



The Japanese Pharmacological Society

第66回 日本薬理学会北部会

プログラム・抄録集

- 会 期 2015年 9月 18日 金
- 会 場 富山国際会議場
- 主 催 公益社団法人 日本薬理学会
- 部会長 服部 裕一 富山大学大学院医学薬学研究部
分子医科薬理学講座





The Japanese Pharmacological Society

第66回 日本薬理学会北部会

プログラム・抄録集

- 会 期 2015年 9月 18日(金)
- 会 場 富山国際会議場
- 主 催 公益社団法人 日本薬理学会
- 部会長 服部 裕一 富山大学大学院医学薬学研究部
分子医科薬理学講座
- 後 援 公益財団法人 富山県ひとづくり財団、富山市、
公益財団法人 日本教育公務員弘済会富山支部

第66回 日本薬理学会北部会事務局

富山大学大学院医学薬学研究部 分子医科薬理学講座内

〒930-0194 富山市杉谷2630番地

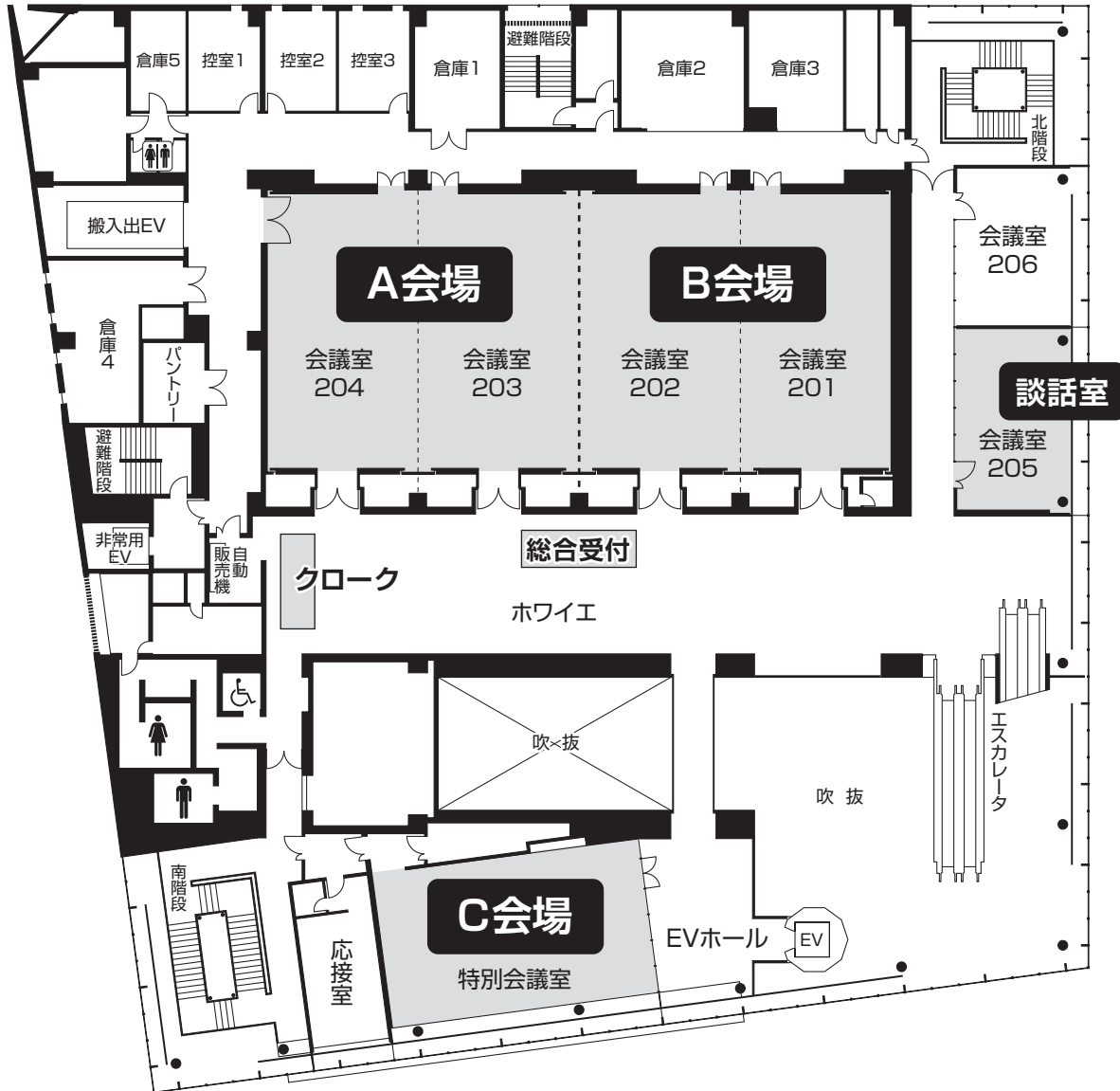
TEL: 076-434-7262 FAX: 076-434-5021

E-mail: hokubu66-office@umin.ac.jp

会場案内図

富山国際会議場

2F



進行表・座長一覽

	A 会場 会議室 203、204	B 会場 会議室 201、202	C 会場 特別会議室
9:00	9:10~9:15 開会挨拶	部会長：服部 裕一	
9:15~10:00	9:15~10:45 優秀発表賞候補者演題 A-01 - A-06 座長：結城 幸一 旭川医大・医・薬理学	9:15~10:45 優秀発表賞候補者演題 B-01 - B-06 座長：宮本 嘉明 富山大院・薬・薬物治療学	
10:00			
11:00	11:00~12:15 優秀発表賞候補者演題 A-07 - A-11 座長：東田 道久 富山大院・和漢医薬研・複合薬物薬理学	11:00~12:15 優秀発表賞候補者演題 B-07 - B-11 座長：古川 賢一 弘前大院・医・病態薬理学	11:00~12:15 一般演題 C-01 - C-05 座長：塩田 倫史 東北大院・薬・薬理学
12:00			
13:00	12:30~13:30 学術評議員会		
14:00	13:45~14:45 西宮機能系基礎医学研究 助成基金受賞演題 A-12 - A-15 座長：若森 実 東北大院・歯・口腔生物学・歯科薬理学	13:45~14:45 一般演題 B-12 - B-15 座長：溝口 広一 東北薬大・薬・機能形態学	13:45~14:45 一般演題 C-06 - C-09 座長：久場 敬司 秋田大院・医・分子機能学・代謝機能学
15:00	15:00~16:15 一般演題 A-16 - A-20 座長：坂本 多穂 福島医大・医・薬理学	15:00~16:15 一般演題 B-16 - B-20 座長：恒枝 宏史 富山大院・薬・病態制御薬理学	15:00~16:15 一般演題 C-10 - C-14 座長：堀之内 孝広 北大院・医・細胞薬理学
16:00			
17:00	16:30~17:45 一般演題 A-21 - A-25 座長：町田 拓自 北医療大・薬・薬理学	16:30~17:45 一般演題 B-21 - B-25 座長：森口 茂樹 東北大院・薬・薬理学	16:30~17:45 一般演題 C-15 - C-18 座長：安東 嗣修 富山大院・薬・応用薬理学
18:00	17:45~17:50 閉会挨拶	部会長：服部 裕一	
	18:30~ 懇 親 会 会場：ANA クラウンプラザホテル富山		

プログラム

9月18日(金)

A会場(会議室 203、204)

開会挨拶 9:10~9:15 部会長: 服部 裕一(富山大学大学院医学薬学研究所 分子医科薬理学講座)

優秀発表賞候補者演題 9:15~10:45

座長: 結城 幸一(旭川医科大学 大学院医学系研究科 薬理学講座)

A-01 Oxaliplatin 誘発機制的アロディニアへの serine protease-PAR2系の関与

○坂本 歩美¹⁾、安東 嗣修¹⁾、倉石 泰²⁾

1)富山大学 大学院医学薬学研究所 応用薬理学、2)東京医科歯科大学

A-02 Ca_v1.2はアゼルニジピンにより量的修飾をうける

○那須 史明¹⁾、倉上 和也²⁾、小原 祐太郎¹⁾、石井 邦明¹⁾

1)山形大学 医学部 薬理学講座、2)山形大学 医学部 耳鼻咽喉・頭頸部外科学講座

A-03 インフルエンザウイルスの感染に伴うヒストン化学修飾の変化

○岡本 楓¹⁾、佐久間 稔恵¹⁾、阿部 遥¹⁾、久場 敬司²⁾、藤原 誠樹¹⁾、東谷 美沙子¹⁾、
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)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

A-04 有痛性糖尿病性ニューロパチーにおける脊髄アンジオテンシン系の関与

○小潟 佳輝¹⁾、根本 互¹⁾、中川西 修¹⁾、八百板 富紀枝¹⁾、只野 武²⁾、丹野 孝一¹⁾

1)東北薬科大学 薬理学教室、2)金沢大学 ヘルスケア医学研究室

A-05 脳と消化管の機能連関における腹側分界条床核内ノルアドレナリン情報伝達の役割

○鈴木 発知¹⁾、山本 隆太¹⁾、井手 聡一郎¹⁾²⁾、武田 宏司³⁾、南 雅文¹⁾

1)北海道大学大学院薬学研究院 薬理学研究室、2)(公財)東京都医学総合研究所 薬物依存プロジェクト、
3)北海道大学大学院薬学研究院 臨床病態解析学研究室

A-06 TNF- α により誘発される大動脈弁間質細胞の石灰化に与える マトリックス Gla タンパク質高発現の影響

○千代谷 真理¹⁾²⁾、瀬谷 和彦¹⁾、于 在強¹⁾²⁾、大徳 和之²⁾、福田 幾夫²⁾、村上 学¹⁾、
元村 成¹⁾、古川 賢一¹⁾

1)弘前大学大学院 医学研究科 病態薬理学講座、2)弘前大学大学院 医学研究科 胸部心臓血管外科学講座

A-07 神経細胞における Midnolin の生理的・病的な役割について

○今井 亨¹⁾、小原 祐太郎¹⁾、佐藤 秀則²⁾、加藤 丈夫²⁾、石井 邦明¹⁾

1)山形大学 医学部 薬理学講座、2)山形大学 医学部 内科学第三講座

A-08 選択的セロトニン再取り込み阻害薬 fluvoxamine の抗そう痒効果とその作用点

○佐藤 杏奈¹⁾、安東 嗣修¹⁾、倉石 泰²⁾

1)富山大学 大学院医学薬学研究部 応用薬理学、2)東京医科歯科大学

A-09 T型カルシウムチャンネル活性化薬 SAK3によるマウス海馬内グルタミン酸遊離の調節

○稲垣 良、矢吹 悌、田中 智哉、福永 浩司

東北大学大学院薬学研究科 薬理学分野

A-10 インフルエンザウイルス感染による宿主細胞のクロマチン構造変化

○丸藤 雅大¹⁾、阿部 遥¹⁾、佐久間 稔恵¹⁾、久場 敬司²⁾、藤原 誠樹¹⁾、東谷 美沙子¹⁾、
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)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

A-11 miR-34a targets Cdc42 activator DOCK8 and miR-155 targets Rac1 and Cdc42 activator FGD4 to impair neutrophil migration in MDS

○曹 美婉¹⁾、色摩 弥生¹⁾²⁾、木村 純子¹⁾

1)福島県立医科大学 医学部 薬理学講座、2)福島県立医科大学 医療人育成・支援センター

学術評議員会 12:30～13:30

西宮機能系基礎医学研究助成基金受賞演題 13:45～14:45

A-12 生体内ミクログリアにおける中枢ヒスタミン系の役割

○飯田 智光、吉川 雄朗、松澤 拓郎、長沼 史登、中村 正帆、三浦 大和、谷内 一彦

東北大学医学系研究科 機能薬理学分野

A-13 細胞内小器官におけるドパミン D2 受容体の機能解析

○塩田 倫史、福永 浩司

東北大学大学院 薬学研究科 薬理学分野

A-14 PTH を用いた骨粗鬆症治療に関わる分子基盤研究

○斎藤 将樹¹⁾、崔 林然¹⁾、平野 毬菜¹⁾²⁾、助川 淳¹⁾²⁾、柳澤 輝行¹⁾

1) 東北大学 大学院医学系研究科 分子薬理学分野、2) 尚絅学院大学 大学院 健康栄養科学専攻

A-15 タバコ煙に起因する細胞傷害の抑制方法の開発およびその分子機構の解明

○東 恒仁、眞井 洋輔、堀之内 孝広、眞崎 雄一、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

一般演題 15:00～16:15

座長：坂本 多穂(福島県立医科大学医学部 薬理学講座)

A-16 心臓の Na/Ca 交換体に対する β -blocker カルベジロールの抑制作用

○渡邊 泰秀¹⁾、田代 美由紀¹⁾、山川 知美¹⁾、山下 寛奈¹⁾、喜多 紗斗美²⁾、岩本 隆宏²⁾、木村 純子³⁾

1) 浜松医科大学医学部 看護学科健康科学領域 医療薬理学部門、2) 福岡大学医学部 薬理学講座、3) 福島県立医科大学医学部 薬理学講座

A-17 ムスカリン受容体を介したケルセチンによる血管内皮依存性血管弛緩作用について

○西田 清一郎¹⁾、土田 勝晴²⁾、佐藤 廣康³⁾

1) 郡山青藍病院 内科、2) 同志社女子大学 創薬理論科学、3) 四天王寺大学

A-18 Autophagic flux の阻害によるドキシソルビシン誘発性心筋障害の分子機構

○戸田 法子¹⁾、村岡 幹夫²⁾、荒木 峻²⁾、山内 正憲¹⁾、柳澤 輝行²⁾、佐藤 岳哉²⁾

1) 東北大学病院 麻酔科、2) 東北大学医学部分子薬理学講座

A-19 ラット静脈弛緩反応に関わるブラジキニン受容体サブタイプの同定

○梅原 隼人、樋口 宗史

新潟大学 医学部 薬理学分野

A-20 電位依存性カルシウムチャネル β 4 サブユニットと自律神経

○村上 学¹⁾、大場 貴喜⁴⁾、柳澤 輝行²⁾、桑迫 健二³⁾、尾野 恭一⁴⁾

1) 弘前大学 医学部 病態薬理学、2) 東北大学 分子薬理、3) 宮崎大学 生理活性物質探索病態解析、4) 秋田大学 細胞生理

C-07 ダイヤモンド電極を駆使した生体内薬物濃度測定

○緒方 元気¹⁾²⁾、任 書晃¹⁾²⁾、石井 雄也³⁾、浅井 開³⁾、佐野 大和⁵⁾、吉田 崇政¹⁾⁴⁾、楠原 洋之⁵⁾、高井 まどか⁶⁾、栄長 泰明³⁾、日比野 浩¹⁾²⁾

- 1)新潟大学大学院 医歯学総合研究科 分子生理学分野、2)新潟大学 研究推進機構 超域学術院、
- 3)慶応大学 理工学部 化学科、4)九州大学 医学部 耳鼻咽喉科、
- 5)東京大学大学院 薬学研究所 分子薬物動態学、
- 6)東京大学大学院 工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻

C-08 蝸牛らせん靭帯の持続的脱分極性膜電位に関する in vivo 解析

○吉田 崇正¹⁾²⁾³⁾、任 書晃¹⁾²⁾、緒方 元気¹⁾²⁾、上塚 学¹⁾²⁾⁴⁾、小宗 静男³⁾、倉智 嘉久⁵⁾、日比野 浩¹⁾²⁾

- 1)新潟大学 医歯学総合研究科 分子生理学、2)新潟大学 超域学術院、3)九州大学 医学部 耳鼻咽喉科、
- 4)大阪大学 医学部 耳鼻咽喉科、5)大阪大学 大学院医学系研究科 分子細胞薬理

C-09 蝸牛らせん靭帯の Na⁺ 輸送阻害による難聴病態の理論科学的予測

○任 書晃¹⁾²⁾、吉田 崇正¹⁾²⁾³⁾、緒方 元気¹⁾²⁾、上塚 学¹⁾²⁾⁴⁾、小宗 静男³⁾、倉智 嘉久⁵⁾、日比野 浩¹⁾²⁾

- 1)新潟大学医学部分子生理学分野、2)新潟大学超域学術院、3)九州大学医学部耳鼻咽喉科、
- 4)大阪大学医学部耳鼻咽喉科、5)大阪大学医学部分子細胞薬理学

一般演題 15:00~16:15

座長：堀之内 孝広(北海道大学大学院医学研究科 細胞薬理学分野)

C-10 メトトレキサートによるラット異味症発現と回腸セロトニン代謝異常における一酸化窒素の役割

○町田 拓自、高野 夕穂、藤田 果那、飯塚 健治、平藤 雅彦
北海道医療大学 薬学部 薬理学講座

C-11 ヒト線維芽細胞の増殖における Protease Activated Receptor を介した作用の研究

○吉田 拓也、松田 直之
名古屋大学大学院医学系研究科 救急・集中治療医学分野

C-12 インフルエンザウイルス感染におけるヒストン H3 メチル化修飾による遺伝子発現制御

○阿部 遥¹⁾、佐久間 稔恵¹⁾、久場 敬司²⁾、丸藤 雅大¹⁾、藤原 誠樹¹⁾、東谷 美沙子¹⁾、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)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

C-13 Cyclosporin A による AZT 誘発性 mPTP 開口抑制効果は、Cyclophilin D 依存性である

○野村 亮介¹⁾²⁾、榎本 祥吾²⁾、久志本 成樹¹⁾、柳澤 輝行²⁾、佐藤 岳哉²⁾
1)東北大学病院 高度救命救急センター、2)東北大学 大学院 医学系研究科 分子薬理学分野

C-14 アドレナリンによる TGF- β アイソフォーム選択的発現調節

○柳川 芳毅、平出 幸子、飯塚 健治

北海道医療大学薬学部薬理学講座(病態生理学)

一般演題 16:30~17:45

座長：安東 嗣修(富山大学大学院医学薬学研究部 応用薬理学研究室)

C-15 アナフィラキシー誘発ラットの血圧・肝うっ血に対するロサルタンK及びクロモグリク酸Na投与の影響

○加納 誠一朗¹⁾、高野 純希¹⁾、續 雄人¹⁾、林 将羽¹⁾、Roberto Levi²⁾

1)北海道薬科大学 薬学部 自然科学分野、2)Weill Cornell Medical College

C-16 ヒト生殖腺における11-ケトテストステロンの合成とその機能

○今道 力敬¹⁾³⁾、矢澤 隆志²⁾、結城 幸一¹⁾、柏木 仁¹⁾、宮本 薫³⁾、牛首 文隆¹⁾

1)旭川医科大学 医学部 薬理学講座、2)旭川医科大学 医学部 生化学講座 細胞制御科学分野、
3)福井大学 医学部 分子生体情報学領域

C-17 脊柱靭帯骨化症患者由来の間葉系幹細胞のゲノム DNA 脱メチル化による骨化能亢進

○古川 賢一¹⁾²⁾、千葉 紀之¹⁾²⁾、高山 昇平¹⁾、原田 義史¹⁾²⁾、元村 成¹⁾、村上 学¹⁾、
石橋 恭之²⁾

1)弘前大学 大学院 医学研究科 病態薬理学講座、2)弘前大学 大学院 医学研究科 整形外科科学講座

C-18 ヒト口腔扁平上皮癌細胞株に対するゾレドロン酸の殺細胞効果に及ぼす細胞外カルシウムの影響

○井上 さやか¹⁾²⁾、富原 圭¹⁾、高階 道徳²⁾、服部 裕一²⁾、野口 誠¹⁾

1)富山大学 大学院 医学薬学研究部 歯科口腔外科学講座、
2)富山大学 大学院 医学薬学研究部 分子医科薬理学講座

優秀発表賞候補者演題

**西宮機能系基礎医学研究助成基金
受賞演題**

一 般 演 題

Oxaliplatin 誘発機械的アロディニアへの serine protease-PAR2系の関与

○坂本 歩美¹⁾、安東 嗣修¹⁾、倉石 泰²⁾

1) 富山大学 大学院医学薬学研究部 応用薬理学、

2) 東京医科歯科大学

【目的】 抗がん薬 oxaliplatin (OXP) は、高頻度で末梢神経障害によるしびれや疼痛などの副作用が生じる。しかしながら、その発生機序は未だ明らかとなっていない。これまでに我々は、OXP 投与マウスにおいて、機械的アロディニアが生じること並びに皮膚においてマスト細胞が増加していることを見出してきた。そこで、本研究では、oxaliplatin 誘発機械的アロディニアへのマスト細胞の関与を検討した。

【方法】 実験には主に雄性 C57BL/6NCr マウスを用い、一部の実験にはマスト細胞欠損マウス (WBB6F1 W/W^m mice) を用いた。OXP は、3mg/kg の用量で単回腹腔内注射した。Terfenadine 及び camostat mesilate は経口投与し、FSLLRV-NH₂ は後肢足蹠に皮下注射した。機械的アロディニアは、von Frey フィラメント (0.69 mN) を後肢足蹠に触刺激を加えて評価した。後肢足蹠皮膚の serine protease 活性は、特異的基質を用い、吸光度を測定することにより評価した。

【結果・考察】 OXP の単回腹腔内注射は、10日目をピークとして機械的アロディニアを生じた。一方、マスト細胞欠損マウスでは OXP 誘発性機械的アロディニアは形成されなかった。OXP 誘発性機械的アロディニアは、histamine H₁ 受容体拮抗薬 terfenadine では抑制されなかったが、serine protease 阻害薬 camostat mesilate 及び proteinase-activated receptor 2 (PAR2) 拮抗薬 FSLLRV-NH₂ により抑制された。また、OXP 投与マウス後肢足蹠皮膚において、serine protease 活性の増加が認められた。以上の結果より、OXP 誘発性機械的アロディニアにマスト細胞が関与していることが明らかとなった。特に、マスト細胞からの serine protease (i.e., tryptase) による PAR2 の活性化がアロディニアの誘発に寄与している可能性が示唆される。

ヒト口腔扁平上皮癌細胞株に対するゾレドロン酸の殺細胞効果に及ぼす細胞外カルシウムの影響

○井上 さやか¹⁾²⁾、富原 圭¹⁾、高階 道徳²⁾、服部 裕一²⁾、野口 誠¹⁾

1) 富山大学 大学院 医学薬学研究部 歯科口腔外科学講座、

2) 富山大学 大学院 医学薬学研究部 分子医科薬理学講座

ビスフォスフォネート製剤 (BPs 製剤) は様々な癌細胞に対して直接的な抗腫瘍効果があると報告されている。一方、口腔扁平上皮癌は原発巣において直接顎骨浸潤する特徴を持つ。我々は、窒素含有で骨吸収抑制が最も強い BPs 製剤であるゾレドロン酸 (ZA) とカルシウムの組み合わせが口腔扁平上皮癌細胞株の増殖やアポトーシスに与える影響を検討した。

口腔扁平上皮癌細胞株、乳癌細胞株、直腸癌細胞株に対して、様々な濃度のカルシウム存在下に ZA を作用させた。培地中に含まれるカルシウム濃度 (0.6 mM) では ZA は 3 μ M で口腔扁平上皮癌細胞株の細胞増殖を抑制した。これは、過去に報告された他の癌細胞株を用いた *in vitro* の実験で増殖抑制を示す ZA 濃度よりもかなり低かった。さらに、細胞外カルシウム濃度を上昇させると ZA の細胞増殖抑制は増強された。そのカルシウムにより増強された ZA の細胞増殖抑制効果は、カルシウムのキレーターである EGTA を添加することにより減弱した。一方、ZA の細胞増殖抑制効果は乳癌細胞株や直腸癌細胞株ではカルシウム濃度を上昇させても、著しい増強は認められなかった。口腔扁平上皮癌細胞株においては、1.6 mM の細胞外カルシウム存在下では ZA はミトコンドリアのカルシウム取り込みを増強し、ミトコンドリア膜電位を低下させた。また、ミトコンドリアの Bax 発現の増加に伴い、細胞質中にチトクロム c の放出の増加を認め、caspase-9、-3 を活性化させてアポトーシスを引き起こしていた。以上の結果より、口腔扁平上皮癌細胞株において、細胞外カルシウム濃度が上昇すると ZA の殺細胞作用により、ミトコンドリアを介するアポトーシス経路が促進されることが明らかとなった。

ZA は口腔扁平上皮癌に対し、細胞外カルシウム濃度依存性に細胞増殖抑制効果を示していることから、ZA は顎骨浸潤により局所のカルシウム濃度が上昇している口腔扁平上皮癌症例の治療に有用である可能性が示唆された。

新薬理学セミナー2015

～炎症を基盤病態とする疾病に対する 新たなる創薬研究への挑戦～

9:00～9:05 世話人挨拶

9:05～9:40 福井 裕行 先生(徳島大学特任教授)

9:40～10:15 今井 由美子 先生(秋田大学教授)

10:15～10:50 杉浦 悠毅 先生(慶応義塾大学講師)

10:50～11:25 戸邊 一之 先生(富山大学教授)

11:25～12:00 丸 義朗 先生(東京女子医科大学教授)

講演時間25分、質疑応答10分

座長：今井 由美子(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)

渡邊 裕司(浜松医科大学 臨床薬理学講座)

世話人：服部 裕一(富山大学大学院医学薬学研究部 分子医科薬理学講座)

9月19日(土) 9:00～12:00

富山国際会議場 会議室201

新規病理機構解明による創薬ターゲットの同定： 花粉症の高度改善治療戦略

福井 裕行

徳島大学大学院医歯薬学研究部 分子難治性疾患学分野

花粉症は種々の花粉に対するアレルギー性鼻炎であり、その4大症状は、くしゃみ、鼻水、鼻づまり、眼のかゆみである。日本における花粉症の本格的な報告は、1964年のスギ花粉症から始まる。現在は、スギ花粉症に加えて、ヒノキ花粉症も増加している。花粉に対するIgE抗体が増加し、ヒスタミンなどのメディエーター遊離により症状が引き起こされる。

花粉症の主要治療薬は抗ヒスタミン薬(ヒスタミンH₁受容体拮抗薬)であるが、この薬物の単独投与では、症状改善は不十分なことが多い。そこで、ヒスタミン以外のメディエーター抑制薬の開発、及び、ステロイド、減感作療法、光療法、漢方薬などの未検証医薬による症状改善を優先した治療が行われている。一方で、アレルギー疾患の免疫学的研究が進展しているが、具体的な創薬ターゲットを確立するには至っていない。

抗ヒスタミン薬が花粉症の主要治療薬であることは揺るぎないが、抗ヒスタミン薬が花粉症のどのような病理機構に作用して症状を改善させるのかについては明らかではなかった。抗ヒスタミン薬の標的分子はヒスタミンH₁受容体である。ヒスタミンH₁受容体について、受容体刺激が蛋白キナーゼC- δ (PKC δ)を介する細胞内シグナル、及び、遺伝子発現亢進を介して、受容体アップレギュレーションを引き起こすことを明らかにした。そして、抗ヒスタミン薬はヒスタミンH₁受容体遺伝子発現亢進を抑制し、花粉症患者において、症状の重篤度とヒスタミンH₁受容体mRNAレベルの間に相関関係が存在することを明らかにした。更に、抗アレルギー性天然物がヒスタミンH₁受容体遺伝子発現亢進を抑制し、その作用点がPKC δ であること、及び、有効成分の標的分子がHep90であることを明らかにした。以上の結果から、ヒスタミンH₁受容体遺伝子発現亢進が花粉症症状に寄与し、Hsp90が創薬ターゲットになり得ることが示唆された。

ところが、アレルギー性鼻炎モデルラットの鼻症状は、ヒスタミンH₁受容体遺伝子発現亢進を完全に抑制しても、約40%の症状が残存することが見いだされ、未知の遺伝子発現亢進の関与が考えられた。そこで、抗ヒスタミン薬との併用投与により、高度の改善を引き起こす薬物の探索を行った。その結果、阿波晩茶との併用により、症状の90%が改善されることを見いだした。阿波晩茶の有効成分の単離に成功し、IL-9遺伝子発現抑制薬であることを明らかにした。そして、IL-9遺伝子発現亢進を引き起こす細胞内シグナルは、PKC δ シグナルに続く第2のアレルギーシグナルであることが示唆された。阿波晩茶由来IL-9遺伝子発現抑制薬の標的分子が創薬ターゲットになり、それに対する薬物とPKC δ シグナル抑制薬との併用により、花粉症の症状を高度に改善する治療戦略となる可能性が考えられた。

がん転移前肺土壌形成は可逆的か

丸 義朗

東京女子医科大学医学部 薬理学

原発巣のがん細胞が肺に転移する前の肺組織を転移前肺土壌という。がん細胞は原発臓器に〈治癒しない創傷〉を引き起こすが、その根底にはがん細胞によって誘発された炎症が存在する。この炎症は、がん細胞が存在しない肺へも先行して転移し、将来転移するがん細胞の生着を支持する土壌の形成に寄与する。なお、ここで述べる炎症の本質的要素は、白血球の動員と血管透過性亢進であり、一般的にいう炎症のそれと同じである。原発巣に発現する CCL2 が内分泌的に肺の血管内皮細胞とマクロファージに作用し S100A8 の高発現を誘導する。S100A8 は血管内皮細胞に SAA3 の発現を誘導する。SAA3 はマクロファージと終末細気管支に存在するクラブ細胞に作用して SAA3 の自己増幅を起こす。S100A8 と SAA3 の受容体はエンドトキシンの受容体 TLR4/MD-2 複合体と同一であり、上記3種類の細胞すべてに存在する。このことが、この肺内傍分泌カスケードの活性化を支えている。従って、原発巣の存在は肺にあたかもエンドトキシンを産生する微生物がいる状態と生体に誤認され、白血球はその防御反応として骨髄から肺へ動員される。この白血球動員は、転移前土壌の形成、免疫抑制、抗がん剤抵抗性という、がんの根絶を妨げている3つの要素に直接的に関与していることが知られている。原発巣を切除すれば転移前肺の炎症も消失するのであろうか？ 原発巣由来の CCL2 は消失しても、S100A8 が TLR4 依存性に CCL2 の発現をも誘導することや先述の SAA3 の自己増幅過程などを考えると、肺における TLR4/MD-2 複合体からのシグナルは、一度活性化すると、原発巣の存在に依存しないまま活性化し続けることも想定される。S100A8 と SAA3 はエンドトキシン同様 MD-2 に結合する。エンドトキシンショックの治療薬として開発されたエリトランは転移前肺土壌形成を抑制した。

市民公開講座

妊娠とくすり

村島 温子

国立成育医療研究センター
周産期・母性診療センター 主任副センター長
妊娠と薬情報センター センター長

座長：新田 淳美（富山大学医学薬学研究部 薬物治療学研究室）

9月19日（土） 13:00～15:00

富山国際会議場 会議室201

倫理的にヒトを対象とした妊娠中の安全に関する臨床試験はできないので、添付文書の妊婦の項は動物実験の結果を参考に作成される。発売後しばらくすると、市販後調査や疫学研究が行われ、少しずつヒトのデータが出てくるのである。このようにエビデンスの乏しい状況にあっては妊娠中の薬剤投与は慎重になるべきであるが、薬剤服用を恐れて母体の全身状態が悪化するようであれば、かえって胎児への悪影響が懸念される。そのため薬剤の危険性と有益性を検討したうえで、判断することが必要になる。また、妊娠していると知らずに薬剤を使用してしまい、不安から妊娠継続をあきらめるケースもある。しかし、胎児へ悪影響を与える程度・確率から言うと冷静に対応すべきケースがほとんどである。

添付文書の「妊婦・授乳婦の項のあり方」について研究班で長く議論されてきたが、添付文書に反映されるまでは時間がかかると考えられる。それまでの間は国内外の成書や産科ガイドライン2014年版(日本産婦人科学会のHPからダウンロード可)が有用である。個々の症例については、厚労省の事業として発足した妊娠と薬情報センターで相談に応じているので活用していただきたい。国内外から収集した最新の情報提供を行うとともに妊娠転帰の調査を行い、これらを基にエビデンス創出にも努めている。

日本の添付文書には薬剤が乳汁中に分泌されるというデータがある場合は新生児への有害事象の有無に関わらず授乳中止とされているが、母乳栄養のメリットを考慮すると安易に授乳を中止すべきではない。妊娠と薬情報センターではHP(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)に授乳中の薬剤使用に関する基本的な考え方、母乳栄養との両立が可能な薬剤、不可能な薬剤が掲載されている。いずれにも名前がない薬剤は科学的データがないものであり、個々のケースで迷う場合には電話相談も可能である。

第66回日本薬理学会北部会
プログラム・抄録集

部会長：服部 裕一

事務局：富山大学大学院医学薬学研究部 分子医科薬理学講座

〒930-0194 富山県富山市杉谷2630番地

TEL：076-434-7262 FAX：076-434-5021

E-mail：hokubu66-office@umin.ac.jp

出版：株式会社セカンド
<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66回 日本薬理学会北部会事務局

**富山大学大学院医学薬学研究部
分子医科薬理学講座内**

〒930-0194 富山市杉谷2630番地

TEL: 076-434-7262

FAX: 076-434-5021

E-mail: hokubu66-office@umin.ac.jp