



未来を拓く新世代薬理学

— 沖縄から世界へ —



第76回日本薬理学会西南部会

The 76th Seinan Regional Meeting of the Japanese Pharmacological Society



プログラム・抄録集

Program / Abstracts



琉球大学医学部と病院は2025年に宜野湾市に移転します
医学部が移転するのは全国初です
完成イメージ図（2022年5月時点）今後変更される可能性があります

会期 2023年10月7日(土)

会場 琉球大学 医学部

会長 筒井 正人

琉球大学大学院 医学研究科薬理学 教授

第76回日本薬理学会西南部会

The 76th Seinan Regional Meeting of the Japanese Pharmacological Society

プログラム・抄録集

会 期 2023年10月7日(土)

会 場 琉球大学医学部

会 長 筒井 正人 琉球大学大学院医学研究科薬理学講座 教授

目次

ご挨拶	1
西南部会のあゆみ	2
会場アクセス	3
会場マップ	4
会場案内図	5
お知らせとお願い	6
日 程 表	9
プログラム	11
抄 録	19
ランチョンセミナー	21
特別講演 1	22
特別講演 2	24
YIA オーラルセッション 1	26
YIA オーラルセッション 2	32
YIA ポスターセッション 1	38
YIA ポスターセッション 2	44
一般演題 (口頭発表)	50
一般演題 (ポスター)	56
謝 辞	74

ご 挨拶

第76回西南部会の開催にあたって



第76回日本薬理学会西南部会

会長 筒井 正人

琉球大学大学院医学研究科薬理学講座 教授

この度、第76回西南部会を担当させていただくことになりました。歴史と伝統のある本学術集会の会長を拝命し、大変光栄に存じます。貴重な機会をいただきました西南部会の関係者の皆様に深く感謝申し上げます。

西南部会は、九州・沖縄地方の全ての県、中国地方の山口県、島根県、鳥取県、および四国地方の愛媛県と高知県において、薬理学を研究する医師・薬剤師・歯科医師・獣医師・看護師・大学教官・企業研究者等の学識経験者により構成される部会です。本部会は、近年急速な進歩をみせる薬理学分野の最先端の情報を学べる貴重な機会となっております。

プログラムは、特別講演、YIAセッション、次世代薬理学セミナー、一般演題、企業セミナーを予定しております。特別講演1では、日本薬理学会理事長の赤羽悟美先生（東邦大学医学部生理学教授）に「カルシウムシグナルの制御機構と細胞恒常性維持における意義」についてご講演いただきます。また、特別講演2では、鈴鹿医療科学大学学長の豊田長康先生（元三重大学学長）に「日本の研究競争力低下の因果構造と今後の予測」についてご講演をいただきます。

情報交換会は、送迎バスで那覇市の波の上うみそら公園に移動してRESORT MAGICでバーベキューを楽しんでいただきます。学会はノーネクタイのラフな服装でご参加下さい。情報交換会ではYIAの表彰式を行いますので、YIA応募者はご参加下さい。

会期の2023年10月7日（土）は、2日後の月曜が休日（スポーツの日）で、3連休の初日です。土曜は西南部会に参加して、日曜はのんびりと沖縄観光を楽しんでいただければと思っております。多くの皆様のご参加をお待ちしています。

西南部会のあゆみ

回(*)	開催年月	会長	所属
1	1949年11月	福田 得志	九州大学医学部
2	1950年10月	中沢 与四郎	長崎大学医学部
3(1)	1951年11月	中塚 正行	広島大学医学部
4	1952年10月	小島 喜久男	鹿児島大学医学部
5	1953年11月	瀬辺 恵鑑	熊本大学医学部
6(2)	1954年11月	梶本 義衛	徳島大学医学部
7	1955年7月	山口 弘孝	山口大学医学部
8(3)	1955年11月	田中 潔	鳥取大学医学部
9	1956年10月	長崎 信行	久留米大学医学部
10(4)	1957年11月	山崎 英正	岡山大学医学部
11	1958年11月	尾崎 正道	熊本大学医学部
12	1959年10月	中沢 与四郎	長崎大学医学部
13	1960年11月	貫文 三郎	九州大学医学部
14	1961年10月	田中 正三	熊本大学医学部
15	1962年10月	小島 喜久男	鹿児島大学医学部
16	1963年11月	岳中 典男	熊本大学医学部
17	1964年11月	山口 弘孝	山口大学医学部
18(5)	1965年11月	羽野 壽	大阪大学薬学部
19	1966年11月	加瀬 佳年	熊本大学薬学部
20	1967年11月	君島 健次郎	鳥取大学医学部
21	1968年10月	植木 昭和	九州大学薬学部
22	1969年10月	高崎 浩一郎	第一薬科大学
23	1970年9月	長崎 信行	久留米大学医学部
24	1971年10月	金戸 洋	長崎大学薬学部
25	1972年11月	古川 達雄	福岡大学医学部
26	1973年11月	松崎 吉彦	琉球大学保健学部
27	1974年10月	勝田 信夫	九州大学歯学部
28	1975年11月	尾崎 正若	長崎大学医学部
29	1976年10月	成瀬 悟	福岡歯科大学
30	1977年10月	小川 暢也	愛媛大学医学部
31	1978年10月	伴 隆志	山口大学医学部
32	1979年10月	上野 昭	長崎大学医学部
33	1980年10月	神谷 大雄	福岡大学薬学部
34	1981年10月	榎本 好和	宮崎大学農学部
35(6)	1982年11月	君島 健次郎	鳥取大学医学部
36	1983年11月	栗山 熙	九州大学医学部
37	1984年10月	福田 健夫	鹿児島大学医学部
38	1985年11月	服部 圭佑	島根医科大学
39	1986年11月	山中 康光	大分医科大学

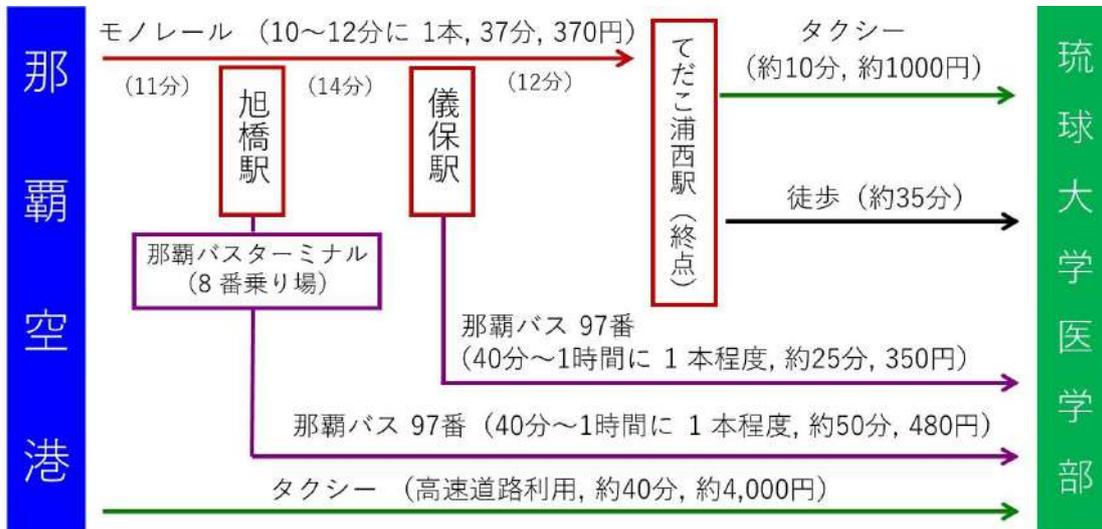
回(*)	開催年月	会長	所属
40	1987年10月	泉 太	産業医科大学
41	1988年11月	西 勝英	熊本大学医学部
42	1989年11月	大槻 馨男	九州大学医学部
43	1990年10月	伊藤 忠雄	鳥取大学医学部
44	1991年11月	麻川 武雄	佐賀医科大学
45	1992年11月	大隅 義継	高知医科大学
46	1993年11月	宮本 英七	熊本大学医学部
47	1994年11月	加藤 有三	長崎大学歯学部
48	1995年11月	坂梨 又郎	琉球大学医学部
49	1996年11月	宮田 健	熊本大学薬学部
50	1997年11月	田中 正敏	久留米大学医学部
51	1998年11月	伊藤 勝昭	宮崎大学農学部
52	1999年11月	西尾 晃	鹿児島大学農学部
53	2000年11月	藤原 道弘	福岡大学薬学部
54	2001年11月	山本 健二	九州大学・院・歯
55	2002年11月	黒木 賀代子	九州歯科大学
56	2003年11月	中野 重行	大分大学医学部
57	2004年11月	金出 英夫	九州大学・院・医
58	2005年11月	谷山 紘太郎	長崎大学・院・医
59	2006年11月	安仁屋 洋子	琉球大学・院・医
60	2007年11月	和田 明彦	宮崎大学医学部
61	2008年11月	佐藤 慶祐	鳥取大学医学部
62	2009年11月	前山 一隆	愛媛大学医学部
63	2010年11月	山田 勝士	鹿児島大学・院・医歯
64	2011年11月	原 千高	第一薬科大学
65	2012年11月	高濱 和夫	熊本大学薬学部
66	2013年11月	片岡 泰文	福岡大学薬学部
67	2014年11月	柳原 延章	産業医科大学
68	2015年11月	乾 誠	山口大学・院・医
69	2016年11月	荒木 博陽	愛媛大学医学部
70	2017年11月	宮田 篤郎	鹿児島大学医学部
71	2018年11月	笹栗 俊之	九州大学・院・医
72	2019年11月	山本 秀幸	琉球大学・院・医
73	2020年11月	甲斐 広文	熊本大学・院・薬
74	2021年11月	西 昭徳	久留米大学医学部
75	2022年10月	齊藤 源顕	高知大学医学部
76	2023年10月	筒井 正人	琉球大学医学部
77	2024年11月	岩本 隆宏	福岡大学医学部

*()は近畿西南合同部会の開催回を示す
(所属は1997年時点での名称、それ以降は開催時の名称)

会場アクセス

琉球大学医学部

(〒903-0125 沖縄県中頭郡西原町上原207)

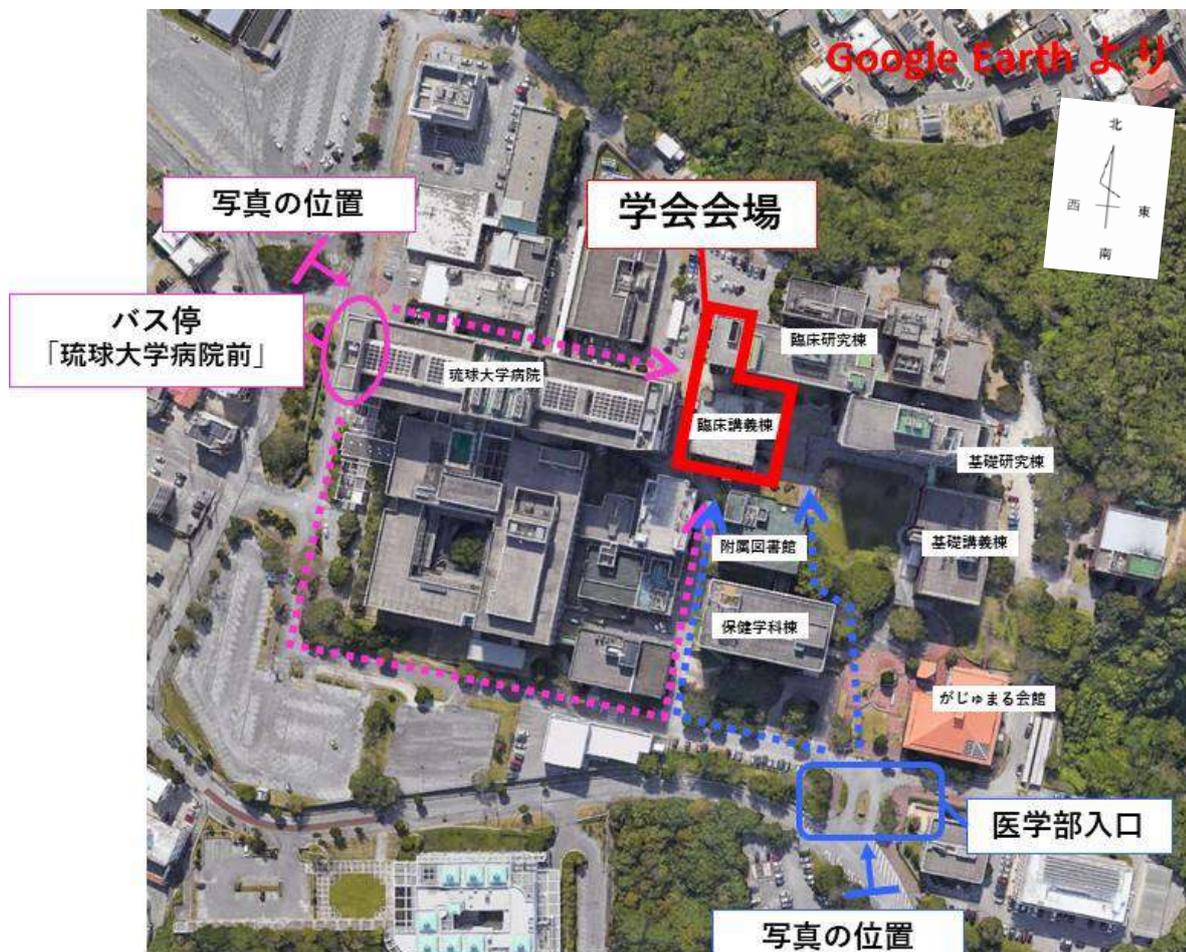


モノレールの時刻表は、「ゆいレール」のホームページより、バスの時刻表は、那覇バス・琉球バス交通バスロケーションシステム」のホームページよりご確認ください。

おすすめのルートは、ゆいレール（モノレール）にて「てだこ浦西駅」まで移動し、タクシーを利用するルートです。タクシー運転手に行先を「琉球大学医学部 入り口」と伝えてください。

徒歩で移動する場合は、てだこ浦西駅から琉球大学医学部までは、上り坂となるため、キャリーバックでの移動にはより時間がかかるかもしれません。マックスバリュのある「坂田交差点」から斜め左上に続く少し細い道を上っていくと、琉球大学医学部へ着きます。

会場マップ



バスの場合 (琉球大学病院前バス停より)

1. 直進ルート

下の写真を参考として、狭い階段より下におり、病院の建物沿いにまっすぐ進み、正面の茶色い建物が会場となる。

2. 大学内環状道路ルート

大学内環状道路に沿って南下後東に進み、保健学科棟・附属図書館の裏側を通ると会場に到着する。



タクシーの場合 (医学部入口の碑より)

1. 直進ルート

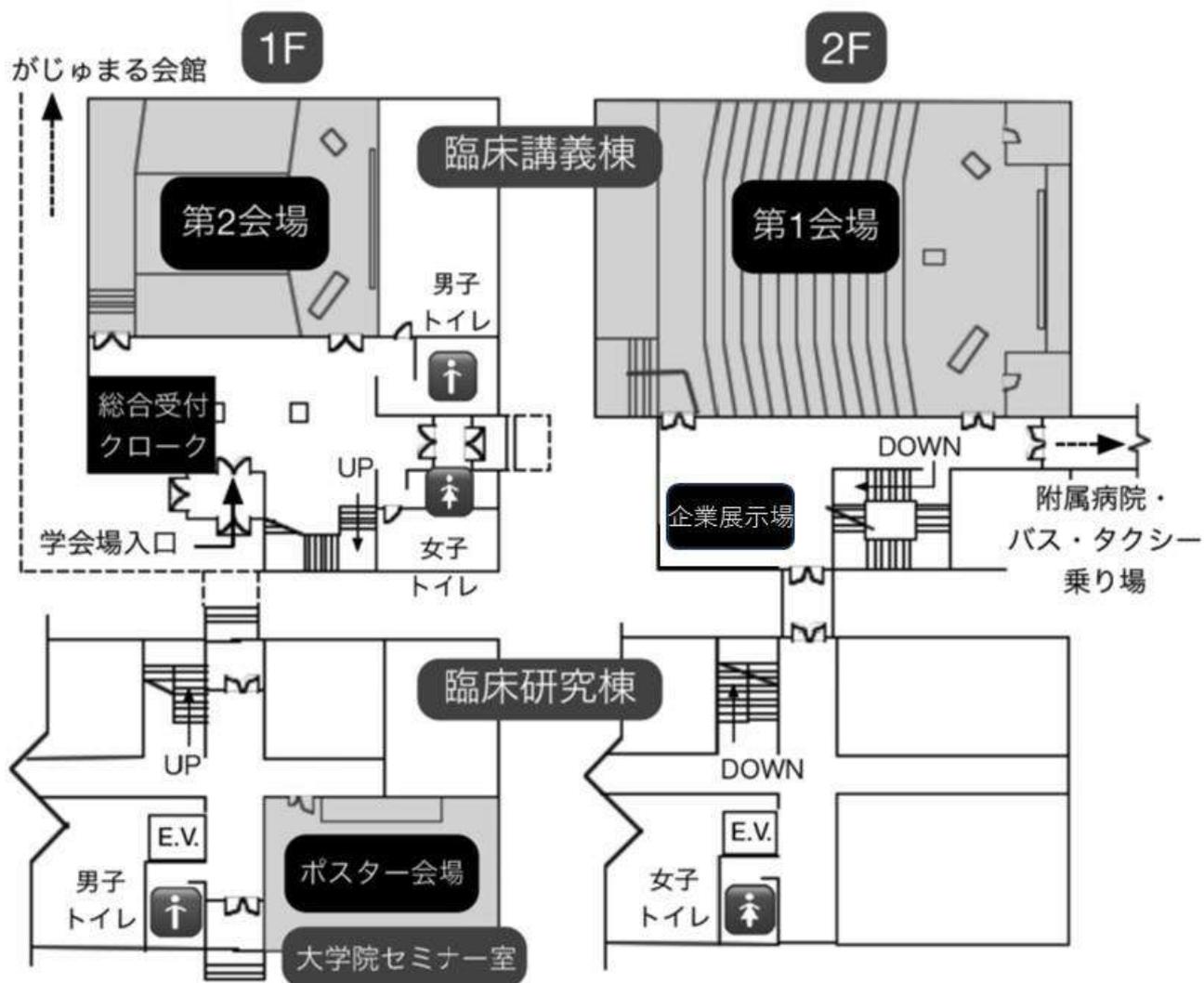
ガジュマル会館の前の広場を抜け、保健学科棟と附属図書館の前を通り抜けると会場に到着する。

2. 大学内環状道路ルート

大学内環状道路に沿って、西へ行き保健学科棟のところで北上し、附属図書館の裏を通ると会場に着く。



会場案内図



お知らせとお願い

■参加者の皆様へ

場所：琉球大学医学部

日時：2023年10月7日（土）8時25分～17時05分

1. 体調のすぐれない方は、ご参加はお控えください。
2. 参加証は、事前にwebにて印刷の上、当日会場へ持参ください。
会場内では参加証を必ず着用ください。
3. ネームカードホルダーは受付に準備しております。
4. 会場内での写真撮影およびビデオ撮影は固くお断りします。
5. 会場内は禁煙です。
6. Free Wi-Fi SSID：SEINAN76 パスワード：RYUKYU2023

受付方法

受付は8時00分より開場します。

・参加登録費

会員専用サイトJPS Onlineから諸費用（参加登録費、演題登録料、情報交換会費）のネット決済をお願いいたします。

会員種別	参加登録費	
	事前登録・振込 (10月4日まで)	10月5日以降 当日参加
学術評議員	5,000円	6,000円
一般会員	4,000円	5,000円
非会員	5,000円	6,000円
大学院生	2,000円	3,000円
学部学生	無料	

■薬理学エドゥケーターポイントについて

受付にQRコードを掲示していますので、スマートフォンやタブレットで読み込んで申請をしてください。

■薬剤師研修センター認定受講シール配布

本学会は(公財)日本薬剤師研修センターの認定学術集会として申請予定です。

認定受講単位の付与は、PECS（薬剤師研修・認定電子システム）にご登録済みの方に限ります。

単位を希望される方は、事前にPECSへのご登録をお済ませください。

PECSは<https://www.jpec.or.jp/sien/system/index.html> から登録ください。

■クローク

琉球大学医学部臨床講義棟1階に設けております。8時00分から随時ご利用可能です。
貴重品のお預けはご遠慮ください。なお、お預け頂いたお荷物は17時15分までにお引き取りをお願いいたします。

■昼食

ランチョンセミナーの参加者には、琉球大学医学部臨床講義棟2階にてお弁当を配布いたします。

■学術評議員会

1. ランチョンセミナー終了後に開催します（13時05分～13時55分）。会場は第1会場（臨床講義棟2階 大講義室）です。
2. 投票は会場で配布する投票用紙で行います。

■座長の先生へ

1. ご担当のセッションが始まる20分前までに参加受付をお済ませ頂き、15分前までに会場内の次座長席にご着席ください。
2. 口演1演題につき、発表時間は7分、討論時間は演者の交代を含めて3分です。

■YIA審査員の先生へ

受付の際に審査用紙をお渡しします。審査対象セッションの終了後に、会場係へ記入した審査用紙をお渡しください。

■YIA受賞者の発表と表彰について

YIA受賞者の発表と表彰式は、情報交換会にて行います。応募された方は、情報交換会にご参加をお願いいたします。

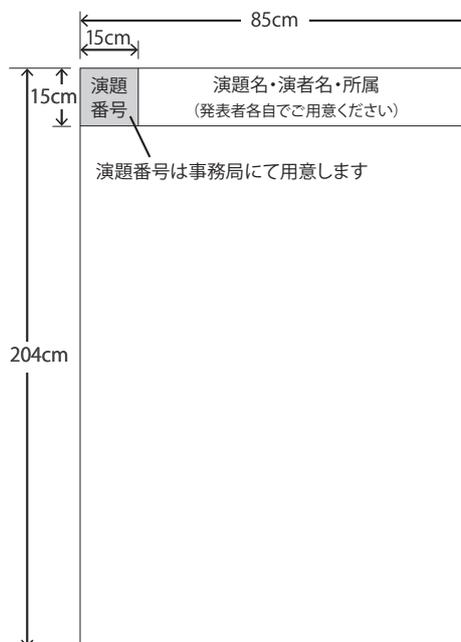
■発表者の皆様へ

【口頭発表の方へ】

1. 口頭発表は、液晶プロジェクターを用いたデジタルプレゼンテーションです。
2. スライドファイルは、PowerPointで作成ください(当日会場ではWindows PC(Windows 10, PowerPoint2016)で操作します)。
3. スライドに音声や動画を使用する場合はデータの提出時にご連絡ください。
4. スライドには、COIに関する記述を入れてください。詳しくは、日本薬理学会HP『利益相反(COI)について』をご参照ください。
5. 発表時のPCの操作は演者自身で行っていただきます。
6. 発表は座長の指示に従ってください。発表の時間配分は7分発表、3分質疑応答でお願いいたします。
7. PC受付はご準備しておりませんので、10月2日(月)までに運営事務局まで発表データの提出をお願いいたします。
8. PC本体持参での発表はできません。

【ポスター発表の方へ】

1. ポスターパネルのサイズは、横85cm×高さ204cmです。見やすい位置にポスターを掲示してください。
2. 演題番号は事務局にて準備いたします。大判ポスターを作成の場合には、左上に演題番号のスペース(横15cm×縦15cm)を作るか、その部分に演題番号を印刷してください。
3. ポスターの最後に利益相反を開示してください。
4. ポスターは、8時00分-8時30分の間に、所定のパネルに掲示ください。
5. ポスターの前に立って説明、討論を行ってください。(説明・討論時間10時45分-11時45分)
6. ポスターは16時00分-17時00分までの間に撤去してください。17時00分時点で残っているポスターは事務局にて撤去させていただきます。
7. ポスター処分を希望する方は、予め受付に連絡してください。



■情報交換会

1. 18時30分より、RESORT MAGIC (沖縄県那覇市辻3-3-1 波の上うみそら公園内) にてバーベキューを開催します。
2. 事前に人数を把握する必要がありますので、事前登録の方のみご参加いただけます。(当日参加は受け付けておりませんのでご了承ください。)
3. 会場まで送迎バスを準備しております。参加者は17時30分までにバスへご乗車ください。
4. 情報交換会終了後にモノレールの県庁前駅までのバスを準備しております。
5. 一旦納入された諸費用は理由に拘わらず返却いたしません。

日程表

	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	ポスター会場 臨床研究棟 1階 大学院セミナー室		
8:00	受付 8:00-		ポスター貼付 8:00-8:30		
8:30	開会の辞 8:25-8:30	次世代薬理学セミナー 8:50-11:50 多様な手法による 生命現象解明への挑戦 演者: 木瀬 孔明 森本 悟 矢吹 悌 倉内 祐樹 船水 章大 増田 隆博 座長: 矢吹 悌、倉内 祐樹	ポスター閲覧 8:30-10:45		
9:00	YIAオーラルセッション 1 8:30-9:30 座長: 高橋 富美、根本 隆行				
9:30	YIAオーラルセッション 2 9:35-10:35 座長: 西田 基宏、岡本 貴行				
10:00			YIAポスターセッション 1 10:45-11:45 座長: 久場 敬司 YIAポスターセッション 2 10:45-11:45 座長: 和田 孝一郎 一般演題(ポスター) 10:45-11:45 座長不在の自由討論形式		
10:30					
11:00					
11:30					
12:00	ランチョンセミナー 12:00-12:50 COVID-19治療の変遷とこれからの主役 塩野義製薬株式会社 演者: 山本 和子 座長: 首藤 剛		ポスター閲覧 11:45-16:00		
12:30					
13:00					
13:30	学術評議員会 13:05-13:55				
14:00					
14:30	特別講演1 14:10-15:00 カルシウムシグナルの制御機構と細胞恒常性維持における意義 演者: 赤羽 悟美 座長: 筒井 正人				
15:00	特別講演2 15:05-15:55 日本の研究競争力低下の因果構造と今後の予測 演者: 豊田 長康 座長: 筒井 正人				
15:30					
16:00	一般演題(オーラル) 16:00-17:00 座長: 東 洋一郎、山下 弘高		ポスター撤去 16:00-17:00		
16:30			学会終了後にポスターの破棄を希望する方は受付にご連絡ください。		
17:00	閉会の辞 17:00-17:05				
17:30	バスで移動 17:30-				
18:00	医学部入口付近にバスが停留しています。情報交換会の参加者は17:30までにご乗車ください。				
18:30	情報交換会 18:30-20:30 波の上ビーチ(那覇市)				
20:30					

プログラム

2023年10月7日 (土)

第1会場

YIAオーラルセッション 1

8:30-9:30

座長：高橋 富美 (産業医科大学医学部薬理)

根本 隆行 (福岡大学医学部薬理)

YIA-O1-01 発達期から成体期におけるCD11c陽性ミクログリアの時空間解析

8:30-8:40

○野巻 昂平¹、藤川 理沙子¹、増田 隆博²、津田 誠¹

¹九州大・薬・薬理学分野、²九州大・生医研・分子神経免疫学

YIA-O1-02 脳ペリサイトの α -Synucleinクリアランスを促進する治療薬の探索

8:40-8:50

○横谷 みき¹、高田 芙友子¹、松本 純一²、岩尾 卓朗¹、田中 泰圭¹、安永 美保¹、
佐野 和憲³、道具 伸也¹

¹福岡大・薬・応用薬剤学、²福岡大・薬・薬学疾患管理学、³福岡大・薬・生体機能制御学

YIA-O1-03 ヒト社会の多様性を再現した動物モデルの構築とストレス対処能力形成メカニズムの解明

8:50-9:00

○太田 有起¹、関 貴弘³、香月 博志^{1,2}、倉内 祐樹^{1,2}

¹熊本大・薬・薬物活性学、²熊本大・院生命科学・薬物活性学、³姫路獨協大・薬・薬理学

YIA-O1-04 抗悪性腫瘍薬シスプラチンによる食欲不振と消化管蠕動運動低下に対する人参養栄湯の効果

9:00-9:10

○波多江 旺信、渡辺 拓也、谷口 知世、窪田 香織、桂林 秀太郎、岩崎 克典

福岡大・薬・臨床疾患薬理

YIA-O1-05 Niemann Pick病C型におけるアセトアミノフェン肝障害リスク評価を目的とした基礎的検討

9:10-9:20

○難波 七海^{1,2}、柚木崎 美織¹、近藤 悠希¹、山田 侑世^{1,3}、竹尾 透⁴、中潟 直己⁵、
江良 択実⁶、東 大志⁷、本山 敬一⁸、有馬 英俊⁹、関 貴弘¹⁰、倉内 祐樹¹¹、
香月 博志¹¹、松尾 宗明¹²、檜垣 克美¹³、入江 徹美¹⁴、石塚 洋一¹

¹熊本大・院生命科学・臨床薬理、²熊本大・健康生命科学S-HIGOフェローシップ、³宮崎大学医・
附属病院、⁴熊本大・生命資源研究支援セ・資源開発、⁵熊本大・生命資源研究支援セ・生殖工学共
同研、⁶熊本大・発生医学研・幹細胞誘導、⁷熊本大・院先端機構、⁸熊本大・院生命科学・製剤設
計、⁹第一薬科大・臨床薬剤学、¹⁰姫路獨協大・薬・薬理、¹¹熊本大・院生命科学・薬物活性、¹²佐
賀大・医・小児科、¹³鳥取大・研究推進機構・研究基盤セ、¹⁴熊本大・院生命科学部研究部グローバ
ル天然物化学研究セ・医薬品包装

YIA-O1-06 肝臓の脂肪蓄積におけるDrp1-filamin Aタンパク質複合体形成の関与

9:20-9:30

○有吉 航平¹、西山 和宏¹、田中 智弘²、立花 洸季¹、加藤 百合¹、西村 明幸²、
西田 基宏^{1,2}

¹九州大・薬・生理学分野、²生理学研・心循環シグナル研究部門

YIAオーラルセッション 2

9:35-10:35

座長：西田 基宏（九州大学大学院薬学研究院生理学分野）
岡本 貴行（島根大学医学部薬理）

YIA-O2-01 尿中細胞外小胞に含まれるリン酸化AQP2の有用性に関する研究

9:35-9:45 ○川口 珠実、園田 紘子、横手 飛洋、池田 正浩
宮崎大・農・獣医薬理

YIA-O2-02 ヒト精囊平滑筋の生理学的機能の解明

9:45-9:55 ○岡田 達憲¹、岡部 彩美¹、梶岡 俊一²、三井 烈³、橋谷 光³、江藤 正俊¹
¹九州大・院医・泌尿器科学分野、²国際医療福祉大・福岡薬学部、³名古屋市立大・医・細胞生理学講座

YIA-O2-03 NO合成酵素完全欠損下におけるテストステロンの有害な心血管作用

9:55-10:05 ○比嘉 章太郎^{1,2}、坂梨 まゆ子¹、山下 弘高¹、平良 雄司¹、下川 宏明³、
古川 浩二郎²、筒井 正人¹
¹琉球大・院医・薬理学講座、²琉球大・院医・胸部心臓血管外科学講座、³国際医療福祉大・院医

YIA-O2-04 2,5-ジメチルセレコキシブは一過性のマクロファージ集積による炎症反応の早期収束により冷凍焼灼心筋梗塞モデルマウスにおける心臓リモデリングの進行を抑制する

10:05-10:15 ○岸上 赳大、石兼 真、有岡 将基、高橋 富美
産業医科大・薬理学講座

YIA-O2-05 肥満誘導性Ⅱ型糖尿病併発によるCOPD病態制御機構と肺組織インスリン抵抗性の関与

10:15-10:25 ○小笠原 長耀¹、野原 寛文^{1,2}、中嶋 竜之介¹、高橋 宜暉^{1,2}、林 恵¹、岸本 朋樹¹、
福山 絢美¹、河野 圭亮¹、上村 真以¹、スイコ メリーアン¹、甲斐 広文¹、首藤 剛¹
¹熊本大・大学院薬学教育部・遺伝子機能応用学分野、²熊本大学大学院・博士課程教育リーディングプログラム「HIGO」

YIA-O2-06 *Rabdosia japonica* および *Rabdosia excisa* に含まれる Kamebakaurin の抗アレルギー作用の検討

10:25-10:35 ○浅井 遥¹、武田 尚子¹、阿部 潤奈¹、宇井 愛弥乃¹、渡邊 理子¹、桂 名玉²、
金 永日²、李 諸文²、一柳 幸生³、竹谷 孝一³、安東 嗣修¹、青柳 裕¹、福石 信之¹
¹金城学院大・薬、²吉林大学・化学科、³東京薬科大・薬

ランチョンセミナー

12:00-12:50

座長：首藤 剛（熊本大学 大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター）

COVID-19治療の変遷とこれからの主役

○山本 和子
琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学講座（第一内科） 教授

共催：第76回日本薬理学会西南部会/塩野義製薬株式会社

特別講演1

14:10-15:00

座長：筒井 正人 (琉球大学大学院医学研究科薬理学)

カルシウムシグナルの制御機構と細胞恒常性維持における意義

○赤羽 悟美

東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野

特別講演2

15:05-15:55

座長：筒井 正人 (琉球大学大学院医学研究科薬理学)

日本の研究競争力低下の因果構造と今後の予測

○豊田 長康

鈴鹿医療科学大学 学長

一般演題 (口頭発表)

16:00-17:00

座長：東 洋一郎 (高知大学医学部薬理)

山下 弘高 (琉球大学大学院医学研究科薬理学)

- 01-01** ヒトiPS細胞から誘導した前脳オルガノイドの神経発生における高温加熱式たばこ主流煙抽出物の影響
16:00-16:10
○田中 泰圭¹、藤本 伊依那¹、西田 朱里¹、堀之内 孝広²、道具 伸也¹
¹福岡大・薬・応用薬理学、²北海道大・院医・細胞薬理学
- 01-02** 神経障害性疼痛を緩和に導く脊髄ミクログリア
16:10-16:20
○河野 敬太¹、白坂 亮二¹、廣瀬 恵大¹、芝田 悠人¹、増田 隆博²、津田 誠¹
¹九州大・院薬・薬理学分野、²九州大・生医研・分子神経免疫学分野
- 01-03** ACTH誘発高血圧および血圧日内変動におけるNCX分子種の役割
16:20-16:30
○根本 隆行¹、喜多 知¹、篠田 康晴¹、喜多 紗斗美²、岩本 隆宏¹
¹福岡大・医・薬理学、²徳島文理大・薬・薬理学
- 01-04** 全身性炎症に併発するマウスうつ様行動を抑制する抗炎症薬
16:30-16:40
○西 昭徳¹、沈 龍佑²、首藤 隆秀¹、大西 克典¹、黒岩 真帆美¹、枚山 慶太¹、河原 幸江¹、外角 直樹³
¹久留米大・医・薬理、²久留米大・医・精神、³青森大・薬
- 01-05** 短期間の食物繊維の欠乏は炎症性腸疾患のリスクファクターとなりうる
16:40-16:50
○白田 春樹¹、神田 翔磨^{1,2}、狩野 園子^{1,2}、矢野 貴久²、直良 浩司²、新林 友美¹、岡本 貴行¹、和田 孝一郎¹
¹島根大・院医・薬理、²島根大・医・附属病院薬剤部
- 01-06** 3DゴーグルタイプVRシミュレーターを用いた課題解決型薬理学実習について
16:50-17:00
○和田 孝一郎
島根大・医

ポスター会場

YIAポスターセッション 1

10:45-11:45

座長：久場 敬司（九州大学大学院医学研究院薬理学分野）

- YIA-P1-01 海馬のプレサイレントシナプスの局在はニューロンの発達で変化する**
10:45-10:55 ○北岡 音哉¹、高岡 優²、大藪 康平³、渡辺 拓也²、窪田 香織²、右田 啓介³、
桂林 秀太郎²、岩崎 克典²
¹福岡大・院薬・臨床疾患薬理学教室、²福岡大・薬・臨床疾患薬理学教室、³福岡大・薬・医薬品
情報学研究室
- YIA-P1-02 Aβ神経線維を介する神経障害性アロディニアに重要な脊髄後角興奮性
介在神経**
10:55-11:05 ○井 絵理子、大西 晃央、末藤 大智、津田 誠
九州大・院薬・薬理学分野
- YIA-P1-03 雌マウスにおける抹茶の抗うつ効果とその作用メカニズムの解明**
11:05-11:15 ○実松 若那¹、太田 有起¹、西田 拓未²、高橋 美友³、Devkota Hari⁴、香月 博志^{1,2}、
倉内 祐樹^{1,2}
¹熊本大・薬・薬物活性学、²熊本大・院生命科学・薬物活性学、³熊本大・薬・機器分析学、⁴熊本
大・大学教育統括管理運営機構
- YIA-P1-04 マウスのvoluntary wheel runningを指標とした人参養栄湯の意欲に
対する効果**
11:15-11:25 ○谷口 知世、渡辺 拓也、富永 悠斗、波多江 旺信、北郷 千夏、北岡 音哉、窪田 香
織、
桂林 秀太郎、岩崎 克典
福岡大・薬・臨床疾患薬理
- YIA-P1-05 SUMO化修飾阻害はマウス脳内出血後の血腫除去と病態回復を遅延させ
る**
11:25-11:35 ○木下 慶大¹、倉内 祐樹¹、関 貴弘^{1,2}、香月 博志¹
¹熊本大・薬、²姫路獨協大・薬・薬理学
- YIA-P1-06 ラットくしゃみ誘発モデルを用いたApomorphineのドーパミン受容体を
介した尿禁制反射への影響**
11:35-11:45 ○川瀬 紘太^{1,2}、秋元 隆宏¹、上條 中庸¹、荒川 礼行¹、古家 琢也^{1,2}、宮里 実¹
¹琉球大・院医・システム生理学講座、²岐阜大・院医・泌尿器科

YIA-P2-01 **ダプトマイシンとロスバスタチンの併用による横紋筋融解症が疑われた一例**

10:45-10:55

○上原 渉¹、山城 朱里¹、前田 達也²、稲福 斉²、古川 浩二郎²、潮平 英郎¹、石井 兵夫¹、諸見 牧子¹、中村 克徳¹¹琉球大学病院・薬剤部、²琉球大学病院・第二外科**YIA-P2-02** **大動脈瘤における禁煙補助薬バレニクリンによる血管平滑筋細胞の減少抑制**

10:55-11:05

○稲田 紘舜¹、古賀 允久²、山田 彩乃²、山内 淳史¹¹福岡大・薬・薬学疾患管理学、²福岡大・薬・薬物送達学**YIA-P2-03** **ビタミンK₂はマクロファージ内へのoxidized LDL取り込み阻害を介し、動脈硬化巣形成を抑制する**

11:05-11:15

○山田 彩乃^{1,2}、古賀 允久¹、渡瀬 大輔¹、後藤 将太郎³、瀬戸口 修一³、松永 和久³¹福岡大・薬・薬物送達、²福岡大・院薬・創剤、³福岡大・薬・創剤**YIA-P2-04** **正常な糞便の移植は2/3腎摘NO合成酵素系完全欠損マウスの心筋梗塞の発症を抑制する**

11:15-11:25

○平良 雄司^{1,2}、比嘉 章太郎¹、山下 弘高¹、池松 真也³、下川 宏明^{4,5}、筒井 正人¹¹琉球大・院医・薬理学講座、²沖縄統合医療学院、³沖縄高専・生物資源工学科、⁴国際医療福祉大・大学院、⁵東北大・院医・循環器内科学**YIA-P2-05** **アモキシシリンは癌細胞のミトコンドリア機能を低下させる**

11:25-11:35

○高見 芳野^{1,2}、富田 和男²、五十嵐 健人²、石田 喬之¹、佐藤 友昭²¹鹿児島大・院医歯・口腔顎顔面外科学分野、²鹿児島大・院医獣医・歯科応用薬理学講座**YIA-P2-06** **肥満・II型糖尿病モデルマウスに対する天然化合物GnetinCおよびその配糖体の抗肥満作用および機序の探索**

11:35-11:45

○岸本 朋樹¹、那須 葵^{1,2}、川上 太聖¹、野原 寛文^{1,2}、高橋 宜暉^{1,2}、林 恵^{1,2}、小笠原 長耀¹、福山 絢美¹、河野 圭亮¹、鬼木 健太郎³、猿渡 淳二³、生田 智樹⁴、スイコ メリーアン¹、甲斐 広文¹、首藤 剛¹¹熊本大・院薬・遺伝子機能応用学分野、²熊本大院 HIGO program、³熊本大・院薬・薬物治療学分野、⁴株式会社山田養蜂場本社 R&D 本社

- P-01** 慢性拘束ストレス負荷マウスにおける不安様および抑うつ様行動に対するホスホジエステラーゼ-4阻害薬の効果
○福森 良、古家 佳奈穂、笹山 日和、高倉 康孝、山口 拓
長崎国際大・薬・薬物治療
- P-02** ラットXenin中枢投与による摂食抑制作用は、Nesfatin-1を介する可能性がある
○橋本 弘史^{1,2}、齋藤 将太^{1,2}、濱口 紀江¹、裴 祥存¹、齋藤 心平¹、壺園 良恵¹、平山 友里¹、安西 尚彦¹
¹千葉大・院医・薬理学、²獨協医科大・医・リハビリテーション科学
- P-03** ラットを用いたドキシソルビシン・シクロホスファミド誘発不安様行動に対する釣藤鈎含有漢方薬の予防効果の検討
○岩田 直大¹、牛尾 聡一郎²、北村 佳久³、田中 雄太¹、濱野 裕章¹、鍛冶園 誠¹、座間味 義人¹
¹岡山大学病院・薬剤部、²福岡大・薬・生体機能制御学、³就実大・薬・薬物治療学
- P-04** 糖尿病モデルマウスにおける網膜神経障害に対する断続的断食による抑制作用
○石丸 侑希、米島 大起、吉田 未来也、西村 美紅、吉岡 靖啓
摂南大・薬・薬物治療
- P-05** 脳内 $\alpha 7$ 型ニコチン受容体刺激による排尿抑制に脳内硫化水素が関与する
○清水 孝洋¹、清水 信貴²、東 洋一郎¹、鄒 瑣¹、福原 秀雄³、辛島 尚³、井上 啓史³、齋藤 源顕¹
¹高知大・医・薬理、²高知大・医・骨盤機能セ、³高知大・医・泌尿器科
- P-06** 去勢抵抗性前立腺癌におけるアミノ酸トランスポーター LAT1選択的阻害薬JPH203を用いた抗腫瘍効果の検討
○ペエ サンジョン^{1,2}、齋藤 心平^{1,2}、坂本 信一²、濱口 紀江¹、齋藤 将太¹、壺園 良恵¹、平山 友里¹、橋本 弘史¹、市川 智彦²、安西 尚彦¹
¹千葉大・院医薬・薬理学教室、²千葉大・院医薬・泌尿器科教室
- P-07** 血管内皮細胞のホルネリンはトロンボモジュリンと相互作用して発現する
○岡本 貴行¹、勝部 由貴子²、服部 舞²、臼田 春樹¹、太田 淳一²、二階 哲朗²、和田 孝一郎¹
¹島根大・院医・薬理学、²島根大・院医・麻酔科学
- P-08** ApoA-I mimeticペプチドがマウス骨格筋ミトコンドリア機能へ与える影響
○小松 知広^{1,2,3}、中島 志穂子³、阿部 智美³、佐々木 慧²、岩本 隆宏¹、上原 吉就^{2,3}
¹福岡大・医・薬理学、²福岡大学病院・予防・抗加齢・再生医療センター、³福岡大・スポーツ科学部

- P-09** **3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素 (3MST) 欠損マウスにおける高血圧**
 ○戸塚 裕一^{1,2}、比嘉 章太郎^{1,2}、坂梨 まゆ子³、伊波 幸紀¹、山下 弘高¹、稲福 齊¹、
 國吉 幸男²、古川 浩二郎²、筒井 正人¹
¹琉球大・院医・薬理学、²琉球大・院医・胸部心臓血管外科、³金城学院大・薬・薬学科
- P-10** **CBS/CSE/3MST欠損マウスに認められた脱毛と創傷**
 ○Idam Hermawan、山下 弘高、筒井 正人
 琉球大・院医・薬理
- P-11** **サルナシ (*Actinidia arguta*) 果汁の摂取は内臓脂肪の蓄積を抑制する**
 ○濱島 千尋、内藤 怜奈、森 瀬夏、恒川 結衣、照屋 優里子、坂梨 まゆ子
 金城学院大・薬・病態生理
- P-12** **ピレスロイド抵抗性アタマジラミに対するジメチコンローションの効果と安全性**
 ○山口 さやか、宮城 拓也、高橋 健造
 琉球大・医・皮膚科学講座
- P-13** **ビッグデータを用いたスティーヴンス・ジョンソン症候群発症患者における服用薬のアソシエーション解析**
 ○寺菌 英之^{1,2}、高濱 和弘¹
¹鹿児島大・大学病院・薬剤部、²鹿児島大・院医歯・薬物動態制御学
- P-14** **RAW264.7においてmiR-15b-5pは*Ccr7*を標的とし、M1マクロファージへの分化を抑制する**
 ○佐野 朋美¹、溝上 顕子²、兼松 隆¹
¹九州大・院歯・口腔機能分子科学、²九州大・院歯・OBT研究センター
- P-15** **皮膚を介した食物抗原の暴露により経口免疫寛容が無効化する機序の解明**
 ○山下 弘高、筒井 正人
 琉球大・院医・薬理
- P-16** **緑色蛍光タンパク質 (eGFP) の発現が成人 T 細胞白血病細胞株 (MT-2 細胞) の増殖に及ぼす影響**
 ○山下 弘高¹、胡 劍橋¹、岡本 士毅²、仲地 佐和子²、益崎 裕章²、岸本 英博³、
 筒井 正人¹
¹琉球大・院医・薬理、²琉球大・院医・内分泌代謝・血液・膠原病内科、³琉球大・院医・免疫・寄生虫
- P-17** **肺高血圧症患者由来培養肺動脈平滑筋細胞の細胞増殖におけるCARS遺伝子導入の抑制作用**
 ○胡 劍橋、山下 弘高、筒井 正人
 琉球大・院医・薬理

抄 録

COVID-19治療の変遷とこれからの主役

○山本 和子

琉球大学大学院医学研究科 感染症・呼吸器・消化器内科学講座（第一内科） 教授

2019年末より新型コロナウイルス感染症（COVID-19）が世界で猛威を振るい、4年になろうとしている今でも、その流行は繰り返されている。このウイルス感染症の特徴として、短期間で変異を繰り返し新しい流行を起こすこと、感染後7日前後で宿主の過剰な免疫反応による肺炎を高頻度に起こすこと、そして後遺症が一定数見られること、が挙げられる。COVID-19の登場によって、呼吸器感染症の診療は大きく変化した。遺伝子検査の拡大とルーチンでの使用、免疫調節治療の台頭、非侵襲性呼吸管理の使用拡大、ワクチン開発と抗ウイルス薬開発のスピード、などである。COVID-19流行当初は重症化率が高く、臨床家は手探りで有効な治療を試みた。多くの臨床試験、リアルワールドデータが蓄積され、重症COVID-19患者において免疫調節薬の投与により患者予後が改善することを広く知らしめた、初めての呼吸器ウイルス感染症となった。抗SARS-CoV-2ワクチンの普及が進む中、致死率の低下と重症化患者の減少が得られ、とくに2022年から流行の主体がオミクロン変異株となってからは、感染者数は爆発的に増加したが、多くは外来治療可能な軽症患者にシフトした。一方で、COVID-19では罹患後に少なくとも2カ月以上症状が持続するLong COVIDとも言われる後遺症が、世界的な問題となっている。

2023年5月8日よりCOVID-19は5類に分類され、どの医療機関でも診療が行われるよう移行している。抗SARS-CoV-2ウイルス治療薬として、現在、点滴薬が1種類、内服薬が3種類、使用可能である。5類となってからは、発熱患者を診療する医師であれば、どのようなCOVID-19患者群に、どのタイミングで、これらの薬剤を用いるべきか、さらに各薬剤の適切な使い分けについても熟知する必要がある。沖縄県は2023年にも大きな流行波、第9波を経験した。我々が調査して得た第9波の特徴を踏まえて、これから主役となる抗ウイルス薬の役割について、お話ししたい。

特別講演1

カルシウムシグナルの制御機構と細胞恒常性維持における意義

○赤羽 悟美

東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野

電位依存性L型Ca²⁺チャネル (L-VDCC) は、Ca²⁺流入経路および細胞内Ca²⁺シグナル制御の起点として、細胞外からの刺激に対する応答と細胞機能の調節に関わっており、治療薬の標的としても重要である。L-VDCCは、細胞膜への送達、クラスター形成、リン酸化やnitrosylation等の翻訳後修飾、分解などの機構により調節されている。

Timothy 症候群はL-VDCCをコードする遺伝子 (CACNA1C) の機能獲得型変異に起因する。CACNA1Cスプライスバリエーションの発現分布を反映して、心臓の他に中枢神経系や分泌器官、免疫系、さらに皮膚や毛根等にも症状が現れることから、L-VDCCは興奮性細胞のみならず非興奮性細胞も含めて広範に機能的役割を担うことが判明した。一方、Ca拮抗薬は臓器特異的に、また疾患部位特異的に奏効する。その理由はL-VDCCに対するCa拮抗薬の結合親和性が電位依存的に変化することで説明されてきた。この電位依存的な結合親和性変化の分子メカニズムは、Ca拮抗薬結合部位の同定とL-VDCCの構造解析により明らかになりつつある。

心筋細胞の活動電位波形は、細胞内Ca²⁺を介して精緻に制御されている。よって心筋細胞の細胞内Ca²⁺動態の異常は、収縮拡張機能の不全に加えて不整脈の発生機序にも深く関わる。L-VDCCは、心室筋細胞においてT間膜と筋小胞体膜の接合膜構造に集積し、リアノジン受容体 (RyR) と近接している。L-VDCCはCa²⁺流入と近傍のリアノジン受容体からのCa²⁺誘発性Ca²⁺遊離 (CICR) を引き起こす。L-VDCCにより誘発されたCICRは、L-VDCCのCa²⁺依存性不活性化を介してCa²⁺流入量と活動電位持続時間を制限する。L-VDCCはRyRとの緊密な相互機能連関を介して細胞内Ca²⁺濃度を感知し筋小胞体Ca²⁺貯蔵量を制御している。接合膜構造へのL-VDCCの局在は、虚血や圧負荷などのストレス刺激により破綻することが知られている。糖尿病性心筋症モデルにおいても、収縮不全の発症に先行してL-VDCC局在異常が認められる。一方、L-VDCCとRyRとの緊密な相互機能連関のプラットフォームは、心保護因子などの代償機構を介して保持されている。

本講演では、L-VDCCを中心に、細胞内Ca²⁺シグナルの制御機構と細胞恒常性維持および病態における意義について論じる。

略歴

氏 名 赤羽 悟美

生年月日 昭和37(1962)年4月17日

現 職 東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野 教授

【学歴・職歴】

昭和60(1985)年 東京大学薬学部薬学科卒業
昭和61(1986)年 東京大学薬学部修士課程退学 東京大学薬学部 教務職員
昭和62(1987)年 東京大学薬学部 助手
平成 4(1992)年 博士(薬学)取得(東京大学 乙第10818号)
平成 5(1993)年 留学：米国Georgetown大学医学部薬理学講座
Martin Morad教授
平成 7(1995)年 東京大学薬学部 復職
平成17(2005)年 東邦大学医学部 助教授(平成19年4月より 准教授)
平成20(2008)年 東京大学大学院薬学系研究科 非常勤講師(在任中)
平成25(2013)年 東邦大学医学部生理学講座統合生理学分野 教授(在任中)
東邦大学大学院医学研究科生理学講座統合生理学分野 教授(在任中)
平成30(2018)年 東邦大学大学院医学研究科先端医科学研究センター長(併任、在任中)
現在に至る。

【賞罰】

平成16年3月 第19回日本薬理学会学術奨励賞

【学会での役職】(2023年9月現在)

日本薬理学会理事長

日本生理学会副理事長(学術研究担当)

国際心臓研究学会日本部会 理事

日本循環薬理学会 幹事

以上

特別講演 2

日本の研究競争力低下の因果構造と今後の予測

○豊田 長康

鈴鹿医療科学大学 学長

【目的】日本の学術論文指標から見た研究競争力は2004年以降急激に低下し、G6（米、英、独、仏、伊、加）諸国に対する質の高い論文数（被引用数Top10%論文数等）の比率は約40%低下した。この20年間、政府は各種の政策を講じてきたが、現在まで見るべき効果は得られていない。近年、政府は自然実験等の分析手法による因果構造を踏まえたevidence-based policy making (EBPM)の重要性を強調している。今回、研究力についても自然実験とみなせる分析が可能と考えられたので、日本の研究競争力低下の原因を推定するとともに、今後の日本の研究競争力の予測を試みる。【方法】論文分析はClarivate社の文献データベースWeb of ScienceTM Core Collectionを分析ツールInCites Benchmarking & AnalyticsTMを用いて分析した。他のデータはOECD.Stat、文部科学省等による。【結果】日本の研究競争力低下の原因として、①04年以前の国家公務員定削と大学院重点化、②04年の国（公）立大学法人化、③04年の新医師臨床研修制度導入、④06年の薬学部6年制導入、の4つが推定される。これらに共通する原因は、研究時間を加味した研究従事者数（full time equivalent：FTE）の減少と推定する。FTE研究従事者数の減少による研究競争力低下は、日本以外に台湾などでも観察される。なお日本では、国際共著率は上昇したが、一方で国内論文の質が低下し、また、論文数が多く増えた大学ほど質が低下するというシーソーゲーム現象が観察される。国際間の分析で、人口当りFTE研究従事者数は、直接効果として論文の量と質を高め、さらに国際共著率の向上を介して質を高めることにより、Top10%論文数を尻上りに高める（概ね2乗）ので、効果量の大きい原因と考えられる。【結論と予測】日本の研究競争力を高めるには、生産性を高めようとする政策の効果には限界があり、FTE研究従事者数を増やす、つまり、良き人的研究環境を拡大することが必要である。10兆円ファンドの運用益で少数の大学に配分される3千億円により、大学研究資金は約1.3倍になるので、仮に良き人的研究環境の拡大に使われれば、大学が産生するTop10%論文数はその2乗の1.7倍になると期待され、日本の人口当りTop10%論文数は、現在の36位以下から32位程度に上がる可能性がある。

略歴

豊田 長康（とよだ ながやす） 昭和25年6月21日生
鈴鹿医療科学大学長

学歴

昭和51年3月 大阪大学医学部卒業
昭和51年6月 第61回医師国家試験合格
昭和59年3月 医学博士（三重大学）

職歴

昭和53年 三重大学医学部附属病院産婦人科助手
昭和59年 アメリカ合衆国 バンダービルト大学医学部分子生理学教室に研究員として留学
(昭和61年3月まで)
平成2年 三重大学医学部附属病院講師（産科婦人科学担当）
平成3年 三重大学医学部教授（産科婦人科学担当）
平成14年 三重大学学長補佐
平成16年 三重大学学長
平成21年 鈴鹿医療科学大学副学長（大学連携担当）、三重大学学長顧問
平成22年 独立行政法人国立大学財務・経営センター理事長
平成25年 鈴鹿医療科学大学学長（現在に至る）

著書

平成31年2月 科学立国の危機 東洋経済新聞社

発達期から成体期におけるCD11c陽性ミクログリアの時空間解析

○野巻 昂平¹、藤川 理沙子¹、増田 隆博²、津田 誠¹

¹九州大・薬・薬理学分野、²九州大・生医研・分子神経免疫学

ミクログリアは中枢神経系の常在免疫細胞であり、脳や脊髄の発生や恒常性維持、神経系疾患における役割が注目されている。また、近年の1細胞遺伝子発現解析等により、ミクログリアは複数のサブセットで構成され、発達や疾患過程でその構成がダイナミックに変化することも報告され始めてきた。最近我々は、慢性疼痛モデルマウスの脊髄でCD11c陽性ミクログリアサブセットが出現し、それが疼痛の慢性化を規定することを明らかにした。さらに、CD11c陽性ミクログリアはアルツハイマー病モデルマウスの脳内でも増加し、A β プラーク周囲に集積することも見いだした。このように、CD11c陽性ミクログリアは複数の神経系疾患モデルで共通して出現するサブセットであると考えられるが、その制御機構の理解は未だ乏しい。さらに、正常状態におけるCD11c陽性ミクログリアの動態についても不明な点が多い。そこで本研究では、胎生期から発達期、成体期にかけて脳と脊髄におけるCD11c陽性ミクログリア細胞数の時空間的解析を行った。

本研究では、CD11cレポーターマウス (*CD11c-Venus*) を用いて、前脳および脊髄におけるCD11c陽性ミクログリアをフローサイトメトリーや免疫組織染色法にて解析した。CD11c陽性ミクログリアは胎生12.5日 (E12.5) からE14.5にかけて急激に増加した。E14.5におけるCD11c陽性率はミクログリア全体の約40%であり、この割合は生後4日目 (P4) まで維持された。しかし、P4以降、CD11c陽性ミクログリアは減少し、P28ではミクログリア全体の約8~9%、P56ではミクログリア全体の約4~5%となった。また、脊髄においても脳と同様に胎生期から発達期にかけてCD11c陽性ミクログリア細胞数が多く、その後、徐々に減少した。さらに、神経系疾患モデルマウスにおけるCD11c陽性ミクログリアと同様に、P4でのCD11c陽性ミクログリアでは*Igfl1*や*Clec7a*、*Trem2*の発現が有意に増加していた。

以上の結果より、CD11c陽性ミクログリアは神経系疾患時のみならず、胎生期から生後早期にかけて脳や脊髄に豊富に存在することが明らかとなった。また、発達期と疾患時のCD11c陽性ミクログリア発現遺伝子の類似性から、その制御における普遍的なメカニズムの存在も示唆される。

脳ペリサイトの α -Synucleinクリアランスを促進する治療薬の探索

○横谷 みき¹、高田 芙友子¹、松本 純一²、岩尾 卓朗¹、田中 泰圭¹、安永 美保¹、佐野 和憲³、
道具 伸也¹

¹福岡大・薬・応用薬剤学、²福岡大・薬・薬学疾患管理学、³福岡大・薬・生体機能制御学

【背景】 パーキンソン病 (PD) は、脳内での α -Synuclein (α -Syn) の凝集・蓄積を特徴とする進行性の神経変性疾患である。現在のPD治療はドパミン補充による対症療法のみであり、 α -Syn除去を可能にする根本的な治療法はない。当研究室では、血液脳関門の構成細胞である脳ペリサイトが α -Synを細胞内へ取り込み、消失させることを明らかにした。そこで本研究では、脳ペリサイトの α -Synクリアランス機構について検討し、さらにこの α -Synクリアランスを促進する既存薬の探索を行った。

【方法】 3週齢のWistar ラットから単離培養した脳ペリサイトに、ヒト α -Syn (1 μ g/ mL) および各種薬剤を一定時間処理したときの細胞内 α -Syn量をwestern blotにて測定した。

【結果・考察】 脳ペリサイト内に取り込まれた α -Synは、時間依存的に減少した。この減少作用は上清中にほとんど α -Synが検出されなかったことから、 α -Synの細胞外排出によるものではないことが示唆された。タンパク質分解経路であるオートファジー・リソソーム機構およびユビキチン・プロテアソーム経路の阻害剤bafilomycin A1およびMG132が細胞内 α -Synを増加させたことから、脳ペリサイトはこれらの機構を介して α -Synを分解していることが明らかとなった。また、分解酵素の特定のため、cathepsin D (リソソーム性アスパラギン酸プロテアーゼ) をsiRNAでノックダウンしても、 α -Syn分解率に変化がなかったことから、脳ペリサイトでの α -Syn分解におけるcathepsin Dの関与は否定された。次に、この脳ペリサイトの α -Syn分解機構に基づき、オートファジー誘導作用および中枢移行性のある既存薬sertraline、metformin、およびexendin-4に着目した。これら3剤は、濃度依存的に脳ペリサイトの α -Syn分解を促進させた。したがって、脳ペリサイトの α -Syn分解には (1) AMPK活性化およびPI3K/Akt活性化に伴うmTOR経路の阻害、(2) GLP-1受容体下流のシグナル伝達、特にPPP3R1 (Protein Phosphatase 3 Regulatory Subunit B, Alpha) / calcineurin活性化に伴うTFEB (Transcription Factor EB) の活性化が関与する可能性がある。

以上、本研究結果は、ドラッグリポジショニングによる脳ペリサイトの α -Synクリアランス促進を利用した新規PD治療法確立の可能性を提示するものと考えられる。

ヒト社会の多様性を再現した動物モデルの構築とストレス対処能力形成メカニズムの解明

○太田 有起¹、関 貴弘³、香月 博志^{1,2}、倉内 祐樹^{1,2}

¹熊本大・薬・薬物活性学、²熊本大・院生命科学・薬物活性学、³姫路獨協大・薬・薬理学

【目的】 社会生活の中で我々が晒される様々なストレスは、うつ病やひきこもり等のリスクファクターとなる。しかし、深刻なストレスを受けたにもかかわらず健康を維持できる、いわゆるストレス対処能力の高さに個人差が生まれるメカニズムはほとんど解明されていない。本研究ではヒト社会の多様性を模した新規マウス集団モデルを開発し、多様性の観点から、社会的コミュニケーションが個体のストレス状態にどのような影響を与えるか検討した。

【方法】 実験には雄性ICR、ddY、BALB/c、およびC57BL/6J系統マウスを用いた。生後3週齢の離乳タイミングで、「同系統グループ（同一系統マウスのみで構成された4匹集団）」ならびに「4系統グループ（ICR、ddY、BALB/cおよびC57BL/6J系統マウスそれぞれ1匹ずつを共生させた4匹集団）」の2グループを形成し、成熟期（生後13週齢）まで飼育した。それぞれのマウスのストレス状態を判断するため、不安レベルを評価する高架式十字迷路試験、社会性を評価する社会性試験、うつレベルを評価する尾懸垂試験を行った。さらに脳を摘出して免疫染色を行い、c-Fos陽性細胞数を計測することで、各脳領域の活性化状態を評価した。

【結果・考察】 ddY系統マウスでは、同系統グループよりも4系統グループの不安レベル、ならびにうつレベルが低くなったが、社会性は同程度だった。一方、ICR、BALB/c、およびC57BL/6J系統マウスでは、同系統グループと4系統グループの不安レベル、うつレベル、そして社会性は同程度であり、ストレス状態に違いは認められなかった。さらに免疫染色の結果から、4系統グループのddY系統マウスでは、不安やうつ状態の制御に関わる前帯状皮質や側坐核、これら脳領域における情報処理の中継地点である島皮質や前障の神経活動レベルが亢進していた。さらに、一次体性感覚野や、匂い情報の処理に関わる梨状皮質の神経活動レベルも亢進しており、異なる系統のマウスと接触できる環境で生育することが、ddY系統マウスの特定の脳領域の活動状態に影響することが明らかとなった。以上の結果から、ストレス対処能力の高さは遺伝による影響が強いが、社会的コミュニケーションに多様性が生じる環境を長期間経験することで、その能力を強化できる可能性が示唆された。

抗悪性腫瘍薬シスプラチンによる食欲不振と消化管蠕動運動低下に対する人参養栄湯の効果

○波多江 旺信、渡辺 拓也、谷口 知世、窪田 香織、桂林 秀太郎、岩崎 克典
福岡大・薬・臨床疾患薬理

【目的】 シスプラチンによる食欲不振は、高頻度で出現し、がん患者の栄養障害の要因となる。人参養栄湯（Ninjinyoeito:NYT）は倦怠感や食欲不振などに処方される漢方薬であり、がん治療中の栄養失調に対する効果の臨床研究が進行している。しかし、その作用機序は不明な点が多い。我々はシスプラチン投与マウスにおいて、食欲抑制ホルモンであるpeptide YY (PYY)が増加し、NYT摂取はその増加を抑制することを以前に報告した。PYYは消化管蠕動運動を抑制するが、NYTが消化管蠕動運動に影響するかは調査されていない。そこで本研究では、食欲と関連のある消化管ホルモンとして、食欲増進ホルモンのグレリンと食欲抑制ホルモンのPYYの血中変動と消化管蠕動運動に対するNYTの効果を検討した。

【方法】 雌性ICRマウスにシスプラチン（10 mg/kg）を単回腹腔内投与した後、NYT（300、1000 mg/kg/day）を1日1回6日間経口投与した。シスプラチン投与後1、3、6日目にphenol red (FR)を経口投与し、腸管を12等分した際のFR存在量を測定することで、消化管蠕動運動を測定した。同時に血漿中のPYYおよび食欲増進ホルモンのグレリン量をELISA法にて測定した。

【結果】 シスプラチン投与6日後のマウスでは、小腸の胃接合部から3分画目でFR量が正常マウスより増加しており、NYT 1000 mg/kg投与はその増加を抑制した。さらに、NYT 1000 mg/kg投与は5分画目でFR量を増加させた。また、シスプラチン投与による摂餌量減少に対して、NYT 1000 mg/kgは有意な改善を示した。シスプラチン投与3日後のマウスでは、グレリン濃度は低下し、PYY濃度は増加した。これらに対し、NYT 1000 mg/kg投与はグレリン濃度を改善したが、PYY濃度には改善効果を示さなかった。一方、シスプラチン投与6日後のマウスではグレリン濃度は低下しておらず、PYYは増加し、NYT 1000 mg/kg投与はPYY濃度を改善した。

【考察】 NYTはシスプラチンによる消化管蠕動運動低下と摂餌量減少を改善することが明らかとなった。消化管蠕動運動と摂餌量の変化はPYYの変化と同様であったため、NYTはPYY減少を介して、消化管蠕動運動促進と摂餌量増加に関与することが考えられた。NYTの食欲改善機序は食欲を増進するグレリンよりも、食欲を抑制するPYYへの効果であることが考えられた。

Niemann Pick病C型におけるアセトアミノフェン肝障害リスク評価を目的とした基礎的検討

○難波 七海^{1,2}、柚木崎 美織¹、近藤 悠希¹、山田 侑世^{1,3}、竹尾 透⁴、中瀧 直己⁵、江良 択実⁶、東 大志⁷、本山 敬一⁸、有馬 英俊⁹、関 貴弘¹⁰、倉内 祐樹¹¹、香月 博志¹¹、松尾 宗明¹²、檜垣 克美¹³、入江 徹美¹⁴、石塚 洋一¹

¹熊本大・院生命科学・臨床薬理、²熊本大・健康生命科学S-HIGOフェローシップ、³宮崎大学医・附属病院、⁴熊本大・生命資源研究支援セ・資源開発、⁵熊本大・生命資源研究支援セ・生殖工学共同研、⁶熊本大・発生医学研・幹細胞誘導、⁷熊本大・院先導機構、⁸熊本大・院生命科学・製剤設計、⁹第一薬科大・臨床薬理学、¹⁰姫路獨協大・薬・薬理、¹¹熊本大・院生命科学・薬物活性、¹²佐賀大・医・小児科、¹³鳥取大・研究推進機構・研究基盤セ、¹⁴熊本大・院生命科学研究部グローバル天然物化学研究セ・医薬品包装

【背景・目的】 アセトアミノフェン（APAP）は安全性の高い解熱鎮痛薬であるが、過量投与時には重大な副作用として中毒性の肝障害を起こすことが知られている。近年、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）をはじめとした肝脂質蓄積を特徴とする疾患の併存が、APAP毒性感受性に影響を与えることが報告された。さらに肝細胞中コレステロール蓄積を呈するNiemann Pick病A型（NPA）モデルマウスや、U18666A（U18）の処理によって細胞内コレステロール蓄積を惹起した細胞においてAPAP肝毒性が増強することが報告され、肝脂質蓄積とAPAP毒性感受性との関連にさらなる注目が集まっている。U18はNPC1タンパク質を競合的に阻害することで細胞内の遊離型コレステロール蓄積を引き起こす薬剤で、これまでNiemann Pick病C型（NPC）モデルとして汎用されてきた。そのためNPAと同様にNPCにおいてもAPAP肝毒性が増強されることが懸念されるが、これまでにNPCとAPAP毒性の関連についての報告はない。本研究ではNPCにおけるAPAP肝障害リスク評価を目的とした基礎的検討を実施した。

【結果】 3次元培養したヒト肝癌細胞株HepG2細胞に対しU18処理によって細胞内のコレステロール局在を変化させるとAPAP細胞毒性は増強し、本結果は既報と一致した。しかし、siRNAによって*NPC1*をノックダウンしたNPCモデル細胞ではAPAP毒性に変化はなかった。興味深いことに、*Npc1* homo欠損マウスではAPAP投与後の肝損傷がむしろ軽度であった。さらにNPC患者にAPAPを使用した際の肝機能の変化を過去の診療録を用いて確認したところ、肝障害の発生を示唆する血清指標の変化は認められなかった。

【考察】 本研究より、NPCにおいてはAPAP肝障害が増悪しない可能性が示された。また本結果から、既報や本研究で得られた“U18によるAPAP毒性の増強”はNPCタンパク質の阻害とは独立した機序に基づくことを示唆しており、U18がAPAP毒性を増強させたメカニズムについて今後明らかにしていく必要がある。

肝臓の脂肪蓄積におけるDrp1-filamin Aタンパク質 複合体形成の関与

○有吉 航平¹、西山 和宏¹、田中 智弘²、立花 洸季¹、加藤 百合¹、西村 明幸²、西田 基宏^{1,2}

¹九州大・薬・生理学分野、²生理学研・心循環シグナル研究部門

脂肪滴は脂質を蓄える細胞内小器官である。肝臓における過剰な脂肪滴の蓄積は脂肪肝の原因となり脂肪肝炎や肝癌といった重大な疾患にも進展しうる。近年、ミトコンドリアと脂肪滴の相互作用が報告されている。ミトコンドリアは脂肪滴と相互作用することで脂質の生合成や代謝の役割を担っている。しかし、ミトコンドリアー脂肪滴間相互作用の制御機構については未だ不明瞭な点が多い。

当研究室は以前、病態時においてミトコンドリア分裂促進Gタンパク質Drp1とアクチン結合タンパク質filamin Aの複合体形成がミトコンドリア過剰分裂を引き起こしミトコンドリア機能を低下させること、またCa²⁺阻害薬シルニジピンがDrp1-filamin A複合体形成を阻害しミトコンドリア品質を維持することを明らかにした。2型糖尿病モデル (ob/ob) マウスにシルニジピンを投与したところ、高血糖抑制効果は見られなかったものの肝臓中の過剰な脂肪滴形成を抑制することを発見した。そこで本研究は、肝臓病態時の脂質合成・脂質代謝におけるDrp1-filamin A複合体形成の役割を明らかにすることを目的とした。

ob/obマウスにシルニジピンを持続投与したところ、シルニジピン投与により肝臓中での脂肪滴数及び脂肪滴の肥大が抑制された。またシルニジピンは肝機能マーカーの指標となるALTについても改善作用を示した。高脂肪食を与えた野生型マウスにおいてもシルニジピン投与により肝臓中の脂肪滴形成が抑制された。以上よりシルニジピンが肝臓病態時の脂肪滴形成を抑制することが示唆された。

そこで私たちはより詳細なメカニズムを解明すべく、脂肪肝モデル細胞を用いてシルニジピンの脂肪滴蓄積抑制効果にDrp1-filamin A複合体形成が関与しているか否か検討を行った。はじめに、シルニジピンがパルミチン酸刺激誘発性の脂肪滴形成を抑制することを確認した。次に抗体染色法を用いてDrp1、filamin Aの局在を調査した。その結果、パルミチン酸刺激誘発性のDrp1-filamin A複合体形成がシルニジピン及びCa²⁺拮抗作用をもたないシルニジピン誘導体により抑制された。

以上の結果から、病態時における肝臓中の異常な脂肪滴形成にDrp1-filamin A複合体形成が関与し、これはシルニジピン及びシルニジピン誘導体により抑制されることが示唆された。本研究により、脂質代謝異常が引き起こす肝疾患に対してミトコンドリア品質の改善が新たな創薬標的となる可能性も示された。

尿中細胞外小胞に含まれるリン酸化AQP2の有用性に関する研究

○川口 珠実、園田 紘子、横手 飛洋、池田 正浩

宮崎大・農・獣医薬理

【背景・目的】 抗利尿ホルモンであるバソプレシン (AVP) は、腎集合管主細胞基底側膜のV2受容体を介して細胞内のプロテインキナーゼA (PKA) を活性化する。活性化されたPKAは、水チャネルアクアポリン2 (AQP2) のC末端側アミノ酸残基 (S256、S269) のリン酸化に関与する。リン酸化されたAQP2は管腔側膜へトラフィッキングされるため、水の再吸収が促進される。尿中には腎上皮細胞から放出される細胞外小胞 (uEV) が存在しており、尿中のAQP2は、リン酸化体も含めてほとんどがuEVに含まれる。そこで本研究では、血中AVP濃度が変化する条件で、AQP2のリン酸化体のuEV中含量について検討した。

【方法】 実験1では、8週齢雄性SDラットをcontrol群 (水道水自由飲水)、dehydration群 (絶水)、hydration群 (20%スクロース溶液自由飲水) の3群に分けた。実験2では、8週齢雄性SDラットを溶媒 (vehicle群、5%グルコース水50%/生理食塩水50%) あるいはV2アゴニストのデスマプレシンを投与した群 (dDAVP群、300 ng/kg) に分けた。各動物から血液、尿、腎臓を任意の時間に採材し、uEV中のAQP2についてはイムノブロット (IB) 法により、AQP2 mRNAについてはリアルタイムPCR法によって調べた。

【結果】 実験1において尿浸透圧は、dehydration群では増加傾向、hydration群では減少傾向が見られた。腎におけるAQP2のmRNA発現量については、dehydration群で増加傾向が見られた。uEVのIB解析を実施したところ、total AQP2 (リン酸化体+非リン酸化体) はdehydration群およびhydration群で増加傾向、pS256-AQP2およびpS269-AQP2はdehydration群で増加傾向がみられた。次に実験2においてvehicle群と比較したところ、dDAVP群で尿浸透圧の有意な増加が見られた。腎におけるAQP2 mRNA発現量については、2群間で有意な差は認められなかった。uEVのIB解析の結果、total AQP2およびpS256-AQP2 についてはdDAVP群で増加傾向が見られた一方、pS269-AQP2はdDAVP群で有意に増加していた。

【結論】 以上の結果から、uEV中のリン酸化体AQP2、特にpS269-AQP2が血中AVP活性を良く反映すること、そしてそのためpS269-AQP2が血中AVP活性の指標になる可能性が考えられた。

ヒト精囊平滑筋の生理学的機能の解明

○岡田 達憲¹、岡部 彩美¹、梶岡 俊一²、三井 烈³、橋谷 光³、江藤 正俊¹

¹九州大・院医・泌尿器科学分野、²国際医療福祉大・福岡薬学部、³名古屋市立大・医・細胞生理学講座

【目的】 ヒト精囊の生理学的機能については、これまでほとんど報告がない。下部尿路の平滑筋については、その自動能を司るペースメーカー細胞の探索も含め、注目を浴びている。そこで今回、ヒト精囊の平滑筋に関して、自動能（周期的振幅能力）も含め、生理学的機能の探索を行った。

【方法】 九州大学病院にて、下部尿路癌を含む膀胱癌による摘出例(1例)、前立腺全摘例(4例)から精囊を分離摘出し、生理学的手法（オーガンバス収縮法、カルシウムイメージング法）及び、免疫組織学的染色を行った。

【結果】 オーガンバス収縮法にて、ヒト精囊で周期性自動収縮を認めたが、*ckit*阻害薬であるグリベックによりその周期性収縮は抑制されなかった。フェニレフリンの投与により、濃度依存的に収縮張力が増強した。さらにそのフェニレフリンによる収縮は、前立腺液に含まれるスベルミン投与によって、アロステリック効果を示唆する増強を認めた。免疫組織学的染色においては、ヒト精囊は α SMAで強陽性を示し、バンドル状の構造をしていることがわかった。また下部尿路において、ペースメーカー機能を持つPDGF α 陽性細胞を筋層内に認めた。

【結語】 ヒト精囊においても、周期的自動振幅能があることを明らかにした。それを司るペースメーカー細胞は、PDGF α 陽性細胞であることが示唆された。フェニレフリンによって、ヒト精囊は濃度依存的に収縮し、その収縮はスベルミンによって、増強効果を認めた。生理学的に射精との関連が考えられるが、さらにそのメカニズムを解明すべく検討を進めている。

NO合成酵素完全欠損下におけるテストステロンの有害な心血管作用

○比嘉 章太郎^{1,2}、坂梨 まゆ子¹、山下 弘高¹、平良 雄司¹、下川 宏明³、古川 浩二郎²、筒井 正人¹

¹琉球大・院医・薬理学講座、²琉球大・院医・胸部心臓血管外科学講座、³国際医療福祉大・院医

【背景】 急性心筋梗塞は突然死をきたすことから発症予防が重要である。しかし、発症予防の研究に有用な心筋梗塞を発症するマウスモデルはほとんどない。私達は、2/3腎摘NO合成酵素完全欠損 (2/3NX-triple n/i/eNOSs^{-/-}) マウスが早期に高率に心筋梗塞死を引き起こすことを見出し、研究に資する心筋梗塞を発症するマウスモデルの樹立に成功した (JMCC 2014)。

【目的】 本研究では、2/3NX-n/i/eNOSs^{-/-}マウスの心筋梗塞死における性差および性ホルモンの関与を検討した。

【方法と結果】 2/3NX-n/i/eNOSs^{-/-}マウスの生存率は、メスに比してオスで有意に低下していた。卵巣摘除術 (OVX) は、メス2/3腎摘野生型 (2/3NX-WT) マウスと比べメス2/3NX-n/i/eNOSs^{-/-}マウスの生存率を改善させる傾向を示した。精巣摘除術 (ORX) も、オス2/3NX-WTマウスに比べオス2/3NX-n/i/eNOSs^{-/-}マウスの生存率を有意に改善させた。オス2/3NX-n/i/eNOSs^{-/-}マウスの生存率におけるORXの作用が顕著であったので、この作用機序をさらに検討した。テストステロン受容体拮抗薬ビカルタミドの長期投与は、オス2/3NX-n/i/eNOSs^{-/-}マウスの生存率を有意に改善させた。また、テストステロンの長期投与は、ORXを施したオス2/3NX-n/i/eNOSs^{-/-}マウスにおいて、生存率を有意に悪化させ、剖検における心筋梗塞の罹患率を有意に増加させた。最後に、その機序を検討した。テストステロンは、WTマウスの摘出下行大動脈において内皮非依存性弛緩反応を示したが、その反応はn/i/eNOSs^{-/-}マウスにおいて有意に低下していた。また、テストステロンの長期投与は、ORXを施したオスn/i/eNOSs^{-/-}マウスの心臓において、炎症や動脈硬化に関係する遺伝子の発現レベルを有意に増加させた (CAGE seq)。

【結論】 テストステロンは、NOSs完全欠損下では、有害な心血管作用を示すこと示唆された。

2,5-ジメチルセレコキシブは一過性のマクロファージ集積による炎症反応の早期収束により冷凍焼灼心筋梗塞モデルマウスにおける心臓リモデリングの進行を抑制する

○岸上 昶大、石兼 真、有岡 将基、高橋 富美

産業医科大・薬理学講座

我々は、セレコキシブ誘導体である2,5-ジメチルセレコキシブ (DM-C) が、心筋梗塞を含む心不全モデルマウスにおいて心臓リモデリングを抑制することを報告した。心筋梗塞では、梗塞後の炎症反応が心臓リモデリングの進行に影響し、マクロファージなどの免疫細胞が重要な働きを担っている。しかし、これらの炎症反応に対するDM-Cの作用は明らかになっていない。そこで本研究ではマクロファージに着目し、DM-Cの心筋梗塞後炎症反応に対する作用について、冷凍焼灼心筋梗塞マウスモデルを用いて検討した。雄性C57BL/6マウスの左室前壁を液体窒素で冷却したアルミニウム棒で冷凍焼灼し、心筋梗塞モデルを作製した。DM-C (1000ppm) またはVehicleを、モデル作製3日前より摂餌投与した。心機能を心エコーで、心臓線維化をマッソン・トリクローム染色で評価した。梗塞部位の炎症性サイトカイン産生をリアルタイムPCRで、マクロファージの発現 (CD68) や極性化 (M1 : CD86, M2 : CD163) をウェスタンブロッティングで評価した。梗塞部位のネクロシス細胞 (HMGB-1) 発現を免疫組織化学染色で評価した。また、腹膜単球/マクロファージを用い、貪食能や増殖に対するDM-Cの直接作用についてフローサイトメトリーで評価した。DM-C投与により心機能低下が有意に抑制され、作製14日目の摘出心断面の線維化面積が有意に減少した。作製7日目の梗塞部位の炎症性サイトカイン (*Il1b*, *Il6*, *Tnf*, *Ccl2*) の遺伝子発現が、DM-C投与により有意に減少した。梗塞部位のCD68陽性マクロファージは、作製3日目に集簇が一過性に増加し、その後減少した。集簇したM1、M2-マクロファージの極性は、DM-C投与により変化しなかった。DM-Cにより、腹膜単球/マクロファージの貪食能は変化しないが、マクロファージ分画が有意に増加した。また、梗塞部位のHMGB-1陽性ネクロシス細胞は、作製3日目はDM-C投与で変化なかったが、7日目では有意に減少した。以上の結果から、DM-Cは急性期に梗塞部位のマクロファージを一過性に増加させることにより、クリアランス能力を増強することで炎症期を早期収束させ、過剰な心臓リモデリングを抑制して心機能障害を抑制することが示唆された。従って、DM-Cは、心臓リモデリング治療において有用であると考えられる。

肥満誘導性Ⅱ型糖尿病併発によるCOPD病態制御機構と肺組織インスリン抵抗性の関与

○小笠原 長耀¹、野原 寛文^{1,2}、中嶋 竜之介¹、高橋 宜暉^{1,2}、林 恵¹、岸本 朋樹¹、福山 絢美¹、河野 圭亮¹、上村 真以¹、スイコ メリーアン¹、甲斐 広文¹、首藤 剛¹

¹熊本大・大学院薬学教育部・遺伝子機能応用学分野、²熊本大学大学院・博士課程教育リーディングプログラム「HIGO」

【背景・目的】慢性閉塞性肺疾患（COPD）は炎症、肺気腫を呈する難治性呼吸器疾患である。近年、COPDの新たな合併症としてⅡ型糖尿病の存在が注目を集めている。一方で、Ⅱ型糖尿病の併発がCOPD病態にどのような影響を及ぼすか詳細な検討は行われていない。また、Ⅱ型糖尿病でみられるインスリン抵抗性が、肺組織において存在するか、またその影響については未だ不明である。そこで本研究では、COPD-糖尿病併発病態の詳細を明らかにするため、COPD-Ⅱ型糖尿病合併症モデルマウスを作製し、合併症が肺病態に与える影響を検討し、肺組織におけるインスリン抵抗性機構の解明を試みた。

【方法・結果】気道上皮特異的に上皮型Na⁺チャンネルであるβENaCを過剰発現させたCOPDモデルマウス(C57BL/6J-βENaC-Tg)に高脂肪食を負荷し、Ⅱ型糖尿病の誘導を行い、合併症モデルマウスを作製した。その結果、Ⅱ型糖尿病の併発は、呼吸機能の低下および肺気腫病態を増悪させた。また、肺組織においてインスリンシグナルをWestern Blottingにより解析した結果、p-AKTの発現低下、FOXO1、FasLの増加がみられた。また、インスリンシグナルの上流のインスリン様成長因子IGF-1がCOPD肺病態に対して保護的に働くのか検討するため、IGF-1の受容体阻害剤を経気管投与した結果、呼吸機能の低下傾向および肺気腫病態の増悪を示した。次に、HFD負荷により誘導される遊離脂肪酸(FFA)が肺においてインスリン抵抗性を誘導するのか検討するため、ヒト気道上皮細胞にパルミチン酸を処理した結果、p-AKT及びp-FOXO1の有意な減少が認められた。

【考察】本研究は、Ⅱ型糖尿病併発によるCOPD病態増悪の背景に肺におけるインスリンシグナル低下を示す「肺組織インスリン抵抗性」が存在することを示唆した。また、IGF-1の受容体阻害剤により、COPD病態が増悪したことから、IGF-1誘導性のインスリンシグナルの低下が病態悪化に繋がることを見出した。さらに、飽和脂肪酸が気道上皮細胞のIGF-1シグナルを抑制したことから、Ⅱ型糖尿病併発は、飽和脂肪酸による肺組織インスリン抵抗性により、COPD病態を悪化させることが示唆され、COPD病態形成に関わることから、他の肺疾患において応用可能な発想となる。

Rabdosia japonica および *Rabdosia excisa* に含まれる Kamebakaurinの抗アレルギー作用の検討

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

¹金城学院大・薬、²吉林大学・化学科、³東京薬科大・薬

【目的】

発熱や関節炎、虫刺されによる腫れなどに用いられてきた薬用植物 *Rabdosia japonica* (Brum.) H.Hara や *Rabdosia excisa* (Maxim.) H.Hara の構成成分の一つである Kamebakaurin (KA) の抗アレルギー作用を検討した。

【方法】 C57BL/6 マウスより得た骨髄由来肥満細胞 (BMHC) を anti-DNP IgE で 24 h 感作後、KA と共に 1 h インキュベートし、DNP-HSA で抗原抗体反応を惹起させ、30 min 後の脱顆粒率とヒスタミン遊離率、2h 後の LTB₄ 産生量、6 h 後の IL-4 産生量を測定し、抗原抗体反応によるケミカルメディエーター遊離への影響を検討した。また、anti-DNP IgE で感作後の BMHC を KA と 1h インキュベートし、抗原抗体反応 30, 180 sec 後の Syk, Gab2, Erk のリン酸化の経時的変化を検討した。さらに、anti-DNP IgE で感作後の BMHC に、KA 非共存下 / 共存下で DNP-HSA を添加し、anti-DNP IgE と DNP-HSA の結合に KA が拮抗するか否かについて検討した。一方、ブタクサ花粉 (RP) を ICR マウス尾背部に皮下注射して作成した RP 感作マウスまたは非感作マウスの吻側背部皮膚に KA を塗布し、Evans blue 溶液を尾静脈注射後、RP 溶液または histamine 溶液を皮内注射した。皮内注射後の皮膚を dimethyl sulfoxide で 6 h インキュベートし、抽出された Evans blue の 620 nm における吸光度を測定した。

【結果】

KA は抗原抗体反応による BMHC からの脱顆粒、ヒスタミン、LTB₄、IL-4 の遊離を抑制した。さらに、KA は抗原抗体反応における細胞内情報伝達系タンパク質の Syk および Gab2, Erk のリン酸化を抑制した。一方で、KA は抗原抗体反応惹起に必要な IgE と DNP-HSA の結合に拮抗しなかった。また、KA は抗原抗体反応による血管透過性の亢進を抑制したが、ヒスタミン投与による血管透過性の亢進は抑制しなかった。

【考察】

KA はヒスタミン受容体を遮断することなく、肥満細胞の細胞内情報伝達系を抑制することで抗原抗体反応によるケミカルメディエーター遊離を抑制し、抗アレルギー作用を示すことが明らかとなった。

海馬のプレサイレントシナプスの局在はニューロンの発達で変化する

○北岡 音哉¹、高岡 優²、大藪 康平³、渡辺 拓也²、窪田 香織²、右田 啓介³、桂林 秀太郎²、岩崎 克典²

¹福岡大・院薬・臨床疾患薬理学教室、²福岡大・薬・臨床疾患薬理学教室、³福岡大・薬・医薬品情報学研究室

【背景】 ニューロンはシナプスを介して化学的に情報の伝達を行う。しかし、神経終末部の情報がシナプス後ニューロンへ伝達されないシナプスが存在する。このようなシナプスをサイレントシナプスと呼び、神経伝達物質の放出ができないものをプレサイレントシナプス、受容体が機能していないものをポストサイレントシナプスと呼ぶ。サイレントシナプスはニューロンの発達やシナプスの投射部位によりその数が増加するといわれている。本研究では単一海馬ニューロン培養期間に伴うニューロンの発達によるプレサイレントシナプスの数と分布について検討を行った。

【方法】 生後0～1日齢のマウス大脳皮質よりアストロサイトを単離しボトルにて培養を行った後、アストロサイトがドット状のアイランドを形成するようプレートに播種した。アストロサイトがアイランド状に形成されたのち、生後0～1日齢のマウス海馬ニューロンを単離・播種し単一ニューロンモデル（オートプス標本）を作製した。ニューロンの発達に伴うシナプスの変化をみるために、実験は培養1、2、3週間に分けて行った。神経伝達物質を開口放出できるシナプスを蛍光色素FM1-43で同定し、その後に免疫染色法で樹状突起を微小管結合タンパク質MAP2、興奮性シナプスを小胞型グルタミン酸トランスポーター vGLUT1で同定した。興奮性シナプスの分布はSholl解析を改変したDonut解析を新たに考案して解析した。

【結果】 培養期間が長いほどvGLUT1陽性の興奮性シナプス数は増加傾向を示した。一方で、FM1-43が染色されないプレサイレントシナプスの数はニューロンの発達によって変化しなかったが、その割合は減少傾向を示した。また、興奮性シナプスの局在を解析すると、プレサイレントシナプスは培養1週間では無秩序に分布していたものの、培養3週間では興奮性シナプスの投射部位が細胞体に近いほどプレサイレントシナプスの割合が低下する傾向にあった。

A β 神経線維を介する神経障害性アロディニアに重要な脊髄後角興奮性介在神経

○井 絵理子、大西 晃央、末藤 大智、津田 誠
九州大・院薬・薬理学分野

神経障害性疼痛は、がんや糖尿病などに伴う体性感覚神経系の損傷によって発症する慢性疼痛である。その主症状として、触刺激によって強い痛みを生じるアロディニアが知られているが、触覚信号が痛覚信号へ誤変換されてしまうメカニズムは未だ解かれていない。最近我々は、光遺伝学的手法を用いて触覚信号を伝達する一次求心性神経（A β 線維）の選択的な刺激による新規アロディニア評価系を確立した。この手法を用いて、脊髄後角の抑制性介在神経（ニューロペプチドYプロモーター陽性神経（以下NpyP神経））を同定し、神経損傷後の同神経の活動性低下が神経障害性アロディニアの発症に重要であることを明らかにした。しかし、脊髄後角の痛覚伝達神経の活動を高める興奮性神経は未同定である。そこで本研究では、アロディニアの発症に関与する興奮性介在神経の探索とその役割を検討した。

複数の公共データベースを用いて脊髄後角興奮性介在神経に発現する遺伝子を網羅的に探索し、カンナビノイド受容体1（Cnr1）に着目した。Cnr1プロモーターの下流に蛍光蛋白質tdTomatoを搭載したアデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターを作製し、脊髄後角内に投与したところ、同プロモーターで制御される神経（Cnr1P神経）は脊髄後角表層に局在する興奮性介在神経であった。また、AAVを用いた化学遺伝学的手法（CNOによるGqおよびGi-DREADD）を用いてCnr1P神経の機能を人工的に操作した際の行動評価を行った。正常時において、Cnr1P神経をGq-DREADDにより興奮させたところ、A β 線維選択的な刺激によるアロディニアが発症した。また、Cnr1P神経をGi-DREADDにより抑制したところ、神経損傷後のA β 線維由来アロディニアが減弱した。さらに、NpyP神経からCnr1P神経へのシナプス接続について、順行性神経トレーサーの小麦胚芽レクチン（WGA）を用い検討したところ、NpyP神経からCnr1P神経への抑制性入力が存在する可能性が示唆された。

以上の結果より、Cnr1P神経がA β 線維由来の神経障害性アロディニアの発症に重要な役割を担うことが明らかになった。したがって、Cnr1P神経がアロディニア治療薬開発における新規ターゲットとなる可能性がある。

雌マウスにおける抹茶の抗うつ効果とその作用メカニズムの解明

○実松 若那¹、太田 有起¹、西田 拓未²、高橋 美友³、Devkota Hari⁴、香月 博志^{1,2}、倉内 祐樹^{1,2}

¹熊本大・薬・薬物活性学、²熊本大・院生命科学・薬物活性学、³熊本大・薬・機器分析学、⁴熊本大・大学教育統括管理運営機構

【目的】 抹茶は、チャノキ (*Camellia sinensis*) の新芽の茶葉を茶臼で碾いた超微粉末である。日本の伝統的飲料である抹茶は、茶葉に含まれるすべての成分を摂取することができるため、緑茶よりも強い生理活性を発揮すると考えられている。当研究室ではこれまでに、抹茶が雄性C57BL/6J系統マウスのうつ様症状や不安様症状を軽減することを報告したが、性差に関する知見は十分ではない。本研究ではうつ様症状に着目し、雌マウスに対する抹茶の効果ならびにその作用メカニズムについて解析した。

【方法】 実験には、雌性C57BL/6J系統マウスならびに雌性BALB/c系統マウスを用いた。1週間の隔離飼育後、抹茶、抹茶の熱水抽出物 (CSW)、抹茶の80%エタノール抽出物 (CSE)、CSEのヘキサン抽出画分 (CSEH)、CSEの酢酸エチル抽出画分 (CSEE)、ならびにCSEの水抽出画分 (CSEW) をそれぞれマウスに経口投与し、30分後に尾懸垂試験における無動時間を測定することでうつレベルを評価した。

【結果・考察】 雌性C57BL/6J系統マウスにおいて、抹茶ならびに抹茶の80%エタノール抽出物であるCSEはうつレベルを軽減させたが、CSE のヘキサン抽出画分 (CSEH)、CSEの酢酸エチル抽出画分 (CSEE)、CSEの水抽出画分 (CSEW) はうつレベルを軽減させなかった。また、抹茶の熱水抽出物であるCSWも、マウスのうつレベルを軽減させなかった。抹茶の抗うつ作用はドパミンD₁受容体アンタゴニストであるSCH23390の前処置により抑制されたが、CSEの抗うつ作用は、SCH23390やセロトニン5-HT_{1A}受容体アンタゴニストであるWAY100635の前処置でも抑制されなかった。一方、雌性BALB/c系統マウスでは、抹茶を経口投与してもうつレベルは軽減されなかった。以上の結果から、雌マウスにおいて、抹茶に含まれる比較的水に溶けにくい様々な成分が複合的に作用することで抗うつ効果が発揮され、その効果の一部に、ドパミンD₁受容体活性化を介したメカニズムが関与することが示唆された。

マウスのvoluntary wheel runningを指標とした人參養榮湯の意欲に対する効果

○谷口 知世、渡辺 拓也、富永 悠斗、波多江 旺信、北郷 千夏、北岡 音哉、窪田 香織、
桂林 秀太郎、岩崎 克典

福岡大・薬・臨床疾患薬理

【背景】 人參養榮湯は、病後の体力低下や疲労倦怠、食欲不振などに処方される漢方薬である。近年、人參養榮湯が抑うつや気力の低下を改善することが臨床研究において示されている。当研究室では、人參養榮湯の抗うつ効果の作用機序を健常マウスと老化促進モデルマウスを用いて明らかにしてきたが、気力や意欲の低下に対する効果は未検討であった。マウスのvoluntary wheel runningは、運動意欲を評価する指標として提案されていることから、本研究では、この運動意欲に対する人參養榮湯の効果を検討し、脳におけるシグナルカスケードならびに時計遺伝子発現の変化を解析することで、作用機序解明を試みた。

【方法】 プラスチック製回転かごケージを設置した飼育設備内で6週齢の雄性ICRマウスを1週間馴化した。マウス到人參養榮湯（1000 mg/kg）を1週間飲水投与し、その間のマウスの回転かご走行量を経時的に測定した。人參養榮湯摂取前の走行量を基準として、暗期(活動期)と明期(休息期)における走行量の変化率を解析した。行動測定後、活動期または休息期のタイミングで脳を分画し、western blot法により蛋白発現量を解析した。さらに、時計遺伝子mRNAレベルをqPCR法により解析した。

【結果】 人參養榮湯摂取マウスは未摂取マウスと比較して、活動期での走行量変化率の増加を示した。一方、休息期の走行量変化率は、人參養榮湯摂取による影響は認められなかった。また、活動期の扁桃体ではERKのリン酸化レベルが人參養榮湯摂取マウスで増加したが、休息期における扁桃体のERKのリン酸化レベルは、人參養榮湯摂取と未摂取マウスの間で差は認められなかった。皮質と視床下部では、両期間において、人參養榮湯摂取と未摂取マウスの間でERKのリン酸化レベルの差は認められなかった。活動期の人參養榮湯摂取マウスの扁桃体では、時計遺伝子であるBmal1の発現の増加が認められた。

【考察】 人參養榮湯は、マウスの活動性に対して活動期のみに進進作用を示すことが明らかとなった。また、同時に扁桃体のERKリン酸化とBmal1発現を進進させることが示された。扁桃体は意欲に関与しており、人參養榮湯は扁桃体の活動性を増加させ、意欲を向上させることが考えられた。さらに、人參養榮湯が概日リズムを介して扁桃体の活動性を調節する作用が新たに示唆された。

SUMO化修飾阻害はマウス脳内出血後の血腫除去と病態回復を遅延させる

○木下 慶大¹、倉内 祐樹¹、関 貴弘^{1,2}、香月 博志¹

¹熊本大・薬、²姫路獨協大・薬・薬理学

脳内出血は脳血管の破裂により脳実質内へ血液が漏出することで発症し、血液成分による細胞毒性や炎症、神経細胞死が引き起こされる。重度の運動機能障害や高い死亡率を示す疾患であるにもかかわらず根本的な治療法は存在しない。そのため、詳細な病態メカニズムの解明と治療標的の探索が求められる。タンパク質翻訳後修飾の一つであるSUMO化修飾は、ユビキチン様タンパク質であるsmall ubiquitin-like modifier (SUMO) ペプチドの可逆的な結合によって引き起こされる。このSUMO化修飾の中でも、SUMO2/3による修飾 (SUMO2/3化修飾) レベルは虚血性脳卒中動物モデルの脳内において急激に上昇し神経保護的に働くことが知られているが、脳内出血における役割は明らかになっていない。そこで本研究では、脳内出血モデルマウスを用いて強力なSUMO化修飾阻害薬であるTAK-981の効果を検討し、脳内出血病態におけるSUMO化修飾の役割について検証した。雄性ICRマウスの線条体内にコラゲナーゼtype VII (0.035 U) を微量投与して出血を誘発する72時間前に、TAK-981 (4 nmol) を側脳室内に投与した。TAK-981の投与は脳内出血後の脳組織におけるSUMO2/3化修飾レベルを減少させるとともに、脳内出血により生じるマウスの運動機能障害からの回復を遅延させた。また、TAK-981投与群では出血誘発7日後における神経細胞死を指標とした損傷容積に変化がなかった一方で、脳組織中に残存する血液量は増加していることが明らかになった。さらに、赤血球貪食に関与するスカベンジャー受容体であるCD36の発現を確認したところ、血腫周縁部におけるCD36陽性の活性化型ミクログリア・マクロファージ (CD36⁺Iba1⁺細胞) 数はTAK-981の投与により有意に減少した。加えて、TAK-981処置あるいはSUMO2/3ノックダウンはマウスミクログリア細胞株であるBV-2細胞の赤血球貪食能を低下させた。以上の結果から、SUMO化修飾は脳内出血後の脳内ミクログリア・マクロファージにおけるCD36の発現制御を介して血腫除去を促進し、脳内出血病態からの回復に寄与することが示唆された。今後は脳内出血病態に影響を与えるSUMO化修飾の標的タンパク質を同定し、詳細なメカニズムの解明を試みる。

ラットくしゃみ誘発モデルを用いたApomorphineのドパミン受容体を介した尿禁制反射への影響

○川瀬 紘太^{1,2}、秋元 隆宏¹、上條 中庸¹、荒川 礼行¹、古家 琢也^{1,2}、宮里 実¹

¹琉球大・院医・システム生理学講座、²岐阜大・院医・泌尿器科

【諸言】 パーキンソン病(PD)はドパミン減少に伴い、主に運動障害を呈する疾患であるが、近年では非運動性障害としての自律神経障害が注目されている。自律神経障害による排尿障害はPD患者に多く認められ、主な症状は過活動膀胱(OAB)を含む下部尿路症状である。PDの運動障害はレボドパに反応するが、しばしば尿失禁などの排尿障害を誘発する。そのため、OABに対しては抗コリン薬などが使用されるが、PD患者への尿失禁の薬物治療は確立されていない。そこで、PD患者の尿失禁の尿道要因に着目、くしゃみ誘発モデルラットのドパミン作動薬、拮抗薬投与前後の尿道圧の変化を評価した。

【方法】 10週齢の雌性SDラット(n=24)に、非選択的ドパミン作動薬(Apomorphine)を0.01 mg/kg、0.1 mg/kg、1 mg/kgと累積投与し、尿道圧を測定した。ドパミンD₁受容体拮抗薬(SCH-23390)、ドパミンD₂受容体拮抗薬(Remoxipride)の有無により4つの群(A: Apomorphineのみ、A+S: Apomorphine + SCH-23390、A+R: Apomorphine + Remoxipride、A+S+R: Apomorphine + SCH-23390 + Remoxipride)に分けた。尿道基線圧(Pu)とラットの髭を用いたくしゃみ誘発時の尿道反射圧(Δ Pu)、腹圧(Δ Pa)を測定し、変化率(Δ Pu/ Δ Pa)を用いて評価した。尿道圧測定には3.5 Frのマイクロチップ圧力トランスデューサーを使用し、各パラメーターはWilcoxon signed-rank testで比較し、 $P < 0.05$ を有意とした。

【結果】 安静時のPuはいずれの群においても有意差は認められなかった。くしゃみ誘発時の Δ Pu/ Δ PaはApomorphine 1 mg/kg投与時、A、A+S群で有意に低下したが、A+R、A+S+R群では有意差は認められなかった。(pre-drug vs. Apomorphine 1 mg/kg: A. 6.2 ± 1.24 cmH₂O vs. 2.4 ± 0.61 cmH₂O, $p = 0.03$, A+S. 5.58 ± 0.9 cmH₂O vs. 2.88 ± 0.49 cmH₂O, $p = 0.02$, A+R. 5.93 ± 1.11 cmH₂O vs. 4.5 ± 0.97 cmH₂O, $p = 0.38$, A+S+R. 8.72 ± 1.29 cmH₂O vs. 5.92 ± 1.24 cmH₂O, $p = 0.09$)

【結論】 Apomorphineはくしゃみ誘発時の尿道反射圧を大きく低下させたが、ドパミンD₂受容体拮抗薬を併用することで遮断された。ドパミンには尿道反射圧を低下させる作用があるが、その作用は主としてD₂受容体を介し、D₁受容体は尿道圧を保つ作用であることが示唆された。PD患者へのレボドパ投与後、尿失禁などの排尿障害が誘発される尿道要因の機序と考えられた。

ダプトマイシンとロスバスタチンの併用による横紋筋融解症が疑われた一例

○上原 渉¹、山城 朱里¹、前田 達也²、稲福 斉²、古川 浩二郎²、潮平 英郎¹、石井 兵夫¹、
諸見 牧子¹、中村 克徳¹

¹琉球大学病院・薬剤部、²琉球大学病院・第二外科

【目的】 メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 治療薬として使用されるダプトマイシン (DAP) の代表的な副作用として、クレアチニンフォスフォキナーゼ (CPK) の上昇を伴う横紋筋融解症が知られている。また、HMG-CoA還元酵素阻害薬ロスバスタチン (ROSV) においても、重大な副作用としてCPK上昇を伴う横紋筋融解症が広く知られている。今回、短期間のDAPとROSV併用により横紋筋融解症を呈したと疑われる一例に遭遇したため、報告する。

【症例】 44歳 男性，身長: 184.0 cm, 体重: 129.2 kg, 家族性高コレステロール血症にてロスバスタチン錠を常用していた。不安定狭心症に対してCABG施行後，MRSA菌血症を発症し縦隔炎が鑑別に挙げられた。患者の腎機能を考慮 (Ccr : 45.0 mL/min) しDAPが術後7日目から隔日投与開始となった(700mg , 5.4 mg/kg, 隔日投与)。術日から8日間ロスバスタチン錠の内服は中止され，術後9日目と10日目にロスバスタチン錠内服があり，DAPとROSVの併用があった。術後11日目にROSV内服中止となった。術後10日目に腎機能の改善があったため，DAPは連日投与に変更となった。術後18日目にCPKの軽度上昇 (395 U/L) し，術後23日目には31726 U/Lと基準値 (59 ~ 248 U/L) の顕著な上昇が認められ，筋肉痛症状の訴えがあったことから横紋筋融解症の所見としてDAPは同日中止となった。DAPはリネゾリド内服に変更となり，MRSA菌血症の治療は継続された。DAP中止2日後からCPKのピークアウトが観察された。その後筋肉痛症状は軽快し，術後29日目に退院した。退院後はCPKの上昇は観察されなかった。

【考察】 これまで，DAPとスタチン系高脂血症治療薬の併用による横紋筋融解症発症リスクの上昇が報告されてきたが，本症例では2日間の併用という短期間での発症であった。体重が約130 kgであり，実体重でDAPの投与量が設定されていた。標準体重 (74.5 kg) で計算すると，9.4 mg/kgの投与量となり，腎機能低下例であったため，ROSV併用による副作用発現の可能性に加えてDAP高用量投与の可能性が考えられた。DAPとROSVの併用する症例においては，CPKの頻回モニタリングと患者背景に応じたDAPの用量設定が必要と考えられた。

大動脈瘤における禁煙補助薬バレニクリンによる血管平滑筋細胞の減少抑制

○稲田 紘舜¹、古賀 允久²、山田 彩乃²、山内 淳史¹

¹福岡大・薬・薬学疾患管理学、²福岡大・薬・薬物送達学

【背景】 腹部大動脈瘤 (AAA)は無症状で病状が進行し、破裂した場合の死亡率は非常に高い疾患である。血管平滑筋細胞 (収縮型血管平滑筋細胞マーカー)の減少による中膜の脆弱化、血管径の拡大が病理学的特徴として挙げられる。AAAの発症には喫煙、動脈硬化症、加齢などの様々な危険因子が挙げられているが、有病者の85%は喫煙者である。したがって、AAAの進行抑制に禁煙が効果的で重要である。禁煙補助薬バレニクリンは有効性・安全性に優れているが、心血管イベントの危険性が増大するという重篤な有害作用も報告されている。そこで本研究では、AAAモデルマウスを用いて、AAAにおけるバレニクリンの影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】 8週齢のC57BL/6Jマウスにangiotensin II (1000 ng/kg/min)を浸透圧ポンプで4週間皮下投与し、最初の2週間はリシルオキシダーゼ阻害剤である β -aminopropionitrile (BAPN; 1 mg/mL)を自由飲水させることにより、AAAモデルマウスを作製した。9週齢より、バレニクリン (0.5 mg kg⁻¹ day⁻¹)およびvehicle (生理食塩水)を3週間皮下投与し、AAA形成を評価した。また、腹部大動脈組織においてH&E染色、EVG染色、smooth muscle 22a (SM22a)および α -smooth muscle actin (α -SMA)抗体を用いた免疫組織染色で組織学的に評価した。

【結果】 AAAモデルマウスの腹部大動脈組織において、vehicleと比較してバレニクリンは血管径の拡大を有意に抑制した ($P < 0.05$)。また、エラスチンの分解を抑制した。さらに、バレニクリンは血管中膜における収縮型マーカーのSM22aおよび α -SMAタンパク発現の減少を抑制した。

【考察】 バレニクリンは、血管平滑筋細胞の減少を抑制することで、血管中膜の脆弱化を抑制し、AAAの発症・増悪を抑制する可能性が示唆された。

ビタミンK₂はマクロファージ内へのoxidized LDL取り込み阻害を介し、動脈硬化巣形成を抑制する

○山田 彩乃^{1,2}、古賀 允久¹、渡瀬 大輔¹、後藤 将太郎³、瀬戸口 修一³、松永 和久³

¹福岡大・薬・薬物送達、²福岡大・院薬・創剤、³福岡大・薬・創剤

【目的】 炎症性疾患の一つである動脈硬化症は、病巣内のマクロファージが、CD36などのスカベンジャー受容体を介してoxidized LDL (oxLDL)を取り込むことで発症・進展する。ビタミンK₂であるmenaquinone-4 (MK-4)には、血管石灰化を抑制し、動脈硬化症の増悪を抑制することが報告されている。しかし、マクロファージにおいて、MK-4がoxLDLの細胞内取り込みに影響を及ぼすかは不明である。そこで本研究では、動脈硬化症モデルマウスであるapolipoprotein E knockout (ApoE KO) マウス及び培養マクロファージを用いて、動脈硬化巣の形成及びoxLDLのマクロファージ内取り込みに対するMK-4の効果を検証した。

【実験方法・結果】 動物実験：8週齢のApoE KO マウスに、8週間MK-4 (15 mg kg⁻¹ day⁻¹)を連続経口投与し、全大動脈における動脈硬化巣の形成をoil red O染色で評価した。全大動脈において、MK-4はcontrolと比較して動脈硬化巣の形成を有意に抑制した。また、血漿中の総コレステロール値及びトリグリセリド値を測定したところ、MK-4は血漿中の脂質レベルに影響を及ぼさなかった。培養マクロファージ：スカベンジャー受容体 (CD36)発現に対するMK-4の効果を評価するため、マウス培養マクロファージに、MK-4 (1.3 μM)を1時間前処理し、lipopolysaccharide (LPS, 100 ng/mL)を24時間添加した。CD36タンパク発現をウエスタンブロット法で評価したところ、LPS処理によってCD36発現は増加した。一方、MK-4は、LPS誘発によるCD36発現増加を抑制した。次に、oxLDLの細胞内取り込み能を評価するため、培養マクロファージにMK-4及びLPSを24時間処理後、DiI標識oxLDLを4時間取り込ませた。その結果、MK-4はvehicleと比較してDiI標識oxLDL陽性面積を有意に減少させた。

【考察】 MK-4は、血漿中の脂質レベルに影響を及ぼすことなく、マクロファージにおけるCD36発現を減少させ、oxLDLの細胞内取り込みを抑制することにより、動脈硬化巣の形成及び不安定化を抑制することが示唆された。

正常な糞便の移植は2/3腎摘NO合成酵素系完全欠損マウスの心筋梗塞の発症を抑制する

○平良 雄司^{1,2}、比嘉 章太郎¹、山下 弘高¹、池松 真也³、下川 宏明^{4,5}、筒井 正人¹

¹琉球大・院医・薬理学講座、²沖縄総合医療学院、³沖縄高専・生物資源工学科、⁴国際医療福祉大・大学院、⁵東北大・院医・循環器内科学

【背景】 動脈硬化モデルに対する正常な糞便の移植（腸内細菌叢移植）は動脈硬化の進展を抑制することが報告されている。しかし、糞便移植が心筋梗塞（MI）の発症を抑制するか否かは知られていない。マウスは他のマウスの糞便を食べる習性があり、野生型（WT）マウスとモデルマウスを共飼育することにより、糞便移植の作用を検討することができる。

【目的】 本研究では、2/3腎摘NO合成酵素系完全欠損マウス（MIマウス）のMIの発症における糞便移植の作用を、野生型（WT）マウスとの共飼育において検討した。

【方法と結果】 MIマウスの死因の約90%はMI死であることから、生存率をMI発症率の大まかな指標とした。MIマウスのみで飼育したMIマウスと比較して、WTマウスと共飼育したMIマウスの生存率は有意に高かった。MIマウスのみで飼育したMIマウスと比較して、MIマウスのみで飼育したMIマウスでは、腸内の糞便の酢酸産生菌数および酢酸濃度が有意に低下していたが、WTマウスと共飼育したMIマウスでは有意な低下は見られなかった。次に、MIマウスの死亡率および冠危険因子における酢酸の長期経口投与の作用を検討した。酢酸の2週間経口投与は、MIマウスの生存率を改善させる傾向を示し、収縮期血圧値および空腹時血糖値を有意に低下させた。最後に、分子機序を検討するために、①WTマウスのみで飼育したWTマウス、②MIマウスのみで飼育したMIマウス、および③WTマウスと共飼育したMIマウスの3群において、心臓のmRNA発現レベルを網羅的・定量的に解析した（CAGE seq）。その結果、免疫やアディポネクチンを介した機序が一部に関与していることが示唆された。

【結論】 正常な糞便の移植はMIマウスにおけるMIの発症を抑制することが示唆された。この機序の一部には、糞便中の酢酸や免疫・アディポネクチンが関与していることが示唆された。

アモキシシリンは癌細胞のミトコンドリア機能を低下させる

○高見 芳野^{1,2}、富田 和男²、五十嵐 健人²、石田 喬之¹、佐藤 友昭²

¹鹿児島大・院医歯・口腔顎顔面外科学分野、²鹿児島大・院医獣医・歯科応用薬理学講座

【背景・目的】

ミトコンドリアは細胞内でのエネルギー産生のみならず、がん細胞の増殖・分化、浸潤などに関与することが報告されており、ミトコンドリア由来活性酸素が癌細胞の細胞遊走を促進するという報告がある。よって、ミトコンドリアは、がん治療のターゲットとして注目されている。一方、チゲサイクリンなどの抗菌薬は、宿主のミトコンドリア動態に影響を与えることが報告されているが、歯科領域で使用頻度の高いアモキシシリン（Amoxicillin：AMPC）のミトコンドリアへの影響はいまだ不明である。そこで、AMPCがミトコンドリア機能に影響を与えるとの仮説を立て、mitochondrial reactive oxygen species：mtROS、ミトコンドリア膜電位（ ψ_m ）を指標にAMPCのミトコンドリア機能への影響を調べた。

【材料・方法】

子宮頸癌由来細胞株であるHeLaおよび口腔扁平上皮癌由来細胞株であるSASを用いた。それぞれの細胞培養液にAMPCを1、10、100、1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で加え、48時間後の細胞生存率を細胞毒性測定用試薬（Cell Counting Kit-8: CCK-8）にて調べた。また、HeLaおよびSASにAMPCを1、10、100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で加え、その1時間後のmtROSの産生量をミトコンドリアスーパーオキシド検出用蛍光色素(mitochondrial superoxide detection: mtSOX)、 ψ_m をJC-10染色にて調べた。

【結果】

細胞生存率については、AMPC処理を1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ まで上昇させても未処理群との間に有意な差がみられなかった。また、mtROSの量を調べたところ、AMPC処理10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ において、未処理群に比べ有意に上昇していたが、AMPC処理100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ においては、10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 処理と比較し逆に低下していた。 ψ_m はAMPC10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 処理で未処理群に比べ低下していた。

AMPCは臨床的に用いられている濃度で細胞毒性は示さないが、癌細胞のミトコンドリア動態に影響を与えた。

【考察】

成人に抗生物質としてAMPCを投与したときの最高血中濃度は7.7 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、今回ミトコンドリアに影響を与えたAMPCの濃度とほぼ同等の濃度であった。したがって、AMPCは臨床的に用いられる濃度で抗菌作用を示すだけでなく、ミトコンドリアをターゲットとした抗がん薬と相乗効果を示すことが期待される。

肥満・II型糖尿病モデルマウスに対する天然化合物GnetinCおよびその配糖体の抗肥満作用および機序の探索

○岸本 朋樹¹、那須 葵^{1,2}、川上 太聖¹、野原 寛文^{1,2}、高橋 宜暉^{1,2}、林 恵^{1,2}、小笠原 長耀¹、福山 絢美¹、河野 圭亮¹、鬼木 健太郎³、猿渡 淳二³、生田 智樹⁴、スイコ メリーアン¹、甲斐 広文¹、首藤 剛¹

¹熊本大・院薬・遺伝子機能応用学分野、²熊本大院 HIGO program、³熊本大・院薬・薬物治療学分野、⁴株式会社山田養蜂場本社 R&D 本社

【目的】 メリンジョは、インドネシア原産のグネツム科の植物であり、その実、種子、葉や花は、現地において食用や民間療法の薬として重用されている。その中でもメリンジョ種子中には、トランス-レスベラトロールやその二量体様構造を有する類縁体などのレスベラトロール類 (メリンジョ由来レスベラトロール) が豊富に含まれることが明らかになっている。そこで、トランス-レスベラトロールが、高脂肪食餌誘発性肥満 (HFD) モデルマウスで抗肥満、インスリン抵抗性改善効果を有するという過去の知見 (Lagouge M *et al.*, *Cell* 2006) に基づき、本研究では、メリンジョ種子抽出物 (MSE) およびその含有成分によるHFDモデルマウスに対する病態抑制作用を検証した。

【方法・結果】 既報に従ってHFDモデルマウスを作成し、その後、HFD 条件を継続しつつ、MSE (1,000 mg/kg/day) の強制経口投与を4週間行った。その結果、MSE投与は、HFDモデルマウスの体重・空腹時血糖値を改善し、脂肪蓄積量を減少することが明らかになった。このとき、MSE投与は、善玉adipokineの一つであるadiponectin (APN) の多量体化に寄与し、それ自身、抗酸化活性を有することで知られるDsbA-L の発現を誘導した。また、MSEは、血液中の酸化ストレス状態の指標d-ROMsを低下させた。また、興味深いことに、MSEに高含有することで知られるレスベラトロール類縁化合物類 (Gnetin C・Gnemonoside A、強制経口投与、200 mg/kg/day、モデル作成後4週間投与) によっても、HFDモデルマウスの体重・空腹時血糖値・脂肪蓄積量の改善等、MSEと同様の効果が認められた。

【考察】 本研究では、MSEのHFDモデルマウスへの慢性連続投与は、ある程度進行した肥満・糖尿病病態やその進行を抑制することが明らかになり、その機構として、脂肪組織におけるDsbA-L の誘導と酸化ストレス改善効果が一部関与することが示唆された。興味深いことに、MSEに含有することで知られる各種レスベラトロール類縁化合物によっても、その効果が再現できたことから、MSEの抗肥満効果には、メリンジョ由来レスベラトロールが関与していることが示唆され、MSEまたはその含有成分の医薬品や健康食品への応用に向けて、重要な基礎的知見を提供するものである。

ヒトiPS細胞から誘導した前脳オルガノイドの神経発生における高温加熱式たばこ主流煙抽出物の影響

○田中 泰圭¹、藤本 伊依那¹、西田 朱里¹、堀之内 孝広²、道具 伸也¹

¹福岡大・薬・応用薬理学、²北海道大・院医・細胞薬理学

喫煙は様々な健康リスクを高める要因として知られている。近年で主流となっている加熱式たばこの成分分析を行った研究より、加熱式たばこには燃焼式たばこと同程度のニコチンが含まれていること、燃焼式たばこよりも低濃度ではあるが発がん性物質が含まれていることが明らかになっている。しかしながら、それに伴うたばこ関連疾患の発症リスクへの影響は未だに解明されていない。日本では、2015年以降急速に加熱式たばこが普及していることから、加熱式たばこの様々な健康リスクに関する研究成果が求められているが、最適な評価モデルの不在が研究分野の進展のボトルネックとなっている。

近年、ヒトiPS細胞から三次元組織として分化誘導し、複数の細胞から構成される脳組織の一部を再現した脳オルガノイドが、ヒトの生物学や疾患あるいは薬理作用を評価する研究で幅広く活用されるようになった。ヒトiPS細胞から三次元の組織を作製することで、脳が発達する過程を*in vitro*で観察できるため、発生過程を経時的に再現しながら細胞内の因子を直接解析することが可能である。そこで本研究では、加熱式たばこ抽出物および燃焼式たばこ抽出物が神経発生過程に及ぼす影響を解析するため、ヒトiPS細胞から作製した前脳領域に属する脳オルガノイドを用いて、高温加熱式たばこ主流煙抽出物（Ploom XおよびiQOS）および燃焼式たばこ主流煙抽出物（研究用燃焼式たばこ1R6F）の細胞毒性の評価を目的とした。

本報告では、外胚葉形成後から前脳領域への脳オルガノイド誘導期間中に種々の高温加熱式たばこ主流煙抽出物を添加することで、神経発生過程での細胞生存性に関する毒性試験を実施した。種々の高温加熱式たばこ主流煙抽出物が細胞の増殖抑制効果が確認されたため、IC50値の算出による相対的な細胞毒性を評価した。加えて、IC50値を示す濃度の高温加熱式たばこ主流煙抽出物を添加した際の、神経発生に重要なNotchシグナルおよび細胞死に重要なCaspase経路に関連した遺伝子発現への影響についても解析した。

神経障害性疼痛を緩和に導く脊髄ミクログリア

○河野 敬太¹、白坂 亮二¹、廣瀬 恵大¹、芝田 悠人¹、増田 隆博²、津田 誠¹

¹九州大・院薬・薬理学分野、²九州大・生医研・分子神経免疫学分野

痛みを引き起こす刺激は末梢神経を活性化し、その情報が脊髄を介して脳へと伝えられることで痛みとして認識される。この疼痛伝達経路に障害が生じると、神経障害性疼痛（刺激に相応しない異常な痛みを感じる）を発症する。この疾患は世界中で多くの患者が苦しんでおり、既存の鎮痛薬が奏功しない患者も多いため、新規治療法の開発が望まれている。げっ歯類を用いた基礎研究から、中枢神経系の免疫細胞であるミクログリアが神経障害性疼痛の発症に関与することが明らかにされていた。末梢神経が損傷すると脊髄に存在するミクログリアが活性化し、周囲の神経細胞の興奮性を変化させることで異常な疼痛行動を引き起こす。脊髄ミクログリアの活性化は疼痛の発症と時系列的に相関して生じ、その後は減弱する。そのため従来は、疼痛の発症期に注目した研究がほとんどであった。一方、さらに時間が経過すると異常な疼痛行動が緩和するが、この時期におけるミクログリアの役割はほとんど研究されていなかった。そのような中私たちは、末梢神経損傷後に脊髄で活性化するミクログリアの一部がCD11cを発現するサブセットとなることを見出した（CD11c陽性ミクログリア）。この細胞の出現パターンは特徴的で、疼痛行動の緩和とともに増加した。遺伝子改変マウスを用いてCD11c陽性ミクログリアを除去すると、疼痛行動の緩和が生じず、長期間にわたって持続した。このことから、同細胞が疼痛症状を緩和する役割を持つことが示唆された。さらにCD11c陽性ミクログリアの遺伝子発現を詳細に調べることで、同細胞の疼痛緩和機能にインスリン様成長因子（IGF-1）が必要であること、同細胞の出現にTAM受容体のAXLが関与することを見出した。さらに、疼痛行動が緩和したマウスに対して、CD11c陽性ミクログリアの機能を抑制する介入を行うと、疼痛行動が再出現した。このことは、疼痛行動の緩和は、疼痛を誘発する原因の消失ではなく、抑制する力（CD11c陽性ミクログリア）の出現によって達成されるということを示唆する。以上のことから、脊髄ミクログリア集団のサブセット（CD11c陽性）を見出し、同細胞が神経障害性疼痛の緩和に寄与することを明らかにした。

ACTH誘発高血圧および血圧日内変動におけるNCX分子種の役割

○根本 隆行¹、喜多 知¹、篠田 康晴¹、喜多 紗斗美²、岩本 隆宏¹

¹福岡大・医・薬理学、²徳島文理大・薬・薬理学

【目的】Na⁺/Ca²⁺交換体（NCX）は、イオン濃度勾配と膜電位に依存してNa⁺とCa²⁺を交換輸送する細胞膜トランスポーターである。これまでに、NCX遺伝子改変マウスおよび特異的NCX阻害薬を用いた研究から、動脈平滑筋に発現するNCX1（Ca²⁺流入モード）が食塩感受性高血圧の発症に重要な役割を果たすことを報告している。今回、NCXの血圧調節における生理学的意義をさらに追究する目的で、ACTH誘発性高血圧および血圧日内変動におけるNCX分子種（NCX1～3）の役割について検討を加えた。

【方法・結果】マウスにACTHを6日間持続投与すると、野生型マウスでは血圧が経時的に上昇したが、NCX1ヘテロ欠損マウスではその血圧上昇が軽度であった。逆に、血管平滑筋特異的NCX1高発現マウスではその血圧上昇が増強された。一方、NCX2ヘテロ欠損マウスでは野生型マウスとほぼ同様のACTH誘発高血圧が観察された。また、NCX阻害薬は野生型マウスのACTH誘発高血圧に対して顕著な降圧作用を示した。さらに、テレメトリー法により明暗条件下・恒常暗条件下でNCX遺伝子改変マウスの血圧日内変動（概日リズム）を解析したところ、NCX1ヘテロ欠損マウスおよびNCX2ヘテロ欠損マウスでは、正常な血圧日内変動が観察された。一方、NCX3ホモ欠損マウスでは、暗条件下（活動期）での血圧上昇が野生型マウスに比べて抑制されており、また、恒常暗条件下での活動期の開始が少し早まる傾向が観察され、血圧日内変動の異常が認められた。

【考察・結論】以上の結果より、血管平滑筋NCX1はACTH誘発高血圧の発症に関与することが示唆された。NCX1阻害薬はACTH依存性クッシング症候群の高血圧治療に応用できる可能性を秘めている。また、脳（視交叉上核）のNCX3は、血圧の日内変動制御において重要な役割を果たしていると考えられた。

全身性炎症に併発するマウスうつ様行動を抑制する抗炎症薬

○西 昭徳¹、沈 龍佑²、首藤 隆秀¹、大西 克典¹、黒岩 真帆美¹、枚山 慶太¹、河原 幸江¹、
外角 直樹³

¹久留米大・医・薬理、²久留米大・医・精神、³青森大・薬

うつ病は全身性炎症疾患に併発し、炎症性サイトカインとキヌレニン経路がうつ病の発症に関与する。しかし、全身炎症に伴ううつ病発症のメカニズムは明らかではない。そこで我々は、トリプトファンをキヌレニンに変換するTDO (tryptophan 2,3-dioxygenase) およびIDO (indoleamine 2,3-dioxygenase) 阻害薬の炎症性サイトカイン産生に対する効果を、マウスマクロファージ細胞株を用いて検討した。その結果、TDO阻害薬 680C91は、IL-1 β やIL-6などのLPS誘発性炎症性サイトカインの産生を減弱させることが明らかになった。この抗炎症作用は、STATシグナル伝達の抑制を介していた。680C91の作用はTDO非依存性であり、TDO KOマウス由来の腹膜マクロファージでも認められた。炎症性腸疾患動物モデルであるDSS (dextran sulfate sodium) 誘発性腸炎マウスを用いた検討では、680C91の投与は急性期の結腸組織における炎症性サイトカイン産生とSTATシグナル活性化を抑制した。さらに、680C91は、回復期におけるDSS誘発性腸炎マウスの不安・うつ様行動を抑制していた。680C91による不安・うつ様行動の抑制は、側坐核におけるドパミン報酬応答の減弱に対するレスキューと関連している可能性が示唆された。以上より、TDO阻害薬とされていた680C91には、マクロファージにおいてSTATシグナル抑制を介して炎症性サイトカインの産生を阻害する抗炎症薬としての働きがあり、全身炎症に併発する不安やうつ症状に対して治療効果を発揮する可能性が示唆された。STATシグナル抑制に関与する分子機構の解明は、炎症性腸疾患を含む全身性炎症疾患に併発する精神疾患の新規治療法開発に必要である。

短期間の食物繊維の欠乏は炎症性腸疾患のリスクファクターとなりうる

○臼田 春樹¹、神田 翔磨^{1,2}、狩野 園子^{1,2}、矢野 貴久²、直良 浩司²、新林 友美¹、岡本 貴行¹、和田 孝一郎¹

¹島根大・院医・薬理、²島根大・医・附属病院薬剤部

【背景・目的】 食物繊維は、ほ乳類の酵素によって分解されない多糖類の重合体の総称である。近年、腸内細菌による食物繊維の代謝物である短鎖脂肪酸が腸上皮細胞の生存維持やバリア機能に寄与することが判明し、食物繊維の摂取が腸の健康に良いという認知が広がっている。しかしながら、一方では食物繊維の摂取が腸炎や腹痛などの症状を悪化させる報告が散見される。したがって、腸炎に対する食物繊維の影響を評価するためには食物繊維を付与するだけでなく、欠損させた場合の影響も評価する必要がある。そこで我々は、マウスの腸炎モデルに食物繊維を欠損させた飼料（FF食）を与え、食物繊維の欠乏が腸炎の増悪を起こすか否かとその時期について検討を行った。

【方法】 検討1：雄性C57BL/6マウスに普通食（ND群）またはFF食（FF群）を給餌すると同時に腸炎誘発閾値濃度である2%のdextran sulfate sodium (DSS)を5日間自由飲水させた。腸炎の評価は体重減少、血便、大腸の短縮の程度と大腸組織中のmyeloperoxidase (MPO) 活性の定量およびHE染色像のスコアリングにて行った。また、腸炎の悪化に対して抑制的にはたらく因子として盲腸内容物中の短鎖脂肪酸量の測定を行った。これらの項目を両群で比較した。

検討2：給餌とDSSの投与開始1日後および2日後にND群とFF群で検討1と同様の比較を行った。

【結果】 検討1：ND群では体重減少は観察されず、血便と大腸の短縮は無～軽度に認められた。これに対しFF群では顕著な体重減少、血便、および大腸短縮が認められた。また、FF群ではND群に比べ、MPO活性と病理組織スコアの有意な増加が認められた。また、FF給餌群では短鎖脂肪酸量の顕著な減少が認められた。

検討2：FF群では投与2日後にわずかな体重減少と血便が観察された。大腸の短縮と短鎖脂肪酸量の減少は投与1日後、2日後いずれにおいても認められたが、MPO活性の増加は2日目のみに認められた。また、FF群の2日目のHE染色像では上皮の障害を主たる原因としたスコアの増加が認められた。

【考察】 マウスでは食物繊維の欠乏が腸炎を顕著に悪化させ、欠損期間がわずか（2日）であっても腸炎が悪化し始めることが考えられる。

【結語】 短期間の食物繊維の欠乏はクローン病や潰瘍性大腸炎を増悪させる可能性がある。

3DゴーグルタイプVRシミュレーターを用いた課題解決型薬理学実習について

○和田 孝一郎、臼田 春樹、岡本 貴行、新林 友美
島根大・医

【背景】以前から医・歯・薬・獣医・看護学系の薬理学教育においては、講義などの座学だけではなく、動物実習を含めた参加型Active learning の重要性が指摘されていた。しかしながら近年の大学運営経費の減少から、動物実習など経費がかかる実習を行うのが難しくなりつつある。さらに人手不足による動物実験を担当するスタッフの不足、動物愛護の観点など、動物を使った薬理学実習を行うことは今後ますます困難になるものと考えられる。さらに新型コロナウイルス（COVID-19）感染によって、この動きにより一層拍車がかかることになった。この問題を解決するため我々は、3DゴーグルタイプのVRを用いた薬理学実習シミュレーターを企業とともに開発し、実際の学生実習に導入してその有用性について検討した。

【方法・手法】我々が開発した3DゴーグルタイプVR薬理学実習シミュレーターは、マウスに対する中枢作用薬・鎮痛薬・筋弛緩薬などの薬物作用をアニメーション的に再現できるようにしたシステムである。ゴーグルをつける必要性から、実習では学生は二人一組のペアになり実施した。各ペアが2問ずつの課題をランダムに与えられ、その課題を解決する作業を3DゴーグルタイプVR薬理学実習シミュレーターを使用して行った。実習後は学生に対してシミュレーターに対する感想をアンケートにて、課題に対する解答と考察をレポートの提出により施行した。

【結果および考察】今回、学生自らVRを体感しながら与えられた課題を解決することにより、薬物作用に対する認識、筋弛緩薬などの危険性、などの理解力が高まったと考えられる。また学生にとっては実験手技を学ぶこと無く結果が得られ、しかも実習時間の大幅な短縮、いわゆる「時短」効果もあることから、これらに対する評価も高かった。一方で学生からはもっと多くの薬物について試したい、といった声も多く聞かれたことから、更なる薬物の追加や改良が必要であると考えられる。概して3DゴーグルタイプVRシミュレーターに対する学生の評価は非常に高かったことから、動物実習にかわる形態としてのシミュレーター実習は有用であると考えられた。

慢性拘束ストレス負荷マウスにおける不安様および抑うつ様行動に対するホスホジエステラーゼ-4阻害薬の効果

○福森 良、古家 佳奈穂、笹山 日和、高倉 康孝、山口 拓
長崎国際大・薬・薬物治療

【目的】 不可避で持続的なストレスは、不安神経症やうつ病をはじめとする精神疾患の発症に深く関与することが知られている。一方、環状ヌクレオチド加水分解酵素の1つであるホスホジエステラーゼ-4(PDE-4)は、抗うつ薬の薬理作用や情動行動異常の発現との関連性が指摘されている。これらを背景に本研究では、慢性拘束ストレスを負荷したマウスにおける不安様および抑うつ様行動の発現に対するPDE-4阻害薬であるロリプラムの効果について行動薬理的に検討した。

【方法】 実験動物は、8週齢の雄性ICR系マウスを用いた。拘束ストレス負荷は、呼吸のための小さな穴を多数開けた50mLシリンジを用いた。このシリンジの中でマウスを1日3時間、10日間連続して拘束することによって慢性拘束ストレスを負荷した。対照群は、ストレス負荷スケジュールと同じ時間のみ、餌と水を与えずに単独飼育した。また、拘束ストレス負荷の1時間前にロリプラム(1.25 mg/kg, i.p.)、抑うつモデル動物の行動薬理的な予測妥当性を評価するために選択的セロトニン再取り込み阻害薬のフルボキサミン(30 mg/kg, p.o.)、あるいは溶媒を投与した。拘束ストレスの負荷終了後に、行動学的評価としてオープンフィールド試験、高架式十字迷路試験および強制水泳試験を実施した。

【結果】 10日間の拘束ストレスを負荷したマウスは対照群と比較して、高架式十字迷路試験におけるオープンアーム滞在率およびオープンフィールド試験における中心エリア滞在率がいずれも減少したことから、不安様行動を惹起していた。さらに、強制水泳試験では慢性拘束ストレス負荷マウスの無動時間が延長したことから、抑うつ様行動も発現していた。これらの情動行動異常は、拘束ストレス前に投与したフルボキサミンあるいはロリプラムによって、溶媒投与群と比較していずれも有意に改善された。

【考察・結論】 以上の結果から、慢性拘束ストレス負荷マウスは、不安様行動および抑うつ様行動を発現しており、これらの情動行動異常がフルボキサミンによって改善されたことから、抑うつモデル動物としての妥当性が検証された。また、この慢性拘束ストレス負荷マウスに認められた不安様および抑うつ様行動はロリプラムによって改善したことから、慢性拘束ストレスによる情動行動異常の発現にPDE-4の関与が示唆された。

ラットXenin中枢投与による摂食抑制作用は、Nesfatin-1を介する可能性がある

○橋本 弘史^{1,2}、齊藤 将太^{1,2}、濱口 紀江¹、裴 祥存¹、齋藤 心平¹、霊園 良恵¹、平山 友里¹、安西 尚彦¹

¹千葉大・院医・薬理学、²獨協医科大・医・リハビリテーション科学

背景・目的

視床下部には様々な摂食関連ペプチドが存在し、それらが神経細胞ネットワークを形成して摂食行動を制御している。Xeninは25個のアミノ酸からなるペプチドであり、末梢および中枢に広く発現している。齧歯類において中枢および末梢に投与されたXeninは摂食量を減少させる。Nesfatin-1は82個のアミノ酸からなる食欲抑制ペプチドとして同定され、中枢および末梢に投与されたNesfatin-1は、齧歯類の摂食量を減少させる。そこで、本研究においては、Xeninのラット脳室内投与による中枢性Nesfatin-1ニューロンへの影響を検討した。

方法・結果

(1) Fosタンパク (Fos) の免疫組織化学的染色

ラットにXeninの脳室内投与を行い、90分後に脳を摘出した。薄切切片を作成し、抗Fos抗体を用いて、視床下部および延髄のFosの発現を免疫組織化学的染色法により調べた。Xeninの中枢投与後、終板脈管器官、正中視索前核、脳弓下器官、視索上核 (SON)、室傍核 (PVN)、弓状核 (Arc)、外側野 (LHA)、扁桃中心核 (CAN)、縫線核 (DR)、青斑核、最後野 (AP) および弧束核 (NTS) において、対照群と比較し、Fosの発現の有意な増加が見られた。

(2) FosとNesfatin-1の二重免疫組織化学的染色

抗Fos抗体と抗Nesfatin-1抗体を用いて視床下部および延髄のFosとNesfatin-1の発現部位を二重免疫組織化学的染色法により調べた。対照群と比較し、Xenin投与群ではSON、PVN、Arc、LHA、CAN、DR、APおよびNTSのNesfatin-1免疫陽性細胞において、Fosの発現の有意な増加が見られた。

(3) Nesfatin-1に対するantisense RNAの前処理が摂食量および摂水量に及ぼす影響

Nesfatin-1に対するantisense RNAを前投与し、Xeninを中枢投与し、経時的に摂食量と飲水量を測定した。Antisenseを前投与した群において、中枢投与したXeninによる摂食および飲水抑制効果の減弱が見られた。

考察

ラットXenin中枢投与による摂食抑制作用は、Nesfatin-1を介する可能性が示唆された。

ラットを用いたドキシソルビシン・シクロホスファミド誘発不安様行動に対する釣藤鈎含有漢方薬の予防効果の検討

○岩田 直大¹、牛尾 聡一郎²、北村 佳久³、田中 雄太¹、濱野 裕章¹、鍛治園 誠¹、座間味 義人¹
¹岡山大学病院・薬剤部、²福岡大・薬・生体機能制御学、³就実大・薬・薬物治療学

【目的】 がん治療中の患者は、抗がん剤の有害事象として不安などの精神機能障害や認知機能障害を生じることが報告されている。これまで我々は、ラットを用いて殺細胞性抗がん剤がセロトニン (5-HT)_{2A}受容体機能を亢進し不安様行動を示すことを明らかにしてきた。さらに、その不安様行動の改善には5-HT_{1A}受容体作用薬が有用であることも明らかにしている(Nakamura et al, J Pharmacol Sci, 2018)。一方、釣藤鈎を含む漢方薬である釣藤散および抑肝散は5-HT_{1A}受容体に対してアゴニスト活性を有することが報告されている。そこで本研究では、釣藤鈎および釣藤鈎含有漢方製剤（釣藤散および抑肝散）の抗がん剤誘発不安様行動に対する効果について検討した。

【方法】 6週齢のWister系雄性ラットに対し、乳がんの標準治療法であるドキシソルビシン(5 mg/kg, i.p.)およびシクロホスファミド(50 mg/kg, i.p.) (以下、AC)を週1回2週間投与し、抗がん剤誘発中枢神経障害モデル動物を作成した。単回投与試験では、AC最終投与から1週間後に釣藤鈎(0.1 g/kg)、抑肝散(1 g/kg)、釣藤散(1 g/kg)を経口投与を行った後、翌日に行動薬理的検討として不安行動を評価する明暗探索試験を実施した。反復投与試験では、ACと同時に釣藤鈎(0.1 g/kg, p.o.)、釣藤散(1 g/kg, p.o.)、抑肝散(1 g/kg, p.o.)を1日1回2週間投与し、翌日に明暗探索試験を実施した。明箱と暗箱を連結させた装置にラットを入れ、10分間の明室への進入回数および進入時間を測定した。

【結果】 明暗探索試験における明室への進入時間について、単回投与試験ではコントロール群で165±29秒、AC投与群で95±17秒、釣藤鈎併用群で105±12秒、釣藤散併用群は128±22秒、抑肝散併用群で128±25秒であった。反復投与試験ではコントロール群で179±24秒、AC投与群で95±16秒、釣藤鈎併用群で138±15秒、釣藤散併用群で134±21秒、抑肝散併用群で166±15秒であった。AC投与により明室進入時間は有意に低下したが、単回投与試験ではどの群においてもACにより低下した明室進入時間の有意な増加はみられなかった。一方で、反復投与試験では、ACにより低下した明室進入時間は、釣藤鈎併用群および釣藤散併用群では増加傾向を示し、抑肝散併用群では有意に増加した (p<0.05)。

【考察】 AC投与によってラットの明室進入時間は有意に減少した。これに対し抑肝散の反復投与では、ACによる明室進入時間の減少を有意に増加させた。以上のことから、AC誘発不安様行動に対して抑肝散は有効な予防薬になる可能性が示された。

糖尿病モデルマウスにおける網膜神経障害に対する断続的断食による抑制作用

○石丸 侑希、米島 大起、吉田 未来也、西村 美紅、吉岡 靖啓
摂南大・薬・薬物治療

【背景・目的】 糖尿病網膜症の初期から生じる網膜神経細胞の変性・脱落は、黄斑浮腫や網膜剥離をもたらす網膜血管障害の要因となることが明らかにされているが、現在のところ、網膜神経細胞の変性を防ぐ方法は確立されていない。断続的断食は、1日の中で食事可能な時間を制限する食事法であり、加齢性疾患の進行遅延や予防効果を有することが報告されている。本研究では、糖尿病モデルマウスにおける網膜神経障害に対する断続的断食の影響について検討した。

【方法】 糖尿病モデルマウスには、1型糖尿病モデルマウスである雄性Akitaマウスを用いた。断続的断食は、10週齢から20週齢まで毎日16時間連続で断食させることにより行った。網膜電図測定器を用いて、視神経細胞の活動を反映する暗所閾値電位(STR)、視細胞の活動を反映するa-wave、および双極細胞やミュラー細胞の活動を反映するb-waveを測定した。

【結果・考察】 自由摂食させた20週齢のAkitaマウスでは、同週齢の野生型マウスと比較して、STR、a-waveおよびb-waveの低下がみられたが、断続的断食を行った20週齢のAkitaマウスでは、これらの波形の低下はほとんどみられなかった。断続的断食を行ったAkitaマウスでは、断続的断食開始2週間後から体重増加の有意な抑制がみられ、20週齢におけるHbA1cの上昇が抑制された。以上の結果から、断続的断食をさせた糖尿病モデルマウスでは、網膜神経障害が抑制されることが示され、断続的断食が糖尿病網膜症を初期段階から抑える予防法として有用である可能性が考えられた。

脳内 $\alpha 7$ 型ニコチン受容体刺激による排尿抑制に脳内硫化水素が関与する

○清水 孝洋¹、清水 信貴²、東 洋一郎¹、鄒 瑣¹、福原 秀雄³、辛島 尚³、井上 啓史³、
齊藤 源顕¹

¹高知大・医・薬理、²高知大・医・骨盤機能セ、³高知大・医・泌尿器科

【目的】 我々はこれまで、脳内 $\alpha 7$ 型ニコチン受容体($\alpha 7$ nAChR)刺激および脳内硫化水素(H_2S)がラットの排尿を抑制することを明らかにした。本研究では、脳内 $\alpha 7$ nAChRを介した排尿抑制機序を脳内 H_2S に着目して明らかにすることを目的とした。

【方法】 ウレタン麻酔下(0.8 g/kg, ip)にて雄性Wistar系ラットの膀胱へ膀胱内圧測定(CMG)用のカテーテルを挿入後、頭蓋骨に脳室内投与用の小孔を開けた。その後、vehicleまたは下記薬物を脳室内前処置した：GY4137 (GY4, H_2S ドナー、1 or 3 nmol/rat)、AOAA (非選択的 H_2S 合成酵素阻害薬、3 or 10 μ g/rat)。AOAA前処置30分後あるいはGY4前処置60分後にPHA568487 (PHA、 $\alpha 7$ nAChR刺激薬、0.3 or 1 nmol/rat)を脳室内投与した。CMGは上記薬物前処置 60分前より開始し、PHA投与60分後まで継続した。CMGのデータより排尿間隔(ICI、排尿頻度の指標)および最大排尿圧(MVP、膀胱収縮力の指標)を算出・評価した。

【結果】 低用量PHA (0.3 nmol/rat)はICIに影響を与えなかった一方、GY4 (3 nmol/rat)前処置下では低用量PHAによりICIの延長が観察された。高用量PHA (1 nmol/rat)はICIを延長させたが、この延長作用はAOAA (10 μ g/rat)前処置により抑制された。またAOAAによる上記抑制作用はGY4 (1 nmol/rat)前処置による H_2S 供給によりキャンセルされた。なおMVPについてはいずれの処置によっても有意な影響は見られなかった。

【結論】 脳内 $\alpha 7$ nAChR刺激による排尿抑制に脳内 H_2S が関与することが示唆された。

去勢抵抗性前立腺癌におけるアミノ酸トランスポーター LAT1 選択的阻害薬 JPH203 を用いた抗腫瘍効果の検討

○ペエ サンジョン^{1,2}、齋藤 心平^{1,2}、坂本 信一²、濱口 紀江¹、齊藤 将太¹、靈園 良恵¹、平山 友里¹、橋本 弘史¹、市川 智彦²、安西 尚彦¹

¹千葉大・院医薬・薬理学教室、²千葉大・院医薬・泌尿器科教室

【目的】 LAT1は、がん特異的に発現する必須アミノ酸のトランスポーターであり、fluciclovine (FACBC) PETの標的分子としても知られている。前立腺癌におけるLAT1の発現プロファイルと、LAT1の選択的阻害剤であるJPH203を用いて、機能的役割について検討した。

【方法】 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) 細胞株であるC4-2、PC-3、去勢感受性前立腺癌 (HSPC) 細胞株であるLNCaPにおいて、LAT1のタンパク発現レベルをウエスタンブロットティングにて確認した。JPH203の機能解析として、LAT1の主要基質である¹⁴C Leucine uptake assayを、細胞毒性試験としてWST-8 assayを実施した。加えて細胞遊走能、浸潤能を評価した。また、ヌードマウスにおけるC4-2 Xenograftモデルを用い、JPH203の腫瘍抑制効果について検討した。さらに、ウエスタンブロットティング、RNA-Seq、ノックダウンアッセイによりJPH203の増殖抑制効果の分子機構解析を行った。

【結果】 ウエスタンブロットティングの結果、LAT1はC4-2やPC-3で高発現していたが、LNCaPでは低発現であった。LAT1の発現は、アンドロゲン受容体阻害および、去勢環境下で亢進を認めた。5 μ MのJPH203は、CRPC細胞株では¹⁴Cロイシンの取り込みを有意に阻害したが、LNCaPでは影響を受けなかった。JPH203は、30 μ MでCRPC細胞株の細胞増殖、浸潤能、遊走能を阻害したが、LNCaPでは影響を受けなかった。JPH203 10 μ Mは、CRPC細胞株の細胞増殖を阻害した。JPH203 25mg/kgは、C4-2 Xenograftモデルにおいて、腫瘍増殖を有意に阻害した。ウエスタンブロットティングではJPH203によりmTOR経路の抑制を認めた。C4-2において、JPH203の新規下流標的としてCD24がRNA-Seqにより同定された。CD24ノックダウンはGSK3 β のリン酸化を阻害し、 β カテニンのリン酸化を活性化することにより、C4-2の増殖、遊走能を阻害することが確認された。また、RNA-SeqのGO解析の結果、JPH203はcell cycleへ影響を及ぼすことが示唆された。フローサイトメトリー解析の結果、細胞周期の休止期であるG0/G1期においてJPH203の濃度依存性に増加が見られ、細胞周期進行抑制効果が確認された。C4-2 Xenograftモデルにおける免疫染色において、JPH203投与群でCD24、mTOR下流のp6Sの発現低下を認めた。

【結語】 LAT1を標的とした選択的阻害薬JPH203は、mTORおよびCD24を介してCRPC細胞株において抗腫瘍効果を示す可能性が示唆された。

血管内皮細胞のホルネリンはトロンボモジュリンと相互作用して発現する

○岡本 貴行¹、勝部 由貴子²、服部 舞²、臼田 春樹¹、太田 淳一²、二階 哲朗²、和田 孝一郎¹
¹島根大・院医・薬理学、²島根大・院医・麻酔科学

【目的】 血管内皮細胞に発現するトロンボモジュリンはトロンビンを阻害し、プロテインC制御系を活性化する生理的な抗凝固因子である。トロンボモジュリンは補体系、線溶系、炎症、血管内皮保護など様々な血管内皮細胞機能を調節するが、その作用メカニズムには不明な点がある。我々はトロンボモジュリンと相互作用する血管内皮細胞側分子の探索を試みている。本研究では、質量分析によりトロンボモジュリンと相互作用する細胞側分子を解析し、従来、皮膚に高発現して角化に関わるタンパク質であるホルネリンを候補分子として同定した。さらに血管内皮細胞におけるホルネリン遺伝子の発現、炎症時における同タンパク質の発現動態を解析した。

【方法】 ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVECs）にトロンボモジュリンアルファを添加し、タンパク質架橋剤で処理したのち、質量分析を行った。マウスの皮膚、肺、大動脈におけるホルネリンの発現は蛍光免疫染色で評価した。マウス血清中のホルネリンはELISA法で検出した。培養血管内皮細胞でのホルネリン遺伝子の発現は蛍光免疫染色、ウェスタンブロット法、定量的PCR法で解析した。また、トロンボモジュリンおよびホルネリンに対するsiRNAを不死化血管内皮細胞（HMEC-1細胞）に遺伝子導入し、これらの細胞におけるタンパク質発現を評価した。

【結果と結論】 肺、大動脈、培養血管内皮細胞にはホルネリンが発現することを明らかにした。エンドトキシン誘導性敗血症モデルマウスの血中ホルネリン濃度は増加し、炎症刺激時に血管内皮細胞上のホルネリンは減少した。さらに、siRNAによりトロンボモジュリンの発現を低下した細胞ではホルネリンの発現が減少したことから、血管内皮細胞におけるホルネリンの発現はトロンボモジュリンの存在に依存することが示唆された。これらの結果から、ホルネリンはトロンボモジュリンと協調して血管内皮細胞の機能を維持する重要なタンパク質であることが示唆された。

ApoA-I mimeticペプチドがマウス骨格筋ミトコンドリア機能へ与える影響

○小松 知広^{1,2,3}、中島 志穂子³、阿部 智美³、佐々木 慧²、岩本 隆宏¹、上原 吉就^{2,3}

¹福岡大・医・薬理学、²福岡大学病院・予防・抗加齢・再生医療センター、³福岡大・スポーツ科学部

目的：高比重リポ蛋白（HDL）は抗動脈硬化作用が主に知られるが、近年HDLおよびHDLの主要構成蛋白であるアポリポ蛋白A-I（ApoA-I）がin vitroで骨格筋のミトコンドリア機能を亢進する可能性が報告された。福岡大学ApoA-I mimeticペプチド（FAMP）は、リン脂質を含まないヒトApoA-Iの生理活性を保持する低アミノ酸残基ペプチドとして開発され、HDL機能を増強することが報告されている。本研究の目的は、ApoA-I mimetic ペプチドがマウス骨格筋のミトコンドリア機能へ与える影響を明らかにすることである。

材料と方法：細胞外フラックスアナライザーを用いて、HDLとFAMPがC2C12マウス筋芽細胞のミトコンドリア機能に与える影響を評価した。まず、ヒトHDLのみを用いて酸素消費率（OCR）を調べ、次に、FAMPを2種類の用量別に添加したヒトHDLを用いて、コントロールと比較して同様にOCRを評価した。最後に、50mg/kg/日のFAMPまたは生理食塩水を、耐糖能異常を呈したC57BL6Jマウスに6週間腹腔内投与し、マウス骨格筋でミトコンドリア機能に関連する因子についてその効果を調べた。

結果：ヒトHDLは、C2C12細胞の基礎呼吸、最大呼吸、ATP産生および予備呼吸能を含むOCRを有意に上昇させた。さらに、ヒトHDLとFAMPをインキュベートすると、用量依存的に最大呼吸と予備呼吸能が有意に増加した。さらに、マウスへのFAMP投与により、マウス下肢骨格筋においてPPAR γ -coactivator 1- α (PGC1- α) mRNA発現が有意に増加した。

考察：HDLおよびFAMPは、ミトコンドリア合成を促進する働きを有するPGC1- α の増強を介して骨格筋のミトコンドリア機能を改善させるものと考えられた。この結果は、HDLを介して骨格筋機能を高めることで心血管疾患や糖尿病予防につながる可能性を示唆している。

3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素（3MST）欠損マウスにおける高血圧

○戸塚 裕一^{1,2}、比嘉 章太郎^{1,2}、坂梨 まゆ子³、伊波 幸紀¹、山下 弘高¹、稲福 齊¹、國吉 幸男²、古川 浩二郎²、筒井 正人¹

¹琉球大・院医・薬理学、²琉球大・院医・胸部心臓血管外科、³金城学院大・薬・薬学科

活性硫黄合成酵素の一つである3-メルカプトピルビン酸硫黄転移酵素（3MST）の心血管系における役割は不明な点が多い。本研究では、3MST欠損マウスを用いて、心血管系における3-MSTの役割を検討した。Tail-cuff法およびTelemetry法で測定した血圧値は、野生型（WT）マウスに比して3MST欠損マウスで有意に高値であった。観血的に評価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。WTマウスに比して3MST欠損マウスでは、単離腸管膜動脈におけるフェニレフリンおよびKClによる収縮反応が有意に増強していた。さらに、アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応が有意に低下していた。アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応におけるPGI₂、NO、およびEDHFのコンポーネントを薬理的に検討したところ、WTマウスに比して3MST欠損マウスにおいて、PGI₂のコンポーネントが有意に低下していた。加えて、血中PGI₂レベルもWTマウスに比して3MST欠損マウスで有意に低下していた。以上より、3MSTは高血圧の成因に関与していること、および、その機序の一部にはPGI₂を介した内皮依存性弛緩反応の障害が関与することが示唆された。

CBS/CSE/3MST欠損マウスに認められた脱毛と創傷

○Idam Hermawan、山下 弘高、筒井 正人

琉球大・院 医・薬理

硫化水素 (H_2S) は、一酸化窒素 (NO)、一酸化炭素 (CO) に次いで第3番目に発見されたガス状シグナル伝達物質である。 H_2S は、cystathionine β -synthase (CBS)、cystathionine γ -lyase (CSE)、3-mercapto-pyruvate sulfurtransferase (3MST)の3つの酵素から合成される。近年、システインに硫黄原子が複数連結したシステインパースルフィド (CysSSH)などの活性硫黄（超硫黄）が H_2S よりも強力な抗酸化活性やレドックスシグナル制御機能を有していること、および、CBS、CSE、3MSTはこれらの超硫黄を合成することが報告された。しかし、生体におけるCBS/CSE/3MST系の意義は不明である。私達は、CBS、CSE、3MSTをすべて欠損させたCBS/CSE/3MST-KOマウスを作製した。CBS-KOマウスは重度の成長障害のため生後5週齢で死亡するが、亜鉛投与の有無でヒトCBS遺伝子の発現をオンオフできる亜鉛誘導性メタロチオネインプロモーターを組み込んだヒトCBSトランスジェニック(hCBS-Tg)マウスとの交配によりhCBS-Tg/CBS/CSE/3MST-KOマウスを作製し、CBS欠損による早期死亡を克服した。亜鉛投与下でhCBS-Tg/CBS/CSE/3MST-KOマウスを繁殖させて、その後、亜鉛投与を中止してCBS/CSE/3MST-KOマウスを作製した。亜鉛を投与したhCBS-Tg/CBS/CSE/3MST-KOマウスの尻尾hCBS蛋白質発現レベルと比較して、亜鉛投与を中止したhCBS-Tg/CBS/CSE/3MST-KOマウスの尻尾hCBS蛋白質発現レベルが10%以下のマウスを実験に使用した。野生型 (WT) マウスの外観に異常は見られなかったが、CBS/CSE/3MST-KOマウスの一部には脱毛と創傷が認められた。これらの結果から、CBS/CSE/3MST系は脱毛や創傷において役割を果たしていることが示唆された。

サルナシ (*Actinidia arguta*) 果汁の摂取は内臓脂肪の蓄積を抑制する

○濱島 千尋、内藤 怜奈、森 瀬夏、恒川 結衣、照屋 優里子、坂梨 まゆ子

金城学院大・薬・病態生理

【目的】 メタボリックシンドローム (MetS) の該当者および予備群の人数は、健康日本21 (第二次) が開始・推進されて以降も増加の一途をたどっており、大きな社会問題となっている。本邦では、内臓脂肪型肥満をMetSの必須条件としていることから、内臓脂肪の蓄積予防作用を有する新たなシーズの探索は重要である。過去の研究より我々は、サルナシ (*Actinidia arguta*) が、体重変動に影響をおよぼす可能性を見出した。そこで本研究は、サルナシ果汁摂取が野生型マウスの脂質代謝におよぼす影響を明らかにすることを目的とする。

【方法】 雄性ICRマウス (10週齢) を3群に分け、サルナシジュース20%、サルナシジュース100%または水を自由摂取により6週間投与した。サルナシジュースは、市販のさるなし100%ジュース (無添加、生搾り) を使用した。投与期間中は1週間おきに体重を測定し、投与開始後4週目に飲水量と摂餌量を測定した。投与期間終了後、採血ならびに脂肪組織の摘出を行い、血漿は脂質測定に、脂肪組織はタンパク発現の検討に供した。

【結果】 マウスの摂餌量は、水および各濃度のサルナシジュース投与群間で、有意差を認めなかったが、飲料の摂取量は、サルナシジュース投与群で、有意に減少していた。投与期間中の体重変動については、水投与群に比してサルナシジュース投与群で、投与開始2週目より濃度非依存性の体重増加の抑制を認めた。投与終了後のマウスの血中脂質を測定したところ、総コレステロール値は各群間で有意差を認めなかったが、トリグリセリド値は水投与群に比してサルナシジュース投与群で有意に低値を示した。脂肪組織の量については、皮下脂肪および内臓脂肪である精巣上体白色脂肪量が、水投与群に比してサルナシジュース投与群で有意に減少していた。褐色脂肪量は、各群間で有意差を認めなかった。さらに精巣上体白色脂肪組織を用いてアディポネクチンの発現量を検討したところ、水投与群に比してサルナシジュース100%投与群で有意な増加を認めた。

【結論】 本研究において、サルナシジュースの飲用による内臓脂肪の蓄積抑制作用が明らかとなった。その機序には、内臓脂肪のアディポネクチンレベルの増加が関与する可能性が示唆された。

ピレスロイド抵抗性アタマジラミに対するジメチコンローションの効果と安全性

○山口 さやか、宮城 拓也、高橋 健造

琉球大・医・皮膚科学講座

アタマジラミは主に幼児・児童間で集団感染する。市販の駆虫薬であるピレスロイド含有シャンプーを薬局で購入し、各家庭で駆虫作業を行ってきた。しかし、近年ピレスロイド含有シャンプーでは駆虫できない難治性のアタマジラミが出現している。

ピレスロイド系薬剤の作用点は、 Na^+ チャンネルの α サブユニットであり、ロックダウン効果により殺虫効果を示す。ピレスロイド抵抗性は、この作用点をコードするVSSC遺伝子にミスセンス変異 M851I、T917I、L920Fが生じることで獲得される。これらの変異を持つアタマジラミは、ピレスロイド系薬剤で処理しても生き残り、処理を繰り返すことで、感受性アタマジラミは淘汰され、抵抗性アタマジラミが生き残り、個体内で蔓延し難治性となる。

1994年フランスで、ピレスロイド製剤によるアタマジラミの駆虫率が40%に低下しており、その後、世界各地でピレスロイド抵抗性アタマジラミが蔓延していることが明らかになった。日本では、2011年に国立感染症研究所によりアタマジラミの全国調査が行われ、34都道府県中17都道府県で抵抗性変異が確認された。全国的には抵抗性変異の陽性率は10%未満がほとんどであったが、沖縄県は96%と突出していた。この問題を受け、ジメチコンを有効成分とした新規駆除剤の開発がアース製薬により開始され、琉球大学皮膚科との共同研究として、沖縄県のアタマジラミ症を対象としたジメチコン製剤の臨床試験を行った。

方法は、試験薬を週3回塗布し、day0とday8に虫と卵の数や卵の孵化率から改善度を、頭皮の状態や有害事象から安全度を評価し、合わせて有用度を決定した。また、試験薬使用前後に卵を採取し、孵化実験を行った。

23人で改善度、35人で安全度を評価した。95.7%で、「やや有用以上」に改善し、全例で皮膚反応や有害事象はなく、本試験薬は安全で有効であった。1ヶ月後の電話調査では28人中25人は治癒していた。採取されたアタマジラミの虫体及び卵の抵抗性変異は93.8%で確認された。試験薬使用前後に孵化実験を行った。試験薬使用前の推定生卵数は37.9%、使用後は0.6% (1/174個)で、本試験薬が殺卵効果もあることが確認できた。

この研究結果を受けて、新規シラミ治療薬として承認され、現在は医薬部外品として販売されている。

ビッグデータを用いたスティーヴンス・ジョンソン症候群発症患者における服用薬のアソシエーション解析

○寺菌 英之^{1,2}、高濱 和弘¹

¹鹿児島大・大学病院・薬剤部、²鹿児島大・院医歯・薬物動態制御学

【目的】 スティーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)はウイルス、マイコプラズマの感染、トリクロロエチレンなどの化学物質を含め医薬品による発症が知られている。SJSの発症原因は不明なことも多く、添付文書においてもその多くが発症頻度不明の記載が目立つ。独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)が管理する医薬品副作用データベース(Japanese Adverse Drug Event Report database: JADER)をみるとSJSの被疑薬とされる医薬品は既知のものが頻度高く検出される。一方、併用薬との関連については報告が多くない。JADERは様々な情報が含まれており被疑薬以外にも有害事象を起こした際の併用薬に関する情報も引き出すことができる。そこで、JADERを用いてSJSを発症した患者がどのような薬の組み合わせで服用しているパターンが多いか解析した。

【方法】 JADERよりSJSと報告された患者と対応する被疑薬並びに併用薬を抽出しデータベースを構築した。解析手法として、アソシエーション解析を用いて併用薬のシグナル検出を行った。

【結果】 解析の結果、C型肝炎治療法として過去に使用されていたペグインターフェロン・リバビリン・テラプレビルとの組み合わせがシグナルとして検出された。また、結核治療の際に使われる4剤治療イソニアジド・ピラジナミド・エタンブトール・リファンピシン、ヘリコバクターピロリ菌の除去時に使用される薬剤がSJSを発症した患者においてそれぞれ単独の服用より組合せによる発症頻度の増加に関連があることが示唆された。

【考察】 JADERを使った解析には多くの論文において被疑薬単剤と副作用の関連について解析したものが多いため。今回開発した手法で新たに有害事象と併用薬との関連について解析できる可能性を示した。

RAW264.7においてmiR-15b-5pは*Ccr7*を標的とし、M1マクロファージへの分化を抑制する

○佐野 朋美¹、溝上 顕子²、兼松 隆¹

¹九州大・院歯・口腔機能分子科学、²九州大・院歯・OBT研究センター

【背景と目的】 単球由来マクロファージは組織中の微小環境に応じて特異的に分化する。また、CCR7は、単球には発現していないが、単球がマクロファージに分化し炎症性 (M1) マクロファージになると発現してくる。そこで本研究は、マウス*Ccr7*遺伝子と結合し*Ccr7*発現を抑制するmiRNAを特定することを目的とした。また、そのmiRNAによるM1マクロファージへの分化に与える影響を検討した。

【材料と方法】 マウス由来M0マクロファージ細胞RAW264.7をM1マクロファージに分化させることで発現抑制するmiRNAのマイクロアレイデータは先行研究の結果を用いた。*Ccr7*遺伝子と結合部位を持つmiRNAは標的遺伝子予測サイトから抽出した。M1マクロファージにおける*Ccr7*と予測miRNAの発現量はリアルタイムPCRで検討した。miRNAと*Ccr7*の結合はルシフェラーゼアッセイで確認した。miRNAによるM1マクロファージへの分化抑制効果は、RAW264.7をmiRNA導入後に分化誘導しM1マクロファージマーカーの発現で解析した。

【結果】 M1マクロファージで有意に発現が抑制されるmiRNAの上位30個のうち、*Ccr7*の標的となり得るmiRNAとして、let-7c-5p、miR-15b-5p、miR-193a-3pを抽出し、miR-15b-5pに着目した。M1マクロファージに分化させたRAW264.7は、*Ccr7*とmiR-15b-5pの発現が、前者は有意に亢進し後者は低下した。また、miR-15b-5pは*Ccr7*の915-920および934-939の3'UTRで結合し、RAW264.7へのmiR-15b-5p導入で*Ccr7*発現は有意に抑制された。さらに、miR-15b-5pを導入したRAW264.7はM1マクロファージへの分化が抑制された。

【考察および結論】 miR-15b-5pは*Ccr7*を標的とし、M1マクロファージへの分化を抑制することを細胞レベルで証明した。今後は、マウスの骨髄へ標識したmiR-15b-5pを導入し、炎症刺激を与えた際に、組織に浸潤する骨髄単球由来マクロファージの動態を検討する。生体内でもM1マクロファージへの分化を抑制することができれば、miR-15b-5pは炎症を制御する新たな創薬の標的となり得る。

皮膚を介した食物抗原の暴露により経口免疫寛容が無効化する機序の解明

○山下 弘高、筒井 正人

琉球大・院医・薬理

【背景・目的】 食物アレルギーは、栄養となるべき食べた物に対してアレルギーが生じる疾患である。本来、食べた物に対しては、経口免疫寛容と呼ばれる免疫制御システムが働き、アレルギーは誘導されない。したがって、食物アレルギー患者は、食べ物に対する経口免疫寛容が獲得できなかったか、もしくは、獲得していたものが無効化されることによって、アレルギーが生じていると考えられる。近年、経口的に摂取した食物に対しては免疫寛容が誘導され、一方で皮膚を介して暴露された場合には異物として認識され、食物アレルギーが誘導されるという仮説が提唱されている。加水分解小麦末含有石鹼の使用によって小麦アレルギーが発症した事例は、この仮説を支持している。しかしながら、この事例のように、獲得した免疫寛容が破たんする機序は不明である。本研究では、皮膚を介して食物抗原に感作するマウス食物アレルギーモデルを作製し、皮膚を介した感作によって獲得した経口免疫寛容が無効化されることを確認し、その機序の解明を試みた。

【方法】 食物アレルギーにおける経口免疫寛容と経皮的な感作との関連を明らかにするため、①卵白アルブミン (ovalbumin, OVA) を腹腔内注射し感作するモデル (IP モデル)、② OVA を皮膚に貼付し感作するモデル (EC モデル)、③ OVA を皮内注射し感作するモデル (ID モデル) の3つの食物アレルギーモデルにおいて、経口免疫寛容への影響を検討した。経口免疫寛容の誘導は、感作前に少量の OVA を経口投与した。食物アレルギーは、アナフィラキシーショックによる体温低下と下痢、血中の OVA 特異的 IgE 値によって評価した。免疫寛容が無効化される機序を解明するため、フローサイトメーターによって、皮膚所属リンパ節における樹状細胞の遊走状態と制御性 T 細胞 (Treg) の割合を測定した。

【結果】 ID モデルでは経口免疫寛容が無効化され、OVA 特異的 IgE 値が上昇し、アナフィラキシーショックが惹起された。経口免疫寛容の状態では、炎症性の樹状細胞の遊走が抑制され寛容性の樹状細胞が遊走していたが、OVA の皮内注射によって免疫寛容を無効化すると、寛容性の樹状細胞の遊走が阻害されて、Treg の誘導が抑制された。

【考察】 皮膚を介した感作は、獲得した免疫寛容を破たんさせることが可能であり、食物アレルギーを発症させた。免疫寛容を破たんさせる機序として、寛容性樹状細胞の遊走の阻害による Treg の誘導抑制が考えられた。

緑色蛍光タンパク質 (eGFP) の発現が成人 T 細胞白血病細胞株 (MT-2 細胞) の増殖に及ぼす影響

○山下 弘高¹、胡 剣橋¹、岡本 士毅²、仲地 佐和子²、益崎 裕章²、岸本 英博³、筒井 正人¹

¹琉球大・院医・薬理、²琉球大・院医・内分泌代謝・血液・膠原病内科、³琉球大・院医・免疫・寄生虫

【背景と目的】 緑色蛍光タンパク質 (Green Fluorescent Protein, GFP) はオワンクラゲがもつ分子量約 27 kDa のタンパク質である。改変型 GFP (eGFP) は励起光を当てると緑色に光ることから、導入遺伝子の局在を解析するツール (レポーター遺伝子) として実験に広く使用されている。しかし、eGFP の生物活性については報告が少なく、特に細胞に対する直接作用については報告されていない。本研究では、成人 T 細胞白血病細胞株 (MT-2 細胞) を用いて、AAV ベクターによる eGFP 発現の細胞増殖に対する作用を検討した。

【方法】 eGFP 遺伝子を挿入した AAV-eGFP ベクターと標的遺伝子を挿入しない AAV-Empty ベクターを作製し実験に使用した。AAV ベクターを暴露させない群 (Blank)、AAV-Empty ベクターを暴露させた群 (AAV-Empty)、および AAV-eGFP ベクターを暴露させた群 (AAV-eGFP) の3群において、MT-2 細胞の細胞増殖における作用を検討した。

【結果】 AAV-eGFP ベクターを暴露させた MT-2 細胞では、蛍光顕微鏡観察下において緑色蛍光が認められた。MT-2 細胞の培養 4, 7, 9 日目の細胞増殖は、AAV-eGFP 群において時間依存的な抑制作用が認められた。また、AAV-eGFP 群では multiplicity of infection (MOI) 依存的な抑制作用も認められた。次に、培養 4 日目において細胞周期における作用を検討した。Blank 群と比較して、AAV-Empty 群では各周期において差は認められなかったが、AAV-eGFP 群では、S 期や G2/M 期の細胞数の減少と、G0/G1 期の細胞数の増加が認められた。この結果から、eGFP は MT-2 細胞の DNA 合成や複製の過程に作用していることが示唆された。

【結論】 eGFP は細胞周期に作用して MT-2 細胞の細胞増殖を抑制することが示唆された。

肺高血圧症患者由来培養肺動脈平滑筋細胞の細胞増殖におけるCARS遺伝子導入の抑制作用

○胡 剣橋、山下 弘高、筒井 正人
琉球大・院医・薬理

近年、システインパーサルスフィド (CysSSH) やグルタチオンパーサルスフィド (GSSH) などの活性硫黄 (超硫黄) が強力な求核性や抗酸化活性を有すること、および、システインtransfer RNA合成酵素 (CARS) が超硫黄合成酵素であることが報告された。しかし、CARS遺伝子導入の作用は報告されていない。肺高血圧症 (PH) は肺動脈平滑筋細胞 (PASMCs) の異常増殖によって肺動脈が進行性に狭窄する病態であり、右室不全および早期死亡をきたす。PHは予後不良の疾患であり、有効な治療法の開発が待たれている。本研究では、PHにおけるCARS遺伝子治療の有効性を検討するために、PH患者に由来する培養PASMCsの細胞増殖におけるCARS遺伝子導入の作用を検討した。CARS2遺伝子を組み込んだアデノ随伴ウイルス (AAV) ベクターおよび空のAAVベクターを作製した。培養PASMCsではごく低レベルのCARS2 mRNAの発現が認められたが、CARS2遺伝子を導入したPASMCsではCARS2 mRNA発現レベルが著明に増加した。重要なことに、空の遺伝子導入と比較してCARS2遺伝子導入では、培養PASMCsの細胞増殖がタイター依存性および時間依存性に抑制された。以上より、CARS2 遺伝子導入はPH患者由来培養PASMCs の細胞増殖を抑制することが示唆された。

謝 辞

<寄附>

株式会社 池田理化
一般社団法人沖縄県医師会
トミー沖縄ノボサイエンス株式会社
地方独立行政法人那覇市立病院
医療法人 以和貴会西崎病院
ひがハートクリニック
公益財団法人琉球大学後援財団

<共催>

塩野義製薬株式会社

<助成>

公益社団法人日本薬理学会

<広告>

住友精化株式会社
株式会社ツムラ
株式会社平山産業医事務所
社会医療法人 友愛会
レキオフーマ株式会社
レメイト・バスキュラー合同会社

<企業展示>

島根大学医学部&株式会社 E R I S A
株式会社新興精機

(50音順)

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

第76回日本薬理学会西南部会
会長 筒井 正人
2023年10月

次世代薬理学セミナー

2023 in 沖縄

プログラム

多様な手法による生命現象解明への挑戦

座長：矢吹 悌（熊本大学発生医学研究所ゲノム神経学分野）

倉内 祐樹（熊本大学大学院生命科学研究部薬物活性学分野）

クライオ電子顕微鏡によるイオンチャネル複合体の作動機構の理解と創薬への試み

木瀬 孔明（東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻）

iPSCs-based disease modeling, drug screening, clinical trials, and reverse translational research for ALS

森本 悟（慶應義塾大学医学部生理学教室）

RNA 相分離による神経変性メカニズムの解明

矢吹 悌（熊本大学発生医学研究所ゲノム神経学分野）

気圧変動を感知・処理する生体システムの個体差と性差

倉内 祐樹（熊本大学大学院生命科学研究部薬物活性学分野）

機械学習で紐解く脳の意思決定機構

船水 章大（東京大学定量生命科学研究所神経計算研究分野）

脳内マクロファージの発生と機能

増田 隆博（九州大学生体防御医学研究所分子神経免疫学）

開催情報

2023年10月7日（土）9:10~12:10
琉球大学医学部及びオンライン会場
（第76回日本薬理学会西南部会と同時開催）

後援：熊本大学発生医学研究所

【参加登録】

第76回日本薬理学会西南部会参加者はどなたでも参加費無料でご聴講いただけます。

西南部会に参加されない薬理学会会員は、必ず会員システム(JPS Online)より事前参加登録(10/5まで)を行ってください。(参加費無料(定員500名(先着))/オンライン)

【薬理学エデュケーター認定制度ポイント】

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

第76回 日本薬理学会 西南部会 共催ランチオンセミナー

COVID-19治療の変遷とこれからの主役

座長

熊本大学大学院 生命科学研究部附属
グローバル天然物科学研究センター
准教授 首藤 剛 先生

演者

琉球大学大学院医学研究科
感染症・呼吸器・消化器内科学講座(第一内科)
教授 山本 和子 先生

日時

2023年 10月7日 (土) 12:00 ~ 12:50

会場

琉球大学医学部 臨床講義棟 2階大講義室
〒903-0215 沖縄県西原町字上原207番地

共催：第76回日本薬理学会西南部会/塩野義製薬株式会社

第76回日本薬理学会西南部会 市民公開講座



「琉球大学医学部の研究の紹介」



琉球大学医学部では沖縄県の医療の向上を目指して先端的な医学研究を行っています。
本公開講座は、琉球大学医学部がどんな研究を行っているのかを沖縄県民の皆さんに広く
知っていただくことを目的として開催します。多数のご参加をお待ちしています。

日程

2023年10月8日(日)
9:30 ~ 11:45 受付 9:10 ~

場所

沖縄県立博物館・美術館
おきみゅ〜3階講堂 | 定員 210名
アクセス: <https://okimu.jp/guide/access/>

対象

沖縄県民(高校生歓迎)

琉球大学医学部と病院は2025年に宜野湾市に移転します
医学部が移転するのは念のためです
完成イメージ図(2022年5月時点)今後変更される可能性があります



費用

参加費無料

司会

筒井 正人 琉球大学医学部長 薬理学講座 教授
岸本 英博 琉球大学副医学部長 免疫学・寄生虫学講座 教授

9:30-9:35

開会挨拶

筒井 正人 教授
医学部長・医学研究科長 薬理学講座

9:35-9:45

琉球大学医学部の移転事業の紹介

9:45-10:03

「沖縄の環境とウイルス感染症の流行との関係」

山本 和子 教授
感染症・呼吸器・消化器内科学講座(第一内科)

10:03-10:21

「地域特性に根差すユニークな健康増進研究:
糖尿病・肥満症・がん」

益崎 裕章 教授
内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科)

10:21-10:39

「血管老化に関する臨床疫学研究」

石田 明夫 准教授
循環器・腎臓・神経内科学講座(第三内科)

10:39-10:57

「臓器移植ってなあに？」

高槻 光寿 教授
消化器・腫瘍外科学講座(第一外科)

10:57-11:15

「胸腹部大動脈瘤手術時の脊髄保護に関する基礎および臨床研究」

喜瀬 勇也 講師
胸部心臓血管外科学講座(第二外科)

11:15-11:42

特別
講演

「健康で幸せな百歳社会を共に創る
-健康寿命をめぐる研究と人生100年時代の生き方のヒント-」

首藤 剛 准教授 熊本大学大学院生命科学研究部附属
グローバル天然物科学研究センター
株式会社 C-HAS プラス 取締役社長 COO

11:42-11:45

閉会挨拶

岸本 英博 教授
副医学部長 免疫学・寄生虫学講座

事前のお申し込みは不要です。不明な点は運営事務局にお問い合わせください。

【主催】琉球大学大学院医学研究科薬理学講座、琉球大学医学部

【協賛】公益社団法人日本薬理学会

【運営事務局】株式会社 沖縄コングレ

TEL: 098-987-6817 E-mail: seinan76@okicongre.jp



友愛会の薬剤科が 「目指すカタチ」

社会医療法人友愛会の“友愛の心で人間性豊かな職場環境をつくり、健康づくりに寄与し、地域医療に貢献する”という理念に基づき、友愛会の薬剤科は5年、10年、20年後を見据えて高い臨床能力と感性豊かな人間性を兼ね備えた、次世代の病院薬剤師の創造に取り組んでいます。

友愛医療センター薬剤科

Instagram ▶



友愛医療センター

沖縄県豊見城市字与根50-5
TEL.098-850-3811



豊見城中央病院

沖縄県豊見城市字上田25
TEL.098-851-0501

豊崎クリニック

沖縄県豊見城市字豊崎1-412
TEL.098-840-5151

健康管理センター

沖縄県豊見城市字豊崎3-49
TEL.098-852-2000

友愛園

沖縄県豊見城市字上田25
TEL.098-856-4707



住友精化の 研究用ガス

- 動物試験用、細胞培養用、測定機器校正用、等の研究用ガス*(工業用)をお届けします。
☆一酸化窒素、一酸化炭素、硫化水素、亜酸化窒素、等の標準ガス、混合ガス



住友精化株式会社



私たちは、住友精化のケミストリーで、地球と人々の暮らしが直面する課題を解決していきます

機能マテリアル事業部

本社(大阪) 〒541-0041 大阪市中央区北浜4丁目5番33号
TEL.06-6220-8555 FAX.06-6220-7863
本社(東京) 〒102-0073 東京都千代田区九段北1丁目13番5号
TEL.03-3230-8555 FAX.03-3230-8528

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



生薬には、
個性がある。

漢方製剤にとって「良質」とは何か。その答えのひとつが「均質」である、とツムラは考えます。自然由来がゆえに、ひとつひとつに個性がある生薬。漢方製剤にとって、その成分のばらつきを抑え、一定に保つことが「良質」である。そう考える私たちは、栽培から製造にいたるすべてのプロセスで、自然由来の成分のばらつきを抑える技術を追求。これからもあるべき「ツムラ品質」を進化させ続けます。現代を生きる人々の健やかな毎日のために。自然と健康を科学する、漢方のツムラです。

良質。均質。ツムラ品質。



平山産業医事務所/産業医センター沖縄

代表産業医 平山良克

常勤産業医 山内桃子 サポート産業医 他4名

〒904-2205 沖縄県うるま市字栄野比996-1

電話 & FAX 098-972-5258



メモリン®ではじめる健康習慣!!

メモリンEX®は機能性表示食品として消費者庁に受理されました。(届出番号 I 213)

白澤卓二 医師(白澤抗加齢医学研究所所長・お茶の水健康長寿クリニック院長)が、メモリン®を用いた臨床試験結果を報告※しております。

※Takuji Shirasawa. Relationship between Decline in Cognitive Function and Homocysteine, Folate, and Vitamin B12. ES J Case Rep. 2023; 4(2): 1042.

 **レキオファーマ株式会社**
LEQUIO PHARMA CO., LTD.

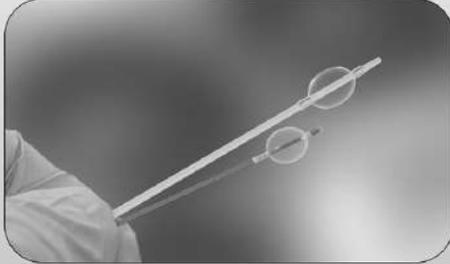
〒900-0036 沖縄県那覇市西二丁目16番3号

<https://www.lequio-pha.co.jp>



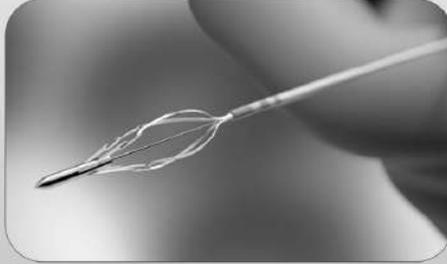


血栓除去カテーテル



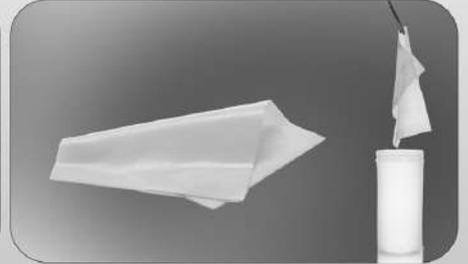
販売名：オーバーザワイヤー血栓除去カテーテル
医療機器認証番号：21900BZY00046000
販売名：血栓除去カテーテル
医療機器認証番号：16000BZY00913000

LeMaitre 静脈弁カッター



販売名：レメイト 親水性コーティング 静脈弁カッター
医療機器承認番号：22700BZX00360000

XenoSure[®] ウシ心膜パッチ



販売名：ウシ心膜パッチ XenoSure
医療機器承認番号：30200BZX00135000

製造販売元

レメイト・バスキュラー合同会社

〒102-0082 東京都千代田区一番町16-1

共同ビル一番町1F

TEL. 03-5215-5681 FAX.03-5215-5682

<https://lemaitre-japan.co.jp>



第76回日本薬理学会西南部会

The 76th Seinan Regional Meeting of the Japanese Pharmacological Society

会 長 筒井 正人 琉球大学大学院医学研究科薬理学講座 教授

事 務 局 琉球大学大学院医学研究科薬理学
〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207番地
TEL : 098-895-1134 FAX : 098-895-1411
E-mail : hyamash@med.u-ryukyu.ac.jp

プログラム・抄録集

2023年10月発行