



第73回

日本薬理学会北部会

プログラム・抄録集
Program/Abstracts

ハイブリッド
開催
北海道科学大学
オンライン

部会長:佐藤 久美

(北海道科学大学 薬学部 薬理学分野 教授)

日時

2022年9月18日(日)
9時25分～17時10分

会場

ハイブリッド開催

北海道科学大学 A棟
〒006-8585 札幌市手稲区前田7条15丁目4-1



ご挨拶

日本薬理学会の皆様におかれましては、益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

2022年は、3月に開催された第95回年会から第146回関東部会、第141回近畿部会、第73回北部会、第75回西南部会、第142回近畿部会、そして第96回年会をゴールとして、バトンを渡していく”Pharmacology Year of Japan 2022”という記念すべき「薬理学の特別な1年」となっております。この特別な年に部会長を務めさせていただくことを大変光栄に思います。

コロナ禍が開催までに一定の収束を迎えていることを願うばかりですが、学会間近にどのような状況となっても、皆様が混乱なく参加いただけるようハイブリッド方式での開催といたしました。既に参加登録されている皆様も当日、オンサイト、リモートのどちらの方式で参加されても結構です。

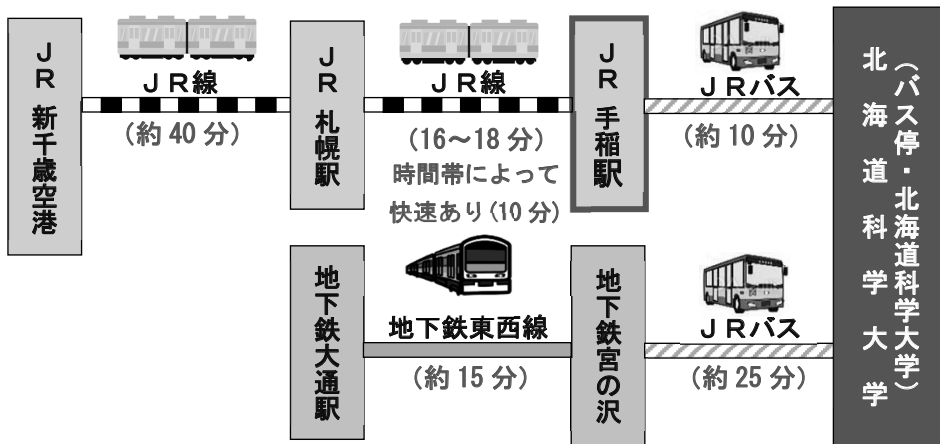
本会は全て一般演題ですが、若い研究者を対象とした例年通りの優秀発表賞の選考に加え、受賞者の中から最優秀発表賞1名を選出し、第96回年会で実施される特別企画に第73回日本薬理学会北部会代表者として推薦いたします。発表に対する積極的なご討論、フィードバックをどうぞよろしくお願いいたします。

多くの皆様にご参加して頂き、北部会ならではの活発なディスカッションで盛会となりますようご協力のほどお願い申し上げます、ご挨拶とさせていただきます。

第73回 日本薬理学会北部会
部会長 佐藤 久美
北海道科学大学薬学部薬理学

●オンサイトで参加の皆様へ

交通機関



貸切バス(無料) 手稲駅 ⇄ 大学間 朝2便、学会終了後2便のみ運行。

学会貸切バス(定員60名)は、1台で往路2便、復路2便の運行になります。満車になった場合、路線バス(有料)での来学をお願いすることがありますので、予めご了承下さい。



往路 JR札幌駅(小樽行き、ほしみ行き、手稲行き) → 手稲駅下車 JR時刻表検索QRコード

JR 札幌発	JR 手稲着	学会貸切バス 手稲駅北口→科学大学 路線バス乗場付近で乗車 スタッフがご案内します。 (所要10分)	JR路線バス 手稲駅北口→科学大学 JR降車～バス乗場まで3~5分 (所要10分)	JR路線バス 地下鉄宮の沢→科学大学 (所要25分)
7:45	8:02		8:10	7:38
7:51	8:07			
7:59	8:15			
8:05	8:23	8:30		
8:12	8:30		8:36 (貸切りバスが満車の場合、 こちらをご利用ください。)	
8:17	8:33			8:15
8:25	8:41			
8:30	8:48			
8:35	8:51	8:55		
8:43	8:58		9:10 (貸切りバスが満車の場合、 こちらをご利用ください。)	

復路

学会貸切バス 科学大学→手稲駅	JR路線バス 科学大学→手稲駅北口	JR路線バス 科学大学→地下鉄宮の沢
17:10頃(学会終了後)	17:20	17:06
17:30頃	17:50	18:06

路線バス JR手稲駅北口3番乗場(科学大学線[循環手48]) → 「北海道科学大学」下車(約10分)

1時間に2便程度しか運行していません。

バス時刻表QRコード

手稲駅→科学大学

科学大学→手稲駅



タクシー：手稲駅北口から所要時間約7分(約1,100円)

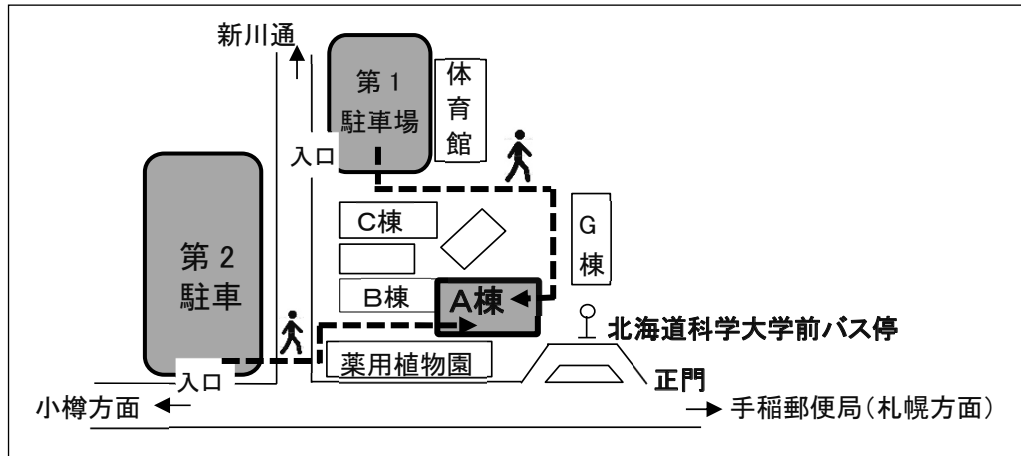
徒歩：20~25分

会
住

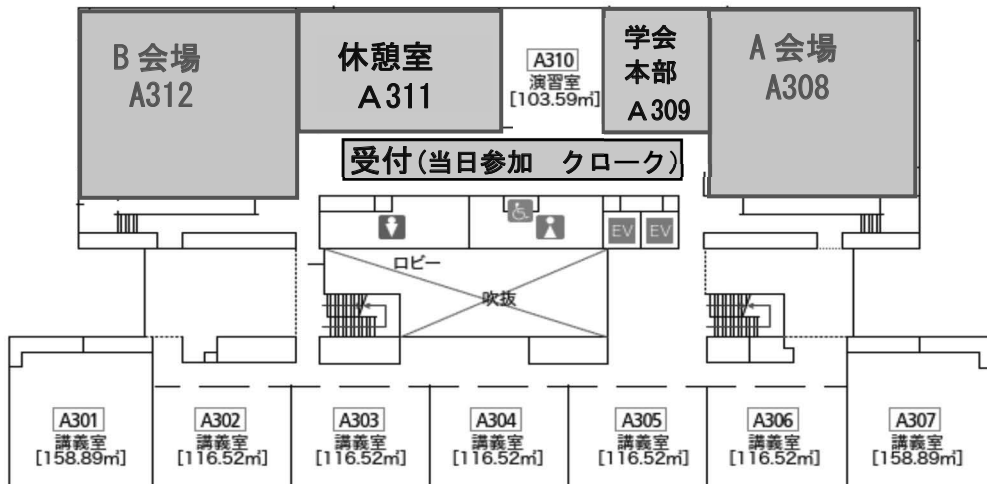
場：北海道科学大学 A棟3階 A会場（A308）・B会場（A312）
所：札幌市手稲区前田7条15丁目4-1



駐車場（無料）をご用意しております（第1・第2駐車場）



会場フロアー A棟3階



休憩室 3階 A311 お飲み物などをご用意しております。
1階 HUS テラス（塔時計向い） 飲料水自販機のみ

昼食・自販機について

北部会HP「近隣飲食店案内」をご覧ください。持参された昼食などは、A棟1階塔時計向いにあるHUSテラス(食堂)でお召し上がりになれます。

当日、大学食堂・大学内コンビニは営業していません。

飲料水の自販機は、HUSテラスと4階の学会会場側方向の廊下にあります。

クロークについて

学会受付で8:30から学会終了後まで、随時ご利用できます。貴重品のお預けはご遠慮下さい。

コロナ感染症予防対策について

本会では、下記のように、新型コロナウイルス感染拡大防止対策に準拠した運営を行います。

1. 事前参加登録による、参加人数・参加予定者情報の把握、当日受付の混雑緩和
2. 講演会場席数の削減(収容定員の50%遵守とサテライト会場の設置による混雑緩和)
3. 会場入口での消毒・検温をお願いいたします。体調のすぐれない方は現地でのご参加はお控え下さい。
4. 運営スタッフの日次検温の実施
5. 参加者のマスク着用、スタッフのマスク(必要部署でのフェイスシールド)着用の厳守
6. 会場各所に手指消毒剤の設置
7. 講演会場の換気徹底、マイク、発表機材(マウス、キーボード)の発表者ごとの消毒の徹底

当日参加

A棟3階「学会受付」で参加登録をお願いいたします。

学内無線LANのご案内

eduroamをご使用以外の方で、無線LANのご使用を希望される方は、学会受付で無線LAN受付表にお名前を記載いただいた上、ID・PWカードをお渡しいたします。

プログラムの配付

郵送を希望されなかった方は、受付けでプログラムをお受け取り下さい。抄録は、デジタルのみです。

●演者の皆様へ

リモート参加の皆様は、部会HPの「演者・座長の方へのご案内」も予めご覧ください。

発表準備

1. 発表ならびに討論は、Zoomウェビナーで行ないます。事前にZoomアプリをインストールして下さい。既にインストール済の方は、最新バージョンであることを確認して下さい。
2. 発表スライドは、Microsoft PowerPointで作成下さい。
 - ・1枚目のスライドに、演題、所属、および発表者名を明記してください。
 - ・2枚目にCOIに関するスライドを入れてください(日本薬理学会HP内の「学術集会発表者のCOI自己申告について」をご参照下さい)。
 - ・発表用のスライドは4:3(標準)または16:9(ワイド画面)で作成をお願いします。
 - ・発表スライドに音声付き動画を使用することは可能です。ただし、動画は多くの帯域幅を使用するため視聴する環境によりスムーズに動かない場合があることをご了承下さい。
3. 発表スライドは、前日の午後15時までにWEB発表スライドデータ受付システムにて送付ください。
4. 発表時間: 発表 9分、討論 3分(西宮機能系基礎医学研究助成基金受賞講演 発表 12分、討論 3分)

発表当日

【On-Site 発表】

1. 会場左手前方の次演者席にご着席ください。
2. スタッフがマイク・ビデオon/off、スライド画面共有の操作をいたします。スタッフによるスライド画面共有後は、皆様でスライド操作を行なっていただきます。計時スライドで時間を計時しますので、ご自身でご確認のうえ、発表時間が大きく延長しないようご協力をお願いいたします。

【Remote 発表】

1. 講演開始の15分前にはZoomウェビナーの招待状(パネリストURL)から入室して下さい。入室時はマイクをON、カメラをONにして下さい。
2. 予め発表スライドをPC上で開いておき、Zoomの「画面を共有」からスライドを共有して下さい。
3. 計時スライドで時間を計時しますので、ご自身でご確認のうえ、発表時間が大きく延長しないようご協力をお願いいたします。

●質疑応答の方法

【On-Site 参加者】

1. 質疑応答の時間になりましたら、会場前方に用意した質疑用マイクの前にお並びください。

【Remote 参加者】

1. 質疑応答の時間になりましたら、Zoomの「手を挙げる」ボタンを押してください。座長に指名された方は、マイクのミュートを解除し、所属先・氏名を名乗ってからご発言ください。「手を挙げる」を押した後は「手を降ろす」にボタン表示が切り替わりますので、必要に応じて操作してください。「Q&A」に質問を記載されても結構です。
2. 質問の採用・順番については、座長に一任されます。また、時間等の都合上、すべての質問に対応できない場合がございます。予めご了承ください。

●座長の皆様へ

【On-Site 座長】

1. セッション開始 約15分前までに会場右手前方の次座長席にご着席ください。
2. 時間になりましたら、マイクON、カメラONにして頂き、演者の紹介、講演タイトルの読み上げをお願いします。
3. 講演が開始されましたらマイクOFF、カメラOFFにし、質疑応答の際に再びマイクON、カメラONにしてください。
4. 発表が終了しましたら、
 - ① 座長『ご質問・コメント等がある方は、フロアーの方は、前方マイクにお並び下さい。リモートでご参加の方は、「手を挙げる」または、「Q&A」に記載をお願いいたします。』
 - ② 座長は、参加者ウインドウの「パネリスト」「視聴者」の両方、Q&Aウインドウのチェックをお願いいたします。今回、チャットは使用いたしません。画面操作につきましては、HP「演者・座長へのご案内」の『座長の皆様へ(2)「セッション進行・質疑応答2」』と『座長の皆様へ(3)「質問者指名の方法」』を予めご一読下さい。
 - ③ 複数の質問者がいる場合
座長『複数の質問者がいらっしゃいます。順次指名させていただきますのでそのままお待ちください。』質問の採用順につきましては、座長に一任いたします。
5. 計時スライドで時間を計時しますので、各演題についての質疑応答が活発に行われますよう、また、

発表時間が大きく延長しないよう、時間的なご配慮をよろしくお願いいたします。

6. 担当セッション後に視聴者として参加する場合は、視聴者用URLよりログインし直してください。

【Remote 座長】

1. ログインいただく「パネリストURL」を開催1週間前頃にメールでご連絡いたします。URLはセッション毎に異なりますので、兼務される方はご注意ください。
2. 講演開始の15分前にはZoomウェビナーの招待状(パネリストURL)から入室して下さい。入室時はマイクをON、カメラをONにして下さい。
3. 以降は、前記の【On-Site 座長】3. ~6. と同様に進行して下さい。

●優秀発表賞審査員の皆様へ

審査方法、審査結果提出方法など詳細は、直接メールでご案内いたします。

●優秀発表賞について

閉会式の際にA会場にて表彰を行いません。若手及び学生対象の優秀発表賞(3名程度)の中で最も高得点であった方を第96回年会で実施される「PYJ2022企画2022年最優秀発表賞シンポジウム」に代表演者として推薦いたします。

●学術評議員の皆様へ

12:30~13:30の予定で開催いたします。

【On-Site 参加者】

12時00以降から、学会受付で評議員会受付を行いません。必ず、受付をお願いいたします。

【Remote 参加者】

当日ログインいただく「学術評議委員会 URL」を開催1週間前頃にメールでご連絡いたします。

●薬理学エデュケーターポイント申請・日本薬剤師研修センターの研修受講単位

【On-Site 参加者】

午前及び午後最後のセッション終了後、A・B会場及び学会受付前に紙のQRコードを掲示いたします。

【Remote 参加者】

午前最初セッション、午前最後のセッション及び午後最後のセッション終了間際(10:40、12:20、16:30頃)の3回に分けて、「デジタル出席証明書」を各会場のチャットにて配信いたします。

●日本薬剤師研修センターの研修受講単位

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。

単位を希望される方は、事前にPECSへのご登録をお済ませください。

認定単位を希望される方は、北部会HPをご覧ください。

プログラム

QR コードから抄録を閲覧できます

第73回 日本薬理学会北部会

9月18日 (日)

	A会場 (A棟3階 A308)	B会場 (A棟3階 A312)
9:00		
	9:25 開会式	
10:00	9:30-10:42 優秀発表賞候補演題 A01~A06	9:30-10:30 優秀発表賞候補演題 B01~B05
11:00	10:42-11:30 一般演題 A07~A-10	10:30-11:30 優秀発表賞候補演題 B06~B10
12:00	11:45-12:21 一般演題 A11~A13	11:45-12:21 一般演題 B11~B-13
13:00	12:30-13:30 学術評議員会	
14:00	13:40-14:28 一般演題 A14~A17	
15:00	14:28-15:16 一般演題 A18~A21	13:40-16:40 次世代薬理学セミナー
16:00	15:30-16:30 西宮機能系基礎医学研究助成基金 受賞演題 A22~A25	
17:00	16:40-17:10 西宮機能系基礎医学研究助成基金受賞式 第73回北部会優秀発表賞表彰式・閉会式	

9:30-10:42

優秀発表賞候補演題



座長：

大村 優（北海道大学 大学院医学研究科 神経薬理学）

A01

記憶課題における結節乳頭核ヒスタミン神経細胞の活性化

9:30-9:42

○高村 侑希¹、西村 京華¹、人羅（今村）菜津子^{1,2}、南 雅文¹、野村 洋^{1,3}

¹北海道大・院薬・薬理学研究室、²熊本大・院生命科学、³名古屋市立大・院医・認知機能病態学寄附講座

A02

行動薬理学的手法を用いた各種起痒物質誘発性掻痒に対する新規ガバペンチノイドの鎮痒効果検討

9:42-9:54

○堀 圭汰¹、澤幡 雅仁²、久米 利明²、歌 大介²

¹富山大・院医薬・応用薬理学、²富山大・院医薬・応用薬理学

A03

神経変性疾患における^[18F]SMBT-1のミスフォールディングタンパク質代替のバイオマーカーとしての有用性

9:54-10:06

○横山 裕香^{1,2}、原田 龍一³、清水 悠暉^{1,2}、石川 洋一²、岩田 錬²、工藤 幸司⁴、荒井 啓行⁴、谷内 一彦⁵、岡村 信行⁶、古本 祥三^{1,2}

¹東北大・院薬・分子動態解析学分野、²東北大・CYRIC・核薬学研究部、³東北大・院医・機能薬理学分野、⁴東北大・加齢医学研究所・認知症治療薬開発研究部門、⁵東北大・院医、⁶東北医科薬科大・医・薬理学

A04

PAC1受容体拮抗薬PA-81004はOxaliplatin誘発性冷的アロディニアに対し優れた予防効果を示す

10:06-10:18

○足原 佑弥¹、斎藤 弘樹²、宮田 篤郎²、栗原 崇²、高崎 一郎¹

¹富山大・院医薬理工・生体情報薬理、²鹿児島大・院医歯・生体情報薬理

A05

海馬アストロサイトの形態に対する α_2 -アドレナリン受容体作動薬デクスメトミジンの効果

10:18-10:30

○四月朔日 周¹、森本 康平²、北野 泰佑³、江口 遼太²、乙黒 兼一²

¹北海道大・獣医・薬理、²北海道大・院獣医・薬理、³北里大・院獣医・生化

A06

睡眠研究への爬虫類導入の試み

10:30-10:42

○羽鳥 聖七、山口 翔、松井 双葉、周 至文、乗本 裕明

北海道大・医・細胞薬理学教室

10:42-11:30

一般演題



座長：

歌 大介（富山大学大学院医学薬学研究部 応用薬理）

A07 視交叉上核の体内時計光同調シグナル応答に対するラクトフェリンの増強作用の解析

10:42-10:54

○守屋 孝洋、高津 麻衣、佐藤 可那江
奥羽大・薬

A08 吸入麻酔薬の感受性に対する環境因子の影響

10:54-11:06

○堀江 悟¹、海老澤 春佳¹、中村 和果奈¹、船本 南¹、上村 舞¹、迫田 翔太郎²、村上 賢²、山崎 淳平³、中村 紳一朗¹、塚本 篤士¹
¹麻布大・獣医・実験動物学研究室、²麻布大・獣医・分子生物学研究室、³北海道大・院獣医・附属動物病院

A09 ヒスタミン代謝酵素阻害剤メトプリンの行動薬理学的検討

11:06-11:18

○吉川 雄朗¹、長沼 史登^{1,2}、長谷 茜音¹、谷内 一彦³、中村 正帆^{1,2}
¹東北大・院医・機能薬理、²東北医科薬科大・医・薬理、³仙台白百合女子大学

A10 形質膜に局在するTASAK-3と細胞増殖の関連性

11:18-11:30

○野呂田 郁夫¹、紺野 義浩^{1,2}、柳谷 健太¹、佐藤 海都¹、千葉 彩乃¹、小原 祐太郎¹、石井 邦明¹
¹山形大・医、²山形大・医・放射線医学

11:45-12:21

一般演題



座長：

天野 大樹（北海道大学 大学院薬学研究院 薬理）

A11 Midnolinの作用機序解明を目指した、結合タンパク質の探索と機能解析

11:45-11:57 ○千葉 彩乃、加藤 千聖、野呂田 郁夫、石井 邦明、小原 祐太郎
山形大・医・薬理学講座

A12 うつ病における海馬オレキシン受容体の関与

11:57-12:09 ○鹿内 浩樹^{1,2}、進藤 つぐみ¹、尾崎 和音¹、馬淵 莉穂¹、中井 慎一¹、大橋 敦子¹、
泉 剛^{1,2}
¹北海道医療大・薬・薬理学、²北海道医療大・先端研究推進センター

A13 プロポリスによる認知症既存薬との併用効果

12:09-12:21 ○森口 茂樹¹、稲垣 良¹、福永 浩司²
¹東北大・院薬・医薬品開発研究センター、²東北大・院薬・先進脳創薬講座

13:40-14:28

一般演題



座長：

町田 拓自（北海道医療大学 薬学部 病態生理）

A14 長期粉末食飼育誘発便秘様症状の発現メカニズムと咀嚼運動負荷トレーニングによる効果

13:40-13:52

○八百板 富紀枝¹、伊藤 佳佑¹、鶴野 萌¹、渡辺 美穂¹、土谷 昌広²、丹野 孝一¹
¹東北医科薬科大・薬、²東北福祉大・看護

A15 CD38の阻害は筋再生を促進する

13:52-14:04

○夜久 圭介¹、Allah Nawaz¹、中川 崇^{1,2}
¹富山大・医・分子医科薬理、²富山大・未病研究センター

A16 骨形成における膜裏打ちタンパク質 4.1G の役割

14:04-14:16

○斎藤 将樹¹、森 優²、齊藤 百合花³、寺田 信生⁴
¹東北大・院医・分子薬理、²東北大・院医・整形外科、³帝京科学大・医学教育センター、⁴信州大・院医理工・保健

A17 マウスモデルを用いた桑葉粉末の脂肪肝、NASHに対する予防効果の検討

14:16-14:28

○若命 浩二、清水 希光、工藤 亜子、小松 健一
北海道科学大・薬・薬理学分野

14:28-15:16

一般演題



座長：

千葉 彩乃（山形大学 医学部 薬理学）

- A18** mTOR阻害薬エベロリムスは、ドキソルビシンによる心筋細胞のアポトーシスとミトコンドリア障害を抑制する
14:28-14:40 ○菅野 秀一、蓬田 伸、原 明義
東北医科薬科大・薬
- A19** ドキソルビシンによる臓器毒性はニコチンアミド・モノヌクレオチドにより軽減する
14:40-14:52 ○久野 篤史、細田 隆介、岩原 直敏、野島 伊世里、嵯峨 幸夏、齊藤 圭司
札幌医科大・医
- A20** ラットにおけるAnaphylaxis誘導時のST-segment上昇に対するSuramin投与タイミングによる影響
14:52-15:04 ○加納 誠一郎、加渡 規倫、仲田 勝哉、佐竹 祐香、小屋松 晴日、大川 祥
北海道科学大・薬・生命科学
- A21** 血管平滑筋細胞の増殖・遊走におけるTRIB2の機能的役割
15:04-15:16 ○高栗 郷、石坂 怜菜、牧 昇汰、佐藤 久美
北海道科学大・薬・薬理

15:31-16:19

西宮機能系基礎医学研究助成基金受賞演題



座長：

若森 実（東北大学 大学院歯学研究科 歯科薬理）

A22

恐怖記憶形成におけるKATPチャンネルのメカニズム解明

15:31-15:43

○稲垣 良¹、福永 浩司²、森口 茂樹¹

¹東北大・院薬・医薬品開発研究センター、²東北大・院薬・先進脳創薬講座

A23

N-アセチル基転移酵素 Shati/Nat8l の中枢神経機能解析 - 背側線条体における
ストレス感受性への寄与 -

15:43-15:55

○宮西 肇¹、村松 慎一^{2,3}、新田 淳美¹

¹富山大・院医薬・薬物治療学、²自治医科大・オープンイノベーションセ・神経遺伝子治療、
³東京大・医科学研・遺伝子・細胞治療セ

A24

報酬と懲罰予測が対立する条件下における行動選択の神経基盤

15:55-16:07

○竹内 雄一

北海道大・院医薬・薬理学

A25

機械刺激を受けた歯根膜細胞から産生されるWnt5aによる三叉神経節細胞の分
化作用の解明

16:07-16:19

○高橋 かおり¹、吉田 卓史²、中村 卓史¹、若森 実¹

¹東北大・院歯、²帝京平成大・薬

9:30-10:30

優秀発表賞候補演題



座長：

高栗 郷（北海道科学大学 薬学部 薬理学）

- B01** **アンジオテンシン変換酵素2様酵素B38-CAPによるCOVID-19急性肺傷害の治療効果**
9:30-9:42 ○山口 智和¹、星崎 みどり^{1,2}、湊 隆文¹、菰澤 悟³、浅賀 正充⁴、内海 大知⁴、安 健博¹、永田 諭志⁵、鎌田 春彦⁶、神谷 亘⁷、河岡 義裕⁸、保富 康宏⁴、今井 由美子²、久場 敬司¹
¹秋田大・院医・分子機能学・代謝機能学、²医薬基盤・健康・栄養研・感染症態制御、³国際農研・生物資源・利用領域、⁴医薬基盤・健康・栄養研・霊長類、⁵医薬基盤・健康・栄養研・抗体デザイン、⁶医薬基盤・健康・栄養研・バイオ創薬、⁷群馬大・院医・生体防御学、⁸東大・医科学研・ウイルス感染
- B02** **心肥大モデルにおける細胞接着因子ギセリン/CD146の発現制御機構の解析**
9:42-9:54 ○小原 真美¹、佐藤 幸子¹、高橋 公美¹、近藤 ゆき子¹、ハサン アリフ ウル¹、弘瀬 雅教²、那谷 耕司³、平 英一¹
¹岩手医科大・医・薬理 情報伝達医学、²岩手医科大・薬・病態薬理 分子細胞薬理学、³岩手医科大・薬・病態薬理 臨床医化学
- B03** **局所麻酔薬メピバカインの末梢における血管収縮作用機序の検討**
9:54-10:06 ○齋藤 良介^{1,2}、田中 夏幹²、益見 厚子¹、池田 哲朗²
¹青森大・薬・分子薬理、²青森大・薬・病態分子薬理
- B04** **2型糖尿病の心臓におけるミトコンドリア型サーチュインSIRT3の役割**
10:06-10:18 ○矢野 雅貴、谷口 祥貴、細田 隆介、岩原 直敏、久野 篤史
札幌医科大・医・薬理学講座
- B05** **Sec16のリン酸化による小胞体出芽部位ERESの形成制御機構**
10:18-10:30 ○前田 深春、小松 幸恵、齋藤 康太
秋田大・院医

10:30-11:30

優秀発表賞候補演題



座長：

中村 卓史（東北大学 大学院歯学研究科 歯科薬理）

- B06** Duchenne 型筋ジストロフィーの骨格筋では転写因子 TFEB の活性低下によりオートファジーが障害される
10:30-10:42
○中島 龍汰、細田 隆介、久野 篤史
札幌医科大・医・薬理学講座
- B07** 骨格筋における SIRT1 の活性化はオートファジー活性を維持して加齢によるサルコペニアを改善する
10:42-10:54
○細田 隆介、久野 篤史、中島 龍汰、岩原 直敏、野島 伊世里
札幌医科大・医
- B08** 乳がんの腫瘍形成におけるピルビン酸デヒドロゲナーゼ-E1 β (PDH-E1 β) の機能解明
10:54-11:06
○小林 之乃、中山 恒
旭川医科大・医・薬理学講座
- B09** 大腸がんを標的した新規抗 EpCAM モノクローナル抗体の樹立
11:06-11:18
○李冠傑¹、鈴木 裕之¹、金子 美華²、加藤 幸成^{1,2}
¹東北大・院医・分子薬理学、²東北大・院医・抗体創薬研究分野
- B10** 小腸セロトニン合成系に対するナファモスタットの薬理作用は用量に依存しない
11:18-11:30
○山本 隆弘¹、町田 拓自¹、丹野 智歩¹、長谷部 志織¹、田村 舞雪¹、平出 幸子¹、
浜上 尚也²、飯塚 健治¹
¹北海道医療大・薬・病態生理、²北海道医療大・薬・衛生薬学

11:45-12:21

一般演題



座長：

鈴木 裕之（東北大学 大学院医学系研究科 分子薬理）

B11 Development of Monoclonal Antibody 281-mG_{2a}-f Against Chinese/golden Hamster Podoplanin

11:45-11:57

○鈴木 裕之¹、李冠傑¹、金子 美華²、加藤 幸成^{1,2}

¹東北大・院医・分子薬理学分野、²東北大・院医・抗体創薬分野

B12 CDK8/19 阻害薬 BRD6989 によるマクロファージ arginase-1 発現増強機構

11:57-12:09

○水野 夏実、志賀 咲紀、柳川 芳毅

北海道医療大・薬

B13 空間的トランスクリプトームを用いた扁平上皮癌転移機序の解明

12:09-12:21

○安 健博¹、長岐 雄志²、星崎 みどり^{1,3}、山口 智和¹、久世 裕太⁴、今井 由美子³、
本山 悟²、鈴木 穰⁴、久場 敬司¹

¹秋田大・院医・分子機能学・代謝機能学講座、²秋田大・院医・地域がん医療学講座、³医薬基盤・健康・栄養研、⁴東京大・大学院新領域創成科学研究科・メディカル情報生命専攻生命システム観測分野

薬理学エデュケーター認定制度指定企画

若手薬理学研究者の育成と結集を目指す



次世代薬理学セミナー

2022 in 札幌

プログラム

次世代神経薬理学の最前線

座長：長沼 史登（東北医科薬科大学医学部）
川畑 伊知郎（東北大学大学院薬学研究科）

統合失調症GABA仮説に基づく動物モデルと妥当性評価指標 -ガンマオシレーションとスピンドル波-

三輪 秀樹（国立精神・神経医療センター精神保健研究所）

終脳および橋延髄のNALCNはレム睡眠抑制において異なる役割を持つ

藤山 知之（筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構）

視床下部MCH神経によるエネルギー恒常性制御

伊澤 俊太郎（マックスプランク代謝研究所）

認知症によりそう脳科学

福永 浩司（BRIファーマ株式会社）

疾患関連相分離タンパク質を標的としたペプチドバインダーの設計法の開発

鎌形 清人（東北大学多元物質科学研究所）

レビー小体病の新規創薬戦略と治療薬開発

川畑 伊知郎（東北大学大学院薬学研究科）

開催情報

2022年9月18日（日）13:40～16:40

北海道科学大学A棟

ハイブリッド開催（第73回日本薬理学会北部会と同時開催）

【参加登録】

第73回日本薬理学会北部会参加者はどなたでも参加費無料でご聴講いただけます。北部会に参加されない薬理学会会員は、必ず会員システム（JPS Online）より事前参加登録を行なってください。（参加費無料/オンライン）

【薬理学エデュケーター認定制度ポイント】

次世代薬理学セミナー参加ポイントが付与されます（北部会参加ポイントと重複して申請された場合は、いずれか一方の参加ポイントのみ付与されます）。

<http://angesjps.umin.jp/index.html>

抄録集

記憶課題における結節乳頭核ヒスタミン神経細胞の活性化

○高村 侑希¹、西村 京華¹、人羅(今村) 菜津子^{1,2}、南 雅文¹、野村 洋^{1,3}

¹北海道大・院薬・薬理学研究室、²熊本大・院生命科学、³名古屋市立大・院医・認知機能病態学寄附講座

【目的】

中枢神経系におけるヒスタミンは、主に結節乳頭核 (TMN) で産生され、学習・記憶のほか、睡眠・覚醒、摂食、神経内分泌の調節などに関与している。これまでに、私たちは、ヒスタミンH₃受容体逆アゴニストによるヒスタミン神経系の活性化が、時間経過により忘れてしまった記憶の想起を増強させることを明らかにした。しかし、記憶・学習に伴ってヒスタミン神経がどのように活性化するかは不明である。本研究では、ファイバーフォトメトリー法を用いて、様々な刺激を与えた時のヒスタミン神経の活動を測定することで、どのような刺激がヒスタミン神経を活性化させるのかを調べた。

【方法】

ヒスタミン神経選択的にCreリコンビナーゼを発現するHDC-CreマウスとCre依存的に目的遺伝子を発現させるAAVベクターを用いて、TMNヒスタミン神経に蛍光Ca²⁺センサーGCaMP6sを導入した。TMN上部に光ファイバーを埋め込み、光ファイバーを介して励起光を照射し、同じ光ファイバーから蛍光検出を行うことでヒスタミン神経の活動を計測した。物体、音、スクロース水 (報酬刺激)、Air puff (嫌悪刺激) を提示した際、および、音の提示と報酬の条件づけ時のヒスタミン神経の活動を計測した。

【結果・考察】

マウスが新規物体を探索する時にヒスタミン神経の活動が上昇し、その活動は探索を重ねるごとに減少した。また、音や報酬刺激、嫌悪刺激などの様々な生理的刺激を提示したときにヒスタミン神経活動が増加することが明らかになった。ヒスタミン神経は新規の刺激に応答して活動を上昇させ、記憶形成を調節する可能性が考えられる。また、音の提示と報酬の条件づけを行うと、音の提示によって報酬記憶を想起する際に、音単独の提示と比較してヒスタミン神経の活動が増加した。このヒスタミン神経の活性化が記憶想起の促進に寄与している可能性が考えられる。

行動薬理学的手法を用いた各種起痒物質誘発性搔痒に対する新規ガバペンチノイドの鎮痒効果検討

○堀 圭汰¹、澤幡 雅仁²、久米 利明²、歌 大介²

¹富山大・院医薬・応用薬理学、²富山大・院医薬・応用薬理学

【目的】 痒みは「掻きたいという衝動を引き起こす感覚」であり、不快感や不安を伴う。痒みを引き起こす要因の一つに各種痒みメディエーターが挙げられる。慢性搔痒において、これらの物質が関与する痒み情報伝達経路は数多く存在している。そのため、個々の経路を標的とした既存の治療薬による奏功例は数少なく課題となっている。これら痒みの情報伝達経路はヒスタミン依存性、非ヒスタミン依存性の経路に大別され、いずれの経路でも主にC線維を介して情報が伝達される。C線維には電位依存性Ca²⁺チャネル $\alpha_2\delta$ サブユニットが発現していることが知られており、これを標的とする新規ガバペンチノイドであるミロガバリンは鎮痒薬として応用できる可能性がある。そこで本研究では各種起痒物質に対するミロガバリンの鎮痒効果について行動薬理学的に解析した。

【方法】 実験には雄性ICRマウスを用いた。起痒物質にはヒスタミン、クロロキンおよびCompound 48/80を用いて吻側背部に皮内投与した。対照群として生理食塩水を用いた。ミロガバリンは10 mg/kgで経口投与し、対照群として蒸留水を用いた。鎮痒作用における作用部位の検討では、ミロガバリンを皮内投与（10 μ g/50 μ l）、大槽内投与（10 μ g/5 μ l）したのち、起痒物質を皮内投与した。また、掻き動作はSCLABA[®]-Nextを用いて定量的に解析した。運動機能の評価にはrotarod test, wheel running test, locomotor activity testを用いた。

【結果】 各種起痒物質の皮内投与によりマウスの掻き動作数は有意に増加した。ミロガバリンの経口投与により、各種起痒物質により誘発される掻き動作数は有意に減少した。また、ミロガバリン投与による運動機能への有意な影響はみられなかった次いで作用部位の検討を行ったところ、ミロガバリンの皮内投与では、各種起痒物質誘発の掻き動作数に有意な変化はみられなかったが、大槽内投与ではいずれも減少傾向がみられた。

【考察】 以上の結果から、ミロガバリンがヒスタミン依存性およびヒスタミン非依存性の両経路を介した痒みに対して鎮痒効果を示すことが明らかとなった。また、同じ測定条件でミロガバリンを局所投与すると、大槽内投与でのみ掻き動作数に変化がみられたため、ミロガバリンの鎮痒効果には脊髄を中心とする中枢神経系が主に関与していると考えられる。

神経変性疾患における ^{18}F SMBT-1のミスフォールディングタンパク質代替のバイオマーカーとしての有用性

○横山 裕香^{1,2}、原田 龍一³、清水 悠暉^{1,2}、石川 洋一²、岩田 錬²、工藤 幸司⁴、荒井 啓行⁴、谷内 一彦⁵、岡村 信行⁶、古本 祥三^{1,2}

¹東北大・院薬・分子動態解析学分野、²東北大・CYRIC・核薬学研究部、³東北大・院医・機能薬理学分野、⁴東北大・加齢医学研究所・認知症治療薬開発研究部門、⁵東北大・院医、⁶東北医科薬科大・医・薬理学

【背景】神経変性疾患では神経の脱落や炎症の他にアミロイド、タウ、TDP-43と言ったミスフォールディングタンパク質が蓄積する。ミスフォールディングタンパク質は β シートが規則正しく並んだクロス β 構造と呼ばれる構造を形成し、チオフラビンTなどのクロス β リガンドと呼ばれる化合物で染色される特徴などがある。従来これらは死後の剖検脳によってでしか検出することができなかったが、近年、陽電子断層撮影法(PET)を用いることでアミロイド・タウなどのミスフォールディングタンパク質の蓄積を画像化出来るようになった。

その中でもレビー小体型認知症(DLB)に蓄積するクロス β 構造を持つ α -Synucleinは ~ 100 pmol/g tissue程度(B_{\max} に相当)であり、AD患者のアミロイド($A\beta$)の1/10かそれ以下である。また、レビー小体型認知症(DLB)では85%が $A\beta$ の沈着を、30%がタウの病理を認めることから高い結合選択性が求められる。

そこで本研究ではアストロサイトに発現するMAO-B特異的PETトレーサー ^{18}F SMBT-1を用いて結合性の評価を行い、未だ開発段階の α -Synuclein PETトレーサーの代替バイオマーカーへの活用といった有用性を明らかにすることを目的とした。

【方法】Lewy小体のみが蓄積していることを確認したレビー小体型認知症(DLB)の凍結脳を使用し、アストロサイトに発現するMAO-B PETプローブである ^{18}F -SMBT-1を用いてBinding assayを行った。

【結果】MAO-Bトレーサー ^{18}F SMBT-1のBinding assayにおいてcontrolである正常な人の脳とDLBの患者の脳ホモジネートでは $p = 0.0159$ と有意差が認められた。

【結論】正常な人とDLB患者ではMAO-Bの発現量が異なることから、 ^{18}F SMBT-1がDLB患者のPETバイオマーカーとして有用である可能性が示唆される。

しかし、今回はMAO-Bの分布を確認はしていないため、オートラジオグラフィーや免疫染色を行い、MAO-Bの結合部位と α -synuclein集積部位が重なるかという検討やMAO-Bの発現量はPETで画像を得ることが出来るかを生化学的解析で確認する必要があると考えられる。

PAC1受容体拮抗薬PA-81004はOxaliplatin誘発性冷的アロディニアに対し優れた予防効果を示す

○足原 佑弥¹、斎藤 弘樹²、宮田 篤郎²、栗原 崇²、高崎 一郎¹

¹富山大・院医薬理工・生体情報薬理、²鹿児島大・院医菌・生体情報薬理

【目的】 Oxaliplatin (OXA) は臨床での大腸がんや胃がんに対し広く用いられる抗がん剤であるが、しびれや冷的アロディニア等の末梢神経障害が起こることが問題となっている。当研究室ではこれまで、Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) およびその受容体のPAC1受容体が疼痛の慢性化に重要であることを明らかにし、初めてのPAC1受容体小分子アンタゴニストPA-8の開発に成功した (Takasaki et al., JPET, 2018)。さらにPA-8誘導体のPA-81004は、神経障害性疼痛モデルに対して強い鎮痛効果を示すことを明らかにした (Takasaki et al., Eur J Med Chem, 2022)。本研究では、OXA誘発性冷的アロディニアへのPA-81004の予防効果を検討した。

【方法】 ddYマウス (雄性, 6週齢) を使用し、OXA (5 mg/kg) は単回腹腔内投与した。冷的アロディニアはマウスの後肢にアセトンを付着させ、1分間足を振る、舐めるなどの疼痛様行動の時間を測定するアセトンドロップ法により評価した。PA-81004はシオノギファーマ株式会社のGMPレベルで合成していただいたものを使用した。

【結果】 OXA投与1日後から冷的アロディニアが発症し、4日後をピークに少なくとも6日間持続した。またOXA投与後に体重減少、体重増加の抑制が見られた。PA-81004 (0.1-30 mg/kg) をOXA投与30分前と2.5および5.5時間後に腹腔内投与した結果、用量依存的な抑制効果は見られたが、連投の影響と思われる体重減少が見られた。そこでOXA投与30分前の単回腹腔内投与 (0.1-3 mg/kg) した結果、体重減少はなく、抗アロディニア効果が確認された。臨床における投与経路を想定し、静脈内投与の効果を検討した。PA-81004の静脈内投与は、腹腔内投与よりも強く冷的アロディニア発症を抑制し、体重減少に対する抑制も見られた。

【考察】 本研究では、PAC1受容体拮抗薬PA-81004の単回腹腔内投与、静脈内投与が、OXA誘発性冷的アロディニアに対する優れた予防効果を示すことを明らかにした。PAC1受容体がOXA誘発性冷的アロディニアに関与し、PA-81004がOXA誘発性末梢神経障害に対する鎮痛薬となることが示唆された。

海馬アストロサイトの形態に対する α_2 -アドレナリン受容体作動薬デクスメドミジンの効果

○四月朔日 周¹、森本 康平²、北野 泰佑³、江口 遼太²、乙黒 兼一²

¹北海道大・獣医・薬理、²北海道大・院獣医・薬理、³北里大・院獣医・生化

【目的】 アストロサイトは多数の突起を有した複雑な構造をしており、その形態は中枢神経系の生理機能や病態形成と密接に関連している。また、アストロサイトはアドレナリン受容体(AR)をはじめとする様々な受容体を発現しており、多様な伝達物質によって培養アストロサイトの形態が変化することが報告されている。本研究室においても、ARが培養アストロサイトの突起形成を制御し、 α_2 -ARの活性化はアストロサイトの突起形成を抑制することを明らかにした。しかし、鎮静薬として一般的に用いられる α_2 -AR作動薬デクスメドミジン(DEX)が生体内アストロサイトの形態に与える影響は不明である。そこで本研究はDEXが海馬アストロサイトの形態に与える影響を*in vivo*及び脳急性スライス標本で検討した。

【方法】 マウスにDEX(1-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)、 α_2 -AR拮抗薬アチパメゾール(ATIP)(0.1-1 mg/kg)を腹腔内投与し、一定時間後(0.5-72時間)に脳を摘出し、スライス標本を作成した。さらにラット脳急性スライス標本を作成し、DEX(10 μM , 90分間)を処置した。脳スライス標本をアストロサイトマーカーのGFAPで免疫染色し、得られた蛍光画像からアストロサイトの突起の長さや本数、支配領域などを自動解析ツール(SMorph)を用いて評価した。また、海馬におけるGFAPの発現量をウェスタンブロット法で、マウスの活動量をオープンフィールドテストで評価した。

【結果】 DEXの腹腔内投与は、濃度依存的に海馬アストロサイトの突起を短縮させ、GFAPの発現量を低下させた。この反応はDEX投与後3時間をピークとし、24時間後も続いていた。また、ATIPは単独でアストロサイトの突起を伸長させた。一方、脳急性スライス標本ではDEX処置でアストロサイトの形態は顕著な変化を示さなかった。

【考察】 本研究より α_2 -ARが生体内アストロサイトの突起の伸長を抑制することで、形態を制御していることが示された。この効果はDEXの鎮静効果が消失した後にも持続していると考えられる。また、脳急性スライス標本ではこの反応が見られなかったことから、DEXはアストロサイトの α_2 -ARに直接作用しているのではなく、ニューロン活動の抑制等を介して作用している可能性がある。

睡眠研究への爬虫類導入の試み

○羽鳥 聖七、山口 翔、松井 双葉、周 至文、乗本 裕明

北海道大・医・細胞薬理学教室

現代社会では5人に1人が睡眠障害を抱え、過半数が満足のいく睡眠を取れていないと感じているとされる。こうした睡眠不足に伴う経済損失・疾患リスクの増加は深刻な社会問題となりつつあるが、多くの睡眠障害では薬による原因治療が難しい。その理由として、睡眠を制御する神経メカニズムの大部分が未解明であるという点が挙げられる。とりわけ、従来頻用されるモデル動物の多くは夜行性かつ多相性の睡眠をとるため、ヒトがとる夜間の単相性の睡眠に対する理解は不十分である。

そこで私たちは、爬虫類であるオーストラリアドラゴン (*Pogona vitticeps*, 以下ドラゴン) を睡眠研究の新たなモデル動物として導入すべく検討を試みている。ドラゴンは昼行性で、夜に単相性の睡眠を取り、ノンレム睡眠とレム睡眠が周期的に出現するなど、ヒトと類似した睡眠様態を示す。さらに、電気生理学的実験や薬理学的手法もげっ歯類と同等の難易度で適用できるため、睡眠研究に適している可能性がある。本研究では、ドラゴンの睡眠の基本的性質を明らかにするために断眠処置を行い、個体ごとの睡眠時間を規定する睡眠恒常性の有無の確認を行った。

夜間の開始から、光やジェントルハンドリングによって7時間の断眠を行ったところ、その後の睡眠に変化が見られた。まず、コントロールと比べ、起床時間が後退したことから、ドラゴンにおいても睡眠恒常性の存在が明らかとなった。また、断眠後の睡眠を詳細に解析すると、レム睡眠に強いリバウンドが観察された。

さらに断眠によって、その後の睡眠中におけるレム睡眠・ノンレム睡眠の規則的な出現リズムにも変化が見られた。これは単相性の睡眠をとる動物を用いたからこそ見られたパラメータであるといえる。本発表では、こうしたドラゴンを用いた睡眠研究の長所について、ヒトや他モデル動物との比較を交えながら議論したい。

視交叉上核の体内時計光同調シグナル応答に対するラクトフェリンの増強作用の解析

○守屋 孝洋、高津 麻衣、佐藤 可那江

奥羽大・薬

日内リズムは脳・視床下部の視交叉上核に存在する体内時計によって生み出されている。視交叉上核の生み出すリズムの周期は24.5時間であるため、体内時計の針（位相）は視神経を介して視交叉上核に伝達される光同調シグナルによってリセットされ正確な24時間の日内リズムを生み出している。

近年の社会の24時間化などの光環境の変化により体内時計の光同調が十分に行われないと、外界の環境周期と体内時計の内因性リズムの間に脱同調が生じ、体内時計の機能不全をもたらして睡眠障害などを引き起こすことが知られている。したがって、体内時計の光同調機能を強化する薬物や食品成分は睡眠覚醒リズム障害の治療だけでなく、様々な疾患を予防する上で有用であると思われるが、そのような薬物や食材成分は開発されていない。一方、多機能性タンパク質ラクトフェリンは乳中に含まれる塩基性タンパク質であるが、私たちはラクトフェリンの慢性投与がマウス行動リズムの光同調を増強することを報告してきた。本研究では光照射に対する視交叉上核の時計遺伝子の急性発現応答に対するラクトフェリンの作用を解析し、光同調増強効果の作用機序の一端を明らかにすることを目的とした。その結果、視交叉上核内の光同調シグナルの二次受容領域と呼ばれるサブ領域において光照射による時計遺伝子 *Per1* の mRNA 発現を上昇させることを見出すことができた。視交叉上核の二次受容領域には一次受容領域において視神経の投射を受けているガストリン放出ペプチド（GRP）産生ニューロンの神経終末が存在していることからGRPを介した光同調シグナル応答をラクトフェリンが増強しているのではないかと考え、GRPの脳室内投与に及ぼすラクトフェリンの作用を解析したところ、光照射と同様にGRP応答に対しても増強効果を示した。以上の結果より、ラクトフェリンはGRP受容体を介した体内時計の同調反応を促進する可能性が示唆された。

吸入麻酔薬の感受性に対する環境因子の影響

○堀江 悟¹、海老澤 春佳¹、中村 和果奈¹、船本 南¹、上村 舞¹、迫田 翔太郎²、村上 賢²、山崎 淳平³、
中村 紳一朗¹、塚本 篤士¹

¹麻布大・獣医・実験動物学研究室、²麻布大・獣医・分子生物学研究室、³北海道大・院獣医・附属動物病院

【背景・目的】ヒト、動物いずれにおいても麻酔薬の効果に個体差が認められることがあるが、その発現要因については不明な点が多い。本研究では薬剤の感受性と生育環境の関連性に焦点を当て、吸入麻酔薬の感受性に影響を及ぼす環境因子を同定するとともに、その制御機構におけるDNAメチル化の関連性を検証した。

【材料・方法】同腹のC57BL/6Jマウスを離乳直後よりストレスレベルの異なる飼育環境下で飼育した後、イソフルラン吸入麻酔を実施した。各個体のイソフルランに対する感受性を評価するために麻酔導入時間と最小肺胞内濃度(Minimum Alveolar Concentration: MAC)を評価した。また、麻酔下において各種バイタルサインを測定した。イソフルランに対する感受性差が認められたマウスよりそれぞれ海馬・脊髄を採材し、得られたサンプルを用いてRNA-seqとReduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS)を実施し、遺伝子発現量とDNAのメチル化領域を評価した。RRBSで得られた結果とRNA-seqの解析データの統合解析を行い、遺伝子発現量の変化とDNAメチル化の関連性を検証した。

【結果】慢性ストレス環境で飼育した個体群（慢性ストレス飼育群）では通常の飼育環境で生育した群（通常飼育環境群）と比較し、麻酔導入時間の延長とMACの上昇を認めた。一方、環境エンリッチメントを使用して飼育した群と通常飼育環境群ではいずれの項目においても有意差を認めなかった。慢性ストレス飼育群と通常飼育環境群における個体のRNA-seqの結果より、GABA receptorやTRPV1、ウロコルチンなど、麻酔効果や疼痛に関連する遺伝子の発現量に変化が認められた。Gene Ontology解析によりエピジェネティクスに関連するタームが得られ、さらにHistone deacetylase 7(HDAC7)の遺伝子発現が変動していた。次にRRBSを実施し、RNA-seqのデータとの統合解析を行ったところ、発現が変化した遺伝子の内、DNAメチル化に変化が認められた割合は約1%であり、上記遺伝子のプロモーター領域におけるDNAメチル化には有意な変化を認めなかった。

【考察】本研究より生育環境、特にストレスレベルの違いが麻酔感受性差の発現要因となりうることが明らかとなった。各環境因子による遺伝子発現の変化が麻酔薬の感受性差に関与することが示唆された一方、この遺伝子発現に対するDNAメチル化の関連性は認められなかった。本研究ではイソフルランに対する感受性差が認められた個体間でヒストン蛋白やHDACの遺伝子発現に差異が認められていることから、今後はヒストンのアセチル化を含めたエピジェネティクス制御の関連性を検証することが望まれる。

ヒスタミン代謝酵素阻害剤メトプリンの行動薬理的検討

○吉川 雄朗¹、長沼 史登^{1,2}、長谷 茜音¹、谷内 一彦³、中村 正帆^{1,2}

¹東北大・院医・機能薬理、²東北医科薬科大・医・薬理、³仙台白百合女子大学

ヒスタミンは神経伝達物質として脳内で様々な機能を担っている。ヒトを対象とした研究により、脳疾患においてヒスタミン量が減少していることや、ヒスタミン量の増加に脳保護作用がある可能性が示された。従って、薬物により脳内ヒスタミン量を増加させると、ヒスタミン系が活性化し、脳機能が改善されることが期待される。我々はヒスタミン代謝酵素であるhistamine N-methyltransferase (HNMT) 欠損マウスを作製・解析し、HNMTがヒスタミン濃度調整に大きく関わっていることを示してきた。そこで本研究ではHNMT阻害作用を有するメトプリン (metoprine) をマウスに投与し、脳機能の変化について行動薬理的な解析を実施した。

まずmetoprineの投与によりヒスタミン濃度がどの程度上昇するかを検討した。10 mg/kgを腹腔内投与し、2時間後に脳を摘出してヒスタミン濃度を測定したところ、約2倍程度にヒスタミン濃度が増加することが示された。次に雄性ICRマウスにmetoprineを投与し、行動薬理的解析を行った。オープンフィールドテストでは行動距離の増加と行動時間の延長が確認され、高架式ゼロ迷路テストおよび明暗試験箱テストでは不安様行動の減少が認められた。また強制水泳試験および尾懸垂試験ではうつ様行動の減少が認められた。また脳波解析によりmetoprineの投与は覚醒時間の延長作用およびNREM (non-rapid eye movement) 睡眠およびREM睡眠の減少作用があると考えられた。以上のことからmetoprineには活動量の増加作用、抗不安作用、抗うつ作用、覚醒作用があると考えられた。

本研究により、HNMTを薬理的に阻害すれば、脳内ヒスタミン濃度が上昇し、脳機能が活性化されることが考えられた。しかしmetoprineは特異的なHNMT阻害剤ではなくジヒドロ葉酸還元酵素阻害作用も有している。HNMT阻害による脳機能改善効果を遺伝学的に検証すること、特異的なHNMT阻害剤を見出すことが今後の検討課題として考えられる。

形質膜に局在するTASK-3と細胞増殖の関連性

○野呂田 郁夫¹、紺野 義浩^{1,2}、柳谷 健太¹、佐藤 海都¹、千葉 彩乃¹、小原 祐太郎¹、石井 邦明¹

¹山形大・医、²山形大・医・放射線医学

背景と目的 乳癌を代表とする複数の癌においてTASK-3の発現増加が生存率低下に関係することが報告されている。TASK-3は2回膜貫通領域の構造をもつ酸感受性のカリウム (K⁺) チャンネルであり、これらの癌細胞において細胞周期G1/Sの過分極相の形成に関与すると考えられている。発現が報告された細胞株では形質膜の他にミトコンドリアにも局在しているが、TASK-3の局在と増殖能の関係は未だ十分に解明されていない。この細胞内局在の役割を明確にするため、形質膜上のTASK-3に焦点を絞り、TASK-3の酸感受性に影響を与える変異体を用いて、弱酸性条件下でK⁺透過性の変化と細胞増殖の関連性を調べた。

方法 蛍光タンパクをN末端に融合させた野生型TASK-3からH98KとH98Rの点変異体を作製した。電気生理学的な評価はアフリカツメガエル卵母細胞を用い、2電極膜電位固定法により行った。安定発現株はHEK293を用いて樹立した。細胞増殖はpH 7.4及び、pH 6.8のMEM培地 (5% CO₂、37°C) で培養し、播種4日後の細胞数を比べた。

結果と考察 野生型TASK-3を発現させた卵母細胞では、保持電位 +60 mV において、pH 7.0 から電流が減少し、pH 6.0 では殆ど消失した。変異体H98Kでは、pH 7.0 から電流が減少し、pH 6.0 では、pH 9.0 の電流量の約60%に減少した。変異体H98Rでは、pH 7.0 から電流が減少したが、pH 6.0 でもpH 9.0 の電流量の約80%であった。TASK-3の98番目のヒスチジンからリジンへの変更では酸感受性が中程度弱くなり、アルギニンの変更では大きく減弱した。それ故H98R安定発現株の細胞増殖に用いた。pH 7.4 の培養では、対照株、野生型株、変異体株の間で細胞数に大きな差はみられず、pH 6.8 の培養では、細胞数が対照株に比べ、野生型株、変異体株、共に半分程度まで減少していた。野生型株、変異体株の間では大きな違いはなかった。pH 6.0 では野生型と変異体の間でK⁺電流に差があるにも関わらず、細胞増殖ではpH7.4と6.8の差はなかった。pH 6.8における細胞増殖能の減少は、pH7.4～6.8間の形質膜のTASK-3のK⁺透過性の変化によるものではないことを示唆している。形質膜上のTASK-3の発現量と増殖能との関連性が考えられる。

Midnolinの作用機序解明を目指した、結合タンパク質の探索と機能解析

○千葉 彩乃、加藤 千聖、野呂田 郁夫、石井 邦明、小原 祐太郎

山形大・医・薬理学講座

Midnolin (*MIDN*) は胎生期のマウスの中脳に発現する遺伝子として見出されたが、その病態生理学的な役割はほとんど明らかになっていなかった。これまで当研究室では、山形と英国の分子疫学研究によって、*MIDN*のコピー数の減少(欠損)がパーキンソン病の発症リスクを高めることを見出したが、*MIDN*の欠損がどのようにパーキンソン病の発症に関与するかは不明である。そこで、我々は*MIDN*の分子機序を明らかにすることで、パーキンソン病の発症機序の解明や将来的に新しい治療法を開発することを目的とした。今回新たにCRISPR/Cas9法を用いて*Midn*遺伝子を欠損したラット褐色細胞腫由来PC12細胞を樹立した。神経成長因子(NGF)刺激応答性の神経突起伸長が、*Midn*の欠損によって大きく抑制されることが明らかになった。また、*Midn*欠損は、様々な遺伝子の発現変動を惹起することが、RNA-シーケンス解析で明らかになった。*MIDN*は主に核内に局在するが、DNA結合領域を持たないと考えられているため、我々は転写を制御する何らかの因子に*MIDN*が結合し、その機能を調節することで、遺伝子発現を制御するのではないかと仮説を立てた。データベース上で*MIDN*と結合する可能性が報告されている転写因子の中から、PC12細胞の神経突起伸長への寄与が報告されている転写因子EGR1 (early growth response 1)に着目し、*MIDN*と結合するかを免疫沈降法で確認した。その結果、NGF刺激したPC12細胞およびインスリン刺激したヒト神経芽細胞腫由来SH-SY5Y細胞で、内因性のEGR1と過剰発現した*MIDN*-Flagとの結合が確認された。現在、*MIDN*がEGR1依存性の遺伝子発現に影響を与えるかを明らかにするために、EGR1の活性依存性にルシフェラーゼを発現するレポータープラスミドを作製し、*Midn*欠損細胞や過剰発現細胞におけるEGR1の活性の定量を行なっている。

うつ病における海馬オレキシン受容体の関与

○鹿内 浩樹^{1,2}、進藤 つぐみ¹、尾崎 和音¹、馬淵 莉穂¹、中井 慎一¹、大橋 敦子¹、泉 剛^{1,2}

¹北海道医療大・薬・薬理学、²北海道医療大・先端研究推進センター

【背景】うつ病は意欲や情動の異常を主症状とする精神疾患であり、増加の一途をたどっている。特にセロトニンやノルアドレナリンの再取り込み阻害薬が抗うつ薬として広く使われていることから、古典的な神経伝達物質によるうつ様行動の制御について研究が進んでいる。一方、種々の神経ペプチドがストレス反応において中心的役割を果たす分子として注目されている。特に、オレキシン神経系は睡眠や覚醒、食欲を制御することが知られているが、近年うつ様行動の制御に関与する可能性が指摘されている。我々は、幼若期にストレスを負荷することによってうつ病モデル動物を作製し、うつ病の病態解明と新規うつ病治療薬の創薬に向けた基礎研究を行ってきた。本研究では、このうつ病モデル動物を用いてうつ様行動における脳内オレキシン神経系の関与について行動薬理的、分子生物学的解析により追究した。

【方法・結果】生後3週齢の雄性Wistar/STラットに、足蹠電撃ストレスを5日間連続負荷することにより、うつ病モデル動物を作製した（3wFS）。この処置により10週齢で強制水泳試験（FST）におけるうつ様行動（無動時間延長）が認められた。このため、10週齢で対照群および3wFS群の内側前頭前野（mPFC）、海馬（HIP）、扁桃体（AMY）におけるオレキシン1受容体（OXR1）およびオレキシン2受容体（OXR2）の発現解析を行った。3wFS群のHIPでは、OXR1のmRNAおよびタンパクの発現量増加が認められた。一方、mPFCおよびAMYでは変化は認められなかった。OXR2については、いずれの脳部位でも発現変化は認められなかった。さらに、正常ラットの海馬に選択的OXR1拮抗薬（SB-334657）または選択的OXR2拮抗薬（TCS OX2 29）を局所投与したところ、FSTにおける無動時間が減少し、抗うつ作用を示した。

【考察】うつ病モデル動物3wFSでは海馬特異的にOXR1が過剰発現し、このことがうつ様行動を引き起こす可能性が考えられた。今後、幼若期のストレス負荷が海馬OXR1を過剰に発現させるメカニズムやオレキシン受容体拮抗薬の新規抗うつ薬としての可能性の追究していくとともに、海馬オレキシン受容体の発現分布やOXR1あるいはOXR2発現細胞の投射先の同定など神経解剖学的な解析を行い、オレキシン神経系を標的とした抗うつ薬の創薬研究を推進していきたい。

プロポリスによる認知症既存薬との併用効果

○森口 茂樹¹、稲垣 良¹、福永 浩司²

¹東北大学・院薬・医薬品開発研究センター、²東北大学・院薬・先進脳創薬講座

プロポリスは、自然界においてみつ峰により収集される天然物であり、Brazilian green propolisは少なくとも200種類以上の天然物（主に、樹脂、蜜蝋、エッセンシャルオイル、フェノール性物質など）により構成される。これまでの報告では、プロポリスには神経保護効果があることが報告されており（Shimazawa et al., 200）、プロポリスの活性成分として、Caffeic acid、phenethyl ester、pinocembrin、galanginなどが確認されている（Ilhan et al., 2004; Liu et al., 2012; Lei et al., 2012）。興味深いことに、様々なタイプのプロポリス（water-soluble derivatives of propolisもしくはIndian propolis）は、哺乳類における認知機能との関連性が報告されており（Chen et al., 2008; Nanaware et al., 2017）、「プロポリスの認知機能改善効果とその活性成分の解明」が期待される。我々は、認知症既存薬であるメマンチンによる認知機能改善効果の新たな治療標的としてATP感受性K⁺（K_{ATP}）チャンネル抑制効果を報告した（Moriguchi et al., Mol. Psychiatry 2018）。メマンチンによるK_{ATP}チャンネル抑制作用では、K_{ATP}チャンネル抑制作用により神経細胞膜の閾値上昇を惹起し、L型Ca²⁺チャンネルを介して細胞内のCa²⁺濃度を上昇させ、記憶学習に必須の分子であるCaMキナーゼIIを賦活化することにより記憶学習を改善する。さらに、メマンチンによるK_{ATP}チャンネル抑制効果は、プロポリスとの併用適用により、認知機能改善効果が増強することを同定した（Moriguchi et al., Mol. Neurobiol. 2022）。本発見は、プロポリスが認知症の予防・治療への適応の可能性が示唆される。

長期粉末食飼育誘発便秘様症状の発現メカニズムと咀嚼運動負荷トレーニングによる効果

○八百板 富紀枝¹、伊藤 佳佑¹、鶴野 萌¹、渡辺 美穂¹、土谷 昌広²、丹野 孝一¹

¹東北医科薬科大・薬、²東北福祉大・看護

【目的】近年、炎症性腸疾患（IBD）及び過敏性腸症候群（IBS）は増加傾向にあり、これらの疾患の原因の一つとして食習慣が関与していると考えられている。当教室ではこれまで、咀嚼と消化器症状の関連性に着目して検討を行い、その結果、マウスの長期粉末食飼育により、好中球、transient receptor potential vanilloid receptor-4（TRPV4）並びにaquaporin 4（AQP4）の活性化を伴う便秘様症状が認められたことを報告した（第70・72回日本薬理学会北部会）。そこで本研究では、マウスの長期間粉末食飼育により認められた便秘様症状について、その発現メカニズムの更なる検討並びに咀嚼と消化器症状の関連性の観点から、咀嚼運動負荷トレーニングの効果について検討を行った。

【方法】実験には、離乳直後3週齢のBalb/c雄性マウスを使用し、飼料は粉末タイプ（粉末食飼育群）及びペレットタイプ（固形食飼育群）を用い、17週間飼育を行った。また実験には、好中球エラストラーゼ阻害薬・シベレスタットを使用した。便秘様症状は、糞の数並びに糞中の水分量で評価した。咀嚼運動負荷トレーニングは、1日2時間マウスの口元に設置したプラスチック板を自由に噛み砕かせ、これを粉末食飼育13週目から4週間実施した。更に、結腸組織をサンプルとして、好中球（Gr-1）、TRPV4及びAQP4タンパク質の発現量について検討を行った。

【結果・考察】固形食飼育群と比較して粉末食飼育群においては、便秘様症状の発現、Gr-1、TRPV4並びにAQP4タンパク質の発現量の有意な増加が認められた。一方、粉末食飼育群にシベレスタットを投与した結果、便秘様症状及びTRPV4発現量の増加に対して有意な改善が、また、AQP4発現量に対して改善傾向が認められた。更に、4週間の咀嚼運動負荷トレーニングを行った結果、便秘様症状、Gr-1、TRPV4並びにAQP4タンパク質の発現量に対して有意な改善効果が認められた。以上のことから、マウスの長期間粉末食飼育により発現する便秘様症状のメカニズムとして、好中球の活性化に起因するTRPV4並びにAQP4の関与が明らかとなった。また、咀嚼活動負荷トレーニングにより便秘様症状等の改善が認められたことから、粉末食による咀嚼回数の減少が、それらの発現に影響を与える可能性が示唆された。

CD38の阻害は筋再生を促進する

○夜久 圭介¹、Allah Nawaz¹、中川 崇^{1,2}

¹富山大・医・分子医科薬理、²富山大・未病研究センター

加齢によって骨格筋量や筋力が減少するサルコペニアは老化による機能低下のうち特に重要なものであり、高齢者のQOLの低下や死亡率に関わっている。サルコペニアの原因のひとつには筋再生能力の低下が挙げられる。

サルコペニアなどの老化関連疾患に対する抑制分子として、Nicotinamide adenine dinucleotide (NAD⁺) が注目されている。NAD⁺は生体に必須の分子であり、エネルギー代謝やDNA修復、タンパク質の翻訳後修飾の調節など重要な生物反応に関わっている。体内のNAD⁺量は加齢に伴って減少することが知られており、このNAD⁺量の減少は各組織の機能低下を介して老化関連疾患を引き起こす。また、一方でNAD⁺の補充は老化関連疾患の予防・治療に有効であると考えられており、実際にNAD⁺前駆体はミトコンドリア機能を改善することによって加齢による骨格筋機能の低下を抑制することが報告されている。

加齢によるNAD⁺量の減少にはNAD⁺分解酵素であるCD38の発現量増加が関与しており、CD38の発現増加はNAD⁺量の減少を介して代謝機能の低下や細胞老化、組織の線維化などの老化過程を促している。また、CD38の遺伝的な欠損やCD38の阻害によってNAD⁺量は劇的に増加することが報告されているため、CD38は抗老化の標的として注目されている。実際に、CD38の阻害剤は老化による骨格筋機能の低下を改善することから、CD38がサルコペニアの予防・治療ターゲットとして期待されている。そこで、本研究ではCD38と筋再生の関係を明らかにするため、CD38の阻害や遺伝子欠損が筋再生に与える影響について検討した。本学会ではこの結果をもとに、CD38の阻害によるサルコペニアの予防・治療法について議論したいと考えている。

骨形成における膜裏打ちタンパク質4.1Gの役割

○齋藤 将樹¹、森 優²、齊藤 百合花³、寺田 信生⁴

¹東北大・院医・分子薬理、²東北大・院医・整形外科、³帝京科学大・医学教育センター、
⁴信州大・院医理工・保健

骨の構造維持には、骨芽細胞による骨形成と破骨細胞による骨吸収の活性バランスが重要である。骨芽前駆細胞の表面にはシグナル受容器・一次繊毛が形成し、一次繊毛がヘッジホッグ (Hh) などの分化シグナルを受容する。その結果、骨芽前駆細胞は骨芽細胞に分化 (骨芽細胞分化) するため、骨形成が進行する。しかし、骨形成の分子制御機構には未解明のことが多い。膜裏打ちタンパク質4.1Gは細胞膜直下でアクチン細胞骨格と結合し、膜タンパク質の細胞膜局在や機能を制御する。様々な組織に発現するが、骨における発現や役割は分かっていない。我々は最近、骨芽前駆細胞に4.1Gが発現することを見出したため、本研究では、骨形成において4.1Gが果たす役割を一次繊毛に注目して検討した。まず、4.1Gノックアウト (KO) マウス由来新生仔脛骨では、骨梁表面のカルシウム沈着が野生型に比べて低下したことより、4.1Gは骨形成促進作用のあることが考えられた。次に、マウス骨芽前駆細胞株 (MC3T3-E1) を20日間分化誘導したところ、4.1G発現量は4日目までは変化せず、それ以降で急激に減少した。一方、一次繊毛は4日目で顕著に伸長したが、以降徐々に伸長測度は減少した。このことから、分化誘導初期に4.1Gが一次繊毛形成を促進する可能性が考えられた。そこで、マウス由来新生仔脛骨において一次繊毛形成を検討したところ、4.1G-KOでは一次繊毛形成細胞数の減少が確認された。MC3T3-E1細胞中に4.1Gをノックダウン (KD) しても同様に、一次繊毛形成細胞数が減少した。さらに、MC3T3-E1細胞における一次繊毛由来Hhシグナルと骨芽細胞分化は、いずれも4.1G-KDによって抑制された。以上の結果から、4.1Gは骨芽前駆細胞中で一次繊毛形成を促進し、骨芽細胞分化シグナルを介して骨形成を進行することが示された。

マウスモデルを用いた桑葉粉末の脂肪肝、NASHに対する予防効果の検討

○若命 浩二、清水 希光、工藤 亜子、小松 健一

北海道科学大・薬・薬理学分野

【目的】

桑葉 (*Mulberry leaf*: ML) は、以前より高血糖に対する民間薬として用いられてきた。今回我々は、ML粉末について脂質代謝に対する影響を探索する目的で、脂肪肝モデル、NASHモデルマウスを作成しておもに肝臓の病変に対するMLの予防効果を検討した。

【方法】

脂肪肝モデル：C57BL/6Jマウス（6週齢：♂）をコントロール群、脂質、糖質を高配合した飼料（Western Diet：WD）を投与したWD群、WD飼料をベースに1%（W/W）配合したML群の3群に分けた（n = 8）。約80日間飼育し、血漿生化学検査、肝臓組織検査、RNA-seqによる網羅的な遺伝発現子解析を実施した。

NASHモデル：C57BL/6Jマウス（幼齢：♂）に低用量のストレプトゾトシン処理と高脂肪食給餌によるNASH群、NASH+ML（1%）群、コントロール群の3群に分けた（n = 6）。飼育8週目に解剖し、血漿生化学検査、肝臓組織検査を実施した。

【結果】

脂肪肝モデル：ML群で肝臓組織の脂肪沈着、血漿中の中性脂肪（TG）、AST、ALT値の抑制がみられた。RNA-seqによる肝臓の遺伝子発現解析では、WD群とML群で、227/45,706個の遺伝子が有意な発現変動を示した（FDR < 0.001）。とりわけ、Lpin1、Scara5などの肝臓の炎症に関連深い遺伝子の正常化がみられた。

NASHモデル：ML群で延命効果が確認された。血漿中のTG値の抑制、肝臓中Lipin1遺伝子の上昇、肝臓組織検査では、NASH群で100%（6/6）の肝細胞がんが認められたのに対し、ML群では肝細胞がんの発生は認められなかった。

【考察】

2つの高脂肪食に起因するマウスモデルに対して、桑葉の投与により抑制が認められた。特に、肝臓中のさまざまな遺伝子の調節により脂肪肝を予防し、NASHモデルにおいては肝細胞がんへの病態の進展を予防したことから、生活習慣（食事）に伴うメタボリックシンドロームなどへの応用が期待される。

mTOR阻害薬エベロリムスは、ドキソルビシンによる心筋細胞のアポトーシスとミトコンドリア障害を抑制する

○菅野 秀一、蓬田 伸、原 明義

東北医科薬科大・薬

【目的】アントラサイクリン系薬であるドキソルビシン (DOX) の抗腫瘍効果には、アポトーシス誘導とミトコンドリア障害が関与する。DOXは心筋細胞においてもミトコンドリアに傷害を与えアポトーシスを惹起するために、不可逆的な心毒性を招くことが知られている。最近、我々はオートファジーを誘導した心筋細胞では、DOXによるアポトーシスが抑制されることを見出した (Kanno S. and Hara A., *Cardiovasc. Toxicol.*, 22, 462-476, 2022.)。分子標的治療薬の一種であるエベロリムス (EVL) は、オートファジー抑制因子であるmTORを阻害することによりオートファジーを促進する。そこで本研究では、DOXによるアポトーシスとミトコンドリア障害に対するEVLの作用を、ラット心臓由来H9c2細胞を用いて検討した。

【方法】H9c2細胞は常法に従いD-MEM培地中にて、ヒトがん細胞株 (MCF-7、K562) はRPMI1640培地中にて継代培養をして実験に用いた。細胞生存率と細胞内ATP含量は、ルシフェラーゼによる化学発光法を用いて測定した。アポトーシス発現は、核内クロマチンの凝集と細胞膜表面に露出されるホスファチジルセリンの程度を指標として評価した。オートファジーのマーカーであるLC3、ミトコンドリア障害の指標であるcytochrome c、Bcl-2、Baxの変動はいずれもWestern blotting法を用いて解析し、ミトコンドリア膜電位の低下は蛍光試薬JC-1により検出した。

【結果および考察】H9c2細胞にDOX (1 μ M) を処理すると、その2時間後よりミトコンドリア障害 (ミトコンドリア膜電位の低下、cytochrome cの放出) 及びミトコンドリア分画におけるアポトーシス関連タンパク質の変動 (Bcl-2の低下、Baxの上昇) を認めた。さらに、18時間後にアポトーシス細胞数は全細胞数の26.8%に増加し、細胞生存率は72.0%に低下した。DOXによるこれら一連の変化は、EVL (1 nM) の前処理により抑制された。このことは、EVLがDOXにより誘発される心筋細胞のアポトーシスとミトコンドリア障害を抑制することを示唆する。一方、EVLはDOX投与前のH9c2細胞においてオートファジーを誘導した。しかし、がん細胞においてはEVLによるオートファジー誘導はみられず、さらにEVLはDOXによるアポトーシス発現と細胞生存率低下に影響を与えなかった。以上の結果、EVLはDOXの抗腫瘍効果に影響を及ぼすことなく、DOXによる心筋細胞死を抑制することが示唆された。このEVLの心筋保護作用には、オートファジーの誘導が関与すると考えられる。

ドキシソルビシンによる臓器毒性はニコチンアミド・モノヌクレオチドにより軽減する

○久野 篤史、細田 隆介、岩原 直敏、野島 伊世里、嵯峨 幸夏、齊藤 圭司

札幌医科大・医

背景・目的：抗がん剤であるドキシソルビシン (DOX) は心毒性や筋萎縮などの副作用をもたらす。我々は最近マウスモデルにおいて、NAD⁺依存性蛋白脱アセチル化酵素SIRT1の活性化薬として知られるレスベラトロールの投与によりDOXによる心毒性が予防できることを報告した。本研究の目的は、SIRT1の活性に必要なNAD⁺の前駆体であるニコチンアミド・モノヌクレオチド (NMN) の投与がDOXによる心毒性、筋萎縮、腎障害を軽減するか検討することである。

方法：雄性C57BL6マウスにおいて、vehicleを投与した対照群、DOX (5 mg/kg、IP)を7日毎に4回投与したDOX群、NMN (500 mg/kg、IP) をDOX投与の30分前と2日後に投与したNMN+DOX群の3群を設けた。最終DOX投与から1週間後に心臓超音波検査を行った。その後採血を行い、心筋組織、前脛骨筋、腎組織を採取した。

結果：マウスの体重はDOXを投与した群で徐々に減少したが、NMN投与により体重減少が一部抑制された。左室の収縮性の指標である左室短縮率は対照群 (36±1%) と比較してDOX群 (29±1%) で低下していたが、NMN+DOX群 (35±1%) では維持されていた。対照群と比べてDOX群で心重量・脛骨長比 (5.3±0.2 vs. 4.4±0.1 mg/mm) や前脛骨筋重量・脛骨長比 (2.1±0.1 vs. 1.9±0.1 mg/mm) が低値だったが、それら重量もNMN+DOX群では維持されていた (心4.9±0.1、前脛骨筋2.0±0.1)。血清クレアチニン値は3群間で差はなく、腎組織PAS染色でも組織上の変化は3群で明らかではなかった。しかし腎尿細管細胞のミトコンドリア形態はDOX群で断片化しミトコンドリア機能の低下が示唆された。このミトコンドリアの形態変化はNMNにより抑制された。

結論：NMNによるNAD⁺の補充により、DOXによる心障害・筋萎縮・腎尿細管障害を軽減する可能性が示された。

ラットにおけるAnaphylaxis誘導時のST-segment上昇に対するSuramin投与タイミングによる影響

○加納 誠一郎、加渡 規倫、仲田 勝哉、佐竹 祐香、小屋松 晴日、大川 祥

北海道科学大・薬・生命科学

【背景・目的】臨床においてAnaphylaxis (ANA) 時に心筋虚血が誘発されるKounis症候群が紹介されており冠攣縮が原因とされている。私達は、ratsへのANA誘発時のECGの波形にST-segmentの上昇が観察されることを報告しており、心筋虚血を示唆している。本研究ではratを用いて、非選択的P2受容体遮断薬Suramin (SR) を用いて、投与タイミングによるST-segmentおよび血圧に対する影響を検討した。

【方法】Wistar雄ratを用いSalineを対照とし100・300 $\mu\text{mol/l}$ (rat循環血液量)のSR100とSR300それぞれの投与量を設定した。Mast cellの脱顆粒誘発にはCompound48/80 (C48/80) を用いた。実験群はratsへのSR投与はC48/80投与してANAを誘導する30分前から20分間かけて持続静注したものと、C48/80投与と同時に20分間かけてSRを持続静注したものと、C48/80投与前後30分間についてECG、血圧を経時的に記録した。

【結果】C48/80投与後、ECGの波形においてQ波をベースラインとしたS波の電位差が上昇しST-segmentの上昇が観察された。C48/80処置によりANAを誘発する前にSRを投与した群とANA誘導と同時にSRを投与したいずれの群においてもC48/80投与後のST-segmentの上昇の抑制が観察された。血圧に関してはC48/80投与後の血圧低下においてSR300の前投与および同時投与においても、ANA誘導後の血圧低下反応を遅延させた。

【考察】SuraminによりANA誘導時のST-segmentの上昇抑制が観察されたことは、P2受容体遮断作用が部分的に関与している可能性が考えられた。

血管平滑筋細胞の増殖・遊走におけるTRIB2の機能的役割

○高栗 郷、石坂 怜菜、牧 昇汰、佐藤 久美

北海道科学大・薬・薬理

【背景・目的】 Tribble homolog 2 (TRIB2)は、種を超えて保存されたpseudokinaseドメインを持ち、アダプタータンパク質として、様々な細胞内シグナル伝達を制御することが報告されている。しかしながら、血管平滑筋細胞(Vascular smooth muscle cells: VSMC)におけるTRIB2の機能的な役割は知られていない。VSMCの過剰な増殖ならびに遊走は、動脈硬化進展に大きく寄与することから、本研究ではVSMCの増殖・遊走におけるTRIB2の役割ならびにTRIB2の発現機構について明らかにすることを目的とした。

【方法】 10週齢のC57BL/6Jマウスの左頸動脈の分岐部を結紮して誘導された内膜肥厚形成の程度(intima/media比)を、HE染色より評価した。内膜肥厚部位ならびにPDGF-BBで処理したVSMCを用い、TRIB2の発現をウエスタンブロットティングならびにリアルタイムPCRにより検討した。細胞増殖はMTSアッセイ、direct cell counting法、およびPCNA発現により、細胞遊走はスクラッチアッセイにより検討した。各種阻害剤およびsiRNAを用い、TRIB2発現のシグナル解析を行った。

【結果】 マウスの血管内膜肥厚部位およびPDGF-BB処理したVSMCでは、TRIB2の発現が有意に増加した。TRIB2のノックダウンは、PDGF-BBによるERKのリン酸化、PCNA発現、細胞増殖、および細胞遊走を有意に減少させた。NADPHオキシダーゼ阻害薬DPI、MEK阻害剤U0126、およびEgr-1に対するsiRNA処理は、PDGF-BBによるTRIB2の発現を有意に抑制した。

【考察】 本研究の結果から、(1)VSMCにおいて、PDGF-BB刺激によるTRIB2の発現増加は、ROS/ERK/Egr-1経路を介して誘導されること、(2)TRIB2は、ERKの活性を制御し、VSMCの増殖を正に制御することが示唆される。結論として、TRIB2が、動脈硬化の進展に重要な役割をもつことが示唆され、動脈硬化の新たな治療ターゲットとして有用であることが考えられる。

恐怖記憶形成におけるKATPチャネルのメカニズム解明

○稲垣 良¹、福永 浩司²、森口 茂樹¹

¹東北大・院薬・医薬品開発研究センター、²東北大・院薬・先進脳創薬講座

我が国における精神疾患を有する総患者数は社会経済状況の変化に伴って近年大幅に増加しており、これら疾患に対する有効な治療薬の開発は急務とされている。我々は近年、不安障害の代表的なモデルマウスである慢性的なコルチコステロン投与マウスが不安様行動・扁桃体依存的な恐怖記憶の亢進を示すとともに、基底外側扁桃体において神経活動の亢進に関わる遺伝子であるCa²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) α の自己リン酸化及びそれに付随する長期増強現象(LTP)の顕著な増大を報告した (Inagaki R et al., 2018)。加えて、摘出した扁桃体の遺伝子解析によりATP感受性K⁺チャネルサブユニットKir6.1の顕著な発現低下を同定した。そこで本研究では、不安様行動の原因遺伝子としてのKir6.1の役割を検討するためにKir6.1^{+/-}マウスを用いた表現型解析を行った。Kir6.1^{+/-}マウスは慢性的コルチコステロン投与マウス同様に不安様行動・扁桃体依存的な恐怖記憶の亢進を示すとともに、対照群(野生型マウス)に比べて基底外側扁桃体におけるLTPの顕著な増大を確認した。次いで、音刺激による恐怖条件付け後の基底外側扁桃体における細胞内Ca²⁺シグナル伝達経路を検討した結果、CaMKII α とExtracellular Signal-regulated Kinase (ERK)の顕著な活性増大を確認した。さらに、音刺激による恐怖条件付け後のKir6.1^{+/-}マウスの基底外側扁桃体におけるCaMKII α とERKのリン酸化増大は下流シグナル分子であるGluA1ならびにCREBの活性化を促進し、CREBの活性化は神経栄養因子であるBrain-derived neurotrophic factor (BDNF)の発現量の増大を誘導した。一方、海馬CA1領域においても同様の解析を行ったが、野生型マウスとの間に大きな変化は確認されなかった。これらの結果より、本研究では慢性的コルチコステロン投与モデルマウスにおける扁桃体に依存した記憶形成の増強には、基底外側扁桃体におけるCaMKII α の自己リン酸化及びLTPの亢進が寄与すること、さらに細胞内Ca²⁺シグナル伝達系の亢進の要因としてKir6.1の発現量低下が関与していることを明らかとした (Inagaki R et al., 2020)。

N-アセチル基転移酵素Shati/Nat8lの中樞神経機能解析 -背側線条体におけるストレス感受性への寄与-

○宮西 肇¹、村松 慎一^{2,3}、新田 淳美¹

¹富山大・院医薬・薬物治療学、²自治医科大・オープンイノベーションセ・神経遺伝子治療、³東京大・医科学研究・遺伝子・細胞治療セ

[背景] うつ病患者のうち3割は、治療抵抗性を持ち、既存の抗うつ薬では、症状が寛解しない。そのため、新規治療標的の発見が求められている。ストレスは、うつ病発症における重要な環境因子であるが、同じストレスを受けた全ての人が病態を発症するわけではなく、そのストレス感受性の調節機構には不明な点が多い。我々は、次世代の治療標的として、*N*-アセチル基転移酵素であるShati/Nat8lに着目し、慢性ストレスを暴露したうつ病モデルマウスの背側線条体において*Shati/Nat8l*mRNAの発現が増加することを見出した。本研究では、背側線条体におけるShati/Nat8lのうつ病に対する機能的役割を明らかにし、Shati/Nat8lの治療標的としての可能性を追求した。

[方法・結果] 10日間の社会的敗北ストレスを暴露したマウスにおいて、背側線条体*Shati/Nat8l*mRNAの発現量がストレス感受性群でのみ増加した。背側線条体におけるShati/Nat8lのストレス感受性への機能を検討するため、背側線条体局所的にShati/Nat8lを過剰発現したマウス (Shati OEマウス)、ノックダウンしたマウス (Shati cKDマウス) を作製した。これらのマウスに社会的敗北ストレスを暴露したところ、Shati OEマウスは、ストレスに対する脆弱性が観察された一方で、Shati cKDマウスはストレスに対する抵抗性が観察された。*In vivo* マイクロダイアリシス法により、背側線条体におけるセロトニン遊離量が感受性群においてのみ有意に低下しており、Shati OEマウスも同様に低下していた。Shati OEマウスが示すストレス脆弱性は、選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミンの背側線条体投与、またはDREADDシステムを用いて縫線核から背側線条体へと投射するセロトニン神経を特異的に活性化することで回復した。

[考察] マウスの背側線条体におけるShati/Nat8lがストレス感受性を制御した。そのメカニズムには背側縫線核から背側線条体へ投射するセロトニン神経の調節が関与していることが示唆された。これらのことから、背側線条体におけるShati/Nat8lがうつ病に対する治療標的となる可能性が示された。

報酬と懲罰予測が対立する条件下における行動選択の神経基盤

○竹内 雄一

北海道大・院医薬・薬理学

The proper decision-making with contingency predictions of behaviors is an essential ability for maximizing benefits of individuals and societies. However, the neural basis of such proper decision-making underlying behavioral selections under conflicting predictions of reward and punishment remains unknown. To investigate the neuronal underpinnings of the adaptive behavioral selections, we trained male Long-Evans rats with an operant discrimination task that includes decision-making for reward only or reward followed by footshock punishment while local field potentials in multiple brain regions were recorded. Rats were subjected to discriminate 9 kHz and 4 kHz pure tones in Go or NoGo trials for reward only or reward followed by footshock (0.2 - 0.5 mA for 1 s), respectively. A semi-supervised machine-learning technology called discriminative cross-spectral factor analysis successfully extracted an oscillatory brain activity pattern that decreases several seconds before the reward-taking behaviors in the NoGo trials happened; we named the oscillatory brain activity pattern as the careful decision-making pattern. The careful decision-making pattern included beta and gamma oscillations in the prefrontal cortices and beta coherence between the medial prefrontal cortex and the amygdala. Chemogenetic inhibition of the beta and gamma oscillations in the prefrontal cortices and the beta coherence between the medial prefrontal cortex and the amygdala reversibly impaired the proper behavioral selections between Go and NoGo trials. These results suggest a top-down control of impulsive decision-making by the prefrontal cortices on the subcortical limbic structures including the amygdala.

機械刺激を受けた歯根膜細胞から産生されるWnt5aによる三叉神経節細胞の分化作用の解明

○高橋 かおり¹、吉田 卓史²、中村 卓史¹、若森 実¹

¹東北大・院歯、²帝京平成大・薬

歯根膜は歯と歯槽骨の間に位置し歯の植立に寄与するとともに、内在するRuffini小体が咬合圧を感知し咬合力を調節している。ラットの歯を削合し咬合させない状態にすると対合歯のRuffini小体が消失し、再び咬合させるとルフィニ小体が出現する事が報告された(Shi L. et al., 2005)。この事は機械刺激が神経に直接作用する可能性と歯根膜を介して液性因子が神経に作用する可能性が示唆される。生理的咬合の様な機械刺激を受けた歯根膜細胞による末梢神経細胞の分化誘導機構は未だ明らかになっていない。そこで、日常的に機械刺激に曝されている歯根膜に着目し、歯根膜が機械刺激を細胞間シグナル分子に変換し、神経などの周囲組織に影響を与えていると考えた。

樹立したラット歯根膜 (rPDL) 由来の初代歯根膜細胞株をシリコンチャンバーに播種し、細胞株に1軸方向の周期的な機械刺激(伸展周期0.5 Hz、伸展率15%)を負荷した。機械刺激を負荷したrPDL細胞の上清培地中でマウス三叉神経節 (mTG) 初代培養細胞を培養したところ神経突起の伸長が増強された。神経突起の伸長にはNGF、BDNFなどのneurotrophic factorやWnt familyを含むaxon guidance proteinが関与する事が知られている。rPDL細胞にはNGF、BDNF、NT-3/4、Wnt5aのmRNAが発現していた。qPCR法によりmRNA発現量を定量的に解析したところ、Wnt5aの発現量だけが機械刺激負荷時間依存的に増加していた。機械刺激を負荷したrPDL細胞の上清培地に抗Wnt5a抗体を添加しmTG細胞を培養すると神経突起の伸長作用が阻害された。この事から、機械刺激を受けたrPDL細胞から産生されたWnt5aにより神経伸長が促進される事が示唆された。さらに、このWnt5aの産生量の増加は細胞内Ca²⁺のキレート薬であるBAPTA-AMにより完全に抑制された。これらの結果から、機械刺激を負荷されたPDL細胞では、細胞内Ca²⁺上昇に依存してWnt5aの産生が促進され、分泌されたWnt5aがmTG細胞の神経突起を伸長させる事が示唆された。

アンジオテンシン変換酵素2様酵素B38-CAPによるCOVID-19急性肺傷害の治療効果

○山口 智和¹、星崎 みどり^{1,2}、湊 隆文¹、葦澤 悟³、浅賀 正充⁴、内海 大知⁴、安 健博¹、永田 諭志⁵、
鎌田 春彦⁶、神谷 亘⁷、河岡 義裕⁸、保富 康宏⁴、今井 由美子²、久場 敬司¹

¹秋田大・院医・分子機能学・代謝機能学、²医薬基盤・健康・栄養研・感染病態制御、³国際農研・生物資源・利用領域、⁴医薬基盤・健康・栄養研・霊長類、⁵医薬基盤・健康・栄養研・抗体デザイン、⁶医薬基盤・健康・栄養研・バイオ創薬、⁷群馬大・院医・生体防御学、⁸東大・医科学研・ウイルス感染

アンジオテンシン変換酵素2(ACE2)は、SARS-CoV-2の細胞侵入の受容体であり、組換え可溶型ACE2は、分子デコイ(おとり)としてSARS-CoV-2を吸着することで感染を抑制する。一方で、ACE2のカルボキシペプチダーゼ活性はアンジオテンシンII(AngII)の分解を介し、急性呼吸窮迫症候群(ARDS)/急性肺障害の症状を改善する。これまでに私達は、ACE2様酵素B38-CAPを新種のB38菌株より同定し、可溶型ACE2と同等にマウスの高血圧や心不全を改善することを報告しており(Nat Commun 2020)、本研究ではSARS-CoV-2誘発性肺損傷に対するB38-CAPの治療効果を解析することで、ACE2酵素活性のCOVID-19に対する治療効果について検討した。SARS-CoV-2を感染させたハムスターあるいはヒトACE2トランスジェニックマウスの肺では、内因性のACE2の発現が有意に低下し、AngIIペプチドが上昇した。また、SARS-CoV-2のSpike三量体の組換え蛋白は、塩酸吸引による急性肺障害ハムスターでACE2の発現低下、及びAngIIペプチドの上昇を誘導し、急性肺障害を顕著に悪化させた。これに対し、B38-CAP投与は、Spike蛋白により重症化した塩酸誘発性の急性肺障害の病態を改善した。次に、SARS-CoV-2を感染させたハムスターにB38-CAPを投与したところ、ウイルスRNA量に影響を与えることなく、肺水腫と肺損傷の病態を改善した。さらに、ヒトACE2トランスジェニックマウスにおいても、B38-CAPはSARS-CoV-2誘発性の肺水腫と肺損傷の病態を軽減し、肺機能の測定でも呼吸不全が改善していた。B38-CAPはACE2ホモログとしてACE2様の触媒活性部位を持つ一方で、SARS-CoV-2のSpikeには結合せず、SARS-CoV-2の細胞侵入も抑制しなかったことから、SARS-CoV-2誘発性肺障害の改善にはB38-CAPの酵素活性が重要であることがわかった(Nat Commun 2021)。以上の結果から、ACE2のカルボキシペプチダーゼ活性を補充する治療法がCOVID-19のARDS/急性肺障害を改善するために有効な治療戦略であることが明らかとなった。今後、COVID-19のARDS重症化を予防するための治療薬として、B38-CAPや可溶型ACE2が応用されることが期待される。

心肥大モデルにおける細胞接着因子ギセリン/CD146の発現制御機構の解析

○小原 真美¹、佐藤 幸子¹、高橋 公美¹、近藤 ゆき子¹、ハサン アリフ ウル¹、弘瀬 雅教²、那谷 耕司³、平 英一¹

¹岩手医科大・医・薬理 情報伝達医学、²岩手医科大・薬・病態薬理 分子細胞薬理学、³岩手医科大・薬・病態薬理 臨床医化学

背景】細胞接着因子であるギセリン/CD146は神経細胞の突起伸展、移動に関係していることが明らかとなっている。一方、成体では心臓や肺、血管の平滑筋細胞などでも発現している。これらの組織、細胞におけるギセリン/CD146の機能は神経細胞とは異なると考えられる。哺乳動物では、心筋細胞は胎児期にのみ増殖能を有し、出生後は成長に伴い成体細胞の容積を増大させるだけである。また、病的な心肥大においても同様である。したがって、ギセリン/CD146の心臓における機能として、心筋細胞の容積増大に関与している可能性が考えられる。さらに、神経細胞ではギセリン/CD146の発現は、MAP系経路の阻害剤により抑制されることを明らかにしている。本研究は、病的な心肥大の過程および、出生後の心臓の容積増大におけるギセリン/CD146の発現と心筋由来の培養細胞H9c2を用いて制御機構について解析を行った。

【方法】ラットの大動脈起始部を狭窄(AAC,Ascending aortic constriction)させることにより、心肥大モデルラットを作製し、心肥大時のギセリン/CD146、 β -ミオシン重鎖(β -MHC)をリアルタイムPCRにより解析した。出生後のラットにおいても同様の方法で解析を行った。タンパク質の発現についてはウエスタンブロット法を用いて確認を行った。また、神経細胞では、ギセリン/CD146の転写は転写調節因子CREBがギセリン/CD146遺伝子のプロモーター領域に存在するCRE配列に結合することで活性化されるため、その転写調節には、MAP経路が関与していると考えられている。そこで、伸展刺激を加えたラット心筋由来培養細胞H9c2に、MAP経路のp38 MAPキナーゼ、MEK1/2の阻害剤を添加することにより、心筋細胞におけるギセリン/CD146遺伝子の発現メカニズムを解析した。

【結果】心肥大モデルラット心筋において、ギセリン/CD146の発現が増大することを確認した。ギセリン/CD146の発現のピークは β -MHC mRNAの発現増大が始まる前であった。一方、ラット新生児の心臓におけるギセリン/CD146の発現は、生後1週目でピークに達し、その後低下した。また、H9c2細胞を用いた実験においては、伸展刺激によりギセリン/CD146の発現が増加することを確認した。さらに、p38 MAPキナーゼ阻害剤の添加によってその発現の増大が抑制された。

【結論】ギセリン/CD146は心筋肥大の初期段階に関与しており、その発現はp38 MAPキナーゼ経路を介して調節されていることが示唆された。

局所麻酔薬メピバカインの末梢における血管収縮作用機序の検討

○齋藤 良介^{1,2}、田中 夏幹²、益見 厚子¹、池田 哲朗²

¹青森大・薬・分子薬理、²青森大・薬・病態分子薬理

アミド型局所麻酔薬メピバカインは、同じアミド型のリドカインに比べその局所麻酔薬効果持続時間が長く、血管収縮作用があるとされている。しかし、末梢における血管収縮作用に関与する α 受容体等への作用機序は不明な点が多く、詳細な検討が行われていないままである。

刈毛したHartley系雄性モルモット（体重300-350g）の背部に、0.25%メピバカインに様々な α 受容体等のリガンドを添付し、0.1mずつランダムかつ盲目的に皮内注射する。できた膨疹の周囲をマーキングし、膨疹外に正常の皮膚収縮反応があることを確認した後に、5分ごとに3~5秒間隔で6回の皮膚刺激を与える。刺激に対して反応しなかった数を測定し、時間及び合計したものを、麻酔効果を示すスコア（局麻スコアとする）として比較検討した（モルモット丘疹法）。

メピバカインは濃度依存性にその麻酔持続時間を延長し、局麻スコアを増加した。そのため0.25%メピバカインを使用し、0.25%リドカイン、0.25%キシロカインと比較した。その結果0.25%メピバカインはリドカインよりその麻酔持続時間が長く、キシロカインより短かった。

0.25%メピバカインに、以下の薬物、 $1\mu\text{M}$ ヨヒンビン、 $1\mu\text{M}$ プラゾシン、 $25\mu\text{M}$ JP1302、 $10\mu\text{M}$ BRL44408、 $1\mu\text{M}$ SR49059（選択的 V_{1A} 受容体遮断薬 V: vasopressin）をそれぞれ混合後、その効果を検討した。その結果、 $10\mu\text{M}$ BRL44408以外の薬物がメピバカインの麻酔持続時間を短縮した。以上の結果より、メピバカインの末梢における血管収縮作用は、少なくとも、 α_{2C} 受容体及び V_{1A} 受容体を介していることが示唆された。

2型糖尿病の心臓におけるミトコンドリア型サーチュインSIRT3の役割

○矢野 雅貴、谷口 祥貴、細田 隆介、岩原 直敏、久野 篤史

札幌医科大・医・薬理学講座

[背景・目的] 糖尿病は心不全発症の危険因子である。タンパク質のリジン残基のアセチル化修飾は、そのタンパク質の機能調節に重要な役割をはたす。ミトコンドリア型サーチュインであるSIRT3はNAD⁺依存性タンパク脱アセチル化酵素であり、ミトコンドリアの機能維持にはたらく。本研究の目的は、2型糖尿病の心臓におけるSIRT3の役割を明らかにすることである。

[方法・結果] 本研究では肥満2型糖尿病モデルであるOtsuka-Long-Evans-Tokushima fattyラット (OLETF) とその対照ラットであるLong-Evans-Tokushima-Otsukaラット (LETO) を用いた。25~30週齢において、LETOと比較してOLETFで体重は重く、随時血糖、血清インスリンそして血中の中性脂肪が有意に高値であり、肥満2型糖尿病を呈していた。心臓超音波ではLETOと比較してOLETFで左室拡大を認めたが、左室駆出率は両者で差がなかった。Sirius Red染色で評価した左室線維化の程度は両者で差はなく、定量PCR法で測定したB型ナトリウム利尿ペプチドの遺伝子発現にも差はなかった。一方、ウエスタンブロット法では、OLETFにおけるリン酸化Aktレベルの低値、ピルビン酸脱水素酵素のリン酸化レベル高値を認め、インスリンシグナル減弱とグルコース酸化の抑制が示唆された。またAMP活性化プロテインキナーゼのリン酸化レベルもOLETFで高値であったことから、OLETFの心筋ではATP低下を是正する反応が生じていると考えられた。心組織から得た単離ミトコンドリアでは、LETOと比べてOLETFでタンパクのアセチル化レベルが低下し、SIRT3の活性が亢進していることが示唆された。これに一致してSIRT3の蛋白レベルやSIRT3 mRNAレベルはOLETFで有意に増加していたが、他のミトコンドリア型サーチュインであるSIRT4は両者で差はなく、SIRT5 mRNAはOLETFでむしろ低値だった。ラット心筋芽細胞であるH9c2細胞では、SIRT3のノックダウンによりミトコンドリア膜電位が維持できない細胞が増加した。

[結論] 肥満2型糖尿病において、左室の収縮能低下や線維化をきたす以前の早期の時期では、心筋におけるSIRT3の発現や活性が亢進してエネルギー恒常性の維持に寄与している可能性が示唆された。

Sec16のリン酸化による小胞体出芽部位ERESの形成制御機構

○前田 深春、小松 幸恵、齋藤 康太

秋田大・院医

小胞体内で翻訳された分泌タンパク質は、小胞体出芽部位(ER exit site: ERES) からゴルジ体へ輸送され、最終的に細胞膜へ到達する。ERESは、小胞体上の特殊な領域であり、哺乳細胞 1 細胞あたり数百個存在する。近年、ERESは栄養飢餓や小胞体ストレスに応答して、その数や大きさを変化させることで積極的に分泌を制御する可能性が示唆されている。しかし、ERES形成の詳細なメカニズムは明らかになっていない。

我々はこれまで、哺乳細胞においてコラーゲンの積荷受容体であるTANGO1がSec16と協調してERES形成に関与することを明らかにしてきた。さらに、細胞分裂期にTANGO1のリン酸化が亢進することでERESの崩壊が生じ、細胞周期依存的に分泌が制御される可能性を示してきた。

今回我々はSec16の新規相互作用因子を探索し、Sec16がリン酸化修飾を受けることを明らかにした。また、Sec16のリン酸化状態がERESの形態を制御する可能性を新たに見出したので報告する。

Duchenne型筋ジストロフィーの骨格筋では転写因子TFEBの活性低下によりオートファジーが障害される

○中島 龍汰、細田 隆介、久野 篤史

札幌医科大・医・薬理学講座

Duchenne型筋ジストロフィーはdystrophin遺伝子の異常により進行性の骨格筋・心筋障害を来す予後不良な疾患である。オートファジーは骨格筋の維持に重要と考えられているが、筋ジストロフィーの骨格筋ではオートファジーが抑制されている。我々はDuchenne型筋ジストロフィーのモデルである*mdx*マウスにおいてNAD⁺依存性蛋白脱アセチル化酵素SIRT1の活性薬がオートファジーを活性化させ骨格筋病態を改善することを報告した。しかし、筋ジストロフィー症の骨格筋におけるオートファジー障害のメカニズムは不明である。本研究の目的は、*mdx*マウスを用いて、Duchenne型筋ジストロフィー症の骨格筋におけるオートファジー障害のメカニズムを明らかにすることである。

野生型マウスと*mdx*マウスの前脛骨筋を解析した。ウェスタンブロット法でオートファジー活性の指標であるLC3-I、LC3-IIを評価した。野生型マウスと比較して*mdx*マウスではLC3-IIやtotal LC3 (LC3-I+LC3-II) のレベルが有意に増加していたことから、オートファジー活性が障害されていると考えられた。定量PCRを用いてオートファジー関連因子の遺伝子発現を評価した。Map1lc3b、Beclin1、Atg5、Pink1、Bnip3、Fundc1などのオートファジー・マイトファジーの進行に関与する遺伝子の発現は、野生型マウスと比較して*mdx*マウスで有意に減少していた。オートファジー関連遺伝子の転写に重要であるtranscription factor EB (TFEB) の細胞内局在を免疫蛍光染色により評価した。*Mdx*マウスでは野生型マウスと比べて、核に局在するTFEBが有意に減少していたことから、TFEBが核外にとどまりその転写活性が低下していると考えられた。TFEBはmTORC1にリン酸化を受けることにより核から細胞質への局在が促進されるが、ウェスタンブロット法で評価したリン酸化TFEBのレベルは、野生型マウスと比較して*mdx*の骨格筋で有意に増加していた。またTFEBの蛋白レベル自体には両者で差はなかった。

これらの結果から、*mdx*マウスの骨格筋においてはmTORC1活性亢進によりTFEBの核外移行の促進と転写活性の阻害の結果、オートファジーが障害される可能性が示唆された。

骨格筋におけるSIRT1の活性化はオートファジー活性を維持して加齢によるサルコペニアを改善する

○細田 隆介、久野 篤史、中島 龍汰、岩原 直敏、野島 伊世里

札幌医科大・医

加齢による骨格筋量の減少と筋力の低下はサルコペニアと呼ばれ、健康寿命短縮の要因である。オートファジー活性は加齢に伴い低下すること、オートファジー実行因子を欠失したマウスの骨格筋では筋萎縮が起きることが知られており、加齢によるオートファジー活性の低下はサルコペニアの発症に関与する可能性がある。一方、脱アセチル化酵素SIRT1はオートファジーを正に制御する。以前我々は、SIRT1活性化薬であるレスベラトロール (RSV) の処置は筋ジストロフィーモデルマウスの筋量と筋機能を維持することを報告した。本研究の目的は、加齢に伴うサルコペニアに対するSIRT1活性化の効果を検討することである。

野生型マウスに23週齢から通常食またはRSV (0.4 g/kg diet) 含有食を37週間投与した。ロータロッドテストの走行時間は加齢に伴い両群で短縮したが、50週齢の時点では通常食群と比較してRSV群で有意に延長した。60週齢の時点で通常食群 (60 wo) またはRSV群 (60 wo+RSV) から骨格筋を採取して、20週齢のマウス (20 wo) と比較した。HE染色で評価した前脛骨筋の筋線維径は、20 woと比較して60 woで縮小したが60 wo+RSVで維持された。ウエスタンブロットで評価したアセチル化蛋白は20 woと比べて60 woで増加し、その増加はRSVにより抑制されたことから、SIRT1活性の加齢による低下とRSVによる回復が示唆された。20 woと比べて60 woではオートファジー活性の指標であるLC3-II/LC3-I比や免疫染色によるLC3 dot量は低下、オートファジーにより分解されるp62蛋白やユビキチン化蛋白レベルは増加しており、加齢によるオートファジー活性の低下が考えられた。これらの指標は60 wo+RSVで改善がみられ、オートファジー活性の回復が示された。60週齢の野生型マウスと比較して骨格筋特異的SIRT1ノックアウトマウスの前脛骨筋では、筋繊維径の縮小、アセチル化タンパク量の増加、そしてオートファジー活性の低下が見られた。

これらの結果から、SIRT1活性の低下によるオートファジー活性の低下が加齢に伴うサルコペニアの発症に関与すること、そしてSIRT1の活性化はオートファジー活性を維持して加齢によるサルコペニアを軽減することが示唆された。

乳がんの腫瘍形成におけるピルビン酸デヒドロゲナーゼ-E1 β (PDH-E1 β)の機能解明

○小林 之乃、中山 恒

旭川医科大・医・薬理学講座

乳がんは、女性患者の罹患率が1位のがん種であり、患者数は年々増加している。乳がんの5つのサブタイプの内、最も予後が悪いトリプルネガティブ乳がん (TNBC) は、他のサブタイプとは異なり、細胞表面にホルモン受容体及びHER2が発現していない。そのため、ホルモン療法や分子標的薬の効果が期待できず、抗がん剤による化学療法が第一選択となる。しかし、長期投与による薬剤耐性の獲得などにより、病理学的奏功は約3割にとどまっている。このような現状から、TNBCの新しい治療法が求められている。当研究室の先行研究では、TCAサイクルの最初の酵素である、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ (PDH) のサブユニットである、PDH-E1 β をノックダウン (KD) したTNBC細胞株 (MDA-MB-231細胞) を、ヌードマウスに移植すると、腫瘍形成能が低下することを明らかにした (Cancer Res, 2018)。本研究では、PDH-E1 β KDによる腫瘍形成能低下機構を明らかにし、TNBCの新規抗がん剤開発につなげることを目的としている。がん幹細胞は、高い腫瘍形成能を持つ。また、細胞外マトリクス (ECM) 分解酵素の発現量の増加による、基底膜の破壊や、細胞間接着因子の発現量の減少による、がん細胞の運動能の獲得は、がん細胞の浸潤を引き起こす。そこで、PDH-E1 β KDが、がん幹細胞、ECM分解酵素、細胞間接着因子に及ぼす影響を検討した。乳がん幹細胞マーカーの一つである、CD44⁺/CD24⁻の細胞の割合は、野生型とPDH-E1 β KD細胞では顕著な違いは見られなかった。マトリクスメタロプロテアーゼ (MMP) の内、4つのアイソフォームのmRNA量が、PDH-E1 β KD細胞で増加していた。細胞間接着因子のmRNA量については、mRNA量が増加した因子及び、減少した因子の両方が見られた。次に、PDH-E1 β KDによるMMPのmRNAの増加が、腫瘍形成能に及ぼす影響を検討した。腫瘍形成の*in vitro*モデルとして、スフェロイド形成能を検討した結果、PDH-E1 β KD細胞では、野生型と比較して、スフェロイド形成能が顕著に低下していた。この時、PDH-E1 β KD細胞にMMP阻害剤を添加したところ、野生型と同様の球形のスフェロイドが、PDH-E1 β KD細胞でも形成された。これらの結果から、PDH-E1 β KDによるMMPの発現上昇が、腫瘍形成能低下に関与することが示唆された。MMPの機能には、ECM分解以外に、アポトーシス亢進、抗血管新生などがある。今後の研究で、PDH-E1 β KDによるMMPを介した腫瘍抑制機構を解明し、MMPの活性化剤開発へとつなげていきたい。

大腸がんを標的した新規抗EpCAMモノクローナル抗体の樹立

○李 冠傑¹、鈴木 裕之¹、金子 美華²、加藤 幸成^{1,2}

¹東北大・院医・分子薬理学、²東北大・院医・抗体創薬研究分野

上皮細胞接着分子 (epithelial cell adhesion molecule, EpCAM) は、細胞膜に発現する糖タンパク質であり、様々ながん細胞で高発現が認められる。EpCAMは細胞接着、増殖、生存、幹細胞性、腫瘍形成に関与することが報告されており、がんの診断と治療の有望な標的であると考えられている。本研究では、細胞基盤免疫選択法 (Cell-Based Immunization and Screening method, CBIS法) を使用して、抗EpCAMモノクローナル抗体 (mAb) の樹立を試みた。樹立された抗EpCAM mAbの1つである recEpMab-37 (マウスIgG1, kappa) は、EpCAM発現CHO-K1細胞 (CHO/EpCAM) や大腸がん細胞株 (Caco-2) と反応が認められた一方、EpCAMノックアウトCaco-2細胞とは反応が認められなかった。またrecEpMab-37のCHO/EpCAM、及びCaco-2細胞への解離定数 (K_D) は、それぞれ $2.0 \times 10^{-8} M$ 、及び $3.2 \times 10^{-8} M$ であった。次に欠失変異体を用いたrecEpMab-37認識部位解析により、EpCAMの144~164アミノ酸がrecEpMab-37の主要な認識部位であることが明らかになった。さらにrecEpMab-37は、ウェスタンブロット法、及び免疫組織化学によりEpCAMを検出可能であった。以上のようにCBIS法によって樹立されたrecEpMab-37は、EpCAMを特異的に認識し、様々な実験手法でEpCAMを検出できることが明らかになった。

小腸セロトニン合成系に対するナファモスタットの薬理作用は用量に依存しない

○山本 隆弘¹、町田 拓自¹、丹野 智歩¹、長谷部 志織¹、田村 舞雪¹、平出 幸子¹、浜上 尚也²、飯塚 健治¹

¹北海道医療大・薬・病態生理、²北海道医療大・薬・衛生薬学

ナファモスタットメシル塩酸塩（ナファモスタット）は、急性膵炎や播種性血管内凝固症候群の治療に用いられているプロテアーゼ阻害薬である。我々は、過去にラットへのナファモスタット1および3 mg/kg投与が、抗がん剤として用いられるメトトレキサート（MTX）によるラット小腸からのセロトニン（5-HT）遊離を抑制することを報告した。一方、大腸炎モデル動物におけるナファモスタットの抗炎症作用は必ずしも用量依存的でないことが示されている。本研究では、MTX投与による5-HT合成系亢進作用に対するナファモスタット（1および3 mg/kg）投与の影響を検討した。

9週齢のウィスターラットに12.5 mg/kgのMTX及びナファモスタット1または3 mg/kgを24時間毎に4回それぞれ腹腔内投与、皮下投与し最終投与24時間後に小腸を摘出した。小腸組織形態をHE染色にて観察し、絨毛長を計測した。5-HT含量、5-HT合成の律速酵素であるトリプトファン水酸化酵素（TPH）活性をHPLC-ECDにて測定した。5-HT代謝酵素のモノアミン酸化酵素（MAO）活性を蛍光光度計により測定した。mRNA発現をリアルタイムRT-PCR法にて解析した。

ナファモスタット1 mg/kg投与はMTXによる体重減少および小腸絨毛長短縮を改善させたが、ナファモスタット3 mg/kg投与はこれらに影響を与えなかった。同様に、ナファモスタット1 mg/kg投与は、MTXによる小腸5-HT含量の増加、TPH活性の上昇、TPH1 mRNA発現増加を有意に抑制したが、ナファモスタット3 mg/kg投与はこれらに影響を与えなかった。一方、いずれの用量のナファモスタットは、MAO活性に影響を与えなかった。

本研究によりナファモスタットは、抗がん剤誘起性5-HT合成亢進作用を抑制するものの、その作用は用量に依存しないことが明らかとなった。ナファモスタットは、低用量でよりトリプターゼに対する選択性が高まる。トリプターゼで活性化されるプロテアーゼ活性化受容体-2（PAR-2）が消化管炎症に関与していることから、ナファモスタットによるPAR-2阻害が5-HT合成系抑制作用に関連している可能性が考えられた。

Development of Monoclonal Antibody 281-mG_{2a}-f Against Chinese/golden Hamster Podoplanin

○鈴木 裕之¹、李 冠傑¹、金子 美華²、加藤 幸成^{1,2}

¹東北大・院医・分子薬理学分野、²東北大・院医・抗体創薬分野

Golden hamster (*Mesocricetus auratus*) is a small animal model of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infections. Pathological analyses of the tissues are required to understand the pathogenesis of SARS-CoV-2 and the evaluation of therapeutic modalities, including neutralization monoclonal antibodies (mAbs). However, mAbs that recognize the golden hamster-derived antigens and distinguish specific cell types, such as the pneumocytes, are limited. Podoplanin (PDPN) is an essential marker of lung type I alveolar epithelial cells, kidney podocytes, and lymphatic endothelial cells. Here, an anti-Chinese hamster (*Cricetulus griseus*) PDPN mAb PMab-281 (IgG₃, kappa) was established using the Cell-Based Immunization and Screening (CBIS) method. A defucosylated mouse IgG_{2a} version of PMab-281 (281-mG_{2a}-f) was also developed. The 281-mG_{2a}-f strongly recognized both the Chinese hamster and the golden hamster PDPN using flow cytometry and could detect lung type I alveolar epithelial cells, lymphatic endothelial cells, and Bowman's capsules in the kidney from the golden hamster using immunohistochemistry. Furthermore, we examined the critical epitope of 281-mG_{2a}-f, using enzyme-linked immunosorbent assay, and found that the binding epitope of 281-mG_{2a}-f includes Ile75, Phe77, and Glu79 of Chinese hamster PDPN, which are shared with golden hamster PDPN. These results suggest the usefulness of 281-mG_{2a}-f for analyzing the Chinese/golden hamster-derived tissues and cells for SARS-CoV-2 research.

CDK8/19阻害薬BRD6989によるマクロファージarginase-1発現増強機構

○水野 夏実、志賀 咲紀、柳川 芳毅

北海道医療大・薬

マクロファージは機能的に炎症性のM1マクロファージと抗炎症性のM2マクロファージに大別される。M2マクロファージはarginase-1の発現を特徴としており、アルギニン代謝を介して抗炎症反応、組織修復反応に寄与する。サイクリン依存性キナーゼ (CDK) は、細胞周期制御に関わるCDKと転写制御に関わるCDKの2つのファミリーに分類され、CDK8とそのパラログであるCDK19は後者である。近年、CDK8/19阻害剤による制御性T細胞の誘導効果が明らかとなり、免疫関連疾患への応用が注目されている。そのため、多くのCDK8/19を阻害する低分子化合物の開発、研究が進み、BRD6989はそのうちのひとつである。しかし、マクロファージにおけるCDK8/19阻害薬によるarginase-1発現への影響については不明である。本研究では、マウスマクロファージ細胞株RAW264.7細胞におけるBRD6989によるarginase-1発現への影響を解析した。

BRD6989単独ではarginase-1発現に影響を与えなかった。RAW264細胞をM2マクロファージ誘導サイトカインであるIL-4で刺激すると、arginase-1発現が誘導される。IL-4刺激の2時間前にBRD6989を処置した結果、IL-4誘導性arginase-1発現が増強した。さらに、このBRD6989によるarginase-1発現増強はp38 MAPキナーゼ阻害剤によって抑制された。そこで、BRD6989によるp38 MAPキナーゼ活性化を解析した結果、BRD6989は単独でp38 MAPキナーゼを活性化することが明らかとなった。

本研究により、マクロファージにおいてCDK8/19阻害薬であるBRD6989はp38 MAPキナーゼ活性化を介してIL-4誘導性arginase-1発現を増強させることを見出した。また、BRD6989と同様に、他のCDK8/19阻害薬によってもarginase-1発現が増強することを確認している。これらの結果により、CDK8/19阻害薬のM2マクロファージ誘導効果が示唆され、今後、マクロファージが関連する免疫疾患への応用も期待される。

空間的トランスクリプトームを用いた扁平上皮癌転移機序の解明

○安 健博¹、長岐 雄志²、星崎 みどり^{1,3}、山口 智和¹、久世 裕太⁴、今井 由美子³、本山 悟²、鈴木 穰⁴、久場 敬司¹

¹秋田大・院医・分子機能学・代謝機能学講座、²秋田大・院医・地域がん医療学講座、³医薬基盤・健康・栄養研、⁴東京大・大学院新領域創成科学研究科・メディカル情報生命専攻生命システム観測分野

リンパ節転移は、食道扁平上皮癌など悪性度の高い腫瘍の患者予後を規定する重要な因子であるが、未だその分子機序には不明な点が多く根本的な治療法の開発には至っていない。今回、私達は、マウス扁平上皮癌NR-S1M細胞の皮下移植腫瘍のリンパ節・肺転移モデルを用いて、がん転移に重要な制御因子を同定することを目的として研究を行った。

NR-S1M腫瘍をin vivoで継代することにより、悪性度の高いNR-S1M転移株を単離した。RNA-seq解析では、コントロールである親株細胞と比較したところ、NR-S1M転移株ではインターフェロン及び炎症応答に関連する遺伝子群の発現が顕著に低下していた。そこで、形成した高悪性度NR-S1M腫瘍における免疫応答を検討したところ、免疫染色でCD8陽性T細胞及びCD11c陽性樹状細胞の腫瘍組織への動員が一部の領域で顕著に低下しており、がんheterogeneityとその微小環境下における免疫抑制区域の存在が示唆された。そこで、腫瘍組織のVisium空間的トランスクリプトーム解析を行い、位置情報を反映した遺伝子発現プロファイルを取得し、ノンバイアスにクラスタリング解析を行った。その結果、Visium解析でも腫瘍組織のがんheterogeneityを認め、抗原提示やインターフェロン応答及び炎症応答が低下している免疫抑制区域が検出された。興味深いことに、この免疫抑制区域では低酸素応答、アポトーシス及び血管新生に関わる遺伝子群が高発現しており、がん転移に寄与することが考えられた。そこで、in vivo腫瘍の免疫抑制区域とin vitroのNR-S1M転移株に共通して発現が上昇している遺伝子を抽出したところGalectin-7が新たに見出された。Galectin-7は腫瘍進行に伴い発現が上昇し、Galectin-7高発現の領域と免疫抑制区域に相関が見られた。Galectin-7欠損癌細胞を樹立しマウスに移植したところ、原発腫瘍の増殖には変化が見られなかったが、リンパ節や肺への転移が顕著に抑えられることが分かった。

以上から、Galectin-7はがん微小環境における免疫抑制区域の形成と関連して発現が上昇し、転移を特異的に誘導する因子であることが分かった。今後、Galectin-7の転移誘導のメカニズム解明は、がん転移に対する新しい治療法の開発につながることを期待される。

謝辞

協賛

一般社団法人 北海道薬剤師会

広告

NDTS株式会社
株式会社クリオネ
三協ラボサービス株式会社
株式会社センター薬局グループ
株式会社ダルテック
株式会社ムトウ
北海道システム・サイエンス株式会社
北海道和光純薬株式会社

(五十音順)

学会開催助成

北海道科学大学 学術集会・シンポジウム等開催助成

第73回日本薬理学会北部会を開催・運営するにあたり、上記の一般社団法人及び企業各社より多大なご協賛を賜りました。ここに心より感謝の意を表します。

第73回日本薬理学会北部会
部会長 佐藤 久美



試薬・理化学機器の検索・発注ができる
研究者のための総合購買サイト

e-laboservice

<https://www.e-laboservice.com/>



わが社は、試薬・理化学機器のトータルサービスの提供を通して、医学をはじめとする科学分野の発展に貢献することを使命とし、心豊かな地球環境の創造と、社員の物心両面の幸せの実現を目指す企業として歩み続けます。

[バイオ関連試薬・理化学分析機器・臨床検査機器・診断薬]



北海道和光純薬株式会社

〒001-0015 札幌市北区北15条西4丁目1番16号 TEL 011-747-2811(代表) FAX 011-747-2934

URL <http://www.hwako.com>

北海道和光純薬

検索

ご注文専用Mail hokkaido@hwako.co.jp

明日の医療を見つめ、
地域の皆様と共に歩んでいきます。



医薬分業における地域医療の中核として
かかりつけ薬局の使命と
医薬品の備蓄センター機能をも果たす
調剤薬局グループです。

事業内容 調剤薬局のチェーン展開、クリーンベンチ設備、
在宅服薬指導・管理

事業所 道内32店舗(札幌・函館・釧路・室蘭・千歳・石狩・
小樽・旭川・福島町)

株式会社 クリオネ

本社 / 〒060-0003 札幌市中央区北3条西15丁目1-50
TEL011-623-0085 FAX011-623-0220

<https://www.clione-p.jp/> clione@clione-p.jp



WISM 21 ウィズム21
ムトウの医療総合支援システム

WISM 21は、21世紀の医療をトータルでサポートし、お客様のニーズと共に成長するシステムです。

病院の近代化が進むなか、取り巻く環境が厳しさを増しつつある医療施設において、**WISM 21**は医療の変化に対応すべく、お客様のためにご用意させていただいた医療総合支援システムです。必要な時に必要なシステムを選び、ご利用ください。

- 医療機器の販売
- 理化学機器の販売
- 在宅医療・福祉用具の販売
- 開業医向けインターネット販売
- 中古医療機器の買取・販売
- SPD 病院管理業務の受託 (SPD、購買代行、滅菌、ME機器管理)
- 医療機器の設置・メンテナンス・保守契約
- 最新医療情報の提供
- 病院新築・改築の総合プロデュース
- コンサルティング (経営分析・診断・改善・人材育成)
- 医療廃棄物処理
- 情報システムの提案・開発
- 貿易(輸入代行含む)
- 学会イベントの企画・運営
- 旅行・広告代理業

総合医療機器商社

WISM 株式会社 ムトウ

取扱品目 医療機器・理化学機器・ME機器・病院設備
放射線機器・メディカルコンピューター・貿易業務・歯科機器
福祉機器・介護用品

- 札幌本社(北海道事業本部) / 〒001-0011 札幌市北区北11条西4丁目1番15号
TEL 011-746-5111
- 東京本社(東京事業本部) / 〒110-8681 東京都台東区入谷1丁目19番2号
TEL 03-3874-7141
- 名古屋支社(名古屋事業本部) / 〒465-0014 名古屋市中区上三軒下2丁目1108番地
TEL 052-799-3011
- 大阪支社(大阪事業本部) / 〒537-0002 大阪市東成区深江南2丁目13番20号
TEL 06-6974-0550
- 福岡支社(福岡事業本部) / 〒812-0044 福岡市博多区千代4丁目29番27号
TEL 092-641-8161

支店/札幌中央・札幌西・札幌白豊・新札幌・旭川・函館・釧路・帯広・北見・遠紋・八雲・室蘭・苫小牧・日高・小樽・千歳・岩見沢・空知・名士・稚内・青森・秋田・仙台・いわき・群馬・栃木
日立・水戸・鹿島・茨城・熊谷・埼玉東・埼玉中・所沢・足立・越谷・本郷・城北・城西・城南・城東・多摩西・武蔵野・練馬・柏・千葉西・千葉・鴨川・神奈川・横浜・横須賀・川崎
川崎北・相模・成田・岐阜・名古屋南・伊勢志摩・三重・北勢・滋賀・北大阪・南大阪・西大阪・奈良・広島・鳥取・島根・小倉・飯塚・筑豊・大川・久留米・佐賀・大牟田・唐津

<https://www.wism-mutoh.jp/>

Mouse

マウス型実験動物シミュレーター



Mimicky®

Experimental procedure Simulator

Vessel

New

サル撓側皮静脈シミュレーター



三協ラボサービス株式会社
SANKYO LABO SERVICE CORPORATION, INC

北海道システム・サイエンスではお客様の バイオテクノロジー研究を強力にサポートします。

DNA プライマー合成

全国翌営業日納品

プライマーなどにご利用いただける
11~40mer*のDNAについて、
ご注文の翌営業日に納品いたします。

- * 地域により 50mer まで対応可能です。
- * 対象地域や受付締切時間等の詳細は、
弊社 HP にてご確認ください。

核酸医薬への応用に

非環状型人工核酸

名古屋大学生命分子工学専攻分子生命化学講座
浅沼研究室にて開発された新規人工核酸です。
天然核酸の主鎖構造を非環状骨格に改変した
非環状型人工核酸は天然核酸と安定な二重鎖
を形成し**高い酵素分解耐性能**を示します。

50
種類以上

DNA・RNA特殊修飾

分解耐性向上

- ・S 化
- ・2'-Fluoro-RNA 挿入
- ・2'-O-メチル化RNA 挿入

蛍光プローブなど

- FAM・TAMRA
- HEX・ROX
- BHQ・Cy5

※他にもさまざまな修飾を扱っております。
詳細は、弊社 HP にてご確認ください。

GMP 準拠施設での製造も可能

DNA・RNA 大量合成

*in vivo*動物試薬などにご利用いただける
高品質の核酸製品を mg ~ g 単位で
ご提供いたします。

- mg ~ g 単位の核酸大量合成を承ります。
- GMP 準拠の製造ラインでの合成が可能です。

短鎖 RNA 合成

siRNA・miRNA実験に最適!

- RNA KIDS **siRNA 対応**
19~23 mer RNA : 9,000 円 / 1 配列*
- RNA KIDS LONG **miRNA 対応**
24~30 mer RNA : 13,000 円 / 1 配列*
- * 1 本鎖あたり一律の価格となります。

長鎖 RNA 合成

sgRNA165mer まで対応!

化学合成ガイド RNA は、ゲノム編集
効率を高める化学修飾 sgRNA の合成
サービスです。

- 対応鎖長 : 30mer ~ 165mer
- 合成量 : 100 µg ~ 500mg
- 精製方法 : 簡易精製、HPLC 精製

※ 価格は全て税別記載となります。

 北海道システム・サイエンス株式会社

〒001-0932 札幌市北区新川西2条1丁目2-1

☎ 0120-613-190


TEL:011-768-5901 FAX:011-768-5951

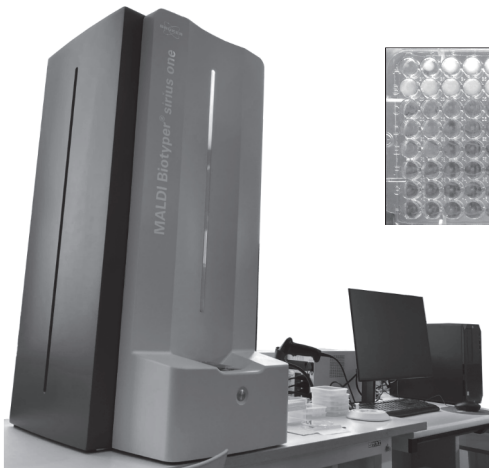
E-mail:dna@hssnet.co.jp URL:https://www.hssnet.co.jp

※ 本サービスの仕様は、予告なく変更する場合がございます。

D-220615-01

その分析、委託しませんか・・・

PK-PD  NDTsへ
メソッド開発
定量・解析



NDTS ラボソリューション

NDTS株式会社 札幌市厚別区下野幌テクノパーク2丁目6番8号
☎ 011-376-0601 ✉ info@ndts.co.jp 🌐 http://www.ndts.co.jp



ターゲット分子定量 (血液・組織中 など)

基本料金	10,000円		
分析費用	—	HPLC-UV	3,000円
※1 ※2		LC-MS	5,000円
		LC-MS/MS	8,000円 / 検体

遺伝子解析 (酵素・レセプター・輸送体 など)

基本料金	10,000円		
分析費用	—	PCR	3,500円
※2		qPCR	6,000円
		Sequence分析	10,000円 / 検体

抗菌活性評価

MIC試験 15,000円 / 検体
評価を行う菌株、または試験薬をご用意ください。
詳しくはご相談ください。

(税抜価格で表示)

※1 試薬・カラム代等は含まれておりません。

※2 前処理には別途費用が生じます。また、メソッド開発を伴う場合は、対象毎に50,000円の分析条件検討費が発生します。



凍結乾燥機 Lyovapor™(ライオベーパー) L-200 パワフルで大容量のフリーズドライヤー

こんなことでお困りではありませんか？

- × 真空ポンプのメンテナンスが頻繁?!
- × 試料が多いと失敗する?!

ビューヒの「凍結乾燥機」による
“ソリューション”をご提案します！

ソリューション1 パワフル

凍結乾燥に伴う負荷に対して冷却トラップの温度が上昇しにくく、真空ポンプのオイル劣化の原因となる水蒸気を確実に捕集します！

トラップ冷却温度 **-55℃**
冷凍機 1970w^(50Hz)_(タイラ) / 2330w^(60Hz)_(タイラ)

ソリューション2 大容量

水蒸気の捕集能力に余裕があるので、試料が多い時でも真空度が安定し、凍結乾燥の失敗のリスクが低減します。

除湿量 最大**6kg**

L-200シリーズ



フラスコを
最大24個接続可能！
(棚式の場合は6段)



イメージ動画



L-200Proシリーズ



更に高度な凍結乾燥が可能！

- 乾燥終点の自動検知
- 棚温度のコントロール
- PCソフトウェア(遠隔操作・データ管理)
- プログラム運転
- タッチパネル式ディスプレイ

[お問い合わせ先]

DALTEC 株式会社ダルテック

TEL: 011-708-8181 FAX: 011-708-7025

www.daltec.co.jp

第73回 日本薬理学会北部会

プログラム

部会長： 佐藤 久美

事務局： 北海道科学大学 薬学部 薬理学
〒006-8585 札幌市手稲区前田7条15丁目-4-1
TEL/FAX: 011-676-8662
E-mail: hokubu73@hus.ac.jp

出版・ホームページ： 日本プリプレス株式会社
〒370-1206 高崎市台新田町174-3
TEL: 027-386-9697 FAX: 027-386-6532
E-mail: contact@jprepress.jp

発行日： 令和4年9月

開催場所： 北海道科学大学 A棟&オンライン (ハイブリッド開催)

