

血管

VOL47No.3/2024
JAPANESE JOURNAL OF
CIRCULATION RESEARCH

日本心脈管作動物質学会



- ・ 編集長 西村有平（三重大学大学院医学系研究科統合薬理学）
- ・ 副編集長 筒井正人（琉球大学大学院医学研究科薬理学）
- ・ 副編集長 西山成（香川大学医学部薬理学）
- ・ 副編集長 福本義弘（久留米大学医学部内科学講座心臓・血管内科部門）

編集委員（五十音順）

池田康将，今村武史，岩本隆宏，上田陽一，佐田政隆，佐藤公雄，下川宏明，下澤達雄，
 新藤隆行，筒井正人，富田修平，中田徹男，錦見俊雄，西田基宏，西村有平，西山成，
 東幸仁，平田健一，平野勝也，福田昇，福本義弘，前村浩二，南野徹，宮内卓，
 茂木正樹，吉栖正典，吉村道博

学会案内

第54回 日本心脈管作動物質学会

認定循環器専門医研修単位対象学会
研修認定薬剤師制度認定対象集合研修会（申請予定）

『アートな(独創的・感動的な)心脈管作動物質研究を目指して』

会 期：2025年1月31日(金)・2月1日(土)

会 場：福岡市美術館
(ミュージアムホール、レクチャールーム、アートスタジオ)
〒810-0051 福岡市中央区大濠公園 1-6

会 長：岩本 隆宏
(福岡大学医学部薬理学 教授)

事 務 局：福岡大学医学部薬理学
担当：根本 隆行
〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1
TEL: 092-801-1011 (内線：3265)
E-mail: pharmaco@fukuoka-u.ac.jp

学会ホームページ：<https://www.med.fukuoka-u.ac.jp/pharmaco/jscr54/>

- 事前参加登録制としております。当日参加を希望される場合もホームページからのご登録をお願いいたします。
- 学会ホームページにお知らせや最新の情報を掲載しますのでご覧ください。
- 両日とも共催ランチョンセミナーを予定しております。
- 1月31日(金)夜に美術館レストランにて情報交換会を予定しております。



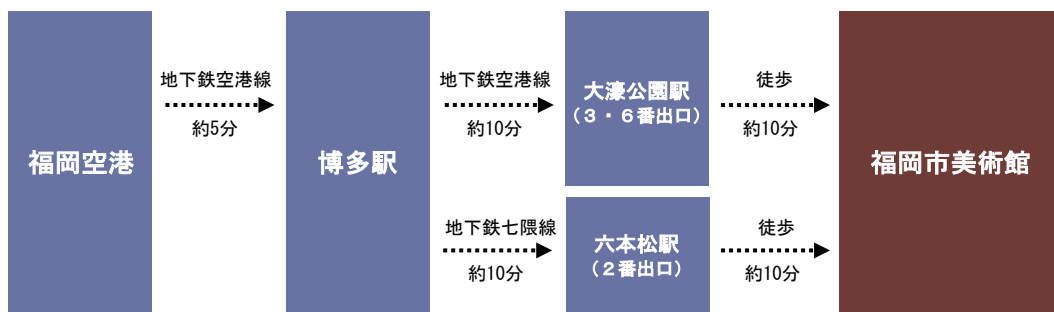
※「会場（福岡市美術館）アクセスマップ」次頁参照

↑↑↑
学会HPはこちら

会場（福岡市美術館）アクセスマップ



福岡空港・博多駅からの所要時間



* お車でお越しの場合は、美術館併設駐車場をご利用ください（最初30分無料、4時間まで200円、以降1時間毎に100円追加）

《日本心脈管作動物質学会の入会および各種届出について》

1. 年会費：5,000円
2. 会計年度：1月1日から12月31日まで。
3. 特典：学会誌「血管」を年3回発行します。第1号は学会抄録号となります。
4. 総会：年1回開催します。学会の演題申込者はすべて本会会員に限ります。
5. 入会手続き：学会入会希望者は、学会ホームページより入会申込書をダウンロードして必要事項を記入し、メールまたはFax (059-232-1765) で事務局まで送付ください。そして、下記ゆうちょ銀行口座あてに年会費5,000円をお振り込みください。
6. 学会誌送付先などに変更が生じた場合は、すみやかに事務局までお知らせください。

《振込先》

【ゆうちょ銀行からの振込口座】

振替口座：00900-8-49012

加入者名：日本心脈管作動物質学会

【その他の金融機関からの振込口座】

ゆうちょ銀行

店番：099〈ゼロキュウキュウ店〉

預金種目：当座

口座番号：0049012

受取人名：ニホンシンミャクカンサドウブツツガッカイ

※送金手数料は入金者をご負担ください。

《「お知らせ」の掲載について》

本誌では、「血管」に関連した学会および学術集会（国内外、規模の大小は問いません。）の案内を、無料掲載いたします。ご希望の方は、締切日までに原稿を下記事務局へお送りください。（締切日等は事務局へご確認ください。）

事務局：〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地

三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内

日本心脈管作動物質学会事務局

TEL 059-231-5411

FAX 059-232-1765

<http://plaza.umin.ac.jp/~jscri-society/>

E-mail: circ.res.japan@gmail.com

■巻頭総説

Na⁺/Ca²⁺交換輸送体の構造・機能・病態生理

岩本 隆宏, 根本 隆行, 喜多 紗斗美…………… 1

■最近の話題

2024年度日本心脈管作動物質学会 若手研究者交流シンポジウム開催報告

佐藤 迪夫, 福本 義弘…………… 11

■ *Distinguished Review*

Structure, Function, and Pathophysiology of Na⁺/Ca²⁺ Exchangers

Takahiro Iwamoto, Takayuki Nemoto, Satomi Kita 1

■ *Recent topics*

The Event Report of Young Researchers Networking Symposium 2024 of

Japanese Society for Circulation Research

Michio Sato, Yoshihiro Fukumoto 11

●巻頭総説

Na⁺/Ca²⁺交換輸送体の構造・機能・病態生理岩本 隆宏¹、根本 隆行¹、喜多 紗斗美^{1, 2}

要 旨

Na⁺/Ca²⁺交換輸送体 (NCX) は、3 個のNa⁺と 1 個のCa²⁺を両方向性に交換輸送する細胞膜トランスポーターである。哺乳類には 3 種のNCXアイソフォーム (NCX1、NCX2、NCX3) が存在している。NCXは細胞内Ca²⁺濃度を制御する主要なCa²⁺トランスポーターであることから、新規Ca²⁺調節薬の創薬標的として以前から有望視されてきた。これまでに、特異的NCX阻害薬として、KB-R7943、SEA0400、YM-244769などのベンジルオキシフェニル系誘導体が開発されている。筆者らは、長年に渡り、NCXの構造と機能の基盤的研究に取り組んできた。また、特異的NCX阻害薬および各種NCX遺伝子改変マウスを研究ツールに用いて、NCXが食塩感受性高血圧、肺動脈性肺高血圧、虚血再灌流障害、神経変性疾患などの発症・病態機序に関わることを明らかにしてきた。本稿では、NCXの構造・機能・病態生理に関するこれまでの研究成果を紹介するとともに、NCXを標的とした治療応用の可能性について概説する。

Key words : Na⁺/Ca²⁺交換輸送体、イオン輸送機構、食塩感受性高血圧、肺動脈性肺高血圧、虚血再灌流障害、概日リズム、神経変性疾患

I. はじめに

Na⁺/Ca²⁺交換輸送体 (NCX) は、Na⁺とCa²⁺を両方向性に交換輸送する細胞膜トランスポーターであり、細胞内Ca²⁺ホメオスタシスの維持や各種Ca²⁺シグナルの形成に関わっている。哺乳類には 3 種のNCXアイソフォーム (NCX1、NCX2、NCX3) が存在している。NCX1は心臓、血管、腎臓、脳など様々な臓器に普遍的に発現し、NCX2とNCX3は主に脳、骨格筋に発現している¹⁻³⁾。NCXは細胞内Ca²⁺濃度を制御する主要なCa²⁺トランスポーターであることから、新規Ca²⁺調節薬の創薬標的として以前から有望視されてきた。1996年に、最初の特異的NCX阻害薬となるベンジルオキシフェニル系誘導体KB-R7943が開発された⁴⁾。筆者らは、これまでにKB-R7943をはじめ、その後の改良型NCX阻害薬 (SEA0400、YM-244769) の特性解析および薬効評価に取り組んでき

た³⁻⁵⁾。そして、これら特異的NCX阻害薬を研究ツールに用いて、さらに各種NCX遺伝子改変マウスを作出することにより、NCXが食塩感受性高血圧、肺動脈性肺高血圧、虚血再灌流障害、神経変性疾患などの発症・病態機序に関わることを明らかにしてきた。また近年、構造生物学の飛躍的な進歩により、NCXのイオン輸送機構が分子レベルで明らかになりつつあり、筆者らもその一端に携わってきた。本稿では、NCXの構造・機能・病態生理に関する筆者らの研究成果を主に紹介するとともに、NCXを分子標的とした治療応用の可能性について概説したい。

II. NCXの構造と機能

1) NCXの生理機能

NCXは、細胞膜を介して 3 個のNa⁺と 1 個のCa²⁺を交換輸送するイオントランスポーターである。このイオン輸送は両方向性であり、その輸送方向は細胞内外のイオン濃度勾配と膜電位によって決定される¹⁾。NCXは、通常、細胞膜を介するNa⁺濃度勾配に従って、細胞内Ca²⁺を細胞外へ汲み出しており (Ca²⁺流出モード)、筋収縮や神経伝達、ホルモン分泌などに関わる各種Ca²⁺シグナ

¹ 福岡大学医学部薬理学
(〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈 7-45-1)

² 徳島文理大学薬学部薬理学
(〒770-8514 徳島県徳島市山城町西浜傍示180)

ルを終結させて、静止時の低濃度Ca²⁺を維持する役割を担っている。心筋細胞において、NCX1はL型Ca²⁺チャネルとともにT管膜に沿って局在し、心拍毎にL型Ca²⁺チャネルから流入するCa²⁺の相当量を細胞外へ汲み出している^{1, 2)}。ヒト心筋細胞のCa²⁺汲み出し機構の寄与率は、NCX1が28%、細胞膜Ca²⁺ポンプが70%、筋小胞体Ca²⁺ポンプが2%であると試算されている^{6, 7)}。また、NCX1は筋小胞体Ca²⁺ポンプと比較して、Ca²⁺親和性が約20倍低く ($K_m(\text{Ca}) = 5 \mu\text{M}$)、Ca²⁺輸送能が約50倍高いこと ($V_{\text{max}} = 5,000$ 個/秒) が知られている²⁾。一方、血管平滑筋細胞や内分泌細胞において、NCX1は脂質ラフト (マイクロドメイン) 内でNa⁺透過性チャネルや他のNa⁺輸送体と機能連関することにより、Ca²⁺流入系として機能し (Ca²⁺流入モード)、細胞内Ca²⁺シグナル形成に積極的に関わることが報告されている^{3, 8)}。

2) NCXのイオン輸送機構

NCXのイオン輸送機構については、古くから「外開き構造」⇔「内開き構造」の連続的な構造変化モデル (図1: 交互アクセスモデル) が提唱されている^{1, 2)}。2013年に、筆者らはX線結晶構造解析 (東京大学・濡木理教授との共同研究) により、NCXホモログである原核生物CaCa (Ca²⁺/陽イオン交換輸送体) の構造基盤を明らかにした⁹⁾。原核生物CaCaと哺乳類NCXの全アミノ酸はかなり異なっているが¹⁰⁾、基質イオン結合に関わる主要アミノ酸は良く保存されているので、ホモロジーモデリングにより哺乳類NCX1の立体構造モデル (膜貫通領域のみ) を構築した (図2、文献9の筆頭著者である横浜

市立大学・西澤知宏教授による作成)。この立体構造モデルを概説すると、哺乳類NCX1の基本構造は10回膜貫通ヘリックス (TM) 型であり、TM2-3とTM7-8には原核生物から哺乳類までの保存配列 (α リピート領域) が存在し、分子中央のNa⁺/Ca²⁺結合ポケット (3個のNa⁺もしくは1個のCa²⁺が結合する部位) を構成している。TM1とTM6のクロスフィンガー状のゲーティングバンドルが上下にスライドすることにより、Na⁺/Ca²⁺結合ポケットに通じるイオン透過経路が細胞外側 (外開き構造) と細胞内側 (内開き構造) に交互に形成されると考えられる (文献9のSuppl. Movie参照)。このように、哺乳類NCX1の立体構造モデルの構造基盤は“交互アクセスモデル (図1)”に良く一致している。

3) NCX阻害薬の作用機序

NCX阻害薬 (KB-R7943, SEA0400, YM-244769) は、NCXのCa²⁺流入モードを選択的に阻害する特性を有している^{3-5, 11-13)}。NCXのイオン輸送機構において (図1)、その輸送サイクル (「外開き構造」⇔「内開き構造」の連続的な構造変化) は、細胞内Na⁺増加時の「I₁不活性化」 (別称: Na⁺依存性不活性化) と細胞内Ca²⁺減少時の「I₂不活性化」 (別称: Ca²⁺依存性不活性化) により活性制御されている^{1, 2)}。興味深いことに、NCX阻害薬はI₁不活性化を欠失させた恒常活性型NCX1変異体に対して阻害作用を示さない¹¹⁻¹³⁾。このことから、著者らは、NCX阻害薬の作用機序は「I₁不活性化状態への固定化」 (図1) であると予測した³⁻⁵⁾。また、NCX阻害薬はそれぞれ異なるアイソフォーム選択性を有してお

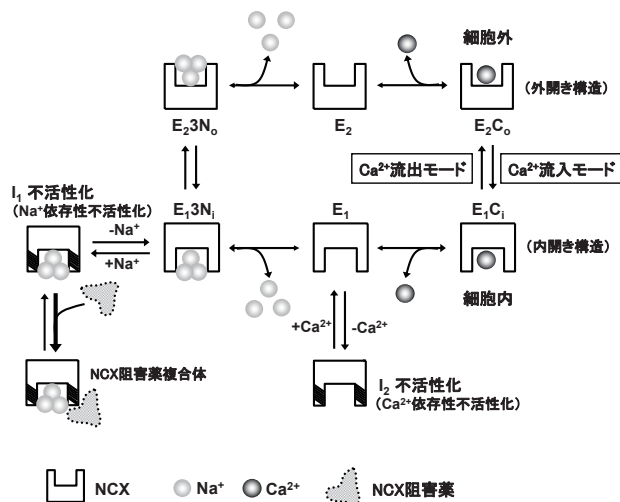


図1. NCXのイオン輸送機構およびNCX阻害薬の作用機序

NCXの構造状態（コンフォメーション）には、イオン輸送サイクルを駆動する外開き構造（E₁）と内開き構造（E₂）に加えて、イオン輸送能のないI₁不活性化構造とI₂不活性化構造がある。ベンジルオキシフェニル系NCX阻害薬はI₁不活性化構造に結合し、「I₁不活性化状態への固定化」を引き起こすと考えられる。

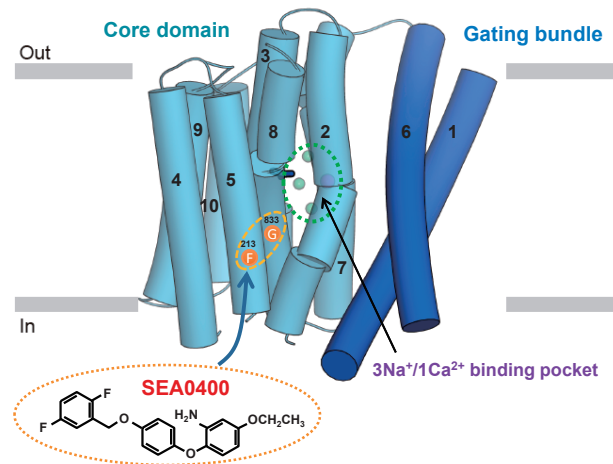


図2. 哺乳類NCX1分子モデル（膜貫通領域）のホモロジーモデリング

F213およびG833（イヌ型配列）はベンジルオキシフェニル系NCX阻害薬の阻害活性に影響する変異部位であり、SEA0400の結合部位と考えられる。

り、SEA0400はNCX1に極めて特異的であり、またYM-244769とKB-R7943はNCX1、NCX2を阻害するものの、NCX3を最も強力に阻害する^{3-5,11,12)}。これらのNCX阻害薬はCa²⁺流入モードに選択性があるため、静止時の細胞内Ca²⁺濃度にはあまり影響を与えず、虚血再灌流時のCa²⁺過剰負荷を特異的に抑制する理想的なCa²⁺調節薬(後述)になり得る可能性がある^{3,5)}。

筆者らは、NCX阻害薬のアイソフォーム選択性を利用したNCX1/NCX3キメラ解析および変異機能解析により(NCX1はイヌ型配列、NCX3はラット型配列を用いた)、NCX1阻害作用に関わる主要アミノ酸(G833)およびアイソフォーム特異性に関わる主要アミノ酸(F213)を同定した^{11,12)}。実際に、SEA0400はNCX1-G833C変異体およびNCX1-F213L変異体に対して阻害作用を示さない。興味深いことに、哺乳類NCX1の立体構造モデルにおいて、これら両アミノ酸は三次元構造的に近傍に存在していることから(図2)、筆者らはこの領域を「NCX阻害薬結合部位」と予測した。この直截的検証にはNCX阻害薬の結合したNCX1の構造解析が必要となるが、本年(2024年)初めに、クライオ電子顕微鏡法によりヒトNCX1とSEA0400の複合体構造が3.5Åの高分解能で報告された¹⁴⁾。感動したことに、G833相同アミノ酸(ヒト型G832)およびF213相同アミノ酸(ヒト型F248)は、実際にSEA0400の直接的な結合部位になっていた。また、SEA0400結合部位はイオン輸送通路の近傍に存在し(アロステリック阻害部位)、「I₁不活性化構造」と推定される「Ca²⁺流入モードの内開き構造」において安定的に形成された。この構造基盤は、筆者らが予測したNCX阻害薬の作用機序である「I₁不活性化状態へ

の固定化」(図1)と正に合致している^{3,5)}。このように、ベンジルオキシフェニル系NCX阻害薬は、NCX1に直接結合してCa²⁺流入モードを特異的に阻害することが構造生物学的に実証された。

III. NCXの病態生理

1) NCXと食塩感受性高血圧

教科書的に、食塩感受性高血圧は、高食塩摂取によりNa⁺が体内に貯留し、体液量の増加により血圧が上昇すると考えられている。しかし、食塩感受性高血圧の発症機序は必ずしも明確ではなく、Na⁺貯留や体液量増加がどのような機序で血圧を上昇させるのかについては不明点が多い。著者らは、特異的NCX1阻害薬であるSEA0400が正常血圧ラットの血圧に影響を及ぼすことなく、食塩感受性高血圧ラット(Dahl食塩感受性ラット、DOCA食塩高血圧ラット)の血圧を顕著に低下させることを見出した¹⁵⁾。さらに、NCX1欠損マウス(NCX1^{+/-})では血圧上昇に対する食塩感受性が低下し、一方、血管平滑筋特異的NCX1高発現マウス(NCX1^{Tg/Tg})では逆に食塩感受性が亢進することを実験的に確認した。この分子機序を詳細に解析したところ、食塩感受性高血圧の発症には動脈平滑筋細胞へのNCX1を介するCa²⁺流入が重要な役割を果たしていることが判明した^{3,15)}。さらに、著者らはACTH依存性クッシング症候群の血圧上昇においても、同様の機序が関与することを実験的に検証した。具体的には、マウスにACTH(740μg/kg/day)を6日間持続注入すると、野生型マウスでは血圧が経時的に上昇したが、NCX1^{+/-}マウスではその血圧上昇がよ

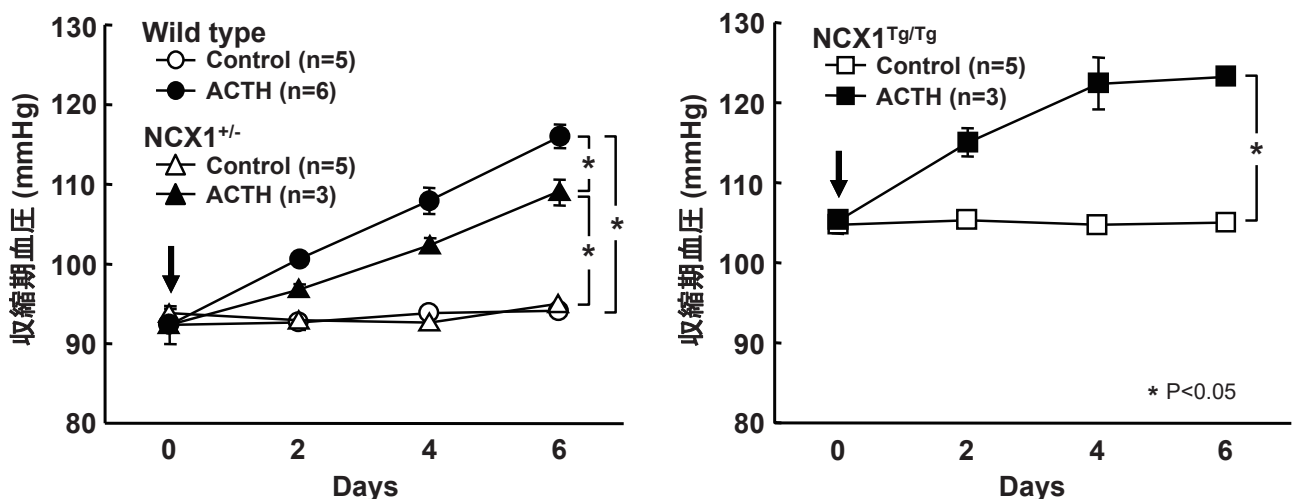


図3. 野生型マウス、NCX1欠損マウス、NCX1高発現マウスのACTH誘発高血圧

野生型マウス、NCX1欠損マウス(NCX1^{+/-})、血管平滑筋特異的NCX1高発現マウス(NCX1^{Tg/Tg})に、浸透圧ポンプを用いてACTH(740μg/kg/day)を6日間持続注入した。収縮期血圧はtail-cuff法により測定した。

り軽度であった。また逆に、血管平滑筋特異的NCX1^{Tg/Tg}マウスではその血圧上昇が増強された(図3)。さらに、これらのACTH誘発高血圧は、ウアバイン拮抗薬rostafuroxinおよび特異的NCX阻害薬YM-244769の投与により正常血圧レベルまで回復された(図4)。

従来から、高食塩摂取やACTH分泌亢進により血中の内因性Na⁺ポンプ抑制因子が増加することが報告されている⁸⁾。内因性Na⁺ポンプ抑制因子は動脈平滑筋細胞のNa⁺濃度を増加させるため、NCX1のCa²⁺流入モードが誘導され、末梢動脈の血管緊張が高まり、血圧が上昇すると考えられた(図5)。興味深いことに、NCX1とウアバイン高親和性のNa⁺ポンプ($\alpha 2$)は細胞膜と筋小胞体の隣接部位(細胞膜マイクロドメイン)に共局在することが報告されている⁸⁾。SEA0400はNCX1のCa²⁺流入モードを特異的に阻害するため、食塩感受性高血圧およびACTH依存性クッシング症候群の血圧上昇に対する特効薬となる可能性がある¹⁵⁾。

2) NCXと肺動脈性肺高血圧

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は、肺小動脈が狭窄し肺動脈圧が上昇する病的状態であり、終末期に右心不全に至る難治性疾患である。PAHの発症には、肺小動脈の過収縮ならびに肺動脈平滑筋細胞の増殖・遊走に基づく肺血管リモデリング(肺血管病変)が深く関与している¹⁶⁾。この病態形成には、肺動脈平滑筋細胞のCa²⁺シグナル異常が関わると考えられているが、その分子機序の全容は未だ不明である¹⁷⁾。著者らは、NCX1^{+/-}マウスや特異的NCX1阻害薬SEA0400投与マウスにおいて、低酸素誘発PAHの発症が抑制されることを見出した¹⁸⁾。さらに、低酸素処置した培養ヒト肺動脈平滑筋細胞におい

て、エンドセリン刺激時の細胞内Ca²⁺シグナルが顕著に増大しており、この増大反応がSEA0400および特異的TRPC3/6阻害薬により抑制されることを確認した。また最近、NCX2欠損マウスにおいて、低酸素誘発PAHが重篤化することを見出している(未発表)。これらの知見より、著者らは、肺動脈平滑筋細胞においてTRPC3/6/NCX1機能連関を介するCa²⁺シグナル異常(Ca²⁺過剰流入)がPAH発症に促進的に関与する一方で、NCX2を介するCa²⁺恒常性維持(Ca²⁺汲み出し)がPAH発症に保護的に関与するという作業仮説を立てている(図6)。今後、血管平滑筋特異的NCX1/NCX2欠損・高発現マウスを用いて、この作業仮説を実験的に検証していく予定である。

3) NCXと虚血再灌流障害

一般的に、臓器が虚血に陥ると、嫌氣的代謝の亢進により細胞内アシドーシスとなり、増加したH⁺がNa⁺/H⁺交換輸送体を介して細胞外へ汲み出され、代わりにNa⁺が細胞内へ流入してくる。また、ATP欠乏によりNa⁺ポンプ活性が低下し、細胞内Na⁺濃度がさらに増加する。その後、再灌流が起ると、NCXを介してNa⁺が汲み出され、代わりにCa²⁺が細胞内へ流入し、Ca²⁺過剰負荷による細胞障害が引き起こされる³⁾。実際に、著者らは、NCX阻害薬(KB-R7943, SEA0400, YM-244769)が腎虚血再灌流モデル動物の腎障害を抑制すること、またNCX1^{+/-}マウスでは腎虚血再灌流障害が野生型マウスに比べて軽減されることを実験的に証明した¹⁹⁻²¹⁾。

また、臓器移植後の細胞障害は虚血再灌流障害(低酸素/再酸素化障害)に起因すると考えられている。重症糖尿病患者への膵島移植においても、膵島移植後に起こ

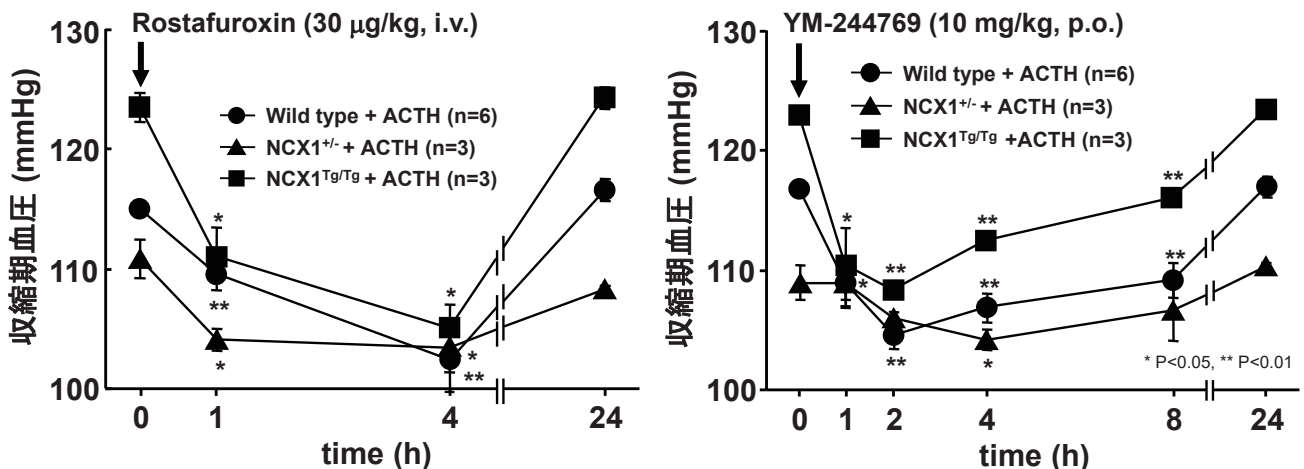


図4. ACTH誘発高血圧に対するウアバイン拮抗薬とNCX1阻害薬の降圧効果

野生型マウス、NCX1^{+/-}マウス、NCX1^{Tg/Tg}マウスにACTH (740 μg/kg/day) を6日間持続注入した後、ウアバイン拮抗薬Rostafuroxin (30 μg/kg, i.v.) とNCX1阻害薬YM-244769 (10 mg/kg, p.o.) を投与し、降圧反応を観察した。

る細胞障害が問題となっている²²⁾。ドナー膵島は経門脈的に肝臓内に移植されるため、移植膵島は動脈血の供給を受けるまでは静脈血下の環境となり、低酸素／再酸素化障害を受けると考えられている。そこで、移植膵島の細胞保護技術の開発が望まれている。著者らは、特異的NCX1阻害薬SEA0400が低酸素／再酸素化処置後の膵β細胞障害を抑制することを見出した²³⁾。この作用機序について、膵島細胞にはNCX1が高発現しており、低酸素／再酸素化時にNCX1のCa²⁺流入モードを介するCa²⁺過剰負荷が引き起こされ、SEA0400はそれを阻止することにより膵島保護作用を示すことを確認した²³⁾。さらに、ストレプトゾトシン誘発糖尿病マウスを用いた膵島移植モデル実験により、NCX1阻害薬の膵島保護作用を検証したところ、SEA0400処置した膵島では移植後細胞障害が抑えられ、肝臓内への生着率が上昇し、有効な血糖降下作用が認められた²³⁾。ドナー臓器・細胞を標的としたNCX1阻害薬の細胞保護作用（Ca²⁺過剰負荷阻止作用）の臨床応用は、膵島以外の移植治療にも応用可能と考えられる。

脳虚血再灌流障害の場合、脳には3種のNCX分子種（NCX1、NCX2、NCX3）が異なる分布様式で発現しているため²⁴⁾、その病態機序の解釈はより複雑である。脳虚血再灌流の初期において、NCXのCa²⁺流入モードはCa²⁺過剰負荷を引き起こして神経障害を誘導する可能性が高いが、細胞内Na⁺過剰負荷を軽減させて細胞膨張による神経障害を抑制する側面もあると考えられる²⁵⁾。一方、脳虚血再灌流の後期において、NCXのCa²⁺流出モードは細胞内Ca²⁺を減少させるため、神経細胞のCa²⁺過剰負荷による細胞障害を軽減する役割を担うと考えられる²⁵⁾。著者らは、NCX1^{+/-}マウスでは、野生型マウスに比較して中大脳動脈一過性閉塞による脳虚血再灌流障害が軽減されることを見出した²⁶⁾。一方、NCX2^{+/-}マウス

およびNCX3^{+/-}マウスでは野生型マウスと同程度の脳虚血再灌流障害が認められた。さらに、選択的NCX1阻害薬SEA0400を野生型マウスの同閉塞モデルに投与すると、脳虚血再灌流障害に対する治療効果が観察された²⁶⁾。一方、海外の研究グループによる類似閉塞モデル実験の報告では、NCX1^{+/-}マウスは脳虚血障害に対して抑制的であるが²⁷⁾、NCX2^{+/-}マウスおよびNCX3^{+/-}マウスでは脳虚血再灌流障害が悪化することが報告されている^{28,29)}。このように、脳虚血再灌流障害におけるNCX2およびNCX3の病態学的意義については今後さらに検討が必要であるが、選択的NCX1阻害薬は適切な投与条件を設定できれば、脳卒中治療薬の候補となり得る可能性がある。

4) NCXと概日リズム制御

哺乳動物の血圧や心拍数は概日リズムを有しており、この概日リズム異常は高血圧や虚血性心疾患などの発症要因となることが示唆されている。著者らは、体内時計の中核である視交叉上核（SCN）の概日リズム形成には自律Ca²⁺オシレーションが関わっており、そのCa²⁺制御にはNCX2およびNCX3が重要な役割を果たしていることを見出した³⁰⁾。具体的な実験データとして、NCX阻害薬（KB-R7943, SEA0400）はRat-1線維芽細胞における時計遺伝子発現誘導の概日リズムおよびその制御に関わる自律Ca²⁺オシレーションを抑制した。また、NCX2^{+/-}マウスおよびNCX2/NCX3二重欠損マウス（NCX2^{+/-}; NCX3^{-/-}）では、概日リズム異常による行動リズムの遅延や乱れが観察された³⁰⁾。さらに最近、各種NCX欠損マウス（NCX1^{+/-}、NCX2^{+/-}、NCX3^{-/-}）における血圧・心拍数の概日リズムを明暗条件下および恒常暗条件下でテレメトリー法により観察したところ、NCX3^{-/-}マウスでは、暗条件下（活動期）での昇圧反応が野生型マウスに比べて抑制されており、また恒常暗条件下での活動期

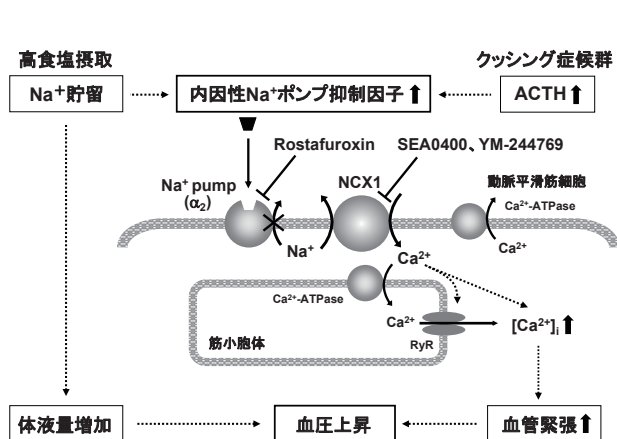


図5. 食塩感受性高血圧、ACTH誘発高血圧の発症機序

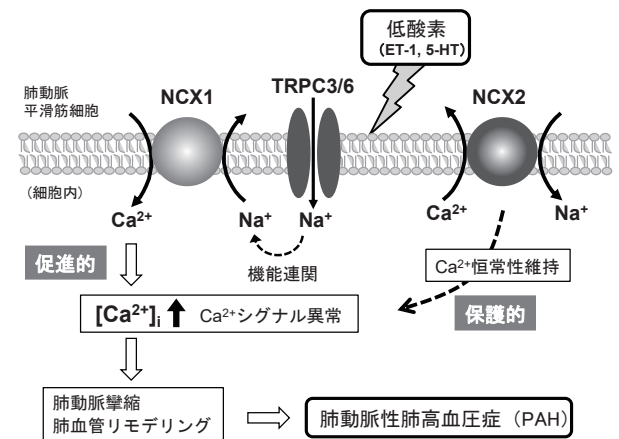


図6. 低酸素誘発PAHにおける肺動脈NCX1/NCX2の異なる制御機構

の昇圧開始時期が少し早まる傾向が認められた（図7）。一方、NCX1^{+/-}マウスおよびNCX2^{+/-}マウスでは、明暗条件下・恒常暗条件下の血圧・心拍数の概日リズムは野生型マウスと同様であった。このように、NCX3^{-/-}マウスではNCX3機能不全によるSCN自律Ca²⁺オシレーション異常により血圧の概日リズムが乱れていると推察された。このように、NCX3^{-/-}マウスは概日リズム異常（自律Ca²⁺オシレーション異常）モデル動物であると考えられ、循環器系疾患と概日リズム異常の関係を調べるツールとしても今後有用である。

5) NCXと神経変性疾患・ADHD

神経細胞には、NCX1、NCX2、NCX3の3種が発現しているが、各アイソフォームの機能的役割の差異はまだ不明な点が多い²⁴⁾。神経細胞においてNCXは通常Ca²⁺流出モードで機能すると考えられており、脱分極刺激時や受容体刺激時の神経細胞内Ca²⁺シグナリングを終結させる役割を担っている。一方、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患では、神経細胞内Ca²⁺恒常性の破綻が神経変性の一因と考えられており、これまでCa²⁺シグナル異常と神経変性疾患の関係が研究されてきた。興味深いことに、アルツハイマー病患者の大脳皮質ではNCX3が発現が低下していることが報告されて

いる³¹⁾。著者らは、アルツハイマー病モデル動物であるAPP-KIマウス・APP23マウスにおいて、同様に大脳皮質でNCX3が発現が減少し、また海馬でもNCX2およびNCX3が発現が減少していることを確認した³²⁾。そこで、NCX2^{+/-}マウスおよびNCX3^{+/-}マウスの記憶学習関連行動を解析したところ、いずれも認知機能の低下が認められた。さらに、NCX2^{+/-}マウスおよびNCX3^{+/-}マウスの海馬において、長期増強現象（LTP）が減弱していることを観察した³²⁾。興味深いことに、NCX2^{+/-}マウスの海馬ではCaMKIIの活性低下が認められ、また、NCX3^{+/-}マウスの海馬では逆にCaMKIIの活性亢進が見られた。このように、海馬におけるNCX2およびNCX3が発現低下は、それぞれ異なるCa²⁺シグナル破綻の機序を介してアルツハイマー病の認知機能障害の原因になると考えられた³²⁾。

また最近、ゲノムワイド関連解析研究によって、注意欠如・多動症（ADHD）の関連遺伝子としてNCX3が同定された³³⁾。筆者らはこの実験的検証を行ったところ、前頭前皮質（PFC）への主なドーパミン投射源である腹側被蓋野のドーパミン神経においてNCX3が発現局在していることを特定した³⁴⁾。さらに、N27ドーパミン神経細胞株においてNCX3を発現抑制したところ、CaMKII α とドーパミントランスポーターの相互作用増強により神経細胞へのドーパミン取り込みが阻害されることを見出した。また、NCX3^{+/-}マウスでは認知機能の低下が認められるが（上述）、この症状はドーパミントランスポーター再取り込み阻害薬メチルフェニデート処置によって回復された。また、NCX3^{+/-}マウスのPFCではD1受容体シグナルの下流に位置するPKAおよびDARPP-32のリン酸化亢進が確認され、これらのリン酸化亢進はメチルフェニデート処置によって抑制された³⁴⁾。さらに、このD1受容体シグナルの亢進と一致して、NCX3^{+/-}マウスのPFCでは、細胞外ドーパミン基礎遊離量の顕著な増大が確認された。このように、NCX3が発現低下はPFCにおけるドーパミン神経伝達障害を介してADHD様症状を惹起すると考えられた。

IV. おわりに

本稿で紹介したように、特異的NCX1阻害薬は、食塩感受性高血圧、肺動脈性肺高血圧、虚血再灌流障害（移植後細胞障害）の動物モデルに対して有効な治療効果を発揮する。また、NCX1^{+/-}マウス（=NCX1の50%機能抑制マウス）は正常な生理機能を保持しているが、食塩感受性高血圧、肺動脈性肺高血圧、虚血再灌流障害を発症しにくい健康的特性を有している。これらの実験的エビデンスより、今後、臨床応用可能な特異的NCX1阻害

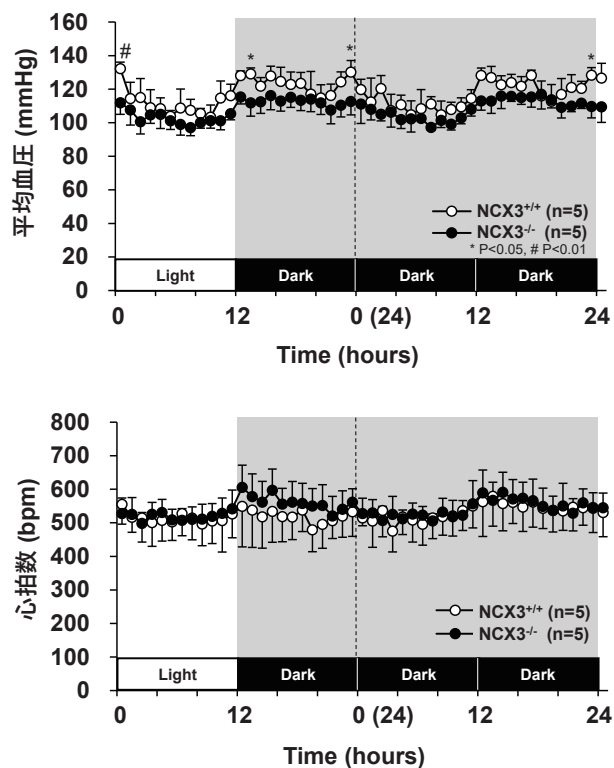


図7. NCX3^{-/-}マウスの血圧・心拍数の概日リズム
明暗条件下・恒常暗条件下でのテレメトリー測定

薬が開発されれば、NCX1を50%抑制する投与量において、有望な新規治療薬となることが期待される。

利益相反：本論文に関して開示すべきCOIはない。

V. 参考文献

1. Blaustein MP, Lederer WJ. Sodium/calcium exchange: its physiological implications. *Physiol Rev*. 1999; 79 (3) : 763–854.
2. Shigekawa M, Iwamoto T. Cardiac Na^+ - Ca^{2+} exchange: molecular and pharmacological aspects. *Circ Res*. 2001; 88 (9) : 864–876.
3. Iwamoto T. Sodium-calcium exchange inhibitors: therapeutic potential in cardiovascular diseases. *Future Cardiol*. 2005; 1 (4) : 519–529.
4. Iwamoto T, Watano T, Shigekawa M. A novel isothioureia derivative selectively inhibits the reverse mode of Na^+ / Ca^{2+} exchange in cells expressing NCX1. *J Biol Chem*. 1996; 271 (37) : 22391–22397.
5. Iwamoto T, Watanabe Y, Kita S, Blaustein MP. Na^+ / Ca^{2+} exchange inhibitors: a new class of calcium regulators. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2007; 7 (3) : 188–198.
6. Bers MD. Calcium fluxes involved in control of cardiac myocyte contraction. *Circ Res*. 2000; 87(4) : 275–281.
7. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002; 415 (6868) : 198–205.
8. Blaustein MP, Zhang J, Chen L, Song H, Raina H, Kinsey SP, Izuka M, Iwamoto T, Kotlikoff MI, Lingrel JB, Philipson KD, Wier WG, John M Hamlyn JM. The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. *Hypertension*. 2009; 53 (2) : 291–298.
9. Nishizawa T, Kita S, Maturana AD, Furuya N, Hirata K, Kasuya G, Ogasawara S, Dohmae N, Iwamoto T, Ishitani R, Nureki O. Structural basis for the counter-transport mechanism of a H^+ / Ca^{2+} exchanger. *Science*. 2013; 341 (6142) : 168–172.
10. Liao J, Li H, Zeng W, Sauer DB, Belmares R, Jiang Y. Structural insight into the ion-exchange mechanism of the sodium/calcium exchanger. *Science*. 2012; 335 (6069) : 686–690.
11. Iwamoto T, Kita S, Uehara A, Imanaga I, Matsuda T, Baba A, Katsuragi T. Molecular determinants of Na^+ / Ca^{2+} exchange (NCX1) inhibition by SEA0400. *J Biol Chem*. 2004; 279 (9) : 7544–7553.
12. Iwamoto T, Kita S. YM-244769, a novel Na^+ / Ca^{2+} exchange inhibitor that preferentially inhibits NCX3, efficiently protects against hypoxia/reoxygenation-induced SH-SY5Y neuronal cell damage. *Mol Pharmacol*. 2006; 70 (6) : 2075–2083.
13. Lee C, Visen NS, Dhalla NS, Le HD, Isaac M, Choptiany P, Gross G, Omelchenko A, Matsuda T, Baba A, Takahashi K, Hnatowich M, Hryshko LV. Inhibitory profile of SEA0400 [2-[4-[(2,5-difluorophenyl) methoxy]phenoxy]-5-ethoxyaniline] assessed on the cardiac Na^+ - Ca^{2+} exchanger, NCX1.1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004; 311 (2) : 748–757.
14. Dong Y, Yu Z, Li Y, Huang B, Bai Q, Gao Y, Chen Q, Li N, He L, Zhao Y. Structural insight into the allosteric inhibition of human sodium-calcium exchanger NCX1 by XIP and SEA0400. *EMBO J*. 2024; 43 (1) : 14–31.
15. Iwamoto T, Kita S, Zhang J, Blaustein MP, Arai Y, Yoshida S, Wakimoto K, Komuro I, Katsuragi T. Salt-sensitive hypertension is triggered by Ca^{2+} entry via Na^+ / Ca^{2+} exchanger type-1 in vascular smooth muscle. *Nat Med*. 2004; 10 (11) : 1193–1199.
16. Lau EMT, Giannoulatou E, Celermajer DS, Humbert M. Epidemiology and treatment of pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2017; 14 (10) : 603–614.
17. Makino A, Firth AL, Yuan JX. Endothelial and smooth muscle cell ion channels in pulmonary vasoconstriction and vascular remodeling. *Comp Physiol*. 2011; 1 (3) : 1555–1602.
18. Nagata A, Tagashira H, Kita S, Kita T, Nakajima N, Abe K, Iwasaki A, Iwamoto T. Genetic knockout and pharmacologic inhibition of NCX1 attenuate hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020; 529 (3) : 793–798.
19. Yamashita J, Kita S, Iwamoto T, Ogata M, Takaoka M, Tazawa N, Nishikawa M, Wakimoto K, Shigekawa M, Komuro I, Matsumura Y. Attenuation of ischemia/reperfusion-induced renal injury in mice deficient in Na^+ / Ca^{2+} exchanger. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 304 (1) : 284–293.
20. Ogata M, Iwamoto T, Tazawa N, Nishikawa M, Yamashita J, Takaoka M, Matsumura Y. A novel and selective Na^+ / Ca^{2+} exchange inhibitor, SEA0400, improves ischemia/reperfusion-induced renal injury. *Eur J Pharmacol*. 2003; 478 (2-3) : 187–198.
21. Nemoto T, Gotoh Y, Kuwahara M, Kita T, Shinoda Y, Kita S, Iwamoto T. YM-244769, a highly potent Na^+ / Ca^{2+} exchange inhibitor, efficiently protects renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Mag Res*. 2023; 41 (2) : 66–72.
22. Kojima D, Mera T, Nishinakamura H, Itoh T, Ogata T, Matsuoka N, Kodama S, Yasunami Y. Prevention of high-mobility group box 1-mediated early loss of transplanted mouse islets in the liver by antithrombin III. *Transplantation*. 2012; 93 (10) : 983–988.
23. Mera T, Itoh T, Kita S, Kodama S, Kojima D, Nishinakamura H, Okamoto K, Ohkura M, Nakai J,

- Iyoda T, Iwamoto T, Matsuda T, Baba A, Omori K, Ono J, Watarai H, Taniguchi M, Yasunami Y. Pretreatment of donor islets with the Na⁺/Ca²⁺ exchanger inhibitor improves the efficiency of islet transplantation. *Am J Transplant.* 2013 ; 13 (8) : 2154 – 260.
24. Quednau BD, Nicoll DA, Philipson KD. Tissue specificity and alternative splicing of the Na⁺/Ca²⁺ exchanger isoforms NCX1, NCX2, and NCX3 in rat. *Am J Physiol.* 1997 ; 272 (4) : C1250 – C1261.
25. Annunziato L, Pignataro G, Renzo GFD. Pharmacology of brain Na⁺/Ca²⁺ exchanger : from molecular biology to therapeutic perspectives. *Pharmacol Rev.* 2004 ; 56 (4) : 633 – 654.
26. Morimoto N, Kita S, Shimazawa M, Namimatsu H, Tsuruma K, Hayakawa K, Mishima K, Egashira N, Iyoda T, Horie I, Gotoh Y, Iwasaki K, Fujiwara M, Matsuda T, Baba A, Komuro I, Horie K, Takeda J, Iwamoto T, Hara H. Preferential involvement of Na⁺/Ca²⁺ exchanger type-1 in the brain damage caused by transient focal cerebral ischemia in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012 ; 429 (3-4) : 186 – 190.
27. Luo J, Wang Y, Chen H, Kintner DB, Cramer SW, Gerdtz JK, Chen X, Shull GE, Philipson KD, Sun D. A concerted role of Na⁺-K⁺-Cl⁻ cotransporter and Na⁺/Ca²⁺ exchanger in ischemic damage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008 ; 28 (4) : 737 – 746.
28. Jeon D, Chu K, Jung KH, Kim M, Yoon BW, Lee CJ, Oh U, Shin HS. Na⁺/Ca²⁺ exchanger 2 is neuroprotective by exporting Ca²⁺ during a transient focal cerebral ischemia in the mouse. *Cell Calcium.* 2008 ; 43 (5) : 482 – 491.
29. Molinaro P, Cuomo O, Pignataro G, Boscia F, Sirabella R, Pannaccione A, Secondo A, Scorziello A, Adornetto A, Gala R, Viggiano D, Sokolow S, Herchuelz A, Schurmans S, Di Renzo G, Annunziato L. Targeted disruption of Na⁺/Ca²⁺ exchanger 3 (NCX3) gene leads to a worsening of ischemic brain damage. *J Neurosci.* 2008 ; 28 (5) : 1179 – 1184.
30. Kon N, Wang HT, Kato YS, Uemoto K, Kawamoto N, Kawasaki K, Enoki R, Kurosawa G, Nakane T, Sugiyama Y, Tagashira H, Endo M, Iwasaki H, Iwamoto T, Kume K, Fukada Y. Na⁺/Ca²⁺ exchanger mediates cold Ca²⁺ signaling conserved for temperature-compensated circadian rhythms. *Sci Adv.* 2021 ; 7 (18) : eabe8132.
31. Sokolow S, Luu SH, Headley AJ, Hanson AY, Kim T, Miller CA, Vinters HV, Gylys KH. High levels of synaptosomal Na⁺-Ca²⁺ exchangers (NCX1, NCX2, NCX3) co-localized with amyloid-beta in human cerebral cortex affected by Alzheimer's disease. *Cell Calcium.* 2011 ; 49 (4) : 208 – 216.
32. Moriguchi S, Kita S, Fukaya M, Osanai M, Inagaki R, Sasaki Y, Izumi H, Horie K, Takeda J, Saito T, Sakagami H, Saido TC, Iwamoto T, Fukunaga K. Reduced expression of Na⁺/Ca²⁺ exchangers is associated with cognitive deficits seen in Alzheimer's disease model mice. *Neuropharmacology.* 2018 ; 131 : 291 – 303.
33. XiaoCan J, YongLi Y, YuanCheng C, ZhiWei C, Yuhui D, Zhenhua X, Weiping Z, Chao X, Qiang Z, Xin X, HongWen D, XueZhong S. Multivariate analysis of genome-wide data to identify potential pleiotropic genes for five major psychiatric disorders using MetaCCA. *J Affect Disord.* 2019 ; 242 : 234 – 243.
34. Inagaki R, Kita S, Niwa N, Fukunaga K, Iwamoto T, Moriguchi S. Aberrant extracellular dopamine clearance in the prefrontal cortex exhibit ADHD-like behavior in NCX3 heterozygous mice. *FEBS J.* in press.

Structure, Function, and Pathophysiology of Na⁺/Ca²⁺ Exchangers

Takahiro Iwamoto¹, Takayuki Nemoto¹, Satomi Kita^{1, 2}

¹*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Fukuoka University*

²*Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University*

Conflict of interest

The authors have no conflict of interest regarding this manuscript.

●最近の話題

2024年度日本心脈管作動物質学会 若手研究者交流シンポジウム開催報告

佐藤 迪夫^{1)2)*}、福本 義弘³⁾

¹⁾ 熊本大学大学院 生命科学研究部 分子遺伝学講座

²⁾ 佐賀大学医学部 循環器内科

³⁾ 久留米大学医学部 内科学講座 心臓・血管内科部門

1. はじめに

2024年10月19日（土）、福岡市天神にある「久留米大学福岡サテライト」にて、2024年度日本心脈管作動物質学会若手研究者交流シンポジウムを開催した。本シンポジウムは昨年に引き続き第2回目の開催となり、若手研究者間の情報共有と交流促進を目的としたものである。本報告では、開催の経緯と当日の様子について述べることで、本シンポジウムの意義を広く共有し、さらなる発展を期待したい。

2. 若手研究者交流シンポジウム開催の経緯と必要性について

日本心脈管作動物質学会は、2025年1月に第54回大会を控える、長い歴史を持つ学会である。同学会はこれまで心血管研究の発展に大きく貢献してきた。一方で、近年では健康寿命延伸の必要性が高まり、2021年に「脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画」が策定された。同計画では、「人材の育成」と「臨床・基礎研究の強化」が重要課題として挙げられており、とりわけ基礎研究を担う人材育成が強調されている¹⁾。さらに、AMED（日本医療研究開発機構）も、研究課題が個人で解決しきれず研究が停滞する現状を問題視しており、国内の研究者間ネットワークの強化を重要視している²⁾。このような背景から、研究者同士や研究機関間の交流機会を増やし、共同研究を推進することは極めて重要である。加えて、基礎研究から臨床研究への円滑な移行を実現するためには、

臨床経験を有する医師が基礎研究に携わることも求められる。

しかし、昨今は循環器内科をはじめとした内科や外科を専攻する医師の減少³⁾や専門医取得要件の変更に加え、年々、研究手法が多様化・複雑化していることも重なり、循環器・血管領域の基礎研究に取り組む若手医師の減少傾向である。このような現状を踏まえ、日本心脈管作動物質学会では若手研究者間の交流を促進し、研究力の強化を図る場を設けることが有意義であると考えた。

このような経緯で、本シンポジウムは、若手研究者の教育および育成を同学会の最重要ミッションと位置付ける福本義弘理事長の熱意に基づき、2023年に初めて開催された。そして、第1回の成功を受け、今回、第2回の開催に至った。

3. シンポジウム開催の準備

まず、会場は昨年に引き続いて久留米大学福岡サテライトを使用させて頂くこととした。同会場は福岡市天神の中心部に位置し、福岡空港から地下鉄で10分、博多駅から5分でアクセスできる利便性の高さを魅力と考えた。また、福本理事長のご配慮により、今年も会場を無償で使用できたことも決定の一因となった。このことにより、日本心脈管作動物質学会と参加者の経済的負担を軽減することができると考えた。

次に参加者のリクルートについて所感を述べる。本シンポジウムは今回が2回目と、まだまだ認知度が低いと考えられたため、演題は事務局推薦を中心に選定した。具体的には、昨年ご参加いただいた先生方にご協力をお願いするとともに、若手基礎研究者のネットワーキングの場となっている国際心臓研究学会日本部会（ISHR Japanese Section）U45（以下、U45）のネットワークを活用した⁴⁾。さらに、2024年3月の第88回日本循環器学会学術集会の場で、幅広い研究機関の先生方にプログラ

¹⁾ 熊本大学大学院 生命科学研究部 分子遺伝学講座
〒860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1)

²⁾ 佐賀大学医学部 循環器内科
〒849-8501 佐賀県佐賀市鍋島5-1-1)

³⁾ 久留米大学医学部 内科学講座 心臓・血管内科部門
〒830-0011 福岡県久留米市旭町67)

委員として演者選定に協力いただくよう依頼した。このように、多くの先生方のご協力を得たことにより、本シンポジウムの登壇者には各分野の若手のトップランナーをお招きすることができ、非常に魅力的なプログラムを作成することができた (Figure 1)。当日の参加・不参加を問わず、プログラム作成に多大なご協力をいただいた先生方に心より感謝申し上げたい。

次に、日程について、例年10月は国内外において心臓・血管分野の多くの学術集会が予定されているため、日程が重複しないように留意し、開催日を選定した。

シンポジウムの内容については、昨今の心臓・血管研究動向を鑑みて、心不全、右心不全・肺高血圧・HFpEF、老化・血管、再生・発生・オミックスの4分野に分けた。そして、各シンポジウムの座長には、当日参加が可能なプログラム作成に協力いただいた先生方をお願いした。また、昨年の状況から、発表内容が濃密であり、かつ議論が白熱したことを踏まえ、今年は1演題当たりの発表+議論の時間を昨年よりも長く、時間を調整した。さらに、昨年ご好評をいただいた、立食での軽食の時間を設

け、メゾンカイザーのパンと飲み物を久留米大学心臓・血管内科の池田翠さん、小倉英子さんに、昨年に引き続いて手配していただいた。

4. 当日の様子

当日は生憎の雨模様となり、遠方よりお越しいただいた座長・演者の先生方の到着が遅れたために、直前でプログラム順の変更が必要となった。しかし、時間通りに福本義弘 理事長のご挨拶で開会することができた。それでも、発表機材のトラブルが起こり、最初の演題の開始に少々時間がかかる事態となってしまった。この時、座長の自治医科大学 東邦康智 先生と名古屋大学 由良義充 先生の機転のおかげで、良い雰囲気の中、シンポジウムが開始されたのが印象深い。

会場内の様子を示す (Figure 2)。昨年の状況を踏まえ、プレゼンテーションは昨年よりも2分延長し、発表10分、質疑6分と設定した。しかし、それでも質疑応答が活発で、想定時間をオーバーした。この点につい

2024年度日本心臓血管作動物質学会 若手研究者交流シンポジウム

会期 2024年10月19日(土)	
会場 久留米大学 福岡サテライト (〒810-0001福岡県福岡市中央区天神1-4-2 エルガーラオフィス 6F) ※福岡市営地下鉄 七隈線 天神南駅 4 番出口すぐ (天神駅からはアクセスにくいので天神南駅下車を推奨します。博多駅でお乗り換えください。)	
■理事長挨拶 福本 義弘 先生 久留米大学 心臓・血管内科 12:00 - 12:10	
■Opening remarks 佐藤 迪夫 熊本大学 分子遺伝学講座	
■シンポジウム1 心不全 12:10 - 13:20	
座長 松島 将士 先生 九州大学 循環器内科 木谷 友哉 先生 京都府立医科大学 循環器内科	
演者 舘越 勇輝 先生 札幌医科大学 循環器・腎臓・代謝内分泌学講座 「ヘキソキナーゼ1が制御するタンパク質の糖鎖修飾」 藤山 陽 先生 熊本大学 循環器内科 「ケトン体代謝が血圧性疾患に及ぼす影響の検討」 Yung Ting Hsiao 先生 国立循環器病研究センター 心血管老化制御部 「Brown adipose tissue-derived aging associated pro-fibrotic protein promotes liver and heart fibrosis」 草場 綾子 先生 熊本大学 分子遺伝学講座 「心臓恒常性と鉄」	
■シンポジウム2 右心不全・肺高血圧・HFpEF 13:25 - 14:35	
座長 東邦 康智 先生 自治医科大学 分子病態治療研究センター 由良 義充 先生 名古屋大学 医学部附属病院 循環器内科	
演者 高橋 佑弥 先生 佐賀大学 循環器内科 「心房細動症例における心房心筋症の進行とHFpEF発症の関連性-心房生検検体による組織学的見地から」 沼田 玄理 先生 東京大学 循環器内科・アイントープ総合センター 「高齢女性におけるストレス性心筋症とHFpEFとの関連について」 森川 馨 先生 熊本大学 循環器内科 「HFpEFとケトン体」 芝尾 昂大 先生 久留米大学病院 心臓・血管内科部門 「IL-22は右室圧負荷時の右室リモデリングをユニークな機序で抑制する」	
■休憩・軽食 14:35 - 14:55	
■シンポジウム3 老化・血管 15:00 - 15:55	
座長 有馬 勇一郎 先生 熊本大学 国際先端医学研究機構 吉田 尚史 先生 国立循環器病研究センター	
演者 加藤 愛巳 先生 東京大学 循環器内科 「Vaccine Therapy for Heart Failure Targeting the Inflammatory Cytokine Igfbp7」 花田 保之 先生 宮崎大学 血管動態生化学 「血管新生における血管伸長と内腔形成の統合制御機構」 根本 陸行 先生 福岡大学 薬理学 「急性腎障害における遠位尿管NCX1の重要性」	
■シンポジウム4 発生・再生・オミックス 16:00 - 17:10	
座長 野村 征太郎 先生 東京大学 循環器内科 木村 航 先生 理化学研究所 生命機能科学研究センター 心臓再生研究チーム	
演者 片桐 美香子 先生 東京大学 循環器内科 「シングルセル解析・空間的マルチオミックス解析による心臓サルコイドーシスの病態解明」 齋藤 祐一 先生 理化学研究所 生命機能科学研究センター 心臓再生研究チーム 「出生による心筋増殖停止メカニズムの探索」 加藤 勝洋 先生 名古屋大学 循環器内科 「間質と心血管疾患の関わり」 新庄 祐介 先生 金沢大学大学院 循環器内科 「皮下脂肪由来間質細胞の拍動心筋細胞への分化メカニズムの研究」	
■情報交換会: 18:30~	

Figure 1. 2024年度日本心臓血管作動物質学会若手研究者交流シンポジウムプログラム



Figure 2. シンポジウム当日の様子

て考察すると、「若手の会」の趣旨の通り、既存の学会シンポジウムよりもカジュアルな雰囲気であったことが、質問しやすい雰囲気を醸成し、議論の活発化につながったように感じた。各演題については、Figure 1 に示すように、演題名だけでも非常に魅力的な発表が続いた。Preliminary dataを発表された先生や、アクセプトされたばかりの論文の内容など、勢いのある発表ばかりで、非常に勉強になったと同時に、同年代の先生方に負けないように頑張ろうという気持ちが湧いてきた。質問・議論の内容も、研究バックグラウンドや手法、研究内容まで幅広く、型通りの発表だけでは得ることができない情報を補完でき、非常に密度の濃い時間を共有することができた。また、研究の苦労を共有するような意見、同じ研究者目線での手法に関する質問など、お互いに同じような苦労をしていることが分かり、仲間意識が醸成されるのを深く感じることもできた。さらに、お互いの得意分野についての意見交換から共同研究の相談など、本シンポジウム立ち上げの際に期待していた光景を目の当たりにして、感無量であった。とにかく熱量が高く、シンポジウムの合間にも演者の先生を囲んだディスカッション

は尽きず、次のセッション開始の呼びかけをするのを躊躇う程であった。このため、シンポジウムの進行とともに時間が徐々に超過し、最終的には1時間程度の超過となってしまった。

しかし、このような自由な交流の場は若手研究者にとって得難いものであり、本シンポジウムならではの価値があったように感じた。是非、来年以降もこの雰囲気の良さを継続したいと考えると同時に、研究者ネットワーク形成の場になることを期待したい (Figure 3)。

さて、シンポジウムが無事に終わった後、九州最大の歓楽街である中洲で懇親会を行なった。シンポジウムにご参加いただいた先生方ほぼ全員にご参加いただき、賑やかな会となった。そこでも有意義な情報交換は続き、今後につながる交流の場となった (Figure 4)。この場で、先生方に相談させていただいた上で、2025年度の本シンポジウムの大会長を東京大学 循環器内科 野村 征太郎 先生にお願いすることとなった。

5. 総括と反省

本シンポジウムは、若手研究者間の交流促進および研究力強化という目的を十分に果たすことができたと考えている。この場をお借りして、シンポジウムに関わっていただいた全ての先生方に厚く御礼申し上げたい。先述のように本シンポジウムで得られた知見は、心臓血管の発生や病態制御機構の解明に迫るものから、将来の医療実装に直結するものまで、実りあるものが非常に多くあった。勉強になったのは勿論、これからも助け合いながら切磋琢磨していきたいと感じる仲間意識の醸成もできたと感じた。そして、冒頭に紹介した通り、「脳卒中と循環器病克服第二次5ヵ年計画」が提言する、循環器病克服の



Figure 3. シンポジウム終了時の記念撮影

ための基礎研究力の強化と、そのための若手研究者間の交流活性化にふさわしい会合となったことが実感された。以上より、本シンポジウムは来年以降も、継続する価値があるものであると考える。しかし、「若手」と銘打って開催された本シンポジウムではあるものの、発表のレベルが非常に高い一方で、もう少しエントリークラスのカテゴリーがあっても良いようにも感じた。ご参加いただいた先生からも同様の意見が上がっており、例えばポスターセッションや、ショートトークセッションなどを併設する、などのアイデアを頂戴した。この点は、参加者の裾野を広げ、参加のハードルを下げることにもつながり検討に値すると思われる。また、「シンポジウム参加」にさらに焦点を当てると、所属機関の規定のために、聴講のみの参加では「出張」の扱いにならず、参加が難しいという声も聞かれた。この点も併せた検討の必要がある。

次に、継続性における課題について触れたい。若手が主体として運営していく本会の性質を考慮すると、会場費と光熱費のかからない研究機関関連施設を用いるのが望ましく、条件に合う先生に大会長を持ち回りをお願いするのが現実的ではないかと考えている。懇親会の場合は、複数の先生方より、会場のご提案をいただき、大変有難かったのと同時に、来年以降も、これまで同様に開催できる目途が立ったことに安堵した。一方で、本シンポジウムにかかった経費は軽食・飲料・ゴミ袋・ネームカードホルダー・芳名帳などで占められ、多額ではない支出で有意義な会合を開催することができた。来年以降も、これまでのノウハウを生かして、主催いただく先生に過度のご負担がかからないように、開催までのやるべきことを、ある程度パッケージ化するような資料の作成・蓄積をしたいと考えている。

最後に、心臓・脈管領域における若手研究者の育成に貢献し続けている日本心臓血管作動物質学会の発展と、本

邦の心臓・脈管領域の研究力の向上のために、若手研究者交流シンポジウムの存在意義は十分にあり、今後も継続し続けるべきであるということを強調したい。

6. 結論

2024年度日本心臓血管作動物質学会若手研究者交流シンポジウムを成功裏に開催した。本シンポジウムが、若手研究者の成長と国内の循環器・血管研究力の向上に寄与し、継続的な開催を通じて更なる発展に繋がることを期待する。

7. 謝辞

2024年度日本心臓血管作動物質学会若手研究者交流シンポジウムの開催にあたり、オーガナイズする機会を与えていただいたことは大変光栄なことであり、本学会の関係各位の先生方のご尽力に、心からの感謝を申し上げます。特に、本シンポジウム開催に多大なご理解とご支援を頂いた、本学会理事長 福本義弘先生、学会理事の先生方に深謝申し上げます。同様に、第1回シンポジウムの会長を務められ、今回シンポジウム開催を打診されてから開催に至るまで、一貫してご助言をいただいた久留米大学 心臓・血管内科（現 カナダ ラヴァル大学にご留学中）の伊藤章吾先生、会場設営などの実務を取り仕切っていただいた同科の中尾英智先生、シンポジウムの事務局運営に携わっていただいた、池田翠さん、小倉英子さん、西江恵子さんにこの場お借りして感謝申し上げます。

最後に、当日ご参加いただいた全ての先生方とプログラム作成にご協力いただいた先生方に、深謝申し上げます。日本心臓血管作動物質学会の益々の発展を心より祈念して、本報告を締めくくる。

8. 利益相反

本論文内容に関連した開示すべきCOIはありません。

9. 文献

- 1) Ishida M, Matsumoto C, Kida K, Fukuda M, Kagiya N, Kusunose K, Matsumoto S, Nomura S, Okumura T, Shiono Y, Taniguchi T, Mizuno A, Kishi T, Node K, Komuro I, Hirata KI : Directors of the Japanese Circulation Society. New Vision, Mission, and Values of the Japanese Circulation Society. Circ J. 2021 ; 85 : 2248-2251.



Figure 4. 懇親会の様子

- 2) Suematsu M. The Framework for Clinical Practice : Current Trends. Topics : VI. Mission of AMED : Global data sharing. Nihon Naika Gakkai Zasshi 2016 ; 105 : 2358 – 2366.
- 3) <https://www.jmari.med.or.jp/wp-content/uploads/2022/05/RR126.pdf>
- 4) <https://www.u45ishr.com>

The Event Report of Young Researchers Networking Symposium 2024 of Japanese Society for Circulation Research

Michio Sato^{1) 2)}, Yoshihiro Fukumoto³⁾

¹⁾*Department of Molecular Genetics, Faculty of Life Science, Kurume University School of Medicine, Japan.*

²⁾*Department of Cardiovascular Medicine, Saga University Faculty of Medicine, Japan*

³⁾*Division of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Kurume University School of Medicine, Japan.*

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to disclose.

日本心脈管作動物質学会 学会誌「血管」投稿規定

投稿論文は、その内容が未投稿・未掲載であって、独創的な知見を含むものに限ります。

すべての著者は原稿の内容を理解していること、投稿について同意していることが必要です。なお、日本心脈管作動物質学会の会員以外からの投稿も受け付けます。

I. 論文種別

巻頭総説、総説、一般論文、若手研究者による最新海外情報、世界の研究室便り（留学先の研究室報告）、最近の話題を受け付けます。

用語は日本語とします。

1. 総説

- (1) 投稿による総説：著者の関与する研究についての最近の成果をまとめたもので、主題が明確な論文。
- (2) 招待による総説：理事、評議員、編集委員が執筆、推薦、依頼する論文。

2. 一般論文

著者の原著であり、独創的研究で得られた有意義な新知見を含む論文。

II. 原稿様式・記載方法

1. タイトルページ

論文タイトル、著者名、責任著者情報（名前、所属機関、住所、電話番号、Fax番号、E-mailアドレス）を和文と英文で記載して下さい。巻頭総説、総説、一般論文については、要旨、キーワード、利益相反の有無を和文または英文で記載してください。

2. 内容

心脈管作動物質に関連した内容でお書き下さい。

3. 原稿様式

- すでに公表された図表・文章を再利用するときは、転載元の出版社等から許諾を取って下さい。図表の再利用は説明文中に明記し、文章の再利用はフットノートに明記して下さい。図表を改変して用いるときは説明文中に「改変」と断り、その出典元を明記して下さい。
- 字数は、巻頭総説、総説、および一般論文は全角16,000字程度、若手研究者による最新海外情報、世界の研究室便り、最近の話題は全角8,000字程度を大まかな目安として執筆して下さい。
- 原稿は、本文と表はWordファイルで、図はPowerPointファイルで作成して下さい。
- 字体はMS明朝などの明朝体を用いて下さい。
- 本文中の項目は次のランクづけをお願いします。
 - I. ……左右中央（2行ドリ）、太字
 - 1) ……左寄せ（1行ドリ）
 - a) ……左寄せ（1行ドリ）
- 原稿は、楷書、横書き、ひらがな、新かなづかい、口語体、当用漢字を用い、正確に句読点をつけ、句読点、かっこは1字を要し、改行の際は冒頭を1字分あけて下さい。

- 外国語で一般に日本語化しているものは、カタカナを用いても結構です。
- 数字はアラビア数字を用い、度量衡の単位は、mm, cm, ml, dl, μ g, g, kg, N/10などと記して下さい。
- 次の漢字はかな表示にして下さい。

勿論, 唯, 夫々, 及び, 各々, 並び, 殆ど, 但し, 併せる, 全て, 更に, 為, 何故, 於いて, 就く, 我々, 若, 其, 出来, 共, 所, 事, 訳, 即ち, 様

4. 引用文献及び注記

- 引用文献は雑誌掲載論文, 書籍, 単行本, インターネット, 技術報告, 特許, 講演等とします。引用文献は主なものに限って掲載して下さい。
- 引用文献の出現順に通し番号を付け, 番号順に並べてREFERENCES として論文末尾に一覧表示して下さい。
- 本文中の引用箇所の右肩に番号を付して下さい。例「○○○1~2), ○○○1~5)」
- 引用文献の記載には, 著者名は全員を記し, first及び middle nameのイニシャルを記載して下さい。
- 過去の「血管」掲載論文の様式を参考にして下さい。

Ⅲ. 費用

1. 投稿手数料 無料
2. 掲載料 無料
3. 原稿料 なし

Ⅳ. その他

1. 著作権
 - 本誌に掲載された論文, 抄録, 記事等の著作権は日本心脈管作動物質学会に帰属します。
 - 本会は, これら著作権の全部または一部を, 本会のホームページ, 本会が認めたネットワーク媒体, その他の媒体において掲載し, 出版することができます (電子出版を含む)。
2. 査読により論文の改訂をお願いすることがあります。

(施行 2024年6月23日)

日本心脈管作動物質学会会則

第1章 総 則

第1条 本会は日本心脈管作動物質学会（Japanese Society for Circulation Research）と称する。

第2条 本会の事務局は、三重県津市江戸橋2丁目174番地、三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内に置く。

第2章 目的および事業

第3条 本会は心脈管作動物質に関する研究の発展を図り、会員相互の連絡および関連機関との連絡を保ち、広く知識の交流を求めることを持つて目的とする。

第4条 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。

1. 学術講演会、学会等の開催
2. 会誌および図書の発行
3. 研究、調査および教育
4. 関係学術団体との連絡および調整
5. 心脈管作動物質に関する国際交流
6. その他本会の目的達成に必要な事業

第3章 会 員

第5条 本会会員は本会目的達成に協力するもので次の通りとする。

1. 正会員
2. 賛助会員
3. 名誉会員

第6条 正会員の会費は年額5,000円とする。

第7条 賛助会員は本会の目的に賛同し、かつ事業を維持するための会費年額100,000円（一口）以上を納める団体または個人とする。賛助会員には次の権利がある。（賛助会員の権利）

1. 総会での傍聴を認めること。
2. 年1回の学会年会に無料で参加できること。（年会前に招待状送付）

第8条 名誉会員は理事会で推薦し、評議員会の議決を経て総会で承認する。名誉会員は会費免除とする（年会参加費は免除しない）。

第9条 本会に入会を希望するものは、所定の手続きを経て、会費を添えて本会事務局に申し込むものとする。原則として2年間会費を滞納したものは退会とみなす。

第4章 役員および評議員

第10条 本会は次の役員を置く。

1. 会長 1名
2. 理事 若干名（うち理事長1名）
3. 会計監事 若干名

第11条 会長は理事会の推薦により、評議員会の議決を経て選ばれ、総会の承認を得るものとする。会長は総会を主宰する。

第12条 理事会は会長を補佐して会務を執行し、庶務、会計その他の業務を分担する。理事長は理事会の互選により選出され、本会の運営を統括する。

第13条 会計監事は評議員より選出する。会計監事は会

計監査を行う。

第14条 本会には、評議員をおく。評議員は正会員中より選出し、理事会の推薦を経て評議員会で議決し、総会の承認を得るものとする。理事長がこれを委嘱する。評議員は評議員会を組織し、本会に関する重要事項を審議する。

第15条 編集委員は機関誌“血管”（Japanese Journal of Circulation Research）を編集し、本会の学術活動に関する連絡を行う。なお、編集に関する事項は、事務局にて決定する。

第16条 役員の任期は会長は1年、理事長、理事、会計監事および編集委員は2年とする。ただし再任は妨げない。

第17条 役員は次の事項に該当するときはその資格を失う。

1. 定期評議員会時に満65歳を過ぎていた場合（ただし、本人の希望があれば、定期評議員会時に満70歳を過ぎていた場合まで延長できるものとする）
2. 3年間連続で、役員会等を正当な理由なくして欠席した場合

第5章 会 議

第18条 理事会は少なくとも年1回理事長が招集し、議長は理事長がこれに当たる。

第19条 総会および評議員会は毎年1回これを開き、次の議事を行う。

1. 会務の報告
2. 会則の変更
3. その他必要と認める事項

第20条 臨時の総会、評議員会は理事会の議決があった時これを開く。

第6章 会 計

第21条 本会の事業年度は毎年1月1日より始まり、12月31日に終わる。

第22条 本会の会計は会費、各種補助金及び寄付金をもって充てる。

第7章 年 会

第23条 年会は、毎年1回、会長が主催して開催する。年会の運営は、理事会がこれを会長に委託する。年会の主題および演題の選定・採択は、会長が裁量する。

年会に演題を提出する場合、筆頭著者は本会の会員でなければならない。

ただし、海外所属の外国人および日本人や会長が特別に認める者はこの限りではない。

会長は翌年の理事会で収支報告を行う。

年会では研究奨励賞を規定し、その細則は別に定める。

理事会は、年会の下部組織として、若手研究者の育成を目的とした「若手研究セミナー」を開くことができ、その規則は別に定める。

その他、理事会が必要と認めたときは、臨時の年会を開くことができる。

日本心脈管作動物質学会研究奨励賞に関する細則

制 定：平成13年2月13日

改訂1：平成27年2月6日

A. 研究奨励賞の目的と名称

次世代の心脈管作動物質研究を担う研究者の育成と学会の活性化をめざし、年次会における若手研究者の研究発表を顕彰する。名称を、「日本心脈管作動物質学会研究奨励賞」とする。各年次会において本名称を統一して用いることとする。

B. 募集と選考の方法

1. 応募資格は、学会開催年で満40歳未満の本学会会員とする。
2. 応募者は、年次会の演題登録時に演題登録・抄録用紙に本賞に応募する旨を記入して申請する。
3. 応募者多数の場合は書類審査による予備選考を行うことができる。
4. 応募者は学会において口述あるいはポスター発表を行う。
5. 選考は選考委員会により行う。選考委員長は年次会長が担当し、数名の選考委員を委嘱する。
6. 選考委員は、担当する候補演題すべてについてその発表時に在席し、別項F（評価の基準と方法）に定める評価基準に基づいて評点を付ける。但し、選考委員と同じ講座、教室、研究室などに所属する応募者については評価しない。
7. 評価の集計は学会事務局により行い、選考委員会を非公開にて開催し、受賞者決定に関わる協議を行う。
8. 受賞者の選考は、選考委員の評点の合計点あるいは平均点をもって判断する。同点の場合には、順位点や各項目の点を参考にし、選考委員会で審議する。
9. 年次会長の定めるところにより、若干名を研究奨励賞として選出する。

C. 研究奨励賞受賞者の発表、顕彰

1. 選考委員会は受賞者を決定し、年次会後「血管」誌上に発表する。
2. 受賞者には賞状と副賞を授与する。賞状は学会理事長と年次会長の連名で授与する。副賞は学会本部経費より支出する。
3. 受賞者は受賞研究内容を「血管」誌上に原著論文または総説として掲載する。

D. その他

1. 本研究奨励賞の実施の判断も含め、項目B（募集と選考の方法募集）および項目F（評価の基準と方法）の要領は、年次会長の裁量に委ねる。
2. 本細則に定める事項およびその他研究奨励賞に関して協議が必要な事項が生じた場合は、理事会、評議員会の審議を経て、総会で議論し変更、追加できるものとする。

E. 補足

1. 次世代の心脈管作動物質研究を担う研究者の育成と学会の活性化をめざし、若手研究者の研究発表を顕彰するために、平成13年2月13日開催の総会において本細則が制定された。
2. 伝統ある学会賞として一貫した実施を図るために、平成27年2月6日開催の総会において本細則が改定された。

F. 評価の基準と方法

選考委員は、発表演題の提示する内容と関連する質疑応答を中心に下記の項目について評価する。下記項目の配点を明示した評価表を事前に選考委員に配布し、各応募者に対し、評価点と順位点をつける。

【評価点】(30点満点)

① 研究の質(10点満点：1点刻みで評価する)

研究内容の質の高さを評価する。研究目的から結論に至るまで論理的な解析方法に基づき質の高い結論を導き出しているもの。

② 研究の独創性(5点満点：1点刻みで評価する)

研究課題、研究方法において、着想や展開にオリジナリティーや工夫等が認められるかを評価の対象とする。

③ 研究の将来性・発展性(5点満点：1点刻みで評価する)

研究の将来性・発展性の高さを評価する。

④ プレゼンテーション能力(10点満点：1点刻みで評価する)

以下の点を中心に評価する。

- ・目的、方法、結果、結論は明示されているか。
- ・全体的な構成は適切か。
- ・図や表は適切に作成されているか。
- ・自立的に研究ができていると思われるか。
- ・演者による説明は分かり易く適切か。
- ・質疑／応答は適切になされたか。
- ・発表態度は好感が持てたか。

【順位点】

各選考委員において、評価点の高い順に順位点を1点から順につける。評価点の同点者には順位点で優劣をつける。

日本心脈管作動物質学会 若手研究セミナー細則

制定：令和5年2月10日

(若手研究セミナーの開催)

第1条

日本心脈管作動物質学会は、会則第4条第6項による「若手研究セミナー」を開催する。

(若手研究セミナーの主宰)

第2条

若手研究セミナーの開催にあたっては、若手研究セミナー会長を置き、会長がその独自性を生かしながら主宰する。会長は理事会にて選任する。

(開催日程・場所の決定)

第3条

若手研究セミナーの開催日程・場所(会場)は、開催年の半年前までに会長が決定し、理事会に報告するが、後述する参加費を考慮して会場を決定する。

(運営体制)

第4条

理事会は、会長がセミナーの企画・運営を円滑に行うことができるように支援する。

(予算)

第5条

会長は、セミナー予算を作成し、事業計画とともに理事会の承認を得る。

(参加費)

第6条

参加は学会員に限り、参加費は無料とする。非学会員が応募する場合は、学会に入会し年会費5,000円を支払う。

(会長代行)

第8条

会長に事故があるときまたは欠けたときは、理事長と理事が協力してその職務を代行する。

(筆頭演者)

第9条

発表の筆頭演者は若手正会員である必要がある。若手の年齢制限は45歳以下とする。

(事業の変更)

第10条

会長は、会期の変更など事業に大きく変更が生じる場合には、速やかに理事会に報告する。

(報告)

第11条

会長はセミナー終了後、事業概要及び収支に関して、原則として翌年の理事会に報告する。

(規程の変更)

第12条

この規程の変更は、理事会の決議を経て行うものとする。

(その他)

第13条

その他必要な事項は、理事会の決定による。

日本心脈管作動物質学会役員

名誉会員

岩尾 洋 中川 雅夫 平田 恭信 平田 結喜緒
田中 利男 玉置 俊晃 日高 弘義

理事長

福本 義弘

理事

浅原 哲子 池田 康将 今村 武史 岩本 隆宏 宏明
上田 陽一 佐田 政隆 佐藤 公正 下川 宏修 平仁
下澤 達雄 新藤 隆行 筒井 山正 富田 幸仁
西田 基宏 西村 有平 西山水 東 大受
平田 健一 平野 勝也 深南 福田 正樹
福本 義弘 前村 浩二 南野 茂木
山本 一博 吉栖 正典

監事

中神 啓徳 三 明 淳一朗

評議員 〈基礎〉

青木 浩樹 五十嵐 淳介 五十嵐 友紀 池田 康将
石井 邦明 石澤 有紀 今西 正樹 今村 武史
岩本 隆宏 上田 陽一 大喜 多守 岡本 貴行
神吉 昭子 坂上 倫久 新藤 隆行 菅原 明愛
高井 真司 高栗 正郷 武田 留健 田中 修平
土屋 浩一郎 筒井 正人 徳西 田基宏 西村 裕一
中田 徹男 中神 啓徳 萩原 正敏 服部 裕典
西山野 勝也 三 明 淳一朗 茂木 正樹 吉栖 正典

〈臨床〉

赤澤 宏子 浅川 哲子 石澤 啓介 石田 明夫
大喜 聰也 川辺 淳一 片岡 雅晴 岸 拓弥
斎藤 勇彦 楠瀬 賢也 神戸 茂雄 古波 健太郎
佐藤 能彦 佐々木 健一郎 佐田 政隆 佐藤 公雄
添藤 大樹 島袋 充生 下川 宏明 下澤 達雄
野木 孝一 東原 宣広 長田 太助 錦見 俊雄
福田 大受 福田 幸仁 平田 本健 深藤 圭浩
福前村 浩二 丸山 一男 福南 野本 宮内 卓生
吉村 豊明 森 本 聡 山 本 一 吉栖 正生

(五十音順)

事務局

〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地
三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内
TEL : 059-231-5411 FAX : 059-232-1765

会長

第1回研究会 横山 育三
第2回研究会 藤原 元始
第3回研究会 岳中 典男
第4回研究会 毛利喜久男
第5回研究会 藤原 元始
第6回研究会 岳中 典男
第7回研究会 山本国太郎
第8回研究会 毛利喜久男
第9回研究会 土屋 雅晴
第10回研究会 横山 育三
第11回研究会 日高 弘義
第12回研究会 三島 好雄
第13回研究会 東 健彦
第14回研究会 恒川 謙吾
第15回研究会 戸田 昇
第16回学会 塩野谷恵彦
第17回学会 野々村 禎昭
第18回学会 河合 忠一
第19回学会 平 則夫
第20回学会 杉本 恒明
第21回学会 安孫子 保
第22回学会 外山 淳治
第23回学会 千葉 茂俊
第24回学会 中川 雅夫
第25回学会 室田 誠逸
第26回学会 猿田 享男
第27回学会 矢崎 義雄
第28回学会 田中 利男
第29回学会 竹下 彰
第30回学会 岩尾 洋
第31回学会 平田 結喜緒
第32回学会 荻原 俊男
第33回学会 藤田 敏郎
第34回学会 辻本 豪三
第35回学会 松岡 博昭
第36回学会 玉置 俊晃
第37回学会 下川 宏明
第38回学会 川崎 博己
第39回学会 伊藤 正明
第40回学会 西山 成宏
第41回学会 伊藤 正典
第42回学会 吉栖 健一
第43回学会 平野 勝也
第44回学会 佐田 政隆
第45回学会 筒井 正人
第46回学会 前村 浩二
第47回学会 服部 裕弘
第48回学会 福本 義弘
第49回学会 新藤 隆行
第50回学会 南野 徹
第51回学会 上田 陽一
第52回学会 東 幸仁
第53回学会 岩本 隆宏
第54回学会

横山 育三
藤原 元始
岳中 典男
毛利喜久男
藤原 元始
岳中 典男
山本国太郎
毛利喜久男
土屋 雅晴
横山 育三
日高 弘義
三島 好雄
東 健彦
恒川 謙吾
戸田 昇
塩野谷恵彦
野々村 禎昭
河合 忠一
平 則夫
杉本 恒明
安孫子 保
外山 淳治
千葉 茂俊
中川 雅夫
室田 誠逸
猿田 享男
矢崎 義雄
田中 利男
竹下 彰
岩尾 洋
平田 結喜緒
荻原 俊男
藤田 敏郎
辻本 豪三
松岡 博昭
玉置 俊晃
下川 宏明
川崎 博己
伊藤 正明
西山 成宏
伊藤 正典
吉栖 健一
平野 勝也
佐田 政隆
筒井 正人
前村 浩二
服部 裕弘
福本 義弘
新藤 隆行
南野 徹
上田 陽一
東 幸仁
岩本 隆宏

日本心脈管作動物質学会誌
血管 第47巻 3号

2024年12月25日発行

発行 日本心脈管作動物質学会

〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地
三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内
TEL 059-231-5411 FAX 059-232-1765
<https://plaza.umin.ac.jp/~jsr-society/>
E-mail : circ.res.japan@gmail.com

印刷所 合資会社 黒川印刷
〒514-0008 三重県津市上浜町2-11

