



第75回

日本薬理学会 西南部会

プログラム・抄録集
Program/Abstracts



会期 2022年10月1日(土)

会場 高知県立県民文化ホール

会長 齊藤 源顕
(高知大学医学部薬理学講座 教授)



On-site開催



第75回日本薬理学会西南部会

The 75th Seinan Regional Meeting of the Japanese Pharmacological Society

プログラム・抄録集

会期 2022年10月1日(土)
会場 高知県立県民文化ホール
会長 齊藤源顕 高知大学医学部薬理学講座 教授

ご挨拶



第 75 回日本薬理学会西南部会
会長 齊藤 源顕
高知大学医学部薬理学講座 教授

第 75 回日本薬理学会西南部会を開催するにあたり、ご挨拶申し上げます。私が鳥取大学医学部分子薬理学分野から高知大学医学部薬理学講座に異動となり 10 年目の節目となる年にこのような機会を与えて頂き、大変光栄に存じています。南国土佐の地で本学会が開催されるのは 1992 年に当時の高知医科大学薬理学講座・初代教授の大隈義継先生の開催以来実に 30 年ぶりでございます。

この 2 年半ほど COVID-19 の世界的な流行により、学術集会の開催は大きく制限されており、日本薬理学会の総会や部会では誌上開催・On Line 開催や Hybrid 開催となっていました。この 2 年間の薬理学会部会や総会は各会長先生方が大変苦勞されアイデアを出された素晴らしい学術集会でしたが、やはり現地での生の声や交流の必要性を耳にすることも少なくありませんでした。そこでこの度の高知での西南部会では十分な感染対策を施した上で現地開催を行いたいと思っています。本学会の構成は一般演題、Young Investigator's Award (YIA)はもとより、ランチョンセミナーと特別講演を予定しております。特別講演は当大学医学部泌尿器科講座の井上啓史教授から経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化を可能にしたアラグリオの研究開発について講演いただきます。国内および高知県内での COVID-19 の感染状況が許せば、是非会員懇親会も開催させて頂きたく思っています。記憶に残る懇親会を目指しますので是非その節はご参加いただきたいと存じます。

会場となります高知県民文化ホール周辺には、徒歩圏内に高知城や高知城歴史博物館、龍馬の生まれた街記念館などがございます。また、高知は食の宝庫として知られており、鰹のタタキをはじめ美味しく新鮮な魚介類や素晴らしい土佐の地酒を提供するお店がたくさんありますので、ぜひ皆さまに味わって頂きたいと存じます。

最後となりましたが、本学術集会は多数の企業や関連団体からの多大なるご支援により開催に漕ぎ着けることが出来ました。誌面で大変恐縮ではございますが、ご厚情に深く御礼申し上げます。

西南部会のあゆみ

回(*)	開催年月	会長	所属
1	1949年11月	福田 得志	九州大学医学部
2	1950年10月	中沢 与四郎	長崎大学医学部
3(1)	1951年11月	中塚 正行	広島大学医学部
4	1952年10月	小島 喜久男	鹿児島大学医学部
5	1953年11月	瀬辺 恵鎧	熊本大学医学部
6(2)	1954年11月	梶本 義衛	徳島大学医学部
7	1955年7月	山口 弘孝	山口大学医学部
8(3)	1955年11月	田中 潔	鳥取大学医学部
9	1956年10月	長崎 信行	久留米大学医学部
10(4)	1957年11月	山崎 英正	岡山大学医学部
11	1958年11月	尾崎 正道	熊本大学医学部
12	1959年10月	中沢 与四郎	長崎大学医学部
13	1960年11月	貫文 三郎	九州大学医学部
14	1961年10月	田中 正三	熊本大学医学部
15	1962年10月	小島 喜久男	鹿児島大学医学部
16	1963年11月	岳中 典男	熊本大学医学部
17	1964年11月	山口 弘孝	山口大学医学部
18(5)	1965年11月	羽野 壽	大阪大学薬学部
19	1966年11月	加瀬 佳年	熊本大学薬学部
20	1967年11月	君島 健次郎	鳥取大学医学部
21	1968年10月	植木 昭和	九州大学薬学部
22	1969年10月	高崎 浩一朗	第一薬科大学
23	1970年9月	長崎 信行	久留米大学医学部
24	1971年10月	金戸 洋	長崎大学薬学部
25	1972年11月	古川 達雄	福岡大学医学部
26	1973年11月	松崎 吉彦	琉球大学保健学部
27	1974年10月	勝田 信夫	九州大学歯学部
28	1975年11月	尾崎 正若	長崎大学医学部
29	1976年10月	成瀬 悟	福岡歯科大学
30	1977年10月	小川 暢也	愛媛大学医学部
31	1978年10月	伴 隆志	山口大学医学部
32	1979年10月	上野 昭	長崎大学医学部
33	1980年10月	神谷 大雄	福岡大学薬学部
34	1981年10月	榎本 好和	宮崎大学農学部
35(6)	1982年11月	君島 健次郎	鳥取大学医学部
36	1983年11月	栗山 熙	九州大学医学部
37	1984年10月	福田 健夫	鹿児島大学医学部
38	1985年11月	服部 圭佑	島根医科大学

回(*)	開催年月	会長	所属
39	1986年11月	山中 康光	大分医科大学
40	1987年10月	泉 太	産業医科大学
41	1988年11月	西 勝英	熊本大学医学部
42	1989年11月	大槻 磐男	九州大学医学部
43	1990年10月	伊藤 忠雄	鳥取大学医学部
44	1991年11月	麻川 武雄	佐賀医科大学
45	1992年11月	大隅 義継	高知医科大学
46	1993年11月	宮本 英七	熊本大学医学部
47	1994年11月	加藤 有三	長崎大学歯学部
48	1995年11月	坂梨 又郎	琉球大学医学部
49	1996年11月	宮田 健	熊本大学薬学部
50	1997年11月	田中 正敏	久留米大学医学部
51	1998年11月	伊藤 勝昭	宮崎大学農学部
52	1999年11月	西尾 晃	鹿児島大学農学部
53	2000年11月	藤原 道弘	福岡大学薬学部
54	2001年11月	山本 健二	九州大学・院・歯
55	2002年11月	黒木 賀代子	九州歯科大学
56	2003年11月	中野 重行	大分大学医学部
57	2004年11月	金出 英夫	九州大学・院・医
58	2005年11月	谷山 紘太郎	長崎大学・院・医
59	2006年11月	安仁屋 洋子	琉球大学・院・医
60	2007年11月	和田 明彦	宮崎大学医学部
61	2008年11月	佐藤 慶祐	鳥取大学医学部
62	2009年11月	前山 一隆	愛媛大学医学部
63	2010年11月	山田 勝士	鹿児島大学・院・医歯
64	2011年11月	原 千高	第一薬科大学
65	2012年11月	高濱 和夫	熊本大学薬学部
66	2013年11月	片岡 泰文	福岡大学薬学部
67	2014年11月	柳原 延章	産業医科大学
68	2015年11月	乾 誠	山口大学・院・医
69	2016年11月	荒木 博陽	愛媛大学医学部
70	2017年11月	宮田 篤郎	鹿児島大学医学部
71	2018年11月	笹栗 俊之	九州大学・院・医
72	2019年11月	山本 秀幸	琉球大学・院・医
73	2020年11月	甲斐 広文	熊本大学・院・薬
74	2021年11月	西 昭徳	久留米大学医学部
75	2022年10月	齊藤 源頭	高知大学医学部
76	2023年10月	筒井 正人	琉球大学医学部

*()は近畿西南合同部会の開催回を示す

(所属は1997年時点での名称、それ以降は開催時の名称)

会場へのアクセス

会場:高知県立県民文化ホール

〒780-0870 高知県高知市本町 4 丁目 3-30 TEL:088-824-5321

アクセス方法

航空機をご利用の場合

- 高知龍馬空港から車で約 30 分
- 空港連絡バス(県庁前行き) <約 30 分>「県庁前」下車 徒歩数分
- 空港連絡バス(JR 高知駅行き) <約 25 分>「はりまや橋」下車 とさでん交通路面電車「鏡川橋、朝倉、いの方面行き」に乗り換え <約 5 分>「県庁前」下車 徒歩数分

お車をご利用の場合

- 高知自動車道南国 IC から約 30 分、高知 IC から約 20 分



駐車場について

ホール駐車場

県民文化ホールには、大小ホール並びに多目的室のご利用者様用の駐車場はございません。車でのご来場の方は周辺有料駐車場のご利用をお願いいたします。

周辺駐車場

■ 有料駐車場

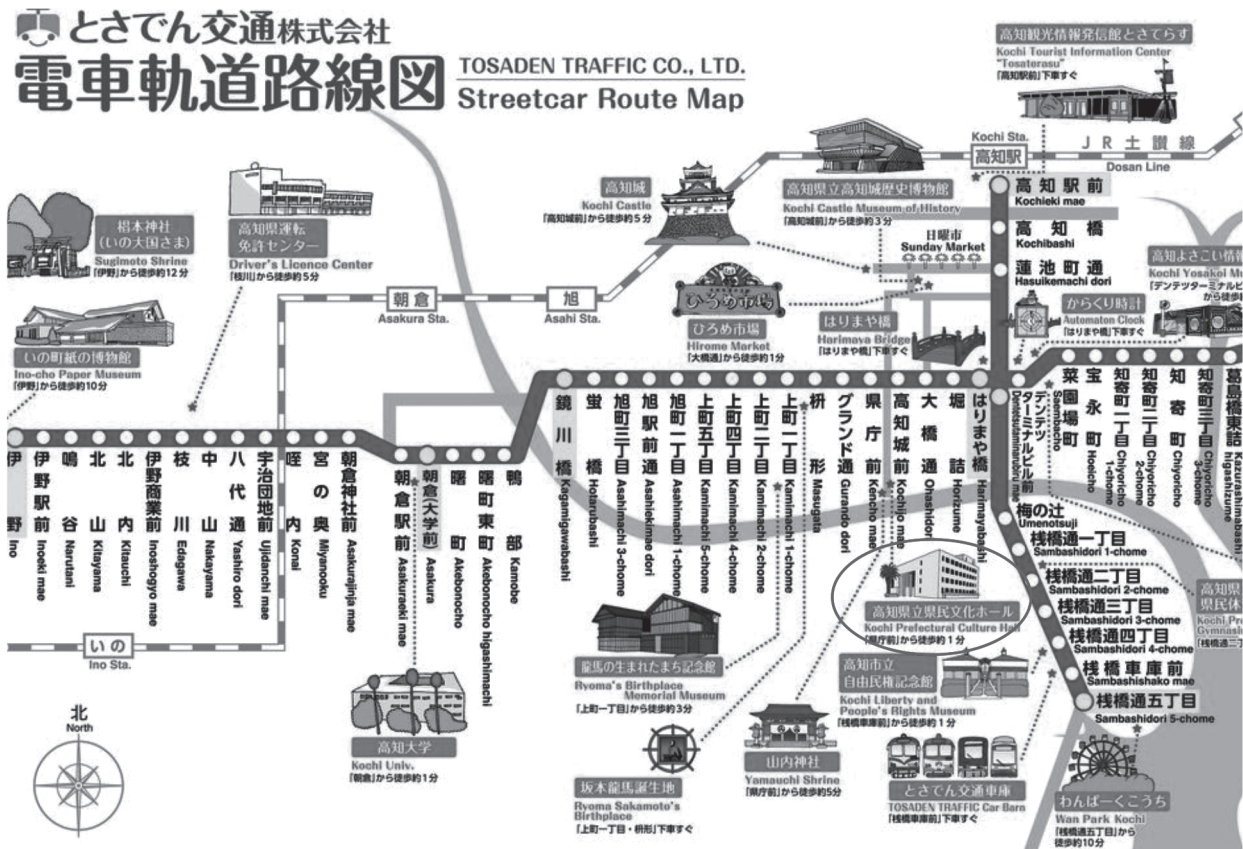
- ① パーキング24県庁前 (088) 875-8445
- ② 県庁前通り地下駐車場 (088) 822-1175
- ③ 高知会館駐車場 (088) 823-7123
- ④ 鷹匠町白洋パーキング (088) 822-8203
- ⑤ 山脇パーキング (088) 821-0581

□ コインパーキング



JRをご利用の場合

- JR 高知駅から車で約 10 分
- とさでん交通路面電車「高知駅前」<約 5 分>「はりまや橋」下車 「鏡川橋、朝倉、いの方面行き」に乗り換え<約 5 分>「県庁前」下車 徒歩数分

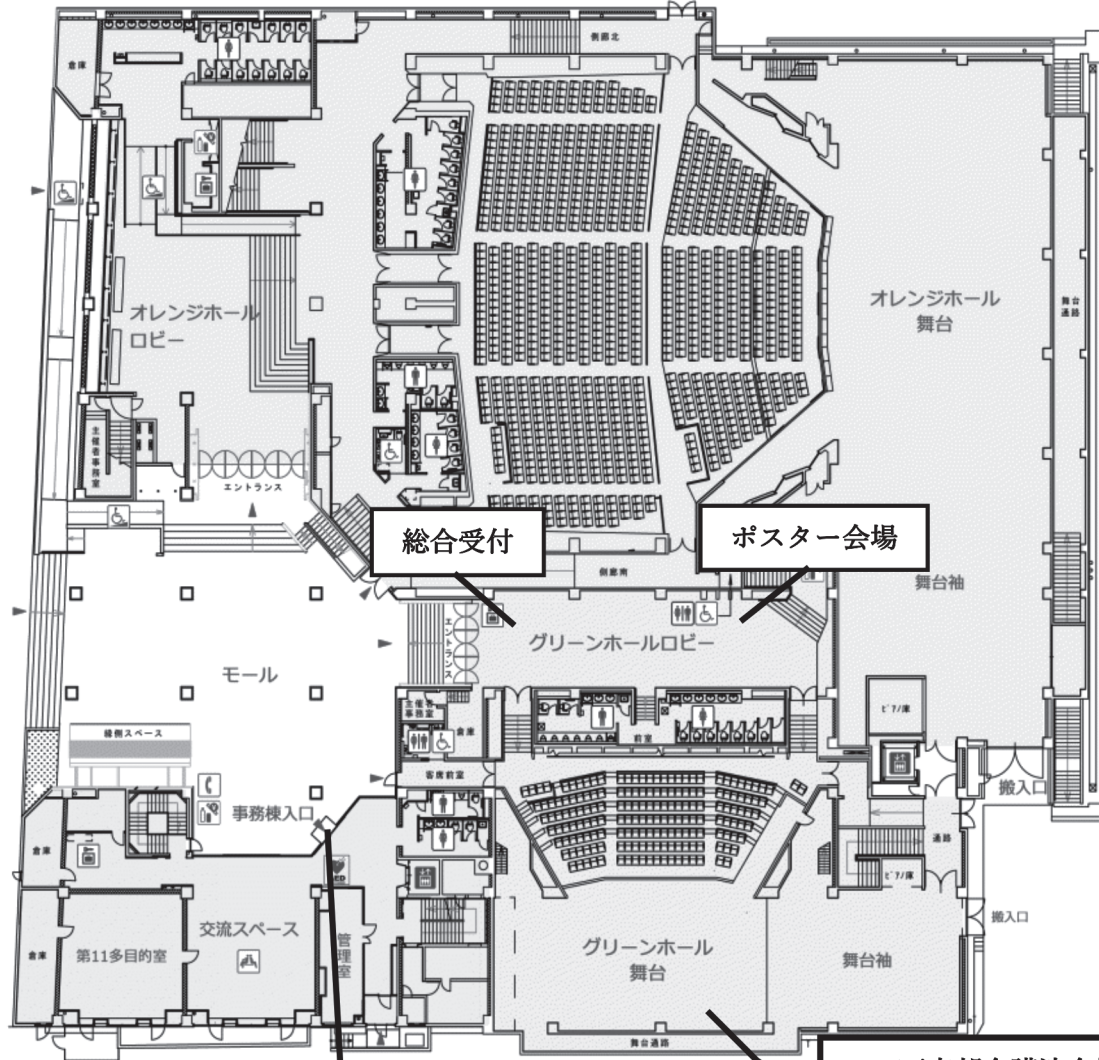


会場周辺



会場案内図

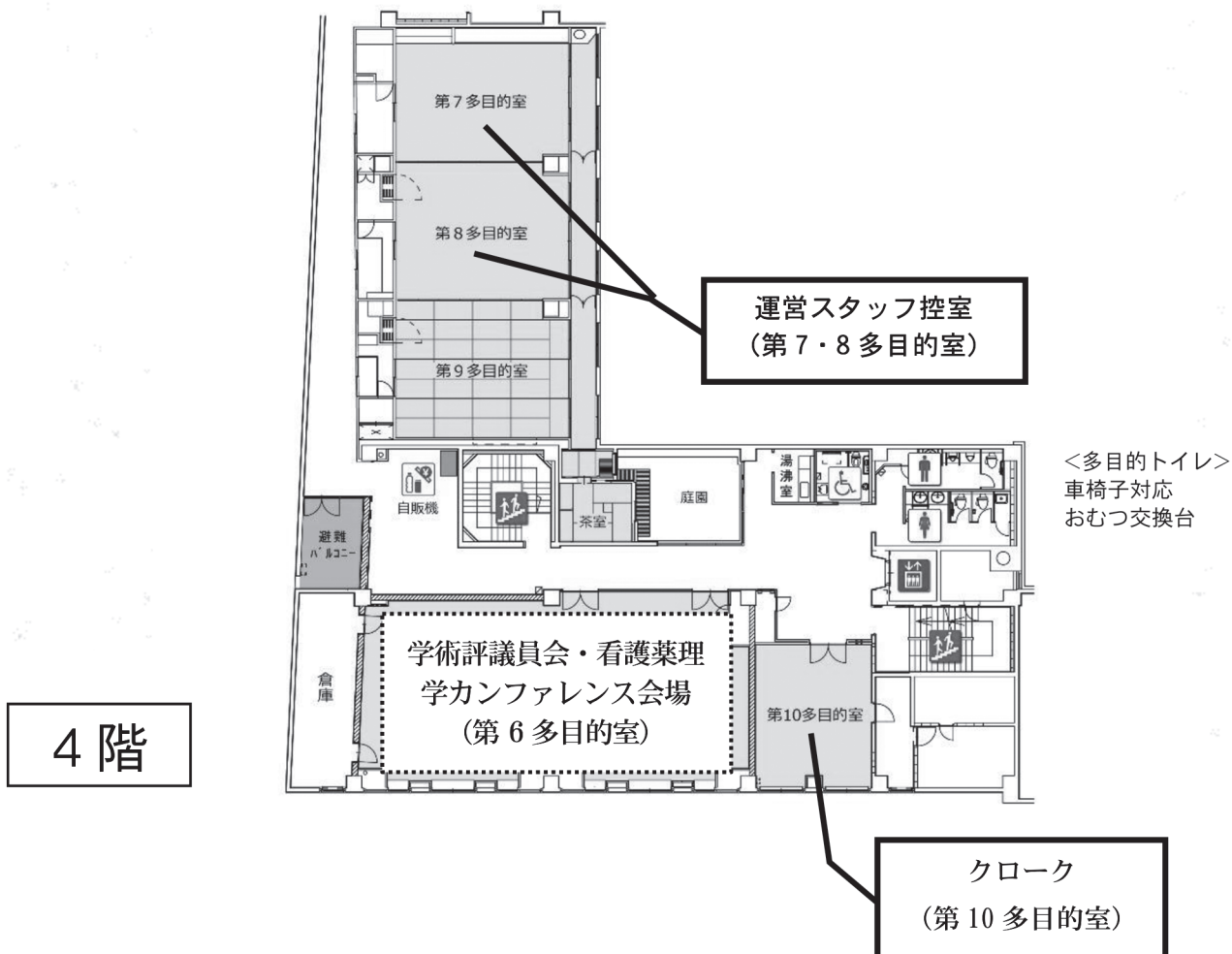
高知県立県民文化ホール1階



学術評議員会・看護薬理学
カンファレンス会場
(第6多目的室)・クローク
(第10多目的室) 入口

西南部会講演会場
(グリーンホール)

多目的室（事務棟）の平面図



お知らせとお願い

■ 参加者の皆様へ

場所: 高知県立県民文化ホール

日時: 2022年10月1日(土) 9時15分～17時50分

1. 会場入り口で検温を実施させていただきます。体調のすぐれない方は、現地でのご参加はお控えください。
2. 会場内でのマスク着用、手指洗浄・手指消毒(会場内に消毒用アルコールを設置しております)など、感染対策にご協力をお願いいたします。
3. 感染対策の一環として、事前にGoogleフォームにて「コロナウイルス感染対応事項遵守誓約書」へのご記入・ご提出をお願い致します(同フォームのアドレスは学会ホームページ上に記載しております。提出期限は9月30日(金)15時です)。
4. 参加証(ネームカード)に所属・氏名をご記入の上、会場内では参加証を必ずご着用ください(参加証は総合受付にてお渡しします)。
5. ネームカードホルダーは総合受付に準備しております。
6. 会場内での写真撮影およびビデオ撮影は固くお断りします。
7. 会場内は禁煙です。また、原則会場内は飲食禁止です(ランチョンセミナー、学術評議員会を除く)。
8. 会場にはFree Wi-Fiの設定はございません。

受付方法

・総合受付は9時15分より開場します。

1) 事前登録の方

事前登録受付にて、参加証(ネームカード)、プログラム・抄録集をお受け取りください。なお、お支払い済みの領収証(参加費、懇親会費、演題登録料)は、ご自身にてJPS Onlineから出力ください。

2) 当日登録の方

「当日登録受付」にて手続きをお願いいたします(お支払いは現金のみです)。

【当日参加費】学術評議員 6,000 円(昼食代を含む)

一般会員 5,000 円

非会員 6,000 円

大学院生・研修医 2,000 円

学部学生 無料*

* 会員・非会員を問わず、「当日登録受付」にて学生証など身分を証明するものを提示ください。

■ 薬剤師研修センター認定受講シールの配布

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下さい。

認定単位を希望される方は、西南部会HPをご覧ください。

■ 薬理学エドゥケーターポイントについて

お使いの携帯端末で、総合受付に掲示されるQRコードを撮影してポイント登録ができます。午前と午後で異なる

るQRコードが掲載されますので、午前と午後の計2回の登録作業が必要となります。

■ クローク

高知県立県民文化ホール事務棟4階・第10多目的室に設けております。9:15から随時ご利用可能です。貴重品のお預けはご遠慮ください。なお、お預け頂いたお荷物は16:50までにお引き取りをお願いいたします(県民文化ホール事務棟が17:00閉館のため)。

■ 昼食

ランチョンセミナーの参加者には、グリーンホールロビー付近にてお弁当を配布いたします。なお、数に限りがありますので、予めご了承ください。お弁当は、グリーンホール内でランチョンセミナーの時間内にお召し上がりください。感染対策のため黙食をお願いします。

■ 学術評議員会

1. 午前の一般口演終了後に開催します(11:45～12:45)。会場は高知県立県民文化ホール事務棟4階・第6多目的室です。
2. 必要な資料および昼食の配布は、第6多目的室にて行います。感染対策のため黙食をお願いします。
3. 投票は会場配布する投票用紙で行います。

■ 座長の先生へ

1. ご担当のセッションが始まる20分前までに参加受付をお済ませ頂き、15分前までに会場内の次座長席にご着席ください。
2. 口演1演題につき、発表時間は8分、討論時間は演者の交代を含めて3分です。
3. 時間計測、照明等は会場係が担当します。
4. ご発言の際マスク着用のみまでお願い致します。

■ YIA 審査員の先生へ

受付の際に審査用紙の入った封筒をお渡しします。ご記入になった審査用紙は封筒に入れて、審査対象セッション終了後、会場係にお渡しください。

■ YIA 受賞者の発表と表彰について

YIA 受賞者の発表と表彰式は、閉会式内にて行います。応募された方は、閉会式に出席をお願いいたします。

■ 看護薬理学カンファレンス

看護薬理学カンファレンス2022 in 高知を同時開催致します(会場:高知県立県民文化ホール事務棟4階・第6多目的室)。薬理学会員の先生方は無料でご参加いただけます(ただし、感染対策の一環として入場制限(最大50名)を設けております)。

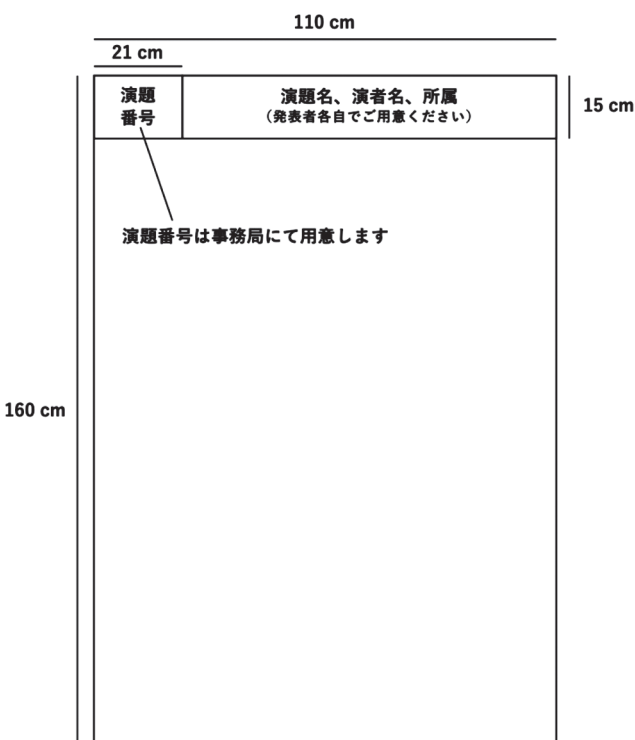
■ 発表者の皆様へ

【口頭発表の方へ】

- 1) 口頭発表は、液晶プロジェクターを用いたデジタルプレゼンテーションです。
講演者の方は、大会前日までにスライドファイルを「ファイルアップロードシステム」よりお送りください。
当日の PC 受付はありません。ご提出頂いたファイルは、会終了後に責任をもって事務局にて消去いたします。
発表データの確認、コピー、操作方法の確認等を必ず行ってください。万一の場合に備えて USB にもファイルをお持ち下さい。
当日、差し替えが必要な方は会場の PC オペレーターに USB でファイル(ファイル名は「演題番号.pptx」)をお渡しください。
- 2) スライドファイルは、PowerPoint で作成ください(当日会場では Windows PC(Windows 10, PowerPoint2016)で操作します)。
- 3) スライドには、音声、動画は使用できません。
- 4) スライドには、COI に関する記述を入れてください。詳しくは、日本薬理学会 HP『利益相反(COI)について』をご参照下さい。
- 5) 発表時の PC の操作は演者自身で行っていただきます。
- 6) 発表は座長の指示に従って下さい。発表の時間配分は 8 分発表、3 分質疑応答をお願いいたします。
- 7) PC 本体持参での発表はできません。
- 8) ご発表はマスク着用のままでお願い致します。

【ポスター発表の方へ】

1. ポスターパネルのサイズは、横 110 cm × 縦 160 cm です。見やすい位置にポスターを掲示してください。
2. 演題番号は事務局にて準備いたします。大判ポスターを作成の場合には、左上に演題番号のスペース(横 21 cm × 縦 15 cm)を作るか、その部分に演題番号を印刷してください。
3. ポスターの最後に利益相反を開示してください。
4. ポスターは、9:15-10:30 の間に、所定のパネルに掲示ください(ポスター会場:高知県立県民文化ホール・グリーンホールロビー)。
5. 掲示用のピンと発表者用のリボンはパネルに用意します。
6. 発表者はリボンの着用の上、ポスターの前に立って説明、討論を行ってください。フリーディカッション形式で行います(説明・討論時間 14:00-14:40)。発表時はマスク着用のままでお願い致します。
7. ポスターは 16:00-16:30 までの間に撤去してください。16:30 の時点で残っているポスターは事務局にて撤去させていただきます。



■ 懇親会

1. 19:00 より、追手筋宴舞堂(高知県高知市追手筋 1-3-4 TEL:088-823-2888)にて開催します。
2. 感染対策のため事前に参加人数を把握する必要がありますので、事前登録の方のみご参加いただけます(当日参加は受け付けておりません)。
3. 一度お支払い頂いた懇親会費は原則返却致しませんが、感染状況悪化により懇親会を中止することとなった場合は、懇親会費の払い戻しを行います。
4. 会場(高知県立県民文化ホール)からの移動
 - ・ 会場から徒歩約 18 分
(会場→県庁・高知城方面→追手筋を道なりに進む)
 - ・ とさでん交通路面電車「県庁前」<約 5 分>
「はりまや橋」下車 「高知駅前行き」に乗り換え<約 3 分>「蓮池町通」下車 徒歩数分
5. 感染対策のため、飲食中は黙食にて、会話をされる際はマスクの着用をお願いします。



日程表

	グリーンホール	ロビー (グリーンホール)	第6多目的室
9:00	受付 (9:15-)		
10:00	開会の辞 (9:40-9:45) 一般口演 O1 (YIA) (9:45-10:35)	ポスター貼付 (9:15-10:30)	開会式 (9:50-10:00) 看護カンファ シンポジウム 1 (10:00-11:30)
11:00	一般口演 O2 (YIA) (10:40-11:30)	ポスター閲覧 (10:30-14:00)	
12:00	ランチョンセミナー (11:45-12:45) *看護カンファ共催		学術評議員会 (11:45-12:45)
13:00	一般口演 O3 (YIA) (13:00-14:00)		看護カンファ シンポジウム2 (13:00-14:30)
14:00		ポスターセッション (14:00-14:40)	
15:00	一般口演 O4 (14:45-15:35)	ポスター閲覧 (14:40-16:00)	看護カンファ 教育セミナー (14:40-15:40)
16:00	一般口演 O5 (15:40-16:20)	ポスター撤去 (16:00-16:30)	閉会式 (15:40-15:45)
17:00	イブニングセミナー (16:30-17:30)		
	閉会式 (17:30-17:50)		
18:00			
19:00	懇親会 (19:00-21:00) 追手筋宴舞堂にて		

プログラム

ランチョンセミナー

日時 2022年10月1日(土) 11:45~12:45

会場 高知県立県民文化ホール(グリーンホール)

座長 高知大学医学部 薬理学講座 准教授 清水 孝洋 先生

『ようこそ下部尿路機能障害入門 ~おしっこのトラブルは様々な病気のサイン~』

演者 高知大学医学部附属病院 骨盤機能センター 講師 清水 信貴 先生

共催：第75回日本薬理学会西南部会/看護薬理学カンファレンス2022 in 高知
アステラス製薬株式会社

イブニングセミナー

日時 2022年10月1日(土) 16:30~17:30

会場 高知県立県民文化ホール(グリーンホール)

座長 高知大学医学部 薬理学講座 教授 齊藤 源頭 先生

『がん医療の新たな道を拓く』

演者 高知大学医学部 泌尿器科学講座 教授 井上 啓史 先生

共催：第75回日本薬理学会西南部会/日本化薬株式会社

一般演題 (YIA) : 心・血管 / 内分泌器官 1



座長： 石兼 真 (産業医大)

座長： 岩本 隆宏 (福岡大)

O1-1 高血圧治療薬シルニジピンを軸にした糖尿病における適応拡大の研究

9:45-9:56



○有吉 航平¹、加藤 百合²、小谷 さゆみ²、島内 司²、川西 英治³、王子田 彰夫⁴、
西山 和宏²、西村 明幸⁵、西田 基宏^{1,2,5}

¹九州大・薬・生理学分野、²九州大・院薬・生理学分野、³九州大・院薬・グローバルファーマシー、⁴九州大・院薬・創薬ケミカルバイオロジー分野、⁵生理学研・心循環シグナル研究部門

O1-2 血管平滑筋特異的NCX2 遺伝子改変マウスを用いた肺高血圧症モデル実験

9:56-10:07



○小松 知広^{1,2}、根本 隆行¹、喜多 知¹、田頭 秀章¹、上原 吉就²、喜多 紗斗美³、
岩本 隆宏¹

¹福岡大・医・薬理学、²福岡大・スポーツ科学部、³徳島文理大・薬・薬理学

O1-3 冷凍障害心筋梗塞モデルマウスにおいて、2,5-ジメチルセレコキシブは抗炎症性マクロファージを集簇させ心臓線維化を抑制する

10:07-10:18



○岸上 赳大、石兼 真、有岡 将基、高橋 富美

産業医科大・薬理学講座

O1-4 心筋 TRPC6 チャンネル依存的 Zn²⁺ 流入は β 受容体を介して心臓に有益な陽性変力作用を示す

10:18-10:29



○古本 裕香¹、小田 紗矢香²、西山 和宏¹、大久保 礼真¹、湯 肖康²、加藤 百合¹、
西村 明幸^{2,3}、西田 基宏^{1,2,3}

¹九州大・院薬・生理学分野、²総研大・生理、³生理学研

一般演題 (YIA) : 腎・泌尿器 / 平滑筋・骨格筋 / 個体



座長 : 今村 武史 (鳥取大)

座長 : 根本 隆行 (福岡大)

O2-1 可逆的 Keap1 阻害薬による慢性腎臓病モデルマウスの病態改善効果

10:40-10:51



○堀園潤¹、加世田将大¹、三宮裕也¹、桑水流淳¹、小木彩矢佳²、佐々木亮子¹、砂本秀利²、吹屋洋彦²、西山勇人²、小山結実¹、メアリーアン スイコ¹、奈良太²、首藤剛¹、大沼和弘²、甲斐広文¹

¹熊本大・薬・遺伝子機能応用学、²UBE株式会社・医薬研究所

O2-2 AKI to CKD transition モデルマウスに対する微弱パルス電流と温熱の同時印加の効果

10:51-11:02



○津波古遥希、寺本啓祐、加世田将大、Piruzyan Mariam、岩上長巨、荒川知南、Suico Marry Ann、首藤剛、甲斐広文

熊本大・院医薬・遺伝子機能応用学分野〈Molecular Medicine, Grand. Sch. Pharm. Sci., Kumamoto Univ.〉

O2-3 気圧変動による脳温変化の性差解明

11:02-11:13



○笠純華¹、倉内祐樹^{1,2}、関貴弘^{1,2,3}、香月博志^{1,2}

¹熊本大・薬・薬物活性、²熊本大・院生命・薬物活性、³姫路獨協大・薬・薬理

O2-4 TRPC6 チャネル阻害は末梢循環障害を改善する

11:13-11:24



○加藤百合¹、島内司^{1,2}、富田拓郎²、酒田康介¹、西山和宏¹、西村明幸²、岩本隆宏³、森泰生⁴、西田基宏^{1,2}

¹九州大・院薬・生理学分野、²生理学研・心循環シグナル研究部門、³福岡大・医・薬理学、⁴京都大・工・分子生物化学分野

一般演題（口頭発表 & YIA）：中枢神経



座長： 岩崎 克典（福岡大）

座長： 津田 誠（九州大）

03-1 メタンフェタミン反復投与後の退薬時に発現する行動異常とエンドカンナビノイドの脳内変化

13:00-13:11

○福森 良、右田 春萌、太田 賢作、山口 拓
長崎国際大・薬・薬物治療

03-2 アルツハイマー病治療薬としての臨床試験を目指した Catalytide の投与方法の検討

13:11-13:22



○中村 里菜^{1,2}、幡川 祐資³、坂根 稔康⁴、小西 元美⁵、齊藤 源顕¹、秋澤 俊史^{1,2}
¹高知大・医・薬理学講座、²O-Force 合同会社・Catalytide 研究所、³東北大・院薬・臨床分析科学分野、⁴神戸薬科大・薬・製剤学研究室、⁵摂南大・薬・統合薬学分野

03-3 血液脳関門を介した非エステル型ドコサヘキサエン酸の脳移行は加齢に伴い減少する

13:22-13:33



○岩尾 卓朗¹、高田 芙友子¹、松本 純一²、横谷 みき¹、有留 尚孝¹、安永 美保¹、片岡 泰文¹、道具 伸也¹
¹福岡大・薬・応用薬剤、²福岡大・薬・生物薬剤

03-4 ミクログリアの組織内密度調節における機械感受性チャネルの役割

13:33-13:44



○山崎 絢斗、津田 誠、増田 隆博
九州大・院薬・薬理学分野

03-5 In vitro 脳内出血病理モデルにおけるレチノイドの組織保護効果の機序

13:44-13:55



○中西 咲乃¹、倉内 祐樹²、関 貴弘³、木村 泰之⁴、鈴木 正昭⁴、鈴木 恵一⁵、古山 浩子⁶、影近 弘之⁷、香月 博志²
¹熊本大・薬・薬物活性、²熊本大・院生命・薬物活性、³姫路獨協大・薬・薬理、⁴国立長寿医療研究センター、⁵岐阜大・院連創、⁶岐阜大・工、⁷医科歯科大・生体材料工学研

一般演題（口頭発表）：心・血管 / 内分泌器官 2



座長： 三明 淳一郎（鳥取大）

座長： 和田 孝一郎（島根大）

O4-1 阻害薬非感受性NCX1 変異体ノックインマウスを用いた薬効評価系の確立

14:45-14:56

○喜多知^{1,2}、篠田康晴¹、根本隆行^{1,2}、小松知広^{1,3}、上原吉就³、喜多紗斗美^{1,2,4}、岩本隆宏^{1,2}

¹福岡大・医、²福岡大・基盤研究所、³福岡大・スポーツ科学部、⁴徳島文理大・薬・薬理学

O4-2 2,5-ジメチルセレコキシブは虚血再灌流障害による心臓リモデリングを抑制する

14:56-15:07

○石兼真¹、幾島栄悟¹、岸上赳大¹、井川和宣²、友岡克彦²、有岡将基¹、高橋富美¹

¹産業医科大・医・薬理、²九州大・先導物質化学研・分子集積化学

O4-3 血管内皮細胞の硬さとギャップ結合におけるYAPの役割

15:07-15:18

○岡本貴行、白田春樹、和田孝一郎

島根大・医

O4-4 ポドサイト特異的TRPC6 変異体高発現マウスを用いたネフローゼ症候群創製研究

15:18-15:29

○根本隆行¹、田頭秀章^{1,2}、喜多知¹、喜多紗斗美^{1,3}、沼田朋大^{2,4}、井上隆司⁴、岩本隆宏¹

¹福岡大・医・薬理学、²秋田大・医・生理学、³徳島文理大・薬・薬理学、⁴福岡大・医・生理学

一般演題（口頭発表）その他



座長： 石塚 洋一（熊本大）

座長： 筒井 正人（琉球大）

O5-1 合成副腎皮質ホルモン製剤のラットにおける利尿作用に関する研究

15:40-15:51

○上間 圭人、園田 紘子、池田 正浩
宮崎大・農・獣医学科獣医薬理学研究室

O5-2 骨格筋細胞分化における筋線維型決定機序の解明

15:51-16:02

○今村 武史¹、周 余航¹、市原 克則¹、森野 勝太郎²、澤野 達哉¹、松澤 和彦¹、長田 佳子¹、櫻井 英俊³、三明 淳一郎¹
¹鳥取大・医、²滋賀医科大・医・内科学、³京都大・iPS細胞研究所

O5-3 マウス食物アレルギーモデルによる皮膚を介した食物抗原の暴露により経口免疫寛容を破たんさせる方法の探索

16:02-16:13

○山下 弘高¹、伊波 幸紀¹、田中 宏幸^{2,3}、稲垣 直樹⁴、筒井 正人¹
¹琉球大・院医・薬理、²岐阜薬科大・院薬・免疫生物、³岐阜大・院連合創薬、⁴岐阜医療科学大・薬・薬理



- P-01** マクロファージ特異的NCX1 遺伝子改変マウスにおける血管・リンパ管形成
○篠田 康晴¹、根本 隆行¹、喜多 知¹、喜多 紗斗美^{1,2}、岩本 隆宏¹
¹福岡大・医・薬理学、²徳島文理大・薬・薬理学
- P-02** 血管平滑筋細胞においてアンジオテンシン II による酸化ストレスはPKC β を介して誘導される
○永西 紗耶香¹、向田 昌司¹、中村 翔²、松井 利康³、森北 奈佑¹、水野 理介¹、尾崎 博¹
¹岡山理科大・獣医・獣医薬理、²岡山理科大・獣医・動物衛生、³岡山理科大・獣医・形態
- P-03** 脳内の内因性一酸化炭素は排尿反射を抑制する
○山本 雅樹¹、清水 孝洋²、Zou Suo²、清水 翔吾²、東 洋一郎²、藤枝 幹也¹、齊藤 源顕²
¹高知大・医・小児思春期医学、²高知大・医・薬理学講座
- P-04** 老化促進モデル SAMP8 マウスの活動量と脳乳酸の機能に関する基礎研究
○谷口 知世、渡辺 拓也、平田 茉莉花、波多江 旺信、井手 菜々子、窪田 香織、桂林 秀太郎、岩崎 克典
福岡大・薬・臨床疾患薬理
- P-05** 視床下部腹内側核 PACAP によるニューロペプチドネットワークを介した摂食行動の制御
○神戸 悠輝¹、ゲエン タン チュン¹、新谷 紀人²、橋本 均^{3,4,5,6,7}、栗原 崇¹、宮田 篤郎¹
¹鹿児島大・院医歯・生体情報薬理、²和歌山県立医科大・薬・薬品作用、³大阪大・院薬・神経薬理、⁴大阪大・連合小児、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
- P-06** ヒト歯根膜由来線維芽細胞(HPLF)は歯周病原菌由来 LPS 処理により鉄動態が変化しミトコンドリア機能が障害を受けフェロトーシスが誘導される
○古川 紗圭^{1,2}、富田 和男^{1,3}、五十嵐 健人^{1,3}、田中 康一^{1,3,4}、北中 純一³、北中 順恵⁴、高 裕子⁵、西谷 佳浩⁵、西山 信好³、野口 和行²、佐藤 友昭¹
¹鹿児島大・院医歯・歯科薬理、²鹿児島大・院医歯・歯周病、³兵庫医科大・薬・薬理、⁴兵庫医科大・医・薬理、⁵鹿児島大・院医歯・保存
- P-07** 桂枝茯苓丸は神経芽細胞腫由来 SH-SY5Y 細胞の Camptothecin 感受性を促進する
○五十嵐 健人^{1,2}、田中 康一^{1,2,3}、北中 純一²、北中 順恵³、西山 信好²、富田 和男^{1,2}、佐藤 友昭¹
¹鹿児島大・院医歯、²兵庫医科大・薬、³兵庫医科大・医

P-08 ガレクチン7アプタマーは中耳真珠腫を特異的に認識する

○茂木 正樹¹、劉 爽¹、鈴木 康之²、羽藤 直人³

¹愛媛大・院医・薬理学、²松山済生会病院・麻酔科、³愛媛大・医・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

P-09 自然発症高血圧ラットの精巣組織傷害に対するロサルタンの効果

○清水 翔吾¹、長尾 佳樹²、倉林 睦³、Zou Suo¹、東 洋一郎¹、清水 孝洋¹、齊藤 源顕¹

¹高知大・医・薬理学講座、²高知大・医・小児思春期、³高知大・医・病理

P-10 シスプラチン誘発マウス疲労様行動に対する人参養栄湯の効果

○波多江 旺信、渡辺 拓也、平田 茉莉花、谷口 知世、延原 奈美、窪田 香織、桂林 秀太郎、岩崎 克典

福岡大・薬・臨床疾患薬理

抄 録

高血圧治療薬シルニジピンを軸にした糖尿病における適応拡大の研究

○有吉 航平¹、加藤 百合²、小谷 さゆみ²、島内 司²、川西 英治³、王子田 彰夫⁴、西山 和宏²、西村 明幸⁵、西田 基宏^{1,2,5}

¹九州大・薬・生理学分野、²九州大・院薬・生理学分野、³九州大・院薬・グローバルファーマシー、⁴九州大・院薬・創薬ケミカルバイオロジー分野、⁵生理学研・心循環シグナル研究部門

糖尿病は世界で多くの患者が罹患している疾患の一つである。糖尿病はI型糖尿病とII型糖尿病に大別され、生活習慣に起因するII型糖尿病に対する治療薬は数多く開発されているものの、I型糖尿病の薬物治療は侵襲的なインスリン注入療法に限定されている。近年、糖尿病の細胞・組織において、ミトコンドリアの形態機能異常が報告されている。当研究室では、虚血（低酸素）ストレスがミトコンドリア分裂促進Gタンパク質dynamamin-related protein 1(Drp1)とアクチン結合タンパク質filaminとの複合体を形成させ、心筋早期老化を誘導すること、高血圧治療薬として適応されているシルニジピンがDrp1-filamin複合体形成を阻害することで心不全を改善させることを報告している。本研究では、糖尿病モデルマウスを用いて、糖代謝異常におけるシルニジピンとその誘導体の有効性検証を目的とした。

ストレプトゾシン(STZ)投与によるI型糖尿病モデルマウスに血糖値が最高値に達してからシルニジピン(5mg/kg/day)を含んだ浸透圧ポンプを腹腔内に埋込み持続投与した結果、血糖値が軽減された。肝臓ミトコンドリアの膨張、骨格筋ミトコンドリアの断片化もシルニジピン投与によって抑制された。一方、II型糖尿病モデル(ob/ob)マウスに高脂肪食を与え、血糖値が最高値に達してからシルニジピン(5mg/kg/day)を持続投与したところ、血糖値の改善は見られなかった。この原因として、シルニジピンの電位依存性L/N型Ca²⁺チャネル拮抗作用による膵臓β細胞のインスリン分泌低下が影響している可能性を考え、ミトコンドリア過剰分裂を抑制し、かつ、Ca²⁺チャネル拮抗作用をもたないシルニジピン誘導体(MN1)を合成・最適化した。高脂肪食をob/obマウスに与え、血糖値が最高値に達してからMN1(5mg/kg/day)を持続投与した結果、血糖値の増加が顕著に抑制され、インスリン抵抗性も改善した。

以上の結果から、シルニジピンはI型糖尿病モデルマウスにおけるDrp1活性化を抑制し、ミトコンドリア形態異常や血糖値上昇を改善させることが示された。一方、重度なII型糖尿病モデルマウスにおいては、シルニジピンのCa²⁺拮抗作用ではなく、Drp1-filamin複合体形成阻害作用が血糖値の改善に関与することが強く示唆された。

血管平滑筋特異的NCX2遺伝子改変マウスを用いた肺高血圧症モデル実験

○小松 知広^{1,2}、根本 隆行¹、喜多 知¹、田頭 秀章¹、上原 吉就²、喜多 紗斗美³、岩本 隆宏¹

¹福岡大・医・薬理学、²福岡大・スポーツ科学部、³徳島文理大・薬・薬理学

肺高血圧症は肺動脈圧の上昇から右心不全に至る予後不良な疾患群である。肺動脈性肺高血圧

(PAH)の発症には、Ca²⁺シグナル異常による肺血管収縮や肺小血管リモデリングが密接に関与すると考えられているが、その詳細な分子機序は不明である。Na⁺/Ca²⁺交換輸送体(NCX)は、Ca²⁺恒常性維持やCa²⁺シグナル形成に関わる重要なイオントランスポーターであり、血管平滑筋細胞にはNCX1とNCX2の2種類の分子種が発現している。我々はこれまでに、特異的NCX1阻害薬や血管平滑筋特異的NCX1欠損が、低酸素誘発性PAHモデルの右室収縮期圧上昇および右心室肥大・肺細動脈筋性を抑制することを報告している。この知見は、血管平滑筋NCX1の機能亢進が低酸素誘発性PAH肺高血圧の発症に関与することを示唆している。本研究では、PAH発症における血管平滑筋NCX2の関与を検討するため、血管平滑筋特異的NCX2欠損マウス(NCX2-cKO)を用いた低酸素誘発性PAHモデル実験を実施した。NCX2-cKOマウスおよび対照マウス(野生型)を低酸素環境(10%酸素)で4週間飼育したところ、NCX2-cKOマウスでは、対照マウスと比較して顕著な右室収縮期圧上昇が認められ、PAH病態形成の増悪化が観察された。さらに現在、血管平滑筋特異的NCX2高発現マウスを用いた同モデル実験を実施中である。これまでに得られた結果から、血管平滑筋NCX2は、血管平滑筋NCX1とは異なり、その機能維持が低酸素誘発性PAHの発症抑制(保護効果)に寄与している可能性が考えられた。

冷凍障害心筋梗塞モデルマウスにおいて、2,5-ジメチルセレコキシブは抗炎症性マクロファージを集簇させ心臓線維化を抑制する

○岸上 赳大、石兼 真、有岡 将基、高橋 富美

産業医科大・薬理学講座

我々は、セレコキシブ誘導体でありシクロオキシゲナーゼ阻害作用を持たない2,5-ジメチルセレコキシブ (DMC) が線維芽細胞から筋線維芽細胞への転換を抑制することによって心臓リモデリングを抑えることを報告した。マクロファージは心筋梗塞後の線維化過程において重要な役割を担うことが知られているが、我々はDMCの免疫応答への影響については検討していない。そこで今回、冷凍焼灼心筋梗塞マウスモデルを用いてDMCのマクロファージに対する効果を検討した。液体窒素で冷却したアルミニウム棒で雄C57BL/6マウスの左室前壁を冷凍焼灼し心筋梗塞モデルを作成した。DMC (1000ppm) またはVehicleは梗塞作成3日前から摂餌投与した。処置後、心エコーで心機能を、摘出心断面で線維化面積を評価した。梗塞部位でのマクロファージをCD68の発現で、炎症性マクロファージ (M1)、抗炎症性マクロファージ (M2) をそれぞれCD86、CD163の発現で評価した。また、梗塞部位での炎症性サイトカインをmRNAのリアルタイムPCRで評価した。以前の報告と同様に、DMC投与により心機能の低下が抑制され、処置14日目の摘出心断面で線維化面積の減少が確認できた。またDMC投与により、処置3日目の梗塞部位でのマクロファージ集簇 (CD68陽性細胞) が増加していたが、炎症性マクロファージ (M1: CD86陽性細胞) に変化はなく、抗炎症性マクロファージ (M2: CD163陽性細胞) の集簇が増加することが明らかとなった。また梗塞部位では、DMC投与により炎症性サイトカインであるIL-1 β 、IL-6、MCP-1のmRNA発現が抑制されていた。以上の結果から、DMCはM2マクロファージ集簇促進と炎症性サイトカインの産生減少により、心筋梗塞後の心機能低下抑制と線維化抑制作用に寄与する可能性が示唆された。従って、DMCは心臓線維化抑制の可能性による心臓リモデリング治療における有用性をもちうると考えられた。

心筋TRPC6チャンネル依存的Zn²⁺流入はβ受容体を介して心臓に有益な陽性変力作用を示す

○古本 裕香¹、小田 紗矢香²、西山 和宏¹、大久保 礼真¹、湯 肖康²、加藤 百合¹、西村 明幸^{2,3}、西田 基宏^{1,2,3}

¹九州大・院薬・生理学分野、²総研大・生理、³生理学研

【背景・目的】

自律神経系を介した圧受容反射応答による心収縮力の制御は、心循環の恒常性を維持するために必要不可欠である。圧受容反射応答による強心作用の減弱は慢性心不全の主な原因であり、この強心作用を増強させることが治療戦略として注目されている。アドレナリン受容体（AR）は交感神経刺激応答を司るGタンパク質共役型受容体（GPCR）であり、心臓のポンプ機能亢進を司るGPCRとして注目されている。当研究室は、Gqタンパク質型共役型のαアドレナリン受容体（αAR）刺激によって活性化されるtransient receptor potential canonical（TRPC）6チャンネルが、Zn²⁺流入を介して、βアドレナリン受容体（βAR）の脱感作を抑制することで、ノルアドレナリンによる心筋の収縮応答を増強させることを最近明らかにした。そこで今回は、TRPC6依存的Zn²⁺流入が病態生理的役割の解明を目的として実験を行った。

【方法・結果】

一過性の血圧低下に対する心臓の圧受容反射応答にTRPC6チャンネルを介したZn²⁺流入が関与するかどうか調べるため、心臓カテーテルを用いて、ヒドララジン（降圧薬）を投与した際に生じる左室内圧の増加（陽性変力作用）を測定した。TRPC6活性化薬PPZ2を投与したマウスでは、非投与マウスと比較して心収縮力が増強した。また、PPZ2長期処置によって心筋細胞内のZn²⁺濃度が上昇することもわかった。さらに、TRPC6欠損マウスおよびTRPC6阻害薬処置マウスでは、ヒドララジン（降圧薬）誘発性の心機能増強のうち、陽性変力作用の増強のみが抑制されることがわかった。次に、心不全モデルマウスにPPZ2を長期投与し、心機能を経時的に測定した。するとPPZ2投与群では、非投与群と比較し心機能が有意に回復した。さらに、心筋断面積の肥大化抑制、繊維化の抑制も確認された。TRPC6欠損マウスでは、PPZ2の作用は消失していた。また、Zn²⁺イメージングにより、PPZ2処置群のマウス心臓において心筋細胞内のZn²⁺が増加していることを確認した。

【考察】

心筋TRPC6チャンネルはZn²⁺流入を介して心臓の陽性変力作用を増強することを示した。TRPC6活性化薬は陽性変力作用を維持させることで、心不全の慢性増悪を抑制する可能性が示された。

可逆的 Keap1 阻害薬による慢性腎臓病モデルマウスの病態改善効果

○堀園 潤¹、加世田 将大¹、三宮 裕也¹、桑水流 淳¹、小木 彩矢佳²、佐々木 亮子¹、砂本 秀利²、吹屋 洋彦²、西山 勇人²、小山 結実¹、メアリーアン スイコ¹、奈良 太²、首藤 剛¹、大沼 和弘²、甲斐 広文¹
¹熊本大・薬・遺伝子機能応用学、²UBE株式会社・医薬研究所

【背景・目的】 Bardoxolone methyl (BM) はKeap1のシステイン残基に不可逆的に共有結合することで、抗酸化因子Nrf2の活性化を誘導する低分子化合物である。これまでにBMは慢性腎臓病(CKD)患者を対象とした臨床試験において、糸球体ろ過量(GFR)を増加させたことから、“世界初の腎機能改善薬”として注目を集めている。しかし、CKDの予後増悪因子であるタンパク尿が増加することや、BM等の共有結合型のKeap1阻害薬には多くのオフターゲットが存在することから、長期的な投与による有効性・安全性が懸念されている。そこで、本研究では選択性・安全性の高いNrf2活性化薬の開発と治療応用を目的に、Keap1-Nrf2タンパク質間相互作用(PPI)阻害による可逆的Keap1阻害薬の開発及びCKDモデルマウス(Alport症候群:Col4a5-G5X)への有効性評価試験を行った。

【方法・結果】 蛍光偏光法にて取得した新規Keap1阻害薬UBE-1099はマウス用BM類縁体であるCDDO-Im以上のNrf2活性化効果を示した。CKDモデルマウスへの有効性評価試験を行った結果(6-22週齢：30 mg/kg/day p.o.)、臨床でのBMと同様に、UBE-1099はCKDモデルマウスのタンパク尿を一過性に増加させ、血漿クレアチニンを有意に減少させるとともにGFRの増加傾向を示した。また、種々の組織学的解析を行った結果、UBE-1099はCKDモデルマウスの糸球体障害、腎組織の炎症・線維化病態を一様に改善させ、生存期間を有意に延長させた。腎病態改善機序の探索を目的に腎糸球体を用いたRNA-seq解析を行った結果、Nrf2関連経路に加えて、細胞周期や細胞骨格関連遺伝子の増加を認めた。BMによるGFR増加効果には糸球体構造変化の関与が示唆されていることを踏まえると、UBE-1099による特徴的な腎病態改善機序にも同様の経路の関与が示唆される。

【考察】 本研究はUBE-1099がCKDモデルマウスの腎病態の進行を改善し、生存期間を延長させることを初めて明らかにした。さらに演者らは、UBE-1099がマウス虚血再灌流モデルの腎障害を抑制することも見出しており、Keap1-Nrf2 PPI阻害薬が多岐に渡る腎疾患に対して有用であることを示唆する重要な基礎的知見である。

AKI to CKD transitionモデルマウスに対する微弱パルス電流と温熱の同時印加の効果

○津波古 遥希、寺本 啓祐、加世田 将大、Piruzyan Mariam、岩上 長巨、荒川 知南、Suico Marry Ann、
首藤 剛、甲斐 広文

熊本大・院医薬・遺伝子機能応用学分野〈Molecular Medicine, Grand. Sch. Pharm. Sci., Kumamoto Univ.〉

従来、急性腎障害（AKI）は“治る病気”と考えられていたが、近年の疫学調査やメタ解析により、AKIが慢性腎臓病（CKD）のリスク因子となることが明らかになりつつある。CKDは末期腎不全や透析導入の予備群となるだけでなく、心血管リスクや死亡リスクを増大させることから、AKI to CKD transitionを制御し得る治療法の確立が求められる。過去に、本研究室が見出した効率的に応答を促す特定条件の微弱パルス電流（MES: mild electrical stimulation）と42°Cの温熱（HS: heat shock）を併用したMES+HSはAdriamycin（ADR）誘導性ネフローゼ症候群（NS）モデルマウスの腎病態を改善することが明らかになった。そこで、本研究では、両側腎虚血再灌流障害（Bi-IRI）モデルマウスを用いて、MES+HSがAKI to CKD transitionに与える影響を検討した。AKI to CKD transitionの本態は、AKI後の修復が正常に行われず、組織に炎症等の障害が遷延するmaladaptive repairにあると考えられる。Bi-IRIモデルマウスの腎機能は、虚血処置により急激に低下した後、経時的に回復したが、腎機能回復後も尿細管障害に加え、炎症や線維化等の障害が認められた。本モデルに対し、MES+HSを虚血処置の翌日から1回10分、週に2回の頻度で処置したところ、MES+HSが腎機能の回復を支持することを明らかにした。さらに、MES+HSは尿細管障害や炎症を抑制するとともに、AKI to CKD transitionの指標である虚血後14日目の線維化病態も有意に抑制した。また、最近、AKI後に障害を受けた近位尿細管細胞から亜集団（FR-PTC: failed-repair proximal tubular cell）が出現し、障害の慢性化に関わるという報告がなされた。MES+HSは、このFR-PTCのマーカー分子であるVcam1陽性の尿細管細胞を減少させることを見出し、尿細管の正常な修復を促すことを示唆した。以上の結果より、MES+HSが、CKDへの移行に関与する炎症や線維化等の病態を改善するとともに、障害の慢性化に関わる近位尿細管細胞の亜集団の出現を制御することで、AKI to CKD transitionを抑制し得ることを示した。

気圧変動による脳温変化の性差解明

○笠 純華¹、倉内 祐樹^{1,2}、関 貴弘^{1,2,3}、香月 博志^{1,2}

¹熊本大・薬・薬物活性、²熊本大・院生命・薬物活性、³姫路獨協大・薬・薬理

【背景・目的】

気圧の変化は天気頭痛のリスクファクターであり、片頭痛の場合は患部を冷やし、緊張型頭痛の場合は患部を温めることで頭痛症状が改善されることが多い。しかし頭痛症状と脳温の関係性は不明瞭であり、明らかな性差が認められる頭痛症状の発症メカニズムは解明されていない。これは脳温変化を長時間かつリアルタイムで捉える技術が確立されていないことが原因である。本研究では独自開発した小型熱電対デバイスを駆使し、無麻酔かつ自由行動条件にて気圧変動と脳温の関係性ならびにその性差について解析した。

【実験方法】

8週齢のC57BL/6J系統マウス（雄ならびに雌）の大脳皮質一次体性感覚野領域に熱電対デバイスを挿入してデンタルセメントで固定し、1週間の手術回復期の後に脳温測定を開始した。マウスを自作の気圧チャンバーに入れて馴化し、低気圧環境（通常気圧より50 hPa低い気圧）に1時間暴露し続けた後に再び通常気圧に戻して1時間放置するという操作で気圧変動環境を再現した（気圧変動群）。なお、気圧チャンバー内の気圧を変化させない条件で脳温を測定したマウスを対照群とした。一部の実験では、精巣摘出あるいは卵巣摘出を施したマウスを実験に用いた。

【結果・考察】

通常環境下では、雄マウスと雌マウスの脳温に違いは認められなかった（雄マウス： 35.3 ± 0.1 °C；雌マウス： 35.3 ± 0.1 °C）。雄マウスは低気圧環境に暴露すると脳温が低下し、その状態が持続した（対照群： 34.7 ± 0.2 °C；気圧変動群： 33.9 ± 0.1 °C）。その後、再び通常気圧環境に戻したところ気圧変動群の脳温は対照群と同レベルまで回復した。一方、雌マウスの脳温は低気圧環境に暴露するとわずかに低下し、通常気圧環境に戻した際は対照群よりも高くなった（対照群： 34.1 ± 0.2 °C；気圧変動群： 34.7 ± 0.2 °C）。しかし卵巣摘出群では、通常気圧に戻した後の脳温上昇はSham群よりも小さかった。以上本研究では、気圧が脳温を変動させる環境要因であることを初めて明らかにした。さらに精巣摘出および卵巣摘出の実験から、気圧を元に戻した際の脳温上昇に女性ホルモンが影響することが示唆された。これらの結果は、脳温調節メカニズムの性差が頭痛のような脳疾患の発症に関与することを示す知見である。

TRPC6チャンネル阻害は末梢循環障害を改善する

○加藤 百合¹、島内 司^{1,2}、富田 拓郎²、酒田 康介¹、西山 和宏¹、西村 明幸²、岩本 隆宏³、森 泰生⁴、西田 基宏^{1,2}

¹九州大・院薬・生理学分野、²生理学研・心循環シグナル研究部門、³福岡大・医・薬理学、⁴京都大・工・分子生物化学分野

動脈硬化などが原因で引き起こされる末梢動脈の閉塞は下流組織の虚血障害や壊疽を引き起こす。これを回避するために、生体は閉塞した動脈を迂回する側副血行路の形成や血管新生・成熟を促す仕組みを持つ。当研究室は、細胞膜上の受容体作動性カチオンチャンネルTransient receptor potential canonical (TRPC) 6の活性が虚血後の血管成熟に必要な血管平滑筋細胞の筋分化を負に制御すること、および末梢循環障害治療薬シロスタゾールがTRPC6の69番目のスレオニン残基のリン酸化によりチャンネル活性を抑制することを報告してきた。本研究では、実際に個体を用いて末梢循環障害におけるTRPC6チャンネルの関与を明らかにすることを目的とした。

左大腿動脈を結紮することにより下肢虚血モデルマウスを作製し、虚血処置後の血流回復率は虚血肢の左後肢と非虚血肢の右後肢の血流量の比にて算出した。血管成熟については、指標となる α -SMAの免疫染色や血管径の測定により検討した。シロスタゾールの作用標的を検証するために、TRPC6欠損マウスに血管平滑筋特異的TRPC6リン酸化部位変異体 (T69A) を発現させたTRPC6 (T69A) マウスを作出し、同様の実験を行った。

その結果、TRPC6欠損マウスにおいて、虚血処置後の血流回復が促進した。血管平滑筋特異的TRPC6 (WT) マウスでは、シロスタゾール投与により処置後の血流回復を促進させたのに対し、血管平滑筋特異的TRPC6 (T69A) マウスでは、シロスタゾール投与による処置後の血流回復は見られなかった。以上の結果より、血管平滑筋細胞のTRPC6チャンネル活性阻害が、下肢虚血後の末梢循環障害を改善させることを明らかにした。

メタンフェタミン反復投与後の退薬時に発現する行動異常とエンドカンナビノイドの脳内変化

○福森 良、右田 春萌、太田 賢作、山口 拓

長崎国際大・薬・薬物治療

【目的】大麻は、長期間の使用によって、認知機能障害や精神病様症状を引き起こす。この大麻の主要活性成分 Δ^9 -テトラヒドロカンナビノールの標的分子であるカンナビノイド受容体に作用する内因性物質として、2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)とアナンナミド(AEA)が存在する。一方、覚せい剤メタンフェタミン(METH)の反復投与は、マウスやラットにおいて行動感作による再燃現象や感覚情報処理機能の障害を引き起こし、覚せい剤精神病のモデルとして知られている。これらを背景に本研究では、METH長期反復投与による退薬後に発現する行動異常とエンドカンナビノイドの脳内変化について検討した。

【方法】実験動物は、雄性カンナビノイド CB_1 受容体遺伝子欠損(CB_1 KO)マウス、または遺伝的対照群として雄性ICR系(野生型)マウスを用いた。これらのマウスを用いて、METH(1.8mg/kg)あるいは生理食塩水(対照群)を1日おきに30日間かけて皮下投与した。なお、このMETH投与スケジュールにおいて、野生型マウスでは自発運動量を指標とした行動感作が生じることを確認している。METH反復投与終了後から退薬し、退薬30日後に聴性外来刺激応答を指標としたプレパルス抑制(PPI)試験あるいは認知機能を評価する新奇物体認識試験を実施した。また、METH投与期間中およびその退薬後に、LC-MS/MS法を用いてエンドカンナビノイドである2-AGおよびAEAの脳内含有量を測定した。

【結果】METH反復投与によって、野生型マウスでは退薬30日後に感覚情報処理機能障害(PPI障害)と認知機能障害(新奇物体に対する認識障害)が認められた。しかしながら、これらの行動異常は CB_1 KOマウスおよびMETHと CB_1 受容体拮抗薬AM251を併用投与した野生型マウスでは認められなかった。一方、METH反復投与中およびその退薬後における野生型マウスの脳内カンナビノイド含有量は、いずれも前頭前皮質(PFC)において2-AGが有意に増加した。

【考察・結論】以上の結果から、METH反復投与による行動感作の形成およびMETH反復投与後の退薬時に認められる感覚情報処理機能障害や認知機能障害は、 CB_1 受容体を介した脳内カンナビノイドシステムが持続的に、かつ促進的に関与していること(特にPFCの2-AG増加)が示唆された。

アルツハイマー病治療薬としての臨床試験を目指した Catalytide の投与方法の検討

○中村 里菜^{1,2}、幡川 祐資³、坂根 稔康⁴、小西 元美⁵、齊藤 源顕¹、秋澤 俊史^{1,2}

¹高知大・医・薬理学講座、²O-Force 合同会社・Catalytide 研究所、³東北大・院薬・臨床分析科学分野、⁴神戸薬科大・薬・製剤学研究室、⁵摂南大・薬・統合薬学分野

アルツハイマー病 (AD) は、近年高齢化により患者数の増加が確実であるにもかかわらず、根本的かつ有効な治療薬は開発されていない。現在治療薬としてセクレターゼ阻害剤や凝集抑制剤などが研究されているが、未だ効果や副作用の問題で承認には至っていない。我々は今までに、低分子合成ペプチドがセリンプロテアーゼ活性を有することを見出しており、酵素ペプチドの総称として Catalytic Peptide (Catalytide) と命名した。Catalytide の中で最も活性の強い 9 残基合成ペプチド JAL-TA9 (YKGSQFRMI) は、 $A\beta 42$ を分解することから AD の根本的治療薬候補になり得ることが示唆された。そこで、APP ノックイン AD モデルマウスの脳室内に JAL-TA9 を投与した結果、認知機能の改善に加えて脳内 $A\beta 42$ が減少した。さらに、JAL-TA9 は AD 患者ヒト脳切片中の沈着した $A\beta 42$ を分解した。これらのことより、JAL-TA9 は、脳内の $A\beta 42$ を分解除去し、認知機能を改善することができるこれまでの治療薬とは異なった機序による根本的 AD 治療薬となり得ることが期待できた。

AD に対するペプチド創薬の問題点としては、BBB の透過性及び生体内での安定性があげられる。そこで投与方法の検討として、 $A\beta 25-35$ 脳室内投与により作成した AD モデルマウスを用いて JAL-TA9 の脳室内投与、経鼻投与及び尾静脈投与による効果を比較した。その結果、すべての投与方法にて $A\beta 25-35$ 脳室内投与により惹起された認知機能低下が改善されることが明らかになった。そこで、非侵襲的な経鼻投与による JAL-TA9 の脳内移行性を検討した結果、嗅球から JAL-TA9 が経時的に前脳へと移行していき、嗅球に入った 10% が脳内へと移行することが明らかとなった。

以上のことから、JAL-TA9 は経鼻投与により安全かつ安価な AD の根本的治療薬になり得ると考え、現在臨床試験に向けた研究を行っている。

血液脳関門を介した非エステル型ドコサヘキサエン酸の脳移行は加齢に伴い減少する

○岩尾 卓朗¹、高田 芙友子¹、松本 純一²、横谷 みき¹、有留 尚孝¹、安永 美保¹、片岡 泰文¹、道具 伸也¹

¹福岡大・薬・応用薬剤、²福岡大・薬・生物薬剤

背景・目的

栄養素は血液脳関門(BBB)に発現する種々のトランスポーターを介して脳内へ能動的に取り込まれる。中でも、ドコサヘキサエン酸(DHA)は多くの神経学的機能に重要とされており、加齢に伴う脳内DHA量の低下は記憶や認知機能障害と関連している。DHAの循環血中から脳内への移行にはBBBに発現する輸送担体が関与しており、エステル型DHAの輸送担体であるMFSD2Aや非エステル型DHAの輸送に関与する脂肪酸結合タンパク質5(FABP5)を介して脳内へ取り込まれる。BBBのバリア機能は加齢に伴い変化することが報告されているが、BBBを介したDHA脳内移行に対する加齢の影響は明らかにされていない。

方法

2、8、12、24ヶ月齢の雄C57BL/6マウスを使用し、in situ経心臓的灌流法を用いてRIラベル化された非エステル型DHA ([¹⁴C]DHA)の脳内取り込みを評価した。また、ラットから単離した初代培養脳血管内皮細胞を用いて、siRNAによるMFSD2Aノックダウンが[¹⁴C]DHAの細胞内取り込みに与える影響を評価した。

結果

2ヶ月齢のマウスにおいて、[¹⁴C]DHAの脳移行は過剰量の非ラベル化DHAによって阻害された。脳血管内皮細胞へMFSD2A siRNAを遺伝子導入することで、MFSD2Aタンパク質発現量及び[¹⁴C]DHAの細胞内取り込みは減少した。2ヶ月齢のマウスと比べ、12及び24ヶ月齢マウスは[¹⁴C]DHAの脳内移行と脳微小血管におけるMFSD2Aタンパク質発現量の減少が認められた。一方で、FABP5タンパク質発現量は加齢に伴い増加した。

結論

これらの結果は、BBBにおける非エステル型DHAの脳内移行にMFSD2Aが関与していることを示唆している。また、非エステル型DHAの脳内移行は中高齢及び老齢マウスにおいて減少し、これにはFABP5ではなくMFSD2Aの加齢に伴う発現量減少が関与していることが示唆される。

ミクログリアの組織内密度調節における機械感受性チャネルの役割

○山崎 絢斗、津田 誠、増田 隆博

九州大・院薬・薬理学分野

全身ほぼすべての臓器・組織には、組織常在性マクロファージが存在する。中枢神経系にはミクログリアが常在しており、脳実質内に一定の密度で適切な細胞間距離を維持して分布し、老廃物の除去やシナプスの剪定など、様々な重要機能を担っている。また中枢神経系疾患時には、細胞増殖を伴って病巣部の細胞密度を増加させ組織修復等を行う。しかし、ミクログリアが組織環境の変化に応じてどのようなメカニズムで適切な細胞密度を決定しているのか、全く明らかになっていない。一方、機械受容イオンチャネルとして知られるPIEZO1は、組織の物理的特性を感知するチャネルとして知られるが、ミクログリアにおける役割は全く明らかになっていない。そこで本研究では、ミクログリアを含むミエロイド系細胞特異的*Piezo1*欠損マウスを用いて、詳細な解析を行った。

初めに、脊髄ミクログリアの細胞増殖が誘導される末梢神経損傷モデルを用いた解析を行った。コントロールマウスの脊髄後角においては、これまでの報告と一致して、神経損傷2日後にミクログリアの顕著な増殖応答が確認された。一方、*Piezo1*欠損マウスの脊髄においては、神経損傷を起因とする増殖応答の抑制が見られ、それに伴ったミクログリアの組織内密度の有意な抑制が観察された。

次に、コロニー刺激因子1受容体(Csf1r)の阻害薬を用いて、薬理的にミクログリアを枯渇させた後の細胞応答を解析した。コントロールマウスでは、阻害薬の投与を止めるとミクログリアの自己増殖が誘導され細胞密度の増加が確認された。一方、*Piezo1*欠損マウスにおいては、ミクログリアの増殖応答に明らかな異常が見られた。

以上の結果から、ミクログリアの細胞増殖を伴った組織内密度制御に、機械受容イオンチャネルPIEZO1を介したシグナルが関与すると考えられる。

In vitro脳内出血病理モデルにおけるレチノイドの組織保護効果の機序

○中西 咲乃¹、倉内 祐樹²、関 貴弘³、木村 泰之⁴、鈴木 正昭⁴、鈴木 恵一⁵、古山 浩子⁶、影近 弘之⁷、
香月 博志²

¹熊本大・薬・薬物活性、²熊本大・院生命・薬物活性、³姫路獨協大・薬・薬理、⁴国立長寿医療研究センター、⁵岐
阜大・院連創、⁶岐阜大・工、⁷医科歯科大・生体材料工学研

【背景】

脳内出血は、脳実質内へ血液が漏出することで引き起こされ、高い死亡率と重度の運動機能障害をもたらす疾患である。これまでに我々は、合成レチノイドAm80がマウスin vivo脳内出血モデルにおいて脳組織保護効果と運動機能改善効果を示すことや、ミクログリア系細胞株においてNF- κ Bシグナルを抑制することを報告している。本研究では培養脳組織切片を用いて、Am80および非環式レチノイドであるペレチノインの脳組織保護効果について解析した。

【方法】

新生仔ラット脳より作成した大脳皮質-線条体冠状切片を多孔質膜上で培養維持した後、血中プロテアーゼであるトロンビン(100 U/ml)を処置した。Am80あるいはペレチノインはトロンビン処置の24時間前に処置し、トロンビン処置開始72時間後にpropidium iodide染色およびNissl染色により細胞死の程度を定量評価した。また、NeuN、Iba1、およびNF- κ B p65の免疫組織化学により組織内の神経細胞およびミクログリアの病理変化について観察した。加えて、RT-qPCRによりサイトカインの発現量を評価した。

【結果と考察】

トロンビンにより誘発される大脳皮質領域の細胞死および線条体領域の組織委縮は、Am80 (1 mM)あるいはペレチノイン(50 mM)の処置によって著明に抑制された。両レチノイドの大脳皮質細胞死抑制効果は、PKAの特異的阻害薬であるKT5720 (1 mM)によって減弱したことから、PKAが大脳皮質におけるレチノイドの神経保護効果を媒介することが示唆された。一方、NF- κ B阻害薬のPDTC (50 mM)およびBay11-7082 (10 mM)が、線条体ミクログリアにおいてトロンビンにより誘発されるNF- κ Bの核内移行を抑制するとともに、トロンビンによる線条体領域の組織委縮を著明に抑制したことから、レチノイドの線条体組織保護効果にはNF- κ Bシグナルの抑制が関与する可能性が示された。両レチノイドは、トロンビンにより誘発されるTNF- α mRNA発現増大も有意に抑制した。以上の結果は、血中プロテアーゼによって誘発される脳組織傷害に対するレチノイドの保護効果が脳部位毎に異なる機序を介して発揮されることを示唆している。

阻害薬非感受性NCX1変異体ノックインマウスを用いた薬効評価系の確立

○喜多 知^{1,2}、篠田 康晴¹、根本 隆行^{1,2}、小松 知広^{1,3}、上原 吉就³、喜多 紗斗美^{1,2,4}、岩本 隆宏^{1,2}

¹福岡大・医、²福岡大・基盤研究所、³福岡大・スポーツ科学部、⁴徳島文理大・薬・薬理学

Na⁺/Ca²⁺交換輸送体（NCX）は、細胞膜を介するイオン濃度勾配と膜電位に依存して、3個のNa⁺と1個のCa²⁺を交換輸送するトランスポーターである。この輸送体は、心筋、血管平滑筋、腎尿細管、神経などに多く発現し、Ca²⁺恒常性維持やCa²⁺シグナル形成に重要な役割を果たしている。また、虚血再灌流障害、食塩感受性高血圧、肺高血圧、心不全などの発症にも寄与することが示唆されており、創薬標的として注目されている。これまで、当研究室は、KB-R7943、SEA0400などのベンジルオキシフェニル系NCX阻害薬の開発に携わっており、これら阻害薬が上記の各種疾患モデル動物に対して治療効果を示すことを報告してきた。しかし、これら阻害薬には非特異的作用もあることから、その治療効果がNCX阻害作用に基づくものかどうか、疑問視する指摘を少なからず受けてきた。そこで、本研究では、以前に当研究室で見出した阻害薬非感受性のNCX1-GC変異体（G865C）のノックイン（KI）マウスを作製し、NCX阻害薬のNCX1阻害作用に基づく薬効評価のネガティブコントロールとして利用する評価系の確立を試みた。まず、NCX1-GC変異体の細胞発現系を用いて、野生型NCX1を阻害する濃度域のSEA0400およびKB-R7943がNCX1-GC変異体のNa⁺依存性Ca²⁺輸送活性を有意に抑制しないことを確認した。なお、NCX1-GC変異体は野生型NCX1と同様のイオン輸送特性を有していた。次に、ゲノム編集法により作製したNCX1-GC変異体KIマウスおよび野生型マウスから培養血管平滑筋細胞を調製し、両細胞の無Na溶液置換時（ウアバイン処置下）の細胞内Ca²⁺濃度増加反応を測定したところ、NCX阻害薬は野生型マウスの増加反応のみを顕著に抑制した。また、両マウスの単離心筋細胞に対するウアバインの陽性変力作用（0.5Hz刺激下）を観察したところ、NCX阻害薬は野生型マウスの陽性変力作用のみを有意に抑制した。つまり、NCX阻害薬は、NCX1-GC変異体KIマウスのNCX1を介するCa²⁺依存性反応に対して、ほぼ無効であることを確認した。このように、NCX1-GC変異体KIマウスは、NCX阻害薬のNCX1阻害作用に基づく薬効評価のネガティブコントロール（野生型マウスとの比較実験）として有用であり、NCX阻害薬の創薬開発や基礎研究に効果的に利用できると考えられた。

2,5-ジメチルセレコキシブは虚血再灌流障害による心臓リモデリングを抑制する

○石兼 真¹、幾島 栄悟¹、岸上 越大¹、井川 和宣²、友岡 克彦²、有岡 将基¹、高橋 富美¹

¹産業医科大・医・薬理、²九州大・先導物質化学研・分子集積化学

【背景・目的】急性心筋梗塞治療において、早期の再灌流療法による血流の回復が生命予後の改善に重要である。しかし、心筋組織で虚血再灌流（I/R）障害が生じ、線維化を主体とする心臓リモデリングや心不全の発症増加が問題となっている。これまでに我々は、セレコキシブの構造異性体である2,5-ジメチルセレコキシブ（DMC）が、非虚血性の心臓線維化モデルにおいて心臓リモデリング抑制効果を示すことを明らかにしている。本研究では、I/R障害に伴う心臓リモデリングに対するDMCの効果について検討した。

【方法・結果】雄性C57BL6マウスの左前下行枝を30分間結紮後、再灌流してI/Rモデルを作製した。VehicleまたはDMC（150 mg/kg）を覚醒直後に経口投与し、その後摂餌投与（DMC: 1000 ppm）した。モデル作製1～4週間後のエコー評価において、DMC投与群ではVehicle投与群と比較して有意な駆出率の増加、左室拡張期・収縮期径の減少が確認され、I/R障害による心機能低下に対してDMCは抑制効果を有することが示唆された。I/R処置3日後の心臓において、筋線維芽細胞のマーカである α -smooth muscle actinのタンパク質発現がDMC処置により有意に減少しており、線維化に関連するfibronectin、connective tissue growth factor、matrix metalloproteinase-9のmRNA発現も有意に低下していた。また、I/R処置4週間後の心臓切片のマッソン・トリクローム染色にて、DMCによる有意な線維化面積の減少効果を確認した。

【考察】本研究より、DMCは筋線維芽細胞の発現を減少させ、I/R障害に伴う線維化や心機能の低下を抑制することが明らかになった。DMCは、急性心筋梗塞に対する再灌流療法後の心不全発症予防に有用であることが示唆された。

血管内皮細胞の硬さとギャップ結合におけるYAPの役割

○岡本 貴行、臼田 春樹、和田 孝一郎

島根大・医

【目的】動脈硬化などの炎症性血管病変では血管の弾性率の増加（硬化）がみられ、血管硬化は心血管イベントのリスク因子となる。我々は、細胞外環境だけでなく細胞そのものの硬さにも注目し、これまでに血管内皮細胞が炎症時に硬化し、単球の接着が亢進することを明らかにしてきた。また、炎症刺激による細胞間ギャップ結合の機能低下が血管内皮細胞硬化や血管炎症を促進することを示してきた。血管内皮細胞における細胞硬化とギャップ結合の機能低下は協調して血管炎症を促進すると推測されるが、その分子機構はあきらかでない。本研究では、炎症時における血管内皮細胞の硬化が血管炎症を増悪化するメカニズム解明の一環として、メカノトランスダクションを担う転写共役因子Yes-associated protein (YAP)が細胞硬化や細胞間ギャップ結合に及ぼす影響を解析した。

【方法】ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVECs)をリポポリサッカライド (LPS) で刺激し、YAPタンパク質の発現量と細胞内局在をウェスタンブロット法と蛍光免疫染色法で解析した。HUVECsをLPSとYAP阻害剤のVerteporfinまたは活性化剤のXMU-MP-1で処理し、細胞の硬さをAtomic force microscopy (AFM)を用いて測定した。次に、細胞硬化に関わる細胞骨格の編成、細胞間ギャップ結合機能をファロイジン染色と色素移行アッセイで評価した。

【結果と結論】血管内皮細胞にLPS刺激を加えるとYAPは細胞核へ移行することを確認した。YAPの阻害は炎症時の細胞硬化、細胞骨格の編成促進、細胞間ギャップ結合機能低下を抑制することが明らかとなった。一方で、YAPを活性するだけでも細胞硬化、細胞骨格編成、ギャップ結合機能低下が誘導された。血管内皮細胞においてYAPが血管内皮細胞の硬さとギャップ結合を介して血管炎症を制御する重要な分子である可能性が示唆された。

ポドサイト特異的TRPC6変異体高発現マウスを用いたネフローゼ症候群創製研究

○根本 隆行¹、田頭 秀章^{1,2}、喜多 知¹、喜多 紗斗美^{1,3}、沼田 朋大^{2,4}、井上 隆司⁴、岩本 隆宏¹

¹福岡大・医・薬理学、²秋田大・医・生理学、³徳島文理大・薬・薬理学、⁴福岡大・医・生理学

ネフローゼ症候群は、腎糸球体障害による大量の蛋白尿と、これに伴う低アルブミン血症や浮腫が出現する難治性疾患である。代表的なネフローゼ症候群の一つである巣状分節性糸球体硬化症（FSGS）は、しばしばステロイド治療に抵抗性を示し、高い確率で腎不全へと進行していくことが知られている。近年、FSGS患者のゲノム解析から、Ca²⁺透過性・非特異的カチオンチャネルであるTRPC6（C6）の様々な遺伝子変異が報告されている。C6は血管平滑筋に加えて腎臓のポドサイトや尿細管に豊富に発現しており、C6遺伝子変異により糸球体障害（ポドサイト傷害）が引き起こされる可能性が示唆されている。しかし現在、その詳細な分子機序は明確になっておらず、C6がFSGSの有効な治療標的となり得るのかも検証されていない。本研究では、FSGS患者で同定されたC6変異体をポドサイト特異的に高発現したマウス（C6-M131T-Tg）を作出して、アドリアマイシン（ADR）誘発性腎症の病態機序を解析するとともに、この腎症モデルを用いて、C6アンチセンス核酸（ASO）およびC6低分子阻害薬（SAR7334）の腎保護作用について実験的に検証した。C6-M131T-Tgは通常飼育下で病的なアルブミン尿を認めなかったが、ADR投与（10 mg/kg, i.v.）の2、4週間後において、同処置の野生型マウスに比較して、3～5倍の過剰なアルブミン尿が観察された。また、4週間後の腎糸球体形態解析では、C6-M131T-Tgの糸球体肥大（PAS染色）、ネフリン発現低下（免疫染色）、ポドサイト変性・傷害（電顕）が顕著に認められた。さらに、C6-M131T-TgのADR誘発性腎症モデルに対して、ASO（1～10 mg/kg, s.c.）を2回投与（ADR投与直前、2週間後）した場合、アルブミン尿および糸球体障害の抑制効果が用量依存的に認められた。一方、興味深いことに、SAR7334（30 μg/kg/min, s.c.）を投与した場合は、アルブミン尿や糸球体障害に対する有意な抑制効果が確認できなかった。以上の結果より、C6変異体のポドサイト特異的高発現はADR誘発性腎症を増悪化すること、また、その腎症はASO投与で抑制可能であることが示された。C6を標的とした核酸医薬はFSGSの有効な治療法になり得る可能性がある。

合成副腎皮質ホルモン製剤のラットにおける利尿作用に関する研究

○上間 圭人、園田 紘子、池田 正浩

宮崎大・農・獣医学科獣医薬理学研究室

【背景】 合成副腎皮質ホルモン製剤の一つであるプレドニゾロン(PSL)はアトピー性皮膚炎や慢性腎炎などの治療に利用されている。一方で、PSLを含む合成副腎皮質ホルモン製剤は様々な副作用を持ち、犬では多尿が問題視されている。しかしながら、合成副腎皮質ホルモン製剤投与によって多尿が引き起こされるメカニズムについては不明のままである。そこで今回、PSL投与ラットの利尿メカニズムについて検討した。

【方法】 9週齢の雄性SDラットにPSL (1.0 mg/kg、s.c.、PSL群)、あるいは溶媒(25% DMSO/75% Corn Oil、s.c.、対照群)を投与した。投与後6時間の採尿を行い、6時間後に採血と腎臓の採材を行った。その後、尿と血液について浸透圧および溶質 (Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、無機リンなど)濃度を測定した。尿量、尿浸透圧、血漿浸透圧から自由水クリアランスを算出した。加えて、腎臓から核酸を抽出し、リアルタイムPCR法によって Na^+ 依存性の輸送体(NaPi)や水チャネル (AQP1-AQP4) の遺伝子発現量を調べた。

【結果】 対照群と比較して、PSL群で血中の無機リンは減少していた。尿量は増加しており、尿浸透圧は減少していた。尿中の Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 、無機リンの総排泄量は増加していた。PSL群の自由水クリアランスは減少していた。腎での遺伝子発現については、調べた遺伝子の中で減少していたものはNaPi-IIa、NaPi-IIcおよびAQP2であった。

【考察】 以上の結果から、ラットにおいてもPSL投与によって多尿が引き起こされること、そしてそのメカニズムとして腎臓のリン酸輸送体の発現量が減少したために、溶質(Na^+ 、リン酸)の再吸収が抑制されることにより浸透圧利尿が引き起こされたと考えられた。一方、自由水クリアランスの値が減少していたことから、AQPの発現量の変化が利尿に寄与する程度は小さいものと考えられた。本知見は、PSL使用における副作用の新規メカニズムを提唱するもので、今後のPSLによる多尿に対する有効な対処療法の発見につながることを期待される。

骨格筋細胞分化における筋線維型決定機序の解明

○今村 武史¹、周 余航¹、市原 克則¹、森野 勝太郎²、澤野 達哉¹、松澤 和彦¹、長田 佳子¹、櫻井 英俊³、
三明 淳一郎¹

¹鳥取大・医、²滋賀医科大・医・内科学、³京都大・iPS細胞研究所

2型糖尿病に合併した骨格筋萎縮症では、これまでに好氣的代謝能の高いII a型筋線維数の減少が報告されている。筋線維構成比の正常化は骨格筋萎縮症の治療目標と考えられるが、骨格筋細胞分化における筋線維型決定機序は不明の部分が多い。今回我々はヒトiPS細胞由来の骨格筋細胞分化誘導系を用いて、転写共役因子p300が筋線維特異的な分化調節に関与する知見を得たので報告する。

筋特異的転写因子(Myod/Tet-ON)を発現させたヒトiPS細胞の骨格筋細胞分化誘導により、筋管構造を形成するまでの分化過程について解析した。転写共役因子p300タンパクの発現レベルは、未分化iPS細胞から分化誘導7日目の筋管細胞に至るまで有意な変化は認められなかった。しかし、特異的siRNAを用いたp300ノックダウン細胞では、対照細胞との比較において細胞死は増加しないが、筋管細胞への分化効率には30%の減少が認められた。筋線維型特異的マーカーの検索では、II a型筋線維特異的なMyh2タンパク発現が有意に減少することを見出した。更に、フラックスアナライザーを用いた解析ではp300ノックダウン細胞における基礎酸素消費能が対照細胞に比し有意に低下しており、好氣的代謝能の高いII a型筋線維に相当する骨格筋細胞数減少に合致した結果であった。以上より、転写共役因子p300がヒト骨格筋細胞分化における筋線維型決定機序に関与することが示唆され、現在更に検討を進めている。

マウス食物アレルギーモデルによる皮膚を介した食物抗原の暴露により経口免疫寛容を破たんさせる方法の探索

○山下 弘高¹、伊波 幸紀¹、田中 宏幸^{2,3}、稲垣 直樹⁴、筒井 正人¹

¹琉球大・院医・薬理、²岐阜薬科大・院薬・免疫生物、³岐阜大・院連合創薬、⁴岐阜医療科学大・薬・薬理

【背景・目的】一般的に、食べた物に対しては、経口免疫寛容と呼ばれる免疫調整システムがはたらき、食物アレルギーは誘導されない。しかしながら、食物アレルギー患者では、経口免疫寛容が獲得できなかったか、もしくは、破たんすることによって、食べた物に対してアレルギーが生じている。近年、経口的に摂取した食物に対しては免疫寛容が、皮膚を介した暴露にはアレルギーが引き起こされるとする仮説が提唱されている。本研究では、皮膚を介した食物抗原の暴露による経口免疫寛容の破たんを試みた。

【方法】食物アレルギーにおける経口免疫寛容と経皮的な感作との関連を明らかにするため、3つの食物アレルギーモデルを作製し、経口免疫寛容への影響を検討した。IP モデル: マウスに、卵白アルブミン (ovalbumin, OVA) を腹腔内注射 (intraperitoneal injection, IP) し、OVA を経口投与して食物アレルギーを誘導した。EC モデル: 剃毛したマウスの頸背部に、OVA を含有させたろ紙を貼付し感作 (epicutaneous sensitization, EC) させ、食物アレルギーを誘導した。ID モデル: マウスの頸背部に OVA を皮内注射 (intradermal injection, ID) し、食物アレルギーを誘導した。各モデルにおいて、感作前に少量の OVA を経口投与することで経口免疫寛容を誘導した。食物アレルギーは、アナフィラキシーショックによる体温低下と下痢、血中の OVA 特異的 IgE 値によって評価した。

【結果】IP モデルでは、血中の OVA 特異的 IgE 値が上昇し、OVA の経口投与によって体温低下や下痢が確認された。IP モデルにおいて経口免疫寛容を誘導すると、IgE 値の上昇が完全に抑制され、食物アレルギーは誘導されなかった。EC モデルや ID モデルでも、顕著に IgE 値が上昇し、食物アレルギーが惹起された。経口免疫寛容を誘導した EC モデルでは、IgE 値は上昇したが、食物アレルギー症状はほとんど観察されなかった。経口免疫寛容を誘導した ID モデルでは、IgE 値が上昇し、アナフィラキシーショックが惹起された。

【考察】皮膚を介して誘導する食物アレルギーは、経口免疫寛容を破たんさせる可能性が示された。

マクロファージ特異的NCX1遺伝子改変マウスにおける血管・リンパ管形成

○篠田 康晴¹、根本 隆行¹、喜多 知¹、喜多 紗斗美^{1,2}、岩本 隆宏¹

¹福岡大・医・薬理学、²徳島文理大・薬・薬理学

Na⁺/Ca²⁺交換輸送体 (NCX) は、3個のNa⁺と1個のCa²⁺を交換輸送する細胞膜イオントランスポーターである。この輸送体は通常、細胞膜のNa⁺濃度勾配に駆動されて細胞内Ca²⁺を排出しているが、細胞内Na⁺濃度の増加や脱分極の状況下では、逆に細胞外Ca²⁺を取り込むことが知られている。近年、NCXはNa⁺ポンプやNa⁺透過性チャネルなどと共に細胞膜マイクロドメインに局在し、膜輸送複合体を形成して特殊な高次機能を担うことが示唆されている。これまで、NCXの機能解析は心筋・平滑筋細胞や神経細胞などの興奮性細胞で主に行われており、免疫細胞や内皮・上皮細胞などの非興奮性細胞での機能解析は未だ十分に進んでいない状況である。我々は、NCX1がマクロファージの細胞膜にクラスター状に高発現していることを見出している。本研究では、マクロファージにおけるNCX1の機能的役割を明らかにする目的で、マクロファージ特異的NCX1高発現マウス (CD11b-NCX1-TG) およびマクロファージ特異的NCX1欠損マウス (LysCre-NCX1(f/f)-KO) を作出した。これらマウスの特性解析を進行中であるが、興味深いことに、血管およびリンパ管の形成異常の所見が得られている。具体的には、マウスの下肢足蹠に1%エバンスブルーを注入し、可視化した下肢リンパ管を実体顕微鏡下で観察したところ、CD11b-NCX1-TGにおいて、野生型マウスと比較して太いリンパ管の短径幅の増大が認められた。さらに、リンパ管と伴行する静脈の血管径も野生型マウスと比較して著しく増大していた。一方、LysCre-NCX1(f/f)-KO では、逆に太いリンパ管の短径幅が減少していた。また、大腿部骨格筋の毛細血管密度を免疫染色 (α -SMA、CD31) により評価したところ、両マウスにおいて毛細血管密度の異常も認められた。これらの所見は、マクロファージに発現するNCX1が血管形成およびリンパ管形成に密接に関わっていることを示唆している。現在、この分子機序についてさらに追究しているところである。

血管平滑筋細胞においてアンジオテンシン II による酸化ストレスはPKC β を介して誘導される

○永西 紗耶香¹、向田 昌司¹、中村 翔²、松井 利康³、森北 奈佑¹、水野 理介¹、尾崎 博¹

¹岡山理科大・獣医・獣医薬理、²岡山理科大・獣医・動物衛生、³岡山理科大・獣医・形態

【背景】プロテインキナーゼC(PKC) β は糖尿病性血管障害の原因因子であり、高血糖時の血管内皮および平滑筋細胞の酸化ストレスを伴う炎症反応に深く関連する。一方、高血圧による炎症性血管障害においてもPKC β の活性が関連している可能性が考えられるが、その関連についてはよく分かっていない。

【目的】本研究では、血管平滑筋細胞を用いて高血圧関連因子であるアンジオテンシン II (Ang II) 誘発の炎症反応におけるPKC β の役割を検討することを目的とした。

【方法・結果】野生型ウイスターラットから腸間膜動脈を摘出し、血管平滑筋細胞を分離・培養した。Ang II 処置(1-1000 nM, 15 min)は、PKC β Ser 660およびThr 641のリン酸化を濃度依存的に亢進した。同様に、Ang II の短時間処置 (30 min) は、活性酸素種の産生を増強した。一方、Ang II の長時間処置 (24 hr) も活性酸素種産生を増強し、この時NADPHオキシダーゼ活性の亢進も見られた。しかし、Ang II 処置はミトコンドリア活性酸素種産生には影響しなかった。次に、PKC β の阻害薬であるLY333531の前処置(100 nM, 1 hr)を行い、Ang II 短時間および長時間処置への影響を検討した。LY333531の単独処置では活性酸素種産生に影響を及ぼさなかったが、LY333531はAng II 処置による活性酸素種産生増強を有意に抑制した。同様に、PKC β 選択的阻害薬であるCGP533531(100 nM, 1 hr)の単独処置は活性酸素種産生に影響を及ぼさなかったが、Ang II 処置による活性酸素種産生の増強を有意に減弱した。

次に、GONAD法を用いてPKC β ノックアウトラットを作製し、腸間膜動脈の血管平滑筋細胞を分離・培養した。ノックアウトラットの血管平滑筋細胞においてPKC β mRNA発現は完全消失していた。別のアイソフォームであるPKC α , δ , ϵ の発現レベルは野生型ラットと比較し変化は認められなかった。PKC β 欠損細胞においてAng II 短時間および長時間処置による活性酸素種産生の増加は完全に消失した。

【結論】以上の結果から、血管平滑筋細胞におけるAng II によるNADPHオキシダーゼ活性を介した活性酸素種産生にPKC β が必要不可欠であることが示された。今後は、PKC β によるNADPHオキシダーゼ活性化メカニズムの詳細を検討し、高血圧病態における炎症反応とPKC β との関連を明らかにしたい。

脳内の内因性一酸化炭素は排尿反射を抑制する

○山本 雅樹¹、清水 孝洋²、Zou Suo²、清水 翔吾²、東 洋一郎²、藤枝 幹也¹、齊藤 源顕²

¹高知大・医・小児思春期医学、²高知大・医・薬理学講座

【背景と目的】体内では微量の一酸化炭素（CO）がヘムオキシゲナーゼ(HO)により生合成され、ガス状伝達物質として種々の生理作用に関与することが報告されている。排尿機能制御に関して、COは尿道の平滑筋弛緩因子であると報告されているが、脳内COの役割は不明である。そこで本研究では、脳内COがラットの排尿反射におよぼす影響を薬理的に解析した。

【方法】ウレタン麻酔下(0.8 g/kg, ip)の雄性Wistar系ラットを用いた。連続膀胱内圧測定（CMG）を開始し、CORM3（COドナー、1 or 10 nmol/rat）またはZnPP（非選択的HO阻害薬、10 or 30 nmol/rat）を脳室内投与し、一部ラットにCORM3（10 nmol/rat）またはZnPP（30 nmol/rat）を静脈内投与した。また、ZnPP（30 nmol/rat）を脳室内投与し単回CMGを実施した。加えて、脳室内投与されたZnPP（30 nmol/rat）の反応に対するCORM3（10 nmol/rat）脳室内前処理の効果を評価した。CORM3またはZnPP投与30分前から投与直前、および投与直後から30分間隔の排尿間隔（ICI：排尿頻度の指標）および最大膀胱排尿圧（MVP：膀胱収縮力の指標）の平均値を求め、そこから薬物投与前後での変化率を算出し比較検討した。

【結果と考察】CORM3脳室内投与は、MVPに影響を与えず用量依存性にICIを延長させた。一方、CORM3静脈内投与では、ICIへの影響はなかったことから、CORM3脳室内投与は中枢性に排尿反射を抑制したと考えられた。ZnPP脳室内投与は、MVPに影響を与えず用量依存性にICIを短縮させた。一方、ZnPPの静脈内投与では、ICIへの影響はなかった。また、ZnPP脳室内投与時の単回CMGでは、排尿効率に影響を与えず、残尿を増加させなかった一方、一回排尿量と膀胱容量を減少させた。以上から、ZnPP脳室内投与は中枢性に排尿反射を亢進させること、中枢の内因性COは排尿反射抑制に関与している可能性が示唆された。さらにZnPP脳室内投与で見られたICI短縮は、CORM3の脳室内前投薬で有意に抑制されたことから、このICI短縮がZnPPによるHO阻害を介した内因性CO産生低下に起因することが示唆された。

【結論】脳内の内因性COは排尿反射を抑制することが明らかとなった。

老化促進モデルSAMP8マウスの活動量と脳乳酸の機能に関する基礎研究

○谷口 知世、渡辺 拓也、平田 茉莉花、波多江 旺信、井手 菜々子、窪田 香織、桂林 秀太郎、岩崎 克典

福岡大・薬・臨床疾患薬理

【背景】高齢者の虚弱状態を指すフレイルでは、心身の脆弱性が認められ、刺激に対する反応や活動量の低下が認められる。しかし、この病態機序は不明である。健常動物を用いた研究では、アストロサイトからニューロンへの乳酸の供給が、運動量の維持に寄与している（Matsui T. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017）とする一方で、乳酸の供給障害がストレス刺激時の運動量を増加するという結果も示され（Yin YN. Neurosci Bull. 2021）、脳における乳酸の運動量に対する機能については、議論の余地がある。また、乳酸が高齢者の活動量に与える影響についても、これまで十分に考究されていない。そこで我々は、老化促進モデルSAMP8マウスと正常老化マウス（SAMR1）を比較しながら、これらマウスに絶食処置を施した際の運動量ならびに脳乳酸量の変化を検討した。

【方法】5～6か月齢のSAMP8マウスとSAMR1マウスの前帯状皮質に脳透析用のカニューレを留置した。飽食で飼育した後、検討前日の夕方から2つの摂餌条件（絶食あるいは飽食状態）で飼育し、翌朝から脳透析を開始した。基底状態での透析液を回収した後、強制水泳試験（FST）を実施し、遊泳行動を観察することで運動量を評価した。脳透析液中の乳酸、ノルエピネフリン（NE）、セロトニン（5-HT）量を高速液体クロマトグラフィーで解析した。

【結果】SAMR1マウスへの絶食処置は、FST中の運動量の増加傾向を示したが、SAMP8マウスでは絶食処置による変化は認められなかった。基底状態の乳酸量はSAMP8マウスとSAMR1マウスともに絶食により減少し、飽食飼育マウスの乳酸量はFST中に一過性の上昇を示したが、絶食飼育ではその上昇を示さなかった。NE量は摂餌条件とマウス種差の影響を受けなかった。5-HT量は絶食処置を行ったSAMR1マウスにおいて増加傾向を示したが、SAMP8マウスでは絶食処置による変化は認められなかった。

【考察】絶食による乳酸量減少は、SAMR1マウスのストレス刺激時の運動量を増加した。このことから、乳酸減少はストレス刺激時の対処反応を亢進することが示唆された。一方、SAMP8マウスでは、乳酸量と5-HT量の変化は運動量と相関しておらず、ストレス刺激時の対処反応低下には乳酸・5-HT神経シグナルの障害が関与することが考えられた。本研究結果は、フレイルの活動量低下の病態解明につながるかと期待されるが、今後さらなる検討が必要である。

視床下部腹内側核PACAPによるニューロペプチドネットワークを介した摂食行動の制御

○神戸 悠輝¹、グエン タン チュン¹、新谷 紀人²、橋本 均^{3,4,5,6,7}、栗原 崇¹、宮田 篤郎¹

¹鹿児島大・院医歯・生体情報薬理、²和歌山県立医科大・薬・薬品作用、³大阪大・院薬・神経薬理、⁴大阪大・連合小児、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

下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) は脳内に広く分布する神経ペプチドであり、摂食行動に関与することが報告されているが、PACAPの作用はそれぞれの報告で異なっている。すなわち、外来性PACAPは摂食行動を抑制するが、内在性のPACAPはむしろ摂食行動を促進する事が報告されている。そこで、PACAPの摂食行動制御メカニズムを解明する事を目的とした。

まず、PACAPノックアウト (KO) マウスの摂食量を、昼間と夜間に分けて測定すると、野生型マウスと比較して夜間の摂食量は減少するものの、昼間の摂食量は増加傾向にあった。さらに、絶食後の摂食量を測定すると、昼間にも関わらずPACAP-KOマウスの摂食量は減少した。視床下部弓状核には摂食行動の促進に関与するアグーチ関連ペプチド (AgRP) 含有ニューロンが存在する。PACAP-KOマウスでは、絶食-再給餌後のAgRPの発現が低下した。続いて、絶食時におけるPACAPの発現を検討すると、視床下部腹内側核においてPACAP mRNA発現の増加が観察された。そこで、CAGプロモータでPACAPとEGFPを発現するアデノ随伴ウイルスベクター (AAV) を調製し、視床下部腹内側核に感染させ、摂食量を測定すると、PACAPを強制発現させたマウスでは夜間および絶食後の摂食量は増加し、昼間は減少傾向だった。さらに、夜間におけるAgRPの発現量は、コントロールマウスに比べてPACAP強制発現マウスで増加した。

一方、視床下部神経ペプチド・ガラニン¹は絶食に伴って発現が増加するが、PACAP-KOマウスではその増加が抑制されることから、PACAPの下流で制御されると考えられた。そこで、腹内側核PACAP発現細胞から、ガラニンを高発現する視床下部領域への投射先を検討するために、PACAP-Creマウスの腹内側核にCre依存的にシナプトフィジン-EGFPを発現するAAVを感染させると、腹内側核PACAPは背内側核に投射することが解った。そこで、背内側核ガラニンをノックダウンすると、夜間や絶食後の摂食量は抑制され、日中の摂食量は増加するというPACAP-KOマウスと同じ表現型を示した。

以上の結果から、視床下部腹内側核のPACAPは、弓状核AgRPおよび背内側核ガラニンを介して、個体の状態依存的に摂食行動を制御する可能性が明らかになった。

ヒト歯根膜由来線維芽細胞(HPLF)は歯周病原菌由来LPS処理により鉄動態が変化しミトコンドリア機能が障害を受けフェロトーシスが誘導される

○古川 紗圭^{1,2}、富田 和男^{1,3}、五十嵐 健人^{1,3}、田中 康一^{1,3,4}、北中 純一³、北中 順恵⁴、高 裕子⁵、西谷 佳浩⁵、西山 信好³、野口 和行²、佐藤 友昭¹

¹鹿児島大・院医歯・歯科薬理、²鹿児島大・院医歯・歯周病、³兵庫医科大・薬・薬理、⁴兵庫医科大・医・薬理、⁵鹿児島大・院医歯・保存

歯周病は *P. gingivalis* 由来リポ多糖 (*P. gLPS*) がマクロファージなどの炎症性細胞の浸潤及び炎症反応を引き起し、それにより破骨細胞の分化シグナルが惹起され骨破壊が進行しその病態が悪化していくことが明らかになっている。しかしながら、歯周組織自体のLPSによる細胞応答、特にLipocalin2 (LCN2) を介した鉄動態については不明な点が多い。そこで、本研究では、歯周組織に存在する線維芽細胞であるヒト歯根膜線維芽細胞(HPLF)の *P. gLPS* 処理による細胞応答について、鉄動態に着目し解析を行った。

P. gLPS を 10 µg/ml で処理後2時間のHPLFにおける炎症性サイトカイン *IL-6* の発現を調べたところ、*P. gLPS* 処理で有意に発現が上昇していた。感染症などによる炎症の際、細胞に対して保護的な役割をすることが報告されている *LCN2* の発現を調べたところ、*P. gLPS* 処理によりその発現は減少していた。*LCN2* は鉄をその分子内に捕捉することが報告されているが、*P. gLPS* 処理によりHPLFにおける細胞内及び主たる鉄利用細胞内器官であるミトコンドリアでの Fe^{2+} の量は共に増加していた。また、細胞内鉄貯蔵タンパク質であるフェリチンの発現量は減少していた。さらに、細胞内 Fe^{2+} の増加はフェントン反応によりヒドロキシラジカル ($\cdot\text{OH}$) を発生し、フェロトーシスを誘導することが報告されているが、*P. gLPS* 処理後の $\cdot\text{OH}$ 量を調べたところ、その量はコントロールに比べて有意に増加しており、フェロトーシスのマーカーであるLiperfluoのシグナルも増強されていた。一方、*P. gLPS* 処理により、ミトコンドリアの構成タンパク質であるプロヒビチン2の発現とミトコンドリア膜電位は減少していた。

以上より、HPLFに *P. gLPS* が作用すると炎症が惹起され、*LCN2*、フェリチンの発現減少に伴って細胞内 Fe^{2+} が増加し、ミトコンドリア機能が低下することが示唆され、鉄動態制御によるミトコンドリア機能改善が、歯周病治療における新しいターゲットの1つになる可能性があると考えられた。

桂枝茯苓丸は神経芽細胞腫由来SH-SY5Y細胞のCamptothecin感受性を促進する

○五十嵐 健人^{1,2}、田中 康一^{1,2,3}、北中 純一²、北中 順恵³、西山 信好²、富田 和男^{1,2}、佐藤 友昭¹

¹鹿児島大・院医歯、²兵庫医科大・薬、³兵庫医科大・医

【背景と目的】更年期症状や生理痛などに用いられる漢方薬の一つである桂枝茯苓丸は、子宮筋腫の縮小に奏功した症例が報告されている (Tanaka et al., *Frontiers in Nutrition*, 2021)。一方、桂枝茯苓丸には神経防護作用が報告されている (Shimada et al., *Phytomedicine* 2004)。我々は神経芽細胞腫由来のSH-SY5Y細胞に対する効果を調べた。【方法】桂枝茯苓丸 (TJ-25) は滅菌水に懸濁したのち、それぞれ100、250、500mg/Lとなるように培地に加え、48時間後にCCK-8 (Dojindo, Japan) を用いて450nm吸光度を計測した。さらに抗がん剤であるCamptothecin (CPT; 2 nM) と100、250、500 mg/Lの桂枝茯苓丸を同時に加えた場合の450nm吸光度も同様に調べた。また抗リン酸化ヒストンH2AX (γ -H2AX) 抗体を用いた免疫染色により核内のドット状の”フォーカス”が検出され、これはDNA損傷部位を反映する (Rogaku et al., *J. Biol. Chem.* 1998)。そこで2nMのCPTのみ添加した細胞と100、250mg/Lの桂枝茯苓丸を添加した細胞核内の γ -H2AXフォーカス数を比較した。【結果】100、250、500 mg/Lの桂枝茯苓丸の添加は細胞増殖に有意な影響を示さなかった。100、250、500 mg/Lの桂枝茯苓丸とCPT 2nMを併用した細胞ではCPT 2nMのみを添加した細胞と比べて増殖を抑えた (それぞれ約20.1、20.1、43.0%、 $p<0.05$)。0.2、2、20 nMのCPTのみ添加した細胞の増殖について調べたところ、20 nMのCPTを添加した場合に細胞増殖を約63.5%抑制した ($p<0.05$)。100、250 mg/Lの桂枝茯苓丸とCPT 2nMを併用した細胞ではCPT 2nMのみを添加した細胞と比べてそれぞれ γ -H2AXフォーカス数が約37.4%、38.3%減少していた。【考察】桂枝茯苓丸は単独では増殖抑制効果を示さなかったものの、CPTと併用した場合には細胞増殖抑制効果を発揮した。また桂枝茯苓丸の添加により γ -H2AXフォーカス数が減少したことからDNA損傷の増加を抑えられたものと考えられる。以上のことから桂枝茯苓丸を抗がん剤と併用することで抗がん剤の用量を減らし、副作用の低減に役立つ可能性が期待される。

ガレクチン7アプタマーは中耳真珠腫を特異的に認識する

○茂木 正樹¹、劉 爽¹、鈴木 康之²、羽藤 直人³

¹愛媛大・院医・薬理学、²松山済生会病院・麻酔科、³愛媛大・医・耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

中耳真珠腫は鼓室内に扁平上皮細胞が侵入してくる病態であり、25000人に1人の頻度で全年齢層に発症する。治療原則は上皮である母膜を含めた全摘手術であるが、術中切除マージンの同定は極めて困難であり、わずかに残存した母膜から再発をきたすことがある。手術で全摘できずに再発を繰り返し病態が進行すると、難聴やめまい、脳膜炎などを生じ、患者のQuality of lifeは低下する。現在、母膜遺残の確認が主に術者の主観的評価に委ねられているため、真珠腫の再発を根絶するには遺残母膜の客観的、かつ確実な同定手法の開発が不可欠である。悪性腫瘍ではないものの、手術で全摘できたかをしっかり確認し、遺残の無い状態で手術を終えるための手段が求められている。この可視化には真珠腫に特異的な蛍光抗体を用いることが有用であるが、通常の抗体では防腐剤が添加されているため細胞への障害性があったり、分解されにくかったりするなどの問題点もある。そこで、我々は特異的物質として見出したガレクチン7を標的とした蛍光標識アプタマーを作成し、中耳真珠腫に高い結合力と特異性を持ち、分解されやすく生体に優しい、技術を開発した。本アプタマーは患者由来の真珠腫組織凍結切片や、マウスの背部に移植した患者由来真珠腫組織を明瞭に標識し、弁別できることがわかった。現在臨床実用化に向けた製剤とするべく最適化を図っている。

自然発症高血圧ラットの精巣組織傷害に対するロサルタンの効果

○清水 翔吾¹、長尾 佳樹²、倉林 睦³、Zou Suo¹、東 洋一郎¹、清水 孝洋¹、齊藤 源頭¹

¹高知大・医・薬理学講座、²高知大・医・小児思春期、³高知大・医・病理

【目的】 先進国では男性が父親になる平均年齢が高くなっており、年齢が高くなればなるほど高血圧などの慢性疾患に罹患する確率が高くなる。高血圧は造精機能低下（精液量、精子数、血清テストステロン値の低下、奇形を呈する精子数増加）に関与する報告がなされている。また、高血圧治療として用いられる降圧薬の中には精液パラメーターに対して有害作用をもたらすものもあることから、適切な降圧薬を選択することは重要である。本研究では、自然発症高血圧ラット（SHR）の精巣組織傷害に対するアンジオテンシンIIタイプ1受容体拮抗薬（ARB）ロサルタンの効果を検討した。

【方法】 36週齢雄性SHRに対してロサルタン（0, 3 or 10 mg/kg）を18週間1日1回連日経口投与した（n = 8）。対照として、溶媒投与の正常血圧ラット（WKY）を用いた。薬物投与後、血圧測定、血液を採取後、左右の精巣組織を摘出し、生化学実験を行った。加えて、残りの精巣組織を用いて、HE染色を行い、組織評価を行った。

【結果】 溶媒投与SHR群は溶媒投与WKY群に比して、左右の精巣重量/体重比、平均血圧、精細管における精上皮の脱落、精巣組織における好中球浸潤のスコア、精巣組織中における酸化ストレスマーカーであるマロンジアルデヒド（MDA）、好中球浸潤マーカーであるmyeloperoxidase（MPO）が高値を示し、血清テストステロンは低値を示した。低用量ロサルタン投与SHR群は溶媒投与SHR群に比して、MPOは低値を示したが、平均血圧や精上皮の脱落のスコアに関して統計学的有意差はみられなかった。高用量ロサルタン投与SHR群は溶媒投与SHR群に比して、平均血圧、精巣組織中のMDA及びMPOが統計学的有意に低値を示し、血清テストステロン値は高値を示した。さらに、高用量ロサルタン投与SHR群と溶媒投与WKY群の精巣重量/体重比及び精上皮の脱落スコアには有意差はみられなかった。

【結語】 SHRの精巣組織傷害に対してARBロサルタンは抑制効果を示すことが明らかになった。

シスプラチン誘発マウス疲労様行動に対する人参養栄湯の効果

○波多江 旺信、渡辺 拓也、平田 茉莉花、谷口 知世、延原 奈美、窪田 香織、桂林 秀太郎、岩崎 克典

福岡大・薬・臨床疾患薬理

【目的】

抗がん剤投与によって引き起こされる疲労感は、安静や睡眠では軽減されにくいことが特徴であり、がん患者のQOL低下や治療中止の要因となる。従って、この疲労感の改善が治療継続と患者のQOL低下抑制に有効となりえる。人参養栄湯（Ninjinyoeito:NYT）はこの疲労感に対して改善効果を示す臨床報告があり、その有効性は高いと考えられるが、その科学的根拠は未だ少ない。特に動物モデルによる検討は少なく、その作用機序は未解明である。NYTは食欲不振にも処方されるため、本研究では摂食に関わる消化管ホルモンに着目し、抗がん剤であるシスプラチンを投与したマウスの行動変容と消化管ホルモン量に対するNYTの効果を検討した。

【方法】

雌性ICRマウスにシスプラチン（10 mg/kg）を単回腹腔内投与した後、NYT（300、1000 mg/kg/day）を1日1回6日間経口投与した。シスプラチン投与後5日目に巣作り行動解析による気力の評価と、6日目にオープンフィールドテストによる自発運動量を測定した。また、マウスの尾静脈から採血し、血清中の消化管ホルモン量をELISA法にて測定した。

【結果】

シスプラチン投与による体重低下と摂餌量低下に対して、NYT（300、1000 mg/kg）は有意な改善を示した。さらに、シスプラチン投与による自発運動量低下と探索行動低下に対してもNYTは有意な改善を示した。一方、巣作り行動低下に関してはNYTによる改善は示されなかった。食欲抑制ホルモンであるペプチドYYは、シスプラチン投与により増加し、NYT（300、1000 mg/kg）は有意に改善した。

【考察】

NYTはシスプラチン投与によるマウスの気力低下には改善作用は示さなかったが、体重低下と自発運動量低下の改善作用を示した。このことから、NYTは一部の疲労様行動に有効であることが明らかとなった。また、NYTはペプチドYYの増加を抑制したことから、摂食行動の脳神経回路の調整がNYTによる自発運動量低下改善に寄与することが考えられた。ペプチドYYは腸管から分泌されることから、NYTは腸管の機能を改善することで、抗がん剤投与による疲労感を改善することが示唆された。

謝 辞

<寄附>

株式会社ツムラ
日本新薬株式会社

<共催>

アステラス製薬株式会社
日本化薬株式会社

<助成>

高知県医師会

<広告>

大塚製薬株式会社
科研テクノ株式会社
キッセイ薬品工業株式会社
杏林製薬株式会社
協和キリン株式会社
四国理科株式会社
武田薬品工業株式会社
中外製薬株式会社
日本新薬株式会社
ファイザー株式会社
メルクバイオフーマ株式会社
ヤンセンファーマ株式会社

(50音順)

本学会開催にあたり、上記の各企業・団体より多大なるご支援を賜りました。
ここに謹んで御礼申し上げます。

第75回日本薬理学会西南部会
会長 齊藤 源顕
2022年10月



— 看護学の様々な領域と
薬理学との橋渡しを目指す —

✚ 看護の視点が 薬物治療を変える

看護薬理学 カンファレンス

2022 in 高知 The Nursing Pharmacology Conference
2022

2022 10/1 (土) 9:50 — 15:50

高知県立県民文化ホール第6多目的室

ハイブリッド開催 & オンデマンド配信

カンファレンス終了後の2週間(10/2~10/16)はオンデマンド配信します

カンファレンス大会長



西山 成

(香川大学医学部薬理学教室 教授)

多彩な研究テーマに挑む現代のガリレオ!
ヒトワクチン&イルカの治療薬開発、JAXAとの宇宙研究、
肺魚による生命進化の解明など

参加費 2,000円

参加登録

参加申込: 事前登録必須
登録期日: 9月29日(木)まで

受講対象

定員: 会場 50名
オンライン 200名
(先着順)

看護職を主な対象としますが、
看護職以外の方の受講も
歓迎いたします。

※ 薬理学会非会員の方は、看護薬理学カンファレンスHPから事前申し込みの上、参加費のお振込をお願いします。
※ 薬理学会会員ならびに第75回日本薬理学会西南部会の参加登録者は参加費無料です。

http://npc.ssrj.jp/guidance/place/kochi_2022.html



看護薬理学カンファレンス 2022 in 高知



高知県立県民文化ホール第6多目的室

2022 10/1 (土) ハイブリッド開催 & オンデマンド配信

プログラム

看護薬理学カンファレンス開会式

9:50

■ シンポジウム1

10:00~11:30

周産期の薬剤投与のガイドライン

座長：池内 和代先生 / 関屋 伸子先生
(四国大学看護学科 教授) (宮崎大学医学部 看護学科 教授)

1 『妊産婦への薬剤投与のBasic knowledge』

渡邊 理史先生(高知医療センター産科 医長)

2 『授乳と薬剤について』

池上 信夫先生(高知県立あき総合病院 産科婦人科 部長)

「CLoCMIP® レベルIII認証申請」
対象研修について

▶ 2022年アドバンス助産師更新要件の選択研修
「シンポジウム」

■ シンポジウム2

13:00~14:30

災害時の薬物療法へのケア

座長：大坂 京子先生 / 今井 芳枝先生
(高知大学医学部 看護学科 教授) (徳島大学大学院 医歯薬学研究部 教授)

1 『グローバルな視点で考える、 災害看護における薬剤の課題』

神原 咲子先生(神戸市立看護大学 基盤看護学領域災害看護・国際看護学分野 教授)

2 『被災者の生活と健康への影響からみた 効果的な薬物療法のケア』

今井 芳枝先生(徳島大学大学院 医歯薬学研究部 教授)

3 『災害急性期における薬剤管理と看護』

佐々木 康介先生(高知大学医学部災害・救急医療学講座・研究員)

■ 共催ランチョンセミナー

11:45~12:45

(共催：アステラス製薬株式会社)

『ようこそ下部尿路機能障害入門
～おしっこトラブルは様々な病気のサイン～』

清水 信貴先生(高知大学医学部附属病院 骨盤機能センター・講師)

■ 看護薬理学教育セミナー

14:40~15:40

『からだの中の亜鉛の多彩な役割
～褥瘡、授乳、神経機能～』

東 洋一郎先生(高知大学医学部薬理学講座 講師)

閉会式

15:40

【参加登録】

参加申込：事前登録必須

登録期日：9月29日(木)まで

期日までに、ホームページ内の登録画面よりお申し込みの上、参加費の振込をお願い致します。

薬理学会会員ならびに第75回日本薬理学会西南部会の参加登録者は参加費無料です。詳しくはカンファレンスHPでご確認ください。



お問い合わせ先

看護薬理学カンファレンス事務局

npc_info@pharmacol.or.jp

メールの件名には「看護薬理学カンファレンス2022 in高知」とご記入ください

担当者：柳田 俊彦(宮崎大学医学部看護学科臨床薬理)
東 洋一郎(高知大学医学部薬理学講座)

本カンファレンスは前日開催の下記学会のサテライト企画として開催されます

第75回日本薬理学会西南部会

第75回日本薬理学会西南部会
看護薬理学カンファレンス 2022 in 高知
ランチョンセミナー

ようこそ下部尿路機能障害入門

～おしっこのトラブルは様々な病気のサイン～

日時 : 2022年10月1日(土) 11:45~12:45

会場 : 高知県立県民文化ホール グリーンホール
〒780-0870 高知県高知市本町4丁目3-30
TEL:088-824-5321

座長

清水 孝洋先生

高知大学医学部 薬理学講座 准教授

演者

清水 信貴先生

高知大学医学部附属病院 骨盤機能センター 講師・副センター長

- ・会場での聴講時はマスクの着用をお願い申し上げます。
- ・会場出席者へは簡素なお弁当をご用意しています。
- ・感染症対策の為、黙食にご協力くださいますよう、お願い申し上げます。

共 催: 第75回日本薬理学会西南部会 / 看護薬理学カンファレンス 2022 in 高知
アステラス製薬株式会社

第75回日本薬理学会西南部会

会長：齊藤 源頭(高知大学医学部薬理学講座 教授)

会期：2022年10月1日(土)

イブニングセミナー

癌医療の新たな道を拓く

座長

高知大学医学部 薬理学講座・教授

齊藤 源頭 先生

演者

高知大学医学部 泌尿器科学講座・教授

井上 啓史 先生

日時

2022年10月1日(土)
16:30~17:30

会場

高知県立県民文化ホール
グリーンホール

〒780-0870 高知県高知市本町4丁目3-30

本セミナーへの参加には学会への参加登録が必要となります。
詳細は学会ホームページをご確認ください。

<https://pharmacology.pupu.jp/75seinan/>



共催：第75回日本薬理学会西南部会 / 日本化薬株式会社

第75回日本薬理学会西南部会市民公開講座

くすりで治る！？夫婦で立ち向かう前立腺の病気

日時:2022年10月2日(日) 10:00 ~ 11:30

事前申込不要
入場無料

会場:高知県立県民文化ホール グリーンホール

(〒780-0870 高知市本町4丁目3-30 TEL088-824-5321)

おしっこが出にくい、おしっこがスッキリ出ない、夜間にトイレに行く回数が多いなどの排尿に関する悩みを持っている方は多いと思いますが、歳のせいだと諦めていませんか？これらのサインはもしかしたら泌尿器科の病気のサインかもしれません。

そこで前立腺の病気、特に前立腺肥大症と前立腺がんの正しい知識をわかりやすく紹介する市民公開講座を開催します。質疑応答の時間も設けますので、是非ご参加ください。



座長:高知大学医学部薬理学講座 教授 齊藤 源頭

1.演題 前立腺肥大症はくすりで治る！？

高知大学医学部骨盤機能センター 講師 清水 信貴

2.演題 前立腺癌はくすりで治る！？

高知大学医学部泌尿器科学講座 教授 井上 啓史

代表者:齊藤 源頭 (高知大学医学部薬理学講座)

お問い合わせ先:高知大学医学部薬理学講座 (東 洋一郎)

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 TEL:088-880-2327 Fax:088-880-2328

主催:第75回日本薬理学会西南部会

後援:公益社団法人 日本薬理学会 RKC 高知放送 KUTV テレビ高知 KSS さんさんテレビ 高知新聞社



脳下垂体ホルモン剤

薬価基準収載

Mミニリンメルト[®]OD錠 50 μ g 25 μ g

MinirinMelt[®] デスマプレシン酢酸塩水和物口腔内崩壊錠

劇薬・処方箋医薬品^{注)}
注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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

FERRING
PHARMACEUTICALS

製造販売元
フェリング・ファーマ株式会社

〒105-0001 東京都港区虎ノ門二丁目3番17号
(文献請求先) くすり相談室
フリーダイヤル：0120-093-168 FAX：03-3596-1107



販売元
キッセイ薬品工業株式会社

松本市芳野19番48号
文献請求先および問い合わせ先
(文献請求先) くすり相談センター
東京都文京区小石川3丁目1番3号 TEL 0120-007-622
(販売情報提供活動問い合わせ先) 0120-115-737

ミニリンメルト[®]はフェリング・ファーマB.V.の登録商標です
©2020 Ferring Pharmaceuticals Co., Ltd.

U/389TA/10/20/J
MM204MV
2020年10月作成



過活動膀胱治療剤 薬価基準収載
トビエース錠 4mg 8mg
Toviaz® Tablets 徐放性フェンテロジンフマル酸塩錠
処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

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

製造販売元
ファイザー株式会社
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
 文献請求先及び問い合わせ先: 製品情報センター

2020年9月作成
 TOV72K010A

「研究機器オンライン」 「受託オンライン」

製品情報の充実
 随時、追加・更新を
 行っております。



HPトップから
 一目でラクラク
 検索!



HPトップバナーから

研究機器オンライン
 トップへ! 受託オンライン
 トップへ!



研究機器オンラインの特徴

- ▶ 研究用途に合わせた検索もラクラク!
- ▶ 予算申請の金額に合わせた検索もラクラク!
- ▶ 予算申請に便利
 - .. 指定範囲の金額で検索が可能に!
- ▶ あのメーカーの製品を
 - .. フリーワード検索やメーカーの絞り込み検索も可能!

気になる
 ワードで検索!

受託オンラインの特徴

- ▶ 遺伝子発現解析や抗体作製から病理標本作製まで幅広い受託サービスを掲載
- ▶ 研究用途から受託サービス検索
 - .. 遺伝子工学、シーケンス解析、タンパク質工学などのカテゴリ検索!
- ▶ キャンペーン情報の確認も可能
- ▶ あのメーカーの受託サービスを
 - .. フリーワード検索やメーカーの絞り込み検索も可能!

四国理科の研究機器オンライン・受託オンラインは、PC、スマートフォンやタブレット端末からアクセス!



WEBサイト
 随時更新中

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



四国理科ホームページ



前立腺癌治療剤 薬価基準収載
アーリーダ[®]錠60mg
創薬 処方箋医薬品^{*} Erleada[®] tablets 60mg アパルタミド錠
*注意 - 医師等の処方箋により使用すること

前立腺癌治療剤 (CYP17阻害剤) 薬価基準収載
ザイティガ[®]錠250mg
創薬 処方箋医薬品^{*} Zytiga tablets 250mg アピラテロン酢酸エステル錠
*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 (文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

ヤンセンファーマ株式会社

〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

www.janssen.com/japan

www.janssenpro.jp (医薬品情報)

プロモーション提携

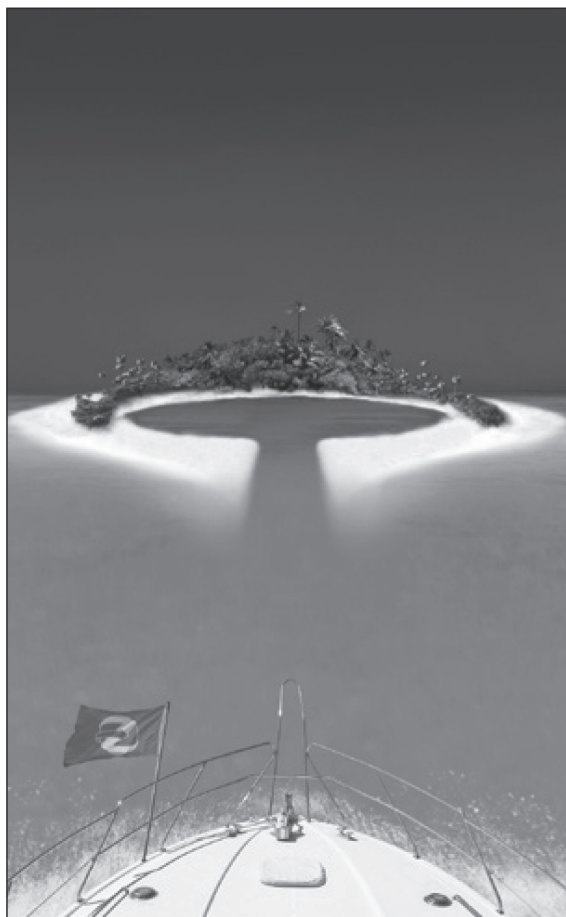
日本新薬株式会社

〒601-8550 京都市南区吉野院西/住門口町14

http://www.nippon-shiryaku.co.jp

© Janssen Pharmaceutical K.K. 2021

2021年4月作成



間質性膀胱炎治療剤

処方箋医薬品^{注)}

ジメチルスルホキシド膀胱内注入液

薬価基準収載

ジムソン[®]膀胱内注入液50%

Zymso[®] Intravesical Solution 50%

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、禁忌を含む注意事項等情報等については電子添文をご参照ください。

杏林製薬株式会社 東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
(文献請求先及び問い合わせ先: 杏林製薬株式会社 情報センター) 作成年月: 2022.2

地域の発展と豊かな環境を目指し、我々は進化します
KAKEN-TECHNO CO., LTD.
化研テクノ株式会社

本 社 〒770-0873 徳島県徳島市東沖洲2丁目17番地
 TEL (088)664-6321(代表)
 高松営業所 〒761-0301 香川県高松市林町148-19
 TEL (087)815-1111(代表)
 松山営業所 〒791-1102 愛媛県松山市来住町1445番1
 TEL (089)960-0260(代表)
 新居浜営業所 〒792-0050 愛媛県新居浜市萩生545-3
 TEL (0897)43-8001(代表)
 高知営業所 〒780-0082 高知県高知市南川添21番13号
 TEL (088)884-8881(代表)
 岡山出張所 〒700-0927 岡山県岡山市北区西古松1丁目6-3
 TEL (086)250-3959(代表)
 今治出張所 〒794-0054 愛媛県今治市北日吉町1丁目3番1号-105
 TEL (0898)35-3152(代表)
 大阪出張所 〒564-0062 大阪府吹田市垂水町3丁目13番18号
 TEL 06-4861-0018 (代表)

取扱品目

試験研究用試薬、一般試薬
 輸入試薬、体外診断薬
 試験研究用精密分析機器
 実験器具及び機材
 臨床検査機器
 高純度化成品、工業薬品
 水産薬品、水処理薬品
 医薬品、動物用医薬品



ISO9001 品質マネジメントシステム認証取得



ISO14001 環境マネジメントシステム認証取得

認証範囲：ISO9001 本社、松山営業所
 ISO14001 本社、高松営業所、松山営業所

<http://www.kaken-techno.co.jp>

新しい
 生きるを、
 創る。

独自技術で難病に挑み、
 ひとりの「生きる」に希望をとどける。
 ユニークな機能性食品で、
 みんなの「生きる」を健やかにする。
 新しい時代の、新しい生きるを、
 わたしたちは、創っていく。



健康未来、創ります
日本新薬

Pharmaceutical Business

From diagnosis to treatment

Nutraceutical Business

Maintenance and improvement of everyday health

Thinking Holistically About Health
Across Our Two Core Businesses



Otsuka Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

Otsuka-people creating new products for better health worldwide

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

すべての革新は患者さんのために

CHUGAI 中外製薬

Roche ロシュグループ

がん患者さんが
がんという山を
乗り越えるために。

中外製薬は、がん治療に立ち向かう患者さんと
患者さんを支える医療関係者のみなさまを
応援します。

CHUGAI ONCOLOGY

2021年4月作成



Better Health, Brighter Future

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

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

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp



CURIOSITY 発見はいつも 好奇心から。

メルクセローノから
メルクバイオフーマへ
メルクバイオフーマ株式会社

〒153-8926 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー 4F
www.merckgroup.com/jp-ja

MERCK



KYOWA KIRIN

私たちの志 検索

2019年7月作成



O-Force 合同会社
Catalytide 研究所



Short synthetic peptides with hydrolase activity (Catalytide)

加水分解活性を持つ短鎖合成ペプチド

New proteolytic tool

新たなタンパク分解ツール

Development of new strategic drug for neurodegenerative diseases

神経変性疾患の治療薬開発

Applicable to novel enzyme creation in Silico

In Silico を用いた創薬や酵素の作成が可能

Catalytides available now!

本社 (Catalytide 研究所)

〒 789-1931

高知県幡多郡黒潮町入野 3454 番地

TEL&FAX: 088-856-6013

E-mail: momizit0510@gmail.com

Lab

〒 789-8505

高知県南国市岡豊町小蓮

高知大学医学部 薬理学講座

TEL: 088-880-2591 FAX: 088-880-2328

E-mail: rinapirika1024@gmail.com

第 75 回 日本薬理学会西南部会
プログラム & 抄録集

部会長： 齊藤 源顕

事務局： 高知大学 医学部 薬理学講座
〒 783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮
TEL:088-880-2327 FAX:088-880-2328
E-mail: seinan75@kochi-u.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

印刷・製本：社会福祉法人 土佐厚生会 ウィール社
〒 783-0052 高知県南国市左右山 269 番地 1
TEL: 088-862-3455

発行日：令和 4 年 10 月

開催場所：高知県立県民文化ホール

