

第23回 *The 23rd Meeting of
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology*

日本循環薬理学会

口演要旨集

次世代の薬物治療戦略を求めて

会期 2013年 12月 6日 金

会場 福岡大学メディカルホール

当番幹事 井上隆司 福岡大学 医学部 生理学

◆協賛：公益社団法人 日本薬理学会

◆後援：福岡市、福岡市医師会



第23回

The 23rd Meeting of
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

日本循環薬理学会

口演要旨集

次世代の薬物治療戦略を求めて

会期

2013年12月6日(金)

会場

福岡大学メディカルホール

〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1

当番幹事

井上 隆司 福岡大学 医学部 生理学

- 協賛：公益社団法人 日本薬理学会
- 後援：福岡市、福岡市医師会

第23回 日本循環薬理学会事務局

福岡大学医学部生理学教室

〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1

TEL: 092-801-1011(内線3225)

FAX: 092-865-6032

E-mail: njy2013-office@umin.org

第23回日本循環薬理学会 開催にあたって

第23回日本循環薬理学会

当番幹事 井上 隆司

福岡大学医学部 生理学

本日12月6日(金)に、福岡大学メディカルホールを会場として、第23回日本循環薬理学会を開催することとなりました。この学術集会をお世話するにあたり、一言ご挨拶申し上げます。

日本循環薬理学会は、1991年に発足した循環薬理研究会を前身とし、1999年に創設されました。本学会は、循環器系に関連した領域で活躍中の基礎薬理学研究者を中心にした集まりで、最新の情報を交換して種々の循環器病に対する薬物作用機序の理解や新しい機序に基づいた創薬の推進を目的として活動してまいりました。

ポストゲノムの時代にあって、循環器病の薬物治療に対する考え方は急速に変わりつつあります。そこで今年の学術集会のテーマは、「次世代の薬物治療戦略を求めて」といたしました。プログラムの内容は、一般口演のほか、特別講演に九州大学大学院医学研究院臨床薬理学教授の笹栗俊之先生をお招きして、「GSK-3と創薬：がん、心不全、骨疾患の新規治療法を探る」と題し、これからの基礎薬理学研究と臨床医学の橋渡しへの展望についてお話頂くことといたしました。また、岡崎統合バイオサイエンスセンター教授の西田基宏先生に「次世代心不全治療の新機軸」と題したシンポジウムをご企画頂きました。miRNAと心肥大、iPSと不整脈、機能性食品を用いた心不全治療等、若手気鋭の循環薬理研究者による大変興味深いご発表が予定されております。更に今回も、将来の循環薬理研究を担う若手人材の育成に少しでもお役に立てばとの願いから、優秀な発表2題に対して「Young Investigator's Award」(YIA)を授与する若手研究者の口頭発表セッションを設けました。

その結果、皆様のお蔭をもちまして、最終的な登録演題総数が45題に達しました。YIAの9題に加え、一般演題では、心臓、血管、内皮、腎等の幅広い範囲の循環関連各領域から31題もの登録がありました。また新たに循環薬理学会会員になられた若手の研究者の方々のご発表も数多く予定されております。一日と短い開催期間ですが、かならずや質の高い発表と活発な議論が行われることと確信いたしております。

本学会の開催にあたり、多方面からのご支援・ご協力をいただきました。この場を借りてあらためて御礼申し上げます。本学会が皆様にとって有意義でありますことを心から祈念いたしております。またついであるながら、「食」と「アジアネスシティ」の町である博多の魅力もどうぞこの際にご満喫ください。

交通アクセス



会場までのアクセス

■地下鉄 …… 地下鉄七隈線「福大前駅」下車 ➡ 2番出口（福岡大学病院方面）より徒歩1分

■バス

●天神から（所要時間 約30分）

…… 「天神警固神社前三越前」から14番、114番のバスに乗車 ➡ 「福大病院バス停」下車

…… 「天神協和ビル前^①乗り場」あるいは「天神福ビル前^②乗り場」から
福大病院経由の140番のバスに乗車 ➡ 「福大病院バス停」下車

●博多駅から（所要時間 約40分）

…… 「博多駅前バス停^③」あるいは「博多バスターミナル1階^④」乗り場から
福大病院経由の114番のバスに乗車 ➡ 「福大病院バス停」下車

■福岡空港から

●地下鉄を利用：地下鉄空港線に乗り、「天神」で下車（約11分） ➡ 徒歩（約7分）

➡ 地下鉄七隈線「天神南駅」より地下鉄に乗り、「福大前駅」下車（約16分）

➡ 徒歩1分

●バスを利用：JR「博多駅」まで歩く（約5分） ➡ 福大病院経由の114番のバスに乗車

➡ 「福大病院バス停」下車（約40分）

●タクシーを利用：所要時間 約45分

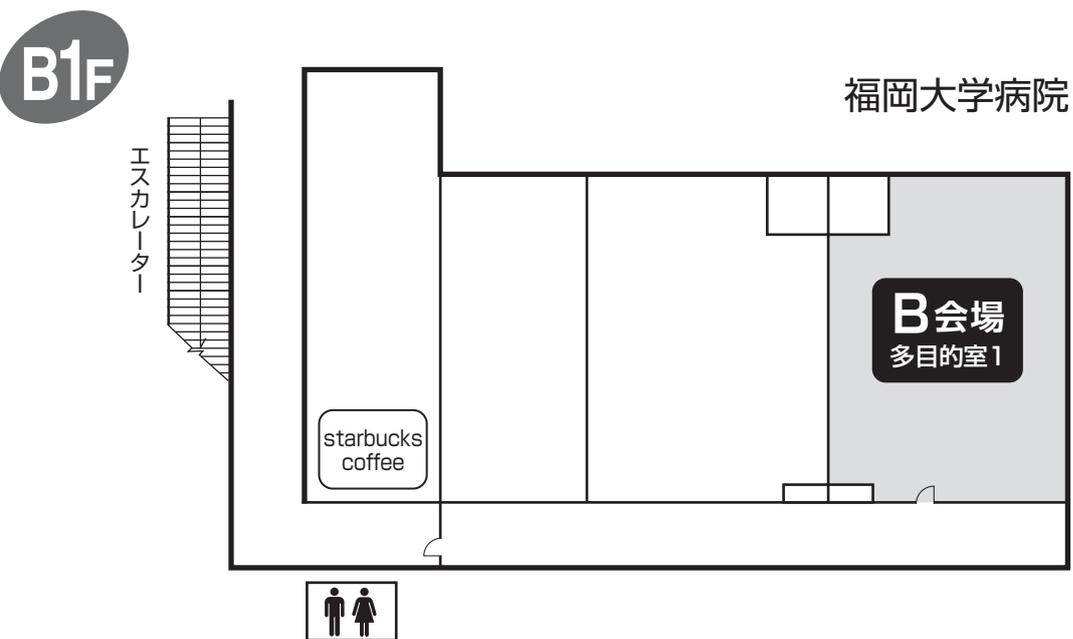
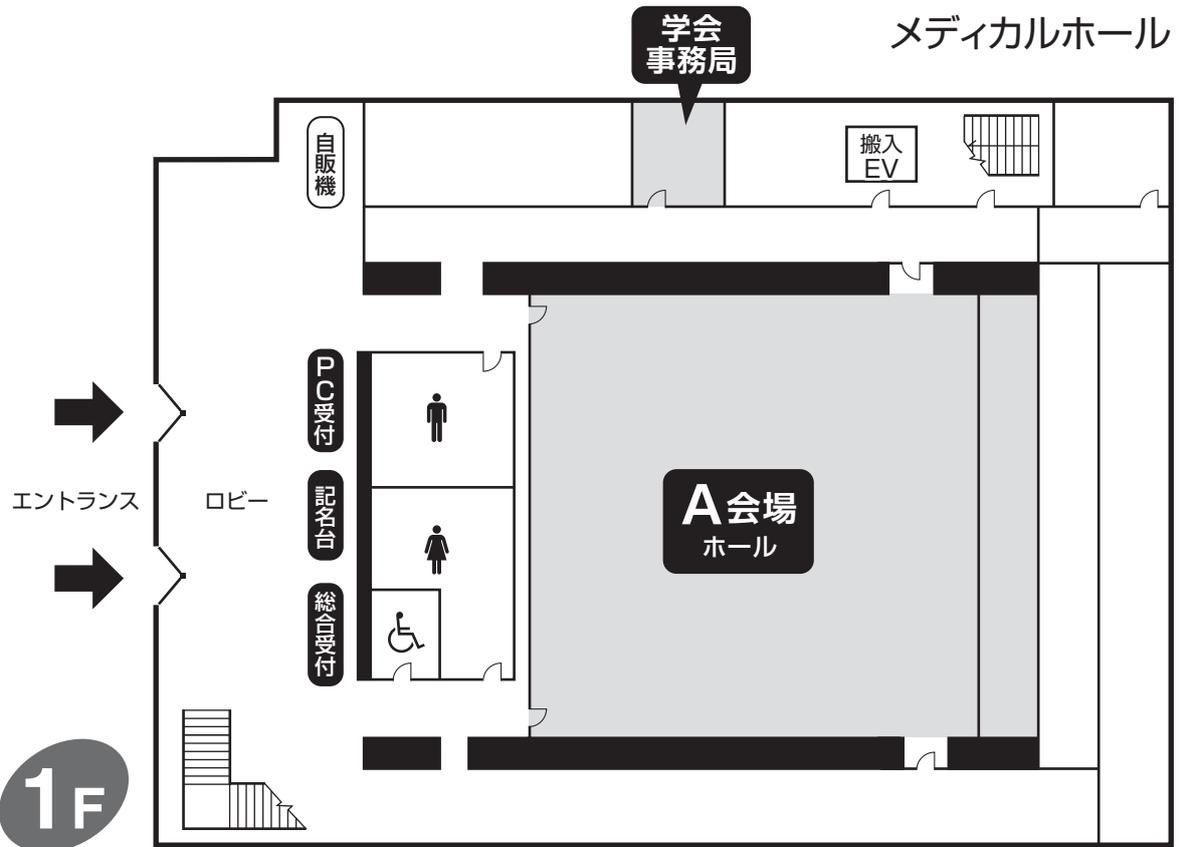
※会場専用の駐車場はありません。公共の交通機関をご利用下さい。

※会場は病院内施設で地下鉄と直結しています。連絡通路に設置された案内板表示に従い、会場にお進み下さい。

構内案内図



会場案内図



日 程 表

	A 会場 メディカルホール	B 会場 多目的室
8:30	8:30～ 受付開始	
9:00	8:55～9:00 当番幹事開会挨拶	9:00～ 開 場
10:00	9:00～11:00 シンポジウム 次世代心不全治療の新機軸 座長：西田 基宏 (岡崎統合バイオサイエンスセンター生理学研究所) 黒川 洵子 (東京医科歯科大学)	9:30～10:18 一般演題 B01 - B04 座長：中野 大介 (香川大学) 中田 徹男 (京都薬科大学)
11:00		10:20～10:56 一般演題 B05 - B07 座長：平野 勝也 (九州大学) 沢村 達也 (国立循環器病センター)
12:00	11:10～12:10 一般演題 A01 - A05 座長：山田 充彦 (信州大学) 村山 尚 (順天堂大学)	11:10～12:10 一般演題 B08 - B12 座長：玉置 俊晃 (徳島大学) 堀之内 孝広 (北海道大学)
	12:10～13:00 昼食休憩・日本循環薬理学会幹事会	
13:00	13:00～13:48 一般演題 A06 - A09 座長：石井 邦明 (山形大学) 今井 由美子 (秋田大学)	13:00～13:36 一般演題 B13 - B15 座長：乾 誠 (山口大学) 岡村 富夫 (滋賀医科大学)
14:00	13:50～14:38 一般演題 A10 - A13 座長：服部 裕一 (富山大学) 田中 利男 (三重大学)	13:40～14:16 一般演題 B16 - B18 座長：岩本 隆宏 (福岡大学) 石川 智久 (静岡県立大学)
15:00	14:50～15:38 YIA 演題 YIA01 - YIA04 座長：飯野 正光 (東京大学) 三輪 聡一 (北海道大学)	
16:00	15:45～16:45 YIA 演題 YIA05 - YIA09 座長：吉栖 正典 (奈良県立医科大学) 今泉 祐治 (名古屋市立大学)	
17:00	16:50～17:50 特別講演 GSK-3と創薬 —がん、心不全、骨疾患の新規治療法を探る— 座長：井上 隆司 (福岡大学) 講師：笹栗 俊之 (九州大学大学院)	
18:00	17:50～18:15 YIA 優秀賞発表・授賞式、学会会長挨拶 次期当番幹事挨拶、当番幹事閉会挨拶	
19:00	18:30～20:30 懇 親 会 会場：スカイラウンジ(福岡大学文系センター 16F)	
20:00		

プログラム

8:55～9:00 第23回日本循環薬理学会 開会挨拶 当番幹事：井上 隆司

9:00～11:00 シンポジウム A会場(メディカルホール)

座長：西田 基宏(岡崎統合バイオサイエンスセンター生理学研究所)
黒川 洵子(東京医科歯科大学)

[次世代心不全治療の新機軸]

S-01 miRNAと動脈硬化・心不全

○尾野 亘¹⁾、堀江 貴裕¹⁾、馬場 理¹⁾、桑原 康秀¹⁾、北 徹²⁾、木村 剛¹⁾

1) 京都大学大学院 医学研究科 循環器内科、2) 神戸市立医療センター 中央市民病院

S-02 iPS心筋を用いた心機能評価

○黒川 洵子¹⁾、諫田 泰成²⁾、古川 哲史¹⁾

1) 東京医科歯科大学 難治疾患研究所、2) 国立医薬品食品衛生研究所 薬理部

S-03 アミロイドと心不全

○三部 篤

岩手医科大学 薬学部 薬剤治療学

S-04 含硫機能性食品を用いた心不全治療

○西田 基宏

岡崎統合バイオサイエンスセンター生理学研究所 心循環シグナル研究部門

S-05 死細胞の貪食と心筋梗塞

○仲矢 道雄

九州大学大学院 薬学研究院 薬効安全性学

9:30～10:18 一般演題 B会場(多目的室)

座長：中野 大介(香川大学)
中田 徹男(京都薬科大学)

B-01 ポドサイトにおけるアンジオテンシンⅡ誘導性細胞内カルシウム濃度調節におけるN型カルシウムチャネルの関与

○西山 成、刘 雅、柴山 弓季、中野 大介

香川大学 薬理学講座

- B-02** 虚血プレコンディショニングによる腎保護効果における細胞周期調節因子 p21 の役割
○中野 大介¹⁾、西岡 聡²⁾、北田 研人¹⁾、祖父江 理²⁾、河野 雅和²⁾、西山 成¹⁾
1) 香川大学 薬理学講座、2) 同 循環器・腎臓・脳卒中内科
- B-03** DOCA-salt 高血圧モデルラットでは、血圧上昇と腎障害の悪化とともに脳、腎における TGF- β 発現に影響を及ぼす
○武末 篤太、大東 誠、鳥羽 裕恵、小原 幸、中田 徹男
京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野
- B-04** 全身性温熱治療の5/6腎摘除マウスに及ぼす尿蛋白抑制の可能性
○岩下 佳弘¹⁾²⁾、鮫島 隼人¹⁾、村上 賢治³⁾、岩下 美彩稀¹⁾、赤坂 雅子¹⁾、村上 龍也¹⁾、與座 嘉康¹⁾、亀山 広喜⁴⁾、伊東 祐之¹⁾、飯山 準一¹⁾
1) 熊本保健科学大学 リハビリテーション学科、2) 熊本大学大学院 生命科学研究部 腎臓内科学、3) 熊本保健科学大学大学院 リハビリテーション領域、4) 熊本保健科学大学 医学検査学科

10:20~10:56

一般演題

B会場(多目的室)

座長：平野 勝也(九州大学)
沢村 達也(国立循環器病センター)

- B-05** 血管平滑筋トロンビン受容体の脱感作障害における酸化ストレスと ERK の役割
○平野 勝也、平野 真弓
九州大学 医学研究院 分子細胞情報学
- B-06** 脳動脈平滑筋の低酸素刺激による P2X 受容体サブタイプの発現制御
○森田 浩光¹⁾、吉本 尚平¹⁾²⁾、今井 裕子¹⁾、平田 雅人²⁾、伊東 祐之³⁾
1) 九州大学病院 全身管理歯科、2) 九州大学大学院 歯学研究院 口腔細胞工学、3) 熊本保健科学大学 保健科学部
- B-07** 蛍光 Ca プローブを発現するトランスジェニックマウスを用いた脳血流制御機構の可視化解析
○関谷 敬¹⁾、北島 奈美¹⁾、佐藤 要¹⁾、田中 謙二²⁾、飯野 正光¹⁾
1) 東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学教室、2) 慶應義塾大学 医学部 精神神経科学教室

11:10~12:10

一般演題

A会場(メディカルホール)

座長：山田 充彦(信州大学)
村山 尚(順天堂大学)

- A-01** 過分極誘発陽イオンチャネル(HCN2)の潜在的な催不整脈性
○大下 健輔¹⁾²⁾、伊藤 政之¹⁾、井形 幸代¹⁾、榎原 佳宏³⁾、桑原 宏一郎³⁾、牛島 一男²⁾、鷹野 誠¹⁾
1) 久留米大学 生理学講座 統合自律機能部門、2) 同 麻酔学講座、3) 京都大学大学院 医学研究科 循環器内科

A-02 ベプリジルの Kir2.1 チャンネルおよび hERG チャンネルに対する長期作用
○高成 広起¹⁾²⁾、Marien Houtman²⁾、Rosanne Varkevisser²⁾、Marc Vos²⁾、
Marcel van der Heyden²⁾、小野 克重¹⁾
1) 大分大学 医学部 病態生理学講座、
2) Department of Medical Physiology, University Medical Center Utrecht

A-03 心筋型リアノジン受容体 (RyR2) の CICR 活性に対する疾患変異の効果
○村山 尚¹⁾、呉林 なごみ¹⁾、鈴木 純二²⁾、金丸 和典²⁾、飯野 正光²⁾、櫻井 隆¹⁾
1) 順天堂大・医・薬理、2) 東京大院・細胞分子薬理

A-04 心リモデリング時に発現増加する TRPM4 チャンネルの催不整脈性の定量的検討
○胡 耀鵬、段 玉斌、倉原 琳、市川 純、井上 隆司
福岡大学 医学部 生理学

A-05 Electrical storm に伴う心機能障害のメカニズム：
頻発する VF エピソードを有する実験モデル動物での検討
○辻 幸臣、蒔田 直昌
長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子生理学

11:10~12:10

一般演題

B 会場 (多目的室)

座長：玉置 俊晃 (徳島大学)
堀之内 孝広 (北海道大学)

B-08 薬剤誘導性大動脈瘤モデルにおける
平滑筋由来 hypoxia-inducible factor-1 α の役割
○今西 正樹¹⁾、富田 修平²⁾、黒部 裕嗣³⁾、石澤 啓介⁴⁾、木平 孝高¹⁾、
池田 康将¹⁾、山野 範子¹⁾、石澤 有紀¹⁾、土屋 浩一郎⁴⁾、玉置 俊晃¹⁾
1) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学、2) 鳥取大学 医学部 分子薬理学、
3) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 心臓血管外科学、4) 同 医薬品機能生化学

B-09 エンドセリン -1 によるインスリン -Akt シグナル伝達の抑制性制御における
G タンパク質共役型受容体キナーゼ 2 の関与
○堀之内 孝広、原田 拓弥、星 暁壮、東 恒仁、寺田 晃士、比嘉 綱己、
眞井 洋輔、Nepal Prabha、堀口 美香、旗手 千鶴、三輪 聡一
北海道大学大学院 医学研究科 細胞薬理学分野

B-10 エンドセリン A・B 型受容体の細胞内トラフィッキング制御における
ユビキチン化修飾の役割
○寺田 晃士
北海道大学大学院 医学研究科 細胞薬理学分野

B-11 アディポサイトカイン chemerin は血管平滑筋細胞の増殖及び遊走を促進する
○國本 秀瑞垂、高井 瑞穂、岡田 宗善、山脇 英之
北里大学 獣医薬理学研究室

B-12 生体内 HDL 自己形成型 iCE ペプチドのプラーク退縮作用とそのメカニズムの検討

○上原 吉就¹⁾、八尋 英二¹⁾、阿部 智美¹⁾、川内 絵未¹⁾、清水 知彦¹⁾、今泉 聡¹⁾、安東 勢津子²⁾、三浦 伸一郎¹⁾、朔 啓二郎¹⁾

1) 福岡大学 医学部 心臓・血管内科学、2) 同 理学部 化学科

12:10～13:00 昼食休憩・日本循環薬理学会幹事会

13:00～13:48 一般演題

A 会場 (メディカルホール)

座長：石井 邦明 (山形大学)
今井 由美子 (秋田大学)

A-06 α_1 アドレナリン受容体刺激による KCNQ1 インターナリゼーション機構の解明

○倉上 和也、野呂田 郁夫、呉 明華、永澤 悦伸、小原 祐太郎、石井 邦明

山形大学 医学部 薬理学講座

A-07 ジアシルグリセロールキナーゼの心機能調節における役割

○植木 桂一郎、齊藤 真也、石川 智久

静岡県立大学 薬学部 薬理学講座

A-08 ACE2 を介した Apelin 系とアンジオテンシン系の相互作用

○久場 敬司¹⁾、佐藤 輝紀¹⁾²⁾、鈴木 享¹⁾、門脇 歩美¹⁾、木村 彰方³⁾、伊藤 宏²⁾、今井 由美子¹⁾

1) 秋田大学大学院 医学系研究科 情報制御学・実験治療学講座、

2) 同 循環器内科学・呼吸器内科学講座、3) 東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子病態分野

A-09 心筋トロポニン T 突然変異による遺伝性拡張型心筋症モデルマウスに対するピモベンダンの治療効果

○野中 美希、森本 幸生、早水 憲吾、笹栗 俊之

九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学分野

13:00～13:36 一般演題

B 会場 (多目的室)

座長：乾 誠 (山口大学)
岡村 富夫 (滋賀医科大学)

B-13 NO-sGC-cGMP 経路を介する血管弛緩反応に及ぼすスーパーオキシドの影響

○田和 正志、下里 貴、岩崎 広高、今村 武史、岡村 富夫

滋賀医科大学 薬理学講座

B-14 SEK-1005による血管内皮細胞の遊走及び管腔形成促進効果

○酒井 大樹¹⁾、中島 京¹⁾、岩田 博夫²⁾、乾 誠¹⁾

1) 山口大学大学院 医学系研究科 分子薬理学、2) 京都大学 再生医学研究所 組織修復材料学分野

B-15 新規アポ蛋白 A-I 模倣ペプチド(FAMP)の多面的効果

— 抗炎症・内皮管腔形成作用

○末松 保憲、三浦 伸一郎、松尾 佳野、清水 知彦、高田 耕平、今泉 聡、
八尋 英二、上原 吉就、朔 啓二郎

福岡大学 心臓・血管内科学講座

13:40～14:16

一般演題

B会場(多目的室)

座長：岩本 隆宏(福岡大学)
石川 智久(静岡県立大学)

B-16 末梢循環障害における TRPC6の役割

○富田 拓郎¹⁾、角田 将朗¹⁾、島内 司¹⁾、喜多 紗斗美³⁾、岩本 隆宏³⁾、
西田 基宏²⁾

1) 九州大学大学院 薬学研究院 創薬育薬産学官連携分野、
2) 岡崎総合バイオサイエンスセンター生理学研究所 心循環シグナル研究部門、
3) 福岡大学 医学部 薬理学教室

B-17 $\alpha 1$ アドレナリン受容体を介した冷却による皮膚血管収縮応答性増強 メカニズムの解析

○石田 裕丈、菱沼 瑛多、北川 智章、斉藤 真也、石川 智久

静岡県立大学 薬学部 薬理学教室

B-18 ALDH2 遺伝子多型がニトログリセリンの単回および 長期投与効果に及ぼす影響

○吉原 達也¹⁾、白石 富美恵¹⁾、有馬 久富²⁾、高橋 富美³⁾、池松 秀之⁴⁾、
笹栗 俊之¹⁾

1) 九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学分野、2) The George Institute、
3) 九州大学大学院 医学研究院 医学教育学部門、
4) 九州大学先端医療イノベーションセンター臨床試験部門

13:50～14:38

一般演題

A会場(メディカルホール)

座長：服部 裕一(富山大学)
田中 利男(三重大学)

A-10 心筋梗塞時における BLT1 の役割解明

○西原 弘朗、仲矢 道雄、渡 健治、黒瀬 等

九州大学大学院 薬学府 薬効安全性学

A-11 敗血症性心機能不全における MMP-9 を介した心臓線維芽細胞の役割： ONO-4847 の効果

○坂田 公正¹⁾²⁾、今泉 貴博¹⁾、高階 道徳¹⁾、富田 賢吾¹⁾、芳村 直樹²⁾、
服部 裕一¹⁾

1) 富山大学大学院医学薬学研究部 分子医科薬理学講座、2) 同 呼吸循環総合外科学

A-12 実験に有用な自然発症急性心筋梗塞モデルの開発

○筒井 正人¹⁾、内田 太郎¹⁾、古野 由美²⁾、谷本 昭英³⁾、豊平 由美子⁴⁾、
喜名 美香¹⁾、久保田 陽秋¹⁾、坂梨 まゆ子¹⁾、松崎 俊博¹⁾、野口 克彦¹⁾、
仲宗根 淳子¹⁾、下川 宏明⁵⁾、柳原 延章⁴⁾、田村 雅仁²⁾、尾辻 豊²⁾

1) 琉球大学大学院 医学研究科 薬理学、2) 産業医科大学 医学部 第二内科学、
3) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 病理学、4) 産業医科大学 医学部 薬理学、
5) 東北大学大学院 医学系研究科 循環器内科学

A-13 僧帽弁閉鎖不全症モデルゼブラフィッシュを用いた 新規心不全治療標的遺伝子 ECI2 の発見

○島田 康人¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾、臧 黎清¹⁾、有吉 美稚子¹⁾、梅本 紀子¹⁾²⁾、
西村 有平¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾

1) 三重大学大学院 医学系研究科 薬理ゲノミクス分野、2) 同 システムズ薬理学分野、
3) 三重大学 メディカルゼブラフィッシュ研究センター、
4) 同 生命科学研究支援センター バイオインフォマティクス部門、
5) 同 新産業創成拠点オミックス医学研究室

14:50~15:38

YIA 演題

A 会場(メディカルホール)

座長：飯野 正光(東京大学)
三輪 聡一(北海道大学)

YIA-01 心筋梗塞後の心不全に対する DPP-4 阻害薬の作用機序の解明

○久保田 暁彦¹⁾、高野 博之²⁾、長谷川 洋¹⁾、小原 由香¹⁾、王海秀²⁾、
長嶺 亜香利²⁾、小野 綾子²⁾、廣瀬 雅教¹⁾、稲川 知子²⁾、田所 裕之³⁾、
小林 欣夫¹⁾

1) 千葉大学大学院 医学研究院 循環器内科学、2) 同 薬学研究院 分子心血管薬理学、
3) 東海大学 開発工学部 医用生体工学科

YIA-02 心筋小胞体 sigma-1 受容体によるリアノジン受容体の機能調節

○田頭 秀章、福永 浩司

東北大学大学院 薬学研究科 薬理学分野

YIA-03 カゼインキナーゼ2による心筋 Ca_v1.2L 型 Ca²⁺ チャネルの 基礎活性制御の分子機構の解析

○柏原 俊英、中田 勉、山田 充彦

信州大学 医学部 分子薬理学講座

YIA-04 The role of RGS4 in partial agonism of the m2 muscarinic receptor-activated K⁺ currents

○陳 以珊、古谷 和春、稲野 厚、倉智 嘉久
大阪大学大学院 医学系研究科 分子・細胞薬理学

15:45~16:45

YIA 演題

A会場(メディカルホール)

座長：吉栖 正典(奈良県立医科大学)
今泉 祐治(名古屋市立大学)

YIA-05 Prostaglandin E₂による血管透過性制御機構の解明

○大森 啓介¹⁾、貴田 大樹¹⁾、堀 正敏¹⁾、尾崎 博¹⁾、村田 幸久¹⁾²⁾
1) 東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室、2) 同 放射線動物科学研究室

YIA-06 脳血管内皮細胞における Ca²⁺ release-activated Ca²⁺ channel を介した細胞周期制御機構の解明

○鬼頭 宏彰¹⁾、山村 寿男¹⁾、鈴木 良明¹⁾、大矢 進¹⁾²⁾、浅井 清文³⁾、今泉 祐治¹⁾
1) 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 細胞分子薬効解析学、2) 京都薬科大学 薬理学、3) 名古屋市立大学大学院 医学研究科 分子神経生物

YIA-07 酸化 LDL 阻害分子 Del-1 の過剰発現は、マウス血管壁脂質沈着を抑制する

○垣野 明美、中野 厚史、藤田 佳子、沢村 達也
国立循環器病研究センター 研究所血管生理学部

YIA-08 プロスタグランジン I₂ 受容体アゴニストの連用に伴う血小板機能抑制作用の減弱はトロンボキサン A₂ 合成酵素阻害薬の併用により回避できる

○柏木 仁¹⁾、結城 幸一¹⁾、小島 史章¹⁾、桑井 志麻¹⁾、酒井 芳紀²⁾、成宮 周³⁾、牛首 文隆¹⁾
1) 旭川医科大学 医学部 薬理学講座、2) 小野薬品工業株式会社 研究本部、3) 京都大学大学院 医学研究科 神経細胞薬理学教室

YIA-09 トランスニトロシル化反応を介した TRPA1 チャンネル選択的な活性化

○香西 大輔¹⁾、樺澤 洋治²⁾、Maximilian Ebert¹⁾、清中 茂樹¹⁾³⁾、Firman²⁾、尾谷 優子²⁾、沼田 朋大¹⁾³⁾、高橋 重成¹⁾、森 泰生¹⁾³⁾、大和田 智彦²⁾
1) 京都大学大学院 工学研究科、2) 東京大学大学院 薬学研究科、3) 京都大学大学院 地球環境学

16:50～17:50 **特別講演**

A会場(メディカルホール)

座長：井上 隆司(福岡大学)

[GSK-3と創薬 ーがん、心不全、骨疾患の新規治療法を探るー]

笹栗 俊之(九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学分野)

17:50～18:15

A会場(メディカルホール)

① YIA 優秀賞発表・授賞式

② 日本循環薬理学会 会長挨拶

会 長：岡村 富夫(滋賀医科大学 薬理学講座)

③ 第24回日本循環薬理学会 当番幹事挨拶

当番幹事：石井 邦明(山形大学 医学部 薬理学講座)

④ 第23回日本循環薬理学会 閉会挨拶

当番幹事：井上 隆司

18:30～20:30 **懇親会** スカ이라ウンジ(福岡大学文系センター16F)

特別講演

シンポジウム

GSK-3 と創薬 —がん、心不全、骨疾患の新規治療法を探る—

笹栗 俊之

九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学分野

グリコーゲン合成酵素キナーゼ(GSK)-3は、グリコーゲン合成酵素(GS)をリン酸化して抑制する酵素として発見されたが、今では、細胞や組織の増殖、分化、発生、発達など、多くの生体機能に関わることが知られている。GSK-3には2つのアイソザイム(α と β)があるが、相同性が高く、酵素学的性質はほとんど変わらない。しかし、GSK-3 α ホモ欠損は繁殖できるが、GSK-3 β ホモ欠損は胎性致死なので、機能は異なるらしい。GSK-3の活性は休止細胞で高く、増殖因子やサイトカインの刺激により、 α ではSer²¹、 β ではSer⁹がリン酸化され、不活性化される。基質蛋白は多く、GS以外、タウ蛋白、アミロイド前駆体蛋白、 β -カテニン、サイクリンD1、NFAT、AP-1、CREBなどがよく知られる。このため、GSK-3とその周辺に作用する薬物は、様々な疾患の治療に使える可能性がある。

我々は、GSK-3とその周辺を標的とする薬物を、がんや心不全、骨疾患に応用できないかと研究を行ってきた。本講演ではその歩みを紹介し、将来の可能性について述べたい。

がん治療薬の開発は可能か

このような研究を始めた契機は、細胞性粘菌分化誘導因子(DIF)の血管平滑筋増殖への作用を調べたことである。DIFは、サイクリンD1の発現を強力に抑制し、細胞周期をG1期で停止させたが、細胞を殺さず、培地から除けば細胞は増殖を完全に再開できた。このような物質は大変珍しかったので、深い興味を抱いた。その後、DIFを基原とすればユニークな抗がん薬がつかれるのではないかと考え、主たる研究対象をがんに移した。

種々のがん細胞で、DIFはGSK-3 β の脱リン酸化(活性化)を促した。GSK-3 β はWnt/ β -カテニン系の主要構成因子であり、 β -カテニンをリン酸化して分解を促し、この系の活性を調節している。増殖因子やWntの刺激はGSK-3 β を抑制し、これにより β -カテニンが集積して核へ移行し、TCFと共同でサイクリンD1やc-Mycなど数多くの遺伝子の転写を促す。しかし、DIFが存在するとGSK-3 β の抑制が解除され、Wnt/ β -カテニン系は不活性化される。また、GSK-3 β はサイクリンD1を直接リン酸化して分解を促す。さらに、DIFは、 β -カテニンとは無関係にTCF7L2の誘導を

阻害するため、Wnt/ β -カテニン系が恒常的に活性化されているがんの増殖も強力に抑制する。がんモデル動物でも、Wnt/ β -カテニン系の変異の有無にかかわらず、DIF は抗がん作用を示した。

非ステロイド性抗炎症薬も Wnt/ β -カテニン系を阻害し、アスピリンやセレコキシブによる大腸がん抑制にこの機序が関与する可能性がある。しかし、Wnt/ β -カテニン系を選択的に阻害する医薬品はまだないため、DIF を基原として、まったく新しい抗がん剤を開発できる可能性がある。

心肥大シグナルと GSK-3

がん以外で、GSK-3 活性化が治療につながる可能性があるのは、心不全である。心肥大に関与する因子として、Akt や GSK-3 の下流に位置する mTOR、 β -カテニン、NFAT などがよく知られている。増殖因子や圧負荷等の刺激で GSK-3 は抑制され、心筋細胞は肥大する。したがって、GSK-3 の活性を亢進させる薬物は心肥大を抑制する可能性がある。

セレコキシブは、心筋の Akt 活性を抑制し、その結果 GSK-3 β を活性化した。そこで、重症心不全を呈する拡張型心筋症モデルマウスを用いて、セレコキシブとジメチルセレコキシブ (COX-2 阻害作用のない誘導体) の効果を調べると、どちらも心肥大と線維化を抑制し、心機能と生命予後を有意に改善することがわかった。

現在、高血圧性心肥大モデルで、これら薬物の効果を調べている。

GSK-3 阻害薬は骨再生を促す

骨芽細胞の分化に Wnt/ β -カテニン系が大きな役割を果たすことはよく知られている。 β -カテニンを介してサイクリン D1、c-Myc、ALP 等の発現が亢進し、骨芽細胞の分化を促す。したがって、GSK-3 阻害薬は骨形成を促す可能性がある。しかし、GSK-3 阻害薬は、 β -カテニンや NFAT を介して破骨細胞の分化も促す可能性があり、最終的な効果は明らかではない。ただ、リチウム服用者は骨量が増すこと、セレコキシブで骨折が増えることなど、ある程度の臨床的示唆があった。

このため、我々は、GSK-3 阻害薬が骨芽細胞と破骨細胞の分化に及ぼす影響を調べるとともに、骨欠損部の再生をみる動物実験を行った。その結果、GSK-3 阻害薬 (リチウムと SB216763) は骨芽細胞の分化を促したが、破骨細胞の分化は抑制した。また、骨欠損部位へのリチウムの局所投与は骨再生を有意に促した。

現在、リチウム局所投与による骨再生促進の可能性を、歯科インプラントを埋入する患者で調べている。

miRNA と動脈硬化・心不全

○尾野 亘¹⁾、堀江 貴裕¹⁾、馬場 理¹⁾、
桑原 康秀¹⁾、北 徹²⁾、木村 剛¹⁾

1) 京都大学大学院 医学研究科 循環器内科、

2) 神戸市立医療センター 中央市民病院

microRNA (miRNA ; miR) は 21 から 25 塩基の noncoding RNA であり、進化の過程を遡ると、カイメン (sponge) からその存在が知られている。miRNA の数は生物の複雑さと共に増加し、ヒトゲノムには 2,500 個以上の miRNA が存在するとみられ、発生・分化のみならず、基本的な生命現象の多くをつかさどることが明らかとなってきた。ほとんどの miRNA には、合成から機能を発揮する経路に至るまで、共通のメカニズムがある。miRNA の主な役割は蛋白翻訳の抑制と考えられており、翻訳開始の抑制、mRNA の脱アデニル化、標的遺伝子をリボゾームから P-body に隔離する、などの機序が提唱されている。

脂質と miRNA の関わりについては、すでに 2003 年に *Drosophila* において miR-14 が脂質代謝に重要であることが報告されている。また、2006 年には、マウスにおいて miR-122 がコレステロールと脂肪酸代謝の重要な調節因子であることが明らかとなった。HDL コレステロール (HDL-C) 調節については、2010 年に相次いで miR-33 の働きが報告され、我々の作成した miR-33 欠損マウスにおいて、その生体内での役割が証明された。さらに、動脈硬化に対する働きを検証する目的で、この miR-33 欠損マウスとマウスの動脈硬化モデルである *Apoe* 欠損マウスとを交配した。このマウスに 6 週齢から 0.15% のコレステロール含有食を 16 週間摂取させ、22 週齢において動脈硬化巣を検討した。この結果、コレステロール含有食負荷 miR-33 *Apoe* ダブルノックアウトマウス (miR-33^{-/-} *Apoe*^{-/-}) においてはプラークのサイズと脂質蓄積量、CD68 陽性細胞数、CD3 陽性細胞数、VCAM-1 発現面積、iNOS 陽性面積が低下した。

動脈硬化は虚血性心疾患から心不全に至る根本の病態であるが、その一方で、脂質やエネルギー代謝調節は生命の根本的な機能であるため、こうした機能調節に関わる miRNA が心不全を含む多くの病気の進展に深く関わっていることは想像に難くない。

miRNA は心血管疾患研究においては比較的新しいプレーヤーであるが、miRNA は、遺伝子の 50% 以上を制御しているとの報告もあり、もはやその存在なしに生命現象を語ることはできない。また、miRNA はもともと生体内において複数の遺伝子を標的にして、その発現レベルを調節するファインチューナー的な役割を担っている。疾患は複

一般演題

過分極誘発陽イオンチャネル(HCN2)の潜在的な催不整脈性

○大下 健輔¹⁾²⁾、伊藤 政之¹⁾、井形 幸代¹⁾、栞原 佳宏³⁾、桑原 宏一郎³⁾、牛島 一男²⁾、鷹野 誠¹⁾

1) 久留米大学 生理学講座 統合自律機能部門、2) 同 麻酔学講座、
3) 京都大学大学院 医学研究科 循環器内科

【背景】 過分極誘発陽イオンチャネル(HCN)は成人の心臓では刺激伝導系にのみ存在するが、胎児では心室筋にも存在する。しかし心肥大、心不全では心室筋にHCN2をはじめとする胎児型チャネルが再発現し、不整脈の原因となる可能性が示唆されている。そこで我々は α myosin heavy chain promoter を使って心臓特異的にHCN2を過剰発現したトランスジェニックマウス(HCN2-Tg)を作成し、催不整脈性の有無を検証した。

【方法・結果】 HCN2-Tgの心室筋をコラゲナーゼ処理により単離し、whole cell patch clamp法を用いて活動電位、膜電流を記録した。生理的条件下ではHCN2-Tg心室筋細胞に異常自動能は認めなかった。しかし $0.3\mu\text{M}$ isoproterenol (iso)を投与したところ、すべてのHCN2-Tgで静止膜電位(RMP)の脱分極を認め、77%の細胞に異常自動能が出現した。自動能が発生しなかったHCN2-Tgでも、野生型マウス(WT)の誘発活動電位波形と比較して、後期再分極相の有意な延長を認めた。この成因を検討するために再分極相における $-dV/dt$ を測定したところ、HCN2-TgとWTとで $-dV/dt$ の値はHCN2電流の反転電位(-35 mV)付近で逆転する事がわかった。さらにHCN2をCHO細胞に発現させ、HCN2-Tgで記録した活動電位波形を用いて、action potential clampを行った結果、活動電位の全ての相でHCN2のテール電流が流れており、背景電流として機能することが示された。これらの所見より、HCN2は活動電位の再分極相においても活性化され続けることによって、再分極予備能を減少させることが明らかになった。

次に細胞外液の K^+ 濃度を 3mM に下げ、RMPを過分極させることによりHCN2を活性化することを試みた。その結果、HCN2-TgのRMPはWTよりも有意に脱分極していることが判明した。HCN blockerであるivabradineを投与すると、HCN2-TgのRMPは過分極し、WTのRMPとの差が消失した。この条件下では57%の細胞に異常自動能が発生した。

【結論】 HCN2-Tgの心室筋では、交感神経の過剰な刺激によってHCN2の活性化曲線のシフトが生じた場合や、低 K^+ 血症によってRMPが過分極した場合には、HCN2が持続的に活性化される。そのため異常自動能が発生したり、再分極予備能が低下したりするために、WTよりも催不整脈性が上昇しうると結論した。

ベプリジルの Kir2.1 チャンネルおよび hERG チャンネルに対する 長期作用

○高成 広起¹⁾²⁾、Marien Houtman²⁾、Rosanne Varkevisser²⁾、
Marc Vos²⁾、Marcel van der Heyden²⁾、小野 克重¹⁾

1) 大分大学 医学部 病態生理学講座、

2) Department of Medical Physiology, University Medical Center Utrecht

【背景】 ベプリジルは、短期的に心筋細胞の活動電位を形成する Na⁺ チャンネル、Ca²⁺ チャンネル、および各種 K⁺ チャンネルを阻害するマルチチャンネル遮断薬である。一方、長期的には Na⁺ チャンネルや Kv1.5 チャンネルの蛋白発現を増やし、電流密度を増加させることが知られている。本研究では、心筋細胞の膜電位再分極に関わる外向き電流 K⁺ チャンネルのうち、Kir2.1 チャンネルおよび hERG チャンネルに対するベプリジルの長期効果を検証した。

【方法】 Kir2.1 チャンネルおよび hERG チャンネルを定常的に発現させた HEK293 細胞 (KwGF 細胞および HEK-hERG 細胞) を作成して実験に用いた。ベプリジルは臨床血中濃度域を含む 0.1 ~ 10 μM で用い、1 ~ 24 時間の範囲で経時的な効果を検証した。それぞれの細胞におけるチャンネル蛋白の発現はウェスタンブロット法で確認し、細胞内におけるチャンネル蛋白の分布は免疫蛍光染色法で検討した。KwGF 細胞をベプリジル 3 μM を含む培養液で 24 時間培養し、Kir2.1 チャンネル電流をパッチクランプ法で測定してコントロールの細胞と電流密度を比較した。

【結果】 ベプリジルは作用 4 時間の時点で濃度依存性に Kir2.1 チャンネルおよび hERG チャンネルの蛋白発現を増加させた (それぞれ ~ 80%、~ 60%)。1 μM のベプリジルによって、Kir2.1 チャンネルの発現は時間依存性に増加した (~ 80%)。一方、hERG チャンネルは、ベプリジルの作用 4 時間の時点では未成熟 hERG が増え (~ 40%)、24 時間のベプリジルの作用で成熟 hERG の発現が増加した (~ 60%)。蛍光免疫染色法を用いた解析により、ベプリジルによって Kir2.1 チャンネル蛋白の細胞内への集積が認められたが、細胞膜上の発現に明らかな変化は認めなかった。hERG チャンネルはベプリジルの長期作用によって細胞内の分布に大きな変化を来さなかった。ベプリジル 3 μM を含む培養液で 24 時間培養した細胞より測定した Kir2.1 チャンネル電流密度は、ベプリジル非存在下に培養された細胞と同一であった。

【結論】 ベプリジルは長期的 (24 時間作用) に Kir2.1 チャンネルおよび hERG チャンネルの蛋白発現を増加させたが、Kir2.1 チャンネル電流は長期作用によって影響を受けなかった。マルチチャンネル遮断薬であるベプリジルの長期的なイオンチャンネル発現増加作用は、ベプリジルの有する臨床上の長期作用の機序に関わる可能性が示唆される。

YIA 演題

○久保田 暁彦¹⁾、高野 博之²⁾、長谷川 洋¹⁾、小原 由香¹⁾、王海秀²⁾、
長嶺 亜香利²⁾、小野 綾子²⁾、廣瀬 雅教¹⁾、稲川 知子²⁾、田所 裕之³⁾、
小林 欣夫¹⁾

1) 千葉大学大学院 医学研究院 循環器内科学、2) 同 薬学研究院 分子心血管薬理学、
3) 東海大学 開発工学部 医用生体工学科

【目的】 近年、Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) アナログや Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬が開発され、糖尿病治療薬として実臨床で広く使用されている。GLP-1 受容体は膵臓以外にも心臓を始め様々な臓器に発現しており、GLP-1 が虚血心における心筋保護作用を有するとの報告がある。DPP-4 は GLP-1 以外にも多くのホルモンやケモカインを切断する酵素として知られ、DPP-4 阻害薬は多様な臓器保護作用を有することが報告されている。しかし、DPP-4 阻害薬の心不全に対する効果と作用機序についてはまだ解明されていない。そこで本研究の目的は心筋梗塞後の心不全において、DPP-4 阻害薬が心保護効果をもつことを明らかにし、その詳細なメカニズムについて解明することである。

【方法】 8週齢の C57BL/6 マウスの左冠動脈を結紮して、心筋梗塞を作製した後、無治療群 (Control 群) と DPP-4 阻害薬 (MK-626、3mg/kg/日) 投与群 (DPP-4i 群) の2群に無作為に割り付けた。DPP-4 阻害薬は心筋梗塞後から連続5日間投与した。心筋梗塞作製後5日目に心エコーで心機能を評価し、心筋梗塞サイズ、血管数、心筋虚血について病理学的評価を行った。心筋梗塞作製後3日目に DPP-4 活性を測定した。Stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)、GLP-1 の血中濃度は ELISA により測定した。DPP-4 遺伝子欠損マウス (DPP-4 (-/-) 群) に心筋梗塞を作製し、同様の評価を行った。また、培養ラット新生児心筋細胞を用いて、DPP-4 発現や低酸素状況下での DPP-4 阻害薬の心筋細胞保護効果について TUNEL 染色を用いて評価した。

【結果】 心筋梗塞後の心機能低下は DPP-4i 群や DPP-4 (-/-) 群で有意に抑制された (左室内径短縮率: Sham 群; $46.1 \pm 0.4\%$ 、Control 群; $10.2 \pm 0.5\%$ 、DPP-4i 群; $14.0 \pm 0.4\%$ 、DPP-4 (-/-) 群; $14.7 \pm 1.1\%$ 、 $P < 0.05$)。また、DPP-4i 群や DPP-4 (-/-) 群では心筋梗塞サイズも縮小した。DPP-4 阻害薬は心筋細胞あたりの血管内皮細胞数を増加させ、心筋虚血領域のサイズを縮小した。血清中の DPP-4 活性は Sham 群に比べて Control 群で上昇し、DPP-4i 群で有意に低下した。また、DPP-4 の基質で心保護作用を有する SDF-1 は心筋梗塞後3日目で、Control 群に比べて DPP-4i 群で有意に増加した。そして、DPP-4 阻害薬の心保護効果は CXCR4 (SDF-1 受容体) のアンタゴニスト (AMD3100) を用いることで打ち消された。一方、DPP-4 の基質である GLP-1 の血清濃度は、DPP-4i 群においても文献で心保護作用が報告されている濃度より大幅に低く、DPP-4 の心保護効果は GLP-1 によるものではないと考えられた。また、in vitro の実験で、DPP-4 阻害薬は低酸素によって引き起こされる心筋細胞のアポトーシスを有意に抑制した。

【結論】 DPP-4 阻害薬は SDF-1/CXCR4 の系を介したシグナル経路の活性化により、心筋細胞死を抑制し、血管新生を促進して心筋梗塞後の心不全を抑制する可能性が示唆された。

第23回日本循環薬理学会 口演要旨集

当番幹事：井上 隆司

福岡大学医学部生理学教室

事務局：福岡大学医学部生理学教室

〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1

TEL：092-801-1011（内線3225） FAX：092-865-6032

e-mail：njy2013-office@umin.org

出版： 株式会社セカンド
学会リポート <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



第23回 日本循環薬理学会 事務局



福岡大学医学部生理学教室

〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1

TEL: 092-801-1011 (内線3225)

FAX: 092-865-6032

E-mail: njy2013-office@umin.org