抑制及び脱活性化に働きかけることで肝線維化の進行を制御していることが示唆された。

心疾患の性差形成メカニズムの解明に向けた
二卵性男女双生児由来 iPS 細胞の樹立

○太田 晶仁¹⁾、若林 聖士¹⁾、佐藤 隆至¹⁾、安藤 圭佑¹⁾、清水 聡史¹⁾、
坂本 多穂¹⁾、児玉 昌美¹⁾、砂川 陽一²⁾、諫田 泰成³⁾、森本 達也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) 静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野、3) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

多くの循環器系疾患には性差が存在する。これはその治療薬の作用・副作用にも影響を及ぼし、薬物治療・創薬において性別が重要な個人差となる。性ホルモンの違いによる動脈硬化進展やQT延長毒性のような発症性差だけでなく、最近では、がんや膠原病などにおいても性染色体由来の性差が影響を及ぼすことが明らかになってきた。しかし、内分泌と染色体が、身体の部位ごとに、年齢に応じて複雑に影響し合うため、性差機構はほとんど不明である。そこで本研究では、心毒性や心疾患に関連した性差の分子機構を解析するため、遺伝的背景に近い二卵性双生児男女から iPS 細胞を樹立し、分化心筋細胞を用いた実験系を構築することを目的とした。まず、静岡県立大学研究倫理審査委員会での認可に基づき、健康な二卵性双生児男女の健常者ボランティアを募った。採血前の問診と臨床検査の結果、被験者(20代アジア人)はともに基準値以内であり、男女差が知られる心電図 QTC 間隔や赤血球数などでは性別ごとの基準値を反映する値を示した。採取した血液から単離・培養した活性化 T 細胞にセンダイウイルスベクターを用い OCT3/4, SOX2, KLF4, c-MYC を導入し、iPS 様細胞株のクローンを作成した。iPS 様細胞株の未分化性および三胚葉分化能について、RT-qPCR により株ごとに検証し、未分化性、三胚葉分化能を有する男女由来細胞株それぞれ3株を心筋分化誘導の対象株として選別した。また、遺伝子発現を検討するため RNA-seq を行ったところ、主成分解析で男女による特徴がみられた。さらに、疾患に関する遺伝子エンリッチメント解析を実施ところ、血縁関係のない同人種同世代の男女から樹立した市販 iPS 細胞では性染色体上遺伝子関連疾患は上位13位中3例しか検出できなかったが、樹立した双生児由来 iPS 細胞では、上位13位中全てが性染色体遺伝子関連疾患であった。従って、今回樹立した双生児男女由来 iPS 細胞は性差を高感度に検出できることが示唆された。また、樹立した iPS 細胞を心筋細胞へ分化誘導したところ、分化誘導開始から8日前後で自律拍動を確認できた。その後、グルコース除去により純化したヒト iPS 由来心筋細胞を用いて心筋特異的なタンパク質である NKX2.5, α -actinin の免疫染色を行い、分化心筋細胞の質を検証した。以上から、二卵性双生児男女由来 iPS 細胞から分化した心筋は、性差機構を検討する実験系として期待できることが示唆された。今後、ヒト iPS 由来心筋細胞の遺伝子発現・機能における性差解析を実施することにより、性染色体由来性差を考慮した複合的な性差解析実験系の構築を目指す。

骨格筋自然免疫応答に着目した敗血症性差因子の探索

○笠原 颯太¹⁾、岩鶴 果奈¹⁾、安藤 侑馬¹⁾、清水 聡史¹⁾、児玉 昌美¹⁾、永森 収志²⁾、高林 秀次³⁾、松田 直之⁴⁾、黒川 洵子¹⁾、坂本 多穂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) 浜松医科大学 光医学総合研医用動物資源支援部、
- 4) 名古屋大学 医学系研究科 総合医学専攻生体管理医学

【背景・目的】感染症を起点とする制御不能な宿主反応による多臓器不全である敗血症は、人類最大の死因であるにも関わらず治療薬が存在しない。我々は、敗血症において罹患率・生存率が女性において低いという性差に着目し、敗血症性差分子機構の解明による治療標的の探索を目指している。骨格筋は敗血症病態時に液性因子分泌を介して全身におけるサイトカイン動態と免疫細胞動員に関与する。既報にて骨格筋特異的 MyD88 欠損マウスで敗血症性差が消失することから (Laitano et al, Sci Rep 2021)、骨格筋自然免疫応答が敗血症生存率の性差形成に関与することが示唆されている。本研究では、敗血症を発症した性転換マウス骨格筋を用い、敗血症性差の探索と実証を行った。

【方法】性差因子の起源を明らかにするため、性決定因子 Sry 常染色体転座マウスと野生型メスマウスの交配で誕生する XX-雌、XX-雄、XY-雌、XY-雄の4種類の遺伝子型をもつマウス (Four Core Genotypes ; FCGs) を用いた。敗血症モデルとして盲腸結紮穿孔法 (CLP) を採用した。症状の指標として Shrum のマウス敗血症スコアを用いた。網羅的遺伝子発現解析には RNA-seq を、定量解析には qPCR 法を用いた。培養骨格筋細胞としてマウス C2C12 骨格筋芽細胞由来筋管細胞を用いた。Prg4 の欠損マウスは経卵管遺伝子編集法 (iGONAD) で作出した。

【結果・考察】FCGs の敗血症生存率は XX-雌群が他の3群より高かった。これは敗血症性差に性ホルモン因子と性染色体因子の両者の交絡が必要であることを示唆する。敗血症を発症させた FCGs の骨格筋遺伝子発現解析の結果、XX-雌群にて特異的高発現する遺伝子が敗血症性差遺伝子候補として見出された。我々は候補遺伝子の一つ Prg4 に着目し、敗血症時の役割を検証するため、Prg4 欠損マウスに敗血症を発症させたところ、WT マウスに比べ生存率が低い傾向がみられた。特に、敗血症生存率が高い WT 雌マウスと比較し、Prg4 欠損雌マウスは生存率が低い傾向が見られたが、WT 雄、Prg4 欠損雄マウスと比べると生存率は高い傾向があったことから、Prg4 が敗血症生存率性差形成の一因を担う可能性が示唆された。次に Prg4 発現制御機構を解析するためアップストリーム解析を行ったところ、上流因子として、転写因子 FOXO1 が同定された。また、培養骨格筋細胞において Prg4 の発現量は 17β -estradiol (E2) と内毒素 (LPS) の共投与により増加した。E2-LPS 共投与で誘発性 Prg4 発現誘導の制御経路を薬理的に同定するため、骨格筋培養細胞に G タンパク質共役エストロゲン受容体阻害薬 G-36、エストロゲン受容体 (ER) α 阻害薬 MPP、ER β 阻害薬 PHTPP、FOXO1 阻害薬 AS1842856、CREB 阻害薬 666-15 を投与し、Prg4 の発現変動への効果を検討した。Prg4 発現量は G-36、666-15 では変動は見られなかったが、MPP、AS1842856 により有意に低下し、PHTPP により有意に増加した。これらの結果より、ER α /FOXO1/Prg4 経路が敗血症性差に重要であると考えられる。

クルクミン誘導体 GO-Y022 はクルクミンよりも低用量で心不全抑制効果を示した

○品川 統也¹⁾²⁾³⁾、平子 裕太¹⁾、清水 果奈¹⁾²⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、川瀬 裕斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀¹⁾、清水 聡史¹⁾²⁾、柴田 浩行⁴⁾、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) 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、4) 秋田大学 医学系研究科 臨床腫瘍学講座

【背景】我々は、天然抽出物クルクミン (CUR) が p300 のヒストンアセチル酵素 (p300-HAT) 活性を特異的に阻害することで、心筋細胞肥大や心不全の進展を抑制することを見出した。しかし、CUR はバイオアベイラビリティが低いという欠点を有している。そのため、より低用量で心不全抑制効果を示す類似体が求められる。本研究では CUR の熱変性体である GO-Y022 (Y022) の p300-HAT 活性阻害作用、心筋細胞肥大、心臓線維化及び心不全抑制効果の検討を行った。

【方法と結果】ラット初代培養心筋細胞に CUR 又は Y022 で処理後、フェニレフリン (PE) で刺激し心筋細胞肥大を誘導した。1 μ M の Y022 は、PE 刺激による心筋細胞肥大及び肥大関連遺伝子の mRNA 量の増加、ヒストン H3K9 のアセチル化の増加を 10 μ M の CUR と同程度に抑制した。同様に、ラット初代培養心筋線維芽細胞に CUR 又は Y022 を処理後、アンジオテンシン II (AngII) で刺激し、線維化を誘導した。1 μ M の Y022 は、AngII 刺激による L-プロリンの細胞内取り込み、 α -平滑筋アクチン (α -SMA) の mRNA およびタンパク質の発現量、ヒストン H3K9 のアセチル化の増加を 10 μ M の CUR と同程度に抑制した。次に、大腸菌で作成した p300-HAT ドメインのリコンビナントタンパク質を用いて、ヒストン H3K9 のアセチル化を指標とした in vitro HAT アッセイを行った。その結果、Y022 と CUR は同程度の抑制効果を示した。さらに、ラット初代培養心筋細胞に 10 μ M の CUR 又は Y022 を処理し、2 時間後に回収し細胞内取り込み量を比較したところ、Y022 は CUR の約 30 倍の取り込み量であった。最後に、C57BL/6J マウスに大動脈縮窄術 (TAC) を行い、圧負荷心不全モデルの作成を行った。手術翌日から TAC マウスを溶媒 (1% アカシアガム)、1 又は 50 mg/kg の CUR、0.2 又は 1 mg/kg の Y022 の 5 群に振り分け、8 週間連続経口投与を行った。1 mg/kg の Y022 は、50 mg/kg の CUR と同程度に TAC による左室後壁の肥厚や左室内径短縮率の低下、心重量の増加、個々の心筋細胞肥大や血管周囲の線維化、肥大反応遺伝子及び線維化関連遺伝子の mRNA 量の増加、ヒストン H3K9 のアセチル化の増加を改善した。

【考察】本研究より、Y022 は CUR と同程度の p300-HAT 活性阻害作用を示したが、10 倍の心筋細胞肥大、心臓線維化抑制作用、50 倍の心不全進展抑制効果が示された。要因として、細胞内取り込み量が増加したことや心肥大と心臓線維化への相乗的な効果が挙げられる。今後、更なる検討を進めることで、Y022 が心不全の予防又は治療薬として臨床応用されることが期待される。

オオイタドリ若芽エキスはラット心筋梗塞モデルの心不全の進展を抑制した

○坂 侑子¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、前川 健也¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、
鳴田 竜也¹⁾、浜辺 俊秀¹⁾、刀坂 泰史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】心不全の発症過程において心筋細胞にストレスが加わると核内に存在する p300 のヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) 活性が上昇し、心肥大反応遺伝子の転写が亢進し、心筋細胞肥大を生じる。この p300 の HAT 活性は心不全治療におけるターゲットとなると考えられている。当研究室ではこの経路を中心に心肥大反応の抑制を検討し、天然抽出物ライブラリーを対象にスクリーニングを行い、オオイタドリ若芽抽出物 (ESP) に着目した。ESP は心保護作用を持つケルセチンやケルセチン-3-ルテノシド等が成分として含まれている。また、抗炎症作用や鎮痛作用、抗酸化作用などを持つことが報告されている。本研究では、この ESP が心筋細胞肥大を抑制し、心筋梗塞後の心不全進展を抑制するのかを検討することを目的とした。

【方法と結果】新生児ラットの心臓から単離した初代培養心筋細胞に ESP を処理し、 $\alpha 1$ アゴニストであるフェニレフリン (PE) によって心筋細胞の肥大を誘導した。ESP は PE による心筋細胞面積及び肥大反応遺伝子の転写レベルの増加を有意に抑制した。同様に PE 処理によって誘導されたヒストン H3K9 のアセチル化も ESP によって抑制された。また、in vitro HAT アッセイにおいても ESP は、濃度依存的な p300-HAT 活性抑制作用が見られ IC₅₀ は 262 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であることを示唆した。次に、ラットに心筋梗塞手術 (MI) を行い、1 週間後に心臓超音波検査を行い左室内径短縮率 (FS) が 40% 以下のラットをランダムに 3 群に分け、ESP 0.3, 1g/kg と Vehicle を連日経口投与した。術後 9 週間後の心臓超音波検査を行った結果、FS は Sham 手術と比較して MI 手術により有意に低下したが、この低下は ESP 投与により有意に改善された。また、左室後壁厚 (PWd) は MI 手術により有意に肥厚したが、ESP 投与群ではその肥厚が有意に抑制された。さらに心肥大の指標となる心脛骨長比は MI 手術によって増大したが ESP 投与によって改善された。心肥大反応遺伝子の転写レベルを検討したところ、MI 手術による心肥大マーカーである ANF, BNP の亢進は、ESP 投与により抑制された。また、ヘマトキシリンエオジン染色、ピクロシリウスレッド染色を用いた組織解析の結果、心筋細胞径の肥大及び組織の線維化は MI 手術によって増加したが ESP 投与によって改善した。心臓組織からヒストン画分を抽出し、ヒストン H3K9 のアセチル化を検討したところ、MI 手術に H3K9 のアセチル化の亢進を ESP 投与は濃度依存的に抑制した。

【考察】ESP は核内に存在する p300 の HAT 活性を抑制することで、心筋細胞の肥大を抑制し、心筋梗塞後の心機能の低下を改善することが示唆された。今後さらに詳細な検討を進めていくことで ESP を用いた新規心不全治療薬・予防薬としての活用が期待される。

アルギニンメチルトランスフェラーゼ化酵素 PRMT5 阻害剤と リジンメチル化酵素 MLL1 阻害剤は肺線維芽細胞から 筋線維芽細胞への分化を抑制する

○平井 千晴¹⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、羽川 菜摘¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、
砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、浜辺 俊秀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 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】 肺と心臓は密接に関与しており、全身への酸素供給を担っている。肺高血圧症や間質性肺炎は心不全を引き起こすこともある重篤な疾患であるが、その治療は未だ困難である。これらのような重篤な肺疾患において線維化が生じることが知られており、特に慢性的な肺線維症において、抗線維化療法は重要な治療戦略となりうる。当研究室のこれまでの研究で、protein arginine methyltransferase 5 (PRMT5) が心臓線維芽細胞において、transforming growth factor- β (TGF- β) 刺激による筋線維芽細胞への分化に重要であることを見出した。さらに心臓線維芽細胞では PRMT5 によるヒストンアルギニンメチル化に続き、ヒストンリジンメチル化酵素 MLL1 を介して、線維化転写を活性化するメカニズムを見出しているが、肺線維化において PRMT5 を介する線維化促進機構は不明である。そこで本研究では、PRMT5 阻害剤が肺線維芽細胞における TGF- β 誘導性の筋線維芽細胞分化を抑制するか、また MLL1 阻害剤が、肺線維芽細胞における TGF- β 誘導性の筋線維芽細胞分化を抑制するかどうかを検討することを目的とした。

【方法・成績】 肺線維芽細胞株 MRC-5 細胞を培養し、PRMT5 阻害剤である JNJ-64619178 および線維化誘導因子 TGF- β を添加して、筋線維芽細胞マーカー α -smooth muscle actin (α -SMA) の発現量の変化を qPCR およびウエスタンブロット (WB) 法にて検討した。その結果、TGF- β 刺激により α -SMA の発現量が増加したが、JNJ-64619178 の添加によって α -SMA の mRNA およびタンパク質発現増加は有意に抑制された。次に、MLL1 阻害剤である MM-102 を添加し、TGF- β で刺激して、 α -SMA の発現量の変化を qPCR および WB 法にて検討した。その結果、TGF- β 刺激により α -SMA の発現量が増加したが、MM-102 の添加によって α -SMA の mRNA およびタンパク質発現増加は有意に抑制された。

【結論】 以上の結果より、肺線維芽細胞において、PRMT5 阻害剤および MLL1 阻害剤により筋線維芽細胞への分化を抑制することが示唆された。今後は作用機序を明らかにすることで治療薬開発に発展することを期待する。

ショウガ抽出物である6-shogaol は圧負荷心不全モデルマウスの心機能の低下を抑制した

○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⁾、浜辺 俊秀¹⁾、清水 聡史¹⁾²⁾、鳴田 竜也¹⁾、
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) 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、心臓は代償的に肥大し、最終的に心不全に至る。我々は培養細胞において、心筋細胞肥大を指標にスクリーニングを行い、天然物ショウガの抽出物である6-shogaolを同定した。本研究では、6-shogaolの心筋細胞肥大や心臓線維化及び、心不全抑制に対する効果について検討した。

【方法及び結果】 ラット初代培養心筋細胞に1 μ Mの6-shogaolを処理し、フェニレフリン(PE)刺激により心筋細胞肥大を誘導した。刺激48時間後にMHC抗体による蛍光免疫染色及び心筋細胞面積測定の結果、6-shogaolはPE刺激による心筋細胞肥大を抑制した。定量的PCR法の結果、6-shogaolは肥大反応遺伝子であるANF及びBNPのmRNA量の増加を抑制した。Western blotting(WB)法の結果、6-shogaolはPE刺激によるヒストンH3K9のアセチル化を抑制した。また、ラット初代培養心臓線維芽細胞に1 μ Mの6-shogaolを処理し、Transforming growth factor-beta(TGF- β)刺激により線維化反応を誘導した。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の取り込み量を測定した結果、6-shogaolはTGF- β 刺激によるL-prolineの取り込みを抑制した。定量的PCR及びWB法の結果、6-shogaolはTGF- β 刺激による筋線維細胞への分化の指標である α -smooth muscle actinのmRNA量及びタンパク質の増加を抑制した。WB法の結果、6-shogaolはTGF- β 刺激によるヒストンH3K9のアセチル化を抑制した。さらに、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)であるp300のリコンビナタンパクを用いてin vitro HATアッセイを行った。その結果、6-shogaolはp300のHAT活性を直接阻害した。最後にC57BL/6Jマウスに心不全モデル作成術である大動脈縮窄術(TAC)を施した。手術翌日より、0.2又は1mg/kgの6-shogaolを連続経口投与した。手術8週間後の心臓超音波検査の結果、1mg/kgの6-shogaolはTACによる左室後壁の肥大や左室内径短縮率の低下を抑制した。組織学的解析の結果、6-shogaolはTACによって増加した個々の心筋細胞面積や血管周囲の線維化を抑制した。さら、6-shogaolはTACによるヒストンH3K9のアセチル化を抑制した。

【考察】 6-shogaolはp300のHAT活性を阻害し、心筋細胞肥大や心臓線維化を抑制し、圧負荷による心不全の進展を抑制した。これらのことから6-shogaolが新規心不全治療薬となる可能性が示された。

Supersulfide production via CARS2 contributes to myocardial ischemic stress resistance

○湯 肖康¹⁾、下田 翔²⁾³⁾、西村 明幸¹⁾²⁾、守田 匡伸⁴⁾、赤池 孝章⁴⁾、
西田 基宏¹⁾²⁾³⁾

1) 総合研究大学院大学 生理科学専攻、2) 生理学研究所 心循環シグナル研究部門、

3) 九州大学大学院 薬学研究院 生理学分野、

4) 東北大学大学院 医学系研究科 環境医学分野

Mitochondrial dysfunction is a hallmark during ischemic heart diseases (IHD). Supersulfides, which include catenated sulfur atoms such as cysteine persulfide, have recently attracted attention as important molecules for maintaining mitochondrial function. However, the role of supersulfides in heart is not well understood. In this study, we focused on the supersulfides anabolism in heart and analyzed their effects on ischemic heart diseases.

A reduction of supersulfides in cardiac tissue after ischemia-reperfusion (IR) was observed. Therefore, we focused on mitochondrial cysteinyl-tRNA synthetases (CARS2), which is principal cysteine persulfide synthases (CPERS) and contributed to endogenous supersulfide production. We found that Cars2 expression was decreased in the heart after IR and CPERS activity-selective Cars2-deficient mice showed distinct deterioration of cardiac function after IR. Furthermore, exposure of CARS2-knockdown cardiomyocytes to hypoxic stress greatly decreased the mitochondrial membrane potential.

These findings indicate CARS2/CPERS activity is indispensable for maintaining cardiac ischemia resistance by preserving myocardial mitochondrial function.

転写因子 GATA4 の多量体形成は心筋細胞肥大反応を制御する

○須藤 優¹⁾、塚部 凌輔¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、清水 聡史¹⁾、浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、
砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、船本 雅文¹⁾²⁾、清水 果奈¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、
刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、長谷川 浩二¹⁾²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

- 1) 静岡県立大学院 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 展開医療研究部、
- 3) 静岡県立総合病院

【目的】 心不全は5年生存率が50%以下と生命予後が悪く、新規の治療薬の開発が待たれている。心筋細胞の核内情報伝達経路である p300/GATA4 経路は心不全の発症・進展に重要な役割を果たすことが明らかとなっている。しかし転写因子 GATA4 による転写活性制御の詳細なメカニズムは未だ不明である。そこで本研究では、GATA4 の多量体形成が心筋細胞肥大の制御に関わるかを検討することを目的とした。

【方法・結果】 GATA4 が多量体を形成するかを検討するために、GST Pull-down 法や HEK293 細胞を用いた免疫沈降-ウェスタンブロット (IP-WB) 法、高速液体クロマトグラフ法を行ったところ、in vitro 及び細胞内で、GATA4 は少なくともホモ三量体を形成することが示された。次に GST pull-down 法により GATA4 の 308-326 番目のアミノ酸が GATA4 の多量体形成に必要であることが示された。GATA4 と p300 を共発現すると、GATA4 のアセチル化が上昇し、多量体形成も増加した。さらに、p300 の HAT 欠損変異体と GATA4 アセチル化部位欠損変異体を作成し、GATA4 同士の結合を検討したところ、p300 による GATA4 のアセチル化が GATA4 同士の結合に重要であることが明らかになった。次に GATA4 の多量体形成部位を含むペプチド (GATA4 multimerization region peptide, GMP) 発現ベクターを作成し、HEK293 細胞に過剰発現し、IP-WB 法を行ったところ GATA4 の二量体形成を阻害した。また、レポーターアッセイにより GMP は p300/GATA4 による肥大反応遺伝子である心房性ナトリウム利尿ペプチドやエンドセリン-1 のプロモーター活性の亢進を抑制した。しかし、GATA4 と p300 の結合や GATA4 のアセチル化に影響を与えなかった。クロマチン免疫沈降法や DNA Pull-down 法を行ったところ、GMP は GATA4 の DNA 結合能に影響を与えなかった。ラット初代培養心筋細胞を用いて、蛍光免疫染色で細胞面積を測定したところ、GMP の過剰発現はフェニレフリン (PE) 刺激による心筋細胞肥大を抑制した。さらに、レポーターアッセイを行ったところ、GMP の過剰発現は PE 刺激による肥大反応遺伝子のプロモーター活性を抑制した。

【考察】 GATA4 は多量体を形成することで肥大反応遺伝子の転写活性に関与していることが示されたことから GATA4 の多量体形成阻害が新規心不全治療となる可能性が示された。今後、心不全の発症に GATA4 の多量体形成が重要であるかを動物モデルで検討する。さらに、GATA4 の多量体形成を阻害する化合物を探索することで、新規心不全治療薬の開発に繋がると考える。

心筋特異的 p300BP1 ノックアウトは圧負荷による心筋肥大及び心不全の進展を軽減させた

○鈴木 悠斗¹⁾、砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、石間 彩花¹⁾、川瀬 裕斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、
浜辺 俊秀¹⁾²⁾³⁾、刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、船本 雅文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】 心臓は高血圧や心筋梗塞などのストレスがかかると、肥大することによってストレスに対応する。しかし、これは代償的な機構であるため、ストレスの持続によって代償機構は破綻し、最終的には心機能の低下を伴った重篤な心不全へと至る。そのため、心筋肥大を制御することが新たな心不全治療のターゲットとなる可能性がある。転写コアクチベータ p300 は、ヒストンアセチル化酵素 (HAT) 活性を持ち、心筋肥大や心筋リモデリングを促進し、心不全の発症・進展に関与することが明らかとなっている。しかし心不全発症時における p300 の活性化制御機構は未だ不明である。そこで本研究では p300 結合蛋白質を同定し、その蛋白質の心筋細胞肥大反応や圧負荷心不全の進展に対する役割を検討した。

【方法・結果】 心臓特異的に FLAG タグの付いた p300 を過剰発現したマウスの心臓の核蛋白質を用いて、FLAG 抗体にて免疫沈降を行い、p300 複合体を精製し、質量分析を行った。その結果、p300 結合蛋白質 195 個を同定し、この中の 1 つである p300 結合蛋白質 1 (p300BP1) に着目した。リコンビナント蛋白質を用い p300 と p300BP1 の結合を確認すると直接結合していることが確認された。さらに *in vitro* HAT-assay を行ったところ、p300BP1 が p300 の HAT 活性を増強することが確認された。siRNA 法を用いてラット初代培養心筋細胞で p300BP1 をノックダウンしたところ、フェニレフリンによる心筋細胞面積や心肥大関連遺伝子の mRNA 量、ヒストンのアセチル化の増加を有意に抑制した。反対に p300BP1 を過剰発現させると、心肥大関連遺伝子の mRNA 量やヒストンのアセチル化が増加した。7~9 週齢の雄性心筋細胞特異的な p300BP1 ノックアウト (p300BP1-cKO) マウスおよび野生型マウスに大動脈弓縮窄手術 (TAC) あるいは Sham 手術を施し、6 週間の飼育を行った後に心臓超音波検査にて心機能を評価した。その結果、p300BP1-cKO マウスは TAC によって引き起こされる左室内径短縮率の低下や左室後壁厚の増加を有意に改善した。また、心肥大の指標である心体重比、心脛骨長比は、TAC により増加したが、p300BP1-cKO マウスで有意に減少した。さらに TAC によって引き起こされた心筋細胞面積の増加や血管周囲の線維化、心肥大関連遺伝子及び線維化関連遺伝子の mRNA 量の増加は p300BP1-cKO マウスで有意に減少した。

【考察】 本研究より、p300BP1 が、圧負荷による心肥大や左室収縮能の低下を抑制していることが示された。今後、p300BP1/p300 経路を標的とした新規心不全治療薬の開発に繋がることが期待される。

ペーシング刺激によるヒト iPS 細胞由来心筋細胞の
電気生理学的変化への寄与

○佐藤 隆至¹⁾、新津 宗馬¹⁾、坂本 多穂¹⁾、清水 聡史¹⁾、児玉 昌美¹⁾、
西村 明幸²⁾、諫田 泰成³⁾、西田 基宏²⁾⁴⁾、渡邊 泰秀¹⁾、黒川 洵子¹⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学分野、

2) 生理学研究所 心循環シグナル研究部門、3) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部、

4) 九州大学大学院 薬学研究院 生理学分野

ヒト iPS 細胞由来心筋細胞(ヒト iPS 心筋細胞)は、創薬における心毒性に関する非臨床安全性試験を規定する ICHS7B ガイドライン Q & A に、その使用が記載され、実用化が加速されている。その流れの中、ヒト iPS 心筋細胞の細胞特性をより成熟化させ、様々な病態生理の解析を可能とするため、成熟化技術の開発が盛んに行われている。当研究室では、心臓の自律拍動を模倣し、ヒト iPS 心筋細胞シートを持続的にペーシング刺激する手法を採用している。今回、二次元高密度培養ヒト iPS 心筋細胞 (iCell-cardiomyocytes2) に対し、ペーシング刺激 (3~6.3V/cm, 1Hz) を 7-10 日間印加したペーシング刺激群と通電なしのコントロール群を比較検討した。シングルセルとして再播種した細胞の電気生理学的特性について、パッチクランプ法により測定した。その結果、ペーシング刺激群 (n=34) では、コントロール群 (n=25) に比べて、活動電位の静止膜電位が約 5mV 有意に深くなり、活動電位持続時間 (APD50) は 36% 有意に延長した。電流密度解析では、IK1 チャンネル電流が、ペーシング刺激により有意に増加した。また、L 型 Ca²⁺ チャンネル電流は、ピーク値に差はなかったが、不活性化が速まる傾向が見られた。電顕画像の観察から、ペーシング刺激により、ヒト iPS 心筋細胞表面に脂質二重膜が陥没する構造変化が見られたことから、T 管で特徴的な Ca²⁺ 誘発性 Ca²⁺ 放出により、L 型 Ca²⁺ チャンネルの不活性化が加速化したと推察した。次に、イソプロテレノール (30nM) を細胞外液から添加して β 刺激に対する L 型 Ca²⁺ チャンネル電流の変化を検討したところ、ペーシング刺激により、 β 刺激に対する反応性が増大した。以上より、ヒト iPS 心筋へのペーシング刺激により、活動電位波形の成熟化および IK1 チャンネル活性化、L 型 Ca²⁺ チャンネル不活性化の加速化と β 刺激応答増大という成熟化の傾向が得られ、成人型の薬物応答性をより精密に検出できる可能性が示唆された。今後、配向性基材などの成熟化技術を組み合わせ、より安定的に成熟化する技術を確立することで、対象年齢ごとの不整脈リスクを解析する技術の構築を目指したい。

ヒト肺動脈平滑筋細胞におけるニコチンの影響

○中浜 光哉¹⁾、山村 彩²⁾、近藤 るびい¹⁾、鈴木 良明¹⁾、山村 寿男¹⁾

1) 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 細胞分子薬効解析分野、

2) 愛知医科大学 医学部 生理学講座

【背景】 肺動脈の中膜を構成する肺動脈平滑筋細胞(PASMCs)の細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$) は、主に Ca^{2+} 関連イオンチャネルや受容体によって制御される。生理的な範囲内での $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 上昇は PASMCs の収縮、増殖、分化、アポトーシスなど多くの生体機能に関与する。一方、持続的な $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 上昇は肺血管の攣縮(過収縮)やリモデリング(肥厚)を引き起こす。その結果、肺動脈内腔を狭窄し、持続的に肺動脈圧が上昇するため、難病である肺動脈性肺高血圧症(PAH)が形成される。本研究では、ニコチンおよび細胞内 Ca^{2+} シグナルに関連するニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)に注目し、その生理機能の解明を目指した。

【方法】 ヒト PASMCs における nAChR サブユニットの mRNA 発現をリアルタイム PCR 法で解析した。ヒト PASMCs および HEK293細胞に nAChR $\alpha 5$ サブユニットを遺伝子導入し、ウエスタンブロットイング法によって nAChR $\alpha 5$ サブユニットのタンパク質発現を解析した。また、ヒト PASMCs に Ca^{2+} 蛍光指示薬である fluo4-AM を負荷し、共焦点蛍光顕微鏡を用いて Ca^{2+} イメージングを行った。ヒト PASMCs および HEK293細胞に nAChR $\alpha 5$ サブユニットを遺伝子導入し、ホールセルパッチクランプ法を用いて、イオンチャネル電流を測定した。ヒト PASMCs に siRNA を導入し、nAChR $\alpha 5$ サブユニットをノックダウンさせ、 Ca^{2+} イメージングおよび MTT アッセイを行った。

【結果】 発現解析の結果、ヒト PASMCs では、nAChR $\alpha 5$ 、nAChR $\alpha 9$ サブユニットの mRNA 発現が認められた。ヒト PASMCs および nAChR $\alpha 5$ サブユニットを発現させた HEK293細胞において nAChR $\alpha 5$ サブユニットのタンパク質の発現が認められた。次に、ヒト PASMCs において $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ を測定した結果、 $100\mu\text{M}$ 以上のニコチンによって $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ が濃度依存的に上昇した。保持電位を -60mV に固定した PASMCs および nAChR $\alpha 5$ サブユニットを過剰発現させた HEK293細胞において、 $100\mu\text{M}$ ニコチンによって内向き電流が惹起された。ニコチン誘発性 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ の上昇および細胞の増殖能が、nAChR $\alpha 5$ サブユニットのノックダウンによって抑制された。

【まとめ】 ヒト PASMCs におけるニコチン誘発性 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 上昇、内向き電流および細胞増殖は nAChR $\alpha 5$ サブユニットを介していることが示唆された。本研究成果は、PASMCs におけるニコチンの影響および、nAChR $\alpha 5$ サブユニットの生理機能の解明に繋がる重要な知見であると考えられる。

遺伝子改変モデルマウスを用いた
免疫チェックポイント阻害剤関連心筋炎モデルの構築研究

○運天 拓人¹⁾²⁾、内田 和志¹⁾²⁾、新村 貴博¹⁾³⁾、合田 光寛¹⁾²⁾、
八木 健太¹⁾³⁾、相澤 風花¹⁾²⁾、川田 敬²⁾⁴⁾、濱野 裕章⁵⁾、石澤 有紀¹⁾⁶⁾、
座間味 義人⁵⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾³⁾

- 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) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 臨床薬学実務教育学分野、
5) 岡山大学病院 薬剤部、6) 田岡病院 総合診療科

【背景】 免疫チェックポイント阻害剤 (Immune Checkpoint Inhibitor : ICI) は、多様ながん種に対して抗腫瘍活性を示す一方で、免疫系のバランスを崩し、多様な臓器で自己免疫疾患様の有害事象を引き起こす。特に心筋炎は致死率が4割を超え、各種抗がん剤による心血管毒性の中で最も致死率が高いため、予防・治療薬の開発が急務である。新薬の開発には、動物モデルが不可欠であるが、これまで ICI 関連心筋炎における簡便かつ再現性に優れた実験モデルが確立しておらず、治療法の開発や病態の解明が進んでいなかった。本研究では免疫チェックポイント分子である PD-1 をノックアウトさせたマウスに心筋炎誘発剤を用いて ICI 関連心筋炎の実験モデルを作成し、ヒトにおける ICI 関連心筋炎の病態を模倣できているか評価した。

【方法】 心筋炎誘発剤として心筋ミオシンペプチドを雄性、8週齢 BALB/c の野生型および PD-1KO マウスに0週目と1週目に皮下投与した。初回ミオシン投与から3週後に解剖を行い、心筋炎の発症の有無を評価した。採取した心臓より心筋組織の組織標本を作製後、各種染色を行い、病理組織学的評価および画像解析を行った。さらに炎症、繊維化マーカーに関連する遺伝子発現をリアルタイム PCR により解析した。

【結果】 HE 染色の結果、ミオシン投与は PD-1KO マウスにおいて、心筋組織への免疫細胞浸潤を増加させた。さらにマッソントリクローム染色の結果、ミオシン投与は PD-1KO マウスにおいて心筋の繊維化を進行させた。次にヒトにおける浸潤リンパ球のサブセットとして確認されている CD4⁺、CD8⁺ 細胞の関与を蛍光免疫染色により検討した結果、ミオシン投与 PD-1KO マウスの心臓において CD4⁺、CD8⁺ 細胞の浸潤を確認した。

リアルタイム PCR の結果、ミオシン投与は PD-1KO マウスにおいて心臓における IL-6 や IL-1 β といった炎症性サイトカインや Col1A1 や TGF β といった線維化マーカーの遺伝子発現を増加させる傾向が見られた。

【考察】 PD-1KO マウスに心筋炎誘発剤ミオシンを投与することで、ICI 関連心筋炎の病態解明及び治療薬開発が可能で、簡便かつ再現性のある心筋炎を発症させることができるモデルを作製することができた。今後、本モデルを用いた ICI 関連心筋炎の新規予防薬・治療薬の開発が期待される。

A series of horizontal dashed lines spanning the width of the page, providing a template for writing or drawing.

一般演題

口頭発表

ポスター発表

光音響イメージングによる心臓におけるカルシウム動態の計測

○村上 慎吾¹⁾、興野 大輝¹⁾、松崎 亮太¹⁾、川田 大智¹⁾、三上 飛龍¹⁾、
庄司 一郎¹⁾、黒木 菜保子²⁾、森 寛敏³⁾、鈴木 宏明⁴⁾、中原 直哉⁵⁾

1)中央大学 理工学部 電気電子情報通信工学科、2)お茶の水女子大学 理学部 化学科、

3)中央大学 理工学部 応用化学科、4)中央大学 理工学部 精密機械工学科、

5)東京慈恵会医科大学 医学部 分子生理学講座

光音響イメージングは生命科学分野での新しいイメージング手法として近年注目されている。光音響イメージングでは生体組織内の光吸収体に短パルスレーザーを照射することで発生する熱弾性膨張に伴う超音波を計測するが、超音波の散乱は光よりも小さいため、従来の蛍光イメージングでは計測不可能だった深部領域の計測が可能である。光音響イメージングは今まで血管などの形態の測定に使われることが多かったが、光音響イメージングによる新たな機能的計測手法を確立するために、我々は光音響イメージングでは取り扱われていなかった計測対象であるカルシウム動態の計測手法を開発してきた。まず初めに、我々はカルシウム依存的な吸光試薬からの光音響効果を計測するシステムを構築した。このシステムでは、近赤外線短パルスレーザー光がチューブ内に内封されたカルシウム溶液とカルシウム濃度依存的な吸光試薬に照射され、光音響効果により発生した超音波が計測された。このシステムにより、既存の吸光試薬でのカルシウム濃度と光音響効果の関係性を確認することができた。次に、断面のみを励起させる薄いシート状のレーザーによる光音響イメージング手法を開発し、リポソームに内包させた吸光試薬を灌流させることで、灌流下のウシガエル的心臓のカルシウム動態の計測を行った。カルシウム濃度の変化を反映したと考えられ、心電図とも同期した光音響信号を計測することができた。さらに、量子化学的手法により、既存のカルシウム濃度依存的な吸光試薬の改良の理論的な検討を行い、将来的なカルシウム濃度依存的な新規吸光試薬の候補構造を絞れることを確認した。我々が開発した新規手法により、灌流下の心臓の断面からのカルシウム動態を計測できるようになると考えられ、脳深部のカルシウム動態の計測への応用も期待される。

糖尿病発症早期におけるトラスツズマブ心毒性の分子メカニズム

○三上 義礼¹⁾、岩瀬 奎輝¹⁾、大島 大輔¹⁾、山澤 徳志子²⁾、富田 太一郎¹⁾、
鄭 有人¹⁾、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) 東京慈恵会医科大学 基盤研究施設

【背景】 がん薬物療法に伴う心血管毒性の危険因子のひとつに糖尿病が挙げられる。我々は、糖尿病モデルマウスを用いて、糖尿病性心筋症発症の早期に心筋線維化や左室収縮機能障害に先行して左室拡張機能障害が起こることを見出した。そこで糖尿病発症早期の左室拡張機能障害および抗がん剤の心毒性のリスク上昇に心保護因子の減少が関与するとの仮説を立てた。本研究では、この仮説を検証し、糖尿病性心筋症発症早期における抗がん剤の心機能に対する影響の解明を目的として研究を行った。

【方法】 8週齢の C57BL/6J 雄マウスにストレプトゾトシン (STZ) を投与し、1型糖尿病モデルマウス (STZ 群) を作製した。STZ 投与4週後に心エコー、生化学的解析、免疫組織化学染色、電子顕微鏡解析を実施した。

【結果】 心保護因子のレベルについて解析したところ、Neuregulin-1 (NRG1) の血中濃度がコントロール群に比べ STZ 群において有意に増加していた。NRG1 の発現は心室、肝臓、腎臓において上昇していた。そこで、NRG1 発現上昇の意義を解明するために、NRG1 の受容体 ErbB2 (HER2) に対する分子標的薬トラスツズマブ (TRZ) の影響を検討した。コントロール群に TRZ を投与したところ、拡張機能、収縮機能ともに変化が認められなかった。一方、STZ 群に TRZ を投与した (STZ-TRZ) 群では左室駆出率が低下し、左室収縮機能障害が顕在化した。NRG1-ErbB2 シグナル下流の Akt-Ser⁴⁷³ のリン酸化レベルがコントロール群に比べ STZ 群で有意に低下しており、STZ-TRZ 群ではさらに低下していた。心室筋細胞の興奮収縮連関に関わる蛋白質の発現や局在を検討したところ、コントロール群では TRZ の影響は認められなかったのに対し、STZ-TRZ 群では Ca_v1.2 の発現低下および T 管膜への局在性の低下が認められた。よって、Ca_v1.2 の発現と局在性は NRG1-ErbB2-Akt シグナルを介して維持されており、その遮断は収縮機能障害を起こすと考えられる。さらに心室筋の微細形態を解析したところ、サルコメア長は STZ 群で短縮しており、STZ-TRZ 群では伸長していた。また、STZ 群と STZ-TRZ 群において T 管が拡大していた。以上の結果から、TRZ は健常な個体の心筋機能には影響のない投与量であっても、糖尿病の個体においては Ca²⁺ シグナル不全や形態学的異常を来し、左室収縮機能障害を引き起こすことが示唆された。

【結論】 糖尿病性心筋症の早期において、臓器連関を介した NRG1 による代償機構により左室収縮機能が維持されており、糖尿病の背景での TRZ の投与は NRG1-ErbB2-Akt シグナル阻害から左室収縮機能障害を引き起こすと考えられる。糖尿病患者に対するトラスツズマブ投与は、ErbB2 シグナル阻害による糖尿病性心筋症の発症リスクを高める可能性が示唆された。

IV型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖分解断片 arresten は connexin 43のリモデリング制御を介してラット虚血再灌流誘発心室性不整脈を抑制する

○岡田 宗善、丹羽 亮太、藤岡 友星、大谷 紘資、山脇 英之
北里大学 獣医学部 獣医薬理学研究室

【背景および目的】 虚血再灌流 (ischemia/reperfusion ; I/R) 障害が誘発する心室性不整脈は、急性心筋梗塞に対する再灌流療法において問題となる。心筋細胞間の gap junction 構成タンパク質 connexin 43 (Cx43) の分解、側方化などのリモデリングは I/R による不整脈発症要因のひとつと捉えられている。近年、細胞外基質の受容体として働く integrin の下流シグナル活性化が Cx43 のリモデリング制御を介して I/R 誘発心室性不整脈を抑制することが報告された。Arresten は IV 型コラーゲン $\alpha 1$ 鎖の C 末端分解断片であり、integrin $\alpha_1\beta_1$ に結合し機能する生理活性物質である。そこで本研究は arresten が integrin を介して I/R 誘発心室性不整脈を制御するという仮説を検証した。

【方法】 麻酔下の雄性 Wistar ラットの伏在静脈より recombinant rat arresten (8 $\mu\text{g}/\text{kg}$) または溶媒 (リン酸緩衝液) を虚血 5 分前に、integrin $\alpha_1\beta_1$ 拮抗薬 obtustatin (8 nmol/kg) を arresten 投与 5 分前に前投与した。左冠動脈前下行枝を一時的に結紮し 10 分間の虚血状態とした後、結紮を解放することで I/R 刺激を与えた。I/R 刺激後 10 分間の心電図における心室性期外収縮、心室頻拍 (ventricular tachycardia ; VT) や心室細動 (ventricular fibrillation ; VF) の記録から、不整脈スコア、VT および VF の発生率、心室性不整脈 (VT+VF) 持続時間を解析した。I/R 障害領域を含む心臓組織を採材し、免疫蛍光染色で Cx43 の局在を、Western blotting で Cx43 のリン酸化を検討した。

【結果】 Arresten は I/R 誘発心室性不整脈ラットにおいて、不整脈スコアを改善、VT および VF 発生率を抑制、心室性不整脈持続時間を短縮し、これらの抗不整脈作用を integrin $\alpha_1\beta_1$ 拮抗薬 obtustatin は解除した。Arresten は I/R 障害領域において Cx43 の側方化を抑制し、これを obtustatin は解除した。Arresten は I/R 障害領域において、Cx43 リモデリングに関わる Cx43 (Ser368) リン酸化を有意に抑制し、Cx43 (Ser373) リン酸化を抑制する傾向を示した。Obtustatin は arresten による Cx43 (Ser368) リン酸化抑制作用を解除したが、Cx43 (Ser373) リン酸化には影響を及ぼさなかった。

【考察】 本研究において arresten が integrin $\alpha_1\beta_1$ を介して Cx43 (Ser368) のリン酸化による側方化を阻害し、I/R 誘発心室性不整脈を抑制することが示唆された。

Functional Testing of Human iPSC-derived 3D Cardiac Tri-culture Microtissues or Cardio Spheres

○芝田 篤史¹⁾、Carlson Coby²⁾、Himmerich Sarah²⁾、Livingston Megan²⁾、Beardsley Nathaniel²⁾、Meyer Nathan²⁾、Fiene Rebecca²⁾、Vaidyanathan Ravi²⁾、Rieger-Silverman Cara²⁾

1) 富士フイルム和光純薬株式会社、2) FUJIFILM Cellular Dynamics Inc.

成人の心臓は、全身に血液を送り出すために高度な制御を行う複雑な臓器である。心臓組織は心筋細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞、平滑筋細胞などをはじめとした、様々な種類の細胞によって構成される。その中でも、心筋細胞は心臓の全体積中約 75 % を占めているが、細胞数としては 40～50 % を占めるに過ぎない。また、近年の文献では、3D 培養した心筋のスフェロイドである「心筋球」が、従来の 2D 培養心筋と比較して細胞成熟と機能活性が促進されており、実際の心臓生理をより忠実に模倣することが報告されている。そのため、より生体の心臓に近い条件を *in vitro* で再現するためには、心臓を構成する細胞種で心筋球を作成する必要がある。本研究では、同一ドナー由来のヒト iPSC 細胞から分化した心筋細胞、心臓線維芽細胞、および血管内皮細胞を超低付着性 (ULA) プレート内で三者共培養することで作製した心筋球である、iCell CardioSpheres の形態面、機能面について検証した。三種の細胞は播種後 48 時間以内でスフェロイド形成をはじめ、播種後 4～5 日後には自発的かつ規則的な収縮を始めた。また、形態面の検証として、形成された心筋球に対して免疫染色を行い、三種の構成細胞がどのような分布でスフェロイドを形成しているかを確認した。これに関連して、三者共培養時、心筋細胞単培養時、そして心筋細胞と血管内皮細胞の共培養時とでスフェロイド形成過程を測定した。その結果、三者培養時が最も早期にスフェロイドを形成することが示された。

次に、機能面の検証として、iCell CardioSpheres の薬物感受性を調べるために各種化合物を処置後、カルシウム動態分析を行った。まず初めに、hERG チャンネル拮抗薬とカルシウムチャンネル拮抗薬を処置したところ、拮抗薬の濃度依存的にカルシウム波形の減少を確認することができた。他にも、ドブタミン、エピネフリン、イソプロテレノールなどの低分子強心薬を処置しカルシウム動態を観察すると、コントロールと比較して振幅および頻度が有意に増加した。これらの結果から、iCell CardioSpheres は心臓組織に対する化合物の影響をハイスループットに測定することができ、創薬研究速度を加速する *in vitro* モデルとして有用であることが分かった。

生体心臓において組織マクロファージが存在し、心臓の電気活動に関与することが知られている。そこで、本研究は、iCell CardioSpheres とマクロファージの共培養によって、さらに複雑で相補的な機能を持つヒト生体心臓組織に近い *in vitro* モデルの構築も試み、カルシウムチャンネル活性化剤に対する感受性が認められたことも、報告する。

PRMT5によるp300のメチル化と ヒストンアセチルトランスフェラーゼ活性亢進を介した 心筋細胞肥大促進機構

○刀坂 泰史¹⁾²⁾³⁾、戸嶋 未来斗¹⁾、鳴田 竜也¹⁾、川瀬 悠斗¹⁾、浜辺 俊秀¹⁾、
砂川 陽一¹⁾²⁾³⁾、長谷川 浩二²⁾、森本 達也¹⁾²⁾³⁾

1) 静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野、

2) 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

【目的】 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と、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、心筋細胞肥大および心臓線維化に対する 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、PRMT5 阻害剤の薬理作用と心肥大に対する作用機序は不明である。そこで本研究では、PRMT5 選択的阻害剤である EPZ015666 (EPZ) の心不全に対する薬理作用と PRMT5 による心筋細胞肥大促進メカニズムを明らかにすることを目的とする。

【方法・結果】 圧負荷による心不全を誘導する大動脈縮窄手術 (TAC) を施し、EPZ を 8 週間経口投与した。手術 8 週間後、心臓超音波検査を行った結果、TAC により心機能が低下していたが、EPZ 投与群では心機能が有意に改善していた。さらに心臓を摘出し、心筋細胞面積を測定した結果、TAC 群に比べて EPZ 投与群で有意に減少した。また qPCR 法にて心肥大関連遺伝子の発現量を検討した結果、TAC によって亢進した心肥大マーカーの発現は EPZ 投与群で有意に減少した。次に新生児ラット初代心筋細胞において、EPZ 処理による心筋細胞肥大を検討した結果、フェニレフリンにより亢進した心筋細胞肥大は EPZ 処理群で有意に抑制した。当研究室の先行研究にて、p300 のヒストンアセチルトランスフェラーゼ (HAT) 活性が心筋細胞肥大到重要であることを明らかにしている。そこで次に PRMT5 と p300 の相互作用および HAT 活性との関連性を検討した。HEK293T 細胞に PRMT5 と p300 を過剰発現し、免疫沈降-ウェスタンブロットを行った結果、p300 と PRMT5 との結合が確認された。PRMT5 と p300 断片のリコンビナントタンパク質を作製し、PRMT5 は p300 をメチル化するかどうかを検討した。その結果 PRMT5 は p300 断片をメチル化した。さらに in vitro HAT アッセイを行った結果、PRMT5 と p300 の共発現により HAT 活性の亢進が認められた。

【考察】 本研究結果より PRMT5 阻害剤が心筋細胞肥大を改善する作用機序として、p300 の HAT 活性を制御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。

CPVT モデルマウスの不整脈と心機能に対する
RyR2 特異的抑制薬の効果

○呉林 なごみ¹⁾、児玉 昌美¹⁾²⁾、村山 尚¹⁾、小西 真人¹⁾、杉原 匡美³⁾、
石田 良典⁴⁾、黒川 洵子²⁾、影近 弘之⁴⁾、櫻井 隆¹⁾

1) 順天堂大学 医学部 薬理学、2) 静岡県立大学 薬学部 生体情報分子解析学、

3) 順天堂大学 医学部 臨床検査医学、4) 東京科学大学 総合研究院 生体材料工学研究所

2型リアノジン受容体 (RyR2) の変異による活性の異常亢進は、カテコラミン誘発性多型性心室頻拍 (CPVT) をはじめとする異所性不整脈疾患の原因となる。これらの不整脈に対し、既存の抗不整脈薬 (β ブロッカー、Na チャネル阻害薬、Ca 拮抗薬) は、効果が不十分な事があり、また心臓内伝導性や収縮能を低下させるおそれがあるため、より優れた治療薬が求められている。RyR2 活性の異常亢進によって起こる不整脈に対しては、RyR2 活性を抑える薬が有効と考えられるが、まだそのような治療薬は存在しない。我々は最近 RyR2 特異的な活性抑制薬 (Ryanozole TMDJ-035) (Ishida et al., Eur J Med Chem, 2023) を開発した。今回は Ryanozole の RyR2 変異 CPVT モデルマウスにおける不整脈と心機能に対する効果について報告する。[3H] リアノジン結合法により調べたところ、Ryanozole は、高 Ca²⁺ 濃度に比べ Ca²⁺ 低濃度においてより効果的に RyR2 活性を抑制した。Ryanozole は CPVT モデルマウスの単離心筋における Ca²⁺ spark や Ca²⁺ wave を効果的に抑制したが、活動電位誘発性 Ca²⁺ トランジエントはほとんど抑制しなかった。また、Ryanozole は、効果的にアドレナリン誘発性不整脈および日常活動誘発性不整脈を著名に抑制した。しかし心機能、心臓内興奮伝導、筋機能に悪影響を及ぼさなかった。以上より、Ryanozole は抗不整脈薬の新規候補として非常に有望だと考えられる。

核酸誘導体コアクロルによる肺高血圧改善効果

○倉原 琳¹⁾、李 小東¹⁾、李 高鵬¹⁾、塚本 郁子²⁾、平野 勝也¹⁾

1) 香川大学 医学部 自律機能生理学、2) 香川大学 医学部 法医学

【研究背景】 肺高血圧症は、肺動脈過収縮・平滑筋細胞の過剰増殖による肺血管の進行性狭窄を特徴とする難治性疾患であり、代償機構として血管新生が観察される。現行の肺高血圧治療薬は肺動脈過収縮をターゲットにした血管拡張薬が中心に使用されている。PPAR γ co-activator 1 α (PGC-1 α) を介する血管新生促進・細胞老化の抑制が肺高血圧を改善することが報告されている。核酸誘導体コアクロル (COA-Cl) は内皮細胞や線維芽細胞において、PGC-1 α や vascular endothelial growth factor (VEGF) を活性化し、血管新生作用をもつことが報告されている。本研究では COA-Cl による肺高血圧改善効果を評価した。

【方法】 モノクロタリン (60 mg/kg) 皮下注射にて肺高血圧ラットモデルを作製した。手術検体から摘出した肺動脈を用いて、COA-Cl が収縮におよぼす効果を観察した。肺高血圧患者由来肺動脈平滑筋細胞およびマクロファージ RAW264.7 細胞における PGC-1 α および VEGF の発現に及ぼす COA-Cl の作用を定量 PCR で検討した。

【結果】 モノクロタリン皮下注後11日目から肺高血圧モデルラットへ COA-Cl 15 mg/kg/day を10日間経口投与すると、肺動脈・右心室リモデリングが改善された。COA-Cl はトロンボキサン誘導体 U46619 によるヒト肺動脈の収縮を抑制した。肺高血圧患者由来肺動脈平滑筋細胞および RAW264.7 細胞において、100 μ M COA-Cl で24 h 処理すると、PGC-1 α および VEGF の mRNA の発現を有意に促進した。

【考察】 COA-Cl は肺動脈平滑筋細胞やマクロファージにおいても血管新生分子の発現を亢進させ、肺動脈収縮抑制作用を介して肺高血圧を改善する可能性がある。

利益相反：なし

急激な高血圧を模した伸展刺激による血管平滑筋細胞死におけるオートファジー関連因子の役割について

○趙 晶¹⁾、中平 毅一¹⁾、京谷 陽司¹⁾、中村 修平²⁾、吉栖 正典¹⁾

1) 奈良県立医科大学 医学部・薬理学講座、2) 奈良県立医科大学 医学部・生化学講座

【背景】 高血圧に伴う伸展刺激は、血管平滑筋細胞 (vascular smooth muscle cells : VSMCs) の増殖、アポトーシスなどを誘導し、血管リモデリングを促進する。これにより、動脈解離や動脈瘤破裂などの重大な血管疾患が引き起こされる。さらに、血管リモデリングが関与する血管疾患においては、VSMCs の増殖および細胞死におけるオートファジーの関与が示唆されており、病態進展にもオートファジーが役割を果たしている可能性がある。我々の先行研究で、高血圧を模した急激な伸展刺激を VSMCs に加えると、時間依存的に細胞死が誘導されることが確認された。また、この細胞死が MAP キナーゼ経路に依存していることを明らかにした。さらに cDNA マイクロアレイを用いた遺伝子発現解析により、核内受容体 NR4A1 の発現が顕著に増加していた。また、NR4A1 の伸展刺激による血管平滑筋細胞死における役割を解析したところ、オートファジー関連因子 p62 の発現変動が認められた。これらのことから、NR4A1 およびオートファジー関連因子が、伸展刺激に誘発される動脈解離の発症機構にどのように関与しているかを明らかにするため、さらなる実験的検証を行った。

【方法】 ラット大動脈平滑筋細胞に機械的伸展刺激をかけ、細胞死を誘発するモデルを確立した。伸展刺激による血管平滑筋細胞死における NR4A1 の役割は、MTT および LDH アッセイを用いて評価した。また、マウス腹部大動脈縮窄 (abdominal aortic constriction : AAC) によって高血圧モデルを作製し、このモデルを用いて NR4A1 およびオートファジー関連因子の機能的関与をウェスタンブロッティングおよび組織免疫蛍光染色法にて解析した。

【結果】 NR4A1 阻害剤の前処理によって、伸展刺激依存性の血管平滑筋細胞死が増悪することが確認された。さらに、伸展刺激後2時間で、オートファジーのマーカーである LC3-I から LC3-II への変換が観察され、その2時間後には p62 の発現が低下した。また、AAC モデルマウスにおける in vivo 解析では、AAC 作製9時間後の中枢側大動脈において p62 および NR4A1 の発現が増加していることが確認された。

【結論】 血管平滑筋細胞において、NR4A1 の発現が伸展刺激により誘導され、伸展刺激による細胞死に対して保護的な役割を果たすことが示唆された。また、高血圧に起因する伸展刺激によって引き起こされる血管平滑筋細胞死とオートファジーが密接に関連していることが確認された。オートファジーは、高血圧による血管平滑筋細胞死に関与する重要な調節因子である可能性が高く、その適切な制御が動脈解離などの心血管疾患の病態進行を抑制する治療ターゲットとなることが期待される。

Nardilysin in vascular smooth muscle cells controls blood pressure via the regulation of calcium dynamics

○Mend Amar Batbaatar¹⁾²⁾, Mikiko Ohno²⁾, Kiyoto Nishi²⁾,
Shinya Ikeda²⁾, Eiichiro Nishi²⁾

1) National Cerebral and Cardiovascular Center,

2) Department of Pharmacology, Shiga University of Medical Science

Blood pressure is a crucial physiological parameter, and its abnormalities can cause a variety of health problems. We have previously reported that mice with systemic deletion of nardilysin (NRDC), an M16 family metalloprotease, exhibit hypotension. In this study, we aimed to clarify the role of NRDC in vascular smooth muscle cell (VSMC) by generating VSMC-specific *Nrdc* knockout (VSMC-KO) mice. Our findings revealed that VSMC-KO mice also exhibit hypotension. Aortas isolated from VSMC-KO mice exhibited a weakened contractile response to phenylephrine, accompanied by reduced phosphorylation of myosin light chain 2 and decreased rhoA expression. VSMC isolated from VSMC-KO aortas showed a reduced increase in intracellular Ca²⁺ concentration induced by α -stimulants. These findings suggest that NRDC in VSMC regulates vascular contraction and blood pressure by modulating Ca²⁺ dynamics.

ナルディライジンによる肝細胞・褐色脂肪組織連関の解明

○西 清人¹⁾、岩崎 広高¹⁾²⁾、池田 真也¹⁾、大野 美紀子¹⁾、西 英一郎¹⁾

1) 滋賀医科大学 薬理学講座、

2) UCLA Department of Medicine, Division of Endocrinology

我々は、M16ファミリーに属するプロテアーゼ、ナルディライジン (NRDC) が血管平滑筋細胞において血圧を、膵β細胞においてインスリン分泌を、脂肪細胞においてエネルギー代謝をそれぞれ制御することを明らかにしてきた。これらの臓器と並んで、肝臓もメタボリックシンドロームにおいて重要な役割を果たす事が知られているが、肝臓におけるNRDCの役割は不明であった。

まず、肝臓におけるNRDCの発現をみたところ、絶食で亢進、摂食や高脂肪食負荷により低下し、肝臓のNRDC発現は栄養状態に応じて変化することがわかった。次に、肝細胞特異的NRDC欠損マウス(LKO)を樹立し高脂肪高ショ糖食を給餌した肥満モデルを解析したところ、LKOでは有意に肥満が抑制され、耐糖能やインスリン抵抗性も改善した。そのため肥満の抑制に着目し、摂食量とエネルギー消費量について解析を進めた。すると、摂食量に有意な差を認めなかった一方で、エネルギー消費の指標となる酸素消費量がLKOで増加しており、エネルギー消費の亢進によって肥満が抑制されていると考えられた。さらに、LKOの褐色脂肪組織(BAT)において脂肪蓄積量の減少や熱産生関連遺伝子(UCP1など)の発現上昇を認める一方で、運動量には差を認めなかった。そのため、LKOにおける酸素消費量の増加はBAT熱産生の亢進によるものと考えられた。

肝細胞BAT連関の詳細を明らかにするため、肝臓の遺伝子発現を網羅的に解析したところ、BAT熱産生を亢進させるヘパトカインであるFGF21の発現がLKO肝臓において亢進し、血中FGF21濃度も上昇していた。そのため、LKOと対照マウスに肝臓特異的FGF21ノックダウンを行ったところ、LKOの酸素消費量増加はキャンセルされた。現在、NRDCによるFGF21発現制御機構について種々の解析を行っており、NRDCが転写調節とmRNA分解の2つの経路を介してFGF21の発現を制御することが示唆されている。

以上の結果から、肝細胞のNRDCは全身の栄養状態を感知し、FGF21発現の調整を介してBATの活性やエネルギー代謝を制御していることが示唆された。

急性冠症候群の発症早期診断における
血清ナルディライシン測定の意義

○大野 美紀子¹⁾、塩見 紘樹²⁾、馬場 理²⁾³⁾、矢野 真理子⁴⁾、相澤 卓範²⁾、
中野・松村 有起子²⁾、山上 新太郎²⁾、加藤 雅史⁵⁾、大家 理伸⁶⁾、
陳 博俊⁷⁾、長央 和也⁸⁾、安藤 健児⁴⁾、横松 孝史⁵⁾、門田 一繁⁶⁾、
胡内 一郎⁷⁾、稲田 司⁸⁾、大鶴 繁⁹⁾、森本 剛¹⁰⁾、木村 剛²⁾、西 英一郎¹⁾

1) 滋賀医科大学 医学部 薬理学講座、2) 京都大学大学院 医学研究科 循環器内科学講座、
3) 京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構、4) 小倉記念病院 循環器内科、
5) 三菱京都病院 心臓内科、6) 倉敷中央病院 循環器内科、7) 済生会野江病院 循環器内科、
8) 大阪赤十字病院 循環器内科、9) 京都大学大学院 医学研究科 救急医療講座、
10) 兵庫医科大学 社会医学講座

急性冠症候群(ACS)は、心筋梗塞(MI)と不安定狭心症(UA)からなる冠動脈疾患である。高感度心筋トロポニン(hs-Tn)の上昇により定義されるが、発症後hs-Tnが上昇するまでに数時間を要するため、早期発症ACSの診断には困難が伴う。本研究は、ACSにおける血清ナルディライシン値(NRDC)の診断能を評価することを目的とした。研究は2つのコホートから成り、第I相コホートは胸痛で救急外来を受診した435例(ACS155例:35.6%)、第II相コホートは胸痛で冠動脈造影を受けた486例(ACS418例:86.0%)である。全コホートを通じて発症24時間以内に受診した680例のうち、466例(68.5%)がACSと診断された。ACS患者の血清NRDC値は、非ACS患者よりも有意に高かった。発症後6時間以内のACS症例におけるNRDCの感度はhsTnIよりも高く、発症後1時間以内のNRDCのAUCはhsTnIを上回った(0.718対0.633)。hsTnI陰性症例(680例中300例:44.1%)のうち、ACSと診断された136例(45.3%)において、NRDCの感度は73.5%、NPVは65.7%だった。血清NRDCはhsTnIと同時に測定することで、ACSの早期診断において補助的な役割を担うことが示された。

可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬ベルイシグアトと
リオシグアトが循環動態ならびに血管弾性に与える影響

○永澤 悦伸¹⁾、千葉 達夫¹⁾²⁾、佐藤 啓¹⁾³⁾、佐久間 清¹⁾²⁾、川上 聡士¹⁾³⁾、
谷戸 翼¹⁾⁴⁾、猪瀬 柊斗¹⁾、相本 恵美¹⁾、高原 章¹⁾

1) 東邦大学 薬学部 薬物治療学、2) 東邦大学医療センター大橋病院 薬剤部、

3) 東邦大学医療センター佐倉病院 薬剤部、4) 東邦大学医療センター大森病院 薬剤部

【背景】 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬は、一酸化炭素 (NO) の受容体である sGC への直接刺激と内因性 NO に対する sGC の感受性を高める作用により cGMP の産生を促進し血管を拡張させる薬物群であり、近年では肺高血圧症や慢性心不全の治療に使用されている。麻酔ウサギを用いたこれまでの検討で、sGC のリガンドである NO を供与する nitroglycerin は、血圧と下肢血管抵抗を低下させ、血管弾性に対しては大動脈領域では影響を与えないが大動脈領域では低下させる作用を有することを確認している。本研究では、sGC 刺激薬の動脈血管に対する作用特性を明確にするために、過剰発現実験系におけるラット sGC 刺激作用の力価が異なる vericiguat (EC_{50} : 1,000 nM) と riociguat (同実験系での EC_{50} : 180 nM) を用い、両薬物が循環動態ならびに血管弾性能に与える影響を、麻酔ウサギを用いて検討した。

【方法】 Isoflurane 麻酔下の NZW ウサギより心電図、心音図ならびに大腿動脈血流量を記録した。右上腕動脈、左総腸骨動脈起始部および右脛骨動脈の血圧を同時測定し、大動脈分岐部を境界点とした大動脈領域と大腿動脈領域の区間毎の脈波伝播速度を CAVI 測定法に基づき計測し、血管弾性能の指標である β 値を動脈領域別に (aortic β と femoral β) 算出した。Vericiguat または riociguat (いずれも 10, 30, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$) を静脈内にボラス投与し、投与開始 20 分後まで各指標の変化を観察した。

【結果】 Vericiguat は、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量から心拍数を増加させ、血圧を低下させた。また、30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で下肢血管抵抗を低下させた。100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量では aortic β を上昇させ、下肢血管抵抗は減少傾向を認めた。いずれの用量でも femoral β を変化させなかった。Riociguat は 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上の用量から血圧と下肢血管抵抗を低下させた。30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量から aortic β を上昇させ、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量で心拍数を増加させた。いずれの用量でも femoral β を変化させなかった。

【結論】 Vericiguat と riociguat で示された血圧と下肢血管抵抗の低下の作用出現用量の違いは、各薬物の sGC 刺激作用の力価に応じた細動脈の拡張作用を反映していると考えられた。血管弾性能に対して、両薬物は大腿動脈領域では影響を与えなかった一方で、大動脈領域では低下させたことから、sGC 刺激薬は nitroglycerin とは異なった作用特性を有することが明らかとなった。

女性ホルモン代謝産物による肺血管リモデリング制御機構の解明

○山村 彩、Alamgir Hossain、高橋 理恵、佐藤 元彦
愛知医科大学 医学部 生理学

肺高血圧症の分類における第1群であり、最も典型的な臨床像を示す肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺血管の過度な収縮 (攣縮) と肥厚・線維化 (リモデリング) によって発症する難病である (指定難病86)。本邦における疫学調査によると、PAH 患者は20～60歳に分布し、30歳代がピークとなる。また、PAH 患者の男女比は1:3で女性に多く、特に若年女性における重症化率が高いことが特徴である。一部の PAH は、結合組織病 (膠原病) に合併して発症することも知られている。膠原病患者の男女比は1:9で女性に多く、特に20～40歳代の発症率が高い。PAH と膠原病は、「性差」「線維化」「炎症」という共通点をもつ疾患である。これまでの研究において、PAH 患者および PAH モデル動物由来の肺動脈平滑筋細胞において、カルシウム感受性受容体 (CaSR) が高発現し、その機能増強が PAH の病態形成に関与していることを明らかにした。次に、PAH 患者に女性が多い原因を解明するため、DNA マイクロアレイ解析や RNA シークエンス解析を用いて、PAH の病態形成に関与する分子を探索した。その結果、PAH 患者由来の肺動脈平滑筋細胞において、女性ホルモン代謝や線維化、炎症に関連し、発現が変動する分子として、Hippo シグナル経路と新たな転写因子を同定した。これらの分子について、女性ホルモンによる発現変動を解析した結果、一部の女性ホルモン代謝産物が時間依存的にこれらの分子の活性を制御することが示された。さらに、その転写因子が CaSR の発現や機能を調節し、細胞増殖にも影響を与えていることが明らかになった。以上の結果は、Hippo シグナル経路および関連分子が、PAH の新たな創薬ターゲットになることを示唆している。

CCR4-NOT 複合体による脱アデニル化制御を介した急性肺傷害抑制作用の解析

○山口 智和¹⁾、小澤 諒¹⁾²⁾、湊 隆文¹⁾、星崎 みどり³⁾、福田 雅幸²⁾、
今井 由美子³⁾、久場 敬司¹⁾

1)九州大学大学院 医学研究院 薬理学分野、

2)秋田大学大学院 医学研究院 歯科口腔外科学講座、

3)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

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) / 急性肺傷害 (ALI) は肺の急性炎症により重篤な呼吸不全を生じた病態であり、発症の誘因はウイルス感染、敗血症、誤嚥、外傷など多岐にわたる。著しい炎症細胞の浸潤と滲出液で満たされた肺浮腫を生じた状態が終末像であるが、そこに至る分子機序には不明な点が多い。CCR4-NOT タンパク質複合体は、poly (A) 鎖の消化 (脱アデニル化) を介した mRNA 分解、及び転写や翻訳制御を介して広範な遺伝子発現調節に関与する。In vitro の解析から炎症遺伝子の mRNA 分解に同複合体が寄与することが報告されていたが、ARDS/ALI の病態機序における働きは不明であった。本研究では、複合体の構造安定性に必須である CNOT3 のヘテロ遺伝子欠損 (Cnot3 Hetz) マウスを用い、塩酸吸入誘導性 ALI (誤嚥性肺炎モデルマウス) の病態評価を行った。Cnot3 Hetz マウスでは野生型マウスに比べ、塩酸吸引後の肺水腫の増悪と Il1b, Nos2 mRNA を含む炎症遺伝子の発現増加を伴う重篤な肺傷害を認め、CNOT3 が ALI の病態機序において肺保護的な役割を果たす可能性が示唆された。意外にも肺組織における CNOT3 タンパク質の発現は肺の間質部分に顕著であったため、線維芽細胞における炎症制御に働いている可能性が考えられた。そこで、受精後 13.5 日目の Cnot3 Hetz マウス胎児よりマウス線維芽細胞 (MEF) を単離し、LPS 刺激に対する炎症遺伝子の発現誘導を観察した。その結果、野生型の MEF と比べ、Cnot3 Hetz MEF においても Il1b, Nos2 mRNA の顕著な発現上昇を認め、MEF においても ALI 肺と共通した Cnot3 による炎症制御メカニズムの存在が推測された。Actinomycin D 処理による mRNA 半減期解析から Cnot3 Hetz MEF では Il1b, Nos2 mRNA が安定化していることがわかった。一方で、Il1b mRNA は転写レベルでも発現が亢進しており、その制御因子を探索した結果、Cnot3 Hetz MEF では免疫細胞分化に重要な役割を担う転写因子 SPI1 (PU.1) の mRNA が安定化し、mRNA 量及びタンパク質発現量が増加することで Il1b の転写が亢進していることがわかった。以上の結果から CNOT3 は Il1b, Nos2, Spi1 mRNA の発現抑制を介して、急性肺傷害の重症化阻止に重要な役割を果たすことが明らかとなった。実際に、PU.1 阻害剤である (DB1976) の投与は急性肺傷害に対して重症化抑制効果を認めており、今後 ARDS/ALI 重症化を予防するための治療薬の確立に、CNOT3 の機能調節薬及び PU.1 阻害剤が応用されることが期待される。

大腸炎モデルマウスにおける浸透圧物質・尿素の役割の検討

○北田 研人、Kundo Netish Kumar、藤澤 良秀、西山 成
香川大学 医学部 薬理学

腸は水分を吸収する重要な器官であり、大腸炎などの腸管障害下では、下痢による体液喪失が生じる。我々は、大腸炎モデルマウスを用いた検討により、下痢による体液喪失は体液保持機構や血圧を変化させることを最近報告した。特に、生体内で水分保持作用を有する浸透圧物質・尿素の産生亢進や腎臓における尿素蓄積（水再吸収亢進による尿量抑制）が生じることを見出している。しかしながら、大腸炎下の体液保持における尿素の役割は不明である。本研究では、尿素産生酵素（アルギナーゼ）阻害薬および尿素トランスポーター阻害薬を用いて、大腸炎モデルマウスの体液保持における尿素の役割を検討した。

雄性 C57BL6J マウスに3% デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) を飲水投与し、大腸炎モデルを作製した。また、アルギナーゼ阻害薬 (nor-NOHA, 40mg/kg/day, i.p.)、尿素トランスポーター阻害薬 (DMTU, 50mg/kg/day, i.p.)、あるいはその溶媒 (vehicle) を同時投与した。

DSS 投与7日後、大腸炎マウスは全身水分量の減少と同時に、全身乾燥重量の顕著な低下も認められた。大腸炎マウスは、全身水分量 (ml) よりも、乾燥重量 (g) の減少率の方が大きいため、乾燥重量当たりの相対的な全身水分含量 (ml/g) はむしろ増加した。また、DSS 投与7日後の大腸炎マウスでは、腎髄質の尿素蓄積亢進に伴う尿量減少も観られた。DSS 投与7日後、vehicle 投与と比較して、nor-NOHA あるいは DMTU 投与は、特に皮膚の水分量を減少させた。

これらの知見より、尿素は大腸炎下の体液保持に寄与していることが示唆された。特に、尿素は浸透圧物質として皮膚の水分保持に関連している可能性が考えられた。肝臓による尿素産生や腎臓における尿素ハンドリングは体液保持に重要であり、本機構の異常が腸疾患に伴う電解質・体液バランス異常に寄与する可能性もある。

虚血改善における mPGES-1/PGE2/EP4 経路の
血管新生増強メカニズムの解析

○天野 英樹¹⁾、江島 耕二²⁾、伊藤 義也¹⁾、細野 加奈子¹⁾、鎌田 真理子¹⁾、
畑中 公¹⁾、審良 静男³⁾、成宮 周⁴⁾、馬嶋 正隆⁵⁾

1) 北里大学 医学部 薬理学教室、2) 北里大学 理学部 免疫学教室、

3) 大阪大学 免疫学フロンティア研究センター、

4) 京都大学大学院 医学研究科 創薬医学講座、5) 神奈川工科大学 健康医療学部

Cyclooxygenase 2 (COX-2) 由来の Prostaglandin E2 (PGE2) は血管新生促進因子の一つで癌の増殖、創傷治癒や炎症、組織修復などに関与する。しかし PGE2 の虚血状態からの改善効果を血管新生の観点から検討した報告例は少なく未だ詳細な機序は不明である。PGE2 は Microsomal Prostaglandin E-synthase-1 (mPGES-1) を介し生成され、EP 受容体 (EP1-4) に結合し作用を惹起する。我々は野生型マウス (WT)、mPGES-1 欠損マウス (mPGES-1KO)、EP4 受容体欠損マウス (EP4KO) と EP4WT で下肢虚血モデルを作成し mPGES-1/PGE2/EP4 経路が虚血改善に寄与していることを明らかにした。WT と EP4WT で虚血筋組織に制御性 T 細胞 (Tregs) の集積を認めたが mPGES-1KO や EP4KO では Tregs の集積の低下を認めた。EP4KO は EP4WT と比較し有意に虚血改善の遅延を認めまた 67% で虚血下肢の脱落を認めた。EP4WT 由来の CD4 All (Tregs を含む) を EP4KO に移植すると下肢の脱落を認めずまた虚血改善を認めた。以上より mPGES-1/PGE2/EP4 axis による虚血改善は虚血部位に Tregs が集積することによることが明らかになった。

血管平滑筋細胞の増殖における junctophilin-2 の役割の解明

○鈴木 良明¹⁾、小井出 司¹⁾、倉田 朋¹⁾、浅井 美后¹⁾、近藤 るびい¹⁾、
青木 啓将²⁾、青山 峰芳²⁾、尾上 耕一³⁾、鈴木 洋³⁾、今泉 祐治¹⁾、
山村 寿男¹⁾

- 1) 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野、
- 2) 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 病態解析学分野、
- 3) 名古屋大学大学院 医学系研究科 分子腫瘍学

動脈に対するストレス負荷は、血管平滑筋細胞 (VSMC) の脱分化・増殖を促して血管リモデリングを誘発する。脱分化した増殖型 VSMC (pVSMC) では、Ca²⁺ シグナルは細胞増殖や遊走を促進する。我々は、正常 VSMC に junctophilin (JP)-2 が発現し、細胞膜-小胞体間の Ca²⁺ シグナルを促進させることで血管張力の安定化に寄与することを見出した (Saeki, Suzuki, J Biol Chem, 2019)。しかし、pVSMC における JP2 の役割については不明な点が多い。本研究では、pVSMC の増殖に対する JP2 の役割の解明を目的とした。

細胞膜-小胞体間の結合膜構造を特異的に染色する蛍光標識体 (Mapper) を用いた解析から、JP2 が pVSMC の結合膜構造の形成を促進することが明らかになった。近接ライゲーションアッセイ (PLA) 法や超解像度顕微鏡を用いた解析から、その領域に Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ (CRAC) チャネルを中心とする分子複合体が形成されることを見出した。JP2 は CRAC チャネルからの Ca²⁺ 流入を促進することで、細胞増殖に寄与した。また、JP2 は血小板由来増殖因子 (PDGF-BB) による Ca²⁺ 濃度上昇や細胞増殖を促進した。以上より、JP2 は細胞膜-小胞体間の結合膜構造に CRAC チャネル分子複合体を形成することで、pVSMC の血管リモデリング形成に関与することが示唆された。

担癌モデルマウスにおけるプロリン水酸化酵素阻害剤の腫瘍内マクロファージに対する影響

○松永 慎司、平川 遼、本間 拓二郎、富田 修平
大阪公立大学大学院 医学研究科 分子病態薬理学

腫瘍組織を栄養する血管は正常組織の血管とは異なり、不規則かつ蛇行している。また、その構造においても血管を構成する血管内皮細胞同士の結合は未熟であるため、血液漏出が生じる。そのため、このような血管が走行する組織では血流が乏しく、低酸素、低栄養の環境となる。これらは腫瘍組織において特徴的な組織環境であることから腫瘍微小環境と呼ばれ、腫瘍細胞の増殖・転移の一助となっている。また、抗がん剤、放射線抵抗性などの治療抵抗性の一因ともなるため、腫瘍微小環境を正常組織様環境に改変することは創薬標的の一つとなっている。

我々はこれまでに低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)阻害薬を担癌モデルマウスに投与することにより腫瘍組織内に血管新生を促進するとともに血管成熟化を亢進すること。ならびに、これらの現象が腫瘍組織内の低酸素領域を減少させ、治療抵抗性を抑制することを報告してきた。そして、これらの現象には腫瘍内のマクロファージ(MΦ)が関与することが示唆されているが、腫瘍組織内Φは腫瘍進展に寄与するとされる。HIF-PH阻害薬が腫瘍組織内MΦに与える影響およびその詳細な分子機序については不明な点が残されている。

そこで本研究ではHIF-PH阻害薬および腫瘍内MΦが血管形成および腫瘍進展に与える影響について検討するため、MΦ特異的HIF-1およびHIF-2ノックアウトマウスを用いて腫瘍に対する影響について検討を行った。

本研究では *Hif-1a^{flax/flax}* および *Hif-2a^{flax/flax}* を *LysM-Cre* マウスと交配することでMΦ特異的HIF-1 α およびHIF-2 α ノックアウトマウスを作製し実験を行った。マウス腫瘍皮下移植モデルはマウス側腹部にマウス肺癌細胞株であるルイス肺癌細胞株を皮下に移植することにより作製した。腫瘍の体積は腫瘍径を計測することにより算出した。腫瘍血管の評価は血管内皮細胞マーカーであるCD31の染色により腫瘍内の血管性状について評価を行った。

その結果、MΦ特異的HIF-1 α およびHIF-2 α ノックアウトマウスにおいて腫瘍増大に対する影響は有意差を認めなかった。また、MΦ特異的HIF-1 α ノックアウトマウスにおいては腫瘍内血管新生の抑制が認められたが、MΦ特異的HIF-2 α ノックアウトマウスでは認められなかった。これらのマウスに対しHIF-PH阻害薬投与したところ、MΦ特異的HIF-2 α ノックアウトマウス群では腫瘍増大抑制と腫瘍血管正常様化が認められたが、MΦ特異的HIF-1 α ノックアウトマウス群ではこれらの作用は認められなかった。このことからHIF-PH阻害薬による腫瘍増大抑制と腫瘍血管正常様化はMΦHIF-1 α の機能によることが示唆された。

QT 延長症候群における一過性外向き K^+ チャネル電流抑制の
抗不整脈作用：*in silico* 研究

○津元 国親、倉田 康孝
金沢医科大学 医学部 生理学Ⅱ

【背景】 QT 延長症候群においてしばしばみられる多形性心室頻拍 (Polymorphic Ventricular Tachycardia: PVT) は、血行動態を増悪する。そしてこの PVT の発症は、心室細動への変性による突然死の危険性を高める。この PVT の予防・治療には、 β ブロッカーや硝酸マグネシウムが用いられているが、薬剤選択の自由度は低い。

【目的】 我々は PVT 発症のきっかけである、QT 間隔の過剰な延長に伴う早期後脱分極 (Early afterdepolarization: EAD) の発生を介した撃発活動の形成機序についてこれまで報告してきた。一方、この撃発活動形成を予防する方法は、未だ確立されていない。本研究は、一過性外向き K^+ チャネル電流 (I_{to}) に着目し、撃発活動形成における I_{to} の役割を明らかにすることを目的とする。

【方法】 ヒト心室筋細胞モデル (Kurata et al., Biophys J, 2005) を 1 心室筋ユニットとし、 6×6 cm 心室筋細胞シートを 360,000 (600×600 ユニット) 心室筋ユニットで構成した。この心室筋細胞シート上での興奮伝播シミュレーションから、 I_{to} 抑制の撃発活動形成に及ぼす影響を検討した。次に、数学的解析方法の一つである分岐解析と slow-fast 解析を 1 心室筋ユニットに適用することによって、 I_{to} 抑制の EAD 形成に及ぼす影響を検討した。

【結果】 I_{to} をコントロール条件から 10% 抑制しただけで撃発活動の形成が抑制された。分岐解析においては、 I_{to} をコントロール条件から 25% 抑制することで、EAD を伴う活動電位の構造安定性が不安定化し、その結果 EAD の発生は完全に抑制された。緩徐活性化型遅延整流性 K^+ チャネル電流 (I_{Ks}) の活性化ゲート変数をパラメータと見做した slow-fast 解析より、 I_{to} の抑制が活動電位第 2 相の脱分極化に寄与することを示した。この膜電位の動的変化は、 I_{Ks} ゲート活性に伴う活動電位の再分極を促進し、EAD の消失をもたらした。

【結論】 I_{to} 抑制薬は、QT 延長症候群にみられる EAD を介した撃発活動形成、ならびに PVT の発症予防を可能にするかもしれない。

ヒト肺静脈標本を用いた心房細動治療標的の探索

○岡本 洋介¹⁾、五十嵐 亘²⁾、高木 大地²⁾、岡田 大瑚³⁾、尾野 恭一⁴⁾

1) 秋田大学 医学部 細胞生理学講座、2) 秋田大学医学部附属病院 心臓血管外科学講座、

3) 京都大学大学院 医学研究科附属ゲノム医学センター、4) 秋田大学 本部

【背景】 心房細動という心臓不整脈は主に肺静脈という心臓区域から発生し、これを肺静脈トリガーという。肺静脈トリガーはヒト以外の哺乳類でも観察され、これまで我々は実験動物における肺静脈トリガー機構を解明して来た。しかし、ヒト患者における心房細動の分子機構にはいまだ不明な点がある。

【方法】 今回我々は心房細動の原因分子をヒトにおいて同定するため、ヒト患者検体から肺静脈心筋細胞を単離し、パッチクランプ法で過分極活性化電流の種類を同定した。また、肺静脈を含む複数の心臓サンプルを購入し RNA-seq により心房細動で生じる遺伝子発現の変化を網羅的に解析した。

【結果】 ヒトにおける過分極活性化電流の種類はイヌ、ラットとは異なり非選択的陽イオンチャンネルだった。慢性心房細動で遺伝子発現のリモデリングが最も顕著な心臓区域は肺静脈であり、FOXC1やFOXCUTなどの癌関連遺伝子が亢進していた。

【結論】 術後心房細動には既知の医療用薬品が有効な可能性がある。また、心房細動と癌の予防・治療戦略は類似の傾向となることが予想される。本研究発表に利益相反はない。

新規ポリマー結合型ピラルビシン TXB-001 は アントラサイクリン系抗がん剤で起こる心毒性を軽減する

○野中 美希¹⁾、平形 美樹人²⁾、坂井 知津香²⁾、富川 恵美²⁾、伊澤 明子²⁾、
西 建也²⁾、古賀 陽子²⁾、大島 佳織¹⁾³⁾、下藪 利恵子²⁾、成見 英樹²⁾、
三好 智也²⁾、大信田 系裕²⁾、内田 将史²⁾、上園 保仁¹⁾

1) 東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座、2) 東レ株式会社 医薬研究所、
3) 東京大学大学院 医学系研究科 病因・病理学専攻

【目的】 がん化学療法に広く使用されているアントラサイクリン系抗がん剤は、累積投与量に依存した不可逆性の心機能障害を起こすことが知られており、総投与量の管理が必要とされている。TXB-001は、ドラッグデリバリーシステム(DDS)を用いた新しい抗がん剤であり、アントラサイクリン系抗がん剤ピラルビシン(THP)を高分子化し、重合THPを修飾・最適化することで、がん細胞へ特異的に取り込まれ、正常組織には移行しにくい構造を持つ。そのため、心筋細胞に対する毒性が低く、がん細胞に対する有効性が高いと期待されているが、心機能への影響は明らかとなっていない。そこで本研究では、TXB-001の心機能への影響と、既存のアントラサイクリン系抗がん剤(ドキシソルビシン(DOX)、DOXIL(DOXのリポソーム製剤)、THP)の薬物動態を比較し検討を行った。

【方法】 8週齢のC57BL/6マウスにDOX、DOXIL、TXB-001、THPをアントラサイクリン量として15mg/kgを2回尾静脈より投与し、最初のアントラサイクリン投与から2週間観察を行い、心機能の評価を行った。アントラサイクリンの体内動態の検討では、尾静脈よりアントラサイクリン量として15mg/kgを1回投与後4、24、72、162時間後の血液と心臓を採取し、LC-MS/MSにより測定を行った。

【結果】 アントラサイクリンの投与により、DOXは心エコーや心電図で明らかな心機能障害を誘発し、それに伴ってマウスの臓器重量、血液化学的パラメータ、心機能に関連するmRNA/タンパク質発現に変化がみられた。DOXILとTHPもDOXと同様な変化を引き起こしたが、DOXより心機能の低下は軽度であった。一方、TXB-001に心機能障害は認められず、同齢のコントロールと同様の心機能を示した。薬物動態評価では、DOXILおよびTXB-001の血漿から心臓組織への分布はそれぞれDOXおよびTHPよりも低く、TXB-001においてはDOXILよりもさらに低かった。加えて、TXB-001はDOXILのように心臓への蓄積性を示さなかった。さらに、TXB-001の心臓におけるアントラサイクリン量はDOX、DOXIL、THPよりも低く、この蓄積性の低さがTXB-001のマウスにおける心毒性が低い、あるいは全くないことの一因と考えられた。

【結論】 以上の結果から、TXB-001はアントラサイクリン系抗がん剤の副作用、特に心毒性を軽減する抗がん剤である可能性を示唆している。新規抗がん剤TXB-001は、心毒性を軽減する効果的なDDS製剤となる可能性が考えられる。

筋線維再生における機械受容イオンチャネルの役割

○原 雄二、平野 航太郎

静岡県立大学 薬学部 統合生理学分野

機械受容イオンチャネルは生体に掛かる力を感知し、細胞内のイオン調節を介して様々な細胞・生体応答を惹起する。循環器においても PIEZO チャネルをはじめとする機械受容チャネルは圧負荷応答に関わるなど、多様な機能を有すると想定されている。我々は骨格筋を中心に、機械受容チャネルの活性制御機構ならびに生理的意義解明を目指してきた。骨格筋を構成する筋線維は高い再生能を有しており、筋収縮・弛緩に伴い発生する筋損傷に応じて筋線維を再生・修復することで、筋恒常性の維持に重要な役割を果たす。筋線維上に存在する幹細胞(筋衛星細胞)は静止状態からの活性化、細胞増殖、筋芽細胞への運命決定、細胞融合など、様々な細胞現象を引き起こすことで筋線維の再生をもたらす。我々は膜張力を感知し活性化される機械受容イオンチャネルとして、筋衛星細胞に高発現する PIEZO1 に着目し、筋衛星細胞特異的に同遺伝子欠損マウスの解析および筋再生過程の局在観察を行った。その結果、PIEZO1 は筋衛星細胞における増殖、細胞分裂に重要な役割を果たすことを明らかにした。さらに別の機械受容イオンチャネルを欠損したところ、重篤な筋再生不全をきたすことを併せて見出した。以上の結果より、複数の機械受容イオンチャネル群が協働して機能し、筋再生をもたらすことが示唆された。これらの結果は、今後の循環薬理研究にも重要な知見をもたらすものと期待される。

第34回日本循環薬理学会 市民公開講座



日時／2024年12月19日（木）

時間／開演 19:00（開場 18:45）

場所／グランシップ 10F1001 会議室
（静岡市駿河区東静岡2-3-1）

料金／無料 定員／100名

事前申込は
こちらから



年とともに心臓は硬くなる ～心不全からわが身を守ろう～

講師

静岡県立大学薬学部分子病態学分野 教授
静岡県立総合病院循環器内科 医師

森本 達也 先生

京都大学医学部卒、ハーバード大学医学校留学、
博士（医学）。現在、大学で最先端の心不全研究
を推し進め、循環器内科専門医として、地域医療
や社会貢献活動でも、活躍中。



静岡県立大学薬学部生体情報分子解析学分野 教授
第34回 日本循環薬理学会 当番幹事 黒川 洵子
事務局長（座長） 准教授 坂本 多穂

〒422-8526 静岡市駿河区谷田5 2-1



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

2024年1月1日現在

役職	氏名	所属あるいは連絡先
会長	吉柄 正典	奈良県立医科大学・医・薬理学
幹事・監事	山田 充彦	信州大学・医・分子薬理学
幹事	杉山 篤	東邦大学・医・薬理学
幹事	西山 成	香川大学・医・薬理学
幹事	今井由美子	医薬基盤・健康・栄養研究所 医薬基盤研究所 ヘルス・メディカル微生物研究センター
幹事	高井 真司	大阪医科大学・医学研究科・創薬医学
幹事	赤羽 悟美	東邦大学・医・生理学／ 統合生理学分野
幹事	筒井 正人	琉球大学大学院・医学研究科・薬理学
幹事	沢村 達也	信州大学・学術研究院医学系・分子病態学
幹事	久場 敬司	九州大学・医学研究科・薬理学分野
幹事	西田 基宏	九州大学大学院・薬学研究院・生理学分野
幹事・事務局	石澤 啓介	徳島大学大学院・医歯薬学・臨床薬理学分野
幹事・監事	今村 武史	鳥取大学・医・薬理学／薬物療法学
当番幹事	黒川 洵子	静岡県立大学・薬・生体情報分子解析学
幹事	山脇 英之	北里大学・獣医・獣医薬理学
幹事	平島 正則	新潟大学大学院 医歯学総合研究科 薬理学分野
幹事	平 英一	岩手医科大学 薬理学講座
幹事	西 栄一郎	滋賀医科大学医学部 薬理学講座
幹事	西村 有平	三重大学医学部 総合薬理学講座

日本循環薬理学会 永年会員

2024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)

日本循環薬理学会 名誉会員名簿

2024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
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 高松メデイカルクリニック(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 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 博己	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)
中谷 晴昭	千葉大学(理事・副学長)
倉智 嘉久	大阪大学国際医工情報センター／招へい教授
飯野 正光	日本大学 医学部 細胞分子薬理学部門 (特任教授)
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
玉置 俊晃	徳島大学(名誉教授)／阿南医療センター管理者
三輪 聡一	公立豊岡病院(病院長)
石井 邦明	山形大学 医学部 薬理学講座
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)
中田 徹男	京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野
井上 隆司	福岡大学大学院 医学研究科 人体生物系 細胞分子制御学

謝 辞

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

第34回日本循環薬理学会 当番幹事 黒川 洵子

ランチョンセミナー・企業展示協賛

ナニオンテクノロジーズジャパン株式会社

NEXEL Co., Ltd.
(NEXEL Company, Limited)

助 成

公益財団法人持田記念医学薬学振興財団

寄 附

オリエンタル酵母工業株式会社

特定非営利活動法人
イノベーション創薬研究所

広告掲載費(動画)

ソフィオン バイオサイエンス株式会社

広 告

岩井化学薬品株式会社

株式会社池田理化

株式会社カーク

株式会社ペプチド研究所

株式会社テイク・グッド・ケア

株式会社新日本科学

株式会社フィジオテック

テルモ株式会社

トーアエイヨー株式会社

バイオリサーチセンター株式会社

ハムリー株式会社

ファイザー株式会社

(五十音順 敬称略 2024年11月19日現在)

表紙の絵について

「梅雨の晴れ間」

犬塚 勉 作

公式ホームページ：<https://www.inzka.net/>

作者の画家・犬塚勉先生は、ありのままの自然の姿を多くの絵画の作品として私たちに残してくださいました。本学会当番幹事・黒川にとっては、小学校時代に図工を教わった恩師です。本会のポスターと表紙に本画像を使用するにあたり、犬塚先生の絵の所有者である犬塚陽子夫人から許諾をいただきました。空の向こうで、犬塚先生が喜んでくださることを祈っております。

第34回日本循環薬理学会 口演要旨集

当番幹事：黒川 洵子

事務局：静岡県立大学薬学部 生体情報分子解析学分野

事務局長：坂本 多穂

〒422-8002 静岡市駿河区谷田52-1

TEL：054-264-5773 FAX：054-264-5779

E-mail：34thjacp@gmail.com

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/>

PEPTIDE CUSTOM SERVICES

カスタムペプチド、カスタム抗体作製他 カスタムサービス

高品質ペプチドが、あなたの研究の信頼性を高めます。
適切なエピトープの選択が、抗体の価値を決めます。

ペプチド・糖のカスタム合成

- ご希望の配列のペプチド
- 生理活性ペプチドとその誘導体
- 糖誘導体
- 細胞膜透過性ペプチド
- 酵素インヒビター (アルデヒド, CMK, FMK など)
- 酵素的基質 (MCA, pNA, その他の蛍光, 発色基質など)
- 消光性基質 (Nma-Dnp, MOCac-Dnp, DabcyI-EDANS など)
- ^{13}C , ^{15}N , ^2H ラベルアミノ酸含有ペプチドの合成
- 官能基の化学修飾 (ビオチン化, アセチル化, ホルミル化, Dnp 化, サクシニル化, ミリストイル化, アミド化, リン酸化, 硫酸化, SS 形成, その他)
- ペプチドミミック (ペプチド構造模倣化合物)
- ペプチドアルコール
- 蛍光標識 (FITC 化, ダンシル化, Nma 化, その他)
ご要望の波長に対応できます。ご相談下さい。
- 環状ペプチド, 枝分かれペプチド
- 非天然アミノ酸含有ペプチド
- 糖ペプチド: Asn(GlcNAc), Ser(GalNAc), Thr(GalNAc) 含有ペプチドなど
- ホスホン酸含有ペプチド
(リン酸化ペプチドのホスファターゼ抵抗性誘導体)

抗体(抗血清)の作製

- エピトープの選択、デザインとそのペプチド合成
- キャリアー蛋白質 (KLH, BSA, TG, MAP) とのコンジュゲーション (キャリアー蛋白質との結合量を定量します)
- 抗血清の作製 (ウサギ)
(抗原ペプチドに対する抗体産生を ELISA で確認します)
- 抗血清のアフィニティー精製
- 抗体の修飾

医薬品開発研究用ペプチドの合成

- 原薬
医薬品製造業許可を取得 (GMP 対応)
開発段階から実生産までの一貫した品質保証体制
- 中間原料
医薬品製造原料としての高純度保護ペプチド製造
製法検討や規格設定などの個別相談に対応

ペプチド研究所は 2006年 10月に彩都(大阪府茨木市)に GMP棟を備えた施設を建設し操業を開始いたしました。

弊社は、前身である(財)蛋白質研究奨励会が1963年に世界に先駆けてペプチド合成試薬を発売して以来 半世紀余り、この分野でのオンリーワン企業を目指して参り、今や 1000品目近くをカタログに掲載するまでにいたしました。この実績を活かし、あなたのニーズにあったカスタムサービスを提供させていただきます。

カスタムサービスは専門の担当者が相談をお受けいたします。
詳しくは以下にお問い合わせ下さい。

本社
〒567-0085 大阪府 茨木市 彩都 あさぎ 7-2-9
TEL: 072-643-4411(代表) FAX: 072-643-4422

カスタムサービス担当
直通電話: 072-643-4343
E-mail: custom@peptide.co.jp



PEPTIDE INSTITUTE, INC.
株式会社 ペプチド研究所

<https://www.peptide.co.jp/>
E-mail: info@peptide.co.jp

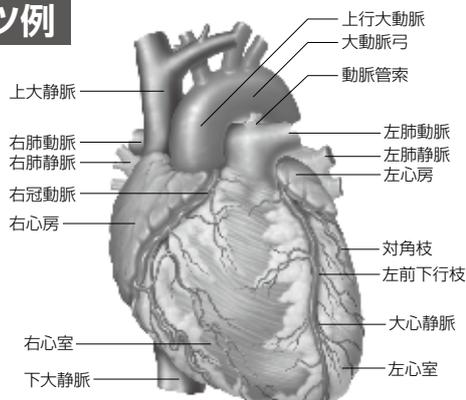


GMP 棟 と 正面玄関

トーアエイヨー株式会社『医療関係者向け情報』会員限定コンテンツ 「インフォームドコンセントのための心臓・血管病アトラス」のご紹介

コンテンツ例

心臓の図 (正面)



■「インフォームドコンセントのための心臓・血管病アトラス」は、循環器疾患患者さんへのインフォームドコンセントにご利用いただくための病態・検査・治療に関するイラスト・画像集です。

■パソコンやタブレット型情報端末での患者さん説明をはじめ、イラストや画像をダウンロードいただけます。

■ご利用には、会員登録が必要となります。

コンテンツへのアクセスは

URL <https://med.toaeiyo.co.jp/contents/atlas/index.html>

トーアエイヨー アトラス

検索



トーアエイヨー株式会社
〒104-0032 東京都中央区八丁堀3-10-6

2020年12月作成 ATA4201K

その組織、どのくらい酸素供給されていますか？



OxyLite™ 酸素モニター

組織や器官の生存は十分な酸素供給に左右されます。組織内の酸素を測定することは、血液による酸素供給と組織の代謝酸素消費のバランスをモニターすることを意味します。



OxyLite™ 1チャンネル組織pO₂/温度モニター



OxyLite™ PRO XL 4チャンネル組織pO₂/温度モニター
OxyLite™ PRO 2チャンネル組織pO₂/温度モニターも同じ筐体です

アプリケーション

- ✓ 腫瘍の血管形成と酸素供給
- ✓ 脳卒中時の脳内濃度
- ✓ 臓器移植とショックモニターにおける酸素供給
- ✓ 脳挫傷、脊椎損傷 など

特長

- ✓ 光学式酸素分圧(pO₂)モニタリング
- ✓ ユーザによるキャリブレーションの必要なし
- ✓ 抜群の正確性、安定性、性能を誇ります
- ✓ 最大4か所の同時測定



バイオリサーチセンター株式会社

〒461-0001 愛知県名古屋市中区泉2-28-24 東和高岳ビル4F

☎ 052-932-6421

☎ 052-932-6755

✉ sales@brck.co.jp

🌐 www.brck.co.jp



**私たちの遅れが、
研究の遅れになってはいけません。**

今、さまざまな場所で、さまざまな生命科学に関する研究が行われています。それは、現代の医学では治せない病の研究だったり、人のカラダの仕組みを解明する研究だったりします。私たちは、そんな研究の素となる、抗体、タンパク質、有機・無機化合物、各種測定キットなど数多くの研究用試薬を国内外へ提供。発展し続けるライフサイエンス分野の最新研究動向を的確に把握し、さまざまなニーズに応えた戦略を展開しています。私たちが動向を把握していないことで、ある研究が進まない。そんなことがないように、研究者の方々の信頼を得ながら、これからも研究用試薬をお届けしていきます。

**研究を、研究したい。
岩井化学薬品株式会社**
www.iwai-chem.co.jp

池田理化は「理化学総合商社」として

これからも、先端科学の研究を支え続けます



**研究活動の最前線で
未来づくりをサポートします。**

We support the creation of the future at the
forefront of research activities.



株式会社 池田理化

本社 〒101-0044 東京都千代田区鍛冶町1-8-6 神田KSビル
TEL:03-5256-1811 FAX:03-5256-1818

札幌支店 TEL:011-208-2822
仙台支店 TEL:022-217-7037
つくば支店 TEL:029-836-6611
宇都宮支店 TEL:028-610-3722
埼玉支店 TEL:049-245-7831
千葉支店 TEL:043-290-4055
八王子支店 TEL:042-642-0570
小金井支店 TEL:0422-39-5441
横浜支店 TEL:045-983-0491

鶴見支店 TEL:045-501-5881
平塚支店 TEL:0463-37-4711
藤沢支店 TEL:0466-54-0300
三島支店 TEL:055-975-0975
藤枝支店 TEL:054-644-5551
名古屋支店 TEL:052-249-8350
大阪支店 TEL:06-6136-1255
岩国支店 TEL:0827-21-6701

医療に進化を 患者さんにより良い人生を

医療の最前線で力を尽くす人々と、世界のパートナーとともに

テルモは100年の品質と技術を基盤に、患者さんのかけがえのない人生を支えていく。

さあ、ともに医療の未来へ



テルモは世界160以上の国や地域の医療を支えています。

テルモ株式会社
www.terumo.co.jp



非臨床試験ご相談ください！

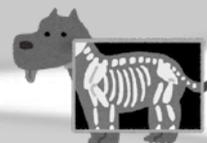
安全性・薬効・動態試験

医薬品・医療機器・再生医療等製品・食品素材など



埋植試験

ウサギ・イヌ・サル・ブタなどへの皮下埋植
骨内（大腿骨・脛骨・橈骨・顎骨）への埋植



レンタル動物試験

カニクイザル・ビーグルをお貸しして、動態試験のサンプリング



Hamri

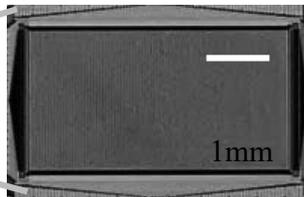
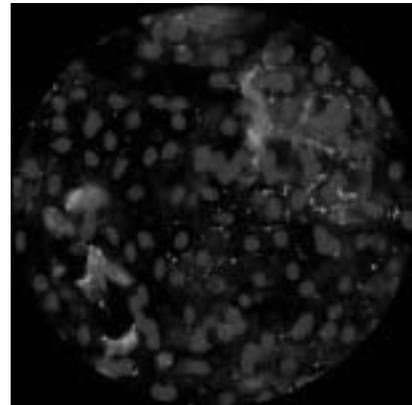
検索

お問い合わせ

本社営業所 TEL 0280-76-4477 E-Mail hb@hamri.co.jp

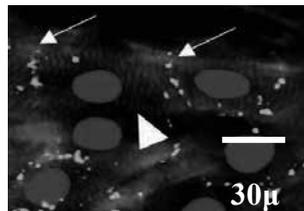
東京営業所 TEL 048-650-4477 E-Mail tb@hamri.co.jp

大阪営業所 TEL 06-6306-4477 E-Mail ob@hamri.co.jp

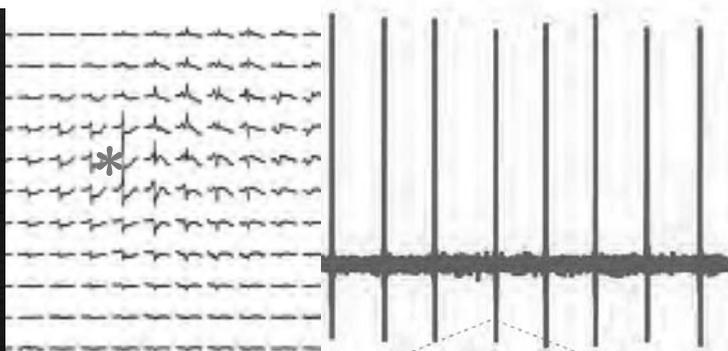
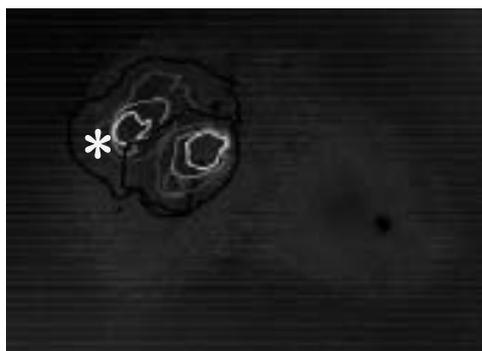


高分解能微小電極アレイ (MEA)システムであるMaxOneは、in vitroにおける拍動心筋細胞の長期的かつラベルフリー分析に最適です。

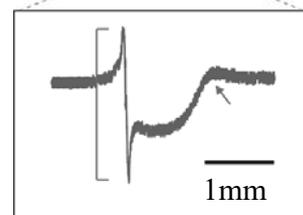
MaxOne MEA Chips



新生児ラット心筋細胞



Stem-cellsスフェロイドにおける心筋細胞の拍動検出





注意一特例承認医薬品

抗ウイルス剤

薬価基準収載

パキロビッド[®]パック 600/300

Paxlovid[®]PACK

ニルマトレルビル錠/リトナビル錠

創薬、処方箋医薬品^{※1}

注) 注意一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」、「禁忌を含むその他の注意」等については、電子添文をご参照ください。

製造販売

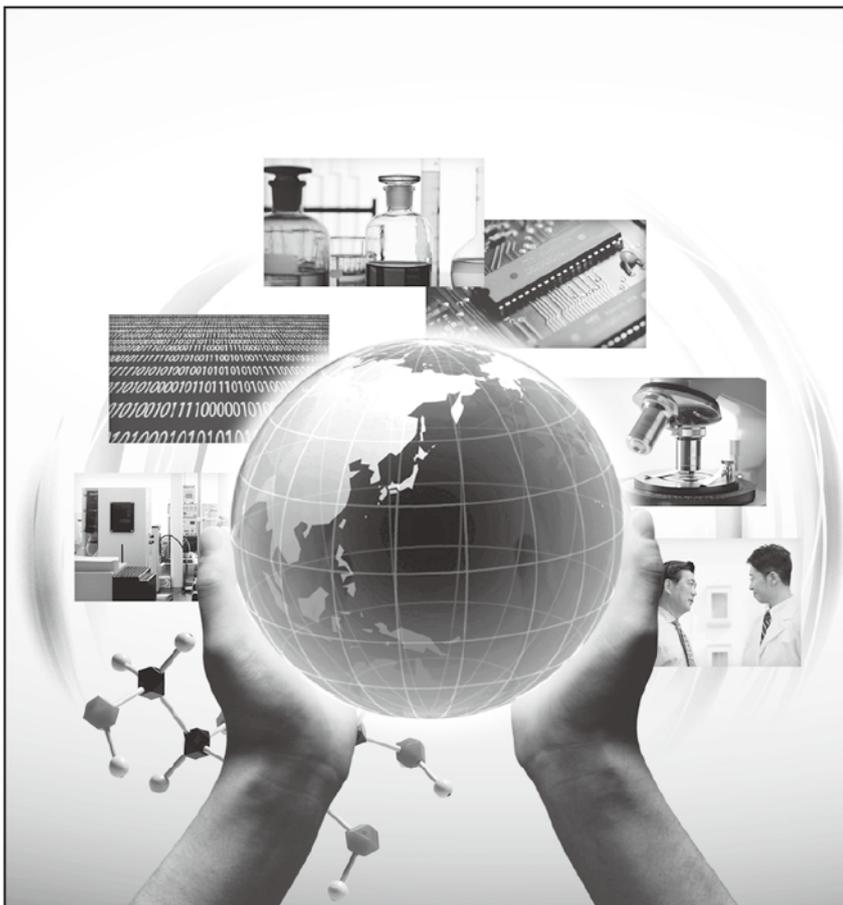
ファイザー株式会社

〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

文献請求先及び製品の問い合わせ先：
製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467
<https://pfizerpro.jp/> にも製品関連情報を掲載

販売情報提供活動に関するご意見：
0120-407-947
<https://www.pfizer.co.jp/pfizer/contact/index.html>

PAX72N003B
2023年8月作成



研究開発 支援企業として、 「産・学・官・医」を 支えています。

株式会社カークは、「創造と努力」「誠実と感謝」の企業理念のもと、試薬、分析機器、検査薬、工業薬品などの販売を通して社会に貢献しています。研究開発支援企業としてあらゆるニーズにお応えいたします。

 **株式会社 カーク**

〒460-0002 名古屋市中区丸の内3-8-5 (本社)
TEL : 052-971-6533(代)
<https://www.cahc.co.jp>

認定薬剤師とるなら ファーマストリーム

ファーマストリームなら1日15分だけでも学習を進められます。

ファーマストリームの講義は各分野で活躍されている先生たちが質を担保しています。

ファーマストリームはインターネット研修ですので時間や場所にとらわれることなく学習できます。

ファーマストリームは薬剤師教育研究企画委員会が運営する
公益財団法人日本薬剤師研修センターのeラーニング研修実施機関です。

ファーマストリームの理念

薬剤師業務は薬学の基盤の上に成り立っているため、必要な知識と技術に関する講義企画では、**薬学領域の基礎を重視**しており、いつでも基礎に戻って学べます。

目まぐるしく変化する医療環境の中で、薬剤師の役割や業務内容は大きく変化しています。そのため薬剤師は自己研鑽に励み、生涯に亘る研修が必要です。ファーマストリームが提供するeラーニング講義は、自分の都合に合わせて、最先端、最新の動向を効率よく勉強することに役立ちます。

薬剤師教育研究企画委員会

学べる講義

基礎編

6年間の薬学教育で学んだ専門教育内容から最近の進歩までを加味した内容で構成されています。基礎を重視し、専門知識に基づいた問題解決能力を身に付けることを目標とします。

実務編

薬剤師の業務に関する知識と技術を講義します。調剤、服薬指導等、薬物治療の実践的能力を向上させることを目標とします。

主な講義シリーズ

薬物動態学(応用編)、在宅医療、薬剤師のための栄養学、症例から学ぶ病態生理、薬剤師になってからの有機化学、疫学 他

お問い合わせ

 info@pharmastream.net

お問い合わせはメールにてお願いいたします。

詳しい内容やお申し込みはこちら
<http://www.pharmastream.net/>





SNBL



環境、生命、人材 を大切にしている会社であり続ける

1957年創業

日本初の非臨床試験受託機関

霊長類の安全性研究で世界最大級の施設

自家繁殖機能を拡大、安定供給を実現

国内No.1の試験実績で
世界水準の技術力を世に提供

株式会社新日本科学

Web: <https://www.snbl.co.jp/> Email: info@snbl.com

