

The 143rd Kinki Branch Meeting in Nagoya

第 143 回

日本薬理学会近畿部会

プログラム・要旨集

2023 年 6 月 24 日 (土)
名古屋



The Japanese Pharmacological Society



ヤヌスキナーゼ (JAK) 阻害剤

リンヴォック錠

ウパダシチニブ水和物錠

劇薬 処方箋医薬品^(注)

薬価基準収載

45 mg
30 mg
15 mg
7.5 mg

RINVOQ[®]

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報等については、電子化された添付文書(電子添文)をご参照ください。

製造販売元 **アッヴィ合同会社** (文献請求先及び問い合わせ先)
くすり相談室
東京都港区芝浦3-1-21 フリーダイヤル 0120-587-874

abbvie

2022年11月作成
JP-RNQG-220047-2.0



第 143 回 日本薬理学会 近畿部会

2023 年 6 月 24 日(土)

ウインクあいち(愛知県産業労働センター)

部会長 野田 幸裕

事務局

名城大学薬学部病態解析学 I

〒468-8503 愛知県名古屋市天白区八事山 150

TEL:052-741-6022 FAX:052-741-6023

E-mail:kinki143-office@umin.ac.jp

ご挨拶

謹啓 時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

この度、第 143 回日本薬理学会近畿部会を 2023 年 6 月 24 日(土)にウインクあいち(愛知県産業労働センター)において開催する準備を進めて参りました。

日本薬理学会近畿部会は、日本薬理学会の地方部会の中でも最も活発な部会であり、特定の研究分野に偏ることなく、広く薬理学関連研究者の情報交換と人的交流の活性化を続けております。毎年多くの参加者が集い、多数の演題発表が行われている歴史と伝統のある部会であります。このような歴史と伝統ある本部会の部会長を務めさせていただくことを大変光栄に存じます。

第 143 回日本薬理学会近畿部会では、学部学生を含む 200 名を超える参加者と、優秀発表賞候補 36 演題を含む 79 演題のお申し込みをいただき、15 セッション、4 会場にて行うことに致しました。運営委員会一同、心より感謝申し上げます。また、部会翌日には市民公開講座「愛知の発酵食品の魅力:健康と美食と文化から考える」を名城大学八事キャンパス薬学部において開催いたします。名城大学の加藤雅士教授にご登壇いただき、多様性に富む発酵食品の魅力について、健康と美食と文化の観点からご講演いただきます。

本部会において最先端の薬理学研究成果の発表と熱心な質疑討論が行われ、薬理学と創薬の発展、その成果の社会的発信に大きく寄与することを期待しております。

末筆ながら、皆さまの益々のご健勝と研究のご発展をお祈り申し上げます。

謹白

2023 年 6 月吉日

第 143 回日本薬理学会近畿部会
部会長 野田 幸裕

目次

会場・交通案内	iv
会場案内(ウインクあいち)	v
会場内案内	vi
会場周辺マップ	vii
お知らせとお願い	viii
参加者の方へ	viii
発表者の方へ	ix
座長・コメンテーターの先生へ	xi
学術評議員の先生へ	xi
食事・休憩室の利用について	xi
情報交換会・表彰式について	xii
薬剤師研修センター認定について	xii
薬理学エデュケーターポイントについて	xii
第 143 回日本薬理学会近畿部会	
日程表・プログラム	xiii
プログラム	1
発表要旨	19
A 会場	21
B 会場	33
C 会場	47
D 会場	61
謝 辞	71

会場・交通案内



【会場】 ウィンクあいち(愛知県産業労働センター)12階
〒450-0002 愛知県名古屋市中村区名駅 4-4-38
(最寄駅は JR 名古屋駅)



※ 雨を避ける場合には、名駅地下街サンロードより「ミッドランドスクエア」に入る

【交通】 JR(東海道新幹線)をご利用の場合

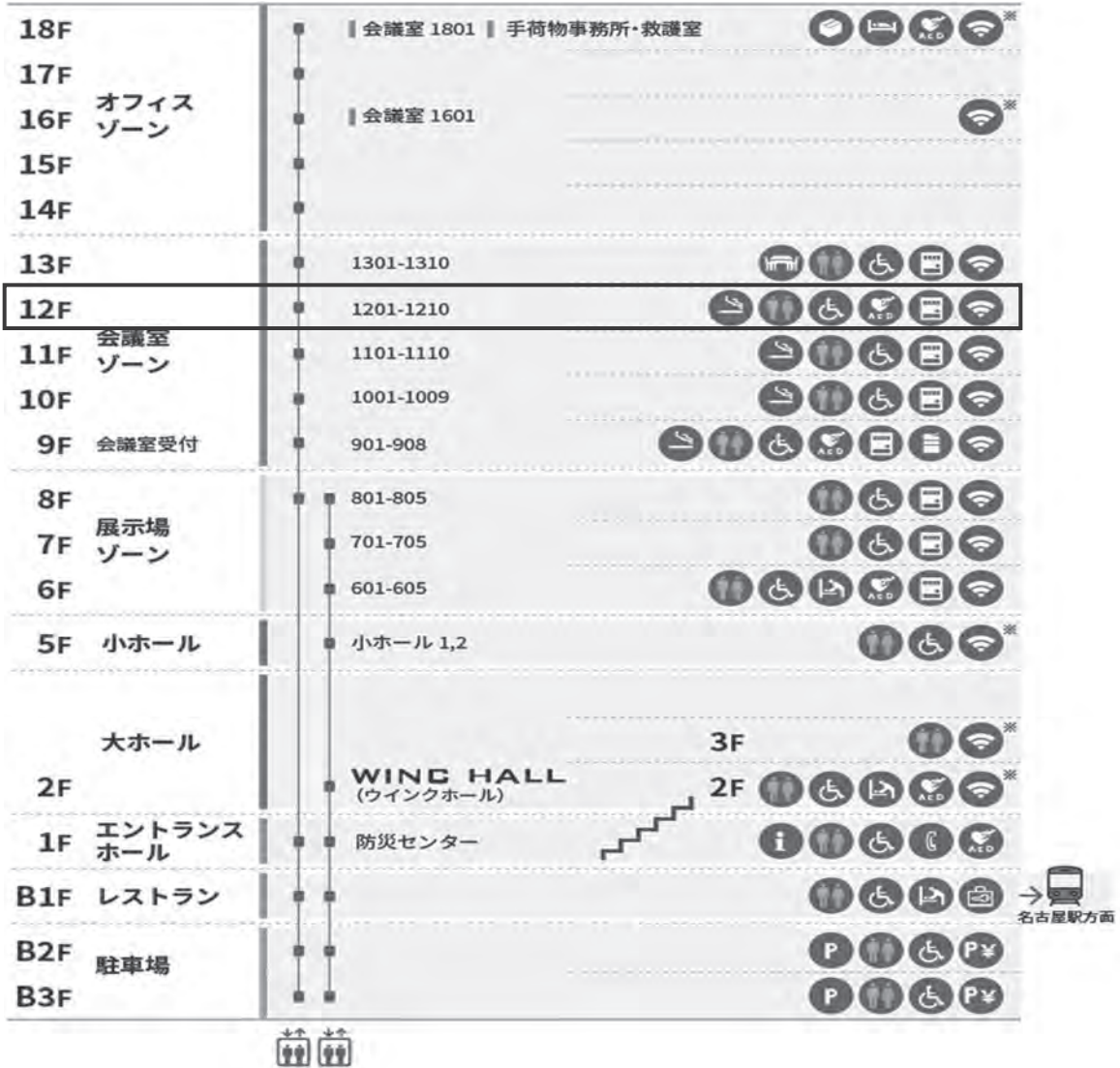
- 東京駅から:約 97 分
- 新大阪駅から:約 51 分

JR・地下鉄・名鉄・近鉄)名古屋駅より

- JR 名古屋駅桜通口から:ミッドランドスクエア方面 徒歩 5 分
- ユニモール地下街 5 番出口から:徒歩 2 分
- 名駅地下街サンロードから:ミッドランドスクエア、マルケイ観光ビル、
名古屋クロスコートタワー経由:徒歩 8 分
- JR 新幹線口から:徒歩 9 分

会場案内(ウインクあいち)

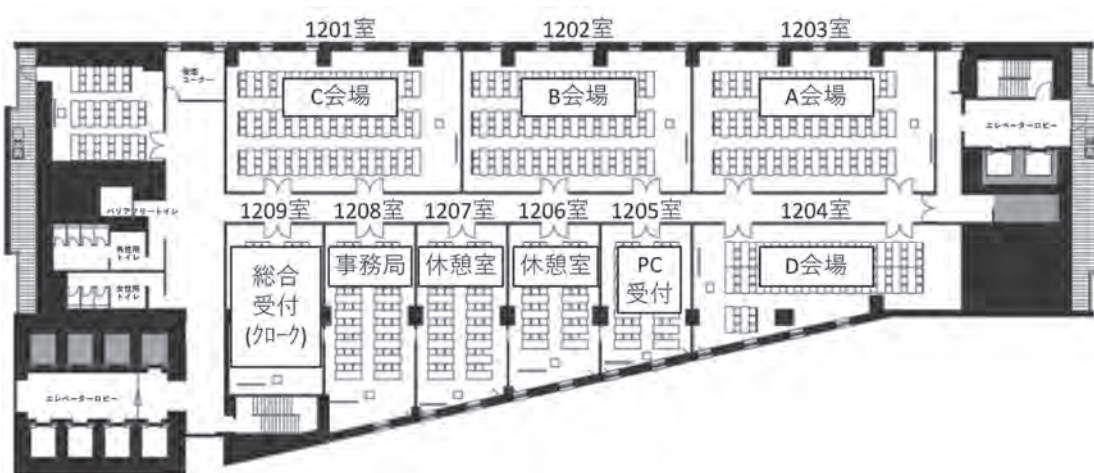
【会場】 ウインクあいち(愛知県産業労働センター)12階
 〒450-0002 愛知県名古屋市中村区名駅 4-4-38
 JR 名古屋駅桜通口ミッドランドスクエア方面 徒歩 5分



会場内案内

ウインクあいち(愛知県産業労働センター)12階

<総合受付(クローク)>	1209室
<A会場>	1203室
<B会場>	1202室
<C会場>	1201室
<D会場>	1204室
<PC受付>	1205室
<休憩室>	1206室・1207室
<事務局>	1208室
<学術評議員会>	1204室(D会場)および1203室(A会場:中継)
<情報交換会・表彰式>	1204室(D会場)および1203室(A会場:別室)



※ 要旨集と名札をお持ちの方は、総合受付にお立ち寄り頂く必要はございません。
直接、発表会場までお越しください。各会場にてネームタグホルダーを配布しておりますのでご利用ください。
当日参加される方や、要旨集と名札がお手元にない方は、総合受付にお立ち寄りください。

会場周辺マップ



KITTE



大名古屋ビルヂング



船橋中央広場



ミッドランドスクエア



JR ゲートタワー／
JR セントラルタワーズ



JR 名古屋高島屋



うまいもん通り



名鉄百貨店

お知らせとお願い

＜参加者の方へ＞

1. 会場内は禁煙です。喫煙所をご利用ください。
2. 総合受付は、1209 室にて 9 時 30 分より開始いたします。
3. 座長およびコメンテーターの先生は、ご担当いただくセッションの 30 分前までに、総合受付にて受付をお願いいたします。
4. 当日参加の方は総合受付で参加会費を添えて登録をお願いいたします。参加証およびプログラム・要旨集をお渡しいたします。

当日参加

学術評議員	6,000 円
一般会員	5,000 円
非会員	6,000 円
研修医	2,000 円（研修医証明書をご提示ください）
大学院生	2,000 円（学生証をご提示ください）
学部学生	無 料（学生証をご提示ください）

5. 事前参加登録を済まされている方で、要旨集と名札をお持ちの方は受付にお立ち寄りいただく必要はございません。
各会場にてネームタグホルダーを配布しておりますのでご利用ください。
6. 参加証をお忘れの方、紛失された方は総合受付にお申し出ください。
7. 会場では参加証をお付けください。
8. クロークは総合受付に設置しておりますが、感染機会を避けるため、上着、鞆などのお荷物はなるべく各自携行していただけるようお願いいたします。
9. 会場内での写真撮影および録音・ビデオ撮影は固くお断りいたします。
10. 館内にごみ箱はございませんので、お持ち込みいただきました飲食物等のごみは原則としてお持ち帰りいただきますようお願い申し上げます。

<発表者の方へ>

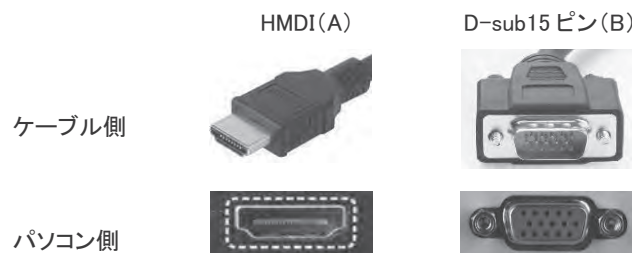
《注意事項》

スライドの1枚目に、演題登録時に提出いただいた利益相反(COI)に関するスライドを入れてください。様式は、下記 URL の日本薬理学会ホームページからダウンロードしてください。

<https://pharmacol.or.jp/download-page>

《発表準備について》

1. 液晶プロジェクターを利用した映写でのプレゼンテーションとなります。
2. 演者用パソコンを各会場に1台ご用意いたします。演者用パソコンのOSはWindows11、アプリケーションはPower Point (Microsoft 365)のみ使用可能です。
3. ご講演の20分前までに、PC受付(1205室)にデータ(USB)またはご持参のノートパソコンをお持ちください。
4. データ(USB)をご持参の場合、発表データファイルのファイル名を「演題番号+苗字(漢字)」(例:A-1-1 間宮.pptx)としてください。
5. ノートパソコンをご持参の場合、液晶プロジェクターとの接続はHMDI(A)またはD-sub15ピン(B)です。一部のノートパソコンでは付属のコネクターが必要な場合がありますのでお忘れなくお持ちください。



6. バッテリー切れに備え、必ず電源アダプターをお持ちください。
7. 音声の出力には対応しておりません。
8. 発表中にスクリーンセーバーや省電力モードにならないように設定してください。

《発表当日について》

1. 1205 室にて PC 受付を行ってください。

PC 受付時間

- 午前 1 のセッション： 9 時 30 分～ 9 時 50 分
- 午前 2 のセッション： 10 時 30 分～11 時 10 分
- 午後 1 のセッション： 11 時 45 分～13 時 45 分
- 午後 2 のセッション： 14 時 05 分～15 時 15 分

※ 上記の時間帯に受付ができない方は、事務局までご連絡ください。

kinki143-office@umin.ac.jp

2. 当日、演者の変更・講演の取り消しがある際には、事務局、総合受付、または PC 受付にご連絡ください。
3. ご講演の **20 分前までに**、PC 受付(PC 接続席)にデータ(USB)またはご持参のノートパソコンをお持ちください。
4. **講演時間は 9 分、討論時間は 3 分**です。
なお、発表準備にかかる時間も講演時間に含まれます。円滑な運営にご協力ください。
5. 講演中は座長の指示に従ってください。
6. ご自身でキーボード・マウスを操作してプレゼンテーションを行ってください。
7. 講演時間終了 1 分前と終了時にそれぞれベルでお知らせいたします。
講演時間の厳守をお願いいたします。

《優秀発表賞について》

1. 優秀発表賞の受賞者は、閉会式(A 会場:1203 室)の際に発表します。
2. 表彰式は、17 時 00 分より D 会場 (1204 室) にて行います。

<座長・コメンテーターの先生へ>

1. 座長およびコメンテーターの先生は、ご担当いただくセッションの30分前までに、総合受付(1209室)にて受付をお済ませになり、セッションの10分前までに会場内にお入りください。
2. セッションの進行は座長に一任いたします。講演者の講演時間を厳守し、円滑な運営にご協力ください。
3. 時計と照明等は進行補助が担当いたします。
4. 学生口演(優秀発表賞候補演題)のセッションでは、座長1名とコメンテーター2名で司会進行・質疑応答を進めていただきます。
5. 座長は演題発表の司会進行を、コメンテーターは3分間の質疑応答時間にご質問・ご意見を願います。
6. 優秀発表賞の選考用紙は、セッションが終わりましたら速やかに座長補助スタッフ(タイムキーパー)にご提出ください。

<学術評議員の先生へ>

1. 学術評議員会は、13時00分にD会場(1204室)および中継会場のA会場(1203室)にて行います。
2. 12時30分よりD会場(1204室)内にてご芳名録にサインしていただきます。
3. 学術評議員会にご参加の先生方には昼食をご用意いたしております。

<食事・休憩室の利用について>

1. A～D会場内でのご飲食はご遠慮いただき、休憩室(1206室・1207室)のご利用をお願いいたします。
2. 新型コロナウイルス感染症には、各自で十分にご留意ください。

＜情報交換会・表彰式について＞

1. 閉会式(A会場:1203室)後に、D会場(1204室)にて情報交換会を開催します。表彰式は17時00分よりD会場(1204室)にて行います。
軽食と飲み物をご用意いたしますので、ぜひご参加ください。
2. 情報交換会の参加には参加登録(事前参加登録は6月18日まで)が必要です。

＜薬剤師研修センター認定について＞

1. 本会は公益財団法人 日本薬剤師研修センターの認定学術集会として申請中です。詳細は後日、部会 HP (<https://pharmacology.pupu.jp/143kinki/>)にてご案内いたします。
2. なお、認定受講単位の付与は、PECS(薬剤師研修・認定電子システム)にご登録済みの方に限ります。
3. 単位を希望される方は、事前に準備をお済ませください。

＜薬理学エデュケーターポイントについて＞

1. 会期中、部会への参加で10ポイント申請できます。
2. ポイントを希望される方は、総合受付(1209室)のQRコードからポイント申請を行うか、総合受付にて申請票にお名前をご記入の上、ご提出ください。

第 143 回日本薬理学会近畿部会日程表・プログラム

時間	A会場 (1203室)	B会場 (1202室)	C会場 (1201室)	D会場 (1204室)
9:50				
10:00	開会式			
11:12	A-1 学生口演1 中枢(1) 座長:位田 雅俊 コメンテーター:大西 正俊 岩田 和実	B-1 学生口演2 中枢(2) 座長:勝山 真人 コメンテーター:江頭 伸昭 喜多 紗斗美	C-1 学生口演3 神経・細胞・器官 座長:徳山 尚吾 コメンテーター:安東 嗣修 関 貴弘	D-1 学生口演4 心・血管・細胞 座長:吉柄 正典 コメンテーター:坪井 一人 山村 彰
11:30	A-2 学生口演5 中枢・免疫(1) 座長:衣斐 智和 コメンテーター:瀧村 和紀 石原 熊寿	B-2 学生口演6 中枢・免疫(2) 座長:岡本 安雄 コメンテーター:福石 信之 見尾 光庸	C-2 学生口演7 中枢・遺伝子 座長:古谷 和春 コメンテーター:日比(古川) 陽子 清水 佐紀	D-2 一般口演1 心・血管・中枢 座長:新田 淳美 永井 拓
12:30				
13:00	学術評議員会(中継)	昼休憩		学術評議員会
13:50				
14:05	A-3 一般口演2 中枢(1) 座長:酒井 規雄 小坂田 文隆	B-3 一般口演3 中枢(2) 座長:古屋敷 智之 森岡 徳光	C-3 一般口演4 免疫関連細胞・ 器官・呼吸器 座長:奈邊 健 橋本 均	D-3 一般口演5 免疫関連細胞・ 器官・細胞・その他 座長:山田 清文 金井 好克
15:17				
15:35	A-4 一般口演6 感覚器・骨・関節・歯科 座長:上山 健彦 米山 雅紀	B-4 一般口演7 中枢(3) 座長:関口 富美子 西村 有平	C-4 一般口演8 末梢神経・その他 座長:富田 修平 白川 久志	
16:35	開会式			
16:45				
17:00	情報交換会(別室)			情報交換会・表彰式
18:30				

プログラム

A会場

10:00-11:12 学生口演1・中樞(1)

座長: 位田 雅俊(岐阜薬科大・薬・薬物治療)

コメンテーター: 大西 正俊(福山大・薬・薬物治療)

コメンテーター: 岩田 和実(京都府立医科大・院医・病態分子薬理)



A-1-1 運動が社会的敗北ストレスによるコカイン欲求増大を抑制するメカニズム



○中條 湧介¹、乙田 篤輝¹、平野 優紀²、齋藤 惇¹、倪 熙焱¹、村田 陽香¹、
二井谷 和平¹、西谷 直也^{1,2}、出山 諭司^{1,2}、金田 勝幸^{1,2}

¹金沢大・院薬・薬理、²金沢大・薬・薬理

A-1-2 腫瘍切除マウスのうつ様行動における海馬ミクログリアの形態変化の関与



○山崎 拓夢、米山 雅紀、山口 太郎、尾中 勇祐

摂南大・薬・薬理

A-1-3 セグメント細菌由来のIL-17Aは慢性社会的敗北ストレスに誘発される不安様行動に 関与する



○鏡味 明利¹、國澤 和生¹、河合 智貴¹、小菅 愛加¹、田辺 萌夏^{1,2}、長谷川 眞也¹、
齋藤 邦明^{2,3,4}、鍋島 俊隆^{2,4}、毛利 彰宏^{1,4}

¹藤田医科大・院保健・レギュラトリーサイエンス分野、²藤田医科大・院保健・健康医学創造共同研究部門、³藤田医科大・院保健・先進診断システム開発分野、⁴医薬品適正使用推進機構

A-1-4 慢性的予測不能軽度ストレスによるうつ様行動に対する高スクロース摂取が与える影響



○坂田 昂駿¹、毛利 彰宏^{1,4}、國澤 和生¹、長谷川 眞也¹、西川 貴也¹、竹松 正男¹、
松波 英寿⁵、齋藤 邦明^{2,3,4}、鍋島 俊隆^{3,4}

¹藤田医科大・院保健・レギュラトリーサイエンス、²藤田医科大・院保健・先進診断システム開発分野、³藤田医科大・院保健・健康医学創造共同研究部門、⁴医薬品適正使用推進機構、⁵健康科学リソースセンター

A-1-5 マウスの慢性社会挫折ストレスによる情動行動変化とミクログリア活性化における P2X7受容体の役割



○田 博文、谷口 將之、松下 和敏、三島 零、谷津 健太、古屋敷 智之

神戸大・院医・薬理学

A-1-6 *Reln-del* Mice Exhibit Defects in Neural Circuitry and Social Communication



○朱 悠韻¹、常浦 祐未²、溝口 博之¹、澤幡 雅仁¹、森 大輔^{3,4}、河野 孝夫⁵、服部 光治⁵、
鍋島 俊隆⁶、尾崎 紀夫⁴、山田 清文¹

¹名古屋大・院医・医療薬学、²愛知県医療療育総合センター・発達障害研・細胞病態、³名古屋大・院医・精神医学、⁴名古屋大・脳とこころの研究セ、⁵名古屋市立大・院薬・病態生化学、⁶藤田医科大・院保健・先進診断システム開発

A会場

11:30-12:18 学生口演5・中枢・免疫(1)

座長： 衣斐 督和(金城学院大・薬・生体機能解析学)

コメンテーター： 濱村 和紀(愛知学院大・歯・薬理)

コメンテーター： 石原 熊寿(広島国際大・薬・病態薬理)



A-2-1 幼若期社会的敗北ストレス負荷マウスの社会性行動障害におけるニコチン関連化合物の影響



○川島 菜月、内田 美月、森川 和那、田中 穂浪、吉見 陽、野田 幸裕
名城大・薬・病態解析学 I

A-2-2 劇症肝炎におけるケモカイン受容体 CCR6 の役割



○竹中 美貴、原 雄大、坂東 政充、松尾 一彦、中山 隆志
近畿大・薬・化学療法学

A-2-3 保険薬局における精神疾患患者の睡眠状況と睡眠薬に関する満足度調査



○浅井 航大¹、清水 侑真¹、石黒 真由¹、羽實 元太²、竹内 亨²、小林 円加³、
石山 秀明³、榎本 尚人³、半谷 眞七子¹、亀井 浩行¹
¹名城大・薬・病院薬学、²ピノキオ薬局、³スギ薬局

A-2-4 Proenkephalin の線条体特異的過剰発現はうつ抵抗性を示す



○東浦 悠太郎¹、宇野 恭介¹、森 新之介¹、山際 真由¹、高崎 一郎²、金城 俊彦¹、
倉本 展行¹
¹摂南大・薬・機能形態学、²富山大・学術研究部工学系

A会場

14:05-15:17

一般口演2・中枢(1)

座長：酒井 規雄(広島大・院医・神経薬理学)

座長：小坂田 文隆(名古屋大・院創薬・細胞薬効解析学)



A-3-1 Single cell analysis of brains of mice under post-ICU syndrome

○LlamasCovarrubias MaraAnais、衣笠 泰葉、今井 由美子

医薬基盤・健康・栄養研・ヘルス・メディカル微生物研究センター・感染メディカル情報プロジェクト

A-3-2 胎生期中枢神経系におけるVPAC2受容体の過剰発現は脳の萎縮と白質の増加、感覚情報処理機能の障害を引き起こす

○吾郷 由希夫¹、Allan J. MacKenzie-Graham²、橋本 均^{3,4,5,6,7}、James A. Waschek²

¹広島大・院医(歯)・細胞分子薬理、²カリフォルニア大ロサンゼルス校、³大阪大・院薬・神経薬理、⁴大阪大・院連合小児発達、⁵大阪大・院医・分子医薬、⁶大阪大・データビリティフロンティア機構、⁷大阪大・先導的学際研究機構

A-3-3 Unraveling the Phosphoprotein Network: Roles and Functions of NMDAR Cascades in Synaptic Growth and Learning

○船橋 靖広^{1,2}、Rijwan Uddin Ahammad^{1,2}、張 心健³、Hossen Emran^{1,2}、河谷 昌泰⁴、吉見 陽^{6,7}、呉 敏華⁶、王 緩緩^{1,2}、坪井 大輔^{1,2}、西岡 朋生^{1,2}、黒田 啓介⁵、天野 睦紀⁵、野田 幸裕^{6,7}、山田 清文⁶、崎村 建司⁸、永井 拓³、山下 貴之⁴、内野 茂夫⁹、貝淵 弘三^{1,2}

¹藤田医科大・医科学研究センター・神経・腫瘍のシグナル解析プロジェクト研究部門、²藤田医科大・精神・神経病態解明センター・細胞生物学部門、³藤田医科大・精神・神経病態解明センター・神経行動薬理学研究部門、⁴藤田医科大・医・生理学、⁵名古屋大・院医・神経情報薬理学、⁶名古屋大・院医・医療薬学、⁷名城大・薬・病態解析学 I、⁸新潟大・脳研究所・モデル動物開発分野、⁹帝京大・理工・バイオサイエンス学科

A-3-4 Aromatic-turmerone 類縁体はNrf2活性化を介してドパミン神経を保護する

○関 貴弘^{1,2}、堀 ユリア²、Boateng Alex³、杉浦 正晴³、倉内 祐樹²、香月 博志²

¹姫路獨協大・薬・薬理、²熊本大・院生命・薬物活性、³崇城大・薬

A-3-5 PERIOD2 (PER2) のリン酸化スイッチによる気分・概日リズムの制御機構の解明

○白藤 俊彦¹、早田 敦子^{2,3}、山脇 洋輔⁴、今村 聖路^{1,5}、竹田 浩之⁶、東山 繁樹⁶、内匠 透^{1,2,4,5}

¹神戸大・院医・生理学、²OBI、³大阪大・院歯・薬理学、⁴広島大・院医歯薬、⁵理研・BSI、⁶愛媛大・プロテオサイエンスセンター

A-3-6 前頭前皮質におけるマウス Teneurin-4 発現の減少と躁うつ様症状発現の関係

○浅野 昂志¹、堀田 朋弥¹、所 一輝¹、荒木田 優輝¹、泉尾 直孝¹、望月 貴年²、村松 慎一^{3,4}、新田 淳美¹

¹富山大・学術研究部薬学・和漢系・薬物治療学、²富山大・学術研究部理学系、³自治医科大・オープンイノベーションセンター・神経遺伝子治療部門、⁴東京大・医科学研究所・遺伝子治療センター

A会場

15:35-16:23

一般口演6・感覚器・骨・関節・歯科

座長：

上山 健彦（神戸大・バイオシグナル総研・分子薬理研）

座長：

米山 雅紀（摂南大・薬・薬理）



A-4-1 非可聴域超音波が惹起するモルモット蝸牛 Hook region 感覚上皮帯のナノ振動計測

○任 書晃¹、小川 博史^{1,2}、長瀬 典子^{1,2}、森元 伊織¹、安部 力¹

¹岐阜大・院医・生理、²岐阜大・医・耳鼻咽喉科・頭頸部外科

A-4-2 レチノイン酸シグナルによる内耳前庭器官の局所パターンニングとその前庭機能における役割

○小野 和也

大阪大・医・薬理学講座 統合薬理

A-4-3 骨芽細胞分化におけるATP受容体P2X4の役割

○鬼頭 宏彰、劉 澤成、山口 莉奈、遠藤 京子、梶栗 潤子、大矢 進

名古屋市立大・院医

A-4-4 RAR γ アゴニストは異所性石灰化物を抑制する

○長尾 麻由¹、Séguin Cheryle A.²、Dixon S. Jeffrey²、濱村 和紀¹

¹愛知学院大・歯・薬理学講座、²University of Western Ontario・Medicine & Dentistry・Physiology and Pharmacology

B会場

10:00-11:12 学生口演2・中枢(2)

座長： 勝山 真人(京都府立医科大・院医・RIセ)

コメンテーター： 江頭 伸昭(和歌山県立医科大・薬・医療薬剤学)

コメンテーター： 喜多 紗斗美(徳島文理大・薬・薬理)



B-1-1 若年期でのアルコールの大量摂取はオリゴデンドロサイトの分化異常を招き、行動異常を誘発する



○吉富 航洋¹、國澤 和生¹、菅原 侑実香¹、齋藤 邦明^{2,3,4}、鍋島 俊隆^{3,4}、毛利 彰宏^{1,4}

¹藤田医科大・院保健・レギュラトリーサイエンス分野、²藤田医科大・院保健・先進診断システム開発分野、³藤田医科大・院保健・健康医学創造共同研究部門、⁴医薬品適正使用推進機構

B-1-2 ペンチレンテトラゾールにより誘発されるトリプトファン代謝変容はてんかん発作に関与する



○西川 貴也¹、毛利 彰宏^{1,6}、國澤 和生¹、長谷川 真也¹、山岸 周平¹、坂田 昂駿¹、須貝 智也²、沓村 憲樹^{2,3}、齋藤 邦明^{4,5}、鍋島 俊隆^{5,6}

¹藤田医科大・院保健・レギュラトリーサイエンス、²筑波大・国際統合睡眠医科学研究機構(WPI-IHS)創薬化学研究室、³筑波大・数理物質系 化学域、⁴藤田医科大・院保健・先進診断システム開発分野、⁵藤田医科大・院保健・健康医学創造共同研究部門、⁶医薬品適正使用推進機構

B-1-3 線条体ストリオソーム神経回路解明に向けたウイルスターゲティング法の開発



○釜口 力、小坂田 文隆

名古屋大・大学院創薬科学・細胞薬効解析学

B-1-4 セロトニン作動性幻覚薬「DOI」の抗うつ様作用に関わる外側中隔核の神経活動とセロトニン5-HT_{2A}受容体の役割



○高羽 里佳¹、衣斐 大祐^{1,2}、渡邊 香輝²、荒川 真夕²、細見 衣里²、間宮 隆吉^{1,2}、平松 正行^{1,2}

¹名城大・院薬・薬品作用学研究室、²名城大・薬・薬品作用学研究室

B-1-5 グリオーマにおけるTh17サイトカインの寄与



○佐野 立樹、原 雄大、松尾 一彦、中山 隆志

近畿大・薬・化学療法学研究室

B-1-6 ミトコンドリア機能障害は mitochondrial DNA - cyclic GMP-AMP synthase を介してミクログリアの炎症応答を変化させる



○中野 雅風矢、中村 庸輝、岩本 桃香、中島 一恵、森岡 徳光

広島大・院医系・薬効解析

B会場

11:30-12:30 学生口演6・中枢・免疫(2)

座長： 岡本 安雄(川崎医科大・医・薬理)

コメンテーター： 福石 信之(金城学院大・薬・薬理)

コメンテーター： 見尾 光庸(就実大・薬・応用薬学・薬効解析)



B-2-1 インターロイキン-19のL-アルギニン誘発性膵炎に対する抑制的役割の可能性

○小野 尚重、西山 和宏、東 泰孝

大阪公立大学・獣医学研究科・応用薬理学研究室

B-2-2 TRPV4-AMPK-NF- κ B経路抑制を介する低温刺激によってミクログリアの過剰な炎症反応は鎮静化する



○三本 里奈¹、鳥内 皐暉¹、福田 直哉¹、垣田 博樹^{1,2}、青木 啓将¹、田村 哲也³、竹下 覚^{1,2}、山田 恭聖²、青山 峰芳¹

¹名古屋市立大・院薬・病態解析、²愛知医科大・周産期母子医療セ・新生児集中治療、³名古屋市立大・院医・麻酔科学・集中治療

B-2-3 過敏性腸症候群モデルマウスにおいてthrombomodulin alfaはthrombin依存性HMGB1不活性化作用に加えてTAFI活性化作用を介した補体C5a不活性化により結腸痛を抑制する



○西村 彩花¹、坪田 真帆¹、山縣 歩夢¹、友野 靖子²、西堀 正洋²、川畑 篤史¹

¹近畿大・薬・病態薬理、²岡山大院・医歯薬・創薬研究推進

B-2-4 幼若期社会的敗北ストレス負荷による社会性行動障害発現におけるミクログリアとTNF- α の関与



○片田 ひかり¹、吉田 樹生¹、濱田 眞里亜¹、吉見 陽¹、尾崎 紀夫²、野田 幸裕¹

¹名城大・薬・病態解析学I、²名古屋大・院医・精神疾患病態解明学

B-2-5 *Astn2*遺伝子変異と新生仔期免疫活性化の複合曝露による高次脳機能への影響



○黒田 純輝¹、吉田 樹生¹、木村 天音¹、吉見 陽¹、久島 周²、相田 知海³、田中 光一³、尾崎 紀夫⁴、野田 幸裕¹

¹名城大・薬・病態解析学I、²名古屋大・院医・精神医学、³東京医科歯科大・難治疾患研究所・病態制御科学研究部門 分子神経科学分野、⁴名古屋大・院医・精神疾患病態解明学

B会場

14:05-15:17 一般口演3・中枢(2)

座長： 古屋敷 智之(神戸大・院医・薬理)

座長： 森岡 徳光(広島大・院医・薬効解析科学)



B-3-1 植物由来Exosome like nanoparticles(ELNs)の医療への応用—蒼朮由来ELNsによる抗神経炎症作用の検討—

○川田 敬^{1,2}、石田 智滉³、常風 興平³、森沢 惇平³、相澤 風花^{1,4}、八木 健太^{1,5}、石澤 有紀^{1,6}、新村 貴博^{1,5}、阿部 真治²、合田 光寛^{1,4}、石澤 啓介^{1,4,5}

¹徳島大・院医歯薬・臨床薬理学分野、²徳島大・院医歯薬・臨床薬学実務教育学分野、³高知大・医・薬剤部、⁴徳島大・医・薬剤部、⁵徳島大・総合臨床研究センター、⁶医療法人倚山会・田岡病院・総合診療科

B-3-2 パーキンソン病の意思決定障害に関わる神経基盤の探索

○窪田 悠力、周 昕竹、張 心健、永井 拓

藤田医科大・精神・神経病態解明センター・神経行動薬理学

B-3-3 ニコチンによる運動興奮症状の発現におけるアストロサイトの関与

○國澤 直史、江原 滂、河田 千佳、後藤 光佑、清水 佐紀、大野 行弘

大阪医科薬科大学・薬・薬品作用解析学

B-3-4 ミクログリアはToll様受容体2/4とグルコルチコイド受容体を介してストレス期間とストレス感受性を統合し情動変容を誘導する

○谷口 将之¹、松下 和敏¹、三島 零¹、北岡 志保²、工樂 樹洋³、門田 満隆⁴、古屋敷 智之¹

¹神戸大・院医・薬理、²兵庫医科大・医・薬理、³遺伝研・分子生命史、⁴理研・BDR・発生ゲノムシステム

B-3-5 卵巣摘出モデルマウスの自発運動量低下に対するITはなびらたけの効果

○古川 恵¹、青木 亮憲¹、東方 優大²、重富 孝弘²、内藤 敏裕³、渡邊 泰雄⁴、出雲 信夫^{2,5}

¹横浜薬科大・薬学教育セ、²横浜薬科大・薬・薬物治療学研、³インタートレードヘルスケア、⁴横浜薬科大・総合健康メディカルセ、⁵横浜薬科大・総合健康メディカル研究セ

B-3-6 神経膠芽腫細胞に対する希少糖D-alloseの効果とエネルギー代謝との関連

○西山 成¹、菅田 峻光²、北田 研人¹、ラフマン アサダ¹、三宅 啓介²

¹香川大・医、²香川大・医・脳神経外科

B会場

15:35-16:35 一般口演7・中枢(3)

座長： 関口 富美子(近畿大・薬・病態薬理)

座長： 西村 有平(三重大・院医・統合薬理学)



B-4-1 抗てんかん薬の反復的投与によるけいれん発作の予防効果と神経興奮性に及ぼす影響

○加藤 将貴^{1,2}、國澤 直史¹、清水 佐紀¹、松村 光紗¹、徳山 尚吾²、池田 昭夫³、大野 行弘¹

¹大阪医科薬科大・薬・薬品作用解析学、²神戸学院大・薬・臨床薬学、³京都大・院医・てんかん・運動異常生理

B-4-2 Acetylcholine-dependent Signal Transduction Leading to Aversive Learning

○山橋 幸恵¹、林 裕新²、毛利 彰宏³、Faruk Md. Omar⁴、齋藤 尚亮⁵、永井 拓⁶、山田 清文⁷、貝淵 弘三¹

¹藤田医科大・総医研・神経・腫瘍のシグナル解析、²University of Texas Southwestern Medical Center、³藤田医科大・医療科学部・レギュラトリーサイエンス分野、⁴ダッカ大学、⁵神戸大・バイオシグナル総合研究センター・神経情報伝達学分野、⁶藤田医科大・精神・神経病態解明センター・行動薬理学部門、⁷名古屋大・医学部病附属病院薬剤部・医療薬学講座

B-4-3 脳内アセチルコリン遊離およびNMDA受容体を介した認知機能障害の改善に対するフェルラ酸の影響

○種田 靖久、宇佐美 歩樹、橋本 桂樹、薄田 菜々子、曾田 翠、北市 清幸
岐阜薬科大・薬・薬物動態学

B-4-4 Butyrate 誘起結腸過敏へのマクロファージおよび腸グリア細胞由来HMGB1の関与とRAGE拮抗薬 azeliragon およびリウマチ・炎症性腸疾患治療薬 sulfasalazine の効果

○坪田 真帆¹、佐々木 花菜¹、Shin Eunkyung¹、岡村 悠太¹、堂本 莉紗¹、関口 富美子¹、岡田 卓哉²、豊岡 尚樹²、川畑 篤史¹

¹近畿大・薬・病態薬理、²富山大・工・生体機能性分子工学

B-4-5 幼若期クラリスロマイシン投与マウスにおける腸内細菌叢と脳内遺伝子発現の相関性解析

○荒木 良太¹、竹本 羽那¹、村田 彩綺¹、平川 泰佑¹、新見 那奈¹、稲永 美乃里²、尾崎 清和²、井上 亮³、喜多 絢海¹、矢部 武士¹

¹摂南大・薬・複合薬物解析、²摂南大・薬・病理、³摂南大・農・動物機能科学

C会場

10:00-11:12 学生口演3・神経・細胞・器官

座長： 徳山 尚吾（神戸学院大・薬・臨床薬学）

コメンテーター： 安東 嗣修（金城学院大・薬・病態薬理）

コメンテーター： 関 貴弘（姫路獨協大・薬学部・薬理学）



C-1-1 骨導超音波が惹起するモルモット聴性脳幹反応と蝸牛マイクロフォン電位に対するサリチル酸の影響



○小川 博史^{1,2}、堀井 和広¹、安部 力¹、任 書晃¹

¹岐阜大・院医・生命原理学講座 生理学分野、²岐阜大・院医・耳鼻咽喉科・頭頸部外科

C-1-2 蝸牛有毛細胞のリボンシナプスは活性酸素種（ROS）誘発性の後天性感音難聴における最初の標的である



○倉沢 俊光^{1,2}、毛利 宏明¹、田渕 経司³、上山 健彦¹

¹神戸大・バイオシグナル総合研究センター・分子薬理研究分野、²筑波麓仁会 筑波学園病院・耳鼻咽喉科、³筑波大・医学医療系・耳鼻咽喉科・頭頸部外科

C-1-3 ケモカイン受容体CCR4を介したTh17細胞遊走が慢性肝炎に与える影響



○奥村 遼平、原 雄大、松尾 一彦、中山 隆志

近畿大・薬・化学療法

C-1-4 天然化合物 alkannin によるアミロイドβ凝集抑制効果とアミロイドβ誘導神経細胞死抑制効果



○矢澤 恭介¹、細井 徹²、今田 理裕¹、俵 明里¹、東田 千尋⁴、野村 靖幸³、小澤 光一郎¹

¹広島大・大学院医系科学研究科、²山口東京理科大・薬、³久留米大・医、⁴富山大・和漢医薬学総合研究所

C-1-5 Protein kinase C（PKC）阻害薬 Calphostin Cは、高濃度で光照射依存性にPKCを活性化させる



○石井 友美^{1,3}、梶本 武利²、檜崎 壮志^{1,3}、野口 颯真¹、原田 佳奈¹、秀 和泉¹、田中 茂¹、酒井 規雄¹

¹広島大・院医・神経薬理学、²神戸大・院医・生化学・分子生物学 生化学分野、³広島大・院医・麻酔蘇生学

C-1-6 脱髄モデルマウスにおける膜貫通型糖タンパク質の発現解析



○今 勇貴¹、國澤 和生¹、吉富 航洋¹、小菅 愛加¹、鍋島 俊隆^{2,3}、毛利 彰宏^{1,3}

¹藤田医科大・院保健・レギュラトリーサイエンス分野、²藤田医科大・院保健・健康医学創造共同研究部門、³医薬品適正使用推進機構

C会場

11:30-12:30

学生口演7・中枢・遺伝子

座長：古谷 和春（徳島文理大・薬）

コメンテーター：日比（古川） 陽子（名古屋市立大・院医・臨床薬剤学）

コメンテーター：清水 佐紀（大阪医科薬科大・薬・薬品作用解析）



C-2-1 コカイン条件付け場所嗜好性試験における脳内機能的神経ネットワークの解析



○島崎 雄人¹、横山 玲¹、植野 寛貴¹、大久保 仁¹、中井 悠花¹、横山 泰久¹、
村重 哲史²、国田 勝行²、吉本 潤一郎²、勢力 薫¹、永井 拓³、橋本 均^{1,4,5,6,7}、
笠井 淳司¹

¹大阪大・薬・神経薬理学分野、²藤田医科大・医、³藤田医科大・精神神経病態解明センター、
⁴大阪大・院連小児・子どものこころセンター、⁵大阪大・データビリティフロンティア機構、
⁶大阪大・先導的学際研究機構、⁷大阪大・院医・分子医薬

C-2-2 レット症候群モデル神経細胞表現型スクリーニングから見出された候補化合物の連続投与マウスの行動学的特徴



○小野 舞子¹、吉田 樹生¹、加藤 拓真¹、高橋 悟²、赤羽 裕一²、佐藤 綾人³、天
池 一真⁴、夏目 淳⁵、久場 博司⁵、小坂田 文隆⁶、小野 大輔⁷、吉村 崇⁸、塩浜 直⁹、
吉見 陽^{1,10}、辻村 啓太^{11,12}、野田 幸裕^{1,10}

¹名城大・薬・病態解析学 I、²旭川医科大・医・小児科学講座、³名古屋大・トランスフォー
マティブ生命分子研究所、⁴名古屋大・物質科学国際研究センター、⁵名古屋大・院医、⁶名
古屋大・院創薬科学、⁷名古屋大・環境医学研究所、⁸名古屋大・院生命農学、⁹千葉大・大
学院医学研究院小児病態学、¹⁰名城大・総合研究所 クリニカルオミクスを基盤とするトラ
ンスレーショナルリサーチセンター、¹¹名古屋大・大学院理学研究科附属ニューロサイエン
ス研究センター、¹²名古屋大・高等研究院・発達障害革新研究開発ユニット

C-2-3 統合失調症様モデルマウスの血漿におけるクロザピン反応性タンパク質の同定



○若原 和生¹、吉見 陽¹、近藤 萌花²、渡邊 佳奈²、今西 進²、北垣 伸治³、
尾崎 紀夫⁴、野田 幸裕¹

¹名城大・薬・病態解析学 I、²名城大・薬・分析化学、³名城大・薬・薬化学、⁴名古屋大・院医・
精神疾患病態解明学

C-2-4 非アルコール性脂肪性肝炎における線維化関連シグネチャーの探索



○中瀬 隼斗、白水 崇、西村 有平

三重大・医・統合薬理学

C-2-5 慢性骨髄性白血病に対する新規分子標的治療薬の耐性メカニズムの探索

○岡本 尚大^{1,2}、八木 健太^{1,3}、今若 清香¹、高岡 麻佑¹、國木 悠理香²、石澤 有紀^{1,4}、
相澤 風花^{1,2}、新村 貴博^{1,3}、合田 光寛^{1,2}、石澤 啓介^{1,2,3}

¹徳島大・院医歯薬・臨床薬理学、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（医）倚山会 田岡病院・総合診療科

C会場

14:05-15:17 一般口演4・免疫関連細胞・器官・呼吸器

座長： 奈邊 健（摂南大・薬・薬効薬理）

座長： 橋本 均（大阪大・院薬・神経薬理）



C-3-1 アレルゲン免疫療法により増加するTr1細胞は、細胞外小胞を介して2型自然リンパ球の増殖を抑制する

○松田 将也、西馬 俊祐、渡邊 真理、北谷 和之、奈邊 健
摂南大・薬・薬効薬理

C-3-2 自然免疫シグナルSTINGの活性制御に対する終末糖化産物の関与

○西中 崇¹、ハティポール オメル ファルク¹、和氣 秀徳¹、渡邊 政博²、豊村 隆男²、森 秀治²、西堀 正洋³、高橋 英夫¹
¹近畿大・医・薬理、²就実大・薬、³岡山大・院医歯・創薬研究推進室

C-3-3 Kamebakaurinの肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離抑制作用における機序の解明

○浅井 遥¹、武田 尚子¹、阿部 潤奈¹、宇井 愛弥乃¹、渡邊 理子¹、青柳 裕¹、一柳 幸生²、竹谷 孝一²、桂 名玉³、金 永日³、李 諸文³、加藤 紘一⁴、福石 信之¹
¹金城学院大・薬、²東京薬科大・薬、³吉林大化、⁴湘南医療大・薬

C-3-4 EPH受容体-EFNリガンドの細胞間相互作用を介した気道上皮細胞における炎症制御機構の解明

○福田 亮介、日向 大智、別府 史織、沖米田 司
関西学院大学・生命環境学部・生命医科学科

C-3-5 新型コロナウイルス感染症の重症化予測AIモデル

○衣笠 泰葉、Mara Anais Llamas-Covarrubias、今井 由美子
医薬基盤・健康・栄養研・ヘルス・メディカル微生物研究センター・感染メディカル情報プロジェクト

C-3-6 アスパラギナーゼアレルギーに対するシクロホスファミドのTh2優位な免疫応答

○原（野上）愛¹、森 映美加¹、茶畑 沙央里¹、嶋田 明²、見尾 光庸¹
¹就実大・薬・薬効解析学、²自治医大・とちぎ子ども医療センター・小児科

C会場

15:35-16:35

一般口演8・末梢神経・その他

座長： 富田 修平（大阪市立大・院医・分子病態薬理）

座長： 白川 久志（京都大・院薬・生体機能解析）



C-4-1 マウスにおける術後疼痛並び肉芽形成に対するペオニフロリンの効果

○安東 嗣修、後藤 百香
金城学院大・薬・病態薬理

C-4-2 オキサリプラチン投与後に認められる化学療法誘発性末梢神経障害に対する抗血小板薬の予防効果：基礎研究知見とリアルワールドデータ解析によるヒトでの検証

○岩根 詩織^{1,2}、岸本 彩野²、関 千咲斗²、宮本 朋佳³、藤井 良平¹、田中 雅幸¹、打谷 和記¹、坪田 真帆²、関口 富美子²、友野 靖子⁴、西堀 正洋⁴、川畑 篤史²
¹関西医大病院・薬剤部、²近畿大・薬・病態薬理、³兵庫医大・薬・臨床薬学、⁴岡山大院・医歯薬・創薬研究推進

C-4-3 パクリタキセル投与がん患者における化学療法誘発性末梢神経障害に及ぼす血液凝固活性低下と経口抗凝固薬投与の影響

○宮本 朋佳^{1,3}、桂木 聡子¹、木村 健²、川畑 篤史³
¹兵庫医科大・薬・臨床薬学、²兵庫医大病院・薬剤部、³近畿大・薬・病態薬理

C-4-4 ゲムシタビン・シスプラチン併用療法により発生した重篤な血小板減少症に対する発症予測モデル

○水野 智博¹、松本 憲昭^{1,2}、安藤 洋介¹、加藤 滉基¹、中西 正範³、中井 剛¹、Lee K Jeannie⁴、亀谷 由隆⁵、中村 渉⁶、高原 健⁶、白木 良一⁶、山田 成樹¹
¹藤田医科大・医・薬物治療情報学、²スギ薬局、³藤田医科大・医・腎臓内科学、⁴アリゾナ大学・薬、⁵名城大・情報工学部、⁶藤田医科大・医・泌尿器科学

C-4-5 線維化に応答するオーファンGタンパク質共役型受容体 Gpr176の機能解析

○岡本 安雄¹、松井 玲奈²、古賀 大輔¹、竹之内 康広¹、北風 圭介¹、石丸 浩靖¹、坪井 一人¹
¹川崎医大・薬理、²川崎医療福祉大・臨床検査

D会場

10:00-11:12 学生口演4・心・血管・細胞

座長： 吉栖 正典（奈良県立医科大・医・薬理）

コメンテーター： 坪井 一人（川崎医科大・医・薬理）

コメンテーター： 山村 彩（愛知医科大・医・生理）



D-1-1 藍含有成分による肺動脈血管リモデリング形成作用の検討



○常松 保乃加¹、植村 宥香¹、檜垣 良也¹、森崎 実友¹、桂 明里¹、宮本 理人²、堀ノ内 裕也³、常山 幸一⁴、今西 正樹¹、土屋 浩一郎¹

¹徳島大・院医歯薬・医薬品機能生化学分野、²神奈川工科大学・健康医療科学部・食品学薬理学研究室、³徳島文理大・薬・医療薬学研究室、⁴徳島大・院医歯薬・疾患病理学分野

D-1-2 活性酸素種産生酵素 NADPHオキシダーゼ1が担うドキシソルビシン誘発心毒性における役割



○深津 陽大¹、天ヶ瀬 紀久子¹、榎村 敦詩²、岩田 和実²

¹立命館大・院薬・病態薬理学研究室、²京都府立医科大・院医・病態分子薬理学研究室

D-1-3 血管平滑筋細胞におけるジャンクトフィリン2によるCa²⁺遊離活性化Ca²⁺チャネル制御機構の解明



○小井手 司、鈴木 良明、倉田 朋、近藤 るびい、今泉 裕治、山村 寿男

名古屋市立大・院薬・細胞分子薬効解析学分野

D-1-4 膵臓がん及び胆管がん細胞に対するアミノ酸トランスポーター LAT1 阻害薬 nanvuranlatと細胞障害性抗がん薬の併用効果の検討



○西窪 航¹、大垣 隆一^{1,2}、劉 星明¹、岡西 広樹¹、徐 旻徳¹、遠藤 仁³、金井 好克^{1,2}

¹大阪大・院医・生体システム薬理、²大阪大・先導的学際研究機構・生命医科学融合フロンティア研究部門、³ジェイファーマ株式会社

D-1-5 マウス線維筋痛症モデルの疼痛形成・維持機構における交感神経系と脾臓の役割



○山下 志織¹、田中 景吾¹、堂園 直貴¹、戸堀 翔太¹、玉田 晃生¹、永安 一樹¹、金子 周司¹、植田 弘師^{1,2}、白川 久志¹

¹京都大・院薬・生体機能解析学、²生産開発科学研究所

D-1-6 マクロファージの低酸素誘導因子発現が腫瘍組織環境へ与える影響についての検討



○平川 遼、松永 慎司、徳留 健太郎、本間 拓二郎、富田 修平

大阪市立大・医・分子病態薬理学

D会場

11:30-12:18

一般口演1・心・血管・中枢

座長:

新田 淳美 (富山大・院医薬・薬物治療)

座長:

永井 拓 (藤田医科大・精神・神経病態解明セ・神経行動薬理学)



D-2-1 コロソリン酸によるPDGF受容体発現低下を介した肺高血圧症細胞の増殖抑制

○山村 彩、Alamgir Hossain、高橋 理恵、佐藤 元彦
愛知医科大・医

D-2-2 血漿タンパクAntithrombinの受容体探索・スクリーニングと同定

○高橋 陽平^{1,2}、トウエ ソーソー^{1,3}、友信 奈保子⁴、和氣 秀徳⁵、木下 理恵⁴、村田 等⁴、
阪口 政清⁴、西堀 正洋¹

¹岡山大・大学院学術研究院医歯薬学域・創薬研究推進室、²川崎医療福祉大学・医療技術学部・臨床検査学科、³ヤンゴン第一医科大学・薬理学、⁴岡山大・大学院学術研究院医歯薬学域・細胞生物学、⁵近畿大・医・薬理学

D-2-3 LPS処置ミクログリアにおける保護的性質発現経路の検討

○神垣 真由美、内園 望未、大堂 翔、兒玉 安史、石原 熊寿
広島国際大・薬・病態薬理学

D-2-4 神経分化期低濃度メチル水銀曝露による神経機能への影響と関連標的遺伝子のエピジェネティクス解析

○栗田 尚佳、増田 遥、水流 瑞貴、大内 一輝、保住 功、位田 雅俊
岐阜薬科大・薬

D会場

14:05-15:05

一般口演5・免疫関連細胞・器官・細胞・その他

座長：

山田 清文 (名古屋大・院医・医療薬学・附属病院薬剤部)

座長：

金井 好克 (大阪大・院医・生体システム薬理)



D-3-1 血管作動性腸管ペプチド受容体2シグナルはERK経路を介した乳癌細胞増殖に関与している

○浅野 智志¹、小野 亜美^{1,2}、坂元 孝太郎³、早田 敦子⁴、中澤 敬信⁵、谷本 幸太郎²、橋本 均^{6,7,8,9,10}、吾郷 由希夫¹

¹広島大・院医(歯)・細胞分子薬理学、²広島大・院医(歯)・歯科矯正、³一丸ファルコス(株)、⁴大阪大・院歯・薬理、⁵東農大・生命科学・バイオサイエンス、⁶大阪大・院薬・神経薬理、⁷大阪大・院連合小児発達、⁸大阪大・データビリティフロンティア機構、⁹大阪大・先導的学際研究機構、¹⁰大阪大・院医・分子医薬

D-3-2 糖尿病による炎症増悪に対する治療法の探索

○居場 嘉教、遠 正太、香川 太亮、長谷川 泰我、山田 幸佳、山下 洋平
摂南大・理工

D-3-3 1型糖尿病ラットの唾液腺障害にはマクロファージが関与し、唾液分泌を筋上皮細胞が補完する？

○兒玉 安史¹、尾崎 清和²、柳 秀斉¹、松田 美和³、神垣 真由美¹、石原 熊寿¹
¹広島国際大・薬・病態薬理、²摂南大・薬・病理学、³広島国際大・保健医療・医療技術

D-3-4 核膜タンパク質 Coiled-coil domain containing (CCDC)171 の機能について

○吉井 美智子¹、上本 晟史郎²、佐伯 美佳²、山根 真弥²、小澤 光一郎¹
¹広島大・院医歯薬保健、²広島大・薬

D-3-5 hERGチャネル遮断薬は開状態にあるhERGチャネルと相互作用し促進作用を発揮する

○古谷 和春^{1,2}、河野 諒太郎¹、一藁 南¹、足立 亮¹、Clancy Colleen²、Sack Jon²、喜多 紗斗美¹
¹徳島文理大・薬、²カリフォルニア大学デービス校・生理学

発表要旨

A会場

A-1-1 運動が社会的敗北ストレスによるコカイン欲求増大を抑制するメカニズム



○中條 湧介¹、乙田 篤輝¹、平野 優紀²、齋藤 惇¹、倪 熙焱¹、村田 陽香¹、二井谷 和平¹、西谷 直也^{1,2}、
出山 諭司^{1,2}、金田 勝幸^{1,2}

¹金沢大・院薬・薬理、²金沢大・薬・薬理

【目的】ストレスがコカインに対する渴望感を増大させることが、コカイン依存症治療の障壁となっている。したがって、ストレスによる欲求増大を抑制する方法の開発が重要である。一方、運動は大麻への渴望感を抑制すること、また、運動により骨格筋からアイリシンが遊離されることが知られている。そこで本研究では、運動がストレスによるコカイン欲求増大を抑制するか、また、抑制するならば、アイリシンが関与するかを検討した。

【方法・結果】雄性C57BL/6Jマウス（8-12週齢）を用いてコカイン条件付け（3 mg/kg、i. p.、4日間）場所嗜好性（CPP）試験を行った。Pre testとpost test時のコカイン条件付けサイドでの滞在時間の差をCPPスコアとし、このスコアが高いほどコカインへの欲求が高いと評価した。Post test直前に5分間の社会的敗北（SD）ストレス（大型の雄性ICRマウスによる試験マウスへの攻撃）を負荷したところ、CPPスコアは顕著に増大した。この増大はSDストレス負荷前1時間のランニングホイール（RW）回転運動より抑制された。また、SDストレス負荷5分前にアイリシン（0.6 μg/mouse）を側脳室内投与することによっても、SDストレスによるCPPスコアの増大は抑制された。次いで、インテグリンαVβ5がアイリシン受容体と考えられていることから、運動によるSDストレス誘発性CPPスコア増大の抑制にインテグリンαVβ5が関与するか否かを検討した。RW回転運動の前にインテグリンαVβ5阻害薬シレンジチド（1 μg/mouse）を側脳室内投与したところ、SDによるCPPスコア増大に対するRW回転運動の抑制作用は有意に阻害された。最後に、アイリシンの作用部位を特定するために、インテグリンαVβ5の発現が確認されている内側前頭前野（mPFC）または海馬歯状回（DG）にアイリシン（0.2 μg/mouse）を局所投与したところ、SDストレスによるCPPスコアの増大は、mPFC内投与では抑制されなかったが、DG内投与により有意に抑制された。

【結論】以上より、運動がSDストレスによるCPPスコアの増大を抑制すること、また、この抑制にはDG内でのアイリシンによるインテグリンαVβ5の活性化が関与することが示唆された。したがって、運動およびアイリシンが、ストレスによるコカイン欲求増大に対する治療法・治療薬となる可能性が考えられる。

A-1-2 腫瘍切除マウスのうつ様行動における海馬ミクログリアの形態変化の関与



○山崎 拓夢、米山 雅紀、山口 太郎、尾中 勇祐

摂南大・薬・薬理

【目的】がんの罹患に伴い、高頻度でうつ症状や認知機能障害が発現し、治療後も長期的に持続することがある。我々は、がん細胞接種後に形成された腫瘍を外科的に切除したマウス（腫瘍切除マウス）において、うつ様行動がみられること、および腫瘍切除マウスの海馬ミクログリアの突起長が短縮する可能性を見出した。本研究では、腫瘍切除マウスのうつ様行動に海馬ミクログリアの形態変化が関与するか否かを明らかにするため、腫瘍切除マウスに対するフルオキセチンあるいはミノサイクリンに対する影響を行動薬理的試験および免疫組織化学法により解析した。

【方法】7週齢の雄性BALB/cマウスに、大腸がん細胞であるcolon 26細胞（ 1.0×10^6 cells/0.1mL）を腹部の皮下に接種した。偽手術群には、colon 26の培地であるRPMIを接種した。細胞接種後3日目に形成された腫瘍を切除し、抗うつ薬であるフルオキセチン（30 μg/mL）、あるいはミクログリア活性化抑制薬であるミノサイクリン（70 μg/mL）を腫瘍切除直後から切除後14日目まで自由摂取させた。細胞接種後17日目に社会性行動試験あるいは物体探索行動試験によりうつ様行動を評価した。また、細胞接種後17日目に腫瘍切除マウスの脳を摘出し、Iba-1（ミクログリアマーカー）に対する抗体を用いて、免疫組織化学法により海馬ミクログリアの形態を評価した。

【結果】フルオキセチンおよびミノサイクリンは、腫瘍切除マウスの社会性行動の低下および海馬内Iba-1陽性細胞の突起長の短縮を対照群に比べて有意に抑制した。さらに、ミノサイクリンは、腫瘍切除マウスの物体探索行動の低下も抑制した。一方、フルオキセチンおよびミノサイクリンは、マウスの自発行動量に影響しなかった。

【考察】以上のことから、フルオキセチンおよびミノサイクリンが腫瘍切除マウスのうつ様行動を改善するとともに海馬内Iba-1陽性細胞の形態変化を抑制することが明らかとなった。すなわち、腫瘍切除マウスのうつ様行動にミクログリアの突起長の短縮が関与する可能性が示唆された。今後、腫瘍切除マウスの海馬ミクログリアがどのような神経機能の変化を介してうつ様行動の発現につながるのかを明らかにすることで、腫瘍が誘発するがん治療後の情動機能障害のメカニズムの解明が期待される。

A-1-3 セグメント細菌由来のIL-17Aは慢性社会的敗北ストレスに誘発される不安様行動に関与する



○鏡味 明利¹、國澤 和生¹、河合 智貴¹、小菅 愛加¹、田辺 萌夏^{1,2}、長谷川 眞也¹、齋藤 邦明^{2,3,4}、鍋島 俊隆^{2,4}、毛利 彰宏^{1,4}

¹藤田医科大・院保健・レギュラトリーサイエンス分野、²藤田医科大・院保健・健康医学創造共同研究部門、³藤田医科大・院保健・先進診断システム開発分野、⁴医薬品適正使用推進機構

目的: うつ病は気分の落ち込み等の精神状態が遷延化した精神疾患であり、しばしば不安症状を伴う。うつ病患者の血中において、様々な炎症性サイトカインが増加していることが報告されているが、その病態への関与は十分に解明されていない。本研究では、うつ病の遷延化に炎症性サイトカインが関与するか、その分子機構を解明することを目的とした。

方法: 7週齢のC57B6/Jマウスに攻撃性を示すICRマウスを10日間曝露する慢性社会的敗北ストレス (CSDS) 負荷マウスを作製した。CSDS負荷1日及び28日後におけるうつ様ならびに不安様行動を評価するため、社会性試験、高架式十字迷路試験を行った。また、CSDS負荷後の炎症性サイトカイン量を評価するため、CSDS負荷後に血清を採取し、ELISAを用いてIL-17A、IL-6、TNF- α 、IL-9、IL-12及びIFN- γ を経時的に測定した。さらに、炎症性サイトカイン増加に関与する腸内細菌叢を同定するため、CSDSマウスより糞便を回収し、メタゲノム解析を実施した。

結果: CSDS負荷マウスでは社会性試験において抑うつ行動、高架式十字迷路試験において不安様行動を示し、この行動異常はCSDS負荷28日後まで持続して認められた。血清炎症性サイトカイン量を測定した結果、CSDS負荷1日後においてIL-17A、IL-6、及びTNF- α の有意な増加が認められた。興味深いことに、IL-17AはCSDS負荷28日後まで持続的に増加しており、血中IL-17A量と不安様行動との間には有意な正の相関関係が認められた。さらに、CSDS負荷後にIL-17A中和抗体 (100 μ g/マウス;3日毎) を持続投与したところ、CSDS負荷28日後まで認められる不安様行動の遷延化が有意に緩解した。また、CSDS負荷により腸内細菌叢の構成に変化が認められ、その中でもIL-17Aを放出するヘルパーT17細胞(Th17)を誘導するセグメント細菌 (segmented filamentous bacteria; SFB) が顕著に増加していた。加えて、SFBの接着が認められた小腸回腸領域では、毛細血管と推定される部位にリンパ球様細胞が多数観察された。

考察: CSDS負荷マウスでは、IL-17Aの持続的増加に伴い、小腸領域でのSFBの異常増殖及び不安様行動の遷延化が認められた。従って、CSDSによる不安様行動の遷延化には、SFB/IL-17A経路が重要である可能性が示唆された。また、慢性ストレスにより増加するSFB/IL-17A経路を抑制することがうつ病における不安症状の遷延化防止に繋がる可能性が示唆された。今後は、小腸回腸領域の構造や腸内細菌の代謝物に着目し、ストレス負荷によりSFBが増加する分子機構を明らかにしていく予定である。

A-1-4 慢性的予測不能軽度ストレスによるうつ様行動に対する高スクロース摂取が与える影響



○坂田 昂駿¹、毛利 彰宏^{1,4}、國澤 和生¹、長谷川 眞也¹、西川 貴也¹、竹松 正男¹、松波 英寿⁵、齋藤 邦明^{2,3,4}、鍋島 俊隆^{3,4}

¹藤田医科大・院保健・レギュラトリーサイエンス、²藤田医科大・院保健・先進診断システム開発分野、³藤田医科大・院保健・健康医学創造共同研究部門、⁴医薬品適正使用推進機構、⁵健康科学リソースセンター

背景
世界のうつ病患者数は約3億2200万人とされ、2030年にはうつ病が最も健康面の負担が大きい疾患になると予想されている。うつ病の発症にはストレスの多いライフイベントや生活習慣など環境要因が大きな影響を与える。甘味の摂取はストレスと相関することがあるが、この行動がうつ病の発症および病態に対しどのように関与するか、詳細なメカニズムは解明されていない。

目的
臨床データに基づき、ストレス中における高スクロース摂取がうつ病の発症および病態形成にどのような影響を与えるか解明する。

方法
同意の得られた約9000人の人間ドッグ受診者のうつ・ストレス指標 (CES-D) や食習慣 (BDHQ) のデータを解析した。抑うつハイリスク群 (CES-D \geq 16) においてスクロース摂取の増加が認められた。そこでICRマウスに慢性予測不能軽度ストレス (CUMS) を4週間負荷すると同時に、スクロースを摂取させ、行動学的な評価を行った。

結果
CUMSは自発運動量および攻撃性の増加、社会性行動の低下を惹起するが、物体認知記憶に影響を与えなかった。一方、CUMS中の高スクロース摂取は、CUMSによる自発運動量、攻撃性の増加を抑制するが、社会性行動の低下には影響を与えず、さらに物体認知記憶を低下させた。CUMS中の高スクロース摂取は、前頭皮質におけるアドレナリン α 1受容体 (ADRA1) の発現低下、 α 2受容体 (ADRA2) の発現上昇とともにノルアドレナリンの代謝回転を低下させた。そこで、CUMS負荷したマウスにADRA1拮抗薬であるprazosin、ADRA2作動薬であるguanfacineを行動試験30分前に腹腔内投与したところ、CUMS中に高スクロースを摂取させたマウスと同様の行動変化が再現された。さらにADRA2をターゲットとした抗うつ薬であるMirtazapineを慢性投与するとCUMS中の高スクロース摂取による社会性行動の低下および物体認知記憶障害を顕著に緩解させた。

考察
ストレス中に高スクロースを摂取すると、ストレスによる易刺激性や焦燥感を抑えるが、同時に認知機能を低下させることが示唆された。その原因として、オートレセプターであるADRA2発現上昇に伴うノルアドレナリン遊離の抑制およびADRA1発現低下を介したノルアドレナリン神経機能の低下が示唆された。今後、末梢-中枢連関に注目した脳内のエネルギー代謝変容から高スクロース摂取によるストレス応答の変化を検討していきたい。

A-1-5 マウスの慢性社会挫折ストレスによる情動行動変化とミクログリア活性化におけるP2X7受容体の役割



○田 博文、谷口 将之、松下 和敏、三島 零、谷津 健太、古屋敷 智之

神戸大・院医・薬理学

社会や環境からの過酷な要求や苦痛な刺激によるストレスは、うつ病など精神疾患のリスク因子となる。これまでに我々はストレスの反復が内側前頭前皮質で神経細胞の樹状突起の萎縮を誘導し、情動変容を引き起こすこと、この変化にはミクログリアを活性化が重要であることを示した。最近の研究では、ストレスが細胞外ATPの増加に伴った無快感および不安様行動を誘導すること、これらの変化がP2X7受容体阻害薬により改善することが示されている。P2X7受容体はミクログリアで発現が高いことから、ミクログリアがP2X7受容体を介してストレスによるATP増加を感知し、情動変容を誘導する可能性が推測される。本研究では、マウスの社会挫折ストレスによる情動変容とミクログリア活性化におけるP2X7受容体の役割を調べた。P2X7受容体阻害薬は反復社会挫折ストレスにより誘導されるうつ様行動を部分的に抑制した。ミクログリアの網羅的遺伝子発現解析では、P2X7受容体阻害薬は内側前頭前皮質と側坐核のミクログリアにおける反復社会挫折ストレスにより誘導される遺伝子発現変化を減弱した。これらの発現が減弱する遺伝子にはDNAダメージやオートファジーなどの機能に関する遺伝子が有意に濃縮していた。これらの結果は、P2X7受容体がミクログリアの遺伝子発現変化を調節し、ストレスによるうつ様行動を促進することを示唆する。

A-1-6 *Reln*-*del* Mice Exhibit Defects in Neural Circuitry and Social Communication



○朱 悠韻¹、常浦 祐未²、溝口 博之¹、澤幡 雅仁¹、森 大輔^{3,4}、河野 孝夫⁵、服部 光治⁵、鍋島 俊隆⁶、尾崎 紀夫⁴、山田 清文¹

¹名古屋大・院医・医療薬学、²愛知県医療療育総合センター・発達障害研・細胞病態、³名古屋大・院医・精神医学、⁴名古屋大・脳とこころの研究セ、⁵名古屋市立大・院薬・病態生化、⁶藤田医科大・院保健・先進診断システム開発

Reelin, an extracellular matrix glycoprotein, is crucial for cortical layer formation during brain development, and its deficits have been implicated in several psychiatric disorders including schizophrenia. Cognitive impairments in schizophrenia are closely associated with dysfunction of the circuitry of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in humans, which is analogous to the medial prefrontal cortex (mPFC) in rodents. To clarify the pathophysiological role of the gene deletion encoding Reelin, we have developed transgenic mice (*Reln*-*del* mice) carrying the same exonic deletion in RELN which was identified in a Japanese schizophrenia patient. *Reln*-*del* mice showed brain structure malformations deficits. In vitro analysis of Reelin expression, intracellular Reelin signaling, and the morphology of primary cultured cortical neurons from *Reln*-*del* mice also showed abnormalities. However, the details of dysfunction in the brain are unknown. Here we provided that heterozygous *Reln*-*del* mice exhibited defects in neural circuitry and social communication behaviors. Specifically, we observed a significant reduction in excitatory dendrite spine density in layers II/III and V of the mPFC, along with reduced stubby, mushroom, and filopodia spines in *Reln*-*del* mice. In addition, Sholl analysis indicated that the number and intersection of Parvalbumin neurons were decreased in the mPFC of these *Reln*-*del* mice. In a social behavioral test with three-compartment apparatus, we demonstrated that *Reln*-*del* mice exhibit normal performance in social preference test but show impairments in social novelty test. Our results suggest that the exonic deletion of RELN found in a Japanese schizophrenia patient plays an important role in the neuronal dysfunction in the disease. *Reln*-*del* mice may help to investigate the neurobiological mechanism underlying cognitive impairments in schizophrenia.

A-2-1 幼若期社会的敗北ストレス負荷マウスの社会性行動障害におけるニコチン関連化合物の影響



○川島 菜月、内田 美月、森川 和那、田中 穂浪、吉見 陽、野田 幸裕

名城大・薬・病態解析学 I

【背景および目的】幼少期における心理社会的ストレスは、その後のストレス関連精神疾患の発症リスクを高める。また、幼少期や青年期における社会性の低下や不安障害などに対して抗うつ薬は、十分な有効性が認められないことや自殺関連事象が多く認められる。したがって、幼少期や青年期の心理社会的ストレス曝露後の病態を解明することは、より効果的で副作用の少ない治療薬開発の一助となる可能性がある。一方、精神疾患の喫煙率は非常に高く、その喫煙動因として、ニコチンの中枢刺激作用により精神症状を自ら改善しようとする試みであるセルフメディケーションが考えられている。成体期にストレス負荷したマウスにおける社会性行動障害は(-)-ニコチンによって緩解されることから、本研究では、幼若期に社会的敗北ストレスを負荷したマウスにおける社会性行動障害に対するニコチン関連化合物の作用およびニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) サブユニットの関与について行動薬理的・神経化学的に検討した。

【方法】3週齢 (幼若期) のC57BL/6J雄性マウスに攻撃性の高いICR雄性マウスを用いて、1日10分間10日間連続して社会的敗北ストレスを負荷することでストレス疾患モデルマウスを作製した。非ストレス負荷マウスは10分間、空ケージに入れた。モデルマウスにおける社会性行動に対するニコチン関連化合物の作用を行動薬理的に解析した。行動試験終了後に脳を摘出し、nAChRサブユニットの発現およびnAChRを介する細胞内情報伝達系に関与する分子の発現をウエスタンブロット法により解析した。

【結果および考察】幼若期社会的敗北ストレス負荷マウスでは、社会性行動の障害、前頭前皮質のnAChR $\alpha 7$ 、 $\alpha 4$ および $\beta 2$ サブユニットの発現増加が認められた。社会性行動障害は、(-)-ニコチンの急性ではなく連続投与によって緩解され、nAChRサブユニットの発現増加も連続投与によって緩解された。この行動障害は、選択的 $\alpha 7$ nAChR作動薬の急性と連続投与、 $\alpha 4\beta 2$ nAChR部分作動薬の急性投与によって緩解された。

以上の結果から、幼若期社会的敗北ストレス負荷マウスにおける社会性行動障害にはいずれのサブユニットも関与しているが、この持続的障害にはコリン作動性神経伝達の異常が関与しており、緩解には $\alpha 7$ nAChRの刺激が重要であることが示唆される。

A-2-2 劇症肝炎におけるケモカイン受容体CCR6の役割



○竹中 美貴、原 雄大、坂東 政充、松尾 一彦、中山 隆志

近畿大・薬・化学療法学

【背景・目的】

劇症肝炎は、急性肝炎が急速に悪化し、肝細胞が急激に破壊されることで、発症から8週間以内に黄疸、出血傾向、肝性脳症などの症状が起こる疾患である。劇症肝炎の原因は、肝炎ウイルスの感染や薬物アレルギー、自己免疫性肝炎など多岐にわたるが、その機序については不明な点が多い。ケモカイン受容体CCR6は、 $\gamma\delta$ T細胞やTh17細胞、制御性T細胞 (Treg) などのT細胞サブセットに選択的に発現する細胞遊走制御因子である。CCR6は、リガンドであるCCL20の発現に応じて、これらの細胞を遊走することで、様々な疾患の病態制御に関与している。これまでに、劇症肝炎モデルマウスの肝臓において、CCL20の発現が増加すること、 $\gamma\delta$ T細胞やTh17細胞などが産生する主要なサイトカインであるIL-17Aが劇症肝炎の悪化に寄与することが報告されている。このように、劇症肝炎の発症・増悪に対してCCR6の関与が示唆されるが、その役割については未だ不明である。そこで、本研究では、劇症肝炎におけるCCR6の役割を追究する目的で、CCR6欠損マウスを用いて劇症肝炎モデルマウスを作製し、種々の検討を行った。

【方法】

劇症肝炎モデルは、オスのC57BL/6N系マウスに、D-ガラクトサミン300 mg/kgおよびLPS 1 μ g/kgを腹腔内投与することで作製した。なお、対照群には生理食塩水のみ投与した。投与6時間後に血清および肝臓を回収した。

【結果・考察】

モデルマウス肝臓において、CCL20発現が増加した。さらに、野生型マウスと比べ、CCR6欠損マウスでは、生存時間の延長が認められ、血清ALT値および細胞傷害面積が減少した。この病態の差について原因を追究するため、 $\gamma\delta$ T細胞やTh17細胞、Tregの肝臓への浸潤を解析した。CCR6欠損マウスにおいて、 $\gamma\delta$ T細胞およびTregに変化はなかったが、Th17細胞が顕著に減少した。また、この細胞にはCCR6が発現していた。さらに、Th17細胞より産生される主要なサイトカインであるIL-17Aが、CCR6欠損マウス肝臓で顕著に減少していた。以上より、CCR6は、肝臓へのTh17細胞の浸潤を介して、劇症肝炎を悪化させる可能性が示された。

A-2-3 保険薬局における精神疾患患者の睡眠状況と睡眠薬に関する満足度調査



○浅井 航大¹、清水 侑真¹、石黒 真由¹、羽實 元太²、竹内 亨²、小林 円加³、石山 秀明³、榎本 尚人³、半谷 眞七子¹、亀井 浩行¹

¹名城大・薬・病院薬学、²ピノキオ薬局、³スギ薬局

【目的】

現在、我が国での不眠治療はベンゾジアゼピン（BZD）及び非BZD系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬（MRA）、オレキシン受容体拮抗薬（ORA）の4種類が主に使用されている。しかし、ORAとBZD及び非BZD系睡眠薬との比較研究は十分に行われていない。本研究は、睡眠薬を単剤で使用中の精神科外来患者を対象とし、睡眠状況と睡眠薬に対する患者の主観的な評価について比較検討を行った。

【方法】

単剤で睡眠薬を毎日継続して服用あるいは頓服で4週間以上使用している精神科外来患者123名を対象とし、アテネ不眠評価尺度（AIS）を用いて0~3点の4段階スケールで評価した。さらに、服薬状況や不眠の状況、現在の睡眠薬に関する満足度など、患者の主観的な評価に関する21項目のアンケート調査も行った。なお、本研究は名城大学薬学部倫理審査委員会の承認を得て、十分なインフォームド・コンセントを取得し、プライバシーに関する守秘義務を遵守して、匿名性の保持に十分な配慮を行った。

【結果】

AIS総スコアと睡眠薬に対する効果の実感度に負の相関があり（ $r=-0.421$ ）、効果の実感度が高いほど睡眠薬に対する満足度も高くなった（ $r=0.452$ ）。一方、AISの項目のうち、早朝覚醒のスコアにおいて、ORA群（ 1.0 ± 0.6 , $n=25$ ）では、非BZD群（ 0.6 ± 0.6 , $n=51$ ）よりも有意に高かった（ $p=0.020$ ）。また、疾患別で比較すると、AISの総スコアにおいて、うつ病群（ 5.9 ± 4.0 , $n=69$ ）と非うつ病群（ 5.0 ± 2.9 , $n=51$ ）の両群間で有意な差は認められなかった。さらに、非うつ病患者に対する早朝覚醒のスコアにおいて、ORA群（ 1.1 ± 0.6 , $n=14$ ）では、BZD/非BZD群（ 0.6 ± 0.6 , $n=37$ ）よりも有意に高く（ $p=0.018$ ）、熟眠困難のスコアにおいても、ORA群（ 0.8 ± 0.6 , $n=14$ ）では、BZD/非BZD群（ 0.4 ± 0.6 , $n=37$ ）よりも有意に高かった（ $p=0.027$ ）。一方、うつ病患者においては、いずれのスコアも両群間で有意な差は認められなかった。

【考察】

ORAは非BZD系睡眠薬と比較して、早朝覚醒を認めやすいことが示唆された。さらに、非うつ病患者において、ORAはBZD/非BZD系睡眠薬と比較して、早朝覚醒や熟眠困難を認めやすく、十分な催眠作用を有さないことが示唆された。一方、うつ病患者において、ORAはBZD/非BZD系睡眠薬と同程度の催眠作用を有し、BZD/非BZD系睡眠薬が無効な患者に対して、不眠治療の選択肢の一つとなることが示唆された。

A-2-4 Proenkephalinの線条体特異的過剰発現はうつ抵抗性を示す



○東浦 悠太郎¹、宇野 恭介¹、森 新之介¹、山際 真由¹、高崎 一朗²、金城 俊彦¹、倉本 展行¹

¹摂南大・薬・機能形態学、²富山大・学術研究部工学系

【目的】 うつ病の患者数は年々増加しており、日本だけではなく世界各国で社会問題となっている。第一選択薬として用いられるセロトニン再取り込み阻害薬はその作用する脳部位を含め不明な点が多い。セロトニン作動性神経は縫線核を起始核として、脳内全域に拡がっている。我々はその投射先の一つである線条体に着目し、マウスに社会的敗北ストレス（SDS）を負荷し、ストレス感受性群において減少した遺伝子であるProenkephalin（Penk）を線条体特異的に過剰発現することによりその機能を検討した。

【方法】 マウスに社会的敗北ストレスを負荷し、social interaction test（SIT）により社会性行動を評価した。ストレス感受性群、ストレス抵抗性群、コントロール群の3群の線条体からRNAを抽出し、次世代シーケンサーにより遺伝子発現解析を行い、Penkを見出した。pAAV-CMV-GFPベクターにPenk遺伝子をクローニングし、アデノ随伴ウイルス（AAV）を精製した。AAV-PENK-GFP及びコントロールとしたAAV-GFPを線条体にインジェクションし、線条体特異的Penk遺伝子過剰発現マウスを作製した。作製したマウスにSDSを負荷し、社会性行動を評価した。

【結果】 次世代シーケンサーにより、ストレス感受性群で低下した遺伝子である遺伝子A、B、Penk及び、上昇した遺伝子C、D、Eを発見した。Pathway解析を行った結果、ほとんどの遺伝子がPenkに収束しているようなPathwayが描かれた結果を得た。リアルタイムPCRを行った結果においても有意な変化が確認された。AAVを感染させたマウスのSITにおいて、Penk過剰発現群はコントロール群と比較して、うつ様症状を示すマウスの割合が減少した。

【考察】 線条体におけるPenk過剰発現群はコントロール群に比べ、ストレス抵抗性を持つ結果が得られたことから、Penkによるシグナル伝達の賦活化がうつ様症状に対する抵抗性をマウスに持たせる可能性が示唆された。今後の研究によって、うつ病の予防や進行抑制、症状軽減に繋がることが期待される。

A-3-1 Single cell analysis of brains of mice under post-ICU syndrome

○LlamasCovarrubias MaraAnais、衣笠 泰葉、今井 由美子

医薬基盤・健康・栄養研・ヘルス・メディカル微生物研究センター・感染メディカル情報プロジェクト

Post-intensive care syndrome (PICS), characterized by physical and mental/cognitive symptoms occurs in some intensive care unit (ICU) survivors. We developed a mouse model of PICS by combining acute lung injury (ALI) with lower limb immobilization. Clinically, these animals exhibited characteristics of PICS including disuse muscle atrophy, signs compatible with depression, and pulmonary and systemic inflammation. Single cell transcriptomic analysis in brain demonstrated the gene pathways associated with depression and/or Alzheimer disease were enriched in the brain of PICS mice, specifically in endothelial cells, and microglia/macrophages. Two independent PICS models involving either very severe ALI or sepsis induced by Cecal Ligation Puncture (CLP) confirmed the alteration in brain transcriptomic programs. Our data indicates that the combination of ALI or CLP and immobilization induces gene programs in brain associated with depression or neurodegenerative disorders.

A-3-2 胎生期中枢神経系におけるVPAC2受容体の過剰発現は脳の萎縮と白質の増加、感覚情報処理機能の障害を引き起こす

○吾郷 由希夫¹、Allan J. MacKenzie-Graham²、橋本 均^{3,4,5,6,7}、James A. Waschek²

¹広島大・院医(歯)・細胞分子薬理、²カリフォルニア大ロサンゼルス校、³大阪大・院薬・神経薬理、⁴大阪大・院連合小児発達、⁵大阪大・院医・分子医薬、⁶大阪大・データビリティフロンティア機構、⁷大阪大・先導的学際研究機構

【緒言】臨床において、神経ペプチドVIPやPACAPの受容体であるVPAC2をコードする*VIPR2*遺伝子のコピー数増加が、統合失調症や自閉スペクトラム症と関連することが報告されている。しかし、その病態生理的役割の詳細は不明である。本研究では、脳発達期におけるVPAC2受容体増加の影響を明らかにするため、神経幹細胞特異的にヒトVPAC2受容体を過剰発現するマウスを作製し、小動物用MRIを用いた脳の解剖学的構造と行動学的変化について検討を行った。【方法】テトラサイクリン応答因子(TRE)の下流に、IRES配列を挟み蛍光タンパク質を連結したTRE-hVIPR2-IRES-mCherry配列をもつトランスジェニック(TG)マウスを作製した。ROSA26遺伝子座内にloxPで挟んだSTOP配列とその下流にtTA遺伝子をノックインしたRosa-LNL-tTAマウス、そして神経幹細胞特異的にCreリコンビナーゼを発現するNestin-Creマウスとを掛け合わせてトリプルTGマウスを作製した。Creを発現していないダブルTGマウスをコントロールとして用いた。実験には12週齢以降の成熟マウスを使用した。【結果】トリプルTGマウスの脳では、大脳皮質や海馬、扁桃体等、広範な領域でmCherryの蛍光が観察された。コントロールマウスと比べ、トリプルTGマウスでは5%以上の脳重量の低下がみられた。またMRIによる脳構造の解析からは、全脳体積の減少や海馬の萎縮が認められた一方で、白質体積の増加がみられた。行動学的解析から、オスのトリプルTGマウスにおいて、聴覚性驚愕反応試験における驚愕反応の増大とプレパルス抑制の障害が認められたが、メスのTGマウスにおいて変化はみられなかった。一方、恐怖条件付け試験において、メスのトリプルTGマウス特異的に、文脈条件付け恐怖記憶に障害が認められた。その他、検討を行った不安関連行動については、雌雄のマウスともにVPAC2過剰発現の影響はみられなかった。【結論】以上の結果は、胎生期中枢神経系の形成過程におけるVPAC2受容体の発現増加が、小頭症に似たような解剖学的異常を引き起こすこと、また感覚情報処理機能や記憶の保持に影響を与えることを示しており、脳発達期の過剰なVPAC2受容体シグナルは、ある種の精神疾患の病態基盤の形成につながる可能性が考えられた。

A-3-3 Unraveling the Phosphoprotein Network: Roles and Functions of NMDAR Cascades in Synaptic Growth and Learning

○船橋 靖広^{1,2}、Rijwan Uddin Ahammad^{1,2}、張 心健³、Hossen Emran^{1,2}、河谷 昌泰⁴、吉見 陽^{6,7}、吳 敏華⁶、王 綏綏^{1,2}、坪井 大輔^{1,2}、西岡 朋生^{1,2}、黒田 啓介⁵、天野 睦紀⁵、野田 幸裕^{6,7}、山田 清文⁶、崎村 建司⁸、永井 拓³、山下 貴之⁴、内野 茂夫⁹、貝淵 弘三^{1,2}

¹藤田医科大・医科学研究センター・神経・腫瘍のシグナル解析プロジェクト研究部門、²藤田医科大・精神・神経病態解明センター・細胞生物学部門、³藤田医科大・精神・神経病態解明センター・神経行動薬理学研究部門、⁴藤田医科大・医・生理学、⁵名古屋大・院医・神経情報薬理学、⁶名古屋大・院医・医療薬学、⁷名城大・薬・病態解析学Ⅰ、⁸新潟大・脳研究所・モデル動物開発分野、⁹帝京大・理工・バイオサイエンス学科

In the mammalian brain, NMDA receptors (NMDARs) activation triggers a calcium-dependent signal transduction cascade resulting in postsynaptic remodeling and behavioral learning. However, the phosphoprotein signal flow through this transduction network is poorly understood. Here, we show that NMDAR-dependent phosphorylation drives the assembly of protein signaling complexes that regulate synaptic morphology and behavior. We performed large-scale phosphoproteomic analyses of protein kinase target proteins in successive layers of the signaling network in mouse striatal/accumbal slices. NMDARs activation resulted in the phosphorylation of 194 proteins, including Rho GTPase regulators. CaMKII-mediated phosphorylation of ARHGEF2 increased its RhoGEF activity, thereby activating the RhoA-Rho-kinase pathway. Subsequent phosphoproteomics of Rho-kinase revealed 221 protein targets, including SHANK3. Experimental validation revealed a pathway from NMDAR-dependent calcium influx through CaMKII, ARHGEF2, Rho-kinase, and SHANK3 to coordinate assembly of an actin-tethered postsynaptic complex of SHANK3/NMDAR/PSD95/DLGAP3 for spine growth and aversive learning. These findings show that NMDARs initiate metabolic phosphorylation for learning.

A-3-4 Aromatic-turmerone類縁体はNrf2活性化を介してドパミン神経を保護する

○関 貴弘^{1,2}、堀 ユリア²、Boateng Alex³、杉浦 正晴³、倉内 祐樹²、香月 博志²

¹姫路獨協大・薬・薬理、²熊本大・院生命・薬物活性、³崇城大・薬

パーキンソン病とは中脳黒質におけるドパミン神経細胞の変性・脱落が原因で、進行性の運動障害（錐体外路症状）を示す神経変性疾患である。患者の剖検脳やモデル動物の中脳黒質において、ドパミン神経の選択的な脱落と共に、ミクログリアの活性化が起こることが報告されている。我々はこれまでに、中脳切片培養系においてミクログリア活性化を誘導するとドパミン神経障害が引き起こされることを解明し、これを薬剤誘発パーキンソン病モデルとして、ドパミン神経障害を抑制する薬物の探索を行ってきた。

Aromatic (ar)-turmeroneはウコンの精油成分の一つであり、培養ミクログリアに対して抗炎症作用を有することが報告されている。本研究ではar-turmeroneが中脳切片培養における炎症性ドパミン神経障害に対して保護効果を示すかを検討した。さらに、ar-turmerone類縁体をいくつか合成し、より強いドパミン神経保護効果を有する化合物の探索も試みた。

新生児ラット由来中脳組織培養切片におけるミクログリア活性化に伴うドパミン神経変性に対し、ar-turmerone及びその類縁体はドパミン神経変性を有意に抑制した。しかしながら、ミクログリア活性化により誘導され、ドパミン神経変性に関わる一酸化窒素の産生は全ての化合物で抑制されなかったため、ar-turmerone及びその類縁体のドパミン神経保護効果は抗炎症作用によるものではないと考えられる。続いて、ドパミン神経選択的神経毒である1-methyl-4-phenylpyridiniumによるドパミン神経障害に対する効果を検証したところ、ar-turmerone及び一部の誘導体 (atlantone, analog 2) が有意な保護効果を示した。以上の結果より、ar-turmeroneを及び一部の類縁体はドパミン神経に直接働いて保護効果を示すことが示唆された。この分子機序を解明するため、ヒトドパミン神経前駆細胞株を用いた解析を行った。Atlantone及びanalog 2は Nrf2 の活性化を誘導し、抗酸化作用を持つ HO-1 や NQO1の発現を増加させることが明らかとなった。以上の結果より、ar-turmerone誘導体はNrf2活性化を介してドパミン神経の保護することが新たに解明された。

A-3-5 PERIOD2 (PER2)のリン酸化スイッチによる気分・概日リズムの制御機構の解明

○白藤 俊彦¹、早田 敦子^{2,3}、山脇 洋輔⁴、今村 聖路^{1,5}、竹田 浩之⁶、東山 繁樹⁶、内匠 透^{1,2,4,5}

¹神戸大・院医・生理学、²OBI、³大阪大・院歯・薬理学、⁴広島大・院医歯薬、⁵理研・BSI、⁶愛媛大・プロテオサイエンスセンター

【背景】

気分調節と概日リズムは密接な関連があることが知られている。しかし、この気分調節と概日リズムの関連の直接的な分子メカニズムは不明である。PERIOD2 (PER2)は時計タンパク質であり、概日リズム制御に重要な働きをしている。我々はPER2のリン酸化変異マウスが、睡眠相前進症候群と短周期の概日リズムの変化に加えて、社会的敗北ストレス負荷を加えた時に、野生型マウスに比べて、ストレス抵抗性の表現型を呈することを見出した。PER2のリン酸化はうつ病の新規治療ターゲットになる可能性がある。そこで、本研究ではPER2リン酸化の責任キナーゼの同定を行った。

【方法】

PER2リン酸化の責任キナーゼを同定するために小麦胚細胞系で合成した480個のキナーゼアレイと大腸菌で合成したPER2 C末端ペプチドを用いたin vitro リン酸化アッセイスクリーニングを行った。独自に作製したリン酸化部位特異的抗体を用いてイムノプロットを行い、精製GSK3bによるin vitro リン酸化アッセイによるPER2リン酸化をcontrolとして定量を行った。その後、PER2恒常的発現HeLa細胞とキナーゼの阻害剤を処置し、リン酸化部位特異的抗体を用いてイムノプロットを行った。

【結果】

in vitro リン酸化アッセイスクリーニングでは、GSK3bをはじめとしたキナーゼを候補として同定した。PER2恒常的発現HeLa細胞と候補キナーゼの阻害剤を用いた解析により、4個のキナーゼをPER2リン酸化の上流シグナルとして同定した。

【考察】

本研究では、概日リズムと気分調節を司るPER2リン酸化の責任キナーゼ群を同定した。

ストレス負荷によりこれらのキナーゼが協調的に働き、PER2をリン酸化し、概日リズムと気分調節を行っている可能性が考えられる。

A-3-6 前頭前皮質におけるマウスTeneurin-4発現の減少と躁うつ様症状発現の関係

○浅野 昂志¹、堀田 朋弥¹、所 一輝¹、荒木田 優輝¹、泉尾 直孝¹、望月 貴年²、村松 慎一^{3,4}、新田 淳美¹

¹富山大・学術研究部薬学・和漢系・薬物治療学、²富山大・学術研究部理学系、³自治医科大・オープンイノベーションセンター・神経遺伝子治療部門、⁴東京大・医科学研究所・遺伝子治療センター

双極性障害は躁状態とうつ状態を複雑に繰り返す精神疾患である。双極性障害患者に対する大規模ゲノムワイド関連解析において、*ODZ4*に変異があることが報告されている。Teneurin-4 (Tenm4) は、*ODZ4*によってコードされるタンパク質であり、神経軸索の伸長や髄鞘の形成に寄与していることが明らかとなっている。一方で、前頭前皮質は、双極性障害の病因に関わる領域の1つであると考えられている。そこで本研究では、Tenm4をマウス前頭前皮質で領域特異的にノックダウンしたマウスを作成し、その行動表現形の変化を検討した。8週齢雄性C57BL/6Jマウスを麻醉下、CRISPR/Cas9システムを利用したRNAベクターに組み込んだAAVベクターを両側の前頭前皮質に微量注入した (Tenm4KD群)。また対照には、コントロールベクターを同様に注入した (mock群)。ベクター注入から4週間後に、うつ状態の指標となる尾懸垂試験、強制水泳試験、およびショ糖嗜好性試験を行った。尾懸垂試験では、Tenm4KD群の無動時間 (155.3±10.5秒) は、mock群 (130.1±9.6秒) と比較して、有意に増加した。強制水泳試験において、Tenm4KD群の無動時間 (218.7±6.9秒) は、mock群 (179±12.1秒) と比較して、有意に増加した。ショ糖嗜好性試験において、Tenm4KD群の嗜好性 (72.1±3.6%) は、mock群 (85.8±4.5%) と比較して、有意に減少した。これら各行動試験から、前頭前皮質においてTenm4をノックダウンしたマウスでは、うつ様行動を示すことが明らかとなった。さらに、躁状態の指標となるホームケージテストおよびランニングホイールテストを実施した。その結果、Tenm4KD群はmock群と比較して、行動量が有意に増加した。次に、Tenm4KDマウスの頭蓋骨に埋め込んだ電極および僧帽筋に留置したワイヤーから、脳波/筋電図を測定し、睡眠・覚醒状態を評価した。ランニングホイールを設置したケージ内において、Tenm4KD群では、mock群と比較して、覚醒時間が有意に増加し、Non-REM睡眠時間が有意に減少した。以上のことから、本マウスは、躁うつ様症状に加え、双極性障害患者で頻発する睡眠障害を併発していることが示唆された。本研究から、前頭前皮質Teneurin-4のノックダウンマウスが双極性障害モデル動物として有用である可能性が示唆された。

A-4-1 非可聴域超音波が惹起するモルモット蝸牛Hook region感覚上皮帯のナノ振動計測

○任 書晃¹、小川 博史^{1,2}、長瀬 典子^{1,2}、森元 伊織¹、安部 力¹

¹岐阜大・院医・生理、²岐阜大・医・耳鼻咽喉科・頭頸部外科

外部からの音は鼓膜を通じて内耳蝸牛へ伝わる。蝸牛内には感覚上皮帯と呼ばれるシート状の組織があり、この上皮帯が音の周波数と一致してナノスケールで振動することで音受容が成立する。ヒトは、鼓膜から伝わってきた20 Hz～20 kHzの周波数の音を受容できる。一方で20 kHzよりも高い周波数の音は鼓膜を通した入力では受容できず超音波とされている。しかし、頭部の骨に直接振動を与える「骨導」で音を入力すると、ヒトでも超音波を聴取できる。この現象は「超音波聴覚」と呼ばれているものの、そのメカニズムは不明であった。本研究では、近年我々が見出した蝸牛による超音波受容の電気生理学的成果に依拠して、蝸牛内で超音波を受容する領域をモルモットの蝸牛を露出し光干渉断層撮影装置 (Optical coherence tomography: OCT) を用いて感覚上皮帯のin vivoイメージングを行った。OCTとは、レーザーを用いて対象物の構造をマイクロスケールで可視化しながら、ナノスケールの微小振動を観測できるin vivoイメージング装置である。まず、上皮帯の断層撮影像をHook regionと基底回転と比較すると、上皮帯の厚さはほぼ同じであった一方、上皮帯の幅はHook regionの方が有意に小さかった。さらに、超音波刺激を与えた際のHook regionの上皮帯の振動を計測してみると、刺激周波数と一致した超音波の周波数で振動していた。以上の結果から、Hook regionの上皮帯が物理的に超音波を受容することで超音波聴覚の成立に寄与することが示唆された。

A-4-2 レチノイン酸シグナルによる内耳前庭器官の局所パターンニングとその前庭機能における役割

○小野 和也

大阪大・医・薬理学講座 統合薬理

一点を見つめたまま、頭部を上下左右に揺らした場合、像がぼやけず保たれる現象を体験することができる。また猫が背中から落ちた場合、必ずと言っていいほどお腹から着地する。これらの現象は随意的ではなく、内耳前庭器官由来の素早い反射(それぞれ前庭動眼反射: VOR または前庭脊髄反射VSR) が関与し不随意に行われている。このように前庭器官は頭部の位置情報を素早く中枢に伝えることにより脊椎動物の平衡感覚の維持に重要な役割を担っている。その機能障害は、目眩だけでなく転倒といった臨床上大きな問題となるリスク要因となり得る。しかし、前庭機能の日常生活における重要性にも関わらずその発生メカニズムや病態生理は十分に明らかになっていない。本研究では、哺乳類の5つの前庭感覚器官に存在する特殊な領域 (striola/central zone) の発生がレチノイン酸分解酵素の一つであるCyp26b1を介した低レベルのレチノイン酸シグナルにより制御されていることを明らかにした。更に、これらの領域を欠損し且つ生存可能なCyp26b1コンディショナルノックアウトマウス(Cyp26b1 cKO)を作製し前庭機能の解析を行った。その結果、特殊領域を欠損しているにも関わらずVORに大きな影響は観察されなかった。しかし、VsEPと呼ばれる複合活動電位を調べることにより、これらの領域が、頭部の加速度の変化(加加速度: jerk)の検出に重要な役割を担っていることが明らかになった。大きな加加速度は生物に不快感をもたらすとされており、急激に車のアクセルやブレーキを踏んだ際に体感できる。このようにstriola/central zoneは加加速度を中枢に伝えることにより平衡感覚の維持に寄与していると考えられる。総じて、これらの結果は内耳発生物学的に有意義な知見をもたらしただけでなく、臨床における前庭機能の診断や治療に応用できる可能性がある。

A-4-3 骨芽細胞分化におけるATP受容体P2X4の役割

○鬼頭 宏彰、劉 澤成、山口 莉奈、遠藤 京子、梶栗 潤子、大矢 進

名古屋市立大・院医

【背景・目的】骨組織は、骨形成と骨吸収のバランスにより恒常性が維持されている。前骨芽細胞の細胞増殖・分化は骨芽細胞の成熟において重要な役割を果たしており、骨芽細胞分化障害は骨代謝性疾患の原因となると考えられている。骨芽細胞に発現するPannexin3やConnexin43などのヘミチャネルから放出されたATPは、パラクライン/オートクラインに作用することで骨芽細胞分化を促進する。本研究の目的は、ヘミチャネルからのATP放出制御と骨芽細胞に機能発現するP2X受容体との機能連関を解明することで、骨芽細胞分化におけるATPシグナルの重要性を明らかにすることである。

【結果・考察】骨芽細胞分化を誘導したマウス前骨芽細胞株MC3T3-E1において、ヘミチャネル阻害薬Carbenoxoloneは骨芽細胞分化マーカーの発現を抑制した。骨芽細胞分化に伴うATP放出に対するヘミチャネル阻害の作用を検討したところ、Carbenoxolone投与群においてATP放出量が有意に減少した。また、未分化細胞と比較して、分化誘導MC3T3-E1細胞においてATP受容体刺激による $[Ca^{2+}]_i$ 上昇が有意に亢進し、P2X4阻害薬5-BDBDにより抑制された。分化誘導によるP2X4機能亢進機構を検討するために、P2X4の発現分布を検討したところ、P2X4は分化誘導により細胞膜上へ集積することが明らかになった。

ATP刺激による骨芽細胞分化への影響を検討したところ、ATP刺激により発現亢進した骨芽細胞分化マーカーは、5-BDBDの処置により有意に発現が抑制された。さらに、マウス胎児中足骨を用いた軟骨内骨化モデルにおいて、ヘミチャネル阻害薬、P2X4阻害薬は、いずれも軟骨内骨化を有意に抑制した。以上の結果より、ヘミチャネルを介した骨芽細胞からのATP放出はP2X4受容体を介した Ca^{2+} 流入を促進することで骨芽細胞分化を誘導する可能性が示された。

A-4-4 RAR γ アゴニストは異所性石灰化物を抑制する

○長尾 麻由¹、Séguin Cheryle A.²、Dixon S. Jeffrey²、濱村 和紀¹

¹愛知学院大・歯・薬理学講座、²University of Western Ontario・Medicine & Dentistry・Physiology and Pharmacology

【目的】びまん性特発性骨増殖症 (DISH) は頸椎や脊椎の靭帯、椎間板などに異常な石灰化物を生じる疾患であり、背骨の骨折、腰痛、嚥下障害を引き起こす。DISHの原因は不明であり、その発症や進行については謎に包まれている。

レチノイン酸受容体 (RAR) は核内受容体であり、そのサブタイプの1つであるRAR γ は骨の発生に深く関わっている。その受容体に結合するRAR γ アゴニストは石灰化を抑制する効果を有しており、異所性石灰化物が発生する進行性骨化性線維異形成症 (FOP) の治療薬として効果があることが治験で示された。本研究では、RAR γ アゴニストがDISHに発生する異所性石灰化に対しても抑制効果を有するのか、DISHのモデルマウスであるENT1^{-/-} (平衡型ヌクレオシドトランスポーター1ノックアウト) マウスから分離した線維輪細胞を用いて*in vitro*にて検討した。

【方法】8週齢の野生型 (WT) とENT1^{-/-}マウスから線維輪細胞を分離し、12-well plateに播種した。石灰化培地にて14日間石灰化させた後、RAR γ アゴニストであるCD1530を添加し、7または14日間培養した。その線維輪細胞を、ALP染色とVon Kossa染色にてALP活性と石灰化物形成能を検討した。また、線維輪細胞が石灰化して骨を形成する際には軟骨内骨化のプロセスを経ることから、RT-PCRにて軟骨の形成に関わるCollagen II、Sox9、Aggrecan、Dkk1、骨の形成に関わるCollagen I、ALP、BSP、Dkk1の遺伝子発現を検討した。

【結果】ENT1^{-/-}マウスの線維輪細胞はWTと比較してALP活性、石灰化物形成能が有意に高かった。この結果から、ENT1^{-/-}マウスの線維輪細胞はWTと比較し石灰化能が亢進していることが示された。一方、RAR γ アゴニストを添加するとALP活性はENT1^{-/-}マウス、WTともに大幅に低下した。また、ENT1^{-/-}マウスの線維輪細胞はWTと比較して軟骨の形成を促進するAggrecan、Dkk1、骨形成を促進するALP、BSPの遺伝子発現量が有意に増加した。さらにENT1^{-/-}マウスの線維輪細胞にRAR γ アゴニストを添加すると軟骨の形成を促進するCollagen II、Aggrecan、Sox9、Dkk1が有意に減少し、骨形成を促進するCollagen I、ALP、BSPも有意に減少した。これらの結果からRAR γ アゴニストは軟骨と骨形成を抑制する可能性が示唆された。

【結論】RAR γ アゴニストは、DISHのモデルマウスであるENT1^{-/-}マウスにおける線維輪細胞の石灰化を抑制することが示された。本研究により、RAR γ アゴニストがDISHの異所性石灰化を抑制し、その治療に有用である可能性が示唆された。

B会場

B-1-1 若年期でのアルコールの大量摂取はオリゴデンドロサイトの分化異常を招き、行動異常を誘発する



○吉富 航洋¹、國澤 和生¹、菅原 侑実香¹、齋藤 邦明^{2,3,4}、鍋島 俊隆^{3,4}、毛利 彰宏^{1,4}

¹藤田医科大・院保健・レギュラトリーサイエンス分野、²藤田医科大・院保健・先進診断システム開発分野、³藤田医科大・院保健・健康医学創造共同研究部門、⁴医薬品適正使用推進機構

【目的】若年期におけるアルコールの摂取は、成人期まで引き続く記憶障害や不安症状などの精神症状を惹起するため大きな社会問題になっている。これまでに、アルコール依存症患者において髄鞘異常が認められることが知られているが、その病的意義については解明されていない。本研究では、若年期でのアルコール大量摂取により認められる精神症状に髄鞘異常が関与するか明らかにすることを目的とした。

【方法】若年期（4週齢）のC57BL/6Jマウスに25%エタノール（3.0g/kg）を10日間にわたり間欠投与することで、アルコール大量摂取マウスを作製した。成体期（10週齢）における不安様行動や認知機能等を評価するため、オープンフィールド試験、Marble-burying試験、新奇環境摂食抑制試験、社会性行動試験、および新奇物体認知試験を行った。また、BrdUを用いた免疫染色により、オリゴデンドロサイト系譜細胞の分化増殖能を評価した。さらに、髄鞘形成促進作用を有するクレマスチン（10mg/kg）の投与により行動異常が緩解するか検討した。

【結果】若年期でのアルコールの大量摂取により、成体期において不安様行動や社会性の減少、認知機能の低下などの行動異常が認められた。また、アルコールの大量摂取により前頭前皮質及び海馬においてオリゴデンドロサイト系譜細胞の分化増殖が有意に減少した。さらに、クレマスチンの投与により、若年期のアルコールの大量摂取により惹起された行動異常の緩解が認められた。

【考察】若年期でのアルコール大量摂取は、成体期において不安様行動や社会性低下、認知障害などの行動異常を惹起することが明らかとなった。また、この原因としてオリゴデンドロサイト系譜細胞の分化増殖異常が関与する可能性が示唆された。それに対して、髄鞘形成促進作用を有するクレマスチンの投与により、成体期での行動異常が緩解することから、若年期でのアルコール大量摂取により生じる成体期での不安、社会性の低下や認知障害に髄鞘異常が関与する可能性が示唆された。

B-1-2 ペンチレンテトラゾールにより誘発されるトリプトファン代謝変容はてんかん発作に関与する



○西川 貴也¹、毛利 彰宏^{1,6}、國澤 和生¹、長谷川 眞也¹、山岸 周平¹、坂田 昂駿¹、須貝 智也²、杳村 憲樹^{2,3}、齋藤 邦明^{4,5}、鍋島 俊隆^{5,6}

¹藤田医科大・院保健・レギュラトリーサイエンス、²筑波大・国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）創薬化学研究室、³筑波大・数理物質系化学域、⁴藤田医科大・院保健・先進診断システム開発分野、⁵藤田医科大・院保健・健康医学創造共同研究部門、⁶医薬品適正使用推進機構

背景

脳の一部または全体が過度の電氣的興奮を生じることにより、てんかん発作が惹起される。その原因として中枢神経系の興奮-抑制バランス（EIバランス）が破綻していることが示唆されている。一方、トリプトファン代謝経路において、興奮性神経伝達において重要な役割を果たすNMDA受容体に対して、アゴニスト作用を有するキノリン酸、アンタゴニスト作用を有するキヌレン酸が産生される。すなわち、トリプトファン代謝の変容により、キノリン酸およびキヌレン酸の産生が変化しEIバランスが破綻し、てんかん発作が惹起されることが考えられる。

目的

ペンチレンテトラゾール（PTZ）投与によるてんかんモデルマウスを用い、トリプトファン代謝経路が変容し、EIバランスが破綻し、てんかん病態に関与するか検討を行った。

方法

PTZを急性および慢性投与し、てんかん発作を評価した。てんかん発作でトリプトファン代謝酵素の遺伝子発現が変化するカリアルタイムPCR法により評価した。変化のあった酵素を欠損させたマウスに対するてんかん発作を評価した。

結果

てんかんモデルマウスの脳内で、キノリン酸合成に関わる酵素であるKynurenine3-monooxygenase (KMO) の発現増加が認められ、キヌレン酸合成に関わる酵素であるKynurenine amino transferase (KAT) の発現減少が認められ、キノリン酸を代謝する酵素であるQuinolinic acid phosphoribosyl transferase (QPRT) の発現減少が認められた。加えてKMOヘテロ欠損マウスにてんかん発作を誘発すると発作の進行が抑制され、QPRTホモ欠損マウスにてんかん発作を誘発すると発作の進行が亢進した。

考察

てんかんモデルマウスの脳内では興奮性をさらに悪化させるようなトリプトファン代謝酵素の発現変化が確認された。KMOをヘテロ欠損させててんかん発作の進行が抑制したことから脳内キノリン酸の減少に伴い発作の進行が抑制したことが示唆された。一方、QPRTをホモ欠損させててんかん発作の進行が亢進したことから脳内キノリン酸の増加に伴い発作の進行が亢進したことが示唆された。トリプトファン代謝酵素は脳内ではグリア細胞により発現が誘導されることが知られているため、今後はてんかんとグリア細胞の関係を深く研究していく必要がある。

B-1-3 線条体ストリオソーム神経回路解明に向けたウイルスターゲティング法の開発



○釜口 力、小坂田 文隆

名古屋大・大学院創薬科学・細胞薬効解析学

【目的】

大脳基底核の入力核である線条体は、視床や大脳皮質などの広範な脳領域からの入力情報を統合し、意思決定や運動制御において重要な役割を果たす。線条体は解剖学的接続や遺伝子発現の違いからストリオソームとマトリックスと呼ばれる2つのコンパートメントに分類される。ストリオソームは報酬予測や悲観的な意思決定、不安の生成などに関与することが報告されているが、技術的な障壁によりその詳細なメカニズムは不明である。そこで本研究では、内在性受容体を標的としたbridge protein法に着目し、ストリオソーム特異的なウイルスターゲティング法を開発することでストリオソームの構築する神経回路基盤の解明を目的とした。

【方法・結果】

ストリオソーム特異的なウイルス標識法を開発するため、ストリオソームに濃密に発現するオピオイド μ 受容体 (MOR) を標的としたbridge proteinを作製した。Bridge proteinはウイルス受容体TVBとMORリガンド β -endorphin (β ed)から構成される融合タンパク質である。Bridge proteinを介したウイルス感染を最適化するため、bridge proteinに用いるTVBと β ed間のリンカーの種類、TVBと β edの結合順序を検討した。各デザインのbridge proteinとEnvBをエンベロープに持つレンチウイルスベクター (EnvB-LV) を氷上でインキュベートした後、MOR発現CHO細胞へ処置したところ、flexibleリンカーを持つ β ed-TVBが最も高い効率および特異性でウイルス感染を起こした。 β ed-flexible-TVBによるウイルス感染がMORとの相互作用によるものかを検証したところ、MOR阻害薬であるnaloxoneの濃度依存的にウイルス感染が阻害された。次に、*in vivo*における β ed-flexible-TVBの特異性を評価するため、 β ed-flexible-TVBとEnvB-LVを野生型マウス線条体へ微量注入した結果、 β ed-flexible-TVBの存在下でのみLV感染細胞が観察された。

【考察】

本研究で開発したbridge proteinによりMOR発現ストリオソーム細胞への選択的なウイルス感染が可能であることが示唆された。本手法により、線条体ストリオソームを基盤とする神経回路解析が期待される。

B-1-4 セロトニン作動性幻覚薬「DOI」の抗うつ様作用に関わる外側中隔核の神経活動とセロトニン5-HT_{2A}受容体の役割



○高羽 里佳¹、衣斐 大祐^{1,2}、渡邊 香輝²、荒川 真夕²、細見 衣里²、間宮 隆吉^{1,2}、平松 正行^{1,2}

¹名城大・院薬・薬品作用学研究室、²名城大・薬・薬品作用学研究室

目的

近年、セロトニン作動性幻覚薬「シロシビン」が示す難治性うつ病患者に対する即効かつ持続的な抗うつ作用が注目されている。一方、セロトニン作動性幻覚薬は、大脳皮質のセロトニン5-HT_{2A}受容体 (5-HT_{2A}R) を介して幻覚作用を誘発する。当研究室ではこれまでに、マウスにセロトニン作動性幻覚薬であるDOIを処置すると、抗うつ薬のスクリーニングで汎用される強制水泳試験 (FST) において、5-HT_{2A}Rの刺激を介する抗うつ様作用を示すことを明らかにしている。そこで本研究では、5-HT_{2A}Rを介した抗うつ様作用に関わる責任脳領域の解明を試みた。

方法

マウスの抗うつ様行動をFSTを用いて評価した。神経活動は、神経活性マーカーであるc-Fosに対する特異的抗体を用いた免疫組織化学染色法により調べた。また、*Htr2a*-shRNAを搭載したアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を用いて脳内の5-HT_{2A}R遺伝子 (*Htr2a*) をノックダウンし、さらに、*Htr2a*プロモーター制御下にCreリコンビナーゼを発現する*Htr2a*-Creマウスを用い、Cre依存的に神経活動を操作するために化学遺伝学的手法を用いて5-HT_{2A}Rを介する反応を調べた。

結果

抗うつ様作用に関わる責任脳領域を調べるため、FSTを行った90分後にマウスの脳を摘出してc-Fos染色をしたところ、ストレス応答制御に関わる脳領域である外側中隔核 (LS) において、強制水泳ストレスによりc-Fosが発現誘導され、DOI投与によりc-Fos発現はストレス負荷時より増加を示した。このDOIによる増強作用は5-HT_{2A}R遮断薬であるvolinanserinの前処置により抑制された。c-Fos陽性細胞の約70%は5-HT_{2A}Rを発現していたため、抗うつ様作用におけるLSの5-HT_{2A}Rの役割を調べた。*Htr2a*-shRNAによりLSの5-HT_{2A}Rをノックダウンすると、FSTにおいてDOIによる無動時間の短縮作用が消失し、また、DOI投与によるc-Fos発現も有意に抑制された。さらに、LSの5-HT_{2A}R発現細胞におけるc-Fos発現の意義を明らかにするため、化学遺伝学的手法を用い、*Htr2a*-CreマウスのLSにおける5-HT_{2A}R陽性細胞を特異的に活性化したところ、コントロール群と比較してFSTにおいて、無動時間が有意に短縮した。

考察

DOIは、LSの5-HT_{2A}R発現細胞のストレス応答性を変容させる可能性が考えられ、その変容が、抗うつ様作用の発現に関係していることが考えられた。

B-1-5 グリオーマにおけるTh17サイトカインの寄与



○佐野 立樹、原 雄大、松尾 一彦、中山 隆志

近畿大・薬・化学療法学研究室

【背景・目的】

悪性脳腫瘍の一種であるグリオーマは、悪性脳腫瘍の中で最も発症頻度が高く、難治性であることから、より詳細な病態の解明が望まれている。これまでに当研究室では、ケモカイン受容体CCR4の遺伝的欠損および薬理的阻害が、グリオーマ腫瘍の増殖を亢進させること、脳内へのTh17細胞および腫瘍の排除を行うM1マクロファージ(M ϕ)の浸潤を減少させることを見出した。しかしながら、Th17細胞とM1 M ϕ との関連性は不明である。これまでに、Th17細胞より産生されるサイトカインが、M ϕ の分極に影響を及ぼす可能性が報告されている。そこで、今回、CCR4によるグリオーマにおける腫瘍免疫誘導の機序を解明する一環として、Th17サイトカインがM ϕ の分極に与える影響について検討した。

【方法】

実験には、オスのC57BL/6系統のマウスを使用した。ルシフェラーゼ遺伝子を導入したマウスグリオーマ細胞株CT-2Aを脳内に局所投与することでモデルマウスを作製した。M ϕ の分極実験は、M-CSFにより刺激したマウス骨髄細胞を用いた。In vivo imaging systemにて腫瘍増殖を、フローサイトメトリー法にて免疫細胞の浸潤および分子の発現をそれぞれ解析した。

【結果・考察】

まず、Th17細胞より産生されるサイトカインであるIL-17A、IL-21およびGM-CSFのいずれが、M1 M ϕ の分極に寄与するのか検討した。IFN- γ 単独処置と比較し、IL-17AもしくはGM-CSFを共処置することで、M1 M ϕ のマーカーであるCD86の発現を増加させた。次に、IL-17A、GM-CSFに対する中和抗体を用い、腫瘍増殖および脳内への免疫細胞の浸潤を検討した。GM-CSF中和抗体の投与により、CCR4欠損マウスと同様に腫瘍増殖が亢進した。しかし、IL-17A中和抗体の投与で腫瘍増殖の変化が見られなかった。以上の結果より、グリオーマ病態においてCCR4は、Th17細胞を脳内へと遊走し、Th17細胞由来のサイトカインであるGM-CSFによりM1 M ϕ を増加させることで、抗腫瘍免疫を促進している可能性が考えられた。

B-1-6 ミトコンドリア機能障害は mitochondrial DNA – cyclic GMP-AMP synthase を介してミクログリアの炎症応答を変化させる



○中野 雅風矢、中村 庸輝、岩本 桃香、中島 一恵、森岡 徳光

広島大・院医系・薬効解析

目的：ミクログリアは脳内に存在する免疫担当細胞であり、神経回路の編成や異物の貪食など脳内環境の恒常性の維持に寄与する。一方で、その過剰な活性化が神経炎症を惹起することで神経変性疾患の病態の形成、増悪に関与することも知られている。近年、神経変性疾患患者や高齢者の脳内において mitochondrial DNA (mtDNA) の損傷が増加することでミトコンドリア機能が障害され、ミクログリアの機能が変調する可能性が報告されている。しかしながら、ミトコンドリア機能障害がミクログリアの炎症応答に及ぼす影響は不明である。我々は電子伝達系複合体 I 阻害薬である rotenone により薬理的にミトコンドリア機能を抑制・障害したミクログリアにおいて、細胞質に漏出した mtDNA が炎症性刺激 (リポ多糖: LPS) による interferon (IFN) β の産生を増強することを明らかにし、第140回本会にて報告した。一方で、その作用機構の詳細については不明である。これまでに、mtDNA は細胞質の二本鎖DNAセンサーである cyclic GMP-AMP synthase (cGAS) – stimulator of interferon genes (STING) 経路を活性化し、IFN β 産生を誘導することが報告されている。そこで、本経路のIFN β 産生増強反応への関与について薬理学的手法を用いて検討した。

方法：マウスミクログリア細胞株である BV2 細胞を使用した。各種サイトカインの発現量は real-time PCR 法を用いて解析した。各種阻害薬は LPS 刺激 6 時間前に処置した。

結果：cGAS 阻害薬である RU.521 の前処置により、rotenone と LPS 併用による IFN β mRNA 発現の増強反応は有意に抑制された。一方で作用機序が異なるSTING 阻害薬であるC178、及び SN-011 いずれの前処置においても、IFN β mRNA 発現増強反応は抑制されなかった。

考察：本研究において、ミトコンドリア機能障害時に認められるミクログリアでの IFN β 産生の亢進には、STING 非依存的な cGAS 経路が関与していることを明らかにした。これらの反応が、神経変性疾患の病態制御に寄与する可能性が考えられる。

B-2-1 インターロイキン-19のL-アルギニン誘発性膵炎に対する抑制的役割の可能性

○小野 尚重、西山 和宏、東 泰孝

大阪公立大学・獣医学研究科・応用薬理学研究室

【目的】 インターロイキン (IL) -19はIL-10ファミリーに属するサイトカインであり、主にマクロファージから産生され、多くの炎症性疾患で炎症反応を抑制する働きを持つ。膵炎は、何らかの要因で膵臓細胞が傷害されることで生じ、進行には膵酵素による自己消化や炎症性細胞による炎症性サイトカイン産生が重要な役割を果たす。先行研究においては、IL-10およびI型IPNが膵炎に関与することが報告されており、IL-19も膵炎の病態において何らかの働きを持つ可能性がある。本研究ではIL-19遺伝子ノックアウトマウス (IL-19 KO) を用いて膵炎におけるIL-19の役割を調査した。

【材料・方法】 C57BL/6J雄性的野生型マウス (WT) およびC57BL/6Jを遺伝的背景とするIL-19 KOマウスを使用した。L-アルギニン塩酸塩 (L-Arg) 4.5 g/kgを1時間間隔で2回腹腔内投与により膵炎モデルを作製した。3日後に心採血により血清の採取を行い、膵臓を採材した。血清は膵組織傷害マーカーであるアミラーゼ測定に供した。膵組織はHE染色、免疫染色による組織学的評価、および定量リアルタイムPCRによるmRNA発現量解析に供した。

【結果】 血清アミラーゼ値は、WTに比べてIL-19 KOで有意な増加が認められた。HE染色を施した組織像を用いて、膵組織傷害と炎症を評価するために炎症細胞浸潤、膵腺房細胞の壊死、および間質性水腫についてそれぞれ4段階でスコアリングを行った。炎症細胞浸潤と膵腺房細胞の壊死については両群間に差は認められなかったが、間質性水腫では、有意ではないもののIL-19 KOでスコアの増加が認められた。次に、血清アミラーゼ値とスコアの相関を調べたところ、WTでは2つの要素に相関はみられなかったが、IL-19 KOでは有意な相関が認められた。続いて、炎症性サイトカインのIL-6 mRNA発現量は有意でないがWTに比べてIL-19 KOで増加傾向がみられ、TNF- α mRNA発現量は有意な増加がみられた。さらに、IL-19のmRNA発現量を調べた結果、WTでは未処置群とL-Arg投与群のどちらにおいても発現が認められたが、IL-19の発現量については明確な差はみられなかった。膵炎の発症に関与することが報告されているオートファジー関連因子であるLC3Bおよびp62について免疫染色により評価した結果、両因子ともにWTとIL-19 KOの間で顕著な差はみられなかった。

【考察】 以上の結果より、膵炎発症に際してIL-19は保護的に働く可能性が示唆された。

B-2-2 TRPV4-AMPK-NF- κ B経路抑制を介する低温刺激によってミクログリアの過剰な炎症反応は鎮静化する



○三本 里奈¹、鳥内 阜暉¹、福田 直哉¹、垣田 博樹^{1,2}、青木 啓将¹、田村 哲也³、竹下 覚^{1,2}、山田 恭聖²、青山 峰芳¹

¹名古屋市立大・院薬・病態解析、²愛知医科大・周産期母子医療セ・新生児集中治療、³名古屋市立大・院医・麻酔科学・集中治療

【目的】 急性虚血性低酸素性脳傷害に続いて発症する蘇生後脳症は重篤な神経学的後遺症をもたらす。蘇生後脳症に対する神経保護治療を目的とした低体温療法は一定の効果がある一方で、その詳細な作用機序は解明されていない。非選択的カチオンチャネルであるTransient receptor potential vanilloid 4 (TRPV4) は34°C付近の温度を活性化閾値にもち、低体温療法の推奨体温である33.5°Cに近いことから、低体温療法とTRPV4の関連が推測される。脳内の免疫担当細胞であるミクログリアは、急性脳損傷後の神経炎症と深く関連していることから、当研究室では低温刺激によってミクログリアの過剰な活性化が抑制されることを報告してきた。本研究ではTRPV4シグナルを介した低温刺激によるミクログリア活性化制御機構を明らかにすることを目的とした。

【方法】 ラット大脳皮質初代培養ミクログリアおよびミクログリア細胞株であるBV2細胞を用いた。リポ多糖 (LPS) 刺激により活性化したミクログリアを通常温度 (37°C) または低温度 (33.5°C) で培養し遺伝子発現変化とシグナル伝達を解析した。続いてLPS刺激後にTRPV4阻害剤または活性化剤を添加し炎症性サイトカインの発現やシグナル伝達の変化、機能変化について調べた。

【結果】 LPS刺激によりAMPK-NF- κ Bシグナルは活性化することを認めたが、活性化は低温培養により抑制された。さらに、TRPV4阻害剤添加時にはAMPK-NF- κ Bシグナルを抑制することで炎症性サイトカインやiNOSの発現が抑制された。また、低温培養下でのTRPV4活性化剤添加は、低温培養の活性化抑制効果を打ち消した。さらに、TRPV4阻害剤により蛍光ビーズに対するファゴサイトーシス活性も抑制された。最後にミクログリア培養液を初代培養ニューロンに添加したところTRPV4阻害剤ではニューロンのアポトーシスが抑制された。

【考察】 低温刺激によるミクログリアの神経傷害的な活性化抑制において、TRPV4-AMPK-NF- κ B経路抑制には重要な役割があることが示唆された。本研究の成果がTRPV4シグナル阻害による新規脳保護治療へとつながることが期待される。

B-2-3 過敏性腸症候群モデルマウスにおいてthrombomodulin alfaはthrombin 依存性 HMGB1不活性化作用に加えてTAFI活性化作用を介した補体C5a不活性化により結腸痛を抑制する



○西村 彩花¹、坪田 真帆¹、山縣 歩夢¹、友野 靖子²、西堀 正洋²、川畑 篤史¹

¹近畿大・薬・病態薬理、²岡山大院・医歯薬・創薬研究推進

核内タンパクhigh mobility group box 1 (HMGB1) は、炎症や組織損傷時に細胞外に放出されて痛みを誘発する。我々は、血管内皮に発現するthrombomodulin (TM)の細胞外ドメインで構成されるDIC治療薬のTM α が、thrombin依存性にHMGB1を不活性化することで化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN) や各種内臓痛の発症を阻止することを証明している。さらに最近、TM α が、thrombin依存性にthrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)を活性化し、産生された活性体のTAFIa [別名carboxypeptidase B (CPB)] が補体アナフィラトキシンC5aを不活性化する作用も抗CIPN作用の発現に寄与することを見出している。本研究では、butyrate誘起過敏性腸症候群 (IBS) モデルマウスにおいて認められる結腸痛に対するTM α の抑制効果に、HMGB1不活性化に加えてTAFIa/CPB産生を介するC5a不活性化が関与するか否かを検討した。マウスにbutyrateを朝夕1日2回、3日間反復結腸内投与したところ、下腹部への機械的刺激に対する関連痛覚過敏の他、大容量 (200 μ L) の水の結腸内注入後やCa_v3.2 T型カルシウムチャネル活性を亢進させるNa_vS 50 nmol/50 μ Lの結腸内投与後に観察される結腸痛様行動の増加が認められた。この結腸過敏の発症はTM α 10 mg/kg、抗HMGB1中和抗体 1 mg/kg、TAFIa/CPB 5 mg/kgあるいはC5a受容体 (C5aR) 拮抗薬DF2593A 1 mg/kgの反復腹腔内投与により抑制された。最後に、butyrate反復投与後の結腸痛が自然回復する時期にbutyrateを再度反復投与して結腸痛が再燃するモデルを作製し、2回目のbutyrate投与時期にTM α を反復投与したところ、結腸過敏の再燃が有意に抑制された。以上より、butyrate誘起結腸痛に対するTM α の抑制効果には、HMGB1不活性化作用に加えてTAFI活性化作用によるC5a不活性化が関与すること、また、IBSの慢性期結腸過敏の再燃抑制にTM α が有用である可能性が示唆された。

B-2-4 幼若期社会的敗北ストレス負荷による社会性行動障害発現におけるミクログリアとTNF- α の関与



○片田 ひかり¹、吉田 樹生¹、濱田 眞里亜¹、吉見 陽¹、尾崎 紀夫²、野田 幸裕¹

¹名城大・薬・病態解析学 I、²名古屋大・院医・精神疾患病態解明学

【背景】幼少期における虐待やネグレクトなどのストレス曝露は、精神疾患発症リスクの一つである。近年、脳内免疫系が精神疾患の病態や発症に関与していることが示唆されているが、幼少期のストレス曝露が発達期の脳に及ぼす影響については、詳細に検討されていない。本研究では、幼若期に社会的敗北ストレスを負荷したマウスに認められる社会性行動障害における脳内免疫系の関与を神経化学的、免疫組織化学的および行動薬理的に検討した。

【方法】幼若期である3週齢の雄性C57BL/6Jマウスに10分間の社会的敗北ストレスを10日間連続で負荷した。10分間空ケージに入れたマウスを非ストレス負荷マウス (コントロールマウス) とした。ストレス負荷マウスおよびコントロールマウスにおいて、以下を検討した：①炎症性メディエーター (プロスタグランジンE₂、IL-6、TNF- α) の発現量をELISAにて測定した。②TNF- α 受容体を介する情報伝達経路に関連するタンパク質 (TNFR1、NF κ B、I κ B) の発現をウェスタンブロット法にて解析した。③ミクログリアマーカータンパク質であるIba-1の発現を免疫染色法にて解析した。④各ストレス負荷の30分前にTNF- α 受容体拮抗薬であるR-7050を腹腔内投与し、社会性行動障害への影響を解析した。

【結果】ストレス負荷マウスの前頭前皮質および海馬において、TNF- α の発現量はコントロールマウスのそれと比較して有意に増加していたが、プロスタグランジンE₂およびIL-6の発現量には有意な変化は認められなかった。Iba-1の蛍光強度はコントロールマウスのそれと比較して有意に増加していた。ストレス負荷前にR-7050を投与しておくこと、社会性行動障害の発現は有意に抑制された。一方、TNF- α を介するシグナル伝達経路に関連するタンパク質 (TNFR1、NF κ B、I κ B) の発現には有意な変化は認められなかった。

【結論】幼若期社会的敗北ストレス負荷マウスにおける社会性行動障害の発現には、ストレス負荷によるTNF- α の増加が関与し、TNF- α 受容体を介してミクログリアが活性化されることが示唆される。

B-2-5 *Astn2* 遺伝子変異と新生仔期免疫活性化の複合曝露による高次脳機能への影響



○黒田 純輝¹、吉田 樹生¹、木村 天音¹、吉見 陽¹、久島 周²、相田 知海³、田中 光一³、尾崎 紀夫⁴、野田 幸裕¹

¹名城大・薬・病態解析学 I、²名古屋大・院医・精神医学、³東京医科歯科大・難治疾患研究所・病態制御科学研究部門 分子神経科学分野、⁴名古屋大・院医・精神疾患病態解明学

【背景】*ASTN2*のコピー数多型 (CNV) は、日本人の統合失調症、双極性障害や自閉スペクトラム症の患者において共通して確認されている。母体感染など、ヒトの周産期における免疫活性化は統合失調症や自閉スペクトラム症などの発症リスクを高める。本研究は、*Astn2*遺伝子変異マウスに新生仔期の免疫活性化として合成二本鎖RNAアナログの Poly I:C を投与し、若年期マウスの高次脳機能や脳内免疫系に及ぼす影響を行動学的・神経化学的に検討した。

【方法】2日齢 (新生仔期) の *Astn2* 遺伝子変異マウスに Poly I:C (5mg/kg, s.c.) を5日間連続投与し、35日齢 (若年期) において、社会性行動試験、新規物体認識試験、高架式十字迷路試験、プレパルス抑制試験および水泳試験を実施した。新生仔期野生型マウスに Poly I:C (5mg/kg, s.c.) を5日間投与した翌日 (7日齢) のマウスの全脳における *Astn2* 遺伝子と炎症性メディエーターの発現をリアルタイムPCR法により、および *ASTN2* タンパク質の発現をウェスタンブロット法により解析した。

【結果】Poly I:C を5日間連続投与した野生型マウスあるいは *Astn2* 遺伝子変異マウスの35日齢において、すべての行動学的試験で野生型マウスと比較して変化は認められなかった。しかし、新生仔期 *Astn2* 遺伝子変異マウスに Poly I:C を連続投与すると、35日齢で社会性行動障害と物体認識記憶障害が認められた。Poly I:C を連続投与した野生型マウスの脳内 *Astn2* 遺伝子と *ASTN2* タンパク質の発現に変化は認められなかったが、炎症性メディエーター (TNF- α および IL-6) の発現が増加していた。

【結論】新生仔期 *Astn2* 遺伝子変異マウスの脳内免疫系を活性化させると、単独の要因に曝露したマウスでは認められない高次脳機能が障害されたことから、周産期の免疫活性化は、*ASTN2* 遺伝子の CNV などの発症脆弱性を有する場合には、精神病症状の発現の引き金となりうることを示唆される。

B-3-1 植物由来 Exosome like nanoparticles (ELNs) の医療への応用 — 蒼朮由来 ELNs による抗神経炎症作用の検討 —

○川田 敬^{1,2}、石田 智滉³、常風 興平³、森沢 惇平³、相澤 風花^{1,4}、八木 健太^{1,5}、石澤 有紀^{1,6}、新村 貴博^{1,5}、阿部 真治²、合田 光寛^{1,4}、石澤 啓介^{1,4,5}

¹徳島大・院医歯薬・臨床薬理学分野、²徳島大・院医歯薬・臨床薬学実務教育学分野、³高知大・医・薬剤部、⁴徳島大・医・薬剤部、⁵徳島大・総合臨床研究センター、⁶医療法人倚山会・田岡病院・総合診療科

【目的】脳内の神経炎症は様々な神経変性疾患に関与しており、脳内の神経炎症を抑制することはこれら疾患の治療及び予防することに繋がる。しかし薬物の脳移行は血液脳関門のため困難であり、また神経炎症をターゲットとした治療薬は存在しない。近年、植物由来の細胞外膜小胞である Exosome like nanoparticles (ELNs) が異種間の細胞間コミュニケーションや、領域を超えた遺伝子発現の調節を行う可能性が指摘されており、またいくつかの植物由来 ELNs において血液脳関門を通過することが報告されている。これまでに植物由来 ELNs の抗神経炎症治療薬に応用する可能性を検討するために、マウス由来ミクログリア細胞株 BV2 細胞を用いて複数の植物由来 ELNs での神経炎抑制効果についてスクリーニングを実施した。本研究では、その中で最も強い活性が認められた蒼朮 (*Atractylodes lancea* の根茎) 由来 ELNs について詳細な神経炎抑制効果を評価した。

【方法】蒼朮の熱水抽出液から超遠心法により ELNs 画分を分画した。蒼朮由来 ELNs について透過電子顕微鏡によるナノ粒子サイズの測定及び miRNA 発現解析を行った。さらに Lipopolysaccharide (LPS) で刺激した BV2 細胞に対して蒼朮由来 ELNs を添加し、24 時間後の培養上清を回収し、一酸化窒素をグリース法で、炎症性サイトカイン (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) を ELISA 法で測定した。また一酸化窒素合成酵素 (iNOS) 及び炎症性サイトカイン (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) と抗酸化活性を有する heme oxygenase 1 (HO-1) の mRNA 発現量を評価した。

【結果・考察】蒼朮の抽出液から粒子径 169 \pm 3 nm の ELNs が得られ、その収量は生薬の乾燥重量 1.0 g あたり 0.52 \pm 0.15 mg であった。また、miRNA 発現解析により、蒼朮由来 ELNs から ath-miR166f、ath-miR162a-5p、ath-miR162b-5p の 3 種類の miRNA が検出された。さらに、LPS 刺激 BV2 細胞に対して蒼朮由来 ELNs を作用させた結果、培養上清中の一酸化窒素及び炎症性サイトカイン (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) が有意に低下した。さらに、HO-1 の mRNA 発現量が有意に増加し、iNOS 及び炎症性サイトカイン (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) の mRNA 発現量が有意に低下した。以上のことから、蒼朮由来 ELNs は HO-1 発現上昇を介し、一酸化窒素及び炎症性サイトカインの発現量を減少させることが示唆された。今後、検出された miRNA の機能解析等を行い、詳細な作用機序を明らかにするとともに、動物モデルを用いて検討を行い、抗神経炎症治療薬としての応用を目指す。

B-3-2 パーキンソン病の意思決定障害に関わる神経基盤の探索

○窪田 悠力、周 昕竹、張 心健、永井 拓

藤田医科大・精神・神経病態解明センター・神経行動薬理学

【目的】意思決定とは、複数の選択肢の中から最適なものを選ぶ行為のことを指す。パーキンソン病 (PD) は黒質のドパミン神経細胞の脱落により手の震えや歩行困難などの運動障害を示す神経変性疾患であるが、治療薬のドパミンアゴニストの服用中にはハイリスク (罰) を顧みずハイリターン (報酬) を好む病的賭博といった問題行動を呈し、意思決定障害が示唆されている。しかしながら、PD患者に認められる意思決定障害の神経メカニズムについては未だに不明である。本研究では、モデルマウスを用いてPDの意思決定障害に関わる脳部位の探索を行った。

【方法】ドパミン神経細胞死を誘発する6-hydroxydopamine (6-OHDA) を両側の背外側線条体に注入し、PDモデルマウスを作製した。PDモデルマウスにドパミンD3受容体作動薬であるプラミペキソール (PPX) を投与し、タッチスクリーンを用いたアイオワギャンブリング課題 (Iowa Gambling Task: IGT) を実施した。タッチスクリーン上のP1~P4の4つのパネルのうちP1とP2は「ローリスク・ローリターン」で、P3とP4は「ハイリスク・ハイリターン」で異なる報酬 (イチゴミルク) および罰 (光刺激) の量と頻度が割り付けられている。各パネルの選択率を算出し、PDモデルマウスの意思決定能力を評価した。行動実験後の脳切片を用いて神経活動マーカーであるc-Fosの免疫染色を実施した。

【結果】正常なマウスは「ローリスク・ローリターン」であるP1とP2において高い選択率を示した。PPXを投与したPDモデルマウスは「ハイリスク・ハイリターン」であるP4において高い選択率を示した。PPX投与によりc-Fos陽性細胞は、外側中核、淡蒼球、視床および海馬において増加し、線条体において減少した。

【考察】ヒトと同様に正常なマウスは「ローリスク・ローリターン」のパネルを好むのに対して、PPXを投与したPDモデルマウスは「ハイリスク・ハイリターン」のパネルを好んだことから、本モデルマウスはPD患者に類似した意思決定障害を呈したと考えられる。c-Fos免疫染色の結果より外側中核や大脳基底核を中心とする神経機能異常がPDモデルマウスの意思決定障害に関与している可能性がある。

B-3-3 ニコチンによる運動興奮症状の発現におけるアストロサイトの関与

○國澤 直史、江原 滯、河田 千佳、後藤 光佑、清水 佐紀、大野 行弘

大阪医科薬科大学・薬・薬品作用解析学

【目的】ニコチンは認知機能促進作用や抗うつ作用、依存形成作用、運動興奮作用など多彩な薬理作用を示すが、それら作用発現におけるアストロサイトの役割については不明な点も多い。そこで今回は、ニコチンにより誘発される運動興奮症状の発現におけるアストロサイトの関与を探った。

【方法】はじめにddY系雄性マウスにニコチン (0.3-3 mg/kg, i.p.) を投与し、行動薬理的に運動興奮症状 (挙尾、振戦、けいれん発作など) の発現を評価するとともに、摘出脳を用いてアストロサイト活性化マーカーであるGFAPの発現変化を免疫組織化学的に評価した。また、ニコチン (3 mg/kg, i.p.) による運動興奮症状およびGFAP発現変化に対するサブユニット非選択的ニコチン性アセチルコリン (nACh) 受容体拮抗薬メカミラミン (MEC)、 $\alpha 4 \beta 2$ nACh受容体拮抗薬DH β E、 $\alpha 7$ nACh受容体拮抗薬メチルリカコニチン (MLA) の影響を評価した。さらに、SD系雄性ラットの側脳室内にアストロサイト選択的抑制剤フルオロクエン酸 (FC) を微量注入し、ニコチンにより誘発される運動興奮症状や神経興奮マーカーであるFosタンパク質の発現に及ぼすアストロサイト不活性化の影響を検討した。

【結果】ニコチンは用量依存的に運動興奮症状を誘発し、3 mg/kg (i.p.) ではけいれん発作が認められた。また、ニコチン投与により、海馬 (CA3および歯状回 (DG)) および外側側頭葉 (梨状葉皮質) におけるGFAP発現が有意に増加した。nACh受容体拮抗実験の結果、ニコチン (3 mg/kg, i.p.) による運動興奮症状とGFAPの発現増加はMECおよびMLAにより抑制されたが、DH β Eによる影響は認められなかった。一方、FC (1 nmol, i.c.v.) 処置によりアストロサイトを不活性化させたラットでは、ニコチン (1 mg/kg, i.p.) による振戦発現に変化はみられなかったが、ニコチン (3 mg/kg, i.p.) によるけいれん発作は有意に抑制された。さらに、FC処置群では、ニコチン (3 mg/kg, i.p.) 投与後のCA3およびDGにおけるFosタンパク質発現が低下していた。

【結論】本研究結果より、ニコチンは $\alpha 7$ nACh受容体を介してCA3およびDGのアストロサイトを活性化することにより、けいれん発現の増強をもたらすことが示唆された。

B-3-4 ミクログリアはToll様受容体2/4とグルココルチコイド受容体を介してストレス期間とストレス感受性を統合し情動変容を誘導する

○谷口 将之¹、松下 和敏¹、三島 零¹、北岡 志保²、工樂 樹洋³、門田 満隆⁴、古屋敷 智之¹

¹神戸大・院医・薬理、²兵庫医科大・医・薬理、³遺伝研・分子生命史、⁴理研・BDR・発生ゲノムシステム

社会や孤独から受けるストレスは、抑うつや不安亢進など認知情動変容を引き起こし、精神疾患のリスクとなる。ストレスを受けた動物や精神疾患患者ではミクログリアを起点とした脳内炎症が生じ、認知情動変容の原因になることが示唆されている。しかしストレスによるミクログリアの変化の実態やその役割は不明である。我々はマウス社会挫折ストレスを用い、前頭前皮質や側坐核、視床下部を含む複数の脳領域からミクログリアを単離し、一細胞RNA-seqを行った。その結果、ミクログリアはストレスにより慢性ストレス選択的な変化とストレス感受性選択的な変化を示し、慢性ストレス選択的な変化には脳領域選択的な変化と脳領域非特異的な変化があること、これらの変化は特定のミクログリアサブタイプで統合される可能性を見出した。このメカニズムを調べるため、前頭前皮質と側坐核から単離したミクログリアでバルクRNA-seq、H3K27ac-ChIP-seq、ATAC-seqを行い、ストレスにより変化したスーパーエンハンサーに含まれるヌクレオソームフリー領域で転写因子モチーフの濃縮を調べたところ、ストレスによる遺伝子発現変化に関連するスーパーエンハンサーの変化にはそれぞれ異なる転写因子が関与し、ストレス感受性選択的な変化にはグルココルチコイド受容体が関与することを明らかにした。さらに、Toll様受容体 (TLR) 2/4-DKOは慢性ストレス選択的な変化を消失させることを見出した。以上の結果は、ミクログリアがグルココルチコイド受容体とTLR2/4を介して、ストレスの期間、ストレス感受性の個体差、脳領域選択性に関わる遺伝子発現応答を統合し、認知情動変容を促す可能性を示唆している。

B-3-5 卵巣摘出モデルマウスの自発運動量低下に対するITはなびらたけの効果

○古川 恵¹、青木 亮憲¹、東方 優大²、重富 孝弘²、内藤 敏裕³、渡邊 泰雄⁴、出雲 信夫^{2,5}

¹横浜薬科大・薬学教育セ、²横浜薬科大・薬・薬物治療学研、³インタートレードヘルスケア、⁴横浜薬科大・総合健康メディカルセ、⁵横浜薬科大・総合健康メディカル研究セ

女性の閉経期におけるホルモンバランスの変動は、血管運動神経症状や頭痛などの身体症状、抑うつ気分などの精神症状など多種多様な更年期症状を誘発することが知られている。更年期障害の主たる原因はエストロゲンの欠乏であり、ホルモン補充療法 (HRT) が行われているが、一方で乳がんや子宮がんのリスクを呈することが報告されている。ここで、はなびらたけ (*Sparassis crispa*) は血糖降下作用や抗腫瘍作用などが報告されているキノコの種類であり、我々は、室内栽培可能なはなびらたけ標準株 (ITはなびらたけ) が、ランダム化ヒト試験において女性の更年期における不快症状を緩和することを報告した (応用薬理, 102, 27-40, 2022)。また、卵巣摘出 (OVX) モデルマウスの夜間における自発運動量が低下し、その行動変化にセロトニン神経系が関与することを明らかにした (*Drug Discov Ther.*, 15(1), 28-34, 2021)。そこで本研究では、OVXモデルマウスの自発運動量低下に対するITはなびらたけの効果について検討を行った。

9週齢のICR雌性マウスに、1週間の予備飼育後、偽手術 (Sham) またはOVX術を施した。手術の1週間後からOVX群を3群に分け、2群にITはなびらたけ (10 mg/kgまたは50 mg/kg) を7週間強制経口投与した。なお、Sham群とOVXの1群には水道水を経口投与し、同等の負荷を与えた。投与後、赤外線センサーを用いてマウスの活動期 (19:00~7:00) 12時間の自発運動量を測定した。また、脳を摘出し、real-time RT-PCR法を用いて、トリプトファン水酸化酵素 (TPH) 及び脳由来神経栄養因子 (BDNF) の遺伝子発現レベルを検討した。

自発運動量測定の結果、Sham群と比較し、OVX群は有意な低下を示した。ITはなびらたけの投与は、10 mg/kg、50 mg/kgともにOVXによる低下を有意に改善した。さらに、real-time RT-PCR法の結果、海馬におけるTPH及びBDNFの遺伝子発現レベルは、Sham群と比較してOVX群において有意に低下し、ITはなびらたけ50 mg/kgの投与により有意な回復が認められた。以上の結果より、ITはなびらたけはOVXによる自発運動量の低下を回復し、その機序としてセロトニン神経系が関与することが示唆された。

B-3-6 神経膠芽腫細胞に対する希少糖D-alloseの効果とエネルギー代謝との関連

○西山 成¹、菅田 峻光²、北田 研人¹、ラフマン アサダ¹、三宅 啓介²

¹香川大・医、²香川大・医・脳神経外科

最近我々は、自然界に存在する単糖・希少糖のうち、D-alloseが腫瘍細胞増殖の抑制効果を示すことを報告した。本研究では、D-alloseによる脳腫瘍・膠芽腫細胞株への効果とエネルギー代謝への影響について検討した。実験は培養ヒト神経膠芽腫細胞株 (U251MG、U87MG、T98G、A172) を用いて行った。細胞増殖抑制および遊走抑制をWST-1 assayとスクラッチassayにて、ATP産生、解糖、ミトコンドリア呼吸をフラクサーセル・システムにてそれぞれ評価した。D-allose (50 mM) の投与はU251MG、U87MG、A172で細胞増殖と遊走を抑制したが、T98Gに対しては影響を与えなかった。また、D-alloseは全細胞株で総ATP産生速度と解糖由来のATP産生を低下させた。同様に、D-Alloseは全細胞株で解糖、解糖能、解糖予備能を低下させた。一方、D-alloseはU251MG、U87MG、A172においてミトコンドリア呼吸由来のATP産生速度に影響を認めなかったものの、T98Gではむしろミトコンドリア呼吸由来のATP産生速度を増加させた。ミトコンドリア呼吸のパラメーターとしては、D-alloseはU251MGの予備呼吸能、A172の基礎呼吸、最大呼吸、予備呼吸能を低下させた。これに対してT98Gでは、D-Allose投与によって基礎呼吸、ATP関連呼吸、最大呼吸がむしろ増加した。上記全ての変化は、D-Glucose (50 mM) では生じなかった。以上、D-alloseはT98Gを除くヒト神経膠芽腫細胞株に対して細胞増殖や遊走を抑制することが示されたが、これらには解糖の阻害とATP産生低下を伴っていた。これに対してD-alloseに抵抗性を示すT98Gでは、解糖は阻害されるものの、ミトコンドリア呼吸の代償的に上昇することが明らかとなった。これらの結果は、今後、臨床応用が期待されるD-Alloseに抵抗性を示す腫瘍の特徴として極めて重要であると考えられた。

B-4-1 抗てんかん薬の反復的投与によるけいれん発作の予防効果と神経興奮性及びその影響

○加藤 将貴^{1,2}、國澤 直史¹、清水 佐紀¹、松村 光紗¹、徳山 尚吾²、池田 昭夫³、大野 行弘¹

¹大阪医科薬科大・薬・薬品作用解析学、²神戸学院大・薬・臨床薬学、³京都大・院医・てんかん・運動異常生理

【背景および目的】脳内アストロサイトは、内向き整流性K⁺チャンネル4.1 (Kir4.1チャンネル) を介してシナプスの過剰なK⁺を取り込む空間的K⁺緩衝機能を有しており、神経細胞の興奮性を調節している。近年、Kir4.1チャンネルの機能や発現の低下がシナプス間隙の細胞外K⁺濃度上昇をもたらす、てんかん発作の発症に深く関連することが示唆されている。我々は以前に、抗てんかん薬であるバルプロ酸ナトリウム (VPA)、フェノバルビタール (PB)、フェニトイン (PHT) の反復的投与が、大脳皮質や扁桃体におけるKir4.1チャンネルの発現を有意に増加させることを見出し、抗てんかん薬の作用発現にアストロサイトKir4.1チャンネル機能の促進が一部関与している可能性を報告してきた。本研究では、抗てんかん薬の反復的投与によるけいれん発作の予防効果を探る目的で、VPA、PBおよびPHTの反復的投与がベンチレンテトラゾール (PTZ) 誘発けいれん発現に及ぼす影響を、行動薬理学的および免疫組織学的に評価した。

【方法】実験にはddY系雄性マウスを用い、予防的投与としてVPA (300 mg/kg, i.p.)、PB (30 mg/kg, i.p.)、PHT (30 mg/kg, i.p.) またはvehicleを10日間反復投与した。3日間の休薬期間の後、PTZ (60 mg/kg, i.p.) を投与し、15分間のけいれん行動を観察した。また、PTZ投与から2時間後に脳を摘出し、これらの脳より冠状切片を作製し、神経興奮マーカーであるFosタンパク質の免疫組織染色を実施した。

【結果および考察】抗てんかん薬の反復前投与による予防的効果の評価した結果、PBおよびPHTはPTZ誘発けいれんを有意に抑制した。一方、VPAもPTZ誘発けいれんを抑制する傾向を示したものの、統計学的な有意差は認められなかった。次に、Fosタンパク質の発現解析を行ったところ、VPAおよびPBの予防的投与群では大脳皮質・扁桃体において、PHTの予防的投与群では扁桃体において、Fosタンパク質の有意な発現低下が認められた。以上、VPA、PBおよびPHTの反復前投与によりPTZ誘発けいれんの発現が低下し、大脳皮質や扁桃体における神経興奮性が抑制されることが示された。本研究結果から、抗てんかん薬の反復投与が、Kir4.1チャンネルの発現増加を介してけいれん発作の予防効果を示す可能性が考えられる。

B-4-2 Acetylcholine-dependent Signal Transduction Leading to Aversive Learning

○山橋 幸恵¹、林 裕新²、毛利 彰宏³、Faruk Md. Omar⁴、齋藤 尚亮⁵、永井 拓⁶、山田 清文⁷、貝淵 弘三¹

¹藤田医科大・総医研・神経・腫瘍のシグナル解析、²University of Texas Southwestern Medical Center、³藤田医科大・医療科学部・レギュラトリーサイエンス分野、⁴ダッカ大学、⁵神戸大・バイオシグナル総合研究センター・神経情報伝達学分野、⁶藤田医科大・精神・神経病態解明センター・行動薬理学部門、⁷名古屋大・医学部病附属病院薬剤部・医療薬学講座

Acetylcholine (ACh) is critical for learning and memory, whose deficits is associated with Alzheimer 's disease (AD). Donepezil improves AD-associated learning deficits and memory loss, however, with side effects due to global activation of ACh receptors. Muscarinic receptor M1 (M1R), a key mediator of learning and memory, is considered as an alternative therapeutic target. The importance of targeting a specific pathway downstream of M1R has recently been recognized. Here, we demonstrate the identification of ACh-dependent signaling transduction in the striatum/nucleus accumbens leading to aversive learning by use of phosphoproteomic approach (Yamashita et al., Mol. Psychiatry, 2022). By applying the identified ACh signaling pathway, we also demonstrate the intracellular mechanism of donepezil and M1R specific agonist in the hippocampus, in aim to clarify the molecular basis of ACh-dependent recognition memory. Elucidating signaling pathways beyond M1R holds important clues for understanding the molecular basis of ACh-based AD therapeutic drugs and for developing AD therapeutic strategies.

B-4-3 脳内アセチルコリン遊離およびNMDA受容体を介した認知機能障害の改善に対するフェルラ酸の影響

○種田 靖久、宇佐美 歩樹、橋本 桂樹、薄田 菜々子、曾田 翠、北市 清幸

岐阜薬科大・薬・薬物動態学

【目的】 フェルラ酸 (FA) はフェノール化合物の一種であり、抗酸化作用、抗炎症作用を有している。FAは中枢で作用することでその効果を発揮すると考えられており、認知機能障害に対する改善効果が期待されている。しかし、認知機能において重要な役割を担っており、アルツハイマー型認知症 (AD) 治療薬の創薬ターゲットであるコリン作動性神経系やNMDA受容体に対するFAの作用は確認されていない。そこで、本研究では①FAが脳内アセチルコリン (ACh) 遊離に与える影響およびドネペジル (DPZ) 誘発脳内ACh遊離に与える影響、②FAがNMDA受容体アンタゴニストであるMK-801誘発認知機能障害に与える影響について検討した。【方法】 ①実験はマイクロダイアリス法を用いて行った。すなわち、Wister-ST系雄性ラットの腹側海馬におけるACh濃度をHPLC-ECD法により測定した。ACh遊離が安定した後に、FA (100 mg/kg iv) を単独またはDPZ (1 mg/kg ip) と併用投与し、その影響を検討した。②ICR系雄性マウスを用いたY字迷路試験を行った。すなわち、FA (100 mg/kg po) を1週間投与した後、行動試験の30分前にMK-801 (0.1 mg/kg sc) を投与し、交替率を算出することで、MK-801誘発認知機能障害に対するFAの影響を評価した。【結果】 ①FA単独投与は脳内ACh遊離に影響を与えなかった。また、FAはDPZ誘発脳内ACh遊離にも影響を与えなかった。②1週間のFA投与はMK-801誘発認知機能障害マウスの交替率を上昇させた。【考察】 FAは脳内ACh神経系に影響を与えず、FAの抗酸化作用を介したグルタミン酸作動性神経系への作用が認知機能障害の改善に重要な役割を果たしていることが示唆された。また、FAはAChE阻害薬を服用している患者においても、AChに関連する副作用の増悪を考慮することなく、安全に併用することができる可能性が示唆された。

B-4-4 Butyrate誘起結腸過敏へのマクロファージおよび腸グリア細胞由来HMGB1の関与とRAGE拮抗薬azeliragonおよびリウマチ・炎症性腸疾患治療薬sulfasalazineの効果

○坪田 真帆¹、佐々木 花菜¹、Shin Eunkyung¹、岡村 悠太¹、堂本 莉紗¹、関口 富美子¹、岡田 卓哉²、豊岡 尚樹²、川畑 篤史¹

¹近畿大・薬・病態薬理、²富山大・工・生体機能性分子工学

マクロファージ (M ϕ)では、核内のhigh molecular group box 1 (HMGB1)はhistone acetyltransferaseによるアセチル化により細胞質に移行し細胞外に放出されるが、この反応はhistone deacetylase (HDAC)により抑制的に制御されている。我々は、M ϕ 由来HMGB1が化学療法誘発性末梢神経障害や睪炎や膀胱炎に伴う内臓痛の発現に関与することを示唆している。さらに、HDAC阻害作用を有するbutyrateの反復結腸内投与により作製される過敏性腸症候群 (IBS)モデルマウスにおける結腸過敏にHMGB1によるRAGE、TLR4およびCXCR4の活性化が関与するとの知見を得ている。今回は、butyrate誘起結腸過敏に関与するHMGB1の由来細胞を同定し、さらにアルツハイマー病治療薬としての臨床試験が行われているRAGE拮抗薬azeliragon (AZG)およびリウマチや炎症性腸疾患の治療薬sulfasalazine (SSZ)/salazosulfapyridineがbutyrate誘起結腸過敏を抑制するかを検討した。マウスにおいてbutyrate反復結腸内投与により結腸過敏が誘起され、これはM ϕ からのHMGB1遊離を抑制するethyl pyruvate (EP)あるいはM ϕ 枯渇薬liposomal clodronateの反復投与により抑制された。Butyrate投与マウスから抽出した結腸の免疫染色を行ったところ、粘膜層にIba1陽性M ϕ の集積が認められ、M ϕ とS100B陽性腸管グリア細胞 (EGC)においてHMGB1の細胞質移行が観察された。次に、M ϕ 様RAW264.7細胞においてbutyrateはHMGB1の細胞質移行と細胞外放出を誘起し、これはEPあるいはSSZにより抑制された。ButyrateはEGC様CRL-2690細胞においても同様の作用を示したが、ヒト結腸上皮がんHCT-15細胞では無効であった。最後に、AZGまたはSSZをマウスに反復腹腔内投与すると、butyrate誘起結腸過敏が抑制された。以上より、butyrate誘起結腸過敏の発現にM ϕ およびEGC由来HMGB1が関与すること、AZGおよびSSZは機能性腸疾患であるIBSに伴う結腸過敏の治療にも応用できる可能性が示唆された。

B-4-5 幼若期クラリスロマイシン投与マウスにおける腸内細菌叢と脳内遺伝子発現の相関性解析

○荒木 良太¹、竹本 羽那¹、村田 彩綺¹、平川 泰佑¹、新見 那奈¹、稲永 美乃里²、尾崎 清和²、井上 亮³、喜多 絢海¹、矢部 武士¹

¹摂南大・薬・複合薬物解析、²摂南大・薬・病理、³摂南大・農・動物機能科学

【目的】近年、精神神経疾患や発達障害における脳腸相関の関与が注目されており、腸内細菌が脳の機能を左右する重要な因子であると考えられるようになってきている。我々はこれまでに、幼若期に抗菌薬のクラリスロマイシン (CAM)を投与したマウスでは腸内細菌叢がかく乱され、成熟後に社会性が低下することを明らかにしており、腸内細菌叢の異常が脳の発達を障害する可能性を示している。そこで本研究では、腸内細菌叢の機能予測と脳内遺伝子発現解析からCAM投与マウスの腸内細菌叢と脳で生じている異常を解析し、脳の発達を障害する可能性がある腸の異常を追究した。

【方法】15日齢の雄性C57BL/6Jマウスに1日2回5日間CAM (75 μ g/1回)を経口投与し、21日齢で離乳した。7週齢時に16S rRNA解析による糞便の菌叢解析、RNA-seqによる大脳皮質前頭前野 (PFC)の遺伝子発現解析、その他各種解析を行った。

【結果】細菌の16S rRNA配列から予測される腸内細菌叢の機能を解析したところ、対照マウスと比べてCAM投与マウスではbacterial invasion of epithelial cells機能が亢進していることが予想された。こうした菌叢機能とPFCにおける遺伝子発現量の相関性を解析したところ、bacterial invasion of epithelial cells機能が亢進している菌叢を持つマウスほど、シナプス関連遺伝子の発現量が低いことを見出した。さらに、bacterial invasion of epithelial cells機能の亢進に関わる可能性がある異常として、回腸における抗菌ペプチドReg3ファミリーの減少および炎症性サイトカインIL-17Aの減少といった腸管免疫の変化を見出した。

【考察】本結果から、幼若期のCAM投与により、腸内細菌叢のかく乱と腸管免疫の変化が生じることで腸内でbacterial invasionが生じ、脳のシナプス形成が障害される可能性が考えられた。今後、CAMが腸管免疫に及ぼす影響の詳細や腸内細菌叢のbacterial invasion of epithelial cells機能の亢進がシナプスの形成を障害する機序を明らかにしたい。

C 会場

C-1-1 骨導超音波が惹起するモルモット聴性脳幹反応と蝸牛マイクロフォン電位に対するサリチル酸の影響



○小川 博史^{1,2}、堀井 和広¹、安部 力¹、任 書晃¹

¹岐阜大・院医・生命原理解講 生理学分野、²岐阜大・院医・耳鼻咽喉科・頭頸部外科

ヒトの可聴範囲は20kHz以下とされるが、骨を介して音が入力されると超音波を聴取できるとされている。しかし、超音波聴覚と呼ばれるこの現象の生理学的機構は、長らく不明であった。今回我々は、蝸牛における超音波受容の可能性を検討するため、聴覚求心性神経の興奮に相当する聴性脳幹反応 (Auditory brainstem response: ABR) と、聴覚の一次受容細胞「有毛細胞」の脱分極を反映する蝸牛マイクロフォン電位 (Cochlear microphonic: CM) の計測を行った。モルモットを対象に全身麻酔下で中耳腔内に測定電極を留置し、側頭骨から10 kHz~251 kHzまでの音刺激を加えた。刺激波形は立ち上がり・立ち下がり時間が0.5 ms、持続時間がABRとCMでそれぞれ5 ms と200 msのトーンバースト波形を用いた。

はじめに、通常の音刺激である鼓膜を介する音刺激「気導」で音を与えると、可聴域とされる40 kHzまでの音にABRを認め、それより高い周波数では応答を認めなかった。しかし、骨を介した「骨導」刺激では可聴域上限を超える201 kHzの刺激までABRを認めた。次に、CMを計測するため、超音波刺激により得られた局所フィールド電位に対して周波数解析を行った。その結果、刺激に同期した周波数で電位のピークを認め、超音波が惹起したCMと考えられた。刺激音圧を増加させるとCMの振幅は増加したが、その応答は「非線形性」を呈し、152 kHz を超える周波数で減弱した。なお、無酸素負荷後に計測した振幅との比較から、CMは好氣的代謝に立脚して増幅していたが、251 kHzでは両者に差はなかった。最後にサリチル酸を鼓室内に投与して計測を行った。可聴域では、CMにおける非線形性の増幅機構が、自ら伸び縮みする外有毛細胞機能「外有毛細胞伸縮能」に立脚することが知られている。サリチル酸は、その伸縮能を担うプレスチンに相互作用して機能を阻害する。正円窓上にサリチル酸を滴下してABRとCMの変化を比較すると、ABRではほぼ全ての波形で閾値が上昇し、CMでは22 kHz~201 kHzの各周波数において無酸素負荷時と同等のレベルまで低下した。以上のことから、骨導超音波が惹起するABRとCMは外有毛細胞の機能に大きく依存することが判明した。

C-1-2 蝸牛有毛細胞のリボンシナプスは活性酸素種(ROS)誘発性の後天性感音難聴における最初の標的である



○倉沢 俊光^{1,2}、毛利 宏明¹、田淵 経司³、上山 健彦¹

¹神戸大・バイオシグナル総合研究センター・分子薬理研究分野、²筑波麓仁会 筑波学園病院・耳鼻咽喉科、³筑波大・医学医療系・耳鼻咽喉科・頭頸部外科

【背景】感音難聴(蝸牛有毛細胞以降一次聴覚野までの障害)は、最頻の感覚障害であるが根本治療法がない。後天性感音難聴の原因となる蝸牛有毛細胞脱落へのROSの報告が相次いでいる。一方、蝸牛有毛細胞と聴覚第一ニューロンであるラセン神経節細胞間のシナプス(リボンシナプス)における特殊構造(synaptic ribbon)の障害(synaptopathy)は、通常の聴覚検査では検知できない有毛細胞脱落の前駆病態(hidden hearing loss)として注目されているが、ROSとsynaptopathyを結びつける分子機序は解明されていない。

【目的】本研究では、synaptic ribbonに焦点を当て、ROS 過剰産生状態であるNOX4トランスジェニック(NOX4-TG)マウスを用い、ROS誘発性の後天性感音難聴の主要病型である加齢性難聴、シスプラチンによる薬剤性難聴、騒音性難聴におけるsynaptopathy発症について検討した。

【結果】DNAマイクロアレイにより、生後6日目NOX4-TGマウス蝸牛では、synaptic ribbonの構成分子Piccolo 1のmRNAレベルが低下しており、2週齢WTマウスへの騒音曝露(ROS産生誘導)によっても低下したことから、synaptic ribbonがROSの標的であることが分かった。次に加齢性難聴を聴力(聴性脳幹反応)と有毛細胞脱落を指標に1~6ヶ月齢で調べたが、WTとNox4-TG間で顕著な差はなかった。そこでsynaptic ribbonの別の構成分子であるCtBP2陽性のドット数を経時的に調べると、NOX4-TGマウス蝸牛では、1ヶ月齢までと4、6ヶ月齢で有意に低下していたが、1.5及び2ヶ月齢では有意差はなかった。CtBP2の減少は、NOX4-TGでは4ヶ月齢で急激に起こりその後頭打ちとなったが、WTでは1~6ヶ月齢にかけて徐々に進行した。更に、2ヶ月齢マウスを用いたシスプラチン投与や騒音曝露(両者共ROS産生誘導)では、CtBP2陽性ドット数が、WTよりNOX4-TGマウスで有意に減少した。

【結語】上記の結果は、ROSが難聴の初期標的としてsynaptic ribbon/リボンシナプスの発達遅延と変性を引き起こすこと、リボンシナプスがROS誘発性後天性感音難聴の治療法開発の標的と成り得ることを示唆した。

C-1-3 ケモカイン受容体CCR4を介したTh17細胞遊走が慢性肝炎に与える影響



○奥村 遼平、原 雄大、松尾 一彦、中山 隆志

近畿大・薬・化学療法

【背景・目的】

ケモカイン受容体CCR4は、Th2細胞やTh17細胞、制御性T細胞（Treg）といったヘルパーT細胞サブセットに選択的に発現している。CCR4は、リガンドの発現に応じて、炎症部位へとこれらの細胞を遊走することで、種々の疾患の制御に寄与している。肝炎は、ウイルス感染やアルコールの過剰摂取などの種々の要因により肝臓に炎症が生じ、肝細胞が破壊される疾患である。炎症の持続は、肝臓の線維化、さらには肝硬変・肝癌を誘発する。現在、肝臓の線維化や肝硬変に対して有効な薬物は無いため、炎症の段階で病態の進行を止めることが必要である。これまでに、慢性肝炎患者の肝臓において、CCR4リガンドの発現増加が報告されている。しかしながら、その病理学的、病態学的な意義に関しては未だ不明である。そこで、本研究では、肝炎の発症、増悪におけるCCR4の役割を追究した。

【方法】

慢性肝炎モデルは、オスのC57BL/6マウスに、オリーブ油で希釈した10%四塩化炭素0.6 mL/kgを腹腔内投与することで作製した。遺伝子の発現はreal-time PCR法、タンパク質の発現はELISA法、線維化はsirius-red染色法、免疫細胞の遊走はフローサイトメトリー法によりそれぞれ解析した。

【結果・考察】

四塩化炭素の慢性投与は、CCR4リガンドであるCCL17の肝臓での発現を有意に増加させた。続いて、CCR4欠損マウスを用いて、慢性肝炎を誘発したところ、血清ALT値の減少や肝臓の線維化の抑制といった病態の軽減が認められた。また、肝臓へと浸潤した免疫細胞を解析したところ、Th17細胞が有意に減少し、これらの細胞はCCR4を発現していた。一方、Th2細胞やTregの浸潤は、野生型およびCCR4欠損マウス間で差はなかった。さらに、Th17細胞より産生される主要なサイトカインであるIL-17A量が肝臓において有意に減少した。これまでに、IL-17Aが肝星細胞を活性化し、コラーゲン産生を増加させること、クッパー細胞やマクロファージを活性化し、炎症反応を増強することが報告されている。以上をまとめると、CCR4は、Th17細胞の肝臓への浸潤を介し、慢性肝炎の増悪に寄与している可能性が考えられた。

C-1-4 天然化合物alkanninによるアミロイドβ凝集抑制効果とアミロイドβ誘導神経細胞死抑制効果



○矢澤 恭介¹、細井 徹²、今田 理裕¹、俵 明里¹、東田 千尋⁴、野村 靖幸³、小澤 光一郎¹

¹広島大・大学院医系科学研究科、²山口東京理科大・薬、³久留米大・医、⁴富山大・和漢医薬学総合研究所

【背景・目的】アルツハイマー病（AD）は認知症の約7割を占める神経変性疾患であり、根本的治療薬の開発が求められている。アミロイドβ（Aβ）タンパク質は脳内で凝集・蓄積し、神経細胞死、炎症、認知機能の低下を引き起こすことで、AD発症を引き起こすと言われている。本研究では天然化合物alkanninに着目し、alkanninによるAβ凝集抑制効果と、Aβ誘導神経細胞死の抑制効果について検討した。

【方法】AlkanninのAβ凝集抑制効果について、Aβをalkanninの存在下/非存在化で37°Cでインキュベートし、一定時間経過後にチオフラビンT（ThT）によるAβ凝集測定、CDスペクトル測定によるAβのβシート構造の測定、Aβの毒性コンフォマー特異的な抗体を用いたドットプロット法による毒性コンフォマーレベルの測定を行った。Aβの細胞毒性に対するalkanninの効果について、PC12細胞を用いたLDH測定により検討した。In vivoでのalkanninのAβ凝集抑制効果と、AD症状に与える影響について、ADモデルのC. elegansを用いて、体内Aβ凝集体のThT染色と、走化性測定により検討した。

【結果】AlkanninはAβのβシート構造形成を抑制し、Aβの凝集レベルを低下させた。ドットプロット法による測定の結果、alkanninはAβ凝集体の毒性コンフォマーの形成を抑制することが示された。また、alkanninの存在下では、AβによるPC12細胞死が低下する傾向がみられた。C. elegansを用いた検討では、体内のAβ凝集体レベルがalkanninによって低下し、ADモデルC. elegansの走化性の低下が改善された。

【考察】AlkanninはAβのβシート構造形成を阻害し、毒性コンフォマーを含むAβ凝集体の形成を抑制することで、Aβのもつ毒性に対する保護作用を示すことが明らかとなった。本研究の結果より、alkanninのAD治療薬候補化合物としての可能性が示された。

C-1-5 Protein kinase C (PKC)阻害薬Calphostin Cは、高濃度で光照射依存性にPKCを活性化させる



○石井 友美^{1,3}、梶本 武利²、檜崎 壮志^{1,3}、野口 颯真¹、原田 佳奈¹、秀 和泉¹、田中 茂¹、酒井 規雄¹

¹広島大・院医・神経薬理学、²神戸大・院医・生化学・分子生物学 生化学分野、³広島大・院医・麻酔蘇生学

【背景】 Calphostin C(以下Cal-C)は*Cladosporium cladosporioides*から単離された化合物で、従来、PKCのC1ドメインを介するPKC阻害薬として活用されてきた。Cal-Cはperylenequinone構造を有し、光活性化することが知られる。我々は、高濃度のCal-Cが光活性化して細胞内Ca²⁺を上昇させ、αPKCを活性化することを見出した。

【方法】 HeLa細胞を用いた。細胞内Ca²⁺上昇は、Ca²⁺蛍光指示薬Fluo-4を用いて計測した。各種PKC-GFP、MARCKS(Myristoylated alanine-rich C kinase substrate)-GFPを一過性に発現させ、Cal-Cによるこれらの蛍光タンパク質の動態を蛍光顕微鏡で観察した。細胞内局所でのPKC活性化は、FRET現象に基づくPKC活性化インジケータのCKAR (C kinase activity reporter)を用いた。一重項酸素の発生は検出蛍光プローブSi-DMA(同仁)を用いた。

【結果と考察】 PKC阻害効果を発揮する低濃度200nM Cal-Cは1μM TPA(12-O-Tetradecanoyl phorbol 13-acetate)によるδPKCの形質膜移行を阻害し、その阻害作用に光照射は不要であった。一方、2μM以上の高濃度Cal-Cは細胞内Ca²⁺を有意に上昇させた。細胞内Ca²⁺上昇は、小胞体形態変化を伴い、細胞外Ca²⁺除去、PLC・IP3受容体・リアノジン受容体の阻害薬で影響を受けないことから、小胞体からのCa²⁺漏出に起因すると予想された。2μM Cal-Cは、Ca²⁺感受性があるαPKCを細胞膜に移行させたが、Ca²⁺非感受性δPKCはさせなかった。また、PKC基質であるMARCKSも形質膜から細胞質に移行させた。さらに、CKARを用いた検討では、2μM Cal-Cは、形質膜、ゴルジ体でPKCを活性化させることが示された。これらの結果から、高濃度Cal-Cは、細胞内カルシウム上昇をきっかけにPKCを形質膜に移行させ、移行した部位でPKCを活性化させる考えられる。また、これらの高濃度Cal-Cの効果発揮は、光照射に依存していた。最後に、Si-DMAを用いた検討では、高濃度Cal-Cは光照射により一重項酸素を発生させることが明らかとなった。

【結論】 高濃度Cal-C処置は、光依存的に一重項酸素を発生させる。一重項酸素は小胞体の形態変化を起こし、細胞内へCa²⁺を動員する。細胞内Ca²⁺上昇は、Ca²⁺感受性PKCを形質膜に移行・活性化させることが示唆された。一方、低濃度Cal-Cは、光非依存的にPKC阻害作用を示すと考えられる。高濃度Cal-C処置はPKCの活性化薬や光線力学的療法への応用が期待される。

C-1-6 脱髄モデルマウスにおける膜貫通型糖タンパク質の発現解析



○今 勇貴¹、國澤 和生¹、吉富 航洋¹、小菅 愛加¹、鍋島 俊隆^{2,3}、毛利 彰宏^{1,3}

¹藤田医科大・院保健・レギュラトリーサイエンス分野、²藤田医科大・院保健・健康医学創造共同研究部門、³医薬品適正使用推進機構

【背景・目的】 多発性硬化症 (MS:Multiple Sclerosis) は、中枢神経系における免疫介在性の炎症性脱髄疾患であり、再発と寛解を繰り返しながら増悪する。しかし、当疾患の詳細な分子機構は未だ解明されていない。近年、MS患者死後脳において、膜貫通型糖タンパク質の一つであるGlycoprotein transmembrane nmb (Gpnmb) mRNAの発現が増加していることが報告された。GpnmbはN末端領域が切断されることで活性化し、免疫反応を抑制することが報告されている。しかし、脱髄性疾患におけるGpnmbの役割は未だ明らかとなっていない。本研究では、GpnmbがMSの病態にどのような影響を及ぼすか明らかにする第一歩として、急性脱髄モデルマウスとして広く使用されているMyelin Oligodendrocyte Glycoprotein-Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (MOG-EAE)モデルマウスにおけるGpnmb mRNA及び蛋白質の局在ならびに発現変化を経時的に検討した。また、Gpnmbの発現制御に関与するmicroRNA(miRNA)を網羅的に測定した。

【方法】 8週齢のC57BL/6Jマウスに対し、MOG35-55ペプチド300μgを皮下投与して感作し、感作当日及び2日後にPertussis toxin 600ngを腹腔内投与することでEAEを誘導した。臨床徴候としてEAEスコアを用いて経時的に評価を行った。EAE誘導後7、14及び28日目にMOG-EAEマウスの脊髄の凍結切片を作製し、Gpnmb mRNA及び蛋白質の発現ならびに局在を*In situ hybridization*及び免疫染色により観察した。また、Gpnmbの発現制御に関与するmiRNA(miR-23a-5p, miR-103-1-5p, miR-103-2-5p, miR-107-5p, miR-127-5p, miR-361-3p)をqPCRにより測定した。

【結果】 EAE14及び28日目のマウス脊髄においてGpnmb mRNAの発現が増加していた。Gpnmb mRNAの発現増加はEAEスコアがピークとなる14日目において最も顕著に認められ、この発現はCD45陽性細胞(白血球マーカー)と共局在していた。一方、Gpnmb mRNAに比べその蛋白質の顕著な発現増加は認められなかった。興味深いことに、Gpnmb mRNAの発現増加が認められる時期においてmiRNA-23a-5pの有意な発現増加が認められた。

【考察】 MS病態の責任部位である脊髄内においてGpnmb mRNAならびにmiRNA-23a-5pの発現増加が認められた。一方、Gpnmb蛋白質に関してはmRNAに比べ顕著な増加は認められなかった。Gpnmbは蛋白質のN末端領域が切断され、活性化型となることでMSの病態を抑制することが考えられる。MSではmiRNA-23a-5pの発現が増加し、Gpnmbの翻訳過程が阻害され、病態の悪化に繋がる可能性が示唆された。

C-2-1 コカイン条件付け場所嗜好性試験における脳内機能的神経ネットワークの解析



○島崎 雄人¹、横山 玲¹、植野 寛貴¹、大久保 仁¹、中井 悠花¹、横山 泰久¹、村重 哲史²、国田 勝行²、吉本 潤一郎²、勢力 薫¹、永井 拓³、橋本 均^{1,4,5,6,7}、笠井 淳司¹

¹大阪大・薬・神経薬理学分野、²藤田医科大・医、³藤田医科大・精神神経病態解明センター、

⁴大阪大・院連合小児・子どものこころセンター、⁵大阪大・データビリティフロンティア機構、⁶大阪大・先導的学際研究機構、⁷大阪大・院医・分子医薬

【背景・目的】コカインなどの依存性薬物による薬物依存症では、薬物の使用を一時的に中止しても過去に薬物を使用した場所や器具などをきっかけに強迫的な欲求が生まれる再燃が深刻な問題である。これまでの研究は主に脳内報酬系を対象として行われてきたが、再燃には大脳皮質などを含めた広範な脳領域のネットワークの変化が関わっていると考えられている。そこで本研究では、薬物欲求時の全脳活動マッピングおよび機能的神経ネットワーク解析を実施し、薬物依存における再燃を生み出す神経メカニズムを全脳レベルで解析することを試みた。

【方法・結果】神経活動依存的に蛍光タンパク質を発現するc-fos EGFPマウスを用いて、コカインの条件付け場所嗜好性 (Conditioned Place Preference, CPP) 試験と全脳活動マッピングを実施した。まず、CPP試験では、3日間のコカインと試験環境の条件付けを行い、条件付け1日後と14日間の休薬期間後において、場所嗜好性の変化でコカインに対する欲求を評価した。条件付け1日後において、コカイン群は対照群と比較してコカインと条件付けられた環境への場所嗜好性が有意に増加していた。また、条件付け15日後においても同様に、コカイン群で場所嗜好性が有意に増加していた。次に、CPP試験2時間後の脳を摘出し、全脳イメージングを行った。全脳を309領域に分けてEGFP陽性細胞数を定量化し、各脳領域間の相関係数を算出してモジュール解析を行った。その結果、条件付け1日後において、コカイン群では対照群と比較してモジュール性が低下していることが示された。また、条件付け15日後においても同様に、コカイン群でモジュール性が変化していることが示された。これらの結果から、コカインの摂取による脳内機能的神経ネットワークの変化が薬物依存における再燃に関連していることが示唆された。

C-2-2 レット症候群モデル神経細胞表現型スクリーニングから見出された候補化合物の連続投与マウスの行動学的特徴



○小野 舞子¹、吉田 樹生¹、加藤 拓真¹、高橋 悟²、赤羽 裕一²、佐藤 綾人³、天池 一真⁴、夏目 淳⁵、久場 博司⁵、小坂田 文隆⁶、小野 大輔⁷、吉村 崇⁸、塩浜 直⁹、吉見 陽^{1,10}、辻村 啓太^{11,12}、野田 幸裕^{1,10}

¹名城大・薬・病態解析学 I、²旭川医科大・医・小児科学講座、³名古屋大・トランスフォーメティブ生命分子研究所、⁴名古屋大・物質科学国際研究センター、⁵名古屋大・院医、⁶名古屋大・院創薬科学、⁷名古屋大・環境医学研究所、⁸名古屋大・院生命農学、⁹千葉大・大学院医学研究院小児病態学、¹⁰名城大・総合研究所 クリニカルオミクスを基盤とするトランスレーショナルリサーチセンター、¹¹名古屋大・大学院理学研究科附属ニューロサイエンス研究センター、¹²名古屋大・高等研究院・発達障害革新研究開発ユニット

【背景】レット症候群 (RTT) は乳幼児期に症状が現れる発達障害であり、X連鎖メチルCpG結合タンパク質 (MeCP2) 遺伝子の変異によって発症する。我が国での治療は対症療法のみであり、承認されている治療薬はない。本研究では、レット症候群モデル神経細胞表現型スクリーニングにより得られたヒット化合物の内、小児に適用を有する既存薬を候補化合物として、それを連続投与したマウスの行動学的特徴について検討した。

【方法】候補化合物のマウス行動への影響を検討するため、以下の様に自発性、運動機能、学習・記憶機能、および情動性に関する行動試験を行った：①6週齢 (成体期) のC57BL/6J雄性マウスに候補化合物を各行動試験30分前に投与した後、行動解析を行った。②生後1日齢 (新生児期) のC57BL/6J雌雄マウスに候補化合物を6週齢まで投与した後、各行動試験を行った。③生後1～2日齢のMeCP2欠損マウスに候補化合物を6週齢まで投与した後、運動機能についての行動試験を行った。cGMPは、中枢神経系において神経保護やシナプス可塑性の調節に関与しており、神経細胞の生存や成長などに影響を与える。そこで最終行動試験終了した翌日に、野生型マウスの脳内cGMP濃度を測定した。

【結果および考察】候補化合物を投与した成体期マウスでは、溶媒投与マウスと比較して社会性が低下していたが、新生児期から連続投与した6週齢マウスでは、一連の行動試験における行動に影響はなかった。したがって、候補化合物は新生児期から投与しても行動毒性を示さないことが示唆された。候補化合物を投与したMeCP2欠損マウスでは、候補化合物を連続投与した野生型マウスと比較して運動機能に影響なく、自発運動量の増加が認められた。欠損マウスでは運動機能や自発性の低下が報告されていることから、候補化合物を連続投与すると、両行動を緩解することが示唆される。しかし、溶媒を連続投与した欠損マウスと直接比較する必要がある。一方、成体期マウスに候補化合物を連続投与すると前頭前皮質や海馬でのcGMP濃度が、溶媒投与マウスと比較して有意に増加していたが、新生児期から連続投与したマウスではそのような増加は認められなかった。したがって、新生児期から連続投与したマウスでも各行動試験前に投与した後のcGMP濃度を測定し、行動変容との関連性を明らかにする必要がある。

C-2-3 統合失調症様モデルマウスの血漿におけるクロザピン反応性タンパク質の同定



○若原 和生¹、吉見 陽¹、近藤 萌花²、渡邊 佳奈²、今西 進²、北垣 伸治³、尾崎 紀夫⁴、野田 幸裕¹

¹名城大・薬・病態解析学 I、²名城大・薬・分析化学、³名城大・薬・薬化学、⁴名古屋大・院医・精神疾患病態解明学

【背景】クロザピン (CLZ) は治療抵抗性統合失調症患者の治療において優れた治療効果を示す非定型抗精神病薬であるが、まれに致死性の副作用 (血液毒性、代謝異常、あるいは心毒性など) を発現する。その治療効果と副作用に関わる作用機序はいまだ不明な部分が多い。本研究では、統合失調症の病態像を模したフェンシクリジン (PCP) 連続投与マウスに CLZ を連続投与し、血漿における CLZ 反応性タンパク質を探索して、CLZ の薬理作用の発現に関わる分子機序の関連解析を行った。

【方法】6週齢の雄性 ICR マウスに生理食塩水 (SAL) または PCP (10 mg/kg) を 14 日間皮下投与した後に、溶媒 (VEH) または CLZ (10 または 30 mg/kg) を 7 日間経口投与した。CLZ の最終投与 24 時間後に採取した血漿からタンパク質を精製し、質量分析による発現量の網羅的定量解析を行った。二元配置分散分析および Tukey's honest significant difference test により有意差 ($p < 0.05$) が認められたタンパク質についてパスウェイ解析を行った。

【結果】PCP や CLZ 投与により発現変化を示したタンパク質は、免疫系、代謝系に関与するパスウェイと関連していた。補体系の膜侵襲経路最終成分である C8a および C9 は、強い関連性を示した複数のパスウェイに関与していた。両タンパク質の発現は、PCP 単独投与により減少し、CLZ を投与することによりその発現減少が増強していた。

【考察】CLZ は免疫機能や代謝系の副作用を発現することから、本研究において同定されたタンパク質は CLZ によるこれら副作用の発現の分子機序に関与すると考えられる。血漿中補体成分の発現減少は、補体の恒常的活性化による免疫機能障害に関与することが報告されている。したがって、PCP 連続投与マウスの血漿における C8a および C9 の発現減少は統合失調症における免疫応答異常の発現、および CLZ によるこれらの発現減少の増強は免疫機能障害の発現に寄与している可能性がある。今後、発現変化の再確認を行い、タンパク質の発現変化が中枢あるいは末梢組織に及ぼす影響、およびその分子機序について検討する必要がある。

C-2-4 非アルコール性脂肪性肝炎における線維化関連シグネチャーの探索



○中瀬 隼斗、白水 崇、西村 有平

三重大・医・統合薬理学

【目的】脂肪肝の約 25% が非アルコール性脂肪性肝炎になり、非アルコール性脂肪性肝炎は肝硬変や肝がんへと進行する場合がある。そのため、肝臓の線維化は非アルコール性脂肪性肝炎における重要な病態の一つとなる。本研究の目的は、非アルコール性脂肪性肝炎における線維化と関連する遺伝子発現ネットワーク (シグネチャー) を同定することである。

【方法】トランスクリプトームデータは遺伝子間の共発現に関する情報を保有している。この情報を解析することで、病態と関連するシグネチャーを構築することができる。本研究では、公共トランスクリプトームデータ (GSE130970、GSE162694、GSE225740) に加重遺伝子共発現ネットワーク解析 (WGCNA: Weighted Gene Co-expression Network Analysis) を適用して、非アルコール性脂肪性肝炎患者の肝線維化スコアと相関するシグネチャーを同定した。このシグネチャーに含まれる遺伝子と肝線維化の関連性を検証するため、肝線維化を誘導する化学物質であるチオアセトアミドを投与したゼブラフィッシュにおける遺伝子発現変化をリアルタイム PCR で解析した。

【結果】二つの独立した非アルコール性脂肪性肝炎患者のトランスクリプトームデータに共通する線維化関連シグネチャーを同定した。このシグネチャーには、EPCAM、MMP7、SPP1 などの肝線維化と関連する既知のマーカーが含まれていた。このシグネチャーに含まれていて、肝線維化との関連性について不明な点が多い遺伝子について、チオアセトアミドを投与したゼブラフィッシュにおける発現を解析したところ、PDZK1IP1 と BHLHE22 の遺伝子発現増加を確認した。CRISPR/Cas9 を用いてこれらの遺伝子をノックアウトしたゼブラフィッシュを作成し、チオアセトアミド誘導性肝障害におけるこれらの遺伝子の役割について解析を進めている。

【考察】PDZK1IP1 は TGF- β の経路において線維化を促進する SMAD4 を阻害することが報告されている。BHLHE22 は CSF2 の発現を促進し免疫抑制性マクロファージを制御することが報告されている。本研究で同定したシグネチャーに含まれる遺伝子は、非アルコール性脂肪性肝炎における線維化メカニズムの解明に有用であると考えられる。

C-2-5 慢性骨髄性白血病に対する新規分子標的治療薬の耐性メカニズムの探索

○岡本 尚大^{1,2}、八木 健太^{1,3}、今若 清香¹、高岡 麻佑¹、國木 悠理香²、石澤 有紀^{1,4}、相澤 風花^{1,2}、新村 貴博^{1,3}、合田 光寛^{1,2}、石澤 啓介^{1,2,3}

¹徳島大・院医歯薬・臨床薬理学、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(医) 倚山会田岡病院・総合診療科

【目的】慢性骨髄性白血病(CML)はBcr-Abl遺伝子が発症の主たる原因であり、imatinibをはじめとするBcr-Abl阻害剤が劇的な効果を発揮する。しかしながら一部の症例では、imatinib等に耐性を持つ細胞が生じることでCMLの再発をきたすことが問題となっており、耐性株発現への対応が求められている。耐性獲得の機序の一つとして、Bcr-Abl遺伝子の点突然変異による、Bcr-Abl阻害剤の標的蛋白への結合阻害が知られている。新規分子標的薬であるasciminibは、従来のBcr-Abl阻害剤とは異なる機序でBcr-Ablの機能を阻害するため、点突然変異を生じたCMLにおいても有効性を示す薬剤として期待されている。そこで本研究では、点変異に加え、薬剤排出トランスポーター(ABCG2)の活性化など、各種耐性機構を有するCML細胞株を複数樹立し、asciminibの有効性を検討した。

【方法】ヒトCML細胞株であるK562細胞を用いて検討を行った。asciminibを単独で曝露した際のIC₅₀を算出し、imatinibと併用した際の細胞生存率の変化をWST-8 assayを用いて検証した。また抗がん剤の薬剤耐性に関与すると考えられているABCG2の遺伝子発現変化について、リアルタイムPCRを用いて検討した。次に、imatinibをK562細胞に長期間曝露することで、点突然変異を起こしていない細胞を含む、複数のimatinib耐性K562細胞(K562-R)を樹立した。これら耐性株における点突然変異の有無をRNAシーケンス法にて、またABCG2発現への影響をリアルタイムPCRにて検討した。asciminib単独およびimatinibと併用した際のK562-Rの細胞生存率から、各種耐性メカニズムの違いによるasciminibの有効性を検討した。

【結果】asciminib曝露によりK562は濃度依存的に細胞生存率が低下し、imatinibと併用することで、単独刺激に比べてより強力に細胞生存率を低下させた。また、imatinibはK562においてABCG2発現を増加させるが、asciminibでは増加させなかった。K562-Rに対しても、K562と同様にasciminib曝露により濃度依存的に細胞生存率が低下したが、そのIC₅₀はK562の数倍に上昇していた。また、RNAシーケンスにて耐性の発現に点突然変異の影響が少ないことが推察されるK562-R株において、ABCG2の発現が有意に増加していた。

【考察】asciminibは、imatinibと併用する事で抗がん作用が高まることを見出した。一方で、imatinibにより薬剤耐性を獲得した細胞に対しては、asciminibでも有効性が低下する可能性が示唆された。今回観察された交差耐性のメカニズムには点突然変異だけでなく、薬剤排泄トランスポーターの発現上昇が関与している可能性が示された。

C-3-1 アレルゲン免疫療法により増加するTr1細胞は、細胞外小胞を介して2型自然リンパ球の増殖を抑制する

○松田 将也、西馬 俊祐、渡邊 真理、北谷 和之、奈邊 健

摂南大・薬・薬効薬理

【目的】アレルギーの根治療法であるアレルゲン免疫療法(AIT)を行った個体では、制御性T細胞の一種であるTr1細胞の増加が認められるのに対し、アレルギー増悪に関与する2型自然リンパ球(ILC2)の減少が認められる。したがって、Tr1細胞がILC2の減少に関与することが推察されるが、その抑制機序などの詳細は不明である。Extracellular vesicles(EVs)は、細胞が分泌する膜小胞であり、遠隔の細胞に運ばれ、受容細胞の機能変化に関与する。本研究では、AITの効果発現におけるTr1細胞由来EVs(Tr1-EVs)の役割を明らかにすることを目的に、Tr1-EVsがILC2のサイトカイン産生ならびに増殖を抑制するか否かを解析を行った。

【方法】卵白アルブミン(OVA)感作マウスの脾臓CD4⁺T細胞をIL-21、IL-27およびTGF- β 存在下において培養し、Tr1細胞を誘導した。同様に、脾臓より磁気分離法によりナイーブCD4⁺T細胞を単離した。Tr1細胞ならびにナイーブCD4⁺T細胞は、抗CD3/抗CD28抗体刺激下において培養した後、培養上清よりそれぞれのEVsを単離した。Tr1細胞あるいはナイーブCD4⁺T細胞由来EVs(40あるいは400 μ g/ml)存在下において、ILC2を3日間培養した。培養後、サイトカイン産生ならびに増殖を、それぞれELISAならびにluminescent cell viability assayにより解析した。

【結果】(1) Tr1-EVsは、ILC2のIL-5およびIL-13産生を濃度依存的に抑制した。一方、ナイーブCD4⁺T細胞由来EVsは、それらのサイトカインの産生を濃度依存的に増強した。(2) Tr1細胞由来EVsの存在下においてILC2を培養すると、その増殖が有意に減弱した。一方、ナイーブCD4⁺T細胞由来EVsのILC2増殖に対する有意な抑制は認められなかった。

【考察】Tr1細胞は、EVsの分泌を介してILC2の増殖を抑制することで、炎症を鎮静化させる可能性が示唆された。Tr1-EVsによるILC2の抑制機序を詳細に明らかにすることは、AITの効果発現における新規メカニズムの解明につながると考えられる。

C-3-2 自然免疫シグナルSTINGの活性制御に対する終末糖化産物の関与

○西中 崇¹、ハティポール オメル ファルク¹、和氣 秀徳¹、渡邊 政博²、豊村 隆男²、森 秀治²、西堀 正洋³、高橋 英夫¹

¹近畿大・医・薬理、²就実大・薬、³岡山大・院医歯・創薬研究推進室

【目的】糖尿病患者では免疫システムの異常が認められ、感染症になりやすく、重症化するリスクが高い。高血糖をはじめ糖尿病に関連する様々な要因が免疫システムに影響することが示唆されるが、その詳細は不明である。高血糖状態では、還元糖のカルボニル基とタンパク質のアミノ基が非酵素的に反応して生成する終末糖化産物 (advanced glycation end products : AGEs) が血液中や組織に蓄積する。これまでに、glycolaldehyde由来のglycol-AGEが自然免疫システムであるstimulator interferon genes (STING) シグナルの活性化を抑制することを見出した。本研究では、AGEsの生成に関わるカルボニル化合物の種類によるSTING シグナルに対する影響の違いについて解析した。

【方法】ヒト血清アルブミンと各種カルボニル化合物を37℃でインキュベートすることでAGEsを調製した。ヒト単球系細胞株THP-1は、ホルボールエステルを処置してマクロファージ様細胞に分化させた。STINGシグナルを活性化させるために、polyethyleneimineを用いてSTINGアゴニストであるcyclic GMP-AMP (cGAMP) を細胞内にトランスフェクションした。STINGシグナルを構成するTBK1/IRF3のリン酸化をWestern blot法、シグナルの下流に位置するinterferon-βの発現をreal-time RT-PCR法を用いて解析した。

【結果】glucose由来のAGEはSTINGシグナルを増強した。一方、glyceraldehyde、methylglyoxalやglyoxal由来のAGEsは、glycol-AGEと同様にSTINGシグナルを抑制した。AGEs調製時に用いるカルボニル化合物の濃度依存的にSTINGシグナルの抑制作用を示した。カルボニル化合物は、濃度依存的にヒト血清アルブミンのリジン残基とアルギニン残基を修飾した。

【考察】AGEsは生成に関わるカルボニル化合物の種類によってSTINGシグナルに対する影響が異なることが示唆された。カルボニル化合物によるタンパク質のアミノ基修飾は、STINGシグナルの調節に影響することが示唆された。

C-3-3 Kamebakaurinの肥満細胞からのケミカルメディエーター遊離抑制作用における機序の解明

○浅井 遥¹、武田 尚子¹、阿部 潤奈¹、宇井 愛弥乃¹、渡邊 理子¹、青柳 裕¹、一柳 幸生²、竹谷 孝一²、桂 名玉³、金 永日³、李 諸文³、加藤 紘一⁴、福石 信之¹

¹金城学院大・薬、²東京薬科大・薬、³吉林大化、⁴湘南医療大・薬

【目的】我々は以前の検討において、Kamebakaurin (KA)が肥満細胞の抗原抗体反応による脱顆粒、ヒスタミン、IL-4遊離を抑制し、LTB₄遊離を部分的に抑制することを明らかにした。今回、これらの抑制作用における機序を解明すべく、細胞内情報伝達系への影響を検討した。

【方法】IgE感作したBMMCに10または30 μM KAを処置し、蛍光標識抗IgE抗体を用いて表面に結合したIgE量を測定した。また、感作したBMMCを抗原(Ag)または30 μM KA存在下抗原(KA-Ag)で刺激後、脱顆粒率を算出し、KAとAgの拮抗を検討した。さらに、感作後のBMMCにKAを処置し、Ag刺激30、180秒後におけるSyk、Gab2、ERKのリン酸化をWestern blot法で検討した。加えて、Syk、LynへのKAの結合の可能性についてドッキングシミュレーションを用いて検討した。

【結果・考察】10または30 μMのKAを処置したIgE感作BMMCの蛍光強度はKA未処置群と同等であった。また、KA-Ag刺激群における脱顆粒率はAg刺激群と同様の脱顆粒率を示した。したがって、KAはBMMC表面のIgE結合量に影響せず、IgEとAgとの結合にも影響しないことがわかった。一方で、30 μM KAはSyk Y519/520、Gab2のリン酸化を完全に、ERKのリン酸化を部分的に抑制した。さらに、KAはSykのATP結合部位に結合し、SykとATPの結合を阻害するが、Lynのキナーゼポケットに入り込み、キナーゼ活性を阻害する可能性は低いことが示された。Syk Y519/520はSykにATPが結合することでリン酸化され、Gab2、ERKのリン酸化に繋がることが知られている。一方で、Lynによってリン酸化されるSyk Y346もERKのリン酸化に繋がることが報告されている。したがって、KAはSykのATP結合部位に結合し、Syk Y519/520のリン酸化を抑制することでGab2などの下流の細胞内情報伝達系を抑制し、脱顆粒、ヒスタミン、IL-4遊離抑制する可能性が示唆された。一方で、KAはSyk Y346から繋がるERKのリン酸化を抑制せず、Syk Y519/520から繋がるERKのリン酸化を抑制するため、不完全なERKのリン酸化抑制を引き起こし、LTB₄遊離を部分的な抑制に繋がると考えられた。

C-3-4 EPH受容体-EFNリガンドの細胞間相互作用を介した気道上皮細胞における炎症制御機構の解明

○福田 亮介、日向 大智、別府 史織、沖米田 司

関西学院大学・生命環境学部・生命医科学科

気道上皮細胞の先天性免疫応答は異物の排除や獲得免疫形成に重要であるが応答性を調節する機構は不明な点が多い。我々はEPH受容体とEFNリガンドの細胞間trans-結合性を生細胞でリアルタイムに測定する手法を開発し、種々の炎症刺激時に一過性にEPHA2, A4とEFNA1結合が50%程度まで低下することを示した。詳細な解析の結果、Flagellin刺激時においてTLR5依存的にADAM9を介したEFNA1切断とEPHA2のリガンド非依存的経路の活性化が生じることが明らかになった。EPHA2のノックダウン、CRISPRによるノックアウトはFlagellinおよび緑膿菌による呼吸器炎症応答性を低下させることがin vitro, in vivoで示されたことから、EPHA2-EFNA1が上皮の正常な炎症応答性を正に制御することが示された。EFNA1の切断はそれ自体で炎症応答を誘導し、既知のパターン認識受容体(PRR)を介した炎症シグナルと協調することで炎症応答性を決定していると考えられる

C-3-5 新型コロナウイルス感染症の重症化予測AIモデル

○衣笠 泰葉、Mara Anais Llamas-Covarrubias、今井 由美子

医薬基盤・健康・栄養研・ヘルス・メディカル微生物研究センター・感染メディカル情報プロジェクト

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が重症化すると人工呼吸やECMOが必要となる。我々は、まず起源株流行時に集中治療室（ICU）に入室したCOVID-19患者1,794例の複数時点（計9,072時点）の診療情報をもとに、ICU入室から24時間以内の診療情報から退院時の生死を予測するAI（artificial intelligence）モデル、ならびにICU入室中のある時点から数日後に人工呼吸、ECMOが必要になるほどに悪化、または人工呼吸、ECMOから離脱できるほどに回復することを予測するAIモデルを構築した。これらのモデルは、重症化の予防や治療に有用であるとともに、人工呼吸器やECMOの必要台数の予測が可能となるため、重症感染症病床の確保などの重症者向け医療提供体制を整備するうえでも有用な情報となりうると思われる。

C-3-6 アスパラギナーゼアレルギーに対するシクロホスファミドのTh2優位な免疫応答

○原 (野上) 愛¹、森 映美加¹、茶畑 沙央里¹、嶋田 明²、見尾 光庸¹

¹就実大・薬・薬効解析学、²自治医大・とちぎ子ども医療センター・小児科

【目的】L-アスパラギナーゼ (ASNase) は、高頻度にアレルギー反応や薬物耐性を生じることが臨床で重大な課題であるが、その機序や治療方法は見出されていない。また、シクロホスファミド (CY) など免疫系への影響が報告されている薬物と併用されるが、ASNaseアレルギーに対する併用薬の影響も明らかにされていない。本研究では、ASNaseアレルギーのモデルマウスを用いて、ASNaseアレルギーに対するCY併用の影響を検討した。

【方法】7週齢のBALB/c雄性マウスを用いてASNaseアレルギーのモデルマウスを作製し、ASNaseによる耳介浮腫を評価した。抗IgE抗体はチャレンジ前日に、CYは全身感作の2日前に投与した。マウス血清中の総IgE量をELISAで測定した。また、マウス脾臓細胞を回収してConcanavalin A (Con A) 添加後48時間培養し、培養上清に含まれるTh1ならびにTh2サイトカインをBio-Plexアッセイキットで測定した。

【結果・考察】ASNaseを投与したマウスの耳介厚は増加し、血清中総IgE量は増加した。CY 150 mg/kgの併用はこれらの反応をいづれも増加させたが、CY 300 mg/kgの併用では血清中総IgE量を増加させるが耳介厚は減弱した。Th1/Th2バランスを評価するために、マウスの培養脾臓細胞の上清に含まれるサイトカイン量を測定した。ナイーブT細胞からTh1細胞への分化を促進するIL-12に対して、Th2細胞の分化促進をするIL-4の相対比を検討した結果、ASNase感作群は無感作群よりもTh2細胞優位であり、CYを併用するとさらに用量依存的にTh2優位であった。また、抗体のクラススイッチに重要な役割を持つIL-4は、CY併用で用量依存的に増加した。これまでに、CY 300 mg/kgの併用でIgG産生の亢進が示唆される結果を得ており、高用量のCY併用では、薬物耐性にも影響する中和抗体の産生も誘導し、ASNaseアレルギーを減弱させたと考えられる。

【結論】シクロホスファミドは、ASNaseアレルギーにおいてTh2優位な免疫応答を誘導し、IgEやIgGの産生を亢進することが示唆された。

C-4-1 マウスにおける術後疼痛並びに肉芽形成に対するペオニフロリンの効果

○安東 嗣修、後藤 百香

金城学院大・薬・病態薬理

【目的】手術後の疼痛管理は患者にとって、重要である。手術は痛みと炎症の両方を引き起こすため、非ステロイド性抗炎症薬は術後の痛みの管理に使用されるが、創傷閉鎖を遅らせること、また、局所麻酔やオピオイドもまた創傷治癒を遅らせる。したがって、鎮痛や創傷治癒を促進する新しい薬物が必要とされている。

ペオニフロリンはシャクヤクの主要な成分であり、鎮痛作用、神経保護作用、血液循環の改善など、多くの薬理学的活性を持っている。そこで、本研究では、ペオニフロリンの繰り返しの局所適用がマウスの術後疼痛を軽減し、創傷治癒を促進するかどうかを調べた。

【方法】実験には、雄性C57BL/6マウスを使用した。マウスの後肢足蹠皮膚を切開し、2か縫合した。疼痛評価は、von Freyフィラメントを使用し、up down法で行った。一部の実験では、後肢足蹠皮膚切片を作製し、ヘマトキシリン&エオシン染色を行った。

【結果考察】マウスの後肢足蹠の縫合部位において、疼痛反応が認められ、縫合後約1週間で健常レベルまで戻った。このような術後痛は、ペオニフロリンの繰り返し局所投与により抑制された。ペオニフロリンにはアデノシンA1受容体への作用が知られている。アデノシンA1受容体拮抗薬 (DPCPX) をペオニフロリン塗布前に腹腔内注射すると、ペオニフロリンによる鎮痛効果が減弱された。マウス後肢の縫合部皮膚の病理組織検討では、ペオニフロリンにより肉芽形成の促進が観察された。また、ペオニフロリンは、マウス線維芽細胞の増殖を促進し、DPCPXはこの促進作用を抑制した。以上の結果は、ペオニフロリンの反復局所投与は、術後痛の抑制並びに線維芽細胞の増殖を通じて創傷治癒を促進すること、さらに、これらの作用にアデノシンA1受容体が関与していることを示唆する。

C-4-2 オキサリプラチン投与後に認められる化学療法誘発性末梢神経障害に対する抗血小板薬の予防効果:基礎研究知見とリアルワールドデータ解析によるヒトでの検証

○岩根 詩織^{1,2}、岸本 彩野²、関 千咲斗²、宮本 朋佳³、藤井 良平¹、田中 雅幸¹、打谷 和記¹、坪田 真帆²、関口 富美子²、友野 靖子⁴、西堀 正洋⁴、川畑 篤史²

¹関西医大病院・薬剤部、²近畿大・薬・病態薬理、³兵庫医大・薬・臨床薬学、⁴岡山大院・医歯薬・創薬研究推進

核内蛋白high mobility group box 1 (HMGB1)は炎症や組織損傷時に種々の細胞から放出されて痛みを誘発する。我々は、パクリタキセルやボルテゾミブの投与後に発症する化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN)にはマクロファージ (Mφ)由来HMGB1が関与するが、オキサリプラチン (OHP)によるCIPN (OIPN)には主にマクロファージ以外の細胞に由来するHMGB1が関与することを証明している。一方、骨髄の巨核球から産生される血小板は細胞質にHMGB1を含有しており、血小板から遊離されたHMGB1がOIPN発症に関与する可能性を示唆している。今回は、OIPN発症に対する抗血小板薬の効果を評価した基礎研究知見と、これをリアルワールドデータの解析によってヒトで検証した結果を紹介する。

マウスにOHP 1 mg/kg/2 daysを3回投与したところ、機械的侵害受容閾値の低下、すなわちOIPNが発症した。抗HMGB1中和抗体あるいは作用機序の異なる4種類の抗血小板薬はOIPN発症を阻止した。2014年10月～2021年12月に関西医大病院でOHP投与歴のある患者のうち、除外基準をクリアした520人の診療情報を後方視的に解析した。抗血小板薬服用の有無で患者を層別化し、OIPNの経時的発症をKaplan-Meier曲線で比較してLog-rank検定を行ったところ、抗血小板薬服用患者ではOIPN発症が有意に遅延あるいは減少していた。多変量Cox比例ハザード解析では、抗血小板薬服用はOIPN発症に有意な影響を及ぼす独立因子として検出された [ハザード比=0.58]。また、アメリカ食品医薬品局の有害事象報告システム (FEARS)を用い、2014～2022年の8年間に報告されたOHP関連有害事象29,878件から「末梢神経障害」を抽出して多変量解析を行い、reporting odds ratio (ROR)を算出したところ、抗血小板薬服用はOHPに関連する末梢神経障害に有意な影響を及ぼす独立因子として検出され、RORは0.53であった。以上、基礎臨床融合研究の結果から、抗血小板薬によってOIPN発症を抑制できる可能性が強く示唆された。

C-4-3 パクリタキセル投与がん患者における化学療法誘発性末梢神経障害に及ぼす血液凝固活性低下と経口抗凝固薬投与の影響

○宮本 朋佳^{1,3}、桂木 聡子¹、木村 健²、川畑 篤史³

¹兵庫医科大・薬・臨床薬学、²兵庫医大病院・薬剤部、³近畿大・薬・病態薬理

【目的】我々は、抗がん剤パクリタキセル (PCT)の投与により高頻度で発症する化学療法誘発性末梢神経障害 (CIPN)に、マクロファージから細胞外へ放出される核内蛋白high mobility group box 1 (HMGB1)が関与すること、またDIC治療薬であるthrombomodulin (TM) alfa (TMα)がthrombin依存性にHMGB1を不活性化することでCIPN発症を阻止することを明らかにしている。一方、thrombinの産生または活性を阻害する抗凝固薬は、TMαのthrombin依存性抗CIPN効果を消失させるほか、恐らく内因性TM/thrombin系によるHMGB1分解を抑制することでCIPNを増悪させることも報告している。そこで、これらの基礎研究によって得られた知見をリアルワールドデータの分析によってヒトで検証するため、PCT投与がん患者における血液凝固活性および経口抗凝固薬 (OAC)投与とCIPN発症・増悪の関係を後ろ向きに解析した。【方法】兵庫医科大学病院でPCTが投与された338名のがん患者の診療録より、prothrombin time (PT)、activated partial thromboplastin time (APTT)およびD-dimer値と、有害事象共通用語規準 v4.0におけるgrade2以上のCIPN発症率との関係を後ろ向きに解析した。また、米国の有害事象報告システム (FAERS)におけるPCT関連報告 (53828件)から、ICH国際医薬用語「末梢性ニューロパチー (SMQ code:20000034)」を用いてCIPNを抽出し、OAC投与との関係を解析した。【結果】診療録の解析では、凝固検査値のうちPTまたはAPTTが延長している患者では、PCT投与によるCIPN発症率が有意に高かった。FAERSのPCT関連報告の解析では、OAC投与と末梢性ニューロパチーとの間に有意なシグナルが認められた。【考察】PCT投与患者のうち、凝固活性 (thrombin産生能)が低い患者あるいはOACを投与してthrombin産生・活性が抑制されている患者ではCIPNが増悪しやすいことが判明し、内因性TM/thrombin系の抗CIPN的役割を支持する臨床知見が得られた。

C-4-4 ゲムシタビン・シスプラチン併用療法により発生した重篤な血小板減少症に対する発症予測モデル

○水野 智博¹、松本 憲昭^{1,2}、安藤 洋介¹、加藤 滉基¹、中西 正範³、中井 剛¹、Lee K Jeannie⁴、亀谷 由隆⁵、中村 渉⁶、高原 健⁶、白木 良一⁶、山田 成樹¹

¹藤田医科大・医・薬物治療情報学、²スギ薬局、³藤田医科大・医・腎臓内科学、⁴アリゾナ大学・薬、⁵名城大・情報工学部、⁶藤田医科大・医・泌尿器科学

【目的】ゲムシタビン・シスプラチン併用療法（GC療法）実施後、高率に重篤な血小板減少症が発現する。血小板減少症による減量投与および化学療法中断は、治療強度の低下を引き起こすだけでなく、稀に血小板輸血が必要な症例も存在する。すなわち、重篤な血小板減少症の発症予測が実現すれば、GC療法の治療成績向上に寄与することが期待される。そこで本研究では、GC療法による重篤な血小板減少症を予測する機械学習モデルの構築を試みた。

【方法】2012年1月から2021年12月の間に、藤田医科大学病院にてGC療法を実施した膀胱がん患者を対象とした。後方視的に診療録調査を行い、データ収集を行った。Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0にてグレード評価を行い、Grade3以上の血小板減少症に関連する因子のカットオフ値をYouden indexにより同定した。カットオフ値を用いて多変量解析を行い、血小板減少症イベントに対するオッズ比を算出した。その後、関連性の認められた因子を用い、機械学習モデルの構築および予測能評価を実施した。

【結果】研究全体で192名の患者が対象となり、48名（25%）の患者にCTCAE Grade3以上の血小板減少症が認められた。多変量解析により、治療開始前の血小板数 $\leq 21.4 (\times 10^4/\mu\text{L})$ [odds ratio=7.54, $p < 0.01$]、ヘモグロビン値 ≤ 11.9 (g/dL) [odds ratio=2.78, $p=0.01$]、リンパ球数 $\leq 1.458 (\times 10^3/\mu\text{L})$ [odds ratio=2.20, $p=0.04$]、day1のゲムシタビン投与量 ≥ 775.245 (mg/m²) [odds ratio=3.49, $p < 0.01$]がリスク因子として同定された。上記因子を用いて機械学習モデルの構築を行ったところ、その予測能はarea under the curve=0.75, accuracy=0.77, precision=0.53, recall=0.69, and F-measure=0.60となった。

【考察】これまでに同様の検討がなされていないため、予測能の比較は難しいものの、先行研究 (Mizuno *et al.*, *PLoS One*, 2022) 内のシスプラチン腎症発症予測モデルと比較して、本研究で得られたモデルの予測能は優れていた (F-measure=0.49 vs 0.60)。日常診療で入手可能な検査値を用いてモデル作製を行い、優れた予測能を示すモデルを得ることができた。今後、実臨床への応用を検討する。

C-4-5 線維化に応答するオーファンGタンパク質共役型受容体Gpr176の機能解析

○岡本 安雄¹、松井 玲奈²、古賀 大輔¹、竹之内 康広¹、北風 圭介¹、石丸 浩靖¹、坪井 一人¹

¹川崎医大・薬理、²川崎医療福祉大・臨床検査

線維化は、慢性炎症に応答した筋線維芽細胞（活性化した線維芽細胞）から産生されるコラーゲンなどの細胞外マトリックスタンパク質の過剰な沈着によって引き起こされる。線維化を起こした臓器は最終的に機能不全に陥ることから、線維化の進行を抑制し、細胞機能を回復させる画期的な治療法・治療薬の確立が望まれる。我々は、ブレオマイシン反復腹腔内投与による肺線維症モデルマウスを用いた網羅的遺伝子解析から、オーファンGタンパク質共役型受容体（GPCR）であるGpr176の発現が肺線維化に応答して5倍以上誘導されることを見出した。Gpr176はアゴニスト非依存的な基礎活性を有する特殊なGz共役型GPCRであり、体内時計の中枢を制御することが報告されているが、線維化との関連は不明である。そこで、本研究では、線維化におけるGpr176の役割について検討した。検討したすべての線維化モデル（腎臓、肝臓、心臓）においてGpr176の遺伝子発現の増加が観察された。データベースにおいてGPR176と筋線維芽細胞の分化マーカーである α SMAや線維芽細胞の活性化に重要なTGF β 1の遺伝子発現が正に相関していることから、次に線維芽細胞の活性化におけるGpr176の役割を検討した。ラット腎線維芽細胞株NRK-49FをTGF β 1で刺激しても、Gpr176の遺伝子発現に影響はみられなかった。Gpr176をsiRNAでノックダウンすると、 α SMAタンパク質のTGF β 1刺激による発現誘導が減弱した。以上の結果から、「Gpr176が線維芽細胞の活性化を調節し、線維化に対して促進的に働いている」可能性が考えられた。また、Gpr176の活性を抑制する逆作用薬やアロステリックモジュレーターが筋線維芽細胞への分化を抑制し、線維化を改善できる可能性が考えられた。

D会場

D-1-1 藍含有成分による肺動脈血管リモデリング形成作用の検討



○常松 保乃加¹、植村 宥香¹、檜垣 良也¹、森崎 実友¹、桂 明里¹、宮本 理人²、堀ノ内 裕也³、常山 幸一⁴、今西 正樹¹、土屋 浩一郎¹

¹徳島大・院医歯薬・医薬品機能生化学分野、²神奈川工科大学・健康医療科学部・食品学薬理学研究室、³徳島文理大・薬・医療薬学研究室、⁴徳島大・院医歯薬・疾患病理学分野

【目的】

藍葉を原料とする生薬「青黛」を長期服用した潰瘍性大腸炎患者において肺動脈性肺高血圧症（PAH）を発症した症例が複数報告されており、厚生労働省から注意喚起がなされたものの発症機序は不明である。本研究では、藍葉含有成分インジカンとその代謝物であるインドキシル硫酸（IS）に着目した。PAHの発症・進展には血管内皮傷害、血管平滑筋細胞増殖による肺血管の肥厚が関与することから、これらの化合物の肺血管リモデリング形成に対する役割を検討した。

【方法・結果】

雄性Wistar ratに5%藍葉含有餌を6ヵ月間投与したところ肺動脈中膜肥厚が確認され、クレメジン投与によりそれは抑制された。Gene Expression Omnibusデータを用いて、Associated PAH患者肺組織、Idiopathic PAH患者肺組織およびラットPAHモデル肺組織において共通して上昇する10個の遺伝子を抽出した。それら遺伝子について藍葉摂餌ラットの肺組織を用いてリアルタイムPCRによりmRNA発現を確認したところ、エンドセリン-1（ET-1）のみ発現上昇を認めた。さらに、免疫蛍光染色により藍葉摂餌開始1ヵ月後の時点で肺動脈血管内皮におけるET-1発現上昇が確認された。ヒト臍帯静脈内皮細胞において、インジカンおよびIS刺激によりaryl hydrocarbon receptor（AhR）の標的遺伝子であるCYP1B1、およびET-1のmRNA発現上昇が認められ、AhR阻害剤はCYP1B1の発現上昇を抑制したもののET-1の発現上昇は抑制しなかった。ラット大動脈血管平滑筋細胞をインジカンおよびISで刺激したところ、これまでの報告通りISは細胞増殖活性を示したが、インジカンは示さなかった。

【考察】

藍葉含有成分は血管平滑筋細胞というよりはむしろ内皮細胞に作用し、PAHの病態形成において中心的な役割を果たすET-1発現の上昇を介して肺動脈血管リモデリング形成に寄与する可能性がある。また、藍葉含有成分によるET-1発現制御にはAhRは関与していないことが示唆された。

D-1-2 活性酸素種産生酵素 NADPHオキシダーゼ1が担うドキシソルビシン誘発心毒性における役割



○深津 陽大¹、天ヶ瀬 紀久子¹、楳村 敦詩²、岩田 和実²

¹立命館大・院薬・病態薬理学研究室、²京都府立医科大・院医・病態分子薬理学研究室

【背景・目的】ドキシソルビシン（DOX）は代表的なアントラサイクリン系抗腫瘍薬であるが、投与量依存的な心毒性のためその使用は厳しく制限されている。心毒性の誘導には活性酸素種が関与することが知られているが、その産生源や作用機構は明らかではない。我々は活性酸素産生酵素NADPHオキシダーゼの分子種であるNOX1の欠損マウスでDOXによる心筋傷害後の心線維化が抑制されること、NOX1を欠損させた心筋細胞株H9c2では、DOXの細胞外への排出トランスポーターとして知られるMultidrug Resistance-associated Protein 1（MRP1）の発現が上昇することを報告している。今回、DOXによる心筋細胞傷害におけるNOX1の役割を検討した。

【方法】ゲノム編集法により、NOX1を欠損したラット由来心筋細胞株H9c2細胞（NOX1-KO）を作製した。野生型（WT）およびNOX1-KOにDOXを処置し、24時間後の細胞生存率および細胞傷害を評価した。

【結果・考察】WTのH9c2細胞にDOX（0～10 μM）を処置すると、濃度依存的に細胞生存率は低下し、細胞傷害の指標であるLDHの漏出は増大した。一方、NOX1-KOでは、DOX処置による細胞生存率の低下および細胞傷害は有意に回復した。DOXとMRP1阻害薬を同時処置したが、NOX1-KOの細胞生存率はWTと比較し有意に高かった。さらにMRP1を介したDOXの細胞外への排出を検討するため細胞内DOX量を測定したが、両遺伝子群間で差異は認められなかった。続いてDOXによるNOX1を介する細胞死誘導機構を明らかにするため、ピロトーシスの指標であるカスパーゼ1の活性を測定したが、両遺伝子群ともにDOXにより上昇は認められなかった。またオートファジー阻害薬である3-メチルアデニンはDOXによる細胞生存率の低下を改善しなかった。一方、DOXによりWTではアポトーシスの指標であるカスパーゼ3/7活性の上昇が認められたが、NOX1-KOでは有意に抑制された。以上のことから、NOX1はアポトーシスを介しDOXによる心筋細胞傷害を誘導することが示唆された。

D-1-3 血管平滑筋細胞におけるジャンクトフィリン2によるCa²⁺遊離活性化



Ca²⁺チャネル制御機構の解明

○小井手 司、鈴木 良明、倉田 朋、近藤 るびい、今泉 裕治、山村 寿男

名古屋市立大・院薬・細胞分子薬効解析学分野

【背景】JP (ジャンクトフィリン) は、心筋や骨格筋などの横紋筋において横行小管 (T管) と筋小胞体 (SR) の近接構造を構築する。JPには、JP1~JP4の4種のサブタイプが存在する。そのうち、JP2は心筋細胞においてT管とSRを架橋して電位依存性Ca²⁺チャネルとリアノジン受容体を構造的に近接させることで、Ca²⁺誘発性Ca²⁺遊離に寄与している。当研究室では、JP2が血管平滑筋細胞にも発現し、PM (細胞膜) -SR間のCa²⁺シグナルを促進させることで血管緊張の安定化に寄与することを見出した。一方、PM上のCa²⁺チャネルOrai1とSR膜上のCa²⁺センサーSTIM1は、PM-SRジャンクションでCa²⁺遊離活性化Ca²⁺ (CRAC) チャネルを形成することで、血管平滑筋細胞の増殖を促進することが知られている。本研究では、血管平滑筋細胞におけるCRACチャネル形成とそれによるストア作動性Ca²⁺流入 (SOCE) および細胞増殖に対するJP2の役割を明らかにすることを目指した。

【方法】ラット胸部大動脈平滑筋細胞 (rASMCs) を単離し、10%ウシ胎児血清 (FBS) を含むDMEM培地で培養した。rASMCsに発現するJP2をsiRNAによりノックダウンした。細胞増殖はWST法およびBrdU法で測定した。JP2発現量はWestern Blotおよび免疫染色により解析した。SOCEはCa²⁺蛍光指示薬fura-2を用いたCa²⁺イメージングにより測定した。JP2とCRACチャネルの細胞内局在の解析には全反射蛍光 (TIRF) 顕微鏡による蛍光イメージングとPLA法を用いた。頸動脈結紮モデルマウスを作製し、採取した頸動脈においてJP2発現量を免疫組織染色により解析した。

【結果と考察】TIRF顕微鏡およびPLA法による蛍光イメージングから、JP2がSTIM1およびOrai1と複合体を形成することが明らかになった。JP2をノックダウンしたところ、Orai1とSTIM1の複合体形成およびSOCE活性、細胞増殖が有意に減少した。また、頸動脈結紮により誘導された新生内膜において、JP2の発現上昇が見られた。以上より、増殖型血管平滑筋細胞において、JP2がSOCEを促進して細胞増殖を亢進させることが推察される。本研究成果は、虚血性心疾患や脳血管障害などの血管平滑筋細胞の異常増殖を基礎とした疾患の発症および病態形成メカニズムを解明する上で有益な知見になると考えられる。

D-1-4 膵臓がん及び胆管がん細胞に対するアミノ酸トランスポーターLAT1阻害薬 nanvuranlatと細胞障害性抗がん薬の併用効果の検討



○西窪 航¹、大垣 隆一^{1,2}、劉 星明¹、岡西 広樹¹、徐 旻徳¹、遠藤 仁³、金井 好克^{1,2}

¹大阪大・院医・生体システム薬理、²大阪大・先導的学際研究機構・生命医科学融合フロンティア研究部門、³ジェイファーマ株式会社

細胞障害性抗がん薬は、核酸合成や細胞分裂に関わるタンパク質、または核酸自体を標的とするため、その作用は正常細胞にも及ぶ。また抗がん薬の単剤治療では、腫瘍組織内のがん細胞の不均一性及び多様性による治療抵抗性が問題になることも少なくない。これらの課題に対する方策の一つとして、がん特異性が高い分子標的薬との併用療法がある。アミノ酸トランスポーターLAT1 (SLC7A5) の選択的阻害薬nanvuranlat (Nanv, JPH203, KYT-0353) は、抗悪性腫瘍薬としての開発が進む分子標的薬である。LAT1は、様々な臓器由来のがん組織で高発現し、大型中性アミノ酸を選択的にがん細胞内へ取り込む。Nanvの抗腫瘍効果は、様々な前臨床モデルにおいて実証されてきた。また、近年実施された胆道がんを対象とした単剤による第II相臨床試験では、無増悪生存期間が有意に延長し、有効性と安全性が臨床でも確認された。我々はこれまでに、膵臓がん及び胆管がん細胞株を用いた解析により、LAT1の阻害は主要輸送基質アミノ酸全8種類の取込みを抑制して、タンパク質合成を全般的に低下させることを報告した。さらに、その細胞増殖抑制効果にはG0/G1期での細胞周期停止が関与していることも見出している。本研究では、新規作用機序の抗がん薬として期待されるNanvと、細胞障害性抗がん薬の併用の可能性を検討した。膵臓がん細胞株MIA PaCa-2に対して、作用機序が異なる7種類の細胞障害性抗がん薬とNanvを併用したところ、すべての組み合わせにおいて細胞増殖抑制効果の有意な増強を認めた。なかでもピリミジン拮抗薬gemcitabine (GEM) との併用効果は比較的良好であり、検討した8種類の膵臓がん及び胆管がん細胞株で確認された。単独処理により、GEMはS期での細胞周期の停止とアポトーシスを誘導し、NanvはG0/G1期での細胞周期の停止とタンパク質合成活性の低下を示すアミノ酸関連シグナルの変動を誘導したが、併用条件下では、細胞周期に対してGEMによるS期での細胞周期停止が確認されたことを除いて、NanvとGEMそれぞれの薬理作用が概ね独立して発揮されていた。この併用効果は、がん細胞のスフェロイド培養系においても確認された。以上の結果は、細胞障害性抗がん薬との併用薬としてのLAT1阻害薬の可能性を示すものである。

D-1-5 マウス線維筋痛症モデルの疼痛形成・維持機構における交感神経系と脾臓の役割



○山下 志織¹、田中 景吾¹、堂園 直貴¹、戸堀 翔太¹、玉田 晃生¹、永安 一樹¹、金子 周司¹、植田 弘師^{1,2}、白川 久志¹

¹京都大・院薬・生体機能解析学、²生産開発科学研究所

【序論】線維筋痛症は全身に渡る慢性疼痛を主症状とし、極度の疲労感、不眠、うつなどを副症状とする。これまでの臨床研究から、発症契機としての心理ストレスの存在や、それに関連すると考えられる交感神経系の過興奮および免疫系の異常が指摘されているものの、病態への寄与に関して不明な点が多く残されている。そこで本研究では、マウス心理ストレス誘発性慢性疼痛 (intermittent psychological stress-induced generalized pain, IPGP) モデルを用いて、交感神経系および二次リンパ器官である脾臓の役割に着目して検討した。

【方法】実験にはC57BL/6J 雌性マウス (8-12 週齢) を用いた。マウスIPGPモデルは、9つに分画される非遮蔽ボックスにマウスを入れ、5匹のマウスにランダムな間隔で電気ショック (0.6 mA, 1 s, 120 回) を与え、その反応を残り 4匹のマウスに観察させることで心理ストレスを負荷し、その操作を連続5日間行うことにより作製した。疼痛様行動の評価は、右後肢足底に対する機械刺激誘発性疼痛試験により行った。脾臓摘出は、脾臓に接続する血管を結紮し、脾臓側の部位で切断することにより行った。脾細胞移植は、マウスの摘出脾臓から溶血処理した脾細胞を調製し、 1×10^6 cells を naïve マウスに静脈内投与することにより行った。

【結果・考察】 β_2 アンタゴニストであるbutoxamine (10 mg/kg, i.p.) をIPGPモデル作製期から投与したところ、疼痛様行動が抑制された。一方、モデル作製8日後から投与した場合、疼痛様行動に対する影響は観察されなかったことから、 β_2 シグナルは疼痛の形成には必要であるが、維持には必要ではないことが明らかとなった。次に、IPGPモデル作製前にあらかじめ脾臓を摘出しておくと、疼痛様行動が抑制された。また、モデル作製9日後に脾臓を摘出した場合においても、疼痛様行動が顕著に抑制されたことから、脾臓は疼痛の形成と維持の両方に必要であることが明らかとなった。さらに、IPGPマウスから調製した脾細胞をnaïveマウスに移植したところ、レシピエントマウスにおいて疼痛様行動が惹起された。以上の結果より、心理ストレスによって交感神経系 β_2 シグナルが亢進し、それに伴って活性化した脾臓の免疫系細胞が疼痛の形成と維持に重要な役割を果たしていることが示唆される。

D-1-6 マクロファージの低酸素誘導因子発現が腫瘍組織環境へ与える影響についての検討



○平川 遼、松永 慎司、徳留 健太郎、本間 拓二郎、富田 修平

大阪市立大・医・分子病態薬理学

腫瘍組織内の血管は正常組織の血管性状と異なり、不規則な分枝かつ血管内皮細胞間の密着結合が未熟であるため、血液易漏出性および血流に乏しい。これらの要因により、腫瘍組織内では低酸素環境が形成される。細胞の低酸素応答機序の1つとしてプロリン水酸化酵素 (PHD)、低酸素誘導因子 (HIFs)、VHLを介する系がある。我々はこれまでに担癌モデルマウスへのPHD阻害剤投与による腫瘍増大抑制および腫瘍内血管正常様化を報告している。In vitroにおいてはマクロファージ (M ϕ) のHIFsの発現が極性化に影響を与えることが報告されている。M ϕ は腫瘍微小環境形成に関わるが、M ϕ のHIFsの発現状態が腫瘍微小環境に与える影響については不明な点が多い。そこで本研究では、M ϕ 特異的HIF-1 α 、HIF-2 α 過剰発現または欠損が腫瘍増大および腫瘍内血管形成に対し、どのような影響を与えるか検討を行った。

本研究では*Hif-1^{lox/lox}*、*Hif-2^{lox/lox}*、*Vhl^{lox/lox}*、および*LysM-Cre*マウスを用いて実験を行った。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。

M ϕ 特異的HIF-2 α 欠損HIF-1 α 過剰発現マウスおよびHIF-1 α 欠損HIF-2 α 過剰発現マウスにおいて腫瘍増大抑制が認められたが、M ϕ 特異的HIF-1 α 欠損マウスおよびHIF-2 α 欠損マウスでは腫瘍増大抑制は認められなかった。また、M ϕ 特異的HIF-1 α 欠損HIF-2 α 過剰発現マウスおよびHIF-1 α 欠損マウスにおいては腫瘍内血管形成の抑制を認めたが、M ϕ 特異的HIF-2 α 欠損HIF-1 α 過剰発現マウスでは認められなかった。以上のことより、腫瘍内M ϕ においてHIF-1 α 、HIF-2 α 過剰発現は腫瘍の増大抑制に寄与することが示唆された。また、腫瘍内M ϕ のHIF-1 α は腫瘍内血管形成に寄与することが示唆された。

本研究結果より、M ϕ のHIFsの発現状態は腫瘍増大および血管形成に関与するが、腫瘍増大と腫瘍血管形成との間には関連性は低いと考えられた。また、腫瘍内M ϕ のHIFs発現上昇は、腫瘍に対する新規治療戦略および創薬標的となる可能性が示唆された。

D-2-1 コロソリン酸によるPDGF受容体発現低下を介した肺高血圧症細胞の増殖抑制

○山村 彩、Alamgir Hossain、高橋 理恵、佐藤 元彦

愛知医科大・医

【目的】肺高血圧症臨床分類の第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、予後不良で致死性の高い難病である。PAHの主な原因は、肺動脈平滑筋の攣縮（過収縮）とリモデリング（異常な増殖による中膜肥厚）である。既存のPAH治療薬の主な薬理作用は肺血管拡張作用であるため、病態の悪化に伴う肺血管リモデリングを改善する薬剤の開発が期待されている。コロソリン酸（CRA）はバナバの葉に含まれる天然化合物であり、抗炎症作用、抗糖尿病作用、抗高脂血症作用、抗酸化作用、抗ガン作用をもつことが知られている。最近、我々はCRAがSTAT3の発現を抑制した結果、PAHの病態を改善することを明らかにした。本研究では、CRAによるSTAT3発現低下の分子機構について解明することを目指した。特に、PAH患者で血清中レベルが上昇する血小板由来成長因子（PDGF）受容体シグナルに着目した。

【方法】正常ヒト（Normal）および特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）患者由来の肺動脈平滑筋細胞（PASMCs）を用いた。タンパク質発現解析には、ウェスタンブロット法を用いた。細胞増殖アッセイには、MTT法を用いた。細胞遊走試験には、トランスウェル法を用いた。

【結果】PDGF受容体の一種であるPDGFb受容体の発現は、Normal細胞よりもIPAH細胞で亢進していた。IPAH細胞におけるPDGFb受容体の発現増加は、CRAによって濃度依存的かつ時間依存的に抑制された。PDGFb受容体の下流シグナルであるSTAT3とNF- κ Bの発現もIPAH細胞で増加していたが、CRAによってそれらの高発現は抑制された。また、PDGFb受容体のリン酸化レベルもCRAによって低下した。STAT3のリン酸化もCRAによって抑制された。IPAH細胞において、PDGF刺激による細胞増殖の亢進は、CRAによって阻害された。同様に、PDGF存在下で活性化する細胞遊走もCRAによって抑制された。

【考察】本研究によって、CRAがPDGFb受容体の発現および活性を抑制することによって、その下流シグナルであるSTAT3を抑制し、PAHで認められるPASMCsの過剰な増殖や遊走を抑制することが示唆された。このCRAの効果がPAHの肺血管リモデリングや病態の改善につながるものが推察される。本研究による知見は、PAH病態機構の解明や新規治療薬の開発に大きく貢献すると考えられる。

D-2-2 血漿タンパクAntithrombin の受容体探索・スクリーニングと同定

○高橋 陽平^{1,2}、トウエ ソーソー^{1,3}、友信 奈保子⁴、和氣 秀徳⁵、木下 理恵⁴、村田 等⁴、阪口 政清⁴、西堀 正洋¹

¹岡山大・大学院学術研究院医歯薬学域・創薬研究推進室、²川崎医療福祉大学・医療技術学部・臨床検査学科、³ヤンゴン第一医科大学・薬理学、

⁴岡山大・大学院学術研究院医歯薬学域・細胞生物学、⁵近畿大・医・薬理学

【背景】血漿タンパクAntithrombin（AT）は、セルピンプファミリーに属するプロテアーゼ阻害タンパクで、血液凝固因子であるトロンビン、FIXa、FXa等を抑制する。一方、ATにはプロテアーゼ阻害活性とは独立した抗炎症作用や細胞保護作用があることが以前から示唆されてきたが、その作用機序や分子メカニズムは不明なままである。我々は以前の研究で、血漿多機能タンパクHistidine-rich glycoprotein（HRG）の受容体を、独自に構築されたスクリーニング法で同定することに成功している

（iScience, 2020; J Immunol, 2021）。本研究では、「ATには特異的受容体が存在する」との仮説の下に、新規に構築されたスクリーニングアッセイ系を用いて受容体探索・スクリーニングを試みた。

【方法】ATの全長配列C末端にスパーサー配列、細胞膜貫通領域配列とHAタグをつないだ発現ベクターを構築し、HEK293T細胞に遺伝子導入した。同細胞にスクリーニング対象として選抜された細胞内Flagタグ付き受容体候補遺伝子を共発現させた。一定時間後に細胞を回収し、細胞膜を可溶化後、抗HAタグ抗体でATの免疫沈降を試みた。沈殿物サンプルをSDS-PAGEにかけ、抗Flag抗体で共沈した受容体候補タンパクを検出・同定した。

【結果と考察】その結果、ATと共沈するC-type lectin family 1A（CLEC1A）が強陽性バンドとして検出された。ATのヒト好中球作用として、トロンビン非存在下における細胞形態の濃度依存的な正球化を観察した。このような正球化作用は、トロンビン阻害薬のアルガトロバンには認められなかった。正球化した好中球は、微小流路通過性が維持されており、流路壁への接着性も抑えられていた。また好中球による自発性ROS産生の抑制効果を検出した。これらの効果は、血漿タンパクHRGと極めて似ていた。蛍光標識ATを用いて、ヒト好中球上の結合をFACS解析で検出した。この結合は、非標識ATにより抑制された。上記ヒト好中球に対するATの活性にCLEC1Aが介在しているかどうか、特異的抗CLEC1Aブロッキング抗体を用いて検討中である。

D-2-3 LPS処置ミクログリアにおける保護的性質発現経路の検討

○神垣 真由美、内園 望未、大堂 翔、兒玉 安史、石原 熊寿

広島国際大・薬・病態薬理学

【背景・目的】

ミクログリアにおいてリポ多糖類(LPS)によるToll様受容体4(TLR4)活性化は濃度依存的に急速な死を引き起こすが、一部の細胞集団は死を免れ長期間生存し続ける。また、この長期生存には自身の生存因子である顆粒球マクロファージ・コロニー刺激因子(GM-CSF)の自己産生が関与している。加えて、これらの長期間生存ミクログリアは神経保護効果を示す。しかし、LPS処置ミクログリアのTLR4活性化から生存維持・神経保護に至るシグナル経路には不明な点が多い。そこで、TLR4の下流に存在するNF- κ Bおよびp38MAPKに着目し、GM-CSF受容体の下流に存在するSTAT5のリン酸化、および保護的ミクログリアのマーカーであるArginase-1の発現にNF- κ Bおよびp38MAPKが関与するか検討した。

【方法】

ラット初代培養ミクログリアは、新生仔大脳から作成した。初代培養ミクログリアにLPS (30 ng/mL)単独処置、LPS無処置/処置+BAY11-7082 (NF- κ B阻害薬)処置、LPS無処置/処置+SB202190 (p38MAPK阻害薬)処置条件にて24時間処置したサンプルにてウエスタンブロットを行った。

【結果】

LPS処置ミクログリアにおいてSTAT5のリン酸化が生じた。LPSとBAY11-7082 (2 μ M)またはSB202190 (5 μ M)の併用処置によりSTAT5のリン酸化が抑制された。LPS無処置のミクログリアでは、BAY11-7082およびSB202190はSTAT5のリン酸化に影響を及ぼさなかった。また、LPSを処置したミクログリアにおいてArginase-1発現が増加した。LPSとBAY11-7082またはSB202190の併用処置によりArginase-1発現の増加が抑制された。LPS無処置のミクログリアでは、BAY11-7082およびSB202190によりArginase-1は変化しなかった。

【考察】

LPS処置ミクログリアの生存維持・神経保護効果には、NF- κ Bおよびp38MAPKシグナル系が関与することが示唆される。

D-2-4 神経分化期低濃度メチル水銀曝露による神経機能への影響と関連標的遺伝子のエピジェネティクス解析

○栗田 尚佳、増田 遥、水流 瑞貴、大内 一輝、保住 功、位田 雅俊

岐阜薬科大・薬

現在、妊婦がメチル水銀 (MeHg) が生物濃縮された魚介類を摂取することによる、胎児への影響が懸念されている。本研究では、神経分化期MeHg曝露が神経突起伸長などの表現型に影響を及ぼす関連遺伝子のエピゲノム解析を行った。ヒト胎児脳由来不死化細胞 (LUHMES細胞) を用いて神経分化誘導を行い、神経分化2~8日目までMeHg (0.1, 1 nM) を6日間曝露した。分化8日目において神経突起伸長、分化4、10、16日目において、神経スパイク頻度を測定した。分化8日目において、遺伝子発現量、タンパク発現量およびDNAメチル化やヒストン修飾などのエピゲノム解析を行った。MeHg (1 nM) 曝露群において、神経突起伸長と神経スパイク頻度は有意に減少した。MeHg (1 nM) 群に注目し、神経突起伸長やシナプス形成に関わる遺伝子として、*NR4A1*を検討した結果、MeHg (1 nM) 曝露によって遺伝子発現量、タンパク発現量ともに有意に減少した。次に、*NR4A1*の遺伝子プロモーター領域のエピジェネティクス変化を検討したところ、上流 -0.4 ~ -0.5 kbのCREB結合配列 (CRE) におけるDNAメチル化レベルがMeHg曝露により上昇した。さらに、ヒストン修飾も検討したところ、MeHg曝露により、ヒストンH3リジン14のアセチル化およびヒストンH3リジン9のアセチル化レベルの減少が確認された。さらに、これらのプロモーター領域のCREBおよびCBPの結合量もMeHgによる減少が確認された。LUHMES細胞において低濃度MeHgによる神経突起伸長抑制に関連する遺伝子として、*NR4A1*を見出した。さらに、MeHg曝露による*NR4A1*遺伝子発現量減少には、遺伝子プロモーター領域のDNAメチル化の上昇、ヒストンアセチル化減少などの、転写抑制に働くエピゲノム変化が関与することが示唆された。

D-3-1 血管作動性腸管ペプチド受容体2シグナルはERK経路を介した乳癌細胞増殖に関与している

○浅野 智志¹、小野 亜美^{1,2}、坂元 孝太郎³、早田 敦子⁴、中澤 敬信⁵、谷本 幸太郎²、橋本 均^{6,7,8,9,10}、吾郷 由希夫¹

¹広島大・院医(歯)・細胞分子薬理学、²広島大・院医(歯)・歯科矯正、³一丸ファルコス(株)、⁴大阪大・院医・薬理、⁵東農大・生命科学・バイオサイエンス、⁶大阪大・院医・神経薬理、⁷大阪大・院連合小児発達、⁸大阪大・データビリティフロンティア機構、⁹大阪大・先導的学際研究機構、¹⁰大阪大・院医・分子医薬

【背景と目的】血管作動性腸管ペプチド (VIP) 受容体2 (VIPR2) は、クラスBのGタンパク質共役型受容体であり、主にG α sタンパク質を介してcAMP/プロテインキナーゼA (PKA) カスケードの活性化に関与している。さらに、VIPR2はG α iおよびG α qタンパク質とも結合し、下流のPI3KやPKCなどの多様なシグナル伝達分子を調節している。乳癌を含む複数の癌種でVIPR2遺伝子のコピー数の増加が報告されており、我々はVIPR2がPI3K経路を介して乳癌細胞遊走に関与することを明らかにしている。細胞遊走・増殖を含む基本的な細胞プロセスの異常な活性化は発癌のリスクを増加させ、癌の増悪を促進させる。癌において最も高頻度に活性化される経路の1つが、細胞増殖に関わる細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) を含むカスケードである。一般的にG α s-cAMPシグナルは、PKAやEpacを介してERKを活性化するため、VIPR2シグナルの細胞増殖への関与が予想されたが、乳癌細胞の増殖におけるVIPR2の病態生理学的役割は未解明であった。そこで本研究では、VIPR2を安定発現させたヒト乳癌細胞株MCF-7およびMDA-MB-231を樹立し、乳癌細胞増殖におけるVIPR2の関与と、その分子基盤の解明を目的に検討を行った。

【結果と考察】乳癌細胞へのVIPR2の安定発現はVIP誘導性の細胞増殖を促進した。また、ヌードマウスを用いたin vivoにおけるMDA-MB-231細胞の腹腔内増殖実験もVIPR2を安定発現させた細胞で亢進していることがわかった。一方、VIPR2選択的アンタゴニストペプチドKS-133の処置は、VIPR2過剰発現の効果を無効化し、VIP誘導性の細胞増殖を著しく阻害した。またVIPR2安定発現乳癌細胞では、VIP誘導時のcAMPやERKレベルの増加が促進された。さらに、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ阻害剤 (MAPKK inhibitor, U0126) の処置は、VIPR2 安定発現乳癌の腫瘍増殖を、コントロール細胞と同レベルまで抑制した。これらの結果は、VIPR2シグナルがcAMP/ERK経路を介して乳癌細胞増殖を促進させることを示しており、VIPR2過剰発現によるこのシグナルの破綻が乳癌の増悪につながる可能性を示唆している。

D-3-2 糖尿病による炎症増悪に対する治療法の探索

○居場 嘉教、遠 正太、香川 太亮、長谷川 泰我、山田 幸佳、山下 洋平

摂南大・理工

【背景・目的】損傷後の組織修復には、食細胞によるアポトーシス細胞の除去 (エフェロサイトーシス) が必要であり、エフェロサイトーシスの障害は慢性炎症の原因と成り得る。最近、膜輸送体SLC7A11がエフェロサイトーシスのブレーキとして働くことが示された。これまでに、12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) による皮膚炎症が糖尿病マウスで増悪することを報告しているが、この炎症増悪が抗炎症作用を有する薬物で治療または予防できるかは明らかでない。本実験では、糖尿病によるTPA惹起炎症の増悪に対するデキサメタゾン (DEX)、バリシチニブ (BAR) およびアトルバスタチン (ATV) の効果について検討した。

【方法】7週齢の雄性C57BL/6JマウスにStreptozotocin (STZ) を5日間腹腔内投与することで、糖尿病を誘発させた。炎症は、TPAを耳介に塗布することで惹起し、塗布0、8、24および32時間後の耳介の厚みを測定した。また、TPA塗布32時間後において、耳介の炎症性サイトカイン (IL-1 β 、IL-6、およびTNF- α)、およびSLC7A11のmRNA発現をreal-time RT-PCR法により比較した。DEX (7.6 mg/kg) およびBAR (10 mg/kg) は、TPA塗布8および24時間後に、ATV (10 mg/kg/day) はTPA塗布7日前から8日間経口投与した。

【結果】TPA塗布によりSTZ群の耳介がControl群と比較して顕著に肥厚し、炎症性サイトカインおよびSLC7A11のmRNA発現もSTZ群で有意に高かった。DEXは、STZ誘発糖尿病マウスにおいて、TPA塗布による耳介の肥厚およびIL-1 β のmRNA発現を有意に抑制した。一方、BARおよびATVは、STZ誘発糖尿病マウスにおいて、TPA塗布による耳介の肥厚および炎症性サイトカイン等のmRNA発現に対して有効性を示さなかった。

【考察】炎症部位におけるSLC7A11のmRNA発現は、正常マウスと比較して、糖尿病マウスで顕著であり、これが炎症の増悪と関連している可能性が示唆された。また、STZ誘発糖尿病によるTPA惹起炎症の増悪に対して、DEXが治療効果を示すことが明らかとなった。

D-3-3 1型糖尿病ラットの唾液腺障害にはマクロファージが関与し、唾液分泌を筋上皮細胞が補完する？

○兒玉 安史¹、尾崎 清和²、柳 秀斉¹、松田 美和³、神垣 真由美¹、石原 熊寿¹

¹広島国際大・薬・病態薬理、²摂南大・薬・病理学、³広島国際大・保健医療・医療技術

【背景・目的】糖尿病患者や1型糖尿病ラットでは、唾液分泌障害により齶蝕など様々な口腔疾患を発症する。唾液分泌障害は、耳下腺肥大を伴う耳下腺腺房細胞の機能低下が原因であることが多くの研究で示されている。しかし、唾液分泌には筋上皮細胞も重要な役割を担っており、唾液腺障害にはマクロファージが関与していることから、今回、アロキサン(AL)誘発1型糖尿病ラットの唾液分泌障害への耳下腺筋上皮細胞とマクロファージの関連を病理組織学的に解析した。

【方法】7週齢の雌性F344ラットにAL(35 mg/kg, i. v.)を投与し糖尿病を誘発させたAL群を未処置の対照(C)群と比較解析した。AL投与後0、7、13、26週時にピロカルピン(2 mg/kg, s. c.)刺激による唾液分泌量を測定し、投与後26週に剖検後、耳下腺の組織学および免疫組織化学的解析を行った。なお、免疫組織化学的解析には、増殖マーカーとしてKi67、筋上皮細胞マーカーとしてp63、CK14およびSMA、マクロファージマーカーとしてCD68を用いた。

【結果】AL群の唾液分泌量はC群と比べ、AL投与後7週以降、著しく低下した。AL群の耳下腺相対重量は、C群と比べ有意に増加した。組織学的に、AL群の全例の耳下腺腺房細胞に脂肪蓄積および大型核が認められ、大型核は頻りにKi67陽性を示した。筋上皮細胞は、C群では非常に数が少なく、p63陽性の扁平な核と極めて少量のCK14および平滑筋アクチン(SMA)陽性の細胞質からなっていた。一方、AL群では、p63陽性の大型核が頻りにみられ、CK14およびSMA陽性の細胞質は大型になり、その面積はC群と比べ、著しくかつ有意に増加していた。さらにKi67陽性細胞も軽度であるが、C群よりも増加していた。CD68陽性マクロファージは、C群ではごく僅かであったが、AL群では腺房周囲の間質に高頻度に認められ、C群よりも有意に増加していた。また、CD68陽性細胞の発現は腺房細胞の空胞変性の程度と強い相関が認められた。

【結論】AL誘発1型糖尿病ラットの唾液分泌機能障害には、マクロファージが関連していることが示唆された。耳下腺の筋上皮細胞は、腺房細胞の障害に対し肥大することにより唾液分泌を代償的に補完している可能性が示された。

D-3-4 核膜タンパク質Coiled-coil domain containing (CCDC)171の機能について

○吉井 美智子¹、上本 晟史郎²、佐伯 美佳²、山根 真弥²、小澤 光一郎¹

¹広島大・院医歯薬保健、²広島大・薬

CCDC171は核膜に存在するタンパク質であり、部分構造においては染色体の分離に関わるタンパク質と言われているが、CCDC171の機能や役割については報告がない。以前我々は、ラット好塩基球形白血病(RBL-2H3)細胞を用い、Calcium release-activated calciumチャネルの構成タンパク質Orai1に対する3種類の抗体と反応する核に存在するタンパク質としてCCDC171を同定した。このことから、本研究では、RBL-2H3細胞の抗原抗体刺激によるCCDC171の変化を解析し、CCDC171の機能について検討した。

【方法・結果】RBL-2H3細胞は、DNP特異的IgE抗体(0.5 μg/mL)で感作し、各実験に用いた。①抗原抗体刺激30分後、核可溶性画分のCCDC171タンパク質量は、有意に減少した。この減少は、MAPK阻害剤、BAPTA-AMでは阻害されず、Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase isozyme L1(UCHL1)阻害剤により阻害された。核可溶性画分の免疫沈降により、CCDC171とUbiquitin(Ub)の相互作用が認められたが、抗原抗体刺激によりCCDC171に結合するUb量に変化は認められなかった。②高浸透圧ストレス(0.2M sucrose)下の抗原抗体刺激後、核可溶性画分CCDC171タンパク質量は、①の結果と異なり有意に増加していた。③無刺激または抗原抗体刺激30分後のRBL-2H3細胞を免疫染色し、共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ、無刺激では核外にドットは認められなかったが、抗原抗体刺激後では、核膜外近傍にCCDC171がLC3またはproteasomeと共局在したドットが観察された。また、抗原抗体刺激後、クラスリン結合ドメインを有するCCDC171は、核膜近くでクラスリンとの共存が認められたが、核膜上では認められなかった。

【考察】本研究の結果、CCDC171は抗原抗体刺激によりLC3やproteasomeと共に核外へ放出される可能性が示唆された。抗原抗体刺激による転写反応で核内に増加した多くの不要タンパク質を核外に分解、排出するために、LC3、proteasomeとCCDC171が働いている可能性を考えている。次にポリUb化タンパク質が集積することが報告されている高浸透圧ストレス下では、CCDC171が核内に保持されたことから、CCDC171の核外排出にはこのポリUb化は不必要と考えられる。UCHL1は、クロマチン制御、エンドサイトーシス、小胞輸送など数々のシグナルを仲介するK63 Ub化を行うことが知られており、CCDC171もK63Ub化の可能性が考えられ、タンパク質分解以外の働きを担っていることが考えられる。以上のことより、CCDC171は、Ub化の形式等さらに検討する必要があるが、核内不要タンパク質排出への関与が強く示唆されるため、様々な疾患における新たな標的となる可能性が考えられる。

D-3-5 hERGチャンネル遮断薬は開状態にあるhERGチャンネルと相互作用し促進作用を發揮する

○古谷 和春^{1,2}、河野 諒太郎¹、一藁 南¹、足立 亮¹、Clancy Colleen²、Sack Jon²、喜多 紗斗美¹

¹徳島文理大・薬、²カリフォルニア大学デービス校・生理学

第Ⅲ群抗不整脈薬のアミオダロンやニフェカランはhERGチャンネルと呼ばれる電位依存性カリウムチャンネルの遮断薬であり、難治性の心室細動や心室頻拍により生命の危機状態にある患者に投与される。*In vitro*の実験において、両薬物はhERGチャンネル遮断作用に加えて、特定の条件下ではhERGチャンネルの活性化を促進し、電流を増やすことが報告されている。この促進作用は、心室筋細胞の相対不応期にカリウム電流を増加させ、異常な再興奮（EAD）の発生を抑制することで、不整脈リスクを低下させると考えられている。hERG遮断薬が促進作用を發揮するための条件として、薬物投与後に、細胞に脱分極刺激を与えることが必要であるが、その理由は未だ明らかになっていない。そこで本研究では、hERGチャンネル遮断薬の促進作用の分子機構の理解を進めるために、脱分極が促進作用を誘導する機構の理解を目指して実験を行った。初めに、ニフェカランによる促進作用に関して、作用を誘導するために与えている脱分極刺激の強さを変化させて、hERGチャンネル促進作用の誘導の電位依存性を調べた。その結果、hERGチャンネル促進作用の誘導の電位依存性は、hERGチャンネルの活性化の電位依存性とほぼ同じであったことから、遮断薬の促進作用には、hERGチャンネルの活性化に関連する構造変化が重要な役割を果たすと考えられた。そのため、次に、細胞膜の脱分極に伴うhERGチャンネルの電位センサー領域の構造変化か、イオンを透過させる細孔の開閉のどちらが促進作用の誘導に重要か調べるため、野生型hERGチャンネルとは異なる電位依存的な活性化特性を有するD540K hERG変異体を用いた。このhERG変異体は、膜電位を静止膜電位付近から過分極させた際に、脱分極時とは異なる電位センサーの構造変化を起こして開口する。ニフェカランは、D540K hERG変異体に対する過分極刺激により促進作用を發揮したが、野生型に対しては同様の促進作用を發揮しなかった。この結果は、電位センサーの構造変化ではなく、hERGチャンネルの細孔の開口が、遮断薬による促進作用に必要であることを示している。hERGチャンネル遮断薬は、hERGチャンネルの細孔を塞ぐ活性化ゲートが開いた時に、チャンネル内部に侵入して相互作用し、促進作用を引き起こすと考えられた。

謝辞

アッヴィ合同会社
アボットジャパン合同会社
インスメッド合同会社
特定非営利活動法人 医薬品適正使用推進機構
株式会社 カーク
株式会社 日本バイオリサーチセンター
株式会社 ファインメディカル
株式会社 メディック
教育産業株式会社
住友ファーマ株式会社
ニプロ株式会社
バイオリサーチセンター株式会社
ブレインサイエンス・イデア株式会社
ベーシックバイオ合同会社(名古屋産業科学研究所)

(五十音順、敬称略、2023年6月12日現在)

第143回日本薬理学会近畿部会を開催・運営するにあたり、上記の企業各社より多大なご協賛あるいは広告掲載を賜りました。ここに心より感謝の意を表します。

第143回日本薬理学会近畿部会

部会長 野田 幸裕

Insmmed®



アミノグリコシド系抗生物質製剤

薬価基準収載



アリケイス®吸入液590mg

ARIKAYCE®

アミカシン硫酸塩 吸入用製剤

処方箋医薬品[※]

注) 注意— 医師等の処方箋により使用すること

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

製造販売元

インスメッド合同会社
東京都千代田区永田町二丁目10番3号
東急キャピトルタワー13階

<https://insmed.jp>

〔文献請求先及び問い合わせ先〕
メディカルインフォメーションセンター
電話：0120-118808

Insmmed®, Insmmed logo, インスメッド®, ARIKAYCE® and アリケイス® are registered trademarks of Insmmed Incorporated.

2022年3月作成
PP-ARIK-JP-00227

© 2022 Insmmed GK. All Rights Reserved.

夢のカタチ 十人十色

あなた × FINE MEDICAL



GLOBAL

幅広い事業を展開しています



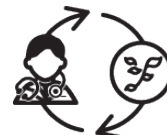
LOCAL

日本一のモデル薬局をめざします



GROW

伸び伸びと働ける環境を用意します



MEDICAL

医師やCOメディカルとの連携を大切にします

私たちは「日本一のモデル薬局」を目指しています。患者さまだけでなく、地域の方々に「この薬局にきてよかった」「この薬剤師の相談してよかった」と思ってもらいたくために、何が 필요한のかを考え実行しています。達成させるためには多くの知識と豊富な経験、そして何より達成しようとする強い意志と環境が必要です。ファインメディカルには、学ぶ、経験できる環境、そしてそれを活かせるチャンスのあるフィールドがあります。

株式会社ファインメディカル

愛知県 22店舗 東京都 1店舗 調剤薬局

医療対応住宅型有料老人ホーム(名東区・守山区)
訪問看護・介護ステーション
医師開業支援・コンサルティング
HAWAII Adult Day Care Proglum 経営



- 本社オフィス 〒461-0022 愛知県名古屋市中区東大曾根町29番11号 共栄ビル4階
- お問い合わせ TEL:0120-899-114 / Email:info@fine-m.com





なんとかかしたい。 だから、挑む。

人類の歴史にはさまざまな挑戦者がいた。どんなに失敗しても、彼らの熱意や想いが何度も立ち上がらせ、その結果、常識を打ち破り新しい世界を見せてくれた。医薬はどうだ。空を自由に飛び、宇宙にまで届く時代に、私たちの体の中には未解決の課題が山積している。私たちにはやるべきことがある。助けなければならない人がいる。だから、挑む。住友ファーマは、革新的な医薬品や医療ソリューションの研究開発をより加速させる。研究重点3領域の精神神経、がん、再生・細胞医薬に加えて、感染症、糖尿病、医薬品以外のフロンティア領域で存在感を高めるために、挑み続けます。

 **Sumitomo Pharma**
Innovation today, healthier tomorrows



詳しくはこちら

TeleFiopt[®]

テレファイオプト



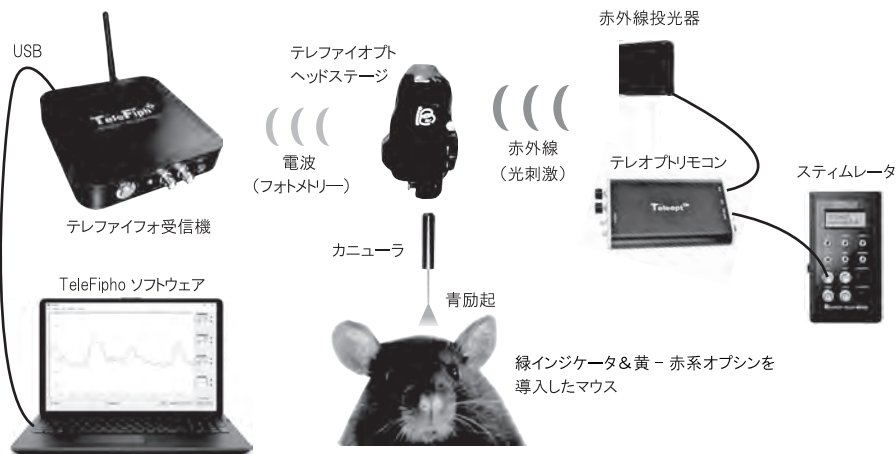
ワイヤレスファイバーフォトメトリー & オプトジェネティクス

- ☒ 同一部位をフォトメトリー記録&オプト刺激
- ☒ 緑色インジケータ (GCaMP、GRAB-DA 等)&黄 - 赤系オプシン (NpHR、Chrimson 等)
- ☒ TeleoptかTeleFiphoをお持ちの場合、必要なコンポーネントを追加してシステムを構築可能

TeleFipho[®]

+

Teleopt[®]



バイオリサーチセンター株式会社

URL : <http://www.brcok.co.jp> ← お得な情報が満載です!!

本社 〒461-0001 名古屋市長区東 2-28-24 東和南ビル 4F
TEL:052-932-8421 FAX:052-932-8755
東京 〒101-8032 東京都千代田区若木1-1-1 菊木ビル2F
TEL:03-3881-7021 FAX:03-3881-7022
大阪 〒532-0011 大阪市淀川区西中島6-3-3 花菱第8ビル 1203号
TEL:06-6305-2130 FAX:06-6305-2132
福岡 〒813-8591 福岡市東区多の津1-14-1 FRCLビル4F
TEL:092-626-7211 FAX:092-626-7315
仙台 〒980-0002 仙台市青葉区榴岡7-7-10 あきのコーポ104
TEL:022-786-1411 FAX:022-786-1412



アボットジャパン合同会社

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

研究開発 支援企業として、 「産・学・官・医」を 支えています。

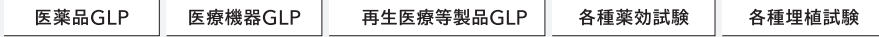
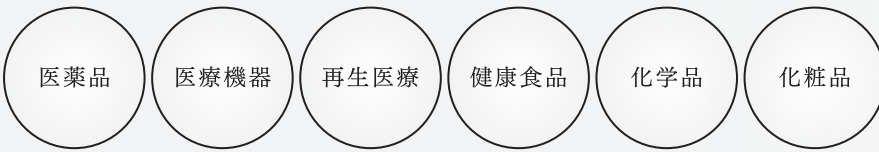
株式会社カークは、「創造と努力」
「誠実と感謝」の企業理念のもと、
試薬、分析機器、検査薬、工業薬品などの
販売を通して社会に貢献しています。
研究開発支援企業として
あらゆるニーズにお応えいたします。



〒460-0002 名古屋市中区丸の内 3-8-5 TEL.052-971-6533(代)

営業一部	TEL.052-971-6771	東京営業所	TEL.03-3868-3951
営業二部	TEL.052-971-6551	神奈川営業所	TEL.045-326-6651
営業三部	TEL.052-971-6772	神奈川西営業所	TEL.046-204-5750
愛知東営業所	TEL.0564-66-1580	つくば営業所	TEL.0297-21-8571
岐阜営業所	TEL.058-268-8151	大阪営業所	TEL.06-6389-2411
浜松営業所	TEL.053-431-6801	滋賀営業所	TEL.077-551-3965
静岡営業所	TEL.054-267-3361		
三重営業所	TEL.059-236-2531		
四日市営業所	TEL.059-337-9700		

いのち
かけがえのない生命のために



薬効薬理試験

- 中枢神経系試験
うつ病・不安・統合失調症・認知症
脳梗塞・疼痛過敏 他
- 呼吸・循環器系試験
心筋梗塞・高血圧・不整脈 他
- 感染試験
各種細菌・真菌・ウイルス
- 代謝系試験
動脈硬化・糖尿病・高脂血症
肥満 他
- 肝・腎・泌尿器系試験
肝障害・腎炎・頻尿・腎不全 他
- 消化器系試験
潰瘍・痔・便秘・下痢・大腸炎 他
- 炎症・アレルギー試験
アトピー性皮膚炎・花粉症・喘息
関節炎・創傷 他

安全性試験

- 単回投与毒性試験
- 反復投与毒性試験
- 生殖発生毒性試験
- 遺伝毒性試験
- 安全性薬理試験 コアバッテリー・フォローアップ
- 局所刺激性試験
- 抗原性試験
- 皮膚感作性試験
- 皮膚光感作性試験
- 溶血性試験
- 細胞毒性試験
- 埋植試験
- 血栓形成試験

株式会社日本バイオリサーチセンター

〒501-6251 岐阜県羽島市福寿町間島6丁目104番地
TEL 058-392-6222(代表) FAX 058-392-1284 <https://www.nbr.co.jp/>



Communications

映像・音響・ICTで、ビジネスを変え、社会を変える。

講義室マルチメディアシステム／遠隔講義システム／パソコン教室／語学演習システム(CALL)／電子黒板システム／タブレットPC／テレビ会議システム／会議・講義システム／同時通訳システム／大型マルチディスプレイ／映像配信システム／監視カメラシステム／ハイビジョン機器／デジタル映像機器／映像スクリーン／ホール音響システム／非営放送システム／施設内放送システム／プロオーディオ機器／印刷機・オフィスワーク機器／映像・デジタルコンテンツ／映像ソフト企画制作／映像音響機器レンタル



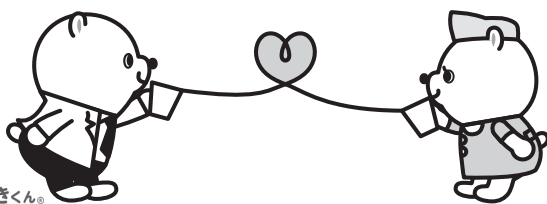
本社ビル

教育産業株式会社

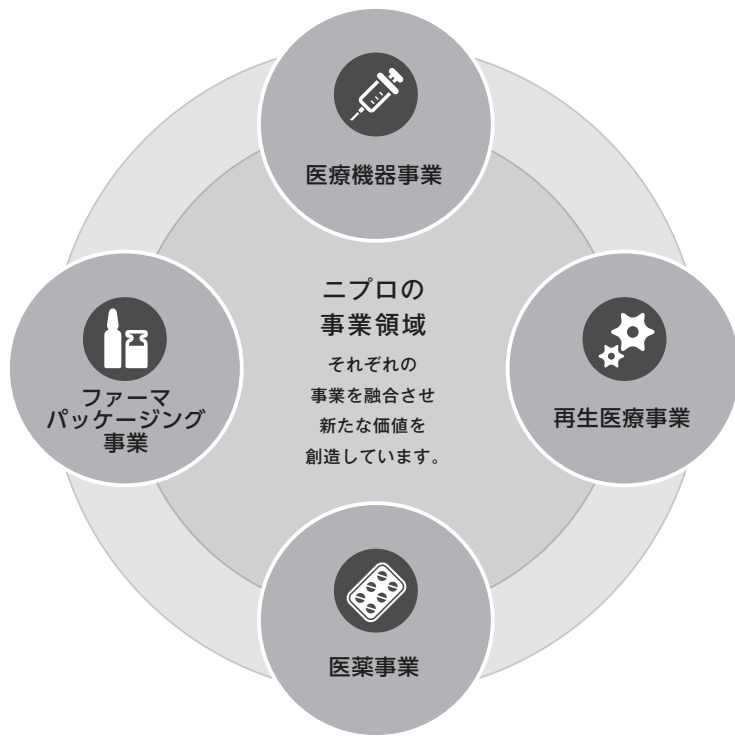
本社：名古屋市中区丸の内三丁目18番28号 〒460-0002 TEL (052) 971-3011
営業所：東京・静岡・浜松・豊橋・岡崎・豊田・岐阜・三重
URL：<https://ksg.co.jp/>

すべての いのちに、 よろこびを。

私たちは、これからも大切な「健康」を支える製品と技術を提供し世界中の人々の豊かな暮らしを支えています。



げんきくん。



(資料請求先)

ニプロ株式会社

大阪市北区本庄西3丁目9番3号
<https://www.nipro.co.jp/>

医療機器についてのお問い合わせ
(医療機器情報室)
☎0120-226-410

医薬品についてのお問い合わせ
(医薬品情報室)
☎0120-226-898

2022年10月作成 (KI)
[審2210194311]



市民公開講座

愛知の発酵食品の魅力

健康と美食と文化から考える

2023年6月25日(日)

10:30 ~ 11:30 (開場10:00)

講師 **加藤 雅士 教授**
(名城大学情報センター長・農学部)


会場 **名城大学八事キャンパス
ライフサイエンスホール**

後援 **NPO法人医薬品適正使用推進機構**



講師の加藤雅士教授が愛知の酒造メーカーと製造した大学発ブランド「華名城(はなのしろ)」

お問い合わせ先

第143回 日本薬理学会近畿部会 市民公開講座事務局 
Tel: 052-741-6022 E-mail: kinki143-office@umin.ac.jp

新1号館7階
ライフサイエンスホール
入って右手奥にございますエレベーターにて、7層までお越しください。

アクセス

- ◆ 地下鉄舞鶴線「八事」駅
- ◆ 地下鉄名城線「八事」駅
- ※ ◎番出口より徒歩約7分



会場に駐車場のご用意がありません
公共交通機関を利用しておいでください

たくさんのお申込みを
お待ちしております♪



内容の詳細はこちら



参加費は**無料**です
参加フォームからお申し込みください
<https://forms.gle/VuEzc2PcmHK7aMsq5>



第 143 回日本薬理学会近畿部会 プログラム・要旨集

部会長 野田 幸裕

副部会長 平松 正行

事務局 吉見 陽、間宮 隆吉

連絡先 名城大学薬学部・大学院薬学研究科 病態解析学 I

〒468-8503 名古屋市天白区八事山 1505

E-mail : kinki143-office@umin.ac.jp

URL : <https://pharmacology.pupu.jp/143kinki/>

TEL : 052-741-6021 / 6022

FAX : 052-741-6023

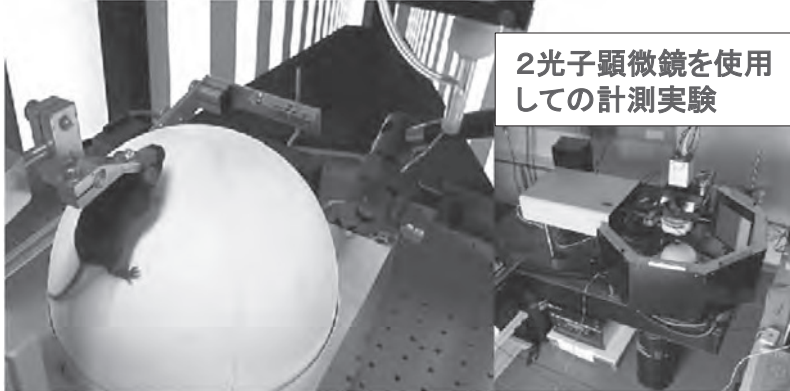
PHENOSYS

Automation Technology for Behaviour Analysis

Virtual Reality - Jet Ball

TFT Surround Monitor

最強のバーチャルリアリティを提供する実験装置です

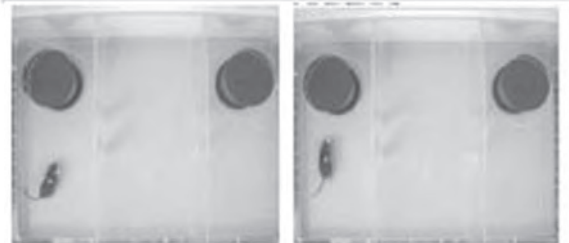


2光子顕微鏡を使用
しての計測実験

最新のテクノロジーと高次元で統合する新しい実験を提供します。
Consciousな状態で高次脳機能のモニタリングがおこなえます。
電気生理実験やオプトジェネティクスとの併用が可能です。

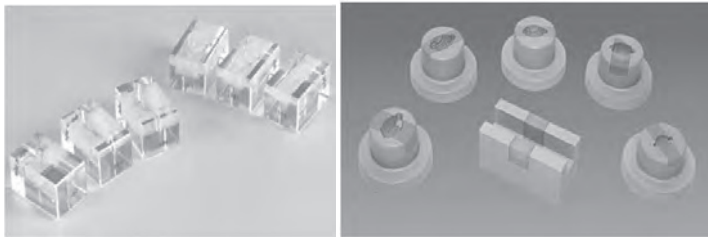
3-CHAMBERED SOCIAL TEST CAGE

社会性行動実験ケージ



脳・臓器用スライサー Brain Matrices

(ラット・マウス・ネコ・イヌ・サルなど)



マウス用 ワイヤレス運動量 計測システム (無線式)



EthoVision エソビジョンシステム XT

各種迷路ケージにマルチ対応

オブジェクトへの接触が明確に計測できます

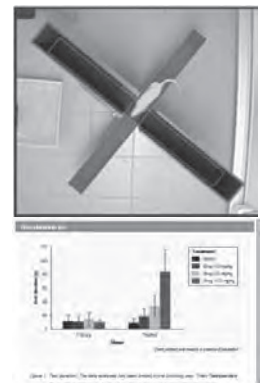


各種実験迷路ケージのご用意もできます

ANY-maze™ Video Tracking System



ANYmazeは、すぐれた追跡力と解析機能を持ったソフトウェアです...そして低価格を実現しました。



BSi BrainScience・idea.Co.,Ltd.

株式会社 ブレインサイエンス・イデア

資料ご請求は e-mail : info@brain-si.com

本 社 ■ 大阪市淀川区西中島 6-7-8 大昭ビル 3F
TEL : 06 (6307) 7311 e-mail : info@brain-si.com
支 店 ■ 埼玉県八潮市大瀬 3 6 6-1 B 1 0 2
TEL : 048 (951) 1781 e-mail : info@brain-si.com

