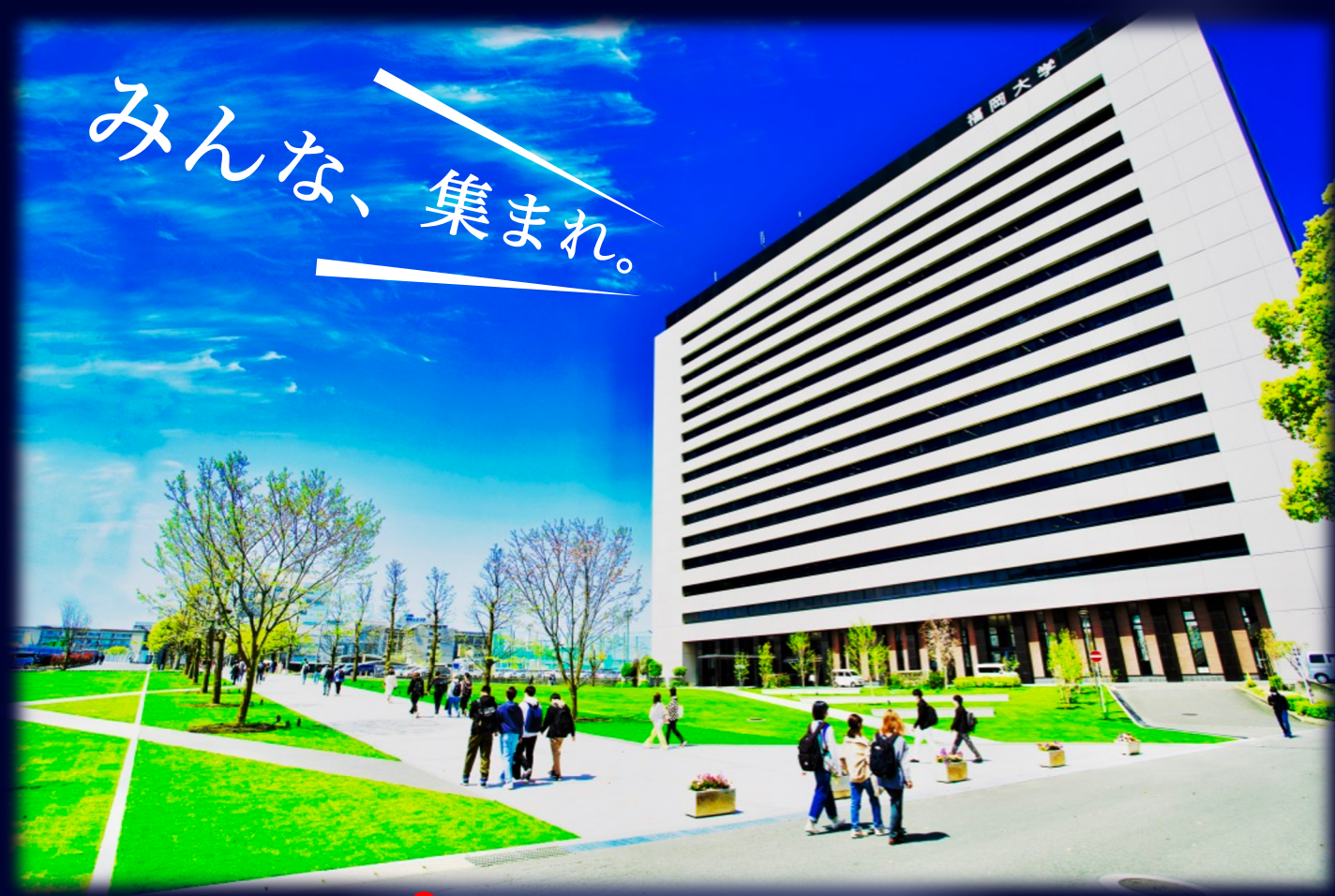


第13回 トランスポーター研究会九州部会

The 13th Kyushu Regional Meeting of the Japan Transporter Research Association (JTRAQ13)

プログラム

みんな、集まれ。



2023 (令和5) 年

会期

8月5日(土)

会場

福岡大学・文系センター15階 (地下鉄七隈線福大前駅より徒歩1分)

部会長

根本 隆行 (福岡大学医学部薬理学)

演題募集期間

2023年4月1日(土)～~~6月30日(金)~~
7月7日(金)

事前参加登録

2023年4月1日(土)～7月14日(金)

学会事務局

T814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1

福岡大学医学部薬理学

喜多 知、徳田 康晴、中嶋 尚子

Tel: 092-810-1011 (内線: 3265) Fax: 092-865-4384

Email: jtraq13@gmail.com

大会URL: <https://www.med.fukuoka-u.ac.jp/pharmaco/jtraq13-top.html>

第13回トランスポーター研究会九州部会

「みんな、集まれ。」

会 期 2023 年 8 月 5 日（土）

会 場 福岡大学・文系センター 15 階（〒814-0180 福岡市城南区七隈19-1）

部会長 根本 隆行（福岡大学 医学部 薬理学・准教授）

目 次

ご挨拶	-----	2
実行委員	-----	3
会場案内図	-----	4
お知らせとご案内	-----	5
座長・演者へのご案内	-----	6
日程表	-----	7
プログラム	-----	8
抄録		
特別講演	-----	16
部会長企画セミナー（ランチョン）	-----	18
シンポジウム	-----	19
一般ポスター発表	-----	25
企業広告	-----	38
謝辞	-----	43

ご挨拶

部会長 根本 隆行（福岡大学医学部 薬理学・准教授）

この度、「第13回トランスポーター研究会九州部会」を2023年（令和5年）8月5日（土）に、福岡大学文系センター15階（地下鉄七隈線福大前駅から徒歩1分）において開催させていただく運びとなりました。前回の第12回九州部会（九州大学 農学部 丸山明子先生）は、コロナ禍にあり、Webでの開催を余儀なくされましたが、今回、第13回大会は、「みんな、集まれ。」ということで、完全対面形式で実施させていただきます。大会開催にあたり、中枢および末梢神経系から循環、呼吸器に至るまで、幅広い分野の先生方にご講演をご快諾いただきました。この場を借りまして、厚く御礼申し上げます。本会では、シンポジウムにあえて枠を設けず、九州圏内のみならず国内外でご活躍されております先生方にご発表をいただきます。本会を契機に、九州からこのトランスポーター研究をより一層盛り上げていければ幸いです。会場は、福岡大学屈指の絶景ポイント、文系センター15階となります。福岡市内が一望できる非常に快適な空間でございます。先生方のご発表とともに、有意義な情報交換の場となることをこころより祈念し、ご挨拶とさせていただきます。

実行委員

根本 隆行（世話人代表）	福岡大学医学部薬理学・准教授
喜多 知（事務局長）	福岡大学医学部薬理学・講師
石塚 洋一	熊本大学大学院生命科学研究部臨床薬理学分野・教授
首藤 剛	熊本大学大学院生命科学研究部遺伝子機能応用学分野・准教授
道具 伸也	福岡大学薬学部応用薬剤学・教授
山口 拓	長崎国際大学薬学部薬物治療学研究室・教授
竹内 弘	九州歯科大学歯学部歯科学健康増進学講座口腔応用薬理学分野・教授
栗原 崇	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科生体情報薬理学・准教授
丸山 明子	九州大学大学院農学研究院植物栄養学研究分野・准教授
園田 紘子	宮崎大学農学部獣医学科獣医薬理学研究室・准教授
田頭 秀章	秋田大学 大学院医学系研究科 器官・統合生理学講座・准教授
西山 和宏	大阪公立大学大学院獣医学研究科 予防薬理学教室・准教授
古谷 和春	徳島文理大学薬学部薬理学・准教授
丸田 豊明	宮崎大学医学部附属病院麻酔科・講師
小松 知広	福岡大学医学部薬理学・講師
篠田 康晴	福岡大学医学部薬理学・講師
津山 濯	宮崎大学農学部森林緑地環境科学科森林植物細胞学・助教
胡 耀鵬	福岡大学医学部生理学・助教

岩本 隆宏（顧問）	福岡大学医学部薬理学・教授
安西 尚彦（顧問）	千葉大学大学院医学研究院薬理学・教授

後援

公益社団法人 日本薬理学会
福岡大学基盤研究機関研究所

会場案内図

福岡大学アクセスマップ

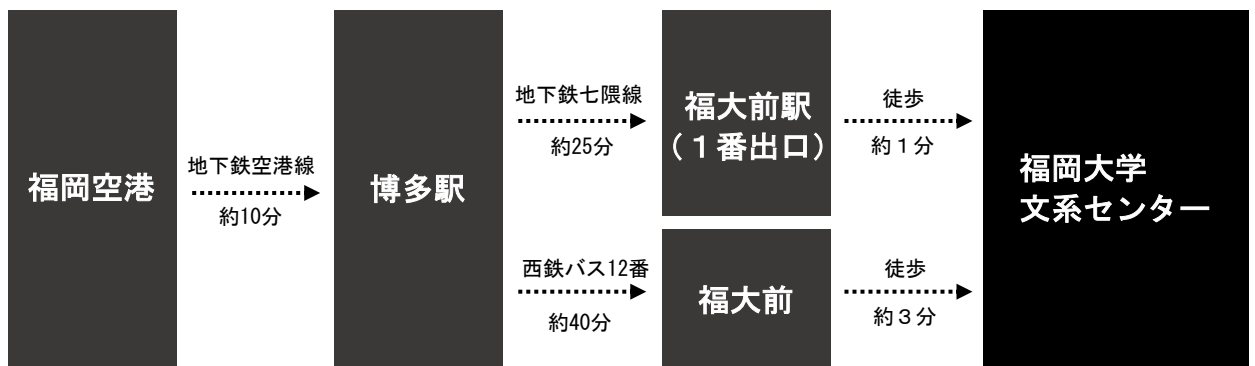
乗り換え：地下鉄天神駅から地下鉄天神南駅まで、天神地下街を徒歩約8分



福大前駅（1番出口）：
病院とは反対側の階段・エスカレーターをお上がりください

会場：福岡大学文系センター15階
〒814-0180 福岡市城南区七隈19-1
TEL: 092-871-6631

福岡空港からの所要時間



* お車で越しの方は、病院駐車場をご利用ください（最初30分無料、4時間まで200円、以降1時間毎に100円追加）

お知らせとご案内

【事前参加登録】

- ・参加を希望される方は、発表の有無を問わず事前に参加登録（参加費振込）が必要ですが、当日参加も可能です。学会ホームページより参加登録票をダウンロードしていただき、必要事項を記入後に事務局へメールにてお送りください。発表者（シンポジウム、一般ポスター）は、要旨ファイルも一緒に送ってください。

送付先 Emailアドレス：jtraq13@gmail.com

- ・参加登録期間

2023年4月1日（土）～ 2023年7月14日（金）

- ・参加費および懇親会費は下記の振込口座にご入金ください。

参加費：一般（会員・非会員）4,000円、大学院生 2,000円、学部学生 無料

懇親会費：5,000円

振込先：ゆうちょ銀行ご利用の場合

記号 17410

番号 81936711

口座名 トランスポーター研究会九州部会実行委員会

(トランスポーターケンキュウカイキュウシュウブカイジッコウイインカイ)

：他金融機関からのお振込の場合

銀行名 ゆうちょ

店名 七四八

店番 748

預金種目 普通預金

口座番号 8193671

口座名 トランスポーター研究会九州部会実行委員会

(トランスポーターケンキュウカイキュウシュウブカイジッコウイインカイ)

【演題登録】

- ・要旨テンプレートをダウンロードしていただき、記入後、事務局へメールにてお送りください。
- ・演題登録期間

2023年4月1日（土）～ 2023年~~6月30日（金）~~
7月 7日（金）

【参加者の皆様へのご案内】

- ・当日8時30分より受付にてネームカードをお渡しさせていただきます。
- ・会場内での写真撮影およびビデオ撮影は固くお断りいたします。
- ・COVID-19感染防止対策にご協力をいただきますようお願いいたします。

【世話人会のご案内】

- ・時間：17時00分～17時15分、場所：講演会場（第6会議室）

世話人の先生方は前方の席にお集まりください。

座長・演者へのご案内

【特別講演・シンポジウムご発表のご案内】

- ・発表の先生方は、10分前までに次発表者席までお越しください。
- ・PCによるパワーポイントでのご発表をお願いいたします。音声データはご使用できません。
- ・発表データは、3日前までに事務局に送付ください。
- ・ご発表に使用するPCはWindows10、使用ソフトはMicrosoft Power Point 2019をご用意いたします。
- ・スライドの1枚目に利益相反（COI）開示に関するスライドを入れてください。
- ・各発表時間

特別講演：発表45分・質疑5分、シンポジウム：発表17分、質疑3分

【ポスター発表のご案内】

- ・掲示作業：8時30分～8時50分
撤去作業：17時00分～17時15分
＊撤去されていないポスターは処分させていただきますのでご了承ください。
- ・パネル左上に20cmの演題番号を事務局にて添付いたします。
- ・利益相反（COI）開示に関する文言を入れてください。
- ・各発表時間
発表3分・質疑2分



【座長の先生方へのご案内】

- ・講演座長の先生方は、担当セッションの10分前までに次座長席までお越しください。進行を一任いたしますので、遅延のないようご協力をお願いいたします。
- ・ポスター座長の先生方は、開始時間になりましたら、担当のポスターまでお越しください。進行を一任いたしますので、遅延のないようご協力をお願いいたします。

【優秀発表賞応募者（学部学生・大学院生）へのご案内】

- ・応募されたポスター発表（YIA表示）より選出いたします。
- ・学部学生と大学院生をそれぞれ別枠で審査いたします。選考結果は、表彰式にて発表しますので、応募されたすべての先生は、表彰式に必ずご出席ください。

【優秀発表賞審査員の先生方へのご案内】

- ・審査員の先生方には、受付時に採点用紙を配布いたします。ポスター発表終了後直ぐに、採点用紙を根本まで直接お持ちください。

日程表

2023年8月5日（土）

講演会場 (第6会議室)		ポスター会場 (第7会議室)	
9:00	8:30 受付開始	8:30 - 8:50 ポスター掲示	
	8:50 開会式	ポスター閲覧	
10:00	9:00 - 10:00 シンポジウムⅠ 座長：道具伸也、石塚洋一 演者：道具伸也、小柴琢己、上原吉就		
	10:00 - 11:00 シンポジウムⅡ 座長：首藤 剛、古谷和春 演者：首藤 剛、西山和宏、胡 耀鵬		
11:00	11:10 - 12:00 特別講演Ⅰ 座長：柳田俊彦 演者：津田 誠		
	12:10 - 12:40 部会長企画セミナー 座長：根本隆行 演者：小玉正太		
13:00	13:00 - 14:00 シンポジウムⅢ 座長：山口 拓、栗原 崇 演者：丸田豊明、福森 良、塩田倫史		
	14:00 - 15:00 シンポジウムⅣ 座長：池田正浩、竹内 弘 演者：東島佳毅、澤井仁美、根本隆行		
15:00	15:10 - 16:00 特別講演Ⅱ 座長：岩本隆宏 演者：福本義弘		
	16:50 - 17:00 優秀発表賞表彰式、閉会式		
17:00	17:00 - 17:15 世話人会（第6会議室前部）	16:00 - 16:40 ポスター発表 座長：津山 濯、桂林秀太郎、丸山明子、田頭秀章	

* 18:00 - 20:00 懇親会（博多駅くうてん9F：Cantinaシチリアーナ）

プログラム

講演会場（第6会議室）、ポスター会場（第7会議室）

8:30 受付開始

8:50 開会式

9:00 – 10:00 シンポジウム I

座長：道具 伸也（福岡大学薬学部 応用薬剤学・教授）
石塚 洋一（熊本大学大学院生命科学研究部 臨床薬理学分野・教授）

「中枢神経変性疾患治療を指向した血液脳関門の加齢性変化の解明」

○ 道具 伸也

福岡大学薬学部 応用薬剤学・教授

「病原体と宿主ミトコンドリアとの相互作用」

○ 小柴 琢己

福岡大学理学部化学科 細胞動態学講座・教授

「ATP-binding Cassette transporter A1を標的とした人工HDLの開発とその応用」

○ 上原 吉就

福岡大学スポーツ科学部、福岡大学病院予防/抗加齢・再生医療センター・教授

10:00 – 11:00 シンポジウム II

座長：首藤 剛（熊本大学大学院生命科学研究部 遺伝子機能応用学分野・准教授）
古谷 和春（徳島文理大学薬学部 薬理学・准教授）

「次世代型Cエレガンス健康寿命集団解析システム（C-HAS4.0）の構築」

○ 首藤 剛

熊本大学大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター
遺伝子機能応用学・准教授

「受容体作動性カチオンチャネルTRPC6を介した亜鉛流入による心機能調節機構の解明」

○ 西山 和宏

大阪公立大学大学院獣医学研究科 予防薬理学教室・准教授

「TRPM4チャネル変異体による不整脈誘発機構の検討：実験と数理モデルに基づいたアプローチ」

○ 胡 耀鵬¹、李 欽²、沈 揚華²、藤田 孝之¹、朱 欣²、井上 隆司¹

¹福岡大学医学部 生理学（発表者・助教）、²会津大学生体医用情報工学講座

11:10 – 12:00 特別講演 I

座長：柳田 俊彦（宮崎大学 医学部 統合臨床看護科学講座 臨床薬理学・教授）

「慢性疼痛メカニズムの解明に向けたミクログリア研究3.0」

○ 津田 誠

九州大学大学院薬学研究院 薬理学分野・教授

お弁当・飲み物 配布

12:10 – 12:40 部会長企画セミナー（ランチョン）

座長：根本 隆行（福岡大学医学部 薬理学・准教授）

「Translational Research としてのトランスポーター研究とは – NCX, TRPV4, KCEN4 を例として – 」

○ 小玉 正太

福岡大学医学部・医学部長

福岡大学医学部 再生・移植医学講座・教授

13:00 – 14:00 シンポジウムⅢ

座長：山口 拓（長崎国際大学薬学部 薬物治療学研究室・教授）

栗原 崇（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 生体情報薬理学・准教授）

「光を当てると痛がる！？ ～オプトジェネティクスを応用した新規疼痛モデル動物の模索～」

○ 丸田 豊明

宮崎大学医学部附属病院 麻酔科・講師

「ストレス応答制御における脳内カンナビノイドシステム」

○ 福森 良、山口 拓

長崎国際大学薬学部 薬物治療学研究室（発表者・助教）

「DNA・RNA高次構造が関与する神経疾患の病態解明と創薬研究」

○ 塩田 倫史

熊本大学発生医学研究所 ゲノム神経学分野・教授

14:00 – 15:00 シンポジウムⅣ

座長：池田 正浩（宮崎大学農学部獣医学科 獣医薬理学研究室・教授）
竹内 弘（九州歯科大学歯学部歯科学 健康増進学講座 口腔応用薬理学分野・教授）

「遺伝子転写とヒストンアセチル化」

○ 東島 佳毅

宮崎大学テニユアトラック推進室 基礎獣医学研究分野・准教授

「ヒトの鉄栄養吸収に関わる膜タンパク質の構造機能解析」

○ 澤井 仁美

長崎大学大学院工学研究科 化学/物質工学コース・准教授

「NCX輸送体を標的とした急性腎障害治療戦略」

○ 根本 隆行¹、若崎 るみ枝²、喜多 知¹、喜多 紗斗美^{1,3}、岩本 隆宏¹

¹福岡大学医学部 薬理学（発表者・准教授）、²福岡大学筑紫病院麻酔科、
³徳島文理大学薬学部 薬理学

15:10 – 16:00 特別講演Ⅱ

座長：岩本 隆宏（福岡大学医学部 薬理学・教授）

「肺動脈性肺高血圧症の病態と治療、そしてこれからの治療について」

○ 福本 義弘

久留米大学医学部内科学講座 心臓/血管内科部門・教授

16:00 – 16:40 一般ポスター発表

座長：津山 濯（宮崎大学農学部森林緑地環境科学科 森林植物細胞学・助教）

学部学生

P-1 低酸素誘発性肺高血圧症におけるミトコンドリアNa⁺/Ca²⁺交換輸送体の関与について

YIA ○ 前田 結菜¹、谷 和佳奈¹、松原 匠弥¹、根本 隆行²、喜多 知²、岩本 隆宏²、喜多 紗斗美^{1,2}

¹徳島文理大学薬学部 薬理学、²福岡大学医学部 薬理学

P-2 薬物によるhERGチャネル遮断と活性化促進の構造基盤

YIA ○ 和田 友睦¹、古谷 和春¹、Aiyana M. Emigh Cortez²、Igor Vorobyov²、Vladimir Yarov-Yarovoy²、喜多 紗斗美¹

¹徳島文理大学薬学部 薬理学、²カリフォルニア大学デービス校 生理学

P-3 メリシヨ種子抽出物 (MSE) の抗酸化およびadiponectin多量体化作用を介した肥満病態抑制作用

YIA ○ 岸本 朋樹¹、那須 葵^{1,2}、川上 太聖¹、野原寛文^{1,2}、高橋 宜暉^{1,2}、林 恵¹、福山 絢美¹、小笠原 長耀¹、鬼木 健太郎³、猿渡 淳二³、生田 智樹⁴、Marry Ann Suico¹、甲斐 広文¹、首藤 剛¹

¹熊大院・薬・遺伝子機能応用学、²熊大院HIGO program、³熊本大・院薬・薬物治療学、⁴(株)山田養蜂場R&D本部

P-4 フェキソフェナジンと果汁飲料の相互作用に関する薬剤師の認識ならびに服薬指導の実態調査

YIA ○ 中澤 優¹、大田 嵩子²、近藤 悠希¹、徳山 智治^{1,2}、坂崎 友香¹、福田 真依¹、稲葉 一郎²、石塚 洋一¹

¹熊本大学薬学部大学院生命科学研究部 臨床薬理学分野、²株式会社ハートフェルト

P-5 静かなるシナプスがトランスポートして目覚める場所

YIA ○ 高岡 優¹、北岡 音哉¹、大藪 康平²、渡辺 拓也¹、窪田 香織¹、桂林 秀太郎¹、岩崎 克典¹

¹福岡大学薬学部 臨床疾患薬理学、²福岡大学薬学部 医薬品情報学

大学院生

P-6 Glucosinolate catabolism maintains glucosinolate profiles and transport in sulfur-starved *Arabidopsis*

○ 張 柳、川口 諒太、一瀬 智美、榎本 拓央、西田 翔、丸山 明子

九州大学生物資源環境科学府 植物栄養研究室

座長：桂林 秀太郎（福岡大学薬学部 臨床疾患薬理学・教授）

大学院生

P-7 脳ペリサイトによる α -シヌクレイン分解機構

YIA ○ 横谷 みき¹、高田 芙友子¹、松本 純一²、岩尾 卓朗¹、安永 美保¹、佐野 和憲³、道具 伸也¹

¹福岡大学薬学部 応用薬剤学、²福岡大学薬学部 薬学疾患管理学、

³福岡大学薬学部 生体機能制御学

P-8 老化促進モデルSAMP8マウスの抑うつ様行動に対する人参養栄湯の効果

YIA ○ 谷口 知世、渡辺 拓也、波多江 旺信、窪田 香織、桂林 秀太郎、岩崎 克典

福岡大学薬学部 臨床疾患薬理学

P-9 シスプラチンによるマウス活動量低下に対する人参養栄湯の軽減効果

YIA ○ 波多江 旺信、渡辺 拓也、谷口 知世、窪田 香織、桂林 秀太郎、岩崎 克典

福岡大学薬学部 臨床疾患薬理学教室

P-10 Niemann Pick病C型におけるアセトアミノフェン肝障害リスク評価を目的とした基礎的検討

- YIA** ○ 難波 七海^{1,2}、柚木崎 美織¹、近藤 悠希¹、山田 侑世^{1,3}、竹尾 透⁴、中潟 直己⁵、江良沢 実⁶、東 大志⁷、本山 敬一⁸、有馬 英俊⁹、関 貴弘¹⁰、倉内 祐樹¹¹、香月 博志¹¹、松尾 宗明¹²、檜垣 克美¹³、大野 耕策¹⁴、入江 徹美¹⁵、石塚 洋一¹
- ¹熊大院薬・臨床薬理学,
²熊大健康生命科学S-HIGOプロフェッショナル養成フェローシッププログラム,
³宮大医附属病院薬剤部, ⁴熊大生命資源研究支援セ・資源開発,
⁵熊大生命資源研究支援セ・生殖工学共同研究, ⁶熊大発生研・肝細胞誘導,
⁷熊大大学院先導機構, ⁸熊大院薬・製剤設計学, ⁹第一薬大薬・臨床薬剤学
¹⁰姫路獨協大薬・薬理学教室, ¹¹熊大院薬・薬物活性学, ¹²佐賀大医・小児科,
¹³鳥取大研究推進機構・研究基盤セ, ¹⁴おおのこども発達クリニック,
¹⁵熊大院薬グローバル天然物研究セ・医薬品包装学寄附講座

P-11 CNF根本的治療薬の開発を企図したNephrinの膜上発現評価系の確立

- YIA** ○ 津波古 遥希、嘉村 美里、新納 咲紀、Mary Ann Suico、加世田 将大、桑水流 淳、三宮 裕也、堀園 潤、小山 結実、尾脇 あいみ、佐藤 諒一、白神 正博、甲斐 広文、首藤 剛
- 熊本大学薬学部 遺伝子機能応用学分野

P-12 マウスおよびヒトの各種IV型コラーゲンα5変異体による三量体形成・分泌挙動比較解析

- YIA** ○ 尾脇 あいみ、三宮 裕也、加世田 将大、桑水流 淳、堀園 潤、津波古 遥希、佐藤 諒一、白神 正博、Mary Ann Suico、首藤 剛、甲斐 広文
- 熊本大学大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学分野

座長：丸山 明子（九州大学大学院農学研究院 植物栄養学研究分野・准教授）

大学院生

P-13 光応答性疼痛マウスを用いた長時間光照射による神経障害性疼痛モデルの検討

- YIA** ○ 興梠 聡志、日高 康太郎、黒木 未央、丸田 豊明、恒吉 勇男
- 宮崎大学医学部附属病院 麻酔科

P-14 シロイヌナズナのNH₄トランスポーターの発現制御における長鎖ノンコーディングRNAの関与

- YIA** ○ 吉田 優磨 西田 翔
- 佐賀大学大学院農学研究科生物資源科学専攻 植物栄養学分野

P-15 MYB59はシロイヌナズナの低カリウム条件における多様な応答を制御する

- YIA** ○ 宮崎 琴子¹、榎本 拓央²、Yelin Kang ³、Mark G. M. Aarts ⁴、西田 翔¹
- ¹佐賀大学大学院農学研究科 植物栄養学分野, ²農研機構果樹茶業研究部門, ³Jeju UN,
⁴Wageningen Univ. Res. Lab. of Genetics

P-16 ポプラ分化中木部においてリグニンダイマー配糖体は能動輸送される

- YIA** ○ 高橋 正海¹、櫻井 沙也佳²、津山 濯¹、雉子谷 佳男¹、矢崎 一史³、高部 圭司²、高野 俊幸²
- ¹宮崎大学大学院農学研究科、²京都大学大学院農学研究科、³京都大学生存圏研究所

P-17 硫黄欠乏応答性マイクロRNA:miR395が植物の硫黄欠乏耐性に果たす役割

YIA ○ 真鍋 亮太、丸山 明子

九州大学生物資源環境科学府生命機能科学専攻 植物栄養学研究分野

P-18 Characterization of Arabidopsis thaliana ecotypes sensitive or tolerant to sulfur deficiency

YIA ○ Li Hongqiao, Akiko Maruyama-Nakashita

Plant Nutrition Laboratory, Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Agriculture, Kyushu University

座長：田頭 秀章（秋田大学大学院医学系研究科 器官・統合生理学講座・准教授）

一般（職員・他）

P-19 阻害薬非感受性NCX1変異体ノックインマウスを用いたNCX1機能解析

○ 桑原 正裕¹、根本 隆行^{1,2}、喜多 知^{1,2}、篠田 康晴¹、喜多 紗斗美^{1,2,3}、岩本 隆宏^{1,2}

¹福岡大学医学部 薬理学、²福岡大学基盤研究所、³徳島文理大学薬学部 薬理学

P-20 褐色脂肪細胞NCX1の低温曝露時の体温維持機能

○ 喜多 知¹、根本 隆行¹、篠田 康晴¹、永田 旭^{1,2}、喜多 紗斗美^{1,3}、岩本 隆宏¹

¹福岡大学医学部 薬理学、²福岡大学病院、³徳島文理大学薬学部 薬理学

P-21 痒み情報伝達におけるPACAP-PAC1受容体シグナル系の関与

○ 栗原 崇¹、藤井 一恭²、内田 洋平²、寺脇 智美¹、齊藤 弘樹¹、神戸 悠輝¹、宮田 篤郎³、金蔵 拓郎²、高崎 一朗⁴

¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 生体情報薬理学分野、²同 皮膚科学分野、

³同 DDS創薬学共同研究講座、⁴富山大学学術研究部工学系 生体情報薬理学研究室

P-22 不均一栄養環境における根の偏在的栄養輸送制御

○ 西田 翔¹、榎本 拓央²

¹佐賀大学農学部生物資源科学科 植物栄養学分野、²農研機構果樹茶業研究部門

P-23 ヒトiPS細胞から誘導した脳オルガノイドの発生過程におけるタバコ主成分の影響

○ 田中 泰圭、藤本 伊依那、西田 朱里、道具 伸也

福岡大学薬学部 応用薬剤学

P-24 更年期女性のホットフラッシュに薄荷が有効であった4症例

○ 後藤 雄輔

健康リハビリテーション内田病院、福岡大学医学部薬理学

P-25 心筋小胞体-ミトコンドリア近接形成とCa²⁺恒常性維持におけるSigma-1受容体の役割

○ 田頭 秀章^{1,2}、篠田 康晴²、沼田 朋大¹、福永 浩司^{2,3}

¹秋田大学大学院医学系研究科 器官・統合生理学講座、²東北大学大学院薬学研究科 薬理学分野、
³東北大学大学院薬学研究科 先進脳創薬講座

16 : 50 – 17 : 00 優秀発表賞表彰式、閉会式

17 : 00 – 17 : 15 世話人会（第 6 会議室の前席集合）

抄 録

特別講演
部会長企画セミナー（ランチョン）
シンポジウム
一般ポスター発表

慢性疼痛メカニズムの解明に向けたミクログリア研究3.0

津田 誠

九州大学大学院薬学研究院 薬理学分野・教授

痛みは、有害な刺激から身を守るために必要な感覚であり、生体防御システムの一翼を担う。そのような痛みの役割が成立するためには、刺激の強さや質に相応する痛みが出現することと、侵害刺激の除去あるいはそれによる損傷組織の治癒後に比較的速やかに痛みが消失することが必要である。しかし、体性感覚神経系に損傷が加わると、刺激の強さや質に相応しない痛み（自発痛、痛覚過敏、アロディニアなど）が長期間持続することがある。そのような痛みは神経障害性疼痛と呼ばれ、非ステロイド性抗炎症薬などの一般的な鎮痛薬が効かず、モルヒネでも十分な鎮痛効果が得られにくい場合、大きな問題となっている。このような刺激に相応しない痛みの原因として、脊髄や脳で起こる中枢性感作が挙げられる。我々は、その感作機構にグリア細胞（特にミクログリア）が重要な役割を担うことをこれまでの研究より明らかにしてきた。末梢神経の損傷後に即応した脊髄後角のミクログリアでは、転写因子、細胞膜受容体、細胞内シグナル伝達分子など様々なタンパク質の発現や活性が変化する。さらに、炎症性サイトカインやケモカイン、神経栄養因子などを産生放出し、それらが痛覚伝達神経に作用することで感作が生じる。このプロセスは慢性疼痛の発症に重要な役割を担う。さらに最近我々は、神経損傷モデルマウスの脊髄後角で活性化したミクログリアの一部が変化して、異なる遺伝子発現パターンを有するサブセットとなり、それが疼痛行動の寛解に必要であることを明らかにした。すなわち、ミクログリアは神経損傷後に遺伝子発現や機能をダイナミックに変化させ、慢性疼痛の発症と寛解にそれぞれ重要な役割を担うことが示唆される。本講演では、これまでの研究の流れを含め、上述した新たな成果から見えてきた慢性疼痛メカニズムを紹介する。

肺動脈性肺高血圧症の病態と治療、そしてこれからの治療について

福本 義弘

久留米大学医学部内科学講座 心臓/血管内科部門・教授

現在、肺高血圧症は成因別の5群に分類されており、第1群の肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、直径500 μ m以下の末梢の肺小動脈での狭窄・閉塞により、肺血管抵抗の上昇、肺動脈圧の上昇、そして右心不全を来す病態である。現在、PAHには選択的肺血管拡張薬として大きく3系統の肺血管拡張薬が使用されているが、PAHは右室の後負荷を増大させ、右心不全を来す疾患であることから、右心機能にも注意しながら治療を行っている。治療ターゲットは疾患原因である肺血管であることに間違いはないが、右心機能低下は肺高血圧症患者のQOLあるいは生命予後に大きく関与していることから包括的治療が行われている。新たな系統のPAH治療薬として、sotaterceptの臨床応用が待たれるところであり、わが国では現在治験が行われている。今後、sotaterceptをはじめ、増殖抑制・アポトーシス促進を目的とする薬剤が開発されると思われるが、副作用として細胞老化が懸念される。本講演では、肺動脈性肺高血圧症における今後の治療の方向性に関して議論したい。

Translational Research としてのトランスポーター研究とは - NCX, TRPV4, KCEN4 を例として -

小玉 正太

福岡大学医学部・医学部長
福岡大学医学部 再生・移植医学講座・教授

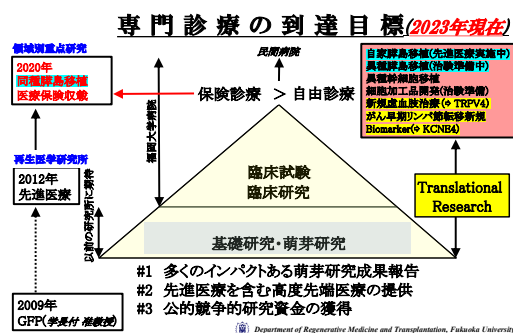
高次生命維持現象の解明のために、チャネル・トランスポーター研究の担う役割は大きく、研究テーマに於いても標的細胞、組織さらには臓器に至るまで生理学的なCritical and/or Key Playerとして、今日その研究成果が注目されている。元来、生理学的研究やチャネル・トランスポーター研究を本流として行なってきた我々のような研究者にとって、パッチクランプ法をはじめその手技的な到達点は高く、容易に研究テーマとして選択肢に挙げることは困難なものであった。しかしながら、我々は共同研究者に恵まれ Ca^{2+} influx の Fura-2 検出などにより、元来専門とする領域に新たな知見を加えることができた。さらに臨床的なアウトプットを持つ Translational Research としてテーマを展開することで、チャネル・トランスポーター研究が若手研究者の拡大や競争的研究費獲得の一助となることを願っている。

12時48分

トランスポーター研究

- ・**脾臓研究**
⇒ 移植領域 & 細胞保存 / **NCX**
Prof. Iwamoto and Prof. Kita
Am J Transplant 13:2154-60, 2013.
⇒ 脾臓 Biology (グルコセナー) / **Ongoing.....**
Associate Prof. Namoto
- ・**リンパ管新生とその制御**
⇒ 虚血肢治療 / **TRPV4**
Prof. Iwamoto and Associate Prof. Tagashira
JFS 146: 244-248, 2021.
⇒ がん研究(早期リンパ節転移) / **KCNE4**
Sci Rep 12(1): 13203, 2022.

Department of Regenerative Medicine and Transplantation, Fukuoka University



シンポジウム I

SI-1 中枢神経変性疾患治療を指向した血液脳関門の加齢性変化の解明

○ 道具 伸也

福岡大学薬学部 応用薬剤学・教授

血液脳関門(Blood Brain-Barrier : BBB)は薬物や血漿タンパクなどの循環血中物質の脳内への移行を制限する脳微小血管特異的な障壁機構である。BBBの実体は脳血管内皮細胞であり、脳血管内皮細胞間に構成される密着結合 (tight junction) によって血漿タンパク質および免疫細胞などの脳実質内への移行を制限し、障壁として機能する。また、細胞膜上に発現する様々な取り込みトランスポーターやP糖タンパク質 (P-gp) などの排出トランスポーターは、栄養素の効率的な脳への輸送と脳内からの有害物質の除去を可能にし、脳恒常性の維持に寄与する。また、脳血管内皮細胞は基底膜を介して周囲の脳ペリサイトおよびアストロサイトと接しており、これらの細胞が分泌する液性因子によってBBB機能が協調的に制御される。さらに、BBBは神経細胞との機能的統合体である脳神経血管機構 (neurovascular unit) を形成しているため、BBBの機能障害が神経変性疾患の発症・進展に寄与することが指摘されている。実際、アルツハイマー型認知症の前段階である軽度認知障害患者では同年代の老齡健常者と比較して、海馬領域でのBBBのバリア機能が低下していることが造影剤を用いたMRI検査で明らかになった。また、老齡健常者では若年健常者よりもBBBのバリア機能が低下することも報告されており、この加齢性BBB機能低下が高齡者における中枢神経変性疾患発症のリスクファクターとなり得る。

加齢に伴うBBB機能低下は主にフィブリノーゲンなどの血漿タンパクの脳実質への漏出によって顕在化されるが、BBBでの物質輸送能の変化、すなわちトランスポーター機能の変容に関しては不明な点が多い。本発表では、認知症に代表される加齢性中枢神経変性疾患におけるBBBでのトランスポーターの機能変動の関与についての知見を紹介する。

SI-2 病原体と宿主ミトコンドリアとの相互作用

○ 小柴 琢己

福岡大学理学部化学科 細胞動態学講座・教授

ミトコンドリアは、生命活動に不可欠なエネルギー (ATP) を創り出すための重要な役割を担うオルガネラである。近年の研究から、ミトコンドリアの生理機能が、エネルギーの代謝に限らず、例えば細胞死 (アポトーシス)、発癌、老化、病態、さらには自然免疫の調節など広範囲に及んでいることが知られるようになってきた。このようなミトコンドリアの生理機能は、特に細胞内におけるミトコンドリアの動態と密接に関係していることが明らかになりつつあり、医学的な観点からも興味深い研究対象となっている。

本シンポジウムでは、ノンコーディングRNAの細胞内における役割に着目し、特にマイクロRNAのミトコンドリア動態及び代謝系への影響に関する我々の研究知見 (トランスポーターとの繋がり) を中心に紹介する。

S I-3 ATP-binding Cassette transporter A1を標的とした人工HDLの開発とその応用

○ 上原 吉就

福岡大学スポーツ科学部、福岡大学病院予防/抗加齢・再生医療センター・教授

これまでの様々な疫学研究から高比重リポタンパク (High-density lipoprotein; HDL) コレステロール (HDL-C)の低値が心血管病リスクを増加させ、低比重リポタンパク (Low-density lipoprotein, LDL) コレステロールとは独立した危険因子であることが示されている。前向き臨床試験においてスタチンや PCSK9 阻害薬はその強力なコレステロール低下作用から心血管病リスクを抑えることが明らかにされ、LDL低下療法は心血管病治療の中心となっている。その一方で、残存リスクのなかでもHDLを標的とした治療が注目されている。

しかしながら、HDL代謝に関連する因子は単一でなく、多くの機能性タンパク質や酵素ならびに脂質が関わっており、極めて複雑であることもHDLを標的とした治療の問題点でもある。

HDL増加薬の1つであるCETP阻害薬による臨床試験の結果からは、CETP活性阻害によってHDL-Cの強力な増加作用を認めるものの顕著な血管イベントの抑制効果は認められず、未だ臨床応用が来ていない。

ところで ATP-binding cassette transporter (ABC) A1 や ABCG1 などの脂質輸送体は、コレステロールの過剰な組織からのコレステロール引抜き作用の他に、HDLの新生やHDL機能の亢進に重要な役割を有していることが明らかになってきた。

私たちは、これまでにABCA1輸送体を標的とした生体内でHDLを自己形成するペプチド (FAMP; Fukuoka University ApoA-I Mimetic Peptide)を開発してきた。本発表では、このABCA1を標的とした人工HDLの抗動脈硬化作用およびその作用メカニズム、ならびに骨格筋や耐糖能への多面的な作用から人工HDLの将来性を考えていきたい。

シンポジウム II

S II-1 次世代型Cエレガンス健康寿命集団解析システム(C-HAS4.0)の構築

○ 首藤 剛

熊本大学大学院生命科学研究部附属グローバル天然物科学研究センター
遺伝子機能応用学・准教授

健康寿命の延伸社会の実現のためには、生命・医科学研究で培われてきた種々の技術等の総動員と異分野融合を基軸とした「次世代型の健康・老化研究の推進」と「科学的根拠に基づく機能性食品の開発プラットフォームの構築」が重要となる。演者は、1) 機能性食品のシーズの枯渇、2) 動物愛護の観点からマウス等の動物試験が行えない、3) 長寿社会に資するわかりやすい機能表示がない、などの社会課題の解決を企図し、線形動物Cエレガンス (線虫) の一生を、ヒトの一生と見立てて、健康への影響力を数値化する技術C-HASの開発に成功した (Nakano, *et al.*, *J Pharmacol Sci.* 2021;特開2021-026004)。C-HASを用いると、特定のCエレガンスの集団を、寿命の質的相違に基づき分類する、ミニ集団解析 (標準集団、健康長寿集団、短命集団、不健康集団) が可能となり、従来、ヒトやマウス等の実験動物では達成できなかった作業時間と精度で、健康寿命を延伸する機能性食品素材等の探索が可能となる。C-HASは、これまで改良を重ね (C-HAS3.0)、薬・食品などの成分のCエレガンス個体への健康影響力を、ヘルサブルスコア (qHaSTM) という指標により「見える化」することを可能としてきた。しかし、C-HASは、1) 他のモデル生物よりは優れてはいるものの、それでも評価期間が約1ヶ月かかり、スループット性がそこまで高くないこと、2) 生理的な老化・フレイルに基づく健康寿命評価は可能だが、病態依存的な健康寿命の低下を評価できないなど、克服すべき課題もある。本講演では、Cエレガンスを使った健康寿命のミニ集団解析技術C-HAS技術開発の経緯と、C-HASで取得可能な健康寿命関連データについて示すとともに、上記課題の克服を企図した「次世代型線虫健康寿命解析システム (C-HAS4.0)」への取り組みについて、事例とともに紹介したい。さらに、当該技術をベースにスピニアウトした研究開発型ベンチャー企業、株式会社C-HASプラスの設立の経緯や思いについてもご紹介し、ベンチャー社長と大学教員の2足の草鞋を履く創業者視点についても議論したい。

S II-2 受容体作動性カチオンチャネルTRPC6を介した亜鉛流入による心機能調節機構の解明

○ 西山 和宏

大阪公立大学大学院獣医学研究科 予防薬理学教室・准教授

心臓は環境変化や外的刺激に対して柔軟に適応することで、その恒常性を維持している。本研究では、受容体作動性カチオンチャネルTransient receptor potential canonical (TRPC)6の金属透過性に着目し、心臓の交感神経刺激応答におけるTRPC6依存的な亜鉛イオン (Zn^{2+}) 流入の役割を解析した。

初めに、心カテーテル法を用いた測定により、TRPC6 欠損マウスにおいて、 β AR 刺激後の心収縮応答（陽性変力作用）が減弱していることを見出した。TRPC6チャネルのポア領域内で Zn^{2+} 選択的透過性を担うアミノ酸を同定し、そのアミノ酸を別のアミノ酸に置換した Zn^{2+} 非透過型TRPC6変異体ノックインマウス(TRPC6 KYD)を作出した。TRPC6 KYDマウスから心筋細胞を単離し、 β AR刺激を行ったところ、TRPC6 KYDマウスの単離心筋では、野生型マウス (WTマウス) の心筋細胞と比較して、 β AR刺激に対するcAMPの産生量が減少した。さらに、心不全モデルマウスに TRPC6 活性化作用をもつ小分子化合物 PPZ2 を慢性投与したところ、PPZ2 投与群では、非投与群と比較して心臓の収縮機能のみならず、組織リモデリング（心肥大や間質の線維化）も強く改善されることが示された。一方、TRPC6 欠損マウスでは、PPZ2 の心不全保護作用が消失した。また、PPZ2 を処置した心不全モデルマウスにおいて、心筋細胞内 Zn^{2+} 量が顕著に増加することも確認された。以上の結果から心室筋細胞の TRPC6 チャネル活性化が、 Zn^{2+} 流入を介して心臓の収縮力を増強させることを明らかにした。加えて、TRPC6 活性化薬が、心不全の急性増悪を抑制することもマウスで示された。

S II-3 TRPM4チャネル変異体による不整脈誘発機構の検討： 実験と数理モデルに基づいたアプローチ

○ 胡 耀鵬¹、李 欽²、沈 揚華²、藤田 孝之¹、朱 欣²、井上 隆司¹

¹福岡大学医学部 生理学（発表者・助教）、²会津大学生体医用情報工学講座

心臓の刺激伝導系や心房筋でTRPM4チャネルは多く発現している。TRPM4の変異体であるp.E7Kとp.Q854Rは、家族性房室伝導ブロックのゲノム解析によって同定された原因遺伝子変異であり、「機能亢進型」の性質を示す。しかし、この性質が不整脈の病態をどのように引き起こすのかは完全に理解されていない。この問いに答える手掛かりを見つけるために、本研究では、TRPM4チャネルの変異体を用いて電気生理学的実験と数理モデルシミュレーションを実施した。

変異を有するTRPM4チャネルをHEK293細胞に強制発現し、イオノマイシン透過型細胞接着型記録法を用いて、チャネルの開閉における電位依存性および Ca^{2+} 依存性を定量的に評価した。ゲーティング解析により、変異体では、開状態の持続が著しく延長していることが示唆された。得られた速度定数を心筋細胞モデルに組み込んでシミュレーションを行った。その結果、チャネル活性や組織の不均一性が増すと、興奮伝導の途絶だけでなく、興奮伝播の分裂、蛇行、融合などの複雑な興奮伝播異常が生じることが観察された。

SⅢ-1 光を当てると痛がる！？～オプトジェネティクスを応用した新規疼痛モデル動物の模索～

○ 丸田 豊明

宮崎大学医学部附属病院麻酔科・講師

痛みの信号は、末梢の侵害受容器（自由神経終末）で感知した痛み刺激が脊髄後根神経節（DRG）ニューロンからなる脊髄神経を伝わり（一次ニューロン）、脊髄後角に入力して対側の脊髄を上行し（二次ニューロン）、視床に到達してから大脳皮質へと伝導される（三次ニューロン）。一次ニューロンでは、有髄神経であるA δ 線維と無髄神経であるC線維が痛みの伝達を司っており、これらのDRGニューロンには電位依存性Na⁺チャネルNa_v1.7が発現し、さらにC線維となる小型のDRGニューロンにはNa_v1.8・Na_v1.9が特異的に発現している。生体内では、これらのNa⁺チャネルを選択的に活性化したり抑制したりすることはできないので、痛みの伝達におけるそれぞれのNa⁺チャネルの役割を明確に調べることは難しかった。われわれは、Na⁺チャネルを個別に制御するのではなく、そのNa⁺チャネルが発現したDRGニューロンを選択的に制御できれば結果的には同じことができる考えた。そこで、オプトジェネティクスという、遺伝子導入により光応答性タンパクを標的細胞に発現させ光を当てただけで細胞応答を変化させる技術を応用し、光照射で痛みの神経回路のみを刺激できる遺伝子改変マウスの開発に着手した（PLoS One. 2022;17:e0275751）。まず、ターゲットとするNa⁺チャネルNa_v1.7、Na_v1.8、Na_v1.9のそれぞれの遺伝子の下流にiCre遺伝子をノックインしたCreマウス（Na_v1.x-iCreマウス）を作製した。次に、これらのCreマウスとAi32マウス（ChR2レポーターマウス）と呼ばれるFloxedマウスを交配し、Cre-loxPシステムにより、Na_v1.7、Na_v1.8、Na_v1.9とChR2（青色光照射により陽イオンが透過する光応答性チャネル）が同じDRGニューロン上に発現する光応答性疼痛モデルマウス（Na_v1.x-ChR2マウス）を作製した。これらの光応答性疼痛モデルマウスの疼痛行動と今後の応用方法についてお話しする。

SⅢ-2 ストレス応答制御における脳内カンナビノイドシステム

○ 福森 良、山口 拓

長崎国際大学薬学部 薬物治療学研究室（発表者・助教）

大麻の主要活性成分である Δ^9 -テトラヒドロカンナビノールは、カンナビノイド受容体を介して様々な薬理作用を発現する。このカンナビノイド受容体に作用する生体内物質として、2-アラキドノイルグリセロール(2-AG)とアナンナミド(AEA)が知られている。これらの内因性カンナビノイドは、シナプス後膜において生合成され、逆行性シナプス伝達を担うことで、認知、情動機能や疼痛制御に重要な役割を演じている脳内脂質メディエーターである。一方、急性心理的ストレスはヒト血漿中のAEAを増加させること、心的外傷後ストレス障害患者では逆にAEAおよび2-AGが低下するとの臨床報告がなされた。このように脳内カンナビノイドシステムは、ストレス応答制御においても重要な生理的役割を担っていることが考えられる。これらを背景に我々は、脳内カンナビノイドシステムによるストレス応答制御に着目して、ストレス負荷に伴う脳内カンナビノイドの量的変化と情動行動との関連性について検討している。これまでにマウスに対する侵害ストレスは脳内カンナビノイドを増加させる一方で、拘束ストレスでは脳内カンナビノイドの減少が認められた。また、拘束ストレスを負荷したマウスでは不安惹起様行動が発現し、この不安惹起様行動は内因性カンナビノイドの分解酵素阻害薬によって改善することを明らかにした。これらのことから、ストレス負荷による脳内カンナビノイドの減少は、ストレス負荷後に発現する不安惹起様行動に関与することが示唆された。さらに、内因性カンナビノイド分解酵素阻害薬によってストレスによる不安様行動が抑制されたことから、脳内カンナビノイドシステムはストレスによる不安障害を含む精神疾患に対する新規治療薬のターゲットになると考えられる。不安障害やうつ病をはじめとする精神疾患の多くは未だに詳細な発症メカニズムが明らかにされておらず、ストレス応答制御における脳内カンナビノイドシステムに焦点をあてた研究戦略は、精神疾患の病態解明や治療薬開発において新たな糸口になることが期待される。

SIII-3 DNA・RNA高次構造が関与する神経疾患の病態解明と創薬研究

○ 塩田 倫史

熊本大学発生医学研究所 ゲノム神経学分野・教授

DNAの基本的な右巻き二重らせん構造は「B型DNA」と呼ばれる。一方、ヘアピン・左巻き・三重鎖・四重鎖など「非B型DNA」と呼ばれる高次構造も存在する。私はDNA・RNA高次構造に着目し、それらの脳機能における役割の解明を目指して研究を進めている。非B型DNAのひとつであるグアニン四重鎖(G4)構造は、グアニンが豊富な配列領域の一本鎖DNAもしくはRNAで形成される。私はこれまでに、1) G4構造が神経細胞内に豊富に形成され、神経発達依存的にその形成が変化すること、2) G4構造の異常が脳機能障害を引き起こすこと、3) 既承認医薬品の中からG4構造に作用する安全性の高い薬剤を同定し、その薬剤によりG4結合タンパク質の遺伝子変異マウスと患者における認知機能低下が有意に改善されること、4) G4構造が異常形成されるリピート伸長病ではG4構造がプリオノイドを促進すること、5) G4構造はストレス顆粒の中核となること、などを報告してきた(Nat Med, 2018; Sci Adv. 2021, 2023など)。また、ヘアピン構造も非B型DNAのひとつである。ヘアピン構造の異常形成は遺伝性神経変性疾患「CAG/CTGトリプレットリピート伸長病」の発症に関与することが知られている。私はCAG/CTGリピートDNAと特異的に結合する新規化合物を見出し、ハンチントン病と筋強直性ジストロフィー 1 型の脳機能低下に対する改善作用を確認した。近年の核酸医薬は目覚ましい発展を続けており、新型コロナウイルス感染症を含めたウイルス性疾患に対してもRNA創薬が盛んに検討されている。「核酸高次構造」を標的とした創薬研究も社会貢献の一端を担えれば幸いである。

シンポジウムⅣ

SIV-1 遺伝子転写とヒストンアセチル化

○ 東島 佳毅

宮崎大学テニユアトラック推進室 農学系基礎獣医学研究分野・准教授

エンハンサーは細胞特異的遺伝子やシグナル誘導性遺伝子の転写調節に重要なゲノム上のDNA配列である。

DNAはヒストン八量体(H2A、H2B、H3、H4がそれぞれ2つずつ)に巻き付いてヌクレオソームを形成する。ヒストンにはリジン残基が多数あり、それらがメチル化およびアセチル化されてゲノムの恒常性維持や機能に関与することが知られている。現在、ヒストンH3の27番目のリジン残基のアセチル化(H3K27ac)が活性型エンハンサー領域の指標として広く受け入れられている。しかしながら、多数存在する他のヒストンアセチル化の機能や役割は未だ不明である。最近我々は定量プロテオミクスと次世代シーケンサー技術を駆使して、H2BのN末端の複数のリジン残基のアセチル化(H2BNTac)が活性型エンハンサー領域の指標としてH3K27acよりも優れている可能性を見出した。本シンポジウムでは最新の知見も交えて、その概要を紹介させて頂く。

SIV-2 ヒトの鉄栄養吸収に関わる膜タンパク質の構造機能解析

○ 澤井 仁美

長崎大学大学院工学研究科 化学/物質工学コース・准教授

鉄はすべての生物の生命維持に必須の金属栄養素である。ヒトの健康維持に必要な鉄分は日々の食餌により補充されているが、発汗・出血・排泄・皮膚の剥離などの制御が不可能な経路から体内から排出されてしまう。そのため、生体内の鉄の恒常性維持のためには鉄分の「吸収」が最も重要なステップとなるが、大変効率が悪く、十分な食餌をとっていても1日1-2 mgしか補えない。そのため、作用機序がよく理解されている安全な鉄剤や鉄強化食品の開発が期待される。

食物に含まれる鉄イオンは、十二指腸の柔毛表面の粘膜上皮細胞に局在する2種類の膜タンパク質「鉄還元酵素Dcytb」と「二価金属トランスポーターDMT1」の働きにより細胞内に取り込まれる。これらの膜タンパク質の機能が破綻すると、体内の鉄イオン濃度のバランスが崩れ、鉄代謝異常に陥ることが知られている。我々はヒト由来DcytbのX線結晶構造解析に成功し、鉄イオンの結合やその反応機構を解明した [Ganasen, M., et al. *Commun. Biol.* (2018) 1, 120]。さらに、Dcytbの立体構造から明らかにした知見を生細胞で検証するために、ヒト腸管から単離された培養細胞を用いて、腸管における鉄イオンの吸収をプラスチックプレート内で再現する機能評価系を構築した。その系を用いて、鉄イオンの吸収に影響を与える食品成分を探索した。さらに、Dcytbによって還元された鉄イオンを吸収するためのトランスポーターであるDMT1の試料調製にも成功しており、ヒトの鉄イオン吸収に関わる膜タンパク質の一連の作用機序の解明を目指している。本講演では、その一部の成果についてご紹介したい。

SIV-3 NCX輸送体を標的とした急性腎障害治療戦略

○ 根本 隆行¹、若崎 るみ枝²、喜多 知¹、喜多 紗斗美^{1,3}、岩本 隆宏¹

¹福岡大学医学部 薬理学（発表者・准教授）、²福岡大学筑紫病院麻酔科、

³徳島文理大学薬学部 薬理学

虚血性急性腎障害は、ショック等で腎血流や糸球体濾過が急激に低下した時、また腎動脈の狭窄等で腎循環が障害を受けた時に生じる顕著な腎機能低下である。この病態時には、尿管上皮細胞が障害を受けて脱落し、尿管腔が閉塞し、さらに糸球体濾過量の減少が増悪化していく。我々は以前、1型Na⁺/Ca²⁺交換輸送体（NCX1）が遠位尿管の基底膜側に発現していること、またNCX1ヘテロ欠損マウス（全身性）を用いた検討によりNCX1が尿生成や電解質排泄に一部関与することを報告している。本研究では、遠位尿管特異的NCX1欠損マウス（NCX1-cKO）およびNCX1高発現マウス（NCX1-TG）を作製し、虚血性急性腎障害における遠位尿管NCX1の病態学的意義について検討した。

腎虚血再灌流モデル実験として、右腎摘出マウスの左腎動静脈を30分間閉塞し、再灌流後24時間の腎機能（血漿Cr、BUN、尿量、電解質排泄）を評価した。また、再灌流24時間後の腎組織障害について、HE染色（腎障害スコア化）、近位/遠位尿管障害マーカー（KIM-1/calbindin）および炎症性細胞マーカー（F4/80）の免疫染色により評価した。NCX1-TGに腎虚血再灌流処理を施すと、血漿CrおよびBUNの有意な増加が認められたが、野生型マウスと比較して同程度であった。一方、NCX1-cKOではそれらパラメーターの増加が顕著に抑制された。腎組織所見においても、NCX1-cKOでは腎皮質ならびに腎髄質の組織障害が軽減していた。興味深いことに、NCX1-TGでは腎皮質の組織障害が野生型マウスと比較して同程度であったが、腎髄質の組織障害が有意に増悪化しており、同部位におけるマクロファージ浸潤の亢進も認められた。本研究の結果から、虚血性急性腎障害における遠位尿管NCX1の病態生理学的重要性が示唆された。遠位尿管NCX1抑制処置は虚血性急性腎障害に対して保護的効果が期待できると考えられた。

P-1 低酸素誘発性肺高血圧症におけるミトコンドリアNa⁺/Ca²⁺交換輸送体の関与について

YIA ○ 前田 結菜¹、谷 和佳奈¹、松原 匠弥¹、根本 隆行²、喜多 知²、岩本 隆宏²、喜多 紗斗美^{1,2}

¹徳島文理大学薬学部 薬理学、²福岡大学医学部 薬理学

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、右心不全に至る重症かつ進行性の疾患である。一般に、PAHの病態は肺血管収縮および肺血管のリモデリングによって特徴付けられる。近年の遺伝子解析や実験モデルを用いた研究から、Ca²⁺シグナル伝達異常による肺動脈の過収縮がPAHの病態に関与している可能性が示唆されている。我々は最近、Na⁺/Ca²⁺交換輸送体1型（NCX1）ノックアウトマウスと特異的NCX1阻害剤SEA0400を用いて、血管平滑筋NCX1の発現上昇が低酸素によるPAHの発症に寄与することを明らかにした。本研究では、ミトコンドリアに発現するNa⁺/Ca²⁺交換輸送体（NCLX）のPAHへの関与について検討した。NCLXノックアウトマウスは、野生型マウスと比較して低酸素飼育により誘発される右心室収縮期圧の上昇を有意に低下させた。また、NCLXの特異的阻害剤であるCGP-37157は、野生型マウスにおける低酸素誘発性PAHを有意に改善した。低酸素誘発性PAHの発症にNCLXが関与する機序を明らかにするため、マウス腸間膜動脈の筋原性収縮に対するCGP-37157の作用を検討したところ、CGP-37157によって弛緩作用が見られた。さらに、マウス肺動脈初代培養細胞を低酸素下で培養すると遊走・増殖が促進されたが、この促進作用はCGP-37157によって抑制された。これらの結果より、低酸素誘発性PAHの発症にNCLXが関与していることが示された。NCLXを介したミトコンドリアからのCa²⁺汲み出しが血管平滑筋の収縮とリモデリングの両方を促進していると考えられ、NCLXの阻害がPAH治療の新たなアプローチとなる可能性が期待できる。

P-2 薬物によるhERGチャネル遮断と活性化促進の構造基盤

YIA ○ 和田 友睦¹、古谷 和春¹、Aiyana M. Emigh Cortez²、Igor Vorobyov²、Vladimir Yarov-Yarovoy²、喜多 紗斗美¹

¹徳島文理大学薬学部 薬理学、²カリフォルニア大学デービス校 生理学

ヒトEther-à-go-go関連遺伝子（hERG）は、心臓の正常な電気活動に不可欠なカリウム選択的な電位依存性イオンチャネルをコードしている。このチャネルは薬物の主要なアンチターゲットであり、薬物による遮断はQT延長症候群を引き起こす可能性がある。しかし、全てのhERG遮断薬の催不整脈性が高いわけでは無い。遮断薬の催不整脈性が抑えられる機序として、薬物によるhERGチャネルの活性化促進による活動電位持続時間の過剰な延長の防止が示唆されている。今回我々はhERGチャネル遮断薬による活性化促進作用の構造基盤を理解するために、活性化を促進する能力が異なる6種のhERG遮断薬（アミオダロン、ニフェカラント、ドフェチリド、*d/l*-ソタロール、フレカイニド、モキシフロキサシン）とhERGチャネルの相互作用を解析した。まず、Rosetta電子密度精密化法とホモロジーモデリングを用いて、開状態と閉状態のhERGチャネルの構造モデルを構築した。両モデルを比較すると、チャネルの中心腔の奥に位置する疎水性ポケットは、開構造のみに存在し、閉構造には存在しなかった。次に、開構造モデルを用いて、hERG遮断薬の相互作用を予測すると、催不整脈リスクが比較的低くhERGチャネルの活性化を促進するアミオダロン、ニフェカラント、フレカイニド、モキシフロキサシンはhERGチャネルの疎水性ポケット内に位置していた。一方、催不整脈リスクが比較的高くhERGチャネルを遮断するだけで促進しない*d/l*-ソタロールとドフェチリドは疎水性ポケット内にほとんど位置していなかった。さらに、モデリングが予測する薬物作用を電気生理学的実験によって実証した。以上の結果より、hERGチャネルの疎水性ポケットで相互作用する薬物は、チャネルの開閉の平衡を開状態に偏らせる楔（くさび）として働き、S6ヘリックスの構造変化に影響を与え、それによってチャネルの活性化ゲート機構に影響を与える可能性があると考えられた。

P-3 メリンジョ種子抽出物 (MSE) の抗酸化およびadiponectin多量体化作用を介した肥満病態抑制作用

YIA ○ 岸本 朋樹¹、那須 葵^{1,2}、川上 太聖¹、野原寛文^{1,2}、高橋 宜暉^{1,2}、林 恵¹、福山 絢美¹、小笠原長耀¹、鬼木 健太郎³、猿渡 淳二³、生田 智樹⁴、Marry Ann Suico¹、甲斐 広文¹、首藤 剛¹
¹熊大院・薬・遺伝子機能応用学、²熊大院HIGO program、³熊本大・院薬・薬物治療学、⁴(株)山田養蜂場R&D本部

メリンジョは、インドネシア原産のグネツム科の植物であり、その実、種子、葉や花は、現地において食用や民間療法の薬として重用されている。その中でも種子中には、トランス-レスベラトロールやその二量体様構造を有する類縁体などのレスベラトロール類 (メリンジョ由来レスベラトロール) が豊富に含まれることが明らかになっている。そこで、トランス-レスベラトロールが、高脂肪食餌誘発性肥満 (HFD) モデルマウスで抗肥満、インスリン抵抗性改善効果を有するという過去の知見に基づき、本研究では、メリンジョ種子抽出物 (MSE) およびその含有成分によるHFDモデルマウスに対する病態抑制作用を検証した。既報に従ってHFDモデルマウスを作成した後、高脂肪食餌負荷条件を継続しつつ、MSE (1,000 mg/kg/day) の強制経口投与を4週間行ったところ、MSE投与は、HFDモデルマウスの肥満病態を改善させることが明らかになった。このとき、MSE投与は、善玉 adipokineの一つであるadiponectin (APN) の多量体化に寄与し、それ自身、抗酸化活性を有することで知られるDsbA-L の発現を誘導した。また、MSEは、血液中の酸化ストレス状態の指標d-ROMsを低下させた。また、興味深いことに、MSEに高含有することで知られるトランス-レスベラトロール類縁化合物類 (Gnetin C・Gnemonoside A、強制経口投与、200 mg/kg/day、モデル作成後4週間投与) によっても、HFDモデルマウスの肥満病態の改善等、MSEと同様の効果が認められた。本研究では、MSEのHFDモデルマウスへの慢性連続投与は、肥満・糖尿病病態やその進行を抑制することが明らかになり、その機構として、脂肪組織におけるDsbA-L の誘導と酸化ストレス改善効果が一部関与することが示唆された。興味深いことに、MSEに高含有する各種トランス-レスベラトロール類縁化合物によっても、その効果が再現できたことから、MSEの抗肥満効果には、メリンジョ由来レスベラトロールが関与していることが示唆され、MSEまたはその含有成分の医薬品や健康食品への応用に向けて、重要な基礎的知見を提供するものである。

P-4 フェキソフェナジンと果汁飲料の相互作用に関する薬剤師の認識ならびに服薬指導の実態調査

YIA ○ 中澤 優¹、大田 嵩子²、近藤 悠希¹、徳山 智治^{1,2}、坂崎 友香¹、福田 真依¹、稲葉 一郎²、石塚 洋一¹

¹熊本大学薬学部大学院生命科学研究部 臨床薬理学分野、²株式会社ハートフェルト

【目的】有機アニオントランスポーター阻害による薬物・果汁飲料間相互作用について、数多くの研究成果が報告されている。一方、同相互作用における薬剤師の認識や患者への指導状況は明らかになっていない。そこで薬剤師を対象に抗ヒスタミン薬フェキソフェナジンと果汁飲料の相互作用に関する調査を実施した。

【方法】2022年8月～11月にTwitterおよびFacebookを通じて調査対象の薬剤師を募り、Google Formを用いWebアンケートを実施し、相互作用の服薬指導状況、相互作用に関する知識や背景情報を収集した。

【結果】有効回答者237名のうち相互作用に関する服薬指導を行うと答えたのは26%(62名)、相互作用に関する知識項目に全問正解したのは19%(45名)であった。この相互作用に関し服薬指導を行わない理由として「指導時の優先度が低いから」、「果汁飲料での服用を想定していないから」等が挙げられた。「相互作用による血中濃度変化」に関する正しい認識に影響を与える因子として、「服薬指導の実施」、「小児科での勤務経験あり」、「歯科での勤務経験なし」が有意に関連していた。興味深いことに、この相互作用により「フェキソフェナジンの血中濃度が上昇する」とした回答者が28名、「相互作用に関与する因子はCYP3A4」としたのが13名いた。また、「果汁飲料のうちGFJのみが相互作用に関与する」とした回答者において「血中濃度の上昇」、「CYP3A4の関与」、「不可逆的な相互作用」という回答傾向が観察された。

【考察】フェキソフェナジン・果汁飲料の相互作用に関する服薬指導が十分に実施されているとはいえないことが示唆され、薬剤師にとって指導時の優先度が低いことが考えられる。また、相互作用に関する認識度も必ずしも高くなく、小児科等の診療科の処方せん応需経験などが影響する可能性が示された。また、フェキソフェナジンと果汁飲料の相互作用の機序はCYP3A4阻害と一部誤認識されていることも示唆された。

【結論】本調査より、フェキソフェナジン・果汁飲料の相互作用に関する正しい認識・知識の教育や啓発を行うと共に、本相互作用に関する服薬指導の必要性に関して臨床薬理的に検討する必要があると考えられる。

P-5 静かなるシナプスがトランスポートして目覚める場所

YIA ○ 高岡 優¹、北岡 音哉¹、大藪 康平²、渡辺 拓也¹、窪田 香織¹、桂林 秀太郎¹、岩崎 克典¹

¹福岡大学薬学部 臨床疾患薬理学、²福岡大学薬学部 医薬品情報学

【背景】「形態的には存在するが機能していないシナプス」をサイレントシナプスという。この静かなるサイレントシナプスは、AMPA受容体が欠損または機能していない“ポストサイレントシナプス”と、神経終末部から神経伝達物質を放出できない“プレサイレントシナプス”に分類される。プレサイレントシナプス研究は進んでおらず、生理学的意味や形成過程は不明である。そこで本研究ではプレサイレントシナプスの発達変化とその分布に着目し、単一ニューロンにおけるプレサイレントシナプスの解析を行った。

【方法】生後1日目ICRマウス的大脑皮質より単離したアストロサイトをドット状に培養したものに海馬ニューロンを播種し単一ニューロン培養（オータプス標本）を作製した。シナプス分布の発達変化をみるため、ニューロンを播種して1週間ならびに2-3週間の2群に分けて実験を行った。樹状突起、興奮性シナプスを免疫染色し、ImageJを用いてシナプス数をカウントした。FM1-43によって伝達物質の放出可能なアクティブシナプスを染色後、樹状突起、興奮性シナプスを免疫染色してアクティブシナプスとサイレントシナプスを区別した。シナプスの分布を調べるために、細胞体を中心に同心円を描き、区画分けしたエリアごとにアクティブシナプスとサイレントシナプスの分布の割合を算出した（ドーナツ解析と命名）。

【結果】ニューロンの発達と共に興奮性シナプス数は増加傾向を示したが、プレサイレントシナプスの割合は減少した。Donut analysisの結果、単一ニューロンにおけるプレサイレントシナプスの分布は、シナプス形成期においてはエリア毎の明確な形成秩序はなかったが、シナプス完成期においては細胞体に投射部位が近づくほどプレサイレントシナプスの割合が減少する傾向がみられた。

【考察】本研究は、人工的な神経回路を作る際にシナプスをどこにトランスポートすれば効率的な神経回路網を形成できるかを提案する。

P-6 Glucosinolate catabolism maintains glucosinolate profiles and transport in sulfur-starved *Arabidopsis*

○ 張 柳、川口 諒太、一瀬 智美、榎本 拓央、西田 翔、丸山 明子

九州大学生物資源環境科学府 植物栄養研究室

【目的】Glucosinolates (GSL) are S-containing specialized metabolites in Brassica plants. GSL are presumed to be sulfur (S) storage molecules due to their reduced level and the induced expression of potential GSL catabolic enzymes, BGLU28 and BGLU30, under S deficiency (−S). This study aimed to verify the function of *Arabidopsis* BGLU28/30 and the physiological significance of GSL catabolism under −S.

【方法・結果】We generated the *BGLU28/30* disruption mutants, *bglu28/30*, and grew them under S sufficiency and −S. The *bglu28/30* seedlings accumulated more GSL but reduced levels of primary S-containing compounds in relative to those in wild-type (WT) plants. Furthermore, *bglu28/30* seedlings showed reduced fresh weight and root length under −S. Mature *bglu28/30* mutants also showed impaired growth and accumulated more GSL in their reproductive organs, and the before-bolting rosette leaves under −S. Surprisingly, the GSL level in the rosette leaves of after-bolting *bglu28/30* mutants was lower than those in WT plants. As GSL was transported from rosette leaves to reproductive organs upon bolting, we supposed that such GSL transport process was stimulated in *bglu28/30* under −S. We tested this idea by feeding allyl GSL (a GSL specie that is not produced in our WT plants) on the plant's rosette leaves to monitor the GSL transport process. In agreement with our idea, more allyl GSL was translocated to the reproductive organs of *bglu28/30* under −S.

Taken together, our results suggested that the BGLU28/30-dependent GSL catabolism is required to maintain plant growth under −S. Furthermore, the function of BGLU28/30 also influenced GSL transport from rosette leaves to reproductive organs upon S stress.

P-7 脳ペリサイトによる α -シヌクレイン分解機構

YIA ○ 横谷みき¹、高田芙友子¹、松本純一²、岩尾卓朗¹、安永美保¹、佐野和憲³、道具伸也¹

¹福岡大学薬学部 応用薬剤学、²福岡大学薬学部 薬学疾患管理学、
³福岡大学薬学部 生体機能制御学

【背景】パーキンソン病 (PD) は、脳内での α -シヌクレイン (α -Syn) 凝集・蓄積により黒質線条体のドパミン神経の変性・脱落を特徴する進行性の神経変性疾患である。現在のPD治療はドパミン補充療法による対処療法のみであり根本的な治療法はない。当研究室では、血液脳関門を構成する脳血管内皮細胞・脳ペリサイト・アストロサイトにおいて、いずれの細胞も α -Synを細胞内へ取り込んだが、脳ペリサイトでのみ細胞内 α -Syn量が減少したことを明らかにした。そこで本研究では、脳ペリサイトに着目し、細胞内 α -Synの消失メカニズムについて検討した。

【方法】3週齢のWistar ラットから単離培養した脳ペリサイトに、ヒト α -Syn (1 μ g/ mL) および各薬剤を一定時間処理したときの細胞内 α -Synレベルをwestern blotにて測定した。

【結果・考察】脳ペリサイト内に取り込まれた α -Synは、時間依存的に減少し、この減少作用は α -Synの細胞外排出によるものではなく、脳ペリサイトが有する分解機構によるものであることが示唆された。そこで、主要なタンパク分解経路であるオートファジー・リソソーム機構とユビキチン・プロテアソーム経路の阻害実験により、これらの関与について調べたところ、各阻害剤 (bafilomycinおよびMG132) 存在下において細胞内 α -Syn は増加した。また、オートファジー促進剤存在下では細胞内 α -Syn量は減少した。

したがって、脳ペリサイトでの α -Syn消失は、オートファジー・リソソーム機構およびユビキチン・プロテアソーム経路を介した分解機構が寄与していることが示唆された。

以上、本研究結果は、脳ペリサイトの α -Syn分解能を利用した新規PD治療法確立の可能性を提示するものとする。

P-8 老化促進モデルSAMP8マウスの抑うつ様行動に対する人參養榮湯の効果

YIA ○ 谷口 知世、渡辺 拓也、波多江 旺信、窪田 香織、桂林 秀太郎、岩崎 克典

福岡大学薬学部 臨床疾患薬理学

【背景】フレイルは健常と老衰の間である虚弱状態を指し、適切な医療介入により身体的機能低下や精神的機能低下 (抑うつ等) の改善が可能であると考えられるが、フレイルに適応可能な西洋薬はない。人參養榮湯 (NYT) は虚弱に対して汎用される漢方薬であり、高齢患者の抑うつ症状に効果を示している。しかし、その詳細な作用機序は不明である。そこで、我々は老化促進モデルのSAMP8マウスを用い、NYTの抑うつ様行動改善機序を検討した。

【方法】SAMP8マウスにNYT (300、1000 mg/kg/日) を3ヶ月齢から飲水投与し、8ヶ月齢で尾懸垂試験 (TST) を行った。正常対照には、正常老化モデルのSAMR1マウスを用いた。行動解析後、海馬のinducible nitric oxide synthase (iNOS) 発現量を解析した。ICRマウスにiNOS阻害薬 (1400W) を腹腔内投与し、30分後にTSTを行った。また、SAMP8マウスに1400Wを5日間腹腔内投与し、TSTを行った。

【結果】SAMP8マウスはSAMR1マウスと比べて、TSTでの不動時間延長を示し、NYT (1000 mg/kg/日) 摂取はその延長を有意に抑制した。また、NYT摂取はSAMP8マウスのiNOS発現量を有意に減少させた。ICRマウスの不動時間は、1400Wの単回投与により有意に短縮した。また、SAMP8マウスへの1400W単回投与は不動時間に影響しなかったが、1400Wの連続投与はSAMP8マウスの不動時間延長を有意に抑制した。

【考察】NYT摂取はSAMP8マウスの不動時間短縮と海馬iNOS発現量減少を示した。さらに、iNOS阻害薬によるSAMP8マウスの不動時間短縮も認められた。iNOSは外傷や炎症により誘導されるNO合成酵素であるが、SAMP8マウスではその増加が認められなかったことから、SAMP8マウスの不動時間延長にはiNOSは直接的には関与しないと考えられる。一方でNYTは、iNOS発現量を減少させることで、間接的にすなわちアロステリック部位を介して不動時間を減少させ、抗うつ効果を呈することが示唆された。

P-9 シスプラチンによるマウス活動量低下に対する人参養栄湯の軽減効果

YIA ○ 波多江 旺信、渡辺 拓也、谷口 知世、窪田 香織、桂林 秀太郎、岩崎 克典

福岡大学薬学部 臨床疾患薬理学教室

【目的】抗がん剤投与によって引き起こされる疲労感は、安静や睡眠では軽減されにくいことが特徴であり、がん患者のQOL低下や治療中止の要因となる。従って、この疲労感の改善が治療継続と患者のQOL低下抑制に有効となりえる。人参養栄湯（Ninjin-yoeito:NYT）はこの疲労感に対して改善効果を示す臨床報告があり、その有効性は高いと考えられる。しかし実験モデルに裏付けされる科学的根拠は乏しく、その作用機序は不明である。NYTは食欲不振にも処方されるため、本研究では摂食に関わる消化管ホルモンに着目し、抗がん剤であるシスプラチンを投与したマウスの行動変容と消化管ホルモン量に対するNYTの効果を検討した。

【方法】雌性ICRマウスにシスプラチン(10 mg/kg)を単回腹腔内投与した後、NYT(300、1000 mg/kg/day)を1日1回6日間経口投与した。シスプラチン投与後5日目に巣作り行動解析による気力の評価と、6日目にオープンフィールドテストによる自発運動量を測定した。また、マウスの尾静脈から採血し、血清中の消化管ホルモン量をELISA法にて測定した。

【結果】NYT(300、1000 mg/kg)はシスプラチン投与による体重低下と摂餌量低下を有意に改善した。さらに、NYTはシスプラチン投与による自発運動量低下と探索行動低下も有意に改善したが、巣作り行動低下は改善しなかった。食欲抑制ホルモンであるペプチドYYは、シスプラチン投与により増加し、NYT(300、1000 mg/kg)は有意に改善した。

【考察】実験結果から、NYTは一部の疲労様行動に有効であることが明らかとなった。また、NYTはペプチドYYの増加を抑制したことから、摂食行動の脳神経回路の調整がNYTによる自発運動量低下改善に寄与することが考えられた。ペプチドYYは腸管から分泌されることから、NYTは腸管の機能を改善することで、抗がん剤投与による疲労感を改善することが示唆された。

P-10 Niemann Pick病C型におけるアセトアミノフェン肝障害リスク評価を目的とした基礎的検討

YIA ○ 難波 七海^{1,2}、柚木崎 美織¹、近藤 悠希¹、山田 侑世^{1,3}、竹尾 透⁴、中潟 直己⁵、江良沢 実⁶、東 大志⁷、本山 敬一⁸、有馬 英俊⁹、関 貴弘¹⁰、倉内 祐樹¹¹、香月 博志¹¹、松尾 宗明¹²、檜垣 克美¹³、大野 耕策¹⁴、入江 徹美¹⁵、石塚 洋一¹

¹熊大院薬・臨床薬理学,

²熊大健康生命科学S-HIGOプロフェッショナル養成フェローシッププログラム,

³宮大医附属病院薬剤部, ⁴熊大生命資源研究支援セ・資源開発,

⁵熊大生命資源研究支援セ・生殖工学共同研究, ⁶熊大発生研・肝細胞誘導,

⁷熊大大学院先導機構, ⁸熊大院薬・製剤設計学, ⁹第一薬大薬・臨床薬剤学

¹⁰姫路獨協大薬・薬理学教室, ¹¹熊大院薬・薬物活性学, ¹²佐賀大医・小児科,

¹³鳥取大研究推進機構・研究基盤セ, ¹⁴おおのこども発達クリニック,

¹⁵熊大院薬グローバル天然物研究セ・医薬品包装学寄附講座

【背景】アセトアミノフェン（APAP）は過量投与による重篤な肝障害が問題視される。近年、NAFLDをはじめとした肝脂質蓄積を呈する疾患がAPAP誘発肝障害を増悪させることが報告され、肝脂質蓄積とAPAP毒性との関連が注目されている。さらに肝細胞中コレステロール蓄積を特徴とするNiemann Pick病A型モデルマウスや、U18666A（U18）により細胞内コレステロール蓄積を惹起した細胞でAPAP肝毒性が増強することが報告された。U18はNiemann Pick病C型（NPC）モデルとして汎用されることから、NPCでもAPAP肝毒性が増強されることが懸念される。よって本研究ではNPCにおけるAPAP肝障害リスク評価を目的とし検討を行った。【結果】3次元培養したHepG2細胞に対しU18を処理するとAPAP細胞毒性は増強し、本結果は既報と一致した。一方、興味深いことにNPC1をノックダウンした細胞ではAPAP毒性に変化はなく、*Npc1* homo欠損マウスではAPAP投与後の肝損傷がむしろ軽度であった。さらにNPC患者にAPAPを使用した際の肝機能マーカーの変化を過去の診療録を用いて確認したところ、肝障害の発生を示唆する血清指標の変化は認められなかった。【考察】本研究より、NPCにおいてはAPAP肝障害が増悪しない可能性が示された。また本結果は、U18によるAPAP毒性の増強がNPCタンパク質の阻害に基づくものではない可能性を示しているが、U18がAPAP毒性を増強させたメカニズムに関しては今後明らかにしていく必要がある。

P-11 CNF根本的治療薬の開発を企図したNephrinの膜上発現評価系の確立

YIA ○ 津波古 遥希、嘉村 美里、新納 咲紀、Mary Ann Suico、加世田 将大、桑水流 淳、三宮 裕也、堀園 潤、小山 結実、尾脇 あいみ、佐藤 諒一、白神 正博、甲斐 広文、首藤 剛

熊本大学薬学部 遺伝子機能応用学分野

フィンランド型先天性ネフローゼ症候群 (CNF) は、腎臓の糸球体濾過膜 (スリット膜) を構成する主要タンパク質Nephrinの遺伝子 (NPHS1) 変異によって引き起こされる。本疾患は、Nephrinが膜上に発現されず、スリット膜の未形成により、生後数年で腎不全に至る難治性疾患である。しかしながら、スリット膜を直接修復し、タンパク尿を抑制する根本的治療薬は存在しない。このような背景の中、本研究では Nephrinの膜上発現を促進する化合物を探索できる新規評価系の構築を目的とした。

まず、Nephrinの細胞外ドメインにSplit NanoLuciferaseのHiBiTタグを付加したHiBiT-Nephrinを作製し、細胞内一過性発現条件下において、Nephrinの膜上発現を発光にて検出した。次に本評価系をHigh throughput screening (HTS) 化すべく、HiBiT-NephrinをコードするDNA配列をシングルコピーで導入し、生理的なタンパク質発現を誘導できるFlp-In™ Systemを用いて、HiBiT-Nephrin安定発現細胞株 (Hi-Nep-Cells) を構築した。まず、正常型Hi-Nep-Cellsにおいて、Luciferaseによる発光と膜上発現の指標であるNephrinのリン酸化を認めた。一方、臨床報告のある8種類の変異型Hi-Nep-Cellsでは、正常型と比較しリン酸化Nephrinの顕著な減少が認められた。変異型Hi-Nep-Cellsのうち、S366RおよびE725Dの変異株におけるLuciferase活性の低下がHTSのクライテリアを満たすことを確認し、複数のケミカルシャペロンをスクリーニングした結果、 β -alanineやglycerolなどの浸透圧調節性物質および囊胞性線維症原因タンパク質CFTRのケミカルシャペロン (Corr-4a) が変異型Nephrinの膜上発現を増加させることを明らかにした。

以上、本研究は、Split NanoLuciferaseとFlp-In™ Systemの融合により、Nephrinの膜上発現を定量できるHTS評価系を構築し、本評価系がCNFの創薬プラットフォームとして有用であること示した。

P-12 マウスおよびヒトの各種IV型コラーゲン $\alpha 5$ 変異体による三量体形成・分泌挙動比較解析

YIA ○ 尾脇 あいみ、三宮 裕也、加世田 将大、桑水流 淳、堀園 潤、津波古 遥希、佐藤 諒一、白神 正博、Mary Ann Suico、首藤 剛、甲斐 広文

熊本大学大学院薬学教育部 遺伝子機能応用学分野

Alport 症候群(AS)は、IV型コラーゲン $\alpha 3-5$ ($\alpha 3, \alpha 4, \alpha 5$ (IV))の遺伝子変異により、 $\alpha 345$ (IV) 三量体形成・分泌不全を伴う遺伝性糸球体腎炎である。本研究室では、ヒト $\alpha 345$ (IV)三量体形成・分泌量を発光で検出可能なsNanoLuc評価系を構築した。本評価系を用いて、ヒト $\alpha 5$ (IV)変異(Genotype)と当該患者の重症度(Phenotype)が、 $\alpha 345$ (IV)の三量体形成・分泌能(Luminotype)と相関することが明らかとなり、そのため、本評価系はASの重症度予測や、治療薬探索のscreeningに活用できる。一方、本評価系を治療薬開発に応用するには、マウスを用いた投薬試験が必須であるため、マウス $\alpha 345$ (IV)三量体の性質の理解が求められる。そこで、本研究では、ヒト $\alpha 345$ (IV)三量体挙動と類似したマウス重症変異を同定することを究極の目的とし、ヒトsNanoLuc評価系、新たに構築したマウスsNanoLuc評価系を用いて、30種類の $\alpha 5$ (IV)ミスセンス変異によるヒト・マウス間の $\alpha 345$ (IV)三量体挙動の比較解析を行った。まず、マウスsNanoLuc評価系の構築に向けて、 $\alpha 3, 5$ (IV)のC, N末端にNanoLuc fragmentを融合したコンストラクトを作製し、 $\alpha 5$ (IV)(C, N-term)にAS関連の30種類のミスセンス変異を導入し、 $\alpha 345$ (IV)の三量体形成・分泌能 (Luminotype)を測定した。その後、当該データとヒト $\alpha 345$ (IV) Luminotypeを比較した結果、ヒト・マウス三量体形成類似変異(C末端:15変異, N末端:8変異)およびヒト・マウス三量体分泌類似変異(C末端:11変異, N末端:10変異)を同定した。さらにこのうち、三量体形成・分泌が共通して類似していた変異体 (C末端:6変異, N末端:4変異)の同定にも成功した。興味深いことに、これらの変異のうち、ヒトgenotype-phenotype相関解析を用いることで、重症変異体(C末端:3変異, N末端:2変異, C・N末端共通:1変異)の推測にも成功した。以上、本研究は、Luminotype 解析に基づき、ヒトへの外挿性の高い変異を同定するユニークな研究であり、病態モデルマウスの構築に示唆を与える。

P-13 光応答性疼痛マウスを用いた長時間光照射による神経障害性疼痛モデルの検討

YIA ○ 興梠 聡志、日高 康太郎、黒木 未央、丸田 豊明、恒吉 勇男

宮崎大学医学部附属病院 麻酔科

【背景】実験動物における従来の疼痛行動の評価法として、機械刺激試験であるvon Frey testなどが行われているが、足底への刺激の与え方を均一にするなど手技に多少の熟練が必要であり、かつ、圧刺激によりどの神経線維が刺激されているかは不明である。また、従来の神経障害性疼痛モデル作製方法として坐骨神経絞扼モデルや部分結紮モデル、脊髄神経結紮モデルなどがあるが、痛み以外の感覚神経や運動神経も同時に傷害しており、痛みを司るA δ 線維やC線維のみを傷害しているわけではない。われわれは、痛覚の神経のみを標的にすることができないかを模索し、オプトジェネティクスを応用した光感受性疼痛マウスの開発に至った。このマウスにおいて長時間の光照射により誘発される神経障害性疼痛について報告する。

【方法】全身麻酔下（セボフルラン3 %）に光応答性疼痛マウス(Na_v1.7-ChR2・Na_v1.8-ChR2・Na_v1.9-ChR2)の片方の足底に30分間の青色光照射を行い、神経障害性疼痛を誘発させた。疼痛行動評価としてvon Frey test（電子式von Frey装置を使用、IITC社製）を両方の足底で行った(n $\geq$ 5)。データは平均値 $\pm$ 標準偏差で示した。照射前と照射後各時間との比較には一元配置反復測定分散分析とBonferroni検定を用い、p < 0.05を有意差ありとした。

【結果】Na_v1.7-ChR2マウスでは5 mWと7.5 mW、Na_v1.8-ChR2マウスでは1.2 mWと1.8 mW、Na_v1.9-ChR2マウスでは1.5 mWと2.25mWの光照射を30分間行った。光照射1時間後のvon Frey testでは、各マウスとも照射前と比較し、有意に疼痛閾値の低下を認めた。疼痛閾値の低下は照射後24時間以上持続した。

【結論】非侵襲的な方法で可逆的な神経障害性疼痛モデルを作製することができた。今後、この神経障害性疼痛の分子生物学的発症機序を詳細に検討し、疼痛治療の進展に役立てたい。

P-14 シロイヌナズナのNH₄⁺トランスポーターの発現制御における長鎖ノンコーディングRNAの関与

YIA ○ 吉田 優磨 西田 翔

佐賀大学大学院農学研究科生物資源科学専攻 植物栄養学分野

長鎖ノンコーディングRNA (lncRNA) はタンパク質をコードしない200塩基以上のRNAと定義され、多種多様な分子メカニズムで遺伝子発現を制御することが知られている。先行研究において我々は、シロイヌナズナにおいて特定の栄養元素欠乏条件に応答し発現が変動するlncRNAが多数存在することを明らかにしてきた。これらのうち、窒素 (N) 欠乏条件に応答を示したlncRNA (以下 *lncRNA.N1*) は、根においてNH₄⁺の吸収を担うトランスポーターをコードする*AMT1;2*のmRNAと部分的に相同性の高い配列を有しており、これらのRNAが相互作用する可能性が予測された。本研究では、低N条件に対する*lncRNA.N1*の応答性及び*AMT1;2*の発現制御への関与を調査した。

シロイヌナズナの野生型植物を低N条件に処理し、7日目までの根における*lncRNA.N1*および*AMT1;2*の発現量の経日変化をRT-qPCRにより調査した。その結果、*lncRNA.N1*は*AMT1;2*と連動して処理日数依存的に発現量が増加することが明らかとなった。続いて、N源の違いが応答性に与える影響を調査するために、N源として硝酸塩、アンモニウム塩、および硝酸アンモニウムをそれぞれ異なる濃度で添加した培地を調製し、処理後7日目の根における発現量を調査した。その結果、N源に依らず、低N条件下において*lncRNA.N1*および*AMT1;2*の有意な発現上昇が認められた。次に、*lncRNA.N1*にT-DNAが挿入されたシロイヌナズナの変異体入手し、根における*AMT1;2*の発現量を調査した。その結果、野生型植物と比較して*lncRNA.N1*の変異体では、*AMT1;2*の発現量が有意に上昇していた。以上の結果より、*lncRNA.N1*は低N条件に応答し、根における*AMT1;2*の発現制御に関与していることが示唆された。

P-15 MYB59はシロイヌナズナの低カリウム条件における多様な応答を制御する

YIA ○ 宮崎 琴子¹、榎本 拓央²、Yelin Kang³、Mark G. M. Aarts⁴、西田 翔¹

¹佐賀大学大学院農学研究科 植物栄養学分野, ²農研機構果樹茶業研究部門, ³Jeju UN,
⁴Wageningen Univ. Res. Lab. of Genetics

植物は、多様な応答を介して低K耐性を示すことが知られている。我々はこれまで、シロイヌナズナ由来の転写因子MYB59は、低Kに応答したスプライシング制御により発現が誘導され、地上部へのK⁺供給を担うK⁺輸送体をコードするNPF7.3の転写制御を介して低K耐性に寄与することを明らかにしてきた。一方、地上部へのK⁺供給以外でのMYB59の低K耐性への関与については不明である。そこで本研究では、RNA-Seqを用いてMYB59が関与する遺伝子発現の網羅的な探索を試みた。

シロイヌナズナの野生型植物 (Col-0)、MYB59のノックアウト植物 (*myb59-1*)、および*myb59-1*に活性型スプライシングアイソフォーム (MYB59 α) と不活性型スプライシングアイソフォーム

(MYB59 β) をそれぞれ導入した形質転換植物を材料とし、低K条件下で7日間処理をした植物体の根を対象にRNA-Seqを行った。そして、*myb59-1*と比較しCol-0、MYB59 α 導入植物およびMYB59 β 導入植物で発現が有意に上昇する遺伝子群を調査した。その結果、MYB59 α 導入植物とCol-0で共通して発現が上昇する遺伝子が1,027個見いだされ、これらを新規のMYB59の下流遺伝子候補とした。この中には、高親和性K⁺輸送体遺伝子であるHAK5およびHAK5を転写制御するRAP2.11、根毛形成に関わるRHD6が含まれていた。RAP2.11の発現や根毛形成は低Kに応答して生成されるエチレンおよびROSにより誘導されることが知られている。下流遺伝子候補の中には、エチレン前駆体の合成酵素や、ROS合成を担うRBOHおよびペルオキシダーゼ遺伝子が含まれていたことから、これらの遺伝子の制御を介してRAP2.11の発現や根毛形成が誘導されると予想された。以上のことから、MYB59は低K条件下における多様な応答を統括的に制御することが示唆された。

P-16 ポプラ分化中木部においてリグニンダイマー配糖体は能動輸送される

YIA ○ 高橋 正海¹、櫻井 沙也佳²、津山 濯¹、雉子谷 佳男¹、矢崎 一史³、高部 圭司²、高野 俊幸²

¹宮崎大学大学院農学研究科、²京都大学大学院農学研究科、³京都大学生存圏研究所

1. 緒言 (Introduction) リグニンは、維管束植物の細胞壁を構成する主要な成分である。リグニンの生合成は、細胞質でのリグニン前駆物質の生合成、細胞質から細胞壁への輸送、および細胞壁での重合の3段階からなる。近年、さまざまな植物種でリグニンモノマーの能動輸送が報告されている。一方で、リグニン二量体の輸送に関しては、細胞膜を通過する受動輸送が予測されているが、実際に輸送が行われているという結果は報告されていない。本研究では、ポプラ分化中木部からミクロソーム膜画分を調整し、3種類のリグニンダイマー (LD) およびリグニンダイマー配糖体 (GLD) の輸送形態について明らかにすることを目的とした。

2. 試料と方法 (Materials and methods) 交雑ポプラ (*Populus sieboldii* × *P. grandidentata*) の分化中木部をかき取り、既往の方法¹⁾によりミクロソーム膜画分を調整した。50 mM HEPES-KOH (pH 7.6)、5 mM ATP、100 μ MのLDまたはGLDにミクロソーム膜画分を加え、28°Cで20分間反応させた。スピンカラムにアプライして未反応物質を除き、HPLC分析に供して取り込まれたLDまたはGLDを定量した。

3. 結果および考察 (Results and discussion) 3種類のLDの取り込み活性は、ATPの有無に関わらずほとんど確認されなかった。一方、3種類のGLDはATP存在下で高い取り込み活性を示した。リグニン二量体は配糖体化されることによってATP依存的に輸送されることが示唆される。また、ATPの代わりにADPまたはAMPを加えた場合に輸送活性が低下したことから、ATPの加水分解によってGLDの輸送が行われていることが示唆される。また、GLDの取り込み活性はATP存在下でのみ経時的に増加することが示された。ATP依存的な取り込み活性はGLD1 (β -O-4) で高く、GLD2 (β -5) とGLD3 (β - β) で低かった。ポプラのリグニンには β -O-4結合が多いことが報告されており²⁾、GLD1, 2, 3の取り込み活性の違いは、リグニンにおける各結合の存在比率に関係しているのかもしれない。

4. 参考文献

1. Tsuyama et al. (2013) Plant Physiol 162:918-926 2. Ralph et al. (2012) Bioenergy Res 5:1009-1019

P-17 硫黄欠乏応答性マイクロRNA:miR395が植物の硫黄欠乏耐性に果たす役割

YIA ○ 真鍋 亮太、丸山 明子

九州大学生物資源環境科学府生命機能科学専攻 植物栄養学研究分野

硫黄(S)は植物の必須多量元素であり、環境中のS栄養条件は植物の生育に大きく影響する。植物は環境中のS条件に応じて硫酸イオンの吸収・同化・代謝を調節している。マイクロRNA395(miR395)は、21塩基(CTGAAGTGTTTGGGGGAAGCTCおよびCTGAAGTGTTTGGGGGGAGCTCの2種)からなり、a~fの6つの遺伝子から生じる。その発現は、S不足(-S)応答を制御するSLIM1転写因子によって誘導される。miR395は、S同化に働くSULTR2;1, ATPS1, ATPS4を標的遺伝子とする。SULTR2;1は低親和型の硫酸イオン輸送体で、地下部から地上部、成熟葉から未熟葉、種子への硫酸イオン輸送を担う。ATPS1およびATPS4は、硫黄同化の初期反応を触媒する。ATPSには4種のアイソフォームが存在し、全て色素体に局在する。しかし、-S下のS代謝調節に果たすmiR395の役割は未解明である。シロイヌナズナでは、miR395a~fの発現部位や発現強度が異なることから、それぞれに機能分担があると予想される。

本研究では、植物の硫黄欠乏耐性に果たすmiR395の役割を明らかにする事を目的として、miR395の欠損植物の生育やS代謝を解析した。miR395a~fが全て第一染色体上に存在する事から、ゲノム編集の手法を用いて複数のmiR395遺伝子に変異を導入した。得られた5種のmiR395変異株b、be、abd、ad、ade株(株名は変異させたmiR395遺伝子)をS十分、-S条件で育成し、生重量と含硫代謝物量を測定した。その結果、abd株やade株の地上部生重量が-S条件で野生型株(WT)よりも有意に低下した。miR395変異株では-S条件において標的遺伝子の転写産物量が上昇したことから、miR395の機能抑制が起きたと考えられる。また、-S下ではabd株やade株で地上部グルタチオン量がWTよりも低下した。グルタチオン(GSH)は還元型Sの貯蔵態で、成長、分化、発生に関与する事から、地上部の生育抑制と関連すると考えられる。現在、GSHの還元状態や他の代謝系への影響を解析している。

P-18 Characterization of *Arabidopsis thaliana* ecotypes sensitive or tolerant to sulfur deficiency

YIA ○ Li Hongqiao, Akiko Maruyama-Nakashita

Plant Nutrition Laboratory, Department of Bioscience and Biotechnology, Faculty of Agriculture, Kyushu University

Sulfur (S) deficiency (-S) significantly impacts plant growth; however, the underlying mechanisms of -S-induced plant growth impairment remain poorly understood. Besides, different ecotypes of *Arabidopsis thaliana* exhibit different levels of -S tolerance. To elucidate the underlying mechanisms that control plant growth maintenance under -S, we used 157 *Arabidopsis thaliana* ecotypes to compare their growth under -S (0 μ M sulfate) and S sufficiency (+S, 1500 μ M sulfate). After ten days of growth, we measured various growth parameters such as shoot fresh weight (FW), root FW, root-to-shoot ratio, and root length. Then we calculated the ratios of shoot FW, root FW, root-to-shoot ratio (R/S_S0/S1500), and root length between -S and +S conditions. The collected data were subjected to Genome-Wide Association Studies (GWAS) using the R platform, identifying several loci associated with plant growth under -S. In addition, we analyzed the correlation among the parameters used for GWAS and found R/S_S0/S1500 was the representative parameter to identify -S-sensitive and -S-tolerant lines. Results of element analysis indicated that sensitive lines exhibited higher S concentration in the roots, whereas tolerant lines displayed higher S concentration in the shoots. Additionally, the -S-tolerant lines showed enhanced sulfate transport capacity to the shoots compared to the sensitive lines. These results suggested that the sulfate distribution to the shoots can be the key to the -S-tolerance.

P-19 阻害薬非感受性NCX1変異体ノックインマウスを用いたNCX1機能解析

○ 桑原 正裕¹、根本 隆行^{1,2}、喜多 知^{1,2}、篠田 康晴¹、喜多 紗斗美^{1,2,3}、岩本 隆宏^{1,2}

¹福岡大学医学部 薬理学、²福岡大学基盤研究所、³徳島文理大学薬学部 薬理学

Na⁺/Ca²⁺交換輸送体1型 (NCX1) は、心筋、血管平滑筋、腎尿細管などに豊富に発現し、Ca²⁺恒常性維持やCa²⁺シグナル形成に重要な役割を果たしている。また、各種臓器の虚血再灌流障害、食塩感受性高血圧、肺高血圧、心不全などの発症にも寄与することが示唆されており、創薬標的として注目されている。当研究室はKB-R7943、SEA0400などのNCX1阻害薬の開発・薬効薬理評価に携わっており、これら阻害薬が上記の疾患モデル動物に対して治療効果を示すことを報告してきた。しかし、これら阻害薬には非特異的作用もあり、その治療効果が本当にNCX1阻害作用に基づくかという指摘を受けてきた。そこで本研究では、阻害薬非感受性NCX1変異体 (G865C) のノックイン (KI) マウスを作製し、NCX1阻害薬の薬理作用のネガティブコントロールとして利用する評価系の構築を試みた。ゲノム編集により作製したG865C変異体KIマウスおよび野生型マウスから培養血管平滑筋細胞を調製し、無Na⁺溶液置換時 (ウアバイン処置下) の細胞内Ca²⁺濃度変化を測定したところ、NCX1阻害薬は野生型マウスの増加反応のみを顕著に抑制した。また、両マウスの単離心筋細胞に対するウアバインの陽性変力作用を観察したところ、NCX1阻害薬は野生型マウスの陽性変力作用のみを有意に抑制した。つまり、NCX1阻害薬は、G865C変異体KIマウスのNCX1を介するCa²⁺依存性反応に対して、ほぼ無効であることを確認した。このように、G865C変異体KIマウスは、NCX1阻害薬の薬理作用のネガティブコントロール (野生型マウスとの比較実験) として有用であり、NCX1阻害薬の創薬開発や基礎研究に利用できると考えられた。

P-20 褐色脂肪細胞NCX1の低温曝露時の体温維持機能

○ 喜多 知¹、根本 隆行¹、篠田 康晴¹、永田 旭^{1,2}、喜多 紗斗美^{1,3}、岩本 隆宏¹

¹福岡大学医学部 薬理学、²福岡大学病院、³徳島文理大学薬学部 薬理学

【目的】脂肪細胞には、エネルギーを貯蓄し肥満の原因となる白色脂肪細胞と、エネルギーを消費して熱産生する褐色脂肪細胞が存在する。寒冷環境では体温の低下を防ぐために、交感神経活動が亢進して褐色脂肪細胞の熱産生が誘導される。褐色脂肪細胞での細胞内Ca²⁺動員は、ミトコンドリア脱共役タンパク質UCP1の発現増加や活性化を介して熱産生を誘導すると考えられているが、その詳細な分子機序については不明な点が多い。我々は最近、細胞内Ca²⁺濃度を制御するNa⁺/Ca²⁺交換輸送体1型 (NCX1) が野生型マウスの褐色脂肪細胞にて豊富に発現していることを見出した。そこで本研究では、褐色脂肪熱産生におけるNCX1の機能的役割に着目し、これを解明することを目的とした。

【方法・結果】野生型およびNCX1ヘテロ欠損マウスの褐色脂肪細胞における熱産生関連遺伝子の発現量を調べたところ、NCX1ヘテロ欠損マウスの*Ucp1*遺伝子発現量が野生型マウスより減少していた。次に低温環境 (4℃) における体温変化をテレメトリー温度プローブにより測定した結果、NCX1欠損マウスは野生型マウスと比較して、低温曝露時の体温維持機能が低下していた。また、新たに作製した脂肪細胞特異的NCX1欠損マウスにおいても、NCX1ヘテロ欠損マウスと同様に、低温曝露時の体温維持機能が低下していた。

【考察】本研究より、NCX1は褐色脂肪細胞におけるUCP1を介した熱産生に関与していることが示唆された。

P-21 痒み情報伝達におけるPACAP-PAC1受容体シグナル系の関与

○ 栗原 崇¹、藤井 一恭²、内田 洋平²、寺脇 智美¹、齊藤 弘樹¹、神戸 悠輝¹、宮田 篤郎³、金蔵 拓郎²、高崎 一朗⁴

¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 生体情報薬理学分野、²同 皮膚科学分野、

³同 DDS創薬学共同研究講座、⁴富山大学学術研究部工学系 生体情報薬理学研究室

近年我々の研究グループは、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(PACAP)・PACAP特異的受容体(PAC1受容体)情報伝達系が痒み情報伝達に寄与する可能性を見出していた。本研究ではPACAP遺伝子欠損マウスおよび有機低分子PAC1受容体拮抗薬を用い、各種マウス搔痒(擦過)行動を解析することで、搔痒行動におけるPACAP/PAC1受容体情報伝達系の役割を明らかにする事を目的としている。

5-HT、compound 48/80、クロロキンの皮内投与で誘発される擦過行動はPAC1受容体拮抗薬の脊髄くも膜下腔前投与で抑制され、PACAP欠損マウスでは5-HT投与で誘発される擦過行動が抑制された。PACAPの皮内投与はPAC1受容体を介して用量依存性の擦過行動を誘発し、ドライスキン、アトピー性皮膚炎、乾癬のモデルマウスにおけるPAC1受容体拮抗薬の経口投与は、これらモデルマウスにおける擦過行動を抑制した。以上の結果から、PACAPは一次感覚神経中枢端(脊髄後角)および末梢端(皮内)から放出され、PAC1受容体を介して搔痒シグナル伝達に寄与している事が示唆された。また、有機低分子PAC1受容体拮抗薬は新たな鎮痒薬候補として期待される。

P-22 不均一栄養環境における根の偏在的栄養輸送制御

○ 西田 翔¹、榎本 拓央²

¹佐賀大学農学部生物資源科学科 植物栄養学分野、²農研機構果樹茶業研究部門

人類の生存を支える肥料の原料は天然資源であり、食糧安全保証を維持するためには肥料への依存度を低減していくことが重要となる。この方策の一つとして作物の肥料利用効率の改善が求められている。従来、植物は貧栄養環境に曝されると、根における栄養吸収や葉への栄養輸送を活性化させることで栄養不足を回避すると考えられてきた。しかし、実際の土壌では栄養素は不均一に分布しており、栄養利用効率の観点から考えれば、栄養濃度の高い領域にある根でのみ栄養輸送活性を高める方が理想的と言える。我々はこれまでに、シロイヌナズナの転写因子MYB59は、低カリウム(K)条件下の根においてスプライシング制御を介して誘導され、根から地上部へのK⁺輸送を担う輸送体NPF7.3の発現を制御することを明らかにしてきた。本研究では、不均一環境を模した根分け実験法を利用し、不均一K条件の根におけるMYB59のスプライシングパターンおよびNPF7.3の転写量の調査を行った。二手に分けた同一個体の根を高K条件と低Kに暴露し、それぞれの根から抽出したRNAを解析に供した。従来の均一的な処理では、低K条件下でのみMYB59のスプライシング制御が検出されるが、根分け処理ではMYB59のスプライシング制御は低K条件のみならず高K条件においても検出されることが明らかとなった。これは、地上部から根への全身性シグナル伝達によりMYB59のスプライシング制御が誘導されることを意味している。また、興味深いことに、NPF7.3の転写量は低K条件の根よりも高K条件の根で有意に高いことが明らかとなった。これは、地上部がK不足になった場合に高K条件の根で偏在的に地上部へのK⁺輸送が活性化されることを示唆している。MYB59の活性型RNAアイソフォームの存在量は高K条件の根と低K条件の根で差がなかったことから、高K条件の根ではMYB59と未知の転写因子が共役してNPF7.3の転写を誘導していると予測している。

P-23 ヒトiPS細胞から誘導した脳オルガノイドの発生過程におけるタバコ主成分の影響

○ 田中 泰圭、藤本 伊依那、西田 朱里、道具 伸也

福岡大学薬学部 応用薬剤学

喫煙は様々な健康リスクを高める要因として知られている。近年で主流となっている加熱式タバコの成分分析を行った研究より、加熱式タバコには従来型タバコと同程度のニコチンが含まれていること、従来型タバコよりも低濃度ではあるが発がん性物質が含まれていることが明らかになっている。しかしながら、それに伴うタバコ関連疾患の発症リスクはいまだに解明されておらず、日本では、2015年以降急速に普及していることから、加熱式タバコの神経症状の変動リスクに関する研究成果が早急に求められている。

そこで本研究では、加熱式タバコ抽出物および従来型のタバコ抽出物が神経発生過程に及ぼす影響を評価することを目的とした。ヒトiPS細胞から三次元組織として分化誘導し、複数の細胞から構成される脳組織の一部を再現したものが脳オルガノイドである。ヒトの脳がつくられる過程を*in vitro*で観察できるため、ヒトの生物学や疾患あるいは薬理作用を評価する研究で幅広く活用されている。加えて、ヒトiPS細胞から三次元の組織を作製することで、発生過程を経時的に再現しながら細胞内の因子を直接解析することが可能である。

本報告では、ヒトiPS細胞から作製した前脳領域に属する脳オルガノイドを用いて、加熱式タバコ抽出物および従来型のタバコ抽出物の細胞毒性について解析した。主には、脳オルガノイドの領域特性が獲得される培養期間中にタバコ抽出物を添加することで、外胚葉形成後から前脳領域への分化誘導過程に与える影響を評価したので報告する。

P-24 更年期女性のホットフラッシュに薄荷が有効であった4症例

○ 後藤 雄輔

健康リハビリテーション内田病院、福岡大学医学部薬理学

【緒言】更年期女性の多くではほてりが問題になる。駆於血剤、清熱剤で治療しうるものもあるが、中にはこれらが無効で治療に難渋することがある。今回、このような症例に薄荷を増量のうえ振り出して併用して有効だったため報告する。

【症例1】48歳女性。めまい、ふらつきに対して漢方治療中だったが、月経不順を契機にほてりが持続するようになった。徐々に発汗、めまい、不安、動悸も悪化し「気が狂いそう」と訴えた。加味逍遙散加減、清熱剤、利尿剤、石膏末などを内服したが症状は持続した。【症例2】42歳女性。不安、動悸、発汗、ほてりに対して漢方治療中。ある年の3月以降、ほてりが増強した。加味逍遙散料などを使用したが発汗改善しなかった。【症例3】52歳女性。乳癌術後、両側卵巣摘出術後。レトロゾールによる治療後にホットフラッシュが出現し、持続している。加味逍遙散料合四物湯としたが発汗改善しなかった。【症例4】48歳女性。月経不順、めまい、発汗のため来院。加味逍遙散エキス、五苓散エキスで発汗以外の症状は改善したが、夏場になり発汗は増悪した。

【結果】いずれの症例も薄荷を振出しで併用することでほてりが軽減した。症例2のみ8g、その他は5g併用した。

【考察】薄荷は加味逍遙散にも含まれるが、これを振出しで頻回服用することによりほてりが改善した。消化管で感じる薄荷の清涼感が体温調節に関与している可能性がある。

P-25 心筋小胞体ミトコンドリア近接形成とCa²⁺恒常性維持におけるSigma-1受容体の役割

○ 田頭 秀章^{1,2}、篠田 康晴²、沼田 朋大¹、福永 浩司^{2,3}

¹秋田大学大学院医学系研究科 器官・統合生理学講座、²東北大学大学院薬学研究科 薬理学分野、

³東北大学大学院薬学研究科 先進脳創薬講座

日本における慢性心不全患者数は100万人にものぼり、その数は高齢化に伴い増加し続けている。心不全患者の予後は厳しく、より効果的な治療薬の開発が求められている。我々のこれまでの研究により、圧負荷心不全モデルマウスでは、心筋の細胞内分子シャペロンタンパク質であるsigma-1受容体 (Sigmar1) がダウンレギュレーションすることで、心機能障害が引き起こされることがわかっている。しかし、Sigmar1を介した心不全病態形成の詳細な機序は明らかにされていない。本研究では、新生児ラット心室筋細胞 (NRVMs) を用いて、Sigmar1ノックダウンまたは過剰発現した際の、ER-ミトコンドリアCa²⁺ signalingおよびER-ミトコンドリア近接形成におけるSigmar1の役割を検討した。

100nMエンドセリン-1 (ET-1) を48時間処置したNRVMsでは、心筋細胞肥大および障害が誘導された。Sigmar1ノックダウンNRVMsでは、ET-1誘発心筋細胞障害がコントロールNRVMsと比較して増悪した。また、ET-1処置したSigmar1ノックダウンNRVMsでは、コントロールNRVMsと比較してフェニレフリン (PE) 刺激によるER-ミトコンドリアCa²⁺ signalingの低下、断片化ミトコンドリアの増加、ER-ミトコンドリア接合部形成異常が観察された。一方、Sigmar1過剰発現NRVMsでは、PEによるミトコンドリアCa²⁺ signaling、およびER-ミトコンドリア接合部形成は増加し、ET-1誘発心筋細胞障害は改善された。以上の結果より、心筋Sigmar1の機能的発現低下は、ER-ミトコンドリアCa²⁺ signalingおよびER-ミトコンドリア近接に異常をきたすことで、ET-1誘発性心筋細胞障害を増悪させる可能性が示唆された。

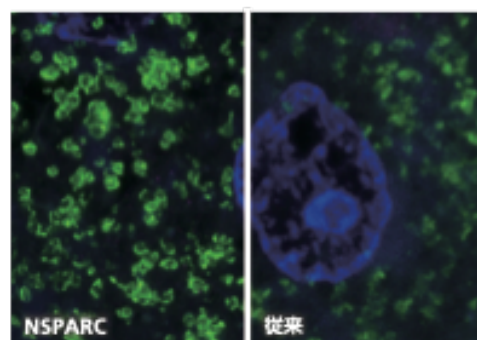


超解像共焦点レーザー顕微鏡システム

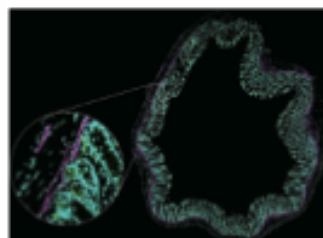
AX / AX R with NSPARC

共焦点イメージングの新たな可能性を追求

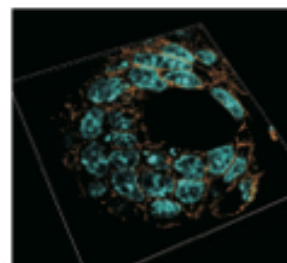
共焦点スキャナー AX/AX R に装着可能な、Nikon Spatial Array Confocal (NSPARC) デテクターを新開発。25 個のアレイデテクターにより、従来の光学分解能の限界 (230nm) を超えて、従来の共焦点画像よりも優れた XY 方向解像度を高 S/N 比で実現します。



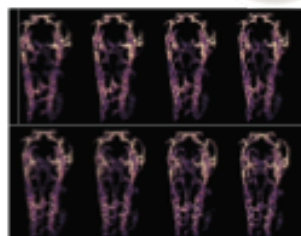
美しい画像のその先へ



最大 8192 × 8192 画素を有する高解像度の画像が取得可能です。低倍率の対物レンズを使用した撮影においても、詳細な構造情報を捉えることができます。



AX/AX R は、業界唯一の広視野 (対角 25mm) を、倒立顕微鏡と正立顕微鏡の双方において実現。組織切片などの大型標本の全景や広範囲にわたる細胞の反応も、単一の画像での取得が可能となります。



AX R のレゾナントスキャナーは、最速で毎秒 720 フレーム (2048 × 16 画素) の高速取得が可能です。ライブセルイメージングや *in vivo* イメージングなど、生きたサンプルの形態変化や刺激反応を逃さずに捉えることができます。

BSRCは、基礎研究支援のプロフェッショナルです。

「遺伝子改変マウス作製関連事業」は、長年にわたってトランスジェニック社で行われてきた実績のある事業です。これを承継したBSRCは新たな「基礎研究支援のプロフェッショナル」として個体における個々の遺伝子の機能の解析、遺伝子と病態の関連の解明、病態モデルマウスの作製、様々な基礎研究分野へサービスを提供します。



神戸研究所

BSRC
BioSafety Research Center

〔 遺伝子改変マウス作製関連事業 〕



受託作製

マウス作製

コンベンショナルノックアウトマウス作製
コンディショナルノックアウトマウス作製
ノックインマウス作製
ROSA26ノックインマウス作製
トランスジェニックマウス作製

増産・系統保管

凍結胚・凍結精子作製
マウスの飼育・繁殖

解析

スピードコンジェニック
表現型解析



製品販売

モデルマウス販売

可視化マウス
(UMAI / ERAI / OKD / IDOL)
肥満抑制モデル
アトピーモデル
赤色蛍光マウス

凍結胚製品

凍結胚販売
関連試薬販売

プラスミド (DNA製品)

細胞ストレス検出試薬
TRECKシステム

リソースバンク

TG Resource Bank
作製済ノックアウトマウス・表現型データベース



受託試験

神経変性疾患に関する非臨床試験受託
遺伝子改変マウスを用いた非臨床試験受託
がん関連試験サービス

最新のサービス詳細は
Webサイトでご覧頂けます

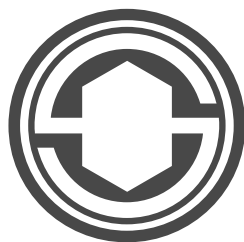
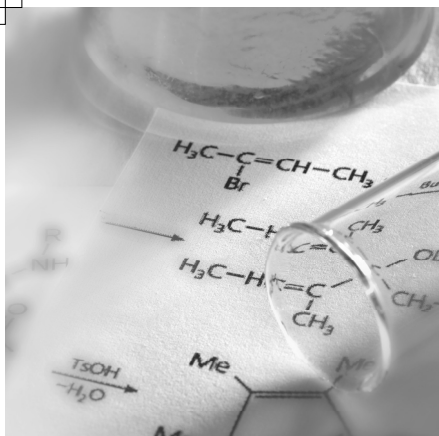
BSRC 検索



株式会社安評センター | BioSafety Research Center
神戸研究所 [遺伝子改変マウス作製関連事業]



078-306-0295



正晃

SEIKO CO.,LTD.

医療・科学の専門商社として
 社は 誠正精（誠意・正義・精力）のもと
 豊かな社会の発展に貢献します。

正晃株式会社

〒813-0062 福岡市東区松島3丁目34番33号
 TEL:092-621-8199 FAX:092-611-4415 www.seikonet.co.jp

正晃グループ

正晃ホールディングス(株) 関東エリア:(株)バイオテック・ラボ 関西エリア:竹内化学(株)
 北海道エリア:(株)フロンティア・サイエンス 医療ソフトウェア開発:正晃テック(株)
 中国・東南アジア:上海正晃商贸有限公司

Total Laboratory Support

科学研究のトレンドを的確に把握した上での、サポート、
アドバイス。また、将来の研究ニーズを予測し、お客様の声に耳を傾け、
研究開発を飛躍的に推進させる解決策をご提案致します。

的確な情報で研究開発をバックアップ



LUNA™
biosystems

カウント時間はなんと7秒！

もう面倒な細胞計測に労力や時間はいりません！

全自動細胞計数装置 『LUNA-FX7™』

全自動細胞計数装置 『LUNA II™』



自動細胞計数装置『LUNA™ シリーズ』は、「**正確性**」「**高速性**」「**簡便性**」の3つのコンセプトを
実現したセルカウンターです。高解像度のカメラ、独自のアルゴリズムとサンプルに応じた最適な
プロトコル設定が可能なソフトウェアにより、凝集している細胞も1つ1つ正確にカウントします。
LUNA™シリーズは、全部で3機種あり、サンプルの種類やアプリケーションにより的確な対応を実現します。

ハイレベルな製品のご提案

熟練のスタッフによる定期的な整備などのアフター サービス体制は
万全を期しており、万一のトラブル発生の際は、打てば響く迅速な
対応、そして的確なアドバイスでサポートしています。

九州全域をカバーする 新興精機のサービスエリア

東京営業所 Tel 03-5805-3966

〒113-0033 東京都文京区本郷2-25-5角地ビル

大阪営業所 Tel 06-6389-6220

〒564-0052 大阪府吹田市広芝町7番26号

名古屋営業所 Tel 052-265-7850

〒451-0053 愛知県名古屋市中区枇杷島1-18-3

北九州営業所 Tel 093-603-5680

〒807-0872 北九州市八幡西区浅川1丁目18-37

本社 Tel 092-624-8010 Fax 092-624-8024

〒812-0054 福岡市東区馬出6丁目14-17

佐賀営業所 Tel 0952-31-1095

〒849-0937 佐賀市鍋島町3丁目9-6

大分出張所 Tel 070-7663-0406

熊本営業所 Tel 096-282-8350

〒862-0950 熊本市中区水前寺6丁目

宮崎営業所 Tel 0985-64-6001

〒880-0929 宮崎市まなび野2丁目

鹿児島営業所 Tel 099-263-6525

〒891-0113 鹿児島市東谷山5丁目35-12

信頼の サポート 体制

あらゆる分野における研究機関の
環境づくりに長年にわたって
携わってきた実績から、
細かなニーズにお応えする提案力が…

「新興精機」にはあります。



株式会社 新 興 精 機

<http://www.shinkouseiki.co.jp>

Support For in vitro ADME/Tox research オリエンタル酵母工業グループの研究用試薬

セルアッセイツール ～消化管膜透過性評価～

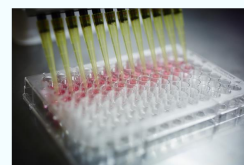
Ready-to-use細胞

お手軽



詳細は
[こちらから](#)

- ◆ Ready-to-useタイプで細胞播種操作が不要
- ◆ 特許技術のゲル状培地で室温輸送
- ◆ Caco-2の細胞ライセンス契約不要
- ◆ 24・96ウェルプレートから選択可能



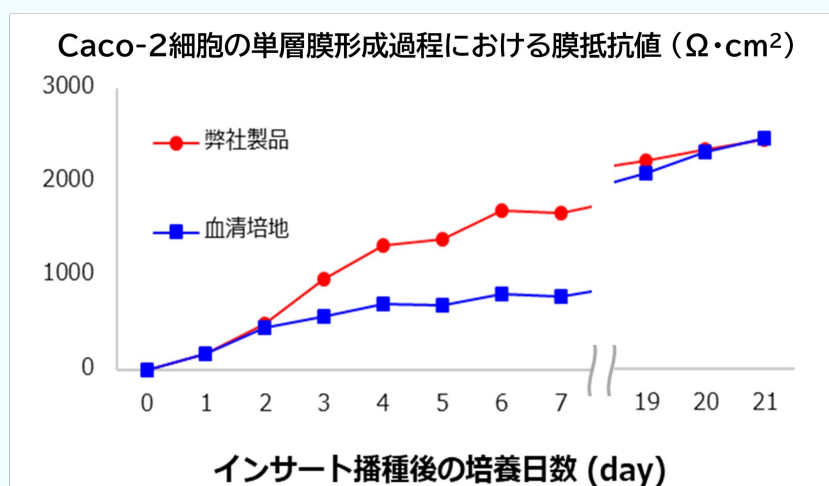
製品名	用途	特徴
CacoReady™	消化管 膜透過性	・ Ready-to-useタイプのCaco-2細胞 ・ 単層膜形成の培養が不要
CacoGoblet™		・ Caco-2細胞と杯細胞(HT-29)の共培養 ・ 粘液分泌により、生体に近い腸管吸収モデル
PreadyPort™ BCRP	薬物 トランスポーター	・ トランスポーターを発現させたMDCK II細胞
PreadyPort™ MDR1		

Caco-2細胞 単層膜形成 促進培地

- ◆ Caco-2細胞の単層膜形成期間を、約5日に短縮可能
- ◆ 無血清タイプ
- ◆ 毒劇物非該当品のため、管理・取扱いが容易



詳細は
[こちらから](#)



スピードアップ



*in vitro*から*in vivo*まで、幅広い研究支援サービスを提供しております。



株式会社ケービーティーオリエンタル

TEL : 0942-81-2400 FAX : 0942-81-2401

mail : kbto-O1@nisshin.com

謝 辞

企業一覧

- ・ 株式会社ニコンソリューション
- ・ 株式会社安評センター
- ・ 正晃株式会社福岡西営業所
- ・ 株式会社新興精機
- ・ 株式会社ケービーティーオリエンタル