

第77回

# 日本薬理学会西南部会

The 77th Seinan Regional Meeting of the Japanese Pharmacological Society



## プログラム・抄録集

会期：2024年11月16日(土)

会場：福岡市美術館

会長：岩本 隆宏

福岡大学医学部薬理学 教授





# 第77回日本薬理学会西南部会

The 77th Seinan Regional Meeting of the Japanese Pharmacological Society

## プログラム・抄録集

会 期：2024年11月16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 教授）



## 目 次

|            |       |    |
|------------|-------|----|
| ご挨拶        | ----- | 3  |
| 西南部会の歩み    | ----- | 4  |
| 組織委員会      | ----- | 5  |
| 会場アクセス     | ----- | 6  |
| お知らせとお願い   | ----- | 8  |
| 日程表        | ----- | 11 |
| プログラム      | ----- | 12 |
| 抄録         |       |    |
| 研究交流シンポジウム | ----- | 28 |
| 一般口演発表     | ----- | 37 |
| ポスター発表     | ----- | 76 |
| 市民公開講座案内   | ----- | 97 |
| 謝辞         | ----- | 98 |
| 企業広告       | ----- | 99 |

# ご挨拶



第77回日本薬理学会西南部会  
会長 岩本 隆宏  
福岡大学医学部薬理学 教授

日本薬理学会会員の皆様におかれましては、益々ご健勝のこととお慶び申し上げます。

この度2024年11月16日(土)に「第77回日本薬理学会西南部会」を福岡市美術館(ミュージアムホール・レクチャールーム・アートスタジオ)で開催させていただくこととなりました。本部会の開催にあたり、一言ご挨拶申し上げます。福岡大学医学部薬理学主催の西南部会は、1972年に「第25回日本薬理学会西南部会」を初代教授・古川達雄先生が開催されて以来、実に52年ぶりとなります。3年後に設立100周年を迎える歴史と伝統のある本学会の西南部会を、約半世紀を経て再び主催させていただくことを大変嬉しく、また光栄に存じます。

西南部会は、本部会に所属する九州・沖縄・中国・四国各県の薬理学関係者が親密に研究交流できる大変貴重な場となります。そこで、本部会のキャッチフレーズを会場の美術館と掛けて「ARTな研究交流会」(ARTな=感性を刺激する、ワクワクする)といたしました。美術館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。プログラムとして、従来的一般発表(口演・ポスター・YIA)に加えて、西南地域の研究交流をさらに深める目的で「研究交流シンポジウム」を特別に企画いたしました。このシンポジウムでは、西南地域において近年教授にご就任された先生方にご講演をお願いし、最新の研究内容(研究室紹介、共同研究・大学院生募集等も含めて)を紹介していただきます。大学院生・学部学生を対象としたYIA(若手優秀発表賞)では、各セッション毎に上位2名を選考し、表彰いたします。

会場の福岡市美術館は大濠公園と福岡城跡(初代福岡藩主・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。丁度、紅葉シーズンとなりますので、学会の合間に周辺の散策もお楽しみいただければ幸いです。学会の夕方には、大濠公園湖畔のお洒落なレストランで、YIA表彰式・情報交換会を予定しています。また、翌日には、「元気で長生きするための市民公開講座」を開催いたします。本部会が西南地域の研究交流・情報交換を促進する良い機会となり、薬理学研究・教育の発展、将来を担う薬理学研究者の育成の一助になることを心から願っております。

最後になりましたが、本部会を開催するにあたり、各方面から多大なるご支援を賜りましたことを感謝申し上げます。

# 西南部会の歩み

| 回(*)  | 開催年月     | 会長     | 所属       | 回(*) | 開催年月     | 会長     | 所属          |
|-------|----------|--------|----------|------|----------|--------|-------------|
| 1     | 1949年11月 | 福田 得志  | 九州大学医学部  | 41   | 1988年11月 | 西 勝英   | 熊本大学医学部     |
| 2     | 1950年10月 | 中沢 与四郎 | 長崎大学医学部  | 42   | 1989年11月 | 大槻 磐男  | 九州大学医学部     |
| 3(1)  | 1951年11月 | 中塚 正行  | 広島大学医学部  | 43   | 1990年10月 | 伊藤 忠雄  | 鳥取大学医学部     |
| 4     | 1952年10月 | 小島 喜久男 | 鹿児島大学医学部 | 44   | 1991年11月 | 麻川 武雄  | 佐賀医科大学      |
| 5     | 1953年11月 | 瀬辺 恵鎧  | 熊本大学医学部  | 45   | 1992年11月 | 大隅 義継  | 高知医科大学      |
| 6(2)  | 1954年11月 | 梶本 義衛  | 徳島大学医学部  | 46   | 1993年11月 | 宮本 英七  | 熊本大学医学部     |
| 7     | 1955年7月  | 山口 弘孝  | 山口大学医学部  | 47   | 1994年11月 | 加藤 有三  | 長崎大学歯学部     |
| 8(3)  | 1955年11月 | 田中 潔   | 鳥取大学医学部  | 48   | 1995年11月 | 坂梨 又郎  | 琉球大学医学部     |
| 9     | 1956年10月 | 長崎 信行  | 久留米大学医学部 | 49   | 1996年11月 | 宮田 健   | 熊本大学薬学部     |
| 10(4) | 1957年11月 | 山崎 英正  | 岡山大学医学部  | 50   | 1997年11月 | 田中 正敏  | 久留米大学医学部    |
| 11    | 1958年11月 | 尾崎 正道  | 熊本大学医学部  | 51   | 1998年11月 | 伊藤 勝昭  | 宮崎大学農学部     |
| 12    | 1959年10月 | 中沢 与四郎 | 長崎大学医学部  | 52   | 1999年11月 | 西尾 晃   | 鹿児島大学農学部    |
| 13    | 1960年11月 | 貴 文三郎  | 九州大学医学部  | 53   | 2000年11月 | 藤原 道弘  | 福岡大学薬学部     |
| 14    | 1961年10月 | 田中 正三  | 熊本大学医学部  | 54   | 2001年11月 | 山本 健二  | 九州大学・院・歯    |
| 15    | 1962年10月 | 小島 喜久男 | 鹿児島大学医学部 | 55   | 2002年11月 | 黒木 賀代子 | 九州歯科大学      |
| 16    | 1963年11月 | 岳中 典男  | 熊本大学医学部  | 56   | 2003年11月 | 中野 重行  | 大分大学医学部     |
| 17    | 1964年11月 | 山口 弘孝  | 山口大学医学部  | 57   | 2004年11月 | 金出 英夫  | 九州大学・院・医    |
| 18(5) | 1965年11月 | 羽野 壽   | 大阪大学薬学部  | 58   | 2005年11月 | 谷山 紘太郎 | 長崎大学・院・医    |
| 19    | 1966年11月 | 加瀬 佳年  | 熊本大学薬学部  | 59   | 2006年11月 | 安仁屋 洋子 | 琉球大学・院・医    |
| 20    | 1967年11月 | 君島 健次郎 | 鳥取大学医学部  | 60   | 2007年11月 | 和田 明彦  | 宮崎大学医学部     |
| 21    | 1968年10月 | 植木 昭和  | 九州大学薬学部  | 61   | 2008年11月 | 佐藤 慶祐  | 鳥取大学医学部     |
| 22    | 1969年10月 | 高崎 浩一朗 | 第一薬科大学   | 62   | 2009年11月 | 前山 一隆  | 愛媛大学医学部     |
| 23    | 1970年9月  | 長崎 信行  | 久留米大学医学部 | 63   | 2010年11月 | 山田 勝士  | 鹿児島大学・院・医歯  |
| 24    | 1971年10月 | 金戸 洋   | 長崎大学薬学部  | 64   | 2011年11月 | 原 千高   | 第一薬科大学薬学部   |
| 25    | 1972年11月 | 古川 達雄  | 福岡大学医学部  | 65   | 2012年11月 | 高濱 和夫  | 熊本大学・院・生命科学 |
| 26    | 1973年11月 | 松崎 吉彦  | 琉球大学保健学部 | 66   | 2013年11月 | 片岡 泰文  | 福岡大学薬学部     |
| 27    | 1974年10月 | 勝田 信夫  | 九州大学歯学部  | 67   | 2014年11月 | 柳原 延章  | 産業医科大学      |
| 28    | 1975年11月 | 尾崎 正若  | 長崎大学医学部  | 68   | 2015年11月 | 乾 誠    | 山口大学・院・医    |
| 29    | 1976年10月 | 成瀬 悟   | 福岡歯科大学   | 69   | 2016年11月 | 荒木 博陽  | 愛媛大学医学部     |
| 30    | 1977年10月 | 小川 暢也  | 愛媛大学医学部  | 70   | 2017年11月 | 宮田 篤郎  | 鹿児島大学・院・医歯  |
| 31    | 1978年10月 | 伴 隆志   | 山口大学医学部  | 71   | 2018年11月 | 笹栗 俊之  | 九州大学・院・医    |
| 32    | 1979年10月 | 上野 昭   | 長崎大学医学部  | 72   | 2019年11月 | 山本 秀幸  | 琉球大学・院・医    |
| 33    | 1980年10月 | 神谷 大雄  | 福岡大学薬学部  | 73   | 2020年11月 | 甲斐 広文  | 熊本大学・院・生命科学 |
| 34    | 1981年10月 | 榎本 好和  | 宮崎大学農学部  | 74   | 2021年11月 | 西 昭徳   | 久留米大学・医     |
| 35(6) | 1982年11月 | 君島 健次郎 | 鳥取大学医学部  | 75   | 2022年10月 | 齊藤 源顕  | 高知大学・医      |
| 36    | 1983年11月 | 栗山 照   | 九州大学医学部  | 76   | 2023年10月 | 筒井 正人  | 琉球大学・院医     |
| 37    | 1984年10月 | 福田 健夫  | 鹿児島大学医学部 | 77   | 2024年11月 | 岩本 隆宏  | 福岡大学・医      |
| 38    | 1985年11月 | 服部 圭佑  | 島根医科大学   |      |          |        |             |
| 39    | 1986年11月 | 山中 康光  | 大分医科大学   |      |          |        |             |
| 40    | 1987年10月 | 泉 太    | 産業医科大学   |      |          |        |             |

\*( )は近畿西南合同部会の開催回を示す

(所属は1997年時点での名称、それ以降は開催時の名称を用いた)

# 組織委員会

---

**部会長：** 岩本 隆宏 （福岡大学医学部薬理学 教授）

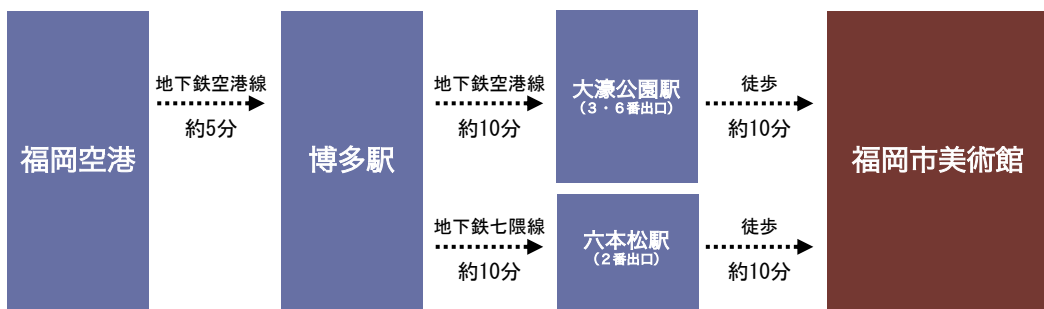
**事務局長：** 根本 隆行 （福岡大学医学部薬理学 准教授）

**組織委員：** 藤田 孝之 （福岡大学医学部生理学 教授）  
道具 伸也 （福岡大学薬学部応用薬剤学 教授）  
桂林 秀太郎 （福岡大学薬学部臨床疾患薬理学 教授）  
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）

# 会場アクセス



## 福岡空港・博多駅からの所要時間

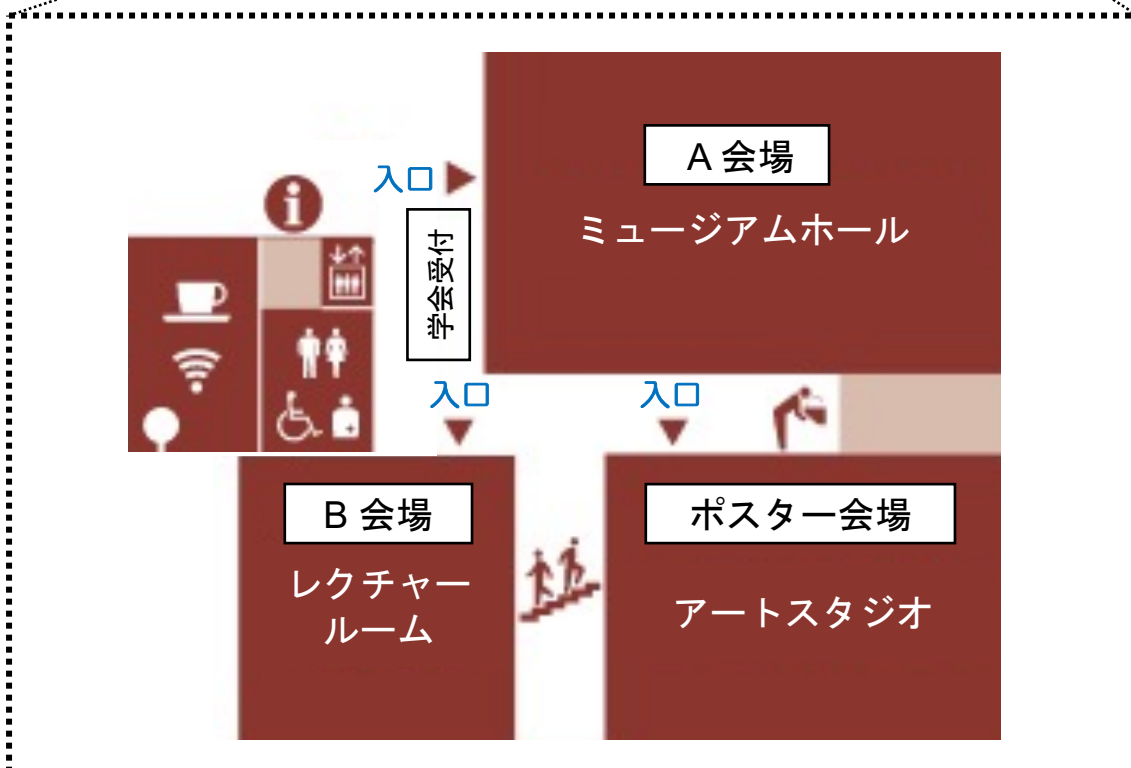
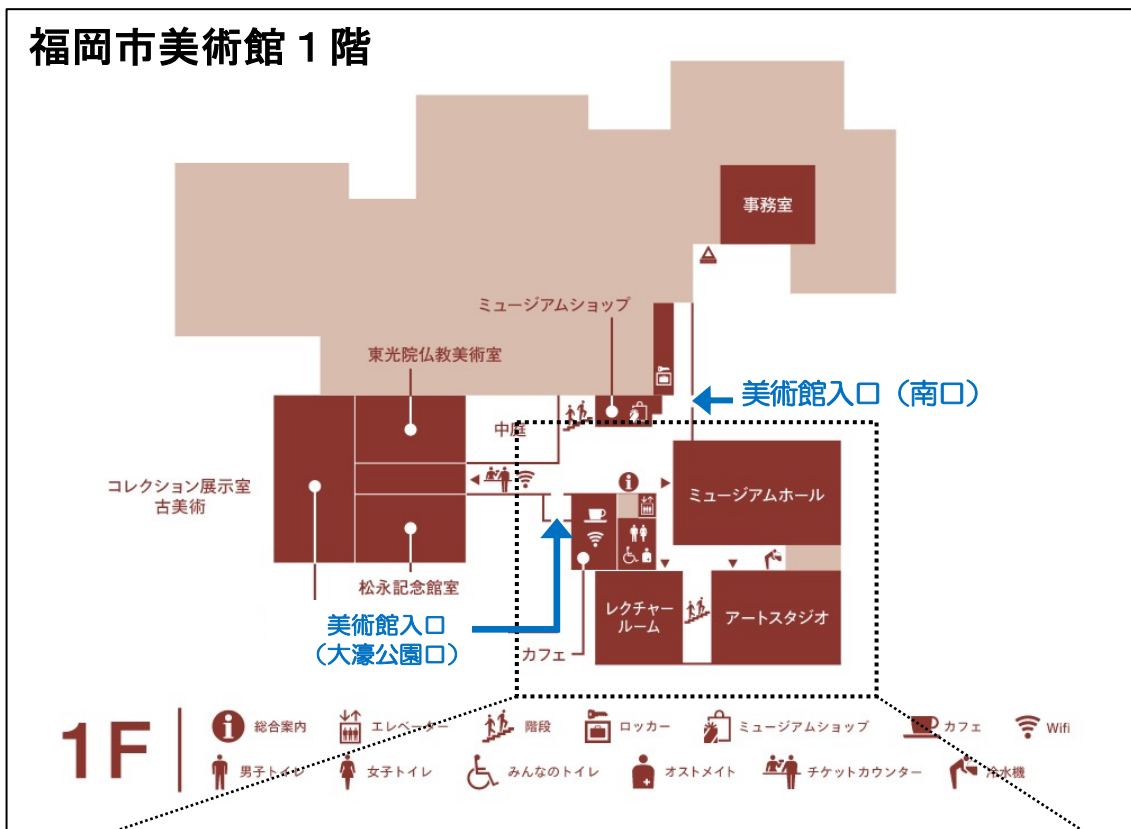


\* お車で越しの場合は、美術館併設駐車場をご利用ください (最初30分無料、4時間まで200円、以降1時間毎に100円追加)



# 会場案内図

## 福岡市美術館 1階



# お知らせとお願い

## ■ 参加者の皆様へ

場所：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）

日時：2024年11月16日（土）9時30分～17時30分

1. 体調のすぐれない方は、ご参加をお控えください。
2. 来館されましたらネームホルダーと参加証を付けて会場にお入りください。
3. 会場内での写真撮影およびビデオ撮影は固くお断りします。
4. 会場内は禁煙です。
5. 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）とアートスタジオのみでお願いします。

## 受付方法

当日参加の受付は、9時30分より開始いたします。

参加登録済みの方は、送付したネームホルダーを付けてご入場ください（受付不要）。

参加登録・演題登録は、部会ホームページからお済ませください。

参加登録費等は、部会ホームページ記載の銀行口座へお振込ください。

| 会員種別  | 参加登録費                 |                   | 演題登録料(*) |
|-------|-----------------------|-------------------|----------|
|       | 事前登録・振込<br>(10月25日まで) | 10月25日以降・<br>当日参加 |          |
| 学術評議員 | 5,000円                | 6,000円            | 3,000円   |
| 一般会員  | 4,000円                | 5,000円            |          |
| 非会員   | 5,000円                | 6,000円            | —        |
| 大学院生  | 2,000円                | 3,000円            | 3,000円   |
| 学部学生  | 無料                    |                   |          |

\*当日参加の大学院生・学部学生は、受付にて学生証をご提示ください

## ■ 薬理学エデュケーターポイントについて

受付にQRコードを掲示しますので、スマートフォンやタブレットで読み込んで申請をお願いします。午前と午後で異なるQRコードを掲示しますので、2回の登録が必要となります。

## ■ 薬剤師研修センター認定

（公財）日本薬剤師研修センターの認定学術集会となります。

単位取得は、PECS（薬剤師研修・認定電子システム）にご登録済みの方に限ります。

単位を希望される方は、下記URLより事前にPECSへのご登録をお済ませください。

<https://www.jpec.or.jp/sien/system/index.html>

## ■ クローク

今回クロークは設けておりませんので、お荷物の管理はご自身でお願いいたします。

なお、美術館内のロッカーは学会参加目的で使用できませんので、ご了承ください。

## ■ 昼食

学術評議員会に参加されない方に、アートスタジオにてカツサンドを準備しておりますので、ご自由にお取りください。（※数に限りがございます）

## ■ 学術評議員会

1. 12時10分頃からB会場（レクチャールーム）前で受付を開始します。  
（入室前に会議資料を必ずお受け取りください）
2. 会議は、12時30分～13時30分を予定しています。
3. 入室後、お弁当の置いてある席にお座りください。  
（レクチャールームは座席数が少ないので、ほぼ満席となる予定です）
4. 次々期部会長の投票は会議資料として配布する投票用紙で行います。  
（※西南部会以外の先生は投票なさらないようお願いください）

## ■ 座長（シンポジウム）の先生へ

1. ご担当のセッションが始まる10分前までに会場の次座長席にご着席ください。
2. 講演1 演題につき、発表・討論時間を合わせて15分です。
3. 討論時間が残っていない場合は、座長の簡単なコメントのみでお願いいたします。  
（閉館時間が決まっていますので、定時進行にご協力をお願いいたします）

## ■ 座長（口演）の先生へ

1. ご担当のセッションが始まる10分前までに会場の次座長席にご着席ください。
2. 口演1 演題につき、発表時間は9分、討論時間は演者の交代を含めて3分です。  
（閉館時間が決まっていますので、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

1. 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。
2. ポスター1 演題につき、発表時間は3分、討論時間は2分です。  
（進行は座長に一任いたします）

## ■ 若手優秀発表賞（YIA）審査員の先生へ

事前にお送りした審査用紙で採点をお願いします。  
セッション終了後に、審査用紙を受付まで速やかにお持ちください。  
（もし審査用紙をお忘れの場合は、受付までお越しください）

## ■ YIA受賞者の発表と表彰について

情報交換会会場（ロイヤルガーデンカフェ大濠公園）にて、18時からYIA表彰式を行います。応募された方は、ご参加をお願いいたします。

## ■ シンポジウム発表の先生へ

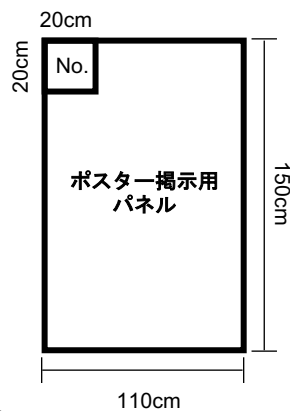
1. ご発表の15分前までに会場の次演者席にご着席ください。
2. 発表は、液晶プロジェクターを用いたデジタルプレゼンテーションです。
3. スムーズに進行するため、ご発表スライドの事前提出にご協力をお願いいたします。  
(PC Windows10、PowerPoint 2021をご用意いたします)
4. スライドの1枚目に利益相反(COI)開示に関するスライドを入れてください。
5. ご発表時間は、討論時間も合わせて15分となります。  
(討論時間のない場合は座長からのコメントのみとなります)

## ■ 口演発表(一般・YIA)の先生へ

1. 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。
2. 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。
3. ご案内しましたように(特に、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)
4. 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。
5. ご発表時間は9分、討論3分(交代時間含)でお願いいたします。  
(発表開始8分でベルを1回、9分で2回、12分で3回鳴らします)

## ■ ポスター発表(一般・YIA)の先生へ

1. 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。
2. 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。
3. ポスターは、9時30分から9時50分の間に、アートスタジオ内の指定パネルにご掲示ください。
4. 掲示用の押しピンと発表者用のリボンは、パネル下の紙コップに入れております。
5. ご発表時間は5分(発表3分、討論2分)となります。  
(座長の指示に従ってください)
6. ポスターは、16時30分までに速やかに撤去してください。  
(※残っているポスターは事務局にて撤去いたします)



## ■ 情報交換会

1. 18時10分より(YIA表彰式終了後)、「ロイヤルガーデンカフェ大濠公園」にて開催いたします。(福岡市中央区大濠公園1-3 TEL: 092-406-4271)
2. 参加予定者で定員に達しており、当日参加はお受けできませんので、ご了承ください。
3. 会場は福岡市美術館から徒歩10分ほどのところがございます。  
(前頁の「会場アクセス」でご確認ください)
4. 一旦納入された会費は理由にかかわらず返却いたしませんので、ご了承ください。

# 日程表

2024年11月16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 受付開始  |   |  |
| 10:00 | 9:55 開会式   |   | ポスター貼付<br>(9:30から)   |
|       | 一般口演 A1 (10:00-11:00)<br>YIA「中枢」<br>座長: 有賀 純、矢吹 悌                                  | 一般口演 B1 (10:00-10:48)<br>YIA「創薬・病態機序」<br>座長: 和田 孝一郎、城野 博史 |  |
| 11:00 | 研究交流シンポジウム1<br>(11:10-12:10)<br>座長: 甲斐 広文、西 昭徳<br>演者: 石塚 洋一、道具 伸也、<br>桂林 秀太郎、寺園 英之 | 一般口演 B2 (11:00-12:00)<br>YIA「腫瘍・病態機序」<br>座長: 高橋 富美、武谷 立   | ポスター閲覧<br>・企業展示  |
| 12:00 |  | 12:10 学術評議員会受付開始  |  |
| 13:00 |  | 学術評議員会<br>(12:30-13:30)                                   |  |
| 14:00 | 一般口演 A2 (13:50-14:50)<br>「チャンネル・トランスポーター」<br>座長: 喜多 紗斗美、竹内 弘                       | 一般口演 B3 (14:00-14:48)<br>YIA「中枢」<br>座長: 久場 敬司、道具 信也       |  |
| 15:00 | 一般口演 A3 (15:00-16:00)<br>「代謝・病態機序」<br>座長: 茂木 正樹、佐藤 貴弘                              | 一般口演 B4 (15:00-16:00)<br>「中枢」<br>座長: 香月 博志、栗原 崇           | 発表・質疑応答<br>P1・P3 (15:00-15:25)<br>P2・P4 (15:30-15:55)<br>座長: 山口 拓<br>古谷 和春<br>池田 正浩<br>石塚 洋一 |
| 16:00 | 研究交流シンポジウム2<br>(16:10-17:10)<br>座長: 西田 基宏、筒井 正人<br>演者: 久場 敬司、金子 雅幸、<br>朝霧 成学、佐藤 貴弘 | 一般口演 B5 (16:10-17:10)<br>「免疫・毒性薬理・その他」<br>座長: 首藤 剛、桂林 秀太郎 |  |
| 17:00 | 17:10 閉会式  |   | ポスター撤去<br>(16:30まで)  |
| 18:00 |  |   |  |

18:00-18:10 YIA表彰式  
18:10-20:00 情報交換会

場所: ロイヤルガーデンカフェ大濠公園  
(美術館より徒歩10分)

# プログラム

## A会場（ミュージアムホール）

### 一般口演 A1（中枢）

10:00 - 11:00

座長：有賀 純（長崎大・医・医科薬理学）

：矢吹 悌（熊本大・発生研・ゲノム神経学）

#### A1-1 単一海馬ニューロン培養標本における静かなるシナプスの発達変化と投射部位の位置解析

10:00 - 10:12



○北岡 音哉<sup>1</sup>，高岡 優<sup>1</sup>，大藪 康平<sup>2</sup>，渡辺 拓也<sup>1</sup>，窪田 香織<sup>3</sup>，右田 啓介<sup>2</sup>，桂林 秀太郎<sup>1</sup>，岩崎 克典<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福岡大・薬・臨床疾患薬理学，<sup>2</sup>福岡大・薬・医薬品情報学，<sup>3</sup>国際医療福祉大・福岡薬・薬理学

#### A1-2 脳卒中後疼痛におけるPACAP-PAC1受容体シグナルをターゲットとした治療開発

10:12 - 10:24



○鮫島 芳宗<sup>1,2</sup>，神戸 悠輝<sup>1</sup>，宮田 篤郎<sup>1</sup>，花谷 亮典<sup>2</sup>，栗原 崇<sup>1</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大・院医歯・生体情報薬理学，<sup>2</sup>鹿児島大・院医歯・脳神経外科学

#### A1-3 LPS誘発性の精神・身体症状における脳内トリプトファン代謝経路の関与

10:24 - 10:36



○西田 拓末，人羅 菜津子，香月 博志，倉内 祐樹

熊本大・院薬・薬物活性学

#### A1-4 Noggin投与は頭部外傷後の亜急性期における神経障害を回復させる

10:36 - 10:48



○安永 美保，高田 芙友子，田嶋 菜々子，久家 沙南美，村重 友彩，溝口 絢子，横谷 みき，有留 尚孝，岩尾 卓朗，道具 伸也

福岡大・薬・応用薬剤学

#### A1-5 血液脳関門構成細胞の $\alpha$ -Synucleinクリアランスに対するexendin-4の効果

10:48 - 11:00



○横谷 みき<sup>1</sup>，溝口 絢子<sup>1</sup>，高田 芙友子<sup>1</sup>，松本 純一<sup>2</sup>，岩尾 卓朗<sup>1</sup>，佐野 和憲<sup>3</sup>，道具 伸也<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福岡大・薬・応用薬剤学，<sup>2</sup>福岡大・薬・薬学疾患管理学，<sup>3</sup>福岡大・薬・生体機能制御学

## A会場（ミュージアムホール）

### 研究交流シンポジウム 1

11:10 - 12:10

座長：甲斐 広文（熊本大・生命科学研究・グローバル天然物科学研究センター）

：西 昭徳（久留米大・医・薬理学）

#### S1-1 基礎と臨床をつなぐ橋渡し薬理学研究を通じ、医療現場で安心・安全に使える医薬品開発と薬剤情報の創出を目指す！

11:10 - 11:25

○石塚 洋一

熊本大・薬・臨床薬理学

#### S1-2 血液脳関門を標的としたパーキンソン病治療法構築を目指して

11:25 - 11:40

○道具 伸也<sup>1</sup>，横谷 みぎ<sup>1</sup>，田中 泰圭<sup>1</sup>，松本 純一<sup>2</sup>，岩尾 卓朗<sup>1</sup>，佐野 和憲<sup>3</sup>，高田 芙友子<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福岡大・薬・応用薬剤学，<sup>2</sup>福岡大・薬・薬学疾患管理学，<sup>3</sup>福岡大・薬・生体機能制御学

#### S1-3 グリア治療薬を目指した細胞モデル構築の取り組み

11:40 - 11:55

○桂林 秀太郎

福岡大・薬・臨床疾患薬理学研究室

#### S1-4 臨床研究と基礎研究を繋ぐ機械学習研究の取り組み

11:55 - 12:10

○寺蘭 英之<sup>1,2</sup>，高濱 和弘<sup>1</sup>，末次 王卓<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大・薬剤部，<sup>2</sup>鹿児島大・薬物動態制御学



## A会場（ミュージアムホール）

### 一般口演 A2（チャンネル・トランスポーター）

13:50 - 14:50

座長：喜多 紗斗美（徳島文理大・薬・薬理学）

：竹内 弘（九州歯科大・口腔応用薬理学）

#### A2-1 マウス脊髄灰白質アストロサイトの高効率および高純度単離法の確立

13:50 - 14:02

○高露 雄太, 岩崎 令真, 津田 誠  
九州大・院薬・薬理学

#### A2-2 プロポリスによる認知症治療薬メマンチンとの併用効果

14:02 - 14:14

○森口 茂樹  
東北大・院薬・医薬品開発研究センター

#### A2-3 新規ペプチドNERP-4はアミノ酸トランスポーターSNAT2を介して膵β細胞機能を改善する

14:14 - 14:26

○三浦 綾子<sup>1</sup>, 張 維東<sup>2,3</sup>, 迫田 秀之<sup>2</sup>, 南野 直人<sup>4,5</sup>, 中里 雅光<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>宮崎大・医・薬理学, <sup>2</sup>大阪大・理・フォアフロント研究センター, <sup>3</sup>宮崎大・農・生理学, <sup>4</sup>国立循環器病センター・分子薬理部, <sup>5</sup>(財)蛋白質研究奨励会

#### A2-4 NCX3ヘテロ欠損マウスの前頭前皮質における細胞外ドパミンクリアランス異常を発症機序とするADHD様症状の解明

14:26 - 14:38

○稲垣 良<sup>1</sup>, 喜多 紗斗美<sup>2</sup>, 丹羽 望<sup>1</sup>, 岩本 隆宏<sup>3</sup>, 森口 茂樹<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東北大・院薬・医薬品開発研究センター, <sup>2</sup>徳島文理大・薬・薬理学, <sup>3</sup>福岡大・医・薬理学

#### A2-5 Mg<sup>2+</sup>輸送体候補SLC41ファミリーの電気生理学的解析

14:38 - 14:50

○喜多 知<sup>1</sup>, 古谷 和春<sup>1,2</sup>, 根本 隆行<sup>1</sup>, 十川 歩果<sup>2</sup>, 島崎 碧海<sup>2</sup>, 篠田 康晴<sup>1</sup>, 喜多 紗斗美<sup>1,2</sup>, 岩本 隆宏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福岡大・医・薬理学, <sup>2</sup>徳島文理大・薬・薬理学

## A会場（ミュージアムホール）

### 一般口演 A3（代謝・病態機序）

15:00 – 16:00

座長：茂木 正樹（愛媛大・医・薬理学）  
：佐藤 貴弘（久留米大・分生研・遺伝）

#### A3-1 抗肥満高耐糖能マウスの樹立とその表現系解析

15:00 – 15:12 ○佐藤 貴弘，大石 佳苗，児島 将康  
久留米大・分生研・遺伝

#### A3-2 肥満糖尿病モデルマウスでの脂肪組織肥大に対する銅キレート剤クプリゾンの効果の解明

15:12 – 15:24 ○市原 克則<sup>1</sup>，澤野 達哉<sup>1</sup>，長田 佳子<sup>1</sup>，三明 淳一郎<sup>1</sup>，大倉 毅<sup>2</sup>，今村 武史<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>鳥取大・医・薬理学・薬物療法学，<sup>2</sup>鳥取大・医・循環器・内分泌代謝内科学

#### A3-3 CCR4-NOT脱アデニル化複合体による急性肺傷害抑制作用の解析

14:24 – 15:36 ○山口 智和<sup>1</sup>，小澤 諒<sup>1,2</sup>，湊 隆文<sup>1</sup>，星崎 みどり<sup>3</sup>，福田 雅幸<sup>2</sup>，  
今井 由美子<sup>4</sup>，久場 敬司<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大・医学研究院・薬理学，<sup>2</sup>秋田大・医学研究科・歯科口腔外科，<sup>3</sup>秋田大・医学研究科・分子機能学代謝機能学，<sup>4</sup>野崎徳洲会病院・メディカル感染システム研究部

#### A3-4 標的タンパク質誘導化合物PROTACに応用可能な新規ユビキチンリガーゼ評価系の確立

15:36 – 15:48 ○佐藤 伸哉，松川 萌，竹本 昌亮，金子 雅幸  
長崎大・院医歯薬・創薬薬理学

#### A3-5 妊娠期高脂肪食負荷を受けた子供の出生後の糖代謝における母体ペマフィブラート投与の効果

15:48 – 16:00 ○茂木 正樹<sup>1</sup>，今井 統<sup>2</sup>，鈴木 康之<sup>3</sup>，劉 爽<sup>1</sup>，杉山 隆<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>愛媛大・医・薬理学，<sup>2</sup>愛媛大・医・産婦人科学，<sup>3</sup>済生会松山病院・麻酔科

## A会場（ミュージアムホール）

### 研究交流シンポジウム 2

16:10 - 17:10

座長：西田 基宏（九州大・院薬・生理学）

：筒井 正人（琉球大・院医・薬理学）

#### S2-1 シグナル伝達とRNA制御のシステム関連に着目した呼吸循環器疾患の病態解明の取り組み

16:10 - 16:25

○久場 敬司

九州大・医・薬理学

#### S2-2 近位ビオチン標識法を用いたユビキチンリガーゼと基質の相互作用検出の取り組み

16:25 - 16:40

○金子 雅幸

長崎大・院医歯薬・創薬薬理学

#### S2-3 免疫薬理学の新展開と医療応用を目指して

16:40 - 16:55

○朝霧 成学

山口大・医・薬理学

#### S2-4 新規ペプチドホルモンの発見とその機能解明を目指して

16:55 - 17:10

○佐藤 貴弘, 児島 将康

久留米大・分生研・遺伝

## B会場（レクチャールーム）

### 一般口演 B1（創薬・病態機序）

10:00 - 10:48

座長：和田 孝一郎（島根大・院医・薬理学）

：城野 博史（熊本大・薬学教育部・臨床薬物動態学）

#### B1-1 GFR算出式を利用した尿流量推定方法に関する研究

10:00 - 10:12

○小口 茜<sup>1</sup>, 池田 直子<sup>2</sup>, 園田 紘子<sup>1</sup>, 東島 佳毅<sup>3</sup>, 池田 正浩<sup>1</sup>



<sup>1</sup>宮崎大・農・獣医薬理学, <sup>2</sup>県立宮崎病院・腎臓内科, <sup>3</sup>宮崎大・テニユアトラック推進室

#### B1-2 脂肪肝や糖尿病におけるシルニジピンのミトコンドリア品質維持機構

10:12 - 10:24

○有吉 航平<sup>1</sup>, 西山 和宏<sup>1,2</sup>, 加藤 百合<sup>1</sup>, Mi Xinya<sup>1</sup>, 伊藤 智哉<sup>1</sup>, 西村 明幸<sup>3</sup>, 西田 基宏<sup>1,3</sup>



<sup>1</sup>九州大・院薬・生理学, <sup>2</sup>大阪公立大・獣医・予防薬理学, <sup>3</sup>生理研・心循環シグナル研究部門

#### B1-3 セレコキシブ誘導体OSU-03012は肺線維芽細胞MRC-5由来筋線維芽細胞において細胞外マトリックスの分解をMMPsの発現上昇を介して促進する

10:24 - 10:36

○橋本 康平, 有岡 将基, 高橋 富美



産業医科大・医・薬理学

#### B1-4 ATTRアミロイドーシスに対するザクロ葉・枝由来アミロイドブレカーPGGの同定と有用性評価

10:36 - 10:48

○鏡 明日香<sup>1</sup>, 橋本 那美<sup>1</sup>, 佐々木 亮子<sup>1</sup>, 福島 友太郎<sup>1</sup>, Devkota Hari Prasad<sup>3</sup>, 田中 翔也<sup>3</sup>, 山中 邦俊<sup>4</sup>, 山川 詩織<sup>5</sup>, Mary Ann Suico<sup>1,2</sup>, 甲斐 広文<sup>1,2</sup>, 植田 光晴<sup>5</sup>, 首藤 剛<sup>1,2</sup>



<sup>1</sup>熊本大・薬・遺伝子機能応用学, <sup>2</sup>熊本大・生命科学研究・グローバル天然物科学研究センター, <sup>3</sup>熊本大・薬・機器分析学分野, <sup>4</sup>熊本大・発生医学研究所・分子細胞制御分野, <sup>5</sup>熊本大・生命科学研究・脳神経内科学講座

## B会場（レクチャールーム）

### 一般口演 B2（腫瘍・病態機序）

11:00 - 12:00

座長：高橋 富美（産業医科大・医・薬理学）

：武谷 立（宮崎大・医・薬理学）

#### B2-1 リボソームの新規リプログラミング能に着目した膠芽腫がん幹細胞様細胞の発生メカニズムの解明

11:00 - 11:12



○坂口 さくら<sup>1</sup>，白川 裕貴<sup>1</sup>，三宅 俊介<sup>1,2</sup>，金丸 歩美<sup>1</sup>，米丸 興<sup>1</sup>，秀 拓一郎<sup>3</sup>，武笠 晃丈<sup>4</sup>，太田 訓正<sup>5</sup>，増田 豪<sup>6</sup>，齋藤 秀之<sup>1,2</sup>，城野 博史<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬剤教育部・臨床薬物動態学，<sup>2</sup>熊本大学病院薬剤部，<sup>3</sup>北里大学病院脳神経外科，<sup>4</sup>熊本大学病院脳神経外科，<sup>5</sup>九州大・基幹教育院・幹細胞生物学，<sup>6</sup>慶応大・政策・メディア研究科先端生命科学研究所

#### B2-2 CYLD発現低下・予後不良のEGFR変異陰性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブの有効性の検証

11:12 - 11:24



○志水 佑佳子<sup>1</sup>，勝目 泰禎<sup>1</sup>，西村 優佳<sup>1</sup>，高野 佳奈子<sup>1</sup>，齋藤 秀之<sup>1,2</sup>，城野 博史<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬学教育部・臨床薬物動態学，<sup>2</sup>熊本大学病院薬剤部

#### B2-3 CYLD 発現低下を基軸とした予後不良漿液性卵巣がんに対する新たな薬物治療の探索

11:24 - 11:36



○長谷場 美結<sup>1</sup>，松山 果穂<sup>1</sup>，三宅 俊介<sup>2</sup>，下村 祐美<sup>1</sup>，金丸 歩美<sup>1</sup>，西郷 智香<sup>2</sup>，成田 勇樹<sup>1,2</sup>，増田 豪<sup>4</sup>，本岡 大社<sup>3</sup>，岩越 裕<sup>3</sup>，本原 剛志<sup>3</sup>，片瀨 秀隆<sup>3</sup>，齋藤 秀之<sup>1,2</sup>，城野 博史<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬学教育部・臨床薬物動態学，<sup>2</sup>熊本大学病院薬剤部，<sup>3</sup>熊本大学病院産科婦人科学，<sup>4</sup>慶應義塾大・先端生命科学研究所

#### B2-4 LRR型シナプス接着分子の心臓刺激伝導系における役割

11:36 - 11:48



○高木 理恵子<sup>1</sup>，畑山 実<sup>1</sup>，江口 正倫<sup>2</sup>，前村 浩二<sup>2</sup>，有賀 純<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大・医・医科薬理学，<sup>2</sup>長崎大・循環器内科学

#### B2-5 青斑核におけるNtrk3欠損は気分障害のモデルとなるか

11:48 - 12:00



○岩竹 優佳，有賀 純

長崎大・医・医科薬理学

## B会場（レクチャールーム）

### 一般口演 B3（中枢）

14:00 - 14:48

座長：久場 敬司（九州大・医学研究院・薬理学）

：道具 伸也（福岡大・薬・応用薬剤学）

#### B3-1

14:00 - 14:12



### 神経障害性疼痛モデルにおける脊髄ミクログリアの活性化には有髄性一次求心性神経の損傷が関与する

○芝田 悠人, 松本 祐季, 河野 敬太, 津田 誠

九州大・院薬・薬理学

#### B3-2

14:12 - 14:24



### RNA 相転移による Tau タンパク質凝集メカニズムの解明

○小宮 銀仁<sup>1,2</sup>, 塩田 倫史<sup>1,2</sup>, 矢吹 梯<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大・発生研・ゲノム神経学, <sup>2</sup>熊本大・院薬

#### B3-3

14:24 - 14:36



### マウス脳内出血病態に対するNurr1リガンド5-クロロナフタレン-1-アミンの効果

○牛田 啓介<sup>1</sup>, 人羅 菜津子<sup>1</sup>, 倉内 祐樹<sup>1</sup>, 関 貴弘<sup>1,2</sup>, 香月 博志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>熊本大・院薬・薬物活性学, <sup>2</sup>姫路獨協大・薬・薬理学

#### B3-4

14:36 - 14:48



### Niemann-Pick病C型新規治療薬候補としての高置換度2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrinの病態モデルマウスにおける有用性評価

○田中 万祐子<sup>1</sup>, 石井 亮良<sup>1</sup>, 山田 侑世<sup>2</sup>, 坂井 太一<sup>1</sup>, 近藤 悠希<sup>1</sup>, 石倉 幹大<sup>3</sup>, 柳原 和典<sup>3</sup>, 中川 佳紀<sup>3</sup>, 三輪 徹<sup>4</sup>, 竹田 大樹<sup>5</sup>, 折田 頼尚<sup>5</sup>, 竹尾 透<sup>6</sup>, 中潟 直己<sup>6</sup>, 東 大志<sup>7</sup>, 本山 敬一<sup>7</sup>, 有馬 英俊<sup>8</sup>, 関 貴弘<sup>9</sup>, 倉内 祐樹<sup>10</sup>, 香月 博志<sup>10</sup>, 池田 龍二<sup>2</sup>, 檜垣 克美<sup>11</sup>, 松尾 宗明<sup>12</sup>, 入江 徹美<sup>13</sup>, 石塚 洋一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬・臨床薬理学, <sup>2</sup>宮崎大病院・薬剤部, <sup>3</sup>日本食品化工, <sup>4</sup>帝京大溝口病院・耳鼻咽喉科, <sup>5</sup>熊本大・医・耳鼻咽喉科, <sup>6</sup>熊本大・生命資源開発セ・資源開発, <sup>7</sup>熊本大・薬・製剤設計学, <sup>8</sup>第一薬科大・薬・先端医薬データ研究セ, <sup>9</sup>姫路獨協大・薬・薬理学, <sup>10</sup>熊本大・薬・薬物活性学, <sup>11</sup>鳥取大・研究基盤セ, <sup>12</sup>佐賀大病院・小児科, <sup>13</sup>熊本大・薬・医薬品包装学

## B会場（レクチャールーム）

### 一般口演 B4（中枢）

15:00 – 16:00

座長：香月 博志（熊本大・院薬・薬物活性学）

：栗原 崇（鹿児島大・院医歯・生体情報薬理学）

#### B4-1 脳内 $\alpha 7$ 型ニコチン受容体刺激による排尿抑制を脳内一酸化窒素は抑制的に制御する

15:00 – 15:12

○清水 孝洋<sup>1</sup>，清水 信貴<sup>2</sup>，福原 秀雄<sup>3</sup>，井上 啓史<sup>3</sup>，齊藤 源頭<sup>1</sup>

<sup>1</sup>高知大・医・薬理学，<sup>2</sup>高知大・医・骨盤機能センター，<sup>3</sup>高知大・医・泌尿器科学

#### B4-2 脳梗塞モデルマウスの機能障害に対するオキシトシンの有効性についての検討

15:12 – 15:24

○東 洋一郎<sup>1</sup>，森下 祐介<sup>2</sup>，谷 大地<sup>1</sup>，東郷 美緒<sup>1</sup>，藤枝 幹也<sup>1</sup>，齊藤 源頭<sup>1</sup>

<sup>1</sup>高知大・医・薬理学，<sup>2</sup>高知大・医・小児思春期，<sup>3</sup>高知大・医・先端医療学コース

#### B4-3 カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体の機能不全はオキシトシンおよびコルチコステロン分泌制御を介した自閉スペクトラム症様行動の発現に関与する

15:24 – 15:36

○縄田 陽子<sup>1</sup>，西奥 剛<sup>1</sup>，山口 拓<sup>2</sup>

<sup>1</sup>長崎国際大・薬・薬理学，<sup>2</sup>長崎国際大・薬・薬物治療学

#### B4-4 マウス側坐核のEgr1ノックダウンは、グルタミン酸作動性シナプス関連遺伝子を含めた多くの遺伝子発現を変化させ、コカイン誘発性運動感作の形成を阻害する

15:36 – 15:48

○中村 祐樹<sup>1</sup>，中村 有香里<sup>1,2</sup>，Jean-Antoine Girault<sup>3</sup>，Denis Hervé<sup>3</sup>，西 昭徳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>久留米大・医・薬理学，<sup>2</sup>久留米大・医・小児科学，<sup>3</sup>Inserm・Institut du Fer à Moulin・Neurotransmission and Signaling

#### B4-5 グレリンは、Rett症候群のモデルマウスであるMecp2欠損マウスにおいて、前頭前野（PFC）のD1受容体シグナル伝達を介してドーパミン刺激応答を回復させ、認知機能障害を改善する。

15:48 – 16:00

○河原 幸江<sup>1</sup>，大西 克典<sup>1</sup>，高橋 知之<sup>2,3</sup>，岸川 由紀<sup>1,4</sup>，弓削 康太郎<sup>2,3</sup>，河原 博<sup>5</sup>，山下 裕史朗<sup>2,3</sup>，松石 豊次郎<sup>2,6</sup>，西 昭徳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>久留米大・医・薬理学，<sup>2</sup>久留米大・高次脳疾患研究所，<sup>3</sup>久留米大・医・小児科学，<sup>4</sup>西九州大・リハビリテーション学部，<sup>5</sup>鶴見大・歯・歯科麻酔学，<sup>6</sup>聖マリア病院小児総合研究センター・レット症候群研究センター

## B会場（レクチャールーム）

### 一般口演 B5（免疫・毒性薬理・その他）

16:10 - 17:10

座長：首藤 剛（熊本大・薬・遺伝子機能応用学）

：桂林 秀太郎（福岡大・薬・臨床疾患薬理学）

#### B5-1 食物アレルギーにおける経口免疫寛容の破たんに対する3型自然リンパ球の影響について

16:10 - 16:22

○山下 弘高, 筒井 正人

琉球大・院医・薬理学

#### B5-2 敗血症病態に対するYAP1阻害剤と活性化剤の影響の解析

16:22 - 16:34

○岡本 貴行<sup>1</sup>, 勝部 由貴子<sup>2</sup>, 服部 舞<sup>2</sup>, 臼田 春樹<sup>1</sup>, 太田 淳一<sup>2</sup>, 二階 哲朗<sup>2</sup>, 和田 孝一郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>島根大・院医・薬理学, <sup>2</sup>島根大・院医・麻酔科学

#### B5-3 高温加熱式たばこ主流煙抽出物がヒトiPS細胞由来脳オルガノイドの前脳発生期に与える影響

16:34 - 16:46

○田中 泰圭<sup>1</sup>, 藤本 伊依那<sup>1</sup>, 西田 朱里<sup>1</sup>, 三村 幸平<sup>1</sup>, 神原 遼太郎<sup>1</sup>, 日下部 咲帆<sup>1</sup>, 堀之内 孝広<sup>2</sup>, 道具 伸也<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福岡大・薬・応用薬剤学, <sup>2</sup>北海道大・大学院医学研究院・細胞薬理学

#### B5-4 オスマウスのモチ度におけるメタ認識の役割

16:46 - 16:58

○大西 克典, 河原 幸江, 大西 陽子, 西 昭徳

久留米大・医・薬理学

#### B5-5 気になる子どもへの薬物療法に関する新たな保育者支援の必要性～専門家—研究チーム—保育現場をつなぐプラットフォーム～

16:58 - 17:10

○松本 禎明<sup>1</sup>, 矢野 洋子<sup>2</sup>, 田中 敏明<sup>2</sup>, 小川 耕平<sup>3</sup>, 安東 綾子<sup>4</sup>, 藤原 道弘<sup>5</sup>

<sup>1</sup>九州女子短大・子ども健康・薬理学, <sup>2</sup>豊岡短大・通信教育・こども学, <sup>3</sup>富山福祉短大・幼児教育学, <sup>4</sup>杵築中央病院・さくら保育園, <sup>5</sup>福岡大学



## ポスター会場（アートスタジオ）

### P1 ポスターセッション

15:00 – 15:25

座長：山口 拓（長崎国際大・薬・薬理学）

#### P1-1 てんかん発作とトラウマ記憶の増強におけるSlitrk4の役割について

15:00 – 15:05



○川崎 怜子, 有賀 純  
長崎大・医・医科薬理学

#### P1-2 植物精油の疼痛感受性および強迫症関連行動に対する影響

15:05 – 15:10



○皆川 貴保, 福別府 翔, 松永 隼人, 畑山 実, 有賀 純, 藤田 和歌子  
長崎大・医・医科薬理学

#### P1-3 脊髄後角アストロサイトによる痛覚伝達変調：ストレス性痛覚過敏への関与

15:10 – 15:15



○鍵山 一輝, 内山 瑳和子, 川邊 陸, 津田 誠  
九州大・院薬・薬理学

#### P1-4 細胞内アミロイド $\beta$ ( $A\beta$ )42オリゴマー起因性のアルツハイマー病病態解析と新規治療薬の創出

15:15 – 15:20



○熊本 大誠, 上村 祥太, 吉田 優哉, 坂上 翔, 西 拓海, 濱村 賢吾, 大戸 茂弘, 松永 直哉  
九州大・薬・薬物動態学

#### P1-5 フェキソフェナジンと果汁飲料の相互作用に関する認識および意識: 日本の薬剤師を対象とした実態調査

15:20 – 15:25



○中澤 優<sup>1</sup>, 大田 嵩子<sup>2</sup>, 近藤 悠希<sup>1</sup>, 徳山 智治<sup>1,2</sup>, 坂崎 友香<sup>1</sup>, 福田 真依<sup>1</sup>, 稲葉 一郎<sup>2</sup>, 石塚 洋一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>熊本大・院生命科学・臨床薬理, <sup>2</sup>株式会社ハートフェルト

## ポスター会場（アートスタジオ）

### P2 ポスターセッション

15:30 - 15:55

座長：古谷 和春（徳島文理大・薬・薬理学）

#### P2-1 オシメルチニブによる超硫黄分子の代謝・排出を介した心筋ミトコンドリア品質低下

15:30 - 15:35



○中村 祐也<sup>1</sup>, 近藤 萌<sup>1,2</sup>, 加藤 百合<sup>1</sup>, 伊藤 智哉<sup>1</sup>, 西村 明幸<sup>3</sup>, 諫田 泰成<sup>4</sup>, 西田 基宏<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>九州大・院薬・生理学, <sup>2</sup>九州大・医・病態修復内科学, <sup>3</sup>生理研・心循環シグナル, <sup>4</sup>国立医薬品食品衛生研究所・薬理

#### P2-2 抗生物質のアモキシシリンは癌細胞のミトコンドリア機能を低下させる

15:35 - 15:40



○高見 芳野<sup>1,2</sup>, 富田 和男<sup>1</sup>, 五十嵐 健人<sup>1</sup>, 石田 喬之<sup>2</sup>, 佐藤 友昭<sup>1</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大・医歯学総合研究科・歯科応用薬理学, <sup>2</sup>鹿児島大・医歯学総合研究科・顎顔面機能再建学・口腔顎顔面外科学

#### P2-3 2,5-ジメチルセレコキシブは食道扁平上皮癌によって誘導された炎症性がん関連線維芽細胞(iCAF)の炎症性ケモカイン産生を抑制する

15:40 - 15:45



○伊藤 一馬, 有岡 将基, 高橋 富美

産業医科大・医・薬理学

#### P2-4 正常およびCOPD気道における高悪性度歯周病菌由来プロテアーゼによるPAR-2依存性炎症病態

15:45 - 15:50



○河野 圭亮<sup>1</sup>, 高橋 宜暉<sup>1</sup>, 狩生 徹<sup>2</sup>, 林 恵<sup>1</sup>, 岸本 朋樹<sup>1</sup>, 小笠原 長耀<sup>1</sup>, 福山 絢美<sup>1</sup>, 上村 真以<sup>1</sup>, Mary Ann Suico<sup>1,3</sup>, 甲斐 広文<sup>1,3</sup>, 首藤 剛<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬・遺伝子機能応用学, <sup>2</sup>尚絅大・生活科学・栄養学, <sup>3</sup>熊本大・生命科学 研究・グローバル天然物科学研究センター

#### P2-5 Pharmacological activating TRPC6-mediated Zn<sup>2+</sup> influx mitigates cardiac fibrosis by maintaining redox homeostasis

15:50 - 15:55



○Chenlin Su<sup>1</sup>, Xinya Mi<sup>1</sup>, Tomoya Ito<sup>1</sup>, Yuri Kato<sup>1</sup>, Akiyuki Nishimura<sup>2,3,4</sup>, Ryu Nagata<sup>5</sup>, Yasuo Mori<sup>6</sup>, Motohiro Nishida<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup>National Institute for Physiological Science (NIPS), National Institutes of Natural Sciences (NINS), <sup>3</sup>Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS), <sup>4</sup>SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies), <sup>5</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, <sup>6</sup>Graduate School of Engineering, Kyoto University

## ポスター会場（アートスタジオ）

### P3 ポスターセッション

15:00 – 15:25

座長：池田 正浩（宮崎大・農・獣医薬理学）

#### P3-1 PKC $\beta$ 阻害はアルドステロン誘導性血管内皮障害を減弱させる

15:00 – 15:05



○石川 竣介, 向田 昌司, 兒玉 朋子, 水野 理介, 尾崎 博  
岡山理科大・獣医・獣医薬理学

#### P3-2 アンジオテンシン II はリンパ管平滑筋細胞の増殖および遊走を誘導する

15:05 – 15:10



○浜田 直輝, 向田 昌司, 兒玉 朋子, 水野 理介, 尾崎 博  
岡山理科大・獣医・獣医薬理学

#### P3-3 ミトコンドリアNCLXは低酸素下での平滑筋細胞遊走および血管新生を促進する

15:10 – 15:15



○喜熊 朋希<sup>1</sup>, 西川 優<sup>1</sup>, 前田 結菜<sup>1</sup>, 根本 隆行<sup>2</sup>, 喜多 知<sup>2</sup>, 岩本 隆宏<sup>2</sup>, 喜多 紗斗美<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>徳島文理大・薬・薬理学, <sup>2</sup>福岡大・医・薬理学

#### P3-4 遮断薬によるhERGチャネル開口促進作用の構造基盤

15:15 – 15:20



○中越 翔也<sup>1</sup>, 古谷 和春<sup>1</sup>, 和田 友睦<sup>1</sup>, Aiyana M. Emigh Cortez<sup>2</sup>, Igor Vorobyov<sup>2</sup>, Vladimir Yarov-Yarovoy<sup>2</sup>, 喜多 紗斗美<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島文理大・薬・薬理学, <sup>2</sup>カリフォルニア大学デービス校・生理学

#### P3-5 Ouabain administration ameliorates persistent allodynia in neuropathic pain model mouse

15:20 – 15:25



○Susumu Ochiai<sup>1</sup>, Shiho Shibata<sup>1</sup>, Takayuki Nemoto<sup>2</sup>, Masahiro Kuwahara<sup>1</sup>, Tomo Kita<sup>2</sup>, Yasuharu Shinoda<sup>2</sup>, Tomohiro Komatsu<sup>2</sup>, Kouzaburo Akiyoshi<sup>1</sup>, Satomi Kita<sup>2,3</sup>, Takahiro Iwamoto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, <sup>3</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

## ポスター会場（アートスタジオ）

### P4 ポスターセッション

15:30 – 15:55

座長：石塚 洋一（熊本大・薬・臨床薬理学）

#### P4-1 糖尿病による創傷治癒遅延に対するプロスタグランジンD<sub>2</sub>合成酵素およびDP1受容体の関与

15:30 – 15:35

鎌内 朋子, ○有竹 浩介

第一薬大・薬・薬品作用

#### P4-2 医療デジタル機器・IT を活用し地域医療を改新する薬剤師育成プログラム～熊本大学・崇城大学および関係機関の連携による取り組み2024年度

15:35 – 15:40

○石塚 洋一<sup>1</sup>, 門脇 大介<sup>2</sup>, 近藤 悠希<sup>1</sup>, 猿渡 淳二<sup>3</sup>, 成田 勇樹<sup>4</sup>, 城野 博史<sup>4</sup>, 山崎 啓之<sup>5</sup>, 森岡 弘志<sup>6</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬・臨床薬理学, <sup>2</sup>崇城大・薬・医療薬剤学, <sup>3</sup>熊本大・薬・薬物治療学, <sup>4</sup>熊本大・病院・薬剤部, <sup>5</sup>崇城大・薬・薬物動態学, <sup>6</sup>熊本大・薬・生命分析化学

#### P4-3 Observed Hair Loss, Wounds, and Pruritus in CBS/CSE/3MST-deficient Mice

15:40 – 15:45

Oldam Hermawan, Hirotaka Yamashita, Masato Tsutsui

Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

#### P4-4 活性型ビタミンK<sub>2</sub>誘導体によるマクロファージの泡沫化抑制および動脈硬化巣の安定化

15:45 – 15:50

○山田 彩乃<sup>1,2</sup>, 古賀 允久<sup>1</sup>, 渡瀬 大輔<sup>1</sup>, 後藤 将太郎<sup>3</sup>, 瀬戸口 修一<sup>3</sup>, 松永 和久<sup>3</sup>, 高田 二郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福岡大・薬・薬物送達学, <sup>2</sup>福岡大・院薬・創剤学, <sup>3</sup>福岡大・薬・創剤学

#### P4-5 HDL模倣ペプチドがマウス耐糖能へ与える影響

15:50 – 15:55

○小松 知広<sup>1,2,3</sup>, 松村 剛<sup>4</sup>, 阿部 智美<sup>3</sup>, 中島 志穂子<sup>3</sup>, 岩本 隆宏<sup>1</sup>, 上原 吉就<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>福岡大・医・薬理学, <sup>2</sup>福岡大学病院 予防・抗加齢・再生医療センター, <sup>3</sup>福岡大・スポーツ科学, <sup>4</sup>熊本大・生命科学研究部・代謝内科学

# 抄 録 集

# 研究交流シンポジウム

## S1-1

## 基礎と臨床をつなぐ橋渡し薬理学研究を通じ、医療現場で安心・安全に使える医薬品開発と薬剤情報の創出を目指す！

○石塚 洋一

熊本大・薬・臨床薬理学

熊本大学薬学部で臨床薬理学分野を担当しております石塚洋一と申します。このたび、第77回日本薬理学会西南部会「研究交流シンポジウム」にて、私どもの研究を紹介させていただく機会を頂戴いたしました。薬剤師としての経験も経て、これまでさまざまな基礎—臨床薬理学研究を行ってきました。現在は、①解熱鎮痛薬アセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬の有害反応に関する基礎×疫学研究、②薬剤師・薬学生の認知バイアスに関する薬理学×心理学研究、③薬学教育のデジタルトランスフォーメーションによる薬剤師職能の新規開拓、ならびに、④遺伝難病の病態解明と治療薬開発に関する研究を展開しております。今回は、④について『遺伝難病ニーマン・ピック病C型 (NPC) の画期的治療薬の開発』を目指した基礎—臨床の橋渡し薬理学研究の内容を中心に紹介します。

NPCは、コレステロール輸送タンパク質NPC1/NPC2をコードする遺伝子の変異により発症し、リソソームへのコレステロール蓄積を伴う重篤な神経障害や肝障害を呈します。近年まで、NPCに対する有望な治療薬候補は存在していませんでしたが、2009年に動物実験において生体適合性の高い脂質輸送担体である2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン (HP- $\beta$ -CD) のNPC治療効果が見出されました。以降、HP- $\beta$ -CDはNPC患者に対し人道的使用が行われ、現在は世界規模の治験が実施されています。しかし、HP- $\beta$ -CDはNPCに対する有望な治療薬候補であるものの、頻発する耳毒性などの有害反応が問題となっており、適応取得のボトルネックとなっています。

私たちはこれまで、治療に関わる医師と協働でHP- $\beta$ -CDの適正使用に資する臨床研究を行うとともに、臨床で見出された問題点を解決するための橋渡し研究を行ってきました。本シンポジウムでは、HP- $\beta$ -CDの薬効および毒性発現メカニズムを解析する薬理学研究を通じて、私たちが見出したより有効性・安全性に優れるCD誘導体について報告します。また、研究を通じて発見した非CD誘導体の治療候補についても紹介し、遺伝難病NPCに対する画期的な治療薬開発戦略について考えてみたいと思います。

## S1-2

## 血液脳関門を標的としたパーキンソン病治療法構築を目指して

○道具 伸也<sup>1</sup>, 横谷 みき<sup>1</sup>, 田中 泰圭<sup>1</sup>, 松本 純一<sup>2</sup>, 岩尾 卓朗<sup>1</sup>, 佐野 和憲<sup>3</sup>, 高田 芙友子<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>福岡大・薬・応用薬剤学, <sup>2</sup>福岡大・薬・薬学疾患管理学, <sup>3</sup>福岡大・薬・生体機能制御学

パーキンソン病は、本来神経機能に不可欠な $\alpha$ シヌクレイン ( $\alpha$ -Syn) の異常凝集・蓄積を原因とする進行性の神経変性疾患である。脳内での病変の拡大には、異常化した $\alpha$ -Syn凝集体がシードとなり、正常な $\alpha$ -Synを次々と異常化（凝集体化）させるプリオン様伝播が関与する。脳内での $\alpha$ -Syn凝集体の増加の原因として、 $\alpha$ -Synの品質管理機構の低下に伴う分解障害と、消化管に代表される末梢由来 $\alpha$ -Synの脳移行が知られる。特に消化管での $\alpha$ -Syn蓄積は運動症状を呈する以前から認められ、迷走神経を介した脳幹への $\alpha$ -Synの上行性伝播が提唱されている。一方、病態初期から患者血液中に $\alpha$ -Synが検出され、シード活性のある $\alpha$ -Syn凝集体も存在することが明らかになった。脳では血液脳関門（Blood-Brain Barrier: BBB）の存在により循環血液中物質の脳移行は制限されているが、マウス血液中へ投与された $\alpha$ -Syn凝集体は脳実質へ到達し、脳内での $\alpha$ -Syn凝集体の増加を惹き起こすことが報告された。その機序は不明であるが、血液脳関門透過を介した血液中から脳への $\alpha$ -Syn伝播経路が示唆される。

また、血液脳関門の破綻はアルツハイマー型認知症など様々な神経変性疾患で認められており、その病態進展に関わることが示唆されている。実際、パーキンソン病患者でも血液脳関門のバリア機能低下（透過性亢進）が報告されている。この原因として、我々は血液脳関門構成細胞である脳ペリサイトが $\alpha$ -Synに応答して活性化し、炎症性メディエーターを産生することで、血液脳関門機能を低下させる可能性を明らかにした。一方で、脳ペリサイトにはオートファジー依存的な $\alpha$ -Syn分解機構が存在し、正常な脳ペリサイトは $\alpha$ -Synのクリアランス機構として機能しうることを見出した。

以上の知見から、血液脳関門はパーキンソン病の病態進展阻止を考える上で重要な標的となると考えられる。本発表では $\alpha$ -Synの血液脳関門透過阻害および脳ペリサイトによる $\alpha$ -Synクリアランスに着目したパーキンソン病治療法構築への取り組みを紹介する。



## S1-3

## グリア治療薬を目指した細胞モデル構築の取り組み

○桂林 秀太郎

福岡大・薬・臨床疾患薬理学研究室

中枢の神経細胞（ニューロン）は興奮性シナプス伝達と抑制性シナプス伝達を担っており、情報伝達の集積と拡散によって複雑な神経回路を構築している。このことから、脳の神経回路を構築するニューロンを標的とした治療薬の開発が、神経疾患の創薬研究の主流である。しかし神経回路にはニューロンだけではなく、グリア細胞も共存している。グリア細胞には、アストロサイトとミクログリア、オリゴデンドロサイトの3種類があり、ニューロンの十数倍も脳内に存在する。特にグリア細胞の多くを占めるアストロサイトは、神経回路の形成やシナプス機能を緻密に調整していることから、神経疾患治療薬の標的として注目されている。

脳は億単位のニューロンからなる神経回路であり、複雑な大規模集合体である。シナプス病態を詳細に理解するには複雑すぎることから、我々は単一ニューロンを培養した自己回帰性シナプスからなる神経回路の最小規模モデル（オータプス培養標本）を作製し、単一ニューロン固有のシナプス伝達を測定できる実験系を確立した。

本シンポジウムでは、オータプス培養標本の紹介と、単一ニューロンの周囲を取り囲むアストロサイトを実験的に変異させた場合のシナプス病態の例を紹介する。それに加えて、新たな実験モデルとして、アストロサイト由来のヒトiPS細胞（induced pluripotent stem cell）を用いた神経細胞培養調製法についても紹介したい。

アストロサイトの病態はシナプス機能に影響を及ぼすことから、今回紹介する細胞モデルは、アストロサイトを起因とする疾患の治療を目指した新たな薬効評価に活用できると期待している。

## S1-4

## 臨床研究と基礎研究を繋ぐ機械学習研究の取り組み

○寺菌 英之<sup>1,2</sup>, 高濱 和弘<sup>1</sup>, 末次 王卓<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大・薬剤部, <sup>2</sup>鹿児島大・薬物動態制御学

臨床分野で研究を行う際、患者の身体的特徴や、血液学的所見や肝機能、腎機能、バイオマーカー、服用薬の有無やその種類、併用薬など多くのデータセットが存在する。これらの情報を解析する際、原因を単一因子から要因を探ることはなかなか難しいことから、これら複雑な情報を処理するために機械学習を用いた研究が近年注目を浴びている。また、臨床から得られたデータを基礎研究に持ち込んで研究する際にも、機械学習の手法は複雑な情報から有益な情報を得ることができる。鹿児島大学病院薬剤部ではこれまで機械学習の手法を用いて抗がん薬の副作用の予測や、抗ウイルス薬の肝代謝酵素の阻害効果予測を研究している。また、薬の飲み合わせによる副作用発現に関しても複雑なモデルから機械学習のモデルを用いる事により、関係性を明らかにしている。このように機械学習を基盤とする研究により、医療従事者・研究者がモデルの予測結果を理解し、臨床現場での意思決定に有用な情報を提供することが可能となる。本シンポジウムでは、臨床研究と基礎研究を機械学習というツールを用いて新たな視点からの研究の取り組みを紹介する。

## S2-1

## シグナル伝達とRNA制御のシステム連関に着目した呼吸循環器疾患の病態解明の取り組み

○久場 敬司

九州大・医・薬理学

私達の研究室では、新たな創薬ターゲットを見出すことを研究目標として、病気の分子メカニズムと未知の生命動作原理を解明する研究に取り組んでいます。疾患のモデル動物・細胞を用いて、RNA制御とシグナル伝達といった異なるシステムの相互作用、システム連関の解明に焦点を当てて研究を推進しています。研究対象とする疾患は、心不全、急性肺傷害、悪性腫瘍が主体ですが、それ以外の希少疾患などの問題解決にも取り組んでいきたいと思っています。これまでにRNA制御因子CCR4-NOTによる心機能調節機構の解明(*Cell* 2010, *Science Signaling* 2018)、Apelinシグナルによる心不全改善作用の解明(*J Clin Invest* 2013, *Cardiovasc Res* 2017)、COVID-19重症化阻止のためのACE2収斂進化酵素の開発(*Nature Commun.* 2020; 2021)などの成果を上げてきました。また、腫瘍免疫の不均一性と癌細胞の浸潤・転移能獲得の分子機構の解明研究にも取り組んでいます(*Oncogene* 2022)。今回の発表では、これまでの研究成果を概説し現在進行中の研究をご紹介します。

## S2-2

## 近位ビオチン標識法を用いたユビキチンリガーゼと基質の相互作用検出の取り組み

○金子 雅幸

長崎大・院医歯薬・創薬薬理学

ユビキチン化反応は、ユビキチン活性化酵素 (E1)、ユビキチン結合酵素 (E2)、ユビキチンリガーゼ (E3) の3つの酵素を介するカスケード反応で進行する。そのうちユビキチンリガーゼは、タンパク質の認識とユビキチン化を触媒する律速酵素であり、その数は600種以上と推定されるが、その機能が未解明なものも多く残されている。ユビキチンリガーゼの機能解明には、標的タンパク質との相互作用を検出することが不可欠である。しかし、ユビキチンリガーゼは基質との結合が弱く一過性であるため、一般的な免疫沈降法と質量分析を用いたタンパク質相互作用解析では、標的タンパク質との相互作用の検出が困難であった。この問題を克服するため、我々はビオチンリガーゼを用いた近位ビオチン標識法により、ユビキチンリガーゼと標的タンパク質の相互作用を検出する手法を確立した。

この手法により、高浸透圧ストレスで発現誘導されるユビキチンリガーゼRNF183の基質として、Na-K-2Cl共輸送体NKCC1を見出した。RNF183は長期的な高浸透圧環境に適応するため、NKCC1などのイオントランスポーターの分解に関与していると推測している。ただし、この結果は培養細胞で得られたもので、生体内での真の基質かどうかは不明である。そこでさらに我々は、ビオチンリガーゼBioID2をマウス Rnf183のゲノムに挿入したノックインマウスをゲノム編集により作製し、生理的条件下での基質同定にも取り組んでいる。

本シンポジウムでは、近位ビオチン標識法を用いたユビキチンリガーゼと基質の相互作用検出について紹介し、近年注目されているユビキチン化を利用してタンパク質を強制的に分解誘導する化合物PROTACへの応用にも触れたい。

## S2-3

## 免疫薬理学の新展開と医療応用を目指して

○朝霧 成学

山口大・医・薬理学

本講演では、免疫学と薬理学の融合研究領域における、ウイルス感染から骨代謝、そして細胞治療についての拙研究を紹介する。

大学院時代には、ウイルス感染によるインターフェロン産生とそれに引き続く免疫応答に着目し、インターフェロン誘導のシグナル伝達経路や免疫細胞活性化機構の解析を行った。具体的には、ウイルス感染によって活性化される転写因子IRFファミリーの役割や、インターフェロン産生における正のフィードバック機構などを明らかにした。これらの研究成果は、ウイルス感染症の病態解明に貢献するのみならず、後に、自己免疫疾患の病態解明にも繋がる重要な知見をもたらした。

大学教員となってからは、研究対象を骨代謝へと転換し、細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナルと転写因子NFATc1の機能解析に焦点を当てた。NFATc1は、破骨細胞分化に必須の転写因子であり、骨吸収を促進する。私たちは、NFATc1の発現制御機構や標的遺伝子を明らかにすることで、骨粗鬆症や関節リウマチなどの骨破壊性疾患に対する創薬ターゲットとしての可能性を示した (J Exp Med 2005, Nat Med 2005, BBRC 2018)。さらに、破骨細胞の溶骨酵素として重要な Cathepsin K が、Toll-like 受容体を介した自然免疫の活性化にも関与していることを発見し、新たな創薬ターゲットとして提案した (Science 2008, Sci Rep 2017)。

近年は、細胞内Ca<sup>2+</sup>シグナルの安定化を介した免疫制御機構の解明と、自己免疫疾患の治療法開発に取り組んでいる。この研究は、NFATc1の機能解析から発展したものであり、免疫学と薬理学の融合領域から生まれた新たな挑戦である。具体的には、細胞内Ca<sup>2+</sup>チャンネルを制御することで、CD4陽性T細胞の活性化を抑制し、自己免疫疾患の病態を改善できる可能性を見出している。現在、遺伝子改変CD4陽性T細胞の細胞移入療法の基盤研究として、コンセプトの有効性と安全性を前臨床研究で検証中である。

本講演を通して、免疫薬理学研究の更なる発展と、創薬に向けた新たな可能性について議論する機会が得られれば幸いである。

## S2-4

## 新規ペプチドホルモンの発見とその機能解明を目指して

○佐藤 貴弘, 児島 将康  
久留米大・分生研・遺伝

生理活性物質のひとつとして知られるホルモンは、生体の様々な機能を微量で調節する化合物である。特に、ペプチドホルモンは生命活動に不可欠な恒常性の維持に関わるホルモンであり、創薬ターゲットとして研究展開されてきた。本講演ではグレリンを例として、ペプチドホルモンの発見から機能解析、創薬までの過程を概説する。

グレリンは胃から分泌されるホルモンとして発見され、脂肪酸の一種であるオクタン酸によって修飾された特徴的な構造をもっている。初期の研究から、グレリンが成長ホルモン分泌促進や摂食亢進、脂肪蓄積などの生理作用をもつことなどが報告されてきた。一方、我々の作出したグレリン遺伝子欠損マウスの解析からは、グレリンがトーパーの誘導・維持に必要なホルモンであることも見出されている。トーパーは一部の哺乳類や鳥類に見られる能動的な体温低下現象であり、飢餓時の生存戦略として古くから知られてきた。その制御機構は長い間不明だったが、飢餓時にグレリンが分泌されると褐色脂肪組織での産熱を抑制して体温の低下を誘導することや、グレリンシグナルが体温リズムを安定させて低下した体温を維持することがわかってきた。グレリン関連の研究は世界中で進められ、最近では、その知識の蓄積からグレリン様作用薬であるアナモネリン塩酸塩ががん悪液質治療薬として実用化されている。

このように、新規ペプチドホルモンの発見は学問界や産業界のブレークスルーになることから、我々の研究室では現在もいくつかのターゲットについて探索研究を進めている。本講演では、新規ペプチドホルモンの発見とその機能解明を目指した研究について、その一部についても紹介させていただきたいと考えている。

# 一般口演発表

A1-1



## 単一海馬ニューロン培養標本における静かなるシナプスの発達変化と投射部位の位置解析

○北岡 音哉<sup>1</sup>, 高岡 優<sup>1</sup>, 大藪 康平<sup>2</sup>, 渡辺 拓也<sup>1</sup>, 窪田 香織<sup>3</sup>, 右田 啓介<sup>2</sup>, 桂林 秀太郎<sup>1</sup>, 岩崎 克典<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福岡大・薬・臨床疾患薬理学, <sup>2</sup>福岡大・薬・医薬品情報学, <sup>3</sup>国際医療福祉大・福岡薬・薬理学

【背景】中枢神経系におけるシナプスは、情報伝達ができるアクティブシナプスと情報伝達ができないサイレントシナプスに分類される。後者のサイレントシナプスは、神経伝達物質を開口放出できない“プレサイレントシナプス”と、神経伝達物質を受容できない“ポストサイレントシナプス”に分類される。ポストサイレントシナプスは、神経細胞（ニューロン）の発達やシナプス長期増強によってアクティブシナプスに変化することから、学習や記憶にも関与することが示唆されている。しかし、プレサイレントシナプスの生理学的役割は不明であり、その存在意義も解明されていない。そこで本研究では、単一ニューロン培養標本の発達に伴うプレサイレントシナプスの数と割合、位置情報について検討を行った。

【方法】生後0～1日齢のマウス大脳皮質よりアストロサイトを単離・培養を行った後、細胞接着面をドット状にコーティングした培養プレートにアストロサイトを播種した。培養アストロサイトがドット状に形成された後、生後0～1日齢のマウス海馬ニューロンを単離・播種し単一ニューロン培養標本（オータプス標本）を作製した。ニューロンの発達に伴うシナプス変化を評価するため、培養期間を1, 2, 3週間に分けて実験を行った。プレアクティブシナプスをスチリル色素FM1-43で蛍光染色し、その後に免疫染色法で樹状突起を微小管結合タンパク質MAP2、興奮性シナプスを小胞グルタミン酸トランスポーターvGLUT1で同定した。次にFM1-43染色像とvGLUT1染色像を重ね、vGLUT1のみ染色された興奮性シナプスをプレサイレントシナプスと定義した。シナプスの分布はSholl解析法を改変して解析を行った。画像解析はImageJを用いて行った。

【結果】培養期間が長くなるほど、プレアクティブシナプス数は増加傾向を示した。一方で、プレサイレントシナプス数は変化しなかったものの、シナプス総数に占めるプレサイレントシナプス数の割合は培養期間が長くなるほど減少した。また、樹状突起に対するシナプス投射位置が細胞体から遠位になるほど、プレサイレントシナプス数の割合は高くなった。

【考察】ニューロンが神経回路を構築する際に、シナプス投射する相手細胞のどこにシナプス入力するかで、情報伝達が変わることが示唆された。このことから、人工的に神経回路網を設計する際には、細胞体に近い樹状突起にシナプス入力をすれば伝達効率の良いシナプス形成ができる可能性が考えられた。



A1-2



## 脳卒中後疼痛におけるPACAP-PAC1受容体シグナルをターゲットとした治療開発

○鮫島 芳宗<sup>1,2</sup>, 神戸 悠輝<sup>1</sup>, 宮田 篤郎<sup>1</sup>, 花谷 亮典<sup>2</sup>, 栗原 崇<sup>1</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大・院医歯・生体情報薬理学, <sup>2</sup>鹿児島大・院医歯・脳神経外科学

【背景・目的】 脳卒中後疼痛(central post-stroke pain; CPSP)は視床や被殻の血管障害後の亜急性期に生じる耐え難い持続的・発作性の疼痛であり、難治性中枢性疼痛の代表である。しかし、未だ詳しいメカニズムは明らかにされておらず、有効な治療法が存在しないのが現状である。近年、下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide; PACAP)が炎症性疼痛や神経障害性疼痛において重要な役割を果たすと示唆されている。我々はCPSP発症に対するPACAPの関与という独自の仮説を立て、病態メカニズムの検討を行った。

【方法】 視床出血動物モデルは、野生型マウスおよびPACAP欠損マウス、トランスジェニックマウス(アストロサイト特異的PAC1受容体欠損マウス、PAC1 floxマウスなど)を用いて、視床後外側腹側核 (VPL)にコラゲナーゼを脳定位的に微量注入し作製した。疼痛行動評価ではVon Frey filamentを用いてUp-down methodによる50%逃避閾値を算出した。また、免疫ブロットや免疫組織化学染色によるアストロサイト活性の解析を行った。さらに、PACAP-Creマウスの腰髄後角細胞にアデノ随伴ウイルス(AAV-EF1a-DIO-hM4D(Gi)-mCherry)を微量注入し、抑制性DREADDによる疼痛様行動の解析を行った。

【結果】 PAC1受容体拮抗薬の腹腔内投与により、視床出血後の疼痛様行動は有意に抑制され、アストロサイト活性の低下を認めた。また、PACAP欠損マウスを用いた解析では出血後の疼痛様行動の発症抑制効果が示唆され、野生型に比べアストロサイト活性度は低かった。他の遺伝子組み換えマウスでも同様な結果が得られた。抑制性DREADDを用いて脊髄後角のPACAP発現ニューロン活性を抑制すると、CPSP発症の抑制効果が示唆された。

【結語】 CPSP発症にはVPL核におけるアストロサイト活性化が関与しており、PACAP/PAC1受容体シグナルが重要な因子であること、またPAC1受容体拮抗薬はCPSPに対する有効な治療薬となる可能性が示唆された。

A1-3

YIA

## LPS誘発性の精神・身体症状における脳内トリプトファン代謝経路の関与

○西田 拓未, 人羅 菜津子, 香月 博志, 倉内 祐樹  
熊本大・院薬・薬物活性学

【目的】全身ならびに脳内の炎症状態は、うつ病や慢性疲労症候群などの精神・身体症状と深く関連することが報告されている。基礎研究においては、脳内免疫機構を活性化させる目的でリポ多糖 (Lipopolysaccharide; LPS) を腹腔内投与する動物実験モデルが作成されているが、実験の再現性が低く、脳内炎症と疾患発症の因果関係は不明な点が多い。必須アミノ酸であるトリプトファンはセロトニン経路だけではなくキヌレニン経路によっても代謝され、この代謝バランス異常が炎症時の精神・身体症状の誘発に関わることも示唆されているが、詳細なメカニズムは解明されていない。本研究では免疫応答の異なる2系統 (C57BL/6J系統ならびにBALB/c系統) のマウスを用い、LPS投与により現出する様々な行動パターンと脳内トリプトファン代謝経路の関係性について解析した。

【結果】雄性C57BL/6J系統マウス (Th1免疫応答優位) ならびに雄性BALB/c系統マウス (Th2免疫応答優位) を1週間隔離飼育した後にLPS (1 mg/kg, 0127:B8) を腹腔内投与し、24時間後に各種行動試験を行った。オープンフィールド試験の結果、どちらの系統においても、LPS投与群の自発運動量が低下した。しかしこのとき、BALB/c系統マウスでのみキヌレニン経路の律速酵素であるindoleamine 2,3-dioxygenase (IDO1, IDO2) ならびにtryptophan 2,3-dioxygenase (TDO) の脳内mRNA発現量が増加しており、C57BL/6J系統マウスではこれらmRNA発現量は変化していなかった。またBALB/c系統マウスでのみLPS投与3時間後にセロトニン経路の律速酵素であるtryptophan hydroxylase 2 (TPH2) のmRNA発現量が一過性に減少し、C57BL/6J系統マウスではTPH2 mRNA発現量の変化は認められなかった。行動薬理的解析の結果、TDO阻害薬である680C91 (15 mg/kg, p.o.) はどちらの系統マウスに対しても、LPS投与による自発運動量の低下に影響しなかった。一方、セロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体アンタゴニストであるWAY100635 (1 mg/kg, i.p.) は、BALB/c系統マウスでのみLPS誘発性の自発運動量低下をさらに悪化させたが、C57BL/6J系統マウスの自発運動量低下には影響しなかった。

【考察】自発運動量の低下は免疫応答の異なるマウス間で共通して現出する行動表現型だが、炎症時の脳内トリプトファン代謝経路の寄与度は異なり、BALB/c系統マウスでその寄与が大きいと考えられる。脳内キヌレニン生合成の増加とセロトニン量の低下、それに伴うセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体の活性低下が、炎症時の精神・身体症状の一部に関与することが示唆された。

A1-4



## Noggin投与は頭部外傷後の亜急性期における神経障害を回復させる

○安永 美保, 高田 芙友子, 田嶋 菜々子, 久家 沙南美, 村重 友彩, 溝口 絢子, 横谷 みき,  
有留 尚孝, 岩尾 卓朗, 道具 伸也  
福岡大・薬・応用薬剤学

頭部外傷(TBI)後急性期における、血液由来成分fibrinogenの脳内漏出は、グリア細胞の活性化および神経障害を引き起こすことが知られている。しかし、その詳しい機序は解明されておらず、その治療法も未だ確立されていない。

我々の以前の研究で、bone morphogenetic protein (BMP)阻害作用を有するnogginをTBIモデルマウスに投与すると、TBI後の急性期(4日後)におけるfibrinogenの脳内漏出が抑制されることを明らかにした。この知見は、nogginがTBI後の血液脳関門(BBB)機能障害を改善したため、fibrinogenのBBB透過が抑制されたことを示唆している。しかし、TBI後急性期における神経障害はnoggin投与により抑制されなかった。本研究では、TBI後の亜急性期(28日後)における神経障害に対するnogginの保護作用をニューロフィラメントおよびそれを取り囲むオリゴデンドロサイトの変化に着目し検討した。

Controlled cortical impact (CCI)装置を用いてマウスに脳損傷を負荷した。CCI負荷後4日目までnogginを投与し、負荷後28日目に脳を摘出した。外傷側海馬におけるニューロフィラメントのマーカ(SMI312)、神経細胞体のマーカ(NeuN)およびオリゴデンドロサイトのマーカ(MBP)の発現量を免疫染色法を用いて評価した。CCI負荷により、SMI312、NeuNおよびMBPの発現は、有意に減少した。Nogginを投与したCCIマウスでは、vehicleを投与したCCIマウスと比較して、SMI312の有意な発現増加およびSMI312と共発現するMBPの有意な増加が認められた。CCI負荷によるNeuN陽性細胞数の減少は、noggin投与により抑制される傾向を示した。これらの結果は、CCI負荷によるニューロフィラメントおよびそれを取り囲むオリゴデンドロサイトの減少が、noggin投与により阻害されることを示している。

これら知見より、nogginの投与による急性期でのBMP阻害およびfibrinogenの脳内漏出抑制が、亜急性期での神経や髄鞘の障害を軽減させることが判った。BMP阻害作用を有するnoggin投与は、亜急性期における神経機能回復のための有用な治療法として活用できる可能性がある。

A1-5



## 血液脳関門構成細胞の $\alpha$ -Synucleinクリアランスに対するexendin-4の効果

○横谷 みき<sup>1</sup>、溝口 絢子<sup>1</sup>、高田 芙友子<sup>1</sup>、松本 純一<sup>2</sup>、岩尾 卓朗<sup>1</sup>、佐野 和憲<sup>3</sup>、道具 伸也<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>福岡大・薬・応用薬剤学、<sup>2</sup>福岡大・薬・薬学疾患管理学、<sup>3</sup>福岡大・薬・生体機能制御学

【背景】 パーキンソン病 (PD) は、脳内での $\alpha$ -Synuclein ( $\alpha$ -Syn) の凝集・蓄積を特徴とする進行性の神経変性疾患である。現在のPD治療はドパミン補充による対症療法のみであり、 $\alpha$ -Syn除去を可能にする根本的な治療法はない。当研究室では、血液脳関門構成細胞 (脳血管内皮細胞・脳ペリサイト・アストロサイト) のうち、脳ペリサイトが $\alpha$ -Synを細胞内へ取り込み、消失させることを明らかにした。本研究では、PD発症の危険因子である糖尿病の治療およびPDの予防・治療を可能にするドラッグリポジショニングの観点から、糖尿病治療薬exendin-4による脳ペリサイトの $\alpha$ -Synクリアランス促進効果について検討した。

【方法】 3週齢および生後1日齢のWistarラットから単離培養した脳血管内皮細胞、脳ペリサイトおよびアストロサイトに、ヒトリコンビナント $\alpha$ -Syn単量体またはプロトフィブリル (PFF) (1  $\mu$ g/ mL) およびexendin-4を一定時間処理した後の細胞内 $\alpha$ -Syn残存量をwestern blotにて測定した。

【結果・考察】 血液脳関門を構成する細胞のうち脳ペリサイトのみ取り込んだ $\alpha$ -Synを時間依存的に減少させた。この減少作用は $\alpha$ -Synの細胞外排出によるものではなく、タンパク質分解経路であるオートファジー・リソソーム機構およびユビキチン・プロテアソーム経路を介した分解であることが明らかとなった。この脳ペリサイトの $\alpha$ -Syn分解機構に基づき、オートファジー誘導作用および中枢移行性のある既存薬のexendin-4に着目した。Exendin-4は、濃度依存的に脳ペリサイトの $\alpha$ -Syn分解を促進させた。このとき、オートファジーマーカーの発現に変化が認められた。これらの $\alpha$ -Syn分解作用は、 $\alpha$ -Syn単量体だけでなく高分子量体を含むPFFでも認められた。また、自発的な $\alpha$ -Syn減少作用を示さなかった脳血管内皮細胞およびアストロサイトにおいてもexendin-4は $\alpha$ -Syn分解を誘導した。したがって、exendin-4は脳ペリサイトを含む血液脳関門構成細胞の $\alpha$ -Synクリアランスに寄与することが示唆された。

以上、本研究結果は、血液脳関門構成細胞の $\alpha$ -Synクリアランス促進を利用したドラッグリポジショニングによる新規PD根本治療法確立の可能性を提示するものとする。

## A2-1

## マウス脊髄灰白質アストロサイトの高効率および高純度単離法の確立

○高露 雄太, 岩崎 令真, 津田 誠  
九州大・院薬・薬理学

末梢からの感覚情報は、一次求心性神経を介して脊髄後角へと伝達され、脊髄内の神経回路にて情報処理を受けた後、脳へと伝達されることにより適切に認知される。脊髄には神経細胞に加えて、グリア細胞の一種であるアストロサイトも存在しており、近年の研究により正常時あるいは病態時における感覚制御に関与する可能性が示唆されている。そのような中、我々は転写因子の一種である *hairy and enhancer of split 5 (Hes5)* を発現するアストロサイトが脊髄後角の表層に限局して存在し、末梢への侵害刺激後の機械刺激に対する過敏応答に重要な役割を担う集団であることを明らかとした (Kohro et al., *Nat Neurosci*, 2020)。しかしながら、脳に比べて脊髄組織は細胞単離を効率的に行うことが難しく、脊髄アストロサイトの多様性に関する解析は未だ進んでいない。そこで、本研究では冷却下でも酵素活性を有するプロテアーゼ、およびアストロサイトに豊富に発現することが知られている *ATPase Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-transporting subunit beta 2 (ATP1B2)* を認識する ACSA-2 抗体を使用することで、高効率および高純度に脊髄アストロサイトを単離可能な方法の確立を行った。腰髄を用いた免疫組織染色により、ACSA-2 抗体由来の蛍光シグナルは脊髄灰白質で特異的に観察された。また、アストロサイトの細胞体を効率よく回収するため、FACS 解析時に細胞膜透過性の核染色試薬 DRAQ5 を用いることで、ACSA-2<sup>high</sup> 集団の単離が可能となった。定量 PCR 解析により、ACSA-2<sup>high</sup> 集団はアストロサイトのマーカー分子を豊富に発現していた。さらに、同集団は白質アストロサイトを殆ど含まず、主に灰白質アストロサイトであることが明らかとなった。以上の結果より、本研究で確立した手法は、マウス成体脊髄より灰白質アストロサイトを選択的かつ効率よく回収することが可能であり、今後は正常時あるいは病態時における網羅的遺伝子発現解析への応用が期待される。

## A2-2

## プロポリスによる認知症治療薬メマンチンとの併用効果

○森口 茂樹

東北大・院薬・医薬品開発研究センター

プロポリスは、自然界においてみつ峰により収集される天然物であり、Brazilian green propolisは少なくとも200種類以上の天然物（主に、樹脂、蜜蝋、エッセンシャルオイル、フェノール性物質など）により構成される。これまでの報告では、プロポリスには神経保護効果があることが報告されており（Shimazawa et al., 2005）、プロポリスの活性成分として、Caffeic acid, phenethyl ester、pinocembrin、galanginなどが確認されている（Ilhan et al., 2004; Liu et al., 2012; Lei et al., 2012）。興味深いことに、様々なタイプのプロポリス（water-soluble derivatives of propolisもしくはIndian propolis）は、哺乳類における認知機能との関連性が報告されており（Chen et al., 2008; Nanaware et al., 2017）、「プロポリスの認知機能改善効果とその活性成分の解明」が期待される。我々は、認知症既存薬であるメマンチンによる認知機能改善効果の新たな治療標的としてATP感受性 $K^+$  ( $K_{ATP}$ ) チャンネル抑制効果を報告した（Moriguchi et al., Mol. Psychiatry 2018）。メマンチンによる $K_{ATP}$ チャンネル抑制作用では、 $K_{ATP}$ チャンネル抑制作用により神経細胞膜の閾値上昇を惹起し、L型 $Ca^{2+}$ チャンネルを介して細胞内の $Ca^{2+}$ 濃度を上昇させ、記憶学習に必須の分子であるCaMキナーゼIIを賦活化することにより記憶学習を改善する。さらに、メマンチンによる $K_{ATP}$ チャンネル抑制効果は、プロポリスとの併用適用により、認知機能改善効果が増強することを同定した（Moriguchi et al., Mol. Neurobiol. 2022）。本発見は、プロポリスが認知症の予防・治療への適応の可能性が示唆される。

## A2-3

**新規ペプチドNERP-4はアミノ酸トランスポーターSNAT2を介して膵β細胞機能を改善する**

○三浦 綾子<sup>1</sup>, 張 維東<sup>2,3</sup>, 迫田 秀之<sup>2</sup>, 南野 直人<sup>4,5</sup>, 中里 雅光<sup>2</sup>

<sup>1</sup>宮崎大・医・薬理学, <sup>2</sup>大阪大・理・フォアフロント研究センター, <sup>3</sup>宮崎大・農・生理学,  
<sup>4</sup>国立循環器病センター・分子薬理部, <sup>5</sup>(財)蛋白質研究奨励会

糖代謝は生体制御において重要であり、多数の分子により精巧かつ巧妙に調節されている。糖尿病における高血糖の背景には、インスリン作用減弱が主として存在しており、インスリン作用の回復が高血糖状態に対する治療アプローチの柱となっている。しかしながら、多くの糖尿病治療例において、十分な血糖降下薬でのインスリン作用の増強を図っても、治療目標が達成されていないのが現状である。これまで、我々はCa<sup>2+</sup>活性を指標に新規生理活性ペプチド探索を行い、多くのペプチドを単離してきた。今回、インスリン分泌促進作用および膵β細胞保護作用を持つ新規ペプチドNeuroendocrine regulatory peptide-4 (NERP-4)を発見したので報告する(Nature Communications 2023)。細胞内Ca<sup>2+</sup>が増加するとエクオリンを発光するトランスジェニックマウスを用い、このマウス膵臓における細胞内Ca<sup>2+</sup>増加活性をもつNERP-4を発見した。NERP-4はヒト、ラット、マウス間でアミノ酸配列が完全に保存されている。二重免疫電子顕微鏡にて、インスリン分泌顆粒中にNERP-4が局在することを明らかにした。さらに、NERP-4が結合する膜蛋白質をLRC-TriCEPS法で探索し、アミノ酸トランスポーター・SNAT2を同定した。NERP-4は、SNAT2のポジティブアロステリックモジュレーターとして、グルタミンやアラニンの取り込みを増強することで、インスリン分泌を促進し、膵β機能を改善した。よって、NERP-4は、低血糖を誘発しないインスリン分泌促進薬となりうる可能性を示唆した。さらに、NERP-4はヒト血中においても存在していることから、血中を循環するホルモンとしてエネルギー代謝調節など多くの生理作用に関わっている可能性がある。今後、SNAT2とNERP-4の結合部位を特定し、NERP-4結合がSNAT2の立体構造に与える影響を解析して、アミノ酸トランスポーターの活性を制御する新規の分子機構を明らかにすることを目指している。

## A2-4

## NCX3ヘテロ欠損マウスの前頭前皮質における細胞外ドパミンクリアランス異常を発症機序とするADHD様症状の解明

○稲垣 良<sup>1</sup>, 喜多 紗斗美<sup>2</sup>, 丹羽 望<sup>1</sup>, 岩本 隆宏<sup>3</sup>, 森口 茂樹<sup>1</sup>

<sup>1</sup>東北大・院薬・医薬品開発研究センター, <sup>2</sup>徳島文理大・薬・薬理学, <sup>3</sup>福岡大・医・薬理学

注意欠如・多動症 (Attention-deficient/hyperactivity disorder、以下ADHD)は多動性、衝動性、注意欠損を主症状とする発達障害の一種である。また、ADHDの病因としては、脳内カテコールアミンの調節異常などの機能的要因の他に、遺伝的要因が発症リスク因子として挙げられる。近年のゲノムワイド関連解析研究によって、様々な遺伝子がADHD発症に寄与する候補遺伝子として見出されてきたが、未だ決定的な遺伝子は存在しない。そのような中で、ナトリウムカルシウム交換輸送体3 (NCX3)をコードする遺伝子であるSLC8A3がADHD関連遺伝子として新たに同定された (XiaoCan et al., 2019)。そこで、本研究では、新規ADHD標的遺伝子として見出されたNCX3とADHDとの関連について検証を行った。

我々は、まず前頭前皮質(PFC)への主なドパミン投射源である腹側被蓋野においてNCX3が豊富に局在していることを特定した。加えて、N27ドパミン神経細胞株におけるNCX3発現抑制は、カルシウム/カルモジュリン依存性タンパク質キナーゼII $\alpha$ とドパミントランスポーター間の相互作用増強を介して、細胞へのドパミン流入を阻害することを確認した。次いで、NCX3欠損(+/-)マウスを用いて表現系解析を実施したところ、野生型マウスと比較して有意な自発運動量の亢進ならびに認知機能の低下が認められたが、これらの症状はドパミントランスポーター再取り込み阻害薬methylphenidateの投与によって改善された。さらに、PFCにおける細胞内ドパミンD1受容体シグナル伝達経路を検討した結果、NCX3欠損(+/-)マウスではPKAおよび DARPP-32のリン酸化亢進が確認され、これらのリン酸化亢進はmethylphenidate投与によって抑制された。そして、PFCにおける細胞内ドパミンD1受容体シグナル伝達経路の亢進と一致して、NCX3欠損(+/-)マウスのPFCでは、細胞外ドパミン基礎遊離量の顕著な増大ならび社会的相互作用に伴う細胞外ドパミン遊離量の増大抑制が確認された。以上の結果より、NCX3の発現低下はPFCにおけるドパミン神経伝達障害を介してADHD様症状を惹起することが示唆された。



## A2-5

Mg<sup>2+</sup>輸送体候補SLC41ファミリーの電気生理学的解析

○喜多 知<sup>1</sup>, 古谷 和春<sup>1,2</sup>, 根本 隆行<sup>1</sup>, 十川 歩果<sup>2</sup>, 島崎 碧海<sup>2</sup>, 篠田 康晴<sup>1</sup>,  
喜多 紗斗美<sup>1,2</sup>, 岩本 隆宏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福岡大・医・薬理学、<sup>2</sup>徳島文理大・薬・薬理学

Mg<sup>2+</sup>は細胞内ではK<sup>+</sup>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Mg<sup>2+</sup>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Mg<sup>2+</sup>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、未だ統一的な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<sup>+</sup>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Mg<sup>2+</sup>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Ca<sup>2+</sup>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Mg<sup>2+</sup>濃度に依存して内向き電流が増減し、細胞外Na<sup>+</sup>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Mg<sup>2+</sup>を細胞内に輸送している可能性は低い、Na<sup>+</sup>流入に共役して細胞内からMg<sup>2+</sup>排出を行っている可能性が示唆された。

## A3-1

## 抗肥満高耐糖能マウスの樹立とその表現系解析

○佐藤 貴弘, 大石 佳苗, 児島 将康  
久留米大・分生研・遺伝

【背景】我々の研究室で偶発的に出生した自然発生矮小変異マウス（矮小マウス）は、矮小形質や特異顔貌を特徴としたマウスである。同腹から正常個体と矮小個体が出生するため、高い精度での対照実験が可能であるという特徴がある。

【目的】本研究では矮小マウスの責任遺伝子を同定するとともに、その表現系を解析することを目的とした。

【方法・結果】遺伝子マッピング法と次世代シーケンシング法を組み合わせた解析から、この矮小マウスの責任遺伝子はCREB binding protein (Crebbp) であり、一塩基欠損によるフレームシフトによって異常形質が生じることがわかった。また、胎児期に生じる成長ホルモン細胞の機能化時点ですでに矮小形質を示していたことや、出生後の成長ホルモン分泌にも異常が見られなかったことなどから、矮小マウスの成長ホルモン分泌系は正常であることがわかった。一方、矮小マウスでは同腹の正常個体よりも安静時の血糖値が低く、糖負荷試験による血糖値の回復も早かった。このとき、血中インスリン分泌は血糖値の推移に相応する変化を示しており、インスリンの分泌機能には異常がないことも確認できた。また、高脂肪食負荷試験によって同腹の正常個体は肥満したが、矮小マウスは肥満しなかった。このように、極めて特徴的な表現系を示したことから、我々はこの矮小マウスを抗肥満高耐糖能マウスとして樹立した。

【考察】抗肥満高耐糖能マウスは、血糖値が低いにも関わらず正常に寿命を全うできるため、新しい糖代謝調節系をもつマウスである可能性が考えられた。また、このマウスに見られる特異顔貌や責任遺伝子から、ルビンシュタイン・テイビ症候群のモデル動物としても利用できる可能性が示唆された。

## A3-2

## 肥満糖尿病モデルマウスでの脂肪組織肥大に対する銅キレート剤クプリゾンの効果の解明

○市原 克則<sup>1</sup>, 澤野 達哉<sup>1</sup>, 長田 佳子<sup>1</sup>, 三明 淳一郎<sup>1</sup>, 大倉 毅<sup>2</sup>, 今村 武史<sup>1</sup>

<sup>1</sup>鳥取大・医・薬理学・薬物療法学, <sup>2</sup>鳥取大・医・循環器・内分泌代謝内科学

【目的】肥満に伴う内臓脂肪組織における脂質蓄積の増加や慢性炎症の亢進は、耐糖能異常を誘発し、2型糖尿病の発症要因であるとされる。近年、肥満患者での血清および内臓脂肪組織において銅濃度の上昇が報告されている。しかし、肥満に伴う脂肪組織肥大過程での銅の役割には未解明な点が多い。そこで本研究では、銅のキレート剤が肥満の進展に伴う内臓脂肪組織肥大に与える影響をマウスを用いて評価することで、脂肪組織での銅の役割を解明することを目的とした。

【方法】食餌性肥満の誘導には高脂肪食（60%）を用い、クプリゾンは食餌性（0.2 w/w%）に経口投与した。食事負荷4-6週間後に耐糖能を評価し、6週間後に組織学および生化学的評価を行った。

【結果】高脂肪食負荷マウスでは、血清銅濃度が上昇した。さらに高脂肪食による内臓脂肪（精巣上体脂肪）組織および皮下脂肪（鼠径部脂肪）組織における組織重量増加、脂肪細胞径増加、耐糖能異常、および体重増加に対して、銅キレート化合物であるクプリゾンは有意に抑制した。クプリゾンが内臓脂肪組織での脂肪細胞径を低下したため、小径脂肪細胞より放出するとされる善玉アディポカイン、アディポネクチンの遺伝子発現量を精巣上体脂肪組織の脂肪細胞画分で評価したところ、クプリゾン投与により有意に上昇した。一方で間質血管画分（SVF）での炎症性マクロファージマーカーCD86の発現はクプリゾンにより低下し、クプリゾンによる慢性炎症の低下が示唆された。さらに内臓脂肪組織の変化を網羅的に調べるために、精巣上体脂肪組織のbulk RNA-seqを行った。肥満での悪化とクプリゾンによる改善に寄与する遺伝子を抽出するために、高脂肪食で増減し、かつ普通食・高脂肪食のいずれの条件でもクプリゾンで逆方向に変動する遺伝子を探索した結果、21遺伝子が該当した。これらの遺伝子をGO解析した結果、細胞外マトリックスのカテゴリーが上位にヒットした。この結果は、クプリゾンが脂肪組織のリモデリングに関与し、高脂肪食下でも脂肪細胞が肥大しにくい脂肪組織構造を誘導している可能性を示唆する。今後、これらの遺伝子やその他の候補遺伝子が銅キレート剤クプリゾンによる脂肪組織肥大抑制に関与する可能性およびその機序を解明する。

【結論】銅キレート剤が脂肪組織肥大と慢性炎症の抑制に有効であり、肥満治療の新たな手法となる可能性が示唆された。

## A3-3

## CCR4-NOT脱アデニル化複合体による急性肺傷害抑制作用の解析

○山口 智和<sup>1</sup>, 小澤 諒<sup>1,2</sup>, 湊 隆文<sup>1</sup>, 星崎 みどり<sup>3</sup>, 福田 雅幸<sup>2</sup>, 今井 由美子<sup>4</sup>, 久場 敬司<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大・医学研究院・薬理学, <sup>2</sup>秋田大・医学研究科・歯科口腔外科, <sup>3</sup>秋田大・医学研究科・分子機能学代謝機能学, <sup>4</sup>野崎徳洲会病院・メディカル感染システム研究部

急性呼吸窮迫症候群/急性肺傷害 (ARDS/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り、発症の誘因はウイルス感染、敗血症、誤嚥、外傷など多岐にわたる。炎症細胞の浸潤と滲出液で満たされた肺浮腫を生じた状態が終末像であるが、そこに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。*In vitro*の解析から炎症遺伝子のmRNA分解への関与が報告されていたが、ALIの病態機序における働きは不明であった。本研究では、複合体の構造安定性に重要な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、線維芽細胞における炎症制御に働いている可能性が考えられた。そこで、Cnot3 Hetzマウス胎仔よりマウス線維芽細胞 (MEF) を単離し、LPS刺激に対する炎症遺伝子の発現誘導を観察した。野生型のMEFと比べ、Cnot3 Hetz MEFにおいても*Il1b*, *Nos2* mRNAの顕著な発現上昇を認め、ALIの傷害肺と共通した炎症制御メカニズムの存在が推測された。Cnot3 Hetz MEFでは*Il1b*, *Nos2* mRNAが安定化しており、*Il1b* mRNAは転写レベルでも発現が亢進していた。*Il1b*の制御因子を探索した結果、Cnot3 Hetz MEFにおいて免疫細胞分化に重要な役割を担う転写因子*SP1*(PU.1)のmRNAが安定化し、mRNA量及びタンパク質発現量が増加することで*Il1b*の転写が亢進していることがわかった。以上の結果から、CNOT3は*Il1b*, *Nos2*, *Sp1* mRNAの発現抑制を介して、急性肺傷害の重症化阻止に重要な役割を果たすことが明らかとなった。実際、PU.1阻害剤 (DB1976)の投与は急性肺傷害に対して重症化抑制効果を認めており、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阻害剤が応用されることが期待される。

## A3-4

## 標的タンパク質誘導化合物PROTACに応用可能な新規ユビキチンリガーゼ評価系の確立

○佐藤 伸哉, 松川 萌, 竹本 昌亮, 金子 雅幸  
長崎大・院医歯薬・創薬薬理学

【背景】 標的タンパク質分解誘導化合物 (Proteolysis-Targeting Chimera: PROTAC) は、ユビキチンリガーゼ (E3リガーゼ) と標的タンパク質を結びつける化合物であり、通常は標的とならないタンパク質を強制的にユビキチン化することで、プロテアソームによる分解を誘導する。この技術により、従来は標的にできなかったタンパク質の分解が可能になるだけでなく、薬理作用のない薬物であっても、標的タンパク質との結合性が高ければPROTACに再利用できる可能性があることから、世界中で研究が進められている。ユビキチン化はE3リガーゼにより触媒されるため、PROTACによる基質の分解効率を高めるためには、各標的タンパク質に適したE3リガーゼを選択することが重要である。しかし、現在PROTACに用いられているE3リガーゼはVHLやCereblonなど数種に限られており、新たなE3リガーゼの探索が求められている。E3リガーゼのPROTACへの適用可否を評価するためには、E3リガーゼごとにリガンドを同定し、それを基にPROTACを作製する必要があるが、この方法は時間とコストの面から現実的ではない。そこで本研究は、E3リガーゼの基質分解能を簡便に評価できる系の確立を目的とした。評価対象のE3リガーゼにユビキチン化活性を欠損させたVHL ( $\Delta$ BC-VHL) を融合したキメラE3リガーゼを作製し、細胞に発現させた。その後、VHLと結合するPROTACを添加することで、新規E3リガーゼの基質分解能を評価した。

【方法】 E3リガーゼHRD1と $\Delta$ BC-VHLを融合したキメラE3リガーゼを、内在性VHLを発現しない786-O細胞に安定発現させた。EGFRとVHLに結合するPROTAC (SJF1528) を添加し、ウェスタンブロット法によりEGFRの分解を評価した。また蛍光免疫染色によりキメラE3リガーゼの細胞内局在を確認した。

【結果・考察】 キメラE3リガーゼを安定発現した786-O細胞にSJF1528を添加した結果、PROTAC濃度依存的なEGFRの分解が確認された。また、HRD1は小胞体に局在することが知られていることから、蛍光免疫染色を行ったところ、キメラE3リガーゼと小胞体マーカー (Calnexin, KDEL) の共局在が確認された。以上の結果から、本研究で開発した新規評価系は、E3リガーゼの適切な細胞内局在を保ちながら、市販のPROTACを用いた基質分解能の評価が可能であることが示された。今後はがん細胞に特異的に発現する新規E3リガーゼを同定し、PROTACへの適用が可能なE3リガーゼを、本評価系を用いて選別する。その後、新規E3リガーゼに対するリガンドの同定を行い、PROTAC開発へ繋げる予定である。

## A3-5

## 妊娠期高脂肪食負荷を受けた子供の出生後の糖代謝における母体ペマフィブラート投与の効果

○茂木 正樹<sup>1</sup>, 今井 統<sup>2</sup>, 鈴木 康之<sup>3</sup>, 劉 爽<sup>1</sup>, 杉山 隆<sup>2</sup>

<sup>1</sup>愛媛大・医・薬理学, <sup>2</sup>愛媛大・医・産婦人科学, <sup>3</sup>済生会松山病院・麻酔科

【背景】妊娠期の肥満や脂肪食過剰摂取は胎児や出生後のこどもの糖代謝に影響を与える。マウス母体に高脂肪食（HFD）負荷を与えることで、出生児における将来的な肥満や糖代謝異常が認められるが、妊娠期に食事介入を行うことにより、出生時への代謝異常が改善されることを我々は報告してきた。その中で、食事介入に伴って出生仔で誘導されるシグナルをRNA-Seqで解析する中で、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR） $\alpha$ に関連するシグナルが変化することを見出した。そこで、妊娠期に食事介入が難しく、脂質の過剰摂取や肥満が解消できない妊婦において、薬物治療の可能性を考慮し、妊娠中にPPAR- $\alpha$ 作動薬を投与することで、食事介入と同様の有益な効果が得られるかについて検討した。

【実験方法】C57BL6/Nの雌性マウスに5週齢から交配までの6週間、通常食またはHFDを与えた後に繁殖を行い、妊娠10日目にHFDを負荷した妊娠マウスを、3種類の用量のPPAR- $\alpha$ アゴニスト（ペマフィブラート）ならびに溶媒として用いたメチルセルロースのみ投与群の4群に無作為に分類し、出生した仔マウスが12週齢になるまで追跡を行い、代謝に関する、体重変化、糖代謝、膵臓の免疫染色などの解析を行った。なお、仔出生後の母親マウスおよび離乳後の仔は通常食を与えた。

【結果】全群で出生仔数、出生体重に差はなかったが、12週齢の仔において、PPAR- $\alpha$ アゴニストの用量依存的に膵臓におけるインスリン陽性細胞の減少、耐糖能異常とインスリンの抵抗性の改善効果が認められた。

【結論】高脂肪食負荷の母体において、PPAR- $\alpha$ アゴニストの投与は、こどもの将来の糖代謝異常を予防する可能性がある。

B1-1



## GFR算出式を利用した尿流量推定方法に関する研究

○小口 茜<sup>1</sup>, 池田 直子<sup>2</sup>, 園田 紘子<sup>1</sup>, 東島 佳毅<sup>3</sup>, 池田 正浩<sup>1</sup>

<sup>1</sup>宮崎大・農・獣医薬理学, <sup>2</sup>県立宮崎病院・腎臓内科, <sup>3</sup>宮崎大・テニユアトラック推進室

尿流量は糸球体ろ過率 (GFR) および原尿の再吸収の程度によって決定する。そのため、尿流量は腎機能を評価する上で有用である。しかし臨床現場において、蓄尿の不便性や失念などによって正確な尿流量測定ができない場合が少なくない。最近、アフリカ系アメリカ人を対象に、推定糸球体濾過量 (eGFR) から推定尿流量 [(ml/min)(= eGFR×血中クレアチニン (Cr) 濃度 / 尿中Cr濃度)] を算出できることが報告された (Am J Nephrol, 2020)。そこで本研究では、最近発達してきた新規の方法で測定したGFR (ラット)、およびeGFR (日本人のカルテデータ) からの推定尿流量の算出を試みた。

SDラットを用いて、蛍光標識されたFITC-sinistrinにより非麻酔下・非侵襲的な方法でGFRを測定した。そして、推定尿流量 (ml/min) を明期および暗期それぞれで計算し、併せて蓄尿による尿流量の実測値も測定した。その結果、明期では推定尿流量と実際の尿流量との相関係数は  $r = 0.40$ 、暗期では  $r = 0.87$  となった。またBland-Altman分析を行ったところ、明期の bias (0に近づくほど確度は高い) は0.013、暗期では0.033と算出され、明期・暗期ともにすべてのデータが95%信頼区間内に入っていた。

倫理委員会による承認後、宮崎市内の入院患者のeGFRを用いた検討を行った。検討では、無尿 (100 ml/日未満)、Cr値10 mg/dl以上、そして慢性腎臓病ステージCKD-G5に該当する患者を除外した。その結果、延べ866人が対象となった。実際の蓄尿による尿流量とeGFRから算出された推定尿流量との間の相関関係を調べたところ、 $r = 0.69$  となり有意な正の相関関係が得られた。Bland-Altman分析を行ったところ、biasは-0.064と算出され、すべてのデータが95%信頼区間内に入っていた。

以上からFITC-sinistrinから計測されたGFRおよびeGFRそれぞれを用いた測定方法は、信頼性をもって尿流量を推定できることが分かった。今後、これらの方法の汎用性および信頼性を高めるために、例数を追加すること、そして様々な腎疾患での検討を重ねて行く必要がある。

B1-2



## 脂肪肝や糖尿病におけるシルニジピンのミトコンドリア品質維持機構

○有吉 航平<sup>1</sup>, 西山 和宏<sup>1,2</sup>, 加藤 百合<sup>1</sup>, Mi Xinya<sup>1</sup>, 伊藤 智哉<sup>1</sup>, 西村 明幸<sup>3</sup>,  
西田 基宏<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>九州大・院薬・生理学, <sup>2</sup>大阪公立大・獣医・予防薬理学教室, <sup>3</sup>生理研・心循環シグナル研究部門

脂肪肝や糖尿病といった生活習慣病は、心疾患など重篤な疾患の引き金となる。肝脂肪滴の蓄積や高血糖には肝臓での代謝障害が共通してみられ、中でもミトコンドリア品質の低下が注目されている。ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返し、その恒常性を維持している。当研究室では以前、ミトコンドリア分裂促進Gタンパク質Drp1とアクチン結合タンパク質Filaminの相互作用の亢進が、心筋梗塞後の心不全において心筋ミトコンドリアの過剰分裂を誘発すること、高血圧治療薬シルニジピン（CIL）がDrp1-Filamin相互作用を阻害しミトコンドリア過剰分裂を抑制することを明らかにしてきた。また、Ca<sup>2+</sup>チャネル阻害作用のないCIL誘導体（1,4-DHP）がミトコンドリア過剰分裂を抑制することを見いだした。以上より本研究は、脂肪肝・糖尿病におけるミトコンドリア品質に対するDrp1-Filamin相互作用の影響を解明することを目的とした。レプチンを欠損させた (*ob/ob*) マウスにCILを投与したところ、CIL投与群では肝脂肪滴の蓄積が抑制された。これには、CILによるミトコンドリアと脂肪滴の接触増加を介することが示唆されたことから、脂質代謝が関与する可能性を考えた。そこでヒト由来脂肪肝モデル（HepG2）細胞においてミトコンドリアでのβ酸化を評価したところ、CILはパルミチン酸誘導性のβ酸化の低下を改善した。次に糖代謝異常について評価したところ、CILは高グルコース負荷のミトコンドリア形態異常に加え、ミトコンドリア機能低下を改善した。CILによるミトコンドリア形態異常の改善から、Drp1-Filamin相互作用の関与が推測された。Proximity ligation assay法によりタンパク質間の相互作用を検出したところ、病的な刺激下ではDrp1-Filamin相互作用が亢進し、CILおよび1,4-DHPにより阻害された。動物レベルにおいても1,4-DHPは高脂肪食を与えた*ob/ob*マウスのミトコンドリア品質を改善させることで糖尿病の表現型を緩和した。したがって、Drp1-Filamin相互作用は脂肪肝や糖尿病の悪化に寄与することが示唆された。



B1-3

YIA

## セレコキシブ誘導体OSU-03012は肺線維芽細胞MRC-5由来筋線維芽細胞において細胞外マトリックスの分解をMMPsの発現上昇を介して促進する

○橋本 康平, 有岡 将基, 高橋 富美  
産業医科大・医・薬理学

【背景】我々はこれまでに、セレコキシブ誘導体がAkt活性阻害作用を介して心臓や腎臓の線維化抑制作用を持つことを報告してきた。OSU-03012はセレコキシブ誘導体の一つであり、誘導体の中で最も強力なAkt活性阻害作用を有する物質であるが、線維化抑制作用に関する報告は少ない。

【目的】本研究では、セレコキシブ誘導体であるOSU-03012の肺線維化抑制作用およびそのメカニズムを明らかにするために、線維化の主役である筋線維芽細胞に対する効果を検討した。

【方法】MRC-5（ヒト胎児肺由来正常線維芽細胞）を形質転換増殖因子 $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)刺激により、活発な細胞外基質（ECM）産生能を持つ筋線維芽細胞に転換させ、OSU-03012の存在下および非存在下での効果を比較検討した。ウエスタンブロット法、RT-PCR法、Picro-sirius Red染色を行い、線維化およびECMのマーカー(フィブロネクチン、I型コラーゲン)、さらにECM分解に関与する酵素MMPs（matrix metalloproteinases）並びにTIMPs（tissue inhibitor of metalloproteinase）について解析し、筋線維芽細胞によるECMの産生や分解に及ぼす効果を評価した。

【結果】TGF- $\beta$ 1により、MRC-5は $\alpha$ 平滑筋型アクチンを発現する筋線維芽細胞へと転換した。Picro-sirius Red染色において、筋線維芽細胞によるコラーゲン沈着をOSU-03012は有意に抑制した。OSU-03012はフィブロネクチンとI型コラーゲンのmRNAレベルには影響を及ぼさなかったが、両タンパク質発現を減少させていた。この結果から、OSU-03012はECMの分解機構に影響を及ぼすと考えられた。そこで、ECM分解酵素MMPsとMMPsの阻害作用を持つTIMPsについて検討したところ、OSU-03012はTIMPsには大きな変化を与えなかった一方で、MMPsの発現を有意に上昇させた。また、MMPsの発現上昇によるコラーゲン分解促進作用を確認することができた。

【結論】OSU-03012は、筋線維芽細胞により産生されたECMの分解をMMPsの発現上昇により促進することが示された。従って、すでに形成されている線維化組織の再編成に寄与することにより、肺線維化治療薬となる可能性が示唆された。

B1-4



## ATTRアミロイドーシスに対するザクロ葉・枝由来アミロイドブレイカーPGGの同定と有用性評価

○鏡 明日香<sup>1</sup>, 橋本 那美<sup>1</sup>, 佐々木 亮子<sup>1</sup>, 福島 友太郎<sup>1</sup>, Devkota Hari Prasad<sup>3</sup>, 田中 翔也<sup>3</sup>, 山中 邦俊<sup>4</sup>, 山川 詩織<sup>5</sup>, Mary Ann Suico<sup>1,2</sup>, 甲斐 広文<sup>1,2</sup>, 植田 光晴<sup>5</sup>, 首藤 剛<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬・遺伝子機能応用学, <sup>2</sup>熊本大・生命科学研究・附属グローバル天然物科学研究センター, <sup>3</sup>熊本大・薬・機器分析学分野, <sup>4</sup>熊本大・発生医学研究所・分子細胞制御分野, <sup>5</sup>熊本大・生命科学研究・脳神経内科学

【目的】ATTRアミロイドーシスとは、トランスサイレチン（TTR）がアミロイド線維を形成し、全身臓器に沈着することで機能不全を呈する疾患である。四量体のTTRが遺伝/加齢により単量体へと解離することが原因で発症し、遺伝性ATTRv/老人性ATTRwtアミロイドーシスの2つに大別される。特に後者は早期発見が困難で、診断時にはアミロイド沈着が進行している患者が多く存在する。そこでアミロイドを標的とした新規治療薬の開発を企図し、アミロイド溶解作用を有する「アミロイドブレイカー」を天然物スクリーニングにより探索し、有効成分の同定及び有用性評価を実施した。

【結果】*in vitro*において変異型TTRアミロイドを形成し、約1600種の天然物エキス処理後、アミロイド形成率を評価した。その結果、ザクロ葉枝抽出物から1,2,3,4,6-penta-O-galloyl-β-glucose（PGG）を同定した。本化合物は、野生型TTRアミロイドに対しても活性を有しており、遺伝性ATTRv及び老人性ATTRwtの両方に適応可能であることが示唆された。またPGGはグルコースにガロイル基が5つ付加した構造であることに鑑み、各種類縁体について評価した結果、ガロイル基の付加数依存的にブレイク活性が向上し、活性に重要とされる構造学的知見を明らかにした。次に、ヒトTTRを発現させた*C.elegans*（線虫）モデルにPGGを処理した結果、対照群と比較してTTR凝集体が減少し、寿命・健康寿命が延伸した。一方、TTR非発現の健常モデルには影響を与えなかったことから、本作用はPGGのアミロイドブレイク活性依存的であることが示唆された。最後に、患者より単離したアミロイドに対しても活性を有するか検討を行った。その結果PGGは線維を断片化し、ヒトアミロイドに対しても有効であることが示された。

【結論】以上、本研究はザクロ葉枝よりPGGを単離・同定した。本化合物は*in vitro*にて変異型・野生型TTRアミロイドをブレイクし、線虫モデルにおいてもTTR凝集体を減少させるのみならず、表現型である寿命・健康寿命も改善させた。さらにヒトアミロイドに対してもブレイク活性を有しており、臨床応用の可能性が示唆された。本成果はATTRアミロイドーシスにおけるアミロイドブレイカーの開発において、有用な基礎的知見を提供するものである。

B2-1



## リボソームの新規リプログラミング能に着目した膠芽腫がん幹細胞様細胞の発生メカニズムの解明

○坂口 さくら<sup>1</sup>, 白川 裕貴<sup>1</sup>, 三宅 俊介<sup>1,2</sup>, 金丸 歩美<sup>1</sup>, 米丸 興<sup>1</sup>, 秀 拓一郎<sup>3</sup>, 武笠 晃丈<sup>4</sup>, 太田 訓正<sup>5</sup>, 増田 豪<sup>6</sup>, 齋藤 秀之<sup>1,2</sup>, 城野 博史<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬剤教育部・臨床薬物動態学, <sup>2</sup>熊本大学病院薬剤部, <sup>3</sup>北里大学病院脳神経外科, <sup>4</sup>熊本大学病院脳神経外科, <sup>5</sup>九州大・基幹教育院・幹細胞生物学分野, <sup>6</sup>慶応大・政策・メディア研究科先端生命科学研究所

【背景】膠芽腫 (GBM: Glioblastoma multiform) は最も悪性度の高い脳腫瘍であり、高い治療抵抗性、放射線耐性、手術後の高い再発性を示す。近年、GBMの一部を占める膠芽腫がん幹細胞様細胞 (GSC: GBM stem like cell) がこれらの悪性化形質の獲得の要因となることが報告されているが、GSC発生メカニズムはいまだ不明である。当教室ではこれまで、GBM組織内のGSC局在部位にリボソームタンパク質RPS6が集積・共局在し、GSC発生メカニズムにリボソームが重要な役割を果たしている可能性を見出した。リボソームはタンパク質合成を担う小器官として認識されているが、近年、分化した細胞を未分化な幹細胞へと初期化「リプログラミング」する新機能が明らかとなりつつある。本研究では、GSC発生メカニズムの解明を目的とし、リボソームの新規リプログラミング能に着目し、以下の検討を行った。

【方法】ヒト神経膠芽腫細胞 (U251MG) にU251MG由来リボソームを添加し、スフェアアッセイ、Western blottingによりGSCの特性を評価した。また、GBM組織を対象とした免疫染色およびIvy Glioma Atlas Projectを用いたデータベース解析により、GBM患者組織におけるリボソームの関連性を検証した。さらに、プロテオーム解析による網羅的解析により、リボソームによるがん幹細胞化に関与するタンパク質の発現変動を評価した。

【結果】リボソーム (外因性GBMリボソーム) を分化したGBM細胞に取り込ませると、GBM細胞ががん幹細胞化し、GSCの特性 (分化多能性) を獲得することが明らかとなった。リボソーム誘導性のGSCでは、内因性のリン酸化したリボソームタンパク質RPS6が、がん幹細胞としての機能維持に重要な役割を果たしていた。また、高悪性度のGBM患者組織において、GSC局在部位として知られている新生血管周囲、ネクローシス周囲および正常細胞との境界部位においてリン酸化RPS6が高発現していた。

【結論】RPS6を始めとするリボソームのリプログラミング能がGSCの発生および機能維持に重要な役割を果たしている可能性が示された。リボソームに着目した更なる病態解析研究が、GSCを標的とした新しいGBMの治療戦略開発の突破口となることを期待している。

B2-2



## CYLD発現低下・予後不良のEGFR変異陰性非小細胞肺癌に対するオシメルチニブの有効性の検証

○志水 佑佳子<sup>1</sup>, 勝目 泰模<sup>1</sup>, 西村 優佳<sup>1</sup>, 高野 佳奈子<sup>1</sup>, 斎藤 秀之<sup>1,2</sup>, 城野 博史<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬学教育部・臨床薬物動態学, <sup>2</sup>熊本大学病院薬剤部

【目的】非小細胞肺癌 (NSCLC) は肺癌の約 85% を占め、進行期における予後は極めて不良である。上皮細胞成長因子受容体 (EGFR) シグナルを標的とした分子標的薬の開発により、EGFR 変異陽性と診断された NSCLC 患者には分子標的治療が奏功する一方、EGFR 変異陰性患者に対する新規治療戦略の開発が早急の課題とされている。腫瘍抑制遺伝子Cylindromatosis (CYLD) は、様々な腫瘍組織における発現低下 (=機能喪失) が生命予後不良の要因となる一方、当研究室では、CYLD発現低下が、EGFRを標的としたチロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-TKI) の感受性を著しく上昇させる事実を見出した。本研究では、EGFR 変異陰性 NSCLC 患者に対する新規治療戦略の開発を目的とし、CYLD 発現低下を基軸とした新たな分子標的治療の可能性を検証した。

【方法】EGFR 変異陰性ヒト NSCLC 細胞株 (A549細胞) に対して siRNA 導入によるCYLD発現抑制を行い、各種EGFR-TKIに対する感受性を細胞生存率により評価した。ウェスタンブロット法により、細胞内シグナル伝達経路の活性化 (リン酸化) 状態を評価し、CYLD 発現低下時の EGFR シグナルに対する各種EGFR-TKI (ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、オシメルチニブ) の影響を検証した。

【結果・考察】CYLD 発現を低下させた A549 細胞では、EGFR シグナルが過剰に活性化しており、各種EGFR-TKIの中で、第3世代EGFR-TKIであるオシメルチニブの感受性が有意に向上していた。オシメルチニブ処置した細胞では、EGFRおよび 下流のシグナル分子であるAKT および eIF4Eのリン酸化が抑制されており、EGFR/AKT/eIF4E 経路の抑制を介した感受性向上の可能性が示された。各種EGFR-TKIの中では、オシメルチニブのみが eIF4E 上流因子のMNK に対する阻害作用を示す報告があることから、オシメルチニブのMNK/eIF4E に対する直接的な阻害効果が感受性向上に寄与している可能性が考えられる。

【結語】CYLD 発現低下した EGFR 変異陰性 NSCLC 細胞に対して、第3世代EGFR-TKIであるオシメルチニブが有効である可能性が示された。

B2-3

YIA

## CYLD 発現低下を基軸とした予後不良漿液性卵巣がんに対する新たな薬物治療の探索

○長谷場 美結<sup>1</sup>, 松山 果穂<sup>1</sup>, 三宅 俊介<sup>2</sup>, 下村 祐美<sup>1</sup>, 金丸 歩美<sup>1</sup>, 西郷 智香<sup>2</sup>,  
成田 勇樹<sup>1,2</sup>, 増田 豪<sup>4</sup>, 本岡 大社<sup>3</sup>, 岩越 裕<sup>3</sup>, 本原 剛志<sup>3</sup>, 片渕 秀隆<sup>3</sup>, 齋藤 秀之<sup>1,2</sup>,  
城野 博史<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬学教育部・臨床薬物動態学, <sup>2</sup>熊本大学病院薬剤部, <sup>3</sup>熊本大学病院産科婦人科学, <sup>4</sup>慶應義塾大・先端生命科学研究所

【目的】卵巣がんは婦人科悪性腫瘍の中で最も死亡者数の多い疾患である。自覚症状に乏しいため早期発見が難しく、進行期分類3・4期で発見されることから、進行・予後不良症例での治療成績向上が強く望まれている。Cylindromatosis (CYLD) は様々な細胞内シグナルを制御する脱ユビキチン化酵素であり、腫瘍抑制遺伝子としての機能が着目されている。当研究室ではこれまで、進行性の漿液性卵巣がん組織にてCYLD発現低下が不良な生命予後の要因となる事実を見出したが、CYLD 発現低下症例に対する有効な治療法は未だ確立されていない。本研究では、CYLD 発現低下・予後不良の漿液性卵巣がんに対する新たな薬物治療を探索することを目的として以下の検討を行った。

【方法】ヒト漿液性卵巣癌由来細胞 (OVCAR8細胞) を対象に、siRNA導入によるCYLD発現抑制を行い、各種抗癌剤に対する感受性を検討し、治療効果を示す薬物の探索を行った。さらに、プロテオーム解析により、CYLD 発現低下時及び抗癌剤処理時に変動する細胞シグナルを網羅的に探索し、新たな治療標的となりうる細胞シグナルの同定を試みた。

【結果】OVCAR8 細胞において CYLD 発現を抑制し、卵巣癌に適応のある標準治療薬の感受性を検討したところ、パクリタキセルやカルボプラチン等の細胞障害性抗がん剤に対しては耐性を示す一方、分子標的薬オラパリブの感受性が有意に亢進していた。また、このオラパリブ感受性亢進のメカニズムには、細胞の有糸分裂関連シグナルが関与している可能性が示された。さらに、プロテオーム解析により新たな治療標的の探索を試みたところ、CYLD 発現低下により上皮成長因子受容体 (EGFR) 関連シグナルの活性化が認められたことから、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤(EGFR-TKI) であるゲフィチニブ、その下流分子の MEK 阻害剤であるトラメチニブを処理したところ、いずれの分子標的薬においても感受性が優位に亢進していた。

【結論】CYLD 発現が低下した漿液性卵巣癌細胞に対して、既存承認薬であるオラパリブ、新たな分子標的薬としてトラメチニブ、ゲフィチニブが有効である可能性が示された。本知見を基盤とした今後の検討が、CYLD 発現低下・予後不良の漿液性卵巣癌患者に対する新たな薬物治療の開発に繋がることを期待する。

B2-4



## LRR型シナプス接着分子の心臓刺激伝導系における役割

○高木 理恵子<sup>1</sup>, 畑山 実<sup>1</sup>, 江口 正倫<sup>2</sup>, 前村 浩二<sup>2</sup>, 有賀 純<sup>1</sup>

<sup>1</sup>長崎大・医・医科薬理学, <sup>2</sup>長崎大・循環器内科学

【背景・目的】神経系に発現するロイシン・リッチリピート (LRR) を含む膜タンパク質は、シナプス接着や神経突起の制御に重要な役割を持つことが知られている。これらが含まれる SLITRK、LRFN、ELFNなどの各遺伝子ファミリーの変異は強迫スペクトラム症や発達障害などの遺伝的リスクとされ、これらの遺伝子を欠損するマウスでは各疾患に関連した行動異常が観察されることが知られている。しかし、これらの遺伝子が心臓の機能調節において何らかの役割を果たすのかについては未だ明らかになっていない。そこで本研究では、遺伝子欠損動物を用いて、心臓の機能にとって重要なLRR膜タンパク質遺伝子があるのかどうかを検討した。

【方法】野生型C57BL6マウスとLRR膜タンパク質遺伝子欠損マウス雌雄を用いて、Isoflurane麻酔下で心電図検査を行った。心電図検査は、各個体につき3回行い、LabChart (ADInstruments) と PhysioZoo (Behar et al., 2023) を用いて解析を行った。必要に応じて Atomoxetine、Esmolol投与の影響を検討した。何らかの異常が認められたものに対して、次に形態的变化をみるためにMモードで心エコー検査を行い、駆出率等を求めた。また組織学的変化をみるために刺激伝導系に発現する分子マーカーに対して蛍光免疫染色法による解析を行った。

【結果・考察】定量的な解析の結果、複数系統のLRR膜タンパク質遺伝子欠損マウスにおいて、心電図の異常が認められた。これらの異常は心臓の刺激伝導系の異常と自律神経系の機能変化を反映しているものと考えられた。以上から、LRR膜タンパク質は神経機能のみならず、心臓の機能に関わることが明らかになった。LRR膜タンパク質による心機能調節の分子機構の理解のために、さらに詳細な細胞・分子レベルでの解析が必要であると考えられた。

B2-5



## 青斑核におけるNtrk3欠損は気分障害のモデルとなるか

○岩竹 優佳, 有賀 純

長崎大・医・医科薬理学

【目的】NTRK3はニューロトロフィン受容体ファミリーに属する、ニューロトロフィン3 (NT-3) に対する受容体チロシンキナーゼ (TrkC) であり、身体的位置や動きなどの固有感覚に関与する。近年の研究では、ヒトNTRK3遺伝子がうつ病などの気分障害と遺伝学的関連を持つことが示されている。一方、神経伝達物質のノルアドレナリンは、青斑核のノルアドレナリン神経から分泌され、覚醒レベルの制御、痛みの中枢性抑制、姿勢制御などに関与している。そのため、青斑核の機能の変化が不安障害やパニック障害、うつ病などの気分障害と関わることが知られている。

本研究では、青斑核においてNtrk3がどのような役割を持つかを明らかにするために、Ntrk3を青斑核において選択的に不活化したマウスを作成し、当該マウスの行動表現型を検討した。

【方法】ノルアドレナリン性神経細胞に選択的にCreを発現するDbh-Creとレポーター(CAG-LSL-tdTomato)を併せ持つマウスで青斑核におけるレポーターの発現を確認した。その後、Ntrk3<sup>flx/flx</sup>変異とDbh-Creを併せ持つマウスをノルアドレナリン性神経選択的Ntrk3不活化マウス(CKO)として、雌雄それぞれにオープンフィールド試験、高架式十字迷路試験、尾懸垂試験、強制水泳試験を実施し、ANY-mazeを用いて解析した。

【結果】オープンフィールド試験では、オスのCKOマウス群で総移動距離が長く、中央区画滞在時間が短い傾向を示した。高架式十字迷路試験では、メスCKOでopen arm 進入回数が少なく、オス・メスCKOでopen arm滞在時間が短いという結果が得られた。強制水泳試験ではメスCKOで無動時間が長かった。

【考察】ノルアドレナリン神経の起始核である青斑核でNtrk3をノックアウトすると不安・うつ関連の行動異常が現れるのではないかと考えられた。その他の行動試験、他部域における遺伝子不活化、性差の有無の結果も合わせて、Ntrk3と気分障害の関連性について結論したい。

B3-1



## 神経障害性疼痛モデルにおける脊髄ミクログリアの活性化には有髄性一次求心性神経の損傷が関与する

○芝田 悠人, 松本 祐季, 河野 敬太, 津田 誠

九州大・院薬・薬理学

脳や脊髄の免疫系細胞であるミクログリアは、神経損傷に応答して形態変化や細胞増殖、遺伝子発現変化を経て活性化状態となる。我々はこれまでの研究から、末梢神経である一次求心性神経の損傷によって、その投射先である脊髄後角でミクログリアが活性化し、そのミクログリアが痛覚情報伝達神経の機能を亢進させ、神経障害性疼痛の発症を引き起こすことを明らかにしてきた。しかし、神経損傷によるミクログリアの活性化メカニズムは未だ明らかになっていない。一次求心性神経は、神経軸索の髄鞘の有無や分子発現などから数種類のサブタイプに分類されるため、本研究では、脊髄後角ミクログリアの活性化に大きく寄与する神経サブタイプの特定を試みた。

本研究では、一次求心性神経である第4腰髄脊髄神経の切断モデル（マウス）を用いた。まず、脊髄後角内における損傷神経の投射領域と活性化ミクログリアの分布パターンを観察するため、アデノ随伴ウイルスベクターにより損傷神経の投射領域を蛍光蛋白質tdTomatoで可視化したところ、活性化ミクログリアの分布と一致することを明らかにした。そこで、痛覚伝達を担う一次求心性神経の関与を検討すべく、TPRV1アゴニストであるカプサイシンの脊髄くも膜下腔内投与により痛覚伝達神経の脊髄終末を脱落させたところ、ミクログリアの活性化は起こらず、さらに神経切断後のミクログリアの細胞増殖にも影響は見られなかった。一方、触覚情報を伝達する有髄性神経を薬理的に損傷したところ、それだけでミクログリアの活性化が認められた。また、有髄性神経は脳幹の薄束核にも投射するが、神経切断後に同部位でミクログリアの活性化が観察された。

以上の結果より、損傷を受けた神経のタイプによりミクログリアの活性化に大きな違いがあることが初めて明らかになった。この結果は、神経障害性疼痛モデルマウスで認められるミクログリアの活性化には損傷を受けたすべての一次求心性神経が関わるというこれまでの考えを大きく変え、ミクログリアの活性化メカニズムの理解に大きく貢献することが期待される。



B3-2

YIA

## RNA 相転移による Tau タンパク質凝集メカニズムの解明

○小宮 銀仁<sup>1,2</sup>, 塩田 倫史<sup>1,2</sup>, 矢吹 悌<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>熊本大・発生研・ゲノム神経学, <sup>2</sup>熊本大・院薬

Tau は神経軸索に局在し、微小管安定性に関わるタンパク質である。Tau はプリオン性タンパク質の一種であり、Tau 凝集体化がアルツハイマー病などのタウオパチーと呼ばれる神経変性疾患発症に寄与すると考えられているがその分子メカニズムは未だに不明である。最近、*in vitro* において Tau は液-液相分離 (LLPS) に続くゾル-ゲル相転移を経て凝集体化することが注目されている。しかしながら、これまでの Tau のゾル-ゲル相転移は低塩濃度、室温 (25 °C)、高周波攪拌といった非生理的条件下で観察されたものであり、細胞内環境を反映しておらず、Tau 凝集に寄与するキープクターは不明である。本研究では、生理的イオン溶媒 (140 mM KCl, 15 mM NaCl, and 10 mM MgCl<sub>2</sub>)、37 °C 条件下における Tau LLPS とそれに続くゾル-ゲル相転移機構について解析した。分子クラウディング条件下において、精製 Tau タンパク質は相分離による液滴を形成したが、24 時間後も液滴のままであった。ポリアニオンであるヘパリンを処置すると Tau 液滴のサイズが肥大化したが、ゾル-ゲル相転移は誘導されなかった。一方、細胞から抽出した total RNA を添加すると、Tau のゾル-ゲル相転移が誘導され凝集体を形成した。これらの結果は、静電相互作用ではない何らかの RNA 性質が Tau ゾル-ゲル相転移を引き起こすことを示唆している。興味深いことに、グアニンが豊富な RNA 配列で形成される RNA グアニン四重鎖 (G4RNA) は Tau ゾル-ゲル相転移を誘導したが、その他の RNA 構造では誘導されなかった。一方、Tau の RNA 結合性は RNA 高次構造による差異は見られなかった。つまり、G4RNA 結合による Tau タンパク質構造の変化が凝集体形成に重要であることが考えられる。さらに、G4RNA に結合し、その構造を不安定化することができるプロトポルフィリン IX (PPIX) は G4RNA による Tau ゾル-ゲル相転移作用を抑制した。本研究から、G4RNA が Tau 凝集のキープクターであり、新規のタウオパチー治療標的になりうることを示唆される。現在、培養神経細胞およびマウスを用いて詳細な解析を進めている。

B3-3



## マウス脳内出血病態に対するNurr1リガンド5-クロロナフタレン-1-アミンの効果

○牛田 啓介<sup>1</sup>, 人羅 菜津子<sup>1</sup>, 倉内 祐樹<sup>1</sup>, 関 貴弘<sup>1,2</sup>, 香月 博志<sup>1</sup>

<sup>1</sup>熊本大・院薬・薬物活性学, <sup>2</sup>姫路獨協大・薬・薬理学

脳血管の破綻と脳実質内への血液の漏出によって引き起こされる脳内出血は、脳内での炎症反応や神経細胞死が誘導されることで高い死亡率や重篤な運動障害などの予後不良に繋がる。我々は脳内出血の新たな治療標的として、中枢神経系に高発現する核内受容体スーパーファミリーメンバーの1種であるNurr1 (NR4A2) に注目して研究を進めており、これまでにアモジアキンなどのNurr1リガンドが脳内出血モデルマウスに対して治療効果を示すことを明らかにしてきた。5-クロロナフタレン-1-アミン (5-CNA) はNurr1の転写制御活性に対する刺激作用が既知化合物よりも強力であることが近年報告された新規Nurr1リガンドであり、本研究ではマウス脳内出血病態に対する5-CNAの効果について解析した。雄性ICRマウス線条体にコラゲナーゼを投与して脳内出血を誘導した。5-CNA (40, 80, 120 mg/kg) を出血誘発3時間後に経口投与し、その後24時間間隔で2回投与したところ、脳内出血後のマウスの運動機能障害に対して用量依存的な軽減効果が認められた。組織レベルにおいては、5-CNAは血腫周縁部におけるミクログリア/マクロファージの集積及び血腫に伴うニトロ化ストレスの増加を抑制した。他、脳内出血によって誘発されるCXCL2 mRNA発現増大を抑制し、血腫内への好中球浸潤を軽減する傾向を示した。加えて5-CNAは、皮質脊髄路を含む内包領域の軸索の断片化を抑制した。さらに、5-CNA投与後の大脳皮質ではグリア細胞由来神経栄養因子 (GDNF) 及びその受容体シグナルを媒介するRetの発現が増大しており、5-CNAの運動機能改善効果と内包軸索線維束保護効果は、特異的Ret阻害薬であるセルペルカチニブを大脳皮質運動野に局所投与することによって抑制された。以上の結果から、Nurr1リガンド5-CNAは脳内出血に伴う種々の病態指標に対して治療効果を発揮すること、また大脳皮質におけるGDNF-Retシグナル経路の駆動が5-CNAの治療効果の一部に寄与することが示唆された。

B3-4



## Niemann-Pick病C型新規治療薬候補としての高置換度2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrinの病態モデルマウスにおける有用性評価

○田中 万祐子<sup>1</sup>, 石井 亮良<sup>1</sup>, 山田 侑世<sup>2</sup>, 坂井 太一<sup>1</sup>, 近藤 悠希<sup>1</sup>, 石倉 幹大<sup>3</sup>, 柳原 和典<sup>3</sup>, 中川 佳紀<sup>3</sup>, 三輪 徹<sup>4</sup>, 竹田 大樹<sup>5</sup>, 折田 頼尚<sup>5</sup>, 竹尾 透<sup>6</sup>, 中瀬 直己<sup>6</sup>, 東 大志<sup>7</sup>, 本山 敬一<sup>7</sup>, 有馬 英俊<sup>8</sup>, 関 貴弘<sup>9</sup>, 倉内 祐樹<sup>10</sup>, 香月 博志<sup>10</sup>, 池田 龍二<sup>2</sup>, 檜垣 克美<sup>11</sup>, 松尾 宗明<sup>12</sup>, 入江 徹美<sup>13</sup>, 石塚 洋一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬・臨床薬理学, <sup>2</sup>宮崎大病院・薬剤部, <sup>3</sup>日本食品化工, <sup>4</sup>帝京大溝口病院・耳鼻咽喉科, <sup>5</sup>熊本大・医・耳鼻咽喉科, <sup>6</sup>熊本大・生命資源開発セ・資源開発, <sup>7</sup>熊本大・薬・製剤設計学, <sup>8</sup>第一薬科大・薬・先端医薬データ研究セ, <sup>9</sup>姫路獨協大・薬・薬理学, <sup>10</sup>熊本大・薬・薬物活性学, <sup>11</sup>鳥取大・研究基盤セ, <sup>12</sup>佐賀大病院・小児科, <sup>13</sup>熊本大・薬・医薬品包装学

【目的】Niemann-Pick病C型 (NPC) はNPC1/NPC2遺伝子の変異により細胞内のコレステロール恒常性が破綻する重篤な神経変性疾患である。治療薬候補として、人工脂質輸送担体である2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HP- $\beta$ -CD) が見出され、世界規模の治験が実施されている。しかし、回避できない有害反応として不可逆的な聴覚障害が問題となっているため、HP- $\beta$ -CDの有効性を保持しつつ、聴覚毒性フリーな治療薬候補の探索が急務である。これまで当分野が所有するCD誘導体ライブラリを活用し、CD誘導体の有効性・安全性の構造活性相関を評価してきた。その過程で、HP- $\beta$ -CDにおけるHP基が導入される数 (置換度) を増やすことで有効性・安全性を制御できるのではないかと考えた。加えて、*in vitro*の検討において毒性が顕著に減弱し、同等の有効性を示したことから、本研究では*in vivo*における高置換度HP- $\beta$ -CDの治療薬候補としての有用性評価を目的として検討を行った。

【方法】1)脳室内投与を用いた聴覚毒性評価では野生型マウスに生理食塩液、平均置換度 (DS) 4.61を低置換度、DS 13.7, 15.0, 16.7および17.0を高置換度のHP- $\beta$ -CDとして、それぞれ投与し、聴性脳幹反応検査ならびに病理学的評価を行った。また、有効性評価ではNPCモデルマウスにおける延命効果を評価した。2)全身投与では、NPCマウスにDS 15.0を除く上記の化合物を週に1回投与し、血液生化学マーカー測定、肝組織のコレステロール含量測定および病理学的評価を実施した。

【結果】1)脳室内投与を用いた聴覚毒性評価では、標準投与量においてすべてのDSで聴覚毒性が惹起された。また、有効性評価ではDS 4.61と比較して高置換度HP- $\beta$ -CDでは有意に生存期間を短縮した。2)全身投与では、高置換度誘導体は機能的、病理学的にも一定の有効性を示したが、DS 4.61と比較して有効性が減弱した。

【考察】本研究において、高置換度HP- $\beta$ -CDは、低置換度誘導体と同程度の聴覚毒性を示すが、有効性は減弱することが示唆された。高置換度HP- $\beta$ -CDにおける有効性が低下した原因としては、置換基の数の増加に伴う立体障害の増大が考えられ、高置換度HP- $\beta$ -CDは治療薬候補としては難しいと考えられる。HP- $\beta$ -CDをNPC治療に応用するにあたり、DSの最適化が重要であることを示した。

## B4-1

脳内 $\alpha 7$ 型ニコチン受容体刺激による排尿抑制を脳内一酸化窒素は抑制性に制御する

○清水 孝洋<sup>1</sup>, 清水 信貴<sup>2</sup>, 福原 秀雄<sup>3</sup>, 井上 啓史<sup>3</sup>, 齊藤 源顕<sup>1</sup>

<sup>1</sup>高知大・医・薬理学, <sup>2</sup>高知大・医・骨盤機能センター, <sup>3</sup>高知大・医・泌尿器科学

【目的】我々はこれまで、脳内 $\alpha 7$ 型ニコチン受容体( $\alpha 7$  nAChR)の刺激が排尿抑制を惹起し、この抑制に脳内硫化水素( $H_2S$ )が関与することを報告した。 $H_2S$ は一酸化窒素(NO)と相乗的な血管弛緩作用を示すとの知見から、本研究では脳内 $\alpha 7$  nAChRによる排尿抑制における脳内NOの役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】ウレタン麻酔下(0.8 g/kg, ip)の雄性Wistar系ラットを実験に用いた。(1)膀胱へ膀胱内圧測定(CMG)用カテーテルを挿入した後、vehicle、SNAP (NOドナー, 10 or 30 nmol/rat)またはL-NAME (NO合成酵素阻害薬, 30 or 100 nmol/rat)を脳室内投与(icv)し、連続CMGを行った(生食注入速度12 ml/h)。また単回CMG(生食注入速度12 ml/h)を薬物投与前およびSNAP(30 nmol/rat)投与30-90分後に行った。(2) PHA568487 (PHA,  $\alpha 7$  nAChR刺激薬, 0.3 or 1 nmol/rat, icv)の反応に対するSNAP (3 or 10 nmol/rat)またはL-NAME (10 or 30 nmol/rat)脳室内前処置の影響を連続CMGにて検討した。

【結果】(1)脳室内投与SNAPは高用量にて排尿間隔(ICI、排尿頻度の指標)を有意に短縮した一方、最大排尿圧(MVP、膀胱収縮性の指標)には影響を与えなかった。また高用量SNAPは残尿量を増加させずに1回排尿量および膀胱容量(蓄尿可能な尿量)を減少させた。一方、脳室内投与L-NAMEは高用量にて有意なICI延長を誘発した一方、MVPには影響を与えなかった。(2)単独ではICIを短縮させない用量のSNAP脳室内前処置は、PHA(1 nmol/rat, icv)によるICI延長を有意に抑制した。また、単独ではICIを延長させない用量のL-NAME脳室内前処置下では、ICI延長誘発には不十分な低用量PHA(0.3 nmol/rat, icv)により有意なICI延長が観察された。

【結論】脳内NOが排尿促進に関与し、さらに脳内 $\alpha 7$  nAChR刺激による排尿抑制を脳内NOが抑制性に制御することが示唆された。

## B4-2

## 脳梗塞モデルマウスの機能障害に対するオキシトシンの有効性についての検討

○東洋一郎<sup>1</sup>, 森下祐介<sup>2</sup>, 谷大地<sup>1</sup>, 東郷美緒<sup>1</sup>, 藤枝幹也<sup>1</sup>, 齊藤源頭<sup>1</sup>

<sup>1</sup>高知大・医・薬理学, <sup>2</sup>高知大・医・小児思春期, <sup>3</sup>高知大・医・先端医療学コース

【目的】脳梗塞は治療後も運動障害や感覚障害などが長期に渡って続き患者QOLの著しい低下が問題となっている。このような脳梗塞による後遺症の重症化には脳内免疫担当細胞であるミクログリアの活性化が関与している。活性化ミクログリアは、その表現型の違いから炎症促進性のM1型と抗炎症性のM2型に分類される。そのため現在では、後遺症の治療戦略として「M1誘導の抑制」と「M2誘導の増強」が有効であると考えられている。しかし、現在までにミクログリアの表現型を制御できる治療薬は開発されておらず、後遺症に対する有効な治療法も存在していない。現在、脳卒中後の機能回復は主にリハビリに委ねられているが、リハビリにイヌなどを介在させる動物介在療法が機能回復を促進させること、さらにイヌとの触れ合いがヒトの血中オキシトシン(OXT)量を増加させることが報告されている。本研究はOXTの脳梗塞モデルマウスの機能障害に対する有効性を検証することを目的としている。

【方法】雄性ICRマウスの右側中大脳動脈を永久閉塞して脳梗塞モデルマウスを作成した。モデル作成3日後に神経学的重症度スコア(NSS)を測定して神経機能の障害レベルを定量化した。モデル作成3日後と5日後にOXTあるいは生理食塩水(Sal)を鼻腔内に投与し、7日後に再度NSSを用いて障害レベルが回復しているか否かを評価した。また、脳梗塞周辺の活性化ミクログリアの表現型及びOXT受容体の分布を検討するため免疫組織染色を行った。【結果】Sal投与群のNSSの値は1回目と2回目の検討でほぼ変化しなかったが、OXT投与群は1回目の値より2回目の方が有意に低値であった。また、梗塞周辺M1型の特徴であるCD16/32免疫陽性が減弱し、M2型の特徴であるCD206免疫陽性が増強していた。更にOXT受容体の分布はミクログリアのマーカーであるIba1と共分布が確認されず、神経細胞のマーカーであるNeuN並びにアストロサイトのマーカーであるGFAPと共分布していた。【考察】以上の結果は、OXTの経鼻投与により脳梗塞モデルマウスの神経機能が回復することを示す新しい知見であり、その機序に神経細胞又はアストロサイトを介した活性化ミクログリアの表現型に対する調節作用の関与が示唆される。

## B4-3

カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体の機能不全はオキシトシンおよびコルチコステロン分泌制御を介した自閉スペクトラム症様行動の発現に関与する○縄田 陽子<sup>1</sup>, 西奥 剛<sup>1</sup>, 山口 拓<sup>2</sup><sup>1</sup>長崎国際大・薬・薬理学, <sup>2</sup>長崎国際大・薬・薬物治療学

自閉スペクトラム症 (ASD) は、社会的コミュニケーションにおける持続的欠如や身体活動の反復行動・常同行動を中核症状とする神経発達症である。近年、ASD児の血中において脳内大麻様物質であるエンドカンナビノイド (eCB) が低下していることが報告されている。そこで本研究では、eCBに焦点を当て、ASDにおける病態とeCBシステムとの関連性について、カンナビノイドCB<sub>1</sub>受容体遺伝子欠損マウス (CB1KO) を用いて検討した。さらに、ASDのバイオマーカーとして示唆されているコルチコステロンおよびオキシトシンにも着目した。ASDの中核症状を反映するマウスの行動測定は、3-chambered social approach試験 (社会的行動) とHole-board試験 (反復行動) を用いた。また、ASDの周辺症状としての認知機能障害は、Y字迷路試験およびT字迷路装置を用いた逆転学習試験にて評価した。雄性CB1KOでは、野生型マウスと比較して、社会的行動の障害と反復行動の増加が認められた。また、Y字迷路試験における自発交替行動率の低下、逆転学習課題における学習パターンの変化に対する抵抗性も示した。さらに、雄性CB1KOの血中コルチコステロン値は有意に増加しており、視床下部-下垂体-副腎 (HPA) 系の活性化が示唆された。一方、雄性CB1KOの血中および内側前頭前皮質のオキシトシン値は、有意に低下していた。ASD発症には男児優勢が報告されていることから性差について検討したところ、雄性CB1KOにおいて認められたASD様行動と血中コルチコステロン値の上昇は、雌性CB1KOでは認められなかった。最後に、HPA系ならびオキシトシンの変容に着目してASDに対する薬物治療の可能性を検討した。その結果、コルチコトロピン放出因子 (CRF)<sub>1</sub>受容体拮抗薬SSR125543A、グルココルチコイド (GR) 受容体拮抗薬mifepristone、オキシトシン受容体作動薬LIT-001は、いずれも雄性CB1KOにおけるASD様行動を改善した。以上の研究結果は、CB1KOがASD様行動と内分泌異常を示す新規のASDモデル動物となることを示唆するものである。さらに、CRF<sub>1</sub>受容体拮抗薬、GR受容体拮抗薬、オキシトシン受容体作動薬は、ASDの薬物治療における新たな治療薬候補として期待される。

## B4-4

## マウス側坐核のEgr1ノックダウンは、グルタミン酸作動性シナプス関連遺伝子を含めた多くの遺伝子発現を変化させ、コカイン誘発性運動感作の形成を阻害する

○中村 祐樹<sup>1</sup>, 中村 有香里<sup>1,2</sup>, Jean-Antoine Girault<sup>3</sup>, Denis Hervé<sup>3</sup>, 西 昭徳<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>久留米大・医・薬理学, <sup>2</sup>久留米大・医・小児科学, <sup>3</sup>Inserm・Institut du Fer à Moulin・Neurotransmission and Signaling

コカインは、脳の報酬系に長期にわたる影響を及ぼすことにより依存を引き起こす。この長期的な作用には転写調節が関与していると考えられ、転写因子である最初期遺伝子Egr1の関与がこれまで報告されているが、その作用機序はよくわかっていない。我々は、Egr1-shRNA (shEgr1) を発現するAAVを用い、マウスの両側側坐核 (NAc) のEgr1発現をノックダウン(KD) し、コカイン誘発性運動感作に及ぼす影響を検討した。shEgr1は、コカイン初回投与による自発運動の増加やコカイン条件付け場所嗜好性は変化させなかったが、コカイン反復投与により誘発される運動感作の形成を著明に阻害した。RNAseqを用い、NAcのEgr1 KDによるトランスクリプトーム変化を解析した結果、約2,000もの発現変動遺伝子(DEGs: Differentially Expressed Genes) を同定した。Egr1 KDにより発現が上昇した遺伝子には、プロテアソームや免疫応答に関連する遺伝子が多く含まれており、shEgr1が導入されたNAcではミクログリアの活性化が見られた。一方、Egr1 KDにより発現が低下した遺伝子には、各グルタミン酸受容体 (NMDA NR1/2B、AMPA GluA1-3、mGluR1/5) など、グルタミン酸作動性シナプス関連遺伝子が多く含まれていた。これらの低下はタンパク質レベルでも生じており、さらにshEgr1が導入されたNAcではGluA1-Ser845のリン酸化が低下していた。本研究により、NAcにおけるEgr1発現がコカイン誘発性運動感作の形成に重要な役割を果たすことが明らかとなった。さらに、Egr1 KDがトランスクリプトームへ与える広範な影響を同定し、グルタミン酸神経伝達に関わる遺伝子群の発現が減少していることを明らかにした。NAcのEgr1は、これらの遺伝子発現を制御してシナプス可塑性に関与することで、コカインの長期的作用である運動感作を形成していると示唆される。

## B4-5

グレリンは、Rett症候群のモデルマウスである*Mecp2*欠損マウスにおいて、前頭前野 (PFC) のD1受容体シグナル伝達を介してドーパミン刺激応答を回復させ、認知機能障害を改善する。

○河原 幸江<sup>1</sup>, 大西 克典<sup>1</sup>, 高橋 知之<sup>2,3</sup>, 岸川 由紀<sup>1,4</sup>, 弓削 康太郎<sup>2,3</sup>, 河原 博<sup>5</sup>,  
山下 裕史朗<sup>2,3</sup>, 松石 豊次郎<sup>2,6</sup>, 西 昭徳<sup>1</sup>

<sup>1</sup>久留米大・医・薬理学, <sup>2</sup>久留米大・高次脳疾患研究所, <sup>3</sup>久留米大・医・小児科学, <sup>4</sup>西九州大・リハビリテーション学部, <sup>5</sup>鶴見大・歯・歯科麻酔学, <sup>6</sup>聖マリア病院小児総合研究センター・レット症候群研究センター

Rett症候群はX連鎖性の神経発達障害であり、感覚および運動機能の障害に加え、認知機能の障害を特徴とする。グレリンは、さまざまな原因による認知機能障害を持つ動物モデルにおいて認知機能を改善することが知られている。前頭前野 (PFC) におけるドーパミンD1受容体シグナルの最適な活性化は、認知機能の発揮に重要な役割を果たす。本研究では、Rett症候群モデルマウスである*Mecp2*欠損 (KO) マウスにおける認知機能およびPFCの D1受容体を介したドーパミン神経伝達に対するグレリンの効果を検討した。

*Mecp2* KOマウスは、新規物体認識テストの修正法において認知機能の障害がみられたが、グレリン投与 (8.6 μg/マウス、皮下注射) により物体認識および探索行動が改善された。*in vivo*マイクロダイアリシスを用いたドーパミン測定の結果、野生型マウスのPFCでは、食塩水の皮下注射や新規環境への曝露といった外的刺激によりドーパミン放出量が増加するが、ドーパミン放出量はD1受容体により両極性に調節されることが示された。一方、*Mecp2* KOマウスのPFCでは、外的刺激によるドーパミン応答が減弱していた。薬理的解析の結果、*Mecp2* KOマウスでは、D1受容体シグナルによるドーパミン放出の抑制作用が増強されているか、もしくは促進作用が減弱していることが示唆された。*Mecp2* KOマウスへのグレリン投与は、このようなD1受容体シグナルの機能異常を是正することで、外的刺激に対するドーパミン応答を回復させることが示唆された。

これらの結果から、グレリンが*Mecp2* KOマウスの認知機能障害を改善する作用には、D1受容体を介したドーパミン神経伝達の異常を是正するメカニズムが含まれることが示唆された。



## B5-1

## 食物アレルギーにおける経口免疫寛容の破たんに対する3型自然リンパ球の影響について

○山下 弘高, 筒井 正人

琉球大・院医・薬理学

【背景】食物アレルギーでは、食べ物を異物として認識しアレルギーが生じている。本来、食べ物は、経口免疫寛容によって異物として認識されない。食物アレルギーは乳幼児に多く発症する疾患であり、その時期に何らかの原因で食べ物が異物として認識されて、アレルギーが発症すると考えられる。アレルギーは、異物として認識したものに対して、T細胞などの獲得免疫系が働くことによって惹起されるが、近年では、その前段階として、自然リンパ球 (innate lymphoid cells, ILCs) が働くことが明らかとなった。そして、消化管の3型ILCs (ILC3) が、制御性T細胞の誘導に関与することが報告されている。本研究では、私たちが作製した、経口免疫寛容の獲得を阻害し食物アレルギーを発症させるマウスモデルにおいて、ILC3 の関与について検討した。【方法】食物抗原として卵白アルブミン (ovalbumin, OVA) を使用し、OVA を腹腔内注射して免疫感作し、高濃度のOVA 溶液を経口投与し、食物アレルギー症状を誘導した。また、予め低濃度の OVA 溶液を経口投与することで経口免疫寛容を誘導した。この低用量の OVA 溶液に多量のサッカリンを混合し経口投与することで、経口免疫寛容の獲得を阻害した。ILC3には、芳香族炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor, AHR) が発現しており、サッカリンモデルにAHRアンタゴニストを腹腔内注射することで、経口免疫寛容の獲得への影響を検討した。【結果・考察】経口免疫寛容が誘導されると、OVA特異的IgE値があがらないため、食物アレルギーの発症が抑制されるが、サッカリンを同時に投与することによって IgE値が上昇し、食物アレルギーが誘導された。さらに AHRアンタゴニストを投与することで IgE上昇が抑制され、食物アレルギー症状が軽減した。これらのことから、食物アレルギーにおける経口免疫寛容の獲得にILC3が関与する可能性が考えられた。

## B5-2

## 敗血症病態に対するYAP1阻害剤と活性化剤の影響の解析

○岡本 貴行<sup>1</sup>, 勝部 由貴子<sup>2</sup>, 服部 舞<sup>2</sup>, 臼田 春樹<sup>1</sup>, 太田 淳一<sup>2</sup>, 二階 哲朗<sup>2</sup>, 和田 孝一郎<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>島根大・院医・薬理学, <sup>2</sup>島根大・院医・麻酔科学

【目的】血管内皮細胞は血液の流動性を維持しており、各種の動静脈血栓塞栓症の発症基盤には血管内皮細胞の機能障害が存在すると考えられている。我々はこれまでに炎症時に血管内皮細胞が硬化し、血管炎症を増悪化することを示してきた。そのなかで、メカノトランスダクションを担う転写共役因子Yes-associated protein1 (YAP1)が細胞硬化や機能障害に関わる可能性を見出した。本研究では、血栓性疾患のモデルとして敗血症を対象とし、YAP1がその病態に及ぼす影響をYAP1阻害剤と活性化剤を用いて解析した。

【方法】YAP1阻害剤としてVerteporfin、活性化剤としてXMU-MP-1を用いた。マウス腹腔内または静脈内にVerteporfinを50mg/kgまたはXMU-MP-1を3mg/kg投与後、LPSを腹腔内に20mg/kg投与して敗血症を誘導し、生存率を評価した。不死化ヒト皮膚微小血管内皮細胞(HMEC-1)にVerteporfinを1 $\mu$ MまたはXMU-MP-1を1 $\mu$ Mで添加し、LPS 1 $\mu$ g/mLで4時間刺激した後、mRNA発現を定量的PCR法にて評価した。また、HMEC-1における組織因子、トロンボモジュリン、プロテインC受容体のタンパク質発現をフローサイトメトリー法にて評価した。

【結果】YAP1阻害剤Verteporfinを投与した敗血症マウスの病態は悪化し、24時間後の生存率が低下したが、活性化剤XMU-MP-1投与では顕著な変化は観察されなかった。Verteporfin処理したHMEC-1はYAP1標的遺伝子であるconnective tissue growth factor (CTGF)、CYR61、nuclear factor erythroid-related factor 2 (Nrf2)のmRNA発現を低下し、XMU-MP-1処理またはLPS刺激を行った細胞ではCYR61の発現が増加した。フローサイトメトリー法の結果からVerteporfin処理したHMEC-1は組織因子の顕著な増加、トロンボモジュリンの減少傾向を示した。また、Verteporfin処理では組織因子、トロンボモジュリン、プロテインC受容体のmRNA発現が低下し、XMU-MP-1処理ではトロンボモジュリンmRNA発現を低下することを確認した。

【結論と考察】YAP1阻害剤Verteporfinは組織因子タンパク質の発現増加、トロンボモジュリンの発現低下を介して敗血症病態を悪化する可能性が示された。しかし、Verteporfinは組織因子mRNA発現低下を招くなど今回用いた薬理学的手法では敗血症におけるYAP1の役割を明確にすることはできず、さらなる検討が必要である。

## B5-3

## 高温加熱式たばこ主流煙抽出物がヒトiPS細胞由来脳オルガノイドの前脳発生期に与える影響

○田中 泰圭<sup>1</sup>, 藤本 伊依那<sup>1</sup>, 西田 朱里<sup>1</sup>, 三村 幸平<sup>1</sup>, 神原 遼太郎<sup>1</sup>, 日下部 咲帆<sup>1</sup>,  
堀之内 孝広<sup>2</sup>, 道具 伸也<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福岡大・薬・応用薬剤学, <sup>2</sup>北海道大・大学院医学研究院・細胞薬理学

喫煙は様々な健康リスクを高める要因として知られている。近年で主流となっている加熱式たばこの成分分析を行った研究より、加熱式たばこには燃焼式たばこと同程度のニコチンが含まれていること、燃焼式たばこよりも低濃度ではあるが発がん性物質が含まれていることが明らかになっている。しかしながら、それに伴うたばこ関連疾患の発症リスクへの影響は未だに解明されていない。日本では、2015年以降急速に加熱式たばこが普及していることから、加熱式たばこの様々な健康リスクに関する科学的根拠が求められているが、最適な評価モデルの不在が研究分野の進展のボトルネックとなっている。

近年、ヒトiPS細胞から三次元組織として分化誘導し、複数の細胞から構成される脳組織の一部を再現した脳オルガノイドが、ヒトの生物学や疾患あるいは薬理作用を評価する研究で幅広く活用されるようになった。ヒトiPS細胞から三次元の組織を作製することで、脳が発達する過程を*in vitro*で観察できるため、発生過程を経時的に再現しながら細胞内の因子を直接解析することが可能である。そこで本研究では、加熱式たばこ抽出物および燃焼式たばこ抽出物が神経発生過程に及ぼす影響を解析するため、ヒトiPS細胞から作製した前脳領域に属する脳オルガノイドを用いて、高温加熱式たばこ主流煙抽出物 (Ploom XおよびiQOS) および燃焼式たばこ主流煙抽出物 (研究用燃焼式たばこ1R6F) の細胞毒性の評価を目的とした。本報告では、外胚葉形成後から前脳領域への脳オルガノイド誘導期間中に種々の高温加熱式たばこ主流煙抽出物を添加することで、神経発生過程での細胞生存性に関する毒性試験を実施した。種々の高温加熱式たばこ主流煙抽出物の細胞増殖抑制効果が確認されたため、IC50値の算出による相対的な細胞毒性を評価した。加えて、IC50値を示す濃度の高温加熱式たばこ主流煙抽出物を添加した際の、脳領域特異的なマーカー遺伝子の発現量変化をプロファイリングした。その結果、高温加熱式たばこ主流煙抽出物の暴露により、脳領域発生初期の前後背腹軸の分化調節に影響を及ぼすことが示唆された。

## B5-4

## オスマウスのモテ度におけるメタ認識の役割

○大西 克典, 河原 幸江, 大西 陽子, 西 昭徳  
久留米大・医・薬理学

今回の研究では、オスマウスのモテ度が自己認識やメタ認識に大きく影響されることを明らかにしました。メタ認識とは、自分が他者からどのように見られているかを認識し、それに基づいて自己評価を行う能力を指します。モテ度に関しては、外観やモテ状況が他の個体にどのように評価されているかという認識が、オス自身のモテに対する自信に大きな影響を与えているというわけです。

今までの実験から、オスマウスのモテ度が主に外観に依存していることがわかっていました。しかし、オスが「モテない」と他者に見られていると認知すると、そのモテ度が大きく低下することがわかりました。これは、オスが自分はモテていないと「メタ認識」することで、自信が揺らぎ、実際にメスからの選好が下がるという現象です。

また、オス同士を孤独状態に置いたり、ハーレム状態にしたりすることで、他のオスとの比較やメスからの評価を意識させると、モテ度が変動することも確認されました。特に、目が見えないオスマウスでも、近くの他のオスのハーレム状態を認識できると考えられ、結果、モテ度が低下することが示されました。これは、自分の外観や行動を直接見られなくても、他者が自分をどう評価しているかという「メタ認識」によってモテ度の自信が左右されることを示しています。

このように、オスマウスのモテ度は単に外観やメスとの行動の評価だけでなく、他者からの視点をどう捉えるかというメタ認識が強く影響していることがわかりました。モテるオスは、外観に加えて、自分がメスに対してモテているという自信を維持する必要があるつつも、その自信は非常に脆弱であり、他のオスとの比較や孤独状態が強調されると簡単に崩れることがあるというわけです。

一方で、オスマウス同士の順位や社会的ストレスがモテ度に直接影響を与えないことも確認され、メスが相手の場合と、オスが相手の場合ではメタ認識と自己認識は異なる影響を及ぼしていることが示唆されました。これらの結果から、モテ度は単なる生理的・外的要因に留まらず、社会的な文脈におけるメタ認識がモテ度の維持や変動において重要な役割を果たしていると考えられます。

## B5-5

## 気になる子どもへの薬物療法に関する新たな保育者支援の必要性 ～専門家—研究チーム—保育現場をつなぐプラットフォーム～

○松本 禎明<sup>1</sup>, 矢野 洋子<sup>2</sup>, 田中 敏明<sup>2</sup>, 小川 耕平<sup>3</sup>, 安東 綾子<sup>4</sup>, 藤原 道弘<sup>5</sup>

<sup>1</sup>九州女子短大・子ども健康・薬理学, <sup>2</sup>豊岡短大・通信教育・こども学, <sup>3</sup>富山福祉短大・幼児教育学, <sup>4</sup>杵築中央病院・さくら保育園, <sup>5</sup>福岡大学

気になる子どもへの対応に関し、集団生活に馴染めない、衝動的言動があるなど一定の保育許容範囲を越えた状況となり対応困難に遭遇している状況が少なくないことは先行して行った九州内保育施設への書面調査の回答281件から明らかとなった。

特に気になる子どもの中で、予期せぬ衝動的行動が他害など集団生活に馴染めず、さらには年長又はそれに近い子どもの場合身体が大きくなり反発力も強く一人の保育者では物理的に事態を制御することが難しく、保護者同士や保護者と保育者の間でトラブルに発生することもよくある。

近年、精神疾患で青年期以降の患者には、専門家と当事者が同席して臨む対話型のオープンダイアログ手法の導入有効性が認識されつつあるが、学童期以前、特に保育施設の幼児にはそのような手法の導入が困難である。そのため、保育現場での安全確保、集団生活防衛のために薬物療法の理解を保育者が深めていくことは極めて重要である。保育者は、気になる子どもの診断をすることはできないが、気になる状況を保護者に報告すること、保護者の判断で医療にアクセスし薬物療法が開始される場合の前後には、その薬理作用の概要を理解した上でのその後の状況記録を医療に提供できる力量が求められる。

今回、薬物療法の役割に関して、気になる子どもへの対応に苦慮する保育者へのフィードバック研修を実施し、その有用性と課題について情報提供と問題提起を行い、最後に質疑応答を実施した。障害別薬の存在、適用可能年齢及び薬物療法適用下の保育者観察観点などの質問が寄せられた。その回答として、薬物治療は向精神薬が主となり、個別の細かい症状に対応できるとは言い難いものの、グローバルなコントロールはできるようになっているため、積極的に医療にアクセスする姿勢は忘れてはならない。気になる子どもへの対応困難は放置すれば双方にとって事態の悪化につながり、そうこうしている内に保育施設での子どもの在籍期間が終わり、支援が尻切れのままで小学校へ送り出してしまうことになりかねない。そうなれば、小学校との支援連携や情報共有も不調となってしまう非常に不効率である。そのためにも、地域多職種連携（専門家-研究チーム-保育現場プラットフォーム形成）の精神で保育現場の声が医療や研究に反映されるような循環が形成されることが重要で、現場保育者への研修機会提供など支援を軌道に乗せることが急務である。

# ポスター発表

P1-1



## てんかん発作とトラウマ記憶の増強におけるSlitrk4の役割について

○川崎 怜子, 有賀 純

長崎大・医・医科薬理学

【目的】 SLITRKファミリーはさまざまな精神神経疾患に関連する遺伝子群であり、脳神経系に発現する6種類の膜貫通タンパク質をコードする。このうち、Slitrk4欠損マウスでは扁桃体のフィードバック型GABA性ニューロンの発生不全により恐怖記憶が増強する (Matsumoto et al. *Front Mol Neurosci*, 17:1386924. 2024)。このことは心的外傷後ストレス障害 (PTSD) 患者においてSLITRK4の発現に変化があることと関連づけて議論されている。一方、最近の疾患別遺伝子変異データベースでは、てんかん患者においてSLITRK4のミスセンス変異が有意に増加しており、Slitrk4とてんかん感受性との関係が注目された。今回、Slitrk4欠損マウスにはてんかん感受性に変化が起きるのかを多角的に検討した。

【方法】 独自に作製したSlitrk4欠損マウスを用い、感覚刺激誘発痙攣モデル、抑制性ニューロンの抑制により痙攣を誘発するペンテトラゾール誘発痙攣モデル、興奮性ニューロンの活性化により痙攣を誘発するカイニン酸誘発痙攣モデルを用い、けいれん感受性を評価した。また、恐怖記憶想起時に、抗てんかん薬ジアゼパムを投与し(0.5 mg/kg)、マウスの動きが止まる頻度 (無動時間) にどのような影響を与えるかを評価した。

【結果】 いずれのてんかんモデルにおいても、間代性痙攣および強直性痙攣の頻度および潜時、Racineスコアに関して、野生型とSlitrk4欠損の間で有意な差異は認められなかった。また恐怖条件付け実験において、ジアゼパムの投与は、Slitrk4欠損にて有意に無動時間を延長したが、野生型-Slitrk4欠損の間で有意なジアゼパム感受性の差異は認められなかった。

【考察】 Slitrk4はカルレチニン陽性のGABA性ニューロンの発生制御を通じて適正なレベルの恐怖記憶の成立に寄与していると考えられるが、パルブアルブミン陽性GABA性神経細胞などと較べると、このタイプのニューロンがてんかん感受性に関わる度合いは低いのかもかもしれない。しかし、ヒトとマウスとの間で種差が存在する可能性も否定できず、SLITRK4とてんかんの病態との間の関係性については慎重に検討する必要がある。

P1-2

YIA

## 植物精油の疼痛感受性および強迫症関連行動に対する影響

○皆川 貴保, 福別府 翔, 松永 隼人, 畑山 実, 有賀 純, 藤田 和歌子  
長崎大・医・医科薬理学

【背景・目的】植物精油は多様な生理作用を持つ天然由来の化合物群であり、精油成分には鎮痛、抗炎症、抗菌、鎮静作用などが報告されている。特にラベンダーの主成分であるリナロールの吸入曝露には鎮痛効果が期待されており、オレキシン下行性経路の関与などが報告されている。本研究では、ラベンダー精油およびリナロールの鎮痛効果と強迫性障害関連行動への影響のマウスの成獣雌雄について検討した。

【方法】1%のラベンダー精油もしくはリナロール1 mLを脱脂綿に染み込ませ、体積約1 Lのボックス内にマウスと共に入れて5分間静置した（吸入曝露）。その直後にTail flick (TF) testおよびMarble burying testを順に行った。TF testでは、精油曝露前後のTF 潜時の差（秒）を算出し、鎮痛効果を評価した。Marble burying testは、ビデオカメラで撮影しながら20分間行い、2/3 以上隠されたガラス玉の数、grooming、diggingの合計時間（秒）を計測した。吸入曝露の対照群には水を用いた。鎮痛効果の陽性対照としてモルヒネ (10 mg/kg, s.c.) を用いた。

【結果】TF testにおいて、ラベンダー精油の吸入曝露では対照群と比較して有意差は認められなかったが、リナロールの吸入曝露により TF 潜時が 0.98 秒延長し、統計学上有意であった。また、雄性マウスと比較して雌性マウスにリナロールの鎮痛効果がより強く認められた。モルヒネ (10 mg/kg, s.c.) は雌雄ともに TF 潜時を約 7 秒延長した。この鎮痛効果には、雌雄差は認められなかった。一方、Marble burying testではラベンダー精油およびリナロール吸入曝露群のいずれも対照群と差は認められなかった。

【考察・展望】リナロール (1%) の吸入曝露による TF潜時延長効果（鎮痛効果）はモルヒネ (10 mg/kg) の皮下投与と比較して弱いことが示唆された。また、リナロールの吸入曝露による鎮痛効果には性差が影響する可能性がある。今後、研究室で保有している強迫性障害モデルマウスを使用して植物精油の効果について実験を行う予定である。



P1-3



## 脊髄後角アストロサイトによる痛覚伝達変調：ストレス性痛覚過敏への関与

○鍵山 一輝, 内山 瑳和子, 川邊 陸, 津田 誠

九州大・院薬・薬理学

末梢組織で生じる痛覚信号は、一次求心性神経を介して脊髄後角へと伝達され、神経回路による適切な処理を受けた後に脳へと出力される。脊髄後角の神経回路は脳由来下行性神経（ノルアドレナリン（NA）神経など）からも制御されていることから、痛覚伝達における同部位の重要性が認識されている。さらに、脊髄後角には神経細胞のみならず、アストロサイト等のグリア細胞も豊富に存在しており、痛覚伝達に重要な役割を担っている。最近我々は、脊髄後角の新規アストロサイトサブセット（転写因子Hes5を発現）を同定し、同細胞に発現するGq共役型アドレナリン受容体（ $\alpha_{1A}$ 受容体）の刺激により痛覚過敏が誘発されることを明らかにした（Nat Neurosci, 2020）。しかし、Gq刺激により活性化したHes5陽性アストロサイトが痛覚伝達をどのように変化させるのかは不明である。そこで本研究では、脊髄スライス標本を用いた電気生理学的手法とHes5陽性アストロサイト特異的Gq刺激法によりその解明を試みた。

脊髄後角のHes5陽性アストロサイト特異的にGqタンパク質を刺激するため、化学遺伝学的手法を用いた。具体的には、Hes5-CreERT2マウスの脊髄後角にアデノ随伴ウイルスベクターを微量注入し、Hes5陽性アストロサイト特異的に人工受容体Gq-DREADDを発現させ、同マウスから脊髄スライスを作製し、Gq-DREADDアゴニストDCZにより同細胞を活性化させた。その結果、脊髄後角第I層神経（痛覚伝達神経）における興奮性シナプス伝達が有意に増強した。さらに、Hes5陽性アストロサイトのGq刺激によって痛覚過敏が出現し、その作用はNA刺激によっても再現できた。下行性NA神経はストレス負荷によって活性化することから、ストレス負荷後の痛覚過敏へのHes5陽性アストロサイトの役割を検討した。マウスへの急性拘束ストレス負荷によって一過性の痛覚過敏が生じ、その変化は青斑核由来の下行性NA神経の特異的除去により消失した。さらに、Hes5陽性アストロサイトの $\alpha_{1A}$ 受容体を選択的に欠損させたマウス（Hes5-CreERT2;Adra1a<sup>flox/flox</sup> マウス）でも拘束ストレス誘発痛覚過敏が顕著に抑制された。

以上の結果より、Gq刺激により活性化した脊髄後角Hes5陽性アストロサイトは痛覚伝達を増強することが明らかとなり、この機構がストレス誘発性痛覚過敏に関与する可能性が示された。

P1-4



## 細胞内アミロイド $\beta$ ( $A\beta$ )42オリゴマー起因性のアルツハイマー病病態解析と新規治療薬の創出

○熊本 大誠, 上村 祥太, 吉田 優哉, 坂上 翔, 西 拓海, 濱村 賢吾, 大戸 茂弘, 松永 直哉  
九州大・薬・薬物動態学

【目的】アルツハイマー病 (AD) は認知症の原疾患として最も患者数が多く、アンメットメディカルニーズの高い疾患である。ADの原因はこれまで細胞外 $A\beta$ 凝集体の蓄積を起因とするアミロイド仮説が有力視されてきた。しかし近年、神経細胞内 $A\beta$ 42オリゴマーがADの原因として新たに注目されている。一方、我々の研究室ではこれまでに慢性腎臓病 (CKD) 誘発性の認知機能障害が海馬のCRK (仮称: 認知関連キナーゼ) の活性低下を介して引き起こされることを明らかにし、当研究室でCRK活性化剤として同定した既承認薬AがCKD誘発性認知機能障害を改善させることを明らかにしている。しかし、CKD時以外の認知症における既承認薬Aの効果は不明である。そこで、本研究では細胞内 $A\beta$ オリゴマー起因性のAD病態の解析および既承認薬Aの影響を評価することを目的とした。

【方法】Tet-on発現誘導システムにより $A\beta$ オリゴマー蓄積細胞の作製を行った。タンパク質発現量はウエスタンブロットにより評価し、GFPの発現は蛍光顕微鏡により評価した。アポトーシスレベルはフローサイトメトリーにより測定した。また、既承認薬Aの認知症患者への影響にはJMDCから購入した保険請求データ(不可逆的匿名化データ)を使用した。

【結果・考察】オリゴマーのみを形成する $A\beta$ -GFP融合タンパク質を用いて、細胞内 $A\beta$ オリゴマーの影響を特異的に評価できるAD病態モデル細胞の作製に成功した。また、 $A\beta$ オリゴマー蓄積神経細胞およびADモデルマウスの海馬中においてCRK活性が低下していた。さらに、既承認薬Aは細胞内 $A\beta$ オリゴマーを起因とするCRK活性低下を抑制した。本発表では基礎研究の結果のみならず認知症患者を対象とした既承認薬Aの認知症発症遅延効果に及ぼす影響を示すとともに、既承認薬AのCKD誘発性認知症やADを含めた他の認知症に対する有効性について紹介する。本研究が新たな認知症治療薬の開発に発展することを期待したい。

P1-5



## フェキソフェナジンと果汁飲料の相互作用に関する認識および意識: 日本の薬剤師を対象とした実態調査

○中澤 優<sup>1</sup>, 大田 嵩子<sup>2</sup>, 近藤 悠希<sup>1</sup>, 徳山 智治<sup>1,2</sup>, 坂崎 友香<sup>1</sup>, 福田 真依<sup>1</sup>, 稲葉 一郎<sup>2</sup>, 石塚 洋一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬・臨床薬理学, <sup>2</sup>株式会社ハートフェルト

【目的】薬物と果汁飲料間の相互作用として、トランスポーター阻害や腸管浸透圧変化を介して基質薬物の血中濃度が低下することが明らかになってきた。臨床で広く使用される抗ヒスタミン薬フェキソフェナジンは、果汁飲料との併用により AUC が 58%まで低下したことが報告されており、果汁飲料飲用による効果の減弱が懸念される。一方、本相互作用における薬剤師の認識および服薬指導状況は不明である。そこで、薬剤師を対象にフェキソフェナジンと果汁飲料の相互作用に関する認識・指導状況の調査を実施した。【方法】2022年8月から2022年11月に X(旧 Twitter)および Facebook を通じて回答者の薬剤師を募り、Google Form を用いた Web アンケートを実施した。アンケート内容は、1) 回答者背景、2) 相互作用に関する認識、3) 相互作用の服薬指導状況などとした。【結果】有効回答者 228 名のうち、相互作用により血中濃度が低下すると正しく認識していたのは47% (108名)であり、正しい認識と関連した背景因子は、「服薬指導の実施」、「小児科での勤務経験あり」および「歯科での勤務経験なし」であった。また、血中濃度変化が一部誤認識されている一因として、「グレープフルーツジュース (GFJ) の CYP 阻害を介した血中濃度上昇」と混同されている可能性を考え、サブ解析を行った。その結果、GFJ のみが相互作用に関与するとして回答者では「血中濃度上昇」、「CYP の関与」および「不可逆的な反応」という回答傾向が観察された。さらに、本相互作用に関する服薬指導を行うと回答したのは26% (60名)であり、指導を実施しない理由として「果汁での服用を想定していない」、「効果に差がない」などの理由が挙げられた。【考察】フェキソフェナジンと果汁飲料の相互作用を正しく認識していない薬剤師が一定数存在し、服薬指導の実施や診療科の勤務経験がその認識に影響することが示唆された。また、本相互作用の機序が GFJ による CYP 阻害と一部誤認識されている可能性も考えられた。加えて、本相互作用について服薬指導しない薬剤師が一定数存在し、その理由は薬理的な視点から必ずしも合理的でないことが示された。【結論】本調査より、フェキソフェナジンと果汁飲料の相互作用に関する、正しい認識・知識の教育や啓発の必要性が示唆された。

P2-1

YIA

## オシメルチニブによる超硫黄分子の代謝・排出を介した心筋ミトコンドリア品質低下

○中村 祐也<sup>1</sup>, 近藤 萌<sup>1,2</sup>, 加藤 百合<sup>1</sup>, 伊藤 智哉<sup>1</sup>, 西村 明幸<sup>3</sup>, 諫田 泰成<sup>4</sup>, 西田 基宏<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>九州大・院薬・生理学, <sup>2</sup>九州大・医・病態修復内科学, <sup>3</sup>生理研・心循環シグナル, <sup>4</sup>国立医薬品食品衛生研究所・薬理

がん罹患者数は年々増加しているが、がん治療の進歩により予後も大幅に改善している。一方で、がん治療に付随する疾患も上昇しており、その中でがんと心血管疾患を合併するケースが増加している。オシメルチニブは上皮成長因子受容体 (EGFR) 変異陽性の非小細胞がん用いられ、がん患者の予後を大幅に改善する。しかし、その重篤な副作用として心不全やQT延長などが認められているが、その発症メカニズムは不明である。

ミトコンドリアは心筋細胞の30%を占めており、膨大なエネルギーの産生を担っている。ミトコンドリアは分裂と融合を繰り返すことで恒常性を保っており、ミトコンドリアの品質管理は心筋のストレス抵抗力の維持に寄与する。このバランスが崩れることが様々な病態の発症に関わる。

本研究では、ヒトiPS細胞由来心筋細胞 (iPS-CMs) を用いて心筋ミトコンドリアに着目し、各種抗がん剤 (オシメルチニブ・ドキシソルビシン・トラスツズマブ) におけるミトコンドリア形態・機能を評価した。オシメルチニブは心筋ミトコンドリアの過剰分裂を誘導し、呼吸能を抑制した。心毒性が報告されている他の抗がん剤でも同様のミトコンドリア機能障害が認められた。また、オシメルチニブを投与したマウスでは心機能の低下がみられた。これまでに、当研究室では心筋ミトコンドリア品質維持に硫黄代謝に関わることを報告してきた。そこで、複数の硫黄分子ドナー ( $\text{Na}_2\text{S}$ 、 $\text{Na}_2\text{S}_2$ 、 $\text{Na}_2\text{S}_3$ ) をiPS-CMsに曝露したところ、 $\text{Na}_2\text{S}$  が最もオシメルチニブによるミトコンドリア過剰分裂を抑制し、呼吸能も改善した。また、硫黄分子種選択的蛍光指示薬を用いた細胞内イメージングの結果、オシメルチニブは心筋細胞内の硫黄分子量を減少させ、硫黄分子ドナー曝露により回復することを明らかにした。以上の結果から、オシメルチニブが心筋ミトコンドリアに対して形態異常・機能不全を引き起こすことを見出し、硫黄分子が心毒性を軽減することが見いだした。本研究により硫黄分子がオシメルチニブ心毒性に対する新たな予防戦略となる可能性を示している。

P2-2

YIA

## 抗生物質のアモキシシリンは癌細胞のミトコンドリア機能を低下させる

○高見 芳野<sup>1,2</sup>, 富田 和男<sup>1</sup>, 五十嵐 健人<sup>1</sup>, 石田 喬之<sup>2</sup>, 佐藤 友昭<sup>1</sup>

<sup>1</sup>鹿児島大・医歯学総合研究科・歯科応用薬理学, <sup>2</sup>鹿児島大・医歯学総合研究科・顎顔面機能再建学・口腔顎顔面外科学

【目的】ミトコンドリアは癌の進行や治療への反応に重要な役割を果たすことが報告されている。ミトコンドリアは主たる細胞内鉄利用器官であり、エネルギー産生以外にアポトーシスなどの細胞死との関連も報告されている。また近年、細胞死の形態の1つに鉄依存性細胞死であるフェロトーシスが提唱され、癌との関連が報告されている。さらに、テトラサイクリンをはじめとした一部の抗菌薬は、ミトコンドリアに影響を与えることも報告されている。上記の事からフェロトーシスとミトコンドリア、抗菌薬の作用は密接に関連していると考えられるが、その関連と詳細なメカニズムは未だ明らかではない。本研究では歯科で汎用される抗菌薬であるアモキシシリンがミトコンドリア動態に影響をあたえ、癌治療に適用可能であるかを明らかにすることを目的とし、以下の実験を行った。

【材料と方法】癌細胞であるHeLa（子宮頸癌由来）とSAS（口腔扁平上皮癌由来）、正常細胞であるVA-13（胎児肺由来）とHPLF（歯根膜由来）に、アモキシシリン（AMPC）を1, 10, 100, 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で作用させ、細胞生存率とmitochondrial reactive oxygen species(mtROS)量を測定した。その後AMPCに加えカナマイシン（KN）、アンピシリン（ABPC）を細胞に10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ずつ作用させ、投与後1時間のmtROS量をmitoSOX、ミトコンドリア膜電位（ $\phi m$ ）をJC-10、ミトコンドリア内の二価鉄（ $\text{mtFe}^{2+}$ ）量をMito-FerroGreen、細胞質内の二価鉄量をFerroOrangeで検出・定量化しコントロールと比較した。

【結果】癌細胞に1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のAMPC処理をしてもコントロールと比べ細胞生存率に有意な差はなかったが10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ でmtROS量と $\text{mtFe}^{2+}$ 量は有意に増加し、 $\phi m$ は低下した。KNやABPC処理を行ってもmtROS量に有意な変化はなかった。正常細胞ではミトコンドリアへの有意な影響はなかった。

【考察】上記の結果より、癌細胞にAMPC処理をすると細胞内で活性酸素と鉄が増加した。これらは、フェントン反応によってより細胞毒性が高いヒドロキシラジカルを生じるので、癌細胞は鉄依存性細胞死が起きやすい状態になっていると考えられる。この変化は正常細胞では認められなかったため、癌細胞にAMPCとフェロトーシス誘導剤の併用を行うと癌細胞特異的に細胞死を引き起こすことが可能であると示唆された。

P2-3



## 2,5-ジメチルセレコキシブは食道扁平上皮癌によって誘導された炎症性がん関連線維芽細胞(iCAF)の炎症性ケモカイン産生を抑制する

○伊藤 一馬, 有岡 将基, 高橋 富美

産業医科大・医・薬理学

【背景】がん関連線維芽細胞 (cancer associated fibroblasts : CAFs) はがん間質に存在し、がん細胞との細胞間相互作用を介して細胞外マトリクス (ECM) 再構成やサイトカインなどの液性因子の分泌を行うことでがんの進行に寄与する。近年、CAFsの亜集団として炎症性CAF (inflammatory CAF : iCAF) が報告されており、IL-6などの炎症性サイトカインの発現に特徴付けられる。われわれはこれまでに、セレコキシブ誘導体の一つである2,5-ジメチルセレコキシブ (DMC) が心臓や腎臓の線維化抑制作用を持つことを報告してきたが、癌細胞やCAFsにおけるDMCの効果を検討した報告は少ない。

【目的】本研究では、セレコキシブ誘導体であるDMCの食道扁平上皮癌細胞によるCAF形成に対する影響を明らかにするため、ヒト正常線維芽細胞を用いたCAF形成モデルを作成し、それに対するDMCの効果を検討した。

【方法】NB1RGB (ヒト正常皮膚線維芽細胞) とTE-11 (ヒト中分化食道扁平上皮癌細胞) を、DMCの存在下および非存在下でそれぞれ共培養した。共培養後のNG1RGBをウエスタンブロット法、RT-PCR法にて比較検討した。CAFのマーカー ( $\alpha$ -SMA、IL-6など)、線維化およびECMのマーカー(フィブロネクチン、I型コラーゲン)、炎症性ケモカイン (CXCLs、LIFなど) について解析し、DMCに及ぼす効果を評価した。

【結果】TE-11との共培養により、mRNAレベルにおいてIL-6およびiCAF産生炎症性ケモカイン (CXCL1、CXCL2、CXCL5、CXCL8、LIF) の発現が有意に上昇した。 $\alpha$ -SMAおよびECMマーカーはmRNAレベルおよびタンパク質発現のいずれも影響を及ぼさなかった。このことから、NG1RGBは共培養によりiCAFへ誘導されたと考えられた。また、DMC存在下ではCXCLsのmRNAレベルを有意に低下させたが、IL-6やLIFのmRNAレベルには影響を及ぼさなかった。この結果から、DMCはiCAFによる炎症性ケモカイン産生に対して影響を及ぼすと考えられた。

【結論】正常線維芽細胞は、食道扁平上皮癌の存在下でiCAFへ誘導され、DMCはiCAFによる炎症性ケモカイン発現を抑制することでがんの進行に抑制的に働く可能性が示唆された。

P2-4



## 正常およびCOPD気道における高悪性度歯周病菌由来プロテアーゼによるPAR-2依存性炎症病態

○河野 圭亮<sup>1</sup>, 高橋 宜暉<sup>1</sup>, 狩生 徹<sup>2</sup>, 林 恵<sup>1</sup>, 岸本 朋樹<sup>1</sup>, 小笠原 長耀<sup>1</sup>, 福山 絢美<sup>1</sup>, 上村 真以<sup>1</sup>, Mary Ann Suico<sup>1,3</sup>, 甲斐 広文<sup>1,3</sup>, 首藤 剛<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬・遺伝子機能応用学, <sup>2</sup>尚絅大・生活科学・栄養学, <sup>3</sup>熊本大・生命科学研究・グローバル天然物科学研究センター

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は、気道炎症や肺気腫を伴う難治性の呼吸器疾患であり、多くの患者が併存疾患を抱えているため、その治療は一層困難である。特に高齢者では歯周病の罹患率が高く、その原因菌である *Porphyromonas gingivalis* (*Pg.*) が COPD と関連している可能性が示唆されている。*Pg.* は、COPD 患者が急性増悪を起こした際に気管支からも検出されることがあり、*Pg.* の誤嚥が COPD の病態悪化に関与していると考えられる。しかし、*Pg.* が肺の生理機能や COPD 病態の表現型に与える影響については不明な点が多い。そこで、*Pg.* 由来の病原性システインプロテアーゼ gingipain を高含有する培養上清 (PCS) を用い、正常及び COPD モデルの細胞・マウスに PCS が与える影響を検討した。まず、COPD 肺病態時における PCS 暴露の影響を調べるため、正常ヒト気道上皮細胞及び COPD モデル細胞を用いた比較検討を行った。その結果、両細胞に対する PCS 処置は p38 のリン酸化を増大させ、その程度は両細胞で同等であった。また、両細胞において炎症性サイトカイン及び PAR2 の発現上昇が認められ、その誘導は  $\beta/\gamma$  ENaC-16HBE14o-細胞においてより顕著であった。PAR2 阻害剤である AZ3451 を前処置することで、PCS 誘導性の p38 リン酸化が顕著に抑制され、炎症性サイトカインの発現も一部抑制された。さらに、PCS の気道上皮細胞への処置は、COPD の重症度を規定する因子の一つである上皮型 Na<sup>+</sup> チャネル (ENaC) の活性を増強させ、この作用にも PAR2 が一部関与していることが示唆された。次に、正常および COPD モデルマウスに PCS を経気管投与し、肺の組織学的・機能的評価を行った結果、特に COPD モデルマウスにおいては、CD8<sup>+</sup> T 細胞の浸潤や Th1 分化誘導に関わる遺伝子発現の上昇、さらには呼吸機能の低下が認められた。以上の結果から、*Pg.* 感染による刺激が気道上皮細胞における炎症シグナルを誘発し、COPD 肺病態時には肺機能の低下を引き起こす可能性が示唆された。本研究結果は、*Pg.* 感染が COPD 患者における誤嚥による急性増悪の原因となりうることを実験的に裏付け、COPD-歯周病エンドタイプに対する新たな治療戦略の可能性を示唆するものである。

P2-5



## Pharmacological activating TRPC6-mediated $Zn^{2+}$ influx mitigates cardiac fibrosis by maintaining redox homeostasis

OChenlin Su<sup>1</sup>, Xinya Mi<sup>1</sup>, Tomoya Ito<sup>1</sup>, Yuri Kato<sup>1</sup>, Akiyuki Nishimura<sup>2,3,4</sup>,  
Ryu Nagata<sup>5</sup>, Yasuo Mori<sup>6</sup>, Motohiro Nishida<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyushu University, <sup>2</sup>National Institute for Physiological Science (NIPS), National Institutes of Natural Sciences (NINS), <sup>3</sup>Exploratory Research Center on Life and Living Systems (ExCELLS), <sup>4</sup>SOKENDAI (The Graduate University for Advanced Studies), <sup>5</sup>Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, <sup>6</sup>Graduate School of Engineering, Kyoto University

Cardiac fibrosis mainly contributes to the development of chronic heart disease, and the progression of fibrosis reduces tissue compliance and worsens the severity of heart failure. A growing body of evidence suggests that  $Ca^{2+}$  influx through transient receptor potential canonical (TRPC) 3 and 6 participate in the progression of cardiac fibrosis. However, we recently found that pharmacological activation of TRPC6 mitigates pressure overload-induced cardiac fibrosis and maintains  $Zn^{2+}$  pool in hearts. This study aims to investigate whether TRPC6-mediated  $Zn^{2+}$  influx mitigates cardiac fibrosis. Isoproterenol (ISO) treatment caused severe fibrosis in TRPC6-deficient hearts, compared with wild type (WT). In contrast, intraperitoneal treatment with 2-[4-(2,3-dimethylphenyl)-piperazin-1-yl]-N-(2-ethoxyphenyl) acetamide (PPZ2), a TRPC3/6/7 channel activator, improved ISO-induced cardiac fibrosis in WT, suggesting that TRPC6 activity negatively regulates cardiac fibrosis. Moreover, PPZ2 attenuated oxidative stress and increased intracellular  $Zn^{2+}$  pool in chronic ISO-treated WT hearts. PPZ2 prevented the  $TGF\beta$ -induced fibrotic responses accompanied by the decrease of reactive oxygen species (ROS) production in adult cardiac fibroblasts isolated from WT mice. However, KT5823, a selective cGMP-dependent protein kinase (PKG) inhibitor, blocked this preventive effect of PPZ2. In conclusion, these results suggest that PKG is involved in the activation of TRPC6-mediated  $Zn^{2+}$  influx-dependent anti-fibrotic effect in a redox-dependent mechanism.



P3-1



## PKC $\beta$ 阻害はアルドステロン誘導性血管内皮障害を減弱させる

○石川 竣介, 向田 昌司, 兒玉 朋子, 水野 理介, 尾崎 博

岡山理科大・獣医・獣医薬理学

【背景】血管組織のミネラルコルチコイド受容体は、老化や肥満により増加し、血圧上昇に寄与することが指摘されている。他方、プロテインキナーゼC (PKC)  $\beta$ は、ミネラルコルチコイド受容体の分解制御に関わることが報告されている。PKC $\beta$ 活性の阻害は、ミネラルコルチコイド受容体の活性化を抑制し、さらには老化による血圧上昇を抑制する可能性も考えられるが、それらについてはあまり検討されていない。

【目的】本研究は、ミネラルコルチコイド受容体の活性化による血管内皮機能障害に対するPKC $\beta$ の役割を検討することを目的とした。

【方法・結果】ウイスターラットならびにPKC $\beta$ 欠損ラットから胸部大動脈を摘出し、血管周囲脂肪組織を除去し血管標本を作製した。その後、アルドステロン (0.01-1 nM) を短時間 (30分間) または器官培養法を用いて長時間 (24時間) 処置し、血管弛緩反応性を検討した。野生型ラットおよびPKC $\beta$ 欠損ラットにおいて低濃度アルドステロン (0.01-1 nM) 短時間処置はアセチルコリンによる内皮依存的な弛緩反応およびsodium nitroprusside (SNP)による内皮非依存的な弛緩反応に影響を及ぼさなかった。次に、アルドステロン (0.001-1 nM) を24時間処置し、血管弛緩反応性を検討した。野生型ラットにおいてアルドステロン (0.001-1 nM) 長時間処置はアセチルコリンによる弛緩反応を濃度依存的に障害した。一方で、PKC $\beta$ 欠損ラットにおいてアルドステロン (0.001-1nM) 長時間処置によるアセチルコリン弛緩反応障害を抑制した。アルドステロン長時間処置はSNPによる弛緩反応に影響を及ぼさなかった。また、ウイスターラットの摘出大動脈において、PKC $\beta$ 阻害薬LY333531 (300 nM)共処置はアルドステロン長時間処置によるアセチルコリン弛緩反応の障害を抑制した。さらに、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬esaxerenone (300 nM)共処置もアルドステロン長時間処置による弛緩反応障害を抑制する傾向を示した。

【結論】以上の結果から、アルドステロン長時間処置は血管内皮機能障害を誘導し、これはPKC $\beta$ の遺伝子欠損または阻害薬により減弱されることが明らかになった。

P3-2

YIA

## アンジオテンシンIIはリンパ管平滑筋細胞の増殖および遊走を誘導する

○浜田 直輝, 向田 昌司, 兒玉 朋子, 水野 理介, 尾崎 博  
岡山理科大・獣医・獣医薬理学

【背景】本研究室ではこれまでに、高血圧モデルにおいてリンパ管内皮および平滑筋細胞の機能が大きく障害されることを見出した。他方、慢性化高血圧でみられる血管リモデリングは、血管疾患の発症リスクの要因であることが知られているが、血管同様、リンパ管においてもリモデリングが起こるかどうかについてはあまりよく分かっていない。

【目的】本研究は、昇圧ホルモンであり循環器系疾患に重要な役割を有するアンジオテンシンIIに着目し、高血圧病態下におけるリンパ管リモデリング発症の可能性を検討することを目的とした。

【方法・結果】若齢ウィスターラットから胸管を摘出し、周囲脂肪組織を除去した後、*explant*培養法を用いてリンパ管平滑筋細胞を分離・培養した。継代回数が2～4回 (P2-4) までの細胞を用いて検討を行った。アンジオテンシンII処置によりリンパ管平滑筋細胞が増殖するかどうかを細胞増殖アッセイキット (cell counting kit-8) を用いて検討した。アンジオテンシンII (0.1-100 nM) を24時間および48時間処置したところ、10 nMにおいて有意な細胞増殖が認められた。次に、アンジオテンシンII処置によりリンパ管平滑筋細胞が遊走するかどうかをボイデンチャンバー法を用いて検討した。アンジオテンシンII (10 nM) の24時間処置により、リンパ管平滑筋細胞の細胞遊走が認められた。さらに、DHE染色を用いてアンジオテンシンII処置 (0-30 min) による活性酸素種の測定を行った。アンジオテンシンII処置 (10 nM, 30 min) により、顕著な活性酸素種の産生が認められた。

【結論】以上の結果から、アンジオテンシンIIにより活性酸素種を産生し、リンパ管平滑筋細胞の増殖ならびに遊走が促進されることが明らかになった。今後、これらの分子メカニズムを解明し、高血圧症におけるリンパ管の病態生理を明らかにしたい。そして、血圧の長期変化に伴う血管以外の脈管病態を提唱し、心血管疾患の新たな創薬研究に繋げていきたい。

P3-3

YIA

## ミトコンドリアNCLXは低酸素下での平滑筋細胞遊走および血管新生を促進する

○喜熊 朋希<sup>1</sup>, 西川 優<sup>1</sup>, 前田 結菜<sup>1</sup>, 根本 隆行<sup>2</sup>, 喜多 知<sup>2</sup>, 岩本 隆宏<sup>2</sup>, 喜多 紗斗美<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>徳島文理大・薬・薬理学, <sup>2</sup>福岡大・医・薬理学

我々はこれまでに、低酸素誘発性肺高血圧マウスでみられる右室収縮期圧の上昇や右室肥大がミトコンドリアNa<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup>交換輸送体(NCLX)阻害薬や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、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、肺動脈内腔が狭窄・閉塞する原因の1つとして、肺動脈のリモデリングが考えられている。本研究では、ミトコンドリアからのCa<sup>2+</sup>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。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を用いてスクラッチアッセイを行うことによって評価した。マウスPASMCを低酸素下で培養すると通常酸素条件下に比べて細胞遊走・増殖が促進され、この促進作用はNCLX阻害薬CGP-37157処置およびNCLX遺伝子欠損によって抑制された。以上の結果より、NCLXを介したミトコンドリアからのCa<sup>2+</sup>汲み出しが低酸素下での血管平滑筋リモデリングを促進することが示唆された。さらに、NCLXが肺動脈からの血管新生にも関与する結果を得ているので、併せて報告する。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。

P3-4

YIA

## 遮断薬によるhERGチャネル開口促進作用の構造基盤

○中越 翔也<sup>1</sup>, 古谷 和春<sup>1</sup>, 和田 友睦<sup>1</sup>, Aiyana M. Emigh Cortez<sup>2</sup>, Igor Vorobyov<sup>2</sup>, Vladimir Yarov-Yarovoy<sup>2</sup>, 喜多 紗斗美<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島文理大・薬・薬理学, <sup>2</sup>カリフォルニア大学デービス校・生理学

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

P3-5



## Ouabain Administration Ameliorates Persistent Allodynia in Neuropathic Pain Model Mouse

OSusumu Ochiai<sup>1</sup>, Shiho Shibata<sup>1</sup>, Takayuki Nemoto<sup>2</sup>, Masahiro Kuwahara<sup>1</sup>, Tomo Kita<sup>2</sup>, Yasuharu Shinoda<sup>2</sup>, Tomohiro Komatsu<sup>2</sup>, Kouzaburo Akiyoshi<sup>1</sup>, Satomi Kita<sup>2,3</sup>, Takahiro Iwamoto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, <sup>2</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Fukuoka University, <sup>3</sup>Department of Pharmacology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University

Neuropathic pain is caused by lesions of the somatosensory nervous system that alter the perilesional function and structure, resulting in spontaneous pain and pathologically amplified responses to noxious or innocuous stimulation. The main pathological symptoms of neuropathic pain include persistent spontaneous pain, hyperalgesia, and allodynia. As pharmacological approaches, tricyclic antidepressants, serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors and calcium channel  $\alpha_2\delta$  ligand are widely used for neuropathic pain. In addition, nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids are used as treatments for pain relief, but because the causes of neuropathic pain are diverse, the current situation is that the desired therapeutic effect cannot be obtained. Recently, it has been reported that ouabain used for the standard tool to investigate the action of cardiac glycosides, may ameliorate to neuropathic pain via inhibition of  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase. Here we show that continuous administration of ouabain attenuated mechanical allodynia in neuropathic pain model mice. Furthermore, upregulated inflammatory responses in the neuropathic pain model mice were decreased remarkably by ouabain administration. These findings suggest that persistent allodynia and its-related signs in neuropathic pain models are primarily associated with  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase-dependent immune responses in injured peripheral nerves, implying that consecutive treatment with cardiac glycoside ouabain might be therapeutically useful.

## P4-1

糖尿病による創傷治癒遅延に対するプロスタグランジンD<sub>2</sub>合成酵素およびDP1受容体の関与

鎌内 朋子, ○有竹 浩介

第一薬大・薬・薬品作用

創傷治癒の遅延は糖尿病患者にとって大きな問題であり、QOLを著しく損なう。プロスタグランジン (PG) D<sub>2</sub>は、炎症反応の中心的役割を担うPGのひとつであり、造血系細胞の細胞膜アラキドン酸を基質としてシクロオキシゲナーゼ (COX) と造血器型PGD合成酵素 (HPGDS) の触媒で産生され、PGD<sub>2</sub>受容体 (DP1とDP2) を介して作用する。我々はこれまでに、HPGDSが産生するPGD<sub>2</sub>が糖尿病による創傷治癒遅延に関与していることを明らかにしてきた。本研究では、ストレプトゾトシン (STZ) 誘導糖尿病マウスの皮膚創傷治癒におけるDP1受容体、DP2受容体の関与を調べた。C57BL/6マウスにSTZ 50 mg/kgを1日1回5日間毎日腹腔内注射した。STZ注射から4週間後、マウス背部に直径8mmの生検パンチで全層創傷を形成した。HPGDS mRNAおよびDP2受容体mRNAは糖尿病マウスの皮膚で非糖尿病マウスの皮膚に比べて有意に増加した。一方、DP1受容体のmRNA量には有意な変化は認められなかった。糖尿病マウスでは、非糖尿病マウスに比べて創傷治癒が有意に遅延した。免疫組織化学的解析の結果、糖尿病マウスの表皮ランゲルハンス細胞ではHPGDSが、ケラチノサイトではDP1受容体が発現していた。また、DP1受容体アンタゴニストであるBWA868Cの投与により創傷治癒遅延が部分的に改善された。これらの結果から、高血糖皮膚ではランゲルハンス細胞から産生されるPGD<sub>2</sub>がケラチノサイトのDP1受容体に作用し、創傷治癒の遅延に関与している可能性が示唆された。

## P4-2

## 医療デジタル機器・IT を活用し地域医療を改新する薬剤師育成プログラム～熊本大学・崇城大学および関係機関の連携による取り組み2024年度

○石塚 洋一<sup>1</sup>, 門脇 大介<sup>2</sup>, 近藤 悠希<sup>1</sup>, 猿渡 淳二<sup>3</sup>, 成田 勇樹<sup>4</sup>, 城野 博史<sup>4</sup>, 山崎 啓之<sup>5</sup>, 森岡 弘志<sup>6</sup>

<sup>1</sup>熊本大・薬・臨床薬理学, <sup>2</sup>崇城大・薬・医療薬剤学, <sup>3</sup>熊本大・薬・薬物治療学, <sup>4</sup>熊本大・病院・薬剤部, <sup>5</sup>崇城大・薬・薬物動態学, <sup>6</sup>熊本大・薬・生命分析化学

南九州・沖縄地域では、長年にわたり薬剤師不足や地域偏在の課題が存在し、医療過疎地として知られる山岳部や離島が多くある。また、台風や集中豪雨、地震などの自然災害が頻繁に発生するため、こうした環境に対応できる薬剤師の養成が急務である。熊本大学薬学部と崇城大学薬学部は、2023年度から文部科学省の「地域の医療ニーズに対応した先進的な薬学教育に係る取組支援事業」の支援を受け、地域医療に貢献できる薬剤師育成プログラムの構築に取り組んでいる。本プログラムは、「デジタル医療デバイスやInformation Technology (IT) 等の先進技術を活用し、過疎地・被災地の薬学管理デジタル・トランスフォーメーションを加速させ、自然とデジタルが調和した令和の薬剤師職能ロールモデルを提示する」ことをコンセプトに、九州医療科学大学薬学部、各県の病院薬剤師会、薬剤師会、行政との連携で進めている。

2023-2024年度には、臨床実習前学習として、災害医療や薬剤師の地域偏在、高齢者医療など南九州地域特有の医療課題について学んだ。また、医学部・薬学部合同の災害医療実習として、避難所運営をシミュレートする「避難所運営ゲームHUG」を実施し、さらに熊本県薬剤師会の協力のもとモバイルファーマシー実習を行った。加えて、デジタル医療デバイスを活用したフィジカルアセスメント実習や、過疎地域の遠隔医療を支援する医療MaaS (Mobility as a Service) の実習も実施した。さらに、南九州薬剤師地域偏在検討会議を開催し、学生の意識調査結果等も参考に、産学官の立場から南九州地域における薬剤師確保策について討議した。本発表では、学生等からの評価も含め、本プログラムの取り組みについて報告する。

## P4-3

## Observed Hair Loss, Wounds, and Pruritus in CBS/CSE/3MST-deficient Mice

Oldam Hermawan, Hirotaka Yamashita, Masato Tsutsui

Department of Pharmacology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

Hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) is the thirdly discovered gaseous signaling molecule after nitric oxide (NO) and carbon monoxide (CO). H<sub>2</sub>S is synthesized by three different enzymes: cystathionine  $\beta$ -synthase (CBS), cystathionine  $\gamma$ -lyase (CSE) and 3-mercaptopyruvate sulfurtransferase (3MST). It has recently been reported that supersulfides possess more powerful anti-oxidant and redox signal-regulating activities than H<sub>2</sub>S, and that CBS, CSE, and 3MST synthesize supersulfides. However, the role of the supersulfides synthesis system (the CBS/CSE/3MST system) in vivo is unknown. To address this point, we have recently developed mice in which CBS, CSE, and 3MST are triply deficient (*Antioxidants* 2023). In this study, we investigated skin phenotype in the CBS/CSE/3MST-deficient mice. Wild-type mice did not show any skin abnormality. On the other hand, the CBS/CSE/3MST-deficient mice spontaneously developed hair loss and wound. In addition, the number of a scratch was significantly larger in the CBS/CSE/3MST-deficient mice than in the wild-type mice. Subcutaneous administration of 1 mg/kg of naloxone, an anti-pruritus agent, significantly reduced the number of a scratch in the CBS/CSE/3MST-deficient mice as compared with saline, suggesting that the mice felt itchy. These results provide the first evidence that the CBS/CSE/3MST system plays an important role in the pathogenesis of hair loss, wound, and pruritus in mice in vivo.



## P4-4

## 活性型ビタミンK<sub>2</sub>誘導体によるマクロファージの泡沫化抑制および動脈硬化巣の安定化

○山田 彩乃<sup>1,2</sup>, 古賀 允久<sup>1</sup>, 渡瀬 大輔<sup>1</sup>, 後藤 将太郎<sup>3</sup>, 瀬戸口 修一<sup>3</sup>, 松永 和久<sup>3</sup>, 高田 二郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>福岡大・薬・薬物送達学, <sup>2</sup>福岡大・院薬・創剤学, <sup>3</sup>福岡大・薬・創剤学

### 【目的】

動脈硬化巣 (プラーク)の不安定化と破綻は、急性冠症候群の引き金となる。プラークでは、①酸化LDLのマクロファージ内取り込みによる泡沫化、②コラーゲンから成る線維性被膜の菲薄化によって不安定化が亢進する。一方、ビタミンK<sub>2</sub> (VK<sub>2</sub>)であるmenaquinone-4 (MK-4)は、食事摂取により動脈硬化症のリスクを減少させる。また我々は、細胞内送達性を向上させた活性型VK<sub>2</sub> (menahydroquinone-4; MKH)誘導体を創製しており、VK<sub>2</sub>と比較して皮膚障害や肝癌に対してMKH誘導体の効果が高いことを報告している。しかし、プラークに対するMK-4およびMKH誘導体の効果は不明である。そこで、動脈硬化症モデルマウスであるapolipoprotein E knockout (ApoE KO)マウスおよび培養マクロファージを用いて、プラークの安定性および酸化LDLの細胞内取り込みに対するMK-4およびMKH誘導体の有効性を検証した。

### 【方法・結果】

8週齢のApoE KO マウスに、MK-4およびMKH誘導体 (15 mg kg<sup>-1</sup> day<sup>-1</sup>)を8週間連続で経口投与し、全大動脈におけるプラーク形成をoil red O染色で評価した。MK-4 およびMKH誘導体は、いずれもプラーク形成を有意に抑制した。次に、プラークの安定性を評価するため、大動脈起始部の凍結切片を作製し、oil red O染色、AZAN染色 (コラーゲン)、抗monocyte / macrophage (MOMA)-2および抗 $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA)抗体を用いた免疫染色を行なった。MK-4およびMKH誘導体は、不安定化因子であるoil red OおよびMOMA-2陽性面積を減少させた。一方、MKH誘導体は、安定化因子であるコラーゲンおよび $\alpha$ -SMA陽性面積の減少を有意に抑制した。また酸化LDLの細胞内取り込み能を評価するため、マウス腹腔マクロファージにMK-4およびMKH誘導体 (1, 3  $\mu$ M)を24時間処理後、DiI標識酸化LDL (5  $\mu$ g/mL)を4時間細胞内に取り込ませた。MK-4およびMKH誘導体は、DiI陽性面積を減少させ、oxLDLの細胞内取り込みを有意に抑制した。

### 【考察】

MK-4およびMKH誘導体は酸化LDLの細胞内取り込みを減少させ、プラークの形成および不安定化を抑制することが示唆された。

## P4-5

## HDL模倣ペプチドがマウス耐糖能へ与える影響

○小松 知広<sup>1,2,3</sup>, 松村 剛<sup>4</sup>, 阿部 智美<sup>3</sup>, 中島 志穂子<sup>3</sup>, 岩本 隆宏<sup>1</sup>, 上原 吉就<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>福岡大・医・薬理学, <sup>2</sup>福岡大学病院 予防・抗加齢・再生医療センター, <sup>3</sup>福岡大・スポーツ科学, <sup>4</sup>熊本大・生命科学研究・代謝内科学

**目的：** 高比重リポ蛋白 (HDL) は抗動脈硬化作用等の機能を有することが知られるが、近年ヒト臨床研究からHDLコレステロール (HDL-C) が低いと糖尿病を発症しやすく、さらに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) には、これまでに抗動脈硬化作用や抗炎症作用をもつことが報告されてきた。FAMPが耐糖能に及ぼす影響やそのメカニズムの詳細についてはわかっていない。

**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。

**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。

第77回

入場無料・事前申込不要

# 日本薬理学会西南部会 市民公開講座



日時 令和6年11月17日(日) 10:00～12:00

会場 福岡市美術館 ミュージアムホール (定員 180名)

(福岡市地下鉄 大濠公園駅又は六本松駅より徒歩10分)

## 「元気で長生きするための市民公開講座」

座長：喜多 紗斗美 (徳島文理大学)、上原 吉就 (福岡大学)

### 講演1：運動は万能薬

上原 吉就 福岡大学スポーツ科学部 教授  
福岡大学病院 循環器内科

### 講演2：健康を守る「夢の新薬」

大槻 純男 熊本大学大学院生命科学研究部 教授

### 講演3：薬の教室「薬をいくつ飲んでますか？」

喜多 紗斗美 徳島文理大学薬学部薬理学 教授

主催：第77回日本薬理学会西南部会  
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)  
TEL: 092-801-1011; E-mail: seinan77@fukuoka-u.ac.jp

# 謝 辞

## 協賛企業一覧

### < 広告 >

株式会社インターメディカル  
株式会社ERISA  
株式会社ツムラ  
株式会社トランスジェニック

### < 展示 >

株式会社ERISA  
株式会社シンファクトリー  
株式会社ニコンソリューションズ  
バイオサイエンス営業本部 九州営業部

### < 賛助 >

株式会社新興精機  
正晃株式会社 福岡西営業所  
日本エスエルシー株式会社

(50音順)

本部会開催にあたり、上記の各企業・団体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77回日本薬理学会西南部会  
会長 岩本 隆宏  
2024年11月

# Neuropixels 記録用 in vivo リグ



新製品



現在、所有されているSensapexマニピュレーターのアップグレードについてはお問い合わせください

## 安定したSensapexマニピュレーターでの再現性のあるNeuropixels記録

- ・ 25以上のプローブを元の場所に**簡単に再設置**
- ・ **自動のスムーズな**挿入で、速度は1 $\mu$ m/秒まで調整
- ・ **垂直からほぼ水平まで**アプローチ
- ・ 狭いスペースでもそれぞれのプローブに**簡単にアクセス**
- ・ 目盛りの読みも簡単で、角度を**素早く調整**



Basic Medicine Practice - Virtual Reality

# BMP-VR

VR技術の活用により、動物を使わない  
基礎薬理学実習が実現できます

商品の詳細や  
お問合せは  
こちらから



- **動物を使用しない**
  - ・飼育管理の手間なし
  - ・学生のケガのリスク軽減
  - ・短時間で効果確認できる
- **器具・薬品不要**
  - ・劇薬管理の手間なし
- **実習課題もセットで提供**
  - ・すぐ授業に使える
- **少人数の講師で実習可能**

## 年間導入料金 アカデミアプライス

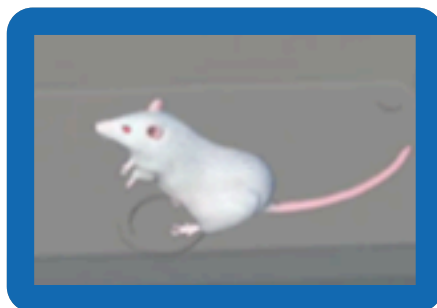
【期間限定】  
アカデミア導入  
応援キャンペーン!!!  
2024年12月末  
ご注文分まで  
5台45万円(税抜)

1年目 12万円/1台(税抜)

2年目以降 7万円/1台(税抜)

(料金に含まれるもの)

- ・VR機器リース
- ・薬理学学習アプリ利用料
- ・実習の課題例
- ・薬理学学習アプリのバージョンアップ
- ・導入サポート、トラブル対応



**導入を検討されているお客様にはデモ機の無料貸し出しを行います。  
実際の機器を手にとってお試しくださいことができます。**

総合監修 : 和田 孝一郎 (島根大学 医学部 薬理学講座 教授)  
副総合監修: 茂木 正樹 (愛媛大学 大学院医学研究科 薬理学 教授)  
監修 : 谷内 一彦 (東北大学 大学院医学研究科 名誉教授・前 日本薬理学会理事長)  
梅村 和夫 (浜松医科大学 副学長・医学教育推進センター長・薬理学講座 教授)  
安西 尚彦 (千葉大学 大学院医学研究院 薬理学 教授)  
上原 孝 (岡山大学 大学院歯薬学総合研究科 薬効解析学 教授)  
白田 春樹 (島根大学 薬理学講座 学内講師)

企画・販売 株式会社ERISA

住所: 島根県松江市北陵町46-6

TEL: 0852-61-8400

開発 アバンテック株式会社





生薬には、  
個性がある。

漢方製剤にとって「良質」とは何か。その答えのひとつが「均質」である、とツムラは考えます。自然由来がゆえに、ひとつひとつに個性がある生薬。漢方製剤にとって、その成分のばらつきを抑え、一定に保つことが「良質」である。そう考える私たちは、栽培から製造にいたるすべてのプロセスで、自然由来の成分のばらつきを抑える技術を追求。これからもあるべき「ツムラ品質」を進化させ続けます。現代を生きる人々の健やかな毎日のために。自然と健康を科学する、漢方のツムラです。

良質。均質。ツムラ品質。



**BSRC** は、  
BioSafety Research Center

**Trans Genic Inc.** へ。

## 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。

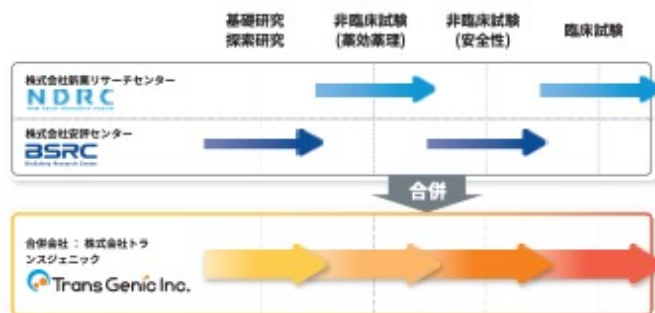
BSRCは、CRO（受託研究機関）として、医薬品・農薬・食品・一般化学物質など多岐にわたる分野の安全評価試験を行ってきました。また、2021年に承継した遺伝子改変マウス作製関連事業では、マウスの受託作製を中心に、製品販売、遺伝子改変マウスを用いた非臨床試験などを受託しています。

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。



一貫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



078-306-0295

株式会社トランスジェニック  
神戸研究所 [遺伝子改変マウス作製関連事業]



# 第77回日本薬理学会西南部会

プログラム・抄録集 (2024年11月発行)

会長：岩本 隆宏 (福岡大学医学部薬理学 教授)

事務局：福岡大学医学部薬理学

〒814-0180 福岡県福岡市城南区七隈7-45-1

TEL：092-801-1011 (内線：3265)

E-mail：seinan77@fukuoka-u.ac.jp

HP：https://www.med.fukuoka-u.ac.jp/pharmaco/seinan77/

印刷・製本：有限会社 權歌書房

〒811-1362 福岡県福岡市南区長住4-9-1

TEL：092-511-8111 FAX：092-511-6641

E-mail：e@touka.com

HP：http://www.touka.com/

