

第24回 The 24th Annual Meeting of  
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

# 日本循環薬理学会

口演要旨集

会期 2014年12月5日(金)

会場 山形テルサ(山形市)

当番幹事 石井 邦明 山形大学医学部 薬理学講座

協賛 ● 公益社団法人 日本薬理学会

後援 ● 山形県、山形県医師会

—これからの循環薬理学を考える—



第24回 The 24th Annual Meeting of  
Japanese Association of Cardiovascular Pharmacology

# 日本循環薬理学会

---

口 演 要 旨 集

---

—これからの循環薬理学を考える—

会 期 2014年 12月 5日 金

会 場 山形テルサ

当番幹事 石井 邦明  
山形大学医学部薬理学講座

- 協賛：公益社団法人 日本薬理学会
- 後援：山形県、山形県医師会

---

第24回 日本循環薬理学会事務局  
山形大学医学部薬理学講座  
〒990-9585 山形県山形市飯田西2-2-2  
TEL: 023-628-5234 FAX: 023-628-5235  
E-mail: njy2014-office@umin.org

# 交通アクセス

## 全国から山形への交通案内

学会会場である山形テルサの最寄り駅は、JR 山形駅です。

全国から山形市への交通経路は、下図の通りです。

### □交通アクセス経路詳細【到着地：山形市】

JR	東京駅	山形新幹線	最短 2時間30分	山形駅					
	仙台駅	仙山線	最短 1時間7分						
航空機 山形空港発着	羽田空港	1時間	山形空港	山形空港シャトル(バス)	35分	山形市内			
	大阪伊丹空港	1時間20分							
	名古屋小牧空港	1時間5分							
航空機 仙台空港発着	新千歳空港	1時間10分	仙台空港	仙台空港 アクセス 鉄道快速	17分	仙台駅	JR	1時間7分	山形駅
	成田空港	55分					高速バス	1時間	
	小松空港	1時間							
	中部国際空港	1時間10分							
	大阪伊丹空港	1時間10分							
	関西国際空港	1時間10分							
	広島空港	1時間20分							
	福岡空港	1時間40分							
	那覇空港	2時間30分							
高速バス	仙台駅	直行	1時間	山形駅					
	東京	直行(夜行)	5時間30分						
	大阪	直行(夜行)	11時間40分						

(一般財団法人 山形コンベンションビューロー ご提供)

### 〈山形新幹線利用〉

山形新幹線は、1時間に1本程度運行されています。

### 〈航空機(山形空港利用)〉

東京、名古屋、大阪方面から空路(山形空港利用)でお越しの場合は、

東京(羽田)→山形空港便(JAL)は、全2便(朝・夕)

名古屋(小牧)→山形空港便(FDA、JALコードシェア)は、全1便(昼)

大阪(伊丹)→山形空港便(JAL)は、全3便(朝・昼・夕)

が運航されています(2014年10月現在)。

山形空港から山形駅へのアクセスバスは、各便到着15分後の発車です。詳しくは、山形空港ホームページをご確認ください。

山形空港から電車で山形駅にお越しの場合、最寄り駅は、JR さくらんぼ東根駅です。

#### 〈仙台空港・JR 仙台駅利用の場合〉

仙台空港発着の航空機または仙台駅発着の JR 線をご利用の場合、JR 仙山線または高速バスがご利用いただけます。

JR 仙山線は、1時間に1本程度運行されています。

仙台駅発山形駅行き的高速バス(山交バス、宮城交通共同運行)は、西口の青葉通りに面した高速バス乗り場(エデン仙台という施設の前)から、1時間に3-8本(時間帯によって異なります)運行されています。予約不要です。

#### 山形駅から山形テルサ

学会会場の山形テルサは、山形駅西口を出て、徒歩3分です(〈山形駅周辺地図〉を参照)。

#### 山形テルサからホテルメトロポリタン山形

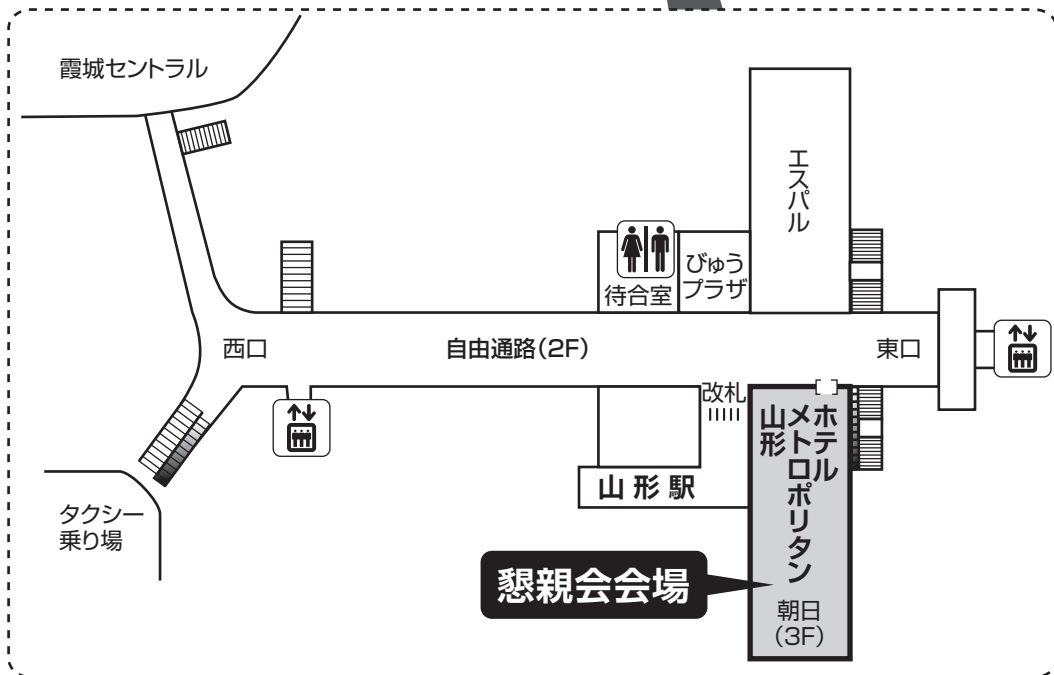
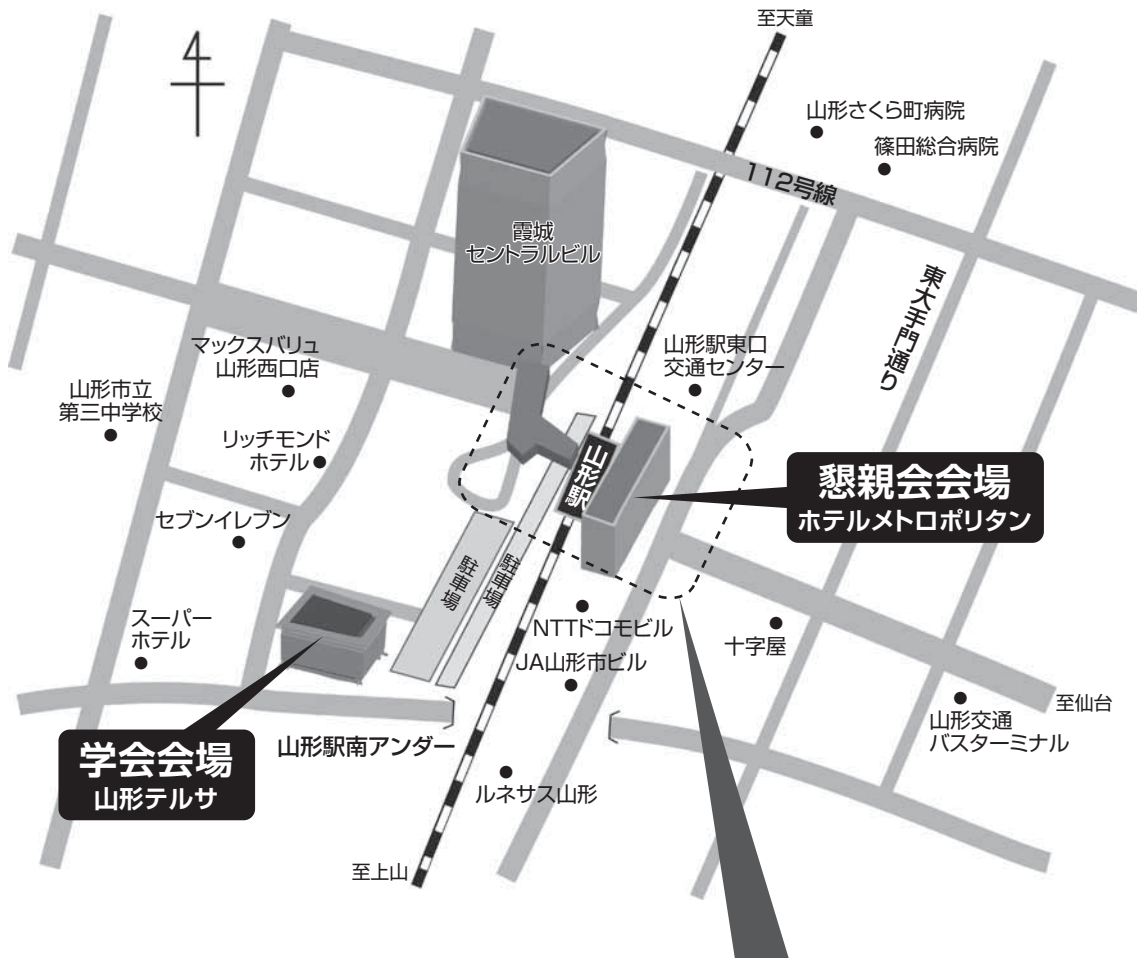
懇親会会場のホテルメトロポリタン山形は、山形駅に隣接しており、駅自由通路からホテル2階に入場することができます。山形テルサからホテルメトロポリタン山形までは、徒歩5分です(〈山形駅周辺地図〉を参照)。

#### お車でお越しの場合

お車でお越しの場合は、山形自動車道、山形蔵王インターチェンジを降りて、県庁・山形駅方面(駅前通り)に進んで下さい。山形テルサは、駅西側になります。『山形駅南アンダー』をご利用いただくのが便利です(〈山形駅周辺地図〉を参照)。

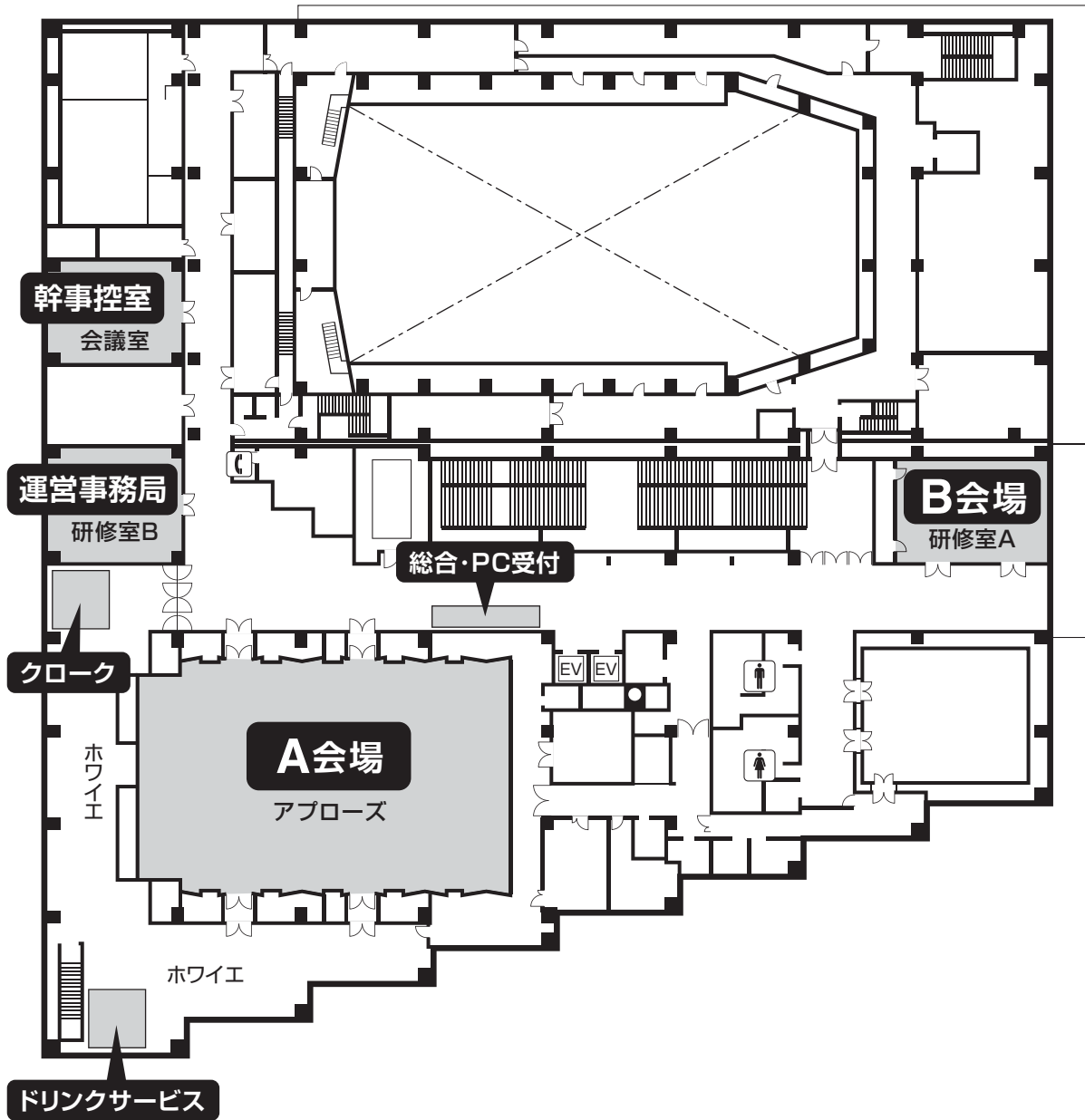
駐車場は、山形テルサ隣「山形西花笠パーキング」が、一日最大1,000円でご利用になれます。

# 山形駅周辺地図



# 会場案内図

## 3F 山形テルサ





# 日 程 表

A 会場 アプローズ		B 会場 研修室A	
8:15	8:15～ 受付開始		
9:00	8:55～9:00 当番幹事開会挨拶		
	9:00～10:00 一般演題1 A-01 - A-05 座長：飯野 正光(東京大学) 赤羽 悟美(東邦大学)	9:00～10:00 一般演題2 B-01 - B-05 座長：今井 由美子(秋田大学) 中田 徹男(京都薬科大学)	
10:00	10:10～12:10 シンポジウム S-01 - S-04 循環薬理研究のニューフロンティア オーガナイザー：久場 敬司(秋田大学)	10:05～11:05 一般演題3 B-06 - B-10 座長：岡村 富夫(滋賀医科大学) 筒井 正人(琉球大学)	
11:00		11:10～12:10 一般演題4 B-11 - B-15 座長：服部 裕一(富山大学) 渡邊 泰秀(浜松医科大学)	
12:00	12:10～13:10 昼食休憩・日本循環薬理学会幹事会		
13:00	13:10～14:22 一般演題5 A-06 - A-11 座長：山田 充彦(信州大学) 中野 大介(香川大学)	13:10～14:22 一般演題6 B-16 - B-21 座長：玉置 俊晃(徳島大学) 山村 寿男(名古屋市立大学)	
14:00	14:30～15:20 YIA 演題1 YIA-01 - YIA-04 座長：古川 哲史(東京医科歯科大学) 吉栖 正典(奈良県立医科大学)		
15:00	15:25～16:15 YIA 演題2 YIA-05 - YIA-08 座長：三輪 聡一(北海道大学) 西田 基宏(岡崎統合バイオサイエンスセンター)		
16:00	16:35～17:35 特別講演 山形県コホート研究で分かったこと 座長：石井 邦明(山形大学) 講師：久保田 功(山形大学)		
17:00	17:35～18:00 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		
18:00	18:30～ 懇親会 会場：ホテルメトロポリタン山形(3階 朝日)		

# プログラム

8:55~9:00 第24回日本循環薬理学会 開会挨拶 当番幹事：石井 邦明 A会場(アブローズ)

9:00~10:00 一般演題1 A会場(アブローズ)

座長：飯野 正光(東京大学)  
赤羽 悟美(東邦大学)

## A-01 心筋L型Ca<sup>2+</sup>チャネルの細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナルクロストークを介した制御機構

○赤羽 悟美、伊藤 雅方、杉本 結衣、関 由成  
東邦大学 医学部 生理学講座 統合生理学分野

## A-02 マウス門脈平滑筋細胞に機能発現するCa<sup>2+</sup>活性化Cl<sup>-</sup>チャネルTMEM16A

○山村 寿男、大城 隼也、近藤 るびい、佐伯 尚紀、鈴木 良明、今泉 祐治  
名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野

## A-03 低/中コンダクタンスCa<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>チャネル開口薬DCEBIOはC2C12細胞の筋分化を促進する

○坂本 多穂、田中 翔子、木村 純子  
福島県立医科大学 医学部 薬理学講座

## A-04 心筋型リアノジン受容体(RyR2)不整脈原性変異のCa<sup>2+</sup>動態とCICR活性に対する効果

○呉林 なごみ<sup>1)</sup>、村山 尚<sup>1)</sup>、太田 亮作<sup>2)</sup>、山下 富義<sup>2)</sup>、鈴木 純二<sup>3)</sup>、  
金丸 和典<sup>3)</sup>、飯野 正光<sup>3)</sup>、櫻井 隆<sup>1)</sup>  
1) 順天堂大学 医学部 薬理学講座、2) 京都大学大学院薬学研究科 薬品動態制御学分野、  
3) 東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学教室

## A-05 血管平滑筋におけるmitofusinのカルシウムマイクロドメイン形成への関与

○川崎 桂輔、鈴木 良明、山村 寿男、今泉 祐治  
名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学

9:00~10:00 一般演題2 B会場(研修室A)

座長：今井 由美子(秋田大学)  
中田 徹男(京都薬科大学)

## B-01 エンドセリン-1によって誘発されるPDGF受容体のトランス活性化を介したERK1/2のリン酸化機構

○堀之内 孝広、星 暁壮、原田 拓弥、Karki Sarita、東 恒仁、寺田 晃士、  
Nepal Prabha、堀口 美香、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-02** ヒト血管内皮細胞における GRK2 および  $\beta$ -arrestin2 の  
高血糖誘発性 ROS 産生への寄与  
○水野 夏実<sup>1)</sup>、坂田 公正<sup>1)2)</sup>、服部 裕一<sup>1)</sup>  
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 医学薬学教育部 呼吸循環総合外科
- B-03** HMG-CoA 還元酵素阻害薬 pitavastatin の podocyte 保護効果と  
BMP-7 の関与及びその機序について  
○大東 誠、中田 徹男、小原 幸、鳥羽 裕恵  
京都薬科大学 病態薬科学系 臨床薬理学分野
- B-04** 生体リアルタイムイメージングによる敗血症性急性腎障害の機序解析  
○中野 大介<sup>1)</sup>、土井 研人<sup>2)</sup>、西山 成<sup>1)</sup>  
1) 香川大学 医学部 薬理学、2) 東京大学 救急部 集中治療部
- B-05** 強心薬レボシメンダンの敗血症マウスに対する有益な効果とその作用機構  
○坂田 公正<sup>1)2)</sup>、横尾 宏毅<sup>3)</sup>、王 強<sup>1)</sup>、高階 道徳<sup>1)</sup>、Lobna A Abedelzaher<sup>1)</sup>、  
今泉 貴博<sup>1)</sup>、坂本 卓弥<sup>1)</sup>、大橋 若奈<sup>1)</sup>、芳村 直樹<sup>2)</sup>、服部 裕一<sup>1)</sup>  
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 医学薬学教育部 呼吸循環総合外科、  
3) 常葉大学 健康プロデュース学部 健康栄養学科

10:10~12:10

## シンポジウム

A 会場 (アブローズ)

オーガナイザー：久場 敬司 (秋田大学)

### [ 循環薬理研究のニューフロンティア ]

- S-01** 酵母からヒトまで保存された CCR4-NOT 複合体による心機能制御メカニズム  
○久場 敬司  
秋田大学大学院医学系研究科 分子機能学・代謝機能学講座
- S-02** KRas 変異または BRAf 変異癌細胞における分子標的薬抵抗性のシステム解析  
○青木 一洋  
京都大学大学院 生命動態システム科学拠点
- S-03** 心筋代謝産物の測定とイメージング  
○佐野 元昭  
慶應義塾大学 医学部 循環器内科
- S-04** 蛍光生体イメージによる血管機能解析：平滑筋収縮と血栓形成過程  
○西村 智  
自治医科大学 分子病態、東京大学 循環器・TSBMI

座長：岡村 富夫(滋賀医科大学)  
筒井 正人(琉球大学)

**B-06** 左室肥大および心血管死における NO 産生低下の関与：  
基礎的および臨床的知見

○筒井 正人<sup>1)</sup>、亀崎 文彦<sup>2)3)</sup>、真弓 俊彦<sup>3)</sup>、尾辻 豊<sup>2)</sup>

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) 同 救急医学

**B-07** ビリルビンは血管内皮細胞を活性化させて、虚血後血管新生を促進する

○池田 康将<sup>1)</sup>、金井 佑亮<sup>1)2)</sup>、堀ノ内 裕也<sup>1)</sup>、石澤 有紀<sup>1)</sup>、木平 孝高<sup>1)</sup>、  
宮本 理人<sup>3)</sup>、石澤 啓介<sup>4)</sup>、土屋 浩一郎<sup>3)</sup>、玉置 俊晃<sup>1)</sup>

1) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学分野、  
2) 徳島大学 医学部 スチューデントラボ、  
3) 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、4) 同 臨床薬剤学

**B-08** イントラファットによるラット大動脈血管弛緩および収縮機能への影響

○阿曾 吉孝<sup>1)</sup>、小野 真太郎<sup>2)</sup>、片野 由美<sup>3)</sup>、石幡 明<sup>3)</sup>

1) 山形大学 大学院 医学系研究科 看護学専攻、2) 秋田大学医学部附属病院、  
3) 山形大学 医学部 看護学科 基礎看護学講座

**B-09** 活性酸素・窒素種が NO-sGC-cGMP 経路を介する血管弛緩反応に及ぼす影響

○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-10** モノクロタリン誘発ラット肺高血圧発症・進展に及ぼす  
eukaryotic elongation factor 2 kinase (eEF2K) の影響

○亀島 聡、風間 恭輔、岡田 宗善、山脇 英之  
北里大学 獣医薬理学

座長：服部 裕一(富山大学)  
渡邊 泰秀(浜松医科大学)

**B-11** 炎症と脂質負荷が心房細動発症に及ぼす影響

○高成 広起<sup>1)</sup>、高橋 正起<sup>1)</sup>、馬 芳芳<sup>1)</sup>、増田 季美子<sup>1)</sup>、近藤 秀和<sup>2)</sup>、  
森島 真幸<sup>1)</sup>、高橋 尚彦<sup>2)</sup>、小野 克重<sup>1)</sup>

1) 大分大学医学部 病態生理学講座、2) 同 循環器内科・臨床検査診断学

**B-12** 電氣的にリモデリングされた心房筋に対する抗不整脈薬の効果の比較

○千葉 俊樹<sup>1)2)</sup>、近藤 直人<sup>2)</sup>、清水 直子<sup>2)</sup>、高原 章<sup>1)</sup>

1) 東邦大学 薬学部 薬物治療学、2) トーアエイヨー株式会社

## B-21 アゼルニジピンが Cav1.2 チャンネルを量的に修飾する可能性について

○那須 史明<sup>1)</sup>、倉上 和也<sup>1)2)</sup>、石井 邦明<sup>1)</sup>

1)山形大学医学部 薬理学講座、2)同 耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

14:30～15:20

## YIA 演題1

A会場(アブローズ)

座長：古川 哲史(東京医科歯科大学)

吉栖 正典(奈良県立医科大学)

### YIA-01 AT<sub>1</sub>アンジオテンシンⅡ受容体/ $\beta$ アレスチン2バイアスシグナルは $\alpha'$ $\beta$ 型カゼインキナーゼ2の活性化を介して幼弱心筋細胞の L型 Ca<sup>2+</sup>チャンネルを活性化させる

○柏原 俊英、中田 勉、郭 暁光、山田 充彦

信州大学 医学部 分子薬理学教室

### YIA-02 Haloperidol による心不全増悪作用メカニズム

○篠田 康晴、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 脳血管平滑筋の生体内 Ca<sup>2+</sup>イメージングによるアストロサイトの 脳血流制御機構解析

○北島 奈美<sup>1)</sup>、関谷 敬<sup>1)</sup>、金丸 和典<sup>1)</sup>、田中 謙二<sup>2)</sup>、飯野 正光<sup>1)</sup>

1)東京大学大学院 医学系研究科 細胞分子薬理学教室、2)慶応義塾大学 医学部 精神神経科学教室

### YIA-04 HDAC3選択的阻害剤を用いた心筋細胞肥大メカニズムの解析

○刀坂 泰史<sup>1)2)3)</sup>、小山内 崇人<sup>1)</sup>、永井 陽介<sup>1)</sup>、砂川 陽一<sup>1)2)3)</sup>、鈴木 秀敏<sup>1)</sup>、和田 啓道<sup>2)</sup>、長谷川 浩二<sup>2)</sup>、森本 達也<sup>1)3)</sup>

1)静岡県立大学 薬学部 分子病態学分野、2)国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部、3)静岡県立総合病院

15:25～16:15

## YIA 演題2

A会場(アブローズ)

座長：三輪 聡一(北海道大学)

西田 基宏(岡崎統合バイオサイエンスセンター)

### YIA-05 抗精神病薬パリペリドンによる催不整脈作用： 急性房室ブロックウサギを用いた検討

○萩原 美帆子、高田 一唐、神林 隆一、渋谷 成二、高原 章

東邦大学 薬学部 薬物治療学研究室

### YIA-06 癌血管内皮細胞から産生される PGD<sub>2</sub>は血管新生を抑制する

○大森 啓介<sup>1)</sup>、有竹 浩介<sup>2)</sup>、裏出 良博<sup>2)</sup>、村田 幸久<sup>1)</sup>

1)東京大学大学院 農学生命科学研究科 放射線動物科学研究室、

2)筑波大学 国際統合睡眠医科学研究機構

## YIA-07 不整脈型変異 E7K が引き起こす TRPM4 チャンネルの PIP<sub>2</sub> 感受性変化と活性亢進機構

○胡 耀鵬<sup>1)</sup>、岡村 康司<sup>2)</sup>、森 誠之<sup>3)</sup>、井上 隆司<sup>1)</sup>

1) 福岡大学 医学部 生理学、2) 大阪大学 医学部 統合生理、  
3) 京都大学大学院工学研究科 合成生物化学

## YIA-08 新規薬剤誘発性大動脈解離モデルを用いたスタチンの効果の検討

○石澤 有紀<sup>1)</sup>、石澤 啓介<sup>2)3)</sup>、長尾 朋子<sup>4)</sup>、戸谷 紘基<sup>4)</sup>、小原 佑介<sup>4)</sup>、  
細岡 真由子<sup>4)</sup>、高田 真衣<sup>4)</sup>、木平 孝高<sup>1)</sup>、池田 康将<sup>1)</sup>、土屋 浩一郎<sup>4)</sup>、  
玉置 俊晃<sup>1)</sup>

1) 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 薬理学分野、  
2) 同 臨床薬理学分野、3) 徳島大学病院 薬剤部、  
4) 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

16:35～17:35 **特別講演**

A会場(アプローズ)

座長：石井 邦明(山形大学)

### [ 山形県コホート研究で分かったこと ]

久保田 功(山形大学医学部 内科学第一講座)

17:35～18:00

A会場(アプローズ)

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25回日本循環薬理学会 当番幹事挨拶

次期当番幹事：吉栖 正典(奈良県立医科大学 薬理学講座)

④ 第24回日本循環薬理学会 閉会挨拶

当 番 幹 事：石井 邦明

18:30～

**懇親会** ホテルメトロポリタン山形(3階 朝日)

特別講演

シンポジウム

## 山形県コホート研究で分かったこと

久保田 功

山形大学医学部 内科学第一講座

現在、山形大学医学部では、山形県全体をフィールドとした我が国最大規模の分子疫学研究である「山形県コホート研究」が行われている。今回はその一部である「高島町における疫学研究」で行った慢性腎臓病と COPD に関する研究を紹介する。

慢性腎臓病(Chronic kidney disease ; CKD)は、生活習慣病の蔓延や人口の高齢化に伴い、増加を続けている。我々は、地域住民における CKD の頻度やその関連因子について検討した。健診受診者の中で、アルブミン尿、腎機能低下(GFR 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>未満)、その両者またはどちらかをもつ CKD は、それぞれ地域住民の約15%、約7%、約20%と高頻度にみられた。7年間の追跡期間中に、アルブミン尿陽性群は、陰性群と比較し、総死亡が約2倍、心血管死亡が約4倍高値であった。交絡因子で補正しても、アルブミン尿は総死亡、心血管死亡の独立した予後予測因子であった。これらの結果から、日本人地域住民において、CKD 早期段階であるアルブミン尿は頻度が高く、予後予測因子として有用であることが初めて明らかになった。

CKD 発症のリスク因子としては、高血圧や糖尿病などの循環・代謝関連因子が有名であるが、本研究では、それ以外にも尿酸や血清中抗核抗体の軽度上昇など免疫異常も独立した因子であることを明らかにした。このことは、数多くの因子が組み合わさって CKD の発症に関与しており、各個人によりリスク因子が大きく異なる可能性を示している。アルブミン尿の1年間の変動をみたところ、全体の23%が増加、14%が改善しており、塩分摂取や体重の変化がアルブミン尿の改善・悪化と有意な相関を示した。食事・生活習慣の短期間の変動が、CKD の発症進行や改善に影響することが明らかとなった。腎疾患の発症には、環境因子とともに遺伝素因の関与も指摘されている。主に血管・尿細管病変との関連が指摘されている遺伝子群とアルブミン尿・腎機能低下との関連について解析したところ、炎症性サイトカインである CCL1 や IL-6 の遺伝子多型(SNPs)はアルブミン尿発現と独立して関連し、リスク遺伝子多型の数が増加するほど、アルブミン尿の頻度が増加していた。また、心血管疾患の関連遺伝子としても知られる抗酸化酵素 paraoxonase-1(PON1)の遺伝子多型は、主に女性におけるアルブミン尿発現と関連していた。PON1 遺伝子多型は PON1 酵素活性を制御することから、PON1



---

---

遺伝子多型が、酸化ストレス制御を介して、心血管疾患、腎疾患の発症・進行に関与することが示唆された。

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は平成23年度日本人死因の第9位に位置している。我が国における COPD 患者の実数は不明であったが、本研究により40歳以上の男性の約16%、女性の約6%、合わせて約10%が COPD に相当する気流閉塞状態を有していることが確認された。70歳以上の男性においては、約4人に1人が気流閉塞陽性であった。同時に、日本人一般住民における喫煙による呼吸機能の障害も明らかにすることができた。

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

# 一般演題

## 心筋 L 型 $\text{Ca}^{2+}$ チャンネルの細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ シグナルクロストークを介した制御機構

○赤羽 悟美、伊藤 雅方、杉本 結衣、関 由成

東邦大学 医学部 生理学講座 統合生理学分野

心筋細胞において、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルは交感神経性調節機構とのシグナルクロストークを介してダイナミックに制御されている。これまでに、心室筋細胞にはアデニル酸シクラーゼのサブタイプの中で主として  $\text{Ca}^{2+}$  抑制性アデニル酸シクラーゼ (AC5, AC6) が発現していることが報告されている。しかしながら、心筋細胞の拍動に伴う細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルとアデニル酸シクラーゼの間の相互制御機構は明らかではない。また、心筋細胞の  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルは、細胞膜や細胞内小器官の微細形態を基盤とした  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル制御分子の局在と分子間協同作用により精緻に制御されている。これらの制御機構の破綻は、心筋における興奮伝導の異常や収縮不全をもたらし、代償性リモデリング機構の起点となる。

そこで我々は、心筋細胞における電位依存性 L 型  $\text{Ca}^{2+}$  チャンネル (VLCC) から発せられる  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルの制御機構を明らかにする目的で、細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルと  $\beta$  アドレナリン受容体シグナルのクロストークに注目して解析を行った。マウス心室筋細胞および心房筋細胞を用いて、VLCC 活性と cAMP シグナルの連関機構を、パッチクランプ法により細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  条件を変えて解析した。さらに心筋におけるアデニル酸シクラーゼのサブタイプについて、発現分布を解析した。

その結果、心室筋細胞における VLCC の  $\beta$  アドレナリン受容体刺激に対する応答は、 $\text{Ca}^{2+}$  誘発性  $\text{Ca}^{2+}$  放出 (CICR) を介した  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルによって抑制的に制御されていることを明らかにした。さらに VLCC とリアノジン受容体の間の局所的な  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルクロストークを介した抑制的制御機構に加えて、促進的制御機構が存在することを見出した。これに対し、心房筋細胞においては、VLCC の  $\beta$  アドレナリン受容体刺激応答は  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルの影響を受けなかったことから、VLCC の制御機構が心室筋とは異なることが示唆された。これらの  $\text{Ca}^{2+}$  依存性の違いは、心房筋と心室筋のアデニル酸シクラーゼの発現分布の差異に合致していた。

上記の結果から、心房筋細胞と心室筋細胞における VLCC 調節機構の差異は、膜の微細形態と  $\text{Ca}^{2+}$  シグナル制御分子のサブタイプおよび局在の差異に由来した細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  シグナルクロストーク機構の違いによるものと考えられた。

# YIA 演題

## AT<sub>1</sub>アンジオテンシンII受容体/ $\beta$ アレスチン2バイアスシグナルは $\alpha'$ $\beta$ 型カゼインキナーゼ2の活性化を介して幼弱心筋細胞のL型Ca<sup>2+</sup>チャンネルを活性化させる

○柏原 俊英、中田 勉、郭 暁光、山田 充彦

信州大学 医学部 分子薬理学教室

**【目的】** アンジオテンシンII (AII)は、抵抗血管を収縮させて強力な昇圧作用を生じることが広く知られているが、心臓で陽性変力作用を有するか否かは定まっていない。しかし最近我々は、マウス新生心室筋細胞(NVMC)でAIIがL型Ca<sup>2+</sup>チャンネル(LTCC)活性を約2倍増加させることを見出した。これは $\beta$ アドレナリン受容体刺激によるLTCC活性化に匹敵する強度の反応である。そこで本研究では、AIIによるLTCCの活性化の分子機序を明らかにすることを目的とした。

**【方法・結果】** 初めにC57BL6マウスより単離した成体心室筋細胞(AVMC)とNVMCでAIIがLTCC活性に与える影響をパッチクランプ法のホールセルモードで検討した。2時間のAII(3  $\mu$ M)刺激はNVMCのLTCC活性を約2倍に有意に増加させたが、AVMCのLTCC活性を全く変化させなかった。さらにマウス心筋細胞株HL-1細胞で検討したところNVMCと同じ結果が得られた。この反応はAT<sub>1</sub>受容体阻害薬のカンデサルタン(10  $\mu$ M)で有意に抑制されたが、AT<sub>2</sub>受容体阻害薬のPD123319(3  $\mu$ M)では抑制されなかった。

AT<sub>1</sub>受容体は、共役するG<sub>q/11</sub>又は $\beta$ アレスチン1/2を活性化させる。そこでHL-1細胞でこれらのノックダウンの効果を検討したところ、 $\beta$ アレスチン2のノックダウンはAIIによるLTCCの活性化を完全に抑制したが、G<sub>q/11</sub>及び $\beta$ アレスチン1のノックダウンはこの反応を抑制しなかった。またPKC阻害薬のGo6983(0.5  $\mu$ M)もこの反応を抑制しなかった。ところで心筋細胞では、AT<sub>1</sub>受容体刺激はサイクリン依存性キナーゼ阻害因子p27<sup>KIP</sup>の分解を介して $\alpha'$  $\beta$ 型カゼインキナーゼ2(CK2)を活性化させる。そこでCK2 $\alpha'$ のノックダウンを検討したところ、AIIによるLTCCの活性化は消失した。一方、p27<sup>KIP</sup>をノックダウンした細胞ではLTCC活性はコントロールに比べて有意に増大しており、AII刺激を加えても更なるLTCC活性の増大は示さなかった。またp27<sup>KIP</sup>の分解制御因子でありAT<sub>1</sub>受容体刺激で活性化されるSrc/Ablチロシンキナーゼの選択的阻害薬ボスチニブ(2  $\mu$ M)は、AIIによるLTCCの活性化を有意に抑制した。最後に、CK2 $\alpha'$ の発現量をウェスタンブロットで比較したところ、AVMCに比べてNVMCは約7倍、HL-1細胞は約4.5倍と有意に多くのCK2 $\alpha'$ を発現していた。


**【結論】** AT<sub>1</sub>受容体刺激による $\beta$ アレスチン2バイアスシグナルは、Src/Ablの活性化とp27<sup>KIP</sup>の分解を介して $\alpha'$  $\beta$ 型CK2を活性化し幼弱心筋細胞のLTCCを活性化させることが示唆された。

## 第24回日本循環薬理学会 口演要旨集

---

当番幹事：石井 邦明  
山形大学医学部薬理学講座

事務局：山形大学医学部薬理学講座  
〒990-9585 山形市飯田西2-2-2  
TEL：023-628-5234 FAX：023-628-5235  
E-mail：njy2014-office@umin.org

出版： (株)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





第24回 日本循環薬理学会 事務局

---



山形大学医学部薬理学講座

〒990-9585 山形市飯田西2-2-2

TEL: 023-628-5234

FAX: 023-628-5235

E-mail: [njy2014-office@umin.org](mailto:njy2014-office@umin.org)