

第133回

日本薬理学会関東部会



薬理学研究から次世代医薬品の創製へ



- 会 期 2015年 10月10日(土)
- 会 場 柏の葉カンファレンスセンター
千葉県柏市若柴178番地4 ホテル&レジデンス棟2階
- 部会長 岡 淳一郎 東京理科大学薬学部 教授
- 主 催 公益社団法人 日本薬理学会

プログラム・要旨集



東京理科大学
TOKYO UNIVERSITY OF SCIENCE



The Japanese Pharmacological Society

第133回 日本薬理学会関東部会

プログラム・要旨集

薬理学研究から次世代医薬品の創製へ

- 会 期 2015年10月10日(土)
- 会 場 柏の葉カンファレンスセンター
千葉県柏市若柴178番地4 ホテル&レジデンス棟2階
- 部会長 岡 淳一郎 東京理科大学薬学部 教授
- 主 催 公益社団法人 日本薬理学会

第133回 日本薬理学会関東部会事務局

東京理科大学薬学部 薬理学研究室

〒278-8510 千葉県野田市山崎2641

TEL/FAX: 04-7121-3610

E-mail: kanto133@rs.tus.ac.jp

INDEX

部会長挨拶	1
交通アクセス図	2
会場案内図	3
参加者へのお知らせ	4
発表者へのお知らせ	5
日 程 表	7
プログラム	9
要 旨	
ミニシンポジウム AS1	19
ミニシンポジウム AS2	25
ミニシンポジウム BS1	31
ミニシンポジウム BS2	37
口演 AO	43
口演 BO	55
ポスター P	67
組織委員会	88
謝 辞	89

交通アクセス図



【東京方面から電車でお越しの方】

秋葉原でつくばエクスプレスに乗り換え、「柏の葉キャンパス駅」下車
 区間快速利用の場合、秋葉原からの所要時間は約30分です。

【羽田空港からお越しの方】

各ターミナルから「柏駅・柏の葉キャンパス駅」行き高速バスをご利用ください。
 所要時間は約75分です。

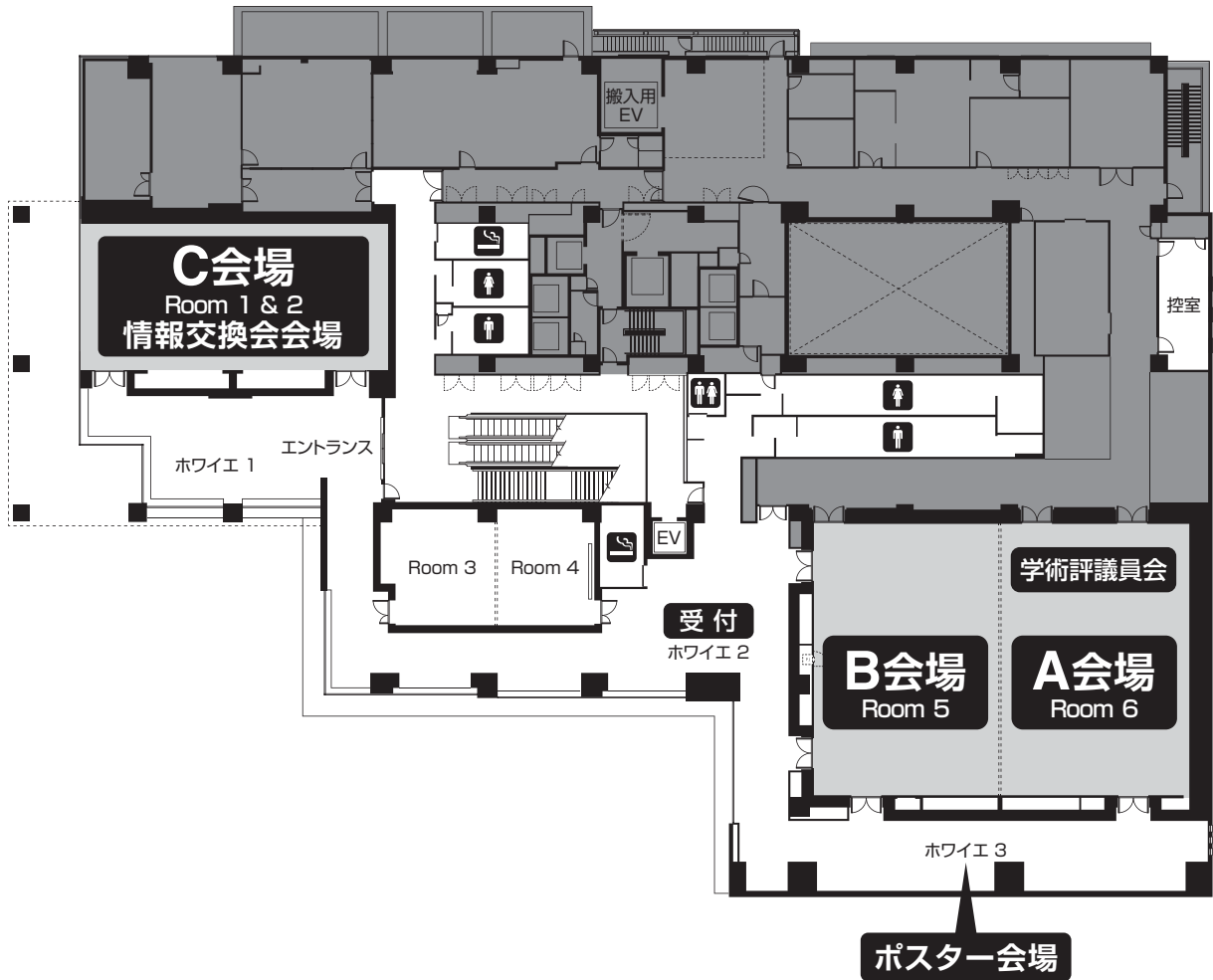
※車でのお越しはご遠慮ください。



会場案内図

三井ガーデンホテル柏の葉

2F 柏の葉カンファレンスセンター



日 程 表

	A 会場 Room 6	B 会場 Room 5	ポスター会場 ホワイエ 3
11:00	11:00~12:00 学術評議員会		
12:00			
13:00	12:30~13:30 ミニシンポジウム AS1 ペプチド関連医薬品の新展開 AS1-1~AS1-4 オーガナイザー 齋藤 顕宜 国立精神・神経医療研究センター 濱田 幸恵 東京理科大学	12:30~14:45 一般演題(口演) BO-1~BO-5 座 長 栗原 順一 帝京大・薬・医薬品作用学 高原 章 東邦大・薬・薬物治療学	12:30~17:35 ポ ス タ ー 掲 示
14:00	13:30~14:30 ミニシンポジウム AS2 慢性痛メカニズムの理解に基づく 新たな治療標的 AS2-1~AS2-4 オーガナイザー 加藤 総夫 東京慈恵会医科大学 田辺 光男 北里大学	BO-6~BO-11 座 長 飯野 正光 東京大・院・医・細胞分子薬理学 石井 邦雄 北里大・薬・分子薬理学	
15:00	14:30~16:45 一般演題(口演) AO-1~AO-7 座 長 小野 秀樹 武蔵野大・薬・臨床薬理学 梅村 和夫 浜松医大・医・薬理学	14:45~15:45 ミニシンポジウム BS1 循環作動物質に関する最近の話題 BS1-1~BS1-4 オーガナイザー 田中 光 東邦大学 小林 恒雄 星薬科大学	
16:00	AO-8~AO-11 座 長 中谷 晴昭 千葉大・院・医・薬理学 坂上 宏 明海大・歯・薬理学	15:45~16:45 ミニシンポジウム BS2 和漢薬の作用から創薬へ BS2-1~BS2-4 オーガナイザー 磯濱 洋一郎 東京理科大学 堀江 俊治 城西国際大学	
17:00			16:50~17:35 ポスター発表 P-1~P-20
18:00	C 会場 (Room 1 & 2) 18:00~19:30 情報交換会 若手優秀発表賞の表彰式を行います。		

プログラム

10月10日(土)

11:00～12:00

学術評議員会

12:30～17:35

一般演題(口演・ポスター)

ミニシンポジウム

18:00～19:30

情報交換会

プログラム

9月18日(金)

A会場(Room 6)

学術評議員会 11:00～12:00

ミニシンポジウム AS1 12:30～13:30

オーガナイザー：斎藤 顕宜(国立精神・神経医療研究センター・精神保健研・精神薬理)
濱田 幸恵(東京理科大・薬・薬理学)

「ペプチド関連医薬品の新展開」

AS1-1 細胞外マトリックス分子由来ペプチドによるマクロファージ機能調節と動脈硬化病態進展

○伊豫田 拓也^{1,2)}、深井 文雄^{1,2)}

1)東京理科大・薬・分子病態学、2)東京理科大・総合研究院・トランスレーショナルリサーチセンター

AS1-2 中枢作用性 glucagon-like peptide-2 点鼻製剤の開発

○濱田 幸恵^{1,3)}、堀口 道子²⁾、中村 龍治¹⁾、中尾 優介²⁾、山下 親正²⁾、岡 淳一郎^{1,3)}

1)東京理科大・薬・薬理学、2)DDS 製剤学、
3)東京理科大・総合研究院・トランスレーショナルリサーチセンター

AS1-3 副作用を分離した新規オピオイド δ 受容体作動薬の創製

○酒井 潤一¹⁾、中田 恵理子¹⁾、神田 貴史¹⁾、渡邊 義一^{1,2)}、齊藤 大祐¹⁾、高橋 俊弘¹⁾、
平山 重人²⁾、藤井 秀明²⁾、山川 富雄¹⁾、長瀬 博^{2,3)}

1)日本ケミファ・創薬研、2)北里大・薬・生命薬化学、3)筑波大・WPI-IIIIS

AS1-4 ナルフラフィンの OX1R 拮抗作用と U-50488H の嫌悪作用との関係

○長瀬 博、齊藤 毅、入鹿山 容子、小川 靖裕、柳沢 正史

筑波大・国際統合睡眠医科学研究機構 WPI-IIIIS

ミニシンポジウム AS2 13:30～14:30

オーガナイザー：加藤 総夫(慈恵医大・痛み脳科学センター)
田辺 光男(北里大・薬・薬理学)

「慢性痛メカニズムの理解に基づく新たな治療標的」

AS2-1 可塑性病としての慢性痛とその新たな治療標的

○加藤 総夫^{1,2)}

1)東京慈恵会医科大・神経科学研究部、2)痛み脳科学センター

AS2-2 脊髄後角の内在性 glycine 増加による鎮痛作用のシナプス機序

○尾山 実砂、田辺 光男

北里大・薬・薬理学

AS2-3 CB1 receptor and endocannabinoids in sensory and emotional pain system
—moving from academia to industry across Japanese and International institutions—

○Ako Kato

XVGen-DDU, Takeda Pharmaceutical Company Limited

AS2-4 鎮痛薬の臨床開発の現状と展望

○本多 基子

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

一般演題(口演) 14:30~15:54

座長：小野 秀樹(武蔵野大・薬・臨床薬剤学)

梅村 和夫(浜松医大・医・薬理学)

AO-1 GPR143 遺伝子欠損マウスにおけるドパミン受容体作動薬の効果

○北村 慧、増川 太輝、古賀 資和、中村 史雄、五嶋 良郎

横浜市立大・院・医・分子薬理神経生物学

AO-2 自閉症におけるマイクログリア依存的な神経回路変性

○森下 皓平、小山 隆太、池谷 裕二

東京大・院・薬・薬品作用学

AO-3 海馬 CA3 野-歯状回における海馬 Sharp wave の逆伝達

○上村 成章、池谷 裕二

東京大・院・薬・薬品作用学

AO-4 光増感(PIT)法で作出した運動皮質梗塞ラットにおける運動機能回復と神経新生に対する運動負荷の効果

○森下 紗帆^{1,2)}、外村 和也¹⁾、縣 信秀³⁾、吉川 輝⁴⁾、梅村 和夫¹⁾、筒井 祥博³⁾、熊田 竜郎³⁾

1)浜松医大・医・薬理、2)常葉大・健プロ、3)常葉大・保健医療、4)常葉大・健康科学

AO-5 AMPA 型グルタミン酸受容体パルミトイル化修飾に伴う興奮性シナプスの機能調節とてんかん発作誘発

○山下 真梨子¹⁾、阿部 学²⁾、山崎 真弥²⁾、夏目 里恵²⁾、崎村 建司²⁾、星野 幹雄¹⁾、三品 昌美^{3,4)}、林 崇^{1,3)}

1)国立精神・神経医療研究センター・神経研・病態生化学、2)新潟大・脳研・細胞神経生物、3)東大院・医・薬理・分子神経生物学、4)立命館大・総研・脳科学

AO-6 レシニフェラトキシン脳室内投与マウスにおけるアセトアミノフェンの鎮痛作用および体温低下作用の抑制

○福島 章紘、藤井 萌子、眞々田 築、日暮 航平、小野 秀樹

武蔵野大・薬・臨床薬剤学

AO-7 P2Y1 受容体を用いたアストロサイト機能の操作

○繁富 英治、小泉 修一

山梨大・院・総合研究部・薬理学

- P-10** マウス心室筋の筋小胞体および T 管構造の発達変化に関する免疫組織学的研究
○橋本 遼、濱口 正悟、行方 衣由紀、田中 光
東邦大・薬・薬物学
- P-11** モルモット摘出右心室筋の低酸素に対する反応性の発達変化
○宍戸 葵、濱口 正悟、行方 衣由紀、田中 光
東邦大・薬・薬物学
- P-12** 動脈収縮による慢性容量負荷が carbachol で誘発される心房細動に与える影響
○相本 恵美¹⁾、福本 真利江²⁾、田中 光²⁾、高原 章¹⁾
1)東邦大・薬・薬物治療学、2)薬物学
- P-13** シェーグレン症候群患者血清中における抗 aquaporin-5 自己抗体の存在とその意義
○大川 竜麻、仲田 帆名美、堀江 一郎、磯濱 洋一郎
東京理科大・薬・応用薬理学
- P-14** 十全大補湯は骨髄由来免疫抑制細胞に対する抑制作用をもつ
○堀江 一郎、今野 真理子、磯濱 洋一郎
東京理科大・薬・応用薬理学
- P-15** 骨格筋の細胞外 ATP 分解酵素発現におよぼす運動負荷の影響
中島 千里、染谷 理恵、伊藤 政明、○松岡 功
高崎健康福祉大・薬・薬効解析学
- P-16** マウス膀胱平滑筋標本のジスチグミンによる基礎張力上昇反応の検討
○小原 圭将、武藤 有希子、山縣 悠美、鈴木 友華、茅野 大介、田中 芳夫
東邦大・薬・薬理学
- P-17** Functional characterization of human monocarboxylate transporter 9 (MCT9)
○Jutabha Promsuk、大内 基司、大谷 直由、安西 尚彦
獨協医科大・医・薬理学
- P-18** ヒト EP4 プロスタノイド受容体細胞内ループ3のシグナル伝達系への影響
○清良 尚史、藤野 裕道、倉田 直希、荒木 祐美、村山 俊彦
千葉大・院・薬
- P-19** 亜鉛処理による軟骨前駆細胞(ATDC5)におけるメタロチオネインの発現について
○田村 幸彦¹⁾、三瀬 節子¹⁾、菅森 泰隆¹⁾、Md. Zahirul Haq Bhyuan¹⁾、高橋 真理子¹⁾、
上原 智己²⁾、新井 祐貴³⁾、宮新 美智世²⁾、若林 則幸³⁾、青木 和広¹⁾
1)東京医科歯科大・院・医歯学総合研・硬組織薬理学、2)小児歯科学、3)部分床義歯補綴学
- P-20** インターロイキン-1によるマウス骨髄間質細胞の石灰化制御について
○林 欣、野田 政樹、江面 陽一
東京医科歯科大・難治疾患研・分子薬理学

ミニシンポジウム AS1

「ペプチド関連医薬品の新展開」

オーガナイザー

齋藤 顕宜(国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 精神薬理研究部)

濱田 幸恵(東京理科大学 薬学部 薬理学研究室)

A 会場 (Room 6)

12:30～13:30

AS1-1 細胞外マトリックス分子由来ペプチドによるマクロファージ機能調節と動脈硬化病態進展

○伊豫田 拓也^{1,2)}、深井 文雄^{1,2)}

1) 東京理科大学 薬学部 生命創薬科学科 分子病態学教室

2) 東京理科大学 総合研究院 トランスレーショナルリサーチセンター

炎症領域に集積するマクロファージは、局所炎症応答の調節に重要な役割を担っている。一方で炎症関連病態局所には細胞外マトリックス分子の一種であるテネイシン C の一過的な高発現が観察されるが、本分子の発現がマクロファージの機能発現に及ぼす影響は不明である。近年我々は TNC 分子内より、細胞接着に影響を及ぼす新規生理活性領域・TNIIIA2を見出した。本領域は炎症性プロテアーゼ等による限定分解を介して TNC 分子内より表出することから、炎症応答の進行に伴って表出する TNIIIA2がマクロファージの機能発現修飾を介し、炎症応答・病態進展の調節に寄与する可能性を推察した。

TNC 高発現を示す炎症性病態の1つに動脈硬化がある。本疾患の端緒は脂質を過剰に蓄積させた泡沫化マクロファージの集積であるが、マウスマクロファージ様細胞株を TNIIIA2ペプチドで刺激すると、マクロファージの泡沫細胞化が顕著に亢進するとの観察を得た。本応答の詳細を調べたところ、TNIIIA2刺激によって生じる p38活性化を介してマクロファージの貪食能が顕著に亢進すると同時に、細胞内脂質の細胞外排出に重要な役割を担う輸送体 ABCA1および ABCG1の発現が TNIIIA2-p38シグナル依存的に抑制されており、その結果としてマクロファージの脂質代謝能に異常がもたらされることが分かってきた。これら結果は、TNIIIA2の作用を阻害することが動脈硬化の予防、あるいはその病態進展の抑制へとつながる可能性を示唆している。TNIIIA2の親分子である「細胞外マトリックスタンパク質テネイシン C」を分子標的とした、新たな動脈硬化病態調節薬の開発が展望される。

ミニシンポジウム AS2

「慢性痛メカニズムの理解に基づく 新たな治療標的」

オーガナイザー

加藤 総夫 (東京慈恵会医科大学 神経科学研究部、痛み脳科学センター)

田辺 光男 (北里大学 薬学部 薬理学教室)

A 会場 (Room 6)

13:30 ~ 14:30

AS2-1 可塑性病としての慢性痛とその新たな治療標的

○加藤 総夫^{1,2)}

1) 東京慈恵会医科大学・神経科学研究部、2) 痛み脳科学センター

先進諸国における慢性痛の有病率は14-20%とされており、生活の質を低下させるのみならず、長期にわたり就労が妨げられる、あるいは、有効な治療法がなく民間療法やOTCへの依存率が高い、など、医療経済上も重要な問題である。近年「侵害受容」の分子機構の理解が著しく進んだが、「侵害受容」は「痛み」ではなく、慢性痛は長く続く侵害受容ではない。近年、慢性痛の成立の背景には、中枢神経系、特に、「痛みのマトリクス／ネットワーク」の活動および機能的結合の可塑的变化がある事実が、ヒト脳機能画像化および諸種慢性痛モデル動物のシナプス解析によって明らかにされてきた。

特に重要な所見は、従来の脊髄－視床－体性感覚皮質系以上に、さまざまな情動に関与する神経回路群の活動の変化が痛みの慢性化とともに生じるという観察事実である。これらには、前帯状回、島皮質、側坐核、分界条床核、そして扁桃体などがあり、それぞれの固有の神経伝達物質・神経調整物質・受容体群が慢性痛に伴う活動の変化を担う。さらに、これらの変化が、持続的に生じた侵害受容や炎症の「結果」として起こるのみならず、これらが、脊髄レベルでの侵害受容そのものを修飾させる「原因」ともなる事実も明らかにされてきた。我々は、末梢の炎症性疼痛が、扁桃体への侵害受容情報入力 of シナプス伝達を亢進させる事実をスライス・パッチクランプ法で、また、扁桃体をはじめとする脳内諸構造の自発的活動を亢進させる事実をマンガン造影MRI法で見出した。一方、末梢の炎症性疼痛は、広域の疼痛閾値低下を引き起こす。これらの発現には、諸種神経ペプチドやカテコラミン類が関与しており、この動的ループ制御系の可塑的な変化を担う分子機構が、慢性化した痛みを緩和する戦略の重要な標的となるものと期待される。

ミニシンポジウム BS1

「循環作動物質に関する最近の話題」

オーガナイザー

田中 光(東邦大学 薬学部 薬物学教室)

小林 恒雄(星薬科大学 医薬品化学研究所 機能形態学研究室)

B会場(Room 5)

14:45～15:45

BS1-1 血管収縮性ペプチドによる心筋の収縮・自動能の制御

○濱口 正悟¹⁾、小島 良輔¹⁾、田中 悠介¹⁾、守能 生恵¹⁾、市毛 将¹⁾、
入江 雅彦¹⁾、恒岡 弥生^{1,2)}、行方 衣由紀¹⁾、田中 光¹⁾

1) 東邦大・薬・薬物

2) 東京理科大・薬・薬理

Angiotensin II・Endothelin-1は血管収縮作用を有する内因性ペプチドであり、心不全や不整脈などの循環器疾患において発現が増加するとされている。特にリモデリングなどの長期的な作用に注目が集まっており、心筋の受容体を介した短期的・直接的な作用の情報は少ない。我々は心筋の刺激応答の多様性や自動能をイオンチャネル・トランスポーターのレベルで理解し心機能の包括的な理解につなげることを目指しているが、本講演では Angiotensin II・Endothelin-1による心筋の収縮・自動能の制御について $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換機構 (NCX) に着目し、我々が以前より行っているアドレナリン α 受容体刺激による NCX の制御の研究を交えて考察する。

Angiotensin II・Endothelin-1は、モルモットを含めた多くの哺乳動物の心筋において収縮力を増大させるのに対し、マウス心室筋では収縮力を減少させる。この収縮力減少作用は心筋の細胞膜上に存在する NCX の forward mode による Ca^{2+} 排出が Angiotensin II・Endothelin-1により促進されるために引き起こされることが明らかとなった。この機序がマウス心室筋で顕在化する理由として、プラトー相を欠く短い活動電位により NCX の forward mode が働きやすいことが挙げられる。

心房細動の原因として注目される肺静脈心筋の自動能に関して、Angiotensin II・Endothelin-1がモルモット摘出肺静脈心筋標本で観察される電氣的自発活動を促進させることが明らかとなった。電氣的自発活動を促進する機序として、Angiotensin II・Endothelin-1により NCX が活性化され Ca^{2+} を細胞外に排出する際に生じる内向き電流により膜電位の脱分極が促進される可能性が示唆された。この機序が肺静脈心筋で顕在化する理由として、静止膜電位付近で流れる内向き整流性 K^+ 電流が少なく膜電位維持力が小さいことが挙げられる。

このように Angiotensin II・Endothelin-1は NCX の活性化を介して心機能に短期的に影響し得ること、さらにその影響の顕在化には活動電位の特徴が関与することが示唆された。

ミニシンポジウム BS2

「和漢薬の作用から創薬へ」

オーガナイザー

磯濱 洋一郎 (東京理科大学 薬学部 応用薬理学研究室)

堀江 俊治 (城西国際大学 薬学部 薬理学研究室)

B 会場 (Room 5)

15:45 ~ 16:45

BS2-1 神経障害性疼痛とブシ末の作用

○小泉 修一、柴田 圭輔

山梨大学医学部・薬理学講座

神経障害性疼痛は難治性の慢性痛であり、NSAIDs や麻薬性鎮痛薬に抵抗性を示すことが多く、社会的にも医学的にも問題となっている。この神経障害性疼痛に対し、生薬「ブシ末」を投薬するケースが増えつつある。当山梨大学医学部附属病院においても神経障害性疼痛患者に対し積極的に「ブシ」を投薬しており、その有効性と予後の改善を認めている。しかし、「ブシ」の鎮痛作用メカニズムは不明である。本研究では、ブシ末の分子薬理的プロファイルを、脊髄グリア細胞の機能制御に注目して精査することにより、グリア標的薬としてのブシ末及び、神経障害性疼痛の分子病態解明を目指すものである。

モデル動物には、Seltzer モデル及び白金系抗がん薬誘発疼痛モデルを用いた。疼痛の評価は、熱痛覚過敏及び機械的アロディニアテストの2種類により評価した。ブシ末（ブシ末、TJ3023, Tsumura）は、本モデル動物の「形成期」疼痛に影響せず、「慢性期」疼痛を抑制した。また、その作用機序に、慢性期に活性化する脊髄アストロサイトの抑制が関与していることが明らかとなった。ミクログリアに対する作用は観察できなかった。また、ブシによる疼痛抑制作用は、アストロサイト選択的阻害薬フルオロサイトレートにより再現できた。以上、ブシは慢性化した慢性期の神経障害性疼痛をアストロサイトの脱活性化により疼痛を抑制すること、アストロサイトが神経障害性疼痛の標的となり得ることが明らかとなった。また、今回はアストロサイトによるシナプス可塑性変化と、神経障害性疼痛の関連性についても考察する。

口演 AO

AO-1 ~ AO-7

座 長

小野 秀樹 (武蔵野大・薬・臨床薬剤学)

梅村 和夫 (浜松医大・医・薬理学)

AO-8 ~ AO-11

座 長

中谷 晴昭 (千葉大・院・医・薬理学)

坂上 宏 (明海大・歯・薬理学)

A 会場 (Room 6)

14:30 ~ 16:45

GPR143 遺伝子欠損マウスにおける
ドパミン受容体作動薬の効果

○北村 慧、増川 太輝、古賀 資和、中村 史雄、五嶋 良郎

横浜市立大学大学院 医学研究科 分子薬理神経生物学教室

【背景・目的】 L-DOPA (ドーパ) はパーキンソン病における重要な治療薬である。その薬理作用は専らドパミンへの変換を介して発揮され、ドーパ自体には活性が無いものと考えられてきた。これに対し、我々はドーパ自体が神経伝達物質であるとの仮説を提唱してきた。中枢移行性の芳香族 L-アミノ酸脱炭酸酵素阻害薬である NSD-1015 処置下において、無作用量のドーパがドパミン D₂ 受容体作動薬であるキンピロールの自発運動促進作用を増強させること等を証明してきた。これらの知見は、ドーパがドパミン作動性神経伝達の修飾作用を有することを示唆する。一方、ドーパの特異的受容体の有無は長らく不明であったが、我々は麻酔下ラットの延髄弧束核領域に微量注入したドーパがドパミンへの変換を介さずに G 蛋白質連関型受容体の一つ GPR143 を介して血圧下降および徐脈応答を示すこと、GPR143 に対してドーパおよびドーパの競合的拮抗薬であるドーパシクロヘキシルエステル (DOPA CHE) が結合すること等を示し、GPR143 が機能的ドーパ受容体であることを明らかにした (Hiroshima et al., Br J Pharmacol, 171, 403, 2014)。本研究では、ドパミン受容体応答における GPR143 の役割を明らかにするため、ドパミン D₂/D₃ 作動薬であるキンピロールが行動におよぼす作用を、野生型および *gpr143* 遺伝子欠損マウスとの間において比較・検討した。

【方法】 実験には 6~8 週齢の野生型および *gpr143* 遺伝子欠損マウスを用いた。マウスにキンピロール (0.03 mg/kg) を腹腔内投与し、その後の自発運動量の経時変化をオープンフィールド実験装置により評価した。

【結果・考察】 キンピロールは野生型マウスにおいて用量依存性に自発運動量を減少させた。同様な抑制効果は、*gpr143* 遺伝子欠損マウスにおいても認められたが、野生型に比しその程度は低かった。この結果は、GPR143 がキンピロールのドパミン D₂/D₃ 受容体を介する作用を正に修飾する可能性を示唆する。

口演 BO

BO-1～BO-5

座長

栗原 順一(帝京大・薬・医薬品作用学)

高原 章(東邦大・薬・薬物治療学)

BO-6～BO-11

座長

飯野 正光(東京大・院・医・細胞分子薬理学)

石井 邦雄(北里大・薬・分子薬理学)

B会場(Room 5)

12:30～14:45

Herkinorin はオピオイド μ 受容体 —NO 経路を介して網膜血管を拡張させる



○染谷 英理子、森 麻美、牛久保 裕子、坂本 謙司、中原 努、石井 邦雄
北里大・薬・分子薬理

【背景】 視神経節細胞には各種オピオイド受容体が発現しており、オピオイド μ 受容体を選択性の高い morphine が網膜神経保護作用を示すことが知られている。本研究では、視神経節細胞のオピオイド μ 受容体刺激が網膜血管に及ぼす影響を明らかにするために、オピオイド μ 受容体を選択性の高い salvinolin A アナログ herkinorin の網膜及び全身循環に及ぼす影響と、その機序について検討を行った。

【方法】 8-10週齢の Wistar 系雄性ラットを pentobarbital で麻酔し、各種阻害薬を静脈内に投与した。自律神経反射と眼球運動を抑制するため、人工呼吸下に tetrodotoxin を投与した。低下した血圧を methoxamine の静脈内持続投与により正常レベルまで回復させた後、herkinorin を静脈内に投与した。血圧及び心拍数をモニターしつつ、独自に構築した小動物用網膜血管径計測システムにより網膜血管径の変化を測定した。

【結果】 Herkinorin (0.3-3 μ g/kg/min, i.v.) は用量依存的に網膜細動脈径を増大させたが、血圧や心拍数に有意な影響を及ぼさなかった。Herkinorin による網膜細動脈拡張反応は、オピオイド受容体遮断薬である naloxone (1 mg/kg, i.v.) 及びオピオイド μ 受容体選択的遮断薬である CTOP (1 mg/kg, i.v.) の前投与によりほぼ完全に抑制された。また、herkinorin の網膜血管拡張作用は、一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害薬である N^G -nitro-L-arginine methyl ester (30 mg/kg, i.v.) の前投与によって抑制された。

【考察】 以上の結果は herkinorin が視神経節細胞のオピオイド μ 受容体に作用し、NO 産生・遊離亢進を介して網膜血管を拡張させることを示唆している。Herkinorin は、morphine などのオピオイド μ 受容体刺激薬の副作用である便秘や呼吸抑制を起こしにくいことが知られている。また、今回の検討により、herkinorin は全身循環に及ぼす影響が小さく、網膜血管に選択的に作用することが示された。オピオイド μ 受容体刺激薬は網膜神経保護作用を示すことから、herkinorin は副作用の少ない網膜神経保護作用をも有する網膜循環改善薬となる可能性が考えられる。

ポスター P

P-1 ~ P-20

ポスター会場(ホワイエ3)

発表 16:50 ~ 17:35

P-1 マウス共感行動の調節機構に関する薬理的検討



○坂口 哲也、岩岸 諭嗣、岡本 和樹、池谷 裕二

東京大学大学院薬学系研究科 薬品作用学教室

【目的】我々は日々、他者の言動や表情を観察し、そこから得られる感覚情報に基づき自己の意思決定を行っている。この過程は、相手の心情を適切に認識し共有する能力、すなわち「共感」により支えられる。共感とは自らが危害を被ることなく環境に予備的適応するためのみならず、利他的な集団社会を形成するために重要な高次脳機能である。ところが、その調節機構は十分に解明されていない。本研究では、マウスの情動行動の伝播を共感のモデルとし、共感の経験依存性および薬理学的特性を検討した。

【方法】2匹の C57BL/6J マウスを、透明な壁で仕切られた2つのチャンバーにそれぞれ入れ、一方のマウス(被ショックマウス)に繰り返し電気ショックを与え、その様子をもう一方のマウス(観察マウス)に観察させた。このとき観察マウスが示した恐怖反応を定量し、共感の指標とした。

【結果・考察】観察により生じる恐怖反応は、観察マウス自身が事前に電気ショックを受けることで増大した。一方、事前に別の種類の嫌悪刺激を受けた場合には恐怖反応は変化しなかった。これらの結果は、過去の共通の経験により共感が促進されることを示唆している。また、この共感の増大は NMDA 型グルタミン酸受容体阻害薬およびオキシトシン受容体阻害薬の処置により抑制された。次に、共感の欠如を特徴とする疾患である自閉症スペクトラム障害(ASD)に着目した。ASD モデルマウスでは、事前のショック経験による共感の増大は認められなかった。そこで、ASD モデルマウスに対しオキシトシンを亜慢性投与したところ、共感行動の障害が改善された。以上の結果は、共感の調節を担う神経機構の解明や ASD の治療法開発につながることを期待される。

第133回 日本薬理学会関東部会
プログラム・要旨集

部会長：岡 淳一郎

事務局：東京理科大学薬学部 薬理学研究室
〒278-8510 千葉県野田市山崎2641
TEL/FAX：04-7121-3610
E-mail：kanto133@rs.tus.ac.jp

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133回 日本薬理学会関東部会事務局

東京理科大学薬学部 薬理学研究室

〒278-8510 千葉県野田市山崎2641

TEL/FAX: 04-7121-3610

E-mail: kanto133@rs.tus.ac.jp