

血管

VOL48No.1/2025
JAPANESE JOURNAL OF
CIRCULATION RESEARCH

日本心脈管作動物質学会



第 54 回日本心脈管作動物質学会

「アートな（独創的・感動的な）心脈管作動物質研究を目指して」

会 期	2025 年 1 月 31 日（金）・2 月 1 日（土）
会 場	福岡市美術館 〒810-0051 福岡市中央区大濠公園 1-6
会 長	岩本 隆宏（福岡大学医学部薬理学）

目 次

会長挨拶	1
会場アクセスマップ	2
会場見取り図	3
お知らせとご案内	4
座長・演者へのご案内	6
日 程 表	8
プログラム	10
抄 録	
理事長特別講演	29
基調講演	30
共催ランチョンセミナー	33
シンポジウム	37
若手シンポジウム	47
若手ワークショップ	49
YIA セッション	53
一般発表（ポスター）	59
入会および各種届出	70
学会誌「血管」投稿規定	71
会 則	73
研究奨励賞に関する細則	74
若手研究セミナー細則	76
役 員	77
謝 辞	78

会長挨拶



会 長 岩本 隆宏

福岡大学医学部薬理学 教授

この度、第54回日本心脈管作動物質学会年会を2025年(令和7年)1月31日(金)・2月1日(土)に、福岡市美術館(ミュージアムホール・レクチャールーム・アートスタジオ)にて開催させていただくこととなりました。このような大変光栄な機会をいただいた理事会ならびに学会関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

本学会は、心脈管作動物質に関する研究の発展を図り、会員相互および関連機関との連携を保ち、広く知識の交流を深めることを目的に、1972年に設立された歴史と伝統のある学会です。年会では、心血管系に関連する諸分野で活躍中の基礎系・臨床系研究者が毎年一回、一堂に会して、心脈管作動物質に関する最新の研究成果を発表・討論し、活発に研究交流を行う貴重な場となっています。今回、第54回年会のテーマを、会場となる美術館と掛けて「アートな(独創的・感動的な)心脈管作動物質研究を目指して」とさせていただきました。美術館特有の少し高貴な雰囲気、研究発表・討論・交流を盛り上げることができればと思います。

例年通り、一般発表(ポスター)に加えて、次世代の心脈管作動物質研究を担う若手研究者の育成を目的とするYIA選考も設けて、多くの演題を幅広く募集いたしました。基調講演では、石井優教授(大阪大学)に「生体イメージングで捉える免疫炎症の時空間的多様性」、阿部弘太郎教授(九州大学)に「肺高血圧症におけるトランスレーショナルリサーチへの取り組み」のタイトルでご講演いただきます。また、理事長特別講演として、福本義弘教授(久留米大学)に「これからの肺高血圧症研究と診療について」のタイトルでご講演いただきます。さらに、アートなシンポジウム企画(5テーマ)、若手シンポジウム・ワークショップ企画により、各専門分野の第一線でご活躍中の先生方・若手研究者にご講演いただきます。

会場の福岡市美術館は大濠公園と福岡城跡(黒田長政築城)に近接しており、福岡市の歴史・芸術文化・観光の発信拠点といえる場所にあります。美術館には、九州ゆかりの画家をはじめ、ミロ、ダリなど20世紀を代表する作品を常設展示しています。学会参加の合間に、周辺の散策や美術館の観覧(チケット無料配布)もお楽しみいただければ幸いです。また、学会初日の夕方には、大濠公園を一望できる美術館レストラン(ホテルニューオータニ博多直営)で情報交換会を開催いたします。多くの皆様のご参加を心よりお待ちしております。

アクセスマップ



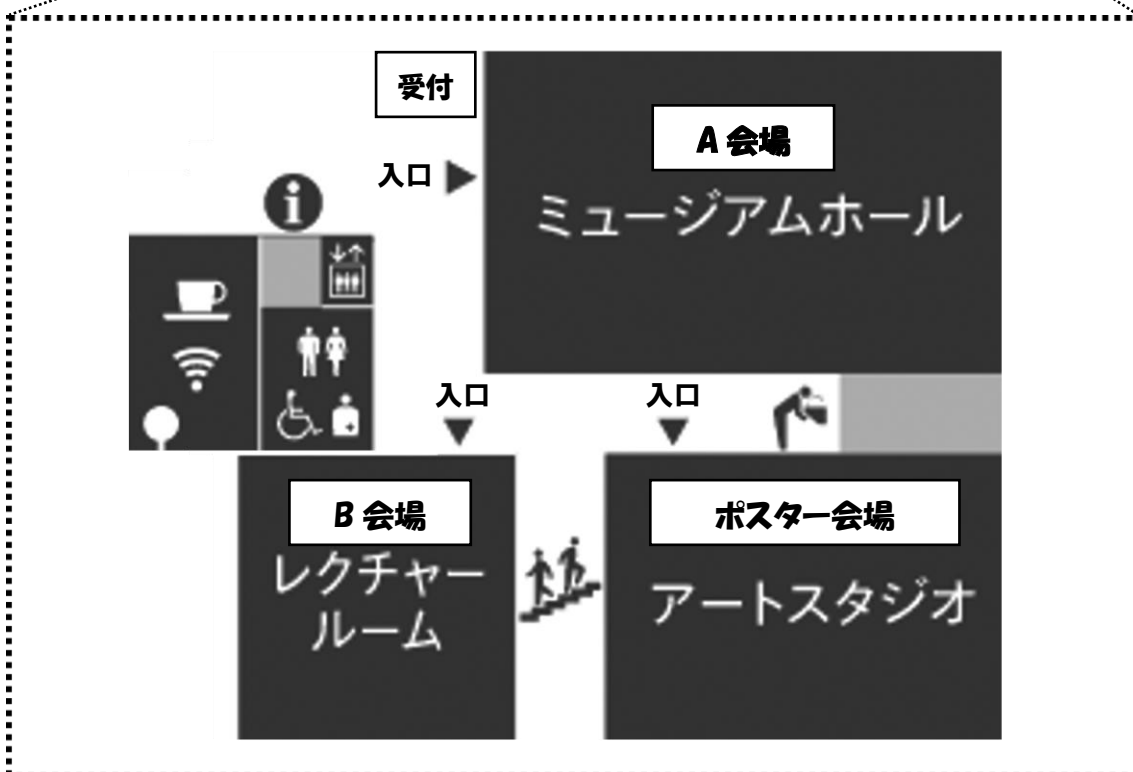
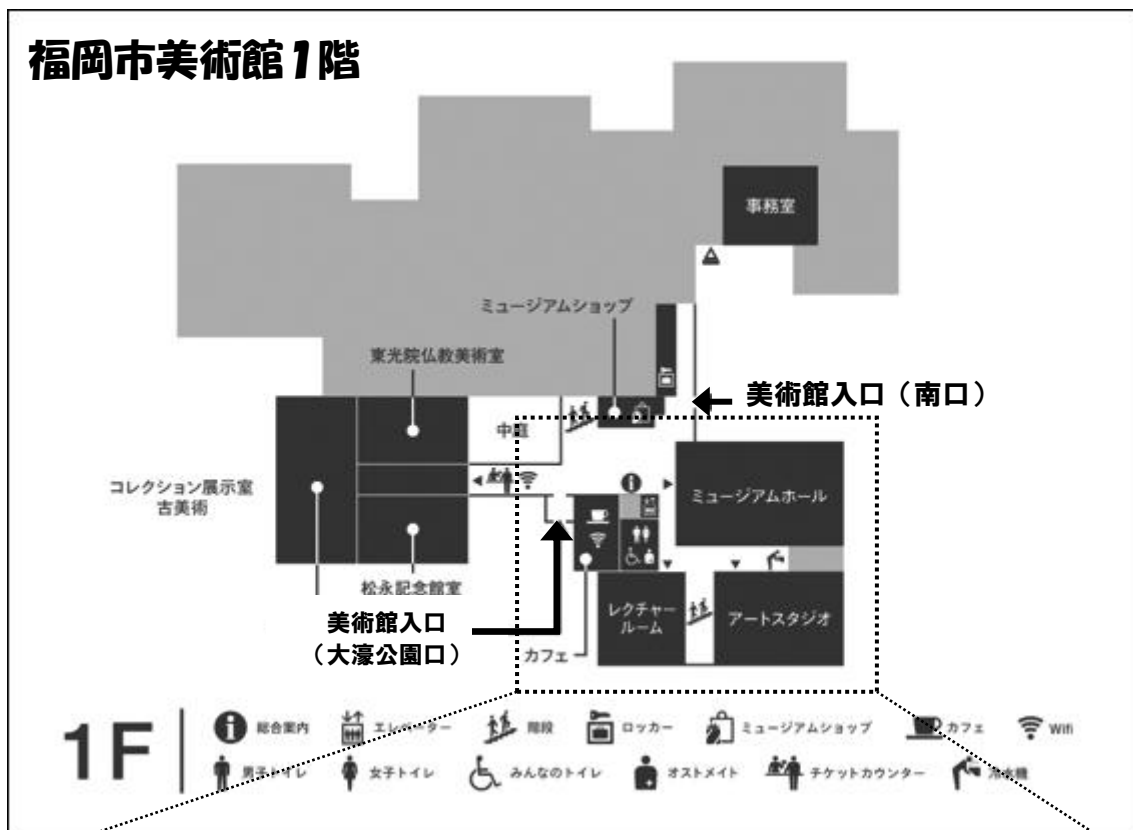
福岡空港・博多駅からの所要時間



*お車でお越しの場合は、美術館併設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)

会場見取り図

福岡市美術館 1階



お知らせとご案内

【開催概要】

学 会 名：第 54 回日本心脈管作動物質学会
テ ー マ：「アートな（独創的・感動的な）心脈管作動物質研究を目指して」
会 期：2025 年 1 月 31 日（金）・2 月 1 日（土）
会 場：福岡市美術館（ミュージアムホール・レクチャールーム・アートスタジオ）
会 長：岩本 隆宏（福岡大学医学部薬理学 教授）

事務局長：根本 隆行（福岡大学医学部薬理学 准教授）
組織委員：上原 吉就（福岡大学スポーツ科学部 教授）
喜多 知（福岡大学医学部薬理学 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）

学会事務局：第 54 回日本心脈管作動物質学会 事務局
〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈 7-45-1
福岡大学医学部薬理学
TEL：092-801-1011（内線 3265）
E-mail：pharmaco@fukuoka-u.ac.jp

後 援：公益社団法人日本薬理学会

【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。学会 HP より参加登録フォームにアクセスしていただき、必要事項を記入後に事務局へ送信ください。

（学会 HP：https://www.med.fukuoka-u.ac.jp/pharmaco/jscr54/）

- 参加登録期間：2024 年 9 月 1 日（日）～ 2024 年 12 月 27 日（金）

- 参加費

評議員	6,000 円
一般（会員・非会員）	5,000 円
大学院生・研修医	3,000 円
学部学生	無料
招待者	無料

- 振込先

銀行名	西日本シティ銀行
店名（店番）	七隈支店（711）
預金種目	普通預金
口座番号	3154201
口座名	第 54 回日本心脈管作動物質学会 会長 岩本 隆宏

（ダイゴジユウヨンカイニホンシンミヤクカンサドウブツシツガツカイ カイチョウ イワモト タカヒロ）

【参加者の皆様へのご案内】

- ・ 来館されましたら、受付でネームホルダー（参加証）と抄録集をお受け取りください。
- ・ 当日参加を希望される方は、受付にて記帳していただき、参加費をお支払いください。
- ・ 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。
- ・ 会場内は禁煙です。
- ・ ミュージアムホール（A 会場）、ロビーでのご飲食はお控えください（厳守）。
※飲食はレクチャールーム（B 会場）とアートスタジオ（ポスター会場）のみでお願いします。

【理事会のご案内】

- ・ 1 月 31 日（金）10 時 10 分 ～ 10 時 50 分、場所：B 会場（レクチャールーム）
- ・ 理事の先生方のご参加をお願いいたします。

【評議員会のご案内】

- ・ 1 月 31 日（金）10 時 55 分 ～ 11 時 10 分、場所：A 会場（ミュージアムホール）
- ・ 評議員の先生方のご参加をお願いいたします。

【総会のご案内】

- ・ 1 月 31 日（金）11 時 10 分 ～ 11 時 25 分、場所：A 会場（ミュージアムホール）
- ・ 学会員の先生方のご参加をお願いいたします。

【情報交換会のご案内】

- ・ 日時：1 月 31 日（金）18 時 15 分 ～ 20 時 00 分
- ・ 場所：福岡市美術館レストラン「プルヌス」（会場 2 階）
- ・ 事前に参加希望された方は無料でご参加いただけます。

【単位登録のご案内】

- ・ 日本循環器学会循環器専門医（1 単位）の単位取得が可能です。
申請方法は日本循環器学会にご確認ください。
- ・ 本会は薬剤師研修センター認定の学会です。
6 単位（1 月 31 日（金）2 単位、2 月 1 日（土）4 単位）の取得が可能です。
当日、PECS にご登録済みの薬剤師 QR コード受付がございます。
単位取得には、各開催日の開始時から終了時まで受講・参加が必要になります。
各日、以下の日時にて単位受付を行いますので、必ずそれぞれの開始時と終了時に QR コードを
読取機にかざしてください。
途中までの参加で退場した場合は、単位は付与されませんのでご注意ください。
1 月 31 日（金）：開始時 11 時 10 分～11 時 25 分／終了時 18 時 00 分～18 時 15 分
2 月 1 日（土）：開始時 9 時 30 分～9 時 45 分／終了時 16 時 50 分～17 時 05 分
詳細は日本薬剤師研修センターHP(<https://www.jpec.or.jp/faq/about/kenshunintei.html>)を
ご確認ください。

座長・演者へのご案内

【特別講演・基調講演の先生へのご案内】

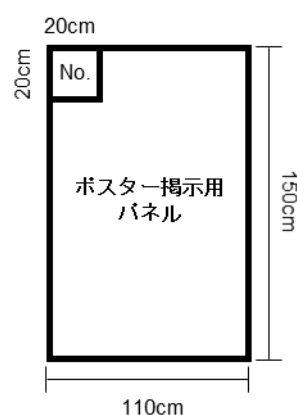
- ・ ご発表の 15 分前までに会場の次演者席にご着席ください。
- ・ 発表は、液晶プロジェクターを用いたデジタルプレゼンテーションです。
- ・ スムーズに進行するため、ご発表スライドの事前提出にご協力をお願いいたします。
(PC Windows10、PowerPoint 2021 をご用意いたします)
- ・ PC をお持ち込みになる場合は、HDMI が備わった PC を持ってご登壇ください。
(バックアップデータも USB メモリでご準備ください)
- ・ ご発表スライドは縦横比 16:9 もしくは 4:3 を推奨します。
- ・ スライドの 1 枚目に利益相反 (COI) 開示に関するスライドを入れてください。
- ・ 試写はセッション前の休憩時間に会場で行います。

【シンポジウム・若手シンポジウム・若手ワークショップの先生へのご案内】

- ・ ご発表の 15 分前までに会場の次演者席にご着席ください。
- ・ 発表は、液晶プロジェクターを用いたデジタルプレゼンテーションです。
- ・ スムーズに進行するため、ご発表スライドの事前提出にご協力をお願いいたします。
(PC Windows10、PowerPoint 2021 をご用意いたします)
- ・ PC をお持ち込みになる場合は、HDMI が備わった PC を持ってご登壇ください。
(バックアップデータも USB メモリでご準備ください)
- ・ ご発表スライドは縦横比 16:9 もしくは 4:3 を推奨します。
- ・ 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。
- ・ 試写はセッション前の休憩時間に会場で行います。

【一般発表（ポスター）の先生へのご案内】

- ・ 掲示作業：1 月 31 日（金）10 時 30 分～11 時 30 分
- ・ 撤去作業：2 月 1 日（土）15 時 00 分～16 時 00 分
(※撤去されていないポスターは事務局にて処分いたします)
- ・ ポスターパネルのサイズは、縦 150cm、横 110cm です。
(パネル左上に 20cm 角の演題番号を事務局にて貼付します)
- ・ ポスター内に利益相反 (COI) 開示に関する文言をいれてください。
- ・ 発表時間：2 月 1 日（土）12 時 40 分～14 時 00 分
- ・ ご発表時間は 8 分（発表 5 分、質疑 3 分）となります。
(座長の指示に従ってください)



【座長（講演・口頭発表）の先生へのご案内】

- ・ ご担当のセッションが始まる 15 分前までに会場の次座長席にご着席ください。
- ・ 進行を一任いたしますが、定時進行にご協力をお願いいたします。

【座長（ポスター）の先生へのご案内】

- ・ ご担当のセッションが始まる 10 分前までにポスター会場にお越しください。
- ・ 進行を一任いたしますが、定時進行にご協力をお願いいたします。

【研究奨励賞（YIA）応募者へのご案内】

- ・ ご発表の 15 分前までに会場の次演者席にご着席ください。
- ・ 発表は、液晶プロジェクターを用いたデジタルプレゼンテーションです。
- ・ YIA では平等な発表条件となるように、ご発表スライドの事前提出をお願いいたします。
(PC Windows10、PowerPoint 2021 をご用意いたします)
- ・ ご発表スライドは縦横比 16：9 もしくは 4：3 を推奨します。
- ・ 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。
- ・ ご発表時間は 10 分（発表 7 分、質疑 3 分）となります。
(発表開始 6 分でベルを 1 回、7 分で 2 回、10 分で 3 回鳴らします)
- ・ YIA 選考結果は、閉会式前の YIA 授賞式において発表します。YIA に応募された先生は、YIA 授賞式に必ずご出席ください。

【YIA 審査員の先生へのご案内】

- ・ 事前にお送りした評価表で採点をお願いします。
- ・ セッション終了後に、評価表を受付（A 会場前）まで速やかにお持ちください。
(もし評価表をお忘れの場合は、受付までお越しください)
- ・ 評価点の集計は学会事務局で行います。
- ・ 受賞者の選考は評価点の合計をもって判断し、YIA 審査員のメール審議により受賞者(上位 3 名)を選出します。

日程表

【第1日目】2025年1月31日（金）			
A 会場（ミュージアムホール）		B 会場（レクチャールーム）	ポスター会場（アートスタジオ）
10:00	9:50 受付開始	10:10 - 10:50 理事会	10:30 - 11:30 ポスター掲示
11:00	10:55 - 11:10 評議員会 11:10 - 11:25 総会 11:25 - 11:30 開会式		
12:00		11:40 - 12:20 共催ランチョンセミナー1 座長：上原 吉就 演者：天野 雅史	
13:00	12:30 - 13:10 理事長特別講演 座長：筒井 正人 演者：福本 義弘		ポスター閲覧
14:00	13:20 - 15:00 シンポジウム1 腎トランスポーターの新規機能・ 構造基盤が解き明かす病態機序 座長：岩本 隆宏、富田 修平 演者：永森 収志、西澤 知宏、 岩本 隆宏、森 誠之	13:15 - 14:05 YIA セッション1 座長：今村 武史、佐藤 貴弘	
15:00		14:10 - 15:10 YIA セッション2 座長：吉栖 正典、山本 一博	
16:00	15:20 - 16:10 基調講演1 座長：西田 基宏 演者：石井 優		
17:00	16:20 - 18:00 シンポジウム2 心血管老化研究のアート 座長：南野 徹、福原 茂朋 演者：福原 茂朋、三阪 智史、 候 聡志、南野 徹	16:20 - 18:00 若手シンポジウム 癌と心血管疾患の相関性・病態・治 療を複合的アプローチで解明する 座長：由良 義充、田中 愛 演者：由良 義充、池田 昌隆、 田中 愛、木戸屋 浩康	
18:00			
18:15 - 20:00 情報交換会 場所：「プルヌス」（美術館2階レストラン）			

日程表

【第2日目】2025年2月1日(土)			
	A会場(ミュージアムホール)	B会場(レクチャールーム)	ポスター会場(アートスタジオ)
9:30			
10:00	9:40-11:20 シンポジウム3 アートな視点から読み解く組織・臓器の生理機能と病態 座長：久場 敬司、西田 基宏 演者：清水 逸平、三浦 岳、今井 猛、西村 明幸	9:40-11:20 若手ワークショップ 心臓疾患の予防と治療の新戦略 座長：佐藤 迪夫、古谷 和春 演者：椎村 祐樹、勝海 悟郎、沼田 玄理、齋藤 祐一、北田 研人、古谷 和春	ポスター閲覧
11:00			
12:00		11:30-12:30 共催ランチョンセミナー2 座長：前村 浩二 演者：赤澤 宏、小川 正浩	
13:00	12:40-14:00 シンポジウム4 イメージングで開く心臓研究の新次元 座長：西村 有平、茂木 正樹 演者：安藤 康史、坂上 倫久、鳥羽 修平		12:40-14:00 ポスター発表・質疑応答 座長：加藤 百合 坂口 怜子 北田 研人 上原 吉就
14:00	14:10-15:00 基調講演2 座長：平野 勝也 演者：阿部 弘太郎		
15:00	15:00-16:40 シンポジウム5 心臓研究の新たな展開 座長：平野 勝也、喜多 紗斗美 演者：内藤 尚道、齋藤 寿郎、倉原 琳、小玉 正太		15:00-16:00 ポスター撤去
16:00			
17:00	16:40-16:50 YIA 授賞式・閉会式		
18:00			

1日目 2025年1月31日(金)

プログラム

A会場 (ミュージアムホール)

10:55 - 11:10 **評議員会**

11:10 - 11:25 **総会**

11:25 - 11:30 **開会式**

12:30 - 13:10 **理事長特別講演**

座長：筒井 正人(琉球大学大学院医学研究科薬理学)

これからの肺高血圧症研究と診療について

○ 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

13:20 - 15:00 **シンポジウム 1**

座長：岩本 隆宏(福岡大学医学部薬理学)

富田 修平(大阪公立大学大学院医学研究科分子病態薬理学)

「腎トランスポーターの新規機能・構造基盤が解き明かす病態機序」

S1-1 多階層的アプローチによる膜輸送体の解析

○ 永森 収志

東京慈恵会医科大学・SI 医学応用研究センター

S1-2 クライオ電子顕微鏡による腎トランスポーターの構造解析

○ 西澤 知宏

横浜市立大学生命医科学研究科

S1-3 遠位尿細管 NCX1 による血中カルシウム濃度調節機構

○ 岩本 隆宏

福岡大学医学部薬理学

S1-4 TRP チャネル、Ca²⁺-Calmodulin 依存的な不活性化と腎機能維持に対する関与

○ 森 誠之¹⁾、岡田 亮²⁾、坂口 怜子¹⁾

¹⁾産業医科大学医学部生体物質化学

²⁾産業医科大学産業保健学部人間情報

15:20 - 16:10 **基調講演 1**

座長：西田 基宏（九州大学大学院薬学研究院生理学分野）

生体イメージングで捉える免疫炎症の時空間的多様性

○ 石井 優^{1,2,3)}

¹⁾大阪大学大学院医学系研究科免疫細胞生物学

²⁾大阪大学免疫学フロンティア研究センター

³⁾国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所・創薬イメージングプロジェクト

16:20 - 18:00 **シンポジウム 2**

座長：南野 徹（順天堂大学大学院医学研究科循環器内科）

福原 茂朋（日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門）

「心血管老化研究のアート」

S2-1 加齢に伴う血管内皮細胞の機能変容

○ 福原 茂朋

日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門

S2-2 加齢に伴う血球クローン進化～JAK2 クローン性造血と心血管疾患

○ 三阪 智史^{1,2)}、竹石 恭知¹⁾

¹⁾福島県立医科大学循環器内科学

²⁾福島県立医科大学地域先端循環器病治療学

S2-3 心不全進展過程で現れる心筋細胞における老化様表現系とその臨床応用

○ 侯 聡志

東京大学医学部附属病院循環器内科

S2-4 Seno-anergy を標的とした抗老化治療の開発

○ 南野 徹

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科

1日目 2025年1月31日(金)

プログラム

B会場(レクチャールーム)

10:10 - 10:50 **理事会**

B会場(レクチャールーム)・ポスター会場(アートスタジオ) 同時開催

11:40 - 12:20 **共催ランチョンセミナー 1**

共催：アミカス・セラピューティクス株式会社

座長：上原 吉就（福岡大学スポーツ科学部/福岡大学病院循環器内科）

ファブリー病心病変における二次性心筋症との鑑別ならびに早期診断・治療の重要性に迫る

○ 天野 雅史

国立循環器病研究センター心不全・移植部門

B会場(レクチャールーム)

13:15 - 14:05 **YIA セッション 1**

座長：今村 武史（鳥取大学医学部薬理学薬物療法学）

佐藤 貴弘（久留米大学分子生命科学研究所）

Y-1 右室圧負荷モデルにおけるIL-22による右室リモデリングの新しいメカニズムの解明

○ 芝尾 昂大¹⁾、安川 秀雄¹⁾、赤垣 大樹¹⁾、岡部 浩太¹⁾、嶋 加奈子²⁾、福本 義弘¹⁾

¹⁾久留米大学病院心臓血管内科

²⁾久留米大学病院解剖学講座顕微解剖生体形成部門

Y-2 脳内 ANP シグナルは脳内炎症抑制を介して心筋梗塞モデルの病態を改善する

- 増川 太輝、柴田 智博、吉田 光一、増田 拓、徳留 健
横浜市立大学医学研究科薬理学教室

Y-3 心内膜性造血は心臓の形態形成および恒常性維持に寄与する

- 劉 孟佳^{1,2)}、中野 敦^{2,3)}
¹⁾熊本大学国際先端医学研究機構
²⁾カリフォルニア大学ロサンゼルス校分子細胞生物発生生物学
³⁾東京慈恵会医科大学細胞生理学

Y-4 CDK5 knockout ameliorates disruption of the Golgi apparatus and cardiac remodeling via the Golgi stress response

- Yuki Ikeda, Shouji Matsushima, Toru Hashimoto, Kohtaro Abe
Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University

Y-5 TRPC6-mediated Zinc influx alleviates sympathetic overactivity-induced heart failure in mice

- Xinya Mi¹⁾, Chenlin Su¹⁾, Tomoya Ito¹⁾, Yuri Kato¹⁾, Akiyuki Nishimura^{2,3,4)}, Ryu Nagata⁵⁾, Yasuo Mori⁶⁾, Takaaki Akaike⁷⁾, Motohiro Nishida^{1,2,3,4)}
¹⁾Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University
²⁾National Institute for Physiological Science (NIPS), National Institutes of Natural Sciences (NINS)
³⁾Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS), NINS
⁴⁾SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies)
⁵⁾Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University
⁶⁾Graduate School of Engineering, Kyoto University
⁷⁾Department of Environmental Medicine and Molecular Toxicology, Tohoku University Graduate School of Medicine

座長：吉栖 正典（奈良県立医科大学医学部薬理学）

山本 一博（鳥取大学医学部循環器内分泌代謝内科）

Y-6 G 蛋白シグナル調節因子 RGS3 による扁平上皮癌の増殖・転移の調節機構の検討

- 大河原 一真¹⁾、山本 彩葉¹⁾、山口 智和¹⁾、網代 将彦²⁾、吉見 昭秀²⁾、久場 敬司¹⁾

¹⁾九州大学大学院医学研究院薬理学分野

²⁾国立がんセンター研究所がん RNA 研究分野

Y-7 CCR4-NOT による脱アデニル化を介した急性肺傷害抑制作用の解析

- 山口 智和¹⁾、小澤 諒^{1,2)}、湊 隆文¹⁾、星崎 みどり³⁾、福田 雅幸²⁾、今井 由美子⁴⁾、久場 敬司¹⁾

¹⁾九州大学大学院医学研究院薬理学分野、

²⁾秋田大学大学院医学研究科歯科口腔外科、

³⁾秋田大学大学院医学研究科分子機能学代謝機能学講座、

⁴⁾野崎徳洲会病院メディカル感染システム研究部

Y-8 皮下脂肪由来間質細胞の拍動心筋細胞分化のメカニズムの探索

- 新庄 祐介、高島 伸一郎、薄井 莊一郎、山口 鋼正、橋向 大輝、竹田 悠亮、五天 千明、井上 己音、坂田 憲治、高村 雅之

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科循環器内科

Y-9 心筋組織における DNA 損傷は原疾患によらず心不全の治療反応及び予後を予測する

- 戴 哲皓¹⁾、候 聡志²⁾、野村 征太郎²⁾、井上 峻輔²⁾、藤田 寛奈¹⁾、尾上 健児³⁾、斎藤 能彦³⁾、武田 憲彦¹⁾、小室 一成^{2,4)}

¹⁾東京大学大学院医学系研究科循環器内科

²⁾東京大学大学院医学系研究科先端循環器医科学講座

³⁾奈良県立医科大学循環器内科

⁴⁾国際医療福祉大学

Y-10 肺動脈絞扼術による肺循環左室心筋トレーニングの病理学的検討

- 鳥羽 修平^{1,2)}、Stephen P Sanders^{2,3)}、Kimberlee Gauveau⁴⁾、
John E. Mayer Jr.^{5,6)}、Chrystalle Katte Carreon^{2,7)}

¹⁾三重大学大学院医学系研究科 胸部心臓血管外科

²⁾The Cardiac Registry, Department of Cardiology, Pathology, and Cardiac Surgery, Boston Children's Hospital

³⁾Department of Pediatrics, Harvard Medical School

⁴⁾Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health

⁵⁾Department of Cardiac Surgery, Boston Children's Hospital

⁶⁾Department of Surgery, Harvard Medical School

⁷⁾Department of Pathology, Harvard Medical School

Y-11 特発性血栓症の適切な診断治療確立に向けた遺伝子変異同定および臨床像との関連解析

- 林 浩也¹⁾、辻 明宏¹⁾、根木 玲子²⁾、小亀 浩市³⁾、宮田 敏行⁴⁾、大郷 剛¹⁾

¹⁾国立循環器病研究センター心臓血管内科部門 肺循環科

²⁾国立循環器病研究センターゲノム医療支援部遺伝相談室 産婦人科部

³⁾国立循環器病研究センター分子病態部

⁴⁾国立循環器病研究センター脳血管内科

16:20 - 18:00

若手シンポジウム

座長：由良 義充（名古屋大学医学部循環器内科）

田中 愛（信州大学医学部循環病態学教室）

「癌と心血管疾患の相関性・病態・治療を複合的アプローチで解明する」

YS-1 クローン性造血を通して見えてきたがんと心血管疾患の新たな関連

- 由良 義充

名古屋大学医学部循環器内科

YS-2 アントラサイクリン心毒性におけるフェロトシス

- 池田 昌隆、阿部 弘太郎

九州大学大学院医学研究院循環器内科学

YS-3 血管恒常性制御による癌転移抑制

○ 田中 愛^{1,2)}

¹⁾信州大学医学部循環病態学教室

²⁾信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所ライフイノベーション部門

YS-4 微小環境が制御する腫瘍血管のダイナミクス

○ 木戸屋 浩康

福井大学学術研究院医学系部門血管統御学分野

A会場(ミュージアムホール)

9:40 - 11:20 シンポジウム 3

座長：久場 敬司(九州大学大学院医学研究院薬理学)

西田 基宏(九州大学大学院薬学研究院生理学)

「アートな視点から読み解く組織・臓器の生理機能と病態」

S3-1 加齢性疾患病態制御及びリバーサル法開発

○ 清水 逸平

国立循環器病センター

S3-2 光学顕微鏡を用いた動的コネクトーム研究

○ 今井 猛

九州大学大学院医学研究院疾患情報研究分野

S3-3 in silico, in vitro で血管網のパターンを作って理解する

○ 三浦 岳

九州大学大学院医学研究院系統解剖学分野

S3-4 硫黄代謝イメージングから読み解く心臓の頑健性調節

○ 西村 明幸^{1,2)}、Xiaokang Tang^{1,2)}、加藤 百合³⁾、西田 基宏^{1,2,3)}

¹⁾生理学研究所心循環シグナル研究部門

²⁾生命創成探究センター心循環ダイナミズムグループ

³⁾九州大学大学院薬学研究院生理学分野

12:40 - 14:00

シンポジウム 4

オーガナイザー・座長：西村 有平（三重大学大学院医学系研究科統合薬理学）

茂木 正樹（愛媛大学大学院医学系研究科薬理学）

「イメージングで開く心脈管研究の新次元」

S4-1 生体内イメージングによる脈管形成機構の理解

○ 安藤 康史

国立循環器病研究センター研究所心臓再生制御部

S4-2 タンパク質翻訳後修飾から理解する心血管代謝

○ 坂上 倫久^{1,2)}

¹⁾愛媛大学医学系研究科心臓血管・呼吸器外科学

²⁾愛媛大学プロテオサイエンスセンター細胞増殖・腫瘍制御部門

S4-3 剖検心標本における非破壊的三次元組織解析の可能性

○ 鳥羽 修平

三重大学大学院医学系研究科胸部心臓血管外科

14:10 - 15:00

基調講演 2

座長：平野 勝也（香川大学医学部自律機能生理学）

肺高血圧症におけるトランスレーショナルリサーチへの取り組み

○ 阿部 弘太郎

九州大学大学院医学研究院循環器内科学

15:00 – 16:40

シンポジウム 5

座長：平野 勝也（香川大学医学部自律機能生理学）

喜多 紗斗美（徳島文理大学薬学部薬理学）

「心脈管研究の新たな展開」

S5-1 血管内皮細胞の解析による大動脈疾患の病態解明

○ 内藤 尚道

金沢大学医薬保健研究域血管分子生理学

S5-2 病態下の心臓におけるマイトファジーの分子機構解明

○ 齊藤 寿郎¹⁾、佐渡島 純一²⁾

¹⁾兵庫医科大学医学部生理学生体機能部門

²⁾Rutgers 大学 New Jersey Medical School

S5-3 コルジセピンとコアクロールによる肺高血圧症の治療効果について

○ 倉原 琳¹⁾、李 高鵬¹⁾、李 小東¹⁾、石川 かおり²⁾、石川 亮³⁾、
中村 一文⁴⁾、平野 勝也¹⁾

¹⁾香川大学医学部自律機能生理学

²⁾香川大学医学部附属病院総合診療科

³⁾香川大学医学部附属病院病理診断科

⁴⁾岡山大学医学部附属病院重症心不全センター

S5-4 CCN2 とリンパ管新生およびその制御について

○ 小玉 正太

福岡大学医学部再生・移植医学講座

16:40 – 16:50

YIA 授賞式・閉会式

B会場(レクチャールーム)

9:40 - 11:20

若手ワークショップ

座長：佐藤 迪夫(熊本大学大学院生命科学研究部代謝・循環医学分野分子遺伝学)
古谷 和春(徳島文理大学薬学部薬理学)

「心臓血管疾患の予防と治療の新戦略」

WS-1 立体構造から探るグレリン受容体の分子認識機構と活性化機構

- 椎村 祐樹^{1,2)}、林 到炫²⁾、谷猪 遼介³⁾、浅田 秀基²⁾、
木瀬 亮二³⁾、松井 一真¹⁾、佐藤 貴弘¹⁾、岩田 想²⁾、
増保 生郎³⁾、児島 将康¹⁾

¹⁾久留米大学分子生命科学研究所

²⁾京都大学大学院医学研究科

³⁾サンフォード研究所

WS-2 「老化」を治療する～老化関連疾患として捉える心血管代謝疾患への新規治療法開発～

- 勝海 悟郎¹⁾、南野 徹²⁾

¹⁾順天堂大学医学部内科学教室循環器内科学講座

²⁾順天堂大学大学院医学研究科循環器内科

WS-3 高齢女性 HFpEF におけるエストロゲンの役割と予防策の新展開:タコツボ型心筋症と HFpEF の関連

- 沼田 玄理¹⁾、瀧本 英樹²⁾

¹⁾東京大学アイソトープ総合センター

²⁾東京大学医学部附属病院循環器内科

WS-4 異種間比較による哺乳類低体温耐性喪失機構の解明

○ 齋藤 祐一、木村 航

理化学研究所生命機能科学研究センター

WS-5 心脈管疾患の予防・治療へ向けて「体液保持機構」を再考する

○ 北田 研人

香川大学医学部薬理学

WS-6 不整脈予防・治療の新戦略を考えるために既存薬の作用を知る

○ 古谷 和春

徳島文理大学薬学部薬理学

B会場（レクチャールーム）・ポスター会場（アートスタジオ）同時開催

11：30 - 12：30 共催ランチョンセミナー 2

共催：第一三共株式会社

座長：前村 浩二（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学）

がん関連静脈血栓塞栓症の抗凝固療法アップデート

○ 赤澤 宏

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学

心房細動トータルマネジメントを考える

○ 小川 正浩

福岡大学医学部臨床検査医学

12:40 - 13:20

一般発表 (ポスター) 1

座長：加藤 百合 (九州大学大学院薬学研究院生理学)

P-1 高血圧治療薬シルニジピンはミトコンドリア品質維持を介して糖代謝を改善する

○ 加藤 百合¹⁾、有吉 航平¹⁾、島内 司^{1,2)}、西村 明幸²⁾、Mi Xinya¹⁾、川西 英治¹⁾、王子田 彰夫¹⁾、西田 基宏^{1,2)}

¹⁾九州大学大学院薬学研究院

²⁾生理学研究所心循環シグナル

P-2 平滑筋細胞遊走および血管新生に対するミトコンドリア NCLX 阻害の影響

○ 前田 結菜¹⁾、根本 隆行²⁾、喜多 知²⁾、篠田 康晴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-3 ACTH 誘発高血圧および血圧日内変動における NCX の役割について

○ 笹木 健太¹⁾、根本 隆行²⁾、喜多 知²⁾、篠田 康晴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-4 選択的 EP4 刺激は肺動脈性肺高血圧症モデルラットにおいて肺動脈平滑筋細胞の異常増殖を抑制して肺高血圧を改善する

○ 木室 圭司、吉田 賢明、今林 都咲、和泉 遼、細川 和也、阿部 弘太郎
九州大学大学院医学研究院

P-5 骨格筋を介した HDL 模倣ペプチドによるマウス耐糖能の改善効果

- 小松 知広^{1,2,3)}、松村 剛⁴⁾、阿部 智美³⁾、中島 志穂子³⁾、岩本 隆宏¹⁾、
上原 吉就^{2,3)}

¹⁾福岡大学医学部薬理学

²⁾福岡大学病院予防抗加齢再生医療センター

³⁾福岡大学スポーツ科学部

⁴⁾熊本大学大学院生命科学研究部代謝内科学講座

13:20 - 14:00

一般発表（ポスター）2

座長：坂口 怜子（産業医科大学医学部生体物質化学）

P-6 TRPC5-Caveolin-1-eNOS シグナルタンパク質複合体が内皮細胞における Ca^{2+} と NO シグナル調節に果たす役割

- 坂口 怜子^{1,2,3)}、高橋 重成²⁾、吉田 卓史⁴⁾、小川 臨²⁾、植田 誉志史²⁾、
浜野 智²⁾、山口 佳織⁵⁾、澤村 晴志朗²⁾、山本 伸一郎⁴⁾、原 雄二⁶⁾、
川本 倫也²⁾、鈴木 椋介²⁾、中尾 章人²⁾、森 誠之¹⁾、古川 哲史⁷⁾、
清水 俊一⁴⁾、井上 隆司⁸⁾、森 泰生²⁾

¹⁾産業医科大学医学部

²⁾京都大学工学研究科

³⁾京都大学物質-細胞統合システム拠点

⁴⁾帝京平成大学薬学部

⁵⁾京都大学地球環境学堂

⁶⁾静岡県立大学薬学部

⁷⁾東京科学大学

⁸⁾福岡大学医学部

P-7 TRPC6 チャネル変異体 M131T を安定発現したポドサイトの濾過障壁機能に 8Br-cGMP が及ぼす効果

- 市川 純¹⁾、中川 緑²⁾、井上 隆司²⁾

¹⁾佐野日本大学短期大学

²⁾福岡大学医学部生理学

P-8 高塩分・高脂肪負荷が Fabry 腎症へ与える影響

- 三ツ石 祐太¹⁾、田口 顕正^{1,2)}、山下 裕也¹⁾、深水 圭¹⁾

¹⁾久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

²⁾久留米大学医学部質量分析医学応用研究施設

P-9 培養細胞発現系を用いた SLC41 ファミリーのイオン輸送特性解析

- 喜多 知¹⁾、古谷 和春²⁾、根本 隆行¹⁾、十川 歩果²⁾、島崎 碧海²⁾、
篠田 康晴¹⁾、喜多 紗斗美^{1,2)}、岩本 隆宏¹⁾

¹⁾福岡大学医学部薬理学

²⁾徳島文理大学薬学部薬理学

P-10 超硫黄分子産生酵素 CARS2 による心筋の虚血ストレス抵抗性調節

- 西田 基宏^{1,2,3,5)}、湯 肖康^{1,2,3)}、西村 明幸^{1,2,3)}、下田 翔⁵⁾、守田 匡伸⁴⁾、
赤池 孝章⁴⁾

¹⁾生理学研心循環シグナル研究部門

²⁾総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻

³⁾自然科学研究機構生命創成探究センター心循環ダイナミズム創発研究グループ

⁴⁾東北大院医環境医学

⁵⁾九州大院薬生理学分野

12:40 - 13:20

一般発表（ポスター）3

座長：北田 研人（香川大学医学部薬理学）

P-11 心肥大に伴う心臓のナトリウム・水分含量の変化

- 北田 研人¹⁾、船本 雅文²⁾、池田 康将²⁾、西山 成¹⁾

¹⁾香川大学医学部

²⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部

P-12 HIF-ChaC1 軸を介した腎障害・修復制御メカニズムの解明

- 本間 拓二郎¹⁾、木平 孝高¹⁾、松永 慎司¹⁾、藤村 よしの²⁾、佐藤 英治²⁾、
富田 修平¹⁾

¹⁾大阪公立大学大学院医

²⁾福山大学薬

P-13 腹膜透析における抗利尿ホルモンを介した体液再貯留の機序解明

- 上野 啓通^{1,2)}、宮本 哲²⁾、古賀 純一郎²⁾、丸山 崇¹⁾、片岡 雅晴¹⁾、
上田 陽一¹⁾

¹⁾産業医科大学医学部第1生理学

²⁾産業医科大学医学部第2内科学

P-14 AM-RAMP3 系の欠損は、癌微小環境における腫瘍随伴マクロファージ (TAM) を減少させ、癌転移を抑制する

- Zhang Yan¹⁾、田中 愛^{1,2)}、桜井 敬之^{1,2)}、神吉 昭子^{1,2)}、新藤 優佳¹⁾、松田 順繁¹⁾、Guo Qianqian¹⁾、星山 健¹⁾、Li Peixuan¹⁾、Li Jiake¹⁾、Duan Jun¹⁾、林 真倫那¹⁾、新藤 隆行^{1,2)}

¹⁾信州大学医学部循環病態学教室

²⁾信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所ライフイノベーション部門

P-15 腹膜中皮細胞に対する抗炎症性サイトカインの影響の検証

- 伊藤 智哉^{1,2)}、西田 基宏^{1,3)}

¹⁾九州大学大学院薬学研究院生理学分野

²⁾ロンドン大学クイーンメアリー校ウィリアムハーヴェイ研究所

³⁾自然科学研究機構生理学研究所心循環シグナル研究部門

13:20 - 13:52

一般発表（ポスター）4

座長：上原 吉就（福岡大学スポーツ科学部/福岡大学病院循環器内科）

P-16 血管石灰化に対する硝酸ナトリウムの効果

- 田和 正志、中川 恵輔、大喜多 守

大阪医科薬科大学薬学部病態分子薬理学研究室

P-17 ドキソルビシン心臓障害モデルにおける AM-RAMP2 系および AM-RAMP3 系の病態生理学的意義

- Guo QianQian¹⁾、桜井 敬之^{1,2)}、田中 愛^{1,2)}、神吉 昭子^{1,2)}、新藤 優佳¹⁾、松田 順繁¹⁾、Zhang Yan¹⁾、Li Peixuan¹⁾、星山 健¹⁾、Li JiaKe¹⁾、Duan Jun¹⁾、林 真倫那¹⁾、新藤 隆行^{1,2)}

¹⁾信州大学循環病態学教室

²⁾信州大学先鋭融合研究群バイオメディカル研究所ライフイノベーション部門

P-18 心臓リモデリングにおける CNOT6L による mRNA 脱アデニル化機構の意義

- 佐藤 輝紀^{1,2)}、山口 智和¹⁾、湊 隆文¹⁾、山本 彩葉¹⁾、今井 由美子³⁾、山本 雅⁴⁾、渡邊 博之²⁾、久場 敬司¹⁾

¹⁾九州大学大学院医学研究院薬理学分野

²⁾秋田大学大学院医学系研究科循環器内科学講座

³⁾野崎徳洲会病院附属研究所

⁴⁾沖縄科学技術大学院大学細胞シグナルユニット

P-19 複製老化内皮細胞における脂肪滴沈着と細胞間接着の未熟化

○ 平野 勝也、平野 真弓

香川大学医学部自律機能生理学

抄 録

理事長特別講演 基調講演

これからの肺高血圧症研究と診療について

ふくもと よしひろ
○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

肺高血圧症診療は、その原疾患を考慮すると、呼吸器・膠原病・循環器・肝疾患領域において、小児から内科・外科まで幅広い先生方と共同して肺高血圧症診療を行うこととなります。これまで医学が専門化・細分化されてきたことへの反動かと思うくらいに、肺高血圧症診療ではそれぞれの専門家が集まって、分野横断的に診療しております。

肺高血圧症診療は、この20数年で素晴らしい進歩を遂げております。これは病態生理の解明、著効する薬剤の開発、カテーテル治療や外科的治療手技の進歩などによるものであり、現在のわが国の専門施設における肺高血圧症の治療成績は世界のトップレベルとなっております。

すばらしい進歩を遂げているこの領域ですが、肺高血圧症の治療はまだ本質的な治療を行うところまで到達していません。肺高血圧症診療の将来像として、肺循環障害が全身臓器へ及ぼす影響、逆に全身臓器から肺循環障害を来す影響を早期に予測することにより、疾病の早期発見、そして早期治療を行うことはもちろん、それぞれの疾患発症メカニズムに即した治療を行うことができ、肺高血圧症の原因を除去するような疾患の発症・進展メカニズムに即した治療、そのような治療法の開発が望ましいと考えています。

わが国の肺高血圧症診療の成績は世界トップレベルとはいえ、世界と比べて、わが国の医学研究レベルは年々低下していております。そのような状況を打破するため、肺高血圧研究を行う若手研究者の会を立ち上げ、オールジャパン体制で日本ならではの研究を推進できるような体制作りも行っているところです。本学会でもこれまでの研究体制の殻を破り、本学会を大きな1つの研究室と考えて、世界に発信していくことができる体制を構築しはじめたところです。

本講演では、これまでの肺高血圧症領域の研究を振り返り、これからどのような体制で、どの方向に向かっていくのか、について議論したいと思います。皆様の今後の研究の発展の一助になれば幸いです。

生体イメージングで捉える免疫炎症の 時空間的多様性

いしい まさる
○石井 優^{1,2,3)}

- ¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科免疫細胞生物学
- ²⁾ 大阪大学免疫学フロンティア研究センター
- ³⁾ 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
・創薬イメージングプロジェクト

生命システムでは「動き」が重要です。多種多様な細胞の動態は時空間的に精緻にコントロールされています。このようなシステムの研究には、従来の組織学的解析法では不十分でありました。固定・薄切した組織観察では、細胞の「形態」や「分子発現」などを解析することはできますが、細胞の「動き」を解析することはできません。細胞の動きを見るためには、「生きた細胞」を、「生きた組織」「生きた個体」の中で観察する必要があります。本講演では、私がこれまで行ってきた様々な組織における生体イメージングと、その可視化情報に基づいたシングルセル解析の実際を紹介し、見ることによって初めて分かった様々な細胞の巧妙な動きや、生体を見ることによって見つかってきた新たな病原性細胞種について紹介します。特に、最近演者らが発見した肝臓における免疫炎症の多様性について紹介し、イメージングから発見できた門脈周囲での局所的免疫制御機構について詳しく述べたいと思います。

肺高血圧症におけるトランスレーショナルリサーチ への取り組み

あ べ こうたろう

○阿部 弘太郎

九州大学大学院医学研究院循環器内科学

新たな治療法を開発するには、基礎研究による病態解析、前臨床試験、そして臨床治験といった複数のステップが必要である。現在、肺高血圧症領域では、ヒト肺動脈性肺高血圧症に特徴的な閉塞性病変と重症の肺高血圧症を経時的に再現する世界初の画期的な疾患モデル（Su/Hx/Nx モデル）が報告されており（Circulation.2010）、これにより病態解析や前臨床試験が可能となった。一方で、肺高血圧症のような希少疾患の臨床治験は、費用面で企業にとって大きなハードルとなっている。本セッションでは、肺高血圧症領域における基礎・臨床研究の経験をもとに、今後のトランスレーショナルリサーチの発展に向けた道筋についてこれまでの取り組み、そして今後の展望を講演する。

抄 録

共催ランチオンセミナー

ファブリー病心病変における二次性心筋症との鑑別ならびに早期診断・治療の重要性に迫る

あまの まさし
○天野 雅史

国立循環器病研究センター心不全・移植部門

ファブリー病は、ライソゾームにある α ガラクトシダーゼの欠損により、GL-3 などの非還元末端にガラクトースをもつ糖脂質が様々な細胞に蓄積し、各臓器に関連する様々な臨床症状を呈する全身疾患である。心臓におけるファブリー病の症状は「心肥大」に代表され、男性では 30 歳ごろ、女性では 40 歳ごろから心病変が出現する（心肥大）といわれ、さらに心臓病変は後側壁基部から進行するとされている。

日常診療においてファブリー病の心病変は「肥大型心筋症」から鑑別されることが多い。よって、肥大型心筋症の鑑別からファブリー病が診断される年齢は 40 歳以降となる。肥大型心筋症の鑑別において頻度が高い疾患は、肥大型心筋症・大動脈弁狭窄症による求心性肥大・高血圧性心筋症である。一方、これらを診断するには頻度は低いもののその他の二次性心筋症を除外する必要がある、この稀な二次性肥大型心筋症の中にはファブリー病のように治療手段が確立している心筋症もあることからできるだけ早期の鑑別・診断が重要である。ファブリー病の心病変を診断するにあたり重要なツールは心エコー図検査と心臓 MRI であり、マルチモダリティ診断が主流である肥大型心筋症の鑑別診断の中でも、これら二つの検査ツールは欠かせないものである。

一方、心肥大進行後のファブリー病に対して、酵素補充療法またはミガーラスタットによる内服加療を開始しても効果が不十分であるとされており、現在は心肥大が進行する前に早期診断し治療を開始することが重要とされている。その際、やはり心エコー図検査と心臓 MRI は診断の中心であり、心エコー図検査のストレーン解析ならびに心臓 MRI の Native T1 を使用して、心肥大・線維化の進行（心臓 MRI における遅延造影 [LGE] の出現）を認める前に診断し、早期治療を開始する試みを行なっている。ファブリー病の治療に繋げるために、マルチモダリティを駆使してどのように心病変の診断にアプローチしているかを中心にお話する。

がん関連静脈血栓塞栓症の抗凝固療法アップデート

あかざわ ひろし
○赤澤 宏

東京大学大学院医学系研究科循環器内科学

がん患者では血栓塞栓症は死因の第2位であり、抗凝固療法中の再発や出血事象も多く、血栓症の管理は非常に重要である。また、がんは静脈血栓塞栓症の最も重要な危険因子であり、がんにより静脈血栓塞栓症の発症リスクは4〜7倍に高まることが知られている。がん患者は高齢者に多く、パフォーマンスステータスが低下し、様々な臓器合併症を併発している場合が多く、さらに手術や化学療法、ホルモン療法、中心静脈カテーテル留置、輸血など、治療によっても血栓症の発症リスクが高まる。さらに、がん細胞が血液凝固系を活性化することも報告されている。したがって、がん患者では血栓塞栓症を念頭において注意深く臨床症状を観察することが必要であり、下肢静脈エコーや造影 CT、D-dimer などの凝固系検査を行って発症早期の診断を心がけることが重要である。海外では抗凝固療法に低分子量ヘパリンが推奨されていたが、わが国では治療の適応が無いために、ヘパリンやフォンダパリヌクスによる初期治療の後に、ワルファリンで維持治療がされていた。しかし、がん関連静脈血栓塞栓症のリスクに対する直接経口抗凝固薬（DOAC）の有効性と安全性が確立され、治療は大きな転換点を迎えている。がん関連静脈血栓塞栓症を“識る、診る、治す”ことで、がん治療の適正化や、がん患者の予後と QOL の改善につながると期待される。

心房細動トータルマネージメントを考える

おがわ まさひろ

○小川 正浩

福岡大学医学部臨床検査医学講座

日常診療で最も遭遇する不整脈の1つに心房細動（AF）があり、高齢化と共にその患者数が増加している。AFは脳梗塞の原因、また心不全の原因や結果にも関連するため適切な不整脈診療アプローチを心得る必要がある。

AFの自覚症状は、胸部不快感、胸痛、脈の結滞、動悸、ふらつきや息切れなどがある一方で自覚症状はほとんどなく健康診断や脳梗塞発症して初めて検出されるものがある。診療でAFに遭遇した際、腎機能などを確認し、心臓超音波検査などで基礎心疾患や心機能低下の有無などを評価する。そして、可能であれば長時間記録が可能なホルター心電図検査などで不整脈の発生頻度、持続時間や発生様式を総合的に評価し、その後の治療や方法を判断する。

治療アプローチとして、まずは抗凝固治療の適否や高血圧や心不全など背景因子のコントロールを勘案したのち、洞調律化を目指すリズムコントロール、ないしは β 遮断薬などを用いて心拍数をコントロールするレートコントロールにするかを判断する。臨床的状況にもよるが、これまで示されてきた多くの知見から、カテーテルアブレーションを中心としたリズムコントロールを優先的に勘案するのが、より良い臨床的帰結を生み出すことが示されている。

本講演では、AFに遭遇した際に、実診療でどのように対処しマネージメントするかを論じたい。

抄 録

シンポジウム
若手シンポジウム
若手ワークショップ

S1-1

多階層的アプローチによる膜輸送体の解析

ながもり しゅうし
○永森 収志

東京慈恵会医科大学・SI 医学応用研究センター

既存薬物標的のうち、70%ほどが膜タンパク質や分泌タンパク質であるとされ、なかでも膜輸送体、特にトランスポーターが、新しい創薬標的として重要視されている。膜タンパク質構造解析技術の進展により、従来困難とされていたトランスポーターの構造解析が大きく進み、その輸送機構の詳細が明らかにされつつある。一方で、トランスポーターは数百種類の遺伝子が報告されているものの、その大半の分子の生理機能が明らかになっていない。そこで我々は、生体を多階層に分け、生体レベルから分子レベルまでをオミクスから分子機能解析、構造解析まで様々な手法で解析し、輸送体の基質でその階層間をつなぐことで、トランスポーターの生理機能や疾患への関わりを明らかにすることを目指している。

その一例として、最近、腎臓における d-セリン輸送システムを明らかにした。セリンの光学異性体である d-セリンは、NMDA 受容体のコアゴニストとして中枢神経系ではよく研究されている。また、腎機能の新規バイオマーカーとして注目されているが、腎臓での輸送メカニズムは不明であった。そこで、体液、組織、細胞、分子を対象として、マルチオミクス、再構成系といった技術を用い、様々な階層の解析を行った。得られたそれぞれの階層からの結果を基質である d-セリンでつなげることで、腎臓における d-セリン輸送システムを同定した。小型アミノ酸輸送体 ASCT2 が腎臓において d-セリンを輸送することを明らかにし、さらに乳酸やビタミン B₃ を輸送するモノカルボン酸輸送体 SMCT1/2 が d-セリンを輸送することを示した。この多階層的アプローチは、腎臓における d-セリン輸送を解明しただけではなく、未だ明らかになっていないトランスポーターの生理機能を解明するフレームワークを提供する。

S1-2

クライオ電子顕微鏡による腎トランスポーターの構造解析

にしざわ ともひろ
○西澤 知宏

横浜市立大学生命医科学研究科

腎臓は体内の恒常性を維持するうえで必須な臓器であり、血液をろ過して老廃物や余分な物質を排出するだけでなく、電解質のバランス調整など、多岐にわたる機能に関わる。腎臓の機能は、糸球体に代表されるような独特な組織構造に加えて、そこではたらく多くの輸送体に依存している。長年にわたる研究によって、これらの輸送体の生理学的な役割、あるいは薬理学的特徴に関して理解が進んできたが、その一方で、いまだに構造情報が未知な分子も多く、腎臓における機能の理解の妨げとなっている。たとえば近位尿管における尿酸再吸収には、OAT1/4/URAT1/GLUT9 といった様々な輸送体に関わることが知られており、これらの選択的・非選択的阻害剤は尿酸排泄促進剤として臨床薬として用いられている。しかしながら、それぞれの薬剤が具体的にそれぞれの輸送体をどのように阻害するのか、その詳細の仕組みはわかっていない。近年、クライオ電子顕微鏡による構造解析の手法が汎用化してきたことで、このような膜輸送体の構造が多く報告されるようになってきている。本発表では、腎臓における排泄、再吸収に関わる輸送体分子を標的とした構造生物学における最新の知見を共有したい。

S1-3

遠位尿細管 NCX1 による血中カルシウム濃度調節機構

いわもと たかひろ
○岩本 隆宏

福岡大学医学部薬理学

Na⁺/Ca²⁺交換体 (NCX) は 3 個の Na⁺と 1 個の Ca²⁺を交換輸送する膜トランスポーターである。哺乳類には 3 種の NCX アイソフォーム (NCX1、NCX2、NCX3) が存在している。NCX1 は心臓、腎臓、血管、脳など様々な臓器に普遍的に発現し、NCX2 と NCX3 は主に脳、骨格筋に発現している。腎臓において、NCX1 は遠位尿細管の基底側細胞膜に限局して発現している。我々は、NCX1 欠損マウスにおいて尿中 Ca²⁺排泄量が増加することを観察しており、NCX1 は腎臓での Ca²⁺再吸収に重要な役割を担っていると考えられた。しかし、NCX1 の基底膜側細胞膜への局在を決定する分子基盤やその制御機構については明らかになっていない。最近、NCX1 変異体の *in vitro* 発現解析および各種 NCX1 遺伝子改変マウスの *in vivo* 機能解析により、副甲状腺ホルモンの Ca²⁺再吸収亢進機序における「遠位尿細管 NCX1 の新しい膜局在制御機構」を見出したので、本講演で紹介したい。

S1-4

TRP チャネル、Ca²⁺—Calmodulin 依存的不活性化と腎機能維持に対する関与

もり まさゆき
○森 誠之¹⁾、岡田 亮²⁾、坂口 怜子¹⁾

¹⁾ 産業医科大学医学部生体物質化学

²⁾ 産業医科大学産業保健学部人間情報

受容体作動性、非選択的カチオンチャネルである TRPC6 は、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)の原因遺伝子として知られる。現時点で、30 種ほどの FSGS 関連性の TRPC6 変異が、様々な年齢層の患者（幼少期から成人）で報告されている。また、*gain-of-function* や *loss-of-function* を示す両方の変異体が報告されている。しかし、このような複雑な状況を説明する基本メカニズムは未だ明らかでない。以前、我々は少数の FSGS 変異体では Ca²⁺-Calmodulin を介した不活性化が破綻していることを見出した(Polat&Uno,2019,JASN)。今回、15 種の FSGS 変異型 TRPC6 について解析を行った。電気生理学的検討の結果、*loss-of-function* 型の変異体を含め、不活性化の遅延が約 9 割の変異体で観察された。CRISPER-Cas9 により不活性化が遅延する変異を導入したポドサイトでは細胞内 Ca²⁺濃度上昇、形態や分化に異常が生じることを確認した。以上より TRPC6 不活性化遅延による Ca²⁺等のカチオン過剰流入が FSGS 変異体の主要な特性であることが確認された。加えて Ankyrin-repeat や Coiled-coil ドメインの変異体では限定的に、不活性化の破綻度合いと発症年齢に相関性が得られた。TRPC6 の機能的解析から FSGS 発症年齢が予測可能になる可能性がある。本結果を踏まえ、現在、TRPC6 活性を抑制する化合物を開発した。この化合物は優れた薬物動態パラメータを示し、現時点で特段の毒性も見られていないことから、今後、腎疾患を含めた様々な疾患に対する治療薬になる可能性がある。

S2-1

加齢に伴う血管内皮細胞の機能変容

ふくはら しげとも
○福原 茂朋、高野 晴子、石井 智裕、早川 智久、
松野 仁美

日本医科大学先端医学研究所病態解析学部門

100 年前に医学者ウィリアム・オスラー博士が「人は血管とともに老いる」と述べているが、個体の老化過程に果たす血管の機能と作用機構は現在なお充分には理解されていない。血管は体内のすべての細胞に酸素や栄養を運搬する生命維持に必須のライフラインであるが、最近の研究から、血管は単に血液を運搬する管ではなく、臓器ごとに特有の機能を有し、生体恒常性を維持していることが明らかになりつつある。しかし、臓器ごとに特有の機能を担う血管内皮細胞が、加齢により如何に変容し、個体老化にどのような影響を与えるのかは、未だ明らかにされていない。

われわれは、これまでに血管透過性の制御機構に関する研究を推進し、Rap1 低分子量 G タンパク質を基軸とした血管透過性を制御する一連のシグナル伝達機構を解明した。また、同機構が肺胞血管のバリア機能維持に必須であり、その破綻は重度の肺水腫を誘導することを明らかにした。肺は、感染や炎症に脆弱な臓器であり、特に高齢者は致死性感染症などに罹患すると肺胞血管の血液-ガスバリア機能破綻により重症化するリスクが高い。そこで、感染症などにおける高齢者の重症化リスクの原因を探るため、若年から高齢までのマウス肺から血管内皮細胞を単離し、高解像度シングルセル RNA シークエンス解析を実施した。その結果、Rap1 関連血管バリア機能遺伝子の肺胞毛細血管内皮細胞における発現が加齢により低下することを見出した。また、Rap1 シグナル低下マウス (*Rap1a/b*、2 つの Rap1 遺伝子のうち *Rap1a* の 1 アリルのみ正常) は、ストレス負荷のないときには野生型マウスと同様であるのに対し、リポポリサッカライド投与により肺障害を誘導すると肺胞血管のバリア機能が破綻し、野生型マウスに比べ肺胞血管の顕著な透過性亢進を示した。これら結果から、加齢による肺胞血管バリア機能の低下が、ストレスに対する脆弱性を亢進させ、感染症などにおける重症化リスクを高めていることが示唆された。

これら結果は、加齢による内皮細胞が有する臓器特有の機能の低下が、生体レジリエンスを低下させ、個体老化や疾患に対する脆弱性を促進している可能性を示唆している。今後、他の臓器の血管内皮細胞においても解析を進め、本仮説を検証する。

S2-2

加齢に伴う血球クローン進化～JAK2 クローン性造血と心血管疾患

みさか ともふみ
○三阪 智史^{1,2)}、竹石 恭知¹⁾

¹⁾ 福島県立医科大学循環器内科学講座

²⁾ 福島県立医科大学地域先端循環器病治療学講座

心血管疾患は加齢と密接に関連する。近年、血液学的に正常な健常者にも潜在するクローン性造血が、新たな心血管疾患の危険因子として注目を集めている。クローン性造血は、加齢とともに、骨髓造血幹細胞に遺伝子変異が出現し、単球・マクロファージや好中球といったミエロイド系細胞の機能的な形質変化をもたらし、炎症を介して病態の進展に関与する。我々は、クローン性造血における最も重要な遺伝子変異の一つとして同定されている JAK2 に焦点を当てて研究を進めている。JAK2V617F は、機能獲得型変異として恒常的な JAK-STAT 活性化を誘導する。JAK2V617F によるクローン性造血は、動脈硬化性疾患に加えて、肺高血圧症、心不全、静脈血栓症といった複数の心血管疾患に関与することが明らかになってきた。JAK2V617F クローン性造血を有する保有者を同定と、それに基づく新規治療法の開発が、個別化医療につながる可能性がある。本演題では、加齢に伴う血球クローン進化と心血管疾患の意義について焦点を当て、心脈管の炎症性微小環境を生み出す血球系細胞の役割や治療応用の可能性について議論する。

S2-3

心不全進展過程で現れる心筋細胞における老化様表現系とその臨床応用

こう としゆき
○候 聡志

東京大学医学部附属病院循環器内科

心不全の背景にある原因疾患は多岐に及び、それらが行き着く終末像が心不全であると言える。申請者らはこれまでヒト検体や iPS 心筋細胞、各種心不全モデルマウス等を用いて、心不全の病態解明のためにシングルセル解析を中心とした各種解析を進めてきた。その結果、各種負荷を受けた心臓は代償性肥大を当初示すが、負荷の継続により様々な病的な反応が生じ、心筋細胞が最終的に DNA 損傷応答、種々の線維産生、老化形質等の特徴とする不全型に変化することを明らかにしてきた。

圧負荷マウス心不全モデルを用いた解析では圧負荷時の線維芽細胞過剰増殖を抑制すべく、TGF- β を分解する Htra3 が重要な役割を果たすが、Htra3 欠損下では過剰な TGF- β シグナルが線維芽細胞のみならず、心筋細胞にも DNA 損傷や老化様形質を誘導することで心機能悪化を加速させることが分かった。こうした不全型心筋細胞はヒト終末期心不全患者でも見られており、終末期心不全の心臓から分泌される IGFBP7 は有用な重症度指標であるのみならず、治療ターゲットでもある。また、DNA 損傷も有用な予後予測指標であり、実際に治療導入前の各種心不全患者の心筋組織を用いて DNA 損傷マーカーの程度を定量評価すると、DNA 損傷が激しい患者は予後不良であることが分かり、背景疾患に関係なく DNA 損傷は心不全の共通した病態であることが示唆された。本発表ではこうしたこれまでの研究に触れつつ、現在取り組んでいる終末期心不全に対する新規治療法開発についてもご紹介したい。

S2-4

Seno-antigen を標的とした抗老化治療の開発

みなみの とおる
○南野 徹

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科

加齢に伴って生活習慣病の罹患率が増加し、その結果、虚血性心疾患や脳卒中の発症の基盤病態となっている。健康寿命を短縮しているこれらの疾患は、多くの高齢者において共通に認められることから、老化の形質の一部として捉えることができる。すなわち、これらの疾患の究極的な治療のターゲットは、寿命を調節する仕組みそのものかもしれない。このような現状で、老化・寿命のメカニズムの解明に関する研究は、最近 20 年間で飛躍的な進歩を遂げている。老化のメカニズムについては諸説あるが、そのひとつが「細胞老化仮説」である。加齢や過食などのメタボリックストレスによって、様々な組織に老化細胞が蓄積し、それらが分泌する炎症分子による組織障害や組織再生能力の低下によって、臓器老化・個体老化が進むというものである。実際我々はこれまでに、血管や心臓、内臓脂肪組織に老化細胞が蓄積することで、それぞれ動脈硬化や心不全、糖尿病の発症・進展に関与することを明らかにしてきた。さらに最近、老化細胞除去 (Senolysis) によって、病的老化形質が改善することが示されている。そこで今回は、老化細胞を標的とした抗老化治療 (Seno-antigen, SASP, Seno-antigen-related molecule) の可能性について議論してみたいと思う。

S3-1

加齢性疾患病態制御及びリバーサス法開発

しみず いっぺい
○清水 逸平

国立循環器病研究センター心不全・移植部門/心血管老化制御部

Evidence indicates the accumulation of senescent cells promotes pathogenesis in age-related diseases including heart failure, atherosclerotic diseases, chronic kidney disease and Alzheimer disease. Senolysis, the specific depletion of senescent cells opened a new avenue for aging research. Studies in rodents showed genetic as well as pharmacological senolytic approaches reversed aging phenotypes in rodents. Exploration of less-harmful senolytics continues to be an essential approach to establish next generation therapy for age-related disorders. Recently, we reported one of the diabetic drugs, SGLT2 inhibitor, mediated senolytic effect, and reversed aging phenotype in a dietary obese model or progeria mice model. We also identified a senoantigen, and vaccination therapy targeting this molecule reversed aging phenotype. Together with senolytic approach, suppression of age-related molecules in circulation continues to be an important approach. We identified a brown adipose tissue (BAT)-derived pro-fibrotic protein increased in circulation with aging or obesity. This BATokine mediated pathogenesis in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) or metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). Based on several unpublished data, we are now trying to establish new concepts for diseases described as “aging fibrotic diseases (A-FiD)”. Suppression of this pro-fibrotic BATokine and senolysis would become next-generation therapies for cardiovascular diseases.

S3-2

光学顕微鏡を用いた動的コネクトーム研究

いまい たけし
○今井 猛

九州大学大学院医学研究院疾患情報研究分野

脳は精神活動のみならず、全身性の恒常性維持のために重要な役割を担っている。脳機能やその破綻としての疾患を理解するには、神経回路の発達過程の研究が欠かせない。神経回路は多数の細胞から構成されるネットワークであることから、神経回路の全体像、すなわち「コネクトーム」の動的変化をとらえることなしに発達過程の鍵となる現象を捉えることは難しい。我々のグループでは、蛍光顕微鏡を用いて脳の局所から全体像まで捉えるための標識技術や透明化技術、解析技術の開発に取り組んできた。本講演では、3 原色を越える超多色蛍光イメージングによる神経回路の可視化や、長年の夢であった生きた生体組織の透明化技術について紹介するとともに、蛍光イメージング技術による生命科学の技術革新について議論する。

S3-3

in silico, in vitro で血管網のパターンを作って理解する

みうら たかし
○三浦 岳

九州大学大学院医学研究院系統解剖学分野

血管網は美しい樹状構造を形成する。その形成メカニズムは、理論・実験の両面で古くから活発に研究されてきたが、両分野は独立に発展してきたため、相互検証は十分になされていない。本発表では、「血流によるリモデリング」と「血管の方向性」に焦点を当て、数理モデルと実験的検証を組み合わせる研究を紹介する。

(1) 血管リモデリング: 血管径が血流によって変化する適応現象は「リモデリング」と呼ばれる。従来より、血管壁のずり応力が一定値(target shear stress)に保たれるよう血管径が変化することが観察されており、近年では、内皮細胞がずり応力を感知しシグナル伝達を行うメカニズムも明らかになってきた。しかし、これらの要素がどのように血管網のパターン形成につながるかは十分に解明されていない。

まず我々は、マイクロデバイスを用いた自己組織化血管網の長期灌流実験によって、血流が盛んな血管だけが選択的に残る現象を in vitro で再現した。そのうえで、target shear stress を取り入れた数理モデルによって、この形態変化を再現できることを示した。

(2) 網膜血管の方向性: 網膜血管は血管新生の代表例として広く研究されているが、主に夜行性のマウスを用いた知見に基づくため、黄斑を有するヒトとは血管網の形状が大きく異なる。具体的には、マウスでは網膜血管が視神経乳頭から単に放射状に伸びるのに対し、ヒトは黄斑周辺に血管が再集中する特異なパターンを示す。

我々はまず、霊長類の実験データをもとにアストロサイトの発生パターンを再現するモデルを構築し、続いて、そのアストロサイトを足場に血管が分岐しながら成長する数理モデルを作成した。さらに、モデルが作るパターンを東京女子医科大学眼科のグループから提供された OCTA (Optical Coherence Tomography Angiography) のパターンと定量的に比較した結果、ヒト網膜の特徴的なパターンを再現可能であることを示した。今後、この枠組みはヒト網膜血管の病的パターンの理解に寄与することが期待される。

S3-4

硫黄代謝イメージングから読み解く心臓の頑健性調節

にしむら あきゆき
○西村 明幸^{1,2)}、Xiaokang Tang^{1,2)}、加藤 百合³⁾、
西田 基宏^{1,2,3)}

¹⁾ 生理学研究所心循環シグナル研究部門

²⁾ 生命創成探究センター心循環ダイナミズムグループ

³⁾ 九州大学大学院薬学研究院生理学分野

一生涯にわたり拍動を続ける心筋細胞の頑健性はその優れたレドックス恒常性維持機構に支えられており、レドックス恒常性の破綻は様々な心疾患の発症と進行につながる。レドックス研究はこれまで活性酸素に代表されるように酸素を中心に研究が展開されてきた。一方で、近年、これまで測定が困難であった硫黄代謝物を正確に同定する質量分析技術が飛躍的に発展したことで、硫黄原子が複数個連続で連なった超硫黄分子と呼ばれる反応性の高い硫黄代謝物が生体内に豊富に存在していることが明らかとなり、レドックス恒常性を支える新しいプレーヤーとして注目されている。本研究では、心臓の頑健性を維持する上での超硫黄分子を中心とした硫黄代謝の役割、また硫黄代謝の異常が心疾患の発症・進行に及ぼす影響を解き明かすことを目的とした。

高い反応性かつ親電子性と求核性を併せ持つ超硫黄分子の化学的特性は解析を行う上での高いハードルとなっている。これまで質量分析が中心であった超硫黄分子の解析に対して、我々は化学プローブを用いて細胞・組織レベルで超硫黄分子をイメージングする系を確立した。また、タンパク質システイン側鎖の超硫黄化を検出する系を確立することで超硫黄化タンパク質の変動を検出することが可能となった。これらの実験手法を用いて、心筋梗塞などの虚血時には心筋細胞内の超硫黄分子が硫化水素へと還元代謝されること、超硫黄分子の枯渇は心筋ミトコンドリアの過剰分裂を引き起こすことで心筋細胞の収縮機能を低下させ、それが心不全の進行につながることを見出した。

S4-1

生体内イメージングによる脈管形成機構の理解

あんどう こうじ
○安藤 康史、菊地 和

国立循環器病研究センター研究所心臓再生制御部

ゼブラフィッシュの稚魚は、その組織透明性から生体イメージング技術を活用した初期発生機構の解析に広く利用されてきた。我々はこれまでにゼブラフィッシュ稚魚を用いた生体蛍光イメージングにより、発生初期における時空間的に協調した血管・壁細胞・リンパ管形成機構を明らかにしてきた。しかし、ゼブラフィッシュは成熟するにつれて皮膚の色素沈着や組織の透明性が損なわれるために、成体に至るまでの各臓器に適した複雑な脈管形成やその維持機構の解明に向けた有用性は限定的であった。そこで我々はゼブラフィッシュの近縁種であるものの、成魚になっても皮膚や腹部臓器を覆う膜が完全に透明であり、生涯を通じてきわめて高い組織透明性を示す小型魚類である *Danio rerio* (ダニオネラ) に着目している。現在、ダニオネラの脈管研究への応用を目指し、ゲノム配列解析、CRISPR-Cas9 を用いた遺伝子改変技術の確立などの基盤技術整備を進めている。また、ゼブラフィッシュで一般的に用いられている遺伝学的ツールの活用による遺伝子導入技術を確認し、特定の細胞や組織に蛍光バイオセンサーを発現するダニオネラ系統の開発も進めている。さらに、ダニオネラ成魚において脳や腎臓、肝臓を含むほぼ全ての臓器構造を非侵襲的かつ連続的にイメージングする技術を確認することにより、生涯に亘った脈管の恒常性維持機構の理解を目指している。本シンポジウムでは、我々が確立しているダニオネラ解析技術を紹介するとともに、心脈管研究への応用展開の可能性について幅広く議論したい。

S4-2

タンパク質翻訳後修飾から理解する心血管代謝

さかうえ ともひさ
○坂上 倫久^{1,2)}

¹⁾ 愛媛大学医学系研究科心臓血管・呼吸器外科学

²⁾ 愛媛大学プロテオサイエンスセンター細胞増殖・腫瘍制御部門

血管新生制御は、がんや糖尿病網膜症の治療において重要である。これまで我々は、新規血管新生因子として CUL3 型 E3 ユビキチンリガーゼを見出してきた (Ohnuki H et al., Blood, 2012; Sakaue T et al., Sci Rep, 2017; Tanaka M et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2023)。血管新生誘導時、CUL3 は VEGF 刺激により発現が誘導される B-Cell CLL/Lymphoma 6 Member B Protein (BAZF) と複合体を形成し、Notch 経路の下流転写因子 CBF-1 をポリユビキチン化して分解に導くことで、血管新生を正に制御する。CUL3 は、ヒトでこれまで 183 種類が報告されている BTB ドメインを持つタンパク質 (BTBP) と相互作用し、標的基質のユビキチン化を担うことが知られている。BAZF もヒト BTBP の 1 つであり、BAZF 欠損マウスでは網膜血管新生が阻害される。一方、血管内皮細胞特異的に CUL3 を欠失させたマウスでは、BAZF 欠損マウスよりも強い血管新生阻害効果が見られた。このことから、CUL3 による血管新生制御には BAZF に加えて他の BTBP の関与が強く示唆された。そこで、コムギ無細胞タンパク質合成系を用いたヒトタンパク質ライブラリーおよびタイムラプスイメージング解析を駆使してスクリーニングを行ったところ、新たな CUL3 パートナー分子として Potassium Channel Tetramerization Domain Containing 10 (KCTD10) を同定した。KCTD10 は CUL3 と血管内皮細胞で強く結合し、アクチン重合を介した血管新生制御や血管透過性制御に深く関与していることが明らかとなった。本発表では、血管内皮細胞における CUL3/KCTD10 複合体による血管新生制御のメカニズムとともに、心血管系代謝におけるその役割について紹介する。

S4-3

剖検心標本における非破壊的三次元組織解析の可能性

とば しゅうへい
○鳥羽 修平

三重大学大学院医学系研究科胸部心臓血管外科

【背景】剖検心標本は心臓の詳細な組織学的評価に有用であるが、その数は限られており、切片の採取を要する破壊的な手法を貴重な標本に適用するのは困難である。またこれまでの組織学的評価は切片を基準としており、心筋線維配向などの三次元的な評価は困難であった。

近年、コンピュータ技術や三次元画像解析技術の発達により、nano computed tomography (CT)や photon-counting CT で撮影した高解像度三次元データの解析が可能となった。本演題では、剖検心標本に対する非破壊的三次元画像解析の現状を報告する。

【目的】非破壊的三次元画像解析を用いた剖検心標本の肉眼病理および組織病理評価の有用性と可能性を検討する。

【方法】ボストン小児病院 The Cardiac Registry が保有する正常心および先天性心疾患心のホルマリン固定心標本約 4,000 個、およびワックス固定心標本 88 個のうち、解剖学的構造が保たれており教育的価値の高い標本を対象とし、心臓全体または一部分を nano CT および micro CT で撮影した。

撮影したデータを用いて、次の 4 点を検討した。(1) ワックス固定心標本に基づく先天性心疾患解剖三次元アトラスと、三次元プリンタにより標本のレプリカの作成、(2) 心筋線維の三次元配向、(3) 小児僧帽弁における三次元線維配向の経時的変化、(4) 刺激伝導系の三次元可視化。

【結果】(1) 実際のワックス固定心標本と同程度あるいはそれ以上の精度で三次元アトラス (<https://sketchfab.com/heartmodels/collections>) および標本レプリカ作成が可能であった。(2) 心筋線維の三次元配向解析が可能であった。(3) 小児僧帽弁における三次元線維配向の経時的変化を可視化できた。(4) 先天性心疾患における刺激伝導系の三次元可視化が可能であった。

【考察】非破壊的な三次元画像解析により上記の解析、検討が可能であった。剖検症例は世界的に減少しており、特に未治療の先天性心疾患の剖検がほとんどない現状では、標本レプリカの作成や非破壊的な組織解析は、貴重な標本を保存しつつ心臓解剖・病理の教育、研究を行うことができる有用な方法と考えられた。

【結論】三次元画像解析により、剖検心標本の肉眼病理および組織病理の非破壊的解析が可能であった。

S5-1

血管内皮細胞の解析による大動脈疾患の病態解明

ないとう ひさみち
○内藤 尚道

金沢大学医薬保健研究域血管分子生理学

血管は全身にネットワークを形成して体の隅々まで酸素と栄養素を届け、老廃物を除去することで生命活動を支える。既存の血管から新たな血管が生じる血管新生は、成体における生理的条件では、創傷治癒過程や女性の性周期に伴う卵巣と子宮での変化など限られた部位でのみ生じる。病的にはがん、虚血性疾患、動脈硬化、糖尿病性網膜症など全身の様々な疾患で生じることが知られている。血管新生の分子機序は多くの疾患で共通し、低酸素により分泌された VEGF が、血管の内腔を覆う血管内皮細胞に作用すると、血管内皮細胞は糸状仮足を伸ばし、VEGF の濃度勾配に沿って低酸素領域に向かって血管を誘導する tip (先端) 細胞が生じる。その後で tip 細胞に接して細胞増殖により新たな血管内皮細胞を産生する stalk (柄) 細胞が形成され、tip 細胞と stalk 細胞が一体となって新たな血管が構築される。血管新生時に見られる tip 細胞と stalk 細胞はあくまで血管新生時における一過性の表現型であり、基本的に全身の血管内皮細胞は均一であるとされる。一方で、近年、シングルセル解析技術の発展により、血管研究においても本技術により、血管内皮細胞が組織および臓器特異的な遺伝子発現プロファイルを持つことが明らかになっている。さらには、がんや虚血性疾患などでは、血管新生に関与する tip 細胞や増殖活性の高い血管内皮細胞が検出され、以前にも増して血管新生の分子機序が解明されるとともに、これまで均一とされてきた血管内皮細胞が遺伝子発現レベルで細胞多様性を呈することが明らかになりつつある。我々も血管内皮細胞は、増殖能力という点で階層性を持ち、幹細胞様の特殊な性質を持つ血管内皮細胞が存在する可能性を明らかにしてきた。また様々なヒト疾患及びマウス疾患モデルで、シングルセル解析を用いて血管内皮細胞の細胞多様性解析に取り組んでいる。本発表では最初に血管内皮細胞の細胞多様性に関して紹介し、その上でシングルセル解析を応用することで明らかになった、ヒトにおける大動脈疾患の発症機序に関する最新の知見を紹介する。

S5-2

病態下の心臓におけるマイトファジーの分子機構解明

さいとう としろう
○齊藤 寿郎¹⁾、佐渡島 純一²⁾

¹⁾ 兵庫医科大学医学部生理学学生体機能部門

²⁾ Rutgers 大学 New Jersey Medical School

心臓においてミトコンドリアは重要で、平時はエネルギー代謝を担い、病態下では障害されて活性酸素源となり、細胞死を誘導する。マイトファジーによる障害ミトコンドリアの除去は重要だが、心臓の病態下で分子機構は不明だった。適切な評価方法が未普及であることが要因だった。私達はマイトファジーのレポーター (Mito-Keima) を用いて、マウス心臓の病態下でマイトファジーを解析した。分子機構解明のため通常のオートファジーに必須な Atg7 および atg family で唯一の kinase である Ulk1 の心筋特異的欠損マウス (Atg7cKO、Ulk1cKO) を用い、Mito-Keima を発現させて検証した。

その結果、安静時のマイトファジーは Atg7cKO で完全に欠損しており、通常のオートファジーが担うと考えられた。一方で虚血/虚血再灌流/慢性的な高脂肪食負荷下のマイトファジーは Atg7cKO で保たれ、Ulk1cKO で大きく欠損しており、Ulk1 依存性の機構がより重要だと考えられた。興味深いことに Ulk1 依存性非典型的オートファジーの存在が報告されており、私達はこれの分子機構について検証を進めた。Ulk1 は非典型的オートファジーに重要な Rab9 (ser179) をリン酸化してタンパク複合体を形成し、ミトコンドリア断片化とマイトファジーを協調的に誘導した。リン酸化抵抗性変異 Rab9 挿入マウスは虚血および慢性的な高脂肪食負荷によるマイトファジーが大きく欠損し、虚血ではより大きな心筋梗塞、慢性的な高脂肪食負荷では拡張型心筋症を呈した。一方でこの変異マウスで通常のオートファジーは保たれていた。

以上から、これらの病態下で Ulk1 による Rab9 のリン酸化はマイトファジーを制御し、心臓を保護することが示唆され、この機構への介入は心臓を保護する新規治療戦略に成り得ると考えられた。

S5-3

コルジセピンとコアクロルによる肺高血圧症の治療効果について

○倉原 琳¹⁾、李 高鵬¹⁾、李 小東¹⁾、石川 かおり²⁾
石川 亮³⁾、中村 一文⁴⁾、平野 勝也¹⁾

¹⁾ 香川大学医学部 自律機能生理学

²⁾ 香川大学医学部 附属病院総合診療科

³⁾ 香川大学医学部 附属病院病理診断科

⁴⁾ 岡山大学医学部 附属病院重症心不全センター

肺高血圧症 (PH) は予後不良の難治性疾患である。PH の治療には主に血管拡張薬が用いられるが、その延命効果は限られており、新たなメカニズムによる安全な治療法の開発の必要性が浮き彫りになっている。本研究では、①増殖シグナルと②血管新生経路を標的とした PH の新たな治療戦略に焦点を当てた。

- ① PH 患者の肺動脈ではテロメアの短縮現象が観察されている。テロメア長は、テロメラーゼ複合体の触媒サブユニットであるテロメラーゼ逆転写酵素 (TERT) の RNA 依存性 DNA ポリメラーゼ活性によって維持される。TERT はまた、サイクリン依存性キナーゼ 1 (CDK1) による T249 のリン酸化による RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ (RdRP) 活性を示し、これが異常な細胞増殖につながる。日本産冬虫夏草 *Cordyceps militaris* 由来のアデノシン類似体であるコルジセピンは、抗増殖、抗老化、腸内細菌調節作用があることで知られている。コルジセピンは PH モデルマウスとラットの PH を改善した。CDK1/TERT 経路を介して増殖を抑制し、腸内細菌叢の多様性を変えた。
- ② 血管内皮増殖因子 (VEGF) は PH に対して保護効果があり、その発現は低酸素誘導因子 1 α (HIF-1 α) またはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ 共活性化因子 1 α (PGC1 α) によって誘導される。一方、HIF-1 α の発現増加はむしろ PH を悪化する。アデノシン類似体コアクロルは、HIF-1 α とは独立して、mRNA とタンパク質レベルで PGC-1 α と VEGF の発現を誘導する。我々は、コアクロルがラット PH モデルで治療効果を発揮することを発見した。コアクロルは、PH 患者の肺動脈平滑筋細胞やマクロファージで PGC-1 α と VEGF を誘導し、単離した正常ヒト肺動脈に弛緩効果がある。

コルジセピンは増殖抑制し、コアクロルは血管新生を誘導、PH 治療の有望な候補である。利益相反：なし

S5-4

CCN2 とリンパ管新生およびその制御について

○小玉 正太¹⁾

福岡大学医学部再生・移植医学講座

当教室ではリンパ管新生とその制御について、研究チームを学内外で編成し、その Translational Research の成果を治療戦略として展開している。リンパ管新生とはリンパ管内皮細胞が増殖、遊走し、管腔形成するプロセスである。発生や発達における生理的リンパ管新生のみならず多くの病態にも関与するが、生理的、病的リンパ管新生ともに詳細な分子機構は解明されていない。

Cellular communication network factor 2 (CCN2) は多機能を有するマトリセルラールプロテインで、強力な腫瘍血管新生作用を持つがリンパ管新生における役割は不明である。今回、血管新生因子 CCN2 がリンパ管新生を促進するか明らかにし、CCN2 の細胞内シグナル伝達経路、分子生物学的制御機構の解明を目指した。CCN2 はリンパ管新生作用を示すことが明らかとなり、マウスリンパ管内皮細胞 (LEC) において、CCN2 はインテグリン $\alpha v\beta 5$ 、 $\alpha v\beta 3$ を介して Extracellular signal-regulated kinase (ERK) を活性化し、リンパ管マーカーを発現誘導することで管腔形成を促進する。さらに、CCN2 は ERK の脱リン酸化酵素である Dual-specificity phosphatase 6 (DUSP6) において、DUSP6-ERK の結合を増強させ、DUSP6 の抑制によって CCN2 によるリンパ管新生が促進したことから、DUSP6 は CCN2 によるリンパ管新生を負に制御することが示唆された。

また虚血肢マウスモデルにおける血流改善効果では CCN2 投与により、血管新生およびリンパ管新生が誘導され下肢の血流が改善され、低酸素下における CCN2 のリンパ管新生作用は、TGF- β /SMAD シグナル伝達経路の関与が示唆された。

CCN2 が関与するリンパ管新生・制御に基づいた、虚血肢治療効果について治療戦略となり得るか可能性を検討中である。

YS-1

クローン性造血を通して見えてきたがん と心血管疾患の新たな関連

ゆ ら よしみつ
○由良 義充

名古屋大学医学部附属病院循環器内科

血がん（クローン性造血）と心血管疾患の発生率は、いずれも加齢に伴って増加し、両方の疾患を有する患者が多くなっている。近年、がん治療の進歩によりがん患者の生存期間は延長したものの、放射線療法や抗がん剤治療が心血管疾患の発症リスクを高めることが知られている。がん診断後 10 年を経過すると、原病による死亡率よりも心血管合併症による死亡率が高くなることも報告されており、がん患者における心血管疾患の病態生理の理解がさらに重要になっている。一方で、がん患者や高齢者において、クローン性造血が高頻度で見られることが報告されている。クローン性造血は、後天的に遺伝子変異を獲得した造血幹細胞がモノクローナルに骨髓中で増殖する現象であり、免疫細胞の機能変化を介して心血管疾患を引き起こすことが明らかになってきた。本講演では、クローン性造血を通じて見えてきたがん（白血病）と心血管疾患の関連について、新たな概念を紹介する。この分野の研究が進展することで、がん患者における心血管疾患の新たな理解や治療法の開発がさらに進むことが期待される。

YS-2

アントラサイクリン心毒性におけるフェ ロトーチス

いけだ まさたか
○池田 昌隆、阿部 弘太郎

九州大学大学院医学研究院循環器内科

フェロトーチスは、鉄依存性に引き起こされる脂質過酸化により誘導される細胞死であり、鉄キレート剤、脂質親和性抗酸化剤、さらに内因性の過酸化脂質特異的な抗酸化酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ 4 (GPX4) によって抑制されることを特徴とする。2012 年にフェロトーチスの概念が提唱されて以来、フェロトーチスに関連した論文数は爆発的に増加しており、その生理的な役割や病態への関与が次第に解明されつつある。

アントラサイクリン (AC) による心毒性においては、その病態基盤として 1980 年代より“鉄”の関与が示されており、米国では AC による心毒性の抑制薬として鉄のキレート剤であるデクスラゾキサランが FDA により認可されている。

我々の研究室では、フェロトーチスの内因性の制御分子である GPX4 の遺伝子改変動物を用いて、AC 心毒性の病態基盤としてフェロトーチスが関与していることを示し、その誘導分子機序を明らかにしてきた（文献 1-2）。特に、AC がアミノレブリン酸合成酵素 (ALAS1) の発現を低下させることでヘム合成が障害され、その結果、ミトコンドリア内に鉄が蓄積し、それがフェロトーチス誘導の引き金となっていることを見出している。本病態基盤に基づき、ALAS1 が合成するアミノレブリン酸 (5-ALA) を補充することで、AC によるミトコンドリア内の鉄の増加とそれに続くフェロトーチスを抑制できること、ひいては心筋症を予防できることを示している。

米国を含む海外では、すでにデクスラゾキサランが AC 心毒性の抑制薬として認可されているが、5-ALA にはいくつかの点で優位性があると考え、現在、我々は新たな心毒性抑制薬としての臨床開発を目指している。本講演では、これまでに明らかにしてきた AC 心毒性におけるフェロトーチスに関する知見とともに、新規の心毒性抑制薬としての 5-ALA の可能性について紹介したい。

参考文献：

1. Tadokoro T, Ikeda M et al. JCI Insight (2020)
2. Abe K, Ikeda M et al. Science Signaling (2022)

YS-3

血管恒常性制御による癌転移抑制

たなか めぐむ
○田中 愛^{1,2)}

¹⁾ 信州大学医学部循環病態学教室

²⁾ 信州大学先端領域融合研究群バイオメディカル研究所
ライフイノベーション部門

近年、癌治療は免疫チェックポイント阻害剤や抗体療法などの革新によって飛躍的に進展したが、癌転移を抑制する治療法は未だ確立されていない。我々は、アドレノメデュリン(AM)とその受容体に結合する受容体活性調節タンパクである RAMP2 が、血管の恒常性維持に必須であることを報告してきた。本研究では、AM-RAMP2 系の癌転移における役割を明らかにするため、誘導型血管内皮細胞特異的 RAMP2 ノックアウトマウス(DI-E-RAMP2^{-/-})を用いて、ルイス肺癌細胞を足底部に移植し、膝窩リンパ節への転移を検討した。

その結果、DI-E-RAMP2^{-/-}では、コントロールに比較してリンパ節転移が亢進した。さらに、DI-E-RAMP2^{-/-}のリンパ節内では、リンパ球のリクルートに重要な高内皮細静脈(HEV)の構造異常が認められ、HEV 特異的に発現するCCL19/21などのケモカインやICAM-1などの接着因子の発現が有意に低下していた。これに伴いリンパ節内に動員されるT細胞数が減少していた。

一方、血管内皮細胞特異的 RAMP2 過剰発現マウス(E-RAMP2 Tg)では、DI-E-RAMP2^{-/-}とは対照的にリンパ節転移が抑制され、生存率が上昇した。近年、腫瘍関連高内皮細静脈(TA-HEV)が癌内に形成された患者は予後良好であることが報告されている。E-RAMP2 Tg の転移リンパ節を観察したところ、TA-HEV の形成が促進され、ケモカインや接着因子の発現も増加していた。これに伴い、CD8⁺T 細胞の動員が亢進し、さらにT細胞の増殖・分化を促進するIL-2発現も有意に上昇していた。これらの結果から、IL-2によってT細胞が活性化され、リンパ節転移を抑制した可能性が示された。また、E-RAMP2 Tg に抗PD-1抗体を投与したところ、T細胞の動員がさらに亢進し、癌免疫療法の治療効果が増強することが確認された。

以上の結果から、AM-RAMP2 系は、血管だけでなく、HEVの新生や恒常性維持にも重要な役割を果たすことが示された。AM-RAMP2 系を介してTA-HEV形成を誘導することでT細胞を動員し、リンパ節転移を抑制することが明らかとなった。血管の恒常性を標的とする新しい癌転移抑制の治療戦略が期待される。

YS-4

微小環境が制御する腫瘍血管のダイナミクス

き ど や ひろやす
○木戸屋 浩康

福井大学学術研究院医学系部門血管統御学分野

がんの増殖には血管を介した酸素・栄養分の供給が必要であるため、腫瘍血管を標的とした血管新生阻害剤が開発されてきた。しかしながら、それらは期待に反して際立った治療効果を示すことができていない。それでは、腫瘍血管の抑制によるがん治療という概念は成立しないのであろうか？

血管の形成過程では、血管リモデリングと呼ばれるダイナミックな構造変化が起こることで器官に応じた血管ネットワークが完成する。我々は、既定の概念には当てはまらない新規の血管リモデリング機構として、血管が管腔構造を保ったまま組織内を移動する「血管束移動」を発見した。このことは、血管新生に依存せずとも、血管を移動させることで無血管領域に血管を獲得できることを示唆している。そこで、血管新生阻害剤に対する治療抵抗性に「血管束移動」が関与している可能性を考え解析を進めた。

血管束移動という動的な現象を解析するためには、イメージング解析系にて生体組織内を観察する必要がある。我々は独自の生体内イメージング解析系を構築することで、腫瘍血管の形成過程および血管新生阻害剤の投与による変化の解析を進めた。その結果、血管新生の抑制に応じて、血管束移動が腫瘍組織の中で起きていることが確認され、治療抵抗性への関与が示された。また、血管束移動の制御機構の解析を進めたところ、腫瘍組織内に浸潤してきた未知のミエロイド系細胞群との相互作用によって制御されることが示された。このような、アンジオクラインファクターと呼ばれる分子群を介した血管と細胞群の相互作用は、がん以外にも様々な生命現象に関与することから近年注目を集めている。本講演では、血管形成の未知なるダイナミクスや、その制御に働く多彩な細胞群との相互作用について説明し、次世代のがん治療法に向けたビジョンを共有したい。

WS-1

立体構造から探るグレリン受容体の分子認識機構と活性化機構

〇椎村 祐樹^{1,2)}、林 到炫²⁾、谷猪 遼介³⁾、浅田 秀基²⁾、
木瀬 亮二³⁾、松井 一真¹⁾、佐藤 貴弘¹⁾、岩田 想²⁾、
増保 生郎³⁾、児島 将康¹⁾

¹⁾ 久留米大学分子生命科学研究所

²⁾ 京都大学大学院医学研究科

³⁾ サンフォード研究所

グレリンは、胃から分泌されるペプチドホルモンで、Gタンパク質共役型受容体 (GPCR) のひとつであるグレリン受容体に作用して、成長ホルモンの放出促進や摂食行動の亢進、体温調節といった生理作用を示すことが知られている (Kojima et al. Nature 1999)。また近年、うつ血性心不全患者の心拍出量をおよそ 30%増加させることが明らかとなり、心血管系への薬理作用も着目されている (Lund et al. Eur. Heart J. 2023)。このように多彩な生理作用を示すグレリンであるが、その活性には 3 番目のセリン残基のオクタン酸修飾が必須である。また活性化に脂肪酸修飾を必要とするホルモンは、グレリンの他に見つかっていないためグレリンの大きな特徴となっている。言い換えるとグレリン受容体は、グレリンの脂肪酸修飾の有無を厳密に識別していると言えるが、その分子機構はこれまで明らかになっていなかった。そこで私たちは X 線結晶構造解析法によって、グレリン受容体の立体構造を決定してグレリン受容体のリガンド認識機構を明らかにした (Shiimura et al. Nat. Commun. 2020)。

現在では私たちの研究を皮切りに、活性型グレリンが結合した構造を含む 7 つのグレリン受容体構造が報告されている。また私たちも、グレリン受容体を標的にした唯一の承認薬で、がん悪液質治療薬となっているアナモレリンが結合したグレリン受容体構造を決定しており、グレリン受容体の構造生物学的な知見はますます拡充されている。そこで本講演では、立体構造を可視化することによって明らかとなった、グレリン受容体のリガンド認識機構や活性化機構の最新の知見について紹介したい。

WS-2

「老化」を治療する～老化関連疾患として捉える心血管代謝疾患への新規治療法開発～

〇勝海 悟郎¹⁾、南野 徹²⁾

¹⁾ 順天堂大学医学部内科学教室循環器内科学講座

²⁾ 順天堂大学大学院医学研究科循環器内科

「細胞レベルの老化(細胞老化)が個体老化の一部の形質、特に加齢に伴う病的老化形質を担う」という「細胞老化仮説」が個体老化および加齢関連疾患の基盤病態として寄与することが明らかにされている。特に「老化した細胞」が個体内に蓄積することが所属臓器の機能や恒常性の破綻に寄与することが知られており、この老化細胞を個体から取り除くことで個体老化や種々の加齢関連疾患を予防・治療できることも近年の諸研究から明らかにされてきた。現在 20 種を超える老化細胞除去効果を有する化合物が導出されているほか、様々なアプローチによる老化細胞除去治療の開発が進められている。我々の研究グループでは老化細胞で特異的に発現が増加する遺伝子・蛋白を探索し、その細胞表面蛋白を抗原とした老化細胞除去ワクチンを開発した。他にも、既存薬から、個体が持つ内因性の老化細胞除去機能を促進する老化細胞除去薬の導出を発見した。これらの治療法により、個体が持つ免疫機能による老化細胞除去機能を賦活化し、糖尿病や動脈硬化などの各種モデルマウスにおいて老化細胞除去効果と疾患治療効果を示したほか、個体老化に伴う病的表現型の進行抑制をもたらすことが明らかとなった。免疫機能に着目した新たな老化細胞除去治療の開発はがん治療領域と同様に治療戦略の多様性をもたらし、より高い効果や安全性を有する抗老化・抗加齢関連疾患治療の提供に大きな寄与を果たすことが期待される。

WS-3

高齢女性 HFpEF におけるエストロゲンの役割と予防策の新展開：タコツボ型心筋症と HFpEF の関連

ぬまた げんり
○沼田 玄理¹⁾、瀧本 英樹²⁾

¹⁾ 東京大学アイソトープ総合センター

²⁾ 東京大学医学部附属病院循環器内科

（背景）心不全パンデミックにあたり、収縮機能が保たれた心不全(HFpEF)はその予後不良かつ治療困難な疾患として重要な課題である。一方、タコツボ型心筋症 (TTS)は一過性の心収縮力低下を特徴とする疾患であり、従来は予後良好と考えられていたが、近年、慢性期において心臓繊維化や拡張障害を伴い、HFpEF 様の表現型を呈することが報告されている。HFpEF および TTS は共に高齢女性に好発する疾患であり、その背景には女性ホルモンであるエストロゲン(E2)が関与する可能性が示唆されているが、その詳細な役割は未解明である。本研究では TTS と HFpEF の関連を E2 に着目し解明することを目的とした。

（方法）TTS 患者の急性期および慢性期の血中 E2 濃度を測定した。また、卵巣摘出およびエストロゲン補充を行なったメスマウスに対してエピネフリン投与により TTS を誘導し、急性期および慢性期の心臓表現型を解析した。さらに心筋特異的 G タンパク質共役型エストロゲン受容体 (GPER)ノックダウンマウスおよびエストロゲン非遺伝的経路ノックアウトマウスを用い、それぞれの経路の関与を解析した。

（結果）TTS 患者では急性期に一過性 E2 上昇を認めた。マウスモデルにおいて、E2 補充はエピネフリンと協調し TTS 表現型を増悪させた。GPER ノックダウンにより TTS 発症は抑制された。一方、慢性期では E2 欠乏が心臓繊維化および拡張能障害を持つ HFpEF 表現型を引き起こすことが明らかになった。この HFpEF 表現型は血管新生と関連しており、エストロゲン非遺伝的経路ノックアウトで HFpEF が増悪することを確認した。

（考察）エストロゲンは TTS の発症および TTS 慢性期の HFpEF の発症に異なる経路を介して重要な役割を果たす。特にエストロゲン非遺伝的経路への介入が TTS 後 HFpEF 発症を予防する新たな治療戦略となる可能性がある。

WS-4

異種間比較による哺乳類低体温耐性喪失機構の解明

さいとう ゆういち
○齋藤 祐一、木村 航

理化学研究所生命機能科学研究センター

ヒトやマウスなどの哺乳類は低体温への耐性が非常に弱く、数度の体温低下が致命的となりうる。哺乳類の中でもシリアンハムスターなどの冬眠動物は例外的に低体温耐性を有しているが、これを可能とするメカニズムはいまだによくわかっていない。この要因として、冬眠動物と非冬眠動物の単純比較では種間差から低体温耐性に特異的な機構を抽出することが困難であることが挙げられる。この問題を解決するために、われわれは、出生後における低体温耐性の変化に注目した。

あまり有名ではないが、新生児期にも哺乳類は低体温への耐性を有しており、この低体温耐性はマウスでは生後1週間程度で大きく失われる。すなわち、非冬眠動物と冬眠動物では出生後の低体温耐性の変化が異なると考えた。実際に、新生児において、その低体温耐性の変化を評価可能な低体温誘導モデルを確立し、マウスとシリアンハムスターの新生児における低体温耐性の変化を比較した。すると、マウスでは生後1日と生後7日で低体温処置後の生存率が大きく低下するのに対し、シリアンハムスターでは生後1日と生後7日で低体温処置後の生存率に変化が認められなかった。

このことから、新生児期は低体温耐性を決定する重要な岐路にあると考え、この時期に起こる変化のうち、非冬眠動物と冬眠動物で共通しないものを抽出することで、未解明の低体温耐性維持機構を見いだせるのではないかと考えた。

本ワークショップでは、このような戦略のもと実施した新生児期成長様式の冬眠・非冬眠動物の異種間比較によって見出された新規の低体温耐性喪失制御機構について紹介したい。

WS-5

心臓疾患の予防・治療へ向けて「体液保持機構」を再考する

きただ けんた
○北田 研人

香川大学医学部薬理学

従来、体液量は主に腎臓の尿量調節によって制御されたと考えられてきた。腎機能が低下すると、電解質・体液異常およびそれに伴う高血圧・心血管疾患のリスクが上昇することが知られている。そのため、「腎臓と体液」の観点から心臓疾患の予防・治療に関連した多くの研究がなされてきた。これに対して我々は、体液の恒常性を維持するためには「腎臓-肝臓-筋肉-皮膚-心血管・神経系など多器官連携による体液保持機構（全身性体液保持機構）」が重要であることを明らかにしてきた。また、腎障害のみならず、皮膚障害、腸管障害、肝細胞がんなど、様々な臓器障害が全身の電解質・体液バランスに影響を及ぼすことも我々は見出している。よって、これまでにない視点である「全身性体液保持機構」の概念から、体液・血圧異常、そして心臓疾患を再考する必要があるのではないだろうか。

本ワークショップでは、全身性体液時機構の概念と、各種疾患における本機構の重要性を概説するとともに、新しい体液保持機構のコンセプトが心臓疾患に対する新たな予防・治療標的につながる可能性を議論したい。

WS-6

不整脈予防・治療の新戦略を考えるために既存薬の作用を知る

ふるたに かずはる
○古谷 和春

徳島文理大学薬学部薬理学

薬物治療において患者に投与される薬物の多くは、主作用以外に、心臓に発現する様々なイオンチャネルや輸送体に対して直接的あるいは間接的な作用を示し、副作用を起こす。臨床でしばしば問題となるのは、薬物が心筋細胞に発現する hERG チャネルと呼ばれるカリウムチャネルを阻害して不整脈を起こすことである。多種多様な医薬品が、hERG チャネルの遮断に関連した QT 延長症候群を誘発する。そして心筋細胞の正常な再分極を障害することで、TdP など心室性不整脈に発展して失神や突然死を起こす危険性が懸念されている。薬物治療の安全性を高めるために、hERG 遮断作用を示す薬物（hERG 遮断薬）による致死的不整脈発生に関する研究が世界的に展開されている。我々は、臨床で使用中の医薬品に、hERG 遮断作用を示しながら不整脈発生リスクが比較的低いものがあること、また、第III群抗不整脈薬に分類される薬物（アミオダロンやニフェカランなど）が hERG チャネル遮断薬であることに注目し、それらの作用に関する研究をおこなってきた。それらの hERG 遮断薬に共通して観察される特徴的な現象として「hERG チャネルの活性化の促進」がある。この現象により、それらは hERG 遮断薬でありながら、心室筋の再分極相の後期において I_{Kr} 電流を増やす。この作用は、薬物の抗不整脈効果を高め、催不整脈リスクを抑える可能性がある。既存薬の作用を詳細に理解することで、作用未評価の化合物の構造から hERG チャネルに対する遮断および促進の両方の作用を予測することも可能になってきた。これらの研究成果は、より安全で効果的な薬物治療の実現に向けた新たな視座を提供するものと考えられる。本講演では、既存薬の hERG チャネルに対する作用と不整脈に関する最新の知見を交えながら、研究成果を創薬、特に心臓安全性の確保に生かす方法論と課題について考察を行う。

抄 録

**YIA セッション（口演）
一般発表（ポスター）**

Y-1

右室圧負荷モデルにおける IL-22 による右室リモデリングの新しいメカニズムの解明

しばお こうだい
○芝尾 昂大¹⁾、安川 秀雄¹⁾、赤垣 大樹¹⁾、岡部 浩太¹⁾
嶋 加奈子²⁾、福本 義弘¹⁾

¹⁾ 久留米大学病院心臓血管内科

²⁾ 久留米大学病院解剖学講座顕微解剖・生体形成部門

【背景】右室の線維化とリモデリングは右心不全患者の予後と関連している。IL-22 は組織保護や創傷修復に働くが、右室リモデリングと線維化における IL-22 の役割については不明であり、圧負荷時の右室リモデリングの病態における IL-22 の役割を検討した。

【方法】野生型マウス (WT) と IL-22 ノックアウトマウス (IL-22 KO) に対して、Pulmonary artery banding (PAB) を行い、同程度の圧較差 (25-40mmHg) を有するマウスのみを研究プロトコルに組み入れた。術 4 週間後に心エコーで右心機能を測定し、組織学的評価とトランスクリプトーム解析を行った。また、マウスの生存確認も 56 日目まで行った。

【結果】IL-22 KO マウスで、PAB 後 56 日の死亡率は WT マウスと比較して有意に高かった ($p<0.01$)。PAB から 4 週後、IL-22 KO マウスは右室重量が著しく増加しており ($P=0.002$)、心エコー検査で有意な右室拡大と右室機能不全を示した。 (RVEDV : $P=0.005$, TAPSE : $P=0.04$, FAC : $P<0.001$)。また、興味深いことに IL-22KO マウスでは全例で三尖弁逆流を認めた。ピクロシウスレッド染色では IL-22KO マウスで WT マウスと比較して線維化面積が有意に減少しており ($P=0.04$)、レゾルシンフクシン染色でも弾性線維の面積は少ない傾向であった。また、トランスクリプトーム解析では、WT マウスでは PAB で上昇する線維化関連遺伝子群が、IL-22KO マウスでは上昇が少ないことも示された。

【結論】以上より、IL-22 は線維化の亢進を伴う一般的なメカニズムによらず、圧負荷時の右室リモデリングに関与していることを示唆された。

Y-2

脳内 ANP シグナルは脳内炎症抑制を介して心筋梗塞モデルの病態を改善する

ますかわ だいき
○増川 太輝、柴田 智博、吉田 光一、増田 拓、徳留 健
横浜市立大学医学研究科薬理学教室

心房性ナトリウム利尿ペプチド (Atrial Natriuretic Peptide: ANP) は寒川・松尾らによって発見されたペプチドホルモンで、急性心不全治療薬として臨床応用された。日本で行われた大規模臨床研究では、初発心筋梗塞患者に対する急性期 3 日間の ANP 持続末梢投与が、慢性期心機能を改善することが報告されたが (Lancet 2007)、その詳細なメカニズムは不明である。一方、ANP が抗炎症作用を有すること、ANP・ANP 受容体が脳でも発現していることが確認されているが、その病態生理学的意義は不明である。そこで本研究では、ANP の脳室内投与が心筋梗塞モデルの病態に与える影響を解析した。まず心筋梗塞モデルマウスに、ANP (0.5nmol) もしくは PBS をモデル作製当日より 1 日 2 回 4 日間脳室内投与したところ、ANP 群では術後 28 日間の生存率が有意に改善した。また心筋梗塞モデルマウスでは術後 2 日をピークに Iba1 陽性ミクログリアの浸潤を延髄弧束核で認めたが、その数は ANP 投与により有意に減少した。心筋梗塞モデルにおいて、炎症性サイトカインの mRNA 発現を延髄弧束核で調べたところ、IL-6・IL-1 β ・TNF α mRNA の顕著な発現上昇が認められたが、ANP の投与により抑制された。心筋梗塞モデル作製後、5 日目の心筋梗塞境界部位におけるマクロファージ浸潤数を検討したところ、ANP 投与により M1 マクロファージ (CD68+CD86+) 浸潤数は有意に低下し、M2 マクロファージ (CD86+CD206+) 浸潤数は有意に増加した。術後 28 日における肺重量/脛骨長比は、sham 手術群に比べ心筋梗塞モデル (PBS 群) で有意に増加していたが、ANP 投与群では増加が抑制された。以上の知見は、脳内炎症が心筋梗塞の治療標的であること、脳内 ANP シグナルが心筋梗塞の治療標的になり得ることを示唆する。

Y-3

心内膜性造血は心臓の形態形成および恒常性維持に寄与する

○ 劉 ^{リゅう} 孟佳 ^{のりか} 1,2)、中野 敦 2,3)

1) 熊本大学国際先端医学研究機構

2) カリフォルニア大学ロサンゼルス校分子細胞生物・発生生物学専攻

3) 東京慈恵会医科大学細胞生理学講座

心臓がポンプとして効果的に機能するためには、胚発生中の適切な形態形成が重要だ。心臓の内部構造は短期間で劇的な変化を遂げ、新生児期に至るまでリモデリングが続く。心臓のルーピング後、流出路や房室管領域の心内膜細胞は内皮間葉転換 (EndoMT) を経て心内膜床を形成し、最終的に心臓弁や中隔へとリモデリングされる。近年の我々の研究では、Nkx2-5 の下流で Notch シグナルが活性化することにより、心内膜細胞が EndoMT と時空間的に一致して内皮造血転換 (EHT) も行うこと、またこの心内膜性造血は心内膜床のリモデリングに寄与する組織マクロファージとなることが明らかとなった (Liu et al. Nat Commun. 2023; Liu & Nakano, Front Physiol. 2024)。これらの知見は、哺乳類における胚性造血が卵黄嚢や大動脈-生殖腺-中腎 (AGM) 領域でのみ行われるという従来の概念を覆し、心臓発生の新たな側面を提示するものであった。

心内膜細胞由来の組織マクロファージは、常在型マクロファージとして成体心臓組織内に居続けるが、その役割は全くわかっていない。我々は、心内膜細胞系譜を持つ組織マクロファージのレポーターマウスおよび欠損マウスを用いて、局在と役割を解析した。その結果、心内膜由来マクロファージは血管や心臓弁に局在し、組織線維化を抑えている可能性を示唆するデータが得られた。

以上から本研究は、心臓が胎生期の局所造血の場となって組織マクロファージを局所に供給することで、心臓の形態形成および恒常性維持に寄与することを示した。

Y-4

CDK5 knockout ameliorates disruption of the Golgi apparatus and cardiac remodeling via the Golgi stress response

○ Yuki Ikeda, Shouji Matsushima, Toru Hashimoto, Kohtaro Abe

Department of Cardiovascular Medicine, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University

The Golgi apparatus is an organelle responsible for the transport, modification and packaging of proteins and lipids. So far, the role of the Golgi apparatus in cardiac remodeling has not been fully elucidated. We aimed to investigate the regulatory mechanism of the Golgi apparatus in cardiac remodeling using mouse heart failure models. The protein levels of p35 and phosphorylated GM130, the downstream of cyclin-dependent kinase 5 (CDK5) which is a regulator of morphology of the Golgi apparatus, were increased in several failing heart models. Consistently, the Golgi stress response, ER stress, oxidative stress, fibrosis, and apoptosis were increased in failing hearts. The increases in p35 and phosphorylated GM130 preceded ER stress, oxidative stress, and cell death in failing hearts. Administration of roscovitine, a selective CDK5 inhibitor, or cardiac-specific CDK5 knockout prevented fragmentation of the Golgi apparatus and ameliorated cardiac dilatation and dysfunction in failing hearts. They also reduced ER stress, and oxidative stress in failing hearts. In cultured cardiomyocytes, CDK5 knockout suppressed H₂O₂-induced the Golgi stress response, ER stress, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and cell death and attenuated fragmentation of the Golgi apparatus. TFE3 knockdown, a mediator of the Golgi stress response, mitigated ER stress and preserved mitochondrial function and cell viability in cardiomyocytes treated with H₂O₂. In conclusion, CDK5 axis plays a critical role in cardiac remodeling via the Golgi apparatus disruption and the Golgi stress response.

Y-5

TRPC6-mediated Zinc influx alleviates sympathetic overactivity-induced heart failure in mice

OXinya Mi ¹⁾、Chenlin Su ¹⁾、Tomoya Ito ¹⁾、
Yuri Kato ¹⁾、Akiyuki Nishimura ^{2,3,4)}、Ryu Nagata ⁵⁾、
Yasuo Mori ⁶⁾、Takaaki Akaike ⁷⁾、
Motohiro Nishida ^{1,2,3,4)}

¹⁾ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University

²⁾ National Institute for Physiological Science (NIPS, National Institutes of Natural Sciences (NINS))

³⁾ Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS), NINS

⁴⁾ SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies)

⁵⁾ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University

⁶⁾ Graduate School of Engineering, Kyoto University

⁷⁾ Department of Environmental Medicine and Molecular Toxicology, Tohoku University, Graduate School of Medicine

A growing body of evidence suggests that transient receptor potential canonical (TRPC) 3 and 6 channels are involved in developing pathological remodeling of the heart. However, we found that activation of TRPC6 channel enhances β adrenoceptor (β AR)-stimulated myocardial positive inotropy and prevents chronic heart failure in mice by enhancing Zn^{2+} dynamics. This study aims to investigate whether TRPC6-mediated Zn^{2+} influx suppresses sympathetic overactivity-induced chronic heart failure in mice. Chronic stimulation of β AR with intraperitoneal (i.p.) administration isoproterenol (ISO; 30 mg/kg/day) for 4 weeks caused myocardial dysfunction in WT mice and Zn^{2+} permeation-dead (PD) TRPC6 mutant-expressing mice. Treatment with 2-[4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazin-1-yl]-N-(2-ethoxyphenyl) acetamide (PPZ2), a TRPC3/6/7 channel activator, improved ISO-induced heart failure in WT mice but failed in TRPC6 (PD) mice. Based on the comparison of amino acid sequences among TRPC3, TRPC7 and TRPC6 pore regions, we selected TRPC6-specific amino acid sequences and examined their relationship with Zn^{2+} permeability. Using electrophysiological analysis, we identified a Zn^{2+} permeation dead TRPC6 (PD) mutant. The TRPC6 (PD) mutant could permeate Na^+ , Ca^{2+} and K^+ as much as wild type (WT) TRPC6 but failed to permeate Zn^{2+} after stimulation with PPZ2. Zinpyr-1 imaging revealed that PPZ2 increased the intracellular Zn^{2+} pool in ISO-treated WT hearts, while this increase was not observed in ISO-treated TRPC6 (PD) hearts. PPZ2 also improved ISO-induced impairment of L-type Ca^{2+} channel current and APD90 in WT mice but failed in TRPC6 (PD) mice. Furthermore, the live staining of heart tissue using SSip-1 DA (supersulfide) and SF7-AM (hydrogen sulfide) revealed that PPZ2 attenuated ISO-induced supersulfide intensity as well as the QS-10 (supersulfide) staining of neonatal rat cardiomyocytes suggesting PPZ2-induced Zn^{2+} influx through TRPC6 channel play a role in supersulfide catabolism. These results strongly suggest Zn^{2+} influx by pharmacological activation of TRPC6 channels improves heart failure associated with supersulfides.

Y-6

G 蛋白シグナル調節因子 RGS3 による扁平上皮癌の増殖・転移の調節機構の検討

おおかから かずま
○大河原 一真¹⁾、山本 彩葉¹⁾、山口 智和¹⁾、網代 将彦²⁾、
吉見 昭秀²⁾、久場 敬司¹⁾

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院薬理学分野

²⁾ 国立がんセンター研究所がん RNA 研究分野

RGS ファミリー分子は G 蛋白シグナルの調節を介して循環機能の制御に寄与することがよく知られている。最近、RGS 蛋白が腫瘍細胞の制御に関与することが報告され、新たながん治療の標的として注目されている。扁平上皮癌はリンパ節や遠隔臓器への転移が予後に大きく影響する。上皮間葉転換(EMT)は重要な転移促進機構として知られる一方で、近年では間葉上皮転換(MET)への可塑性が転移の成立において重要とされているものの不明な点が多い。私達はマウスの口腔扁平上皮癌細胞 NR-S1M の低転移株と高転移株の RNA-seq の比較において、細胞遊走に関わる遺伝子群で大きなスプライシング変化を見出し、中でも長さの異なる 2 種類の RGS3 variant の発現パターンに最も大きな違いが見られた。CRISPR ゲノム編集により Rgs3 欠損(KO)細胞を作製したところ、細胞の形態が紡錘状に変化し、間葉系細胞マーカーの上昇を認めた。また、Boyden chamber 法で細胞の遊走能を検討したところ、Rgs3 KO 細胞の遊走能が亢進したことから、Rgs3 は EMT の抑制因子であると考えられた。Rgs3 KO 細胞のマウスの皮下移植実験では、間葉系形態をとっており in vitro では高い遊走能が見られた細胞にも関わらず、コントロール細胞に比較してリンパ節・肺への転移が有意に抑制された。したがって、RGS3 は MET への可塑性の維持においても重要であり、扁平上皮癌細胞の増殖・転移を促進することが示唆された。メカニズムとして、RGS3 が特定の GPCR/Gα シグナル経路の調節を行う事や isoform の発現パターンの違いによる G 蛋白シグナル活性の変化により EMT/MET の可塑性を制御している事が考えられ解明を進めている。

Y-7

CCR4-NOT による脱アデニル化を介した急性肺傷害抑制作用の解析

やまぐち ともかず
○山口 智和¹⁾、小澤 諒^{1,2)}、湊 隆文¹⁾、星崎 みどり³⁾、
福田 雅幸²⁾、今井 由美子⁴⁾、久場 敬司¹⁾

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院薬理学分野

²⁾ 秋田大学大学院医学研究科歯科口腔外科

³⁾ 秋田大学大学院医学研究科分子機能学代謝機能学講座

⁴⁾ 野崎徳洲会病院メディカル感染システム研究部

急性肺傷害(ALI)は肺の急性炎症により重篤な呼吸不全を生じた病態である。炎症細胞の浸潤と滲出液で満たされ肺浮腫を生じた終末像へと至る分子機序には不明な点が多い。CCR4-NOT タンパク質複合体は、poly(A)鎖の消化(脱アデニル化)を介した mRNA 分解、及び転写や翻訳制御を介して広範な遺伝子発現調節に関与するが、ALI の病態機序における関与は不明であった。本研究では、複合体安定化因子 CNOT3 のヘテロ遺伝子欠損マウス (Cnot3 Hetz マウス)を用い、塩酸吸入誘導性 ALI(誤嚥性肺炎モデルマウス)の病態評価を行った。Cnot3 Hetz マウスでは野生型マウスに比べ、塩酸吸引後の肺水腫の増悪と *Il1b*, *Nos2* mRNA の発現増加を伴う重篤な肺傷害を認めた。CNOT3 タンパク質の発現は肺の間質部分に顕著であり、線維芽細胞において炎症制御に働いている可能性が考えられたことから、Cnot3 Hetz マウス胎仔よりマウス線維芽細胞 (MEF) を単離し、詳細な分子機能解析を行った。LPS 刺激による炎症反応下において Cnot3 Hetz MEF では脱アデニル化の不全により *Spil* (PU.1), *Il1b*, *Nos2* mRNA が安定化し、PU.1 の発現増加によって *Il1b* の転写発現がさらに促進していることが明らかとなった。以上の結果から、CCR4-NOT 複合体による脱アデニル化を介した炎症 mRNA の発現調節は急性肺傷害の重症化阻止に重要な役割を果たしていると考えられる。実際に、PU.1 阻害剤 (DB1976)の投与が急性肺傷害に対して重症化抑制効果を示す結果を得つつあり、今後 ARDS/ALI 重症化を予防する治療法の開発に CNOT3 の機能調節薬及び PU.1 阻害剤が応用できると考えている。

Y-8

皮下脂肪由来間質細胞の拍動心筋細胞分化のメカニズムの探索

○新庄 祐介¹、高島 伸一郎¹、薄井 莊一郎¹、山口 鋼正¹、橋向 大輝¹、竹田 悠亮¹、五天 千明¹、井上 己音¹、坂田 憲治¹、高村 雅之¹

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科循環器内科

【背景】心不全の最終治療は心移植であるがドナー不足が深刻である。新たな補完治療候補として心筋再生治療がある。主要な細胞ソースである iPS 細胞から誘導した心筋細胞移植は臨床応用に際し課題もあるため、非 iPS 細胞の心筋細胞分化誘導研究も必要である。皮下脂肪由来間質細胞 (adipose SVF) は間葉系幹細胞を含むが、adipose SVF による治療効果は主にパラクリン効果であり、adipose SVF の心筋細胞への分化誘導は困難とされてきた。我々はマウスの adipose SVF が初代培養において、外的に遺伝子導入をすることなく一部の細胞が拍動心筋様細胞 (beating CM) へ再現性をもって分化する実験条件を見出し、転写因子 Mef2c が関与することを報告した。しかし adipose SVF から beating CM が分化するメカニズムの詳細は不明である。【方法】成体マウス (8 週齢) の鼠径部から採取した adipose SVF を beating CM が出現する条件で培養し、初代培養の day 0 から day 28 の計 6 ポイントにおいて RNA を抽出し、RNA sequencing を用いて初代培養における経時的な遺伝子発現変化を網羅的に解析した ($n = 3$)。定量 PCR にて心筋分化 (Tnnt2) を評価した。【結果】心筋サルコメア関連遺伝子の発現は day 3 から増加し始めた。Beating CM が出現する day 7 と day 14 の間で 794 遺伝子の発現パターンが転換した (2-fold, $P < 0.05$)。749 遺伝子の経時的網羅的遺伝子発現の群比較解析および Gene Ontology 解析の結果、day 7 から day 14 で増加に転じた遺伝子として KLF4 関連遺伝子が、減少に転じた遺伝子として O-GlcNAc 転移酵素およびヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) 関連遺伝子がそれぞれ抽出された。HDAC 阻害剤の投与により adipose SVF の beating CM への分化が増加した (5-fold vs. control)。レンチウイルスによる Mef2c 導入により beating CM への分化が増加した。HDAC 阻害剤は Mef2c 導入による beating CM 分化の増加を相乗的に促進した (29-fold vs. control)。【結論】adipose SVF の beating CM 分化には初代培養中のエピジェネティック修飾の変化が関与すると考えられた。遺伝子発現を修飾した adipose SVF は、従来の naïve adipose SVF とは異なり、直接心筋分化が見込める新しい細胞治療ソースとなる可能性がある。

Y-9

心筋組織における DNA 損傷は原疾患によらず心不全の治療反応及び予後を予測する

○戴 哲皓¹⁾、候 聡志²⁾、野村 征太郎²⁾、井上 峻輔²⁾、藤田 寛奈¹⁾、尾上 健児³⁾、斎藤 能彦³⁾、武田 憲彦¹⁾、小室 一成^{2,4)}

¹⁾ 東京大学大学院医学系研究科循環器内科

²⁾ 東京大学大学院医学系研究科先端循環器医科学講座

³⁾ 奈良県立医科大学循環器内科

⁴⁾ 国際医療福祉大学

【背景・目的】近年、心不全の疾患病態に DNA 損傷が関与することが明らかになってきた。本研究では、多様な原疾患による左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) の治療反応及び予後を、心筋組織の DNA 損傷を評価することで予測可能か検証する。さらに、拡張型心筋症 (DCM) において、DNA 損傷と遺伝子型との関連を調査する。

【方法】HFrEF の診断で心内膜心筋生検を受けた患者を対象とした。心筋生検のホルマリン固定パラフィン包埋検体を用いて DNA 損傷マーカーである γ -H2A.X に対する免疫蛍光染色を行い、 γ -H2A.X 陽性核の割合 (% γ -H2A.X) を評価した。主要アウトカムは 1 年後までの左室リバースリモデリング (LVRR) であり、心血管死亡・心臓移植・補助人工心臓装着の複合事象も評価した。さらに、89 名の DCM 患者において、全エクソームシーケンス解析し、心筋症関連遺伝子の病的バリエントを同定した。

【結果】対象者 175 名のうち、1 年後 LVRR 達成者 (96 名) は未達成者 (69 名) より % γ -H2A.X が低かった。% γ -H2A.X は LVRR に対する高い予測能を示し (ROC 曲線下面積 0.855)、複合事象の独立した予測因子でもあった [10% 増加ごとのハザード比 1.48 (95% 信頼区間 1.27–1.72, $P < 0.001$)]。原疾患別で見た場合、LVRR 達成率は % γ -H2A.X と強い負の相関を呈した。また、89 名 DCM 患者のうち、11 人がサルコメア関連遺伝子 (*TTN* など) に病的バリエントを、21 人が非サルコメア関連遺伝子 (*LMNA* など) に病的バリエントを有し、前者は後者より % γ -H2A.X が低く [7.0 (4.3–12.4)% vs. 21.2 (10.7–29.0)%, $P = 0.002$]、LVRR 達成率が高かった (81.8% vs. 23.8%, $P = 0.003$)。

【結論】DNA 損傷は原疾患によらず HFrEF に共通して起きる現象である。さらに DCM の場合、心筋 DNA 損傷は遺伝子型とも相関する。心筋 DNA 損傷を評価することにより HFrEF 患者の治療反応及び予後を予測でき、心不全の精密医療に貢献できる。

Y-10

肺動脈絞扼術による肺循環左室心筋トレーニングの病理学的検討

とば しゅうへい
○鳥羽 修平^{1,2)}、Stephen P Sanders^{2,3)}、
Kimberlee Gauveau⁴⁾、John E. Mayer Jr.^{5,6)}、
Chrystalle Katte Carreon^{2,7)}

- ¹⁾ 三重大学大学院医学系研究科胸部心臓血管外科
²⁾ The Cardiac Registry, Department of Cardiology, Pathology, and Cardiac Surgery, Boston Children's Hospital
³⁾ Department of Pediatrics, Harvard Medical School
⁴⁾ Department of Biostatistics, Harvard School of Public Health
⁵⁾ Department of Cardiac Surgery, Boston Children's Hospital
⁶⁾ Department of Surgery, Harvard Medical School
⁷⁾ Department of Pathology, Harvard Medical School

【緒言】修正大血管転位などの左室が肺循環を、右室が体循環を担う先天性心疾患では長期的な右心不全が問題となる。これを防ぐため、外科的介入（肺動脈絞扼術）により左室後負荷を増大させて左室心筋をトレーニングした上で、血流転換術により左室を体循環に接続する方法がとられるが、十分な左室壁肥厚が得られた後でも術後左心不全が問題となることがある。本研究はその病態解明を目的とし、肺動脈絞扼術後の肺循環左室心筋における病理学的所見を検討した。

【方法】ボストン小児病院 The Cardiac Registry に保管されている剖検心標本から、次の4群を抽出した。(1) 肺循環左室であり肺動脈絞扼術を施行されたもの4例、(2) 同年代の正常心8例、(3) 肺循環左室であり肺動脈絞扼術を施行されていないもの4例、(4) 肺循環左室だが先天的に左室後負荷が増大していたもの4例。左室前壁および後壁の組織切片を作成し、左室心筋の毛細血管密度、心筋線維径、および線維化面積を計測し、一般化推定方程式モデルを用いて比較検討した。

【結果】肺動脈絞扼術を施行された左室心筋は、正常心筋と比較し、有意に毛細血管密度が低く ($3149 \pm 863/\mu\text{m}^2$ vs $3978 \pm 1206/\mu\text{m}^2$ (mean $\pm$ SD, $P = .039$)、心筋線維径が大きかった ($16.2 \pm 4.0 \mu\text{m}$ vs $11.7 \pm 2.4 \mu\text{m}$, $P < .001$)。一方、先天的に後負荷が増大していた群では正常心筋よりも有意に毛細血管密度が高く ($4903 \pm 900/\mu\text{m}^2$, $P = .010$)、心筋線維径は正常心筋と同等であった ($11.7 \pm 3.5 \mu\text{m}$, $P = .46$)。線維化面積は群間に有意な差を認めなかった。

【結論】小児期の外科的介入による左室後負荷増大の結果として肺循環左室において生じる左室心筋肥大は、毛細血管密度の低下を伴う心筋線維の肥大を特徴とし、これが血流転換術後の左心不全の一因と考えられた。

Y-11

特発性血栓症の適切な診断治療確立に向けた遺伝子変異同定および臨床像との関連解析

はやし ひろや
○林 浩也¹⁾、辻 明宏¹⁾、根木 玲子²⁾、小亀 浩市³⁾、
宮田 敏行⁴⁾、大郷 剛¹⁾

- ¹⁾ 国立循環器病研究センター心臓血管内科部門肺循環科
²⁾ 国立循環器病研究センターゲノム医療支援部遺伝相談室、産婦人科部
³⁾ 国立循環器病研究センター分子病態部
⁴⁾ 国立循環器病研究センター脳血管内科

【背景】特発性血栓症は、静脈血栓症 (VTE) の中でも、明らかな誘因がなく発症することが多く、家系内で多発する、若年性に発症する、再発が繰り返される、稀な部位に血栓が発生するという特徴を持っている。特発性血栓症の診断には時間を要し、治療抵抗性を示すことが多い。すでに「指定難病 327: 特発性血栓症 (遺伝性血栓性素因によるものに限る。)」に指定されているアンチトロンビン (AT)、プロテイン C (PC)、プロテイン S (PS) の凝固制御因子の各欠乏症に加え、最近ではアンチトロンビン抵抗性 (ATR) などの凝固因子の機能亢進異常が報告されている。しかしながら、特発性血栓症患者の特徴を有する患者の各病的変異とその臨床的背景に関する詳細な検証は行われていない。

【目的】本研究は特発性血栓症の特徴を有する患者においてゲノム情報を用いて病的変異の同定とその臨床像との関連について解析することを目的とした。

【方法】当センターにおいて2012年～2023年の期間にVTEにて加療した患者のうち、特発性血栓症の特徴を有する患者のうちバイオバンク登録に同意された患者を対象とした。対象患者のバイオバンク検体を用いて、遺伝子パネルを用いて候補遺伝子の遺伝子解析を行った。遺伝子解析の結果と臨床情報を突合し、特発性血栓症患者の臨床的特徴の解明を行った。

【結果】70例に遺伝子解析を施行した。AT、PC、PSの病的変異は併せて29例 (41.4%) に、ATRの病的変異は3例 (4.3%) に同定された。これらの病的変異群の平均年齢は 39.4 ± 23.7 歳であり、女性が62.5%であった。発症契機は不明が65.6%で最多であり、家族歴を37.5%で認め、稀な部位での血栓症は9.4%であった。また病的変異が同定されなかった38例のうち、18例は临床上AT欠乏、PC欠乏、PS欠乏のいずれかが疑われる症例であった。

【結語】リアルワールドにおける特発性血栓症の遺伝子変異の実態を評価し得た。現状の遺伝子解析の方法では、同定困難な構造異常が見逃されている可能性も示唆され、今後の課題と考えられた。

P-1

高血圧治療薬シルニジピンはミトコンドリア品質維持を介して糖代謝を改善する

〇加藤 百合¹⁾、有吉 航平¹⁾、島内 司^{1,2)}、西村 明幸²⁾、
Mi Xinya¹⁾、川西 英治¹⁾、王子田 彰夫¹⁾、西田 基宏^{1,2)}

¹⁾九州大学大学院薬学研究院

²⁾生理学研究所心循環シグナル

ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返すことで、正常な機能を維持している。このバランスが破綻することで糖尿病、心不全をはじめとした様々な疾患を引き起こす。糖尿病においてミトコンドリア異常が報告されており、ミトコンドリアの機能と糖代謝は密接に関与していることが知られている。当研究室ではミトコンドリア分裂に関与するダイナミン関連タンパク質 Drp1 とアクチン結合タンパク質である Filamin が複合体を形成することで、ミトコンドリアの過剰分裂が促進することを明らかにした。さらに、高血圧治療薬シルニジピンが Drp1-Filamin 複合体形成を阻害することでミトコンドリア過剰分裂を抑制し、心不全を改善することを報告した。本研究では、シルニジピンが高血糖モデルマウスにおいても治療効果を示すか検証した。ストレプトゾシン投与による高血糖モデルマウスにシルニジピンを投与した結果、血糖値が有意に低下した。また、肝臓や筋組織において見られたミトコンドリア形態異常をシルニジピンは抑制した。シルニジピンは電位依存性 Ca^{2+} チャネル阻害剤であるため、インスリン放出への影響を考慮し、新たに Ca^{2+} チャネル阻害能をもたず、ミトコンドリア過剰分裂阻害作用を持つシルニジピン誘導体 (1,4-DHP) をスクリーニングによって見いだした。高脂肪食を摂取した ob/ob マウスに 1,4-DHP を投与すると血糖値が改善した。このことから、シルニジピンやその誘導体は Drp1-filamin タンパク質複合体形成を阻害しミトコンドリア品質異常を抑制することで糖代謝を改善させる可能性を示した。

P-2

平滑筋細胞遊走および血管新生に対するミトコンドリア NCLX 阻害の影響

〇前田 結菜¹⁾、根本 隆行²⁾、喜多 知²⁾、篠田 康晴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

$\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交換体 (NCX) は、イオン濃度勾配と膜電位に依存して Na^{+} と Ca^{2+} を交換輸送する細胞膜トランスポーターである。これまでに私たちは、低酸素誘発性肺高血圧マウスの右室収縮期圧上昇や右室肥大がミトコンドリア $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ 交換輸送体 (NCLX) 阻害薬 CGP-37157 や NCLX 遺伝子欠損マウスで抑制されることから、NCLX が肺高血圧症の発症に関与することを示してきた。肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、さまざまな原因により肺動脈圧が持続的に上昇して右心不全に至る難治性の疾患であり、治療薬として PGI_2 製剤やエンドセリン受容体拮抗薬などの血管拡張薬が用いられているが、さらなる予後の改善には血管リモデリングを標的とした治療薬の開発が望まれている。そこで今回、ミトコンドリアからの Ca^{2+} 排出を担う NCLX が肺動脈のリモデリングに関与する可能性について、阻害薬および遺伝子改変マウスを用いて検討した。方法として、マウスより肺動脈を摘出し、酵素処理によって肺動脈初代培養細胞 (PASMC) を調製した。細胞遊走・増殖能は、PASMC を用いたスクラッチアッセイによって評価した。マウス PASMC を低酸素 (2% O_2) 下で培養すると、通常酸素下に比べて細胞遊走・増殖が促進され、この促進作用は CGP-37157 (30 μM) 処置および NCLX 遺伝子欠損によって抑制された。さらに、*in vitro* 血管新生実験を行い、低酸素下での肺動脈からの血管新生に対して、CGP-37157 および NCLX 遺伝子欠損が抑制効果を示す結果を得た。以上の結果より、NCLX が低酸素下での血管平滑筋リモデリングや血管新生に対して促進的に関与することが示された。NCLX 阻害薬処置は、肺高血圧症治療の新たなアプローチとなる可能性が期待できる。

P-3

ACTH 誘発高血圧および血圧日内変動における NCX の役割について

○^{ささき けんた}笹木 健太¹⁾、根本 隆行²⁾、喜多 知²⁾、篠田 康晴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

Na⁺/Ca²⁺交換体 (NCX) は、イオン濃度勾配と膜電位に依存して Na⁺と Ca²⁺を交換輸送する細胞膜トランスポーターである。これまでに、NCX 遺伝子改変マウスおよび特異的 NCX 阻害薬およびを用いた研究から、動脈平滑筋に発現する NCX1 (Ca²⁺流入モード) が食塩感受性高血圧の発症に重要な役割を果たすことを報告している (Nat Med, 2004)。今回、NCX の血圧調節における重要性をさらに追究する目的で、ACTH 誘発性高血圧および血圧日内変動における NCX の役割について検討を加えた。マウスに ACTH (740μg/kg/day) を 6 日間持続注入すると、野生型マウスでは血圧が経時的に上昇したが、NCX1 ヘテロ欠損マウスではその血圧上昇が軽度であった。逆に、血管平滑筋特異的 NCX1 高発現マウスではその血圧上昇が増強された。NCX 阻害薬は ACTH 誘発高血圧に対して顕著な降圧作用を示した。一方、NCX2 ヘテロ欠損マウスでは野生型マウスとほぼ同等の ACTH 誘発高血圧が観察された。さらに、テレメトリー法により明暗条件下・恒常暗条件下で NCX 遺伝子改変マウスの血圧日内変動 (概日リズム) を解析したところ、NCX1 ヘテロ欠損マウスおよび NCX2 ヘテロ欠損マウスは、正常な血圧日内変動が観察された。一方、NCX3 ホモ欠損マウスでは、暗条件下 (活動期) での血圧上昇が野生型マウスに比べて抑制されており、また、恒常暗条件下での活動期の開始が少し早まる傾向が観察され、血圧日内変動の異常が認められた。以上の結果より、血管平滑筋 NCX1 は ACTH 誘発高血圧の発症に関与することが示唆された。また、脳 (体内時計中枢の視交叉上核) の NCX3 は、血圧の日内変動制御において重要な役割を果たしていると考えられた。

P-4

選択的 EP4 刺激は肺動脈性肺高血圧症モデルラットにおいて肺動脈平滑筋細胞の異常増殖を抑制して肺高血圧を改善する

○^{きむろ けいじ}木室 圭司、吉田 賢明、今林 都咲、和泉 遼、
細川 和也、阿部 弘太郎

九州大学大学院医学研究院

背景：肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は肺血管抵抗の上昇から右心不全を来す予後不良疾患であり、低酸素などによる細胞外シグナル制御キナーゼ (Erk1/2) の活性化や肺血管周囲マクロファージ (MΦ) の炎症による平滑筋細胞異常増殖が成因の一つとされる。プロスタグランジン E 受容体 4 (EP4) は G 蛋白質共役型受容体であり、cAMP を介した血管平滑筋の弛緩効果や Erk1/2 抑制による細胞増殖抑制効果の他、炎症性疾患における抗炎症効果も示されているが、PAH に対する効果は明らかでない。

仮説：経口選択的 EP4 刺激薬 (KAG-308) は PAH において肺血管弛緩や平滑筋細胞増殖抑制により肺血管リモデリングを抑制し、肺高血圧症 (PH) を改善する。

方法と結果：健常およびモノクロタリン誘発 PAH モデル (MCT) ラットの肺における免疫染色では、EP4 は主に血管平滑筋細胞や血管周囲 MΦ に発現した。PAH ヒト肺動脈平滑筋 (PASMC) 並びに MCT ラット (3 週) の肺胞 MΦ を KAG-308 100nM で処理すると、いずれも cAMP は上昇し、NFκB、Erk1/2、Ki67 を抑制した一方で、炎症性サイトカインである Il6 の mRNA 発現は有意に増加した。MCT ラット (2 週) に KAG-308 1mg/kg を経口単回投与すると有意に肺組織中の cAMP を増加させたが右室収縮期圧は変化しなかった。MCT ラットに KAG-308 を慢性経口投与 (1 mg/kg, 1 日 2 回, 0~21 日目) すると、プラセボ群と比較して右室収縮期圧 (53.1±9.3 vs 81.0±18.5 mmHg, p<0.01) および肺血管抵抗 (112.0±16.6 vs 161.4±37.0 mmHg/mL/min/g, p<0.05) を低下させた。肺組織において肺動脈中膜肥厚および肺血管周囲 MΦ の集積を抑制した。また肺組織の Erk1/2、NFκB 活性、Il6 (6.8±2.5 vs 62.3±32.7, p<0.05) もそれぞれ有意に抑制した。

結論：KAG-308 は PAH PASMC において増殖抑制効果を有し、慢性投与で MCT ラットの中膜肥厚および PH を改善した。単回投与では肺血管弛緩作用は得られなかった。KAG-308 は PASMC の Il6 を上昇させたが、MCT ラットに対する慢性投与では低下しており、PH 改善により結果的に Il6 を低下させたと考えられた。KAG-308 は PAH の新規治療薬となりうる。

P-5

骨格筋を介した HDL 模倣ペプチドによるマウス耐糖能の改善効果

こまつ ともひろ
○小松 知広^{1,2,3)}、松村 剛⁴⁾、阿部 智美³⁾、
中島 志穂子³⁾、岩本 隆宏¹⁾、上原 吉就^{2,3)}

¹⁾ 福岡大学医学部薬理学

²⁾ 福岡大学病院予防・抗加齢・再生医療センター

³⁾ 福岡大学スポーツ科学部

⁴⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部代謝内科学講座

目的：世界では糖尿病患者の死因の 3 分の 2 が、心血管疾患に起因すると報告されている。高比重リポ蛋白 (HDL) は、心血管疾患の原因となる動脈硬化に対し抑制する機能を有することが知られる。近年、ヒト臨床研究から低 HDL コレステロール (HDL-C) だと糖尿病を発症しやすく、一方 HDL-C 増加薬が糖尿病の新規発症を抑制する報告がなされ、HDL と動脈硬化を惹起する糖尿病との関係性が注目されている。我々が開発してきた HDL 模倣ペプチド (FAMP) は、これまでに抗動脈硬化作用や抗炎症作用を有することが報告されてきた。しかし、FAMP が耐糖能に及ぼす影響やそのメカニズムについて明らかになっていない。

材料と方法：野生型 C57BL6J マウス (8 週齢) に高脂肪食 (FAT32、日本クレア) を給餌開始するとともに、高脂肪食摂取下でコントロール (PBS 投与) 群と FAMP 群の 2 群 (6 週間投与) に分け、高脂肪食負荷で惹起される耐糖能異常に対する FAMP の影響について検討した。

結果：高脂肪食負荷 (6 週間) により耐糖能異常を呈したコントロール群と比較して、FAMP 投与群ではブドウ糖負荷 (ipGTT) 試験で負荷後の血糖値改善を認め、またインスリン抵抗性 (ipITT) 試験でインスリン投与後の血糖値低下すなわちインスリン抵抗性の改善を認めた。血液中のインスリン濃度は、コントロール群に対し FAMP 群で低値を示したことから、インスリン産生能亢進ではなくインスリン抵抗性の改善を介した FAMP による耐糖能改善作用が示された。また、FAMP 投与群で、骨格筋組織における糖代謝シグナルが蛋白レベルで改善を認め、インスリン抵抗性改善効果を認めた。

考察：本結果から、HDL 模倣ペプチドの 1 つである FAMP は、血液中の HDL に作用し骨格筋組織におけるインスリン抵抗性を改善し耐糖能を向上させることが明らかになった。FAMP の機能として、抗動脈硬化作用や抗炎症作用のみならず骨格筋を介して糖尿病の改善作用も持ちあわせている可能性が示された。

P-6

TRPC5-Caveolin-1-eNOS シグナルタンパク質複合体が内皮細胞における Ca^{2+} と NO シグナル調節に果たす役割

さかぐち れいこ
○坂口 怜子^{1,2,3)}、高橋 重成²⁾、吉田 卓史⁴⁾、小川 臨²⁾、
植田 誓志史²⁾、浜野 智²⁾、山口 佳織⁵⁾、
澤村 晴志朗²⁾、山本 伸一郎⁴⁾、原 雄二⁶⁾、
川本 倫也²⁾、鈴木 椋介²⁾、中尾 章人²⁾、森 誠之¹⁾、
古川 哲史⁷⁾、清水 俊一⁴⁾、井上 隆司⁸⁾、森 泰生²⁾

- ¹⁾ 産業医科大学医学部
²⁾ 京都大学工学研究科
³⁾ 京都大学物質-細胞統合システム拠点
⁴⁾ 帝京平成大学薬学部
⁵⁾ 京都大学地球環境学学
⁶⁾ 静岡県立大学薬学部
⁷⁾ 東京科学大学
⁸⁾ 福岡大学医学部

細胞内シグナル分子である一酸化窒素(NO)とカルシウムイオン(Ca^{2+})は、密接に協同して血管拡張などの生理学的応答を引き起こす。しかし、NO と Ca^{2+} が協同するために必要な、シグナルタンパク質複合体のダイナミックな挙動は明らかにされていない。本研究では、血管内皮細胞における NO と Ca^{2+} シグナルの制御機構を明らかにすることを目的とし、生化学的・遺伝子工学的手法と蛍光イメージング法を用いて、血管内皮細胞で発現している Ca^{2+} チャネルと、その相互作用分子の探索を行った。

当研究室ではこれまでに、血管内皮細胞に発現する受容体作動性非選択的カチオンチャネルである Transient Receptor Potential Canonical (TRPC) 5 が NO で活性化されることを報告している。そこで、endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) 共存下で TRPC5 の機能を評価したところ、 Ca^{2+} 流入が亢進することと、両者が細胞内で共局在していることが分かった。さらに、eNOS の抑制分子として知られる caveolin-1 も TRPC5 と直接相互作用しており、eNOS は ATP 受容体刺激によって caveolin-1 から解離し、TRPC5 と直接相互作用することが明らかになった。TRPC5 の caveolin-1 結合部位に変異を入れると、 Ca^{2+} 流入と NO 産出の双方が低下した。これらの結果から、受容体刺激に伴って TRPC5 を介した Ca^{2+} 流入が起き、TRPC5 に caveolin-1 を介して結合していた eNOS がカルモジュリン依存的に caveolin-1 による阻害から解放され、近接した TRPC5 に eNOS が効率よく NO を受け渡してニトロシル化することで、さらに TRPC5 からの 2 次的な Ca^{2+} 流入を促すと考えられた。

これを検証するため、単離ラット動脈に受容体刺激を行ったところ、血管拡張が TRPC5 阻害剤によって抑制されることが確認できた。以上から、血管内皮細胞においては、NO/ Ca^{2+} シグナルを効率よく伝達するために、TRPC5-caveolin-1-eNOS シグナルタンパク質複合体のダイナミックなモデリングシステムが存在することが明らかになった。

P-7

TRPC6 チャネル変異体 M131T を安定発現したポドサイトの濾過障壁機能に 8Br-GMP が及ぼす効果

いちかわ じゅん
○市川 純¹⁾、中川 緑²⁾、井上 隆司²⁾

- ¹⁾ 佐野日本大学短期大学
²⁾ 福岡大学医学部生理学

家族性巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) は、ポドサイトの変性脱落を特徴とし、濾過機能障害および大量の蛋白尿と低アルブミン血症を伴う原発性ネフローゼ症候群である。FSGS の病因として、ポドサイトに発現する Ca 透過型カチオンチャネル TRPC6 チャネル及びそのアダプター分子群 (podocin, nephrin, CD2AP 等) の遺伝子変異が報告されている。中でも TRPC6 の M131T 変異は、早期発症型の FSGS を引き起こすことが知られている。

HEK 細胞を用いた強制発現系では、受容体刺激後に機械刺激を加えると TRPC6 を介した電流が増幅されることが報告されている。しかし、マウス由来の不活化ポドサイトに野生型 TRPC6 を安定発現した細胞株では、機械刺激の追加は、受容体刺激で活性化した電流や Ca^{2+} 流入を抑制した。またこの細胞をセルカルチャーインサート上に播種し行った FITC-アルブミン漏出実験では、受容体刺激と機械刺激が協働的にアルブミン漏出を抑制した。この漏出の抑制は TRPC6 特異的阻害薬 SAR7334 の前処置により消失した。

次に強制発現系で TRPC6 チャネル活性を抑制することが報告されている cGMP の効果について検討した。野生型 TRPC6 を安定発現したポドサイトを細胞膜透過性アナログ 8Br-cGMP で前処置すると、機械刺激による Ca^{2+} 流入およびアルブミン漏出の抑制が減弱した。漏出の抑制に対する 8Br-cGMP の拮抗作用は、M131T 変異を有する TRPC6 を安定発現したポドサイトでは増強し、同時に受容体刺激や機械刺激に対する Ca 応答にも変化が見られた。以上の結果から、cGMP の作用下では、受容体刺激や機械刺激で制御されているポドサイトの濾過障壁機能が低下すること、更にその傾向は TRPC6 の M131T 変異によってより顕著になることが考えられた。

P-8

高塩分・高脂肪負荷が Fabry 腎症へ与える影響

○三ツ石 祐太¹⁾、田口 顕正^{1,2)}、山下 裕也¹⁾、深水 圭¹⁾

¹⁾ 久留米大学医学部内科学講座腎臓内科部門

²⁾ 久留米大学医学部質量分析医学応用研究施設

[目的]

Fabry 病は α -ガラクトシダーゼ A (GLA) 欠損に起因する遺伝性疾患で、グロボトリアオシルセラミド(Gb3)蓄積を介して腎障害が惹起される。欧米と比較し日本人では末期腎不全進展率が高く、遺伝型の相違のほか、何らかの生活習慣因子が Fabry 腎症の進展を促進している可能性がある。もともと日本人は塩分摂取量が高いことにくわえ、近年食の欧米化が進んでいる。本研究では、高塩分・高脂肪負荷が Fabry 腎症へ与える影響について検証した。

[方法]

野生型および GLA ノックアウト(KO)マウスへ高塩分もしくは高脂肪負荷を行い、経時的な血圧変化や腎障害について解析した。さらに、GLAKO マウスより単離した近位尿管初代培養細胞を使用し、高塩分負荷にて惹起される細胞障害シグナルの検索を行った。

[結果]

高塩分および高脂肪負荷にて野生型同様、GLA KO マウスは収縮期血圧が上昇し、尿中アルブミン排泄が増加したものの、両群間で有意差は認めなかった。しかし、GLAKO マウスでは CCL2、7、8 などケモカインおよび CCR2 をはじめとするケモカイン受容体発現が増加し、腎線維化は増悪した。GLA KO 初代培養近位尿管に高塩分負荷しても Gb3 蓄積に変化はなかったが、ケモカイン-ケモカイン受容体発現が増加し、尿管障害は増悪した。

[結論]

高塩分や高脂肪負荷は Fabry 腎症の増悪因子であるとともに、GLA 欠損にて引き起こされる炎症が Gb3 とは独立した腎障害進展因子である可能性がある。

P-9

培養細胞発現系を用いた SLC41 ファミリーのイオン輸送特性解析

○喜多 知¹⁾、古谷 和春²⁾、根本 隆行¹⁾、十川 歩果²⁾、島崎 碧海²⁾、篠田 康晴¹⁾、喜多 紗斗美^{1,2)}、岩本 隆宏¹⁾

¹⁾ 福岡大学医学部薬理学

²⁾ 徳島文理大学薬学部薬理学

Mg²⁺は細胞内では K⁺に次いで多い金属陽イオンであり、タンパク質や核酸など様々な生体分子に結合し、その機能に関わっている。バクテリアの Mg²⁺輸送体 MgtE と遠縁の相同性を持つ SLC41 ファミリー (SLC41A1-A3) は、哺乳類における Mg²⁺輸送体候補の一つと考えられており、いくつかの研究グループにより SLC41 ファミリーの機能解析が行われているが、未だ統一した見解には至っていない (*J Pharmacol Sci.* 151:88-92, 2023)。そこで我々は、アフリカツメガエル卵母細胞発現系および HEK293 細胞発現系を用いて、マウス SLC41 ファミリーの電気生理学的特性 (イオン輸送能) を解析した。本研究では、主に免疫染色によって形質膜への発現が確認された SLC41A1 について解析した。

アフリカツメガエル卵母細胞に発現させた SLC41A1 では、コントロール細胞では観察されない膜電流 (SLC41A1 電流) が計測された。さらに、細胞外液の NaCl を NMDG-Cl に置換すると内向き電流が消失したことから、この条件で観察された膜電流は Na⁺流入によるものであると考えられた。また、細胞外に 0.5 mM 以上の Mg²⁺を加えたが、SLC41A1 電流は直ちに減少する結果となった (>80%減少)。細胞外に Ca²⁺を加えた場合でも、同じく SLC41A1 電流が減少した。加えて、HEK293 細胞に一過性発現させた SLC41A1 では、細胞内 Mg²⁺濃度に依存して内向き電流が増減し、細胞外 Na⁺非存在下ではこれらの電流はほぼ認められなかった。以上の結果から、SLC41A1 は生理的な条件下で Mg²⁺を細胞内に輸送している可能性は低い、Na⁺流入に共役して細胞内から Mg²⁺排出を行っている可能性が示唆された。

P-10

超硫黄分子産生酵素 CARS2 による心筋の 虚血ストレス抵抗性調節

にしだ もとひろ¹、**○西田 基宏**^{1,2,3,5)}、湯 肖康^{1,2,3)}、西村 明幸^{1,2,3)}、
下田 翔⁵⁾、守田 匡伸⁴⁾、赤池 孝章⁴⁾

¹⁾ 生理学研心循環シグナル研究部門

²⁾ 総合研究大学院大学生命科学研究科生理科学専攻

³⁾ 自然科学研究機構生命創成探究センター心循環ダイナミズム
創発研究グループ

⁴⁾ 東北大院医環境医学

⁵⁾ 九州大院薬生理学分野

虚血性心疾患（Ischemic Heart Disease, IHD）の治療標的としてミトコンドリア機能が長く注目されている。最近、ミトコンドリア機能維持に重要な分子として超硫黄分子が同定された。超硫黄分子は、システインパーサルフィド（CysSSH）など硫黄原子が複数連なった分子構造を含む、電子授受能の高い硫黄代謝物である。超硫黄分子はミトコンドリア電子伝達系で電子受容体として機能することも報告されている。心臓はミトコンドリアによるエネルギー代謝が活発な組織であることから、超硫黄分子は心臓の頑健性維持に重要な役割を果たすと予想される。そこで本研究では、マウス IHD モデルを用いて、超硫黄分子が IHD に与える影響について調べた。超硫黄分子の組織イメージング解析の結果、虚血再灌流（Ischemia-Reperfusion, IR）後の虚血心筋領域において超硫黄分子の減少が観察された。心臓の主たる CysSSH 合成酵素であるミトコンドリア局在型システイン tRNA 合成酵素（CARS2）に着目したところ、IR 後の心臓では CARS2 の mRNA 発現量が有意に減少していた。また、CARS2 ヘテロ欠損マウスでは、IR 後の心機能低下と、虚血心筋領域における超硫黄分子量の減少が野生型マウスのそれらと比較して有意に増悪していた。以上より、CARS2 の超硫黄分子生成活性が心筋の虚血ストレス耐性に重要であることが示唆された。心筋梗塞（MI）モデルマウスにおいても、Na₂S₄ 投与は MI 後の慢性心不全と心筋硫黄代謝を改善させた。さらに、CARS2 をノックダウンさせたラット新生児心筋細胞を低酸素（1% O₂）ストレスに 12 時間曝露すると、ミトコンドリア膜電位がコントロール心筋細胞のミトコンドリアと比べて有意に低下することが明らかとなった。以上の結果から、CARS2 による CysSSH の生成が、心筋ミトコンドリアの虚血ストレス障害を負に制御する可能性が示された。虚血心筋における超硫黄分子の生成・維持は新たな IHD 治療戦略となるかもしれない。

P-11

心肥大に伴う心臓のナトリウム・水分含量の変化

きただ けんと
○北田 研人¹⁾、船本 雅文²⁾、池田 康将²⁾、西山 成¹⁾

¹⁾ 香川大学医学部

²⁾ 徳島大学大学院医歯薬学研究部

病的な心肥大は、心不全や不整脈などの疾患のリスクとなることが知られている。しかしながら、心肥大に伴い心臓局所の電解質・水バランスがどのように変化するのか、その詳細は不明である。本研究では、交感神経β受容体刺激あるいは大動脈弓縮窄術（TAC）モデルの心臓ナトリウム・水分含量の変化を検討した。

雄性 C57BL/6N マウスに、非選択的β受容体刺激薬であるイソプロテレノール（ISO, 30 mg/kg/day, s.c.）を2週間投与し、心肥大を誘導した。また、雄性 C57BL/6J マウスにTACモデルを作製し、術後4週間後に心臓のナトリウム・水分含量を測定した。

ISOおよびTACの両モデルマウスにおいて、コントロールマウスと比較して、有意な心重量/脛骨長比の増加が認められた。両モデルマウスともに、コントロールマウスと比較して有意に心臓の水分含量が増加し、また、心重量/脛骨長比との間に有意な正の相関が認められた。これら心臓の水分含量の増加は、両モデルマウスとも心臓のナトリウム含量の増加と関連していた。

これらの実験結果より、病的な心肥大に伴い心臓局所においてナトリウムと水の貯留が生じていることが示唆された。心臓局所におけるナトリウム・水バランスの異常が、心不全や不整脈などの疾患と関連している可能性が考えられた。

P-12

HIF-1α-ChaC1 軸を介した腎障害・修復制御メカニズムの解明

ほんま たくじろう
○本間 拓二郎¹⁾、木平 孝高¹⁾、松永 慎司¹⁾、
藤村 よしの²⁾、佐藤 英治²⁾、富田 修平¹⁾

¹⁾ 大阪公立大学大学院医

²⁾ 福山大学薬

【目的】腎虚血再灌流障害（ischemia/reperfusion injury, IRI）は、移植腎における急性腎不全の主要な原因である。低酸素誘導因子である HIF-1α は、細胞が低酸素環境に適応する際に働く重要な転写因子であり、尿細管細胞における HIF-1α の発現は腎虚血時に増加し、IRI の緩和に寄与すると報告されている。しかし、IRI における HIF-1α の正確な役割については未だ十分に解明されていない。本研究では、HIF-1α ヘテロノックアウト（hKO）マウスを用いて、腎 IRI における HIF-1α の腎保護機構を解明することを目的とした。

【方法】野生型マウスおよび HIF-1α ヘテロノックアウト（hKO）マウスに腎 IRI を施し、その影響を詳細に比較した。

【結果】IRI 誘発後、hKO マウスは野生型（WT）マウスと比較して血中クレアチニンおよび BUN 値が上昇した。また、H&E および Masson's trichrome 染色により、hKO マウスの組織損傷が長期間持続することが確認された。さらに、腎修復マーカーである Ki67 および PAX2 は WT マウスで増加したが、hKO マウスではその増加が抑制された。細胞死は WT マウスでは IRI 初期に顕著であった一方、hKO マウスでは後期に進行した。グルタチオン代謝に関与する ChaC1 は、IRI 後の WT マウス尿細管細胞で発現が増加したが、hKO マウスでは増加が見られなかった。ChaC1 は WT マウスの TUNEL 陽性細胞で発現が確認され、IRI による細胞死に関与することが示唆された。さらに、フローサイトメトリー解析により、hKO マウスで浸潤マクロファージの数および食食能が低下していることが明らかになった。また、ヒト尿細管上皮細胞株（HK-2）における HIF-1α ノックダウンにより、低酸素/再酸素化処理後の ChaC1 発現が減少し、HIF-1α が ChaC1 発現を制御していることが示された。

【結論】本研究により、HIF-1α が制御する ChaC1 は、IRI 初期段階における細胞死の誘導を通じて尿細管修復において重要な役割を果たすことが示された。

P-13

腹膜透析における抗利尿ホルモンを介した 体液再貯留の機序解明

うえの ひろみち
○上野 啓通^{1,2)}、宮本 哲²⁾、古賀 純一郎²⁾、丸山 崇¹⁾、
片岡 雅晴¹⁾、上田 陽一¹⁾

¹⁾ 産業医科大学医学部第1生理学

²⁾ 産業医科大学医学部第2内科学

【目的】腹膜透析（peritoneal dialysis：PD）患者における体液再貯留は、QOL を低下させ、長期の PD 継続を妨げている。透析導入後の腎機能廃絶や腹膜劣化による体液除水能低下が、体液再貯留の主たる要因と考えられているが、それ以外の機序として今回抗利尿ホルモンであるバソプレッシン(AVP)に注目した。

【方法】①当院外来通院中の PD 患者と末期腎不全患者の血液検査を比較した。②当院外来通院中の PD 患者の血液尿所見、体液量を解析した。③AVP を蛍光蛋白で標識したトランスジェニックラットに対して、ブドウ糖含有透析液(G)、イコデキストリン含有透析液(I)、生理食塩水を投与し、比較検討した。

【結果】①PD 患者は末期腎不全患者と比較して血漿 AVP 濃度が高値であった。②AVP 濃度は血漿浸透圧、尿浸透圧と相関した③I 使用している患者で、実測浸透圧と計算浸透圧で差を認めた。④細胞外液が上昇あるいは不足の両方で AVP は高い傾向であった。⑤G および I 投与群で脳内 AVP 合成上昇と AVP ニューロンの興奮が示唆された。

【考察】AVP は腎集合管の水再吸収を促進し、体液の恒常性維持に関与する抗利尿ホルモンであり、PD 患者における AVP 上昇は体液貯留の誘因となりうる。AVP 受容体拮抗薬である tolvaptan は、体液貯留の治療薬として期待される。一方、細胞外液が相対的に不足している PD 患者でも恒常性維持のため AVP 濃度は上昇することがあり、盲目的な tolvaptan を投与はこの代償機構を破綻させるリスクがあると考えた。さらに AVP は高血圧や副腎皮質機能異常(例：耐糖能障害・腹膜炎)などそのほかの合併症とも関連している可能性があり、これは tolvaptan による治療効果は期待できないため、AVP を上昇させない生体適合性の高い腹膜透析液の選択・開発が望ましいと考える。

P-14

AM-RAMP3 系の欠損は、癌微小環境における腫瘍随伴マクロファージ(TAM)を減少させ、癌転移を抑制する

じ ゃ ん や ん
○Zhang Yan¹⁾、田中 愛^{1,2)}、桜井 敬之^{1,2)}、
神吉 昭子^{1,2)}、新藤 優佳¹⁾、松田 順繁¹⁾、
Guo Qianqian¹⁾、星山 健¹⁾、Li Peixuan¹⁾、
Li Jiake¹⁾、Duan Jun¹⁾、林 真倫那¹⁾、新藤 隆行^{1,2)}

¹⁾ 信州大学医学部循環病態学教室

²⁾ 信州大学先鋭領域融合研究群バイオメディカル研究所
ライフィノベーション部門

アドレノメデュリン(AM)は、多彩な生理活性を有するペプチドであり、その機能は、AM の受容体である CLR に結合する受容体活性調節タンパク RAMP によって制御されている。我々はこれまで、RAMP3 ノックアウト(RAMP3^{-/-})マウスにおいて、肺癌細胞の肝臓への転移が抑制されることを報告してきた。本研究では、癌細胞を取り巻く腫瘍微小環境に注目し、RAMP3 の病態生理学的意義を検討した。雌 RAMP3^{-/-}および RAMP3^{+/+}マウスに E0771 乳癌細胞を乳腺に移植し、2 週間後に原発巣を摘出した後、自然に肺転移させるモデルを用いて検討を行った。RAMP3^{-/-}マウスでは、RAMP3^{+/+}マウスと比較して、原発巣の増大および肺への転移が有意に抑制され、生存率も有意に改善していた。RAMP3^{-/-}マウスの原発巣では、汎白血球マーカーである CD45 陽性細胞が有意に増加し、特に CD8 陽性の細胞傷害性 T 細胞が増加している一方で、M2 マクロファージのマーカーである CD206 陽性細胞は有意に減少していた。さらに転移巣においても CD206 陽性細胞が有意に減少していた。

腫瘍微小環境に存在する腫瘍随伴マクロファージ(TAM)は、M2 マクロファージ様の性質を示すと共に PD-L1 を発現し、T 細胞表面の PD-1 受容体と結合することで T 細胞の活性を抑制し、腫瘍免疫を抑制することが報告されている。そこで次にマクロファージに注目して検討を進めた。マウスから腹腔マクロファージを採取し、IL-4 によって M2 マクロファージへの分化を誘導したところ、RAMP3^{-/-}マウスでは、RAMP3^{+/+}マウスと比較して、M2 マクロファージマーカーである Arg-1 や Fizz1 の発現が有意に低下していた。

以上の結果から、RAMP3 は M2 マクロファージの分化を促進する一方で、RAMP3^{-/-}マウスでは、腫瘍微小環境における TAM の分化が抑制されることで、細胞傷害性 T 細胞が活性化され、癌細胞の増殖と転移が抑制されたと考えられた。RAMP3 は腫瘍微小環境における TAM の制御因子として、新たな治療標的となることが期待される。

P-15

腹膜中皮細胞に対する抗炎症性サイトカインの影響の検証

いとう ともや
○伊藤 智哉^{1,2)}、西田 基宏^{1,3)}

¹⁾ 九州大学大学院薬学研究院生理学分野

²⁾ ロンドン大学クイーンメアリー校ウィリアムハーヴェイ研究所

³⁾ 自然科学研究機構生理学研究所心循環シグナル研究部門

中皮細胞は、胸膜や心膜、腹膜などの体腔表面に存在する上皮細胞で、体腔液の調整や組織表面を保護する役割を担っている。一方で、炎症環境下や組織傷害後では、バリア機能の破壊と間葉表現型の獲得を特徴とする中皮間葉移行を起こし、傷害を受けた組織の修復やリモデリングに寄与する。中皮間葉移行は術後癒着などの慢性腹膜疾患にも関与することから、治療標的として研究されている。本研究では、ある抗炎症性サイトカインが培養条件下の自発的な中皮間葉移行を阻害することを発見した。バルク RNA シーケンス解析の結果、マウス腹膜から単離した中皮細胞は抗炎症性サイトカインの添加によって、長期間に渡り中皮細胞特有の遺伝子発現を維持することが明らかとなった。また、腹膜に傷害を与えたマウスに抗炎症性サイトカイン条件下で培養した中皮細胞を移植することで、腹膜表面の修復を促進し術後癒着の形成を抑制することを見出した。本研究は、中皮間葉移行における抗炎症性サイトカインの役割について明らかにすると共に、術後癒着形成に対する中皮細胞移植治療への応用の可能性を示すものである。

P-16

血管石灰化に対する硝酸ナトリウムの効果

たわ まさし
○田和 正志、中川 恵輔、大喜多 守

大阪医科薬科大学薬学部病態分子薬理学研究室

[背景] 血管石灰化は心血管イベントの独立した危険因子であり、その予防・管理は重要な課題である。しかし、血管石灰化の有効な治療薬は存在せず、開発が急務となっている。本研究では、硝酸ナトリウム (NaNO_3) の血管石灰化に対する治療効果について検討した。

[方法] 8 週齢の雄性 SD ラットにコレカルシフェロール (200,000 IU/kg) を単回皮下投与し、その 1 日後（長期間介入）あるいは 7 日後（短期間介入）から水道水 (VD 群)、低濃度の硝酸ナトリウム溶解水 (3 mM ; LN 群)、高濃度の硝酸ナトリウム溶解水 (10 mM ; HN 群) を自由飲水させた。また、リン酸緩衝生理食塩水を皮下投与し、水道水を飲水させたラットをコントロール (C 群) とした。コレカルシフェロールあるいはリン酸緩衝生理食塩水の投与 14 日後に採血を行い、その後、腹部大動脈を摘出した。

[結果] 短期間および長期間介入のいずれにおいても、C 群と VD 群間の血漿中 NO_3 濃度に差はなく、VD 群と比較して、LN 群では NO_3 濃度の増加傾向が、HN 群では有意な増加が認められた。腹部大動脈の von Kossa 染色陽性面積は C 群と比較して VD 群で増加し、短期間介入の LN 群および HN 群においても VD 群と同程度の増加が生じていた。また、von Kossa 染色の結果と同様に、腹部大動脈の Ca^{2+} 含量は VD 群で増加し、短期間介入の LN 群や HN 群は VD 群との間に Ca^{2+} 含量の差を認めなかった。一方、長期間介入では、von Kossa 染色陽性面積は LN 群において減少する傾向に、HN 群においては有意に減少した。加えて、LN 群の Ca^{2+} 含量は VD 群より有意に低く、HN 群の Ca^{2+} 含量は有意ではないものの低値傾向を示した。

[考察] 硝酸ナトリウムは血管石灰化の抑制に有用である可能性が示された。ただし、血管石灰化がある程度以上に進行していた場合にはその治療効果が期待できず、石灰化の退縮効果は有していないのかもしれない。また、至適な投与量については更なる検討の余地があると言える。

P-17

ドキシソルビシン心臓障害モデルにおける AM-RAMP2 系および AM-RAMP3 系の病態生理学的意義

ぐ お ちえんちえん
○Guo QianQian¹⁾、桜井 敬之^{1,2)}、田中 愛^{1,2)}、
神吉 昭子^{1,2)}、新藤 優佳¹⁾、松田 順繁¹⁾、
Zhang Yan¹⁾、Li Peixuan¹⁾、星山 健¹⁾、Li JiaKe¹⁾、
Duan Jun¹⁾、林 真倫那¹⁾、新藤 隆行^{1,2)}

¹⁾ 信州大学循環病態学教室

²⁾ 信州大学先鋭融合研究群バイオメディカル研究所
ライフイノベーション部門

アドレノメデュリン(AM)は多彩な生理活性を有するペプチドであるが、その機能は、AM の受容体である CLR に結合する受容体活性調節タンパクのうち、主に RAMP2 および RAMP3 によって制御されている。我々はこれまで、RAMP2 および RAMP3 ノックアウトマウスを用いた検討から、AM-RAMP2 系が心筋細胞のミトコンドリア機能維持に必須であり、AM-RAMP3 系がリンパ管の恒常を制御していることを報告してきた。本研究では、ドキシソルビシン(DOX)による心臓障害モデルを用いて、AM-RAMP2 系および AM-RAMP3 系各々の病態生理学的意義を検討した。

DOX 投与により、いずれのマウスにおいても、心重量/体重比の低下と左室収縮能(EF の低下を認めたが、遺伝子型による大きな差は認められなかった。一方、心臓における ANP および BNP の発現は、RAMP2 ヘテロノックアウトマウス(RAMP2^{-/-})および RAMP3 ホモノックアウトマウス(RAMP3^{-/-})において、各々のコントロールマウス(RAMP2^{+/+}あるいは RAMP3^{+/+})と比較して上昇を認めた。

RAMP2^{+/+}ではコントロールマウスと比較して、DOX 投与により心臓におけるアポトーシス関連因子の有意な変化(BCL2 発現低下および BAX/BCL2 比の上昇)と TUNEL 陽性細胞数の増加を認めたが、RAMP3^{-/-}ではこうした変化は認められなかった。

RAMP3^{-/-}ではコントロールマウスと比較して、DOX 投与により心臓の線維化領域の有意な増大を認めた。さらに RAMP3^{-/-}では、コントロールマウスと比較して、酸化ストレス抑制因子(NRF2、HO-1)およびフェロトーシス抑制因子(FTH1、FTL1、GPX4)の発現低下を認めた。一方、RAMP2^{+/+}ではこうした変化は認められなかった。

以上の結果から、AM-RAMP2 系および AM-RAMP3 系は共に DOX による心臓障害に対して保護的に働くものの、AM-RAMP2 系は主としてアポトーシスの抑制に、AM-RAMP3 系は主としてフェロトーシスの抑制に働くという差異が示唆された。今後 RAMP2、RAMP3 両者の機能分化のメカニズムを明らかとすることで、AM-RAMP システムを基盤とした心不全の多面的な治療戦略につながる事が期待される。

P-18

心臓リモデリングにおける CNOT6L による mRNA 脱アデニル化機構の意義

さとう てるき
○佐藤 輝紀^{1,2)}、山口 智和¹⁾、湊 隆文¹⁾、山本 彩葉¹⁾、
今井 由美子³⁾、山本 雅⁴⁾、渡邊 博之²⁾、久場 敬司¹⁾

¹⁾九州大学大学院医学研究院薬理学分野

²⁾秋田大学大学院医学系研究科循環器内科学講座

³⁾野崎徳洲会病院附属研究所

⁴⁾沖縄科学技術大学院大学細胞シグナルユニット

心不全病態に対して薬物療法のみならずデバイス治療など多くの治療法が見出されてきたが、今なお予後不良であり、その発症機序解明が不十分であることが課題である。CCR4-NOT 複合体は mRNA の合成、翻訳および分解まで分子制御に関与する遺伝子調節因子であり、これまでにその足場タンパクの CNOT1, 3 の心機能調節における意義を報告してきた。今回その mRNA 脱アデニル化酵素 (deadenylase) である CNOT6L に着目して心不全病態発症における機能的意義を解析した。野生型マウスの圧負荷 (TAC) 後の心臓において、Cnot6l の発現が上昇していた。Cnot6l 遺伝子欠損 (KO) マウスは TAC 後 2 週間で野生型マウスと比較して心収縮能は低下し、心肥大と線維化が増悪していたことから、CNOT6L は圧負荷に対して心保護的に作用していることが示唆された。TAC 後 2 週間の心臓組織の RNA-seq 解析を行ったところ、Cnot6l KO マウスの心臓で、心臓リモデリングに関与するテネイシン C (Tnc) 遺伝子の発現上昇を認めた。RNA 免疫沈降にて Cnot6l 蛋白が Tnc mRNA に結合していることがわかり、さらに Cnot6l KO マウスの心臓組織において Tnc mRNA の poly(A) 鎖長が延長していた。すなわち、心負荷時に Cnot6l は Tnc mRNA を認識して poly(A) 鎖長を短縮することが示された。TAC 後の心臓組織の RNA in situ hybridization の解析から、Cnot6l KO マウスの心臓間質において Tnc の発現が有意に上昇することが分かった。そこで、マウスの心臓組織から線維芽細胞を単離し、アンジオテンシン II (Ang II) 負荷を行ったところ、Tnc の発現は Cnot6l KO マウスにおいて有意に上昇していた。最後に、Cnot6l; Tnc 二重欠損マウスを作出し、TAC あるいは Ang II による負荷実験を行ったところ、Cnot6l 単欠損マウスにおける心機能低下、肥大ならびに線維化の悪化は Cnot6l; Tnc 二重欠損により改善することが分かった。以上より、心負荷によるリモデリングの過程において、CNOT6L による脱アデニル化機構は、Tnc mRNA の発現調節を介して心保護的に作用していることが示された。

P-19

複製老化内皮細胞における脂肪滴沈着と細胞間接着の未熟化

ひらの かつや
○平野 勝也、平野 真弓

香川大学医学部自律機能生理学

[背景]

高脂肪食負荷したマウスの血管内皮細胞に脂肪滴が沈着し、その結果、内皮細胞機能が障害され、高血圧や動脈硬化が引き起こされることが報告されている (Kim et al., J Clin Invest. 2023;133:e173160; Boutagy et al., J Clin Invest. 2024;134:e170453)。老化における脂肪滴沈着は明らかではない。本研究では複製老化内皮細胞を用いて、老化内皮細胞における脂肪滴沈着を明らかにする。

[方法と結果]

ブタ大動脈内皮細胞を継代培養することで内皮細胞老化を引き起こした。15 継代程度の低継代細胞 (若年内皮細胞) と 26 継代以上の高継代細胞 (老化内皮細胞) を比較検討した。老化関連 β ガラクトシダーゼ活性および老化細胞マーカー p16 蛋白質発現が老化内皮細胞で上昇した。BODIPY 493/503 蛍光染色において、老化内皮細胞では、若年内皮細胞と比較して高輝度の脂肪滴沈着が認められた。老化内皮細胞の脂肪滴沈着は、1 μ M フォルスコリン 24~48 時間処理により減じた。コンフルエントに達し、密な細胞間接着を形成した若年内皮細胞において 1 U/mL トロンビン刺激は経内皮電気抵抗を低下させ、刺激 3 分後にミオシン軽鎖 2 リン酸化の上昇と細胞辺縁部のアクチン線維束の形成が認められた。その後、アクチン線維束はストレスファイバーに再編成された。培養早期の細胞間接着が未熟な時期および細胞外 Ca^{2+} を除去してカドヘリン機能を障害させた場合には、若年内皮細胞はトロンビン刺激直後からアクチンストレスファイバー形成が認められた。老化内皮細胞は刺激を受けない時でもアクチンストレスファイバーが認められ、トロンビン刺激によりストレスファイバーが増強した。

[結論]

老化内皮細胞において脂肪滴が沈着することが初めて示された。脂肪滴沈着は老化内皮細胞における細胞間接着の未熟化と関連した。

《日本心脈管作動物質学会の入会および各種届出について》

1. 年 会 費：5,000円
2. 会計年度：1月1日から12月31日まで。
3. 特 典：学会誌「血管」を年3回発行します。第1号は学会抄録号となります。
4. 総 会：年1回開催します。学会の演題申込者はすべて本会会員に限ります。
5. 入会手続き：学会入会希望者は、学会ホームページより入会申込書をダウンロードして必要事項を記入し、メールまたはFax (059-232-1765) で事務局まで送付ください。そして、下記ゆうちょ銀行口座あてに年会費5,000円をお振り込みください。
6. 学会誌送付先などに変更が生じた場合は、すみやかに事務局までお知らせください。

《振 込 先》

【ゆうちょ銀行からの振込口座】

振替口座：00900-8-49012

加入者名：日本心脈管作動物質学会

【その他の金融機関からの振込口座】

ゆうちょ銀行

店 番：099〈ゼロキュウキュウ店〉

預金種目：当座

口座番号：0049012

受取人名：ニホンシンミヤクカンサドウブツツガッカイ

※送金手数料は入金者をご負担ください。

《「お知らせ」の掲載について》

本誌では、「血管」に関連した学会および学術集会（国内外、規模の大小は問いません。）の案内を、無料掲載いたします。ご希望の方は、締切日までに原稿を下記事務局へお送りください。（締切日等は事務局へご確認ください。）

事務局：〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地

三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内

日本心脈管作動物質学会事務局

TEL 059-231-5411

FAX 059-232-1765

<http://plaza.umin.ac.jp/~jscr-society/>

E-mail: circ.res.japan@gmail.com

日本心脈管作動物質学会 学会誌「血管」投稿規定

投稿論文は、その内容が未投稿・未掲載であって、独創的な知見を含むものに限りです。

すべての著者は原稿の内容を理解していること、投稿について同意していることが必要です。なお、日本心脈管作動物質学会の会員以外からの投稿も受け付けます。

I. 論文種別

巻頭総説、総説、一般論文、若手研究者による最新海外情報、世界の研究室便り（留学先の研究室報告）、最近の話題を受け付けます。

用語は日本語とします。

1. 総説

- (1) 投稿による総説：著者の関与する研究についての最近の成果をまとめたもので、主題が明確な論文。
- (2) 招待による総説：理事、評議員、編集委員が執筆、推薦、依頼する論文。

2. 一般論文

著者の原著であり、独創的研究で得られた有意義な新知見を含む論文。

II. 原稿様式・記載方法

1. タイトルページ

論文タイトル、著者名、責任著者情報（名前、所属機関、住所、電話番号、Fax番号、E-mailアドレス）を和文と英文で記載して下さい。巻頭総説、総説、一般論文については、要旨、キーワード、利益相反の有無を和文または英文で記載してください。

2. 内容

心脈管作動物質に関連した内容でお書き下さい。

3. 原稿様式

- すでに公表された図表・文章を再利用するときは、転載元の出版社等から許諾を取って下さい。図表の再利用は説明文中に明記し、文章の再利用はフットノートに明記して下さい。図表を改変して用いるときは説明文中に「改変」と断り、その出典元を明記して下さい。
- 字数は、巻頭総説、総説、および一般論文は全角16,000字程度、若手研究者による最新海外情報、世界の研究室便り、最近の話題は全角8,000字程度を大まかな目安として執筆して下さい。
- 原稿は、本文と表はWordファイルで、図はPowerPointファイルで作成して下さい。
- 字体はMS明朝などの明朝体を用いて下さい。
- 本文中の項目は次のランクづけをお願いします。
 - I. ……左右中央（2行ドリ）、太字
 - 1) ……左寄せ（1行ドリ）
 - a) ……左寄せ（1行ドリ）
- 原稿は、楷書、横書き、ひらがな、新かなづかい、口語体、当用漢字を用い、正確に句読点をつけ、句読点、かっこは1字を要し、改行の際は冒頭を1字分あけて下さい。

- 外国語で一般に日本語化しているものは、カタカナを用いても結構です。
- 数字はアラビア数字を用い、度量衡の単位は、mm, cm, ml, dl, μ g, g, kg, N/10などと記して下さい。
- 次の漢字はかな表示にして下さい。

勿論, 唯, 夫々, 及び, 各々, 並び, 殆ど, 但し, 併せる, 全て, 更に, 為, 何故, 於いて, 就く, 我々, 若, 其, 出来, 共, 所, 事, 訳, 即ち, 様

4. 引用文献及び注記

- 引用文献は雑誌掲載論文, 書籍, 単行本, インターネット, 技術報告, 特許, 講演等とします。引用文献は主なものに限って掲載して下さい。
- 引用文献の出現順に通し番号を付け, 番号順に並べてREFERENCES として論文末尾に一覧表示して下さい。
- 本文中の引用箇所の右肩に番号を付して下さい。例「○○○1~2), ○○○1~5)」
- 引用文献の記載には, 著者名は全員を記し, first及び middle nameのイニシャルを記載して下さい。
- 過去の「血管」掲載論文の様式を参考にして下さい。

Ⅲ. 費用

1. 投稿手数料 無料
2. 掲載料 無料
3. 原稿料 なし

Ⅳ. その他

1. 著作権
 - 本誌に掲載された論文, 抄録, 記事等の著作権は日本心脈管作動物質学会に帰属します。
 - 本会は, これら著作権の全部または一部を, 本会のホームページ, 本会が認めたネットワーク媒体, その他の媒体において掲載し, 出版することができます (電子出版を含む)。
2. 査読により論文の改訂をお願いすることがあります。

(施行 2024年6月23日)

日本心脈管作動物質学会会則

第1章 総 則

- 第1条** 本会は日本心脈管作動物質学会（Japanese Society for Circulation Research）と称する。
- 第2条** 本会の事務局は、三重県津市江戸橋2丁目174番地、三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内に置く。

第2章 目的および事業

- 第3条** 本会は心脈管作動物質に関する研究の発展を図り、会員相互の連絡および関連機関との連絡を保ち、広く知識の交流を求めることを持つて目的とする。
- 第4条** 本会は前条の目的を達成するために次の事業を行う。
1. 学術講演会、学会等の開催
 2. 会誌および図書の発行
 3. 研究、調査および教育
 4. 関係学術団体との連絡および調整
 5. 心脈管作動物質に関する国際交流
 6. その他本会の目的達成に必要な事業

第3章 会 員

- 第5条** 本会会員は本会目的達成に協力するもので次の通りとする。
1. 正会員
 2. 賛助会員
 3. 名誉会員
- 第6条** 正会員の会費は年額5,000円とする。
- 第7条** 賛助会員は本会の目的に賛同し、かつ事業を維持するための会費年額100,000円（一口）以上を納める団体または個人とする。賛助会員には次の権利がある。（賛助会員の権利）
1. 総会での傍聴を認めること。
 2. 年1回の学会年会に無料で参加できること。（年会前に招待状送付）
- 第8条** 名誉会員は理事会で推薦し、評議員会の議決を経て総会で承認する。名誉会員は会費免除とする（年会参加費は免除しない）。
- 第9条** 本会に入会を希望するものは、所定の手続きを経て、会費を添えて本会事務局に申し込むものとする。原則として2年間会費を滞納したものは退会とみなす。

第4章 役員および評議員

- 第10条** 本会は次の役員を置く。
1. 会長 1名
 2. 理事 若干名（うち理事長1名）
 3. 会計監事 若干名
- 第11条** 会長は理事会の推薦により、評議員会の議決を経て選ばれ、総会の承認を得るものとする。会長は総会を主宰する。
- 第12条** 理事会は会長を補佐して会務を執行し、庶務、会計その他の業務を分担する。理事長は理事会の互選により選出され、本会の運営を統括する。
- 第13条** 会計監事は評議員より選出する。会計監事は会

計監査を行う。

- 第14条** 本会には、評議員をおく。評議員は正会員中より選出し、理事会の推薦を経て評議員会で議決し、総会の承認を得るものとする。理事長がこれを委嘱する。評議員は評議員会を組織し、本会に関する重要事項を審議する。
- 第15条** 編集委員は機関誌“血管”（Japanese Journal of Circulation Research）を編集し、本会の学術活動に関する連絡を行う。なお、編集に関する事項は、事務局にて決定する。
- 第16条** 役員の任期は会長は1年、理事長、理事、会計監事および編集委員は2年とする。ただし再任は妨げない。
- 第17条** 役員は次の事項に該当するときはその資格を失う。
1. 定期評議員会時に満65歳を過ぎていた場合（ただし、本人の希望があれば、定期評議員会時に満70歳を過ぎていた場合まで延長できるものとする）
 2. 3年間連続で、役員会等を正当な理由なくして欠席した場合

第5章 会 議

- 第18条** 理事会は少なくとも年1回理事長が招集し、議長は理事長がこれに当たる。
- 第19条** 総会および評議員会は毎年1回これを開き、次の議事を行う。
1. 会務の報告
 2. 会則の変更
 3. その他必要と認める事項
- 第20条** 臨時の総会、評議員会は理事会の議決があった時これを開く。

第6章 会 計

- 第21条** 本会の事業年度は毎年1月1日より始まり、12月31日に終わる。
- 第22条** 本会の会計は会費、各種補助金及び寄付金をもって充てる。

第7章 年 会

- 第23条** 年会は、毎年1回、会長が主催して開催する。年会の運営は、理事会がこれを会長に委託する。年会の主題および演題の選定・採択は、会長が裁量する。年会に演題を提出する場合、筆頭著者は本会の会員でなければならない。ただし、海外所属の外国人および日本人や会長が特別に認める者はこの限りではない。会長は翌年の理事会で収支報告を行う。年会では研究奨励賞を規定し、その細則は別に定める。理事会は、年会の下部組織として、若手研究者の育成を目的とした「若手研究セミナー」を開くことができ、その規則は別に定める。その他、理事会が必要と認めたときは、臨時の年会を開くことができる。

日本心脈管作動物質学会研究奨励賞に関する細則

制 定：平成13年2月13日

改訂1：平成27年2月6日

A. 研究奨励賞の目的と名称

次世代の心脈管作動物質研究を担う研究者の育成と学会の活性化をめざし、年次会における若手研究者の研究発表を顕彰する。名称を、「日本心脈管作動物質学会研究奨励賞」とする。各年次会において本名称を統一して用いることとする。

B. 募集と選考の方法

1. 応募資格は、学会開催年で満40歳未満の本学会会員とする。
2. 応募者は、年次会の演題登録時に演題登録・抄録用紙に本賞に応募する旨を記入して申請する。
3. 応募者多数の場合は書類審査による予備選考を行うことができる。
4. 応募者は学会において口述あるいはポスター発表を行う。
5. 選考は選考委員会により行う。選考委員長は年次会長が担当し、数名の選考委員を委嘱する。
6. 選考委員は、担当する候補演題すべてについてその発表時に在席し、別項F（評価の基準と方法）に定める評価基準に基づいて評点を付ける。但し、選考委員と同じ講座、教室、研究室などに所属する応募者については評価しない。
7. 評価の集計は学会事務局により行い、選考委員会を非公開にて開催し、受賞者決定に関わる協議を行う。
8. 受賞者の選考は、選考委員の評点の合計点あるいは平均点をもって判断する。同点の場合には、順位点や各項目の点を参考にし、選考委員会で審議する。
9. 年次会長の定めるところにより、若干名を研究奨励賞として選出する。

C. 研究奨励賞受賞者の発表、顕彰

1. 選考委員会は受賞者を決定し、年次会後「血管」誌上に発表する。
2. 受賞者には賞状と副賞を授与する。賞状は学会理事長と年次会長の連名で授与する。副賞は学会本部経費より支出する。
3. 受賞者は受賞研究内容を「血管」誌上に原著論文または総説として掲載する。

D. その他

1. 本研究奨励賞の実施の判断も含め、項目B（募集と選考の方法募集）および項目F（評価の基準と方法）の要領は、年次会長の裁量に委ねる。
2. 本細則に定める事項およびその他研究奨励賞に関して協議が必要な事項が生じた場合は、理事会、評議員会の審議を経て、総会で議論し変更、追加できるものとする。

E. 補足

1. 次世代の心脈管作動物質研究を担う研究者の育成と学会の活性化をめざし、若手研究者の研究発表を顕彰するために、平成13年2月13日開催の総会において本細則が制定された。
2. 伝統ある学会賞として一貫した実施を図るために、平成27年2月6日開催の総会において本細則が改定された。

F. 評価の基準と方法

選考委員は、発表演題の提示する内容と関連する質疑応答を中心に下記の項目について評価する。下記項目の配点を明示した評価表を事前に選考委員に配布し、各応募者に対し、評価点と順位点をつける。

【評価点】(30点満点)

① 研究の質 (10点満点：1点刻みで評価する)

研究内容の質の高さを評価する。研究目的から結論に至るまで論理的な解析方法に基づき質の高い結論を導き出しているもの。

② 研究の独創性 (5点満点：1点刻みで評価する)

研究課題、研究方法において、着想や展開にオリジナリティーや工夫等が認められるかを評価の対象とする。

③ 研究の将来性・発展性 (5点満点：1点刻みで評価する)

研究の将来性・発展性の高さを評価する。

④ プレゼンテーション能力 (10点満点：1点刻みで評価する)

以下の点を中心に評価する。

- ・目的、方法、結果、結論は明示されているか。
- ・全体的な構成は適切か。
- ・図や表は適切に作成されているか。
- ・自立的に研究ができていると思われるか。
- ・演者による説明は分かり易く適切か。
- ・質疑／応答は適切になされたか。
- ・発表態度は好感が持てたか。

【順位点】

各選考委員において、評価点の高い順に順位点を1点から順につける。評価点の同点者には順位点で優劣をつける。

日本心脈管作動物質学会 若手研究セミナー細則

制定：令和5年2月10日

(若手研究セミナーの開催)

第1条

日本心脈管作動物質学会は、会則第4条第6項による「若手研究セミナー」を開催する。

(若手研究セミナーの主宰)

第2条

若手研究セミナーの開催にあたっては、若手研究セミナー会長を置き、会長がその独自性を生かしながら主宰する。会長は理事会にて選任する。

(開催日程・場所の決定)

第3条

若手研究セミナーの開催日程・場所（会場）は、開催年の半年前までに会長が決定し、理事会に報告するが、後述する参加費を考慮して会場を決定する。

(運営体制)

第4条

理事会は、会長がセミナーの企画・運営を円滑に行うことができるように支援する。

(予算)

第5条

会長は、セミナー予算を作成し、事業計画とともに理事会の承認を得る。

(参加費)

第6条

参加は学会員に限り、参加費は無料とする。非学会員が応募する場合は、学会に入会し年会費5,000円を支払う。

(会長代行)

第8条

会長に事故があるときまたは欠けたときは、理事長と理事が協力してその職務を代行する。

(筆頭演者)

第9条

発表の筆頭演者は若手正会員である必要がある。若手の年齢制限は45歳以下とする。

(事業の変更)

第10条

会長は、会期の変更など事業に大きく変更が生じる場合には、速やかに理事会に報告する。

(報告)

第11条

会長はセミナー終了後、事業概要及び収支に関して、原則として翌年の理事会に報告する。

(規程の変更)

第12条

この規程の変更は、理事会の決議を経て行うものとする。

(その他)

第13条

その他必要な事項は、理事会の決定による。

日本心脈管作動物質学会役員

名誉会員

岩尾 洋 中川 雅夫 平田 恭信 平田 結喜緒
田中 利男 玉置 俊晃 日高 弘義

理事長

福本 義弘

理事

浅原 哲子 池田 康将 今村 武史 岩本 隆宏 宏明
上田 陽一 佐田 政隆 佐藤 藤井 下富 本川 宏修 平仁
下澤 達雄 新藤 隆有 西村 山本 東田 幸大 受樹
西田 基宏 平野 勝浩 二典
平田 健義 弘博
福山 本一博

監事

中神 啓徳 三 明 淳一郎

評議員

〈基礎〉

青木 浩樹 五十嵐 淳介 五十嵐 友紀 池田 康将 将史
石井 邦明 石澤 有紀 今西 正樹 今村 武貴 史行
岩本 隆宏 上田 倫久 大喜多 藤隆 岡本 明愛
神吉 昭子 坂上 栗井 正人 田中 修平
高井 真一郎 高筒 中神 啓徳 富西 裕一
土屋 浩一 中野 明 三 荻 茂 望月 直樹
中西 勝也 野三 明 石 片 澤 啓介 石田 明夫
平野 勝正 栖正 典 茂木 正樹 岸波 健太郎
吉栖正典

〈臨床〉

赤澤 宏子 浅川 哲子 石片 澤 啓介 石田 明夫
大喜 聰也 川辺 淳一 神岡 戸 雅雅 岸波 健太郎
斎藤 勇彦 楠瀬 賢一郎 佐田 川 政隆 古波 藤健
佐藤 大樹 島袋 充生 下川 宏明 下藤 公達 雄雄
添木 孝一 東田 宣幸 長田 太健 錦見 水田 圭浩
野出 孝大 福丸 山本 一男 福南 野本 一 深藤 宮栖 正生
福田 浩二 森 本 聡 山 本 一 福南 野本 一 深藤 宮栖 正生
前村 豐明 道博

会長

第1回研究会
第2回研究会
第3回研究会
第4回研究会
第5回研究会
第6回研究会
第7回研究会
第8回研究会
第9回研究会
第10回研究会
第11回研究会
第12回研究会
第13回研究会
第14回研究会
第15回研究会
第16回学会
第17回学会
第18回学会
第19回学会
第20回学会
第21回学会
第22回学会
第23回学会
第24回学会
第25回学会
第26回学会
第27回学会
第28回学会
第29回学会
第30回学会
第31回学会
第32回学会
第33回学会
第34回学会
第35回学会
第36回学会
第37回学会
第38回学会
第39回学会
第40回学会
第41回学会
第42回学会
第43回学会
第44回学会
第45回学会
第46回学会
第47回学会
第48回学会
第49回学会
第50回学会
第51回学会
第52回学会
第53回学会
第54回学会

横山 育三
藤原 元始
岳中 典男
毛利 喜久男
藤原 元始
岳中 典男
山本 国太郎
毛利 喜久男
土屋 雅晴
横山 育三
日高 弘義
三島 好雄
東 健彦
恒川 謙吾
戸田 昇彦
塩野 谷恵
野々村 慎昭
河合 忠一
杉本 恒明
安孫子 保治
外山 淳茂
千葉 雅夫
中川 誠逸
室田 享男
猿田 義雄
矢崎 利男
田中 彰
竹下 洋
岩尾 結喜緒
平田 俊男
萩原 敏郎
藤田 豪三
辻本 昭博
松岡 俊晃
玉置 宏明
下川 博己
川崎 正明
伊藤 成宏
西山 正典
伊藤 健一
吉栖 勝也
平野 政隆
平田 正人
佐田 浩二
筒井 裕一
前村 義弘
服部 隆行
福本 徹
新藤 陽一
南野 幸仁
上田 隆宏
東 岩本

(五十音順)

事務局

〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番地
三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内
TEL：059-231-5411 FAX：059-232-1765

謝 辞

協賛企業一覧

第一三共株式会社
アミカス・セラピューティクス株式会社
株式会社トランスジェニック
バイエル薬品株式会社
横河電機株式会社
株式会社ケービーティーオリエンタル
アプライド株式会社
株式会社新興精機
正晃株式会社 福岡西営業所

第54回日本心脈管作動物質学会開催にあたり、上記の各企業より多大なるご支援を賜りました。
ここに謹んで御礼申し上げます。

第54回日本心脈管作動物質学会
会長 岩本 隆宏
2025年1月



合併を機に技術をさらに究め、 研究開発をトータルにサポート します。

2024 年 10 月 1 日、BSRC（株式会社安評センター）は、親会社である NDRC（株式会社新薬リサーチセンター）に吸収合併され、「株式会社トランスジェニック」として新たにスタート※を切りました。

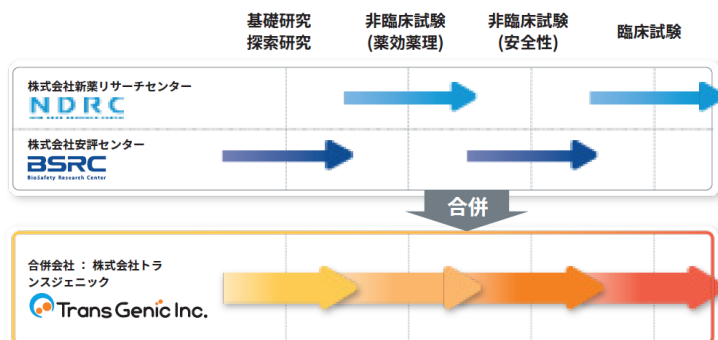
BSRC は、CRO（受託研究機関）として、医薬品・農薬・食品・一般化学物質など多岐にわたる分野の安全評価試験を行ってきました。また、2021 年に承継した遺伝子改変マウス作製関連事業では、マウスの受託作製を中心に、製品販売、遺伝子改変マウスを用いた非臨床試験などを受託しています。

一方の NDRC は、基礎研究・探索研究の後に実施される非臨床薬効薬理試験受託領域に強みを持つ歴史ある CRO です。研究開発の最終ステージで実施される医薬・食品臨床試験受託サービスも提供しています。

この度の合併により、両社が有する技術・事業の統合を通じて、基礎探索研究から非臨床・臨床試験まで、トータルに対応できるシームレスなサービスが可能となりました。

今後も長年培ってきた技術をさらに究め、合併のメリットを最大限に活かして企業やアカデミアの研究開発に役立つサービスを提供していきたいと考えています。

※ これに伴い、「株式会社トランスジェニック」は「株式会社トランスジェニックグループ」と名称を変更しました。



一気通貫のシームレスなトータルサービスを提供

最新のサービス詳細は
Web サイトでご覧いただけます





慢性心不全治療剤/可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激剤 薬価基準収載

ベリキューボ錠 2.5mg
5mg
10mg

ベルイシグアト錠

Verquvo

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

- 効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む注意事項等情報については、電子添文をご参照ください。

製造販売元 [文献請求先及び問い合わせ先]

バイエル薬品株式会社

大阪市北区梅田2-4-9 〒530-0001

<https://pharma.bayer.jp>

【コンタクトセンター】

0120-106-398

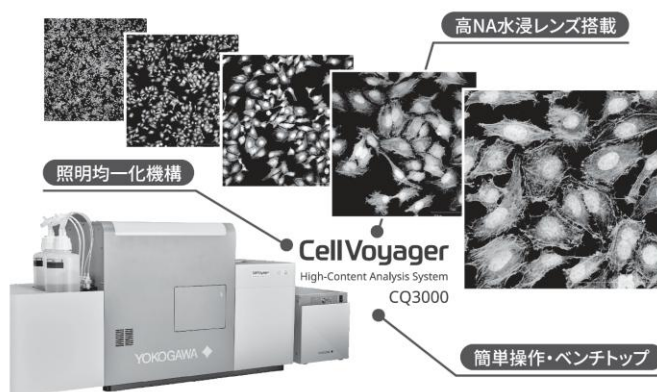
<受付時間> 9:00～17:30(土日祝日・当社休日を除く)

(2024年1月作成) PP-VER-JP-1520-10-12

CellVoyager High-Content Analysis system CQ3000

YOKOGAWA ◆
Co-innovating tomorrow™

**長時間ライブセル観察に最適！
高性能なボックス型イメージング装置が誕生！**



高NA水浸レンズ搭載

照明均一化機構

CellVoyager
High-Content Analysis System
CQ3000

簡単操作・ベンチトップ

タイムラプス
動画



- ・ 横河電機独自の技術により
光毒性を抑え細胞にやさしい撮影
- ・ 高精度な環境制御による
安定した培養
- ・ 自動給水機構による
1週間以上の長時間観察

横河電機株式会社

〒180-8750 東京都武蔵野市中町 2-9-32

Email: CSU@csv.yokogawa.co.jp

URL: <https://www.yokogawa.co.jp/solutions/products-and-services/life-science/spinning-disk-confocal/>

YOKOGAWA ◆

Co-innovating tomorrow™

記載内容はお断りなく変更することがありますのでご了承ください。 All Rights Reserved, Copyright ©2024, by Yokogawa Electric Corporation



オリエンタル酵母工業グループの研究支援サービス

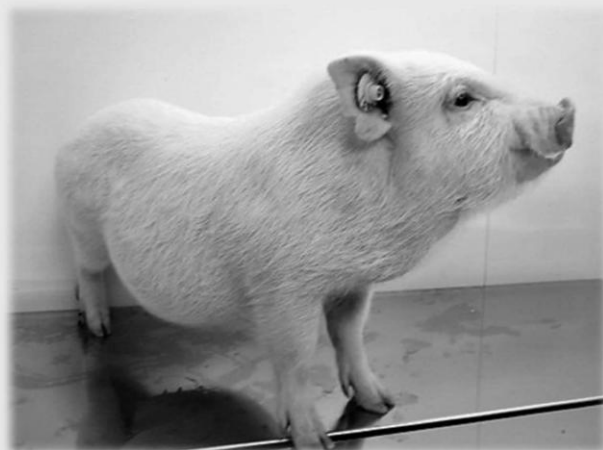
実験動物用飼料 / 特別注文飼料
実験動物(ウサギ/ビーグル/ミニブタ)
実験動物飼育用器材
遺伝子改変動物作出 / SPF化 / 無菌化
動物検査(生化学 / ホルモン / ステロイド 他)
受託飼育 / レンタルラボ
薬効薬理 / 安全性試験

抗体開発 / 生産
組換え蛋白質開発 / 生産
ADME / Tox 試験
研究用試薬(サイトカイン / 抗体 / 酵母エキス 他)
生体試料(血清 / 血漿 / 各種臓器 他)

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-01@nisshin.com



Göttingen Minipigs™

- ◆ Global Standard
- ◆ 大人しい、賢い、緩やかな体重曲線
- ◆ ヒトへの外挿性が高い
- ◆ 厳密な遺伝管理
- ◆ Technical & Scientific support

★ APPLIED GROUP

アプライド株式会社 SI 福岡営業所

TEL : 092-481-7802

E-MAIL : y-tomiyama@applied-net.co.jp

日本心脈管作動物質学会誌
血管 第48巻1号

2025年1月31日発行

発行

日本心脈管作動物質学会
〒514-8507 三重県津市江戸橋2丁目174番
三重大学大学院医学系研究科統合薬理学分野内
TEL 059-231-5411 FAX 059-232-1765
<http://plaza.umin.ac.jp/~jscri-society/>
Email: circ.res.japan@gmail.com

