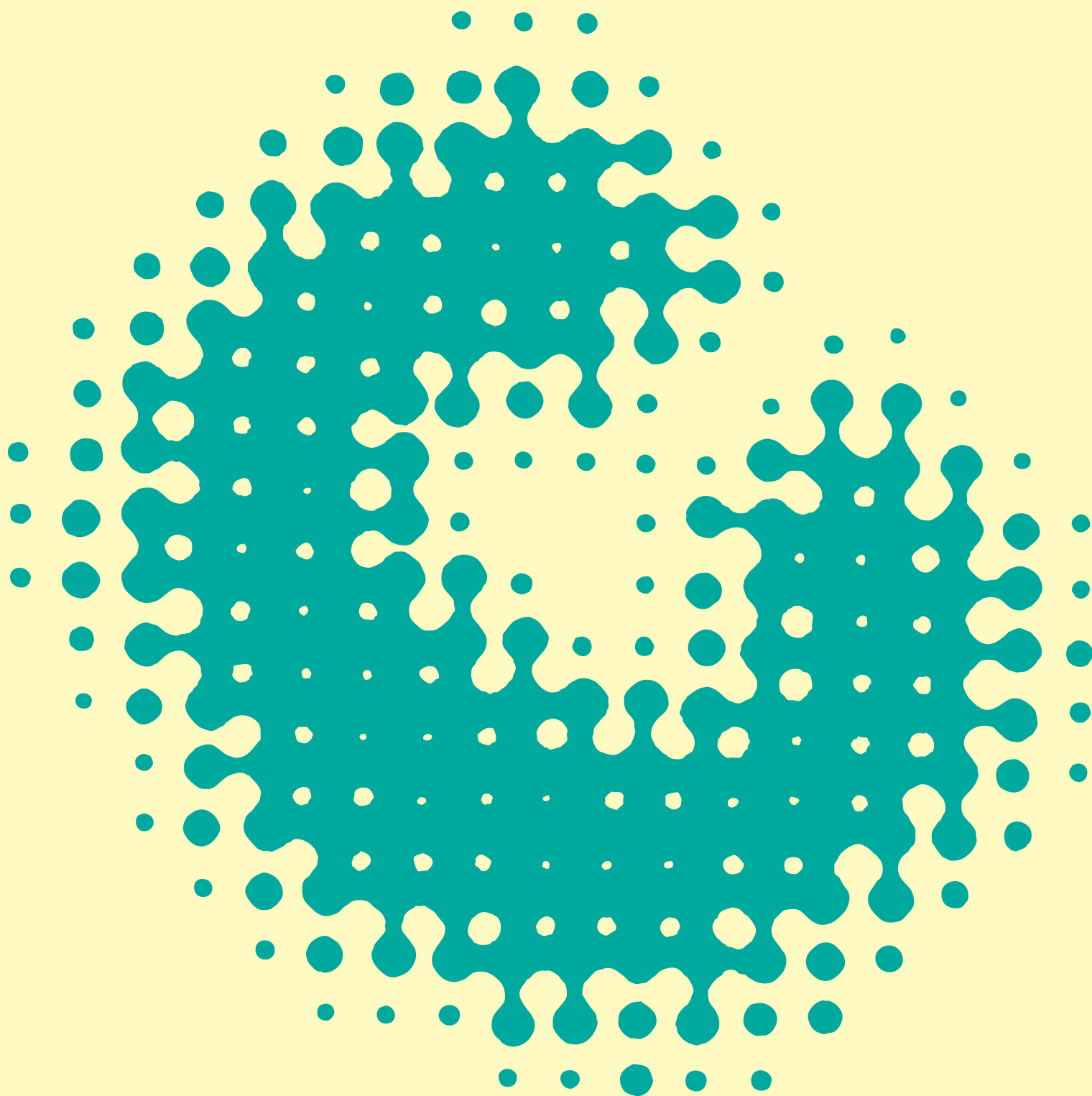


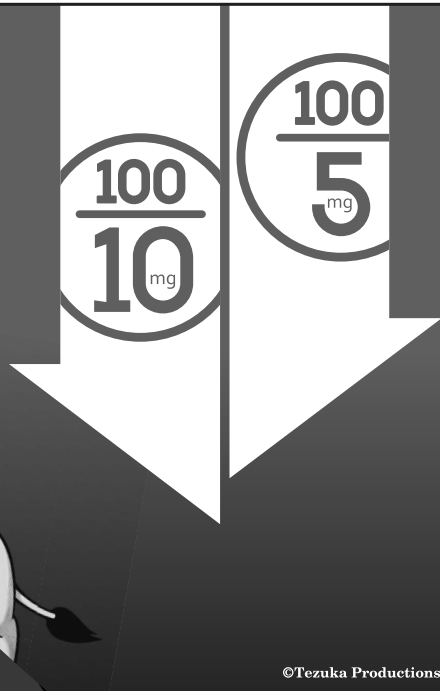
血管

VOL40 No.1/2017
JAPANESE JOURNAL OF
CIRCULATION RESEARCH

日本心脈管作動物質学会



アイの力で
降圧に挑む!!



©Tezuka Productions



長時間作用型ARB／持続性Ca拮抗薬配合剤

薬価基準取載

アイミクス[®] 配合錠HD

イルベサルタン／アムロジピンベシル酸塩配合錠

AIMIX[®]

創薬・処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

禁忌（次の患者には投与しないこと）

1. 本剤の成分又はジヒドロピリジン系化合物に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
3. アリスキレンを投与中の糖尿病患者（ただし、他の降圧治療を行ってなお血圧のコントロールが著しく不良の患者を除く）〔非致死性脳卒中、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧のリスク増加が報告されている。〔重要な基本的注意〕の項参照〕

効能・効果 高血圧症

〔効能・効果に関連する使用上の注意〕 過度な血圧低下のおそれ等があり、本剤を高血圧治療の第一選択薬としないこと。

用法・用量 通常、成人には1日1回1錠（イルベサルタン／アムロジピンとして100mg/5mg又は100mg/10mg）を経口投与する。本剤は高血圧治療の第一選択薬として用いない。

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕 1. 以下のイルベサルタンとアムロジピンの用法・用量を踏まえ、患者毎に用量を決めること。 **イルベサルタン** 通常、成人にはイルベサルタンとして50～100mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は200mgまでとする。 **アムロジピン・高血圧症** 通常、成人にはアムロジピンとして2.5～5mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じ適宜増減するが、効果不十分な場合には1日1回10mgまで増量することができる。 2. 原則として、イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mgを併用している場合、あるいはいずれか一方を使用し血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/5mgへの切り替えを検討すること。 3. 原則として、イルベサルタン100mg及びアムロジピンとして5mgを併用若しくは100mg/5mgで血圧コントロールが不十分な場合に、100mg/10mgへの切り替えを検討すること。

使用上の注意（抜粋） 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）（1）両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕（2）高カリウム血症の患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕（3）重篤な腎機能障害のある患者〔過度の降圧により腎機能を悪化させるおそれがある。〕（4）肝機能障害のある患者、特に胆汁性肝硬変及び胆汁うっ滞のある患者〔イルベサルタンは主に胆汁中に排泄されるため、これらの患者では血中濃度が上昇するおそれがある。アムロジピンは主として肝臓で代謝されるため、肝機能障害のある患者では、血中濃度半減期の延長及び血中濃度—時間曲線下面積（AUC）が増大することがある。アムロジピン高用量（10mg）において副作用の発現頻度が高くなる可能性があるため、増量時には慎重に投与すること。〕〔副作用〕、添付文書の「薬物動態」の項参照〕（5）脳血管障害のある患者〔過度の降圧が脳血流不全を引き起こし、病態を悪化させるおそれがある。〕（6）高齢者〔添付文書の「高齢者への投与」の項参照〕 2. 重要な基本的注意（1）本剤はイルベサルタンとアムロジピンの配合剤であり、イルベサルタンとアムロジピン双方の副作用が発現するおそれがあるため、適切に本剤の使

用を検討すること。（2）両側性腎動脈狭窄のある患者又は片腎で腎動脈狭窄のある患者においては、イルベサルタンによる腎血流量の減少や糸球体過圧の低下により急速に腎機能を悪化させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。（3）高カリウム血症の患者においては、イルベサルタンにより高カリウム血症を増悪させるおそれがあるので、治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。また、腎機能障害、コントロール不良の糖尿病等により血清カリウム値が高くなりやすい患者では、高カリウム血症が発現するおそれがあるので、血清カリウム値に注意すること。（4）アリスキレンを併用する場合、腎機能障害、高カリウム血症及び低血圧を起こすおそれがあるため、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。なお、eGFRが60mL/min/1.73m²未満の腎機能障害のある患者へのアリスキレンとの併用については、治療上やむを得ないと判断される場合を除き避けること。（5）本剤の投与によって、一過性の急激な血圧低下を起こすおそれがあるので、そのような場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、特に次の患者では患者の状態を十分に観察すること。 1）血液透析中の患者 2）利尿降圧剤投与中の患者 3）厳重な減塩療法中の患者（6）イルベサルタンを含むアンジオテンシンII受容体拮抗剤投与中に重篤な肝機能障害があらわれたとの報告がある。肝機能検査を実施するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（7）降圧作用に基づくめまい、ふらつきがあらわれることがあるので、高所作業、自動車の運転等危険を伴う機械を操作する際には注意させること。（8）手術前24時間は投与しないことが望ましい。（9）アムロジピンは血中濃度半減期が長く投与中止後も緩徐な降圧効果が認められるので、本剤投与中止後に他の降圧剤を使用するときは、用量並びに投与間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 3. 相互作用 アムロジピンの代謝には主として薬物代謝酵素CYP3A4が関与していると考えられている。 **併用注意（併用に注意すること）** カリウム保持性利尿剤 スピロノラクトン/トリウムテレン等、カリウム補給剤 塩化カリウム、アリスキレン、アンジオテンシン/変換酵素阻害剤、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）/COX-2選択的阻害剤、リチウム、降圧作用を有する薬剤、CYP3A4阻害剤 エリスロマイシン/ジルチアゼム/リトナビル/イトラコンazole等、CYP3A4誘導剤 リファンピシン等、グレープフルーツジュース、シンバスタチン、タクロリムス 4. 副作用 承認時までの臨床試験において、1,294例中153例（11.8%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用はめまい・ふらつき10例（0.8%）、浮腫10例（0.8%）、肝機能障害10例（0.8%）、CK（CPK）上昇10例（0.8%）、ALT（GPT）上昇9例（0.7%）等であった。（1）重大な副作用 1）血管浮腫（頻度不明） 顔面、口唇、咽頭、舌等の腫脹を症状とする血管浮腫があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 2）高カリウム血症（頻度不明） 重篤な高カリウム血症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。 3）ショック、失神、意識消失（いずれも頻度不明） ショック、血圧低下に伴う失神、意識消失があらわれることがあるので、観察を十分に行い、冷感、嘔吐、意識消失等があらわれた場合には、直ちに適切な処置を行うこと。特に、血液透析中、厳重な減塩療法中、利尿降圧剤投与中の患者では患者の状態を十分に観察すること。 4）腎不全（頻度不明） 腎不全があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 5）劇症肝炎、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明） 劇症肝炎、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 6）低血糖（頻度不明） 低血糖があらわれることがある（糖尿病治療中の患者であられる）ので、観察を十分に行い、脱力感、空腹感、冷汗、手の震え、集中力低下、痙攣、意識障害等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7）横紋筋融解症（頻度不明） 筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、横紋筋融解症による急性腎不全の発症に注意すること。 8）無顆粒球症、白血球減少、血小板減少（いずれも頻度不明） 無顆粒球症、白血球減少、血小板減少があらわれることがあるので、検査を行うなど観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 9）房室ブロック（頻度不明） 房室ブロック（初期症状：徐脈、めまい等）があらわれることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

●その他の使用上の注意は、添付文書をご参照ください。

製造販売元（資料請求先）

大日本住友製薬株式会社

〒541-0045 大阪市中央区道修町 2-6-8

〈くすり情報センター〉 TEL 0120-034-389

発売（資料請求先）



シオノギ製薬

大阪市中央区道修町 3-1-8

医薬情報センター ☎ 0120-956-734

提携

SANOFI



2016.1作成

第46回日本心脈管作動物質学会

■会 期 2017年2月10日(金)～11日(土)

■会 場 琉球大学医学部臨床講義棟 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207
TEL 098-895-3331

■会 長 筒井 正人 (琉球大学大学院医学研究科薬理学)

副会長 大屋 祐輔 (琉球大学大学院医学研究科循環器・腎臓・神経内科学)

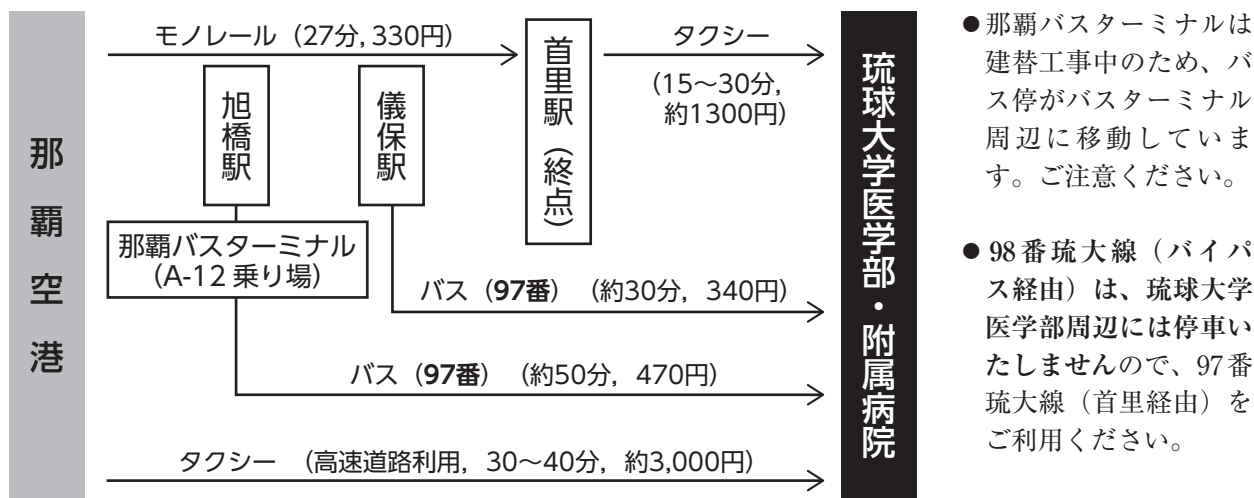
目 次

会場案内・アクセス	2
会場フロアマップ	3
お知らせのご案内	4
演題発表のご案内	6
日程表	8
謝辞	10
プログラム	11
発表要旨	21

会場案内・アクセス



交通アクセス（モノレール・バス・タクシー・レンタカー）



●那覇バスターミナルは建替工事のため、バス停がバスターミナル周辺に移動しています。ご注意ください。

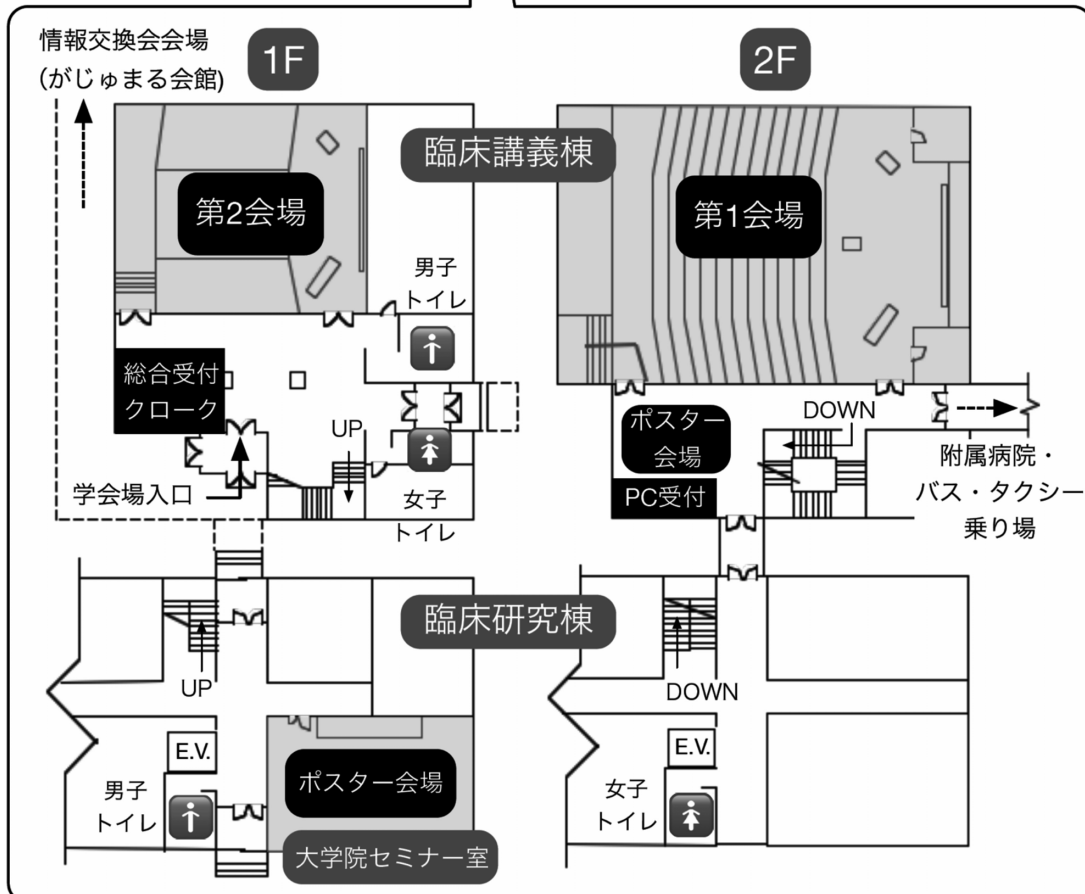
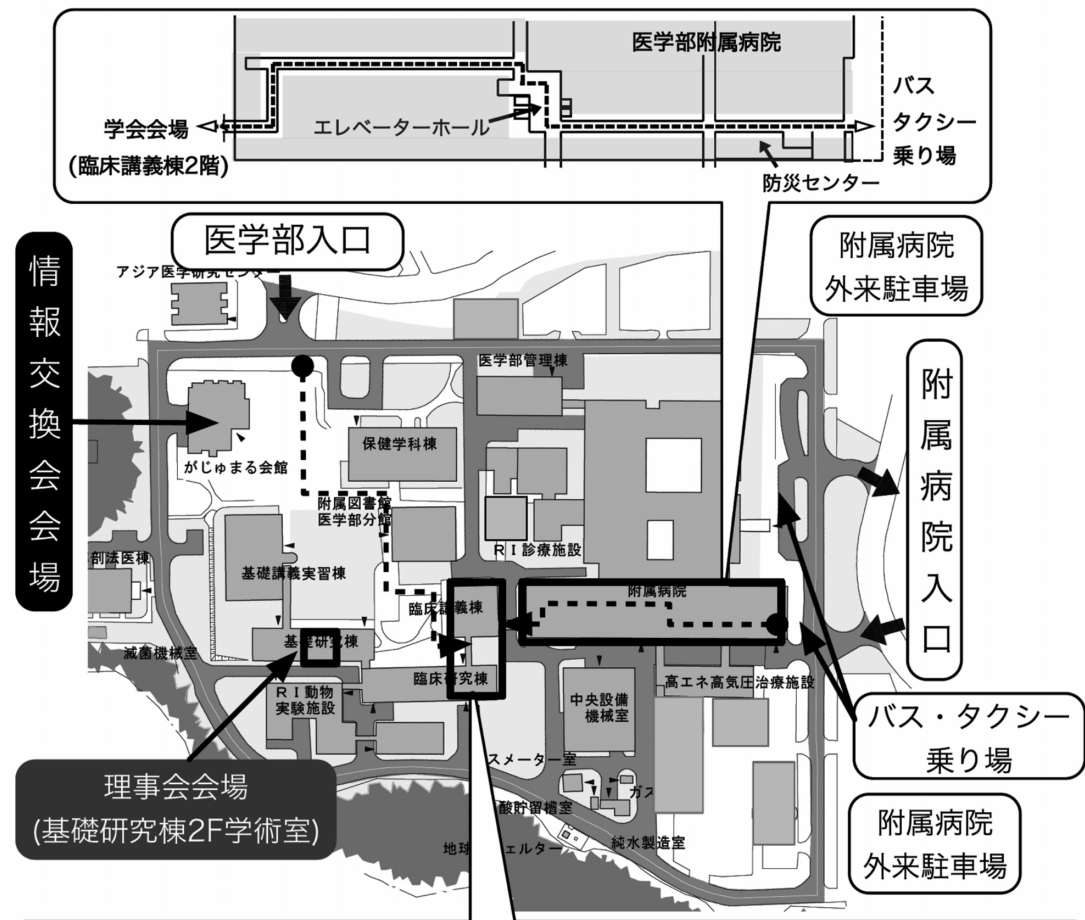
●98番琉大線（バイパス経由）は、琉球大学医学部周辺には停車いたしませんので、97番琉大線（首里経由）をご利用ください。

●モノレール時刻表は、沖縄都市モノレール「ゆいレール」ホームページ (<http://www.yui-rail.co.jp>)、バス時刻表は、バスナビ沖縄ホームページ (<http://www.busnavi-okinawa.com>) にてご確認ください。

●平日のみ首里駅前－琉大附属病院前間を、快速バス（94番 首里琉大快速線）が運行しております。詳しくは、バスナビ沖縄または那覇バスホームページにてご確認ください。

●お車でお越しの方は、附属病院外来者用駐車場への駐車をお願いいたします。駐車の際は、駐車場の発券機で駐車券をお取りください（有料・1日最大500円）。指定駐車場以外への駐車は、固くお断りいたします。

会場フロアマップ



お知らせとご案内

【参加者の皆様へ】

- すべてのご参加の皆様は、はじめに総合受付にお立ち寄りください。
- 原則として、会場内での呼び出しはいたしません。
- 会場内での写真撮影及びビデオ撮影は固くお断りいたします。
- 琉球大学は、敷地内全面禁煙です。喫煙所はございません。
- 沖縄の2月の平均気温は17.1℃（最高気温19.8℃、最低気温14.6℃）ですが、学会場には暖房設備がないため、寒く感じる場合があります。服装調節にご留意ください。

【参加受付のご案内】

- 2月10日（金）11時00分から琉球大学医学部臨床講義棟1階 総合受付にて参加受付を行います。参加費をお納めいただき、参加証をお受け取りください。
- 2月11日（土）につきましては、7時30分より受付を開始いたします。

・参加費

	事前登録	当日登録
一 般	4,000円	5,000円
評 議 員	5,000円	6,000円
大学院生	2,000円	3,000円

* 学部学生は、当日、参加受付にて学生証を提示し、参加登録をお願いいたします。

* 学部学生は無料です。

- ・招待者の方も、当日、受付にて参加登録をお願いいたします。
- ・参加証は、会場内では常に見えるようにご着用願います。
- ・参加証のない方のご入場は固くお断りいたします。

【クロークのご案内】

- 臨床講義棟1階 にクロークを設置いたしますので、ご利用ください。各日ともにお引き取り忘れのないようお願いいたします。

クローク開設時間

2月10日（金）	11時00分 ～ 19時30分
2月11日（土）	7時30分 ～ 16時00分

【理事会のご案内】

- 理事会は、2月10日（金）10時30分から11時20分 まで学術室（基礎研究棟2階）にて行います。

【評議員会のご案内】

- 評議員会は、2月10日（金）11時30分から11時45分 まで 第1会場にて行います。評議員の先生方のご参加をお願いいたします。

【総会のご案内】

- 総会は、2月10日（金）18時00分から18時10分まで 第1会場にて行います。
学会員の先生方のご参加をお願いいたします。

【情報交換会のご案内】

- 情報交換会は、2月10日（金）19時30分 から20時40分まで、がじゅまる会館にて開催します。お食事をご用意しております（参加費 無料）。是非ご参加ください。

【昼食提供のご案内】

- ランチョンセミナーにおいて昼食をご用意いたします。

【単位取得】

- 日本循環器学会循環器専門医（1単位）、日本薬剤師研修センター研修認定薬剤師の単位取得が可能です。
申請方法はそれぞれの学会等にご確認ください。

【学会事務局】

第46回日本心脈管作動物質学会事務局

事務局長：野口 克彦

担 当：仲宗根淳子

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207

琉球大学大学院医学研究科薬理学講座

電話：098－895－1135 FAX：098－895－1411

E-mail：pharmaco@w3.u-ryukyu.ac.jp

演題発表のご案内

【ご講演・口頭発表者へのご案内】

- ご講演またはご発表の30分前までに、総合受付にて発表受付をお願いいたします。ご来場の確認をさせていただきます。
- 全ての口演は、PCによるパワーポイントでのご発表をお願いします。音声データは、ご使用できません。
- データの持込方法
 - ・ ご発表の30分前までにPC受付までお持ちください。
Windowsで作成した発表データは、PC本体あるいはメディア（USBメモリー・CD-R）でご持参ください。その他のメディアは対応できませんのでご注意ください。
Macintoshで作成したデータは、PC本体お持込のみ（OS X以上）の対応となります。
 - ・ 文字フォントはPowerPointに設定されている標準的なフォントをご使用ください。
推奨フォント：日本語＞MSゴシック、MS明朝、MS Pゴシック、MS P明朝、OSAKA（Mac）
英 語＞Century、Century Gothic
 - ・ 動画ファイルを使用される方は、ご自身のパソコンをお持込ください。動画ファイルは、Windows Media PlayerまたはQuick Time Playerで再生できるものに限定いたします。
- PCのスペック及び使用ソフト
 - ・ 会場内・PC受付に設置するPCはWindows7、使用ソフトはMicrosoft PowerPoint 2010 ～ 2013をご用意いたします。
 - ・ プロジェクターの解像度はXGA（1024×768ドット）です。このサイズより大きい場合、スライドの周辺が切れてしまいます。なお、発表は一面投射としております。
- PC本体をお持込になる場合
 - ・ OSはWindows、Macintoshのどちらでも使用可能です。
 - ・ 映像出力端子はMiniD-sub15pinが備わったものをご用意ください。
 - ・ Macintoshなど変換コネクタが必要な場合は、ご自身で必ずご持参ください。
 - ・ ACアダプターは必ずご持参ください。
 - ・ バックアップ用データもメディア（USBメモリー・CD-R）でご持参ください。
 - ・ パスコードロック、スクリーンセーバー、省電力設定等は、事前に解除しておいてください。
 - ・ お預かりしたPCは発表終了後、PCオペレーターより返却いたします。



MiniD-sub15pin



外部出力用
ケーブル（例）



Macintosh 用
交換コネクタ（例）

- 利益相反（COIについて）
 - ・ スライドの1枚目に利益相反（COI）開示に関するスライドを入れてください。

【ポスター発表者へのご案内】

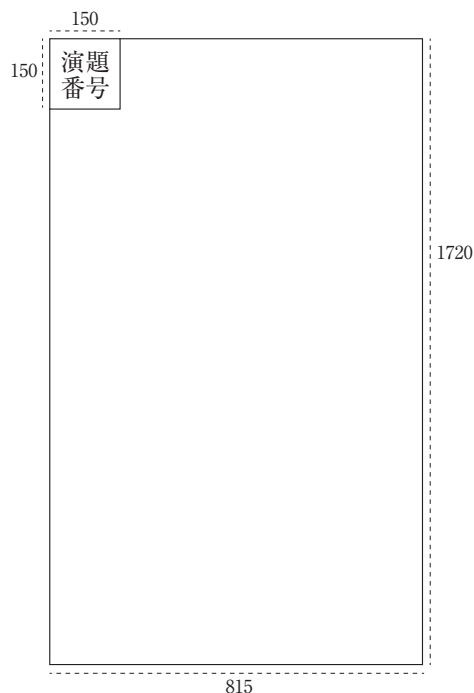
- ポスター発表について
 - ・ 2月10日（金）18時20分～19時20分、臨床研究棟1階 大学院セミナー室にてポスター発表を行います。
 - ・ ポスター発表では、発表時間は5分（発表3分、質疑2分）のプレゼンテーションを予定しています。ポスター発表者は、発表時間になりましたら、ポスター前で各セッションの座長の指示に従ってください。

●ポスターの掲示・撤去について：

- ・ 掲示時間：2月10日（金）11時30分～13時00分
撤去時間：2月11日（土）12時40分～13時50分
撤去されていないポスターは、事務局にて処分させていただきますので、ご了承ください。

●ポスター作成要項

- ・ 1題ごとにW815 mm × H1720 mmのパネルを準備いたします。
通常使用されるポスターパネルよりも小さいパネルになりますので、ご注意ください。
- ・ パネルの左上にW150 mm × H150 mmの演題番号を貼り付けます。（演題番号は事務局にてご用意いたします。）
- ・ ポスター貼り付け用の画鋏は、事務局で準備いたします。
テープ系は使用できません。
- ・ 用紙の形式は、特に決まりはありません。
- ・ ポスターには、利益相反（COI）開示に関する文言を入れてください。



【座長の先生方へのご案内】

- ご来場されましたら、総合受付にて座長受付をお願いいたします。ご来場の確認をさせていただきます。
- 口演座長の先生方は、担当セッションの10分前までに次座長席までお越しください。進行を一任いたしますので、遅延のないようご協力をお願いいたします。
- ポスター座長の先生方は、ポスター発表時間になりましたら、担当セッションのポスター前までお越しください。進行を一任いたしますので、遅延のないようご協力をお願いいたします。

【研究奨励賞（YIA）応募者へのご案内】

- YIA 候補演題の発表時間は14分（発表10分、討論4分）です。
- 選考結果は、閉会式前のYIA授賞式において発表します。YIAに応募されたすべての先生は、YIA授賞式に必ずご出席ください。

【YIA 審査員の先生方へのご案内】

- YIA 審査員の先生方は、セッション開始5分前（8時00分）までに第1会場へお越しください。
- 採点用紙は、係員が会場にてお配りし、セッション終了後に回収いたします。

日 程 表

2月10日（金）

	第 1 会場 (臨床講義棟 2 階大講義室)	第 2 会場 (臨床講義棟 1 階小講義室)	その他
10:30			10:30～11:20 理事会 (基礎研究棟 2 階学術室)
11:00			
	11:30～11:45 評議員会		11:30
	11:45～11:50 開会挨拶		ポスター掲示 (臨床研究棟 1 階 大学院セミナー室) ※P-42～P-47の掲示場所 は第 1 会場前ロビー
12:00	12:00～12:50 ランチョンセミナー 1 座長：平田健一 演者：下川宏明 共催：バイエル薬品株式会社	12:00～12:50 ランチョンセミナー 2 座長：筒井裕之 演者：古波蔵健太郎 共催：第一三共株式会社	
13:00	13:00～13:50 基調講演 座長：筒井正人 演者：田中利男		13:00～18:20 ポスター閲覧 (臨床研究棟 1 階 大学院セミナー室) ※P-42～P-47の掲示場所 は第 1 会場前ロビー
14:00	13:50～15:20 シンポジウム 1 「腸内細菌叢による生体機能制御」 座長：平田健一 シンポジスト：岡井晋作 松木隆広 益崎裕章 山下智也		
15:00			
	15:30～17:00 シンポジウム 2 「代謝・循環器病研究の最近の進歩」 座長：筒井正人 シンポジスト：富田修平 西田基宏 前田士郎 益崎裕章		
16:00			
17:00	17:00～18:00 特別講演 座長：大屋祐輔 演者：筒井裕之		
18:00	18:00～18:10 総会		18:20～19:20 ポスター発表 (臨床研究棟 1 階 大学院セミナー室)
19:00			19:30～20:40 情報交換会 (がじゅまる会館)

日 程 表

2月11日（土）

	第 1 会場 (臨床講義棟 2 階大講義室)	その他
8:00	8:05~10:30 YIAセッション 座長：筒井正人／矢田豊隆 吉栖正典／新藤隆行 審査員：上田陽一 吉栖正典 服部裕一 田中利男 平野勝也 新藤隆行 矢田豊隆 佐藤公雄	8:00~12:40 ポスター閲覧 (臨床研究棟 1 階大学院セミナー室) ※P-42~P-47の掲示場所は第 1 会場前ロビー
11:00	10:40~12:40 シンポジウム 3 「心脈管作動物質の橋渡し研究」 座長：下川宏明／平野勝也 シンポジスト：佐藤公雄 清水逸平 中神啓徳 平野勝也 徳留 健 中岡良和	
13:00	12:50~13:40 ランチョンセミナー 3 座長：田中利男 演者：大西勝也 共催：ノバルティス ファーマ株式会社	12:40~13:50 ポスター撤去 (臨床研究棟 1 階大学院セミナー室)
14:00	13:50~15:20 シンポジウム 4 「循環器領域における骨格筋の役割」 座長：大屋祐輔 シンポジスト：絹川真太郎 赤澤 宏 上月正博 島袋充生	
15:00	15:20~15:30 Y I A 授賞式 15:30~15:35 閉会挨拶	

謝 辞

協賛法人および企業一覧

アステラス製薬株式会社

医療法人 以和貴会グループ

エム・ケイ物産株式会社

株式会社 Subio

九動株式会社

住商ファーマインターナショナル株式会社

第一三共株式会社

大日本住友製薬株式会社

武田薬品工業株式会社

ノバルティス ファーマ株式会社

バイエル薬品株式会社

平山産業医事務所

ファイザー株式会社

(50音順、敬称略)

第46回日本心脈管作動物質学会の開催・運営にあたり、上記の法人および企業各社・団体より多大なご協賛あるいは広告掲載を賜りました。ここに心より感謝の意を表します。

第46回日本心脈管作動物質学会
会 長 筒井 正人
副会長 大屋 祐輔
2017年2月

第46回日本心脈管作動物質学会 プログラム

2月10日（金）

- 11:30～11:45 評議員会（第1会場：臨床講義棟2F大講義室）
- 11:45～11:50 開会挨拶（第1会場：臨床講義棟2F大講義室）
会長：筒井 正人（琉球大学大学院医学研究科 薬理学）
- 12:00～12:50 ランチョンセミナー1（第1会場：臨床講義棟2F大講義室）
「脂質異常症治療の最近の進歩」
演者：下川 宏明（東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学）
座長：平田 健一（神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学）
共催：バイエル薬品株式会社
- 12:00～12:50 ランチョンセミナー2（第2会場：臨床講義棟1F小講義室）
「慢性腎臓病合併高血圧患者の病態に基づいた個別化治療」
演者：古波蔵 健太郎（琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部）
座長：筒井 裕之（九州大学大学院医学研究院 循環器内科学）
共催：第一三共株式会社
- 13:00～13:50 基調講演（第1会場：臨床講義棟2F大講義室）
「ゼブラフィッシュ創薬とシステムズ薬理学」
演者：田中 利男（三重大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学）
座長：筒井 正人（琉球大学大学院医学研究科 薬理学）
- 13:50～15:20 シンポジウム1（第1会場：臨床講義棟2F大講義室）
「腸内細菌叢による生体機能制御」
座長：平田 健一（神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学）
- S1-1 腸管IgA抗体による腸内細菌制御機序の解明
岡井 晋作（奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科）
- S1-2 乳児腸内フローラの形成と母乳オリゴ糖を利用できるビフィズス菌の定着意義
松本 隆広（ヤクルト本社中央研究所）
- S1-3 米ぬか機能成分による腸内フローラ変容効果と臨床応用の試み
益崎 裕章（琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学）
- S1-4 腸から動脈硬化を予防する ～腸内細菌と心血管病との関連について～
山下 智也（神戸大学大学院医学研究科 循環器内科学）
- 15:30～17:00 シンポジウム2（第1会場：臨床講義棟2F大講義室）
「代謝・循環器病研究の最近の進歩」
座長：筒井 正人（琉球大学大学院医学研究科 薬理学）
- S2-1 血管リモデリングにおける平滑筋由来HIF-1 α の役割
富田 修平（大阪市立大学大学院医学研究科 分子病態薬理学）

- S2-2 TRPC3-Nox2複合体形成による心臓リモデリング制御
西田 基宏（自然科学研究機構岡崎統合バイオサイエンスセンター
生理学研究所）
- S2-3 糖尿病患者のGWAS解析
前田 士郎（琉球大学大学院医学研究科 先進ゲノム検査医学）
- S2-4 ドパミン作用から紐解く臓器連関のメカニズムと栄養機能成分を活用する
肥満症治療のアプローチ
益崎 裕章（琉球大学大学院医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学）

- 17:00～18:00 特別講演（第1会場：臨床講義棟2F大講義室）
「心筋リモデリング・心不全と慢性炎症 ～病態をふまえた治療開発～」
演者：筒井 裕之（九州大学大学院医学研究院 循環器内科学）
座長：大屋 祐輔（琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学）
- 18:00～18:10 総会（第1会場：臨床講義棟2F大講義室）
- 18:20～19:20 ポスター発表（ポスター会場：臨床研究棟1F大学院セミナー室）
- 19:30～20:40 情報交換会（がじゅまる会館1F食堂）

2月11日(土)

8:05~10:30

YIAセッション(第1会場:臨床講義棟2F大講義室)

座長:筒井 正人(琉球大学大学院医学研究科 薬理学)

矢田 豊隆(川崎医科大学 医用工学)

Y-1 ケルセチンによるマウス大動脈解離発症予防効果の検討

石澤 有紀(徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学)

Y-2 ヒト血管内皮機能障害関連疾患におけるアンジオテンシン変換酵素2(ACE2)およびMas受容体の発現解析

中岡 裕智(愛媛大学大学院医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学)

Y-3 アドレノメデュリン-RAMP2系は、EndMTと転移前土壌形成を抑制し、癌転移を抑制する

田中 愛(信州大学大学院医学系研究科 循環病態学)

Y-4 水泳運動負荷時に生じる骨格筋AMPK活性化の新たなメカニズム

友川 剛己(徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学)

Y-5 ANPによる急性腎障害改善作用の機序

北村 裕亮(香川大学医学部 麻酔科学)

座長:吉栖 正典(奈良県立医科大学 薬理学)

新藤 隆行(信州大学大学院医学系研究科 循環病態学)

Y-6 摘出大動脈弁由来間質細胞の調整とその特性解析

坂上 倫久(愛媛大学大学院医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学)

Y-7 昇圧ペプチドangiotensin IIによる血管内皮細胞を介した血行性癌転移調節機序

石兼 真(産業医科大学医学部 薬理学)

Y-8 脳梗塞におけるNO合成酵素の有害な作用:性差およびテストステロンの関与

久保田 陽秋(琉球大学大学院医学研究科 薬理学)

Y-9 Cholic acid induces unique features of metabolic syndrome in Microminipigs fed high-fat/high-cholesterol diet: Association with oxidative stress and accumulation of Niemann-Pick cell-like macrophages

山田 壮亮(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 病理学)

Y-10 新規肺高血圧症治療薬セラストラマイシンの発見

黒澤 亮(東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学)

10:40~12:40

シンポジウム3(第1会場:臨床講義棟2F大講義室)

「心脈管作動物質の橋渡し研究」

座長:下川 宏明(東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学)

平野 勝也(香川大学医学部 自律機能生理学)

S3-1 肺高血圧症の新規病因蛋白に着目した早期診断法と新規治療薬開発の可能性

佐藤 公雄(東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学)

- S3-2 心血管代謝疾患における脂肪不全の意義
清水 逸平（新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学）
- S3-3 生活習慣病を標的とした治療ワクチンの開発
中神 啓徳（大阪大学大学院医学系研究科 健康発達医学）
- S3-4 トロンビン受容体を標的とする新規肺高血圧治療の提案
平野 勝也（香川大学医学部 自律機能生理学）
- S3-5 生理活性ペプチドの橋渡し研究
徳留 健（国立循環器病研究センター研究所 生化学部）
- S3-6 Interleukin-6 シグナル制御による血管病治療の可能性
中岡 良和（国立循環器病研究センター研究所 血管生理学部）

- 12:50～13:40 ランチョンセミナー 3（第1会場：臨床講義棟2F 大講義室）
「冠動脈造影正常の糖尿病心筋症のアプローチ」
演者：大西 勝也（大西内科ハートクリニック）
座長：田中 利男（三重大学大学院医学系研究科 システムズ薬理学）
共催：ノバルティス ファーマ株式会社
- 13:50～15:20 シンポジウム 4（第1会場：臨床講義棟2F 大講義室）
「循環器領域における骨格筋の役割」
座長：大屋 祐輔（琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学）
- S4-1 心不全における骨格筋異常をターゲットとした治療法の開発
絹川 真太郎（北海道大学大学院医学研究科 循環病態内科学）
- S4-2 老化と心不全における骨格筋萎縮の共通分子基盤
赤澤 宏（東京大学大学院医学研究科 循環器内科学）
- S4-3 心腎連関における骨格筋・血管内皮と運動療法
上月 正博（東北大学大学院医学系研究科 内部障害学）
- S4-4 異所性脂肪、サルコペニアと循環器疾患
島袋 充生（福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科学）
- 15:20～15:30 YIA 授賞式（第1会場：臨床講義棟2F 大講義室）
- 15:30～15:35 閉会式（第1会場：臨床講義棟2F 大講義室）

一般演題（ポスター）発表

2月10日（金）

座長：西山 成（香川大学医学部 薬理学）

- P-1 NT-proBNPと内臓脂肪の関連
○諏訪 二郎
聖路加国際病院附属クリニック・予防医療センター
- P-2 The critical role of peroxiredoxin 4 (PRDX4) in the progression of hepatocellular carcinoma
○郭 鑫、山田 壮亮、濱田 大治、谷本 昭英
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 腫瘍学講座 病理学分野
- P-3 凝固第XI因子が引き起こす血管平滑筋細胞のカルシウムシグナル伝達
○平野 勝也、劉 文華、橋本 剛、山下 哲生、五十嵐 淳介
香川大学医学部自律機能生理学
- P-4 慢性腎不全における尿毒素蓄積が生体内鉄代謝に与える影響の検討
○濱野 裕章¹⁾²⁾、池田 康将¹⁾、渡邊 大晃³⁾、堀ノ内 裕也¹⁾、佐藤 明穂⁴⁾、大島 啓亮¹⁾、石澤 有紀¹⁾、石澤 啓介²⁾³⁾、土屋 浩一郎⁴⁾、玉置 俊晃¹⁾
¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野、²⁾徳島大学病院薬剤部、
³⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬剤学分野、
⁴⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学分野
- P-5 身体運動時に生じる骨格筋代謝状態の変化における、中枢を介した調節機構の意義
○宮本 理人¹⁾、友川 剛己¹⁾、松田 裕樹¹⁾、山根 萌¹⁾、服部 真奈¹⁾、大西 伶奈¹⁾、池田 康将²⁾、玉置 俊晃²⁾、土屋 浩一郎¹⁾
¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野、
²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野
- P-6 ジャボチカバ葉抽出物中アポトーシス誘導物質の探索
○木村 碧樹、城間 博紹、池松 真也
国立沖縄工業高等専門学校生物資源工学科
- P-7 高血糖刺激はヒト近位尿細管細胞のアンジオテンシノーゲンの発現増加を hepatocyte nuclear factor-5を介して生じる
○西山 成、柴山 弓季、小堀 浩幸、ワン ジュワン
香川大学医学部薬理学
- P-8 毛細血管周細胞由来の幹細胞は血管を構築する幹細胞である
○吉田 有里¹⁾²⁾、川辺 淳一¹⁾、鹿原 真樹¹⁾、鹿野 耕平³⁾、早坂 太希³⁾、齊藤 幸裕²⁾、簗島 暁帆³⁾、島村 浩平³⁾、西村 正人³⁾、青沼 達也³⁾、竹原 有史¹⁾、長谷部 直幸³⁾
¹⁾旭川医科大学血管再生先端医療開発講座、
²⁾旭川医科大学外科学講座血管呼吸腫瘍病態外科学分野、
³⁾旭川医科大学内科学講座循環呼吸神経病態内科学分野
- P-9 ANPの腫瘍血管制御による新しい癌治療戦略
○野尻 崇¹⁾、徳留 健¹⁾、西村 博仁¹⁾、大谷 健太郎²⁾、三浦 浩一¹⁾、細田 洋司²⁾、日野 純¹⁾、宮里 幹也¹⁾、寒川 賢治¹⁾
¹⁾国立循環器病研究センター研究所 生化学部、²⁾国立循環器病研究センター研究所 再生医療部

座長：渡邊 泰秀（浜松医科大学医学部看護学科健康科学領域 医療薬理学）

- P-10 Electrophysiological effect of YM-244769, a novel $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange inhibitor, in cardiac ventricular myocytes
○Yasuhide Watanabe¹⁾, Kanna Yamashita¹⁾, Satomi Kita²⁾, Toshiki Yamada²⁾, Shintaro Yamamoto²⁾, Takahiro Iwamoto²⁾, Junko Kimura³⁾
¹⁾Division of Pharmacological Science, Department of Health Science, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan, ²⁾Department of Pharmacology, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan and ³⁾Department of Pharmacology, School of Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan
- P-11 Enhanced effect of nicorandil on $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger function via guanylate cyclase in guinea pig cardiac myocytes
○Yasuhide Watanabe¹⁾, Jia-zhang Wei²⁾, Kazuhiko Takeuchi²⁾, Kanna Yamashita¹⁾, Miyuki Tashiro¹⁾, Satomi Kita³⁾, Takahiro Iwamoto³⁾, Hiroshi Watanabe²⁾, Junko Kimura⁴⁾
¹⁾Division of Pharmacological Science, Department of Health Science, ²⁾Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan, ³⁾Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan and ⁴⁾Department of Pharmacology, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan
- P-12 ギャップ結合タンパク質ベータ4 (GJB4) は、心肥大および心不全において重要な働きを担う
○岡本 隆二¹⁾、後藤 至¹⁾、西村 有平²⁾、橋詰 令太郎³⁾、土肥 薫¹⁾、山田 典一¹⁾、田中 利男²⁾⁴⁾、伊藤 正明¹⁾
¹⁾三重大学医学部附属病院 循環器腎臓内科、
²⁾三重大学大学院医学系研究科 薬理ゲノミクス・オミックス創薬、
³⁾同医学系研究科 修復再生病理学、⁴⁾同医学系研究科 産学官連携講座
- P-13 盲腸結紮穿孔誘発性敗血症マウスでの炎症性心筋障害におけるカテコラミン反応性低下の機序
○酒井 麻里¹⁾²⁾、鈴木 登紀子¹⁾、富田 賢吾¹⁾、山下 重幸¹⁾²⁾、芳村 直樹²⁾、服部 裕一¹⁾
¹⁾富山大学大学院医学薬学研究部分子医科薬理学講座、
²⁾富山大学大学院医学薬学研究部循環呼吸器総合外科学講座
- P-14 アンジオテンシン2刺激でのマウスの胸部大動脈解離および胸部大動脈瘤モデルにおける Small GTP-binding Protein GDP Dissociation Stimulatorの保護的な役割
○野木 正道、佐藤 公雄、工藤 俊、大村 淳一、菊地 順裕、佐藤 大樹、砂村 慎一郎、黒澤 亮、大槻 知広、沼野 和彦、鈴木 康太、下川 宏明
東北大大学院医学系研究科循環器内科
- P-15 マウスの圧負荷心不全モデルにおける ROCK1 による心機能維持機構
○砂村 慎一郎、佐藤 公雄、鈴木 康太、工藤 俊、大村 淳一、菊地 順裕、佐藤 大樹、黒澤 亮、野木 正道、大槻 知広、沼野 和彦、下川 宏明
東北大大学院医学系研究科循環器内科
- P-16 新規血管新生因子 Ninjurin1 は、内皮と周細胞相互作用を介して血管成熟化を促し、虚血組織での血流回復に重要な役割をもつ
○蓑島 暁帆¹⁾、川辺 淳一²⁾、松木 孝樹¹⁾、齊藤 幸裕³⁾、早坂 太希¹⁾、吉田 有里⁴⁾、鹿原 真樹¹⁾、島村 浩平¹⁾、西村 正人¹⁾、青沼 達也¹⁾、竹原 有史²⁾、長谷部 直幸¹⁾
¹⁾旭川医科大学内科学講座循環呼吸神経病態内科学分野、
²⁾旭川医科大学血管再生先端医療開発講座、³⁾旭川医科大学血管外科、⁴⁾旭川医科大学心臓外科

P-17 脳内アミノペプチダーゼAはAT1受容体、B2受容体を介して血圧を上昇させる

○中村 卓人、山里 正演、大屋 祐輔

琉球大学医学研究科循環器・腎臓・神経内科学講座

P-18 Angiotensin II誘発性血管リモデリングに対するfebuxostatの効果

○今西 正樹¹⁾、田中 恭平²⁾、生藤 来希²⁾、座間味 義人¹⁾²⁾、武智 研志³⁾、堀ノ内 裕也⁴⁾、石澤 有紀⁴⁾、池田 康将⁴⁾、藤野 裕道⁵⁾、土屋 浩一郎⁶⁾、玉置 俊晃⁴⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾

¹⁾徳島大学病院薬剤部、²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学、

³⁾徳島大学病院臨床試験管理センター、⁴⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学、

⁵⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部分子情報薬理学、

⁶⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学

座長：西村 有平（三重大学大学院医学系研究科 薬理ゲノミクス門）

P-19 Critical and Diverse *In Vivo* Roles of Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 in Animal Models of Atherosclerosis and Cholestatic Liver Injury

○山田 壮亮、谷本 昭英

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座 病理学分野

P-20 Critical *In Vivo* Roles of Histamine and Histamine Receptor Signaling in Animal Models of Metabolic Syndrome

○山田 壮亮、郭 鑫、谷本 昭英

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座 病理学分野

P-21 An Outside-In Signaling by Cuff-Injury Induces Vascular Remodeling Mimicking Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy

○山田 壮亮¹⁾、郭 鑫¹⁾、谷本 昭英¹⁾、平野 賢一²⁾

¹⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座 病理学分野、²⁾大阪大学 平野賢一研究室

P-22 肺高血圧症の新規関連遺伝子CCDC80の発見と機能解析

○西村 有平¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、笹川 翔太¹⁾、澤田 博文⁶⁾、張 尔泉⁶⁾、岡部 志功¹⁾、村上 宗一郎¹⁾、芦川 芳史¹⁾、弓削 瑞葵¹⁾、川口 幸輝¹⁾、多田 智子¹⁾、佐藤 由美¹⁾、宮尾 遼¹⁾、島田 康人¹⁾、三谷 義英⁷⁾、丸山 一男⁶⁾、田中 利男²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

¹⁾三重大学大学院医学系研究科薬理ゲノミクス、²⁾三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学、

³⁾三重大学メディカルゼブラフィッシュ研究センター、

⁴⁾三重大学新産業創成研究拠点オミックス医学研究室、

⁵⁾三重大学生命科学研究支援センターバイオインフォマティクス、

⁶⁾三重大学大学院医学系研究科麻酔集中治療学、⁷⁾三重大学医学部附属病院周産母子センター

P-23 低酸素性肺高血圧における骨髄NO合成酵素系の保護的役割

○生越 貴明¹⁾、城戸 貴志¹⁾、筒井 正人²⁾、矢寺 和博¹⁾、山田 壮亮³⁾、王 克鏞³⁾、豊平 由美子⁴⁾、和泉 弘人⁵⁾、下川 宏明⁶⁾、柳原 延章⁴⁾、迎 寛¹⁾⁷⁾

¹⁾産業医科大学呼吸器内科学、²⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、³⁾産業医科大学第二病理学、

⁴⁾同薬理学、⁵⁾同産業生態科学研究所呼吸病態学、⁶⁾東北大学大学院医学系研究科循環器内科学、

⁷⁾長崎大学呼第2内科

P-24 有害事象自発報告データベースを切り口としたベバシズマブと相互作用を起こす薬剤の探索研究

○座間味 義人¹⁾²⁾、石澤 有紀³⁾、桐野 靖²⁾、三井 茉綸¹⁾、漆崎 汐里¹⁾、齊家 和仁¹⁾、森口 浩志¹⁾、武智 研志⁴⁾、今西 正樹²⁾、堀ノ内 裕也³⁾、池田 康将³⁾、藤野 裕道⁶⁾、土屋 浩一郎⁵⁾、玉置 俊晃³⁾、石澤 啓介¹⁾²⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学、²⁾徳島大学病院 薬剤部、

³⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学、⁴⁾徳島大学病院 臨床試験管理センター、

⁵⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学分野、

⁶⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 分子情報薬理学

P-25 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における新規病因蛋白TAFIの機能解析

○佐藤 大樹、佐藤 公雄、矢尾板 信裕、菊地 順裕、大村 淳一、黒澤 亮、Md. Elias Al-Mamun、Mohammad Abdul Hai Siddique、杉村 宏一郎、下川 宏明
東北大学大学院医学研究科循環器内科

P-26 ADAMTS8は肺高血圧における肺血管リモデリングと右心不全を増悪させる

○大村 淳一、佐藤 公雄、菊地 順裕、佐藤 大樹、黒澤 亮、沼野 和彦、神津 克也、青木 竜男、建部 俊介、杉村 宏一郎、下川 宏明
東北大学大学院医学研究科循環器内科

P-27 肺高血圧症例由来の肺血管細胞を用いた血管モデルの構築

○久永 なつみ¹⁾²⁾、小川 愛子¹⁾、田中 啓祥²⁾、狩野 光伸²⁾、松原 広己¹⁾

¹⁾独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部、

²⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬科学専攻 医薬品臨床評価学研究室

座長：豊平 由美子（産業医科大学医学部 薬理学）

P-28 線毛運動におけるNO/NOSsの役割の検討

○城戸 貴志¹⁾、生越 貴明¹⁾、川波 由紀子¹⁾、王 克鏞²⁾、豊平 由美子³⁾、迎 寛¹⁾⁴⁾、柳原 延章³⁾、矢寺 和博¹⁾、筒井 正人⁵⁾

¹⁾産業医科大学呼吸器内科学、²⁾同第二病理学、³⁾同薬理学、⁴⁾長崎大学呼吸器2内科、

⁵⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学

P-29 フロセミドを末梢投与した際の中枢におけるバゾプレッションの動態～バゾプレッシン-eGFPトランスジェニックラットを用いて～

○上野 啓通¹⁾²⁾、園田 里美¹⁾、元嶋 尉士¹⁾、齋藤 玲子¹⁾、吉村 充弘¹⁾、丸山 崇¹⁾、橋本 弘史¹⁾、芹野 良太³⁾、田村 雅仁²⁾、尾辻 豊²⁾、上田 陽一¹⁾

¹⁾産業医科大学医学部 第1生理学、²⁾産業医科大学医学部 第2内科学、

³⁾医療法人 寿芳会 芳野病院 腎臓内科

P-30 脳虚血において、カルシトニン遺伝子関連ペプチド（CGRP）は、神経障害と血管性認知症の進展を抑制する

○翟 留玉¹⁾、桜井 敬之¹⁾、神吉 昭子¹⁾、新藤 優佳¹⁾、河手 久香¹⁾、田中 愛¹⁾、劉 甜¹⁾、羨 鮮¹⁾、今井 章¹⁾、平林 一貴¹⁾、載 昆¹⁾、谷村 圭哉¹⁾、劉 騰¹⁾、崔 南奇¹⁾、魏 陽璇¹⁾、山内 啓弘²⁾、五十嵐 恭子²⁾、新藤 隆行¹⁾

¹⁾信州大学大学院医学系研究科循環病態学講座、²⁾日本生物製剤

P-31 淫羊藿成分イカリソサイドAのカテコールアミン分泌及び生合成の抑制作用

○李 曉佳¹⁾、豊平 由美子¹⁾、堀下 貴文²⁾、石兼 真¹⁾、吉永 有香里¹⁾、佐藤 教昭⁴⁾、上野 晋³⁾、筒井 正人⁵⁾、柳原 延章¹⁾

¹⁾産業医科大学医学部薬理、²⁾麻酔科、³⁾産業生態科学研職業性中毒、⁴⁾共利研、

⁵⁾琉球大院医学部薬理

P-32 ラットバゾプレッシンニューロンの蛍光タンパクによる可視化と光刺激による神経活動制御の試み
○吉村 充弘、丸山 崇、橋本 弘史、上田 陽一
産業医科大学医学部第1生理学

P-33 ラット尾懸垂時の延髄および視床下部における Fos タンパク発現の検討
○丸山 崇、元嶋 尉士、吉村 充弘、橋本 弘史、園田 里美、上野 啓通、齋藤 玲子、
上田 陽一
産業医科大学医学部第1生理学

P-34 抗血小板薬シロスタゾールはモノアミントランスポーター機能を抑制する
○伊藤 英明¹⁾、豊平 由美子²⁾、柳原 延章²⁾、佐伯 覚¹⁾
¹⁾産業医科大学リハビリテーション医学講座、²⁾産業医科大学薬理学講座

P-35 柑橘類機能成分のカテコールアミン動態に及ぼす影響
○豊平 由美子¹⁾、坂巻 路可²⁾、李 暁佳¹⁾、吉永 有香里¹⁾、石兼 真¹⁾、柳原 延章¹⁾
¹⁾産業医科大学医学部薬理学、²⁾西南女学院大学保健福祉学部栄養学科

P-36 β -carboline 化合物ノルハルマンの副腎髄質細胞におけるカテコールアミン動態に及ぼす影響
坂巻 路可¹⁾、○豊平 由美子²⁾、李 暁佳²⁾、吉永 有香里²⁾、石兼 真²⁾、柳原 延章²⁾
¹⁾西南女学院大学保健福祉学部栄養学科、²⁾産業医科大学医学部薬理学

座長：野口 克彦（琉球大学大学院医学研究科 薬理学）

P-37 NO合成酵素完全欠失マウスを用いたブレオマイシン肺線維化モデルにおけるNOの役割の検討
○野口 真吾¹⁾、矢寺 和博²⁾、赤田 憲太郎²⁾、豊平 由美子³⁾、柳原 延章³⁾、筒井 正人⁴⁾、
迎 寛⁵⁾
¹⁾産業医科大学若松病院呼吸器内科、²⁾産業医科大学呼吸器内科学、³⁾同薬理学、
⁴⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、⁵⁾長崎大学病院第二内科

P-38 NOS完全欠損マウスを用いたマウス喘息モデルにおけるNOの気道好酸球性炎症における役割の検討
○赤田 憲太郎¹⁾、筒井 正人²⁾、王 克鏞³⁾、内藤 圭祐¹⁾、生越 貴明¹⁾、野口 真吾¹⁾、
川波 敏則¹⁾、城戸 貴志¹⁾、豊平 由美子⁴⁾、柳原 延章⁴⁾、下川 宏明⁵⁾、迎 寛⁶⁾、矢寺 和博¹⁾
¹⁾産業医科大学呼吸器内科学、²⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、
³⁾産業医科大学生体情報研究センター、⁴⁾同薬理学、⁵⁾東北大学循環器内科、
⁶⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座呼吸器内科学分野

P-39 FFR計測におけるATP持続静脈内投与中にニコランジル冠動脈内追加投与を行う意義
○三浦 俊哉¹⁾、高見 浩仁²⁾、清水 昭良²⁾、穴井 玲央²⁾、村岡 秀崇²⁾、佐貫 仁宣¹⁾、
津田 有輝²⁾、荒木 優²⁾、園田 信成²⁾、尾辻 豊²⁾
¹⁾北九州市立八幡病院循環器内科、²⁾産業医科大学第2内科学

P-40 管理職者における突然死とその特徴
○渡部 太一、守下 敢、尾辻 豊
産業医科大学 第2内科学

P-41 低体温時のmotor evoked potential (MEP：運動誘発電位)
○安藤 美月、喜瀬 勇也、國吉 幸男
琉球大学大学院医学研究科 心臓血管外科学講座

※P-42～P-47の演題は第1会場前ロビーに掲示

P-42 ガンマ線が心臓刺激伝導系へ与える影響の評価ならびそのメカニズムの検討
○五十嵐 友紀¹⁾、香崎 正宙²⁾、盛武 敬²⁾、岡崎 龍史²⁾、上野 晋¹⁾
¹⁾産業医科大学産業生態科学研究科 職業性中毒学、²⁾放射線健康医学

- P-43 近赤外線蛍光顕微鏡によるイヌ生体内心内膜側及び心外膜側冠微小血管におけるブラジキニン投与後血管拡張時、内皮由来過分極／過酸化水素の役割
○矢田 豊隆¹⁾、下川 宏明²⁾、立花 博之¹⁾、小笠原 康夫¹⁾
¹⁾川崎医科大学医用工学、²⁾東北大学医学部循環器内科
- P-44 食事中のnitriteおよびnitrateの不足は代謝症候群、内皮機能不全、および心血管死を惹起する
○喜名 美香¹⁾²⁾、坂梨 まゆ子¹⁾、谷本 昭英³⁾、松崎 俊博¹⁾、野口 克彦¹⁾、仲宗根 淳子¹⁾、下川 宏明⁴⁾、喜名 振一郎²⁾、砂川 元²⁾、大屋 祐輔⁵⁾、新崎 章²⁾、筒井 正人¹⁾
¹⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、²⁾同顎顔面口腔機能再建学、⁵⁾同第3内科学、³⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科病理学、⁴⁾東北大学大学院医学系研究科循環器内科学
- P-45 マイクロパーティクルが介する血球-血管間シグナル伝達
○松下(武藤) 明子、井上 卓、植田 真一郎
琉球大学大学院医学研究科 臨床薬理学講座
- P-46 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase欠損マウスにおける高血圧
○戸塚 裕一¹⁾²⁾、坂梨 まゆ子¹⁾、平良 雄司¹⁾、喜名 美香¹⁾、久保田 陽秋¹⁾、松崎 俊博¹⁾、野口 克彦¹⁾、仲宗根 淳子¹⁾、國吉 幸男²⁾、筒井 正人¹⁾
¹⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、²⁾同胸部心臓血管外科学
- P-47 2/3腎摘NO合成酵素完全欠損マウスの突然死における性差
○坂梨 まゆ子¹⁾、平良 雄司¹⁾、内田 太郎¹⁾、松崎 俊博¹⁾、野口 克彦¹⁾、仲宗根 淳子¹⁾、下川 宏明²⁾、筒井 正人¹⁾
¹⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、²⁾東北大学大学院医学系研究科循環器内科学

発 表 要 旨

基調講演

ゼブラフィッシュ創薬とシステムズ薬理学

○田中利男

三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学教授

三重大学メディカルゼブラフィッシュ研究センター長

ゲノム創薬の果実として多数の分子標的薬が実現しつつあります。しかしこのリバース薬理学の現実には厳しい状況にあり、現在なお治療が困難な難治性疾患（アンメットメディカルニーズ）に対する新しい治療薬開発は、2008年から2010年における臨床試験第二相の成功率はわずか18%であり、これら失敗原因の多くが、不十分な薬効であることから、従来のリバース薬理学がその役割を果たしていないこと及び最近の画期的新薬（First-in-Class）開発は依然としてフェノタイプスクリーニングにより実現していることやフォワード薬理学の重要性が、明白になりました。このリバース薬理学における危機的状況に対して2011年米国NIHが、困難を克服する戦略として定量的システムズ薬理学（Quantitative and Systems Pharmacology）白書を、報告しました。定量的システムズ薬理学は、薬理学、ゲノム医学、情報科学を融合し、薬理学とシステムズ生物学を統合した新しい研究開発戦略であります。一方このシステムズ薬理学を実現する研究開発戦略としてゼブラフィッシュ創薬が、国際的に注目されるようになり、実際いくつかのFirst-in-Class創薬が成功しており、その創薬戦略はオミクスを基盤とするハイスループットin vivoフェノタイプスクリーニングによるフェノミクス創薬であります（Nat Rev Drug Discov. 2015, 14: 721）。すなわちフォワード薬理学とリバース薬理学の統合的ツールとして、そのポテンシャルの大きさが明らかとなりつつあります。さらに今後ICHガイドラインにゼブラフィッシュが導入されることから、規制科学の観点からも無視できなくなり、多くの製薬企業やCROが、ゼブラフィッシュ創薬のインフラ整備を急ぐ必要性が出てきました。また我々のゼブラフィッシュ創薬ツール開発により、in vivoフェノタイプスクリーニングの高速化、定量化、自動化、高度化などが可能となり、オミクス解析の急激な発展に対応でき、リバース薬理学と統合的な研究戦略が可能なフェノミクス薬理学が実現し、定量的システムズ薬理学のコアとなる実践的研究戦略の一つとなりつつあります。具体的には、多数の病態モデル創生（心筋症モデル、ヒトがん幹細胞移植モデル、網膜疾患モデル、メタボリックシンドロームモデル、脊髄損傷モデル、BBB障害モデルなど）や新規リード化合物発見（選択的ヒトがん幹細胞阻害薬、脂肪肝治療薬、脊髄損傷治療薬など）を、報告しました(1-14)。さらに臨床個別化医療として、受精後36時間以内のゼブラフィッシュ移植におけるヒトがん細胞の圧倒的な生着率や生着スピードが24時間以内で速いこと、移植に必要なヒトがん細胞が200個以下であり、2日間で薬効が定量解析できるなどの利点から、臨床体外診断システムとしては免疫不全マウスに比較して、真の個別化医療ツールになることが期待されています。従来の個別化医療は、遺伝子多型（ゲノム）、遺伝子発現レベル（トランスクリプトーム）、プロテオーム、メタボロームなどのオミクスを基盤とした大規模集団統計学の予測により構築されようとしております。一方、臨床がん検体移植ゼブラフィッシュによる個別化医療は、各患者がん検体のフェノミクス解析結果を、その患者の治療薬選択や投与用量決定に活用する真の次世代個別化医療であり、大きなパラダイムシフトが実現しつつあります。

- 1) ACS Chem Biol.2016,11:381-8, Front.Pharmacol.2016, 2)7:57-, 3)119-, 4)126-, 5)162-, 6)206-, 7)10:3389-, 8) Transl Res.2015, 170:89-98, 9)Biomaterials.2015,52:14-25, 10)Toxicol Sci.2015,143:374-84, 11)Nutr Metab(Lond)2015, 12:17-, Front Pharmacol.2015, 12)6:199-, 13)257-, 12)Methods Mol Biol.2014, 1165:223-38, 13) PloS One.2014, 9(1),e85439, 14)Int J Obes(Lond).2014 38:1053-60

特別講演

心筋リモデリング・心不全と慢性炎症 ～病態をふまえた治療開発～

○筒井裕之

九州大学大学院医学研究院 循環器内科学

心筋梗塞などの器質的心疾患は最終的には心不全を引き起こす。心筋梗塞後には梗塞部心筋壁の菲薄化に続き、非梗塞部心筋の代償性肥大と内腔の拡大が生ずる。細胞レベルにおいても心筋細胞肥大や間質線維化、アポトーシスが引き起こされる。このような心筋の構築・機能変化は心筋リモデリングと呼ばれ、心不全の基盤として病態形成に重要な役割を果たしている。この心筋リモデリングの発症・進展にはレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系や交感神経系などの神経体液性因子の活性化が関わっており、これらの抑制は実際の心不全治療における標準的治療薬として臨床応用されている。心筋リモデリングには酸化ストレスや慢性炎症も関与しており、梗塞部心筋ばかりでなく非梗塞部心筋においても単球やリンパ球などの炎症細胞浸潤やケモカインや炎症性サイトカインの増加を伴っている。この一連の慢性炎症にはサイトカインネットワークが複雑に関与しており、組織傷害と修復の双方を引き起こしながら病態を形成していると考えられている。

我々はTNF- α やIFN- γ などの炎症惹起性Th1サイトカインとIL-10やIL-4などの炎症抑制性Th2サイトカインのTh1/Th2バランスを調節し生体における炎症制御という極めて重要な役割を担っているNatural Killer T (NKT) 細胞に着目し、NKT細胞を特異的に活性化する糖脂質である α -ガラクトシルセラミド投与が心不全を抑制することを証明した。現在、この基礎POCをもとに、心不全患者の新たな治療としての開発研究にも取り組んでいる。

我々の慢性炎症をターゲットとする新たな心不全治療の開発を目指した研究についてご紹介したい。

ランチョンセミナー 1

脂質異常症治療の最近の進歩

○下川宏明

東北大学大医学系研究科循環器内科学

慢性心不全は全ての心臓病の最終像であり、その予後は依然として不良である。日本では世界有数の高齢化が進行中であり、今後、慢性心不全は爆発的に増加すると予測される。我々は、わが国における慢性心不全の成因と実態解明を目指して東北心不全協議会を組織し、平成12年より慢性心不全の前向きコホート研究であるCHART-1研究を行い、多くの知見を発表した。これに引き続き、平成18年より新たなコホート研究であるCHART-2研究を開始した。このコホートは連続した慢性心不全患者（Stage C/D）とその予備軍（Stage Bと冠動脈疾患患者）の計1万例を登録し前向きに追跡するもので、わが国最大規模の前向きコホート研究である。CHART-2研究の登録時データから、わが国における慢性心不全の最大の原因は、既に欧米諸国と同様に、冠動脈疾患（虚血性心不全）であることが示された。また、CHART-1、CHART-2研究の動脈硬化危険因子の保有率を比較すると、脂質異常症は約7倍に著増しており、高血圧、糖尿病の合併も約1.5倍近く増加していた。このような知見から、早期からの脂質異常症・高血圧・糖尿病治療は非常に重要な慢性心不全予防につながるということが示唆された。冠動脈疾患における危険因子の保有率において大幅な増加が確認された脂質異常症治療では、特に一次予防ハイリスク、二次予防患者において、LDL-コレステロール管理目標値の達成率は低く、多くの課題を残している。

本セミナーでは特に慢性心不全の予防の観点から脂質異常症治療の重要性と、コレステロール吸収阻害薬の役割について最新のEzetimibeのエビデンスの紹介を交えながら論じたい。

ランチョンセミナー 2

慢性腎臓病合併高血圧患者の病態に基づいた個別化治療

Optimized antihypertensive treatment based on the pathogenesis for hypertensive patients with chronic kidney disease

○古波蔵健太郎¹⁾、大屋祐輔²⁾

¹⁾琉球大学医学部附属病院 血液浄化療法部

²⁾琉球大学大学院医学研究科 循環器・腎臓・神経内科学

慢性腎臓病（CKD）合併高血圧患者において腎障害進展を抑制し末期腎不全を予防することが降圧治療の重要な目的である。そのためには末期腎不全の腎障害進展に関わる病態を個別に評価した上で降圧レベルと降圧薬の種類を最適化していくことが重要である。高血圧性腎障害では糸球体高血圧と虚血という全く正反対の血行動態異常が重要な役割を演じている。そして、この2つの糸球体血行動態異常は全身血圧と糸球体前小動脈病変との関係性によって規定される。すなわち輸入細動脈の自己調節機序が破綻している場合、たとえわずかな全身血圧の上昇でも直接糸球体レベルに高い血圧が伝播されることにより糸球体高血圧を招く。一方で著しい内腔狭窄を伴った輸入細動脈病変が存在する場合は降圧治療によりかえって虚血を招くおそれがある。前者のような病態は糖尿病や肥満合併例でみられ血圧上昇による腎障害の起きやすさ(susceptibility)が亢進した病態と捉えることができる。輸入細動脈の硝子化病変が自己調節機序の破綻を反映するマーカーになり得ることが報告されているが、我々是非ネフローゼ性CKD患者で硝子化病変を認めなかった群では血圧レベルと蛋白尿との間に何ら関連は認めなかったのに対して硝子化病変を認めた群では血圧レベルの上昇に伴い蛋白尿の増加が認め高血圧性腎障害のsusceptibility亢進が示唆されることを報告した。このような病態ではより厳格な降圧目標と糸球体高血圧の是正に有効なRA系阻害薬の使用が妥当だと考えられる。一方で虚血糸球体を念頭においた場合は、過度な降圧は避けCa拮抗薬を中心とした降圧治療がより安全だと思われる。実臨床においては一つの腎臓に糸球体高血圧を呈する糸球体と虚血糸球体が個々の症例で種々の割合で混在しているため、どの病態が主体なのかを想定して降圧目標と降圧薬の種類を的確に選択することが重要である。

ランチョンセミナー 3

冠動脈造影正常の糖尿病心筋症のアプローチ

○大西勝也

大西内科ハートクリニック

糖尿病は心不全の約30%に併存する。糖尿病により虚血性心疾患が生じ、結果として糖尿病が生じるというイメージを持つが、糖尿病関連の心不全において虚血の関与は半数以下である。虚血の関与しない糖尿病性心不全を糖尿病性心筋症という。糖尿病性心筋症の原因として、糖尿病によって惹起される、高血糖、高中性脂肪血症、炎症、サイトカイン、酸化ストレス、高インスリン血症、微小血管内AGEs沈着、微小血管障害、心肥大が挙げられる。左室駆出率保たれている心不全（Heart Failure with Preserved Ejection Fraction:HFpEF）においては特に、糖尿病の併存率が高い。女性の高齢者においては、糖尿病を発症すると左室肥大を生じると報告されており、左室のstiffnessの低下を惹起し、HFpEFが生じうる。HFpEFにおいて、左室心筋、線維芽細胞だけではなく、血管内皮細胞の障害が注目されている。

糖尿病性心筋症に伴う、左室機能障害、心不全の治療に関しては、心不全ガイドラインに基づき、ACE阻害薬/ARBと β 遮断薬が中心となる。糖尿病の治療に関しては、低血糖を起こさないような薬剤の選択が望ましい。低血糖を生じると、交感神経の活性化を惹起し、心不全を含む心血管イベントの増加が報告されている。メトホルミンは、左室肥大抑制、NO産生の観点から、乳酸アシドーシスを起こさないような状態では、使用が可能である。DPP-4阻害薬は、大規模臨床試験での結果が評価が分かれる。しかし、糖尿病患者あるいは心不全患者では、心臓内のDPP-4活性が増加しており、それにより左室リモデリングが進行している。動物実験ではよい結果が様々な形で報告されており、糖尿病性心筋症には期待が持てるかもしれない。EMPA-REG研究で心不全を有意に改善したSGLT2阻害薬も期待が持てる。

シンポジウム 1

S1-1 腸管IgA抗体による腸内細菌制御機序の解明

○岡井晋作

奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科

常在腸内細菌は腸内細菌叢を形成しており、このような腸内細菌叢が腸上皮細胞などから粘膜面を介して、生体に対して様々な影響を及ぼしている。腸管粘膜組織表面は、常在腸内細菌、病原性微生物、アレルゲンなどの抗原の生体内への侵入経路の一つである。これらの抗原に対する認識と応答のシステムが、腸管免疫と言われるものである。腸管免疫系の中で主要な要素の一つがIgA抗体である。腸管由来のIgA抗体の機能の一つが病原体を排除することである。腸管粘膜固有層から腸管腔に分泌されたIgA抗体は腸管腔内の病原菌やその毒素と結合し中和する。あるいは、IgA抗体が粘膜固有層内で病原菌と結合することで体外に排出する。もう一つの機能は、常在腸内細菌と宿主の共生関係の維持である。しかし、腸管IgA抗体が腸内細菌叢を調節する仕組みは、完全に明らかにはされていない。

腸管IgA抗体が腸内細菌叢を調節する仕組みを調べるために、野生型マウスの小腸粘膜固有層の腸管IgA産生細胞から多くのハイブリドーマを作製した。その中から多くの腸内細菌に対して最も強い結合力を示したW27モノクローナル抗体を選択した。W27抗体は様々な細菌に対して反応し強く結合したが、興味深いことに*Lactobacillus casei*のようないわゆる善玉菌と呼ばれるような細菌に対しては弱く結合するかほとんど結合しないことが分かった。また、W27抗体が強く結合する大腸菌とほとんど結合しない*Lactobacillus casei*をW27抗体と共培養を行うと大腸菌の増殖は抑制されるが、善玉菌である*Lactobacillus casei*の増殖は抑制されなかった。W27抗体は結合細菌の増殖を抑制している。このような効果があるW27抗体をマウスに経口投与することで腸内細菌叢に変化が起きることが確認できた。リンパ増殖性疾患マウスや腸炎モデルマウスにW27 IgA抗体を経口投与することで症状が改善した。将来的には、IgA抗体を腸内細菌叢改善薬として炎症性腸疾患などの病気の経口医薬としたい。

S1-2 乳児腸内フローラの形成と母乳オリゴ糖を利用できるビフィズス菌の定着意義

○松木隆広

ヤクルト本社中央研究所

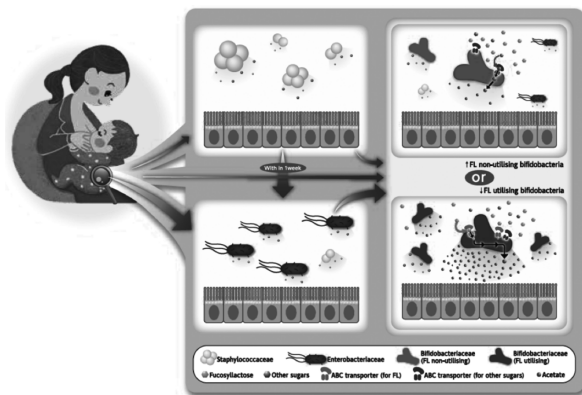
最近の研究から、腸内フローラの形成は乳児の健康やその後の宿主の生理学的性質に影響を及ぼすことが実証されている。しかし、腸内フローラの形成を規定する宿主および腸内菌の因子はほとんど解明されていない。

今回我々は、生後1カ月間の乳児腸内フローラの形成の特徴を27名から提供された217の便試料について詳細に調べたところ、乳児の腸内フローラはStaphylococcaceae、大腸菌群、ビフィズス菌のいずれかが優位であること、徐々にビフィズス菌優勢のフローラに不可逆的に移行していくこと、その移行時期には個人差が認められることが観察された。また、ビフィズス

菌には母乳オリゴ糖を効率よく利用できない菌とできる菌が存在すること、母乳オリゴ糖主成分のフコシルラクトース（FL）の利用には新たに見出したABC輸送体が重要な役割を果たしていること、このABC輸送体を持つビフィズス菌が定着した乳児では、腸内の酢酸濃度とビフィズス菌の占有率が高く、大腸菌群の占有率が低いことが分かった。これらの変化は乳児の健康に影響を及ぼすことがこれまでに示されている。

すなわち、母乳中のFLとビフィズス菌のFL用ABC輸送体は乳児と腸内菌の共生関係構築のための鍵となる因子であり、乳児の健康をコントロールする標的となることが期待される。

文献：Matsuki, T. et al. A key genetic factor for fucosyllactose utilization affects infant gut microbiota development Nat. Commun. 7:11939 doi: 10.1038/ncomms11939 (2016).



S1-3 米ぬか機能成分による腸内フローラ変容効果と臨床応用の試み

○益崎裕章

琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）

種々の疫学研究から玄米食が2型糖尿病の発症予防に有用であることが示されてきたが分子メカニズムの解明は立ち遅れていた。私達は沖縄県在住の壮年期メタボリックシンドローム男性を対象としたクロスオーバー介入臨床試験を実施し、2か月間、主食の白米を等カロリーの玄米に置換することにより、肥満の改善、食後の高血糖・高インスリン血症の改善、血管内皮細胞機能の改善、脂肪肝の改善、動物性脂肪に対する嗜好性の軽減効果を確認した（British J Nutr 111:310-320, 2014）。

また、動物脂肪による食餌性肥満マウスや初代培養脳神経細胞を用いた研究により、玄米（米ぬか）に特異的かつ高濃度に含有される γ オリザノールが代謝改善作用の中核を担うこと、食欲中枢である視床下部に直接的に作用して過剰な小胞体ストレスを緩和する分子シャペロンとして機能し、動物性脂肪に対する強固な嗜好性を改善する作用を持つことを世界で初めて明らかにした（Diabetes 61:3084-3093, 2012）。

基礎的研究成果を踏まえ、実用化を目指して γ オリザノールを高含有する新規の発酵飲料の開発と臨床介入試験の実施・解析に取り組んできた。茶碗約2杯半分の玄米に含有される γ オリザノール相当量を含む発酵飲料、“玄米オリザーノ”を用いた8週間のクロスオーバー介入臨床試験（対象：沖縄県健康づくり財団を受診した沖縄県在住のメタボリックシンドローム患者40名）の結果、間食回数や動物性脂肪に対する嗜好性の軽減効果、腸内フローラのバランス改善効果（Bacteroidetes門／Firmicutes門 比率の有意な上昇）、発酵代謝産物である短鎖脂肪酸（酪酸、吉草酸）血中濃度の有意な上昇効果が確認された（農林水産省フードアクションニッポンアワード 2015年度 研究開発・新技術部門 優秀賞受賞）。

これらの効果は、それまで玄米の食習慣がなかったひと、あるいは、介入試験前の腸内フローラにおいてFirmicutes門の比率が高かったひと において一層、顕著であったことから、特に、普段の食習慣が乱れているメタボリックシンドローム患者に対する予防・改善効果が期待される。

S1-4 腸から動脈硬化を予防する ～腸内細菌と心血管病との関連について～

○山下智也、平田健一

神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 循環器内科学分野

近年、腸内常在細菌叢の相違が、様々な疾患の発症に関連するという報告がなされ、世界中で腸内細菌と疾患との関係が精力的に研究されている。我々は、動脈硬化を慢性炎症性疾患ととらえて抗炎症免疫療法を探索する基礎研究の中で“腸から動脈硬化が予防できる”可能性を示した。それが免疫と密接に関係する腸内細菌に注目するきっかけとなり、腸内細菌叢と心血管病との関連に注目して研究を進めている。心血管イベント発生と腸内細菌の関連では、腸内細菌によるコリン代謝産物トリメチルアミンNオキシド（TMAO）の血中濃度が高い人は、イベント発生が多いことが報告されており、少なくとも腸内細菌は代謝物を介して、心血管病の悪化要因になっているようである。2011年Natureにヒトの腸内細菌叢は、大まかに3つのタイプ（エンテロタイプ）に分類できることが報告された。I型はバクテロイデス（*Bacteroides*）が多く、II型はプレボテラ（*Prevotella*）が多く、III型はルミノコッカス（*Ruminococcus*）が多いことが特徴であり、この分類を利用して、ある疾患がどのタイプに起きやすいのかという臨床研究ができるようになった。我々の研究で、III型で冠動脈疾患発症患者の頻度が高い事が判明している。また、冠動脈疾患患者では、*Lactobacillales*目菌が多く、*Bacteroidetes*門菌が少ないことが分かっている。このように各人の持つ腸内細菌の属種の差異が、本当に疾患発症に関連するのかを調査するために、マウスを用いた実験や、前向きコホート研究を行い、因果関係を明らかにする必要がある。さらに、この知見を用いた発症リスク評価法や腸内細菌とその代謝物を標的にした新規治療法の開発を行っている。様々な疾患の発症と関連する腸内細菌叢について、世界で行われている研究成果も紹介して、今後の医療への利用に關しての展望を述べたい。

シンポジウム 2

S2-1 血管リモデリングにおける平滑筋由来 HIF-1 α の役割

○富田修平¹⁾、今西正樹²⁾

¹⁾大阪市立大学大学院医学研究科分子病態薬理学、²⁾徳島大学病院薬剤部

HIF-1 α は angiotensin II (Ang II) やサイトカインなどでも誘導されることが知られている。我々は最近、平滑筋由来 HIF-1 α は血管平滑筋細胞肥大を伴う中膜肥厚や血管線維化を介して Ang II 誘発性血管リモデリングに関与することを報告した。一方で、細胞外マトリックスの一つである elastin の菲薄化は大動脈瘤発症に寄与する。そこで HIF-1 α が大動脈瘤形成に対して保護的に作用するかを検討するために、薬剤誘導性大動脈瘤モデルを用いて解析を行った。Ang II および elastin 架橋を触媒する Lysil Oxidase (LOX) の阻害剤である β -aminopropionitrile (BAPN) は浸透圧ポンプに充填しマウス皮下へ同時に埋込み大動脈瘤を誘発した。BAPN (150 mg/kg/day) は 2 週間持続投与し、Ang II (1000 ng/kg/min) は 6 週間持続投与した。BAPN および Ang II の投与により、SMKO における胸部大動脈瘤あるいは腹部大動脈瘤の形成率は CONT に比べ高かった。これと相関して、BAPN および Ang II の投与による弾性版の断裂および elastin 量の減少は SMKO では促進された。エラスチン線維を分解する MMP-2 の活性は両群間で変化が認められなかったが、エラスチンやコラーゲンを架橋する LOX の活性は平滑筋特異的 HIF-1 α 欠損により低下した。大動脈における tropoelastin mRNA 発現は、BAPN および Ang II の投与を行った CONT 群に比べ SMKO 群では低下した。以上より平滑筋由来 HIF-1 α は、エラスチン線維再構築を介して大動脈瘤形成に対し保護作用を示す可能性が示唆され、平滑筋細胞において血管リモデリング促進因子として働く HIF-1 α は血管構造維持に対して重要な役割を果たす可能性がある。

S2-2 TRPC3-Nox2 複合体形成による心臓リモデリング制御

○西田基宏¹⁾²⁾³⁾⁴⁾

¹⁾岡崎統合バイオ (生理研) 心循環シグナル、²⁾九州大学大学院薬学研究院、³⁾総研大、

⁴⁾JST さきがけ「疾患代謝」

心臓の拡張期における機械的伸展により惹起される細胞内シグナルは心臓の生理的あるいは病的ストレス応答に重要である。最近、拡張期の心筋繊維長に比例した収縮力の増強 (フランクスターリングの法則) が、NADPH オキシダーゼ (Nox) 2 の活性化に依存した局所的な活性酸素種 (ROS) の生成を介して調節されることが Lederer らにより明らかにされ、心筋の圧容積応答における ROS の役割が注目されている。しかしながら、機械的伸展による心筋 Nox2 活性化の分子機構についてはよくわかっていない。我々は、非選択的カチオンチャネルである canonical transient receptor potential3 (TRPC3) が Nox2 依存的な ROS 産生を正に制御する PRROS (positive regulator of ROS) としての役割を担うことを見出した。TRPC3 の薬理的・遺伝的阻害は、単離心筋細胞において、伸展刺激で惹起される Nox2 活性化を有意に抑制した。TRPC3 は、Nox2 と複合体を形成し Nox2 を安定化させた。TRPC3 欠損マウスに大動脈狭窄による圧負荷を施したところ、心臓の代償性肥大は野生型と同程度であったものの、線維化と拡張機能不全が有意に抑制された。TRPC3 欠損は圧負荷依存的な Nox2 安定化および ROS 生成を抑制した。心臓の線維化は主に心線維芽細胞の筋分化を伴うコラーゲン産生増加によって引き起こされ、低分子量 G タンパク質 Rho が心線維芽細胞の筋分化を仲介することが分かっている。そこで、TGF β 刺激により活性化される Rho グアニンヌクレオチド交換因子 (RhoGEF) を網羅的に探索したところ、微小管結合型 RhoGEF (GEF-H1) が同定された。GEF-H1 は TRPC3-Nox2 を介した ROS 生成依存的に活性化され、線維化応答を誘発することが明らかとなった。以上の結果は、TRPC3 が Nox2 と物理的・機能的共役することで、心臓の圧負荷による ROS 産生とそれに伴う線維化を仲介する重要な創薬標的分子となることを強く示唆している。

S2-3 糖尿病患者のGWAS解析

○前田士郎^{1,2)}

¹⁾琉球大学大学院医学研究科先進ゲノム検査医学講座、²⁾琉球大学医学部附属病院検査・輸血部

ヒトゲノムプロジェクトが完了し、30億塩基対に及ぶヒトゲノム配列のほぼ全容が明らかにされたのは2003年のことであった。その後、ゲノムワイド関連（相関）解析（GWAS）の導入により、疾患関連遺伝子研究に大きなブレイクスルーがもたらされた。2007年に欧米のチームが様々な疾患に関するGWASの成果を一斉に報告し、2型糖尿病については2012年までに約40領域が欧米人2型糖尿病感受性遺伝子領域として確立された。2008年に日本人2型糖尿病GWASで*KCNQ1*領域が同定されて以来、欧米人以外の民族でのGWASも精力的に行われ、現時点で公表されている2型糖尿病感受性遺伝子領域は90領域以上に及んでいる。さらに未公表ではあるが欧米人GWASで新たに17領域が追加される見込みである。2型糖尿病はGWASが最も成功した疾患の一つであり、そのゲノム情報を利用した発症予測あるいは個別化医療、個別化予防の試みも行われつつある。しかしながら一方で、現時点で得られているゲノム情報では2型糖尿病の遺伝的要因の1割程度しか説明できないとされており、臨床応用のためにはGWAS以外のアプローチによる新たな情報が必要ともされている。次世代シーケンサーを用いた全ゲノムシーケンスがこれからの解析の中心となるものと推察され、ゲノム医学は関連遺伝子同定の研究段階から、臨床応用の時代へとシフトしつつあると言える。しかしながら肝心のゲノム情報はまだまだ未成熟なうえに、環境因子との相互作用といった非常に重要な課題が全く検討されていないのが現状である。コストおよび膨大なデータの処理法など解決すべき問題も山積しており、さらに創薬あるいは臨床応用には、既に同定された領域が如何にして疾患感受性に寄与するかを明らかにする事が不可欠と考えられるが、その解明は決して容易とはいえない。

一方で薬剤感受性および副作用予測に関しては、直ちに臨床応用可能な重要な情報も得られてきていることから、ゲノム情報を活用した診療は今後、急速に広まる可能性がある。本講演ではこのような現状をふまえ2型糖尿病のゲノム解析研究の現状について紹介したい。

S2-4 ドパミン作用から紐解く臓器連関のメカニズムと栄養機能成分を活用する肥満症治療のアプローチ

○益崎裕章

琉球大学大学院 医学研究科 内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座（第二内科）

米ぬかに特異的かつ高濃度に含有される γ オリザノール（ γ -Orz）は食欲中枢、視床下部に直接的に作用して過剰な小胞体ストレスを緩和する分子シャペロンとして機能し、動物性脂肪に対する嗜好性を改善する（Diabetes 61:3084-3093, 2012）。 γ オリザノールはフェルラ酸と4種類の植物ステロールのエステル化合物の集合体であり、経口摂取された γ オリザノールはエステル結合が保持されたままの完全体として脳や脾臓に移行し、脳機能の改善や脾内分泌機能の改善をもたらす（Endocrinology 156:1242-1250, 2015）。

カテコラミンの中間代謝産物であるドパミンは特異的な受容体を介する細胞内信号伝達によって、心血管系、大脳、間脳・下垂体、消化管、脾内分泌をはじめ、様々な臓器・組織の機能調節を担っている。ドパミンの作用過剰が要因となる統合失調症やうつ、不安症、胃潰瘍や消化管機能障害に対して種々のドパミン受容体アンタゴニストが用いられるが、高プロラクチン血症や不妊、過食などの副作用が生じる場合が少なくない。一方、ドパミンの作用不足が要因となるパーキンソン病やレム睡眠行動障害、レストレスレッグ症候群などに対して用いられるドパミンアゴニストは副作用として悪心や食思不振、幻覚や妄想を惹起する場合がある。様々な臓器・組織においてドパミンが担っている多彩な生理作用の絶妙なバランスは健康の維持に深く関与しており、肥満症に関連する代謝異常や病態を考える上でドパミンシグナルのインバランスを考慮することは重要な視点のひとつである。

脾 β 細胞ではドパミン2型受容体（D2R）シグナル亢進がグルコース応答性インスリン分泌（GSIS）を抑制することが知られており、動物性脂肪食によって肥満・糖尿病を誘導したマウスの単離脾島ではD2Rをはじめドパミンシグナル関連分子群の発現が顕著に増加している。私達は最近、 γ -Orzが脾島におけるドパミン受容体シグナルの亢進を是正し、cAMP/PKA経路を介してGSIS反応の減弱を改善させることを明らかにした（British J Pharmacol 172:4519-4534, 2015）。さらに、 γ -Orzが動物性脂肪食によって低下する脳内報酬系（線条体）のD2R発現レベルを改善し、食事報酬の適正な受容をもたらす可能性を見出した。 γ -Orzが動物脂肪に対する嗜好性を軽減するメカニズムには視床下部の小胞体ストレスの抑制効果に加え、動物性脂肪食によってD2Rプロモーター領域に生じるDNAメチル化の亢進を抑制するエピゲノム機序の関与が新たに明らかになった。

本講演では肥満症病態における中枢・末梢の臓器連関に関してドパミン作用を切り口とする新たな考察を加えるとともに、栄養機能成分を活用する肥満症治療のアプローチについて最近の取り組みを御紹介したい。

シンポジウム 3

S3-1 肺高血圧症の新規病因蛋白に着目した早期診断法と新規治療薬開発の可能性

○佐藤公雄、下川宏明

東北大学循環器内科

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、近年の肺血管拡張薬の開発と多剤併用療法により、その予後が改善しつつあるものの、依然として重篤かつ致死的な疾患であり、本質的治療薬の開発が待ち望まれている。実際、移植が必要な多くの重症患者の予後は依然として非常に悪く、従来の肺血管拡張作用を標的とした治療には限界がある。東北大学病院は、肺高血圧症患者の肺移植施設でもあり、長年、肺高血圧症の基礎的・臨床的研究を行ってきた。その基盤を活かし、新規病因タンパク質の探索とそれに基づいた創薬研究を進めている。PAH患者由来の血管平滑筋細胞（PAH細胞）は、癌細胞類似の高い増殖性を示し、それが微小肺動脈壁の肥厚と狭小化を来す。そこでまず、肺移植患者肺より樹立したPAH細胞のライブラリーを作成した。さらに、PAH細胞や肺組織を用いた網羅的解析により、以下の流れで新規病因蛋白の探索を進め、複数の病因蛋白を同定した。①PAH細胞を用いた発現変動遺伝子の網羅的解析。②各種フィルターによる病因候補分子の絞り込み。③血管平滑筋細胞特異的な病因遺伝子欠損マウスを用いた検証。④患者血清・血漿・肺組織検体を用いた、バイオマーカーとしての臨床的意義の確認。以上の研究成果を発展させ、ハイスループット・スクリーニング（HTS）によるPAH細胞の増殖抑制効果のある新規低分子化合物の検索を進めている。肺高血圧症の発症メカニズムは非常に複雑であり、まだ明らかにすべき点は多く、基礎研究の果たすべき役割は大きい。同時に、基礎研究から得られた知見を早期に臨床応用することが求められている。本シンポジウムでは、最も解析の進んでいる新規肺高血圧病因蛋白とその阻害による肺高血圧治療薬開発に関する最新知見を中心に、肺高血圧の基礎から臨床までの応用研究について紹介したい。

S3-2 心血管代謝疾患における脂肪不全の意義

○清水逸平¹⁾²⁾、南野徹¹⁾

¹⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学、

²⁾新潟大学大学院医歯学総合研究科 先進老化制御学講座

老化は種・個体間で多様性をもちながら普遍的に存在する生命現象であるが、一定の制御機構を伴う生命現象であることがわかってきた。老化と関連する分子基盤として最も研究されているのがインスリンシグナル経路である。インスリンシグナルを抑制すると寿命が延長することが様々なモデルで示されている。加齢に伴い心不全や糖尿病といった老化関連疾患が増加するが、全身のインスリン抵抗性（高インスリン血症）が病態を促進する共通分子基盤であることがわかってきた。インスリン抵抗性の獲得には臓器間で差があり、抵抗性を獲得する臓器がある一方で、心臓のように左室圧負荷下でインスリンシグナルが過剰となる臓器があることも明らかとなった。全身のインスリン抵抗性の改善は肥満や糖尿病のみならず、心不全の治療においても重要な概念であると今日広く認識されるに至ったが、全身の脂肪不全により全身の代謝不全が増悪することがわかってきた。全身の脂肪は白色脂肪と褐色脂肪に大別することができる。白色脂肪細胞と比べて、褐色脂肪細胞にはミトコンドリアが多く存在し熱を産生する特徴を持つ。そのため、褐色脂肪組織は長い間熱産生器官として認知されてきたが、全身の代謝を制御する可能性を秘めた臓器であると今日広く考えられている。肥満や老化に伴い褐色脂肪の機能不全が生じることは以前より知られていたが、その分子機序は長い間不明であった。最近我々は低酸素ストレスを介した褐色脂肪組織の「白色化」と機能不全により、肥満時に生じる全身のインスリン抵抗性が増悪することを明らかにした。肥満ストレスに伴い褐色脂肪組織を白色化する分子機構を更に検討した結果、神経伝達物質を介した経路や褐色脂肪組織における血液凝固因子の制御異常を介した経路が重要であることも最近明らかとなった。また、心不全の病態においても褐色脂肪が深く関連することも強く示唆されている。

本発表の機会を通して皆様と一緒に加齢疾患における老化シグナルや全身の代謝不全の意義について、特に白色脂肪や褐色脂肪という切り口から考えてみたいと思う。

S3-3 生活習慣病を標的とした治療ワクチンの開発

○中神啓徳

大阪大学大学院医学系研究科健康発達医学

生活習慣病である高血圧、糖尿病、脂質異常症に対する治療は、生活習慣の改善に加えて連日内服での生涯投与が通常である。もし、この生活習慣病に対する治療薬と同等の薬効が期待できる治療ワクチンが開発できれば、毎日の内服治療が年に数回のワクチン接種に変わる可能性がある。これは医療費削減のみならず、飲み忘れに代表される薬剤アドヒアランスの改善、長期間作用薬による血圧・血糖変動性の改善などの薬効が期待される次世代医療の可能性を秘めている。我々は高血圧ワクチンの開発として、アンジオテンシンII (Ang II) を標的としたワクチンに取り組んだ。Ang IIはその配列に種差がないという利点があり、2008年に報告されたヒト臨床試験においても高血圧患者を対象とした試験で降圧効果が確認されており、しかも早期高血圧から昼間にかけての顕著な降圧作用が確認されている。我々は現在高血圧を始めとした生活習慣病に対するワクチンの基盤技術を開発しているが、臨床への突破口としてAng IIを標的としたワクチン開発に注力している。我々の実験系においてもAng IIワクチンの投与により動物モデルである自然高血圧発症ラットで有意な抗体価の上昇と血圧低下が確認された安全性の観点から抗原のAng IIに対する自己免疫疾患を避ける工夫が必要であり、主として液性免疫を誘導し細胞免疫を回避する設計とした。また、動物医薬の企業との共同研究でイヌ心不全の治療薬も並行して行っており、ヒト用医薬品との一体開発にも取り組んでいる。現在ヒト臨床に向けた製剤検討として、製造法の確立とGMP製造法での薬剤を用いてワクチンの抗原や用法・用量を決定するための薬効試験を行い、First-in-humanの臨床試験に向けた準備を行っている。

また、並行して他の標的分子に対する治療ワクチンの検討も行っており、糖尿病に対してはDPP4を標的とした治療ワクチンを設計し投与したところ、マウスでの抗体価の上昇と耐糖能の改善を認めている。今後、動物実験からヒト臨床応用へとスムーズに移行するための治療ワクチンの基盤技術として、多様なヒトの免疫に対応可能なキャリア蛋白、より有効な抗体産生誘導に必要なアジュバント選定などのトランスレーショナルリサーチに向けた取り組みを本セッションでご紹介したい。

S3-4 トロンビン受容体を標的とする新規肺高血圧治療の提案

○平野勝也

香川大学医学部自律機能生理学

肺高血圧症に対する特異的薬物治療が開発され20余年になる。長期予後のさらなる改善を図るためには、肺動脈の特性および肺高血圧症の分子病態に基づいた治療法の開発が望まれる。我々は、肺動脈がトロンビン受容体の血管収縮作用に関して体循環系動脈と異なる特性を有し、生理的条件下でも収縮反応性を示すことを明らかにしている。一方、肺高血圧症の病態形成に血管収縮、血管リモデリング、血栓形成が中心的役割を果たし、また、抗凝固療法には一定の予後改善効果を来すことが報告されている。従って、トロンビンは血栓形成のみならず受容体を介して血管収縮および血管リモデリングを引き起こし肺高血圧症の病態形成に重要な役割を果たすことが示唆され、トロンビン受容体は新たな治療標的となることが期待される。本研究では肺高血圧モデル動物を用いてこの仮説を検証した。肺動脈平滑筋におけるトロンビン受容体の発現および摘出肺灌流標本におけるトロンビン受容体の昇圧作用がモノクロタリン誘発肺高血圧モデルラットにおいて有意に亢進した。モノクロタリン投与の同日からトロンビン受容体拮抗薬 Atopaxar を経口投与すると、右室収縮期血圧および肺血管抵抗の上昇、右室肥大、肺動脈中膜肥厚病変形成が抑制され、生命予後が改善した。この Atopaxar の治療効果は、同時投与と比べると程度は劣るものの、モノクロタリン投与2週後に投与を開始した場合にも観察された。トロンビン受容体遺伝子を欠損するマウスにおいて、低酸素飼育により誘発する肺高血圧症の病態形成が有意に抑制された。すなわち、低酸素飼育による右室収縮期血圧の上昇、右室肥大、肺細小動脈の筋性化が有意に抑制された。肺高血圧の病態においてはトロンビン受容体の機能亢進が生じており、トロンビン受容体は新たな肺高血圧症の治療標的となることが示唆される。

S3-5 生理活性ペプチドの橋渡し研究

○徳留健、野尻崇、宮里幹也

国立循環器病研究センター研究所 生化学部

我々は当センター研究所の寒川賢治所長らが発見した、ナトリウム利尿ペプチドおよびグレリンの生理作用解析を行うとともに、新たな臨床応用の可能性を探っている。

ナトリウム利尿ペプチドファミリーは心臓から産生・分泌される ANP・BNP と、主に血管内皮から産生される CNP によって構成される。ANP は心不全治療薬として、BNP は心不全重症度指標として臨床応用されているが、最近の我々の研究により、ANP は心不全治療のみならず、癌転移抑制・メタボリックシンドロームの進展抑制・肺高血圧症や周産期心筋症の病態改善にも効果があることが明らかにされつつある。ANP の癌転移抑制効果を応用した橋渡し研究は、野尻が中心となって進めており、全国規模の前向き研究である JANP study を開始した。

メタボリックシンドローム進展抑制効果については、徳留らが当センター動脈硬化・糖尿病内科との共同研究で行っている。ANP は現在注射薬として用いられているが、既に欧米では ANP・BNP の分解酵素阻害剤が経口薬として心不全治療に用いられており、今後メタボリックシンドロームや肺高血圧症といった慢性疾患への適応拡大が期待される。周産期心筋症は生来健康である妊産婦が突然心不全を発症する希少疾患であり、その病態には不明な点が多い。我々は当センター周産期・婦人科との共同研究により、ANP 投与が周産期心筋症の病態改善をもたらす可能性を見出した。

グレリンは胃から産生される摂食亢進ペプチドであるが、我々はグレリンが心臓交感神経抑制作用・副交感神経賦活化作用を有することを発見し、さらにグレリン投与によって心筋梗塞急性期の致死性不整脈発生・慢性期心臓リモデリングが抑制されることを発見した。

本シンポジウムでは、日本で発見された生理活性ペプチドの橋渡し研究について、我々の成果を中心に発表したい。

S3-6 Interleukin-6 シグナル制御による血管病治療の可能性

○中岡良和¹⁾²⁾

¹⁾国立循環器病研究センター研究所血管生理学部、²⁾科学技術振興機構 さきがけ

炎症性サイトカイン interleukin-6 (IL-6) は慢性炎症に深く関わるということが知られる。ヒト化抗 IL-6 受容体モノクローナル抗体 トシリズマブは関節リウマチなどの3疾患に保険適応を持つが、トシリズマブによる IL-6 阻害療法の血管病に対する有効性は明らかでなかった。我々は基礎的研究から肺動脈性肺高血圧症の病態で IL-6 阻害が有効である可能性を見出し、また臨床的研究から自己免疫性大型血管炎の高安動脈炎に IL-6 阻害が有効である可能性を見出している。

低酸素誘発性肺高血圧症 (HPH) マウスで、抗マウス IL-6 受容体抗体 MR16-1 を投与するとコントロール抗体群に比して HPH 病態が著明に改善されていた。低酸素負荷後にコントロール群の肺では、ヘルパー T 細胞の 1 サブセットの Th17 細胞と M2 マクロファージの著明な増加が見られたが、MR16-1 投与群では何れも抑制されていた。また、Th17 細胞が主に産生するサイトカインの IL-17 と IL-21 は低酸素負荷後のコントロール群の肺で発現が増加していたが、MR16-1 投与群では有意に抑制されていた。IL-17 中和抗体は HPH 病態を抑制しなかったが、IL-21 受容体欠損マウスでは野生型に比して HPH 病態形成が有意に抑制されていて、IL-21 が IL-6 の下流因子と示唆された。さらに IL-21 は肺泡マクロファージを M2 マクロファージへの極性化誘導を介して肺動脈のリモデリングを促進する可能性が示唆された。

高安動脈炎患者でステロイド治療抵抗性を示す症例は全体の半数以上を占めるとされ、ステロイドを確実に漸減させられる新しい治療法の開発が必要である。我々はステロイド治療抵抗性を示す高安動脈炎患者を対象に 2008 年から計 14 例に対して トシリズマブによる IL-6 阻害療法を試みて、その有効性と安全性を明らかにしてきた。こうした結果と海外からの同様の報告を踏まえて、現在、我が国で高安動脈炎に対して トシリズマブの治験が進行中である。今後、難治性血管病に対して IL-6 阻害療法は新しい治療法へ発展することが期待される。

シンポジウム 4

S4-1 心不全における骨格筋異常をターゲットとした治療法の開発

○絹川真太郎、福島新、高田真吾、松本純一

北海道大学大学院医学研究科・循環病態内科学

心不全においては、極めて多彩な臓器異常が出現する。その中で、心不全の病態で重要な運動耐容能や耐糖能異常と密接に関連する臓器異常として、骨格筋異常（エネルギー代謝異常、線維型変移、ミトコンドリア機能障害、筋萎縮）がある。以前より、この現象は古くから知られているが、どのような機序で起こるのかは不明な点が多い。我々は、心筋梗塞後（MI）マウスを用いて、心不全における骨格筋異常の研究を行ってきた。

(1) プロレニン受容体－組織アンジオテンシンII－酸化ストレス経路

MIマウスにおいて骨格筋局所のプロレニン受容体の活性化から組織アンジオテンシンIIの増加および酸化ストレスの亢進が導かれ、骨格筋インスリンシグナル障害されること、Handle-Region Peptide（プロレニン受容体活性化抑制薬）によって骨格筋インスリンシグナル障害が改善することを明らかにした。

(2) GLP受容体－AMPKリン酸化経路

MIマウスにおいて骨格筋ミトコンドリア機能障害および量の低下が起こり、運動能力が低下していること、これにはAMPKリン酸化障害が関わっていること、さらにGLP-1受容体を介した現象であることを明らかにした。

(3) 脳神経栄養因子（BDNF）－マイオカインの役割

最近の研究で、骨格筋は様々なホルモンを産生する内分泌器官であることが報告され、産生されるホルモンを総称してマイオカインと呼ばれている。ミトコンドリアが豊富なI型線維（遅筋）に多く存在するBDNFに注目した。MIマウスの骨格筋においてBDNFが低下していること、このことが骨格筋ミトコンドリア機能異常や量の低下、AMPKリン酸化障害と関わっていることを明らかにし、ヒトリコンビナントBDNF投与によって、これらの異常が改善することを見出した。

本シンポジウムでは、3つの基礎研究の結果について概説する。

S4-2 老化と心不全における骨格筋萎縮の共通分子基盤

○赤澤宏

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学

加齢にともない様々な環境的因子や遺伝的因子によって、高血圧や動脈硬化、心不全、糖尿病、認知症、骨粗鬆症、がんなどのいわゆる老化関連疾患が併発しやすくなる。その結果、臓器障害や機能低下が病的に促進されて、個体死の時期が早まる。とくに、加齢にともなう骨格筋の萎縮（サルコペニア）は健康寿命を規定する大きな要因である。近年、血液中の液性因子が個体の老化を促進、あるいは抑制する作用を有することが明らかとなり、大きな注目を集めている。私たちは、補体因子C1qがC1r、C1sとC1複合体を形成し、Wntの共役受容体であるLRP5/6を切断することによりWntシグナルを活性化し、骨格筋においては傷害後の再生・修復を遅延させるなど、老化形質を促進することを報告した。一方で、心不全は心臓以外の臓器にも病的な変化を引き起こす。その一つが骨格筋の萎縮であり、心不全における骨格筋萎縮は独立した予後予測因子として知られている。運動療法は心不全の非薬物療法として有用性が広く認識されており、運動療法により骨格筋萎縮が改善されるだけでなく、心不全の予後も改善させることが知られている。私たちは心不全モデルマウスの解析を行い、心不全に伴う骨格筋の性状変化（遅筋から速筋へのファイバータイプシフト）にC1q-Wnt経路が関与していることを見出した。C1q-Wnt経路は老化と心不全にともなう骨格筋萎縮の重要な共通分子基盤であり、C1q-Wnt経路を標的とした骨格筋萎縮の予防や制御の可能性について、今後の研究展開が期待される。

S4-3 心腎連関における骨格筋・血管内皮と運動療法

○上月正博¹⁾、伊藤大亮²⁾、伊藤修¹⁾

¹⁾東北大学大学院医学系研究科内部障害学分野、

²⁾東北大学大学院医学系研究科宮城地域医療支援寄附講座

全身の各臓器への適切な血液量の供給には、心臓と腎臓の密接な協力関係が必要である。心血管病（心筋梗塞・狭心症・心不全・脳卒中など）と慢性腎臓病（CKD）においても密接に関係している。すなわち、心血管病患者ではCKDを合併しやすく、CKD患者では心血管病を合併しやすい。CKD患者では、末期腎不全に至るよりも、その前に心血管病で命を落としてしまうことが高い。

筆者らは長期的運動が心不全モデルラットの腎臓でのNO合成を亢進させて腎保護的に働くことを報告した（Ito D. et al. Clin Exp Pharmacol Physiol 40: 517, 2013）。臨床でも虚血性心疾患を有する保存期CKD患者に運動療法を行うことで腎機能（eGFR）が改善することが明らかになってきた（Takaya Y. et al. Circ J 78: 377, 2014）。また、心不全患者における腎機能と生命予後には密接な関係があるが、運動耐容能も重要な予後規定因子であり、腎機能低下のある心不全患者でも運動耐容能が悪い方が生命予後が悪いことも明らかになっている（Scrutinio D. et al. Circ J 79: 583, 2015）。

一方、腎臓リハビリテーション（腎臓リハ）は、腎臓疾患や透析医療に基づく身体的・精神的影響を軽減させ、症状を調整し、生命予後を改善し、心理社会的ならびに職業的な状況を改善することを目的として、運動療法、食事療法と水分管理、薬物療法、教育、精神・心理的サポートなどを行う、長期にわたる包括的なプログラムによるリハである。筆者らはある種の慢性腎臓病（CKD）動物モデルでは運動により腎保護作用を有することを報告してきたが（Kohzuki M. et al. J Hypertens 19: 1877, 2001., Tufescu A. et al. J Hypertens 26: 312, 2008., Ito D. et al. PLoS ONE 10: e0138037, 2015 等）、CKD stage 3-5患者が運動療法（腎臓リハ）を行うことで総死亡率が低下するばかりでなく、透析や腎移植などの腎不全代替療法移行を抑制するという報告もでてきた（Roshanravan B. et al. J Am Soc Nephrol 24: 822, 2013）。腎臓リハにより、保存期CKD患者の腎機能の改善や腎機能低下速度の遅延が確実となれば、保存期CKD患者の透析導入を先延ばしすることができ、多くのCKD患者にとっての朗報になる可能性がある。また、腎臓リハの中核である運動療法は、透析患者に対して運動耐容能改善、Protein-Energy Wasting改善、タンパク質異化抑制、QOL改善などをもたらすことが明らかにされている。

心不全と腎不全のリハの有効性が次々に報告され、2016年の診療報酬改定では心大血管リハ料Ⅱの増点、糖尿病透析予防指導管理料腎不全期患者指導加算の新設、運動負荷試験の増点などが認められた。運動制限から運動療法へのコペルニクスの転換を果たしたこの領域でのリハの役割に生命予後改善や透析導入予防などの新たな役割が加わり、熱い期待が集まっている。

S4-4 異所性脂肪、サルコペニアと循環器疾患

○島袋充生

福島県立医科大学 糖尿病内分泌代謝内科

過体重・肥満者は、脂質異常症、耐糖能障害、高血圧症といった動脈硬化症リスクを合併しやすく、心臓血管病をおこしやすい。しかし同じ肥満でも内臓脂肪蓄積型は、皮下脂肪蓄積型に比べ動脈硬化症リスクを重積しやすく心臓血管病をおこしやすいため、内臓肥満症を基盤にもつメタボリックシンドロームというカテゴリーも注目されている。肥満を背景にもつ2型糖尿病（肥満2型糖尿病）もこれと類縁の病態を有する。肥満症にともなう動脈硬化症リスクの重積は、従来、脂肪細胞における脂肪蓄積とインスリン抵抗性、インスリン分泌障害の関わりから検討されてきた。最近、脂肪細胞以外の臓器における脂肪蓄積「異所性脂肪 ectopic fat」の病的意義に注目が集まっている。異所性脂肪は、肝臓、骨格筋、腎臓周囲のほか心臓血管周囲にもみられ「心臓脂肪・血管周囲脂肪」と呼ばれる（Shimabukuro M, Circ J 2009;73:27）。

サルコペニアは、進行性および全身性の骨格筋量および骨格筋力の低下を特徴とする症候群（Delmonico MJ et al. J Am Geriatr Soc 2007;55:769）である。サルコペニアは老年症候群の主要な徴候のひとつで、加齢にともなう代謝異常や心臓血管病と深く関わる。一方で、加齢とは独立して、身体活動性低下にともなう骨格筋量の減少やエネルギー効率低下が肥満症と関わる可能性がある。肥満でありながら骨格筋量が減少している「サルコペニア肥満」の存在も注目されている。本シンポジウムでは、異所性脂肪、サルコペニアと循環器疾患の関係について最近の知見をご紹介します。

YIA セッション

Y-1 ケルセチンによるマウス大動脈解離発症予防効果の検討

○石澤有紀¹⁾、細岡真由子²⁾、斎藤尚子¹⁾、鍵本優有³⁾、今西正樹⁴⁾、座間味義人³⁾、堀ノ内裕也¹⁾、池田康将¹⁾、土屋浩一郎²⁾、石澤啓介³⁾⁴⁾、玉置俊晃¹⁾

徳島大学大学院 医歯薬学研究部 ¹⁾薬理学分野、²⁾医薬品機能生化学分野、³⁾臨床薬学分野

⁴⁾徳島大学病院 薬剤部

【目的】ケルセチンはタマネギの皮や果物などに多く含まれるフラボノイドの一種であり、血漿中ではその代謝産物である quercetin-3-O- β -D-glucuronide (Q3GA) の形で主に存在している。ケルセチンおよび Q3GA は抗酸化、抗炎症作用を示すことで動脈硬化など心血管疾患の予防に働く可能性が示唆されている。我々はこれまでに薬剤誘発性に内皮障害を惹起することで大動脈解離を高率に発症するマウスを確立した。そこで本研究ではケルセチンによる大動脈解離発症に対する効果を検討することを目的とした。

【方法】雄性 C57BL/6J マウスにアンジオテンシン II (Ang II)、リジルオキシダーゼ阻害剤である β -aminopropionitrile (BAPN)、一酸化窒素合成酵素阻害剤である *N* ω -Nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) を投与し、大動脈解離易発症モデルを作成する。6週齢からケルセチン 60 mg/kg/day を経口投与し、8週齢から L-NAME 10 mg/kg/day を飲水投与した。さらに11週齢から Ang II 1000 ng/kg/min、BAPN 150 mg/kg/day を浸透圧ポンプにより1週間投与した。死亡時、あるいは投与完了後にマウスを解剖し大動脈を取り出した。解離発症の判定はElastica van Gieson's 染色により中膜内に偽腔を認めるものとした。これらの組織を用いてvascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 発現およびマクロファージの浸潤について検討を行った。また、培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) を用いて Q3GA の tumor necrosis factor (TNF)- α 誘導性内皮障害に対する効果を検討した。

【結果と考察】L-NAME + Ang II + BAPN 投与 (LAB) 群で上昇する大動脈解離発症率はケルセチン投与群において低下し、rupture による死亡は有意に減少した。LAB 群の大動脈において VCAM-1 の発現増加が見られ、外膜を中心にマクロファージの浸潤が観察されたが、いずれもケルセチン投与群では抑制されていた。HUVEC においても同様に、Q3GA は TNF- α 誘導性 VCAM-1 発現を抑制した。以上の結果から大動脈解離発症モデルマウスにおいて、ケルセチンは抗炎症作用を介して大動脈解離発症を抑制する可能性が示唆された。

Y-2 ヒト血管内皮機能障害関連疾患におけるアンジオテンシン変換酵素2 (ACE2) および Mas 受容体の発現解析

○中岡裕智¹⁾、坂上倫久¹⁾、倉田美恵²⁾、青野潤³⁾、村上貴志¹⁾、浪口謙治¹⁾、小嶋愛¹⁾、鹿田文昭¹⁾、打田俊司¹⁾、八杉巧¹⁾、泉谷裕則¹⁾

¹⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学、

²⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科 解析病理学、

³⁾ 愛媛大学大学院医学系研究科 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学

【目的】これまで病態モデル動物を用いた研究から、ACE2/Ang(1-7)/Mas 系が臓器保護に極めて重要であることが報告されている。その中で我々は、本系が血管内皮細胞機能と密接に関連していることを報告した。本研究では、ACE2/Ang(1-7)/Mas 系がヒト血管内皮細胞障害を伴う生活習慣病予防に重要であることを明らかにするため、その代表疾患の一つである腹部大動脈瘤ならびに大動脈弁狭窄症における ACE2 と Mas 受容体の発現および細胞増殖について検討した。

【方法】腹部大動脈瘤および大動脈弁狭窄症の手術検体、それぞれ比較対象として正常検体 (剖検) をパラフィン包埋し、ミクロトームにて切片作製を行った。Hematoxylin-Eosin (HE) 染色にて構造観察を行い、ACE2・Mas 受容体および増殖細胞核抗原である PCNA の発現に関しては免疫染色にて評価を行った。

【結果】まず腹部大動脈瘤検体において、HE 染色の結果、正常血管に比べて動脈硬化性プラークの顕著な進展が観察された。免疫染色の結果、プラーク部において ACE2 および Mas 受容体に関しては正常血管に比べて発現が低下していたが、PCNA に関しては発現が増強していた。次に大動脈弁狭窄症検体において、HE 染色の結果、正常弁と比較して、弁組織の顕著な肥厚と膠原線維蓄積による無細胞層の拡大が観察された。免疫染色の結果、ACE2・Mas 受容体陽性細胞は内皮部に集積しており、正常弁に比べてその発現が顕著に低下していた。PCNA 陽性細胞は内皮部および石灰化部周囲に集積しており、正常弁に比べてその発現が顕著に増強していた。

【結論】ACE2 および Mas 受容体の存在は腹部大動脈瘤・大動脈弁狭窄症において増殖抑制・機能保護に極めて重要な役割を果たすことが示唆された。今後は、本系が血管内皮機能障害関連疾患の病態形成に与える影響について解析を進める。

Y-3 アドレノメデュリン-RAMP2 系は、EndMTと転移前土壌形成を抑制し、癌転移を抑制する

○田中愛¹⁾、小山晃英¹⁾、桜井敬之¹⁾、神吉昭子¹⁾、新藤優佳¹⁾、河手久香¹⁾、劉甜¹⁾、羨鮮¹⁾、今井章¹⁾、翟留玉¹⁾、平林一貴¹⁾、載昆¹⁾、谷村圭哉¹⁾、劉騰¹⁾、崔南奇¹⁾、魏陽璇¹⁾、山内啓弘¹⁾²⁾、新藤隆行¹⁾

¹⁾信州大学大学院医学系研究科循環病態学講座、²⁾日本生物製剤

アドレノメデュリン (AM) は、様々な生理活性を有する心脈管作動物質である。我々は、AM と、AM 受容体活性調節蛋白の 1 つである RAMP2 のノックアウトマウス (-/-) が、共に血管の発生異常により胎性致死となることから、AM-RAMP2 系の血管新生、血管恒常性制御作用を明らかとした。一方、AM は様々な癌組織でも発現している。本研究では、誘導型血管内皮細胞特異的 RAMP2-/- (DI-E-RAMP2-/-) を樹立し、成体において血管の RAMP2 欠損を誘導することで、癌の増殖と転移における AM-RAMP2 系の意義を検討した。

DI-E-RAMP2-/- では、皮下移植したメラノーマや肉腫の原発巣における血管新生と腫瘍増殖が抑制される一方で、足底部にメラノーマ細胞を移植し、一旦それを切除した後に生じる自然肺転移が著明に亢進していた。RAMP2 欠損誘導後の肺では、細胞骨格異常を伴う内皮細胞の構造異常や血管透過性亢進が生じ、傷害を受けた血管壁では、マクロファージの集簇を認めた。さらに DI-E-RAMP2-/- の肺では、S100A8、S100A9 とその下流の SAA3 などの腫瘍細胞遊走因子の高発現を認め、転移予定臓器における「転移前土壌」が形成されることが明らかとなった。一方原発巣の腫瘍血管では、血管内皮細胞が間葉系細胞マーカー陽性となり、細胞間接着が障害され異常増殖を認めるなど、内皮間葉系転換 (EndMT) 亢進を伴う血管構造不安定化が確認され、これも癌の転移促進に寄与することが明らかとなった。一方 RAMP2 過剰発現マウスでは、腫瘍細胞の血管内皮への接着や、遠隔臓器への転移が抑制され、生存率が改善し、AM-RAMP2 系の活性化による癌転移抑制効果が示された。

AM-RAMP2 系の血管恒常性機構に着目することで、原発巣摘出後の転移予防のためのアジュバントセラピーなどに、その応用展開が期待される。

Y-4 水泳運動負荷時に生じる骨格筋 AMPK 活性化の新たなメカニズム

○友川剛己¹⁾、宮本理人¹⁾、松田裕樹¹⁾、山根萌¹⁾、服部真奈¹⁾、大西怜奈¹⁾、池田康将²⁾、玉置俊晃²⁾、土屋浩一郎¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野、

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

【目的】 AMPK は細胞内でエネルギーセンサーとして働く、代謝を調節する重要な酵素の一つである。AMPK が活性化することにより骨格筋や心筋で血液中の糖の取り込みや脂肪酸酸化などが促進され、糖尿病や虚血性心疾患、高血圧など様々な代謝疾患の予防、治療の効果をすることができる。骨格筋の AMPK は身体運動によって活性化すること、アドレナリン作動性の調節を受けることが知られている。そこで、我々は水泳運動により観察される骨格筋 AMPK の活性化に対する交感神経系の関与について調べた。

【方法】 ddY 雄性マウスに交感神経遮断薬であるグアナチジン、アドレナリン $\alpha 1$ 受容体阻害剤であるプラゾシン、アドレナリン β 受容体阻害剤であるプロプラノロールを腹腔内投与した後、流水プールにおいて水泳運動を行わせた。また、MSG 誘導性視床下部障害モデルマウスを用い、同様の運動を行わせた。運動後に各組織を採集し、それらをホモジナイズした後、kinase assay にて AMPK の活性を測定した。

【結果と考察】 水泳運動負荷により腓腹筋などの骨格筋で AMPK を $\alpha 2$ アイソフォーム特異的に活性化したが、その作用はグアナチジンにより抑制された。プロプラノロールの前投与は水泳運動後の AMPK 活性に影響しなかったが、プラゾシンの前投与は水泳運動による AMPK 活性化を抑制した。さらに、MSG 誘導性視床下部障害モデルマウスにおける水泳後の AMPK $\alpha 2$ 活性は対照群よりも低かった。よって、水泳運動時の骨格筋 AMPK 活性化には収縮筋における ATP 消費だけではなく、視床下部-交感神経系を介した間接的な作用も関与していることが示唆される。

Y-5 ANPによる急性腎障害改善作用の機序

○北村裕亮¹⁾、中野大介²⁾、西山成²⁾

¹⁾香川大学医学部麻酔科学講座、²⁾香川大学医学部薬理学講座

敗血症性腎障害（AKI）は発症すると非常に高い致死率になるが、病態解明は進んでいない疾患の1つである。心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）は、急性腎障害に対し治療効果を期待され使用されるが、ANPの腎保護作用に関しての明確なエビデンスは得られていない。我々は、腎臓のin vivo imagingを使用し、LPS誘導性急性腎障害においてANPの保護効果と作用機序、そして、ANPが無効である場合の機序を検討した。乏尿は2光子顕微鏡を用いて、イヌリン様物質（Lucifer yellow）の尿細管内流速を測定した。LPSは投与4時間後に、尿細管内尿流速を顕著に減少させた。輸液蘇生は膀胱から採取した最終尿量を増加させたが、2光子顕微鏡による解析では、尿細管内の尿流速が改善されるネフロン（輸液反応性ネフロン）と、全く変化が見られないネフロン（輸液抵抗性ネフロン）の2種類が同一腎臓内に混在する像が確認された。輸液蘇生にhANP（観察2時間前より開始）を追加した群では、輸液抵抗性ネフロンの数が著明に減少していた。一方で、LPS投与18時間後では著明な全身血行動態の低下と共に、重篤なAKIが現れ、hANPはこのAKIを増悪させた。さらに我々はANPの効果部位を調べるため、ANPの受容体であるguanylate cyclase-A（GCA）の近位尿細管（NDRG1-Cre）におけるコンディショナルKOマウスで同様の実験を行った。コントロールGCA floxマウスにおいてLPS投与早期に輸液蘇生を行うと、ラットと同様に輸液反応性ネフロンと輸液抵抗性ネフロンの2種類が同一腎臓内に混在する像が確認された。輸液蘇生にhANPを追加した群では、輸液抵抗性ネフロンの数が著明に減少していた。一方、NDRG1-Cre:GCA floxマウスではhANPによる乏尿改善効果は、減弱していた。以上の結果より、LPS誘導性乏尿の初期においては、hANPは近位尿細管細胞のGCAを介して尿流速の改善効果を示すことが明らかとなった。一方で、ショックを呈するような後期においては、無効であることが示された。

Y-6 摘出大動脈弁由来間質細胞の調整とその特性解析

○坂上倫久¹⁾、中岡裕智¹⁾、倉田美恵²⁾、青野潤³⁾、鹿田文昭¹⁾、村上貴志¹⁾、浪口謙治¹⁾、小嶋愛¹⁾、打田俊司¹⁾、八杉巧¹⁾、泉谷裕則¹⁾

¹⁾愛媛大学大学院医学系研究科 心臓血管・呼吸器外科学

²⁾愛媛大学大学院医学系研究科 解析病理学

³⁾愛媛大学大学院医学系研究科 循環器・呼吸器・腎高血圧内科学

【目的】大動脈弁狭窄症（Aortic valve stenosis: AS）は、病態進行の過程で、炎症刺激などにより、弁を構成する間質細胞が様々な細胞に分化し、石灰化や血管新生を誘導するものと考えられているが、その分子機序は不明である。弁狭窄がさらに進行すると狭心症状や心不全に至るため、弁置換術による弁機能改善は必須である。今回我々は、AS発症の分子機序を解明するため、弁置換術によって得られる患者由来の大動脈弁から弁細胞を採取し、培養法を最適化した。さらに、AS弁由来細胞を用いて、その石灰化や血管新生の活性についても解析したので報告する。

【方法】AS患者由来大動脈弁に対し、CD31抗体を用いた免疫組織染色及びVon Kossa染色により、新生血管及び石灰化の程度についてそれぞれ評価した。一方、弁組織はcollagenaseを用いて酵素消化し、その後、細胞をDMEMにより、NormoxiaまたはHypoxia条件下にて培養した。また、石灰化刺激については、insulinを含む培養液にて、また、血管新生活性についてはfibrin gel bead assay法にて解析を行った。

【結果・考察】(1)弁細胞は、Normoxiaに比べて、1.5%O₂、Hypoxia条件下で効率的に増殖した。iPS細胞などの幹細胞は低酸素培養法が有効であると考えられているが、今回弁細胞についても同様の結果が得られたことから、低酸素培養により弁細胞の未分化性の維持が可能になったものと考えられる。実際、低酸素培養下で石灰化刺激を行うと、RUNX2などの石灰化関連遺伝子の発現を強く誘導できる(2)強い石灰化及び血管新生が認められるAS弁より採取した弁細胞を、血管内皮細胞とフィブリンゲル内で共培養すると、効率的に管腔形成を伴った血管新生が誘導された。この強い血管新生活性は、血管新生因子を多く放出するがん細胞との共培養では認められなかった。その新生血管の誘導活性はAS患者間で大きく異なっており、弁細胞の分泌する強力な血管新生因子が病態形成に強く関与しているものと考えられる。

Y-7 昇圧ペプチドangiotensin IIによる血管内皮細胞を介した血行性癌転移調節機序

○石兼真¹⁾²⁾、細田洋司³⁾、野尻崇²⁾、徳留健²⁾、水谷哲也⁴⁾、李曉佳¹⁾、豊平由美子¹⁾、宮里幹也²⁾、宮本薫⁴⁾、柳原延章¹⁾、寒川賢治⁵⁾

¹⁾産業医科大学 医学部 薬理学、²⁾国立循環器病研究センター 研究所 生化学部、

³⁾国立循環器病研究センター 研究所 再生医療部、⁴⁾福井大学 医学部 分子生体情報学領域、

⁵⁾国立循環器病研究センター 研究所

【背景・目的】高血圧は癌進行因子と考えられており、他臓器癌転移を増悪させることが報告されている。しかし、詳細なメカニズムについてはいまだ不明である。本研究では、昇圧ペプチドであるアンギオテンシンII (AngII) に注目し、その肺血管内皮細胞 (VEC) 障害を介した血行性癌転移増悪メカニズムについて検討した。

【方法・結果】C57BL/6マウスを用いてB16-F10マウスメラノーマ細胞 (F10) を尾静脈より投与して強制血行性肺転移モデルを作製し、14日後に肺におけるF10コロニー数をカウントして評価した。F10の肺転移数はAngIIの持続皮下投与によって増加し、AngII受容体拮抗薬であるValsartan投与によりコントロールと同程度まで減少した。一方、Caチャネル拮抗薬であるAmlodipine投与では、AngIIによる血圧上昇は抑制されたが、肺転移増加作用は抑制されなかった。VEC特異的AngII-1型受容体欠損マウスでは、AngII処置による肺転移数の増加が野生型マウスと比較して有意に減少した。肺よりCD31陽性VECを磁気ビーズ法で分離し、PCRにて遺伝子発現変化を評価した。AngII処置マウスの肺VECでは、コントロールと比較して接着因子E-selectin (E-sel) の有意な遺伝子発現増加が認められ、GFP陽性F10の尾静脈投与6、24時間後に肺でのGFP陽性細胞の接着数が有意に増加した。これらAngIIによる接着増加作用は、Valsartan投与により有意に抑制された。また、AngIIによる肺転移の増悪はE-sel中和抗体の投与により有意に抑制された。

【考察】AngIIは、肺VECのE-sel発現増加を介して肺への癌細胞接着数を増加させ、肺転移を増悪させることが示唆された。AngIIシグナル制御は、高血圧治療のみならず、癌治療の観点からも重要であると考えられる。

Y-8 脳梗塞におけるNO合成酵素の有害な作用：性差およびテストステロンの関与

○久保田陽秋¹⁾²⁾、野口克彦¹⁾、坂梨まゆ子¹⁾、松崎俊博¹⁾、仲宗根淳子¹⁾、下川宏明³⁾、須加原一博²⁾、垣花学²⁾、筒井正人¹⁾

¹⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、²⁾同麻酔科学、³⁾東北大学大学院医学系研究科循環器内科学

【背景と目的】脳梗塞病変には3種類の一酸化窒素合成酵素 (nNOS, iNOS, eNOS) が全て発現している。脳梗塞におけるNOSs系の役割がNOSs阻害薬を用いて薬理的に研究されてきたが、結果の不一致が存在し、その真の役割は未だ解明されていない。本研究では、この点をtriple n/i/eNOSs^{-/-}マウスを用いて検討した。

【方法と結果】本研究では3種類のsingle NOS^{-/-}マウスの異種交配により新しいtriple n/i/eNOSs^{-/-}マウスとその野生型 (WT) littermateを作製し実験に使用した。オスにおいて、中大脳動脈閉塞(MCAO)24時間後(1時間虚血再灌流後)の脳梗塞サイズは、WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs^{-/-}マウスで著明に小さかった。加えて、MCAO24時間後の神経障害スコアおよび死亡率も、WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs^{-/-}マウスで有意に低かった。対照的に、メスでは、MCAO24時間後の脳梗塞サイズは、WTマウスに比してtriple n/i/eNOSs^{-/-}マウスで逆に大きい傾向にあった。各マウスにおいて脳梗塞サイズの性差を比較すると、WTマウスではオスに比しメスで脳梗塞サイズは有意に小さかったが、triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスでは逆にオスに比しメスで有意に大きかった。次にその機序を卵巣摘除術 (OVX) および精巣摘除術 (ORX) によって検討した。OVXはメス triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの脳梗塞サイズに影響を及ぼさなかったが、ORXはオス triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの脳梗塞サイズを有意に増大させた。このORXの作用はテストステロンの投与により有意に抑制された。次世代シーケンサーを用いてオスのWTマウスと triple n/i/eNOSs^{-/-}マウスの脳梗塞巣におけるmRNAの変化を網羅的・定量的に解析したところ、上記ORX実験の結果に一致して、有意なandrogen signaling経路の関与が見出された。

【結論】脳梗塞におけるNOSsの有害な作用がオスにのみ認められ、その機序にはテストステロンが一部に関与していることを初めて明らかにした。本研究の結果から、NOSs系の抑制が男性の脳梗塞における新規治療戦略になり得る可能性が示唆された。

Y-9 Cholic acid induces unique features of metabolic syndrome in Microminipigs fed high-fat/high-cholesterol diet: Association with oxidative stress and accumulation of Niemann-Pick cell-like macrophages

○Sohsuke Yamada^{1*)}, Hiroaki Kawaguchi²⁾, Xin Guo¹⁾, Kei Matsuo¹⁾, Taiji Hamada¹⁾, and Akihide Tanimoto^{1*)}

Departments of ¹⁾Pathology and ²⁾Hygiene and Health Promotion Medicine, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima 890-8544, Japan

Background- Bile acid (BA) as well as cholesterol metabolism is considered to be involved in the pathogenesis of metabolic syndrome, including nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). We have recently established a novel animal model for studies of lipid and BA metabolism using high-fat/high-cholesterol diet (HcD) on MicrominipigsTM (μMPs). Our aim is to elucidate pivotal roles of cholic acid (CA) on hepatic and whole body function in metabolic syndrome.

Methods & Results- We fed μMPs a CA diet in addition to HcD (HcD+CA) for eight weeks. Compared with μMPs fed a normal chow diet or HcD alone, HcD+CA group significantly exhibited metabolic syndrome features, manifesting hyperlipidemia, visceral adiposity, NAFLD, atherosclerotic progression and higher serum oxidative stress levels. The liver of this group demonstrated significantly higher expression of several oxidative stress markers, associated with more accelerated activation of sinusoidal foamy Kupffer cells and stellate cells, and increased hepatocyte apoptosis. Furthermore, fecal BA levels of HcD+CA-fed μMPs were markedly higher, along with increased serum and hepatic BA concentration. Intriguingly, accumulation of Niemann-Pick cell-like foamy macrophages were recognized in various organs, including the reticuloendothelial system, lung and skin, in HcD+CA-fed μMPs.

Conclusion- These data suggest detrimental effects of CA via not only liver but whole body mechanism(s) in the development of metabolic syndrome, potentially by activating oxidative stress-induced local, hepatic and systemic injury, correlated closely with accumulation of activated macrophages.

Y-10 新規肺高血圧症治療薬セラストラマイシンの発見

○黒澤亮、佐藤公雄、菊地順裕、大村淳一、佐藤大樹、野木正道、砂村慎一郎、沼野和彦、Mohammad Abdul Hai Siddique、鈴木康太、Md. Elias Al-Mamun、建部俊介、青木竜男、杉村宏一郎、下川宏明
東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野

背景：肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、肺動脈平滑筋細胞（PASMC）の異常増殖とアポトーシス抵抗性を特徴とする致死性疾患である。血管拡張薬による多剤併用療法だけでは救えないPAH患者も多く、新規治療薬の開発が望まれる。

方法と結果：我々は東北大学化合物ライブラリーよりPAHに対する新規治療薬を探索した。一次スクリーニングでは、High Throughput screeningを行い、PAH患者由来のPASMC（PAH-PASMC）を5μmol/lの5562化合物で治療し、24時間培養後MTT assayにより細胞増殖能を評価することで、最も細胞増殖を抑制した80化合物を選出した。二次スクリーニングでは、再現性試験、カウンターアッセイ、濃度依存性試験を行い、健常人由来PASMCに強い毒性を持たない、低濃度で有効な化合物5種類を発見した。5種類のうち、セラストラマイシンという化合物を低酸素誘発肺高血圧マウスに投与（10mg/kg/day）すると、右室収縮期圧の改善（31.9 ± 0.4 vs. 36.6 ± 1.2）、右室肥大の改善（0.24 ± 0.01 vs. 0.31 ± 0.01）を認めた。同様に、モノクロタリン誘発肺高血圧マウスに投与（3mg/kg/day）すると、右室収縮期圧の改善（78.7 ± 6.0 vs. 93.9 ± 2.9）、右室肥大の改善（0.38 ± 0.03 vs. 0.43 ± 0.02）を認めた。さらにセラストラマイシンはPAH-PASMCでvehicle群と比較してERK、NFκBシグナルを抑制しており（p<0.01, n=4 each）、IL-6の遺伝子発現を抑制していた（P<0.01, n=3 each）。

結論：我々は化合物スクリーニングを行い、セラストラマイシンがPAH-PASMCの細胞増殖を抑制し、肺高血圧モデル動物に治療効果を持つ化合物であることを発見した。

一般演題（ポスター）発表

P-1 NT-proBNPと内臓脂肪の関連

○諏訪二郎

聖路加国際病院附属クリニック・予防医療センター

【背景】 Brain Natriuretic Peptide（以下BNP）は心負荷を示すナトリウム利尿ペプチドであることはよく知られたところであるが、近年脂肪代謝にも影響を与えている可能性が報告されている。

【目的】 本研究の目的はBNPが脂肪代謝に及ぼす影響について、N-terminal proBNP（以下NT-proBNP）と内臓脂肪面積との関連について検討することである。

【対象】 対象は2011年から2015年の間に当センター人間ドックを受診された者のうちオプション検査としてNT-proBNP、CT内臓脂肪面積、頸動脈超音波検査を受けた1530名（男性1060名、女性470名、平均年齢 52.6 ± 11.3 歳）である。なお心臓疾患の既往のある者または降圧薬内服中の者は除外した。

【方法】 検査項目で体格、血液生化学的検査はドック結果を用い、心電図所見ではST-T異常、左室肥大、完全左脚ブロック、多発性心室・上室性期外収縮、心房粗・細動を異常所見とした。内臓脂肪面積（VFA: Visceral Fat Area, cm^2 ）はCT内臓脂肪測定ソフトを用いて臍レベルで測定した。頸動脈超音波検査では左右総頸動脈、分岐部、内頸動脈の6か所において内膜中膜複合体厚（IMT: Intima-Media Thickness）を測定しその最大値をmaxIMT(mm)とした。NT-proBNPはELISA法にて測定した(pg/ml)。統計・解析にはT検定、単相関、重回帰分析を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判断した。

【結果】 lnNT-proBNPの平均値は男性 5.4 ± 3.8 、女性 7.0 ± 3.0 pg/ml、非喫煙者 6.1 ± 3.7 、喫煙者 5.2 ± 3.1 pg/ml、正常心電図者 5.7 ± 3.1 、異常心電図者 9.5 ± 7.1 pg/mlといずれも有意差を認めた。またlnNT-proBNPとの相関係数(r)は年齢0.380、体重-0.212、平均血圧0.056、血清クレアチニン0.261、maxIMT 0.196、VFA-0.070であった。lnNT-proBNPを目的変数とした重回帰分析では年齢 ($\beta = 0.270$)、男性 ($\beta = -0.289$)、平均血圧 ($\beta = 0.069$)、血清クレアチニン ($\beta = 0.376$)、異常心電図所見 ($\beta = 0.215$)、maxIMT ($\beta = 0.065$) およびVFA ($\beta = -0.085$) が独立した予測因子であることが示された。($R^2 = 0.350$)。

【結論】 NT-proBNPと内臓脂肪代謝との関連が示唆された。

P-2 The critical role of peroxiredoxin 4 (PRDX4) in the progression of hepatocellular carcinoma

○Xin Guo,^{1*)} Sohsuke Yamada¹⁾, Taiji Hamada¹⁾ and Akihide Tanimoto¹⁾

¹⁾Department of Pathology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima 890-8544, Japan.

Peroxiredoxin 4 (PRDX4) is recently identified as a unique and secreted anti-oxidative protein. In our serial studies, we have investigated the critical *in vivo* role of PRDX4 in the prevention of metabolic syndrome, and especially found that, in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), PRDX4 can reduce the levels of hepatic and circulatory reactive oxygen species (ROS), resulting in protection against the progression of NAFLD. According to the well-known 'two-hit' hypothesis of NAFLD, the second hits include oxidative stressors and the accumulation of ROS that overwhelm the endogenous hepatocyte survival mechanisms, leading to the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). In this context, we hypothesized that PRDX4 can similarly protect against the progression of HCC. Our aim is to investigate the role of PRDX4 in the progression of HCC. In this study, using human HCC cell line, PLC/PRF/5, transfected siRNA, the expression of PRDX4 was down-regulated and the changes in cellular biological behaviors were observed. Our results showed that the cell proliferation and migration were significantly repressed in PRDX4-knockdown group, compared to control siRNA group. In addition, vacuolar degeneration was observed in PRDX4-knockdown cells and most of them were dead one week after transfecting siRNAs. We suggest that PRDX4 plays a crucial role in cell survival, proliferation and migration and controls the progression of HCC in various ways through regulating the intracellular and extracellular ROS levels of HCC.

P-3 凝固第 XI 因子が引き起こす血管平滑筋細胞のカルシウムシグナル伝達

○平野勝也、劉文華、橋本剛、山下哲生、五十嵐淳介

香川大学医学部自律機能生理学

【目的】 トロンビン、凝固第 VII 因子、第 X 因子は蛋白質分解酵素活性を有し、血液凝固において重要な役割を果たすのみならず、プロテイナーゼ活性化型受容体 (PAR) を介して血管作用を発揮することが報告されている。第 XI 因子は内因性凝固開始機構において重要な役割を果たすセリンプロテイナーゼである。本研究では PAR を介した第 XI 因子の平滑筋作用を明らかにする。

【方法】 ラット胎児大動脈平滑筋細胞 A7r5 を用いて、Fura-2 蛍光測定により細胞質 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 変化を記録した。ウシ活性型第 XI 因子 (FXIa) を Enzyme Research Laboratory 社より購入した。

【結果】 細胞外 Ca^{2+} を除去し 300 nM FXIa を投与すると、小胞体からの Ca^{2+} 放出による一過性の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇 (イオノマイシンが引き起こす $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇の $0.7 \pm 0.2\%$, $n=4$) が引き起こされた。引き続き細胞外 Ca^{2+} 濃度を 2 mM に上昇させると、細胞外からの Ca^{2+} 流入による持続的な $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇 ($29.5 \pm 0.9\%$, $n=4$) が認められた。100 nM 以下の濃度では、FXIa は、 Ca^{2+} 放出を伴わずに、濃度依存性に Ca^{2+} 流入を引き起こした。FXIa による Ca^{2+} 放出も Ca^{2+} 流入も PAR_1 拮抗薬によって完全に阻害された。一方、小胞体 Ca^{2+} ATPase 阻害剤タプシガルギンは、濃度依存性に Ca^{2+} 放出と Ca^{2+} 流入を引き起こし、1 μM で最大値に達した (Ca^{2+} 放出: $43.8 \pm 1.9\%$, Ca^{2+} 流入: $41.1 \pm 1.8\%$, $n=4$)。トロンビンも、 Ca^{2+} 放出と Ca^{2+} 流入を引き起こし、1 unit/mL においてそれぞれ $5.4 \pm 0.1\%$ および $25.9 \pm 1.7\%$ ($n=4$) に達した。 Ca^{2+} 放出の程度に対する Ca^{2+} 流入の程度を比較すると、同程度の Ca^{2+} 流入が引き起こされる際、タプシガルギンおよびトロンビンと比較して FXIa はより小さな Ca^{2+} 放出を引き起こした。FXIa による Ca^{2+} 流入は、L 型 Ca^{2+} チャネル阻害剤ジルチアゼムにより完全に抑制されたが、貯蔵部作動性 Ca^{2+} 流入機構阻害剤 YM-58483 および TRPC3 阻害剤 Pyr3 に抵抗性を示した。これに対し、タプシガルギンによる Ca^{2+} 流入は、ジルチアゼムに対して抵抗性を示し、YM-58483 および Pyr3 によって完全に阻害された。

【結論】 第 XI 因子は、 PAR_1 を介して血管平滑筋細胞に Ca^{2+} シグナルを発生させる。その Ca^{2+} シグナルの発生には L 型 Ca^{2+} チャネルが重要な役割を果たす。第 XI 因子は、同じ PAR_1 のアゴニストであるトロンビンとは異なる機序で Ca^{2+} シグナルを発生させることが示唆される。

P-4 慢性腎不全における尿毒素蓄積が生体内鉄代謝に与える影響の検討

○濱野裕章¹⁾²⁾、池田康将¹⁾、渡邊大晃³⁾、堀ノ内裕也¹⁾、佐藤明穂⁴⁾、大島啓亮¹⁾、石澤有紀¹⁾、石澤啓介²⁾³⁾、土屋浩一郎⁴⁾、玉置俊晃¹⁾

¹⁾徳島大学 大学院医歯薬学研究部 薬理学分野、²⁾徳島大学病院薬剤部、

³⁾徳島大学 大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学分野、

⁴⁾徳島大学 大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学分野

【目的】 慢性腎不全においては鉄代謝恒常性の破綻により鉄利用障害が引き起こされる。ヘプシジンは肝臓で産生される鉄制御ホルモンであるが、CRF 患者において血中ヘプシジン濃度は増加しており、鉄代謝異常に関与すると考えられる。一方、CRF の進行に伴う尿毒素蓄積は酸化ストレスや炎症の原因となり、腎不全の更なる悪化や心血管臓器障害を引き起こすことが知られているものの、尿毒素と鉄代謝の関与は不明である。本研究では、慢性腎不全における尿毒素蓄積と生体内鉄代謝の関連について検討を行った。

【方法】 培養肝細胞 HepG2 を用いた *in vitro* 解析とアデニン誘導性腎不全マウスモデルを用いた *in vivo* 解析を行った。*in vitro* 解析では、尿毒素の一つであるインドキシル硫酸 (IS) で刺激を行いヘプシジン発現変化とその機序について検討した。また腎不全マウスの肝臓ヘプシジン発現、血中ヘプシジン濃度ならびに各臓器における鉄濃度に変化があるか、また尿毒素吸着薬 AST-120 によってそれらの変化が改善するかを調べた。

【結果】 HepG2 への IS 刺激は濃度依存性にヘプシジン発現を増加させ、培養上清へのヘプシジン分泌も増加させた。また IS の核内受容体であるアリルハイドロカーボン受容体 (AhR) の阻害によって、IS によるヘプシジン発現増加は抑制された。加えて、抗酸化剤 tempol によって IS によるヘプシジン発現は抑制された。アデニン誘導性腎不全マウスによる検討では、肝臓ヘプシジン発現ならびに血中ヘプシジン濃度は増加し、脾臓と骨格筋の鉄量が増加した。AST-120 投与によりヘプシジン増加と臓器鉄量変化は抑制された。

【結論】 CRF における尿毒素蓄積は、AhR および酸化ストレスを介したヘプシジン増加により鉄代謝変化に関与すること、尿毒素除去はヘプシジン増加を抑制して鉄代謝変化を是正できる可能性が示唆された。

P-5 身体運動時に生じる骨格筋代謝状態の変化における、中枢を介した調節機構の意義

○宮本理人¹⁾、友川剛己¹⁾、松田裕樹¹⁾、山根萌¹⁾、服部真奈¹⁾、大西伶奈¹⁾、池田康将²⁾、玉置俊晃²⁾、土屋浩一郎¹⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野、

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

適度な運動習慣は心血管系を中心に、様々な循環器障害の予防、治療に有益であることが知られている。身体運動の効果は糖尿病をはじめとする代謝疾患に対しても顕著であり、運動療法は幅広い疾患の予防、治療のために臨床的にも活用されている。

近年の多くの研究により、運動療法における骨格筋 AMPK の重要性が報告されてきた。我々も最近、メタボローム解析の技術を用い、AMPK が筋収縮時の代謝状態の変化をきわめて広範囲にわたり制御していることを解明するなど、収縮筋における AMPK 活性化の重要性を示してきた。

一方、我々はレプチンが中枢作用を介して肝臓など末梢組織での AMPK 活性を制御していることなどを報告し、末梢組織 AMPK を介した中枢性の代謝制御機構の存在を明らかにしてきた。そこで今回我々は身体運動時の骨格筋代謝状態変化における中枢性シグナルの関与の可能性を ddY マウスにて AMPK 活性を指標として検討した。

流水プールによる水泳運動負荷は腓腹筋などの骨格筋組織にて AMPK を $\alpha 2$ アイソフォーム特異的に活性化したが、MSG 誘導性視床下部障害モデルマウスではこの運動負荷による AMPK 活性化の度合いは非常に減弱していた。さらに、正常マウスにおける水泳運動時の骨格筋 AMPK 活性化はグアナチジンを用いた化学的交感神経除神経により抑制された。また、 β ブロッカーの前投与はこの AMPK 活性化作用に影響しなかったが、水泳による AMPK 活性化は $\alpha 1$ ブロッカー前投与により抑制された。

よって、身体運動時に生じる骨格筋 AMPK 活性化には収縮筋における局所的な ATP 消費だけではなく、視床下部-交感神経系を介した間接的な作用も関与しており、この中枢性シグナルは骨格筋や全身の代謝改善にも寄与していると考えられる。

P-6 ジャボチカバ葉抽出物中アポトーシス誘導物質の探索

○木村碧樹、城間博紹、池松真也

国立沖縄工業高等専門学校生物資源工学科

【背景・目的】 癌で特異的に発現している MK は、アポトーシスを抑制し、癌の発生や進展に関与している。また、予後の悪い神経芽腫患者の血漿中の MK の発現量は高く、予後の良い患者の血漿中の発現量は低い傾向にあることが確認されている。癌に有効な薬剤を探索するため、先行研究では、沖縄の亜熱帯性生物資源から株化された神経芽腫細胞の抗腫瘍活性作用をもつ成分をスクリーニングし、ジャボチカバ葉のエタノール抽出液に可能性を見出した。本研究では癌細胞に対するジャボチカバ葉エタノール抽出液の抗腫瘍活性の評価を行うことを目的とした。

【実験方法】 抗腫瘍活性の評価として、ヒト神経芽腫株化細胞の一種である SK-N-SH 細胞を使用し、細胞にジャボチカバ葉エタノール抽出液を希釈し濃度を変えて添加し、(1):細胞増殖能、(2):アポトーシスの確認、(3):物質の探索を行った。

(1)細胞増殖能試験

抽出液添加から24時間後、48時間後の細胞で WST-1 assay を行い、細胞増殖能を評価した。

(2)TUNEL 染色によるアポトーシスの確認

カバーガラスに播種した細胞に抽出液を添加し、24時間後に TUNEL 染色を行い、目視による評価を行った。

(3)分子量分画や酵素処理などによる物質の探索

分子量によってサンプルを分画することで活性物質の大まかなサイズを予測した。また、プロテアーゼ処理などの酵素処理を行うことで活性物質を絞り込んだ。

【結果・考察】 抽出液を希釈し濃度を変えて SK-N-SH 細胞に添加し、WST-1 Assay を行ったところ、1%の抽出液で Actinomycin D 0.1% 溶液と同様程度の細胞が死滅することを確認した。また、TUNEL 染色によるアポトーシスの確認で緑色の蛍光を示し、アポトーシスが引き起こされたと考えられるデータが得られた。抽出液の分子量分画では 50kDa 以下の分画において、50kDa 以上の分画・未処理のサンプルよりも高い抗腫瘍活性が確認できた。以上から、50 k Da 以下の物質が限定的にアポトーシス誘導を引き起こすと考えられた。

P-7 高血糖刺激はヒト近位尿細管細胞のアンジオテンシノーゲンの発現増加を hepatocyte nuclear factor-5 を介して生じる

○西山成、柴山弓季、小堀浩幸、ワンジュワン
香川大学医学部薬理学

【目的】 以前より我々は、血糖の上昇が近位尿細管細胞のアンジオテンシノーゲンの発現を亢進し、これが腎臓内のレニン・アンジオテンシン系を活性化して、糖尿病性腎症の病態に関与していると提唱している。本研究は、ヒト近位尿細管細胞において、高血糖がアンジオテンシノーゲン発現を増加させる glucose-responsive transcriptional factor を同定することを目的とした。

【方法】 実験は培養ヒト近位尿細管 HK-2 細胞に対して 15 mM の高グルコース刺激を行い、正常の 5.5 mM グルコースと比較して行った。アンジオテンシノーゲンの遺伝子とタンパク発現を、それぞれ real-time PCR と ELISA で測定した。アンジオテンシノーゲンにおけるプロモーターの DNA 配列 (AGT_{-4358/+122}) をクローンし、5' 側から複数 deletion mutant した部位特異的変異を導入して、dual luciferase assay でヒトアンジオテンシノーゲンの promoter activity を測定した。

【結果】 高グルコース刺激は、アンジオテンシノーゲン発現を遺伝子、タンパクレベルで増加させた。複数 deletion mutant した部位特異的変異を導入してヒトアンジオテンシノーゲンの promoter activity を測定した結果より、Hepatocyte nuclear factor (HNF)-5 が glucose-responsive transcriptional factors であることが疑われたので、その変異を導入すると、アンジオテンシノーゲンの promoter activity が低下した。また、この時にアンジオテンシノーゲンの promoter 部位に対する HNF-5 の結合が低下していることを確認した。

【結論】 高血糖状態では、HNF-5 を介してヒト近位尿細管細胞のアンジオテンシノーゲン発現が亢進するものと考えられた。

P-8 毛細血管周細胞由来の幹細胞は血管を構築する幹細胞である

○吉田有里¹⁾²⁾、川辺淳一¹⁾、鹿原真樹¹⁾、鹿野耕平³⁾、早坂太希³⁾、齊藤幸裕²⁾、簗島暁帆³⁾、
島村浩平³⁾、西村正人³⁾、青沼達也³⁾、竹原有史¹⁾、長谷部直幸³⁾

¹⁾旭川医科大学血管再生先端医療開発講座、²⁾旭川医科大学外科学講座血管呼吸腫瘍病態外科学分野、

³⁾旭川医科大学内科学講座循環呼吸神経病態内科学分野

【目的】 骨髄由来の内皮前駆細胞 (EPCs) は、末梢虚血組織における血管新生に関わるが、名称のごとく血管構成細胞になることは稀で、真の血管細胞を供給する「血管前駆 (幹) 細胞」については不明である。我々は、末梢組織毛細血管の周細胞の一部に多分化能をもつ細胞を見出した。本研究では、同細胞の血管新生における機能および病態での役割を検討した。

【方法・結果】 毛細血管由来の不活化周細胞 (PCs) 株の中から多分化能をもつ PCs 株ライブラリーを用いた網羅解析により、同細胞の特異的マーカーを同定した。同マーカーにより末梢組織 (皮下脂肪など) の PCs から、毛細血管幹細胞 (Capillary stem cells, CapSCs) を分離した。CapSCs は、Sphere 形成能、間葉系あるいは神経系幹細胞 (MSCs or NSCs) 様の多分化能を有していた。CapSCs の血管新生能を確認するため、VEGF 存在下での 3D ゲル内培養をしたところ、一部は CD31, vWF 発現内皮細胞 (ECs) に分化してチューブ形成し、一部は PCs として EC チューブの周囲に付着し、毛細血管様構造を形成した。下肢虚血マウスモデルにおいて、蛍光発光 CapSCs を導入すると、対照 MSCs、PCs に比べ虚血組織の還流改善速度が有意に増加した。同組織において著明な血管新生促進が認められ、その一部は導入した CapSCs で構成されていた。

【結論】 毛細血管の周細胞より分離された CapSCs は、自らで ECs/PCs で構成される脈管の最小単位 = 毛細血管を構築することができ、虚血組織において血管構成細胞として血管新生、虚血改善に寄与すると考えられた。CapSCs は、再生医療への応用や、血管新生や血管リモデリングにおける病態解明のための研究標的として有用である。

P-9 ANPの腫瘍血管制御による新しい癌治療戦略

○野尻崇¹⁾、徳留健¹⁾、西村博仁¹⁾、大谷健太郎²⁾、三浦浩一¹⁾、細田洋司²⁾、日野純¹⁾、宮里幹也¹⁾、寒川賢治¹⁾

¹⁾国立循環器病研究センター研究所 生化学部、²⁾国立循環器病研究センター研究所 再生医療部

【背景】我々は、肺癌手術の際、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）を投与することにより、術後急性期合併症だけでなく術後再発を抑制できることを示した。本メカニズムとして、ANPの血管保護作用による癌細胞接着抑制効果について報告した。今回、ANPの抗癌剤治療への臨床応用の可能性について検討した。【目的】抗癌剤+ANP併用治療の安全性及び有用性についてマウスモデルで検討し、前向き臨床研究へ橋渡しすること。

【方法・結果及び考察】まず、シスプラチン（CDDP）誘発急性腎障害及び骨髄障害モデルマウスを作製したところ、ANP投与により腎障害及び骨髄抑制が有意に軽減され、強い臓器保護作用が発揮されることを確認した。続いて、4T1乳癌及びルイス肺癌（LLC）同所移植モデルマウスに対して、ANP+CDDP投与を行ったところ、CDDP単独と比較して、腫瘍縮小作用の増強効果が認められた。

LLC同所移植マウスに対して、血管造影を行ったところ、対照マウスでは、造影剤が腫瘍内部に入らず、腫瘍周囲組織への漏出が多数観察されたが、ANP投与群では、腫瘍中心部まで造影剤が行き届くことを確認した。実際に腫瘍内プラチナ濃度を測定すると、ANP投与群では、対照群と比較して有意に高値であった。

【まとめ】ANPは、抗癌剤との組み合わせにより、副作用を軽減し、かつ、腫瘍血管制御によって、腫瘍内抗癌剤濃度を高め、抗腫瘍効果を増強でき、抗癌剤の理想的な併用薬となる可能性がある。

P-10 Electrophysiological effect of YM-244769, a novel Na⁺/Ca²⁺ exchange inhibitor, in cardiac ventricular myocytes

○Yasuhide Watanabe¹⁾, Kanna Yamashita¹⁾, Satomi Kita²⁾, Toshiki Yamada²⁾, Shintaro Yamamoto²⁾, Takahiro Iwamoto²⁾, Junko Kimura³⁾

¹⁾Division of Pharmacological Science, Department of Health Science, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan, ²⁾Department of Pharmacology, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan and ³⁾Department of Pharmacology, School of Medicine, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan.

Background.

Iwamoto and Kita (2006) reported that YM-244769, (N-(3-aminobenzyl)-6-[4-[(3-fluorobenzyl)oxy]phenoxy]nicotinamide) is a new potent and selective NCX inhibitor by using various cells transfected with NCX with ⁴⁵Ca²⁺ fluorescent technique. However, the electrophysiological study of YM-244769 on NCX1 has not been performed in mammalian heart.

Methods.

We examined the effects of YM-244769 on NCX current (I_{NCX}) in single cardiac ventricular myocytes of guinea pig by using the whole-cell voltage-clamp technique.

Results.

YM-244769 suppressed the bi-directional I_{NCX} in a concentration-dependent manner. The IC₅₀ values of YM-244769 for the bi-directional outward and inward I_{NCX} were both about 0.1 μM. YM-244769 suppressed the uni-directional outward I_{NCX} (Ca²⁺ entry mode) with the IC₅₀ value of 0.05 μM. The effect on the unidirectional inward I_{NCX} (Ca²⁺ exit mode) was less potent, because 10 μM YM-244769 inhibited it only by about 50%. At 5 mM intracellular Na⁺ concentration, YM-244769 suppressed I_{NCX} more potentially than it did at 0 mM [Na⁺]_i. Intracellular application of trypsin via the pipette solution did not change the blocking effect of YM-244769. YM-244769 at 1 μM inhibited I_{Na}, I_{Ca}, I_{K1}, I_{SS}, and I_{to} by about 5 %, respectively.

Conclusions.

YM244769 inhibits the Ca²⁺ entry mode of NCX more potently than the Ca²⁺ exit mode. The inhibition of YM-244769 is [Na⁺]_i dependent and trypsin-insensitive. These characteristics are similar to those of other benzyloxyphenyl derivative NCX inhibitors; e.g. KB-R7943, SEA0400 and SN-6. The potency of YM-244769 as NCX1 inhibitor is higher than those of KB-R7943 and SN-6, and is similar to that of SEA0400.

P-11 Enhanced effect of nicorandil on $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger function via guanylate cyclase in guinea pig cardiac myocytes

○Yasuhide Watanabe¹⁾, Jia-zhang Wei²⁾, Kazuhiko Takeuchi²⁾, Kanna Yamashita¹⁾, Miyuki Tashiro¹⁾, Satomi Kita³⁾, Takahiro Iwamoto³⁾, Hiroshi Watanabe²⁾ and Junko Kimura⁴⁾

¹⁾Division of Pharmacological Science, Department of Health Science, ²⁾Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu, Japan,

³⁾Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka, Japan and

⁴⁾Department of Pharmacology, Fukushima Medical University, Fukushima, Japan

Background.

Nicorandil, an ATP-sensitive (KATP) channel opener and hybrid of nitrate generator, is used clinically for the treatment of angina pectoris. This agent has been reported to exert anti-arrhythmic actions by abolishing both triggered activity and spontaneous automaticity *in vitro* study. It is well known that delayed afterdepolarization (DAD) is caused by the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange current (I_{NCX}). In this study we investigated the effect of nicorandil on cardiac $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX1).

Methods.

We used the whole-cell patch-clamp technique and Fura-2/AM (Ca^{2+} -indicator) method to investigate the effect of nicorandil on I_{NCX} in isolated guinea pig ventricular myocytes and CCL39 fibroblast cells expressing dog cardiac $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (NCX1).

Results.

Nicorandil enhanced I_{NCX} in a concentration-dependent manner. The EC_{50} values were 15.0 μM and 8.7 μM for the outward and inward components of the I_{NCX} , respectively. Eight-Br-cGMP, a membrane permeable analog of guanosine 3':5'-cyclic monophosphate (cGMP) enhanced I_{NCX} . ODQ, a guanylate cyclase (GC) inhibitor (10 μM) completely abolished the nicorandil induced I_{NCX} . Nicorandil increased I_{NCX} in the CCL39 cells expressing wild type NCX1, but did not affect in NCX1 mutant without a long intracellular loop between transmembrane segments (TMS) 5 and 6. DADs induced by electrical stimulation with ouabain protected in the presence of 100 μM nicorandil in isolated guinea pig cardiac ventricular myocytes.

Conclusions.

Nicorandil enhanced the function of NCX1 via GC, and this may partially contribute to the cardioprotection of nicorandil by the mechanisms of both shortening action potential duration (APD) and accelerating Ca^{2+} exit mode via NCX1.

P-12 ギャップ結合タンパク質ベータ4(GJB4)は、心肥大および心不全において重要な働きを担う

○岡本隆二¹⁾、後藤至¹⁾、西村有平²⁾、橋詰令太郎³⁾、土肥薫¹⁾、山田典一¹⁾、田中利男²⁾⁴⁾、伊藤正明¹⁾

¹⁾三重大学医学部附属病院 循環器腎臓内科、

²⁾三重大学大学院医学系研究科 薬理ゲノミクス・オミックス創薬、

³⁾同医学系研究科 修復再生病理学、⁴⁾同医学系研究科 産学官連携講座

背景：拡張相肥大型心筋症は、心移植の2大原因疾患の1つで、その発症機序を解明することは重要である。またギャップ結合タンパク質ベータ4 (GJB4あるいはコネキシ30.3(Cx30.3))は皮膚の線維芽細胞や筋芽細胞などに発現しているが、心臓において重要な働きを担うかどうかは不明である。

方法：最近我々はいとこ婚により拡張相肥大型心筋症を呈し、心臓移植に至った家族性肥大型心筋症の家系を経験した。次世代シーケンサーを用いて、全エクソームシーケンスを行い、両親がヘテロ、患者がホモの原因遺伝子の解析を行なった。GJB4ノックアウト・ゼブラフィッシュを作成し、心機能を解析した。またマウスやラットを用いて心筋梗塞、薬剤刺激性心肥大、アドリアマイシン心筋症、肺高血圧症モデルをそれぞれ作成し、心臓におけるGJB4の発現を検討した。

結果：10%を越える比較的高頻度の変異を除くと、34の候補遺伝子が判明した。その中で、GJB4が心筋と関係しうる分子と考えられた。変異GJB4(E204A)のPolyphen2スコアは1.0で、GJB4の機能低下が推定された。GJB4欠失ゼブラフィッシュは、著明な心内腔の狭小化および心機能低下を示した。正常なラットやマウスの心臓にはGJB4は発現していないが、それぞれの疾患モデルにおいて、GJB4の発現を認めた。

結論：GJB4は心肥大および心不全において、重要な働きを担うことが示唆された。

P-13 盲腸結紮穿孔誘発性敗血症マウスでの炎症性心筋障害におけるカテコラミン反応性低下の機序

○酒井麻里¹⁾²⁾、鈴木登紀子¹⁾、富田賢吾¹⁾、山下重幸¹⁾²⁾、芳村直樹²⁾、服部裕一¹⁾

¹⁾富山大学大学院 医学薬学研究部分子医科薬理学講座

²⁾富山大学大学院 医学薬学研究部循環呼吸器総合外科学講座

敗血症性心筋症は1981年に初めて報告されており、敗血症早期より心臓が機能的、構造的に障害されていることは知られている。この心機能障害は敗血症の予後を左右する重要な因子となっているが、未だ詳細な発症機序は十分に解明されておらず、有効な治療法も存在しない。Surviving Sepsis Guidelinesで限定的に推奨されている強心薬はアドレナリン β 1受容体選択的アゴニストであるドブタミンのみであるが、この推奨は確定的証拠に基づいたものではない。

今回我々は、8-10週齢のBALB/C雄性マウスを用い、盲腸結紮穿孔 (cecal ligation and puncture; CLP) により誘発した敗血症マウスを作製し、心機能障害とその発症機序、カテコラミン反応性につき検討した。はじめにCLPマウスの心臓における炎症の有無につき評価した。定量的PCR法により心臓のIL-6、IL-1 β 、MCP-1、TNF α のmRNA発現を解析したところ、開腹のみ行ったSham群と比較しいずれもCLP群で有意に上昇していた。また、心組織のミエロペルオキシダーゼ染色ではCLP群で有意に陽性細胞数の増加を認めた。心筋傷害の指標である血漿トロポニンI濃度や血漿ノルアドレナリン濃度もCLP群で有意に上昇していた。次に小動物用超音波イメージング装置を用いin vivoで心機能を評価した。十分な皮下補液下では左室内径短縮率 (FS)、左室駆出率 (EF)、一回拍出量 (SV)、心拍出量 (CO) はいずれもShamとCLP群間で差を認めなかったが、カテコラミン反応性については0.01 mg/kgのドブタミン投与においてはSham群でFS、EFは上昇したが、CLP群においては変化を認めなかった。より高用量である0.05 mg/kgのドブタミン投与ではCLP群においてもFS、EFの有意な上昇を認めたものの、Sham群と比しその反応性は低下していた。一方、ホスホジエステラーゼ (PDE) III阻害薬であるミルリノン投与では両群とも同様にFS、EFは有意に上昇が見られた。 β 1アドレナリン受容体-Gs-アデニル酸シクラーゼ-cAMP経路の検討においては β 1受容体、Gs、Gi、Gqの α -サブユニットのmRNA、タンパク質発現のいずれもShamとCLP群間で有意な変化を認めなかった。一方、血漿cAMP濃度はドブタミン投与によりSham群で有意に上昇するのに対し、CLP群では変化を認めなかった。ミルリノン投与ではSham群と同様にCLP群でも有意にcAMP濃度が上昇した。このcAMPを5'-AMPへ分解する酵素であるPDEについてはPDE4のmRNA及びタンパク質発現がCLP群で有意に上昇していた。

以上より、敗血症マウスの心臓において左心機能の低下や心形態に変化を認めなくとも、炎症応答は誘導されており、カテコラミン反応性の低下を惹起することが示唆された。また、カテコラミン反応性の低下の機序にはCLPの心臓におけるPDE発現制御が関与している可能性がある。

P-14 アンジオテンシン2刺激でのマウスの胸部大動脈解離および胸部大動脈瘤モデルにおけるSmall GTP-binding Protein GDP Dissociation Stimulatorの保護的な役割

○野木正道、佐藤公雄、工藤俊、大村淳一、菊地順裕、佐藤大樹、砂村慎一郎、黒澤亮、大槻知広、沼野和彦、鈴木康太、下川宏明

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

背景：胸部大動脈解離および大動脈瘤は致死的な疾患である。スタチンが胸部大動脈瘤を改善する可能性が示唆されているが、依然として分かっていないことも多い。私たちの過去の研究で、small GTP-binding protein GDP dissociation stimulator (SmgGDS) がスタチンの多面的作用を仲介することを示しており、SmgGDSの大動脈解離および大動脈瘤における役割を検討する。

方法と結果：大動脈瘤におけるSmgGDSの役割を調べるため、Apoe^{-/-}とApoe^{-/-}SmgGDS^{+/-} (DKO) マウスに対し4週間アンジオテンシン2 (AngII, 1000ng/min/kg) 刺激を与えた。その間、AngII刺激から0日、7日、14日、21日、28日後に超音波検査にて上行大動脈、弓部大動脈、下行大動脈、腹部大動脈それぞれの大動脈径の測定を行った。その結果、DKOマウスではApoe^{-/-}マウスと比較し、上行大動脈径が有意に拡大していた (1.70 $\pm$ 0.13 vs. 1.40 $\pm$ 0.03mm, P<0.05, n=14)。また、フォロー中Apoe^{-/-}マウスは胸部大動脈瘤の破裂で死亡しなかったのに対し、36%のDKOマウスが胸部大動脈瘤の破裂で死亡した。一方、腹部大動脈瘤の破裂による死亡や、腹部大動脈瘤の形成率 (いずれのマウスにおいても75%) には差がなかった。組織学的評価ではDKOマウスにおいて、AngII刺激後3日という早期に胸部大動脈において偽腔を認める大きな動脈解離が認められた。次に、機序解明のため、Apoe^{-/-}とDKOマウスそれぞれの胸部大動脈より、血管平滑筋細胞を初代培養し、各種検討を行った。ウェスタンブロットによる蛋白の評価では、DKOマウス由来の血管平滑筋細胞においてJNKのリン酸化、Rac1の発現が亢進しており、TGF- β 1の発現は低下していた。また、炎症や活性酸素をコントロールしているNrf2の発現がDKOマウス由来の細胞ではAngII刺激後に低下していた。実際、DHE染色による組織評価を行ったところ、AngII刺激後のDKOマウスの胸部大動脈において、活性酸素の産生が亢進していた。また、RT-PCRによるmRNAの評価では、DKOマウス由来の細胞でMMP-2、MMP-9の発現が亢進していた。

結論：SmgGDSは胸部大動脈解離および動脈瘤の発生に重要な役割を果たしており、新たな治療標的となる可能性がある。

P-15 マウスの圧負荷心不全モデルにおける ROCK1 による心機能維持機構

○砂村慎一郎、佐藤公雄、鈴木康太、工藤俊、大村淳一、菊地順裕、佐藤大樹、黒澤亮、野木正道、大槻知広、沼野和彦、下川宏明

東北大学大学院医学系研究科循環器内科

背景：心不全は全ての心疾患の終末的な病態であり、その生命予後は極めて悪いことが知られている。Rho-kinase は心血管病の進展において重要な役割を果たしていることが示唆されている。しかしながら、Rho-kinase の2つのアイソフォームである、ROCK1 と ROCK2 の心肥大と心不全の進展における役割の違いに関しては十分に解明されていない。

方法と結果：心筋における ROCK1 の役割を解明するために Cre-loxP システムを用いて、新たに心筋特異的 ROCK1-KO マウスを作成した。WT マウスと ROCK1-KO マウスに対して、横行大動脈縮窄術（TAC）を施行し、4週後に超音波検査を用いた心機能の評価を行った。その結果、ROCK1-KO マウスは WT マウスと比較して、左室拡張末期径の拡大と左室収縮不全の進行を認めた（ $n=8$, $P<0.05$ ）。ROCK1-KO マウスは WT マウスと比較して、TAC 後7日では有意な生存率の改善を認めたが、TAC 後慢性期にかけて、ROCK1-KO マウスは死亡率の上昇を認めた。組織学的評価では、TAC 後4週において、心臓の線維化に関して差は認めなかったが、ROCK1-KO マウスでは WT マウスと比較して、心重量の増加（ $n=8$, $P<0.05$ ）と心肥大マーカーである *nppa* の発現亢進（ $n=10$, $P<0.05$ ）を認めた。TAC 後4週の心臓の蛋白発現解析では、ROCK1-KO マウスでは WT マウスと比較して、ROCK1 の発現低下（ $n=10$, $P<0.05$ ）を認めたが、もう1つのアイソフォームである ROCK2 と、その上流である RhoA の発現に関しては、差を認めなかった。また、ROCK1-KO マウスでは WT マウスと比較して、Akt のリン酸化の亢進を認めた（ $n=10$, $P<0.05$ ）。更に、TAC 後4週の心臓の mRNA 発現解析では、ROCK1-KO マウスでは WT マウスと比較して、酸化ストレスマーカーである *nox4* の発現亢進を認めた（ $n=10$, $P<0.05$ ）。実際、DHE 染色を用いた組織学的評価を行ったところ、ROCK1-KO マウスの TAC 後4週の心臓において、活性酸素の産生が亢進していた。

結論：心筋における ROCK1 は、圧負荷に対する心機能維持において、重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

P-16 新規血管新生因子 Ninjurin1 は、内皮と周細胞相互作用を介して血管成熟化を促し、虚血組織での血流回復に重要な役割をもつ

○蓑島暁帆¹⁾、川辺淳一²⁾、松木孝樹¹⁾、齊藤幸裕³⁾、早坂太希¹⁾、吉田有里⁴⁾、鹿原真樹¹⁾、島村浩平¹⁾、西村正人¹⁾、青沼達也¹⁾、竹原有史²⁾、長谷部直幸¹⁾

¹⁾旭川医科大学内科学講座循環呼吸神経病態内科学分野、²⁾旭川医科大学血管再生先端医療開発講座、

³⁾旭川医科大学血管外科、⁴⁾旭川医科大学心臓外科

【目的】血管周細胞（PCs）は、血管新生初期には、内皮チューブから剥がれ、パラクライン作用により内皮増殖（ECs）を促進させるが、やがて内皮チューブに接着し、血管壁を安定化させ、機能的な成熟血管を形成する。我々は、マウス毛細血管由来細胞株を用いて、新生血管内皮に接着する PCs 内で変化する遺伝子群の中から接着因子である Ninjurin1（Ninjl）に着目。Ninjl は、PCs のパラクライン作用を抑制し ECs 増殖を抑制することを見出した。Ninjl の血管新生における役割を解明するために、PCs 特異的に Ninjl 遺伝子を欠損させるマウスにおける下肢虚血モデルを用いて解析した。

【結果】ECs チューブと PCs との接合や血管新生を、それぞれ細胞クラスターアッセイや 3D ゲル培養で評価した。特異的 siRNA により PCs 内の Ninjl 発現を抑制すると、ECs と PCs との結合が抑制され、ECs チューブと PCs からなる毛細血管様の成熟血管構造の形成が著明に抑制された。マウス下肢虚血モデルにおいて、虚血骨格筋組織において Ninjl が亢進した。NG2-CreER x Ninjl-flox P マウスを用いて、NG2 陽性 PCs 特異的に Ninjl をノックアウト誘導させると、下肢虚血回復度が著明に低下した。Ninjl 発現低下した虚血組織において、対象虚血組織にくらべ CD31 陽性微小血管数の増加程度は変わらないが、その中で血液循環を伴う機能的成熟血管の割合は有意に低下していた。

【結論】以上の結果から、Ninjl は PCs のパラクライン作用を抑制し ECs 増殖を抑制し、また、ECs との接合を促進し安定した血管壁を形成させる。結果として、虚血組織において新生した幼若血管から機能的な成熟血管形成に移行し、組織還流改善に重要な役割をもつことが示唆された。

P-17 脳内アミノペプチダーゼAはAT1受容体、B2受容体を介して血圧を上昇させる

○中村卓人、山里正演、大屋祐輔

琉球大学医学研究科循環器・腎臓・神経内科学講座

【背景】アミノペプチダーゼA (APA) はアンジオテンシンII (Ang II) をはじめとした様々なペプチドの分解酵素として知られている。高血圧動物において中枢神経系におけるAPA活性が亢進しており、その抑制が血圧を低下させる可能性が報告されており、その機序にはレニン-アンジオテンシン系 (RAS) が関与しているとされる。しかし、Ang II以外のペプチドがAPAにより分解される事が血圧に対してどう作用するかは不明である。今回、APAにより代謝され、血圧を上昇させると予想されるアンジオテンシンおよびブラジキニンターゲットとして、以下の実験を行った。

【方法】11-14週齢の雄性WKY/Izmを用いた。脳室内投与用のガイド針および大腿動脈に血圧測定用のカテーテルを挿入する手術を行い、48時間の安静後に以下の実験を行い、無麻酔、無拘束下で血圧を測定した。1. APA 400 ng, 800 ng を脳室内に投与し、血圧を記録した。2. アンジオテンシンII受容体 type 1 (AT1) 阻害薬テルミサルタン80 μ g脳室内前投与30分後にAPA 800 ng を脳室内投与し、血圧を記録した。3. アミノペプチダーゼ阻害薬アマスタチン 800 nmol 脳室内前投与30分後にAPA 800 ng を脳室内投与し、血圧を記録した。3. ブラジキニン B2 受容体阻害薬HOE-140 1 nmol 脳室内前投与30分後にAPA 800 ng を脳室内投与し、血圧を記録した。

【結果】1. APA 400 ng 脳室内投与で 15.5 ± 4.7 mmHg, 800 ng 脳室内投与で 28.2 ± 2.5 mmHg と用量依存性の昇圧を認めた。2. テルミサルタン前投与後のAPA 800 ng 脳室内投与は 10.4 ± 3.2 mmHg の昇圧を認めた。3. アマスタチン前投与後のAPA 800 ng 脳室内投与は 11.1 ± 3.5 mmHg の昇圧を認めた。4. HOE-140 前投与後のAPA 800 ng 脳室内投与は 16.9 ± 5.9 mmHg の昇圧を認めた。

【結論】脳内APAはその活性亢進により血圧を上昇させる。また、その昇圧にAT1受容体、B2受容体を介した機序が関与する。

P-18 Angiotensin II誘発性血管リモデリングに対するfebuxostatの効果

○今西正樹¹⁾、田中恭平²⁾、生藤来希²⁾、座間味義人¹⁾²⁾、武智研志³⁾、堀ノ内裕也⁴⁾、石澤有紀⁴⁾、池田康将⁴⁾、藤野裕道⁵⁾、土屋浩一郎⁶⁾、玉置俊晃⁴⁾、石澤啓介¹⁾²⁾

¹⁾徳島大学病院薬剤部、²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床薬理学、

³⁾徳島大学病院臨床試験管理センター、⁴⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学、

⁵⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部分子情報薬理学、

⁶⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学

【目的】Xanthine oxidase (XO) 阻害剤であるfebuxostat (FEB) は臨床において頻用される高尿酸血症治療薬である。尿酸は腎障害や血管内皮傷害に寄与することが報告されており、FEBは心腎血管障害を抑制する可能性が考えられる。また、XOは尿酸と同時に過酸化水素を生成させるため、XO阻害剤は抗酸化作用も持つと考えられている。本研究では、血管リモデリング形成に対してXOが寄与するメカニズムやFEBの効果について明らかにするため、angiotensin II (Ang II) 誘発性血管リモデリングマウスモデルを用いて検討を行った。

【方法】血管リモデリングはAng IIを充填した浸透圧ポンプをマウスの皮下に埋め込み、2.0 mg/kg/dayにて2週間持続投与することにより惹起させた。FEBは10 mg/kg/dayの投与量にて毎日経口投与した。血管壁中膜肥厚や血管線維化はEVG染色により評価した。マクロファージの染色はF4/80蛍光免疫染色により評価した。細胞実験ではラット大動脈血管平滑筋細胞を用い、細胞増殖はMTT法により評価した。各種リン酸化タンパク発現はウエスタンブロットにより評価した。

【成績・結論】Ang IIにより大動脈の血管壁中膜肥厚および血管周囲の線維化が認められたが、FEBは血管中膜肥厚には影響せず血管周囲の線維化を抑制した。Ang IIによる血管へのマクロファージの浸潤はFEBにより抑制される傾向が認められた。細胞培養系においてAng II 1 μ M刺激により上昇した細胞増殖活性はFEB (100 nM) の処置により抑制されなかった。FEBの処置はAng II刺激によるERKのリン酸化の亢進に影響しなかった。

以上の結果より、FEBはAng II誘発性血管リモデリングにおける線維化を抑制することが示唆された。

P-19 Critical and Diverse *In Vivo* Roles of Apoptosis Signal-regulating Kinase 1 in Animal Models of Atherosclerosis and Cholestatic Liver Injury

○Sohsuke Yamada and Akihide Tanimoto

Department of Pathology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima 890-8544, Japan

Apoptosis plays pivotal *in vivo* roles in not only vital processes, such as cell turnover and embryonic development, but also various inflammatory disorders. However, the role of apoptosis by vascular and hepatic cells in the respective progression of atherosclerosis and liver injury remains controversial. Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) is a mitogen-activated protein kinase kinase kinase family member that is activated through distinct mechanisms in response to various cytotoxic stressors. ASK1, ubiquitously expressed, is situated in an important upstream position for many signal transduction pathways, which subsequently induce inflammation and/or apoptosis. Our serial *in vivo* studies have uniquely reported that the expression of phosphorylated ASK1 is variably seen in atherosclerotic lesions or bile-duct-ligation (BDL)-induced injury livers. In mice genetically deficient of *ASK1* (*ASK1*^{-/-}), activated ASK1 signaling accelerates high-cholesterol-diet-induced necrotic lipid core formation by inducing macrophage apoptosis and enhances ligation injury-induced vascular remodeling via pro-inflammatory reactions and by stimulating apoptosis of smooth muscle cells. In contrast, in models of BDL-induced cholestatic liver injury, the pathogenic roles of ASK1-mediated early necro-inflammation, but not apoptosis, and the proliferation of hepatocytes and cholangiocytes are crucial in subsequent peribiliary fibrosis/fibrogenesis. These animal models of acute to chronic inflammatory diseases show that stimulated ASK1 signaling critically and diversely regulates not only hypercholesterolemia-induced atherosclerosis and injury-induced arteriosclerosis, but also the acute and subacute-to-chronic phase of BDL-induced cholestasis. We herein review the diverse, key *in vivo* roles of ASK1 signaling in the pathogenesis of inflammatory disorders closely related to metabolic syndrome.

P-20 Critical *In Vivo* Roles of Histamine and Histamine Receptor Signaling in Animal Models of Metabolic Syndrome

○Sohsuke Yamada, Xin Guo and Akihide Tanimoto

Department of Pathology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University, Kagoshima 890-8544, Japan.

Histamine, a classic low-molecular-weight amine, is synthesized from L-histidine by histidine decarboxylase (HDC), and histamine-specific receptors (HRs) are essential for its actions. Our serial *in vivo* studies have uniquely reported that expression of histamine/HRs is variably identified in atherosclerotic lesions, and that *HDC*-gene knockout mice without histamine/HRs signaling show a marked reduction of atherosclerotic progression. These data have convinced us that histamine plays a pivotal role in the pathogenesis of atherosclerosis. Among four subclasses of HRs, the expression profile of the main receptors (H1/2R) has been shown to be switched from H2R to H1R during monocyte to macrophage differentiation, and H1R is also predominant in smooth muscle and endothelial cells of atheromatous plaque. Using various animal models of *H1/2R*-gene knockout mice, H1R and H2R were found to reciprocally but critically regulate not only hypercholesterolemia-induced atherosclerosis and injury-induced arteriosclerosis, but also hyperlipidemia-induced nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). Metabolic syndrome manifests obesity, dyslipidemia, insulin resistance, atherosclerosis, and/or NAFLD, i.e. the dysregulation of lipid/bile acid/glucose metabolism. Therefore, although its etiology is complicated and multifactorial, histamine/HRs signaling has a close relationship with the development of metabolic syndrome. We herein review diverse, key *in vivo* roles of histamine/HR signaling in the pathogenesis of metabolic syndrome.

P-21 An Outside-In Signaling by Cuff-Injury Induces Vascular Remodeling Mimicking Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy

○Sohsuke Yamada^{1*)}, Xin Guo¹⁾, Akihito Tanimoto¹⁾, and Ken-ichi Hirano²⁾

¹⁾Department of Pathology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima 890-8544, Japan; ²⁾Laboratory of Cardiovascular Disease, Novel, Non-invasive, and Nutritional Therapeutics (CNT), Graduate School of Medicine, Osaka University, Suita, Osaka 565-0874, Japan

Triglyceride (TG)-deposit cardiomyovasculopathy (TGCV) is a novel clinical entity, Hirano *et al.* found in cardiac transplant recipients. A primary cause for TGCV is genetic mutations in *adipose triglyceride lipase (ATGL)*, an essential molecule for hydrolysis of intracellular TG. Pathological analyses demonstrated that, unlike usual eccentric-type cholesterol-induced atherosclerosis where inside-out signaling plays major roles, advanced TGCV exhibits unusual concentric-type atherosclerosis, but its pathogenic mechanism(s) remain unclear. We thus examined the effect of cuff injury which provides outside-in signaling from perivascular lesions to induce neointimal remodeling on *ATGL*-knockout (*ATGL*^{-/-}) mice. The cuff-injured *ATGL*^{-/-} mice had significantly more accelerated stenotic neointimal formation with migrated smooth muscle cells (SMCs), along with enhanced apoptotic SMCs, elastolysis and degeneration in the media, and an increase in the infiltrating adventitial macrophages associated with local (perivascular) and systemic overexpression of tumor necrosis factor- α (TNF- α). Experiments of migration assay with platelet-derived growth factor demonstrated markedly higher migrating activities in *ATGL*^{-/-} SMCs, with the significantly additive effect by TNF- α . These cyto-/histo-pathological features resembled the TGCV atherosclerotic lesions composed predominantly of TG-deposit SMCs, accompanied by medial extracellular lipid pool, elastolysis and degeneration, surrounded with apoptotic SMCs. The *ATGL*^{-/-} SMCs potentially had the reciprocal two distinct, migrated and apoptotic, phenotypes. In conclusion, outside-in signaling may play important roles in the initiation and progression of TG-deposit atherosclerosis at least in part.

P-22 肺高血圧症の新規関連遺伝子CCDC80の発見と機能解析

○西村有平¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、笹川翔太¹⁾、澤田博文⁶⁾、張尔泉⁶⁾、岡部志功¹⁾、村上宗一郎¹⁾、芦川芳史¹⁾、弓削瑞葵¹⁾、川口幸輝¹⁾、多田智子¹⁾、佐藤由美¹⁾、宮尾遼¹⁾、島田康人¹⁾、三谷義英⁷⁾、丸山一男⁶⁾、田中利男²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

¹⁾三重大学大学院医学系研究科薬理ゲノミクス、²⁾三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学、

³⁾三重大学メディカルゼブラフィッシュ研究センター、

⁴⁾三重大学新産業創成研究拠点オミックス医学研究室、

⁵⁾三重大学生命科学研究支援センターバイオインフォマティクス、

⁶⁾三重大学大学院医学系研究科麻酔集中治療学、⁷⁾三重大学医学部附属病院周産母子センター

肺高血圧症の成因として、肺動脈の持続的収縮、炎症細胞の浸潤、内皮細胞機能の障害などが示唆されている。肺高血圧症の治療薬としては、エンドセリン受容体拮抗薬、プロスタサイクリン誘導体、フォスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬などが使用される。しかし、これらの薬物療法を行っても肺高血圧症患者の5年生存率は約55%であることから、新たな肺高血圧症治療薬開発につながる新規病態メカニズムの解明が求められている。本研究では、肺高血圧症の新規病態メカニズムの解明を目的として、5つの独立した肺高血圧症トランスクリプトームデータを比較し、すべてのデータにおいて共通して発現が変化する4つの遺伝子 (CCDC80, AGR2, GZMA, SMAD6) を同定した。さらに、加重遺伝子共発現ネットワーク解析により、CCDC80の発現がI型コラーゲン遺伝子の発現と相関することを見出した。CRISPR/Cas9システムを用いて、ゼブラフィッシュのCCDC80遺伝子をノックアウトしたところ、I型コラーゲン遺伝子の発現低下と、肺動脈に相当する血管の拡張を認めた。また、肺高血圧症モデルラットの肺動脈において、CCDC80の発現が増加することを明らかにした。これらの結果から、肺動脈におけるCCDC80の発現増加は肺高血圧症の成因に関与しており、CCDC80の発現を抑制することが肺高血圧症に対する新たな治療戦略となる可能性が示唆された。

P-23 低酸素性肺高血圧における骨髄NO合成酵素系の保護的役割

○ 生越貴明¹⁾、城戸貴志¹⁾、筒井正人²⁾、矢寺和博¹⁾、山田壮亮³⁾、王克鏞³⁾、豊平由美子⁴⁾、和泉弘人⁵⁾、下川宏明⁶⁾、柳原延章⁴⁾、迎寛¹⁾⁷⁾

¹⁾産業医科大学呼吸器内科学、²⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、³⁾産業医科大学第二病理学、

⁴⁾同薬理学、⁵⁾同産業生態科学研究所呼吸病態学、⁶⁾東北大学大学院医学系研究科循環器内科学、

⁷⁾長崎大学呼吸器内科学

【目的】肺高血圧症は、治療法が確立されていない予後不良な疾患である。肺高血圧の病態では、3種類全ての一酸化窒素（NO）合成酵素（nNOS、iNOS、eNOS）が発現している。肺高血圧におけるNOSs系の役割は、非選択的NOSs阻害薬を用いて薬理学的に検討されてきた。しかし、NOSs阻害薬が様々な非特異的作用を有するため、その役割は未だ十分に解明されていない。本研究では、この点をNOSs系完全欠損（triple NOSs^{-/-}）マウスを用いて検討した。

【方法と結果】オスの野生型（WT）マウス、3種類のsingle NOS^{-/-}マウス、及びtriple NOSs^{-/-}マウスを、低酸素（10% O₂）に3週間暴露させた。低酸素暴露は、全てのマウスにおいて、右室圧増加、右室肥大、及び肺血管リモデリングを引き起こしたが、その程度は全て、triple NOSs^{-/-}マウスにおいて際立って顕著であった。低酸素に暴露したtriple NOSs^{-/-}マウスでは、血中の骨髄由来血管平滑筋前駆細胞数が著明に増加していたので、緑色蛍光蛋白質（GFP）過剰発現マウスの骨髄移植により肺血管リモデリングにおける骨髄の寄与を検討したところ、WTマウスに比してtriple NOSs^{-/-}マウスで肺血管リモデリング部におけるGFP陽性細胞の著明な増加を認めた。重要なことに、triple NOSs^{-/-}マウスの骨髄移植は、WTマウスの骨髄移植に比して、WTマウスの肺高血圧の病態を有意に増悪させ、逆に、WTマウスの骨髄移植は、triple NOSs^{-/-}マウスの骨髄移植に比して、triple NOSs^{-/-}マウスの肺高血圧の病態を有意に改善させた。

【結論】骨髄NOSs系の欠損が、マウス低酸素性肺高血圧の病態を著明に悪化させることを明らかにした。以上より、肺高血圧における骨髄NOSs系の保護的役割が初めて示唆された。

P-24 有害事象自発報告データベースを切り口としたベバシズマブと相互作用を起こす薬剤の探索研究

○ 座間味義人¹⁾²⁾、石澤有紀³⁾、桐野靖²⁾、三井茉莉¹⁾、漆崎汐里¹⁾、齊家和仁¹⁾、森口浩史¹⁾、武智研志⁴⁾、今西正樹²⁾、堀ノ内裕也³⁾、池田康将³⁾、藤野裕道⁶⁾、土屋浩一郎⁵⁾、玉置俊晃³⁾、石澤啓介¹⁾²⁾

¹⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 臨床薬理学、²⁾徳島大学病院 薬剤部

³⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学、⁴⁾徳島大学病院 臨床試験管理センター

⁵⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 医薬品機能生化学分野

⁶⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部 分子情報薬理学

【目的】ベバシズマブは血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対するモノクローナル抗体で肺癌や大腸癌等に適応を持つ抗悪性腫瘍薬の一つであるが、有害事象として高頻度に高血圧を発症することが知られている。一方で、ベバシズマブによる高血圧発症が抗腫瘍効果の指標となるという報告も存在する。したがって、ベバシズマブ誘発高血圧を抑制する薬剤はベバシズマブと相互作用を起こす可能性が考えられる。そこで、本研究ではベバシズマブと相互作用を起こす薬剤の探索を目的として、有害事象自発報告データベースを用いてベバシズマブ誘発高血圧を抑制する薬剤を抽出し、その薬剤の作用メカニズムをパスウェイ解析および細胞実験により検討した。

【方法】FDA Adverse Event Reporting System（FAERS）データベースを用いてベバシズマブ投与症例における特定の併用薬の有無による高血圧発症のオッズ比により高血圧を抑制する薬剤を抽出した。また、FAERSデータベースによって見出された薬剤がどのVEGF関連分子に作用するかを遺伝子発現データベース（GEO）および生体パスウェイ（KEGG）を用いて検討した。さらに、推定した既存薬剤の分子メカニズムをヒト臍帯静脈血管内皮細胞（HUVEC）を用いたin vitroの系で検証した。

【結果・考察】ベバシズマブと併用された薬剤の中でベバシズマブ誘発高血圧を抑制しているものを網羅的に解析したところ、シンバスタチン、ロペラミド、メタミゾール併用により高血圧発症が抑えられる傾向がみられ、オメプラゾールにおいては有意な差が認められた。また、パスウェイ解析によりオメプラゾールがVEGFのタンパク質発現を上昇させる可能性が推察された。さらに、HUVECをオメプラゾールで刺激した結果、濃度依存的にVEGFのmRNA発現量が上昇した。以上の結果から、オメプラゾールはVEGF発現上昇を介してベバシズマブと相互作用を起こす可能性が示唆される。

P-25 慢性血栓塞栓性肺高血圧症における新規病因蛋白 TAFIの機能解析

○佐藤大樹、佐藤公雄、矢尾板信裕、菊地順裕、大村淳一、黒澤亮、Md. Elias Al-Mamun、
Mohammad Abdul Hai Siddique、杉村宏一郎、下川宏明
東北大学循環器内科

【背景】慢性血栓塞栓性肺高血圧症（CTEPH）の病態は未解明であるが、我々はCTEPH患者の末梢血において、線溶抑制蛋白 TAFIの増加と一塩基多型を同定した。

【方法と結果】詳細な解析により、CTEPH患者の血漿において、活性型 TAFIが上昇（> 10-fold）していることを確認した。また肺病理組織の免疫染色によりCTEPH患者の肺動脈内血栓においてTAFIの発現を認めた。全身性TAFI欠損マウス、TAFI過剰発現マウス、肝臓特異的TAFI過剰発現マウス、TAFI欠損骨髓細胞を用いた骨髓移植実験により、肝臓で産生され血漿中に分泌されるTAFIが肺動脈内血栓形成や炎症細胞浸潤に寄与し、肺高血圧症を促進することを証明した。またTAFI過剰発現マウスの肺動脈CT解析によりCTEPH患者類似の肺動脈途絶像や狭窄像の多発を認め、低酸素暴露期間に40%が突然死した。ヒト由来TAFI蛋白による肺動脈内皮細胞（PAEC）や肺動脈平滑筋細胞（PASMC）刺激、siRNA実験により細胞外TAFIがPAEC透過性を亢進し、PASMC増殖を促進することを証明した。また脂質異常治療薬PPAR α agonistは肝臓におけるTAFIの産生と肺動脈内における血栓形成を抑制し、低酸素暴露期間におけるTAFI過剰発現マウスの突然死を70%改善した。

【結論】TAFIはCTEPHの全く新しい治療法標的として期待される。

P-26 ADAMTS8は肺高血圧における肺血管リモデリングと右心不全を増悪させる

○大村淳一、佐藤公雄、菊地順裕、佐藤大樹、黒澤亮、沼野和彦、神津克也、青木竜男、建部俊介、
杉村宏一郎、下川宏明
東北大学 循環器内科学

【背景】ADAMTSファミリーはMMPやTSP-1を構造に含む分泌蛋白である。これまでにマトリックス分解能、血管新生の抑制など多機能性が報告されている。ADAMTSファミリーのADAMTS8は肺や心臓で特異的に発現をしているが、その役割は明らかではない。肺高血圧（PH）は肺血管リモデリングと右心不全を特徴とする原因不明の重篤疾患である。

【方法と結果】PH患者及び健常者由来の肺血管平滑筋細胞（PASMC）を用いてマイクロアレイによる網羅的遺伝子解析を行った。発現変動を示した約2000遺伝子のうち、ADAMTS8 mRNAの発現がPH患者由来のPASMC（PH-PASMC）で有意に上昇していることが明らかになった。更にウエスタンブロットにおいてADAMTS8の発現はPH-PASMCで増加し、免疫染色においてPH患者の肺動脈平滑筋層でADAMTS8発現が亢進していることを見出した。そのため、血管平滑筋特異的ADAMTS8欠損マウス（ADAMTS8 Δ SM22）を作成し、PHにおけるADAMTS8の役割を検討した。ADAMTS8 Δ SM22はコントロールマウスに較べてPHの減弱を認めた。加えて*In vitro*実験でADAMTS8はPASMCの細胞増殖能の亢進やMMP活性の亢進を惹起した。また、ADAMTS8による血管内皮AMPKシグナルの抑制と、血管内皮AMPKの抑制によりPHが増悪することを明らかにした。最後に心臓におけるADAMTS8の役割を明らかにするため心筋特異的ADAMTS8欠損マウス（ADAMTS8 Δ aMHC）を作成した。ADAMTS8 Δ aMHCは右室における微小血管の増加と線維化の軽減を示し、低酸素誘発性PHに対する右心不全の改善を呈した（all P<0.05）。

【結論】ADAMTS8はPHの肺血管リモデリングと右心不全を増悪させる。ADAMTS8はPHの新規治療標的となりうる。

P-27 肺高血圧症症例由来の肺血管細胞を用いた血管モデルの構築

○久永なつみ¹⁾²⁾、小川愛子¹⁾、田中啓祥²⁾、狩野光伸²⁾、松原広己¹⁾

¹⁾独立行政法人国立病院機構岡山医療センター 臨床研究部

²⁾岡山大学大学院医歯薬学総合研究科薬科学専攻 医薬品臨床評価学研究室

【背景】肺高血圧症（PH）の血管病変の進行機序の詳細は未だ不明である。これまでに動物モデルを用いた研究がなされてきたが、動物モデルには、動物種や病理組織学的所見等に、実際のヒトPH症例と異なる点がある。In vitro 研究についても、細胞を静置培養した状態での検討であり、血管内の環境と異なる。そこで我々は、PHの肺動脈病変の進行機序解明に有用なin vitro 血管モデルの構築を目指し、検討を行った。

【方法・結果】肺動脈の血管構造を模倣するため、血管内皮細胞（MS1-GFP細胞）とPH症例の病変部位から分離培養した肺動脈平滑筋細胞（PH細胞）から成る2層構造をもつ血管モデルの構築を試みた。細胞密度やコーティング等について検討を行い、最適な血管モデルの作製方法を決定した。免疫蛍光染色法を用いて、VE-cadherin（内皮細胞マーカー）及び α -SMA（平滑筋細胞マーカー）染色で構造を評価した結果、本血管モデルは、平滑筋細胞層の上に内皮細胞層が接着し、2層構造をもつことを確認した。さらに、血液が流れている状態を模倣するため、灌流条件下での培養が可能なデバイス内で血管モデルを構築した。灌流培養により両細胞の形態が変化し、配向性が認められた。また、免疫蛍光染色法を用いて、Histone H3 (Ser10) のリン酸化を指標として細胞増殖を評価した結果、流れを負荷することでHistone H3 (Ser10) のリン酸化が亢進した。

【結論】内皮細胞と平滑筋細胞の2層から成る、灌流の影響を評価できる血管モデルを構築した。本血管モデルは、1層の細胞を静置培養した状態に比べて血管内の環境に近く、またPH細胞を用いていることから、PH研究において有用なモデルといえる。血管モデルに流れを負荷することでPH細胞の増殖が促進することが示唆されたことから、血流がPHの血管病変の進行に寄与する可能性が示された。

P-28 線毛運動におけるNO/NOSsの役割の検討

○城戸貴志¹⁾、生越貴明¹⁾、川波由紀子¹⁾、王克鏞²⁾、豊平由美子³⁾、迎寛¹⁾⁴⁾、柳原延章³⁾、矢寺和博¹⁾、筒井正人⁵⁾

¹⁾産業医科大学呼吸器内科学、²⁾同第二病理学、³⁾同薬理学、⁴⁾長崎大学呼吸第2内科、

⁵⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学

【背景】原発性線毛運動不全症（PCD）は、先天的に線毛機能不全を起こす難治性、進行性の疾患であり、PCDの線毛運動低下の要因は不明な点が依然多いものの、これまでの研究により線毛運動振幅数（CBF）は一酸化窒素（NO）の前駆物質であるL-アルギニン投与により増加することや、PCDでは呼気NO低下とCBF低下の程度が相関すること等が報告されており、下気道の線毛運動にNOが重要な役割を果たしている可能性がある。NOは3種のNO合成酵素（NOS）から合成される。これまでに各アイソザイムのシングルノックアウトマウスが作成されたが、残存した他のNOSが代償的に働くため、本来のNOやNOSの生体内での意義が分かりづらかったが、筒井らは世界で初めてNOSs完全欠損マウスを作製した。

【目的】線毛機能におけるNO/NOSsの役割を明らかにする。

【方法】8-12週齢の雄のC57BL6Jマウス（野生型）とNOSs完全欠損マウスを実験に使用し、リボ多糖（LPS）腹腔内投与前および投与4時間、24時間後に実験を行った。気管のCBFを顕微鏡下に高速ビデオカメラを用いて評価した。

【結果】電子顕微鏡で評価した線毛の超微細構造は、両マウス間で中心微小管、周辺微小管やdynein arm等の数や構造異常については明らかな差は認めなかった。LPS投与前及び投与4時間後のCBFは、野生型マウスとNOSs完全欠損マウスの間で差は認めなかったが、LPS投与24時間後にはCBFは両マウスで有意に低下した。野生型ではLPS投与群では生理食塩水投与群に比べてCBFは79.4%に低下したが、野生型マウスに比しNOSs完全欠損マウスではCBFはさらに低下した（野生型のLPS投与群に対して76.9%）。NO donorであるisosorbide dinitrateの前投与を行うと、NOSs完全欠損マウスのCBFの低下は改善した（野生型のLPS投与群に対して93.5%）。また、血中NOx濃度、気管におけるNOSs発現は野生型マウスにLPS投与することで発現亢進したが、NOSs完全欠損マウスでは発現は抑制されていた。

【結論】NO/NOSsが線毛機能において重要な役割を果たしていることが示唆された。

P-29 フロセミドを末梢投与した際の中枢におけるバゾプレッシンの動態 ～バゾプレッシン-eGFP トランスジェニックラットを用いて～

○上野啓通¹⁾²⁾、園田里美¹⁾、元嶋尉士¹⁾、齋藤玲子¹⁾、吉村充弘¹⁾、丸山崇¹⁾、橋本弘史¹⁾、芹野良太³⁾、田村雅仁²⁾、尾辻豊²⁾、上田陽一¹⁾

¹⁾産業医科大学 医学部 第1生理学、²⁾産業医科大学 医学部 第2内科学、

³⁾医療法人 寿芳会 芳野病院 腎臓内科

下垂体後葉ホルモンであるバゾプレッシン (AVP) は、視床下部の視索上核 (SON) や室傍核 (PVN) の大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体で合成され、神経性・液性因子のもとで体液恒常性に関与している。フロセミドはヘンレのループの太い上行脚における $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ 共輸送体に作用し、利尿効果をもたらす日常臨床で広く用いられている薬剤である。一方、トルバプタンは腎髄質集合管の AVP-V_2 受容体に作用し、水の再吸収を阻害する新規水利尿薬である。現在、両者の併用療法は日常臨床において使用頻度が増しており、その治療効果が注目を浴びているものの、フロセミドを末梢投与した際の中枢における AVP の動態に関しては詳細が明らかになっていない。

今回、我々は AVP 遺伝子に改変緑色蛍光タンパク (eGFP) 遺伝子を挿入した融合遺伝子を用いて作出した AVP-eGFP トランスジェニックラットを用いてフロセミド投与に対する視床下部 AVP の動態を可視化・定量評価した。覚醒下でフロセミド (20mg/kg) および生理食塩水を腹腔内投与し、投与 0、1.5、4.5 および 6 時間後に灌流固定を行った (灌流固定 6 時間前からすべての群で絶飲水とした)。灌流固定後に脳および下垂体を取り出して 4% パラホルムアルデヒドで後固定し、ミクロトームにて 40 μm の薄切切片を作成した。下垂体および薄切切片における大細胞性 PVN、SON の eGFP 蛍光輝度をイメージアナライザーで測定した。また、コントロール群として AVP-eGFP トランスジェニックラットに対して飲水制限や薬剤投与を行わず灌流固定を行い、同様に薄切切片を作製した。こちらに関しても蛍光顕微鏡で観察し薬剤投与群と比較・検討した。

さらに、神経活動の指標とされる Fos タンパクを蛍光免疫組織化学的染色法 (Fos-ir) にて赤色蛍光で標識した。蛍光顕微鏡を用いて視床下部における eGFP 陽性ニューロンに占める Fos-ir 陽性ニューロンの割合を計測し、AVP ニューロンの活動性を評価した。

その結果、フロセミド末梢投与により、AVP ニューロンが活性化することを明らかにした。

P-30 脳虚血において、カルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) は、神経障害と血管性認知症の進展を抑制する。

○翟留玉¹⁾、桜井敬之¹⁾、神吉昭子¹⁾、新藤優佳¹⁾、河手久香¹⁾、田中愛¹⁾、劉甜¹⁾、羨鮮¹⁾、今井章¹⁾、平林一貴¹⁾、載昆¹⁾、谷村圭哉¹⁾、劉騰¹⁾、崔南奇¹⁾、魏陽璇¹⁾、山内啓弘²⁾、五十嵐恭子²⁾、新藤隆行¹⁾

¹⁾信州大学大学院医学系研究科循環病態学講座、²⁾日本生物製剤

CGRP は、カルシトニン遺伝子の alternative splicing によって作られる生理活性ペプチドである。CGRP は中枢および末梢神経系に多く分布し、これまで主として、感覚神経の神経伝達因子や、血管周囲神経から分泌される血管拡張因子として捉えられてきた。その一方で、CGRP は、多彩な生理活性を有するペプチド因子、アドレノメデュリン (AM) のファミリー因子と考えられており、さらに両者は受容体を共用していることも明らかとなってきた。我々はこれまで内因性 AM の脳虚血における神経保護作用を報告してきた。一方で、CGRP の脳虚血における意義は不明である。本研究では、CGRP ノックアウトマウス (CGRP^{-/-}) を用いて、片側中大脳動脈閉塞による虚血再灌流 (MCAO) モデル、両側総頸動脈狭窄による慢性脳低灌流 (BCAS) モデルを作成し、内因性 CGRP の病態生理学的意義を検討した。

MCAO 処置後、野生型マウスでは大脳皮質での CGRP の発現亢進を認めた。MCAO 処置後の CGRP^{-/-} では、野生型に比較して脳血流回復遅延を認め、炎症性サイトカイン発現と神経細胞死が亢進していた。一方、BCAS 処置後慢性期の脳血流の検討では、野生型では、術後 28 日まで術前の 80% 程度の血流が維持されていたのに対し、CGRP^{-/-} では緩徐な低下を示し、14 日以後の血流量が有意に低下していた。CGRP^{-/-} では、BCAS 後慢性期の体重減少を認め、神経細胞の減少・変性、脱髄亢進、血管新生低下、アストロサイトの活性化、酸化ストレスレベルの亢進を認めた。CGRP^{-/-} では、8 方向放射状迷路において、所要時間の延長を認め、作業記憶および参照記憶エラーが増加しており、認知能の低下が確認された。

以上の結果から、内因性の CGRP は脳虚血において神経細胞に対し保護的に働き、高次機能維持に寄与していることが明らかとなった。

P-31 淫羊藿成分イカリソサイドAのカテコールアミン分泌及び生合成の抑制作用

○李曉佳¹⁾、豊平由美子¹⁾、堀下貴文²⁾、石兼真¹⁾、吉永有香里¹⁾、佐藤教昭⁴⁾、上野晋³⁾、筒井正人⁵⁾、柳原延章¹⁾

産業医科大学・医学部・¹⁾薬理、²⁾麻酔科、³⁾産業生態科学研・職業性中毒、⁴⁾共利研、⁵⁾琉球大院・医学部・薬理

【目的】淫羊藿は伝統中医学には強壯薬、補益薬、媚薬として使われている。イカリソサイドAは淫羊藿の活性成分の一種として、抗炎症作用、抗酸化作用と抗破骨細胞分化作用の報告がある。しかし、イカリソサイドAはカテコールアミン（CA）神経系に対する作用に関してほとんど報告されていない。そこで本研究では、交感神経系モデル実験である副腎髄質細胞を用いてイカリソサイドAのCA生合成や分泌に及ぼす影響について検討した。

【方法】（1）ウシ副腎髄質細胞をコラゲナーゼ処理により分離、培養した。（2）アセチルコリン（ACh）及びイカリソサイドA存在下におけるCA分泌、細胞内への²²Na⁺及び⁴⁵Ca²⁺流入を測定した。（4）¹⁴C-チロシンからの¹⁴C-CA生合成やその律速酵素のチロシン水酸化酵素活性を測定した。（5）アフリカツメガエル卵母細胞にニコチン性アセチルコリン（nACh）受容体（ $\alpha_3\beta_4$ ）を発現させ、ACh誘発電流に対するイカリソサイドAの直接作用も検討した。

【結果】（1）イカリソサイドA（0.3-100 μ M）はACh刺激によって引き起こされるCA分泌や細胞内への²²Na⁺及び⁴⁵Ca²⁺流入を濃度依存的に抑制した。（2）イカリソサイドAのアグリコン（10 μ M）およびイカリソウに含まれる他の3種類のフラボノール（10 μ M）はCA分泌に対して影響しなかった。（3）ACh刺激によるCA分泌に対するイカリソサイドAの抑制作用はAChの濃度を増加させても回復しなかった。（4）イカリソサイドA（0.1-10 μ M）はnACh受容体（ $\alpha_3\beta_4$ ）を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞においてACh誘発電流を濃度依存的に抑制した。（5）イカリソサイドA（1-100 μ M）はACh刺激による¹⁴C-チロシンからの¹⁴C-CA生合成やチロシン水酸化酵素活性を濃度依存的に抑制した。

【考察】長期の強いストレスは脳皮質－視床下部を経由して腹部交感神経終末からAChを遊離させ、このAChは副腎髄質に作用して血中に大量のCAを放出する。過剰なCAは、高血圧、動脈硬化や血栓を生じさせ心臓血管系の重大な疾患を引き起こす。今回の研究によって、イカリソサイドAがACh刺激で誘導したCA生合成や分泌を抑制することを明らかにした。

【結論】イカリソサイドAは副腎髄質細胞において、nACh受容体機能を抑制して、イオンチャンネルを介したNa⁺やCa²⁺流入を阻害することにより、CA分泌及び生合成を抑制することが示唆された。

P-32 ラットバゾプレッシンニューロンの蛍光タンパクによる可視化と光刺激による神経活動制御の試み

○吉村充弘、丸山崇、橋本弘史、上田陽一
産業医科大学医学部第1生理学

下垂体後葉ホルモンの一つであるバゾプレッシンは、視床下部視索上核および室傍核の大細胞性神経分泌ニューロンの細胞体で産生され、下垂体後葉に投射した軸索終末から活動電位依存的に血中に開口放出される。血中のバゾプレッシンは腎臓に作用して水の再吸収を促進することから抗利尿ホルモンとも呼ばれる。今回、私たちは、バゾプレッシン遺伝子に光興奮性イオンチャネルであるチャンネルロドプシン2（ChR2）-eGFP緑色蛍光タンパク遺伝子を挿入した融合遺伝子を用いてバゾプレッシン-ChR2-eGFPトランスジェニックラットを作出した。本トランスジェニックラットを用いて、1）視索上核および室傍核大細胞性神経分泌ニューロンにeGFP緑色蛍光陽性ニューロンが散在していること、および高張食塩水の飲水負荷によりそのeGFP蛍光が著明に増加すること、2）細胞レベルでは、eGFP蛍光が主に細胞膜に局限していること、およびバゾプレッシン免疫陽性は細胞質に広範に観察されることを確認し、3）ホールパッチクランプ法を用いて、視索上核から急性単離したeGFP陽性ニューロンに青色光を照射すると脱分極と活動電位を繰り返し誘発することができた。したがって、このトランスジェニックラットは、青色光照射により特異的にバゾプレッシンニューロンの神経活動を制御することができ、バゾプレッシンの生理機能を研究する上で大変有用なモデル動物となることが期待される。

P-33 ラット尾懸垂時の延髄および視床下部における Fos タンパク発現の検討

○丸山崇、元嶋尉士、吉村充弘、橋本弘史、園田里美、上野啓通、齋藤玲子、上田陽一
産業医科大学医学部第1生理学

【背景】近年、宇宙飛行技術の進歩に伴い、宇宙飛行士が微小重力環境下におかれる機会が増加している。以前より、宇宙飛行士の微小重力環境暴露による精神的ストレスおよび骨・筋の萎縮が問題となっているが、それらの詳細な発症機序は解明されていない。近年、視床下部視索上核（SON）および室傍核（PVN）で合成されるオキシトシン（OXT）が、中枢神経系における生理作用としてストレス緩和作用を有していることや、末梢組織における生理作用として骨・筋形成作用を有していることが報告されている。しかし、微小重力環境下における SON および PVN における OXT ニューロンの活動性を評価した報告はない。

【目的】ラットにおいて、微小重力環境模倣モデルである尾懸垂（TS）時の延髄・視床下部における神経活動および SON・PVN における OXT ニューロンの活動性を Fos タンパクを指標に可視化・定量化する。

【方法】成熟雄性 Wistar 系ラットを用いて、TS 1.5 および 24 時間後に灌流固定し、厚さ 40 μm の脳切片を作成した。SON、PVN、延髄の前庭神経核（VN）および孤束核（NTS）における Fos タンパクを免疫組織化学的染色法（ir）で染色し、Fos-ir 陽性細胞数を計測した。また、TS 1.5 時間後の SON および PVN において、Fos-ir 陽性 OXT ニューロン数を計測し、OXT ニューロンの活動性を評価した。結果は対照群と比較した。

【結果】TS 1.5 時間後の NTS、SON、PVN および TS 24 時間後の NTS における Fos-LI 陽性細胞数の有意な増加を認めた。また、TS 1.5 時間後の SON および PVN における Fos-ir 陽性 OXT ニューロン数の有意な増加を認め、TS により SON および PVN に局在する OXT ニューロンが活性化されることが示唆された。

【考察】TS により、NTS に局在するニューロンおよび SON・PVN の OXT ニューロンが活性化されることが示唆された。これにより、微小重力環境暴露時に、SON および PVN において OXT が合成・分泌され、分泌された OXT が中枢神経系に作用しストレス緩和作用を、末梢組織に作用し骨・筋形成作用を引き起こしている可能性が示唆された。

P-34 抗血小板薬シロスタゾールはモノアミントランスポーター機能を抑制する

○伊藤英明¹⁾、豊平由美子²⁾、柳原延章²⁾、佐伯覚¹⁾

¹⁾産業医科大学リハビリテーション医学講座、²⁾産業医科大学薬理学講座

【目的】脳卒中後遺症として抑うつ状態や自発性の低下を主体としたアパシーなど遷延性気分障害を呈することがある。脳卒中後うつ発症頻度は報告により異なるが15～60%と報告されている。「脳卒中ガイドライン」によれば、うつ状態に対して早期に抗うつ薬を開始することが推奨されているが、過剰な投与は眠気などを引き起こし、リハビリの阻害因子ともなりうるので十分配慮する必要がある。アパシーなどの遷延性気分障害に対しては抗うつ薬の他に抗血小板薬であるシロスタゾールも挙げられているが、その効果や作用機序については明らかでない。そこで今回、抗うつ薬の標的蛋白であるノルエピネフリントランスポーター（NET）およびセロトニントランスポーター（SERT）に及ぼす作用と機序について細胞レベルの実験系を用いて検討した。

【方法】ヒト神経芽細胞腫由来のSK-N-SH細胞およびSERTを遺伝子導入したアフリカミドリザル腎由来のCOS-7細胞をシロスタゾールで処理した後、 $[^3\text{H}]$ NEと $[^3\text{H}]$ 5-HTをそれぞれ10分間反応させ、細胞内への取り込みを測定した。作用機序に関する検討として蛍光タンパク質である緑色蛍光タンパク質（GFP）を融合させたSERTに発現させたものをシロスタゾールで処理し、共焦点レーザー顕微鏡を用いてトランスロケーションを観察した。

【結果】シロスタゾールは $[^3\text{H}]$ NE、 $[^3\text{H}]$ 5-HT取り込みの両方を有効血中濃度で抑制した。共焦点レーザー顕微鏡では、シロスタゾール投与によりSERTが細胞表面から細胞内部にトランスロケーションする様子が観察された。

【考察】シロスタゾールは有効血中濃度でNETとSERTを細胞内部にトランスロケーションさせることによりNETおよびSERT機能を抑制することが明らかとなった。

P-35 柑橘類機能成分のカテコールアミン動態に及ぼす影響

○豊平由美子¹⁾、坂巻路可²⁾、李曉佳¹⁾、吉永有香里¹⁾、石兼真¹⁾、柳原延章¹⁾

¹⁾産業医科大学・医学部・薬理学、²⁾西南女学院大学・保健福祉学部・栄養学科

【目的】柑橘類には特有の機能成分が含まれており、代表的成分にはフラボノイド・カロテノイド・クマリン・テルペン・リモノイドの5種類がある。フラボノイドにはヘスペリジンやナリンギンのフラバノン、ノビレチン、タンゲレチンのポリメトキシフラボノイドがあり、がん細胞湿潤・転移抑制作用、脂質代謝改善作用、抗炎症作用等が報告されている。カロテノイドは抗酸化作用、クマリンは抗菌作用が、リモノイドは苦味成分の一つで、Glutathione S-transferaseの誘導作用が報告されている。テルペンはリモネンによる中枢神経系への影響が検討されている。柑橘類機能成分は様々な生理機能において有用性が報告されているが、神経系での作用の報告は極めて少ない。本研究では、培養ウシ副腎髄質細胞を用いて、柑橘類機能成分のカテコールアミン神経系への作用について検討する。

【方法】コラゲナーゼ処理により分離・培養したウシ副腎髄質細胞を用いて、柑橘類機能成分存在下でのカテコールアミン(CA)分泌、⁴⁵Ca²⁺の流入と[Ca²⁺]_i変動を、チロシン水酸化酵素(TH)のリン酸化を測定した。

【結果】柑橘系機能性成分のなかで Nomilin、Auraptene、Limonin はアセチルコリン(ACh)受容体刺激によるCA分泌を抑制した。Nomilinはニコチン性ACh受容体刺激によって引き起こされるCA分泌と⁴⁵Ca²⁺流入を濃度依存的(10-100 μM)に抑制し、[Ca²⁺]_i変動も抑制した。電位依存性Caチャネル活性化による[Ca²⁺]_i変動は抑制されなかった。AurapteneはTHのSerine40のリン酸化を増加させた。

【考察】リモノイドであるNomilinとクマリンであるAurapteneは、ニコチン性アセチルコリン受容体のイオンチャネルを阻害することにより、カテコールアミン分泌を抑制することが示唆された。

P-36 β-carboline 化合物ノルハルマンの副腎髄質細胞におけるカテコールアミン動態に及ぼす影響

坂巻路可¹⁾、○豊平由美子²⁾、李曉佳²⁾、吉永有香里²⁾、石兼真²⁾、柳原延章²⁾

¹⁾西南女学院大学・保健福祉学部・栄養学科、²⁾産業医科大学・医学部・薬理学

【目的】β-carboline 化合物として知られるノルハルマンはヘテロサイクリックアミンの一つでタバコ煙中や調理した食物(トリプトファン加熱物質)やアルコール飲料中に含まれる。ノルハルマンはパーキンソン症候群様の振戦や幻覚症状を引き起こすことも知られている。そこでノルハルマンをはじめとするβ-carboline 化合物の神経系、特にカテコールアミン神経系への作用について培養ウシ副腎髄質細胞を用いて検討した。

【方法】ウシ副腎髄質細胞はコラゲナーゼ処理により分離・培養して、β-carboline 化合物存在下で①カテコールアミン分泌、②細胞内への²²Na⁺と⁴⁵Ca²⁺の流入、③カテコールアミン生合成、④チロシン水酸化酵素活性を測定した。

【結果】(1)β-carboline 化合物はアセチルコリン受容体刺激によるカテコールアミン分泌を次のように抑制した。ノルハルマン ≡ ハルマン > ハルミン ≧ ハルマリン > ハルモール (2)ノルハルマンはニコチン性アセチルコリン受容体刺激、電位依存性Naチャネルの活性化によって引き起こされるカテコールアミン分泌やNa, Ca influxを濃度依存的(10-100 μM)に抑制した。(3)電位依存性Caチャネルの活性化によって引き起こされるカテコールアミン分泌、Ca influxは100 μMのみで抑制した。(4)ノルハルマンによるニコチン性アセチルコリン受容体刺激分泌反応の抑制はアセチルコリンの濃度を増加させても回復しなかった。(5)ノルハルマンはアセチルコリン受容体刺激によるカテコールアミン生合成、チロシン水酸化酵素活性化を濃度依存的に抑制した。

【考察】ノルハルマンはニコチン性アセチルコリン受容体、電位依存性Naチャネルを介したイオン流入を阻害することにより、カテコールアミン生合成・分泌を抑制することが示唆された。

P-37 NO合成酵素完全欠失マウスを用いたブレオマイシン肺線維化モデルにおけるNOの役割の検討

○野口真吾¹⁾、矢寺和博²⁾、赤田憲太郎²⁾、豊平由美子³⁾、柳原延章³⁾、筒井正人⁴⁾、迎寛⁵⁾

¹⁾産業医科大学若松病院呼吸器内科、²⁾産業医科大学呼吸器内科学、³⁾同薬理学、

⁴⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、⁵⁾長崎大学病院第二内科

【背景・目的】一酸化窒素（NO）は肺線維化において重要な役割を担っていることが報告されている。実際に、肺線維症患者における肺組織では、3種の一酸化窒素合成酵素（nitric oxide synthase; NOS: iNOS, eNOS, nNOS）の発現の亢進が認められ、さらに血清中一酸化窒素酸化物（NOx）の上昇も報告されている。しかし、いっぽうで、NOS阻害剤の非特異的な作用の影響や、残ったNOSが相補的に作用してNOの産生を補填することから、NOの肺線維化における役割は十分に解明されていない。NO自体の役割を検討するため、すべてのNO合成酵素を欠失させたn/i/eNOS^{-/-}マウスを用いて肺線維化モデルにおける役割について検討した。

【方法】7週齢のwild type（WT; C57BL/6）、nNOS^{-/-}、iNOS^{-/-}、eNOS^{-/-}、n/i/eNOS^{-/-}マウスにブレオマイシン（BLM）の連日腹腔内投与（8mg/kg、10日間）を行い14日後に肺の炎症と線維化の評価をした。また、NO補充による効果も併せて検討した。

【結果】ブレオマイシン投与により、WT/single NOS^{-/-}マウスと比較して、n/i/eNOS^{-/-}マウスでは、肺の線維化スコアやコラーゲン量の増加を認めた。また、肺線維化のメディエーターであるTGF- β 1のprotein/mRNA levelでの上昇を認めた。さらに、n/i/eNOS^{-/-}マウスにおいて気管支洗浄液中の炎症細胞の増加や、炎症性サイトカインであるIL-6/TNF- α のprotein/mRNA levelの上昇を認めた。加えて、n/i/eNOS^{-/-}マウスにNO補充療法を行うことにより、肺の組織学的所見や肺線維化スコア、コラーゲン量の増加が抑制された。

【結論】NOは肺線維化において保護的な役割を果たしている可能性が示唆された。

P-38 NOS完全欠損マウスを用いたマウス喘息モデルにおけるNOの気道好酸球性炎症における役割の検討

○赤田憲太郎¹⁾、筒井正人²⁾、王克鏞³⁾、内藤圭祐¹⁾、生越貴明¹⁾、野口真吾¹⁾、川波敏則¹⁾、城戸貴志¹⁾、豊平由美子⁴⁾、柳原延章⁴⁾、下川宏明⁵⁾、迎寛⁶⁾、矢寺和博¹⁾

¹⁾産業医科大学呼吸器内科学、²⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、

³⁾産業医科大学学生体情報研究センター、⁴⁾同薬理学、⁵⁾東北大学循環器内科、

⁶⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座呼吸器内科学分野

【背景・目的】気管支喘息患者（以下、喘息）では呼気NO濃度が増加することから、NOは好酸球性炎症を基盤とした気道過敏性亢進や気道狭窄を主とした病態である喘息において好酸球性気道炎症の指標の一つである。これまでに、NO自体の喘息における役割について、3つのNO合成酵素（NOS）（nNOS、iNOS、eNOS）各々のシングル欠損マウスやトランスジェニックマウスで検討されているが、残存したNOSによるNO産生の代償機序が働くことや、非選択的NOS阻害薬は非特異的作用を有することから、NO自体の役割は正確に検討できていない。この問題を解決するために、我々は、NOS完全欠損マウスを用いることにより、NO自体の好酸球性気道炎症における役割を検討した。

【方法】NOS完全欠損及びコントロール（C57BL/6J）マウスに20 μ g ovalbumin（OVA）と2.25mg alnをday1と14に腹腔内投与して感作後、day26-28に1% OVAを吸入させて喘息マウスモデルを作成した。Day30にsacrificeし、肺の病理学的評価及び肺組織の各種サイトカイン・ケモカインを測定した。

【結果】病理組織所見において、コントロールマウスと比較して、NOS完全欠損マウスでは気道上皮、特に杯細胞における気道分泌、炎症細胞浸潤、気道壁肥厚の軽減を認めた。肺組織のTh2系サイトカインであるIL-4、-5、-13、CCケモカインであるMCP-1、eotaxin-1、TARCのmRNAの発現は有意に低かったが、IFN- γ 、IL-10は同程度であった。

【結論】喘息において、NO自体が気道粘液の過分泌や好酸球性気道炎症を促進する役割を持つことを明らかにすることができた。

P-39 FFR計測におけるATP持続静脈内投与中にニコランジル冠動脈内追加投与を行う意義

○三浦俊哉¹⁾、高見浩仁²⁾、清水昭良²⁾、穴井玲央²⁾、村岡秀崇²⁾、佐貫仁宣¹⁾、津田有輝²⁾、荒木優²⁾、園田信成²⁾、尾辻豊²⁾

¹⁾北九州市立八幡病院循環器内科、²⁾産業医科大学第2内科学

背景：冠血流予備量比（FFR）は冠動脈狭窄の機能的重症度評価に有用な指標である。FFR計測には最大充血を得ることが必須であり、ATP持続静脈内投与（IV-ATP）によって最大充血を得ることが一般的であるものの、いくつかの懸念点があることが知られている。一方、最近の研究でニコランジル（NIC）の冠動脈内投与（IC-NIC）が最大充血を得る代替薬剤として有用であることも報告された。

方法：冠動脈造影で中等度狭窄を指摘され、FFR計測を行った症例のうち、IV-ATPとIC-NICの両方で最大充血を得た症例を対象とした。最大充血はIV-ATP（180μg/kg/min）を開始し、3分後に計測したものをATP-FFRと定義した。更に、IV-ATPを継続した上で、IC-NIC追加（2mg/30sec）を行った後に再計測したものをNIC-FFRと定義した。また、FFR計測中でのFFR値の変動（最大値、最小値）についても計測を行った。冠血行再建の適応はFFR値が0.80以下と定義した。

結果：105病変（左前下行枝77例、左回旋枝15例、右冠動脈13例）に対して解析を行った。ATP-FFRとNIC-FFRはそれぞれ、 0.81 ± 0.10 、 0.79 ± 0.09 であり、両者の間には有意な相関を認めた（ $p < 0.001$ ）。NIC-FFRがATP-FFRより0.05以上低値となった症例を18例（17%）で認めた。また、ATP-FFRではDeferとなった症例のうち、6例がNIC-FFRでは血行再建の適応へと治療方針が変更となった。IV-ATPおよびIC-NIC後でのFFRの最小値は有意差を認めなかった（ 0.79 ± 0.10 vs. 0.79 ± 0.10 , $p = 0.89$ ）ものの、最大値は有意にIC-NIC後で低くなり（ 0.86 ± 0.09 vs. 0.83 ± 0.09 , $p < 0.0001$ ）、最大値と最小値の差も有意にIC-NIC後で小さかった（ 0.07 ± 0.06 vs. 0.03 ± 0.02 , $p < 0.0001$ ）。

結論：FFR計測においてIV-ATPにIC-NIC追加を行うことは、十分な最大充血を得る上で有用であり、計測中のFFR値の変動を抑制することが可能である。

P-40 管理職者における突然死とその特徴

○渡部太一、守下敢、尾辻豊

産業医科大学 第2内科学

【背景及び目的】就労年代における突然死は、高血圧症、脂質異常症、糖尿病及び喫煙といった従来の心血管危険因子の他に、過重労働や睡眠障害との関連性が示唆されている。

また、戦後の日本において、一般労働者に比べ管理職者の自殺や脳心血管系の死亡率が増えている。その背景として、労働の質的負荷が影響している可能性があるが、根拠となるデータはない。

本研究の目的は、管理職者の突然死の発生率及びその特徴を検討することとした。

【方法】九州エリアの電気通信業社において、2002年4月～2015年3月の期間に死亡した社員309名のうち、突然死と定義された69名を対象とした。死亡診断書より死因、死亡日時を、死亡直近の健診データより突然死の危険因子保有率及びその治療状況を、更に死亡直近のストレスチェック結果より睡眠時間や生活様式等及び抑うつ状態の有無を一般社員と管理職者で比較検討した。

【結果】全死亡数309名のうち、突然死が69名（22%）、自殺が48名（16%）、その他（病死及び事故を含む）192名（62%）であった。突然死群において有意に管理職者の割合が高かった（突然死群：15名、自殺1名、その他10名、 $P = 0.009$ ）。

突然死の原因疾患は、過半数が脳心血管疾患（75%）であった。死亡時期は管理職者と一般社員で差は認めなかったが、曜日の比較では、一般社員は金土日を含む週末に多く死亡しているのに対し、管理職者は火曜を中心とした平日に多く死亡していた（ $P < 0.05$ ）。背景因子としては、喫煙率が約80%と高いが、その他危険因子（高血圧症、脂質異常症及び糖尿病）に関しては約65%が基準値内にコントロールされていた。ストレスチェックの結果では、睡眠時間が管理職者で有意に少ない傾向にあった。

【結語】就労年代における死亡において、一般社員に比べ管理職者は有意に突然死の発症率が高く、死亡時期や睡眠時間に差を認めた。管理職者は突然死の危険因子となり得る可能性が示唆された。

P-41 低体温時の moter evoked potential (MEP：運動誘発電位)

○安藤美月、喜瀬勇也、國吉幸男

琉球大学大学院 心臓血管外科学講座

MEPは脳から脊髄及び横紋筋までの経路の異常を検出する。心臓血管外科分野では、胸部下行大動脈手術時に虚血に陥った脊髄前角細胞障害を検出する目的で術中使用される。通常常温下の手術が多く、その際のMEP変動に関する報告が多いが、症例によっては超低体温下にて同手術を行うこともある。今回成犬を使用して低体温時のMEP動態について検討を行った。

方法：ビーグル犬をケタラール、アトロピン、ミタゾラムを用いて気管内挿管を行い人工呼吸器を装着。プロポフォール（18－36 mg/kg/hr.）、ケタラール（3-6 mg/kg/hr.）の持続静脈内投与で全身麻酔とした。MEP刺激は乳様突起と下顎軟部組織間、刺激は200V、0.5 msecの5連続刺激を行った。上行大動脈送血、右心房脱血による体外循環を確立。直腸温で20度まで低下させ、各温度毎のMEP測定を行った。心電図、直腸温、舌酸素飽和度を用い、MEP刺激と波形を記録した。記録はLabChart pro（ADInstruments社製）ソフトで解析した。

結果：1. 体外循環によりほぼ30分で目標の20度に到達した。

2. 乳様突起－下顎軟部組織間の刺激では全てにおいてMEP波形が計測出来た。

3. MEP波形は20度でも発生した。

4. MEP刺激からMEP波形までの潜時が、体温低下とともに延長する傾向は認めるものの、 $y = 0.002x^2 - 0.150x + 5.738$ $R^2 = 0.437$ の関係式があるものの潜時はほぼ3.0 msecであった。

5. 常温～直腸温20度までMEP電位に有意差なくほぼ同様な電位を示した。

結論：常温～超低体温においてMEPを使用した大型動物実験が成立することがわかった。臨床では、25度～20度までMEP波形が消失する症例が多いが、20度以下でもMEP波形が観察される症例もある。MEP反応経路は多因子が作用しており、今後の各因子の精査が必要である。

P-42 ガンマ線が心臓刺激伝導系へ与える影響の評価ならびそのメカニズムの検討

○五十嵐友紀¹⁾、香崎正宙²⁾、盛武敬²⁾、岡崎龍史²⁾、上野晋¹⁾

産業医科大学 産業生態科学研究所 ¹⁾職業性中毒学、²⁾放射線健康医学

【目的】これまで心筋梗塞が原爆症と認定されており、放射線が心筋細胞に影響することは報告されている。現在福島第1原子力発電所の廃炉作業者は低線量長期被曝しており、放射線の心臓刺激伝導系への影響の評価を行うことは作業従事者の健康管理にとって重要と考えられる。我々はマウスを用いて放射線曝露急性期における心臓刺激伝導系の測定、ならびに心筋活動電位の伝播に重要な役割を果たすConnexin43およびL型Ca²⁺チャネルタンパク質の発現を評価した。

【方法】野生型マウスを5つのグループに分け、それぞれ異なる線量のガンマ線（0Gy、20mGy、100mGy、1Gy、3Gy）を全身照射した。照射前、照射後1日、3日および7日後に心電図を測定し、さらに心臓を摘出した後Connexin43およびL型Ca²⁺チャネルタンパク質の発現をウエスタン・ブロット法ならびに免疫組織染色法にて評価した。

【結果】心電図測定では3Gy照射マウスのday1において、PR間隔とP波間隔の有意な延長を認めた。3Gy照射マウスのday1において、心房内Connexin43の細胞内発現量並びにギャップ結合における発現量は照射前と比較して有意に低下していた。また3Gy照射マウスのday1において、心室内L型Ca²⁺チャネルタンパク質の細胞内発現量は照射前と比較して有意に低下していた。それぞれの発現量はday3においては照射前と同程度まで回復した。

【考察】照射後急性期において、ガンマ線は心房内ギャップ結合に発現しているConnexin43ならびにL型Ca²⁺チャネルタンパク質の発現量を低下させ、心筋内伝達時間を延長させる可能性が示唆された。

P-43 近赤外線蛍光顕微鏡によるイヌ生体内心内膜側及び心外膜側冠微小血管におけるブラジキニン投与後血管拡張時、内皮由来過分極/過酸化水素の役割

○矢田豊隆¹⁾、下川宏明²⁾、立花博之¹⁾、小笠原康夫¹⁾

¹⁾川崎医科大学医用工学、²⁾東北大学医学部循環器内科

【目的】CMOSハイビジョンカメラを取り付けた近赤外線蛍光顕微鏡を導入し、イヌ生体内心内・外膜側微小血管を観察し、ブラジキニン投与後血管拡張時、内皮由来過分極/過酸化水素の役割を評価することを目的とする。

【方法】麻酔気管挿管後開胸し、ペースメーカーで心拍数固定したビーグル犬（10匹）を対象に、腹腔鏡の先端レンズに対物レンズを導入した近赤外線（励起760nm、発光830nm）蛍光顕微鏡を開発した。蛍光色素は、indocyanin green (ICG)を用いて、左冠動脈前下行枝末梢から、注入ポンプを用いて冠動脈内投与（0.5ml/min）した。内皮由来血管拡張薬（ブラジキニン100ng/kg/min）投与前後の変化を、心内・外膜側冠微小血管にて評価を行った。

【結果】近赤外線により、微小血管は、白色蛍光を示した。蛍光像と非蛍光像（1288x1032 pixel, high vision）の血管径解像度比較は、蛍光像の方が心外膜側冠微小血管径（50 μ m～150 μ m）は、大きい傾向を示し、両者の間には、良好な正相関を示した。心内・外膜側微小血管を観察したが、血行動態に影響は無く、ブラジキニン投与後、心内・外膜側共に拡張を認め、その反応は、catalase、K_{Ca} channel 拮抗薬によって阻害された。実験後心筋を観察したが特に問題無かった。

【結論】近赤外線蛍光顕微鏡によるイヌ拍動下生体内心内・外膜側微小血管の観察は、有用で、心内・外膜側共にブラジキニンに対する拡張を認め、その反応は、catalase、K_{Ca} channel 拮抗薬によって阻害され、内皮由来過分極/過酸化水素を介する反応と思われた。

P-44 食事中的nitriteおよびnitrateの不足は代謝症候群、内皮機能不全、および心血管死を惹起する

○喜名美香¹⁾²⁾、坂梨まゆ子¹⁾、谷本昭英³⁾、松崎俊博¹⁾、野口克彦¹⁾、仲宗根淳子¹⁾、下川宏明⁴⁾、喜名振一郎²⁾、砂川元²⁾、大屋祐輔⁵⁾、新崎章²⁾、筒井正人¹⁾

¹⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、²⁾同顎顔面口腔機能再建学、⁵⁾同第3内科学、

³⁾鹿児島大学大学院医歯学総合研究科病理学、⁴⁾東北大学大学院医学系研究科循環器内科学

【目的】生体内の一酸化窒素（NO）は、L-arginineからNO合成酵素（NOS）を介して合成されるばかりでなく、NOの代謝産物であるnitrite（NO₂⁻）およびnitrate（NO₃⁻）からも合成される。nitrite/nitrateは緑葉野菜に多く含有されているが、食事中的nitrite/nitrateの不足が病気を引き起こすか否かは知られていない。本研究では、食事中的nitrite/nitrateの不足が代謝症候群を引き起こすという仮説を検証した。

【方法】通常食と脂肪、炭水化物、蛋白質からの摂取カロリー、およびL-アルギニン含有量が同一の低nitrite/nitrate飼料を作成し、nitrite/nitrateが未検出の超純飲用水と合わせて、低nitrite/nitrate食として使用した。低nitrite/nitrate食あるいは通常食を野生型C57BL/6マウスに、生後6週齢から3～22ヶ月間投与した。

【結果】低nitrite/nitrate食の3ヶ月投与は、通常食群と比較して、食餌摂取量および飲水量に影響を及ぼさなかった。しかし、低nitrite/nitrate食の3ヶ月投与は、通常食群と比較して、有意な内臓脂肪蓄積、高脂血症、耐糖能異常、およびインシュリン抵抗性を引き起こした。加えて、低nitrite/nitrate食の18ヶ月投与は、有意な体重増加、高血圧、及びアセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応の障害を招来し、さらに、低nitrite/nitrate食の22ヶ月投与は、急性心筋梗塞を含む心血管死を誘発した。これらの異常はすべてsodium nitrateの同時投与により抑制された。機序の検討では、低nitrite/nitrate食を3ヶ月投与したマウスにおいて、内臓脂肪組織における内皮型NOS（eNOS）発現レベルの低下、内臓脂肪組織におけるアディポネクチンレベルの低下、および腸内細菌叢の異常が認められた。

【結論】食事中的nitrite/nitrateが長期に不足すると、マウスに代謝症候群、内皮機能不全、および心血管死が引き起こされることを見出し、外因性NO産生系の病因的役割を初めて明らかにした。その機序には、内臓脂肪組織におけるeNOS発現低下、アディポネクチン欠乏、並びに腸内細菌叢の異常が一部に関与していることが示唆された。

P-45 マイクロパーティクルが介する血球-血管間シグナル伝達

○松下(武藤) 明子、井上卓、植田真一郎

琉球大学大学院 医学研究科 臨床薬理学講座

【背景と目的】 狭心症、急性心筋梗塞、高血圧など様々な心血管疾患において低分子Gタンパク質シグナルの活性化が病態の進展に関与していることが多く報告されている。また、真核細胞の細胞膜からはマイクロパーティクル (MPs) と呼ばれる微少なベジクルが遊離されるが、上記疾患では血中MPsが増加していることが観察されている。血管における低分子Gタンパク質活性化と血中MPsの関係性を検証するため、今回我々は血中MPsの血管内皮細胞内Rhoシグナルに対する影響を調べた。

【方法】 健常人血漿から遠心操作により血中MPs (bMPs) を分離した。また血小板、培養血管内皮細胞 (EC) のそれぞれの培養上清からもMPsを分離し (それぞれPLMPs、ECMPsとする)、まず各MPs中のRhoA発現をWestern blotにより調べた。次にbMPs、PLMPsまたはトロンビン (positive control) をECに15分間作用させ、その後ECを細胞質と細胞膜分画に分けRhoA活性状態を評価した。また同様に処置したECのライセートにてRhoAシグナル下流のMYPT1リン酸化を調べた。

【結果】 RhoA発現はbMPs、PLMPsに認められ、ECMPsには検出されなかったことから、bMPs中のRhoAは主に血球細胞由来と考えられた。bMPs、PLMPs、トロンビンそれぞれのECへの刺激は、細胞膜分画のRhoAを有意に増加させ、さらにECのMYPT1リン酸化を亢進したことから、ECにてRhoAシグナルが亢進していることが示された。

【まとめ】 血球細胞のRhoAがMPsを介して血管内皮に移行し、そこでのRhoAシグナルを活性化することが認められた。本結果によりRhoのような低分子Gタンパク質が関与する様々な心血管疾患において、血球細胞由来MPsがkey initiatorであることが示唆された。

P-46 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase 欠損マウスにおける高血圧

○戸塚裕一^{1,2)}、坂梨まゆ子¹⁾、平良雄司¹⁾、喜名美香¹⁾、久保田陽秋¹⁾、松崎俊博¹⁾、野口克彦¹⁾、仲宗根淳子¹⁾、國吉幸男²⁾、筒井正人¹⁾

¹⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、²⁾同胸部心臓血管外科学

【背景と目的】 硫化水素 (H_2S) は、cystathionine gamma-lyase (CSE)、cystathionine beta-synthase (CBS)、および3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST) の3つの異なる H_2S 合成酵素から合成される。過去に、心血管系におけるCSEおよびCBSの調節的役割が報告されているが、3MSTの役割は不明である。本研究では、3MSTは血圧の調節に役割を果たしているという仮説を検証した。

【方法と結果】 3MST欠損マウスとその野生型 (WT) littermatesを実験に使用した。WTマウスでは心臓、腎臓、脳、肺を含む様々な臓器において3MSTのmRNAおよび蛋白質の発現がubiquitousに認められた。Tail-cuff法およびtelemetry法で測定した収縮期血圧は、WTマウスに比して3MST欠損マウスで有意に高かった。イソフルラン吸入麻酔下で超音波血流計を用いて測定した心拍出量 (上行大動脈の血流量) は両マウス間で差がなかったが、心拍出量と圧トランスデューサーを用いて測定した大動脈の血圧値から算出した末梢血管抵抗はWTマウスに比して3MST欠損マウスで有意に増加していた。単離した細い腸間膜動脈における血管反応性は両マウス間で差はなかった。Telemetry心電図法で評価した交感神経活性も両マウス間で差はなかった。血漿中NOxレベルは、低下しているのではなくむしろ増加していた。一方、重要なことに、血漿 PGI_2 レベルは、WTマウスに比して3MST欠損マウスで有意に低下していた。さらに、血漿8-isoprostaneレベル (酸化ストレスの指標) はWTマウスに比して3MST欠損マウスで有意に増加していた。【結論】 3MSTが降圧作用を有していることを初めて明らかにした。この機序には、 PGI_2 産生低下と酸化ストレス増大が一部に関与していることが示唆された。

P-47 2/3腎摘NO合成酵素完全欠損マウスの突然死における性差

○坂梨まゆ子¹⁾、平良雄司¹⁾、内田太郎¹⁾、松崎俊博¹⁾、野口克彦¹⁾、
仲宗根淳子¹⁾、下川宏明²⁾、筒井正人¹⁾

¹⁾琉球大学大学院医学研究科薬理学、²⁾東北大学大学院医学系研究科循環器内科学

【目的】我々は、オスの一酸化窒素合成酵素完全欠損マウス (triple NOSs^{-/-}マウス) に2/3腎臓摘出術 (NX) を施すと、早期かつ高率に急性心筋梗塞による突然死を引き起こすことを見出した (JMCC 2014)。この結果からNOの産生障害は、腎心連関の機序に重要な役割を果たしていることが示唆された。本研究では、2/3NX triple NOSs^{-/-}マウスの死亡率 (心筋梗塞発症率) における性差を検討した。

【方法】オスおよびメスの triple NOSs^{-/-}マウスを用いて、生後7週齢時に左腎1/3摘出、8週齢時に右腎全摘出を施し、2/3NX triple NOSs^{-/-}マウスを作製した。一部マウスでは、左腎摘出と同時に卵巣摘出術 (OVX)、精巣摘出術 (ORX)、あるいは偽手術 (sham) を施し、性ホルモンの関与を検討した。生後12週目に冠危険因子等の評価を行った。

【結果】我々の過去の研究において、2/3NX triple NOSs^{-/-}マウスの死因の約90%が心筋梗塞であったことから、本研究では死亡率を心筋梗塞発症の大まかな指標とした。2/3NX triple NOSs^{-/-}マウスの死亡率は、メスに比してオスで著明に高かった。次にこの性差における性ホルモンの関与をOVXまたはORXにより検討した。ヒトの心血管病の性差にはエストロゲンの保護作用が関与していることが報告されているが、OVXはshamと比較してメス2/3NX triple NOSs^{-/-}マウスの死亡率に有意な影響をおよぼさなかった。一方、ORXはshamと比較してオス2/3NX triple NOSs^{-/-}マウスの死亡率を著明に低下させた。さらに、ORXは同マウスの収縮期血圧および空腹時血糖値を有意に低下させた。重要なことに、このORXの有益な作用は、テストステロンの慢性投与により有意に抑制された。

【結論】 2/3NX triple NOSs^{-/-}マウスの死亡率 (心筋梗塞発症率) は、メスに比してオスで著明に高かった。この性差の機序には、エストロゲンの保護作用ではなく、テストステロンの増悪作用が関与していることが示唆された。臨床研究において、高齢男性の冠動脈疾患患者におけるテストステロン補充療法が心血管死を増加させたことが報告されている (JAMA 2013)。本研究の結果は、この機序を一部説明しうるかもしれない。

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、その内容が未投稿及び未掲載であって、独創的な知見を含むものに限り、

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随時受け付けます。

I. 論文種別

論文は投稿による総説、ポストシーケンス時代の心脈管ゲノミクス、若手研究者による最新海外情報、世界の研究室便りがあります。

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。

3. ノート：断片的な研究であっても、新しい事実や価値あるデータを含む論文。

II. 原稿様式・記載方法

1. カバーレター

和文の連絡著者情報（連絡著者名、所属機関及び住所、電話番号、Fax 番号、E-mail アドレス）を記載して下さい。

2. タイトル

「総説」心脈管に関連した内容でお書き下さい。

「ポストシーケンス時代の心脈管ゲノミクス」心脈管ゲノミクスに関連した内容でお書きください。

「若手研究者による最新海外情報」心脈管に関連した内容でお書きください。

「世界の研究室便り」があります。

3. 原稿

原稿枚数は、(400 字詰)「総説」40 枚程度、「ポストシーケンス時代のゲノミクス」40 枚程度、「若手研究者による最新海外情報」20 枚程度、「世界の研究室便り」2～5 枚程度を目安に執筆して下さい。

原稿は本文、図、表をそれぞれ別のファイルで作成して下さい。

本文中の項目は次のランクづけをお願いします。

I. ……………太字、左右中央（2 行ドリ）

1) ………. 明朝、左寄せ（1 行ドリ）

a) ………. 明朝、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 1 字分をあける。

外国語で一般に日本語化しているものは、かたかなを用いてもよい、

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 などと記す。

次の字はかな表示にする。

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………。

引用文献は主なものに限る。本文中の引用箇所の右肩に番号を付す。

例「○○○1～2), ○○○1～5)」

3. 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。これ以外は文章的な記述として下さい。出現順に通し番号（引用文献1件ごとに1つの番号とします）を付け、文中右肩に右片カッコ付きのアラビア数字で示し、番号順位並べてREFERENCESとして論文末尾に一覧表示して下さい。

和文のみの場合は、ローマ字表記にして下さい。

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。

Ⅲ. 費用

1. 投稿手数料 無料
2. 掲載料 無料
3. 原稿料 なし
4. 別刷料 無料（50部を贈呈）※追加増刷の場合は、別途費用がかかります。

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する。

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（電子出版を含む）することができる。

2. 本学会の学会誌「血管」は、査読システムにより、論文の改訂をお願いすることがございますのでご了承下さい。

（施行 平成26年6月2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、徳島県徳島市蔵本町3丁目18-15、徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門生理系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4,000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. 本会の発行する学会誌の配布をうけること。
3. 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。

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 会計監事は理事より互選により選出し、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。理事長がこれを移植する。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
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。

日本心脈管作動物質学会賛助会員

旭化成ファーマ株式会社

味の素製薬株式会社

アステラス製薬株式会社

第一三共株式会社

武田薬品工業株式会社

田辺三菱製薬株式会社

バイエル薬品株式会社

《五十音順》

日本心脈管作動物質学会役員

名 誉 会 員

平田 恭 信 岩 尾 洋 寒 川 賢 治 毛利喜久男
中川 雅 夫 田 中 利 男 山 田 和 生 平田結喜緒

第46回会長

筒 井 正 人

理 事

玉 置 俊 晃 (理事長)
平野 勝 也 平 田 健 一 伊 藤 宏 伊 藤 正 明
筒井 正 人 西 山 成 佐 田 政 隆 下 川 宏 明
新 藤 隆 行

監 事

前 村 浩 二 吉 栖 正 典

評 議 員

〈基礎〉

福 永 浩 司 古 川 安 之 萩 原 正 敏 服 部 裕 一
平野 勝 也 五十嵐淳介 五十嵐友紀 池 田 康 将
今 泉 祐 治 石 井 邦 明 岩 本 隆 宏 泉 康 雄
松 村 靖 夫 光 山 勝 慶 三 輪 聡 一 宮 田 篤 郎
望 月 直 樹 中 田 徹 男 西 田 育 弘 西 村 有 平
西 尾 眞 友 西 山 成 野 間 玄 督 岡 村 富 夫
新 藤 隆 行 佐 藤 靖 史 島 田 康 人 末 松 誠
菅 原 明 高 井 真 司 高 倉 伸 幸 多 久 和 陽
玉 置 俊 晃 德 留 健 富 田 修 平 土 屋 浩 一 郎
筒 井 正 人 上 田 陽 一 牛 首 文 隆 吉 栖 正 典

〈臨床〉

赤 澤 宏 長 谷 部 直 幸 藤 田 浩 深 水 圭
福 田 昇 福 田 大 受 福 本 義 弘 檜 垣 實 男
東 幸 仁 平 田 健 一 廣 岡 良 隆 市 来 俊 弘
池 田 宇 一 今 西 政 仁 石 橋 敏 幸 石 光 俊 彦
石 澤 啓 介 伊 藤 宏 伊 藤 正 明 伊 藤 貞 嘉
岸 拓 弥 北 村 和 雄 倉 林 正 彦 小 林 直 彦
川 辺 淳 一 上 月 正 博 前 村 浩 二 丸 山 一 男
湊 口 信 也 三 浦 総 一 郎 宮 内 卓 室 原 豊 明
森 本 聡 長 田 太 助 野 出 孝 一 錦 見 俊 雄
小 川 久 雄 大 藏 隆 文 楽 木 宏 実 佐 田 政 隆
佐々木 享 佐 藤 公 雄 斎 藤 能 彦 洪 谷 正 人
七 里 眞 義 下 門 顕 太 郎 下 川 宏 明 下 澤 達 雄
添 木 武 高 橋 克 仁 上 田 誠 二 矢 田 豊 隆
吉 村 道 博 吉 栖 正 生

(ABC順)

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 萩 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
第41回学会 伊 藤 宏
第42回学会 吉 栖 正 典
第43回学会 平 田 健 一
第44回学会 平野 勝 也
第45回学会 佐 田 政 隆
第46回学会 筒 井 正 人

事 務 局

〒770-8503

徳島県徳島市蔵本町3丁目18-15

徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門生理系薬理学分野内

TEL:088-633-7061 FAX:088-633-7062

- ・ 総 編 集 長 玉 置 俊 晃（徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野）
- ・ ベーシック編集長 西 山 成（香川大学医学部薬理学）
- ・ オミクス編集長 田 中 利 男（三重大学大学院医学系研究科システムズ薬理学）
- ・ クリニカル編集長 伊 藤 正 明（三重大学大学院医学系研究科循環器内科学）

編集委員（ABC順）

藤田 浩，福田 昇，古川安之，林登志雄，池田宇一，伊藤 宏，伊藤正明，伊藤猛雄，
三浦総一郎，宮内 卓，長田太助，中村真潮，錦見俊雄，岡村富夫，佐藤公雄，新藤隆行，
高橋和広，高橋克仁，田中利男，筒井正人，山崎峰夫，吉村道博

日本心脈管作動物質学会誌
血管 第40巻 1 号
2017年 1 月31日発行

発行人 玉置俊晃
徳島大学大学院医歯薬学研究部
医科学部門生理系薬理学分野内

発行所 日本心脈管作動物質学会事務局
〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3 丁目
18-15
徳島大学大学院医歯薬学研究部医科学部門
生理系薬理学分野内
TEL 088-633-7061
FAX 088-633-7062
<http://jsr21.medic.mie-u.ac.jp/>
E-mail: yakuri@tokushima-u.ac.jp

印刷所 協業組合 徳島印刷センター
〒770-8056 徳島市問屋町165



旅先で道を尋ねたとき親切に教えてくれる人がいました。お礼を言って示された道順に行くけど、目当て場所は見つかりません。あの人は本当にその場所を知っていたのかしら？

そんなことがオミクスのデータ解析では日常茶飯事で起きているのをご存知ですか？教科書にはデータ解析の手順が丁寧に書かれています。しかしそこから出てくる答えは、あなたが求めているものではありません。オミクスデータの解析のほんとうのこと、くわしくはウェブで。

筒井教授もリピーターです ♡

株式会社 S u b i o

ja.subio.jp

IVIS Imaging System

IVIS Imaging Systemは、ルシフェラーゼによる生物発光、および蛍光タンパク質・蛍光プローブを用いた多様な生体イメージングが可能な、世界で最も多くの販売台数・使用論文数を誇るin vivoイメージングシステムです。使い勝手に優れたスタンダード機から、X線CT撮影も可能なハイエンド機まで、お客様のご予算・使用用途に応じて最適な機種をご選択頂くことが可能です。

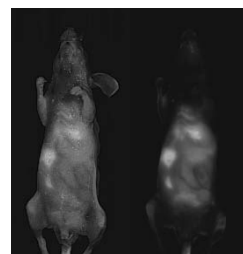
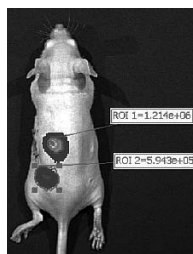
ゴールドスタンダード モデル



IVIS Lumina III

発光・蛍光 *in vivo* イメージング
の世界標準

▶高感度な *in vivo* 発光・蛍光測定と専用設計のソフトウェアによる迅速な定量解析が可能です



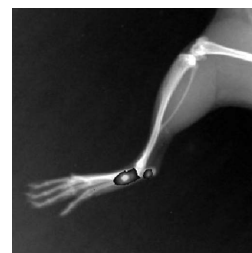
X-Rayイメージングモデル



IVIS Lumina XRMS

発光・蛍光 *in vivo* イメージング
+ X線 イメージング

▶X線画像を加えることで、今までよりもシグナルの位置を把握しやすくなります



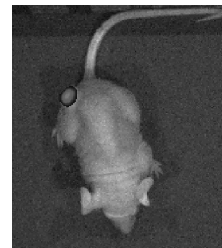
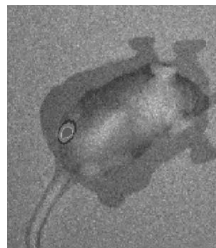
高速イメージングモデル



IVIS Lumina K

発光・蛍光 *in vivo* イメージング
+ 高速・リアルタイム イメージング

▶高速イメージングや無麻酔での動画イメージングが可能です



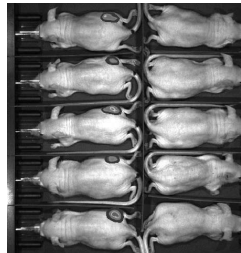
プレミアムモデル



Spectrum/SpectrumCT

高感度3D発光・蛍光 / CT *in vivo* イメージング
+ 3D マルチモダリティイメージング

▶最大10匹のマウスの同時撮影や、X線CT撮影、他のPET、MRIデータとの3D融合表示が可能







Lixiana[®]
edoxaban tablets

経口FXa阻害剤

薬価基準収載

リクシアナ錠 15mg
30mg
60mg

一般名：エドキサバントシル酸塩水和物

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・効果、用法・用量および警告・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。



製造販売元（資料請求先）

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

2015年4月作成

『 迅 速 ・ 丁 寧 ・ 確 実 』



医 療 機 器 ・ 特 殊 材 料
エム・ケイ物産株式会社

〒901-1115 沖縄県島尻郡南風原町字山川470番地
TEL (098)888-5115(代)
FAX (098)888-5110

Better Health, Brighter Future



タケダから、世界中の人々へ。
より健やかで輝かしい明日を。

一人でも多くの人に、かけがえのない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに答えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。

以和貴会グループ 理事長 名嘉 勝男

”あなたの幸せが私の幸せです”をモットーに、私たちは全職員が”和”を大事にし、利用者地域の皆様へ質の高い医療と介護を提供します。

西崎病院 朝日の家

糸満市座波371-1

TEL: 098-992-0055

南城市玉城喜良原526

TEL: 098-948-7631

サクラピア ソフィア

糸満市座波371-1

TEL: 098-994-8749

糸満市阿波根1029-10

TEL: 098-994-4454

デイサービス西崎 更生ソフィア

糸満市西崎町3-379

TEL: 098-994-7831

糸満市阿波根1021

TEL: 098-994-1717

<http://www.iwakikai.net>



まだないくすりを 創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

