

第 7 回白鳥常男賞は松本氏、堀田氏、平石氏が受賞

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 7 回白鳥常男賞は松本貴之氏（星薬科大学）、堀田祐志氏（名古屋市立大学）、平石敬三氏（香川大学）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。

ラット頸動脈における advanced glycation end products 誘発ノルアドレナリン収縮減弱機序の解明

受賞論文：Takayuki Matsumoto, Keisuke Takayanagi, Mihoka Kojima, Kumiko Taguchi, Tsuneo Kobayashi. Mechanisms underlying suppression of noradrenaline-induced contraction by prolonged treatment with advanced glycation end-products in organ-cultured rat carotid artery. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology* **472**(3): 355-366, 2020.

松本 貴之

星薬科大学
機能形態学研究室

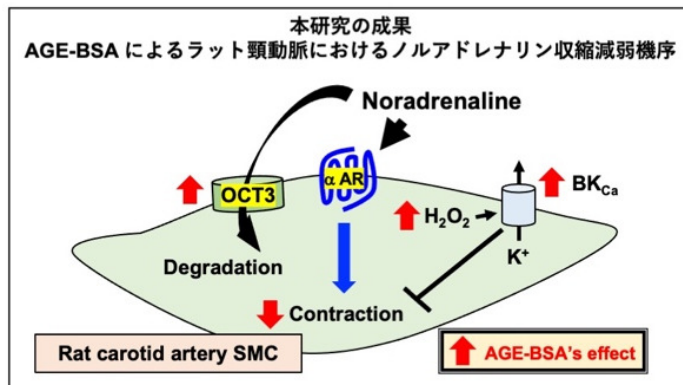


この度、第 7 回白鳥常男賞を賜り誠に光栄に存じます。本研究は、終末糖化産物（advanced glycation end products: AGEs）の血管機能へ与える影響に関して検討を行ったものです。

AGEs は、加齢や、糖尿病などの慢性疾患により生体内で増加・蓄積し、生理機能に影響することが明らかとなりつつありますが、血管収縮への影響は不明でありました。そこで、AGEs の血管機能への直接的な影響を評価するため、器官培養法を用いました。ラット頸動脈に AGE-BSA を約 1 日処置することによりノルアド

レナリン（NAd）収縮反応の減弱が認められました。様々な薬物を駆使することで、この NAd 収縮の減弱には、 H_2O_2 産生と、それによる血管平滑筋におけるカリウムチャネル（ BK_{Ca} チャネル）の活性化、ならびに、NAd を平滑筋細胞内へ取り込ませるトランスポーター（OCT3）が関与している可能性を明らかにしました。今回発見した AGEs の血管に対する直接的な影響とその機序にさらなる検討を重ねることで、今後、慢性疾患時における血管機能障害の発症・進展機序の解明とその予防・治療の礎を形成できると考えております。

本研究におきまして多大なるご支援並びにご助言を賜りました小林恒雄教授、田口久美子講師をはじめ研究室の皆様にご心より御礼申し上げます。



DPP-4 阻害剤による下部尿路機能障害治療の可能性

受賞論文：Yuji Hotta, Sena Takahashi, Misato Tokoro, Aya Naiki-Ito, Kotomi Maeda, Ryoya Kawata, Tomoya Kataoka, Yuya Ohta, Takashi Hamakawa, Satoru Takahashi, Takahiro Yasui, Kazunori Kimura. Anagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, improved bladder function and hemodynamics in rats with bilateral internal iliac artery ligation. *Neurourology and Urodynamics* 39(7):1922-1929, 2020.

堀田 祐志

名古屋市立大学大学院薬学研究科
病院薬剤学分野



この度は白鳥常男賞に選出して頂き、誠に光栄に存じます。簡単ではございますが、内容を紹介させていただきます。本論文では、膀胱虚血モデルを用いて dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害剤の一つであるアナグリプチンの下部尿路機能への効果を検討しました。虚血モデルでは排尿間隔の延長が見られましたが、アナグリプチンを慢性投与することで排尿間隔の改善が見られました(図左下)。また、興味深いことに DPP-4 の基質である GLP-1 アナログのリラグルチドでは排尿間隔の改善は見られませんでした。このことから、アナグリプチンによる改善が glucagon-like peptide-1 (GLP-1) を介さずに生じていることが示唆されました(図右下)。また、膀胱組織の血行動態を調べたところ、アナグ

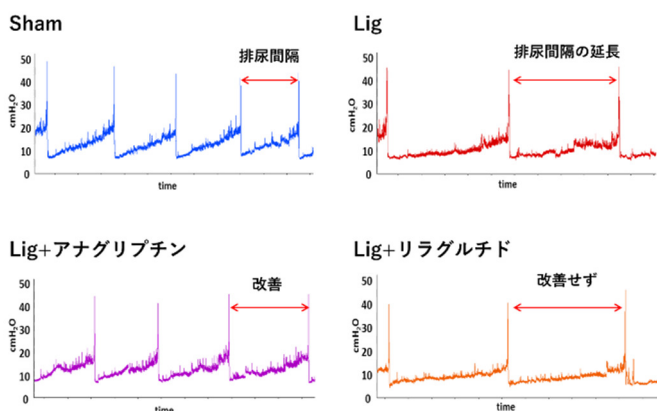


図. 虚血膀胱モデルに対するアナグリプチンの膀胱機能への効果
膀胱虚血モデル (Lig) では、排尿間隔の延長が認められた。DPP-4阻害薬アナグリプチン投与により排尿間隔は改善したが、GLP-1アナログのリラグルチドでは改善しなかった。
Neurourol Urodyn. 39(7):1922-1929, 2020.より引用改変

リプチンの慢性投与により血行動態が改善することも分かりました。しかしながら、アナグリプチンの急速静注では膀胱内血流量の変化は見られなかったことから、おそらく GLP-1 以外の基質を介して膀胱血流量、膀胱機能の改善を引き起こしているものと考えられます。

本論文は、DPP-4 阻害剤による下部尿路機能障害への治療効果を初めて見出した論文です。今後の当該分野をはじめ様々な疾患への応用も期待されます。最後に、本賞の選考された先生方、論文共著者の先生方、また推薦者の今泉祐治先生に感謝申し上げます。

エイコサペンタエン酸による肺高血圧改善効果及び作用機序の検討

受賞論文：Keizo Hiraishi, Lin Hai Kurahara, Aya Yamamura, Ying Zhang, Kohtaro Abe, Eiji Yahiro, Mikiko Aoki, Kaori Koga, Hiroyasu Yokomise, Tetsuhiko Go, Kaori Ishikawa, Zhang Bo, Hiroko Kishi, Sei Kobayashi, Narumi Aoki-Shoi, Satoh Toru, Ryuji Inoue, Katsuya Hirano. Eicosapentaenoic acid ameliorates pulmonary hypertension via inhibition of tyrosine kinase Fyn. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 148: 50-62, 2020.

平石 敬三

香川大学医学部
自律機能生理学

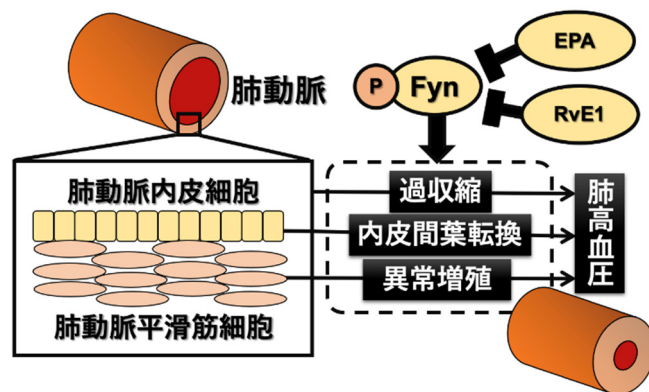


肺高血圧症 (PH) は、肺動脈において血栓形成や過収縮、リモデリングにより肺動脈圧上昇が起こり、それに伴って右心不全が起こる予後不良の難治性疾患です。PH の病態亢進を改善し、かつ安全性の高い薬として、我々は不飽和脂肪酸の一種であるエイコサペンタエン酸 (EPA) 及びその代謝産物である Resolvin E1 (RvE1) による肺高血圧の治療効果を検証しました。

5%EPA 給餌投与による肺高血圧モデルラットの治療効果が確認され、EPA の作用ターゲットとして、Src チロシンキナーゼファミリーの一つである Fyn に着目しました。EPA または RvE1 は、

肺動脈内皮細胞や肺動脈平滑筋細胞において、Fyn の活性化やその下流にある STAT3 のリン酸化を抑制しました。さらに、EPA 及び RvE1 はヒト肺動脈のアゴニスト収縮、肺動脈内皮細胞の内皮間葉転換、及び PH 患者肺動脈平滑筋細胞の増殖を抑制し、これらの効果が Fyn 活性阻害を介する可能性を見出しました。本研究から EPA または RvE1 による PH 治療の有用性が示唆されました。

この度は、香川大学の平野勝也先生、倉原琳先生、福岡大学の井上隆司先生をはじめ多くの先生方のご尽力により、2021 年度白鳥常男賞という栄誉ある賞を賜りました。本受賞を励みに、これからも平滑筋研究に邁進いたします。



Journal of Smooth Muscle Research 優秀論文賞は飯野氏ら、関谷氏らの 2 編の論文に決定

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 56 巻 (2020 年) は飯野哲氏 (福井大学) らの論文と関谷晏歌氏 (埼玉大学) らの論文の 2 編 が選ばれました。著者に受賞論文の概要を紹介していただきました。

W ミュータントマウス W^{sh} における消化管カハール介在細胞

受賞論文: Satoshi Iino, Satomi Horiguchi, Kazuhide Horiguchi, Takashi Hashimoto. Interstitial cells of Cajal in W^{sh}/W^{sh} c-kit mutant mice. *J Smooth Muscle Res* 56: 58-68, 2020

飯野 哲

福井大学医学部解剖学分野



カハール介在細胞 (interstitial cell of Cajal, ICC) は消化管筋層内にネットワークを構成して分布しペースメーカー機能や神経筋伝達能を有する間質細胞です。ICC の研究では同細胞を欠損する c-Kit 遺伝子ミュータントマウス W/W^v が頻用され、私たちは以前に W^{ic} マウスの ICC 分布の変化を報告しました (JSMR47)。今回、c-Kit 発現を欠く W^{sh} マウスについて形態学的に検索を行い、胃から結腸まで c-Kit 発現はなく、ICC マーカーである TMEM16A の免疫組織化学法によりに大多数の ICC 欠損を明ら

かにしました。残存 ICC は電子顕微鏡的に正常な構造を示しました。ICC 欠損の程度は観察した部位において W/W^v や W^{ic} と同程度でした。 W^{sh} はホモマウスとして繁殖可能であり、ICC 研究に有用であると考えています。

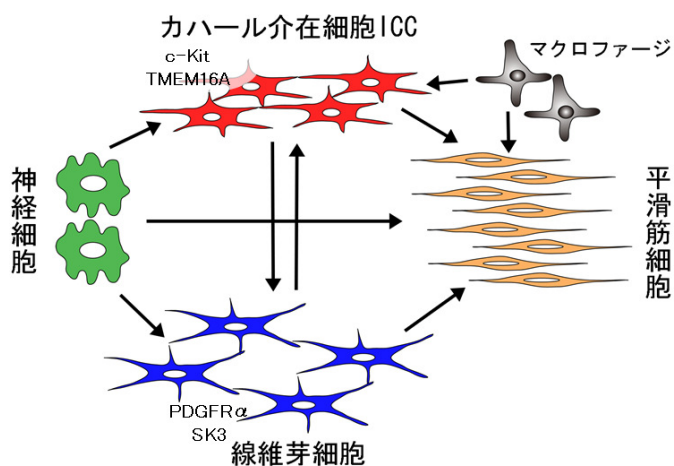


図. 消化管筋層における主要構成細胞

私たちは平滑筋組織を中心に形態学的手法を用いた研究を行っており、平滑筋学会の中では異色と思いますが、今回の受賞にお礼申し上げると共に多くの先生と共同研究などにより平滑筋研究の推進に貢献したいと考えています。

スunksの胃収縮運動に対するソマトスタチンの抑制作用について

受賞論文：Haruka Sekiya, Naho Yokota, Shota Takemi, Keiji Nakayama, Hiroki Okada, Takafumi Sakai, Ichiro Sakata. The inhibitory effect of somatostatin on gastric motility in *Suncus murinus*. *J Smooth Muscle Res* **56**: 69-81, 2020

関谷 晏歌

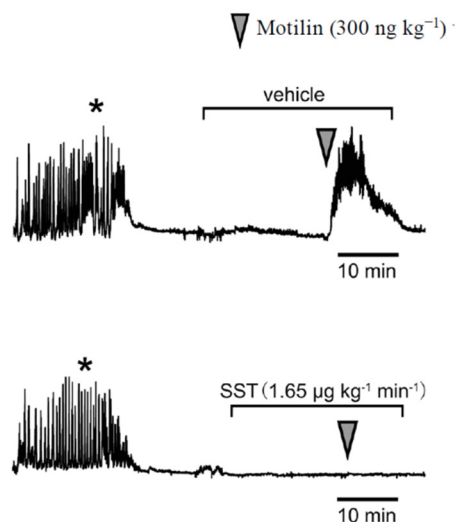
埼玉大学大学院理工学研究科



この度は 2021 年度日本平滑筋学会優秀論文賞に選出いただき誠にありがとうございます。

ヒトの空腹期胃運動は静止期 (phase I)、不規則収縮期 (phase II)、強収縮期 (phase III) の 3 相から成ります。消化管運動研究の小型モデル動物であるスunks (*S. murinus*) を用いた先行研究から、phase III 収縮にはモチリンが重要であることが明らかになっていますが、胃運動の抑制性調節機構は十分に検討されていませんでした。そこで、本研究ではヒトでモチリンの分泌及び胃収縮運動の抑制作用が報告されているソマトスタチン (SST) によるスunks胃収縮運動の抑制機構を検討しました。

スunksを用いた *in vivo* および *in vitro* の実験において、SST はモチリン誘発性強収縮を抑制しました。続いて、SST が自発性 phase III 収縮の終了に関与しているか調べるため、非選択的 SST 受容体アンタゴニストを自発性 phase III 収縮に投与しましたが、影響はありませんでした。



SSTはモチリン誘発性強収縮を抑制する。

以上より、外因性 SST は胃収縮を抑制するが、内因性 SST は自発性胃収縮に関与していない可能性が示唆されました。今後は、SST の抑制作用が病態に関与するかを評価し、ヒトの治療に応用できるよう更に発展させる必要があります。

第 63 回 日本平滑筋学会総会 演題賞は鶴留氏、中島氏、田頭氏が受賞

昨年 (2021 年) WEB 上で開催された第 63 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日本平滑筋学会演題賞を授与いたしました。総会では総勢 10 名の素晴らしい演題賞候補講演の中から、鶴留奈津子氏(鹿児島大学)、中島七海氏(名古屋市立大学)、田頭秀章氏(福岡大学)の講演が選ばれ、演題賞が授与されました。鶴留氏と中島氏のお二人に受賞研究の概要を紹介していただきました。

Fisetin による血管異常収縮予防の可能性と細胞膜上マイクロドメインの役割

鶴留 奈津子

鹿児島大学大学院連合農学研究科
生分子機能学研究室



この度は第 63 回総会におきまして、優秀演題賞を賜り大変光栄に思います。これまで目標としてきた栄誉ある賞をいただき、これを励みに研究活動を積み重ねて参りたい所存です。

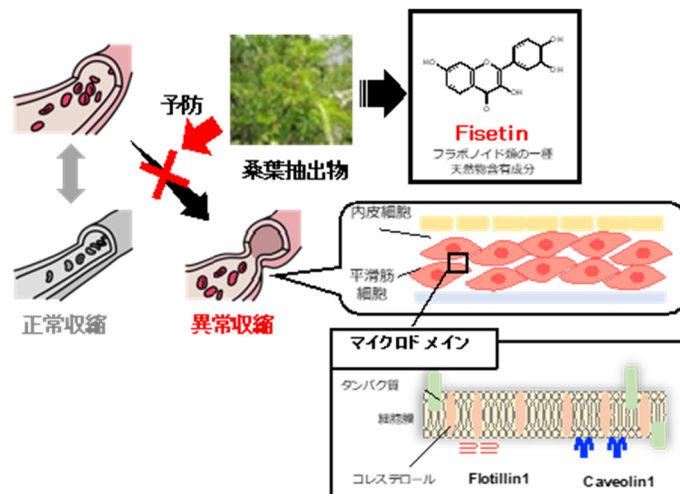
今回受賞いたしました演題では、血管異常収縮を予防可能な食品由来成分とその作用メカニズムについて発表いたしました。

血管異常収縮は、世界的な死因の多くを占めている血管病の原因の一つであることが知られています。しかし、治療法や予防

法が未だ十分でないため、毎年多くの方々が命を失っています。そこで本研究では、日常の食生活により、誰もが気軽に血管異常収縮を予防できるよう、食品由来成分の探索と、その作用メカニズムの解明に取り組みました。

数多くの天然物から桑の葉の有効性を見出し、その活性成分がフラボノイド類の Fisetin であることを同定しました。そのため、Fisetin が異常収縮をどのように予防しているのか明らかにするため、血管平滑筋細胞内外での異常収縮阻害経路を探索したところ、細胞膜上マイクロドメインに作用していることを明らかにしました。

本研究成果により、食品を活用した誰でも取り組めるような疾病予防法の開発を進めて参りたいと考えています。今後は、この賞を糧に微力ながら平滑筋学会に貢献できる研究者になれるよう精進して参ります。（掲載論文：N. Tsurudome et al., *BioFactors*, 48:56-66, 2022）



ラット大動脈平滑筋のストア作動性カルシウム流入及び増殖に対するジャンクトフィリン2の役割の解明

中島 七海

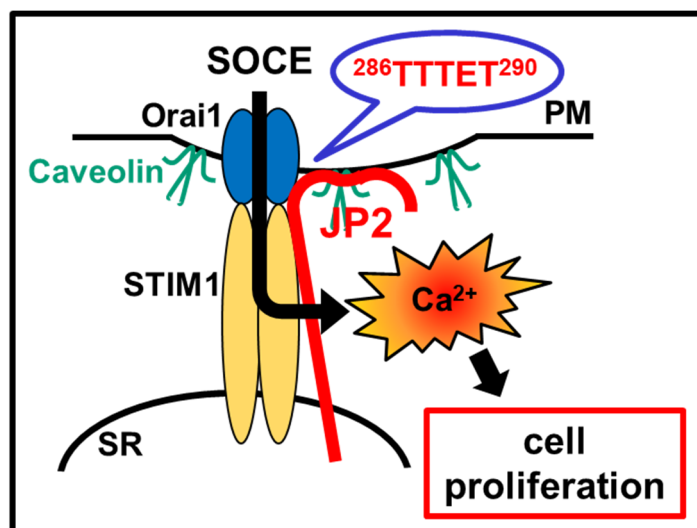
名古屋市立大学大学院薬学研究科
細胞分子薬効解析学分野



ジャンクトフィリン (JP) は細胞膜と小胞体膜を物理的に架橋することで、膜間距離を 15~20 nm に固定している 1 回膜貫通型のタンパク質です。増殖型の血管平滑筋細胞 (VSMC) において、Orai1 および STIM1 から構成される Ca^{2+} 遊離 Ca^{2+} 活性化 (CRAC) チャンネルを介したストア作動性 Ca^{2+} 流入 (SOCE) が細胞増殖や遊走に関与することが知られています。しかし、SOCE に対する JP2 の役割は不明です。本研究では、「VSMC の SOCE および増殖に対する JP2 の役割を明らかにすること」を目指しました。

増殖期にあるラット大動脈平滑筋細胞 (rASMC) と増殖を停止させた rASMC の間で JP2 の発現量を比較した結果、増殖期の rASMC で JP2 の発現量が増加していました。全反射蛍光 (TIRF) 顕微鏡を用いた一分子可視化解析の結果、細胞膜近傍における

Orai1、STIM1、JP2 の共局在が検出されました。また、JP2 のノックダウンによって共局在率や SOCE は有意に減少しました。さらに、二分子蛍光補完 (BiFC) 法によって JP2 と Orai1 の相互作用部位を同定しました。



以上より、VSMC 増殖時に JP2 の発現が上昇し、CRAC チャンネルを介した SOCE が促進されることが明らかになりました。本研究成果は、血管平滑筋における JP2 の役割を明らかにした重要な知見であり、動脈硬化や虚血性心疾患など血管リモデリングを伴う病態の新規治療薬開発に繋がることが期待されます。

第64回 日本平滑筋学会総会 7月に名古屋にて開催！

第64回日本平滑筋学会総会は本年7月に名古屋市立大学教授・神谷武会長のもと名古屋市立大学医学部にて開催されます。会期は2022年7月29日(金)～7月30日(土)の2日間です。演題登録、及び参加登録は総会ホームページ (URL: <https://jssmr64.jp/>)にて受け付けます。演題登録期間は2022年3月1日～4月26日を予定しております。たくさんの方のご参加お待ちしております。

ご挨拶

「平滑筋研究 一次世代を見据えて」

会長：神谷 武

第64回日本平滑筋学会総会
名古屋市立大学大学院医学研究科
次世代医療開発学 教授



このたび、第64回日本平滑筋学会総会を令和5年7月29日(金)、30日(土)の2日間で開催させていただくことになりました。伝統ある本学会を主催させていただくこと、大変光栄に存じます。このコロナ禍の状況、新たな変異株の出現などからまだ感染の収束は見通せませんが、現時点では現地開催を前提に準備をすすめております。

第64回総会ではテーマを「平滑筋研究 一次世代を見据えて」といたしました。全身の諸臓器に分布する平滑筋の研究は、生理機能、病態との関連、薬物開発・薬物治療の基盤構築などから構成され、基礎と臨床、さらに学部を超えたシームレスな連携に基づいた総合的学問として発展してきました。そしてその重要性は今後も変わることはありません。臨床的には消化器、循環器、呼吸器、泌尿器、小児・産婦人科分野にわたる広い領域をカバーし、また基礎研究では研究者の所属も医学部、薬学部、農学部、獣医学部、理学部等所属が多岐にわたります。このように本学会はバックグラウンドの異なる研究者が一堂に会し、平滑筋について多角的にディスカッションする学際的側面を持つユニークな学会です。そして平滑筋研究においても、先人によるたゆまぬ努力により築き上げられてきた多くの知識や成果という基盤の上に新しいツールを

積み重ね、次世代に向けての新しい世界が描かれることを期待して今回のテーマを設定いたしました。

今回の総会では優秀演題賞候補講演(YIA)や白鳥常男賞受賞講演、漢方フォーラム、若手の会シンポジウムなどは継続し、さらに基礎系、臨床系のシンポジウム等を企画しています。また一般演題はポスター発表として、多様なバックグラウンドを持つ研究者同士が直接議論し、交流を深める機会を提供したいと思っています。そのうえで得られた新たな知見から平滑筋研究の未来像を創造することができればと考えています。多くの皆様にご参加頂き、活発な議論を繰り広げて下さいますようお願い申し上げます。

第64回 日本平滑筋学会総会

The 64th Annual Meeting of the Japan Society of Smooth Muscle Research

テーマ
平滑筋研究
— 次世代への展開を見据えて —

日程
2022年 7月29日(金)・30日(土)

会場
名古屋市立大学医学部研究棟11階
(名古屋市緑区瑞穂町字川(海1番地))

会長
神谷 武
名古屋市立大学大学院医学研究科次世代医療開発学
名古屋市立大学附属臨床研究開発センター

共催・後援 | 名古屋市立大学大学院医学研究科次世代医療開発学
株式会社セントラルコンベンションサービス
〒460-0008 名古屋市中区栄3-19-28
TEL 052-269-3181 FAX 052-269-3252

平滑筋学会若手の会の活動報告



梶 典幸

日本平滑筋学会若手の会会長
麻布大学 獣医学部

日本平滑筋学会「若手の会」は平滑筋研究に関わる若手研究者の交流を促進するため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。新型コロナウイルス感染症のため、第63回日本平滑筋学会総会もオンラインでの開催を余儀なくされましたが、本年度も「若手の会シンポジウム」を無事に企画・開催することができました。このシンポジウムでは「若手が拓く多様性時代の平滑筋研究：基礎と臨床の相互ネットワーク構築を目指して」をテーマとして、臨床系3名、基礎系3名の若手研究者にご発表いただきました。WEB開催ながらも活発な議論がされ、対面開催に勝るとも劣らない内容であったと感じております。シンポジウム

をオーガナイズしていただいた竹谷浩介先生（岡山理科大学）、田中義将先生（九州大学）、ならびに、ご発表いただいたシンポジストの皆さまにこの場を借りてお礼を申し上げます。また、シンポジウム後に開催された若手の会総会では、竹谷会長の任期満了に伴い、新会長として私、梶が、副会長として田中義将先生が選出されました。総会の中では今後の活動方針について、若手の会創立にご尽力いただいた小林誠先生（山口大学）をはじめとして、たいへん多くの会員のご意見をいただきました。若手の会から日本平滑筋学会をますます盛り上げることができるよう、様々なことにチャレンジしたいと思います。昨年度の冬の研究発表会は残念ながら中止となってしまいましたが、本年度は新型コロナウイルス感染症の状況を見ながら3月上旬に対面またはWEBでの開催を予定しております。この会をきっかけに新たな気づきやコミュニケーションが生まれることを期待しております。若手の会として平滑筋研究の発展につながるような活動を今後も企画していきたいと考えております。若手の会をどうぞよろしくお願いいたします。

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。

(入会に関するお問い合わせ先 E-mail: jsmr-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) に正式収載されました。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。

