

生体機能と創薬 シンポジウム2012

プログラム・要旨集

会期 ◆ 2012年 8月30日(木)・31日(金)

会場 ◆ 神戸学院大学
ポートアイランドキャンパス
B号館 203講義室

実行委員長 ◆ 徳山 尚吾
神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室

主催 ◆ 公益社団法人 日本薬学会薬理系薬学部会



生体機能と創薬 シンポジウム 2012

プログラム・要旨集

会期◆2012年8月30日(木)・31日(金)

会場◆神戸学院大学
ポートアイランドキャンパス
B号館 203講義室
〒650-8586 神戸市中央区港島1-1-3

実行委員長◆
徳山 尚吾
神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室

主催◆公益社団法人
日本薬学会薬理系薬学部会 

生体機能と創薬シンポジウム2012 事務局

神戸学院大学薬学部 臨床薬学研究室
〒650-8586 神戸市中央区港島1-1-3
TEL: 078-974-1551(代)(内線 8295, 8298)
E-mail: yakuri2012@pharm.kobegakuin.ac.jp

生体機能と創薬シンポジウム 2012

■ 実行委員長

徳山 尚吾 (神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室)

■ 実行委員 (50音順)

伊藤 芳久 (日本大学薬学部薬理学研究室)

井上 博雅 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学)

海老原 健 (京都大学医学部附属病院探索医療センター)

岡本 博 (神戸学院大学薬学部生命薬学部門)

幸田 修一 (アスピオファーマ(株)薬理第一ファカルティ)

小山 豊 (大阪大谷大学薬学部薬理学講座)

高濱 和夫 (熊本大学大学院生命科学研究部環境分子保健学分野)

徳山 尚吾 (神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室)

福永 浩司 (東北大学大学院薬学研究科薬理学分野)

米田 幸雄 (金沢大学大学院自然科学研究科医薬保健研究域薬物学研究室)

■ 事務局

神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室

小畑 友紀雄、中本 賀寿夫、原田 慎一

〒650-8586 神戸市中央区港島1-1-3

TEL : 078-974-1551 (代)

E-mail : yakuri2012@pharm.kobegakuin.ac.jp

■ ホームページ

<http://yaku2012.umin.jp/index.html>

ご 挨拶

生体機能と創薬シンポジウム2012

実行委員長 徳山 尚吾

この度「生体機能と創薬シンポジウム2012」を神戸の地で開催できますことを、まことに光榮に存じます。本シンポジウムは日本薬学会薬理系薬学部会の主催で、「生体機能の研究が創薬の基礎研究として、逆に創薬研究が新たな生体機能を解明するツールを提供することで、両者が補完しながら進歩を遂げてきていることを明らかにする」ことを目的の一つにしています。したがって、本シンポジウムの実施によって、基礎研究の重要性を踏まえながら臨床での応用を期待し、臨床の結果を基礎研究に当てはめて創薬に関する情報を発信することで、薬理系薬学領域の研究のさらなる発展に寄与できることが期待されます。

本会の特別講演は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の西堀正洋先生に「抗 High Mobility Group Box-1 抗体による脳梗塞、脳外傷、脳血管攣縮治療」の演題にてお願い致しております。シンポジウムでは、中枢神経・呼吸器・心血管・内分泌の4つのテーマについて、基礎から臨床研究までを視野に入れ、薬理学の発展に寄与できる情報を形成・発信することを目指して企画致しました。さらに、ランチョンセミナー、フリーセッション(一般ポスター発表34題)、薬理学系新任教授紹介(紙面紹介のみ)などの企画も予定しております。会員、非会員に関係なく、若手研究者、学生を含めた多くの先生方に活発なご討論をいただけるよう、何卒よろしくお願い申し上げます。特に、今回は国公立薬学の薬理学関連教科担当教員会議と連動しての開催ですので、多くの教員の参加も期待しております。また、神戸はエキゾチックな雰囲気のあるエリアであり、学会以外でもお楽しみいただけるものと思います。どうぞ多くの先生方がお集まりくださり、本シンポジウムを盛り上げていただけるよう、心からお待ち申し上げます。

末筆になりますが、日本薬学会薬理系薬学部会の主催するシンポジウムとして、今後さらに発展することを祈念しております。

交通アクセス

神戸学院大学ポートアイランドキャンパス(KPC)

〒650-8586 神戸市中央区港島1-1-3 神戸学院大学薬学部内



会場へのアクセス

- 電車 …………… JR「三ノ宮」駅、阪急・阪神・地下鉄「三宮」駅より、神戸新交通ポートライナー「みなとじま (キャンパス前)」駅下車。西へ徒歩約6分。
- 直通バス ……… 「三ノ宮駅」から「ポートアイランドキャンパス」へバスで約12分。
「神戸駅南口」から「ポートアイランドキャンパス」へバスで約15分。
- 神戸空港から … 神戸新交通ポートライナー「みなとじま」駅下車、西へ徒歩約6分。

注) 会場内には、駐車場がございません。お車およびバイク等でのご来場はご遠慮ください。

学内配置図

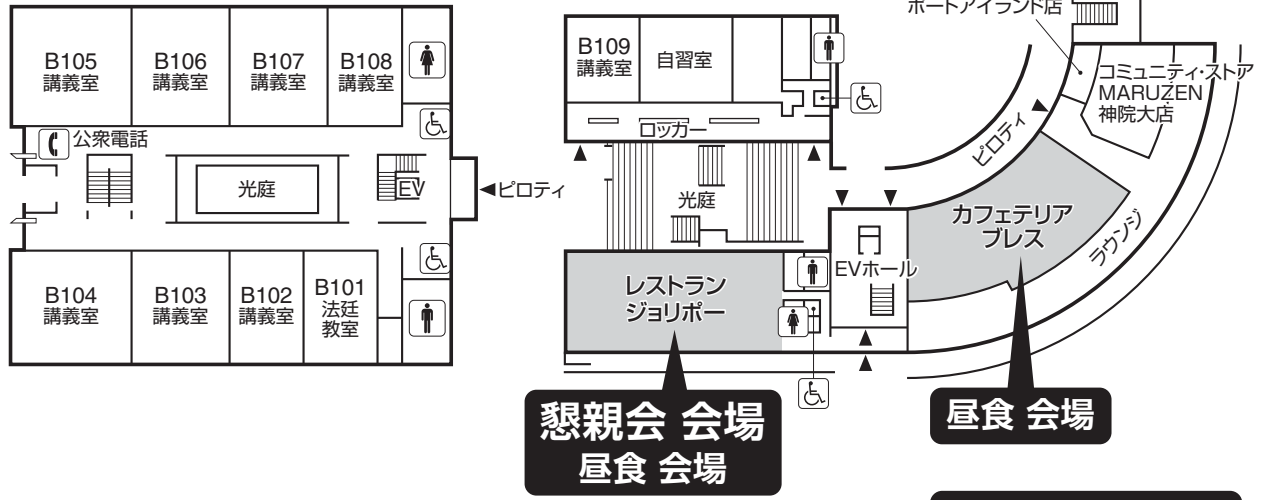
ポートアイランドキャンパス 校舎配置図



会場図

1F

B号館



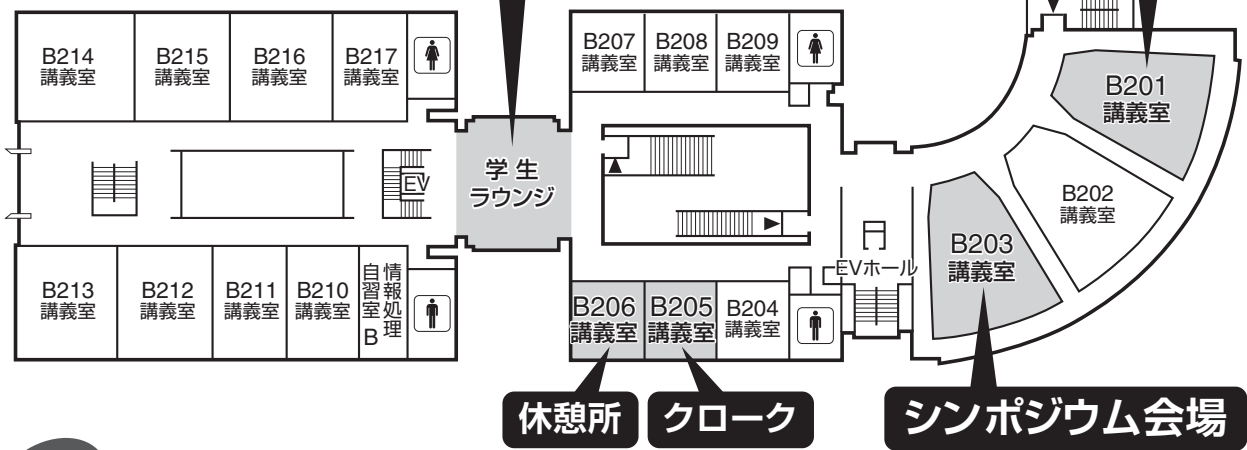
懇親会 会場
昼食 会場

昼食 会場

2F

ポスター会場

**薬理学関連教科
担当教員会議 会場**

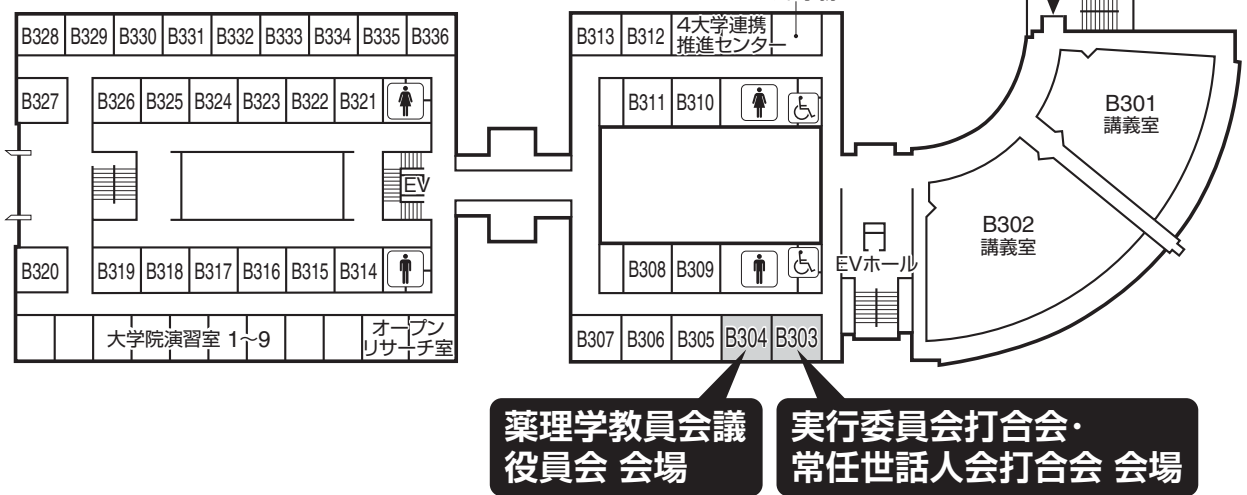


休憩所 **クローク**

シンポジウム会場

3F

防災・社会貢献
ユニット事務室



**薬理学教員会議
役員会 会場**

**実行委員会打合せ・
常任世話人会打合せ 会場**

演者・参加者の皆様へ

- 受付時間 8月30日(木) 8:30～18:00
8月31日(金) 9:00～17:00

■事前参加登録をされた皆様へ

- 1) 受付の必要はございません。
- 2) 会場内では名札を常時御着用下さい。

■当日参加の皆様へ

- 1) 受付で参加登録を行ない、参加費をお支払い下さい。
学生の方は学生証をお示し下さい。
当日参加費(会員、非会員) ¥7,000、(学生) 無料
懇親会費(会員、非会員、学生) ¥4,000
- 2) 要旨集と名札をお受け取り下さい。
- 3) 名札に所属・氏名を御記入下さい。会場内では名札を常時御着用下さい。

■懇親会のご案内

- 日 時：8月30日(木)18:30～20:00
場 所：神戸学院大学 ポートアイランドキャンパス B号館1階 レストランジョリポー
会 費：4,000円 (本学会に参加された方はどなたでも参加申込みができます。)

■オーガナイザー・座長の皆様へ

- 1) 開始予定時刻の10分前には、次座長席にお着き下さい。
- 2) 時間厳守に御協力下さい。

■質問・討論の皆様へ

- 1) 御質問・御討論の際は、座長の許可を得た上で所属・氏名を述べ、簡潔に行って下さい。
- 2) 討論にはプロジェクターを用いないで下さい。

■シンポジストの皆様へ

- 1) シンポジウムセッションでは、講演時間・討論時間ともにオーガナイザーの指示に従って下さい。
- 2) 発表方法は液晶プロジェクターによるプレゼンテーション (Windows 版 PowerPoint 2010) です。データは USB メモリーでお持ち下さい。Mac を使用される方は、ご持参下さい。午前中の演者は受付開始から御講演開始 30 分前までに、午後の演者は昼休み中に演者受付までお越し下さい。
- 3) USB メモリーでお預かりしたデータは、係が PC にコピー致します。データは本シンポジウム終了後に事務局で、責任を持って消去致しますので御了承下さい。
- 4) 御自身のノートパソコンの使用を希望される方は、十分な余裕をもって受付にお申し出下さい。OS は Windows または Macintosh が使用できます。PC の機種や OS のバージョン (XP や Vista 等) は特に指定しませんが、あらかじめ次の環境に合ったもの、調整したものに限りします。

- ミニ D-Sub15 ピンコネクタによる映像出力が可能なこと。会場のプロジェクターの接続用コネクタの形状はミニ D-Sub15 ピンです。外部出力端子が外付となっている場合、外付装置もご持参下さい。



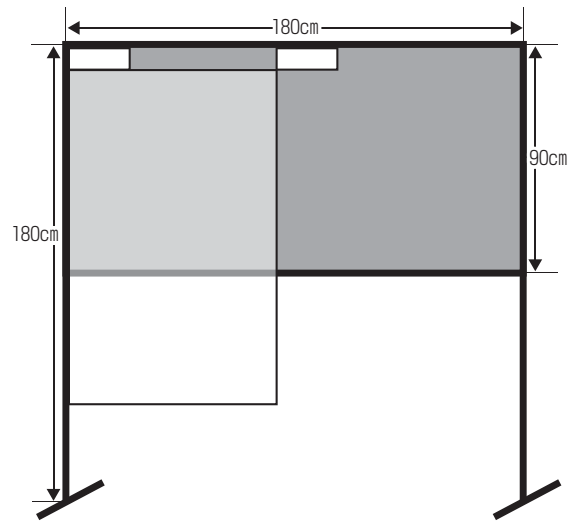
ミニ D-Sub15 ピンコネクタ

- MS-PowerPoint 等のプレゼンテーションソフトがインストールされていること。
- スクリーンセーバーおよび省電力設定が解除されていること。
- 画面の解像度が **1024 × 768 ピクセルに設定**されていること。他の解像度では、プロジェクターで表示されない等、不具合の原因になります。
- 十分なメモリが実装されていること。多量のカラー映像や動画等をお使いになる場合、十分なメモリの実装と割り当てを行って下さい。PC がフリーズすることがあります。
- PC アダプターは、各自でご持参下さい。
- PC 本体をお持ち込みの場合でも、バックアップ用データとして、CD-R または USB メモリに保存したデータを必ずご持参下さい。

【ポスター発表の皆様へ】

『ポスター作成の注意』

ポスター用展示用ボードは右図の通り、幅180cm、高さ180cm(ボード板の高さは90cm)です。左側上部には、幅20cm、高さ10cmの演題番号(大会事務局が準備)を張り付けます。1枚のボードには2演題分のポスターを貼り付けますので、ポスターは幅90cm、高さ120cm以内の大きさ(A0サイズが望ましい)で展示できるように作成して下さい。ポスターを複数枚の用紙で構成される場合、ボード板の高さにご注意下さい。



『発表時間等』

- ▶ 発表者はポスター会場受付にて、貼付用の押しピンと発表者用リボンを受け取って下さい。また、終了後、押しピンなどは受付までご返却下さい。
- ▶ 8:30～10:00の間に指定された場所にポスターを貼付して下さい。
- ▶ 概要発表は11:15～12:15に行ないます。その間、発表者は配付されたりボンを胸につけ、ポスター会場内で待機して下さい。
座長の指示に従い、**発表時間は3分(質疑応答なし)**でお願い致します。
- ▶ フリーディスカッションの時間を設けます。討論はポスターの前で行います。発表者(筆頭者)は下記のポスターセッションの間、必ずご自身のポスターの前にお立ちになり、質疑応答など活発なディスカッションをお願い致します。
8月30日 13:30～15:00(奇数番号)
15:00～16:30(偶数番号)
- ▶ ポスターは16:30～17:00までに撤去して下さい。

ポスター会場とスケジュールは下記のとおりです。

会場	区分	8月30日(木)
学生ラウンジ (B号館2階)	貼付	8:30～10:00
	概要発表	11:15～12:15
	フリー ディスカッション	13:30～15:00(奇数番号)
		15:00～16:30(偶数番号)
	撤去	16:30～17:00

■ 昼食について

1日目はランチョンセミナー等はございません。B号館1階レストランジョリポーまたはカフェテリアブレスを御利用下さい。2日目のランチョンセミナーに参加される方には、昼食を準備しております。会場入口にて事前にお持ちの整理券*と引き替えにお弁当をお受け取り下さい。

※整理券は事前参加登録の皆様には、要旨集送付時にお送り致しております。なお、数に余裕があれば、当日配布(先着順・定員まで)する場合があります。

■ 会場内でのご注意

- 1) 呼び出し、伝言は行ないません。
- 2) 会場内でのスライドの写真撮影は固くお断り致します。

■ 実行委員会打合会および常任世話人会打合会

- 1) 実行委員会打合会を、8月30日(木)12:15よりB号館3階B303講義室で開催致します。
- 2) 常任世話人会打合会を、8月31日(金)11:30よりB号館3階B303講義室で開催致します。

■ 休憩場所

B号館2階のB206講義室を談話室としてご利用下さい。飲み物をご用意しております。

■ クローク

B号館2階のB205講義室をクロークとしてご利用下さい。

■ 禁 煙

学内は全面禁煙となっております。喫煙はご遠慮下さい。

プログラム

8月30日木

8月31日金

プログラム

8月30日(日)

8:55～9:00 **実行委員長開会挨拶** 徳山 尚吾

9:00～11:00 **シンポジウム 1**

オーガナイザー：小山 豊(大阪大谷大学薬学部薬理学講座)
伊藤 芳久(日本大学薬学部薬理学研究室)

「中枢神経系の損傷メカニズム：新規脳保護薬の創薬に向けて」

S1-1 脳梗塞および筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレス誘導性転写因子 CHOP を標的とした新規治療薬の可能性

○伊藤 芳久、小菅 康弘、石毛 久美子

日本大学薬学部薬理学研究室

S1-2 脳血管障害発症における危険因子としての耐糖能異常

○原田 慎一、山崎 由衣、徳山 尚吾

神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室

S1-3 ALS 発症と病態進行の非細胞自律性メカニズム

○三澤 日出巳

慶應義塾大学薬学部薬理学講座

S1-4 脳浮腫惹起因子の産生におけるエンドセリン受容体の関与

○小山 豊、道永 昌太郎

大阪大谷大学薬学部薬理学講座

11:15～12:15 **フリーセッション**(ポスター発表) (概要説明、3分/1人、場所：B号館学生ラウンジ)

※別会場(11:00～13:00 薬理学教員会議役員会：B 304)

座長：石澤 啓介(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医薬品機能生化学分野)
坪田 真帆(近畿大学薬学部病態薬理学研究室)

12:15～13:30 **昼食・休憩**(実行委員会打合せ：B 303)

13:30～16:30 **フリーセッション**(ポスター発表) [13:30～15:00(奇数番号)、15:00～16:30(偶数番号)]

(場所：B号館 学生ラウンジ)

16:30～17:00 **ポスター撤去**

※別会場(13:00～17:00 全国薬理学教員会議：B 201)

17:00～17:15 **休憩**

17:15～18:15 **特別講演**

座長：徳山 尚吾（神戸学院大学薬学部臨床薬学研究室）

**「抗High Mobility Group Box-1抗体による脳梗塞、脳外傷、
脳血管攣縮治療」**

西堀 正洋（岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻機能制御学講座薬理学）

18:30～20:00 **懇親会**（レストラン ジョリポー）

8月31日(金)

9:30～11:30 シンポジウム2

オーガナイザー：高濱 和夫(熊本大学大学院生命科学研究部環境分子保健学分野)
井上 博雅(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学)

「呼吸器の病理と薬理 —その最前線—」

S2-1 粘液貯留を呈する閉塞性肺疾患モデルマウスの創出とその薬効評価

○首藤 剛、甲斐 広文
熊本大学大学院生命科学研究部遺伝子機能応用学分野

S2-2 サイトカインと LTB4 受容体に注目した喘息病態の制御

○井上 博雅
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学

S2-3 肺炎の病態解析から考えた新しい治療戦略

○佐藤 圭創
九州保健福祉大学薬学部臨床生化学講座

S2-4 強力な生体内在性鎮咳物質の発見とその作用解析

○高濱 和夫¹⁾、野口 哲郎¹⁾、亀井 慎太郎²⁾、伊東 祐之³⁾、赤池 紀生³⁾
1) 熊本大学大学院生命科学研究部環境分子保健学分野、2) 勲化学及血清療法研究所、3) 熊本保健科学大学

11:30～13:00 昼食・休憩(常任世話人会打合せ：B 303)

11:45～12:45 ランチョンセミナー

共催：MSD(株)

座長：西田 英之(兵庫県病院薬剤師会会長、IHI 播磨病院薬剤科長)

「糖尿病の新展開 —インクレチン関連薬と CGM の時代に—」

坂口 一彦(神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学)

13:00～15:00 シンポジウム3

オーガナイザー：福永 浩司(東北大学大学院薬学研究科薬理学分野)
岡本 博(神戸学院大学薬学部生命薬学部門)

「心血管病におけるカルシウム動員系の病態生理」

S3-1 脂質活性化 TRPC チャンネルによる心血管リモデリング制御

○西田 基宏
九州大学大学院薬学研究院創薬育薬産学官連携分野

S3-2 Na⁺/H⁺ 交換輸送体による心肥大カルシウムシグナルの制御

○若林 繁夫、久光 隆、古林 創史、岩田 裕子、西谷(中村) 友重
国立循環器病研究センター分子生理部

S3-3 T型カルシウムチャネルと心臓機能

○田中 光、濱口 正悟、恒岡 弥生、行方 衣由紀
東邦大学薬学部薬物学教室

S3-4 Sigma-1 受容体の構造と心臓機能

○福永 浩司、田頭 秀章、塩田 倫史
東北大学大学院薬学研究科薬理学分野

15:00～15:15 休 憩

15:15～17:15 シンポジウム4

オーガナイザー：幸田 修一(アスビオファーマ(株)薬理第一ファカルティ)
海老原 健(京都大学医学部附属病院探索医療センター)

「内分泌代謝異常疾患の現状と今後の展望」

S4-1 脂肪細胞由来ホルモン、レプチンのトランスレーショナルサイエンス

○海老原 健¹⁾、日下部 徹²⁾、阿部 恵¹⁾、青谷 大介¹⁾、細田 公則¹⁾、中尾 一和²⁾
1) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター、2) 京都大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科

S4-2 アディポネクチン受容体 AdipoR を分子標的とした相関構造解析に基づく抗糖尿病・運動模倣薬開発の試み

○山内 敏正
東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科

S4-3 抗肥満、抗メタボ作用を有する selective androgen receptor modulator (SARM) 開発の試み

○柳瀬 敏彦
福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科

S4-4 グレリンの生合成・分泌と自律神経の恒常性維持への役割

○児島 将康
久留米大学分子生命科学研究所

S4-5 ナトリウム利尿ペプチドと骨系統疾患

○八十田 明宏
京都大学大学院医学研究科 内分泌・代謝内科

17:15～17:20 実行委員長閉会挨拶 徳山 尚吾

特別講演

8月30日木

17:15～18:15

抗 High Mobility Group Box-1 抗体による 脳梗塞、脳外傷、脳血管攣縮治療

西堀 正洋

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 薬理学

High Mobility Group Box-1 (HMGB1) は、細胞核内に存在するクロマチン DNA 結合蛋白質として同定され、クロマチン構造の維持機能や遺伝子転写活性調節、DNA 修復等に重要な働きをされると考えられてきた。1999年、Tracey らの研究グループによって、HMGB1が敗血症の遅延性致死性メディエーターとなることが報告されて以来¹⁾、種々の炎症病態における関与が示唆されるようになってきた²⁾。当初、HMGB1は壊死に陥った細胞や活性化マクロファージの細胞核から細胞外へ放出されると考えられていたが、その後、多様な細胞から種々の条件化に放出されることがわかってきた³⁾。脳虚血から脳梗塞に至る過程は、血管内皮細胞の活性化、白血球遊走・浸潤、ミクログリアの活性化など、一連の時間依存的な炎症反応過程を含んでおり、それらの過程における HMGB1に代表される Damage-associated Molecular Pattern (DAMPs) の関与と役割については興味を持たれる。また、脳外傷後の急性期には脳浮腫が発生するが、現在臨床で用いられている高浸透圧利尿薬グリセロールやマンニトールの治療ガイドラインにおける推奨度は低い。脳浮腫は高度であればそれ自身脳ヘルニアの原因となり、生命予後に直接影響する。高次脳機能保護の観点からも、急性期脳浮腫の抑制は極めて重要であるが、エビデンスを伴う治療法は現在ない。

本講演では、HMGB1を標的とする抗体治療の基本的な考え方をまず示し、その後、ラット2時間中大脳動脈閉塞(MCAO)–再灌流モデル、ラット Fluid percussion 脳外傷モデル、ウサギクモ膜下出血後の脳血管攣縮モデルにおける抗 HMGB1抗体効果を紹介する。HMGB1の病態形成における役割についての解析結果も同時に示す。さらに、HMGB1とその受容体の一つである Receptor for Advanced Glycation Endproduct (RAGE) の試験管内結合実験系を用いた低分子薬探索を紹介する。

我々は、HMGB1に対する中和活性を有する単クローン抗体をまず作製した。3種類の単クローン抗体から、抗原特異性と親和性の観点から最適の抗体(クローン #10-22)を治療抗体として選択した。Wistar 系雄性ラットの MCAO 2時間/再灌流モデルを用いて、虚血後の脳梗塞巣形成と運動麻痺を中心とする神経症状に対する抗体効果を評価した。抗体投与は虚血後静脈内投与とし、対照群には、クラスマッチの抗 Keyhole limpet hemocyanin 抗体を投与した。対照ラットでは、2時間の脳虚血中から再灌流時間帯にかけて、核内局在している HMGB1の細胞質への劇的なトランスロケーションが、虚血コアからペナンプラ領域にわたり観察された。トランスロケーションは、虚血

再灌流6時間までの時間帯では、神経細胞特異的に生じた。一方、脳脊髄液中と血中の HMGB1 は時間依存的に上昇したので、トランスロケーションした HMGB1 の一部は、これらの体液中に移行すると考えられた。抗 HMGB1 単クローン抗体の尾静脈投与は、梗塞サイズを著明に減少させ、同時に Rota rod で測定した協調運動障害症状を劇的に改善した⁴⁾。対照動物の虚血局所においては、脳血管の透過性亢進と BBB の形態的破綻が観察されたが、抗 HMGB1 抗体投与群では、これらの変化が著明に抑制された。対照動物における BBB 障害の要因として、MMP-9 の活性化、Aquaporin-4 の発現上昇、TNF- α や iNOS の誘導、脳内ミクログリアの活性化が明らかにされたが、これらはいずれも抗 HMGB1 抗体の投与によって抑制された。さらに、試験管内 BBB 培養系を用いた実験で、組換え体 HMGB1 の血管内皮細胞と周皮細胞に対する直接的な収縮作用が証明された。抗 HMGB1 抗体療法は、BBB の機能的・構造的破綻と脳内炎症を強力に抑制する治療法で、脳梗塞の新規治療法として有望であると考え⁵⁾。脳外傷モデルにおいても、抗 HMGB1 抗体の急性脳腫脹抑制効果が極めて優れている事が明らかにされた。

References

- 1) Wang et al., Science, 285: 248-251, 1999.
- 2) Andersson & Tracey, Annu Rev Immunol, 29: 139-162, 2011.
- 3) Zhang et al., STROKE, 42: 1420-1428, 2011.
- 4) Liu et al., FASEB J, 21: 3904-3916, 2007.
- 5) 特許第 3876325 号, 脳梗塞抑制剤, 西堀他, PCT/JP2006/320436, WO2007/049468 A1.

シンポジウム 1

8月30日(木)

9:00～11:00

中枢神経系の損傷メカニズム： 新規脳保護薬の創薬に向けて

オーガナイザー

小山 豊 (大阪大谷大学薬学部薬理学講座)

伊藤 芳久 (日本大学薬学部薬理学研究室)

概 要

我が国は高齢者社会となり、神経変性疾患や脳卒中などの脳疾患罹患者の増加が社会的にも大きな問題となっている。このような背景の下、脳障害による患者 QOL 低下を改善する薬物の開発は、脳研究分野の大きなテーマとなって久しい。これまでの病態時に神経細胞の脱落・変性が生じるメカニズムの研究からは、グルタミン受容体やカスパーゼなど、脳保護薬の標的となり得る幾つかの分子が見出されている。しかし現在、これらの標的分子の中で、有効な治療薬の作用点として臨床応用されたものは少ない。そのため、脳保護薬の新たな標的分子の探索を目指した、更なる神経損傷メカニズムの研究が望まれている。本シンポジウムでは脳血管障害および筋委縮性側索硬化症 (ALS) に焦点を当て、これらの病態で生じる神経損傷メカニズムについて、新たな知見を紹介する。そして、それぞれの神経損傷メカニズムにおいて、key となる分子の脳保護薬の標的としての有用性を論じてゆく。

S1-1 脳梗塞および筋萎縮性側索硬化症における小胞体ストレス誘導性転写因子 CHOP を標的とした新規治療薬の可能性

○伊藤 芳久、小菅 康弘、石毛 久美子

日本大学 薬学部 薬理学研究室

わが国では超高齢化社会を迎え、アルツハイマー病や脳梗塞などの脳神経疾患に罹患する患者数が年々増加しており、脳梗塞を含む脳血管障害の死亡率は近年大幅に低下しているものの、悪性新生物、心疾患に続く第三位の死亡原因であり、依然として高い死亡率を示している。また、治療により生存に至ったとしても、認知障害、四肢の麻痺などの後遺症が残ることも多く、患者個人のみならず家族および社会に及ぼす影響は測り知れない。これらの脳神経疾患に有効な薬物治療の確立は急務であるが、その発症機構に関してもいまだ不明な点も多い。脳梗塞は脳血管の閉塞による虚血とそれに続く再灌流による障害を惹起するため、脳虚血・再灌流(I/R)の病態解明がポイントとなる。I/R 負荷後の脳損傷の進行には、血流遮断による酸素やグルコースの欠乏に加え、その後生じる遺伝子発現の変化を伴う様々なイベントが重要な役割を担っていると考えられている。近年、その要因の一つとして小胞体の機能不全の関与が注目を浴びている。小胞体は、生合成されたタンパク質が規則正しく折り畳まれ、立体構造を整える場であるとともに、細胞内カルシウムの貯蔵・遊離や脂質代謝を行うなど、きわめて多岐にわたる機能を有している。これら小胞体の機能に何らかの障害が起こると小胞体ストレス機構と呼ばれる一連のカスケードが活性化されることやアルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)などの神経変性疾患の発症に関与することが明らかにされ、神経変性疾患の発症に共通する分子機構のひとつとして注目を浴びつつある。我々も、脳虚血・再灌流(I/R)障害による海馬神経細胞死に小胞体ストレスが関与することを明らかにするとともに、抗腫瘍性抗生物質の Mithramycin (MTM) が培養海馬切片における小胞体ストレス誘発神経細胞死に対して保護作用を示すことを報告している。そこで、本発表では、MTM が I/R 負荷マウスにおける海馬の神経変性およびシナプス可塑性の低下に及ぼす影響と神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症への適応の可能性について報告する。

C57BL/6J 雄性マウスの両総頸動脈を結紮し、20分後再灌流させる I/R モデルを用い、I/R 負荷72時間後の海馬を HE 染色した結果、海馬 CA1 領域において選択的な神経細胞の脱落が認められた。次に、小胞体ストレスマーカーである glucose-regulated protein (GRP) 78 の発現レベルについて検討したところ、I/R 負荷24時間後の海馬神経細胞において選択的な発現上昇が認められ、48時間後では、アストロサイトにおいても上昇が認められた。また、小胞体ストレス誘発細胞死に関与する転写因子の一つである C/EBP homologous protein (CHOP) の発現は I/R 負荷24時間後をピークとして

一過性に上昇した。この CHOP の発現上昇は神経細胞においてのみ観察され、アストロサイトでは認められなかった。I/R 負荷 48 時間後では、小胞体ストレス特異的に誘導される caspase-12 の活性化体の発現が神経細胞およびアストロサイトで増加していた。そこで、MTM が I/R 負荷後の海馬 CA1 領域の神経細胞死に及ぼす影響を検討した。I/R 負荷 72 時間後の海馬 CA1 領域では神経細胞の脱落と共に核の凝集が認められ、細胞死マーカーである Fluoro jade B (FJB) 陽性細胞が神経細胞層に出現した。一方、I/R 負荷直後に MTM を投与した群では、用量依存的に神経細胞の脱落や核の凝集が抑制され、FJB 陽性細胞数も低下した。また、MTM の投与は I/R 負荷による CHOP の発現増加を顕著に抑制したが、GRP78 の発現上昇には影響を及ぼさなかった。最後に、MTM がシナプス機能に及ぼす影響について、記憶・学習の基礎過程と考えられている長期増強現象 (long-term potentiation ; LTP) の変化を検討した。I/R 負荷による LTP の低下は、MTM 投与により顕著に抑制され、Sham 群とほぼ同等の LTP が観察された。また、I/R 負荷がシナプス前部機能に及ぼす影響について Paired pulse facilitation を指標に検討したが、MTM 投与による変化は認められなかったこと。以上の結果より、MTM は、抗腫瘍効果を示す用量よりもかなり低用量において CHOP の発現誘導を抑制することで神経細胞死抑制効果を示し、その結果として I/R 負荷後に誘発される LTP の低下を抑制することから、脳梗塞における記憶・学習障害の新規治療薬またはシード化合物となりうることが示された。現在、我々は、MTM が ALS モデルマウスの生存期間や運動機能障害などに及ぼす影響についても検証しているので、この結果についても併せて紹介する。

シンポジウム2

8月31日金

9:30 ~ 11:30

呼吸器の病理と薬理 — その最前線

オーガナイザー

高濱 和夫 (熊本大学大学院生命科学研究部環境分子保健学分野)

井上 博雅 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科呼吸器内科学)

概 要

呼吸器は生命維持に必須のガス交換の場で、外界と直接接することもあって様々な疾患がある。これまで、肺結核や肺炎を始めとする呼吸器感染症や気管支喘息などのアレルギー性疾患などの一部の疾患は、抗生物質や優れた治療薬の開発で、治療やコントロールが可能となっている。しかし、なお、治療困難な呼吸器疾患は多い。本シンポジウムでは「呼吸器の病理と薬理 — その最前線」として4つの演題を用意した。最初に、閉塞性疾患に共通して見られる粘液過剰分泌を呈する閉塞性肺疾患モデルマウスの創出とその薬効評価への応用について、第2に、近年研究が進展しているサイトカインとLTB4受容体に注目した新たな喘息病態の制御について、第3に、緻密な病態解析に基づく肺炎の、独創的な新治療戦略について、そして、最後は、ヒト血漿から単離・同定された強力な鎮咳物質の発見とその作用解析について、である。本シンポジウムでは、呼吸器の病理と薬理の進展を期して活発な討論を期待したい。

S2-1 粘液貯留を呈する閉塞性肺疾患モデルマウスの創出とその薬効評価

○首藤 剛、甲斐 広文

熊本大学 大学院 生命科学研究部 遺伝子機能応用学分野

閉塞性肺疾患は、慢性気道炎症や過剰な粘液貯留、およびこれらの症状に伴う気道閉塞を主徴とする難治性の呼吸器疾患の総称である。慢性気管支炎や肺気腫を主徴とする慢性閉塞性肺疾患(COPD)、粘液の貯留や慢性細菌感染が認められる難治性遺伝性疾患の嚢胞性線維症(CF)などの疾患がこれにあたる。特に、COPDは、慢性の咳嗽、喀痰、労作時呼吸困難を主徴とする難治性の呼吸器疾患であり、患者数は年々増加し、世界の死亡原因第4位を占めることから、身近に起こる致死率の高い疾患の1つである。一方、CFは、Cl⁻チャネルCFTRの遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患で、主として呼吸器における進行性の気道閉塞と慢性的な細菌感染とそれに伴う持続的炎症を主徴とする難治性呼吸器疾患である。CFは、欧米では出生児2,500人に1人の発症頻度を示し、極めて頻度の高い遺伝子疾患として認識されている。これらの閉塞性疾患においては、共通して、炎症による粘液の過剰分泌に伴う粘性痰(喀痰)が認められることから、粘液貯留を呈する閉塞性換気障害に起因する病態の理解は、疾患発症機構の解明および治療薬開発の観点からも重要である。

このような背景の中、2004年にMallらは、上皮型ナトリウムチャネル(epithelial Na⁺ channel: ENaC)の β サブユニットを気道特異的に過剰発現させたマウス(β ENaC-Tg マウス)が、気道内の過剰な粘液貯留により窒息死することを報告した(Mall *et al.*, *Nat Med.* 2004)。ENaCは、上皮細胞の管腔側形質膜上に発現するアミロライド感受性のNa⁺チャネルであるが、呼吸器上皮におけるENaC活性が過剰になると、気道水分量の低下と、それに伴う気道クリアランスの低下や過剰な粘液貯留に繋がる。したがって、 β ENaC-Tg マウスは、世界初の粘液貯留を呈する閉塞性肺疾患モデルとなったが、残念なことに、このマウスは致死率が非常に高く、病態モデルとして安定して薬物を評価するのは困難であった。

そこで、演者らは、 β ENaC-Tg マウスの致死率を低下させることが可能になれば、有用な病態モデルとなり、創薬研究に貢献するのではないかと考えた。まず、Mallらにより作成された β ENaC-Tg マウスを、比較的気道抵抗性の強いマウス系統であるC57BL/6へ戻し交配を複数回行い、致死率を低下させることに成功した。興味深いことに、本マウスは、粘液貯留症状は維持したままであり、また、平均肺胞径(MLI)の顕著な増大を主徴とする肺気腫病態を呈することが分かった。さらに、flexiVent(SCIREQ Inc.)を用いた呼吸力学的解析により、肺気腫病態を反映する肺elastanceの低下が認められただけでなく、0.1秒率(FEV_{0.1}/FVC)が有意に低下していることが

分かった。

次に、 β ENaC-Tg マウスの肺組織において見られる変化を包括的に理解するために、その遺伝子発現変化についてマイクロアレイ解析 (3D-Gene, TORAY) を実施した。その結果、 β ENaC-Tg マウス肺組織において、野生型マウスと比較して、検出遺伝子 23,474 遺伝子の中で 125 遺伝子が 200% 以上増加し、34 遺伝子が 50% 以下に減少していることが明らかとなった。また、変動した遺伝子の一部は、COPD や CF 患者の両方においても同様に変動することを見出し、さらに、pathway 解析により、 β ENaC-Tg マウスの肺組織では、プロテアーゼ活性、酸化ストレス、炎症応答に関与する pathway が強く活性化されていることが明らかになった。

最後に、本マウスの肺組織において、プロテアーゼ関連経路の活性亢進が認められたという知見に基づき、本マウスの肺病態に対する経口プロテアーゼ阻害剤メシル酸カモスタット (Camostat mesylate : CM) およびその誘導体 ONO3403 の作用について検討した。その結果、CM 投与 (100mg/kg, p.o.) は、 β ENaC-Tg マウスの粘液貯留症状、肺気腫様症状および呼吸機能障害を改善する傾向にあることが示唆された。一方、ONO3403 低用量投与 (20mg/kg, p.o.) は、CM と同程度にマウスの肺病態を改善し、高用量投与 (100mg/kg) では、粘液貯留症状も有意に改善した。

以上、演者らは、低致死率 β ENaC-Tg マウスが、薬効評価に耐えうる新規閉塞性肺疾患のモデルマウスとなることを明らかにした。なお、本マウスは、プロテアーゼ亢進病態を伴う閉塞性肺疾患病態を強く反映しており、本研究は、このような病態に対するプロテアーゼ阻害剤の有用性を改めて示唆するものである。

シンポジウム 3

8月31日(金)

13:00 ~ 15:00

心血管病における カルシウム動員系の病態生理

オーガナイザー

福永 浩司 (東北大学大学院薬学研究科薬理学分野)

岡本 博 (神戸学院大学薬学部生命薬学部門)

概 要

高血圧や生活習慣病の患者数の増加に伴い、心血管病は日本人の主な死亡原因となっている。その慢性期治療にはカルシウム拮抗薬が標準的治療となっていることから、心臓および血管にけるカルシウム恒常性の破綻が心血管病の本体であると考えられる。本シンポジウムでは最初に、心臓においてペースメーカー細胞に発現する T 型カルシウムチャネルの生理機能について概説する (田中光)、次に心血管病の発症リスクを高める心臓リモデリングにおける脂質活性化 TRPC チャネルの病態との関わり (西田基宏)、心肥大における Na^+/H^+ 交換輸送体によるカルシウムシグナルの新しい制御 (若林繁夫) について紹介する。さらに、カルシウム恒常性破綻を修復する新しい機序として小胞体に局在するシグマ1受容体の役割を紹介する (福永浩司)。本シンポジウムでは心血管病態におけるカルシウム恒常性破綻の機序を議論し、今後の心血管病の薬物治療へ提言を行う。

S3-1 脂質活性化 TRPC チャンネルによる心血管リモデリング制御

○西田 基宏

九州大学大学院薬学研究院創薬育薬産学官連携分野

心血管組織の形態構造改変(リモデリング)は、心血管系疾患の発症リスクを高める要因として注目されている。心臓リモデリングの発症・進展には交換神経系やレニン・アンジオテンシン系の活性化が深く関わっており、神経体液性因子によって誘発される心筋細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を介した Ca^{2+} 依存性脱リン酸化酵素(カルシニューリン)および転写因子 Nuclear Factor of Activated T cells (NFAT) の活性化が、心筋細胞の代償性肥大(心肥大)を引き起こす要因になっている。しかし、心臓の興奮収縮連関を担う細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇では NFAT が活性化されないことから、いわゆる Ca^{2+} ハンドリングとは異なる経路を介した Ca^{2+} 濃度上昇が NFAT 活性化に関与することが示唆されるようになった。我々は、ラット初代培養心筋細胞を用いて、イノシトール代謝回転により生成されるイノシトール-1, 4, 5-三リン酸(IP3)ではなく、ジアシルグリセロール(DAG)がアンジオテンシン II (Ang II) 刺激に寄る NFAT 活性化を仲介すること、および DAG により直接活性化される transient receptor potential (TRP) チャンネル(TRPC3と TRPC6)がアンジオテンシン(Ang) II 刺激による NFAT の活性化を仲介することを明らかにした。TRPC3と TRPC6それぞれを阻害しても心肥大応答が完全に抑制されたことから、心筋細胞において TRPC3と TRPC6がヘテロ複合体(TRPC3/6)チャンネルを形成する可能性が示された。

次に、TRPC3/6チャンネル阻害作用をもつ化合物の探索を行ったところ、ホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤や一酸化窒素(NO)供与剤、ナトリウム利尿ペプチドによって TRPC3/6依存的な Ca^{2+} シグナリングが抑制されることを見出した。特に PDE 阻害剤は、プロテインキナーゼ A (PKA) やプロテインキナーゼ G (PKG) を介した TRPC6 (Thr69残基) のリン酸化することで、TRPC3/6チャンネル活性を負に制御することを明らかにした。これに加えて、我々は京都大・森泰生教授らとの共同研究により TRPC3チャンネルの選択的阻害化合物(Pyrazole-3)の同定に成功した。横行大動脈を結紮し、心臓に圧負荷を与えたマウスに Pyrazole-3を5週間投与したところ、Pyrazole-3は血圧・心拍数に影響を与えない用量で心重量の増加(心肥大)と心機能の低下を有意に改善した。この結果から、TRPC3が心不全治療薬の新たな標的分子となる可能性が示された。

心血管リモデリングの原因として、線維化と虚血(血管新生による末梢血流低下)が考えられている。興味深いことに、Pyrazole-3は圧負荷1週間後の心臓における心肥大関連遺伝子の発現増加よりもむしろ線維化促進遺伝子の発現増加を強く抑制し、圧負

荷で生じる心肥大よりもむしろ間質コラーゲンの蓄積(線維化)を特に強く抑制していた。初代培養心線維芽細胞において、TRPC3の機能阻害は Ang II 刺激のみならず transforming growth factor (TGF) β 刺激により誘発される線維化応答(筋線維芽細胞への分化とコラーゲン産生)を顕著に抑制した。以上の結果から、TRPC3は心臓の線維化の仲介分子であることが明らかとなった。一方、血管平滑筋細胞の TRPC6は TGF β 刺激による収縮型への分化を負に制御することも明らかとなり、血管平滑筋細胞特異的に TRPC6の恒常的不活性型変異体を発現させたマウスでは、下肢虚血後の末梢血流が著しく改善することを見出した。このメカニズムとして、TRPC6は虚血後の血管新生ではなく血管成熟を負に制御することが明らかとなった。

以上の結果は、TRPC3と TRPC6が異なる機序を介して心臓リモデリングを誘発することを示唆しており、TRPC3/6チャンネル選択的な阻害化合物の探索・同定が新しい心不全治療薬の創製につながるかもしれない。

シンポジウム4

8月31日(金)

15:15～17:15

内分泌代謝異常疾患の現状と 今後の展望

オーガナイザー

幸田 修一(アスピオファーマ(株)薬理第一ファカルティ)

海老原 健(京都大学医学部附属病院探索医療センター)

概 要

ホルモンは上皮系細胞である内分泌細胞から分泌され、受容体を発現する標的細胞と共に内分泌系を構成し、生理作用を発揮すると考えられてきた。しかし、1970年代には視床下部ホルモンの発見により神経系が、1980年代にはナトリウム利尿ペプチドファミリーなどの心臓血管ホルモンの発見により心血管細胞が、1990年代にはレプチン、アディポネクチンなどアディポサイトカインの発見により脂肪細胞が、ホルモンを分泌することが明らかとなり、全身の臓器が内分泌系を構成すると考えられるようになった。ホルモン分泌の亢進や不足、受容体の過剰活性化や抵抗性などにより引き起こされる内分泌代謝疾患においては、ホルモンや受容体は格好の治療標的であり、研究から得られた知見は臨床応用に結びつき易い。本シンポジウムでは、臨床応用が期待されている内分泌系的话题を取り上げ、臨床応用に際しての問題点や今後の展望について討論する予定である。

S4-1 脂肪細胞由来ホルモン、レプチンのトランスレーショナルサイエンス

○海老原 健¹⁾、日下部 徹²⁾、阿部 恵¹⁾、青谷 大介¹⁾、細田 公則¹⁾、
中尾 一和²⁾

1) 京都大学医学部附属病院 探索医療センター

2) 京都大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科

レプチンは脂肪細胞より分泌され、主に視床下部に作用することにより食欲抑制とエネルギー消費亢進をもたらす抗肥満ホルモンとして知られている。我々はレプチンの発見以来、臨床応用を目指したレプチンの基礎研究および臨床研究を一貫して行ってきた。この中で我々はレプチン過剰発現トランスジェニックマウスを作製し、その解析を通してレプチンのインスリン感受性亢進作用 (Ogawa et al. Diabetes 1999)、脂質代謝亢進作用 (Matsuoka et al. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001)、血圧調節作用 (Aizawa-Abe et al. J Clin Invest 2000)、性腺機能調節作用 (Yura et al. J Clin Invest 2000) を明らかにしてきた。このようにレプチンは末梢のエネルギー状態を中枢に伝えるセンサーとして体重調節作用以外にも多彩な生理作用を有することが明らかとなっている。

血中レプチン濃度は一般に体脂肪率と正の相関関係にあり、肥満者では高レプチン血症を示す。従って、肥満者では血中レプチン濃度が上昇しているにも関わらず肥満が是正されない「レプチン抵抗性」の状態にあると考えられている。実際、肥満者を対象としたレプチン臨床試験の結果が報告されているが、十分な減量効果は得られていない。

そこで我々は、レプチンの最初の臨床応用の対象疾患として脂肪萎縮症に着目した。脂肪萎縮症では脂肪組織の減少・消失とともに強いインスリン抵抗性を特徴とする糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝などの糖脂質代謝異常を発症する。脂肪組織の減少・消失により糖脂質代謝異常がもたらされるメカニズムについては不明であったが、我々は脂肪萎縮症モデルマウスを用いて、レプチンの作用不足が脂肪萎縮症における糖脂質代謝異常の主な原因であり、レプチン治療により脂肪萎縮症の糖脂質代謝異常が正常化することを明らかにした (Ebihara et al. Diabetes 2001)。この基礎研究の成果を踏まえて我々は、2002年より脂肪萎縮症患者を対象に不足したレプチンを補うレプチン補充療法の臨床研究を開始し、これまでに12例の脂肪萎縮症患者にレプチン補充治療を行い、糖尿病、高中性脂肪血症、脂肪肝に対する劇的改善効果を証明した。また糖尿病性腎症などの合併症に対する著しい改善効果も証明した (Ebihara et al. N Engl J Med 2004, Ebihara et al. J Clin Endocrinol Metab 2007)。現在、レプチンの薬事承認を目指した医師主導治験および高度医療 (第3項先進医療) を実施中である。

また現在我々は、糖尿病や高中性脂肪血症、脂肪肝などの関連疾患についてもレプチン系を標的とした臨床応用を目指した基礎研究を行っており、本研究会ではこれまでの研究成果とともに述べる。

S4-2 アディポネクチン受容体 AdipoR を分子標的とした 相関構造解析に基づく抗糖尿病・運動模倣薬開発の試み

○山内 敏正

東京大学大学院医学系研究科 糖尿病・代謝内科

日本人糖尿病患者数激増の原因は、インスリン分泌低下の遺伝素因に¹⁾、高脂肪食や運動不足による肥満・インスリン抵抗性要因の増大が加わった為と考えられている。肥満によるメタボリックシンドローム(MS)や動脈硬化の発症・増悪は、脂肪細胞肥大化に伴う TNF α や FFA、MCP-1 等の炎症を惹起する悪玉アディポカインの増加と、アディポネクチン(Ad)等の抗炎症作用を有する善玉アディポカインの低下によって引き起こされると考えられている。

我々は、肥満では Ad が低下して脂肪組織において酸化ストレスが増加する事によって、ケモカインである MCP-1 が発現誘導され、活性化された M1 マクロファージが浸潤してきて、肥大化した脂肪細胞と相互作用する事によって、悪玉アディポカインの発現・分泌が増加してくる事を報告した²⁾。Ad 低下が病態形成において極めて重要な意義を有する事は、既知の液性因子の中で、Ad 低下が将来の2型糖尿病発症の最も良い予知マーカーになる事からも裏付けられている。我々は、肥満で低下している Ad を³⁾補充する事が、AMPK⁴⁾や PPAR α を活性化し、肝臓や骨格筋における脂肪酸燃焼促進等により、治療法となる事を示した⁵⁾。

次に、特異的結合を指標にした発現クローニング法により、Ad 受容体(AdipoR)1 と AdipoR2 を同定した⁶⁾。さらに MS のモデルにおいては AdipoR の発現量が低下している事、逆に AdipoR1 或は AdipoR2 の MS モデル肝臓での過剰発現は、それぞれ Ad 依存的に AMPK、PPAR α 経路を活性化し、インスリン抵抗性、耐糖能障害を改善させる事を示した²⁾。骨格筋においては、Ad/AdipoR1 が、運動を模倣するような効果を発揮している事を見出している⁷⁾。

診断への応用として、高分子量(HMW) Ad が高活性型である事を明らかにして⁸⁾、その測定系を開発し、MS 診断の良い指標となる事を示した⁹⁾。治療への応用として、PPAR γ 作動薬が HMW-Ad を増加させる事、及びその事が抗糖尿病作用に重要である事を示した。さらに PPAR α 作動薬が AdipoR を増加させる事、及び野菜・果物に含まれるオスモチンが骨格筋細胞において AdipoR を介して AMPK を活性化しうる事を示した¹⁰⁾。

AdipoR 作動薬の開発が世界で大いに期待されている。本シンポジウムにおいては、AdipoR を分子標的とした相関構造解析に基づく抗糖尿病・運動模倣薬開発の試みの最新状況についても、発表予定である。

参考文献

- 1) Nat. Genet. 42: 864, 2010
- 2) Nat. Med. 13: 332, 2007
- 3) Nat. Genet. 30: 221, 2002
- 4) Nat. Med. 8: 1288, 2002
- 5) Nat. Med. 7: 941, 2001
- 6) Nature 423: 762, 2003
- 7) Nature 464: 1313, 2010
- 8) J. Biol. Chem. 278: 40352, 2003
- 9) Diabetes Care 29: 1357, 2006
- 10) Mol Cell, 17: 171, 2005.

S4-3 抗肥満、抗メタボ作用を有する selective androgen receptor modulator (SARM) 開発の試み

○柳瀬 敏彦

福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

中高年男性の肥満・メタボ発症には、内因性アンドロゲンの低下や作用低下が関与する。内因性のアンドロゲン-アンドロゲン受容体 (AR) 系の活性化は、一部にはレプチン-STAT3シグナルの活性化を介して、エネルギー産生亢進の方向に作用して抗メタボ作用、抗糖尿病作用を有する可能性を示唆する。また、内因性のアンドロゲン-AR作用系は、酸化LDL受容体のLOX-1の抑制を介して抗動脈硬化性に作用している。一方、逆方向の研究成績、すなわち肥満やインスリン抵抗性がもたらすT産生能を含めた生殖機能への影響を検討した成績は少ない。肥満に伴うインスリン抵抗性の病態では、血中遊離脂肪酸の上昇を認める。我々は以前、飽和遊離脂肪酸のオレイン酸やリノール酸がラットLeydig細胞のアポトーシスを誘導し、多価不飽和脂肪酸は飽和脂肪酸によるアポトーシスに対し抑制効果をもつことを報告した。興味深いことに高脂肪食を負荷した野兎では血中T濃度がかなり劇的に低下する。以上のことを総合すると、肥満・インスリン抵抗性に伴う生殖細胞への脂肪毒性が、T産生や生殖機能の低下をもたらす、さらに肥満や動脈硬化を助長する悪循環が存在する可能性がある。これらの成果をヒントに、抗メタボ作用が期待できるような選択的AR修飾剤(SARM)の探索を行った。DHTを比較対照として119のステロイド化合物の第一次スクリーニングをLNCap細胞におけるPSA刺激活性にて行った。次にARKOマウスで白色脂肪組織のUCP-1活性の顕著な発現低下を認めたことから、3T3-L1細胞におけるUCP-1刺激活性を指標に二次スクリーニングを行なった。最終的に、精巣摘出SDラットへ選択化合物あるいはDHTをそれぞれ1-10mg/kg BW、3週間、投与し、脂質、代謝関連マーカー等の血中濃度の推移を検討し、屠殺後、各種臓器における種々の指標分子の発現変化をreal-time PCRにて比較検討した。PSA mRNA上昇活性を示さず、UCP-1 mRNA上昇活性を示す化合物S42を最終的に新規SARMとして選択した。S42はフルタミドと同程度のAR結合親和性を示し、睾丸摘出SDラットの肛門挙筋重量をDHT同様に増加させたが、前立腺重量は増加させなかった。興味深いことに血中中性脂肪値はDHT投与では変化せず、S42投与により劇的に低下したが、この効果には肝臓や内臓脂肪でのSRBP-1cや脂肪酸合成酵素の抑制を介した脂質合成系路の抑制とCPT-1活性の上昇を介した脂肪酸 β -酸化の亢進の関与が示唆された。次世代創薬としてのSARM開発は現在、sarcopeniaや骨粗鬆症を疾患標的とした薬剤開発が行われつつあるが、いまだ市場に出ているものはない。また、メタボや糖尿病を標的とするSARMの開発報告は、現在まで皆無の現況である。今回、我々は脂質系代謝面で抗メタボ作用を有する可能性のある新規SARMを同定した。

一般演題

8月30日(木)

会場	区分	8月30日(木)
学生ラウンジ (B号館2階)	貼付	8:30～10:00
	概要発表	11:15～12:15
	フリー ディスカッション	13:30～15:00(奇数番号)
		15:00～16:30(偶数番号)
	撤去	16:30～17:00

座長

石澤 啓介(徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部医薬品機能生化学分野)

坪田 真帆(近畿大学薬学部病態薬理学研究室)

幼若期環境強化による PACAP 遺伝子欠損マウス学習記憶障害の発現抑制

○中川 光¹⁾、竹本 光佑¹⁾、福山 留以¹⁾、新谷 紀人²⁾、橋本 均^{2,3)}、
吾郷 由紀夫¹⁾、田熊 一徹¹⁾、松田 敏夫^{1,3)}

1)大阪大院・薬・薬物治療、2)大阪大院・薬・神経薬理、3)大阪大院・5大学連合小児発達

【背景・目的】統合失調症をはじめとする精神疾患の発症に関連する発症脆弱性遺伝子はこれまでに多数見いだされており、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド (PACAP) も統合失調症のリスク遺伝子の一つである。また、PACAP 遺伝子欠損 (PACAP-KO) マウスが、生育後に新奇環境における多動や頻繁なジャンプ行動、抑うつ様行動、学習記憶障害などの精神疾患様異常行動を発現することが報告されている。一方、多くの遺伝疫学研究より、精神疾患の発症には遺伝的要因に加えて環境要因の関与が重要であることが示されている。我々はこれまでに、幼若期に PACAP-KO マウスを運動・視覚・認知刺激を強化した環境で飼育すると、多動、頻繁なジャンプ行動、抑うつ様行動が抑制されることを見いだした。本研究では、PACAP-KO マウスの行動異常の一つである学習記憶障害に対する幼若期の環境強化飼育の影響について、行動学および生化学的手法を用いて検討を行った。

【方法】実験には ICR 系マウスを遺伝的背景とした雄性 PACAP-KO マウス及び野生型マウスを用いた。これらのマウスを4週齢時に通常飼育群(床敷きのみを加えた28×20×12cmのケージで飼育)と環境強化飼育群(輪回し車、巣、玩具などを配置した65×35×30cmのケージで飼育)に無作為に分け、4週間飼育した。なお、物体の配置と内容は週に2回変更した。学習記憶能は新奇物体認識試験及び文脈的恐怖条件付け試験により評価を行い、タンパク質の発現量変化はウェスタンブロット法により解析した。

【結果・考察】8週齢時に認められる PACAP-KO マウスの学習記憶障害は、幼若期の環境強化飼育により抑制された。幼若期の環境強化飼育は、海馬領域において NMDA 型グルタミン酸受容体 2B サブユニット (NR2B) 発現量、ならびに細胞外シグナル調節キナーゼ (ERK) 1/2、Ca²⁺/カルモジュリンキナーゼ II (CaMK II) のリン酸化レベルを増大させた。一方、幼若期の環境強化飼育によるこれらのタンパク質レベルの変化は、前頭前皮質では認められなかった。以上の成績より、幼若期の環境強化飼育による海馬領域での NR2B 含有 NMDA 受容体の発現増加を介した ERK1/2 および CaMK II シグナルの活性化が、PACAP-KO マウスの学習記憶障害の発現抑制に関与することが示唆された。

○笹賀 あすか¹⁾、荒木 良太¹⁾、吾郷 由希夫¹⁾、田熊 一徹¹⁾、
松田 敏夫^{1,2)}

1)大阪大学大学院 薬学研究科 薬物治療学分野

2)5大学 連合小児発達学研究科

【背景・目的】統合失調症やうつ病などの精神疾患でグルタミン酸神経機能異常が見られることが明らかとなっている。近年、これらの疾患では NMDA 型グルタミン酸受容体の機能低下に加え、非 NMDA 型グルタミン酸受容体である AMPA 型グルタミン酸受容体発現の変化が報告されている。しかしながら、精神疾患における AMPA 受容体の役割については未だ不明である。げっ歯類において、幼若期から長期間社会的隔離飼育を行うことで、成熟後に多動や攻撃行動、うつ様行動、認知機能障害などの異常行動が発現するが、これらの異常行動は統合失調症やうつ病などの精神疾患病態を一部反映していると考えられている。そこで本研究では、離乳後から長期にわたり社会的隔離飼育を行った長期隔離飼育マウスの異常行動発現における AMPA 受容体の関与を明らかにすることを目的とし、脳内 AMPA 受容体発現を解析し、また選択的 AMPA 受容体アンタゴニストである NBQX の作用を行動薬理的に解析した。

【方法】長期隔離飼育モデルは ddY 系雄性マウスを 3 週齢から周囲の見えないケージで 6 週間個別飼育することで作製した。対照群には、3 週齢から透明なケージに 5～6 匹で群飼育を行ったマウスを用いた。9 週齢の大脳皮質前頭前野と海馬の AMPA 受容体のサブユニットである GluR1、GluR2、GluR3 発現はウエスタンブロットにより解析した。行動試験としては、新奇環境下での自発運動量の測定、攻撃行動試験、強制水泳試験、新奇物体認識試験を行った。

【結果・考察】長期隔離飼育により大脳皮質前頭前野 GluR1、GluR2、GluR3 の発現が増加した。一方、海馬のこれらサブユニットの発現はいずれも変化しなかった。NBQX は、長期隔離飼育マウスの示す多動とうつ様行動には影響を与えなかったが、攻撃行動を用量依存的に抑制した。新奇物体認識試験では、長期隔離飼育による認知機能障害が NBQX により改善された。以上の成績より、長期隔離飼育マウスでは、大脳皮質前頭前野特異的に AMPA 受容体の発現増加が認められ、本マウスの示す攻撃行動と認知機能障害に AMPA 受容体シグナルの活性化が関与していることが示唆された。

協賛企業（50音順）

本シンポジウムの開催に当たり、下記の企業より多大なる御援助を戴いております。ここに深く感謝の意を表します。

MSD 株式会社

株式会社大塚製薬工場

日本臓器製薬株式会社

日東薬品工業株式会社

株式会社ネグジット総研

ビオフェルミン製薬株式会社

生体機能と創薬 シンポジウム2012
プログラム・要旨集

実行委員長：徳山 尚吾

事務局：神戸学院大学薬学部 臨床薬学研究室
〒650-8586 神戸市中央区港島1-1-3
TEL：078-974-1551 (代)
E-mail：yakuri2012@pharm.kobegakuin.ac.jp

出版： 株式会社セカンド
株式会社 セカンド 学会サポート <http://www.secand.jp/>
〒862-0950 熊本市中央区水前寺4-39-11 ヤマウチビル1F
TEL：096-382-7793 FAX：096-386-2025

公益社団法人 日本薬学会薬理系薬学部会



生体機能と創薬シンポジウム2012 事務局

神戸学院大学薬学部 臨床薬学研究室

〒650-8586 神戸市中央区港島1-1-3

TEL: 078-974-1551(代)(内線 8295, 8298)

E-mail: yakuri2012@pharm.kobegakuin.ac.jp