

# 第14回 応用薬理シンポジウム

The 14th Annual Symposium on Pharmacometrics

## - 細胞非自律性研究による新しい薬理学 -

A new pharmacological approach from a viewpoint of non-cell autonomy

主催：応用薬理研究会・第14回応用薬理シンポジウム年会

会長：小泉修一（山梨大学 医学部薬理学講座 教授）

会期：2012年9月3日（月）・4日（火）

会場：ベルクラシック甲府

（〒400-0031 山梨県甲府市丸の内 1-1-17）

共催：日本薬学会

後援：日本薬理学会、国際食品機能学会

事務局：〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110

山梨大学医学部薬理学講座内

事務局長 篠崎 陽一

TEL: 055-273-9503

FAX: 055-273-6739

E-mail: yakurisympos@yamanashi.ac.jp

## 目次

p.1	ご挨拶
p.2	第14回応用薬理シンポジウム組織委員会名簿
p.3	参加者へのお知らせとお願い
p.4	発表者へのご案内
p.5	シンポジウム日程表
p.6～9	シンポジウムプログラム
p.10～13	ポスター発表タイトル一覧
p.14～15	特別講演要旨
p.16～40	シンポジウム要旨集
p.41～70	ポスター発表要旨集
p.71	会場案内
p.72	交通案内
p.73	謝辞
p.74	過去シンポジウム一覧

# ご挨拶



第 14 回応用薬理シンポジウム

会 長 小泉 修一

(山梨大学 医学部 薬理学 教授)

この度、第 14 回応用薬理シンポジウム年会が、2012 年 9 月 3 日（月）、4 日（火）の 2 日間、甲府市において開催されることとなりました。

本大会を主催する応用薬理研究会は、1967 年に初代会長の東北大学名誉教授故小澤光先生によって創設され、1999 年に第 1 回学術集会が応用薬理シンポジウムとして名城大学名誉教授亀山勉先生により開催され、以来我が国の創薬研究の発展に多大な貢献をして参りました。

本シンポジウムは、新規医薬品は当然のこと、漢方薬、機能性食品や天然物質の作用に関する最新の研究成果について、基礎医学ならびに臨床医学の一流の研究者が一堂に集い、議論し情報交換するものです。従って、そのカバーする領域は、極めて広範であります。近年の創薬分野の発展はめざましく、専門領域を深く掘り下げることに加え、物事を俯瞰する視点が重要になっております。本シンポジウムは、様々なバックグラウンドを持った研究者のヘテロな集団であり、まさに現在の応用薬理を俯瞰するには、最適の学術集会であると考えております。

第 14 回目となりました本シンポジウム年会では、「細胞非自律性研究による新しい薬理学」という、一見難解なテーマを設けておりますが、実は単純で、各臓器における主役細胞だけではなく、脇役細胞による制御（細胞非自律性制御）まで含めた薬理学の重要性を言葉にしたものです。例えば、脳機能の研究は神経細胞だけでなく、周辺グリア細胞も含めた薬理を、という意味です。もちろん、このテーマにこだわらず、広く演題を募集しております。

本シンポジウム年会は、山梨県甲府市で開催されます。富士山、南アルプス、八ヶ岳に囲まれた景勝の地で、フルーツ王国として知られております。特に、ブドウ・ワイン生産量は日本一で、その品質向上により、現在「世界で唯一の和食に合うワイン」の生産地として、日本はもとより欧米でも高い評価を得ております。会場で熱く議論した後には、ワインで喉を潤して頂き、参加してよかった、美味しかった、と思える大会にしたいと思っております。

最後に、本シンポジウム年会開催にあたり、御協賛頂きました各社の皆様、実行委員及び組織委員の先生方、また本シンポジウム事務局の皆様には厚く御礼申し上げます。

平成 24 年 9 月吉日

## 第 14 回 応用薬理シンポジウム組織委員会名簿 (敬称略)

---

実行委員長 小泉 修一 山梨大学 医学部 薬理学 教授

---

### 【実行委員】(あいうえお順)

相原 正男 山梨大学大 医学部 健康生活支援看護学 教授  
柏木 賢治 山梨大学 医学部 眼科学 准教授  
木内 博之 山梨大学 医学部 脳神経外科学 教授  
菅原 健 健友堂クリニック 医院長  
武田 正之 山梨大学 医学部 泌尿器科学 教授  
中尾 篤人 山梨大学 医学部 免疫学 教授  
波呂 浩孝 山梨大学 医学部 整形外科学 教授  
松川 隆 山梨大学 医学部 麻酔科学 教授

---

### 【組織委員】(あいうえお順)

池田 正明 埼玉医科大学 教授  
江口 文陽 東京農業大学 教授  
大泉 康 東北大学 教授  
片岡 泰文 福岡大学 教授  
加藤 総夫 東京慈恵会医科大学 教授  
木山 博資 名古屋大学 教授  
佐藤 薫 国立医薬品食品衛生研究所 室長  
橋本 敬太郎 山梨大学 名誉教授  
橋本 均 大阪大学 教授  
藤原 道弘 福岡大学 副学長  
南 雅文 北海道大学 教授  
山田 静雄 静岡県立大学 教授  
渡邊 泰雄 日本薬科大学 教授

---

### 【事務局】

篠崎 陽一 山梨大学 医学部 薬理学 講師 (事務局長)  
繁富 英治 山梨大学 医学部 薬理学 助教  
柴田 圭輔 山梨大学 医学部 薬理学 助教  
渡邊 由紀子 山梨大学 医学部 薬理学 秘書

# 参加者へのお知らせとお願い

## 参加者の皆様へ

### 1. 受付

9月3日(月)は9:00より受付を行います。会場はベルクラシック甲府3階エリザベートです。事前参加登録をされていない方は受付にて参加費(一般:9,000円、学生:5,000円)をお支払い下さい。事前登録をされていない方で交流会に参加される方も受付にて交流会費(一般:10,000円、学生:8,000円)をお支払い下さい。学生の方は必ず学生証をご提示下さい。

\*会場への入場の際は、必ず参加証をご着用下さい。

### 2. 名札・講演要旨集

名札(参加費・交流会費領収書兼用)は受付にてお渡しします。シンポジウムプログラムは第14回応用薬理シンポジウムホームページよりダウンロードしてお持ち下さい。

### 3. 交流会

9月3日(月)18:45より、ベルクラシック甲府3階ユージュニーにて行います。事前参加登録をされていない方は受付にて交流会費(一般:10,000円、学生:8,000円)をお支払いの上、交流会参加証をお受け取り下さい。

### 4. その他

#### A. 駐車場に関して

会場に無料駐車場はございますが数に限りがございます。また、周辺に有料駐車場はございますが、学会による割引などはありません。公共の交通機関のご利用をお勧め致します。

#### B. 喫煙に関して

会場内は禁煙です。受付横に喫煙場所がございますのでこちらをご利用下さい。

#### C. クローク

会場内にクロークを設けますが、貴重品はお預かりいたしません。万が一の盗難や破損事故の場合、学会事務局は責任を負いかねますので予めご了承下さい。

(1階入り口のクロークが満杯の場合は左手奥の「しょうぶ」にてお預かりします。)

#### D. 会場内におけるスライド・ポスターなどの無断撮影は禁止致しております。

#### E. マスコミ、プレスによる取材は、事前に事務局の許可が必要です。

#### F. 会場にインターネット接続の設備はございません。予めご了承下さい。

### 5. 理事会

理事会は9月3日(月)12:10よりベルクラシック甲府1階「けやき」にて開催致します。

### 6. 機器展示・テクニカルプレゼンテーション

場所:ベルクラシック甲府3階エリザベート正面スペース

日時:9月3日(月)10:00~18:00,9月4日(火)9:00~17:00

## 発表者へのご案内

### シンポジウム発表者および一般演題(ポスター発表者)へのご案内

#### 1. 座長の先生へのお願い

受付の必要はありません。セッション開始前に会場前方の座長席にご着席下さい。  
特別講演 1 題 40 分及び 1 シンポジウム 2 時間(討論時間込み)です。時間厳守でお願い致します。

#### 2. シンポジスト・特別講演の先生へのお願い

発表形式：口演はパソコンとプロジェクターを用いた発表に限らせて頂きます。  
ご自身の PC でご発表の先生：ご発表のシンポジウム直前の休憩時間に演台にて動作確認を行ってください。正しく動作しない場合のため、USB メモリに発表データを入れたものを併せてお持ち下さい。

会場で用意した PC でご発表の先生：Microsoft PowerPoint (Windows 版) で作成した発表データを提出して頂き、用意しました Windows パソコンにコピーして発表をして頂きます。コピーしたデータはシンポジウム後に責任を持って消去致します。PowerPoint 2000 以降 2003、2007 で動作する発表データを USB メモリーにてお持ち頂き、予め動作の確認を行ってください。

\*会場には Macintosh(Mac) は用意しておりません。Macintosh にて発表ファイルを作成の先生はご自身のパソコンをお持ち下さい。

\*D-sub15 ピンコネクタに直接接続できない場合は必ずご自身でアダプターをご用意下さい。



D-sub 15 ピンコネクタ

#### 3. ポスター発表者へのご案内

ポスター掲示場所：ベルクラシック甲府 3 階 エリザベート

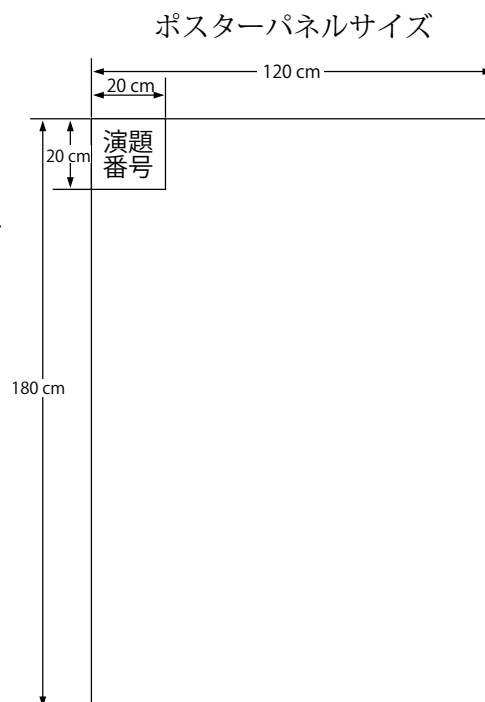
掲示時間：9 月 3 日(月) 10:00 ~ 9 月 4 日(火) 17:00

発表時間：9 月 3 日(月) 12:05 ~ 13:35,

9 月 4 日(火) 12:00 ~ 13:30

ポスターパネルサイズ：横 120 cm、縦 180 cm

演題番号は事務局にて作成致します。押しピン等は会場に準備致します。ポスター発表時には発表者の方はポスター前または付近に立って頂くようお願い致します。



# 日 程 表

	9月3日(月)	9月4日(火)
8:00		8:30 受付開始
9:00	9:00 受付開始	9:00~11:05 座長：波呂 浩孝(山梨大・医) シンポジウム 4 整形外科領域における先端治療の現状
10:00	10:00 開会式 10:05~12:05 座長：木内 博之(山梨大・医) シンポジウム 1 中枢神経系の機能解明と新規治療法	休憩 11:20~12:00 座長：南 雅文(北海道大・薬) 特別講演 2 薬物依存ー違法ドラッグから麻薬まで 鈴木 勉(星薬大・薬品毒性)
11:00		
12:00	12:05~13:35 昼食・休憩 ポスター発表・機器展示	12:00~13:30 昼食・休憩 ポスター発表・機器展示
13:00		
14:00	13:35~14:15 座長：池田 正明(埼玉医大・生理) 特別講演 1 アレルギーと体内時計 中尾 篤人(山梨大・医)	13:30~15:30 座長：丹羽 正美(長崎大・医) 片岡 泰文(福岡大・薬) シンポジウム 5 血液脳関門を捉える
15:00	休憩 14:30~16:30 座長：渡邊 泰雄(日本薬科大・薬) 山田 静雄(静岡県立大・薬) シンポジウム 2 効果発現が明確となった機能性食品の補完医学的応用	休憩 15:45~17:15 座長：小泉 修一(山梨大・医) シンポジウム 6 グリア研究最前線 - 基礎から臨床応用まで -
16:00	休憩 16:45~18:45 座長：山口 脩(日大・工, 福島県立医大・医) 武田 正之(山梨大・医) シンポジウム 3 過活動膀胱の薬物療法：現状と将来	17:15 閉会式
17:00		
18:00		
19:00	18:45~20:45 交流会 ベルクラシック甲府 (3階 ユージェニー)	

# プログラム

9月3日(月)

於ベルクラシック甲府3階エリザベート

9:00 受付開始

10:00 ~ 10:05 開 会 式 第14回会長 小泉 修一(山梨大・医・薬理)

## シンポジウム 1 10:05 ~ 12:05

### 中枢神経系の機能解明と新規治療法

共催 田辺三菱製薬(株)

座長：木内 博之(山梨大・医・脳神経外科)

10:05 ~ 10:35 S1-1 脳虚血急性期の外科治療と薬物療法

○鈴木 倫保  
山口大・医・脳神経外科

10:35 ~ 11:05 S1-2 脳梗塞の脳保護療法と再生医療

○阿部 康二  
岡山大・医・脳神経内科

11:05 ~ 11:35 S1-3 脳動脈瘤の成因から見た薬物療法の可能性

○野崎 和彦  
滋賀医大・医・脳神経外科

11:35 ~ 12:05 S1-4 もやもや病に対する分子薬理的治療アプローチ

○富永 悌二、新妻 邦泰、藤村 幹  
東北大学院・医・神経外科

12:05 ~ 13:35

休 憩

ポスター発表(於ベルクラシック甲府3階エリザベート)

機器展示(於ベルクラシック甲府3階エリザベート正面フロア)

## 特別講演 1 13:35 ~ 14:15

座長：池田 正明(埼玉医大・生理、ゲノム医学研究センター)

### アレルギーと体内時計

中尾 篤人  
山梨大・医・免疫

14:15 ~ 14:30

休 憩



## シンポジウム 2 14:30 ~ 16:30

### 効果発現が明確となった機能性食品の補完医療学的応用

座長：渡邊 泰雄 (日本薬科大・薬・薬理)、山田 静雄 (静岡県立大・薬・薬物動態)

- 14:30 ~ 15:00 **S2-1** 排尿障害を改善する機能性食品の薬効解析  
○伊藤 由彦、山田 静雄  
静岡県大・薬・薬物動態
- 15:00 ~ 15:30 **S2-2** 高分散性クルクミンの吸収を基盤とした多様性効果へのアプローチ  
○齋藤 博<sup>1</sup>、上野 正一<sup>2</sup>、田中 寿<sup>2</sup>、木村 正幸<sup>1</sup>、渡邊 泰雄<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>日本薬科大 臨床薬学教育センター、  
<sup>2</sup>ハウス食品 (株) ソマテックセンター、<sup>3</sup>日本薬科大学 薬理学
- 15:30 ~ 16:00 **S2-3** キバナオウギ葉部抽出成分の末梢循環障害改善に関する機能薬理的検証  
○茅野 大介<sup>1</sup>、増田 秀樹<sup>2</sup>、後藤 洋子<sup>2</sup>、西村 修<sup>2</sup>、渡邊 泰雄<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>東邦大・薬・薬理、<sup>2</sup>小川香料 (株) 健康素材研、<sup>3</sup>日本薬大・薬・薬理
- 16:00 ~ 16:30 **S2-4** 初期腎症患者でも服用可能な大豆タンパク質の効果と関与成分の検証  
○河野 光登<sup>1</sup>、横尾 隆<sup>2</sup>、浅野間 将志<sup>1</sup>、渡邊 泰雄<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>不二製油・フードサイエンス研、<sup>2</sup>慈恵医大・腎臓高血圧内科、  
<sup>3</sup>日本薬大・薬理学分野

16:30 ~ 16:45

休 憩

## シンポジウム 3 16:45 ~ 18:45

### 過活動膀胱の薬物療法：現状と将来

座長：山口 脩 (日大・工・医療工学, 福島県立医大・医・泌尿器)  
武田 正之 (山梨大・医・泌尿器)

- 16:45 ~ 17:15 **S3-1** 過活動膀胱治療剤「ミラベグロン」の基礎  
○鈴木 雅徳、鶴飼 政志、増田 典之  
アステラス製薬株式会社 薬理研究所
- 17:15 ~ 17:45 **S3-2**  $\beta_3$ -AR 作動薬ミラベグロンの臨床  
○井川 靖彦  
東京大院・医・コンチネンス医学
- 17:45 ~ 18:15 **S3-3** ボツリヌス毒素による治療  
○横山 光彦、永井 敦  
川崎医大・医・泌尿器
- 18:15 ~ 18:45 **S3-4** 将来の標的分子；膀胱上皮の TRPV4 チャネルと VNUT  
○中込 宙史<sup>1</sup>、望月 勉<sup>1</sup>、富永 真琴<sup>2</sup>、森山 芳則<sup>3</sup>、武田 正之<sup>1</sup>、小泉 修一<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>山梨大・院・泌尿器、<sup>2</sup>岡崎総合バイオサイエンスセンター・生命環境・細胞生理、<sup>3</sup>岡山大・院・生体膜機能、<sup>4</sup>山梨大・院・薬理

18:45 ~ 20:45

交 流 会

ベルクラシック甲府 3 階 ユージェニー

8:30 ~ 9:00 受付

**シンポジウム 4** 9:00 ~ 11:05**整形外科領域における先端治療の現状**

座長：波呂 浩孝 (山梨大・医・整形外科)

9:00 ~ 9:25

**S4-1** 肝細胞増殖因子 HGF を用いた脊髄損傷治療法の確立○北村 和也<sup>1,2</sup>、岩波明生<sup>1</sup>、岡野栄之<sup>3</sup>、戸山芳昭<sup>1</sup>、中村雅也<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>慶大・医・整形、<sup>2</sup>平塚市民病院・整形、<sup>3</sup>慶大・医・生理

9:25 ~ 9:50

**S4-2** 多血小板血漿を用いた椎間板修復治療○明田 浩司<sup>1</sup>、村田 耕一郎<sup>1</sup>、今西 隆夫<sup>1</sup>、舩田 浩一<sup>3</sup>、榊原 紀彦<sup>2</sup>、  
笠井 裕一<sup>2</sup>、内田 淳正<sup>1</sup>、須藤 啓広<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>三重大・院・運動器外科学、<sup>2</sup>脊椎外科・医用工学、<sup>3</sup>UCSD・整形外科

9:50 ~ 10:15

**S4-3** c-FOS/AP-1 阻害薬 (T5224) の軟骨および椎間板変性抑制効果○関 庄二<sup>1</sup>、元村 拓<sup>1</sup>、塩沢 俊一<sup>2</sup>、木村 友厚<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>富山大院・医・整形、<sup>2</sup>九州大別府病院・内科

10:15 ~ 10:40

**S4-4** 椎間板障害とその再生医療における薬物療法の役割○酒井 大輔  
東海大・医・整形外科

10:40 ~ 11:05

**S4-5** ヒトリコンビナント MMP-7 を用いた椎間板ヘルニア低侵襲治療○波呂 浩孝  
山梨大・医・整形外科

11:05 ~ 11:20

休 憩

**特別講演 2**

11:20 ~ 12:00

座長：南 雅文 (北海道大・薬・薬理)

**薬物依存—違法ドラッグから麻薬まで**

鈴木 勉

星薬大・薬・薬品毒性

12:00 ~ 13:30

休 憩

ポスター発表 (於ベルクラシック甲府3階エリザベート)

機器展示 (於ベルクラシック甲府3階エリザベート正面フロア)

## シンポジウム 5 13:30 ~ 15:30

### 血液脳関門を捉える

座長：丹羽 正美 (長崎大・医・薬理)  
片岡 泰文 (福岡大・薬・薬学疾患管理)

13:30 ~ 13:54

#### S5-1 血液脳関門 *in vitro* 再構成モデル (BBB キット)

○中川 慎介<sup>1,2</sup>、Mária A. Deli<sup>1,3</sup>、Dinh Ha Duy Thuy<sup>1,2</sup>、  
相良 真由美<sup>1,2</sup>、田中 邦彦<sup>2</sup>、丹羽 正美<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup> ファーマコセル (株)、<sup>2</sup> 長崎大院・医歯薬・薬理 (医)、  
<sup>3</sup> ハンガリーサイエンスアカデミー

13:54 ~ 14:18

#### S5-2 乳児期と成人期の血液脳関門 *in vitro* モデル

○高田 芙友子  
福岡大・薬・薬学疾患管理

14:18 ~ 14:42

#### S5-3 血液脳関門と腫瘍細胞

○田中 邦彦<sup>1</sup>、豊田 啓介<sup>2</sup>、丹羽 正美<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup> 長崎大院・医歯薬・薬理、<sup>2</sup> 長崎川棚医療センター・脳外科、  
<sup>3</sup> ファーマコセル (株)

14:42 ~ 15:06

#### S5-4 病態モデル動物を用いた血液脳関門の *in vivo* 時空間的解析

○伊藤 康一  
徳島文理大香川・薬・薬物治療

15:06 ~ 15:30

#### S5-5 血液脳関門病態と脳ペリサイト

○道具 伸也  
福岡大・薬・薬学疾患管理

15:30 ~ 15:45

休 憩

## シンポジウム 6 15:45 ~ 17:15

### グリア研究最前線 - 基礎から臨床応用まで -

座長：小泉 修一 (山梨大・医・薬理)

15:45 ~ 16:15

#### S6-1 神経変性疾患 ALS におけるグリア・免疫連関

○山中 宏二  
理研 BSI

16:15 ~ 16:45

#### S6-2 グリア標的薬の未来

○小泉 修一  
山梨大・医・薬理

16:45 ~ 17:15

#### S6-3 網膜神経節細胞に対する眼グリア細胞の影響

○柏木 賢治<sup>1</sup>、篠崎 陽一<sup>2</sup>、小泉 修一<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> 山梨大・医・眼科、<sup>2</sup> 山梨大・医・薬理

17:15

閉 会 式

- P01 CXCR4 阻害薬の MLL 再構成陽性 ALL に対する効果  
○安藤 徳恵<sup>1</sup>、古市 嘉行<sup>2</sup>、笠井 慎<sup>1</sup>、阿部 正子<sup>2</sup>、加賀 美恵子<sup>2</sup>、杉田 完爾<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨大学医学部ライフサイエンス特進コース、<sup>2</sup>山梨大学小児科
- P02 超低分子量ヒアルロン酸による CD44 刺激は MLL 遺伝子再構成陽性 ALL 細胞に小胞体ストレスを伴う細胞死を誘導する  
○笠井 慎<sup>1</sup>、安藤 徳恵<sup>1</sup>、古市 嘉行<sup>2</sup>、合井 久美子<sup>2</sup>、犬飼 岳史<sup>2</sup>、加賀 美恵子<sup>2</sup>、杉田 完爾<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨大学医学部ライフサイエンス特進コース、<sup>2</sup>山梨大学小児科
- P03 小胞体ストレス応答は、炎症下において脱分化した腎糸球体メサンギウム細胞の再分化を誘導する  
○城野 悠志、北村 正敬  
山梨大院・医・分子情報
- P04 大脳皮質が慢性疼痛の形成および維持に果たす役割とその機序の解明  
○石川 達也<sup>1,2</sup>、石橋 仁<sup>1,2</sup>、金 善光<sup>1</sup>、加藤 剛<sup>1,2</sup>、鍋倉 淳一<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>生理研・生体恒常、<sup>2</sup>総研大・生理科学
- P05 神経回路活動依存的な抑制性シナプス機能の変化とその慢性痛への関与  
○石橋 仁、江藤 圭、鍋倉 淳一  
生理研・生体恒常、総研大・生理科学
- P06 硫酸化多糖による神経可塑性の調節  
○名取 貴光<sup>1</sup>、長井 薫<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨学院大・健・管理栄養、<sup>2</sup>山梨大院・医・環境遺伝医学
- P07 難治性てんかんにおける P2Y 受容体の発現  
○鋤柄 小百合<sup>1,2</sup>、後藤 雄一<sup>2</sup>、小泉 修一<sup>1</sup>、伊藤 雅之<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部
- P08 扁桃体外側核から中心核内側部へ至る神経投射経路  
○天野 大樹<sup>1,2</sup>、Alon Amir<sup>2</sup>、Sevil Duvarci<sup>2</sup>、Daniela Popa<sup>2</sup>、Denis Pare<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>理研BSI黒田ユニット、<sup>2</sup>ラトガース大学分子行動神経科学センター
- P09 新規 GABA トランスポーター阻害薬候補化合物の抗不安効果を指標とした薬理活性評価  
○柴野 さや子<sup>1</sup>、早川 航<sup>1</sup>、吉川 真美絵<sup>1</sup>、松川 遙<sup>1</sup>、井手 聡一郎<sup>1</sup>、中田 和彰<sup>2</sup>、有澤 光弘<sup>2</sup>、周東 智<sup>2</sup>、南 雅文<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>北海道大院・薬・薬理、<sup>2</sup>北海道大院・薬・創薬有機
- P10 NCX2 欠損マウスにおける認知機能障害と CaM キナーゼ II およびカルシニューリンの活性異常  
○森口 茂樹<sup>1</sup>、喜多 紗斗美<sup>2</sup>、岩本 隆宏<sup>2</sup>、福永 浩司<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東北大院・薬・薬理、<sup>2</sup>福岡大・医・薬理
- P11 心筋-繊維芽細胞両方による心筋保護効果と NCS-1 の役割  
○西谷 友重、若林 繁夫  
国立循環器病研究センター・分子生理部
- P12 ガランタミンによるマウス海馬 IGF-2 発現の増加  
○喜多 祐紀<sup>1</sup>、吾郷 由希夫<sup>1</sup>、高野 恵利加<sup>1</sup>、田熊 一徹<sup>1</sup>、松田 敏夫<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>大阪大院・薬・薬物治療学、<sup>2</sup>5 大学・連合小児発達学研究所
- P13 パーキンソン病モデルマウスにおける水素水の作用機序  
○山藤 芽実<sup>1</sup>、藤田 慶大<sup>1</sup>、小島 佑一郎<sup>1</sup>、中別府 雄作<sup>2</sup>、野田 百美<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大院・薬・病態生理学分野、<sup>2</sup>九州大生体医学防御研究所・脳機能制御学分野
- P14 核酸含有食品の脳機能に及ぼす影響：初代培養脳細胞試験および臨床試験での検討  
○左 春香<sup>1</sup>、阿賀 靖代<sup>1</sup>、金子 直樹<sup>1</sup>、日下 竜矢<sup>1</sup>、瀧澤 潤賜<sup>2</sup>、岩澤 崇仁<sup>3</sup>、伏見 健一<sup>4</sup>、清水 隆磨<sup>4</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>日本薬大・薬・薬理、<sup>2</sup>(有) 毎日元気、<sup>3</sup>(株) ふる里食効研究所、<sup>4</sup>(株) T E S ホールディングス
- P15 低栄養状態における肝薬物代謝酵素活性および caffeine の体内動態と薬効評価  
○廣瀬 智恵美、佐久間 大樹、瀧 優子、山田 静雄  
静岡県大・薬・薬物動態

- P16 健常人におけるシンバスタチンの体内動態に及ぼすカテキン類高含有緑茶飲用の影響  
○小佐野 郁香<sup>1</sup>、川邊 圭佑<sup>1</sup>、三坂 眞元<sup>1,2</sup>、竹内 和彦<sup>3</sup>、乾 直輝<sup>3</sup>、José P. Werba<sup>4</sup>、  
木村 純子<sup>2</sup>、渡邊 裕司<sup>3</sup>、山田 静雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>静岡県立大院・薬・薬物動態、<sup>2</sup>福島県立医科大・医・薬理、  
<sup>3</sup>浜松医科大・医・臨床薬理、<sup>4</sup>Centro Cardiologico Monzino
- P17 [3H]Imidafenacin を用いたムスカリン性受容体結合特性の解析  
○藏岡 史織、霍 璿、伊藤 由彦、山田 静雄  
静岡県大・薬・薬物動態
- P18 ニュージーランド産フルーツエキスの薬物代謝酵素活性に対する作用  
○寺地 憲子<sup>1</sup>、遠藤 壮真<sup>1</sup>、瀧 優子<sup>1</sup>、Margot skinner<sup>2</sup>、山田 静雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>静岡県立大・薬・薬物動態、<sup>2</sup>The New Zealand Institute for Plant and Food Research Limited
- P19 ノコギリヤシ果実エキス (SPE) 構成脂肪酸の組成とムスカリン性受容体結合活性  
○北村 実穂<sup>1</sup>、伊藤 由彦<sup>1</sup>、小島 望<sup>1</sup>、鈴木 朝日<sup>2</sup>、黒川 美保子<sup>2</sup>、山田 静雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>静岡県大・薬・薬物動態、<sup>2</sup>キューサイ(株)
- P20 反転腸管法を用いたクルクミン吸収部位に関する検討  
○太田 正彦<sup>1</sup>、齋藤 博<sup>2</sup>、鈴木 琢麻<sup>1</sup>、稲瀬 實<sup>2</sup>、木村 正幸<sup>2</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>日本薬大・薬・薬理、<sup>2</sup>日本薬大・臨床薬学教育センター
- P21 反転腸管法を用いた白金・パラジウムコロイド製剤の吸収性の検索  
○杉原 夢見人<sup>1</sup>、桑原 健<sup>1</sup>、小原 千知<sup>1</sup>、齊藤 武志<sup>2</sup>、菅原 浩<sup>2</sup>、瀧 裕善<sup>2</sup>、荒井 健介<sup>3</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>日本薬大・薬・薬理、<sup>2</sup>ムサシノ製薬 (株)、<sup>3</sup>日本薬大・薬・物理系薬学
- P22 レーザードプラー法によるラットでの血流量測定と応用：成長による血流量の変動とキバナオウギ葉部の薬効  
○家高 啓輔<sup>1</sup>、桑原 健<sup>1</sup>、湯澤 あゆ菜<sup>1</sup>、久保 光志<sup>2</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>日本薬科大学 薬学科 薬理学、<sup>2</sup>日本薬科大学 薬学科 物理系薬学
- P23 マカ原末は線維芽細胞からヒアルロン酸産生を促進する  
○窪田 洋子<sup>1</sup>、平手 正男<sup>2</sup>、上倉 完之<sup>2</sup>、伏見 建二<sup>3</sup>、清水 隆磨<sup>3</sup>、八並 一寿<sup>4</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>日薬大、<sup>2</sup>株式会社サンシントレーディング、<sup>3</sup>株式会社 TES ホールディング、<sup>4</sup>玉川大・農
- P24 主要クルクミノイドの癌細胞増殖抑制効果に関する検討  
○岸 高久<sup>1</sup>、齋藤 博<sup>2</sup>、熊倉 香織<sup>1</sup>、稲瀬 實<sup>2</sup>、木村 正幸<sup>2</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>日本薬大・薬・薬理学、<sup>2</sup>日本薬大・臨床薬学教育センター
- P25 プラセンタエキス含有ドリンクの放射線反復照射に対する防御効果および抗酸化効果  
江水保<sup>1</sup>、○薦野 裕加<sup>1</sup>、堀 祐輔<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>株式会社シュガーレディ化粧品、<sup>2</sup>帝京大・医
- P26 プラセンタエキス含有ドリンクの放射線単回照射に対する防御効果および回復促進効果  
江水保<sup>1</sup>、○薦野 裕加<sup>1</sup>、堀 祐輔<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>株式会社シュガーレディ化粧品、<sup>2</sup>帝京大・医
- P27 薩摩刀豆なたまめ歯みがきの使用による軽度歯肉炎および口臭改善効果  
前野 沢郎<sup>1</sup>、○岩澤 崇仁<sup>2</sup>、清水 隆磨<sup>3</sup>、長池 康雄<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>有限会社マイケア、<sup>2</sup>株式会社ふる里食効研究所、<sup>3</sup>株式会社 TES ホールディングス、<sup>4</sup>赤門前歯科医院
- P28 薩摩刀豆なたまめ茶の摂取による通年性アレルギー性 鼻炎諸症状の改善効果および安全性  
前野 沢郎<sup>1</sup>、○岩澤 崇仁<sup>2</sup>、清水 隆磨<sup>3</sup>、塚原 清彰<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>有限会社マイケア、<sup>2</sup>株式会社ふる里食効研究所、<sup>3</sup>株式会社 TES ホールディングス、  
<sup>4</sup>東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科
- P29 シストメトリー法による屋久島産ボタンボウフウのラット排尿機能に対する作用の検討  
○久賀谷 晴奈<sup>1</sup>、伊藤 由彦<sup>1</sup>、小島 望<sup>1</sup>、大野木 宏<sup>2</sup>、山田 静雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>静岡県大・薬・薬物動態、<sup>2</sup>タカラバイオ(株)
- P30 膀胱上皮における新規メカノセンサー Piezo1 の解明  
○宮本 達也<sup>1</sup>、中込 宙史<sup>1</sup>、富永 真琴<sup>2</sup>、武田 正之<sup>1</sup>、小泉 修一<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>山梨大・医・泌尿器、<sup>2</sup>岡崎総合バイオサイエンスセンター、<sup>3</sup>山梨大・医・薬理

- P31 脈絡叢上皮細胞における繊毛と TRPV4 の機能的関連  
○成田 啓之<sup>1</sup>、笹本 祥平<sup>1</sup>、小泉 修一<sup>2</sup>、竹田 扇<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・解剖細胞生物、<sup>2</sup>山梨大院・医・薬理
- P32 一次繊毛による末梢ミエリン形成調節  
○吉村 健太郎、竹田 扇  
山梨大院・医・解剖細胞
- P33 末梢のセロトニンが腸の時計遺伝子発現に与える影響  
○青木 菜摘、渡辺 博之、今西 拓麻、柴田 重信  
早稲田大・院・先進理工・生理薬理
- P34 カフェインが体内時計に与える影響とその作用機序解明  
○成重 青等、岡田 慧、田辺 花奈、堀川 和政、田原 優、鈴木 登紀子、柴田 重信  
早稲田大院・先進理工・生理薬理
- P35 マスト細胞の内在時計による即時型皮膚反応の日内変動の調節  
○中村 勇規<sup>1</sup>、中尾 篤人<sup>1</sup>、柴田 重信<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨大学・医・免疫、<sup>2</sup>早稲田大院・先進・薬理
- P36 腫瘍の時間治療の分子基盤確立を目指して  
—トポイソメラーゼIの発現動態の解析を中心として—  
○熊谷 恵<sup>1,2</sup>、岡部 尚志<sup>1,2,3</sup>、上野 宗久<sup>3</sup>、池田 正明<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>埼玉医大・生理、<sup>2</sup>ゲノム医学研究センター、<sup>3</sup>国際医療センター泌尿器腫瘍科
- P37 ニューロン・ミクログリア機能相関に基づいた脳発達障害の神経病態の解析  
○古田島 浩子、中村 泰子、土屋 明子、鈴木 恵里、内野 茂夫、高坂 新一  
国立精神・神経医療研究センター神経研究所 代謝研究部
- P38 生後ラットの脳・SVZ 周辺において活性化ミクログリアは神経およびグリア細胞の  
新生・分化を制御している  
○最上(重本) 由香里、関野 祐子、佐藤 薫  
国衛研・薬理
- P39 ATP エキソサイトーシスによるミクログリアの情報発信機構の解明  
○井村 誉史雄<sup>1</sup>、森山 芳則<sup>2</sup>、小泉 修一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>岡山大院・医歯薬・薬学生体膜生化学
- P40 ミクログリアの機能に及ぼす甲状腺ホルモンの作用解明  
○毛利 優希<sup>1</sup>、秋元 望<sup>1</sup>、井福 正隆<sup>2</sup>、野田 百美<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>九州大院・薬・病態生理、<sup>2</sup>九州大学院・医・統合生理
- P41 生薬ブシ末は活性化アストロサイトを抑制して慢性化した神経障害性疼痛を緩解する  
○柴田 圭輔<sup>1</sup>、菅原 健<sup>2</sup>、藤下 加代子<sup>1</sup>、篠崎 陽一<sup>1</sup>、鈴木 勉<sup>3</sup>、小泉 修一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>健友堂クリニック、<sup>3</sup>星薬大・薬・薬品毒性
- P42 アストロサイトにおける新規局所 Ca<sup>2+</sup> 流入経路  
○繁富 英治<sup>1,2</sup>、Baljit S. Khakh<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>Dept. Physiol. & <sup>3</sup>Neurobiol., UCLA
- P43 アストロサイトからの MMP-9 放出は持続的な P2Y<sub>14</sub> 受容体シグナルによって制御される  
○木下 真直<sup>1</sup>、多田 薫<sup>2</sup>、小泉 修一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>国立衛研・薬理
- P44 ATP-P2 受容体シグナルにより制御されるアストロサイトの貪食能  
○森澤 陽介、平山 友里、小泉 修一  
山梨大院・医・薬理

- P45 脳虚血耐性獲得におけるグリア細胞の役割  
○平山 友里<sup>1</sup>、松尾 由理<sup>2</sup>、小泉 修一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>北里大院・薬・薬理
- P46 P2Y<sub>1</sub> 受容体はアストロサイト細胞移動及び瘢痕様構造の形成を負に調節する  
○篠崎 陽一、井村 誉史雄、森澤 陽介、平山 有里、小松 龍平、柴田 圭輔、藤下 加代子、繁富 英治、小泉 修一  
山梨大院・医・薬理
- P47 ニューロン/アストロサイト混成比とシナプス形成秩序  
○桂林 秀太郎<sup>1</sup>、青沼 有紀<sup>2</sup>、久保 菜津子<sup>1</sup>、久保 壮文<sup>1</sup>、窪田 香織<sup>1</sup>、高崎 浩太郎<sup>1</sup>、  
三島 健一<sup>1,3</sup>、藤原 道弘<sup>1</sup>、庭野 道夫<sup>2</sup>、岩崎 克典<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>福岡大・薬・臨床疾患薬理、<sup>2</sup>東北大・電気通信研究所、<sup>3</sup>福岡大・加齢脳科学研究所
- P48 モノカルボン酸トランスポーターを介したアストロサイトによるシナプス活動の維持  
○永瀬 将志<sup>1</sup>、渡部 文子<sup>1,2</sup>、加藤 総夫<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>慈恵医大・神経生理、<sup>2</sup>科学技術振興機構・さきがけ
- P49 蛍光イメージングプローブのハイスループット作製技術の開発  
○瀧川 健司、並木 繁行、坂本 寛和、浅沼 大祐、廣瀬 謙造  
東京大院・医・神経生物
- P50 グルタミン酸トランスポーター EAAT2 機能調節機構の解析ツールとしてのエピトープ標識 EAAT2 の開発  
○高橋 華奈子、入江 智彦、関野 祐子、佐藤 薫  
国衛研・薬理
- P51 タモキシフェンを基盤とした新規グルタミン酸トランスポーター阻害剤の開発  
○佐藤 薫<sup>1</sup>、栗脇 淳一<sup>1</sup>、高橋 華奈子<sup>1</sup>、齊藤 善彦<sup>2</sup>、岡 淳一郎<sup>2</sup>、尾谷 祐子<sup>3</sup>、謝 宇<sup>3</sup>、  
中澤 憲一<sup>1</sup>、関野 祐子<sup>1</sup>、大和田 智彦<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>国衛研・薬理、<sup>2</sup>東京理科大・薬、<sup>3</sup>東京大・薬
- P52 バルプロ酸によるオリゴデンドロサイト前駆細胞系 CG4-16 細胞に対する老化誘導作用  
○長井 薫、丸橋 拓人  
山梨大院・医・環境遺伝
- P53 抗躁剤バルプロ酸による Cdk5 抑制作用の解析  
○斎藤 太郎、石田 愛美、浅田 明子、久永 眞市  
首都大・理工・生命科学
- P54 発達期の免疫応答による神経発達障害発症メカニズム  
○衣斐 大祐<sup>1,2</sup>、永井 拓<sup>1</sup>、鍋島 俊隆<sup>2</sup>、山田 清文<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>名古屋大院・医・医療薬学・病院薬剤部、<sup>2</sup>名城大院・薬・地域医療薬局学
- P55 幼弱期化学物質暴露による情緒社会性への影響の予測  
○片山 敦子<sup>1</sup>、守口 徹<sup>2</sup>、関野 祐子<sup>1</sup>、佐藤 薫<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>国衛研・薬理、<sup>2</sup>麻布大・食品科学
- P56 胎内期環境で惹起される疾患発症素因とエピジェネティクス変化  
○田原 佑里子、平澤 孝枝、久保田 健夫  
山梨大院・医・環境遺伝医学
- P57 妊娠期膵β細胞でのセロトニンによるインスリン分泌亢進機構  
○今泉 美佳、青柳 共太、永松 信哉  
杏林大学・医学部・生化学
- P58 リサイクリングエンドソーム輸送における LMTK1 のキナーゼ活性の役割  
○小倉 拓也<sup>1</sup>、高野 哲也<sup>1</sup>、友村 美根子<sup>2</sup>、斎藤 太郎<sup>1</sup>、浅田 明子<sup>1</sup>、  
福田 光則<sup>3</sup>、久永 眞市<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>首都大・理工・生命科学、<sup>2</sup>明海大・歯・薬、<sup>3</sup>東北大・生命科学・生命機能
- P59 表皮角化細胞の ATP 開口放出現象における VNUT の関与  
○井上 かおり<sup>1,2</sup>、柴田 圭輔<sup>2</sup>、藤下 加代子<sup>2</sup>、井村 誉史雄<sup>2</sup>、小松 龍平<sup>2</sup>、森山 芳則<sup>3</sup>、小泉 修一<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>資生堂リサーチセンター、<sup>2</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>3</sup>岡山大院・医歯薬・薬学生体膜生化学

## 特別講演 1

### アレルギーと体内時計

○中尾 篤人  
山梨大・医・免疫学

アレルギー疾患の特徴として、1日のうちのある特定の時間帯に症状が起りやすいことはよく知られている。例えば、喘息は深夜に喘息発作(呼吸困難や咳)が出易く、花粉症は早朝に鼻閉症状などがピークとなる(“morning attack”) (Sutherland ER 2005)。

どうして、このような約24時間周期性(概日性)の症状(病態生理)が起るのだろうか?例えば、花粉症の場合、花粉自体はむしろ日中に多く飛散するわけであり、それらのアレルギー疾患に特徴的な現象のメカニズムは、未解明のままであった。

地球上の動植物は、地球の自転にともなう周期的な昼夜の繰り返しに適応するように、自身の体内に約24時間性的リズム(概日リズム)を刻む“時計”を進化させてきた。その「体内(概日)時計」が、ほぼすべての生理現象(睡眠や覚醒、血圧、体温等々)の概日リズムを生み出している(Takahashi et al. 2008)。

我々は、最近、この体内時計(時計遺伝子)がアレルギー症状の概日リズムを調節していることを見出した(Nakamura et al. 2011)。時計遺伝子が、アレルギー症状を時間依存的に調節しているメカニズムをより詳細に明らかにすることができれば(例えば、喘息発作が日中に起こりにくい理由)、アレルギー疾患の予防/治療に対するまったく新しいアイデアを生み出すことができるかもしれない。

本講演では、「体内時計」について簡単に紹介し、アレルギーと体内時計との関係について、我々の知見やこれまでの報告などに基づいて議論したい。

#### 参考文献

- 1) Sutherland ER. Nocturnal Asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;116:1179
- 2) Takahashi JS, Hong HK, Ko CH, McDearmon EL. The genetics of mammalian circadian order and disorder: implications for physiology and disease. Nat Rev Genet 2008;9:764.
- 3) Nakamura Y, Harama D, Shimokawa N, et al. Circadian clock gene Period2 regulates a time-of-day-dependent variation in cutaneous anaphylactic reaction. J Allergy Clin Immunol 2011;127:1038.



### 薬物依存—違法ドラッグから麻薬まで

○鈴木 勉  
星薬科大・薬・薬品毒性

薬物依存は現在も大きな社会問題となっている。芸能人による覚せい剤の乱用や再犯、学園にまで広がる大麻汚染、最近では脱法ハーブ（違法ドラッグ）による中毒等が報道され、薬物依存の広がりが窺える。一方、がん性疼痛だけでなく慢性疼痛にも麻薬性鎮痛薬が使用されるようになってきているが、がん性疼痛治療への麻薬性鎮痛薬の使用は不十分と言ってよい。そこで、不正麻薬の乱用防止と医療用麻薬の適正使用について紹介する。

まず、メタンフェタミンはアストロサイトを活性化し、この活性化が精神依存や逆耐性現象に関わっていることを明らかにした。したがって、覚せい剤の精神依存にはドーパミン神経系の関与が指摘されてきたが、加えてグリア細胞の役割が注目されてきている。

次に、脱法ドラッグはトリプタミン系およびフェニチルアミン系などに分類されているが、最近では合成大麻を乾燥植物に付着させた脱法ハーブ（Spice 等）と呼ばれるものが乱用されている。そこで、大麻の受容体である CB1 および CB2 受容体に作用する薬物の精神依存および中脳辺縁ドーパミン神経系におけるドーパミン遊離を検討した。CB1/CB2 受容体作動薬である WIN-55,212-2 は弱いながらも報酬効果ならびにドーパミンの遊離を示すことを明らかにした。今後、薬物弁別実験を用い、精神症状との関連性を検討する予定である。

1986 年に WHO 方式がん疼痛治療法が発表され、がん疼痛治療に麻薬性鎮痛薬が広く使用されるようになってきた。しかし、本邦の使用量は先進諸国の中で最も少なく、最近韓国にも抜かれている。この原因としては麻薬恐怖 (narcotic phobia) が考えられる。そこで、我々は疼痛下の麻薬性鎮痛薬の精神依存を検討し、疼痛治療に適切に用いる場合には精神依存が問題にならないことを明らかにし、その機序も証明した。このようなエビデンスにより、本邦のがん疼痛治療が更に改善されることを念願している。一方、がん疼痛だけでなく、慢性疼痛にも麻薬性鎮痛薬が使用されるようになり、米国では麻薬性鎮痛薬に関連した死亡者が年間約 12,000 名 (2007) にも上ることが報告され、衝撃が走っている。そこで、がん性疼痛と慢性疼痛治療に対する麻薬性鎮痛薬の使用上の注意点を当日解説する。

以上、代表的な依存性薬物であるメタンフェタミン、合成大麻、そして麻薬性鎮痛薬の最近の話題を紹介する。

S1-1

## 脳虚血急性期の外科治療と薬物療法

○ 鈴木 倫保

山口大院・医・脳神経外科

欧米に遅れること 10 年余、2005 年の 10 月から我が国でも t-PA の静脈内投与を 3 時間以内の虚血性脳血管障害に使用できるようになりました。しかし、この薬の登場は単なる治療薬が一つ増えたと言う単純な事象ではなく、救急搬送体制や夜間・休日の画像診断や検体検査を含め、脳卒中をとりまく医療環境に大きなインパクトを与えました。わが国の脳梗塞発症数を年間概略 20 万人と推計すると t-PA が投与された方は約 2~4% で、その恩恵を受けたのは 0.5% と考えられます。この低い数字の原因の 1 つとして救急医療体制の不備が言われてきました。事実、t-PA の恩恵を受ける脳虚血症例の比率は欧米の半分以下とするデータも有ります。

最近のメタ解析のデータから、発症から t-PA 投与までの therapeutic time window の延長が可能と考えられるようになりました。しかし、この延長もただか 4.5 時間までで、虚血超急性期の t-PA 静注療法は我が国ではかなり限界が有ります。ところが、我々脳神経外科医は t-PA 導入以前 30 年も前から、脳梗塞急性性に対して embolectomy、CEA、STA-MCA bypass 等の外科治療に挑戦してきました。当初不幸にも敗北の連続でしたが、脳血管内手術手技の向上から PTA や UK の局所線溶療法により治療成績を向上させることが可能となっておりました。この流れは t-PA 静注療法の認可と共に一時下火となりましたが、その限界が認識されるにつれてもう一度見直され、栓子回収のための Merci や Penumbra device が認可されています。動脈硬化性狭窄病変に対しては一時的血管内ステントも開発され、欧米では使用され始めております。我々は最近 t-PA 不応例への血管内治療を積極的に行い、一部では t-PA 治療を行いつつ患者を遠隔地から当施設へ救急車或いはドクヘリで搬送して血管内治療へ移行する「Drip & Ship」を確立しています。今回は、本治療を支える edaravon 等の薬物と再発予防薬について述べたいと思います。

## 脳梗塞の脳保護療法と再生医療

○ 阿部 康二

岡山大・医・脳神経内科

脳組織の脆弱性は、脳組織を構成する3種類の細胞のうちでもとりわけ神経細胞の脆弱性に起因すると考えられている。損傷を受けた脳実質細胞における障害カスケード反応をストップさせる有力な intervention として、脳保護療法が注目されている。脳保護療法はフリーラジカルスカベンジャー療法や神経栄養因子などを用いた蛋白治療と遺伝子治療などが開発されてきている。筆者らが開発に関与したフリーラジカルスカベンジャー・エダラボンが、既に2001年から臨床現場に治療薬として登場し、主として脳梗塞の急性期治療薬として活用されている。近年では neurovascular unit として脳細胞（神経細胞、グリア細胞）と血管細胞を一つの機能的ユニットとして捉えることの重要性が指摘されてきており、脳保護療法と言う観点からは脳細胞保護と脳血管内皮保護という2点同時保護が重要であり、この点の話題について考えてみたい。

また様々な病態が時間経過と共にダイナミックに変化してゆく脳梗塞の急性期病態においては、その各局面において異なる病態や治療法の選択肢が存在する。このような脳梗塞への細胞移植療法については、骨髄幹細胞をはじめ培養神経幹細胞、臍帯血幹細胞、ES細胞、iPS細胞などの基礎研究が推進されている。このうち筆者らはiPS細胞のラット脳梗塞モデルへの移植を行ったデータについて報告する。8週齢マウスに30分間の右中大脳動脈閉塞後、再還流を行い、翌日マウスiPS細胞 $5 \times 10^5$ 個を右脳線条体にマイクロシリンジを用いて投与した。このマウス群とは別に、正常脳に生食（PBS）を投与した群、虚血脳にPBSを投与した群、正常脳にiPS細胞を投与した群も加えて4群に分類して検討した。投与後は4群とも運動機能評価を行い、14日および28日後に脳を摘出し組織学的検討を行った。その結果、運動機能は4群間で明らかな差を認めなかつたが、組織学的検討では移植されたiPS細胞は正常脳内に比べ虚血脳内で顕著に生着および増殖し巨大な腫瘍を形成した。HE染色では腫瘍内で扁平上皮、腺、軟骨様の組織形成を確認したため、三胚葉分化能を有すると考えられた。またiPS細胞誘導に重要な山中4因子やMMP9の発現を検討したところ、その発現量が虚血脳にiPS細胞を移植した群と正常脳にiPS細胞を移植した群において大きく異なっていた。このように虚血脳内は移植されたiPS細胞が生着増殖するのに有利な環境であり、このために山中4因子やMMP9が重要な役割を演じていることが示唆された。

## 脳動脈瘤の成因から見た薬物療法の可能性

○野崎 和彦

滋賀医科大・医・脳神経外科

脳動脈瘤の形成は、血行力学的負荷により血管の remodeling が障害され退行性変化が過度に進んだ結果と推定され、炎症反応、apoptosis、細胞外基質の分解、血管内皮細胞の機能障害などが関わっていることが示唆される。未破裂脳動脈瘤の破裂危険因子に家族内発症が挙げられ、明らかとなった動脈瘤感受性遺伝子には細胞外基質関連遺伝子や炎症関連遺伝子群が含まれ、脳動脈瘤における細胞外基質減少や炎症反応の関連を裏付けている。未破裂脳動脈瘤の多くは脳動脈壁での炎症や退行変化が少ない安定した壁をもち破裂の可能性が低いが、一部に脳動脈壁での炎症や退行変化が著しいものが存在し短期間に増大し比較的小さいサイズで破裂する場合があると推察され、破裂危険因子として、動脈瘤の大きさ、高血圧、喫煙、多発例、家族歴などが挙げられる。

脳動脈瘤の特徴的な病理所見として、内弾性板の消失や中膜平滑筋細胞消失などの血管壁の退行変性が知られ、動脈瘤の外膜では、好中球、リンパ球やマクロファージなどの炎症細胞の浸潤、外膜から中膜にかけて補体や免疫グロブリンの沈着がみられる。動脈瘤壁におけるコラーゲン線維の菲薄化、血管平滑筋細胞の脱落と炎症所見は未破裂脳動脈瘤よりも破裂脳動脈瘤で顕著で、破裂にいたる動脈瘤壁の脆弱化にこれらの因子の関与が示唆される。細胞外基質の変化は著明で、内弾性板は光学顕微鏡レベルでは完全に消失し、電子顕微鏡でみると構成要素である弾性線維は断裂し線維状の構造を失っている。ヒトの破裂脳動脈瘤および未破裂脳動脈瘤両者において、マクロファージなどの炎症細胞が動脈瘤壁に集簇している。炎症に関与する因子として、NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ などが注目されて、動脈瘤壁では t-PA や MMP-2,9 などの発現が亢進し、細胞外基質の分解を促進していると考えられる。

これらの成因を踏まえて各種薬剤の脳動脈瘤発生・増大に対する効果が検討され、特に HMG-CoA reductase inhibitors の適応が検討されている。脳動脈瘤の成因と薬物による予防の可能性につき最近の基礎的、臨床的知見を踏まえ概説する。

## もやもや病に対する分子薬理学的治療アプローチ

○ 富永 悌二、新妻 邦泰、藤村 幹  
東北大院医・神経外科

もやもや病は、内頸動脈終末部の進行性狭窄、閉塞と、大脳基底核部の異常血管網の発達を特徴とする疾患であり、脳虚血発作、脳梗塞や脳出血で発症する。しかしながら、もやもや病においては未だ内科的な治療介入が困難であり、「バイパス手術」による外科的頭蓋外内血行再建が治療の主軸となっている。他方、バイパス術の潜在的合併症として過灌流症候群が知られているが、その予防法は確立していない。両側病変を特徴とするもやもや病においては過灌流予防のための積極的な降圧が重要である一方、降圧中の対側ならびに同側遠隔部の脳虚血のリスクが伴うという限界が示唆されてきた。

近年、神経疾患の領域では、神経細胞、血管内皮細胞、アストロサイト、ペリサイトなどを包括的に捉える Neurovascular unit という概念が発達し、それに基づく治療が研究されている。我々は、虚血の急性期障害から炎症性の二次的脳損傷にまで関連する分子として、Reactive oxygen species (ROS) と、血液脳関門の破綻に関連するマトリックスメタロプロテアーゼ 9 (MMP9) に着目して研究を行ってきた。

我々のグループでは、虚血性急性期障害、炎症反応に関連するシグナル伝達系の上流の分子としての ROS、下流の分子としての MMP9 に対して、抗酸化剤エダラボン、ミノサイクリン塩酸塩をそれぞれ周術期に用いることにより、もやもや病手術例の約 3 割に生じると言われてきた症候性過灌流をほぼ根絶するまでに至っている。

以上より、内科的治療介入が困難なもやもや病のような病態においても、ROS、MMP9 などの key molecule に対する分子薬理学的なアプローチを行うことにより、より重層的な治療戦略の構築が可能となり、手術合併症の回避・外科的治療成績の飛躍的向上が可能となるものと考えられた。

## 排尿障害を改善する機能性食品の薬効解析

○伊藤 由彦、山田 静雄  
静岡県大・薬・薬物動態

近年、健康増進や疾患の予防・治療を目的として健康食品・サプリメントへの関心が高まっている。ハーブ類を含め、いわゆる健康食品に関しては医薬品の場合と比較して、有効性や安全性についてそのメカニズムを含めた科学的検証は未だ十分とは言えない。我々は、排尿障害に効果があるといわれる機能性食品を中心に、その有効性及び作用機序の検討を行ってきた。

ノコギリヤシ果実エキス (SPE) は、欧州において前立腺肥大に伴う排尿障害治療に用いられ、90%以上が飽和・不飽和脂肪酸で構成されている。薬理作用としては、 $5\alpha$ -reductase 阻害作用や抗炎症作用などが知られているが、我々は新たな薬理作用を見いだした。2型糖尿病モデルの Goto-Kakizaki (GK) ラットでは加齢に伴い頻尿症状がみられるが、SPE 投与により頻尿症状の改善作用が示された。SPE の主要成分であるオレイン酸とミリスチン酸の脂肪酸混合物の反復投与により、SPE の場合と同様に、一回排尿量の増加が観察された。また、SPE 及び含有脂肪酸は、排尿障害治療薬の作用部位となる前立腺や膀胱の  $\alpha_1$  受容体並びにムスカリン性受容体に結合活性を示した。これより下部尿路受容体に対する結合活性が頻尿改善作用に寄与することが考えられた。

ボタンボウフウ (牡丹防風、*Peucedanum japonicum*) はセリ科の多年生植物で、そのエタノール抽出物は動脈硬化予防作用、また有効成分のイソサミジンは血管拡張作用を示すことから機能性食品として注目されている。我々は、ボタンボウフウの前立腺および膀胱収縮に対する作用およびボタンボウフウの経口投与によるラット排尿機能に対する作用を検討した。イソサミジンはウサギ摘出前立腺および膀胱収縮の濃度反応曲線を右方にシフトさせるとともに最大収縮を抑制した。また、ラット排尿機能に対しボタンボウフウエキスは単位時間当たりの排尿量には影響を与えず、排尿回数を有意に減少させた。また、一回排尿量を有意に増加させた。ボタンボウフウは前立腺および膀胱を弛緩させることにより、排尿障害改善作用を示すと考えられた。

SPE およびボタンボウフウは組成が複雑で多成分を含むために、その薬理作用の発現には複数の作用メカニズムが関与していると考えられる。これらの有効成分が規格化されれば臨床薬と同様に、排尿障害症状の改善のための一選択肢となることが期待される。

本研究は、キューサイ (株) およびタカラバイオ (株) との共同研究により実施した。

## 高分散性クルクミンの吸収を基盤とした多様性効果へのアプローチ

○齋藤 博<sup>1</sup>、上野 正一<sup>2</sup>、田中 寿<sup>2</sup>、木村 正幸<sup>1</sup>、渡邊 泰雄<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> 日本薬科大・臨床薬学教育センター、<sup>2</sup> ハウス食品（株）・ソマテックセンター、<sup>3</sup> 日本薬科大・薬・薬理

ウコン (turmeric) に含まれる黄色色素として知られるクルクミン (curcumin) は、ウコンに含まれる 3 種のクルクミノイドのうち最も含有量の多いポリフェノールである。我国では、クルクミンの生理機能として二日酔い対策や肝機能向上が良く知られている。現在までに、抗酸化作用を中心とした多くの研究から、クルクミンの多様性効果が明らかとされてきた。特に、転写因子である NF- $\kappa$ B の分解抑制による COX-2 活性阻害作用は、種々の癌細胞の増殖抑制ならびに腫瘍血管新生抑制に関与し、今後の臨床応用が期待されている。また、これら抗腫瘍効果には一酸化窒素合成酵素 (iNOS) の関与も明らかとされており、近年では、抗悪性腫瘍薬とクルクミンの併用による相乗効果など、抗悪性腫瘍効果に関する報告が中心となりつつある。しかし、クルクミンがこれらの作用を発現するためには血中のクルクミン濃度が数十～数百  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の濃度になる必要がある。一方、最も一般的なクルクミンの摂取方法である経口摂取では数グラムのウコンの長期間摂取でも、その血中濃度は数百  $\text{ng}/\text{mL}$  程度であり、有効血中濃度の 1000 分の 1 程度にしかならない。これは、クルクミンが水に対して難溶性であるため、経口摂取時に比較的大きい凝集塊を形成することによる。そこで、演者らを始め、多くの研究者によりクルクミンの分散性、吸収性の向上を目的とした工夫が行われている。その結果、経口摂取時のクルクミンの血中移行量は著しく向上した。しかも、演者らの最近の研究から、高分散性クルクミンの消化管における吸収に部位特異性のあることが明らかと成った。経口摂取によるクルクミンの血中濃度が有効域に到達しないもう一つの要因として、クルクミンは腸管で速やかに還元代謝物であるテトラヒドロクルクミンへと代謝され、且つ、肝臓においてグルクロン酸抱合体を形成する代謝系が挙げられる。しかし、一方では非常に興味深いことに、低分散性クルクミンを用いた条件 (血中濃度が有効域に到達しない条件) においてもクルクミンの有効性が確認されている。これらの結果は、クルクミンもしくは代謝物がグルクロン酸抱合を受け、腸管内に排泄された結果、腸肝循環していることを強く示唆する。我々の *In Vivo* での放射性クルクミンを用いた研究でも裏付けている。本演題は、従来までの報告・我々の研究成果を加味して、高分散化処理クルクミンの腸管吸収性ならびに代謝を詳細に検索し、高分散化により期待されるクルクミンの臨床応用など、その多様性に関して考究する。

## キバナオウギ葉部抽出成分の末梢循環障害改善に関する機能薬理的検証

○茅野 大介<sup>1</sup>、増田 秀樹<sup>2</sup>、後藤 洋子<sup>2</sup>、西村 修<sup>2</sup>、渡邊 泰雄<sup>3</sup>  
<sup>1</sup> 東邦大・薬・薬理、<sup>2</sup> 小川香料(株)・健康素材研、  
<sup>3</sup> 日本薬大・薬・薬理

【目的】本研究は、「根莖部」を主として使用されているキバナオウギ (*Astragalus membranaceus*) の「葉部」抽出物 (HMK) に焦点を当て血流改善効果を基盤とした機能学的検索を行い、HMK の末梢循環障害治療での補完医療としての有用性の検証を主目的とした。

【方法】1) SD 系雄性ラット (8 ~ 10 週齢) を用いた。エーテル麻酔後、放血死させ、胸部大動脈を摘出し幅 2 ~ 3 mm のリング標本を作製した。内皮剥離標本として、あらかじめノルアドレナリン (NAd  $10^{-7}$ M) 溶液で収縮させた後、アセチルコリン (ACh  $10^{-7}$ M) を適用し弛緩反応の消失した動脈片を用いた。さらに、一酸化窒素 (NO) 合成酵素阻害薬 (*L*ω-Nitro-*L*-arginine methyl ester: LNME  $10^{-4}$ M)、またはシクロオキシゲナーゼ阻害薬 (インドメタシン: Indo  $10^{-5}$ M) 処置後、NAd  $10^{-7}$ M 溶液で収縮させ、HMK の弛緩作用に及ぼす各阻害薬の影響について検討した。2) SD 系雄性ラット (8 ~ 10 週齢) で HMK の静脈内あるいは経口投与した場合での血流量あるいは血清 NO 代謝物 (NOx) に及ぼす影響をレーザードプラー法および HPLC-UV 法で比較検索を行った。

【結果】1) 血管弛緩反応は、内皮保存標本の方が内皮剥離標本と比較し有意に強いものであり ( $P < 0.05$ )、HMK による血管弛緩反応に内皮依存性が認められた。さらに、HMK の血管弛緩反応は Indo で阻害は受けなかったが LNME で阻害され、NO の関与が示唆された。2) 血清 NOx 濃度の変動は、HMK を 20 mg/kg 静注した場合、投与前と比較して、投与 30 分後および 60 分後に有意な血清 NOx 濃度の増量が認められた ( $P < 0.05$ )。しかも、末梢血流量の増加も認められた。一方、HMK (60 mg/kg) の連続経口投与 (2 週間) において、血清 NOx 濃度と血流量は対照群と比較して有意な増量が認められた ( $P < 0.05$ )。さらに、HMK の含有成分を特定するために上記の方法で HMK の各種画分の比較検索を行った。これらの結果から、水溶性画分が NO を介する内皮依存の血管拡張作用を有することが明らかと成った。そこで、水溶性画分 60 ~ 400mg/kg の連続経口投与における血流量あるいは血清 NOx の変動に関して検索を行った。60 mg/kg 投与群の血流量および血清 NOx 量は対照群と比較して有意な増量を認めた。

【考察】HMK の水溶性画分は明らかに内皮の NO 産生を介する血管拡張作用を有し、しかも、水溶性画分の経口投与は末梢血流改善効果を示した。これらの結果は、HMK の末梢血流改善効果は、従来から示唆されているサポニンやフラボノイド類以外の物質が関与し、且つ、補完医療として期待されることを示唆する。



## 初期腎症患者でも服用可能な大豆タンパク質の効果と関与成分の検証

○河野 光登<sup>1</sup>、横尾 隆<sup>2</sup>、浅野間 将志<sup>1</sup>、渡邊 泰雄<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 不二製油・フードサイエンス研究所、

<sup>2</sup> 東京慈恵医大・腎臓高血圧内科、

<sup>3</sup> 日本薬大・薬理学分野

様々な生理機能が報告されている大豆タンパク質は、多種類のタンパク質の複合体である。これら構成するタンパク質成分と生理機能の相関性を明確にすることは、より少量での作用発現成分の開発や作用機序解明研究において重要な意味を持つ。

大豆タンパク質は貯蔵タンパク質と構造タンパク質とに大別され、貯蔵タンパク質は、さらに、グリシニンと $\beta$ -コングリシニン( $\beta$ -CG)とに分けられる。一方、構造タンパク質は、リン脂質等を10%(w/w)程度含有していることを特徴とする膜タンパク質が主成分と考えられる脂質親和性タンパク質(Lipophilic Protein;LP)である。大豆タンパク質の生理機能のうち、血中中性脂肪低下効果、体脂肪低下効果、血糖値低下効果は $\beta$ -CGが担っていることをヒト試験で証明した。さらに、この効果はインスリン抵抗性の改善を機序としていることを動物試験で示唆した。最近の研究から、大豆タンパク質の生理機能の中でも、血中コレステロール低下効果と腎症進行抑制効果はLPが担っていることを明らかにした。コレステロール低下は、極性脂質と親和性の強いLPが腸肝循環している胆汁酸と腸管内で物理吸着して排泄される事が作用機序に繋がると考えられる。一方、LPの腎症進行抑制効果については、腎不全モデル動物などの研究から腎尿細管における機能低下の初期段階での炎症系サイトカインの発現抑制および尿細管での再吸収機能低下抑制による腎保護効果の関与が示唆された。

従来、腎症の進行抑制の治療方針として、タンパク質の摂取制限が求められる。しかし、大豆タンパク質であるLPの腎保護機能が示唆された事から、今後、関与する成分の特定研究は腎症治療での補完医療として、将に重要な課題と考えられる。

## 過活動膀胱治療剤「ミラベグロン」の基礎

○鈴木 雅徳、鵜飼 政志、増田 典之  
アステラス製薬株式会社・薬理研究所

下部尿路機能である蓄尿及び排尿は、主に、交感神経（下腹神経）、副交感神経（骨盤神経）及び体性神経（陰部神経）に支配されており、それらの神経から放出される伝達物質により調節されている。生成された尿を膀胱内に溜める蓄尿期では、膀胱における神経支配は交感神経が優位となり、下腹神経終末より放出されるノルアドレナリンが膀胱平滑筋に存在する $\beta_3$ アドレナリン受容体を刺激することで膀胱を弛緩させる。一方、排尿期においては、膀胱における神経支配は副交感神経が優位となり、骨盤神経終末より放出されるアセチルコリンが膀胱平滑筋に存在するムスカリン受容体を刺激することで膀胱を収縮させる。

過活動膀胱とは、尿意切迫感を必須とした症状症候群であり [1]、頻尿や切迫性尿失禁を伴い、患者の日常生活に様々な支障をきたすことが知られている。過活動膀胱の治療では、ムスカリン受容体拮抗薬が汎用されているが、その作用機序に基づく排尿時の膀胱収縮力の抑制は、排尿機能を悪化させることが報告されている。加えて、ムスカリン受容体刺激は唾液分泌の亢進、腸管の収縮及び毛様体筋の収縮を惹起することから、ムスカリン受容体拮抗薬は口内乾燥、便秘、及び霧視等の副作用を発現することが知られている [2]。

我々は、ムスカリン受容体拮抗薬とは異なる作用機序を有した新たな過活動膀胱治療薬の創出を目指し、蓄尿期においてヒト膀胱平滑筋の弛緩反応に重要な役割を担うと考えられている $\beta_3$ アドレナリン受容体に着目して創薬研究に取り組んできた。その結果、ヒト $\beta_3$ アドレナリン受容体に対して選択的な刺激作用を有するミラベグロンを創出した。

非臨床薬理試験において、ミラベグロンはヒト及びラットの摘出膀胱平滑筋を濃度依存的に弛緩させた。また、ミラベグロンは、ラット及びカニクイザルの蓄尿機能を改善し、かつムスカリン受容体拮抗薬に比して排尿機能を悪化させにくい特徴を有することを発見した。これらの研究成果から、ミラベグロンは既存薬とは異なる薬理的性質を有する新たな過活動膀胱治療薬になり得ると考えられる。

1. Abrams P, et al. Neurourol Urodyn, 2002;21:167-78.
2. Hegde SS. Br J Pharmacol, 2006;147:S80-7.

## $\beta_3$ -AR 作動薬ミラベグロンの臨床

○井川 靖彦

東京大院・医・コンチネンス医学

ミラベグロン (Mirabegron) は、過活動膀胱治療薬として世界で初めて承認された選択的  $\beta_3$  アドレナリン受容体 ( $\beta_3$ -AR) 作動薬である。過活動膀胱 (overactive bladder ; OAB) とは、2002 年に国際禁制学会によって定義された下部尿路機能障害を示唆する症状症候群の 1 つで、切迫性尿失禁の有無にかかわらず、尿意切迫感 (urgency) を必須症状とし、通常、頻尿と夜間頻尿を伴う症状症候群である。本邦で行われた疫学調査の結果、OAB の有病率は 40 歳以上の成人において 12.4% であり、年齢とともに有病率が増加する特徴があり、高齢者にとっては極めて頻度の高い疾患で、QOL に対する影響も大きい。

OAB に対しては、これまで行動療法と抗コリン薬を主体とする薬物療法が行われてきた。しかし、抗コリン薬の無効例や、抗コリン作用による口内乾燥、便秘、霧視、排尿困難、残尿量の増加および尿閉などの副作用のため、内服の継続が困難な場合も少なくない。そのため、抗コリン薬と異なる作用機序で働く新たな OAB 治療薬の開発が長年にわたって望まれてきた。

そのような背景の中、ミラベグロンの OAB に対する有効性を実証した POC 試験の結果が 2008 年に報告された。その後、欧州ならびに本邦で施行された用量設定試験 (第Ⅱ相試験) の結果を受けて、至適用量として 50mg、1 日 1 回投与が選択された日本、欧州、北米の三極において、ほぼ同時に、第Ⅲ相試験が行われた。欧州第Ⅲ相試験は、OAB 1,482 例を対象にミラベグロン 50mg、トルテロジン (徐放錠) 4mg、またはプラセボを 1 日 1 回、12 週間投与した多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験であった。主要評価項目である最終評価時における 24 時間あたりの平均尿失禁回数の変化量と 24 時間あたりの平均排尿回数の変化量、および副次評価項目である最終評価時の平均 1 回排尿量はいずれも、ミラベグロン群でプラセボ群に比べて有意な改善を認めた。有害事象発現率は、ミラベグロン群 42.8%、トルテロジン群 46.7%、プラセボ群 43.3% であった。口内乾燥の発現率はミラベグロン群 2.8%、トルテロジン群 10.1%、プラセボ群 2.6% であった。国内第Ⅲ相試験においても同様に、プラセボと比較した OAB に対するミラベグロンの有効性・安全性が示されている。ミラベグロンは、抗コリン薬と異なり、尿排出障害を誘発する危険が少ないことから、特に、尿排出障害を併せ持つ OAB 患者や抗コリン薬に抵抗性を示す OAB 患者にとって新たな選択肢として期待される。

## ボツリヌス毒素による治療

○横山 光彦、永井 敦  
川崎医科大学・泌尿器

抗コリン剤治療抵抗性の神経因性および非神経因性排尿筋過活動 (DO) に対する膀胱壁内ボツリヌス毒素注入療法は欧米を中心に行われ、2011 年 8 月には、脊椎損傷、多発性硬化症による神経因性 DO による難治性尿失禁に対して Botox<sup>®</sup>膀胱壁内注入療法は米食品医薬品局 (FDA) による承認を得た。我々も現在までに 16 名の神経因性 DO、34 名の非神経因性 DO による難治性尿失禁患者に対してボツリヌス毒素膀胱壁内注入療法を行った。神経因性 DO 患者の年齢は 20 歳から 75 歳 (中央値 34 歳) 男性 14 名、女性 2 名。いずれも治療前は間欠自己導尿 (CIC) による排尿管理を行っていた。治療方法は、生食 20ml に A 型ボツリヌス毒素 200 単位を溶解し、膀胱壁 20 箇所注入を行った。16 例中 10 例に尿禁制が得られ、3 例は尿失禁が半減した。膀胱内圧測定 (CMG) で、DO 出現までの膀胱容量は、治療前後で  $138 \pm 48.2 \text{ml}$  から  $359 \pm 130 \text{ml}$  ( $p=0.0022$ ) と増大し、1 日あたりの尿失禁回数は治療前、および治療 1 ヶ月後にそれぞれ  $4.7 \pm 2.8$  回から  $1.1 \pm 1.6$  回 ( $p=0.0022$ ) といずれも有意に改善した。効果持続期間は 3 ヶ月から 10 ヶ月であった (中央値 4 ヶ月)。問題となる有害事象を認めず、最大 8 回の注入を行っている患者においても効果の減弱を認めていない。非神経因性 DO は 50 歳から 83 歳 (中央値 68 歳) 男性 19 例女性 15 例。治療方法は、男性では A 型ボツリヌス毒素 50 単位、女性では 100 単位を生食に溶解し、膀胱壁 20 箇所注入を行った。34 例中 16 例に尿禁制が得られ、8 例は尿失禁が半減した。CMG 上、DO 出現までの膀胱容量は、治療前後で  $166 \pm 62 \text{ml}$  から  $288 \pm 108 \text{ml}$  ( $p=0.0009$ ) と増大し、DO 時の最大膀胱排尿筋圧は  $63.5 \pm 28.8 \text{cmH}_2\text{O}$  から  $32.3 \pm 21.9 \text{mH}_2\text{O}$  ( $p=0.0001$ ) と有意に低下した。1 日あたりの尿失禁回数、排尿回数は治療前、および治療 1 ヶ月後にそれぞれ  $4.5 \pm 2.8$  回から  $1.5 \pm 2.3$  回 ( $p=0.0001$ )、 $13.7 \pm 3.2$  回から  $11.4 \pm 3.7$  回 ( $p=0.0022$ ) といずれも有意に改善した。効果持続期間は 4 ヶ月から 12 ヶ月であった (中央値 6 ヶ月)。また 4 名に治療後一過性の不完全尿閉を来し CIC を要した。神経因性および非神経因性 DO による難治性尿失禁患者に対してボツリヌス毒素膀胱壁注入療法は有用な治療と考えられるが、自排尿を行っている患者では治療後に排尿困難が発生する可能性があり注意が必要である。また再発後の頻回投与による治療効果の減弱も指摘されており、今後さらなる検討を要する。

## 将来の標的分子；膀胱上皮の TRPV4 チャンネルと VNUT

- 中込 宙史<sup>1</sup>、望月 勉<sup>1</sup>、富永 真琴<sup>2</sup>、  
森山 芳則<sup>3</sup>、武田 正之<sup>1</sup>、小泉 修一<sup>4</sup>  
<sup>1</sup> 山梨大・院・泌尿器、  
<sup>2</sup> 岡崎総合バイオサイエンスセンター・  
生命環境・細胞生理、  
<sup>3</sup> 岡山大・院・生体膜機能、  
<sup>4</sup> 山梨大・院・薬理

過活動膀胱などの下部尿路機能障害の発生メカニズムは複雑であるが、そのひとつとして膀胱上皮由来の因子が挙げられる。近年、膀胱上皮は尿中侵害性物質などの膀胱壁内への侵入を阻止する防御機構としての働き以外に、伸展刺激や侵害刺激を感知して求心性伝達を担う役割があると考えられている。特に蓄尿における膀胱壁の伸展といった機械的刺激が電気的な知覚神経情報へと変換される Mechano-sensory transduction のメカニズムに注目が集まっている。

我々はマウス膀胱上皮初代培養細胞系を確立させ、メカノセンサーの候補として知られる TRPV4 チャンネルに注目し、その発現ならびに機能について検討した。その結果、TRPV4 チャンネルは膀胱上皮細胞に機能性を持って発現しており、伸展刺激に対して応答し細胞内  $Ca^{2+}$  濃度を上昇させ、さらに ATP 放出に関わることを実証した (J Biol Chem, 2009)。

膀胱上皮からは ATP、ACh、NO、PG 及び NGF など種々のメディエーターが放出されるが、その中で ATP は、膀胱上皮下の間質細胞や神経細胞の P2X 受容体に作用し、知覚神経活動を促進性に働かせる中心的な伝達物質と考えられている。

ATP の放出される経路については未だに結論が得られていないが、我々の最新の研究成果では、ATP を細胞内の分泌小胞に取り込むトランスポーター Vesicular Nucleotide Transporter (VNUT) (PNAS, 2008) が膀胱上皮に強く局在していることが確認され、膀胱上皮からの ATP 放出において VNUT が重要な役割を担っていることが実証された。すなわち ATP 放出機構において調節性及び積極性に富んだ開口放出による経路が重要であると結論できた。

以上より膀胱上皮における伸展刺激の受容体である TRPV4 チャンネルや、ATP 放出経路において重要な役割をもつ VNUT を標的とした薬剤の開発が過活動膀胱の治療薬として新たな展開を生むのではないかと期待される。

## 肝細胞増殖因子 HGF を用いた脊髄損傷治療法の確立

- 北村 和也<sup>1,2</sup>、岩波 明生<sup>1</sup>、岡野 栄之<sup>3</sup>、  
戸山 芳昭<sup>1</sup>、中村 雅也<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 慶大・医・整形、<sup>2</sup> 平塚市民病院・整形、  
<sup>3</sup> 慶大・医・生理

**【目的】** 肝細胞増殖因子 (Hepatocyte growth factor; HGF) は生体の様々な臓器に対し組織保護・修復・血管誘導作用等の多彩な作用を有し、近年では脳虚血や筋萎縮性側索硬化症モデルマウス・ラットに対する治療効果が報告されている。我々は、ラット胸髄損傷モデルに対して損傷後急性期に HGF を髄内に供給することにより、神経保護・血管新生・軸索伸長作用を介して有意な運動機能回復が得られることを報告した。そこで本研究の目的は、前臨床試験として霊長類コモンマーモセット頸髄損傷モデルに対するヒト組み換え HGF 蛋白 (recombinant human HGF; rhHGF) の有効性と安全性を検討することである。

**【方法】** 1) コモンマーモセット第 5 頸椎高位に圧挫損傷を作製し、直後より rhHGF 400  $\mu$ g を髄腔内に 4 週間持続投与し (対照群 PBS)、術後 12 週間の運動機能評価 (bar grip test, open field scoring) を行った。損傷後 1・3・12 週に頸髄 MRI を撮像し、その後組織学的評価を行った。2) ラット第 10 胸椎高位に圧挫損傷を作製し損傷直後から rhHGF 200  $\mu$ g を、または損傷後 4 日から rhHGF 8, 40, 200  $\mu$ g を髄腔内に 2 週間持続投与した (対照群 PBS)。6 週間の運動機能評価後に組織学的評価を行い、rhHGF の therapeutic time window および最小有効濃度を検討した。

**【結果】** 1) コモンマーモセットの rhHGF 投与群で有意な運動機能回復が認められた。異常行動は認めなかった。損傷後 12 週の MRI 像では異常信号 (T1 low, T2 high) 領域が rhHGF 投与群で著明に縮小しており、組織像 (HE 染色、LFB 染色) を反映していた。皮質脊髄路を示す CaMK2  $\alpha$  陽性線維が損傷尾側においても有意に保たれていた。また、腫瘍形成を含む有害事象は特に認めなかった。2) ラットに対する rhHGF 投与は損傷直後、4 日後 (8, 40, 200  $\mu$ g 投与) いずれにおいても、対照群に比べ有意な運動機能回復が得られた。

**【考察・結論】** rhHGF の髄腔内投与により霊長類脊髄損傷に対して著明な治療効果が得られた。また異痛症や腫瘍形成を認めず、安全性についても確認できた。さらにラットを用いた検討からは、損傷後 4 日目からより低濃度の rhHGF を投与しても有効な治療効果が得られることが明らかとなった。筋萎縮性側索硬化症に対する rhHGF 髄腔内投与治療の第一相臨床試験が既に開始されており、我々は脊髄損傷に対する臨床試験開始へ向け最終段階に入っている。

## 多血小板血漿を用いた椎間板修復治療

- 明田 浩司<sup>1</sup>、村田 耕一郎<sup>1</sup>、今西 隆夫<sup>1</sup>、  
 舩田 浩一<sup>3</sup>、榊原 紀彦<sup>2</sup>、笠井 裕一<sup>2</sup>、  
 内田 淳正<sup>1</sup>、須藤 啓広<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 三重大・院・運動器外科学、  
<sup>2</sup> 脊椎外科・医用工学、<sup>3</sup>UCSD・整形外科

**【目的】** 椎間板変性は臨床上的重要な問題であるが、椎間板変性に対する効果的な治療法は確立されていない。椎間板が無血管組織であり、椎間板内の断裂や変性の治療は非常に困難であると考えられてきた。活性化した血小板は多種の成長因子を分泌し、組織修復に寄与することが知られている。我々は血小板を高濃度を含む多血小板血漿（以下、PRP）から分離された成長因子が椎間板細胞の基質代謝を促進させ、椎間板変性動物モデルの椎間板高の回復を促すことを報告してきた。これらの研究結果をもとに当施設倫理委員会の承認を得て、PRP 注入療法の安全性ならびにその効果を予備的に確認するため、臨床研究を開始したので、これまでの治療成績を報告する。

**【対象と方法】** 1. 18 歳以上で腰痛が 3 ヶ月以上続く症例、2. MRI にて L3/4-L4/5 椎間板に変性を認める症例、3. 腰椎椎間板造影およびブロックにて椎間板性疼痛と診断された症例、4. 椎間板高狭小化の程度が 50% 未満の症例を対象とした。輸血部にて自己血 (200 ml) より PRP を分離した。自己 PRP を凝固・ゲル化し、遠心分離することにより PRP 上清を得た。椎間板内注入は透視下に PRP 上清を注入した。治療前後に腰椎単純 X 線（治療後 2 ヶ月おき）、腰椎 MRI (T2-mapping)（治療後 4, 12 ヶ月）を撮影し、画像解析を行った。治療効果は、VAS, 腰痛特異的 QOL 尺度 (RDQ), 腰椎疾患治療判定基準 (JOA score) にて行った。

**【成績】** 12 症例（男性 8 例、女性 4 例、平均年齢 34.9 歳）を対象とした。平均経過観察期間は 9.8 ヶ月であった。治療後の腰痛の増悪、著しい椎間板高狭小化を認めなかった。治療前の平均疼痛スコア (VAS 7.7±1.2, RDQ 13.5±3.8) は治療後 1 ヶ月にて著しく低下し、治療後 12 ヶ月 (VAS 3.1±3.2, RDQ 2.9±4.2) に亘って疼痛スコアは低値を維持した。また、治療後、JOA score は改善傾向を認めた。治療後、MRI-T2 値に明かな変化は認めなかった（治療前 51.5±4.8 ms、4 ヶ月 49.4±10.6 ms、6 ヶ月 50.7±2.6 ms）。

**【結論】** 椎間板疼痛患者に対し、自己 PRP を注入することにより、治療早期より 12 ヶ月に亘って疼痛の低下を認めた。今回の臨床試験において明かな有害事象を認めた症例はなかった。今後、治療効果の有効性を正確に判定するには randomized control study を行う必要があると考える。

## c-FOS/AP-1 阻害薬の軟骨および椎間板変性抑制効果

○ 関庄二<sup>1</sup>、元村拓<sup>1</sup>、  
塩沢俊一<sup>2</sup>、木村友厚<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 富山大院・医・整形、  
<sup>2</sup> 九州大別府病院・内科

【はじめに】椎間板変性に重要な要因として MMPs や ADAMTS などの蛋白分解酵素と、II 型コラーゲンやアグリカンなどの細胞外基質 (ECM) 産生のバランスが挙げられる。蛋白分解酵素や ECM 分子発現の上流に位置する因子として、転写因子 c-Fos/AP-1 が主要な役割を担っていることを想定し、その制御が軟骨および髄核細胞の ECM 代謝バランスにおよぼす影響を検討した。

【目的】ヒト軟骨および髄核細胞を用いて、c-Fos/AP-1 の選択的阻害が軟骨および椎間板変性に与える影響を *in vivo*, *in vitro* の系で評価することである。

【方法】MRI 上椎間板変性のないヒト腰椎髄核組織を手術時に採取し、コラゲナーゼ処理により髄核細胞を単離した。またヒト関節軟骨細胞も手術時に採取し単離した。これら細胞を IL-1 $\beta$  (10 ng/ml) にて刺激した後に、選択的 c-Fos/AP-1 阻害薬 (T5224) を 0-30  $\mu$ mol/L の濃度で添加した。24 時間および 48 時間後に COL2A1、AGC、また MMP3、MMP13、ADAMTS5 などの mRNA 発現量を real-time PCR 法にて評価した。またマウス膝関節 OA モデルを作成し、T5224 投与後の軟骨破壊抑制効果を検討した。

【結果】髄核細胞への IL-1 $\beta$  添加で、COL2A1 および AGC の発現量は有意に低下し、MMP3、MMP13、ADAMTS5 の発現量は有意に上昇した。この IL-1 $\beta$  刺激髄核細胞に T5224 を投与すると、COL2A1 および AGC の発現量低下が濃度依存的に改善し、MMP3,13 は低下傾向を示した。一方、関節軟骨細胞に対する T5224 投与では、MMP3,13 の発現は有意に低下したが、COL2A1, AGC については明らかな変化を見なかった。

膝関節 OA モデルに T5224 を投与したところ、組織学的評価、および CT での評価で、有意に OA の進行が抑制された。

【考察および結論】今回の我々の結果から、c-Fos/AP-1 阻害により、関節軟骨細胞においては *in vivo*, *in vitro* の評価系で、むしろ catabolism の抑制が見られ OA が抑制された。一方、今回の髄核細胞に対する T5224 の効果は、anabolism に対する影響がより明白である傾向がみられたが、髄核においても c-Fos/AP-1 の選択的阻害が ECM 代謝改善に資する可能性を示している。この c-Fos/AP-1 阻害薬は経口投与が可能であり、骨関節への移行も確認されていることから、今後 *in vivo* での髄核変性抑制効果が期待される。



## 椎間板障害とその再生医療における薬物療法の役割

○ 酒井 大輔  
東海大・医・整形外科

腰痛は二足歩行を開始した時点から人類の宿命であるとされ、その主たる原因は脊椎および周辺臓器に端を発する。体のまさに“Back Bone”をなす脊椎は仙尾椎を除く通常 24 個の独立した椎骨が安定性かつ可動性を獲得しつつ、脊柱管内において脊髄、馬尾という神経組織を保護する多彩な役割を担う複合臓器である。脊椎は前方を椎間板、後方を椎間関節により上下椎体との連結をなし、それらの可動性能により前後左右への屈伸と回旋運動を可能とする。椎間板はさらに脊椎にかかる軸圧を緩衝する役割を担っており、脊椎の生体力学的に重要な要素をなす。椎間板の機能不全は脊柱可動性の低下、アライメント不良を来とし、やがて神経組織にも影響を与えうる椎間板ヘルニア、変性すべり症、変性側弯症、脊柱管狭窄症といった変性疾患の発症につながっていく。これら多くの疾患は腰痛を伴い、本邦における腰痛の有訴者率は男性では 1 位、女性では 2 位であり、社会の高齢化に伴い近年益々増加している。椎間板障害はその主因の 1 つであり、その診療にかかる医療費は年間約 1700 億円超とされ医療経済に与える影響も大きく、さらに椎間板障害の好発年齢は青壮年期の男性に多く、労働力への影響も大きいため社会的医療問題といえる。我々は細胞移植による変性抑制を目指し、小から大動物に至る実験を継続し、細胞の種類としては自家活性化髄核細胞や未分化骨髄幹細胞、髄核細胞へ分化誘導を促した幹細胞などを検討してきた。本手法は我々のみならず、海外でも多数追試され細胞移植療法の将来性につき注目されている。しかし動物モデルの限界や構成細胞の発生、分化、運命、脊索性髄核細胞の意義などが未知であり、真の椎間板再生を目指す為には椎間板内の微小環境における細胞レベルでの様々な変化、恒常性維持機構を解明する必要がある。同時に椎間板に対する細胞移植治療の臨床研究を開始したが、実施までには「ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する指針」に準ずる審査など準備を要した。そして橋渡し研究から学んだ問題から、さらに基礎研究へ疑問を持ち帰り、臨床応用と並行してさらなる椎間板細胞研究を進めた。本シンポジウムでは我々のこれまでの歩みを解説しながら、再生医療における薬物療法の役割を考察する。

## ヒトリコンビナント MMP-7 を用いた椎間板ヘルニア低侵襲治療

○ 波呂 浩孝  
山梨大院・医・整形外科

(背景) 腰椎椎間板ヘルニアは、比較的高頻度に 20～40 才代に好発する。安静時にも激しい腰・下肢痛によって、高度の日常生活動作の支障をもたらす。ところが、多くは消炎鎮痛剤などの投薬、神経ブロック、牽引やマニピュレーションなどの理学療法による対症療法が実施される。いずれもエビデンスレベルが低く、診療ガイドラインでも推奨度が低い。自然経過は比較的予後良好であるが、活動性が極めて高い患者年齢層を考慮すれば、発症直後から治療期間を短縮しうる積極的な根治的治療の開発が望まれる。我々はこれまで、MRI で椎間板ヘルニアが自然退縮すること、In Vitro 系の椎間板と M $\phi$  共培養で炎症性サイトカイン、VEGF、種々の MMP が誘導され、MMP-7 がヘルニア分解に重要な作用を有していることを明らかにした。そこで、産学共同でヒト活性型リコンビナント MMP-7 を開発し、臨床に向けたプロジェクトを進めている。

(目的) ヒト活性型リコンビナント MMP-7 のヒト手術検体、サル椎間板に対する分解能、神経毒性を明らかにすることである。

(方法) (1) 腰椎椎間板ヘルニア手術 21 症例を対象に、摘出検体を用いて rhMMP-7 で処理し、湿重量と染色で分解能及び容量反応性を検討した。(2) 8～9 か月令の雄ビーグルに吸入麻酔を行い、X 線透視下で腰椎椎間板に 26G 針で穿刺を行い、rhMMP-7 を投与した。投与後 1 週及び 13 週で椎間板に組織学的検討を行った。(3) 3～6 才の雄カニクイザルに吸入麻酔を行い、X 線透視下で腰椎椎間板に 31G 針で穿刺を行い、rhMMP-7 を投与した。投与後 1 週及び 13 週で椎間板に組織学的検討を行った。(4) ラット坐骨神経に対して rhMMP-7 と生食を投与し、投与前、後 28 日目に神経電導速度を測定した。

(結果) (1) rhMMP-7 は濃度依存性にヘルニア塊を分解し、年齢、椎間板変性度、罹病期間に無関係に全例で 20～60% の分解能がみられた。(2) サル椎間板は rhMMP-7 投与群で髄核の染色性が低下し、分解能をみた。(3) rhMMP-7 は投与後で神経電導速度の遅延はみなかった。

(考察) MMP-7 はヒト椎間板ヘルニア検体及びサル椎間板に有効な分解能を有し、明らかな神経毒性はみなかった。現在、臨床治験に向けた準備中であるが、本法は発症直後から様々な椎間板ヘルニアに根治的で新たな低侵襲治療となりうると考えている。

## 血液脳関門 *in vitro* 再構成モデル (BBB キット)

○中川 慎介<sup>1,2</sup>、Mária A. Deli<sup>1,3</sup>、Dinh Ha Duy Thuy<sup>1,2</sup>、  
相良 真由美<sup>1,2</sup>、田中 邦彦<sup>2</sup>、丹羽 正美<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup> ファーマコセル (株)、<sup>2</sup> 長崎大院・医歯薬・薬理 (医)、  
<sup>3</sup> ハンガリーサイエンスアカデミー

循環血液中物質の脳内移行を制御し脳内の恒常性を維持する血液脳関門 (Blood-Brain Barrier、BBB) は脳毛細血管内皮細胞が機能的主体であるが、構成細胞である内皮細胞、アストロサイトおよびペリサイトの相互の機能的相関 (クロストーク) により BBB 機能の成熟と維持が達成されていると考えられている。また、BBB は、単なる脳内と血液の間で物質の移動を制限する関門ではなく、機能的な neurovascular unit を形成し、今まで考えられていた以上に、ニューロン機能と一体化されていることが理解され始めている。脳卒中やアルツハイマー病、多発性硬化症、HIV 脳症などの中枢神経疾患の発症と病状進展に、BBB の機能破綻が関与していることが明らかにされている。BBB 機能解析に有用なツールである BBB *in vitro* 再構成モデルの構築には、これらの細胞間クロストークを可能にする微小環境を再現することが重要となる。そこで我々は、初代培養の脳毛細血管内皮細胞、ペリサイト、アストロサイトの 3 種類の細胞を立体的に共培養することで、生体に近似した BBB *in vitro* 再構成モデルを構築し、BBB キット TM と名付けた。BBB キットは、薬物の脳内移行性を調節する主要因であるタイトジャンクション、P-glycoprotein および BCRP などの輸送担体を発現させており、薬剤の脳内移行性についても、*in vivo* のデータと良く相関し、機能的な *in vitro* モデルである事が判明した。BBB キットは、薬物候補の脳内移行性を開発の早期段階で予測する創薬支援ツールとして創薬に貢献できると考えられる。また、中枢疾患の BBB 関連病態を再現できるため病因解明や薬物による実験治療が可能であり、細胞の BBB 透過性検索も可能となり、癌の脳転移の解明への応用されている。

## 乳児期と成人期の血液脳関門 *in vitro* モデル

○高田 芙友子

福岡大・薬・薬学疾患管理学

脳は“脳が生きる”環境の恒常性を厳密に保つ高次に分化した特異的機構である血液脳関門により保護されているため、循環血中の内因性物質や医薬品を含む生体異物は脳内へ容易には侵入できない。この機構は出生時から存在することから、乳児期においても脳機能は保護されていると考えられる。しかし、一部の神経毒物（医薬品も含む）に対して乳児期の脳は脆弱であることから、成人期の血液脳関門に比べて乳児期のそれは未成熟である可能性が指摘されている。実際、成人期では脳に侵入しない薬物が、乳児期の脳組織で検出される場合がある。これらのことは、年齢に依存した血液脳関門機能の変化が、乳児期と成人期における薬物の中枢応答性が異なる原因となる可能性を示している。従って、乳児期の神経毒性を予想するためには、乳児期の血液脳関門における薬物の脳透過性を評価することが必要である。

血液脳関門 *in vitro* モデルは、その生理学的・病理学的・薬理的な解析を行うために有効な装置である。さらに、血液脳関門の薬物透過性を評価する上で *in vitro* モデルは *in vivo* 実験よりも簡便性や効率性において優れている。しかし、生体が示す年齢依存的な血液脳関門機能変化を *in vitro* モデルで再現できるかは不明である。そこで、我々は、乳児期および成人期にそれぞれ相当する 2 週齢および 8 週齢の Wistar ラットを用い、血液脳関門の実体である脳血管内皮細胞をそれぞれ採取し、血液脳関門 *in vitro* モデルを作製した。本モデルでは、脳血管内皮細胞は、*in vivo* 外挿性をさらに高めるため、血液脳関門構成細胞である脳ペリサイトおよびアストロサイトと共培養した。

*In vitro* の血液脳関門機能は、経内皮電気抵抗値および sodium fluorescein、evans blue-albumin、rhodamine 123 の透過性を用いて評価した。同一週齢の *in vitro* と *in vivo* の血液脳関門機能の比較は、RI 標識化合物の透過性により評価した。乳児期の *in vitro* モデルは成人期のそれと比較してバリア機能および P-glycoprotein 機能が低かった。RI 標識したバルプロ酸の透過性は乳児期の *in vitro* モデルで成人期のそれよりも高かったが、ニコチンの透過性は同程度であった。また週齢によるバルプロ酸およびニコチンの透過性の相違は、*in vitro* と同様に *in vivo* においても認められた。以上、我々の *in vitro* モデルは乳児期の血液脳関門機能を十分に反映するものであり、年齢に依存した薬物の血液脳関門透過性を評価するのに有用と考えられる。

## 血液脳関門と腫瘍細胞

○田中 邦彦<sup>1</sup>、豊田 啓介<sup>2</sup>、丹羽 正美<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> 長崎大院・医歯薬・薬理、

<sup>2</sup> 長崎川棚医療センター・脳外科、

<sup>3</sup> ファーマコセル（株）

【背景と目的】血液脳関門（**Blood-Brain Barrier** : BBB）は、そのバリア機能により物質の透過性を厳しく制限しているが、腫瘍細胞に対するバリア機能、あるいはがん微小環境としてどのように作用するかについては不明な点が多い。そこで今回我々は、各種 *in vitro* BBB 再構成モデル（BBB Kit）を作成し、転移性脳腫瘍および原発性脳腫瘍と BBB との相互作用を *in vitro* において検討した。

【方法】転移性脳腫瘍モデルとして、脳転移能 (+) (-) のヒト肺癌細胞株および悪性黒色腫細胞株を BBB Kit に播種し、その通過やバリア機能の変化を観察した。バリア機能の異なる、あるいはアストロサイト (-) の BBB Kit による検討も行った。原発性脳腫瘍モデルとしてヒト膠芽腫細胞株を用い、各種細胞外マトリックスに対する浸潤アッセイを行った。また、これらの細胞を新しく開発した reversed BBB Kit を含む各種 BBB Kit に播種し、その通過やバリア機能の変化を観察した。

【結果】脳転移能 (+) の肺癌細胞は BBB Kit の血管内皮細胞及びペリサイト層を通過可能であったのに対し、脳転移能 (-) の肺癌細胞は通過できなかった。しかし、バリア機能の低下した、あるいはアストロサイト (-) の BBB Kit では、脳転移能 (-) の肺癌細胞においても通過が認められた。また、肺癌細胞と悪性黒色腫細胞の浸潤後の増殖形式を比較すると、肺癌細胞は血管内皮細胞から離れても増殖できるのに対し、悪性黒色腫細胞は、血管内皮細胞・ペリサイト層に接した形で増殖が認められた。膠芽腫細胞の浸潤アッセイでは、コラーゲンやフィブロネクチン層は通過できるのに対し、ラミニンおよびマトリゲル層は通過できなかった。reversed BBB Kit に、脳転移能 (+) の肺癌細胞あるいは悪性黒色腫細胞を播種すると、どちらも BBB のバリア機能を一時的に上昇させたが、肺癌細胞は、やがて血管内皮細胞層を通過することによりバリア機能を低下させた。これらの細胞による血管内皮細胞のバリア機能の上昇は、抗 basic fibroblast growth factor（bFGF）抗体の添加により抑制され、この効果は腫瘍細胞が分泌する bFGF によるものと考えられた。

【結論】血液脳関門は腫瘍細胞に対し、バリアとして働くと同時にがん微小環境として相互作用をもつと考えられた。

病態モデル動物を用いた血液脳関門の *in vivo* 時空間的解析

○伊藤 康一

徳島文理大香川・薬・薬物治療

最近、血液脳関門 (**B**lood-**B**rain **B**arrier: BBB) が脳神経疾患や脳神経疾患治療薬の脳内へのドラッグデリバリーまた薬剤治療抵抗性という観点から注目され、その研究も急速に進んできた。BBB は、脳内恒常性を維持するために血液中の分子 (薬物も含む) の脳内移行を厳密に制御している。さらに血液中を循環している免疫担当細胞や病原体などによる有害作用から脳を保護するための重要な機能を有している。この様な重要な機能を有する BBB に障害が発生すると、脳が危機的状況に陥る。実際、様々な脳神経疾患 (アルツハイマー病、多発性硬化症、てんかん、脳卒中、脳腫瘍など) の病態生理に BBB が深く関与していることが明らかになりつつある。しかし、生体を用いた *in vivo* 実験 (動物実験) での BBB 研究手法は、特にいまだ多くの問題点を抱えている。特に慢性実験において、BBB がいつどこでどのようにオープンまたは損傷しているのかを、動物の行動 (症状の変化) と併せて観察することが困難である。その問題点を解決するための有用な手法として磁気共鳴画像 (**M**agnetic **R**esonance **I**maging: MRI) がある。この一番の利点は、同一個体から非侵襲条件下で脳の形態学的、機能生理学的、病態生理学的変化を時 - 空間的に観察でき、さらに病態モデル動物の状態や行動を対応させて評価検討できることである。MRI は様々な撮像法により、脳の病態を捕らえることが可能になってきた。基礎研究において MRI と疾患モデル動物を用いた研究は形態学的研究のみならず、病態生理学的研究、各種造影剤を用いた分子イメージングまた、薬理学的解析など応用範囲は広い。特に常時モニタリングすることが必要である慢性疾患研究において、病態の経時的な変化を非侵襲的にモニタリング出来ることは基礎研究においても大変有用である。また、新薬開発研究のような多くの動物を使用するスクリーニングにおいて、非侵襲的解析法を利用することで実験に供する動物数の削減や苦痛の軽減といった動物愛護に配慮した 3 R (Refinement, Reduction, Replacement) の遵守にも貢献するものである。本発表ではけいれん発作と BBB 機能の関係について、てんかんモデルマウスを用いた画像を示しながら実験方法、結果などを討議したい。

## 血液脳関門病態と脳ペリサイト

○道具 伸也

福岡大・薬・薬学疾患管理学

血液脳関門は脳毛細血管内皮細胞、脳ペリサイトおよびアストロサイトによって構成され、末梢由来の物質や炎症細胞の脳内侵入を制限し、脳恒常性を維持する障壁として機能する。血液脳関門は神経細胞との機能的統合体である脳神経血管機構（neurovascular unit）を形成しているため、この障害が神経変性疾患の発症・進展に寄与すると考えられる。実際、多くの中枢神経系疾患では血液脳関門の破綻も病理像として認められるが、血液脳関門の機能的障害が中枢神経系疾患発症の契機となるかは明らかではない。

血液脳関門の実体は脳血管内皮細胞であるが、周囲に存在するアストロサイトによってその障壁機能は修飾される。一方で、脳ペリサイトが脳血管内皮細胞と基底膜を共有し脳微小血管を取り囲むように存在することは古くから知られていたものの、血液脳関門機能への関与は不明であった。近年、加齢に伴って脳ペリサイトを欠損する遺伝子改変動物では血液脳関門の障壁機能が損なわれ、これに付随して神経細胞が脱落することが報告された。この知見は、血液脳関門の正常な働きを基盤に脳神経血管機構が機能するには脳ペリサイトが不可欠であることを示唆する。何らかの原因によって脳ペリサイト機能が異常化すれば、これを契機とした血液脳関門機能障害と脳神経血管機構の破綻が起こると考えられる。本発表では、脳ペリサイトに関する（１）血液脳関門機能の修飾機構（生理）と（２）炎症応答（病態生理）の２つの観点から我々の知見を紹介し、血液脳関門病態における脳ペリサイトの役割について考察したい。

### （１）脳ペリサイトの血液脳関門機能修飾機構

脳ペリサイトは TGF- $\beta$  や PAI-1 を産生し、血液脳関門の障壁能を担う脳血管内皮細胞の tight junction や P-glycoprotein の機能を亢進することが判った。

### （２）脳ペリサイトの炎症応答

炎症病態下で認められる炎症細胞の脳実質内浸潤を、脳ペリサイトは脳血管内皮細胞上の接着分子発現の抑制を介して阻害することが判った。また、脳ペリサイトは炎症性サイトカイン TNF- $\alpha$  に応答して、IL-6 や基底膜分解酵素 matrix metalloproteinase-9 を血液脳関門構成細胞の中で最も多く産生・放出することが判った。以上、血液脳関門の機能強化や病態改善を指向した中枢神経系疾患の新たな予防・治療法確立の可能性を探る上で、「脳ペリサイトの異常化」を血液脳関門機能障害へと導く鍵として捉えることが重要であると考えられる。

## 神経変性疾患 ALS におけるグリア・免疫連関

○山中 宏二

理化学研究所脳科学総合研究センター

運動神経に選択的な細胞死をきたす神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の一部は SOD1 (Cu/Zn superoxide dismutase) 遺伝子の優性変異に起因する。疾患由来の変異 SOD1 は全身に発現しているが、遺伝性 ALS 患者やモデルマウスにおいては選択的な運動神経変性がおこる。モデルマウスを用いた検討で、変異 SOD1 のミクログリアやアストロサイトにおける発現は、疾患進行を加速することに寄与していることが判明し、ALS の神経変性は「非細胞自律性」の機序でおこることが明らかとなった。

これらの知見をふまえて、孤発性 ALS 患者病巣と変異 SOD1 マウス脊髄における遺伝子発現の網羅的解析を行い、ミクログリアに異常発現する遺伝子群を抽出してきた。パスウェイ解析からは、自然免疫関連遺伝子の発現亢進が認められた。自然免疫は病原体の侵入などに対して初動される生体応答であり、神経系ではミクログリアが主要応答細胞である。そこで、ALS モデルマウスにおいて自然免疫経路を抑制することによる疾患進行速度への影響や、異常発現分子を検討した。Toll-like 受容体 (TLR) 経路のうち TRIF 経路を遮断すると、変異 SOD1 マウスの疾患進行は著しく加速し、生存期間は短縮したが、TLR の大半に関わる MyD88 経路を遮断した場合は病態進行への影響はみられなかった。TRIF 欠失ミクログリアではケモカインの発現抑制がみられ、さらに TRIF を欠失した変異 SOD1 マウスでは、ケモカインの発現抑制と免疫系細胞 (T リンパ球、単球) の脊髄病巣への浸潤が低下しており、これらは疾患進行の加速と相関していた。

これらの結果から、ミクログリアにおける TRIF 依存性自然免疫経路の basal level の賦活化はケモカインの制御、免疫系細胞の病巣への浸潤を介して ALS モデルマウスの疾患進行を遅延させる役割があると考えられる。



## グリア標的薬の未来

○小泉 修一  
山梨大院・医・薬理

グリア細胞の新しい役割が次々と明らかとなり、もはやグリア細胞の理解なくして中枢神経系の正しい理解は出来ない時代になったと言える。特に、種々の脳疾患時には、グリア細胞はその性質・形態を激変させることから、その機能変調が脳疾患の分子病態とリンクしている可能性が強く示唆されている。従って、グリア細胞は種々の脳疾患治療の標的細胞であるが、グリア細胞を標的とした創薬及び治療戦略に関する知見は非常に乏しい。

本発表では、特にアストロサイトに注目し、2つの視点からアストロサイトを標的とした治療戦略、さらに創薬の可能性について述べる。

神経障害性疼痛は、NSAIDs はもちろん麻薬性鎮痛薬にも抵抗性を示す疾患で、その分子病態の多くは不明である。脊髄ミクログリアの活性化及び P2X4 受容体の発現亢進が本疾患に強く関係しているが (Tsuda et al., Nature 2003)、慢性化した神経障害性疼痛は、ミクログリアの機能異常だけで説明することは難しい。今回、マウス Seltzer モデルを用いた研究により、神経障害性疼痛の慢性化に脊髄アストロサイトの活性化が関与していることを見出した。また、種々の難治性疼痛患者に処方される漢方製剤の成分である「ブシ」が、活性化アストロサイト抑制作用を有すること、またこれにより慢性化した神経障害性疼痛を抑制すること明らかとした (Shibata et al., PLoS ONE 2011)。

大うつ病の第一選択薬として頻用される SSRI は、セロトニンの再取り込み阻害に加え、脳内 BDNF 産生亢進によるシナプスリモデリングにより抗うつ効果を呈すると考えられている。脳内 BDNF 産生細胞の殆どは神経細胞 (一部ミクログリア) と考えられており、SSRI の標的はもちろん神経細胞であると考えられてきた。今回、SSRI 型抗うつ薬 fluoxetine が、アストロサイトで BDNF 発現を亢進させることを見出し、その分子メカニズムを明らかとした。アストロサイトは fluoxetine の標的細胞として、さらに抗うつ薬の薬効発現にアストロサイトが重要であることが示唆された。

以上、種々の脳疾患にグリア細胞の機能変調が深く関係していること、及びグリア細胞を標的とした治療戦略が有効である可能性を示した。これらは、非細胞自律的な視点からの中枢神経系薬理を展開させる必要性を提起するものである。

## 網膜神経節細胞に対する眼グリア細胞の影響

○柏木 賢治<sup>1</sup>、篠崎 陽一<sup>2</sup>、小泉 修一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山梨大・医・眼科、<sup>2</sup>山梨大・医・薬理

網膜神経節細胞 (retinal ganglion cell: RGC) は視覚情報を視中枢に伝達する機能を有するが、RGC が障害される代表的疾患には緑内障がある。最近の検討では RGC の障害発症にはグリア細胞が大きな役割を果たしていることが知られている。主要な眼グリア細胞は網膜においてはミュラー細胞、視神経においてはアストロサイトであるが、その他にも複数種の眼グリア細胞が存在する。しかしながらこれら眼グリア細胞の RGC に対する作用については十分な検討はされていない。

我々は、眼グリア細胞の RGC に対する作用を検討している。*In vitro* 実験では、RGC と網膜の主要なグリア細胞であるミュラー細胞と視神経のアストロサイトをそれぞれ単離培養細胞した後、共培養を行う実験系を構築している。この検討の結果、眼グリア細胞には RGC の生存促進作用があること、ミュラー細胞と視神経アストロサイトには RGC に対する作用がことなること、このような作用にはいくつかの遺伝子が関与することが明らかになった。*In vitro* の結果を確認するために RGC に特異的蛋白である Thy1.1 を CFP で標識した CFP-Thy1.1 マウスを用いて、網膜組織、個体における各実験系を用いた検討を進めている。

今回は我々の研究で得られた RGC に対する眼グリア細胞の影響に結果について報告する。

## P01 CXCR4 阻害薬の MLL 再構成陽性 ALL に対する効果

○安藤 徳恵<sup>1</sup>、古市 嘉行<sup>2</sup>、笠井 慎<sup>1</sup>、阿部 正子<sup>2</sup>、加賀 美恵子<sup>2</sup>、杉田 完爾<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨大学医学部ライフサイエンス特進コース、<sup>2</sup>山梨大学小児科

【目的】 MLL 遺伝子再構成陽性 (MLL+) ALL における CXCR4 とそのリガンド SDF-1 (CXCL12) の機能、CXCR4 阻害薬 AMD3100 の効果を検討した。

【方法と結果】 (1) 細胞表面 CXCR4/SDF-1 の発現を Flow cytometer で検討し、CXCR4 の強発現、SDF-1 の種々の発現を認めた。(2) SDF-1、AMD3100 単独或いは併用添加時、更に抗癌剤 AraC 併用添加時の増殖能への影響を thymidine uptake 法で解析し、種々の程度に増殖能の増加を認めた。(3) Transwell を用いて、SDF-1、骨髄 stroma 細胞による遊走誘導を認めた。また、AMD3100 前処理により遊走抑制を認めた。AraC 感受性を AnnexinV 染色で解析し、骨髄 stroma 細胞との共培養、AMD3100 前処理で感受性の低下を認めた。【結語】 MLL+ALL における CXCR4/SDF-1 システムは機能的である。CXCR4 阻害剤は、AML とは異なり、MLL+ALL の抗癌剤感受性を減弱させる可能性がある。

## P02 超低分子量ヒアルロン酸による CD44 刺激は MLL 遺伝子再構成陽性 ALL 細胞に小胞体ストレスを伴う細胞死を誘導する

○笠井 慎<sup>1</sup>、安藤 徳江<sup>1</sup>、古市 嘉行<sup>2</sup>、合井 久美子<sup>2</sup>、犬飼 岳史<sup>2</sup>、加賀 美恵子<sup>2</sup>、杉田 完爾<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨大・医・ライフサイエンス特進コース、<sup>2</sup>山梨大・医・小児科

【緒言】 CD44 は、造血系細胞を含む多様な細胞に広く発現が認められる膜通過型糖蛋白で、多数のアイソフォームが存在する。細胞外ドメインにヒアルロン酸 (HA) 結合部位が存在し、癌細胞転移・癌幹細胞特性の維持などに寄与している。MLL 遺伝子再構成陽性 (MLL+) ALL は乳児に多い難治性白血病で、CD44 を高発現していることが知られている。我々は、CD44 を HA で刺激した場合の生物学的意義を検討した。

【結果】 (1) CD44 高発現株を ultra-low-molecular-weight (ULMW)-HA (2.5mg/ml) で刺激したところ、thymidine uptake 法で強い増殖抑制が認められた (day3 ~ 5 で 90% 以上)。細胞回転を flow cytometry 法を用いて解析したが変化はなく、subdiploid 分画 (apoptosis 分画) の増加も認められなかった。従って、増殖抑制は細胞回転停止や apoptosis 誘導によるものではないことが示唆された。Cytospine 標本では apoptosis の特徴を伴わない多数の細胞死が観察された。透過電顕を用いた形態的観察では、ER ストレスを強く示唆する小胞体の過伸展と autophagosome の存在が認められた。

【結語・考察】 ULMW-HA は CD44 高発現腫瘍細胞に細胞死を誘導し、そのメカニズムは ER ストレスを介する autophagy と考えられる。ULMW-HA は CD44 高発現腫瘍の分子標的剤になる可能性がある。

## P03 小胞体ストレス応答は、炎症下において脱分化した腎糸球体メサンギウム細胞の再分化を誘導する

○ 城野 悠志、北村 正敬  
山梨大院・医・分子情報伝達

糸球体腎炎において、メサンギウム細胞に小胞体ストレスが誘導されることが知られているが、このストレス応答が腎炎の進展および治癒にどのような役割を担っているのか、明らかにされていない。抗 Thy1 腎炎においては、まず第 5～7 病日をピークとするメサンギウム細胞の増殖及び脱分化、メサンギウム基質の蓄積が起こる。しかしその後増加したメサンギウム細胞は徐々に減少、メサンギウム基質も縮小し、更に脱分化したメサンギウム細胞が再分化して、数ヶ月で正常の糸球体が再構築される。この炎症糸球体の自然治癒過程が何によって制御されているのか、未だ解明されていない。本研究において我々は、炎症により活性化したメサンギウム細胞の増殖、脱分化、および細胞外基質の過剰産生を、小胞体ストレス応答が顕著に抑止することを、in vivo, in vitro の実験系で明らかにした。具体的には、小胞体ストレスにより活性型メサンギウム細胞の分裂が停止し、コラーゲン及び  $\alpha$ -平滑筋（脱分化マーカー）の発現が転写レベルで抑制される。この過程には、細胞増殖に寄与する Akt の活性化阻害、コラーゲンおよび  $\alpha$ -平滑筋の発現に寄与する TGF- $\beta$ /Smad 経路の選択的な不活性化が寄与している。これらの知見は、炎症下において惹起される小胞体ストレス応答が組織細胞の鎮静化と再分化を誘導し、結果として炎症の終息に寄与するという、全く新たなコンセプトを提示するものである。

## P04 大脳皮質が慢性疼痛の形成および維持に果たす役割とその機序の解明

○ 石川 達也<sup>1,2</sup>、石橋 仁<sup>1,2</sup>、金 善光<sup>1</sup>、加藤 剛<sup>1,2</sup>、鍋倉 淳一<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>生理研・生体恒常、<sup>2</sup>総研大・生理科学

近年、慢性疼痛の病態に痛覚伝達に関わる中枢神経系の可塑的变化が関連している事を示唆する知見が得られている。我々は、下肢体性感覚を受容する大脳皮質 S1 領域に着目し、神経因性疼痛モデルマウスにおいて、(1) 患肢と対側の S1 領域 (以下 contra-S1) における第 2/3 層錐体細胞の神経活動亢進及び、(2) 第 5 層錐体細胞における樹状突起スパインの形成・消失並びに運動性亢進が認められる事を報告した。一方で fMRI を用いた研究により患肢と同側の S1 (以下、ipsi-S1) においても脳機能活動の上昇を反映していると思われる所見が明らかとなっている。そこで、神経因性疼痛モデルマウスを用い、in vivo 2 光子  $Ca^{2+}$  イメージングを施行したところ、ipsi-S1 内のアストロサイト内  $Ca^{2+}$  濃度上昇が観察された。この活動性亢進が痛覚閾値の低下に関連するか検証する為 ipsi-S1 へ gabazine 投与を行い疼痛関連行動及びスパインの運動性変化の評価を行った。その結果、健常側肢における疼痛閾値の低下及び ipsi-S1 のスパイン運動性の上昇を認めた。上述の先行研究における contra-S1 の可塑的变化と痛覚閾値低下との因果関係は不明であったが本研究結果から、S1 における中枢性変化が慢性疼痛を惹起する基盤となり得ることが示唆された。

## P05 神経回路活動依存的な抑制性シナプス機能の変化とその慢性痛への関与

○石橋 仁、江藤 圭、鍋倉 淳一  
生理研・生体恒常、総研大・生理科学

神経回路への興奮性入力が高まると、その回路に存在する抑制性ニューロンの活動も高まり、抑制性シナプス機能が強化されると考えられている。抑制性シナプスの機能は、シナプス前神経終末部から放出される伝達物質（GABA およびグリシン）とシナプス後膜の受容体の機能だけでなく、細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度にも依存する。しかし、細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度の神経回路活動依存的変化とその意義はほとんど明らかになっていない。そこで、本研究では、細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度に影響を与えないグラミシジン穿孔パッチ法を用いて、まず神経回路活動依存的な細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度の変化を検討した。海馬スライス培養標本で、schaffer collateral 線維の連続刺激により CA1 錐体細胞の細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度が上昇した。この細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度上昇は、K-Cl<sup>-</sup> Cotransporter (KCC2) を抑制するフロセミド存在下で認められず、また KCC2 を発現していない幼若期には認められなかった。従って、神経回路活動により KCC2 機能が抑制されて細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度が上昇することが示唆された。さらに、CFA を用いた慢性疼痛モデル動物の大脳皮質一次体性感覚野でも細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度上昇が認められたことから、慢性疼痛の病態に、大脳皮質ニューロンの細胞内 Cl<sup>-</sup> 濃度上昇が関与することが示唆された。

## P06 硫酸化多糖による神経可塑性の調節

○名取 貴光<sup>1</sup>、長井 薫<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨学院大・健・管理栄養、<sup>2</sup>山梨大院・医・環境遺伝医学

成体ラット大脳 1 次視覚野の神経細胞表面に発現しているコンドロイチン硫酸を特異的酵素で消化すると幼若期のように眼優位可塑性が誘導されることが知られている。本研究では、コンドロイチン硫酸と同様大脳 1 次視覚野に発現しているケラタン硫酸に着目し、眼優位可塑性への影響について検討を行った。

成体ラットの大脳 1 次視覚野に存在するケラタン硫酸を特異的酵素で消化し視覚誘発電位を測定したところコンドロイチン硫酸を消化した際と同様に眼優位可塑性が誘導された。また、この酵素処理時にミログリアの肥大化が観察されたことから、ミノサイクリン投与によりミクログリアの活性化を抑制したところ眼優位可塑性の誘導がみられなくなった。

更に、ケラタン硫酸を酵素で消化したスライス標本を作成して長期増強の検討を行ったところ、成体ラットにおいても幼若期のような長期増強が誘導され、この長期増強は APV を添加することで阻害された。

以上より、ケラタン硫酸が大脳 1 次視覚野の神経可塑性の調節に関与していること、またこれら神経可塑性の復活にミクログリアが関与している可能性のあることがわかった。

## P07 難治性てんかんにおける P2Y 受容体の発現

○ 鋤柄 小百合<sup>1,2</sup>、後藤 雄一<sup>2</sup>、小泉 修一<sup>1</sup>、伊藤 雅之<sup>2</sup>

<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター神経研究所疾病研究第二部

【目的】プリン体受容体である P2Y 受容体は、中枢神経系ではアストロサイト等グリア細胞に多く発現し、てんかん原性に関連していることが示唆されている。そこで、難治性てんかんである限局性皮質異形成 (FCD) と結節性硬化症 (TSC) の P2Y 受容体の発現を調べ、アストロサイトの役割について考察する。

【対象と方法】対象は、FCD 10 例と TSC 5 例の手術切除標本とコントロール (CTL) (非てんかん性剖検脳標本 24 例) である。P2Y 受容体及び 2 型 (P2Y1 及び 2) の免疫染色を行い、陽性アストロサイトの割合を FCD、TSC、CTL で群間比較した。

【結果と考察】P2Y1 陽性アストロサイトは、FCD  $53.6 \pm 23.9\%$  (平均  $\pm$ SD)、TSC  $66.2 \pm 21.2\%$  で CTL ( $0.9 \pm 2.8\%$ ) に比し有意に高かった。P2Y2 陽性アストロサイトは、FCD  $93.3 \pm 13.2\%$ 、TSC  $99.3 \pm 1.6\%$  で CTL ( $4.8 \pm 14.1\%$ ) に比し有意に高かった。今回初めて、ヒトてんかん患者脳で P2Y 受容体の発現異常が明らかになった。P2Y1、2 ともに細胞の遊走や増殖に関わるとされ、FCD や TSC の神経細胞遊走異常に関与している可能性がある。また、P2Y1 は神経細胞の興奮抑制作用が知られ、難治性てんかんの細胞病態を知る上で重要な知見と考えられる。

## P08 扁桃体外側核から中心核内側部へ至る神経投射経路

○ 天野 大樹<sup>1,2</sup>、Alon Amir<sup>2</sup>、Sevil Duvarci<sup>2</sup>、Daniela Popa<sup>2</sup>、Denis Pare<sup>2</sup>

<sup>1</sup>理研BSI黒田ユニット、<sup>2</sup>ラトガース大学分子行動神経科学センター

扁桃体は恐怖反応に関わる神経回路の中で重要な役割を果たすことが知られている。扁桃体の各亜核のうち外側核は感覚情報の入力を担い、中心核内側部は扁桃体からの脳幹、視床下部などへの出力核として知られている。しかし扁桃体外側核から中心核内側部へ至る直接の神経投射経路はこれまで認められていない。本研究では扁桃体外側核と中心核内側部との間に存在している基底核に着目し、恐怖反応に関わる感覚情報を伝達する役割を検討した。まず恐怖条件付け学習中のラットの扁桃体基底核から *in vivo* 単一細胞記録を行ったところ、基底核内側部と外側部ではともに電気刺激と関連付けされた条件付け刺激に対して応答する細胞が約 30%認められた。次に恐怖条件付け学習後のラットの扁桃体基底核へ GABA<sub>A</sub> 受容体作動薬を微小注入することで機能阻害した時の効果を検討した。内側部と外側部それぞれを単独で機能阻害しても変化が認められなかったが、両方を同時に阻害することで恐怖反応は有意に低下した。以上より扁桃体基底核は恐怖反応に関わる感覚情報を伝達する役割を持つ一方で、内側部・外側部との間には冗長性が確保されていることが示唆された。

## 新規 GABA トランスポーター阻害薬候補化合物の 抗不安効果を指標とした薬理活性評価

- 柴野 さや子<sup>1</sup>、早川 航<sup>1</sup>、吉川 真美絵<sup>1</sup>、松川 遥<sup>1</sup>、井手 聡一郎<sup>1</sup>、中田 和彰<sup>2</sup>、有澤 光弘<sup>2</sup>、  
周東 智<sup>2</sup>、南 雅文<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>北海道大院・薬・薬理、<sup>2</sup>北海道大院・薬・創薬有機

GABA は、中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質であり、その受容体作動薬は GABA 神経情報伝達を活性化させる作用により、不安障害などの種々の中枢疾患の治療に用いられている。同様に、GABA 神経情報伝達の活性化作用を有すると考えられる GABA トランスポーター (GAT) 阻害薬は、既存の薬物とは異なる作用機序を有する新規創薬の標的になりうる。GAT は現在、4 種のサブタイプが同定されているが、グリア細胞に発現が多い GAT-2、3 及び BGT-1 に対する選択性の高い化合物の報告は少なく、その生理的・病態的役割については不明な点が多い。本研究では、ヒト GAT-1、2、3 及び BGT-1 を発現させた細胞株を用いた GABA 取り込み実験と、ラットを用いた抗不安効果の評価により、新規に合成された GAT 阻害薬候補化合物の薬理活性を検討した。GABA 取り込み実験の結果、既存の阻害薬とは異なる GAT サブタイプ選択性を有する阻害薬候補化合物を見出した。さらに、それらのうち GAT-2、3 及び BGT-1 に対して高い阻害活性を有する化合物は、高架式十字迷路試験を用いた検討において、既存の GAT-2、3 阻害薬 SNAP-5114 とは異なり open arm 滞在時間を増加させ、抗不安効果を有することが示された。

## NCX2 欠損マウスにおける認知機能障害と CaM キナーゼ II およびカルシニューリンの活性異常

- 森口 茂樹<sup>1</sup>、喜多 紗斗美<sup>2</sup>、岩本 隆宏<sup>2</sup>、福永 浩司<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>東北大院・薬・薬理、<sup>2</sup>福岡大・医・薬理

Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> 交換体 (NCX) は神経細胞およびアストロサイトの形質膜に発現し、形質膜を通過する電氣的濃度勾配により一つの Ca<sup>2+</sup> と 3 つの Na<sup>+</sup> を交換する輸送体である。NCX には 3 種類の異なったアイソフォームが発現し、我々は NCX2 欠損マウスにおいて認知機能障害が出現することを行動解析により見出した。NCX2 欠損マウスの海馬 CA1 領域ではシナプス伝達の長期増強現象 (LTP) が低下し、免疫ブロット法によりカルシウム / カルモデュリン依存性プロテインキナーゼ II (CaM キナーゼ II) の活性低下が起ることを確認した。さらに、NCX2 欠損マウスの LTP の減弱はカルシニューリン阻害薬である FK506 処置により有意に改善することより、CaM キナーゼ II の活性低下と同様に、カルシニューリンの活性亢進が引き起こされている可能性が示唆された。以上の結果より、NCX2 欠損マウスにおける認知機能障害には、海馬 CA1 領域におけるカルシウム恒常性の破綻による CaM キナーゼ II とカルシニューリンの活性異常が関与すると考えられる。

## P11 心筋—繊維芽細胞両方による心筋保護効果と NCS-1 の役割

○ 西谷 友重、若林 繁夫  
国立循環器病研究センター・分子生理部

心臓には、心筋細胞のほか約 50% の細胞数を占める繊維芽細胞が存在し、増殖因子などの種々の液性因子を分泌し、心筋細胞とクロストークしている。Neuronal Ca<sup>2+</sup> sensor-1 (NCS-1) は、主に脳や心臓などに高発現する Ca<sup>2+</sup> 結合タンパク質で、神経伝達や心筋の Ca<sup>2+</sup> 調節を行うことが報告されている。今回、私たちは、NCS-1 のノックアウト (KO) マウスが新生児期に死にやすいことから、NCS-1 と心筋サバイバルとの関連について明らかにするため、心筋および繊維芽細胞両方を用いて検討を行った。その結果、1) KO マウス由来の心筋細胞は、野生型 (WT) に比べ、酸化ストレスや虚血—再灌流障害などに脆弱であることがわかった。2) KO 心筋は、サバイバル経路である PI3K/Akt 経路の活性化が顕著に低く、そのメカニズムの1つとして、NCS-1 が上流の PI4K を活性化しているためであるという可能性が示唆された。3) WT の繊維芽細胞由来の培養上清：conditioned medium (CM) は、酸化ストレスなどによる心筋細胞障害を顕著に抑制したが、KO 由来の繊維芽細胞の CM では心筋保護効果が減弱していた。以上の結果は、①NCS-1 はストレスに対する心筋細胞そのものの抵抗性に寄与しているほか、②繊維芽細胞においても心筋保護効果を持つ液性因子の分泌に重要な役割を担うという、2重の働きがあることが示唆された。

## P12 ガランタミンによるマウス海馬 IGF-2 発現の増加

○ 喜多 祐紀<sup>1</sup>、吾郷 由希夫<sup>1</sup>、高野 恵利加<sup>1</sup>、田熊 一徹<sup>1</sup>、松田 敏夫<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>大阪大院・薬・薬物治療学、<sup>2</sup>5 大学・連合小児発達学研究所

アルツハイマー病の治療薬であるガランタミンは神経保護作用や神経新生促進作用を有することが知られている。しかしながら、その詳細なメカニズムについては不明である。本研究では、マウスの海馬および前頭前野における神経栄養因子／成長因子発現に対するガランタミンの影響について検討を行った。ガランタミン急性投与により、海馬ではインスリン様成長因子 -2 (IGF-2) mRNA 発現の持続的増加、線維芽細胞増殖因子 -2 mRNA 発現の一過的な増加、脳由来神経栄養因子 mRNA 発現の一過的な低下が見られた。前頭前野では何ら作用は見られなかった。ガランタミンの海馬 IGF-2 mRNA 発現増加作用は、非選択的ニコチン受容体 (nAChR) アンタゴニストであるメカミラミン、および選択的  $\alpha 7$  nAChR アンタゴニストであるメチルリカコニチンの前処置により拮抗された。また、選択的  $\alpha 7$  nAChR アゴニストである PHA-543613 急性投与によっても、海馬での IGF-2 mRNA 発現の増加が見られた。以上の結果から、ガランタミンは  $\alpha 7$  nAChR を活性化することにより海馬の IGF-2 発現を誘導することが示された。本作用は、ガランタミンの神経保護作用、神経新生促進作用の一つの機構と考えられる。



## P13 パーキンソン病モデルマウスにおける水素水の作用機序

○山藤 芽実<sup>1</sup>、藤田 慶大<sup>1</sup>、小島 佑一郎<sup>1</sup>、中別府 雄作<sup>2</sup>、野田 百美<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大院・薬・病態生理学分野、<sup>2</sup>九州大生体医学防御研究所・脳機能制御学分野

近年、水素が酸化ストレス疾患に対して有用であることが2007年より次々に報告されている。我々は、水素を含有する飲用水（水素水）が1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) 由来のパーキンソン病モデルマウスにおいて、活性酸素生成による脂質・DNA 損傷を抑え、神経保護作用を示すことを報告した (Fujita et al., 2009)。しかしながら、飲水では脳における水素濃度上昇は観察されず、水素の作用メカニズムは不明であった。我々は、その作用の仲介役として、神経保護作用が報告されている消化管ホルモン・グレリンに着目し、解析を行った。その結果、水素水を強制飲水させたマウスにおいて、飲水の影響を最初に受ける胃でグレリンの mRNA の発現が上昇し、さらに、グレリンの血中濃度上昇が観察された。グレリンの阻害薬を水素水の飲水期間中に投与すると、水素水による神経保護作用が消去され、グレリンの関与を確かに支持する結果が得られた。以上の結果より、水素水飲用による神経保護効果に、今まで報告されていない全く新しい機序であるグレリンを介したシグナル系の関与が示唆された。

## P14 核酸含有食品の脳機能に及ぼす影響： 初代培養脳細胞試験および臨床試験での検討

○左 春香<sup>1</sup>、阿賀 靖代<sup>1</sup>、金子 直樹<sup>1</sup>、日下 竜矢<sup>1</sup>、瀧澤 潤賜<sup>2</sup>、岩澤 崇仁<sup>3</sup>、伏見 健一<sup>4</sup>、  
清水 隆磨<sup>4</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup>日本薬大・薬・薬理、<sup>2</sup>(有)毎日元気、<sup>3</sup>(株)ふる里食効研究所、<sup>4</sup>(株) T E S ホールディングス

核酸含有食品が脳機能に及ぼす影響を小脳顆粒細胞での脳保護効果ならびに高齢者での軽度認知症抑制効果を基盤として検証を行なった。方法：1) SD系ラット8日令の小脳から顆粒細胞を播種し、各濃度のサケ核酸含有食品をGlu誘発細胞死に対する効果の検索を行った。2) 軽度の認知症症状のある55歳以上75歳以下の男性及び女性に対し、サケ核酸含有食品を8週間摂取させ、有効性ならびに安全性を単群オープン試験により検証した。結果および考察：1) 試験品は単独で50 µg/ml以上の濃度で脳細胞に影響を及ぼした。一方、Glu誘発の脳細胞死に対して、低濃度で抑制効果が認められた。2) ヒト試験では有効性評価の内田クレペリンテストやアンケート調査で認知症の進行抑制効果を示唆する成績を得た。さらに、安全性においても有害事象等は観察されなかった。これらの結果は、核酸含有食品が脳機能保護を期待できる機能性食品である事を示唆するものである。

P15

## 低栄養状態における肝薬物代謝酵素活性および caffeine の体内動態と薬効評価

○廣瀬 智恵美、佐久間 大樹、瀧 優子、山田 静雄  
静岡県大・薬・薬物動態

【目的】高齢者では栄養状態や生理機能の低下に伴う薬物動態学的変化から薬理作用が増強される可能性がある。そこで高齢者における栄養状態の低下を想定し、低タンパク質食飼育動物における肝薬物代謝酵素活性および caffeine (Caf) の中枢作用に対する影響を評価した。

【方法】ICR 系雄性マウスを control diet (CD: 20% カゼイン) または low protein diet (LPD: 7% カゼイン) により 21 日間飼育した。各群に Caf (10 mg/kg または 300 mg/kg) を経口投与し、自発運動量、痙攣回数、睡眠時間、血漿中および脳内 Caf 濃度を測定した。更に各群における肝 cytochrome P450 (CYP) 活性を測定した。【結果】Caf 10 mg/kg 投与により自発運動量の増加率は LPD 群において有意に上昇した。睡眠時間は Caf 10 mg/kg 投与により LPD 群において有意に短縮した。また痙攣回数は Caf 300 mg/kg 投与により LPD 群において増加傾向を示した。さらに LPD 群において肝 CYP1A2 活性は低下傾向を示し、血漿中および脳内 Caf 濃度は上昇傾向を示した。

【考察】栄養状態の低下により有害事象がおりやすくなる可能性があり、嗜好品および医薬品に含まれる Caf の過剰摂取に注意が必要であると考えられた。

P16

## 健常人におけるシンバスタチンの体内動態に及ぼす カテキン類高含有緑茶飲用の影響

○小佐野 郁香<sup>1</sup>、川邊 圭佑<sup>1</sup>、三坂 眞元<sup>1,2</sup>、竹内 和彦<sup>3</sup>、乾 直輝<sup>3</sup>、  
José P. Werba<sup>4</sup>、木村 純子<sup>2</sup>、渡邊 裕司<sup>3</sup>、山田 静雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>静岡県立大院・薬・薬物動態、<sup>2</sup>福島県立医科大・医・薬理、  
<sup>3</sup>浜松医科大・医・臨床薬理、<sup>4</sup>Centro Cardiologico Monzino

【目的】近年、緑茶の飲用によりシンバスタチン (SIM) の血中濃度が顕著に増加した症例が報告された。本研究では、カテキン類高含有緑茶の摂取が SIM の体内動態に及ぼす影響を精査した。

【方法】日本人およびイタリア人健常男性を対象としたランダム化オープン 2 期クロスオーバー試験を実施した。被験者はカテキン類高含有緑茶または水を 2 週間飲用した後、SIM を服用した。SIM 投与後、SIM および活性代謝物であるシンバスタチン酸 (SVA) 血漿中濃度を定量し、薬物動態学的パラメータを算出した。

【結果・考察】日本人において、緑茶摂取により SIM の血漿中濃度時間曲線下面積 (AUC) および最高血漿中濃度 (Cmax) はそれぞれ 1.5 倍および 1.3 倍に上昇した。また、その機序としてカテキン類による小腸 CYP3A の阻害が主な要因であることが考えられた。さらに、SVA の AUC および Cmax は緑茶摂取によりそれぞれ 1.5 倍および 1.6 倍有意に上昇した。一方、日本人よりカテキン摂取量の少なかったイタリア人においては、SIM の AUC は 1.4 倍に上昇したが、SVA の AUC への影響は認められなかった。以上の結果より、カテキン類高含有緑茶の摂取はヒトにおいて SIM および SVA の体内動態に影響を与えることが示唆された。

## P17 $[^3\text{H}]$ Imidafenacin を用いたムスカリン性受容体結合特性の解析

○ 藏岡 史織、霍 璿、伊藤 由彦、山田 静雄  
静岡県大・薬・薬物動態

【目的】 過活動膀胱治療薬として用いられる imidafenacin は  $M_1$  および  $M_3$  受容体サブタイプに選択性を示す抗コリン薬である。本研究では、トリチウム標識した imidafenacin のムスカリン性受容体への特異的結合量を測定し、その特性を精査した。

【方法】 ラットより組織を摘出し、そのホモジネートを  $[^3\text{H}]$ Imidafenacin とインキュベートした後、急速吸引濾過法により特異的結合量を測定した。また、マウスに  $[^3\text{H}]$ Imidafenacin を静脈内投与し、摘出した組織について特異的結合量および組織内濃度を測定した。

【結果】 ラット組織において  $[^3\text{H}]$ Imidafenacin 特異的結合が認められ、解離定数 ( $K_d$ ) は  $M_1$  および  $M_3$  受容体サブタイプ優位な組織において低値であった。マウスへの  $[^3\text{H}]$ Imidafenacin 静脈内投与により、膀胱や顎下腺などの受容体への  $[^3\text{H}]$ Imidafenacin 特異的結合が認められた。

【結論】  $[^3\text{H}]$ Imidafenacin はムスカリン性受容体に高親和性で結合し、 $M_1$  および  $M_3$  受容体サブタイプに選択性が高いことが示された。本標識リガンドは imidafenacin の薬理作用の解析において有用であると考えられる。

## P18 ニュージーランド産フルーツエキスの薬物代謝酵素活性に対する作用

○ 寺地 憲子<sup>1</sup>、遠藤 壮真<sup>1</sup>、瀧 優子<sup>1</sup>、Margot skinner<sup>2</sup>、山田 静雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 静岡県立大・薬・薬物動態、  
<sup>2</sup>The New Zealand Institute for Plant and Food Research Limited

【目的】 近年、野菜や果物の機能性が注目されるなかで、ニュージーランド産フルーツは輸入が増えている。しかし一方で、食品と医薬品との相互作用が懸念される。相互作用の多くは薬物代謝酵素 cytochrome P450 (CYP) が関与することより、本研究では相互作用予測のために、CYP の活性に対するフルーツエキスの影響を検証した。

【方法】 5 種類のフルーツエキス (Feijoa, Tamarillo, Green kiwifruit, Gold kiwifruit, Blackcurrant) を用い、ラット肝ミクロソーム対し、各フルーツエキス存在下における CYP 活性を測定した。また、各フルーツエキス (200 mg/kg) をマウスに 5 日間経口投与し、肝臓および小腸における CYP 含有量および活性を測定した。

【結果および考察】①In vitro において、Feijoa および Blackcurrant エキスが CYP 活性を有意に減少させた。②In vivo においては Tamarillo エキス投与により肝臓 CYP3A 活性が有意に増加し、Gold kiwifruit エキス投与により、小腸 CYP1A1 および CYP2B 活性が有意に減少した。したがって、これらのフルーツエキスは各 CYP サブタイプの基質となる医薬品との相互作用が示唆された。

## P19

### ノコギリヤシ果実エキス (SPE) 構成脂肪酸の組成と ムスカリン性受容体結合活性

- 北村 実穂<sup>1</sup>、伊藤 由彦<sup>1</sup>、小島 望<sup>1</sup>、鈴木 朝日<sup>2</sup>、黒川 美保子<sup>2</sup>、山田 静雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>静岡県大・薬・薬物動態、<sup>2</sup>キューサイ(株)

【目的】前立腺肥大に伴う排尿障害に用いられるノコギリヤシ果実エキス (SPE) は各種脂肪酸の混合物であり、その比率が活性に影響を与える可能性がある。本研究では脂肪酸混合物の比率によるムスカリン性受容体結合活性の違いを精査した。

【方法】雄性 SD 系ラットの大脳皮質ホモジネートを用い、ムスカリン性受容体の選択的標識リガンドである [N-Methyl-<sup>3</sup>H]scopolamine methyl chloride ([<sup>3</sup>H]NMS) を用いるラジオレセプターアッセイ法により、SPE の主な構成成分であるオレイン酸 (Ole)、ラウリン酸 (Lau) およびミリスチン酸 (Myr) の受容体結合活性を種々の混合比で検討した。

【結果】Lau, Ole および Myr 混合物において、ラット大脳皮質における [<sup>3</sup>H]NMS 特異的結合は単独では Ole により最も抑制され、この Ole の抑制作用は Myr を添加することにより増強された。Ole および Myr の混合物においては Ole:Myr = 4:1 の比率で強い抑制作用が見られた。

【結論】SPE に含まれる脂肪酸の混合物がムスカリン性受容体に結合し、排尿機能改善効果を示すと考えられる。

## P20

### 反転腸管法を用いたクルクミン吸収部位に関する検討

- 太田 正彦<sup>1</sup>、齋藤 博<sup>2</sup>、鈴木 琢麻<sup>1</sup>、稲瀬 實<sup>2</sup>、木村 正幸<sup>2</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>日本薬大・薬理、<sup>2</sup>日本薬大・臨床薬学教育センター

【目的】ウコンに含有されるクルクミンは抗酸化作用のみならず、抗悪性腫瘍効果も期待されるポリフェノールである。しかし、クルクミンは吸収が悪く、経口摂取での血中濃度の著しい増大は期待できない。本研究は、吸収に部位特異性が知られる小腸での高分散性クルクミンの吸収性の検討を目的とした。

【方法】Hartley 系モルモット (♀、7 週令) より得られた腸管を定法に準じて反転し、250 μg/mL の高分散性クルクミン溶液中で 37℃、30 ~ 120 分インキュベーションした。得られた内液中のクルクミン濃度は HPLC により分析した。

【結果および考察】空腸、回腸の部位別の検討で、回腸における吸収性は空腸に比べ明らかに高かった。さらに、時間依存的なクルクミンの吸収を検討したところ、回腸ではインキュベーション 30 分後から時間依存的な吸収が認められた。これらの結果から、高分散性クルクミンの臨床適用拡大が示唆された。

## P21 反転腸管法を用いた白金・パラジウムコロイド製剤の吸収性の検索

- 杉原 夢見人<sup>1</sup>、桑原 健<sup>1</sup>、小原 千知<sup>1</sup>、齊藤 武志<sup>2</sup>、菅原 浩<sup>2</sup>、瀧 裕善<sup>2</sup>、  
荒井 健介<sup>3</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 日本薬大・薬理学、<sup>2</sup> ムサシノ製薬（株）、<sup>3</sup> 日本薬大・物理系薬学

本研究は、白金 (Pt)・パラジウム (Pd) コロイド製剤 (試験品) の腸管吸収性に関して、反転腸管法で検索する事を目的とした。方法:モルモット (Hartley, ♂, 7-8 週令) の小腸全体を採取し定法に従って腸間膜、血管、脂肪組織等を剥離し反転腸管を作成した。試験品は Krebs-Ringer Phosphate Buffer に希釈した。Pt および Pd 標準溶液および試験品の Pt および Pd は原子吸光光度法にて測定した。1) Pt 標準溶液は測定可能であったが、試験品の Pt では感度の問題があった。しかし、Pd は標準溶液および試験品のいずれも測定は可能であり感度も問題は無かった。反転腸管の外液に試験品の Pd の最終濃度を 12-24ppm に調整して混和し吸収性の検索を行った。反転腸管の内液の Pd 量は 37℃で 90 分間のインキュベートの経過時間、および、濃度依存性の上昇が認められた。これらの結果から Pt・Pd 含有コロイド製剤は内服においても腸管吸収されることが示唆された。

## P22 レーザードプラー法によるラットでの血流量測定と応用： 成長による血流量の変動とキバナオウギ葉部の薬効

- 家高 啓輔<sup>1</sup>、桑原 健<sup>1</sup>、湯澤 あゆ菜<sup>1</sup>、久保 光志<sup>2</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 日本薬科大学 薬学科 薬理学、<sup>2</sup> 日本薬科大学 薬学科 物理系薬学

超高齢化社会への移行に伴い末梢血流障害を基盤とした疾患が増加している事から血流改善効果を有する薬物や機能性食品の開発は急を要している。本研究は従来から実施されている小動物での非観血的血流測定法の一つであるレーザードプラー法を用いてラットの体重、雌雄、並びに測定部位による差異を層別解析し、応用として、従来は根茎部を主として使用しているキバナオウギの葉部の水溶性成分を試験品として末梢血流改善効果の検索を行った。実験動物として、SD 系ラット雌雄の 150g ~ 500g を用い、各ラットは腹部腰部など測定部位を脱毛した。測定はレーザードプラー血流計 (FLO-C1) を用いた。試験品は 60 ~ 400mg/kg の連続経口投与を行った。成長に従って血流量の変動が計測された部位は腹部であり、200g までは最も高かった。これらの血流量は雌雄による有意な差異は認められなかった。試験品は、連続経口投与で明らかな血流量の増加が認められた。

## P23 マカ原末は線維芽細胞からヒアルロン酸産生を促進する

○窪田 洋子<sup>1</sup>、平手 正男<sup>2</sup>、上倉 完之<sup>2</sup>、伏見 建二<sup>3</sup>、清水 隆磨<sup>3</sup>、八並 一寿<sup>4</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 日薬大、<sup>2</sup> 株式会社サンシントレーディング、<sup>3</sup> 株式会社 TES ホールディング、<sup>4</sup> 玉川大・農

マカ (*Lepidium meyenii*) には多くの活性成分が含有されている事から、従来、疲労回復や健康増進が期待されると同時に、細胞単位での活性化にも効果の有る事が報告されている。本研究は、マカの根茎部を粉末にした原末を培養液に溶解 (マカ溶液) し、ヒト線維芽細胞からのヒアルロン酸産生に及ぼす影響について検討した。【方法】マカ溶液をヒト線維芽細胞に添加・培養し、細胞増殖能および培地中のヒアルロン酸産生量を MTT 法および ELISA 法で測定し、細胞数との比較から産生率も検索した。【結果および考察】マカ溶液は、最終濃度として 0.05 ~ 5 mg/mL で、濃度依存的なヒアルロン酸産生量の亢進が認められた。特に 5 mg/mL のマカ溶液では、コントロールと比較して約 1.8 倍のヒアルロン酸産生量の有意な亢進が認められた。線維芽細胞生存率は、マカ溶液 0.05、0.5 mg/mL の濃度においてコントロールと比較して減少傾向が認められたものの有意な差では無かった。一方、マカ溶液 5 mg/mL の濃度においては、有意な線維芽細胞生存率促進効果が認められた。これらの結果から、マカ溶液は飲用のみならず塗布により皮膚細胞にも影響を及ぼし、肌のターンオーバーを改善し、肌状態を改善するアンチエイジング機能を有している可能性が示唆された。

## P24 主要クルクミノイドの癌細胞増殖抑制効果に関する検討

○岸 高久<sup>1</sup>、齋藤 博<sup>2</sup>、熊倉 香織<sup>1</sup>、稲瀬 實<sup>2</sup>、木村 正幸<sup>2</sup>、渡邊 泰雄<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 日本薬大・薬理、<sup>2</sup> 日本薬大・臨床薬学教育センター

【目的】我国ではウコンは抗アルコール作用が良く知られているが、海外では抗酸化作用・抗炎症効果・抗悪性腫瘍効果がクルクミン研究の中心となっている。本研究は、ウコン含有の主要な 3 種クルクミノイドの癌細胞に及ぼす影響の検索を主目的とした。

【方法】3 種のクルクミノイド (クルクミン、デメトキシクルクミン、ビスデメトキシクルクミン) を、ラット肝より樹立された Clone9 細胞に 0 ~ 200  $\mu$ g/mL の濃度で処理し、その生存率を検討した。

【結果ならびに考察】各クルクミノイド共に Clone9 細胞に対して増殖抑制作用を示し、その LC50 値は 30 ~ 50  $\mu$ g/mL であった。さらに、クルクミノイドの中でもクルクミンは癌細胞毒性が他の 2 種のクルクミノイドに比べ比較的強いことが示唆された。一方、低濃度のクルクミノイド処理で細胞の増殖速度の増大傾向が認められた。これらの結果から、クルクミンは癌細胞増殖抑制効果を有する事が示唆された。

## P25 プラセンタエキス含有ドリンクの放射線単回照射に対する 防御効果および回復促進効果

江水保<sup>1</sup>、○薦野 裕加<sup>1</sup>、堀 祐輔<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>株式会社シュガーレディ化粧品、<sup>2</sup>帝京大・医

【目的】 高線量（6.5Gy）ガンマ線の単回照射による放射線誘発骨髄障害に対する、ブタ胎盤を原料に製造されたブタ由来プラセンタエキス含有ドリンク（以下、PD）の防御効果、回復促進効果を検討した。

【方法】 10 週齢の雌性 C3H マウス 70 匹を、体重 100g 当たり 10、30、100mg の PD を照射前 30 分以内に経口投与した群（以下、前投与群）、照射後 30 分以内に経口投与した群（以下、後投与群）および対照群の 7 群に分けた。高線量ガンマ線は、0 日目にマウスの全身に照射した。照射直前、1、7、14 日後に赤血球数、白血球数、体重を測定した。また、各群の 30 日後のマウスの生存率、および生存期間中央値での比較もあわせて行った。

【結果】 生存率、生存日数、生存期間中央値、体重、赤血球数、白血球数の減少に対して、PD 投与群、とりわけ前投与群で用量依存的な延命効果および障害の回復効果が認められた。

【考察】 PD は、マウスへの高線量放射線照射により誘発される骨髄障害死を抑制するとともに、障害の回復を促進する効果を有することが示唆された。

## P26 プラセンタエキス含有ドリンクの放射線反復照射に対する 防御効果および抗酸化効果

江水保<sup>1</sup>、○薦野 裕加<sup>1</sup>、堀 祐輔<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>株式会社シュガーレディ化粧品、<sup>2</sup>帝京大・医

【目的】 低線量（100mGy）ガンマ線の反復照射による各種傷害に対する、ブタ胎盤を原料に製造されたプラセンタエキス含有ドリンク（以下、PD）の防御効果、回復促進効果ならびに抗酸化効果を検討した。

【方法】 10 週齢の雌性 C3H マウス 70 匹を、体重 100g 当たり 2、10、50mg の PD をガンマ線照射前 30 分以内に経口投与した群（以下、前投与群）、照射後 30 分以内に経口投与した群（以下、後投与群）および対照群の 7 群に分けた。ガンマ線は 0、7、14、21、28 日目にマウスの全身に照射した。評価は照射直前、7、14、28、56 日後に赤血球、白血球数、酸化ストレスマーカー、体重を基に行った。また、8 週後に胸腺重量を測定し、肝臓の一部を用いて遺伝子解析を行った。

【結果】 試験 8 週間において、前投与群の 50mg 群で体重、酸化ストレスマーカーの上昇および胸腺重量の低下に対して、対照群に比べて有意な抑制が認められた。

【考察】 PD は、放射線傷害防御効果および傷害の回復を促進する効果を有するとともに、放射線被ばくにより発生した活性酸素による酸化ストレスを下げ、抗酸化能を高める効果を有している可能性が示唆された。

## P27 薩摩刀豆なたまめ歯みがきの使用による軽度歯肉炎および口臭改善効果

前野 沢郎<sup>1</sup>、○岩澤 崇仁<sup>2</sup>、清水 隆磨<sup>3</sup>、長池 康雄<sup>4</sup>

<sup>1</sup>有限会社マイケア、<sup>2</sup>株式会社ふる里食効研究所、<sup>3</sup>株式会社TESホールディングス、  
<sup>4</sup>赤門前歯科医院

【目的】 薩摩刀豆なたまめ歯みがきの使用が軽度歯肉炎および口臭に与える効果を、使用前後の状態の変化により検証した。

【方法】 被験者は、軽度の歯肉炎症状のある 35 歳以上 50 歳未満の日本人の男女 11 名を対象に、薩摩刀豆なたまめ歯みがきを単群オープン試験法により 4 週間使用させた。評価項目は、歯科医師による歯肉炎評価（プラーク指数、歯の動揺度、歯周ポケットの深さ、歯周炎指数、アタッチメントレベル）、オーラルクロマによる口臭測定（メチルメルカプタン、硫化水素、ジメチルサルファイド）、アンケート調査、口腔内写真撮影を実施した。

【結果】 歯肉炎指数の出血率が有意に低下し、改善を示した。また、アタッチメントレベルも有意に改善を示した。なお、口臭の原因物質メチルメルカプタン、硫化水素も有意に減少した。

【考察】 薩摩刀豆なたまめエキスは軽度の歯肉炎の改善および口臭の抑制に有効であることが示された。その作用機序は、口腔内グラム陰性菌の活動抑制によって、メチルメルカプタンおよび硫化水素の産生抑制が歯肉炎の炎症回復に寄与し、出血が減少しアタッチメントレベルも回復したと考えられた。

## P28 薩摩刀豆なたまめ茶の摂取による 通年性アレルギー性鼻炎諸症状の改善効果および安全性

前野 沢郎<sup>1</sup>、○岩澤 崇仁<sup>2</sup>、清水 隆磨<sup>3</sup>、塚原 清彰<sup>4</sup>

<sup>1</sup>有限会社マイケア、<sup>2</sup>株式会社ふる里食効研究所、<sup>3</sup>株式会社 TES ホールディングス、  
<sup>4</sup>東京医科大学八王子医療センター耳鼻咽喉科

【目的】 薩摩刀豆なたまめ茶の摂取が通年性アレルギー性鼻炎の諸症状に与える効果と安全性を、使用前後の状態の変化により検証した。

【方法】 通年を通してアレルギー性鼻炎の諸症状のある 20 歳以上 60 歳未満の日本人の男女 15 名を対象に、単群オープン試験法により 8 週間摂取させた。評価項目は、耳鼻咽喉科医師による鼻腔内評価、アレルギー性鼻炎症状の重症度分類、アレルギー性鼻炎標準 QOL 調査、IgE 抗体検査を実施した。

【結果】 アレルギー性鼻炎症状の重症度分類について、有意な改善を示した。症状について、鼻閉、くしゃみ発作、鼻漏の有意な改善が認められた。鼻腔内評価について、水性分泌量の有意な低下が認められた。また、QOL 調査票について、「眼・鼻の症状」など全 9 項目中 6 項目が有意に改善した。なお、血液中の IgE 抗体値についても有意な減少が認められた。

【考察】 薩摩刀豆なたまめ茶の摂取は、通年性アレルギー性鼻炎症状の緩和に有効であり、長期的に摂取しても問題ないことが示唆された。



P29

## シストメトリー法による屋久島産ボタンボウフウの ラット排尿機能に対する作用の検討

○ 久賀谷 晴奈<sup>1</sup>、伊藤 由彦<sup>1</sup>、小島 望<sup>1</sup>、大野木 宏<sup>2</sup>、山田 静雄<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>静岡県大・薬・薬物動態、<sup>2</sup>タカラバイオ(株)

【目的】屋久島産ボタンボウフウは、血管拡張作用を示すイソサミジンを多く含み、機能性食品として注目されている。本研究では、ラットにボタンボウフウ粉末およびエタノール抽出エキスを経口投与し、排尿機能に与える影響を検討した。

【方法】SD 系雄性ラットにボタンボウフウの粉末およびエキス (10, 100 mg/kg) を単回経口投与し、水負荷後、無麻酔無拘束下で排尿量を経時的に測定した。また、SD 系雌性ラットにボタンボウフウエキス (10, 100 mg/kg) を経口投与しウレタン麻酔下でシストメトリー法により、膀胱内圧の変化を経時的に測定した。

【結果】ボタンボウフウ粉末およびボタンボウフウエキス (10, 100 mg/kg) はラット自然排尿に対して、単位時間当たりの排尿量には影響を与えず、排尿回数を有意に減少させた。また、ウレタン麻酔下ラットにおいてボタンボウフウエキス (100 mg/kg) は、排尿間隔を有意に延長した。

【結論】ボタンボウフウは排尿間隔を延長し、排尿機能改善作用を示すことが示唆された。

P30

## 膀胱上皮における新規メカノセンサー Piezo1 の解明

○ 宮本 達也<sup>1</sup>、中込 宙史<sup>1</sup>、富永 真琴<sup>2</sup>、武田 正之<sup>1</sup>、小泉 修一<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>山梨大・医・泌尿器、<sup>2</sup>岡崎総合バイオサイエンスセンター、<sup>3</sup>山梨大・医・薬理

【目的】近年、新たな mechanically activated cation channel として Piezo の存在が明らかとなり、マウス膀胱に Piezo1 が発現していることが報告された。そこで我々は、マウス膀胱における Piezo1 の発現とその局在、機械伸展刺激に対する機能について調べた。

【方法・結果】(1) マウス膀胱上皮組織、初代培養細胞における Piezo1 の発現を、定量的 RT-PCR、免疫染色、WB にて確認した。(2) 膀胱上皮培養細胞を用いて、細胞伸展刺激実験を行った。control 群と Piezo1 KD 群とを比較すると、Piezo1KD 群では細胞内への  $Ca^{2+}$ 流入は有意に減弱し (Ca imaging 法)、細胞外への ATP 放出量は有意に低下した (photon counting 法)。

【結論】膀胱上皮には Piezo1 が発現しており、伸展刺激に応答して細胞内  $Ca^{2+}$ 濃度調節や、ATP 放出に関与することを実証した。Piezo1 は膀胱上皮細胞において尿意を伝えるメカノセンサーであると考えられる。

## P31 脈絡叢上皮細胞における繊毛と TRPV4 の機能的関連

○成田 啓之<sup>1</sup>、笹本 祥平<sup>1</sup>、小泉 修一<sup>2</sup>、竹田 扇<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・解剖細胞生物、<sup>2</sup>山梨大院・医・薬理

我々は現在、脳脊髄液の産生・分泌を担っている脈絡叢上皮細胞（CPECs）が持つ繊毛の機能解析を行っている。今回、CPEC 繊毛と温度感受性チャネル TRPV4 の機能的関連を検討した。免疫染色では TRPV4 は CPECs の頂端側細胞膜に広く検出され、繊毛局在性は見られなかった。しかし繊毛形成阻害によりその発現量は低下した。また CPECs を TRPV4 特異的アゴニストで刺激してその  $[Ca^{2+}]_i$  応答を見ると、脱繊毛処理に伴い低濃度のアゴニストに対する応答が低下・遅延した。またアゴニスト刺激は CPECs の基底側から頂端側へのトランスサイトーシスを増加させた。以上の結果から、CPECs における TRPV4 は繊毛上には局在しないものの、その発現量およびチャネル活性は繊毛を介した調節を受けていることが明らかになり、またその生理機能の一つとして脳脊髄液産生調節への関与が示唆された。

## P32 一次繊毛による末梢ミエリン形成調節

○吉村 健太郎、竹田 扇  
山梨大院・医・解剖細胞

細胞膜表面に存在するオルガネラである一次繊毛には、複数のヘッジホッグ (Hh) シグナル関連分子が局在しており、シグナルの受容や伝達強度の調節に関与している。一方、末梢神経のミエリン形成には Hh シグナルが関与することが示唆されているが、その受容様式を含めた詳細な分子機構については不明な点が多い。そこで本研究では、Schwann 細胞 (SC) のミエリン形成における、Hh シグナルの機能を、一次繊毛による受容に着目し明らかにすることを目的とした。その結果、① SC には一次繊毛が存在すること、② そこに受容体やエフェクター分子が局在すること、③ ミエリン形成のステージによって有繊毛率が変化すること、④ Hh シグナルの活性化によりミエリン形成が促進すること、を明らかにした。興味深いことに、Hh シグナルの活性化によるミエリン形成の促進効果は、培養開始後のステージによって異なっており、最も効果的な時期と、有繊毛率の高い時期が一致していた。これは、SC が一次繊毛を用いて Hh シグナルの受容タイミングを調節するためであると考えられる。

## P33 末梢のセロトニンが腸の時計遺伝子発現に与える影響

○青木 菜摘、渡辺 博之、今西 拓麻、柴田 重信  
早稲田大・院・先進理工・生理薬理

[ 背景・目的 ] 体内時計の主時計である視交叉上核ではセロトニン受容体が発現し網膜からの光刺激の制御や行動リズムの制御などにセロトニンが関わっていることが知られている。一方で、過敏性腸症候群など腸疾患とセロトニンと体内時計の関連が示唆されているが末梢のセロトニンと体内時計の関連は未解明である。

[ 方法 ] ①セロトニン投与やセロトニン合成阻害薬 PCPA を投与し体内のセロトニン量の変化②腸管に発現する 5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub> 受容体のそれぞれアゴニスト (5-HT<sub>3</sub>R: フェニルピグアニド 5-HT<sub>4</sub>R: 5-Met)、アンタゴニスト (5-HT<sub>3</sub>R: オンダンセトロン 5-HT<sub>4</sub>R: GR113808) を投与③抗うつ薬 (イミプラン、クロミプラン、フルボキサミン) 投与が腸の時計遺伝子発現に及ぼす影響について調べた。

[ 結果・考察 ] セロトニン投与により濃度依存的に時計遺伝子の *Per1,2* の発現が増加し、*Bmal1*, *Rev-erb α*, *Clock* の発現は減少した。PCPA 投与では逆の結果が得られ、抗うつ薬投与では多様な変化が見られた。また、アゴニストとアンタゴニストの同時投与より末梢のセロトニンは 5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>4</sub> 受容体を介して時計遺伝子発現を変化させることがわかった。以上よりセロトニン制御による時計遺伝子変化、腸の機能制御につながることを示唆された。

## P34 カフェインが体内時計に与える影響とその作用機序解明

○成重 青等、岡田 慧、田辺 花奈、堀川 和政、田原 優、鈴木 登紀子、柴田 重信  
早稲田大院・先進理工・生理薬理

先行研究により、カフェインは視交叉上核 (SCN) と肝臓の時計周期と、マウスの行動周期を延長させることが報告されているが、その詳細なメカニズムについては不明である。本研究では、*PER2::LUC* ノックインマウス由来の胎仔線維芽細胞 (MEF) を用いて実験を行った。カフェインには古くから知られる 3 つの作用機序、(a) アデノシン受容体拮抗作用 (b) ホスホジエステラーゼ阻害作用 (c) リアノジン受容体刺激作用があるので、時計周期に影響する機序、あるいは別の機序かを調べるため、(a) ~ (c) の作用を有する試薬を用い、リアルタイムルシフェラーゼアッセイにより、*Per2* の発現リズム周期を解析した。実験の結果、PDE 阻害剤が有意な周期延長作用を示した。よって、カフェインによる時計周期延長作用には PDE が関与していると考えられる。さらにその下流の機序について、cAMP の関与が想像できるため、DB-cAMP を用いてリアルタイムルシフェラーゼアッセイを行った。実験の結果、DB-cAMP 単独ではカフェインと同等の周期延長作用を示し、カフェインと共に用いることでさらなる周期延長作用を示した。本研究により、周期延長の機序は PDE、cAMP を介している可能性が示唆された。

## P35 マスト細胞の内在時計による即時型皮膚反応の日内変動の調節

○中村 勇規<sup>1</sup>、中尾 篤人<sup>1</sup>、柴田 重信<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>山梨大学・医・免疫、<sup>2</sup>早稲田大院・先進・薬理

【目的】我々は、体内時計遺伝子が IgE/ マスト細胞が関与する即時型皮膚反応の日内変動に関与することを報告し、この日内変動は体内時計システムの制御下にあることを示唆している。本研究では、マスト細胞に内在する体内時計が、即時型皮膚反応の日内変動を制御しているか否かについてマウスを用いた *in vivo* の実験系と骨髄由来培養マスト細胞 (BMMCs) を用いた *in vitro* の実験系で検討した。【方法】マスト細胞欠損 (W/W<sup>v</sup>) マウスの背部皮下に野生型マウスまたは Clock<sup>Δ19/Δ19</sup> マウス由来 BMMCs を移入し、受動型皮膚過敏 (PCA) 反応の日内変動について検討した。【結果】野生型マウス由来 BMMCs を移入したマウスにおける PCA 反応では日内変動が確認でき、Clock<sup>Δ19/Δ19</sup> マウス由来 BMMCs を移入したマウスではその日内変動が消失していた。また、野生型マウス由来 BMMCs における脱顆粒反応に周期性があることが確認でき、Clock<sup>Δ19/Δ19</sup> マウス由来 BMMCs ではその周期性が消失していた。【結論】以上の結果から、IgE/ マスト細胞が関与する即時型皮膚反応の日内変動はマスト細胞に内在する体内時計によって制御されていることが示唆された。

## P36 腫瘍の時間治療の分子基盤確立を目指して — トポイソメラーゼ I の発現動態の解析を中心として —

○熊谷 恵<sup>1,2</sup>、岡部 尚志<sup>1,2,3</sup>、上野 宗久<sup>3</sup>、池田 正明<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>埼玉医大・生理、<sup>2</sup>ゲノム医学研究センター、<sup>3</sup>国際医療センター泌尿器腫瘍科

私たちは、腫瘍に対する時間治療の分子基盤を確立するため、イリノテカンとその標的因子であるトポイソメラーゼ I に着目し、同因子の発現動態を中心に解析を進めている。第一段階として、トポイソメラーゼ I の転写制御システムの解析を行かない、プロモーター領域に時計遺伝子 BMAL1:CLOCK 結合部位である E-box および DBP の結合配列である D-box を同定し、これらの結合配列を介して時計遺伝子による概日リズム性発現が制御されていることを明らかにした (Yang et al, BBRC 2009)。腫瘍の増殖と低酸素には密接な関係があること、HIF1 $\alpha$ /ARNT 結合配列である HRE は E-box と類似性があり、HIF1 $\alpha$  を介した制御は、概日リズム性制御と E-box を介してクロストークのある可能性があることから、CoCl<sub>2</sub> による低酸素関連刺激によるトポイソメラーゼ I の発現動態を解析し、その影響を確認したので報告する。

P37

## ニューロン・ミクログリア機能相関に基づいた 脳発達障害の神経病態の解析

○古田島 浩子、中村 泰子、土屋 明子、鈴木 恵里、内野 茂夫、高坂 新一  
国立精神・神経医療研究センター神経研究所 代謝研究部

自閉症スペクトラム障害 (ASD) は対人相互関係やコミュニケーションにおける障害、常同的反復的行動に加え感覚や運動スキルの障害も有する小児発達障害である。これまでの研究から、ASD の病因の一つとしてシナプスの形成・機能不全が考えられているが、近年ミクログリアの異常性も病態に関与することが示されている。しかし脳発達過程におけるニューロン・ミクログリアの機能相関の分子基盤は明らかでない。そこで、本研究では正常脳と障害脳の比較検討から脳発達過程のニューロン・ミクログリアの機能相関を明らかにすることを目的とする。妊娠マウスに発達神経毒であるバルプロ酸ナトリウム (VPA) を投与し胎生期に VPA が曝露された仔マウスを障害脳として用いた。VPA の妊娠中の服用は子の発達障害を惹起し ASD と類似症状を呈することが報告されている。生後1ヶ月齢までの仔マウスに対して種々の行動試験を行った結果、VPA に曝露された仔マウスは身体発達の遅延と運動スキルの低下を示した。また生後脳発達過程における分子発現解析では、VPA の暴露によりミクログリア機能に重要とされるケモカインや炎症性サイトカインが正常脳と異なる発現パターンを示すことが判明した。

P38

## 生後ラットの脳・SVZ 周辺において活性化ミクログリアは 神経およびグリア細胞の新生・分化を制御している

○最上(重本) 由香里、関野 祐子、佐藤 薫  
国衛研・薬理

神経新生やグリア新生は周辺環境により制御されている。免疫担当細胞であるミクログリアが、実は胎生初期より中枢に存在することが最近明らかとなったが、脳の発達過程での神経新生への関与については不明である。我々は、神経新生やグリア新生の活発な生後初期側脳室上衣下層 (subventricular zone: SVZ) 領域に、一過的に活性化ミクログリアが集積していることを見出した。ミノサイクリン投与により、ミクログリアの活性化を抑制すると、SVZ 領域の神経新生、オリゴデンドロサイト新生が抑制されることを明らかとした。同領域のサイトカイン濃度を測定した結果、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF $\alpha$ 、IFN $\gamma$  がミノサイクリン投与動物で抑制されていた。神経幹細胞塊 (neurosphere) を用いた In vitro 実験により、活性化ミクログリアが神経分化、オリゴデンドロサイト分化を促進し、その作用が上記 4 種類のサイトカイン抗体を混合して適用することによって抑制されることを見いだした。以上の結果から、生後初期の SVZ 領域において、活性化ミクログリアが複数のサイトカインの産生を介して、神経新生やオリゴデンドロサイト新生、分化を調節していることが示唆された。

## P39 ATP エキソサイトーシスによるミクログリアの情報発信機構の解明

○井村 誉史雄<sup>1</sup>、森山 芳則<sup>2</sup>、小泉 修一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>岡山大院・医歯薬・薬学生体膜生化学

中枢の免疫担当細胞であるミクログリアは、神経系の異常を敏感に感知し、脳内恒常性の維持に働くことが知られている。近年、脳傷害時に放出される ATP が、ミクログリアの遊走や貪食、液性因子放出等の制御を行うことが明らかとなったが、自身の ATP 放出能及びその調節メカニズムに関しては未だ詳しく調べられていない。そこで我々はミクログリアにおける ATP 放出機構及びその病態生理的役割を明らかとすることを目的とした。本研究によりミクログリアは、イオノフォアの処置で細胞内  $Ca^{2+}$  濃度が上昇すること、及び細胞外の ATP 濃度が増加することを認め、阻害剤を用いた検討からエキソサイトーシスにより ATP を放出している事を明らかとした。また、ミクログリアで小胞内への ATP 蓄積に働く輸送体 (VNUT) の発現を認め、リポ多糖 (LPS) が VNUT 発現増加、及び ATP 放出増加を誘導する事、siRNA を用いた VNUT-Knock Down を行う事で、LPS による ATP 放出増加が抑制される事を明らかとした。以上の結果より、ミクログリアは、VNUT による小胞内への ATP 輸送・蓄積を介して、 $Ca^{2+}$  依存的なエキソサイトーシスで、ATP を細胞外へと放出し、自身の機能や、周辺細胞の機能を制御することにより、脳機能に影響を与える可能性が示唆された。

## P40 ミクログリアの機能に及ぼす甲状腺ホルモンの作用解明

○毛利 優希<sup>1</sup>、秋元 望<sup>1</sup>、井福 正隆<sup>2</sup>、野田 百美<sup>1</sup>

<sup>1</sup>九州大院・薬・病態生理、<sup>2</sup>九州大学院・医・統合生理

ミクログリアは中枢神経系の恒常性維持に重要な存在だが、神経内分泌系において重大な役割を持つ甲状腺ホルモン (TH) との関係については未だに不明な点が多い。本研究でミクログリアの遊走性と貪食性に活性化型 TH である T3 が与える作用と要因を検討した結果、T3 により細胞運動性増加と membrane ruffling 形成が誘導された。これらの変化は PKC 阻害によっては抑制されず、TH 輸送体及び受容体 (TR)、PI3K、MAPKK、 $Na^+/K^+$ -ATPase、TH との関連が示唆される  $GABA_A$  及び  $GABA_B$  受容体の各阻害剤により抑制された。TR $\alpha$  欠損マウス由来ミクログリアは野生型と比べ細胞運動性及び化学走性が低下した。T3 はミクログリアの貪食性も増強したが、これは  $GABA_A$  及び  $GABA_B$  受容体阻害では抑制されなかった。従って T3 によるミクログリアの遊走性増強作用の大部分は TR を介し、様々なシグナル伝達因子等が作用機構に大きく関与すること、T3 は貪食性も増強するが、その作用機構は遊走性増強のそれとは異なることが示唆された。

P41

## 生薬ブシ末は活性化アストロサイトを抑制して慢性化した神経障害性疼痛を緩解する

○柴田 圭輔<sup>1</sup>、菅原 健<sup>2</sup>、藤下 加代子<sup>1</sup>、篠崎 陽一<sup>1</sup>、鈴木 勉<sup>3</sup>、小泉 修一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>健友堂クリニック、<sup>3</sup>星薬大・薬・薬品毒性

神経障害性疼痛はアロディニア（通常では痛みを感じない触刺激を激しい痛みとして感じる症状）を特徴とする慢性疾患である。この痛みは NSAIDs やモルヒネ等の強力な鎮痛薬にも抵抗性を示す為、治療薬の開発が切望されている。近年、神経障害性疼痛患者に対して鎮痛効果が得られる薬として生薬ブシ末が注目されている。しかし、ブシ末の鎮痛作用メカニズムに関する基礎研究の成果は乏しく、不明な点が未だ多い。そこで我々は神経障害性疼痛に対するブシ末の鎮痛効果とその作用メカニズムを、グリア細胞の側面から詳細に検討した。我々はブシ末慢性投与により、投与期間中及び投与中止後においても有意な鎮痛効果が認められること、また、鎮痛効果が認められているマウスの脊髄後角では活性化アストロサイトが脱活性化されていること、を見出した。さらに、アストロサイト活性化阻害薬投与により、慢性期の神経障害性疼痛が著明に抑制されることを明らかとした。これらの結果から、ブシ末は活性化アストロサイトを抑制して慢性化した神経障害性疼痛を緩解することが明らかとなった。

P42

## アストロサイトにおける新規局所 Ca<sup>2+</sup> 流入経路

○繁富 英治<sup>1,2</sup>、Baljit S. Khakh<sup>2,3</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>Dept. Physiol. & <sup>3</sup>Neurobiol., UCLA

脳のグリア細胞の一種であるアストロサイトは、細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度をダイナミックに変化させることにより「Ca<sup>2+</sup> 興奮」するが、この「Ca<sup>2+</sup> 興奮」の脳機能における意義は未だ明らかでない。アストロサイトがシナプスと直接接触する微細突起において、その Ca<sup>2+</sup> 濃度変化の測定が技術的に困難なことが、その理由の一つである。アストロサイト微細突起における Ca<sup>2+</sup> シグナルを詳細に解析するため、新規膜移行型 Ca<sup>2+</sup>感受性蛍光タンパク質 (Lck-GCaMP3) を開発し、その結果、局所的かつ一過的に起こる TRPA1 チャンネルを介した Ca<sup>2+</sup>流入を見出した。TRPA1 チャンネルは様々なケミカルメディエーター及び細胞内外環境に応じて活性化し得ることから、アストロサイトの TRPA1 チャンネル由来の局所 Ca<sup>2+</sup> シグナルは（病態）生理学的に様々な役割を果たしている可能性がある。

P43

## アストロサイトからの MMP-9 放出は 持続的な P2Y<sub>14</sub> 受容体シグナルによって制御される

○ 木下 真直<sup>1</sup>、多田 薫<sup>2</sup>、小泉 修一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>国立衛研・薬理

MMP-9 は細胞外基質を分解する酵素であり、正常時の脳内ではほとんど発現していないが、脳疾患・損傷・炎症時には発現が著しく亢進し、これら病態の形成や回復過程に関与する。グリア細胞の中でも最大のアストロサイトは MMP-9 の供給源として重要であると考えられる。一方、アストロサイトは恒常的にグリア伝達物質としてヌクレオチドを放出し、P2 受容体を介して自身や周辺の細胞の機能を制御している。そこで、ヌクレオチド分解酵素、P2 受容体拮抗薬などにより恒常的な P2 受容体へのシグナルを遮断したところ、アストロサイトにおける MMP-9 の産生が認められた。さらに薬理的及び分子生物学的手法により、MMP-9 産生を抑制する責任受容体は P2Y<sub>14</sub> 受容体であることを明らかとした。また、P2Y<sub>14</sub> 受容体の抑制が解除されると、種々のサイトカイン産生が引き起こされるが、このうち TNF- $\alpha$  が MMP-9 産生を惹起することが明らかとなった。以上、恒常的に放出されるヌクレオチドは P2Y<sub>14</sub> 受容体を持続的に活性化することにより、アストロサイトからの TNF- $\alpha$  及び MMP-9 産生を抑制していることが明らかとなった。これは正常脳の恒常性維持に寄与していると考えられる。

## P44 ATP-P2 受容体シグナルにより制御されるアストロサイトの貪食能

○ 森澤 陽介、平山 友里、小泉 修一

山梨大院・医・薬理

脳機能恒常性維持のために、死細胞やその断片、不要物質の除去は重要なイベントである。これら不要物質の蓄積は、不必要な炎症を招くだけでなく、神経変性疾患の発症原因としても考えられている。従来、このイベントは専ら脳内免疫担当細胞ミクログリアによってのみ行われると考えられてきた。我々は多様な機能を有する脳内最大の細胞集団、アストロサイトに着目し、貪食能の有無及びその制御メカニズムの探索を計画した。本研究によりアストロサイトが死細胞などに対し貪食能を有すること、またグリア細胞の機能を強く調節する ATP により、その貪食能は調節されることを見出した。脳機能恒常性維持、及び病態時において、アストロサイトの貪食性が重要な役割を果たす可能性が示唆された。



P45

## 脳虚血耐性獲得におけるグリア細胞の役割

○ 平山 友里<sup>1</sup>、松尾 由理<sup>2</sup>、小泉 修一<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>山梨大院・医・薬理、<sup>2</sup>北里大院・薬・薬理

虚血耐性とは、先行して非侵襲的な虚血を経験すると、その後の侵襲的な虚血に対する抵抗性が増す現象であり、最も脆弱な臓器である脳でも認められる。近年、神経細胞の機能維持及び保護には、神経細胞以上に周辺のグリア細胞の役割が重要であることが分かってきたが、虚血耐性におけるグリア細胞の役割は殆ど分かっていない。そこで私は、*in vivo* 脳虚血耐性モデルを作成し、虚血耐性現象の分子メカニズムをグリア細胞の視点から明らかにすることを研究目的とした。本実験では、先ず中大脳動脈閉塞 (MCAO) にて 2 度虚血を引き起こすという虚血耐性モデル作成の新しい手技を確立した。また本モデルを用い、非侵襲的な虚血によっても、アストロサイト及びミクログリアが活性化していること、さらにこのうちアストロサイトの活性化が、虚血耐性の獲得と強くリンクしていることを見出した。脳虚血耐性獲得の分子メカニズムをアストロサイトの視点から論じる。

P46

## P2Y<sub>1</sub> 受容体はアストロサイト細胞移動及び 瘢痕様構造の形成を負に調節する

○ 篠崎 陽一、井村 誉史雄、森澤 陽介、平山 有里、小松 龍平、柴田 圭輔、藤下 加代子、  
繁富 英治、小泉 修一  
山梨大院・医・薬理

アストロサイト活性化は様々な中枢神経系の傷害に対する重要な反応である。ヌクレオチドは傷害を受けた細胞を含む様々な細胞から漏出または放出されアストロサイトを活性化するが、P2 受容体刺激によるアストロサイトの活性化が神経細胞保護的か傷害的であるかについては不明である。本研究では *in vitro* wound-healing assay 及び *in vivo* stab injury model を用いてこの点を検討した。P2Y<sub>1</sub> 受容体抑制は *in vitro* モデルでのアストロサイトの移動を促進した。また、P2Y<sub>1</sub> 受容体ノックアウトマウスでは stab injury によるグリア瘢痕様構造の形成が促進され、神経細胞死が軽減されていた。P2Y<sub>1</sub> 受容体抑制またはノックアウトにより細胞移動に関与する Akt リン酸化が増強されていた。本結果より P2Y<sub>1</sub> 受容体は Akt 抑制を介して傷害後のアストロサイトの移動及び瘢痕様構造形成を負に調節する事で神経傷害的に働くと考えられた。

## P47 ニューロン / アストロサイト混成比とシナプス形成秩序

- 桂林 秀太郎<sup>1</sup>、青沼 有紀<sup>2</sup>、久保 菜津子<sup>1</sup>、久保 壮文<sup>1</sup>、窪田 香織<sup>1</sup>、高崎 浩太郎<sup>1</sup>、  
三島 健一<sup>1,3</sup>、藤原 道弘<sup>1</sup>、庭野 道夫<sup>2</sup>、岩崎 克典<sup>1,3</sup>  
<sup>1</sup>福岡大・薬・臨床疾患薬理、<sup>2</sup>東北大・電気通信研究所、<sup>3</sup>福岡大・加齢脳科学研究所

脳内において、グリア細胞はニューロンの 10 倍も多く存在し、特にアストロサイトが多数を占める。また、アストロサイトの存在によりシナプス数は増加し、伝達効率は上昇する。すなわち、アストロサイト領域の変化はシナプス形成秩序や情報伝達機能に直結する可能性があるが、詳細は不明である。本研究では、培養面積が異なるマイクロ培養デバイス (40,000  $\mu\text{m}^2$ 、90,000  $\mu\text{m}^2$ 、250,000  $\mu\text{m}^2$ ) を開発し、脳内のニューロン / アストロサイト混成比に着目した *in vitro* モデルの有用性を検証すると共に、アストロサイト領域の変化に伴うシナプス形成秩序とニューロン形態について検討した。結果、培養デバイスサイズに比例してアストロサイト接着数と面積は増加した。本結果と脳内混成比の観点から、1ニューロン当たりのアストロサイト領域は 90,000  $\mu\text{m}^2$  が最適な規模であると結論した。一方、アストロサイト領域の拡大とともにシナプス数は有意に減少したが、シナプスの大きさは僅かながら有意に増大した。ニューロンの軸索および樹状突起の分岐数はアストロサイト領域 40,000  $\mu\text{m}^2$  と 90,000  $\mu\text{m}^2$  では同等であったが、250,000  $\mu\text{m}^2$  では有意に増加した。以上の結果から、アストロサイト領域変化はシナプス形成を制御する一因子であることが明らかとなった。

## P48

### モノカルボン酸トランスポーターを介した アストロサイトによるシナプス活動の維持

- 永瀬 将志<sup>1</sup>、渡部 文子<sup>1,2</sup>、加藤 総夫<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>慈恵医大・神経生理、<sup>2</sup>科学技術振興機構・さきがけ

その活動、特にシナプス伝達に多くのエネルギーを消費するニューロンはグリコーゲン合成酵素を持たないためエネルギーを貯蔵できず、一方、非興奮性細胞であるアストロサイトはグリコーゲンを合成するが、わずかな ATP しか消費しない。このパラドクスは両者がエネルギー共生関係にあることによって理解するが、その詳細な機構は十分明らかではない。ラクテート輸送の機能分子モノカルボン酸トランスポーター (MCT) のシナプス近傍発現が報告されていることから、シナプス伝達のエネルギーがアストロサイトからのラクテート輸送によって供給されている可能性を、MCT 発現が報告されている延髄孤束核において電気生理学的に解析した。MCT 阻害薬  $\alpha$ -cyano-4-hydroxycinnamic acid (4-CIN) は興奮性シナプス後電流および AMPA 受容体電流を著明に減少させ、この効果は高頻度シナプス伝達時・高電荷移動量時に顕著であった。抑制性シナプス後電流、静止膜電位および活動電位に対する影響はわずかであった。以上から、興奮性シナプス伝達の維持は MCT によるラクテート供給に依存すると結論した。本機構は低酸素症や脳虚血リスクの新たな予防標的となりうる可能性がある。

## P49 蛍光イメージングプローブのハイスループット作製技術の開発

○瀧川 健司、並木 繁行、坂本 寛和、浅沼 大祐、廣瀬 謙造  
東京大院・医・神経生物

蛍光プローブを用いて分子を可視化する蛍光イメージング技術が近年注目されている。一方、蛍光プローブの開発はカルシウムなど一部の分子に限られており、多くの分子はイメージングすることができないため、蛍光プローブ開発が望まれている。そこで本研究では観測対象分子に結合するタンパク質と蛍光色素の複合体からなるハイブリッド型蛍光プローブをハイスループットに作製する系を構築し、さまざまな生体分子に対する蛍光プローブを迅速・簡便に作製する技術を開発した。この技術開発により、グルコース、アラビノース、グルタミン酸、ATPに対する蛍光プローブの開発を約2週間で完了した。また、作製したグルタミン酸プローブを用いて、神経細胞から放出されるグルタミン酸を単一シナプスレベルという高解像度で可視化することに成功した。さらに蛍光色の異なるグルタミン酸プローブとATPプローブを同時に用いると、アストロサイトからメカニカル刺激によって放出されるグルタミン酸とATPの同時イメージングが可能であった。以上の結果は本技術が多くの生体分子の蛍光プローブ開発に有用であること、さらには開発したハイブリッド型蛍光プローブが実際の生細胞イメージングで高いポテンシャルを有している事を示す。

## P50 グルタミン酸トランスポーター EAAT2 機能調節機構の解析ツールとしてのエピトープ標識 EAAT2 の開発

○高橋 華奈子、入江 智彦、関野 祐子、佐藤 薫  
国衛研・薬理

グリア型グルタミン酸 (L-Glu) トランスポーター EAAT2 は前脳においてシナプス間隙に放出された L-Glu の取り込みにより、効率的なシナプス伝達とその終了を担っている。EAAT2 の機能調節は、L-Glu 取り込み共役電気化学勾配の調節、細胞膜への輸送を介して行われている。従って、これらの検討を同時に行えるアフリカツメガエル卵母細胞を用いた EAAT2 強制発現系は、EAAT2 機能調節機構解明に強力なツールとなり得る。しかし、卵母細胞成分による抗-EAAT2 抗体の活性阻害が膜への輸送の検討を困難にしていた。そこで、エピトープ標識 EAAT2 コンストラクト、EAAT2-V5 と EAAT2-HA を開発した。これらを強制発現させた卵母細胞からは L-Glu トランスポーター電流の記録、さらに抗-V5 抗体による EAAT2 の定量的発現解析による細胞膜への輸送の確認が可能であった。EAAT2-V5 と EAAT2-HA 電流は、EAAT2 選択的阻害薬である dihydrokainic acid により有意に抑制された。また、phorbol-12-myristate-13-acetate 投与により、EAAT2-V5 電流値は有意に減弱し、この時、EAAT2-V5 発現量の膜画分における減少と細胞質画分における増加を確認した。エピトープ標識 EAAT2 を強制発現させた卵母細胞により EAAT2 機能調節機構の詳細な解明が可能となった。

P51

## タモキシフェンを基盤とした 新規グルタミン酸トランスポーター阻害剤の開発

- 佐藤 薫<sup>1</sup>、栗脇 淳一<sup>1</sup>、高橋 華奈子<sup>1</sup>、齊藤 善彦<sup>2</sup>、岡 淳一郎<sup>2</sup>、尾谷 祐子<sup>3</sup>、謝 宇<sup>3</sup>、  
中澤 憲一<sup>1</sup>、関野 祐子<sup>1</sup>、大和田 智彦<sup>3</sup>  
国衛研・薬理<sup>1</sup>、東京理科大・薬<sup>2</sup>、東京大・薬<sup>3</sup>

我々は最近、タモキシフェンがグルタミン酸トランスポーター活性を抑制することを見いだしている。グルタミン酸トランスポーター抑制作用とタモキシフェンが持つエストロゲン受容体を介した作用とを分離するため、我々はタモキシフェン類似構造を持つ誘導体を複数合成した。その中でグルタミン酸トランスポーター活性を顕著に抑制する化合物 1 (YAK01)、3 (YAK037) を見いだした。1 はその作用にエストロゲン受容体、MAPK/PI3K 経路が関与していることがわかった。しかし、YAK01 のエストロゲン受容体への親和性は  $17\beta$  エストラジオールに比べ非常に低かった。一方、3 はその作用にエストロゲン受容体の関与はなく、PI3K 経路のみが関与していた。さらに、エストロゲン受容体への親和性が全くないことも確認した。化合物 3 は脳内移行性が高いグルタミン酸トランスポーター阻害剤の新しいプラットフォームとなる可能性がある。

P52

## バルプロ酸によるオリゴデンドロサイト前駆細胞系 CG4-16 細胞に対する老化誘導作用

- 長井 薫、丸橋 拓人  
山梨大院・医・環境遺伝

抗てんかん薬として用いられるバルプロ酸 (VPA) は、エピジェネティクス遺伝子発現調節に関わるヒストン脱アセチル化酵素 (Hdac) 阻害剤としての作用も知られている。VPA の胎生期における曝露が自閉症の原因となり得ること、また、自閉症では白質の成長パターンに異常が見られることが報告されている。これらのことから、VPA がオリゴデンドロサイト前駆細胞の増殖、分化に影響を与える可能性について検討を行った。オリゴデンドロサイト前駆細胞モデルとして CG4-16 細胞を用い、VPA の作用を検討したところ、1mM VPA 処理により処理時間依存的に増殖能が低下することを見出した。VPA による増殖能の低下の原因について検討を行ったところ、VPA 3 日以上処理において老化関連  $\beta$ -ガラクトシダーゼの活性化細胞数の有意な増加が見られた。このことから、増殖能低下の原因は細胞老化によることが示唆された。VPA 処理による細胞形態への影響を検討したところ、6 日目までは老化様形態を示したが、9 日以降では多数の突起を有する分化オリゴデンドロサイト様の形態を示した。以上のことから、VPA 曝露はオリゴデンドロサイト前駆細胞の老化および分化異常を引き起こすことで、白質発達異常の原因となる可能性が示唆された。

○ 斎藤太郎、石田愛美、浅田明子、久永眞市  
首都大・理工・生命科学

Cdk5 は神経細胞で高い活性を示すプロテインキナーゼであるが、我々は Cdk5 が神経細胞の興奮時の閾値を制御している可能性をこれまでに見出している。神経細胞の活動状態は精神状態を反映し、精神疾患では神経活動が極端に変化していると考えられている。しかし、Cdk5 活性と精神疾患との関係は殆ど調べられていない。本研究では、躁病等の気分障害の治療薬として広く用いられているバルプロ酸 (VPA) を用いて、Cdk5 と精神疾患の関係について検討した。

マウス胎児脳の初代培養神経細胞を 1~20 mM の VPA で処理したところ、Cdk5 活性化サブユニット p35 の発現量の減少と共に Cdk5 活性が減少した。p35 mRNA 量を定量 RT-PCR で調べたところ、VPA 処理により約 25% 減少していることが分かった。VPA は DNA のヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) の阻害剤としても知られているが、HDAC 阻害剤であるトリコスタチンでも p35 の減少が見られたことから、VPA は HDAC 阻害効果によって p35 の転写を抑制していると考えられた。さらに、*in vivo* における VPA の効果を調べるため、VPA をマウスに慢性投与したところ、大脳における p35 の量は減少し、不安行動も誘導された。

○ 衣斐 大祐<sup>1,2</sup>、永井 拓<sup>1</sup>、鍋島 俊隆<sup>2</sup>、山田 清文<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 名古屋大院・医・医療薬学・病院薬剤部、<sup>2</sup> 名城大院・薬・地域医療薬局学

発達期ウイルス感染は神経発達障害の発症リスクを高めることが知られている。これまでに我々は、擬似ウイルス感染誘発物質 polyI:C を処置した新生仔マウスの脳機能障害において、アストログリア細胞に発現するインターフェロン誘導性タンパク IFITM3 がその発症に関わっていることを見出した。本研究では polyI:C 誘発性脳機能障害における IFITM3 の役割について培養細胞を用いて検討した。PolyI:C により誘発されるアストログリア細胞の免疫応答が神経発達におよぼす影響を調べるために、polyI:C 処置アストログリア細胞の条件培地 (polyI:C-ACM) を神経細胞に処置した。PolyI:C-ACM を神経細胞に処置すると神経突起伸長およびスパイン形成が抑制された。一方、これら神経発達異常は Ifitm3-KO マウス由来 polyI:C-ACM を用いた場合では認められなかった。IFITM3 タンパク発現は早期エンドソームにおいて高く認められたため、IFITM3 がエンドサイトーシスに与える影響を蛍光標識上皮成長因子 (EGF) の取込み量から評価したところ、IFITM3 過剰発現 COS7 細胞はコントロールと比較して有意に EGF の取り込みを抑制した。以上より、新生仔期 polyI:C 処置によって誘発される神経発達障害には、IFITM3 によるエンドサイトーシス低下、さらにそれに伴う神経細胞 - アストログリア細胞相互作用異常が関与していると考えられる。

P55

## 幼弱期化学物質暴露による情緒社会性への影響の予測

○ 片山敦子<sup>1</sup>、守口徹<sup>2</sup>、関野祐子<sup>1</sup>、佐藤薫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>国衛研・薬理、<sup>2</sup>麻布大・食品科学

胎児期から新生期での化学物質への暴露が成長後の情緒社会性に与える影響が懸念されている。本研究はこのような情緒社会性への影響予測に役立つマーカー機能タンパク質遺伝子の探索を目的とする。胎児期あるいは新生期のラットをバルプロ酸や鉛、エタノール、ニコチン、セボフルランなど幼弱期での暴露が成長後の情緒社会性に影響を及ぼすことが報告されている化学物質に暴露し、成長後の扁桃体における遺伝子発現変化の網羅的解析を行った。すべての被験化学物質に共通して同じ方向に増減する遺伝子はほとんど存在せず、情緒社会性に関する特定のパスウェイを同定することは困難であることが明らかとなった。そこで、各暴露実験における対照群の動物処理法が『情緒社会性に影響がない』という事象が共通であることに着目し、すべての対照群を一群としてまとめて全サンプルについて主成分分析を行ったところ、対照群と各暴露群とを分離可能な遺伝子群を得た。現在、これらの遺伝子群を用いた情緒社会性に対する影響予測性の向上をめざし、データのさらなる多軸化を進めている。

## P56 胎内期環境で惹起される疾患発症素因とエピジェネティクス変化

○ 田原 佑里子、平澤 孝枝、久保田 健夫  
山梨大院・医・環境遺伝医学

【背景】精神疾患や生活習慣病をはじめとした成人後の疾病の素因は発達の初期やその後の生育環境に対応して発症をすることが示唆されている。そのメカニズムとして胎生期や生後のエピジェネティクス変化が挙げられているが、その具体的な動態や発現調節のメカニズムについては不明な点が多い。

【目的】本研究では、母親の精神ストレス、すなわち胎内環境と成熟後のストレス耐性や生活習慣病等、成人病の素因との相関性を調べた。

【結果】コントロール群とストレス群を比較すると、脳における GR の発現量では、生後 1 日目では差が見られないが 37 日目になるとストレス群の発現低下が確認された。肝臓における PPAR $\alpha$  においても、同様の結果が得られた。しかし、PPAR $\gamma$  では生後 1 日目の段階ですでにストレス群の発現低下が認められた。したがって、胎内環境が変化する事によって、体質や脳機能に影響を及ぼしている可能性が示唆された。

## P57 妊娠期膵β細胞でのセロトニンによるインスリン分泌亢進機構

○今泉 美佳, 青柳 共太, 永松 信哉  
杏林大学・医学部・生化学

妊娠期母体はインスリン (insulin) 抵抗性を示し、これを代償するために膵ランゲルハンス氏島(ラ氏島)内β細胞からの insulin 分泌が増加する。この増加にはβ細胞の増殖とβ細胞からの insulin 分泌亢進が反映しているが、insulin 分泌亢進のメカニズムは不明であり、妊娠糖尿病の病因究明のためにも重要な研究課題である。最近、妊娠期β細胞においてセロトニン (5-HT) が急激に合成され、分泌されることが報告された。この 5-HT の合成、分泌増加が妊娠期 insulin 分泌亢進を調節しているのではないかと考え、妊娠期β細胞での insulin 開口放出に及ぼす 5-HT の調節機構を 5-HT 受容体欠損マウスを用いて検討した。その結果、妊娠マウスβ細胞ではイオンチャネル型 5-HT 受容体である Htr3a が高発現しており、自己分泌/傍分泌された 5-HT による Htr3a シグナルが細胞膜電位を更に脱分極方向にシフトさせ、電位依存性  $Ca^{2+}$  チャネルの活性化亢進を起こし、グルコース刺激下では細胞内  $Ca^{2+}$  上昇のグルコース感受性を増大させることがわかった。特にこの 5-HT の作用は、insulin 分泌応答の低いβ細胞のグルコース感受性の増大に効果的に働いており、膵ラ氏島当たりでの insulin 開口放出頻度の高いβ細胞の割合を増加させ、結果として妊娠期では膵ラ氏島からの insulin 分泌が著しく増大していることが解った。

## P58 リサイクリングエンドソーム輸送における LMTK1 のキナーゼ活性の役割

○小倉 拓也<sup>1</sup>、高野 哲也<sup>1</sup>、友村 美根子<sup>2</sup>、斎藤 太郎<sup>1</sup>、浅田 明子<sup>1</sup>、福田 光則<sup>3</sup>、久永 眞市<sup>1</sup>  
<sup>1</sup> 首都大・理工・生命科学、<sup>2</sup> 明海大・歯・薬、<sup>3</sup> 東北大・生命科学・生命機能

LMTK1/AATYK1 は、神経細胞で高発現する Ser/Thr キナーゼである。最近、私たちは、LMTK1 は Rab11 の活性を制御することで神経細胞の軸索伸長を調節することを明らかにした (Takano et al., 2012)。しかも、この働きは Cdk5 によるリン酸化で制御されていた。しかし、LMTK1 のキナーゼ活性の役割は判っていない。本研究ではリサイクリングエンドソーム輸送における LMTK1 のキナーゼ活性の役割を解明することを目的とした。LMTK1 キナーゼ活性欠損型 (kn) として N 末側キナーゼ領域に存在する Asp206 の Val 変異体を用いた。CHO-K1 細胞に発現させた LMTK1 野生型 (wt) は中心体近傍のリサイクリングエンドソームに局在するのに対し、LMTK1-kn は細胞質全体に分散していた。また、LMTK1-kn は、Rab ファミリータンパクやトランスフェリン受容体の局在変化も引き起こした。トランスフェリンの輸送を観察したところ、LMTK1-wt を発現した細胞では中心体近傍に集まるのに対して、LMTK1-kn では核近傍をバイパスして移動していた。現在、LMTK1-kn の細胞骨格への影響とともに、BACE1 の局在や Aβ の産生について検討している。その結果についても報告したいと考えている。

## P59 表皮角化細胞の ATP 開口放出現象における VNUT の関与

○井上 かおり<sup>1,2</sup>、柴田 圭輔<sup>2</sup>、藤下 加代子<sup>2</sup>、井村 誉史雄<sup>2</sup>、小松 龍平<sup>2</sup>、  
森山 芳則<sup>3</sup>、小泉 修一<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>資生堂リサーチセンター、<sup>2</sup>山梨大院・医・薬理、

<sup>3</sup>岡山大院・医歯薬・薬学生体膜生化学

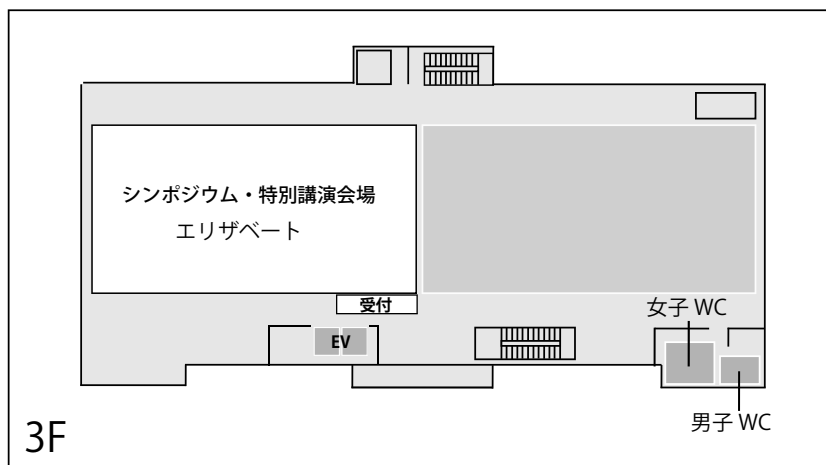
皮膚は身体の最も外層に位置し、様々な外的な刺激から体内を守っている。表皮角化細胞は、化学物質、紫外線等により即時に細胞外に ATP を放出し周辺細胞に情報を伝達する。様々な細胞において ATP 放出のメカニズムが報告されているが、表皮細胞においては未だ解明されていない。今回我々は ATP 放出のメカニズムを明らかにするため、quinacrine 陽性シグナルの消失を指標にした間接法、並びに luciferin-luciferase 法による直説法を指標とし表皮角化細胞の ATP 放出能を検出した。Ionomycin 刺激により細胞から Ca<sup>2+</sup> 依存的な ATP 放出および quinacrine 陽性小胞の開口放出様現象が観察され、開口放出機構の存在が示唆された。さらにヒト表皮および細胞において VNUT 陽性シグナルが観察され、quinacrine 陽性小胞と共存が認められた。これより表皮角化細胞からの ATP 放出経路のひとつとして、VNUT を介した ATP 開口放出による経路の存在が明らかとなった。



# 会場案内

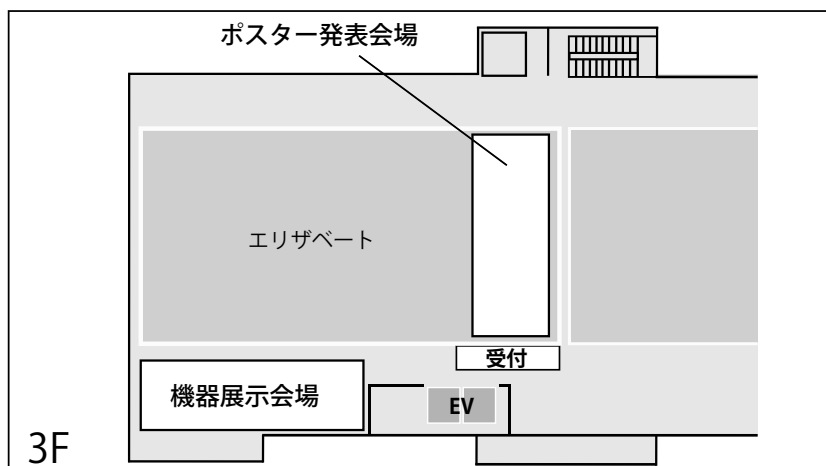
## シンポジウム・特別講演会場

ベルクラシック甲府3階 エリザベート



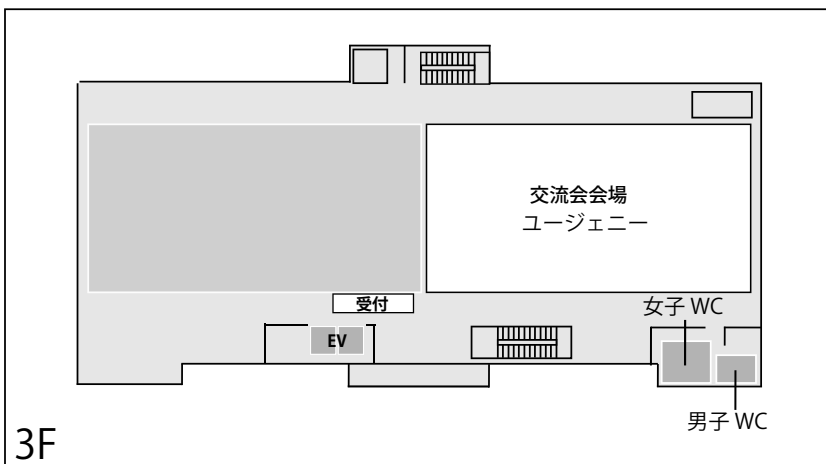
## ポスター発表・機器展示会場

ベルクラシック甲府3階 エリザベート・エリザベート正面フロア



## 交流会会場

ベルクラシック甲府3階 ユージェニー



# 交通案内



## 会場へのアクセス

### ■ 電車

- ・ JR 甲府駅北口より徒歩 3 分

### ■ 自動車

- ・ 中央道 甲府昭和インターより 20 分
- ・ 中央道 甲府南インターより 20 分

\* 会場の駐車場は数に限りがございますので公共交通機関のご利用をお勧めします。

## 特急電車時刻表

### 松本方面

8:29 松本行 スーパーあずさ 1 号
9:08 南小谷行 あずさ 3 号
9:29 松本行 スーパーあずさ 5 号
10:16 松本行 あずさ 7 号
10:39 松本行 スーパーあずさ 9 号
11:29 松本行 スーパーあずさ 11 号
12:32 松本行 あずさ 13 号
13:29 松本行 スーパーあずさ 15 号
14:31 松本行 あずさ 17 号
15:24 松本行 スーパーあずさ 19 号
16:32 松本行 あずさ 21 号
17:28 松本行 スーパーあずさ 23 号
18:34 松本行 あずさ 25 号
19:15 松本行 あずさ 27 号
19:36 松本行 スーパーあずさ 29 号
20:12 竜王行 かいじ 117 号
20:36 松本行 あずさ 31 号
21:13 竜王行 かいじ 119 号
21:31 松本行 スーパーあずさ 33 号
22:40 松本行 あずさ 35 号

### 東京方面

7:08 新宿行 かいじ 102 号	16:32 新宿行 あずさ 24 号
7:24 東京行 あずさ 2 号	17:02 新宿行 あずさ 26 号
7:56 新宿行 スーパーあずさ 4 号	17:27 新宿行 かいじ 120 号
8:12 東京行 かいじ 104 号	18:05 新宿行 スーパーあずさ 28 号
9:09 新宿行 スーパーあずさ 6 号	18:33 千葉行 あずさ 30 号
9:29 新宿行 かいじ 106 号	18:56 新宿行 かいじ 122 号
10:03 新宿行 あずさ 8 号	19:42 新宿行 スーパーあずさ 32 号
10:31 新宿行 あずさ 10 号	20:02 新宿行 かいじ 124 号
11:06 新宿行 あずさ 12 号	20:30 新宿行 あずさ 34 号
11:29 新宿行 かいじ 108 号	21:09 新宿行 スーパーあずさ 36 号
12:11 新宿行 スーパーあずさ 14 号	
12:29 新宿行 かいじ 110 号	
13:12 新宿行 あずさ 16 号	
13:29 新宿行 かいじ 112 号	
14:10 新宿行 スーパーあずさ 18 号	
14:29 新宿行 かいじ 114 号	
15:03 新宿行 あずさ 20 号	
15:27 新宿行 かいじ 116 号	
15:55 新宿行 スーパーあずさ 22 号	
16:10 新宿行 かいじ 118 号	

## 謝 辞

赤門前歯科医院  
旭化成ファーマ株式会社  
アステラス製薬株式会社  
アストラゼネカ株式会社  
小川香料株式会社  
オリンパス株式会社  
科研製薬株式会社  
株式会社 エイコム  
株式会社 三機堂  
株式会社 サンシントレーディング  
株式会社 資生堂  
株式会社 シュガーレディ化粧品  
株式会社 スクラム  
株式会社 TES ホールディングス  
株式会社 ツムラ  
株式会社 フィジオテック  
株式会社 ふる里食効研究所  
株式会社 DNA チップ研究所  
キューサイ株式会社  
グラクソ・スミスクライン株式会社  
大正富山医薬品株式会社  
第一三共株式会社

大日本住友製薬株式会社  
タカラバイオ株式会社  
武田薬品工業株式会社  
田辺三菱製薬株式会社  
中外製薬株式会社  
帝人ファーマ株式会社  
トキワ科学器械株式会社  
日本ジェネティクス株式会社  
日本新薬株式会社  
バイオリサーチセンター株式会社  
ハウス食品株式会社  
パナソニックヘルスケア株式会社  
ファイザー株式会社  
ファーマコセル株式会社  
不二製油株式会社  
豊前医化株式会社  
マッシュ・テック株式会社  
ムサシノ製薬株式会社  
有限会社 マイケア  
有限会社 毎日元気  
ユーシービー・ジャパン株式会社  
MSD 株式会社

本シンポジウムの趣旨にご賛同頂き協賛を賜りました事に心より御礼申し上げます。

第14回応用薬理シンポジウム年会  
会長 小泉 修一



## 応用薬理シンポジウム一覧

回	開催日	会長・テーマ	開催地
第1回	平成11年10月	亀山 勉 (名城大学名誉教授) 脳機能障害治療薬の開発研究の新たな展開	名古屋
第2回	平成12年12月	高柳一成 (東邦大学名誉教授) 心臓・血管系薬物の開発のストラテジー	東京
第3回	平成13年7月	佐藤 進 (東北薬科大学客員教授) 生体機能の解明から創薬へ	仙台
第4回	平成14年8月	内田幸広 (明治薬科大学教授) 脳血管系治療薬創出の新たな基盤— 隔たれた神経系とのストローク	東京
第5回	平成15年8月	吉田裕昭 (岡山大学名誉教授) 高齢者の疾患と治療—創薬に向けて— 口腔関連疾患と骨疾患の薬理	岡山
第6回	平成16年8月	長友孝文 (新潟薬科大学教授) ポストゲノムと創薬	新潟
第7回	平成17年8月	百瀬弥寿徳 (東邦大学教授) 薬理学から薬物治療への架け橋	幕張
第8回	平成18年9月	矢野眞吾 (千葉大学教授) 臨床から求められる治療薬の開発	千葉
第9回	平成19年9月	渡邊泰雄 (日本薬科大学教授) 健康長寿を指向した生理活性物質の応用薬理学的研究	東京
第10回	平成20年6月	三澤美和 (星薬科大学教授) 医療現場における薬理学の重責と課題	東京
第11回	平成21年9月	山田静雄 (静岡県立大学教授) 健康長寿への応用薬理学的挑戦	静岡
第12回	平成22年9月	小野寺憲治 (横浜薬科大学教授) 疾病の治療における応用薬理学の貢献を考える	横浜
第13回	平成23年9月	伊藤芳久 (日本大学教授) 健やか未来の実現に貢献する応用薬理学	船橋
第14回	平成24年9月	小泉修一 (山梨大学教授) 細胞非自律性研究による新しい薬理学	山梨

## 第 14 回応用薬理シンポジウム

---

会 長：小泉 修一（山梨大学・教授）

事務局：山梨大学医学部薬理学講座内

〒409-3898 山梨県中央市下河東 1110

TEL: 055-273-9503 FAX: 055-273-6739

E-mail: yakurisympo@yamanashi.ac.jp

Web: <http://www.ccn.yamanashi.ac.jp/~yshinozaki/pharmacometrics.html>

旭化成ファーマ

新発売

薬価基準収載

骨粗鬆症治療剤

**テリボン<sup>®</sup>** 皮下注用56.5 $\mu$ g

注射用テリバラチド酢酸塩

処方せん医薬品\*

**Teribone Inj. 56.5 $\mu$ g**

\*注意—医師等の処方せんにより使用すること

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「効能・効果に関連する使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)

旭化成ファーマ株式会社

〒101-8101 東京都千代田区神田神保町一丁目105番地  
URL <http://www.asahikasei-pharma.co.jp>

2011.11

人生は長い。だからこそ考えたいのは

# 健康寿命。

「健やかに」「いきいき」と過ごしたいものです。

元気に過ごす人生の期間を「健康寿命」といいます。

日本新薬は、一人ひとりの命のために、

健康寿命が延びる、

そんな未来のために、新しい薬を創っています。



健康未来、創ります

**日本新薬**  
NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

イビディ  
ibidi 細胞培養用  
プラスチックボトムディッシュ  
マイクロディッシュ  
**μ-Dish**

プラスチック細胞培養容器そのままの培養条件でアッセイが行えます!

一般的なガラスボトムディッシュと比べて...

- 細胞が安定に接着します
- センシティブな細胞でも形状が変化しません
- 接着剤を使用しておりません
- 同等の光学性能です (蛍光観察も可能)



初代培養ラット網膜神経節細胞のタイムラプス観察

下記のデータは、山梨大学大学院 医学工学総合研究部 薬理学教室 田口備教授、篠崎陽一講師、井村嵩史雄様、森澤陽介様、平山有里様、柴田圭輔助教、繁富英治助教、藤下加代子助教、小泉修一教授のご厚意により掲載させて頂きました。  
初代培養ラット網膜神経節細胞 (RGC) を、ibidi社プラスチックボトムディッシュ (μ-Dish) で7日間培養し、タイムラプス観察しました。

実験条件

細胞名 : 初代培養ラット網膜神経節細胞  
顕微鏡・撮影装置 : Keyence Biozero 8000  
細胞培養容器 : ibidi μ-Dish 35 mm, high (ib81156)  
培地 : Gibco DMEM (11885) 及び各種神経栄養因子 (Barres BA et al. Neuron 1988, 1, 791-803 の方法に従った)



μ-Dish 35mm, high (ib81156)

アッセイプロトコール

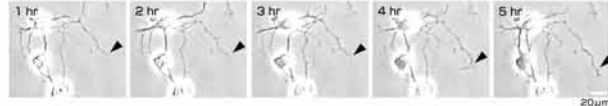
1. μ-Dish は培養前日にpoly-L-ornithine (100μg/ml) 及び laminin (5μg/ml) でコート
2.  $1 \times 10^6$  cells/ml の細胞懸濁液をμ-Dish に1.0ml で播種

結果 (位相差顕微鏡像)

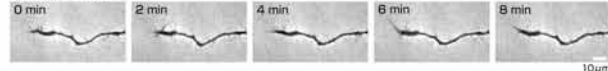
μ-Dish (培養7日目)



軸索の伸長



軸索先端の運動性



お客様のコメント

ガラスボトムディッシュでは難しかった網膜神経節細胞の培養がμ-Dish を用いる事で良好に培養できた。突起先端の微細な構造のダイナミックな変化も観察する事ができた。また、細胞接着用のibiTreat処理されたμ-Dishでは、コーティングなしでも良好に培養する事ができた。



日本ジェネティクス株式会社 <http://www.n-genetics.com>

お問い合わせ

[info@genetics-n.co.jp](mailto:info@genetics-n.co.jp)

本社 : 〒113-0033 東京都文京区本郷6-17-9 本郷網ビル3F  
西日本営業所 : 〒604-8277 京都府京都市中京区西洞院通御池下ル565番地 ラフィネ御池3F

Tel. 03 (3813) 0961 Fax. 03 (3813) 0962  
Tel. 075 (257) 5421 Fax. 075 (257) 5422

Best Answer  
in Diabetes Care

患者さん一人ひとりに最適な糖尿病治療を。

武田薬品工業株式会社






 広範囲経口抗菌製剤 処方せん医薬品<sup>※1</sup>  
**クラビット<sup>®</sup>**  
 錠 250mg・500mg 細粒 10%  
 CRAVIT<sup>®</sup> (レボフロキサシン水和物、略名:LVFX)  
※注意—医師等の処方せんにより使用すること 〈薬価基準収載〉

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等の詳細につきましては、製品添付文書をご参照ください。

製造販売元(資料請求先)  
**第一三共株式会社**  
 東京都中央区日本橋本町3-5-1  
Daiichi-Sankyo

2011年11月作成(1205)

私たちアストラゼネカは、  
 前立腺がんを克服するために、  
 あらゆる可能性を  
 追求していきます。

AstraZeneca 



LH-RHアゴニスト 徐放性 前立腺癌/閉経前乳癌治療剤

**ゾラデックス<sup>®</sup> 3.6mg デポ**

Zoladex<sup>®</sup> 3.6mg depot ゴセレリン酢酸塩デポ

創薬/処方せん医薬品<sup>※1</sup>

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること 〔薬価基準収載〕

3ヵ月持続型LH-RHアゴニスト 徐放性 前立腺癌治療剤

**ゾラデックス<sup>®</sup> LA 10.8mg デポ**

Zoladex<sup>®</sup> LA 10.8mg depot ゴセレリン酢酸塩デポ

創薬/処方せん医薬品<sup>※1</sup>

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること 〔薬価基準収載〕

前立腺癌治療剤

**カソデックス<sup>®</sup> 錠 80mg**

Casodex<sup>®</sup> Tablet ビカルタミド錠

創薬/処方せん医薬品<sup>※1</sup>

注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること 〔薬価基準収載〕

効能・効果、用法・用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては各製品の最新添付文書をご参照ください。〔資料請求先〕アストラゼネカ株式会社 大阪市北区大淀中1丁目1番88号 PCADJ201 2012年1月作成



# 2012年4月1日より投薬期間制限が解除されました。

## エディロールの特徴

- I** 骨への作用を強化した新しい活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤です。
- II** カルシウム代謝・骨代謝の両方に改善作用を発揮します。
- III** 椎体・非椎体\*1骨折の発生頻度を低下させます。(骨粗鬆症)
- IV** 骨密度低下の改善に効果を発揮します。
- V** 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象症例802例中309例(38.5%)で456件の副作用が認められました。主な副作用は、尿中カルシウム増加163件(20.3%)、血中カルシウム増加120件(15.0%\*)、血中尿酸増加(高尿酸血症を含む)15件(1.9%)及び高カルシウム血症12件(1.5%\*)等でした。(承認時)  
 なお、重大な副作用として、高カルシウム血症、急性腎不全、尿路結石があらわれることがあります。

\*1: 世界保健機関(WHO)が公表した骨折リスク評価ツールFRAX®で骨粗鬆症に伴う骨折とされている非椎体の主要3部位(大腿骨近位部、上腕骨、前腕骨)  
 \*2: 補正血清カルシウム値が10.4mg/dLを超え11.0mg/dL以下の場合を集計  
 \*3: 補正血清カルシウム値が11.0mg/dLを超える場合を高カルシウム血症として集計



### 【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳婦(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)

### 効能・効果

○骨粗鬆症

#### 【効能・効果に関連する使用上の注意】

1. 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること。
2. 男性患者における安全性及び有効性は確立していない。

### 用法・用量

通常、成人にはエルデカルシトールとして1日1回0.75μgを経口投与する。ただし、症状により適宜1日1回0.5μgに減量する。

#### 【用法・用量に関連する使用上の注意】

血清カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム血症を起こした場合には、直ちに休薬すること。休薬後は、血清カルシウム値が正常域まで回復した後に、1日1回0.5μgで投与を再開すること。なお、本剤1日1回0.5μg投与による骨折予防効果は確立していないため、漫然と投与を継続せず、患者の状態に応じ、1日1回0.75μgへの増量又は他剤による治療への変更を考慮すること。

### 使用上の注意

#### 1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 高カルシウム血症のおそれのある患者[血清カルシウム値を更に上昇させるおそれがある。]  
腎機能障害のある患者  
悪性腫瘍のある患者  
原発性副甲状腺機能亢進症の患者等
- (2) 重度の肝機能障害のある患者[安全性は確立していない。]
- (3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者[高カルシウム尿症により病態が悪化するおそれがある。]

#### 2. 重要な基本的注意

- (1) 動物実験において催奇形性作用が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。やむを得ず投与する場合には、問診及び妊娠検査により妊娠していないことを確認すること。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中は適切な避妊を行わせること。(「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照)
- (2) 本剤投与中は血清カルシウム値を定期的(3~6カ月に1回程度)に測定し、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。腎機能障害、悪性腫瘍、原発性副甲状腺機能亢進症等の高カルシウム尿症のおそれのある患者では、投与初期に頻回に血清カルシウム値を測定するなど、特に注意すること。(「重大な副作用」の項参照)

- (3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者等においては、尿中カルシウム値を定期的に測定し、高カルシウム尿症が認められた場合は休薬あるいは減量するなど、適切な処置を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)
- (4) 高カルシウム血症に関連する症状(倦怠感、いらいら感、嘔気、口渴感等)の発現が認められた場合は、血清カルシウム値を測定するなどして慎重に経過観察を行うこと。(「重大な副作用」の項参照)

#### 3. 相互作用

##### 併用注意(併用に注意すること)

ジギタリス製剤(ジゴキシン等)、カルシウム製剤(乳酸カルシウム、炭酸カルシウム等)、ビタミンD及びその誘導体(アルファカルシドール、カルシトリオール等)、PTH製剤(テリパラチド)、マグネシウムを含有する製剤(酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム等)

#### 4. 副作用

国内臨床試験における安全性評価対象症例802例中309例(38.5%)で456件の副作用が認められた。主な副作用は、尿中カルシウム増加163件(20.3%)、血中カルシウム増加120件(15.0%\*)、血中尿酸増加(高尿酸血症を含む)15件(1.9%)及び高カルシウム血症12件(1.5%\*)等であった。(承認時)

##### (1) 重大な副作用

- 1) 高カルシウム血症(1.5%\*)：血清カルシウム上昇作用による高カルシウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には直ちに休薬し、適切な処置を行うこと。また、高カルシウム血症に基づくと考えられる症状(倦怠感、いらいら感、嘔気、口渴感等)の発現に注意すること。
- 2) 急性腎不全(頻度不明)：血清カルシウム上昇を伴った急性腎不全があらわれることがあるので、血清カルシウム値及び腎機能を定期的に観察し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 3) 尿路結石(0.9%)：尿路結石があらわれることがあるので観察を十分にを行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注2) 補正血清カルシウム値が10.4mg/dLを超え11.0mg/dL以下の場合を集計

注3) 補正血清カルシウム値が11.0mg/dLを超える場合を高カルシウム血症として集計

● その他の「使用上の注意」等詳細については、添付文書をご参照ください。使用上の注意の改訂に十分ご留意ください。

骨粗鬆症治療剤(活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤)

劇薬 処方せん医薬品<sup>※1)</sup>

薬価基準収載

**エディロール**® カプセル 0.5μg / 0.75μg

EDIROL®

エルデカルシトールカプセル

注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

©中外製薬株式会社登録商標

製造販売元 (資料請求先)



中外製薬株式会社  
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュ グループ



発売 (資料請求先)

大正富山医薬品株式会社  
〒170-8635 東京都豊島区高田3-25-1

2012年4月作成

ひとつひとつの命を救いたい。

ひとりひとりの健康にもっと貢献したい。

私たち MSD は、世界 140 カ国以上で、医療用医薬品、ワクチンなど、

革新的なヘルスケア・ソリューションを提供しています。



gsk GlaxoSmithKline 生きる喜びを、もっと  
Do more, feel better, live longer

1<sup>st</sup>  
ANNIVERSARY

持続性選択H<sub>1</sub>受容体拮抗・アレルギー性疾患治療剤 薬価基準収載  
処方せん医薬品(注意—医師等の処方せんにより使用すること)

**ザイザル<sup>®</sup>錠5mg**  
**Xyzal<sup>®</sup> Tablets 5mg** レボセチリジン塩酸塩錠

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」、「用法・用量に関連する使用上の注意」等については、添付文書をご参照ください。

製造販売元(輸入)  
**グラクソ・スミスクライン株式会社**  
〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15  
グラクソ・スミスクラインの製品に関するお問い合わせ・資料請求先  
TEL: 0120-561-007(9:00~18:00/土日祝日および当社休業日を除く)  
FAX: 0120-561-047(24時間受付)

2011年12月作成



O A 機器・オフィス家具・事務用品・インテリア

## 株式会社 **三機堂**

〒400-0041 甲府市上石田4丁目11-8

TEL (055) 224-6411(代) FAX (055) 224-6412

e-mail:sankido@mx.mesh.ne.jp



Working together for a healthier world™  
より健康な世界の実現のために

みなさまに希望をお届けするために。

様々な病気に打ち勝つため、ファイザーは「新薬」の開発に世界最大級の研究開発費を投じています。

※世界企業のR&D投資額ランキング(2010年 欧州委員会まとめ)

ファイザー株式会社 [www.pfizer.co.jp](http://www.pfizer.co.jp)