

第4回白鳥常男賞は三井氏、中藤氏、鎌田氏が受賞



白鳥常男賞は平滑筋・筋電図研究会（後の日本平滑筋学会）発起人であられた、故 白鳥常男先生（奈良県立医科大学・名誉教授）の遺徳を偲び、平滑筋及びその関連領域の若手研究者の研究奨励を目的として2014年に設立されました。第4回白鳥常男賞は三井烈氏（名古屋市立大学）、中藤流以氏（川崎医科大学）、鎌田浩稔氏（北里大学）の3氏が受賞しました。受賞者に受賞研究の概要を紹介してもらいました。

ラット直腸細動脈壁細胞における同期的自発Ca²⁺上昇の特性

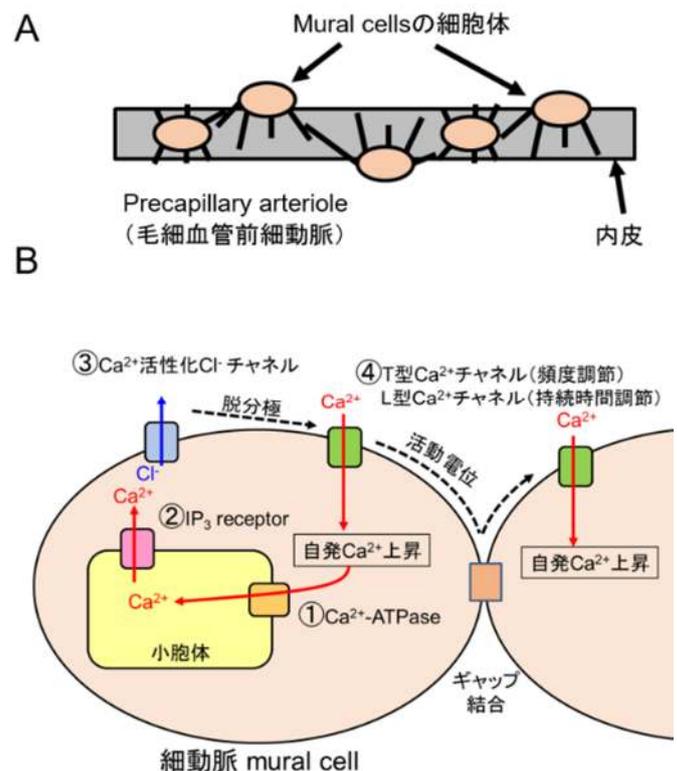
受賞論文：Mitsui R, Hashitani H. Properties of synchronous spontaneous Ca²⁺ transients in the mural cells of rat rectal arterioles. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology* 469: 1189-1202, 2017

三井 烈

名古屋市立大学医学研究科
細胞生理学分野



消化管や膀胱では内容物による壁伸展などにより血流が滞りがちであり、毛細血管前細動脈（PCA; precapillary arteriole）の自発収縮が微小循環の血流維持に寄与していると考えられる。PCAの mural cells（血管平滑筋や周皮細胞）は丸い細胞体を有し複数の突起をのぼしている（図A）。本研究では、細胞内Ca²⁺イメー



ジング法を用いて直腸 PCA mural cells の自発活動について検討した。直腸粘膜下層標本において、PCA mural cells 間で同期した周期的自発 Ca^{2+} 上昇が観察された。抑制剤を用いた検討により、以下の自発活動発生機序が示唆された (図 B)。IP₃ 受容体を介して PCA mural cell 小胞体からの自発 Ca^{2+} 放出がおこると、 Ca^{2+} 活

性化 Cl⁻チャネルが開口し Cl⁻が流出して脱分極が起こる。この脱分極がギャップ結合を介して伝わり、mural cells 間の電氣的同期性が生じる。この脱分極は、T型およびL型電位依存性 Ca^{2+} チャネルを開口させ、それぞれ自発 Ca^{2+} 上昇の頻度と持続時間の増加を促し、 Ca^{2+} 上昇の細胞間同期性を生じさせていた。

嚥下障害患者における Capsaicin の効果 —TDI (Tissue Doppler Imaging)を用いた頸部食道運動評価—

受賞論文：Nakato R, Manabe N, Shimizu S, Hanayama K, Shiotani A, Hata J, Haruma K. Effects of capsaicin on older patients with oropharyngeal dysphagia: A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Digestion* 95: 210-220, 2017

中藤 流以

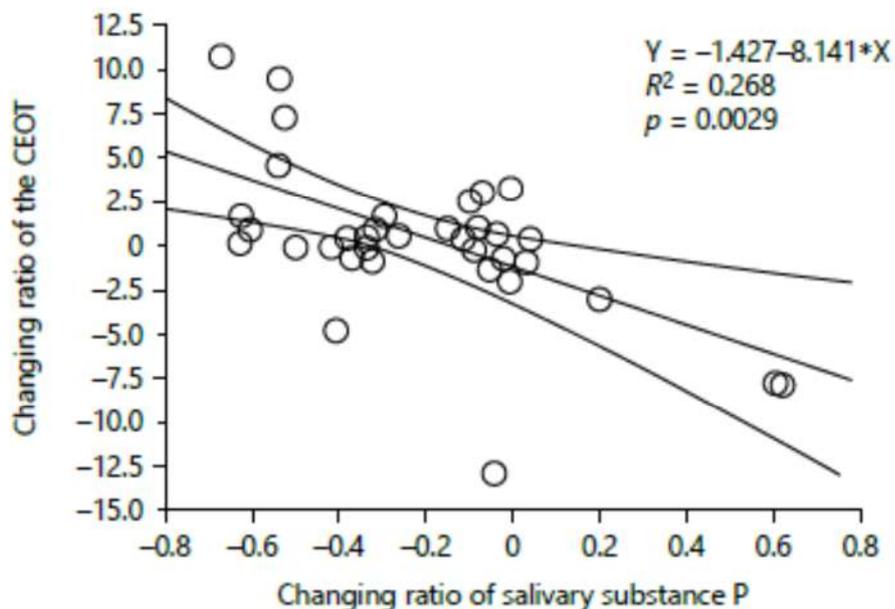
川崎医科大学 消化病態学



この度は第 60 回日本平滑筋学会において白鳥常男賞を賜り大変光栄に存じます。本研究では、高齢者の嚥下障害に対し capsaicin により嚥下知覚を改善させることで、嚥下障害も改善することを報告致しました。嚥下障害に対する capsaicin の改善効果については複数の報告がありますが、今回の検討では placebo を用いた二重盲検クロスオーバーでの検討を行いました。実薬は

capsaicin 0.75μg 含有の口腔内溶解シートを用いて行い、味や刺激感について placebo と差がないことを事前に確認致しました。結果、自覚症状は placebo 使用時よりも capsaicin 使用時で有意に改善率が高く、症状改善群では知覚伝達物質である Substance P(SP) の有意な増加を確認しました。嚥下運動は体外式超音波を用いて頸部食道開大時間を非侵襲的に評価し、改善群で頸部食道開大時間が有意に短縮することを確認しました。また、頸部食道開大時間の変化率と唾液中 SP の変化率との間には有意な負の相関があることを確認しました。以上より capsaicin 投与により嚥下知覚が改善することで頸部食道開大時間が短縮し、嚥下障害が改善すると結論し報告致しました。

今後ますます進む高齢化に伴い、嚥下障害などの機能障害への対応はより重要になると考えています。今回の受賞を励みに、更に研究を継続していきたいと考えています。この度は誠にありがとうございました。また、本研究遂行にあたってご指導賜りました眞部紀明教授、春間賢教授ならびに共著の先生方、研究ご協力頂きました皆様に心から感謝申し上げます。



KIF5A によるコラーゲン小胞輸送に伴う胸膜線維症の発症機序の解析

受賞論文：Kamata H, Tsukasaki Y, Sakai T, Ikebe R, Wang J, Jeffers A, Boren J, Owens S, Suzuki T, Higashihara M, Idell S, Tucker TA, Ikebe M. KIF5A transports collagen vesicles of myofibroblasts during pleural fibrosis. *Scientific Reports* 7(1): Article number: 4556, 2017.

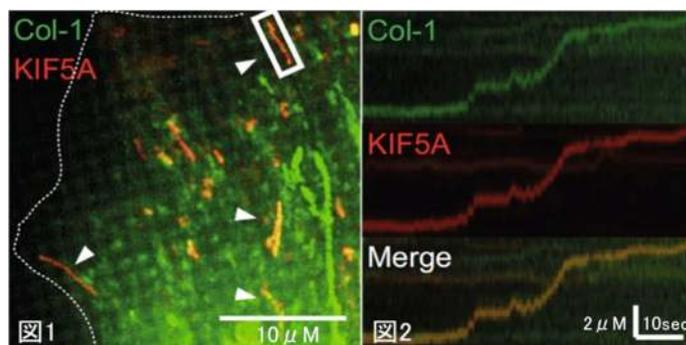
鎌田 浩稔

北里大学医学部 血液内科学

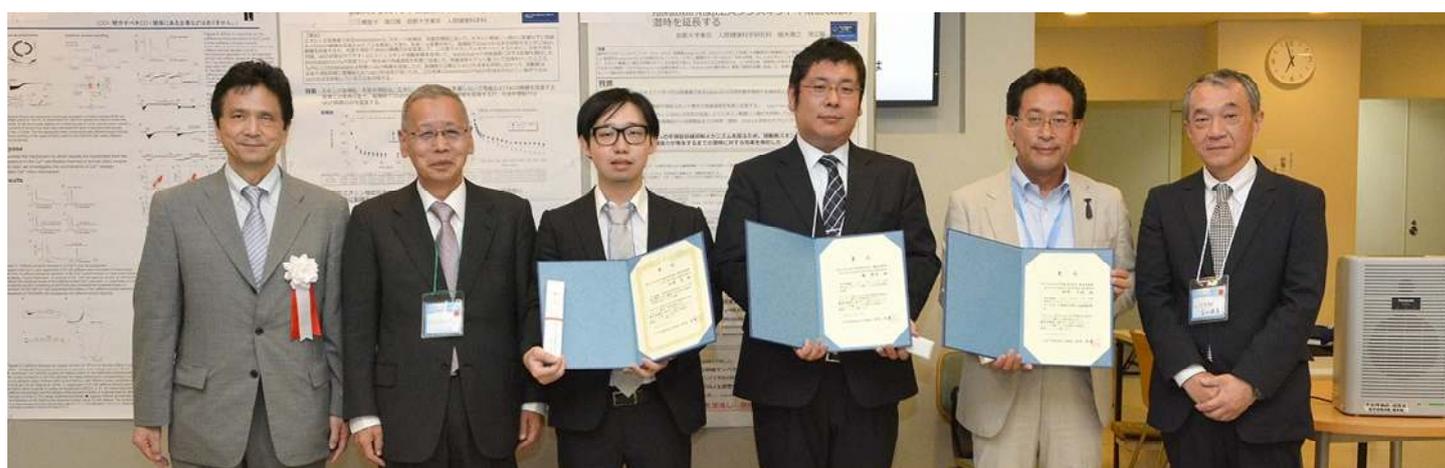


胸膜の線維化は、組織障害に伴う細胞外基質タンパク質の蓄積により引き起こされるが、過剰なコラーゲン蛋白の蓄積が原因で、胸膜肥厚による肺障害をきたす。胸膜線維化でのコラーゲン小胞の分泌と輸送に関する分子メカニズムは未だ解明されておらず、モーター蛋白であるキネシン(KIF5A)とコラーゲン(Collgen1)小胞の輸送についてヒト胸膜中皮細胞を用いて解析を行った。TGF- β 刺激による胸膜中皮細胞の中皮間葉転換(mesothelial-mesenchymal transition)に伴い、輸送蛋白である

KIF5A の発現量上昇と、コラーゲン小胞の細胞外への分泌亢進が認められ、KIF5A のノックダウンによりコラーゲン小胞の分泌抑制が認められた。また、超解像構造化顕微鏡法と近接ライゲーションアッセイ(DuoLink-PLA)を用いて KIF5A とコラーゲン小胞が微小管上で共局在している事が示された。ライブセルイメージングで、GFP 標識 KIF5A と mCherry 標識 Collagen1 の共同運動が確認され、平均速度は $0.56 \mu\text{m}/\text{sec}$ であり受動的に輸送されていることが示唆された(図1: Col-1 と KIF5A の共同運動、図2: Col-A と KIF5A のキモグラフ解析)。さらには、ブレオマイシンによる胸膜線維化モデルマウスを用い、胸膜肥厚組織での KIF5A と Collagen1 の発現亢進を確認した。以上の結果より、KIF5A がコラーゲン小胞の輸送と分泌に関わっており、胸膜線維症の原因と関連していることが示唆された。



第 60 回日本平滑筋学会総会優秀演題賞は田澤氏、梶氏、伊賀氏が受賞



昨年(2018年)東京で開催された第60回日本平滑筋学会総会では、学会の将来を担う研究者の育成・奨励を目的とし、若手研究者および学生による優れた演題に優秀演題賞を授与いたしました。総会では総勢17名の素晴らしい優秀演題賞候補講演の中から、田澤悠氏、梶典幸氏、伊賀千紘氏の3氏の講演が選ばれ、優秀演題賞が授与されました。受賞者に受賞研究の概要を紹介していただきました(次頁)。

誤嚥性肺炎患者における栄養状態及び嚥下機能の男女差

～速筋及び遅筋の違いによる考察～

田澤 悠

北里大学大学院 医療系研究科
町田市民病院 リハビリテーション科

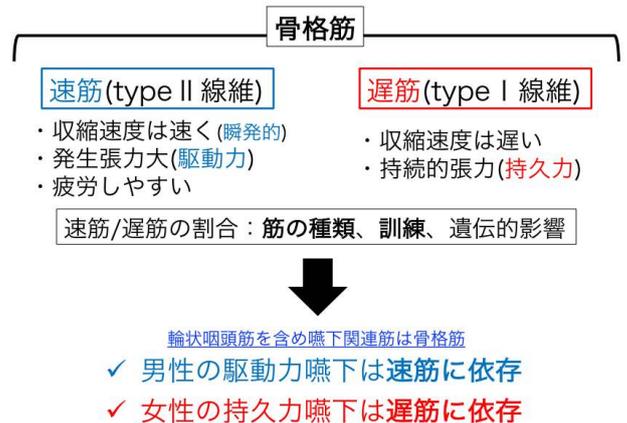
この度、第 60 回日本平滑筋学会総会において大変名誉ある賞を頂くことができました。歴史ある本学会における優秀演題賞とすることで、大変感激しております。私はほとんど臨床に席をおいているため、今回の研究を認めていただけたことで自身の新しい可能性を見出せたとも感じております。今後も精進し臨床及び研究に励んでいきたいと思っております。

私は言語聴覚士として主に誤嚥性肺炎を発症した高齢者を対する摂食・嚥下リハビリテーションを行っています。誤嚥性肺炎の発症には栄養状態の影響や男女差があり、特に男性の発症が多くなっています。しかしながら、具体的に栄養状態や嚥下機能の男女差がどのように誤嚥性肺炎の発症に関わっているのかは十分検討されていません。そこで今回、誤嚥性肺炎で入院した高齢者を対象に栄養状態及び嚥下機能の男女差を検討しました。その結果、誤嚥性肺炎を発症した男性は、女性よりも BMI が低く嚥下障害が重症でした。嚥下機能の男女差に関する先行報告では、男性は体格が大きいため嚥下の瞬発的な力が強く一回嚥下量が大きいとされます。一方、女性は体格が小さいので咀嚼時間を延長させ一回

嚥下量を少なくし、嚥下時の食道開大時間を長くすることで嚥下を補っています。このことから、男性は筋力に依存した駆動力嚥下、女性は時間に依存した持久力嚥下をしている可能性を私は考えました。また、嚥下に関連する筋は全て骨格筋であり、骨格筋は収縮速度の分類で速筋と遅筋に分かれます。速筋は瞬発的に強い力を発揮し、遅筋は持続的な力を発揮します。以上のことから、男性の駆動力嚥下は速筋に依存し、女性の持久力嚥下は遅筋に依存している可能性が考えられます。高齢者では加齢に伴い骨格筋の速筋の割合が減少していくことから、速筋に依存する駆動力嚥下を行う男性は加齢と BMI 低下に伴い嚥下機能の低下が顕著であるため誤嚥性肺炎を発症しやすいと考えられました。

本研究の発表に対し様々な貴重な御意見や御指摘を頂き、非常に勉強になりました。本研究発表に際し、羽生理事長をはじめ諸先生方に大変感謝申し上げます。

骨格筋の種類～収縮速度による分類～



ミオシンホスファターゼ阻害因子 CPI-17 欠損による消化管運動抑制

梶 典幸

東京大学 獣医薬理学教室

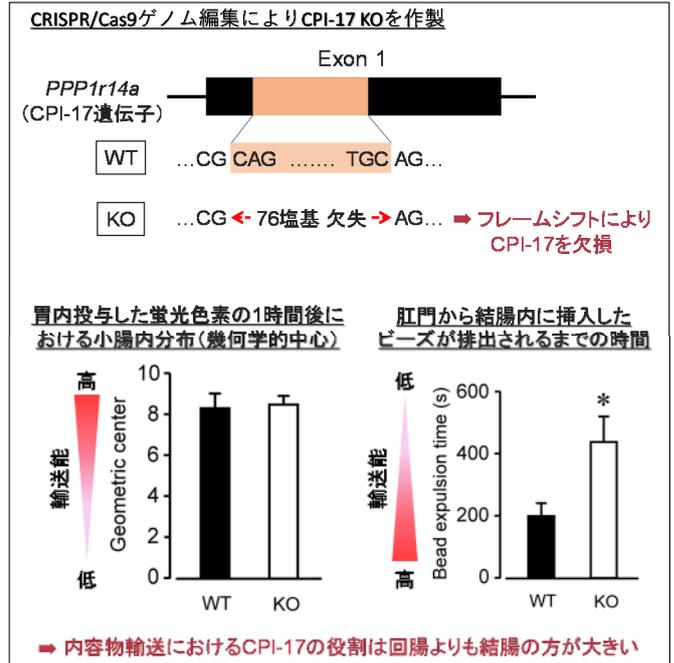
この度は第 60 回総会におきまして、優秀演題賞を頂き、大変光栄に思います。これを励みに、より良い研究が続けられるよう、一層の努力を重ねたいと思っております。

平滑筋の収縮はミオシン軽鎖キナーゼとミオシンホスファターゼの活性により制御されています。CPI-17 はミオシンホスファターゼを阻害する 17 KDa のタンパク質であり、主に平滑筋に発現

しています。消化管の平滑筋においても CPI-17 は発現しており、収縮に関与していることが明らかとなっていました。しかしながら、実際に生きた動物の中で CPI-17 がどの程度、消化管運動に寄与しているか分かっていませんでした。そこで CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて、CPI-17 を欠損するマウス (CPI-17 KO) を作出し、消化管における内容物輸送能を検討しました。意外なことに、回腸では野生型マウスと CPI-17 KO の間で輸送能に顕著な差は認められませんでした。一方、結腸では野生型マウスに比べて、CPI-17 KO で輸送能の有意な低下が認められました。マウスから摘出した回腸および結腸を用いた実験では、CPI-17 KO おいてムスカリン受容体刺激による収縮張力が両部位で野生型マウス

に比べて低下するという結果を得ていました。この結果から、やはり必ずしも *in vitro* の実験結果を *in vivo* へと外挿できる訳ではないということを実感すると共に、本マウスが CPI-17 研究において有効なツールになり得ると考えました。

現在、他の臓器における CPI-17 の重要性も同時に検討しており、臓器や部位によって CPI-17 への依存度が異なるということも分かってきました。本研究はまだ始まったばかりですが、今後も面白い結果が得られることに期待したいと思います。



ミオシンホスファターゼ阻害因子CPI-17トランスジェニックマウスを用いた膀胱平滑筋の収縮機能解析

伊賀 千紘

東京大学大学院農学生命科学研究科
獣医薬理学教室



【背景】膀胱平滑筋の収縮はミオシンのリン酸化により制御されている。ミオシンのリン酸化はミオシン軽鎖キナーゼとミオシンホスファターゼの活性バランスで調節されるが、後者は RhoA/ROK/MYPT1 経路と PKC/CPI-17 経路による二つの抑制性ホスファターゼ活性経路によって制御されている (図 1)。しかしこれら二つの経路が生理的な膀胱機能維持にどの程度寄与しているかは解明されていない。

【目的】野生型マウス (WT)、CPI-17 遺伝子欠損マウス (KO) ならびに CPI-17 の PKC によるリン酸化を受けない [T38A]CPI-17 mutant ノックインマウス (TA) を用いて膀胱平滑筋収縮能に対する影響について明らかにすることを目的とした。

【方法】膀胱平滑筋の等尺性収縮を測定し、ウエスタンブロットによるミオシン軽鎖のリン酸化を測定した。【結果】膀胱平滑筋は高濃度 K、CCh 刺激でどちらも立ち上がりの早い一過性収縮と

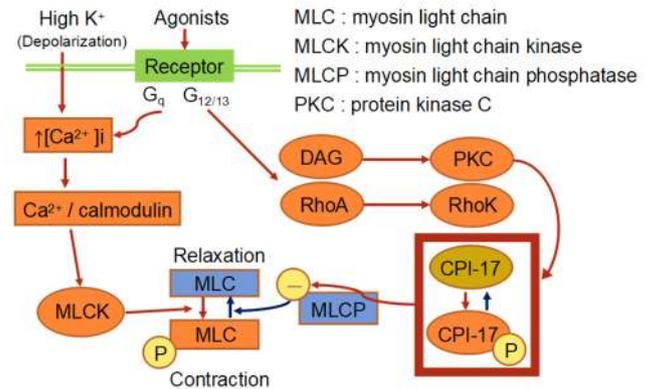


図 1 平滑筋の収縮・弛緩メカニズム

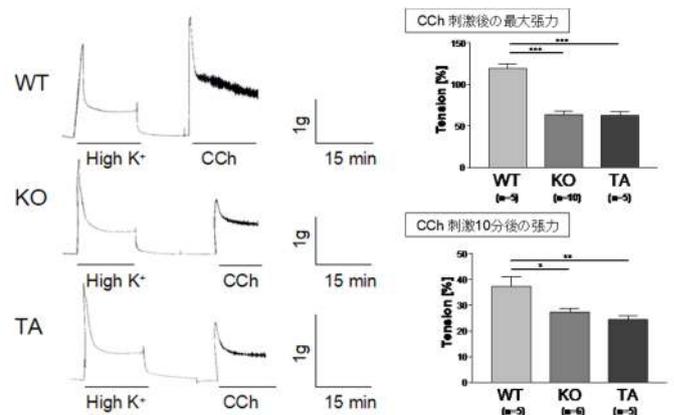


図 2 WT, KO, TA の膀胱平滑筋収縮

それに続く持続性の収縮が得られ、以後初期の一過性収縮(Peak相)と刺激後 10 分後の持続性収縮 (Tonic 相)について定量した。高濃度 K 収縮は Peak 相、Tonic 相ともに WT、KO、TA 間で差が認められなかった。CCh 収縮では Peak 相および Tonic 相のいずれの収縮力においても KO と TA においては WT よりも有意に小さく、TA と KO 間では差は認められなかった (図 2)。さらに

KO と TA における Peak 相と Tonic 相のミオシンのリン酸化量はいずれも WT に比べ小さかった。【結論】CPI-17 は膀胱平滑筋の受容体刺激収縮の Peak 相と Tonic 相のいずれにおいても収縮性を維持するために必要であることが明らかになった。また、このとき CPI-17 の 38 番目の Threonine 残基のリン酸化が必須であることが示唆された。

Journal of Smooth Muscle Research 優秀論文賞は内田氏らの論文に決定

日本平滑筋学会は機関誌 Journal of Smooth Muscle Research のさらなる発展を目的として優秀論文賞を創設しました。各巻毎に、会員が筆頭著者である掲載論文すべての中から、最も優れているものを表彰するものです。第 53 巻 (2017 年) は昨年引き続き内田勝幸氏ら (明治食機能科学研究所) の論文 が選ばれました。

受賞論文 : Masayuki Uchida, Ori Kobayashi, Kimiko Shimizu. Gastric emptying after artificial ulceration in rats: differences due to the site of the ulcer and the effects of prokinetic drugs. *Journal of Smooth Muscle Research* 53: 48-56, 2017



第 61 回 日本平滑筋学会総会 8 月に名古屋にて開催!

第 61 回日本平滑筋学会総会は本年 8 月に名古屋大学大学院医学系研究科准教授・中山晋介会長のもと名古屋大学にて開催されます。会期は 2019 年 8 月 1 日(木)から 3 日(土)の 3 日間です。演題登録、及び参加登録は総会ホームページ (URL: <http://www.jssmr61.jp>、3 月 22 日(金)に公開予定)にて受け付ける予定です。たくさんの方のご参加お待ちしております。

ご挨拶 「不老町で二回り目を考える」

会長：中山 晋介

第 61 回日本平滑筋学会総会
名古屋大学大学院医学系研究科
細胞生理学

このたび第 61 回日本平滑筋学会総会を拝命させていただくこととなり、母校名古屋大学での開催のための準備を進めています。名古屋大学では、1988 年に第 30 回総会(富田忠雄 先生、生理学)が、鶴舞キャンパス近くの名古屋市中小企業振興会館で開催され、多くの最新の話題が発表されました。それからさらに 30 年の月日が流れ、再び名古屋大学で日本平滑筋学会総会が開催される運び

となりました。今回はメインキャンパス東山・不老町の野依記念学術交流館で行う予定です。長い歴史がある本会を、節目の時に主催させていただけることを、たいへん荣誉に感じております。

昨今、健康への考えが、大きく変化しています。主要な致死感染症が克服されようとしており、日本だけでなく世界レベルで高齢化が進行しています。私たちは、ついに人生 100 年時代を迎えようとしています。人の体細胞は、テロメア長を考えると 120 歳まで分裂を続けるのが正常で、これが生物としての真の寿命と考えられます。他方、私たちの使う暦は十干と十二支で作られています。通常は 60 年で一回りとされます。十干 × 十二支の組み合わせ計算ですから、実は 60 年を二回りする 120 年が本当の単位です。このように読み解くことで、暦は実は人の寿

命を表現したものと論じられることがあります。暦ができた太古の昔に、この寿命を全うする環境が与えられたのは、王族など一握りの人々だったようですが。

人生は二回目が大切。現在の日本では、ほぼ全ての人が生物としての寿命を全うする環境が整いつつあります。超高齢化が問題のような論調もありますが、この二回りの人生は、実は生物として与えられた本来あるべき姿であり、その実現は素晴らしいものであるはずです。二回りの素晴らしさを実現する方策として、健康長寿とその健康長寿を生かす社会環境整備の重要性が指摘されています。私たちが取り扱う平滑筋は、正に健康長寿に大きく貢献するものです。則ち、栄養摂取、排泄、全身循環など、二回りの QOL に直結する臓器・組織に広く分布し、さらに少子化対策に重要な生殖器の管腔も平滑筋で構築されています。日

本平滑筋学会も、いよいよ二回目を迎えました。社会変化に則し健康長寿社会へ貢献するとともに、本学会の永く続くありかたを見出したいものです。

第61回 日本平滑筋学会総会
The 61st Annual Meeting of the Japan Society of Smooth Muscle Research

テーマ 周而復始

2019年 8月1日(木)〜3日(土)

会場 名古屋大学 野依記念学術交流館

会長 中山 晋介 (岐阜大学大学院医学系研究科 解剖生理学)

平滑筋学会若手の会の活動報告



竹谷 浩介

日本平滑筋学会若手の会会長
岡山理科大学 獣医学部

日本平滑筋学会若手の会は毎年夏にシンポジウム冬に研究発表会を開催しています。2018年8月に東京慈恵会医科大学で開催された第60回日本平滑筋学会総会においては「若手の会シンポジウム」を企画・開催いたしました。このシンポジウムは『平滑筋および関連組織に関する基礎・臨床研究』というテーマの下、基礎系3名・臨床系2名の若手の先生方にご講演いただきました。共焦点内視鏡を用いた診断法の開発や iPS 細胞由来腸管モデルの創薬への応用など挑戦的な研究が紹介され基礎系・臨床系両方の視点から様々な討論が行われました。

2019年2月23日には日本平滑筋学会「若手の会」の研究発表会を岐阜大学柳戸キャンパスにて開催しました。今回は第6回で、獣医生理学の椎名貴彦と獣医薬理学の松山勇人（岐阜大学）が幹事を務めました。入試等の業務が多忙な時期の開催でしたが、全

国から15名の方々にお集まりいただきました。今回は4題の研究発表を賜りました。内容としては、消化管平滑筋に関するものが3演題、血管平滑筋に関連するものが1演題でした（詳しい演題名は学会ホームページをご覧ください）。円卓の会議室で行ったため、参加者同士が顔をあわせながら活発に議論しました。研究発表の後、2019年夏の平滑筋学会総会（名古屋）での「若手の会」による企画内容について意見交換が行われました。



その後、場所を岐阜駅前に移して、意見交換会が開催されました。岐阜の郷土料理を肴にして地酒を楽しみながら、研究、教育、人生、子育てなどなど、若手ならではの多彩な話題で盛り上がりました。明日からの研究へのモチベーションが向上し、また、人と人との交流が深まったかと思われます。（文責：竹谷・椎名）

日本平滑筋学会へご入会を

本会は平滑筋に関わる基礎・臨床研究者が集う日本医学会所属学会です。機関誌 *Journal of Smooth Muscle Research* は“IF 相当値”が3前後で国際的にも評価されています。学術集会では優秀発表を学会賞として表彰しています。皆様のご入会をお待ち申し上げます。

(E-mail: j smr-adm@umin.ac.jp)

Journal of Smooth Muscle Research へ ご投稿をお願いします

機関誌 *Journal of Smooth Muscle Research* はオープンアクセスジャーナルで J-STAGE (<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/jsmr>) よりご覧いただけます。また、2017年より PubMed Central® (PMC) に正式収録されました。皆様からのご投稿をお待ち申し上げます。投稿料は無料です。詳しくは学会 HP よりご確認ください。

