

プログラム・抄録集

第 55 回 日本平滑筋学会総会

－テーマ－

平滑筋研究におけるミクロとマクロの視点

会期：2013年8月7日(水)-8日(木)

会場：旭川市大雪クリスタルホール

会長：高井 章

国立大学法人旭川医科大学

生理学講座・自律機能分野・教授

目 次

目次	1
御挨拶	3
第55回日本平滑筋学会総会	4
会場フロア図	6
御案内	7
日程表	10
学術招待プログラム	11
特別講演抄録	27
企画シンポジウム抄録	29
ランチョンセミナー抄録	35
漢方シンポジウム抄録	37
教育セミナー抄録	41
栗山賞受賞講演抄録	44
一般講演抄録	45
優秀演題候補講演抄録	61
若手の会設立記念シンポジウム抄録	69

御挨拶

第 55 回日本生理学会総会は、おかげさまで総計 74 題もの演題抄録を登録いただき、充実したプログラムで開催の運びとなりました。皆様のご協力に心より感謝申し上げます。

さて、北海道での総会開催は今回が 2 度目で、前回は 1980 年 6 月 11 日～12 日に札幌市教育文化会館で開催された第 22 回総会(宮崎英策会長)でした。

平滑筋学会雑誌・第 16 巻(2)123-270 (1980) [1]所収の「第 22 回日本平滑筋学会総会講演抄録」によると、その総会の演題数は 70 (特別講演 2 演題, シンポジウム 5 演題, 一般口演 63 演題)。そのうちシンポと一般口演 68 演題を実験手法別に分類すると、イヌなどにおける *in vivo* 実験(留置トランスデューサによる張力の長期記録, 内圧記録, 筋電図, pH 記録など)が 33 題で最多, 摘出筋標本における張力記録, 電気生理(蔗糖隔絶法 and/or 微小電極法による細胞膜電位記録)などが 27 題でそれについています。

1980 年という年代を考えれば、それ以後に続々と導入されて現在では広く普及している, 単細胞チャネル電流記録, 細胞内 Ca^{2+} 記録や様々な分子生物学的手法などの *microscopic* な研究方法(およびそれらに関連したコンピュータによるデータ解析)が, その抄録集にまったく見られないのは当然です。相当な古めかしさを感じるのにはやむを得ないところでしょう。しかし, 随所に掲載されているアナログペンレコーダ記録をみて, 当時それを観察した研究者達が覚えたであろう新鮮な感動がよみがえって伝わってくるように感じるのには私だけでしょうか。そこには平滑筋研究においてどのように研究方法が進歩しても忘れてはならない何かがある様な気がしてなりません。

前回の北海道での総会に関するそのような個人的感想も込めて, 本総会のテーマは「平滑筋研究におけるミクロとマクロの視点」としました。今回の特別講演は, J Smooth Muscle Res の Editor の一人である Professor Michael P. Walsh (Calgary, Canada)に御願いましたが, 抄録集にご覧いただくように, まさにこのテーマにふさわしい内容でお話いただく予定です。また, 「教育セミナー1」では, 前回の北海道での総会でも発表された高木都先生に, この 30 年間の研究方法の変遷に関連した内容の御講演をお願いしました。

本総会では, シンポジウム, 教育セミナー, 一般講演など, 恒例のプログラムに加え, 「日本平滑筋学会若手の会設立記念シンポジウム」を予定しています。本学会の将来の発展に向けた新たな試みの一つとしてどうぞご期待下さい。

さて, 実は上記の 33 年前の総会での口頭発表が私にとっての平滑筋学会デビューだったこともあり, 北海道での第 2 回目の総会を旭川でお世話させていただくことをとりわけ光栄に存じているところです。例年のように, 学問的にはもちろん会員間の交流を深める機会としてもとても有意義であったと感じていただけるような学会になることを心より願っております。

第 55 回日本平滑筋学会総会会長
 国立大学法人 旭川医科大学 生理学講座
 自律機能分野 教授
 高井 章

[1] 総会 HP サイトに PDF 版をアップロードしております:
[http://jssmr.asahikawa-med.ac.jp/JJSMR16\(3\)123-270\(1980\).pdf](http://jssmr.asahikawa-med.ac.jp/JJSMR16(3)123-270(1980).pdf)

第 55 回日本平滑筋学会総会

会長：高井 章（旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野 教授）
副会長：峯 徹哉（東海大学 医学部 内科学系消化器内科学 教授）

テーマ：平滑筋研究におけるミクロとマクロの視点
Micro- and macroscopic viewpoints in smooth muscle research

会期：平成 25 年 8 月 7 日(水)～8 日(木)

会場：旭川市大雪クリスタルホール
〒070-8003 北海道旭川市神楽 3 条 7 丁目
TEL: 0166-69-2000 FAX: 0166-69-2001



受付:	一階ロビー
PC 試写デスク:	第 1 会議室
第 1 会場:	大ホール
第 2 会場:	大会議室
第 3 会場:	第 2 会議室と第 3 会議室連結(会議室 2+3)
各種委員会:	第 1～第 4 会議室
評議員会:	会議室 2+3

総会事務局：

国立大学法人 旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野 内
事務担当：佐々木恵子
〒078-8510 旭川市緑が丘東 2 の 1 の 1 の 1
電話：0166-68-2322 FAX：0166-68-2329
HP：<http://jssmr.asahikawa-med.ac.jp/>
E-mail：jssmr@asahikawa-med.ac.jp

交通案内



●旭川空港より

▷バス

空港↔ JR 旭川駅前 所要時間約 35 分

運賃 570 円

時刻表：<http://www.aapb.co.jp/furaitoinfo.html#asahikawa>

html#asahikawa

(旭川空港 HP 内のリンクです)

▷タクシー

空港↔ JR 旭川駅前またはクリスタルホール

所要時間約 20 分、運賃約 4,000 円



● JR 旭川駅前より

▷バス (所要時間約 10 分)

[乗車] 1 条通 7 丁目 ! E X C (エクス「旭川ファッションビル」) 前

[下車] 神楽 4 条 7 丁目 アリーナ前

乗り場	行先	路線番号
11 番	神楽岡方面行	14 番 43 番 45 番 ほか (道北バス)
12 番	医大病院前行	80 番 81 番 (旭川電気軌道)

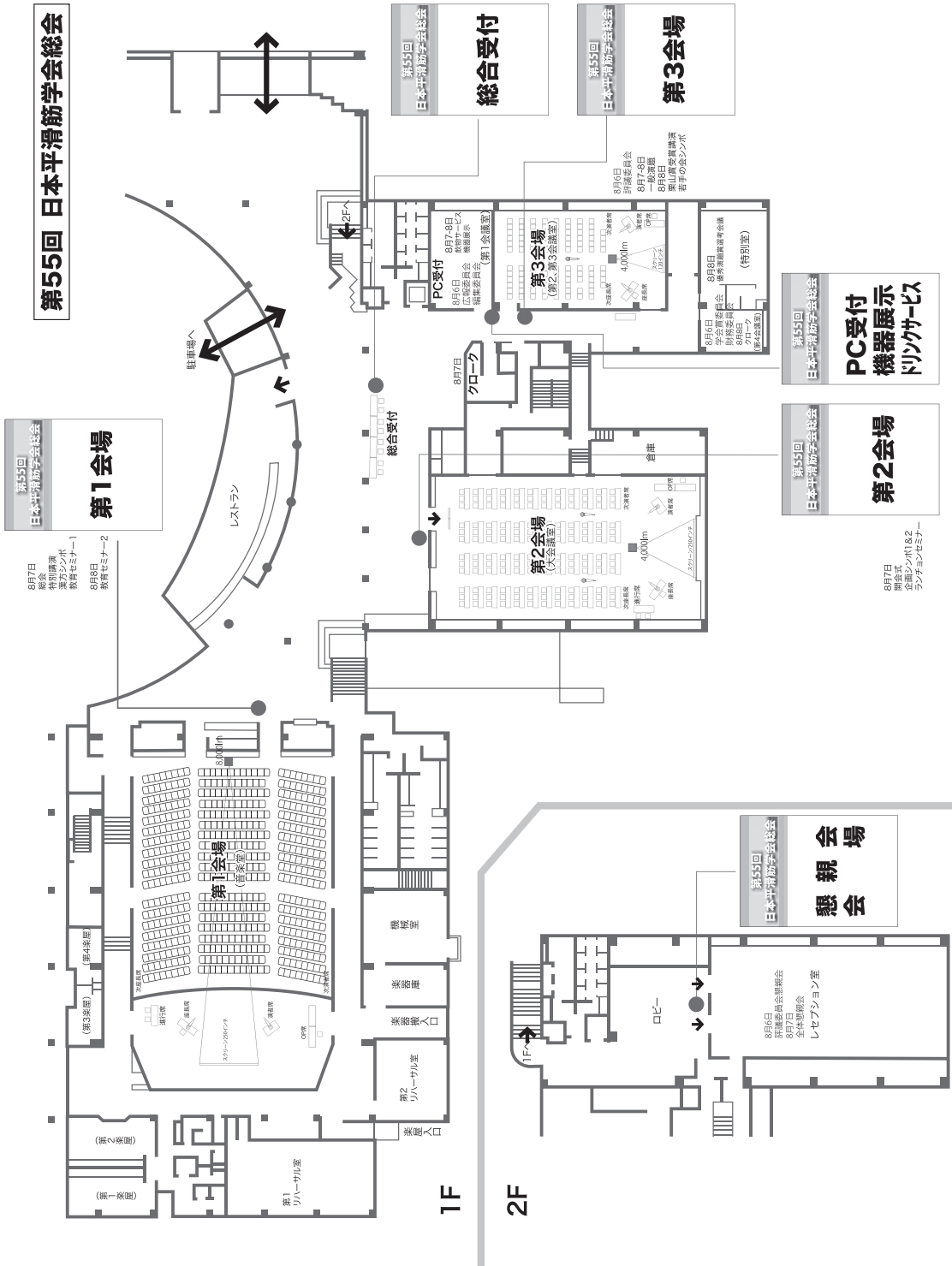
▷タクシー

JR 旭川駅南口より 約 5 分

▷徒歩

JR 旭川駅南口より氷点橋を渡り 10 - 15 分

会場フロア図 旭川市大雪クリスタルホール



御案内

I. 参加者の皆様へ

受付時間： 8月7日(水) 09:00-17:30; 8日(木) 09:00-13:30
(会場の開門は08:50です)

学会参加費： 一般 10,000 円, 臨床研修医・学生 5,000 円

懇親会費： 一般 5,000 円, 臨床研修医・学生 2,000 円
(懇親会会場：クリスタルホール2階, レセプションルーム)

- 参加費と引き換えに参加証をお受け取りの上、各自で所属・氏名をご記入下さい。期間中会場に入場するには必ず着用下さい。
- 学生の方は、当日受付に学生証をご提出下さい。証明するものがない場合、一般扱いとなりますので、あらかじめ御了承下さい。
- 学会規定により、発表者は会員に限ります。非会員の演者の方は会場で入会手続きをおとり願います。入会申込用紙は、平滑筋学会 HP からダウンロードできます。
http://www.jssmr.jp/official/pg_visitor/candidate.html
- プログラム・抄録集は当日ご持参下さい。それ以外にご入り用の方には1部2,000円で販売します。

II. 発表者の皆様へ

- 今回の学会発表はすべて口演です。
- PC (Windows)からプロジェクタ映写による発表のみとなります。35mm スライドによる発表はできませんのでご注意ください。

発表時間

種別	発表時間	討論時間	備考
シンポジウム	20 分	5 分	オーガナイザからの指示に従って下さい
教育セミナー	20 分	5 分	オーガナイザからの指示に従って下さい
一般講演	9 分	3 分	
優秀論文候補講演	8 分	4 分	特に時間厳守のこと

プレゼンテーション方法

- 映写は一面、枚数の制限はありませんが、発表時間を厳守下さい。
- 当日会場に設置される PC の OS は WindowsOS7 対応機種です。(Macintosh ご利用の方はパソコンをご持参頂ければご使用可能です。)
- 発表データは CD-R, USB メモリまたは SD メモリにてご用意下さい。
- 必ずウイルスチェックをかけておいて下さい。
- ファイル名は「セッション・演題番号・演者名」として下さい。
- 利用できるプレゼンテーションソフトは Microsoft Power Point (2003, 2007, 2010)。
- 本発表の 30 分前までに PC 試写デスクにお越し下さい。
- フォントは OS 標準のもののみご使用下さい。

ノートパソコンを持込まれる方へのお願い(Macintosh を含む)

- 最新版の定義ファイルによるウイルスチェックをかけてお持ち下さい。
- PC 試写デスクのモニターに接続し映像の出力チェックをして下さい。
- 接続ケーブルは、D-sub15 ピン(ミニ)のみ。付属コネクタが必要な場合は、必ずお持ち下さい。
- スクリーンセーバー、省電力設定、パスワード等は必ず解除して下さい。
- チェックが終了したパソコンは、発表 15 分前までに PC 試写デスクオペレーターにお渡し下さい。
- 動画を用いて発表される場合は、ご自身のパソコンの持込みを推奨します。

III. 司会・座長の皆様へ

- ご担当セッションの開始予定時間 15 分前までにはご来場いただき、会場の進行係にお知らせの上、会場右手前方の「次座長席」にご着席下さい。
- セッション開始のアナウンスはありません。時間になりましたら「座長席」にてセッションを開始して下さい。
- 時間厳守での進行にご協力くださいますようお願いいたします。

IV. 各種委員会

開催日：8月6日(火)

学術小委員会	14:00-14:20	第4会議室
財務委員会	14:20-14:40	第4会議室
広報委員会	14:20-14:40	第1会議室
編集委員会	14:40-15:20	第1会議室
理事会	15:20-16:30	第1会議室
評議員会	16:30-18:00	会議室 2+3

日程表

8月6日(火)			8月7日(水)			8月8日(木)	
	会議室4	会議室1	会議室2+3	08:55 クリスタルホール開門			08:55 クリスタルホール開門
09:00				第1会場	第2会場	第3会場	第1会場
					9:20 開会の辞		
10:00					企画シンポ1 「ホスホイノシチド代謝に関連した平滑筋機能制御：最近の研究の動向」 09:30-11:30	消化器 09:30-10:42	教育セミナー2 「消化管運動機能異常の病態への実践的アプローチ：すぐに役立つ手技とコツ」 09:20-11:20
11:00						循環1 10:45-11:45	優秀演題候補(後半) 09:20-10:44
12:00							泌尿生殖器 10:44-11:44
13:00					ランチョンセミナー 「不定形尿からの尿細：機能を考える あると診断は楽しくなる」 講師：春間賢 司会：本郷道夫 共催：大日本住友製薬		撤収
14:00	学会賞委員会 14:00-14:20 財務委員会 14:20-14:40	広報委員会 14:20-14:40		総会 13:10-13:40	特別講演 Prof M. P. Walsh 13:40-14:50		栗山賞受賞講演 11:45-12:15 表彰式
15:00		編集委員会 14:40-15:20					
16:00		理事会 15:20-16:30		漢方シンポ 15:00-17:30	企画シンポ2 「尿路系平滑筋の基礎と臨床」 15:00-17:55	循環2 15:00-16:00	若手の会シンポ 13:20-15:50
17:00			評議員会 16:30-18:00			ペースメーカー、 その他の基礎研究 16:00-17:24	
18:00				教育セミナー1 「平滑筋研究法の発達と将来への展望」 17:30-18:20		優秀演題候補(前半) 17:24-18:48	
19:00	評議員会懇親会 クリスタルホール二階レセプションルーム 18:30-20:00			全体懇親会 クリスタルホール二階レセプションルーム 19:00-20:30			
20:00							
21:00							

特別講演 Special Lecture
8月7日 (水) 13:40-14:50
第1会場 (大ホール)
司会 高井 章 (旭川医大・生理)

SL

Vascular Smooth Muscle Myosin Light Chain Diphosphorylation:
 Mechanism, Function and Pathological Implications

Michael P. Walsh

Department of Biochemistry & Molecular Biology, University of Calgary, Calgary,
 Alberta, Canada

企画シンポジウム 1
「ホスホイノシチド代謝に関連した平滑筋機能制御:最近の研究の動向」
8月7日 (水) 09:30-11:30
第2会場 (大会議室)

S1-1 ホスホイノシチド代謝に関連した平滑筋機能制御：最近の研究の動向

オーガナイザ・司会: 井上 隆司

福岡大学医学部生理学

S1-2 免疫電顕法を用いたホスホイノシチドの微細局在解析

藤田 秋一¹、程 晶磊²、藤本 豊士²

¹鹿児島大学 共同獣医学部 基礎獣医学講座 分子病態学分野、

²名古屋大学大学院 医学系研究科 分子細胞学分野

S1-3 ホスホイノシチドと連動するTRPC電流のキネティクス解析

森 誠之^{1,2}、齊 郷平^{2,3}、今井 裕子^{2,3}、井上 隆司²

¹京都大学 大学院 工学研究科 合成・生物化学専攻、

²福岡大学 医学部 生理学、³九州大学 大学院 歯学府 全身管理歯科

S1-4 IP₃産生により制御される細胞内Ca²⁺動態のイメージング

山村 寿男、今泉 祐治

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

S1-5 血管平滑筋Na⁺/Ca²⁺交換体の機能制御と病態生理学的役割

喜多 紗斗美、岩本 隆宏

福岡大学 医学部 薬理学

企画シンポジウム2
「尿路系平滑筋の基礎と臨床」
8月7日（水） 15:00-17:50
第2会場（大会議室）

S2-1 尿路系平滑筋の基礎と臨床

&

S2-7

オーガナイザ・司会：橋谷 光¹ (S2-1; オーバービュー)、柿崎 秀宏² (S2-7まとめ)

¹名古屋市立大学 大学院医学研究科 細胞生理学分野、²旭川医科大学 腎泌尿器外科学講座

S2-2 Sensory afferents and interstitial cells modulate pyeloureteric peristalsis in the mouse renal pelvis

R J Lang¹, M Nguyen¹, K Ohta³, S Angkawajawa¹, H Hashitani² & K-I Nakamura³

¹Department of Physiology, School of Biomedical Sciences, Monash University, Clayton Victoria 3800 Australia; ²Department of Cell Physiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya 467-8601, Japan; ³Department of Anatomy, Kurume University of School of Medicine

S2-3 Control of detrusor smooth muscle in the stable and overactive bladder

Christopher Fry

Department of Biochemistry and Physiology, University of Surrey, UK

S2-4 膀胱壁におけるシグナル伝達系：抗コリン薬の知覚神経への作用

吉田 正貴

国立長寿医療研究センター 泌尿器科

S2-5 種々の抗コリン薬の蓄尿機能障害に対する作用の特徴

山西 友典

獨協医科大学 医学部 排泄機能センター 泌尿器科

S2-6 膀胱における β_3 アドレナリン受容体の機能的役割

井川 靖彦

東京大学 大学院医学系研究科 コンチネンス医学講座

ランチョンセミナー

(共催：大日本住友製薬)

8月7日(水) 12:00-13:00

第2会場 (大会議室)

司会・本郷 道夫 (公立黒川病院 / 東北大)

LS 不定愁訴からの脱却 — 機能を考えると診療は楽くなる

川崎医科大学 消化管内科

春間 賢

漢方シンポジウム

8月7日(水) 15:00-17:30

第1会場 (大ホール)

オーガナイザー・司会

柴田 近 (東北大・生体調節外科学)

楠 裕明 (川崎医大・総合臨床医学)

KS-1 イヌにおける大建中湯胃内投与の結腸運動亢進効果と

transient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1)

柴田 近¹、菊地 大介¹、長尾 宗紀¹、染谷 崇徳¹、三浦 康¹、内藤 剛¹、小川 仁¹、森川 孝則¹、
田中 直樹¹、羽根田 祥¹、大沼 忍¹、工藤 克昌¹、佐々木 宏之¹、神山 篤史¹、吉田 寛²、
元井 冬彦²、片寄 友²、海野 倫明^{1,2}

¹東北大学 大学院医学系研究科 生体調節外科学、²東北大学 大学院医学系研究科 消化器外科

KS-2 Two-pore domain カリウムチャンネル (KCNKs) の腸管運動メカニズムへの関与 大建中湯の大腸運動亢進メカニズム

河野 透^{1,2}、久保田 訓世³、山本 雅浩³、上園 保仁⁴

¹北海道大学 大学院薬学研究院 医療薬学分野 臨床病態解析学研究室、²札幌東徳洲会病院 先端外科センター、

³ (株) ツムラ ツムラ研究所、⁴独立行政法人 国立がん研究センター がん患者病態生理研究分野

KS-3 急性拘束ストレスによる胃排出遅延にはグレリンシグナル伝達障害が関与する

武田 宏司

北海道大学 薬学研究院 臨床病態解析学

KS-4 5-HT_{2B}受容体が、胃適応性弛緩の制御に関与する

大島 忠之¹、小瀬木 順一^{1,2}、三輪 洋人¹

¹兵庫医科大学 内科学 上部消化管科、²株式会社ツムラ ツムラ研究所

KS-5 グレリン分泌増加によるストレス起因性上部消化管運動障害治療の可能性

屋嘉比 康治、落合 光子、細見 英里子、魯 昭輝

埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科

KS-6 六君子湯を使用して食欲が改善した人は胃の機能と気の改善がみられた

楠 裕明¹、春間 賢²、井上 和彦¹、塚本 真知¹、神崎 智子¹、山下 直人¹、本多 啓介¹、
石井 学²、今村 祐志³、眞部 紀明³、畠 二郎³

¹川崎医科大学 総合臨床医学、²川崎医科大学 消化管内科、³川崎医科大学 検査診断学

教育セミナー 1
「平滑筋研究法の発達と将来への展望」
8月7日（水） 17:30-18:30
第1会場（大ホール）
司会・山本 喜通（名市大・看・生理）

ES-A1 *in vivo*平滑筋研究法の30年の進歩
 モルモット排便反射の*in vivo*解析法からヒトにおける生体機能イメージング法まで

高木 都

奈良県立医科大学 医学部 医学科 分子病理学講座

ES-A2 病態と平滑筋収縮蛋白系の制御異常

堀 正敏

東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医薬理

教育セミナー 2
「消化管運動機能異常の病態への実践的アプローチ：すぐに役立つ手技とコツ」
8月8日（木） 09:20-11:20
第1会場（大ホール）
司会・羽生 信義（町田市民病院）

ES-B1 食道内圧検査の変遷
 スリーブ法からHigh Resolution Manometry（HRM）へ

岩切 勝彦

日本医科大学千葉北総病院 消化器内科

ES-B2 ヒトの上部消化管運動測定法と胃十二指腸運動障害の臨床

草野 元康

群馬大学 医学部 附属病院 光学医療診療部

ES-B3 胃術後障害と消化管運動異常との関連

胃切除後の消化管運動機能面からよりすぐれた術式の工夫に向けての展望

中田 浩二^{1,2}、川村 雅彦^{1,2}、古西 英央^{1,2}、岩崎 泰三^{1,2}、村上 慶四郎^{1,2}、青木 寛明^{1,2}、
志田 敦男^{1,2}、矢野 文章^{1,2}、坪井 一人^{1,2}、石橋 由朗^{1,2}、三森 教雄^{1,2}、羽生 信義^{1,2}、
小村 伸朗^{1,2}、矢永 勝彦²

¹東京慈恵会医科大学 消化管外科、²東京慈恵会医科大学 外科学

ES-B4 腸管機能と腸管内環境の情報を臨床で生かすために

瓜田 純久

東邦大学 総合診療・救急医学講座

栗山賞受賞講演

8月8日（木） 11:45-12:15

第3会場

司会・今泉 祐治（名市大・院・薬・細胞分子薬効解析学）

KP-1 Critical Role of TRPC1-Mediated Ca²⁺ Entry in Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells

瓦林 靖広^{1,2}、倉原（海） 琳²、本田 啓²、市川 純²、井上 隆司²

¹松山赤十字病院 産婦人科、²福岡大学医学部 生理学講座

KP-2 Enhanced Ca²⁺-sensing receptor function in idiopathic pulmonary arterial hypertension

山村 彩^{1,2}

¹金城学院大学 薬学部、²イリノイ大学シカゴ校 医学部

一般講演1 「消化器」

8月7日（水） 09:30-11:50

第3会場

座長： 中田 浩二（慈恵医大・消化管外科）

O1-1 呼吸試験における早期胃排出遅延は近位胃弛緩を表すのか？ スマトリプタンと少量のアルコールを用いた検討からの考察

野中 敬¹、稲森 正彦^{1,2}

¹横浜市立大学附属病院 消化器内科、²横浜市立大学附属病院 臨床研修センター

O1-2 高栄養流動食の胃排出に対する六君子湯投与の効果：覚醒下ビーグル犬における 検討

古川 直裕¹、眞部 紀明²、加瀬 義夫³、服部 智久³、今村 祐志²、楠 裕明⁴、春間 賢⁵

¹川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科、²川崎医科大学 検査診断学教室（内視鏡・超音波）、

³ツムラ研究所、⁴川崎医科大学 総合臨床医学教室、⁵川崎医科大学 消化管内科学

O1-3 低用量エリスロマイシン経口投与後の胃十二指腸内圧の測定経験

遠藤 俊治、道清 勉、山田 晃正、中川 朋、西脇 準一

東大阪市立総合病院 消化器外科

O1-4 マウス回腸切離吻合術後の肉芽組織深部における腸壁内神経系再生・新生促進作用の*in vivo*イメージング法による解析

後藤 桂¹、川原 勲¹、鍋倉 淳一²、國安 弘基¹、高木 都¹

¹奈良県立医科大学 医学部 医学科 分子病理学講座、

²自然科学研究機構 生理学研究所 発達生理学研究室 生体恒常機能発達機構研究部門

O1-5 結腸内TRPA1 agonist投与による結腸運動亢進・排便誘発作用の検討

染谷 崇徳¹、長尾 宗紀¹、菊池 大介¹、宮地 智洋¹、佐々木 宏之^{1,4}、田中 直樹¹、羽根田 祥¹、

大沼 忍¹、工藤 克昌¹、神山 篤史¹、森川 孝則¹、吉田 寛²、元井 冬彦²、内藤 剛¹、片寄 友²、

柴田 近¹、江川 新一³、海野 倫明²

¹東北大学 大学院医学系研究科 生体調節外科学分野、

²東北大学大学院医学系研究科消化器外科学分野、³東北大学統合がん治療外科、

⁴東北大学災害科学国際研究所災害医療国際協力分野

O1-6 慢性便秘患者における大建中湯の治療効果予測としての便ノガス分布測定法の有用性

眞部 紀明¹、今村 祐志¹、楠 裕明²、畠 二郎¹、春間 賢³

¹川崎医科大学 検査診断学（内視鏡・超音波）、²川崎医科大学 総合臨床医学、

³川崎医科大学 消化管内科学

一般講演2（前半） 「循環器1」

8月7日（水） 10:50-11:50

第3会場

座長： 平野 勝也（九州大・院・分子細胞情報学）

O2-1 モルモット腸間膜動脈内皮細胞における細胞内通電に対する膜電位応答伝播の解析

山本 喜通

名古屋市立大学 看護学部 生理学

O2-2 ラット膝窩動脈と膝窩静脈におけるノルアドレナリン収縮に関与するアドレナリン受容体の特徴

大塚 亮^{1,2}、梶栗 潤子¹、伊藤 猛雄¹

¹名古屋市立大学大学院 医学研究科 薬理学、²医療法人 宏和会 あさい病院

O2-3 モルモット肝静脈の神経性収縮制御機構

高野 博充、橋谷 光

名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学

O2-4 BKチャネル - VDCC複合体形成及び血管平滑筋細胞機能に対する
カベオリン1／カベオラの寄与

鈴木 良明、山村 寿男、大矢 進、今泉 祐治

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

O2-5 ラット胃粘膜下細静脈の自動能と神経支配

三井 烈、橋谷 光

名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学分野

一般講演2（後半） 「循環器2」

8月7日（水） 15:00-16:00

第3会場

座長：小林 誠（山口大・院・器官制御医学）

O2-6 ミオシン軽鎖リン酸化の日内リズムの発生機構

平野 勝也、齊藤 寿郎、平野 真弓

九州大学 医学研究院 分子細胞情報学

O2-7 血管平滑筋収縮性の概日リズム形成に関わる内在性生物時計の仕組み

平野 勝也、齊藤 寿郎、平野 真弓

九州大学 医学研究院 分子細胞情報学

O2-8 血管平滑筋細胞トロンビン受容体の脱感作障害のメカニズム

平野 真弓、平野 勝也

九州大学 医学研究院 分子細胞情報学

O2-9 血管異常収縮の新規シグナル分子として同定された細胞骨格関連分子の、
Fynとの相互作用解析

岸 博子、張 影、加治屋 勝子、高田 雄一、宮成 健司、木村 友彦、野地本 和孝、小林 誠

山口大学 大学院医学系研究科 器官制御医科学講座 生体機能分子制御学

**O2-10 血管平滑筋アクチン・ストレスファイバーの形成を担う
新規シグナル分子の同定とその機能解析**

張 影、岸 博子、加治屋 勝子、宮成 健司、木村 友彦、小林 誠

山口大学 大学院医学系研究科 生体機能分子制御学

一般講演3「ペースメーカー、各種基礎研究」

8月7日（水） 16:00-17:30

第3会場

**座長：飯野 哲（福井大・解剖学） &
渡辺 賢（首都大学東京・人間健康科学）**

**O3-1 消化管筋層のカハール介在細胞と線維芽細胞における
ムスカリン性アセチルコリン受容体の発現**

飯野 哲、堀口 里美、堀口 和秀

福井大学 医学部

O3-2 ミオシンII阻害薬によるスキンド平滑筋弛緩促進のメカニズム

渡辺 賢、山村 聡

首都大学東京 人間健康科学研究科

O3-3 モルモット脛骨微小血管における収縮特性

福田 裕康、三井 烈、高野 博充、橋谷 光

名古屋市立大学大学院 医学研究科 細胞生理学

**O3-4 マウス平滑筋のプロプラノロール（Prop）感受性（typical） β -アドレナリン受容
体（ β -ADR）の薬理学的性質**

茅野 大介、石川 雄也、友松 拓哉、上野 明恵、椎名 俊介、

宇野 準二、佐藤 恭輔、小原 圭将、田中 芳夫

東邦大学 薬学部 薬理学教室

O3-5 毛様体筋の収縮持続相における主要Ca²⁺流入経路としての容量依存性Ca²⁺チャネル

赤尾 鉄平、宮津 基、竹谷 浩介、高井 章

旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

O3-6 ウシ毛様体筋のエンドセリン1刺激に対する収縮応答に関わる信号伝達機構の検討

石居 信人¹、宮津 基²、高井 章²

¹旭川医科大学 眼科、²旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

O3-7 ウシ毛様体筋のムスカリン受容体作動性陽イオンチャネルに対する2-aminoethyl diphenylborinate (2-APB) の効果

宮津 基、竹谷 浩介、赤尾 鉄平、高井 章

旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

一般講演4 「泌尿器・生殖器」

8月8日（木） 10:44-11:44

第3会場

座長：橋谷 光（名市大・院・医・細胞生理学）

O4-1 ラット去勢による膀胱平滑筋収縮反応の変化および排尿への影響

松本 成史¹、河合 裕子²、岡 美智子²、尾山 達哉²、柿崎 秀宏¹

¹旭川医科大学 医学部 腎泌尿器外科、²日本新薬株式会社 創薬研究所

O4-2 膣近位側平滑筋収縮機構における卵巣摘除の影響

北 雅史¹、柿崎 秀宏¹、吉村 直樹²

¹旭川医科大学 腎泌尿器外科、²ピッツバーグ大学

O4-3 Kit function in the prostate

Michelle Lam & Hikaru Hashitani

Nagoya City University, Nagoya, Japan

O4-4 哺乳類の卵管蠕動観察とその運動を模倣したマイクロデバイスの開発

松浦 宏治、浅野 友香、成瀬 恵治

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 システム生理学

O4-5 子宮平滑筋細胞の生物学的特徴：細胞増殖におけるLMP2の役割について

林 琢磨¹、堀内 晶子²、油谷 浩幸³、利根川 進⁴、小西 郁生⁵

¹信州大学 医学部 免疫制御、²ほりうちレディースクリニック、

³東京大学 先端科学技術研究センター がんシステム分野、

⁴マサチューセッツ工科大学 ピコア研究所、⁵京都大学 大学院医学系研究科 産婦人科

優秀演題候補講演（前半）

8月7日（水） 17:24-18:48

第3会場

座長：峯 徹哉（東海大・医・消化器内科学）

今泉 祐治（名市大・医・薬・細胞分子薬効解析学）

YA-1 生体分子イメージングでみる平滑筋収縮と血管内皮障害

西村 智、長崎 実佳

東京大学 医学系研究科 循環器内科

YA-2 ブタ下部食道括約部輪走筋においてトリプシンが引き起こす2相性収縮弛緩反応の機序

田中 義将¹、伊原 栄吉¹、平野 勝也²、平野 真弓³、中村 和彦¹、秋穂 裕唯¹、高柳 涼一¹

¹九州大学 大学院医学研究院 病態制御内科学、

²九州大学 大学院医学研究院 付属心臓血管研究施設 分子細胞情報学部門

YA-3 ¹³C-マニトール呼気試験による消化管運動: bacterial overgrowth評価の試み

河越 尚幸¹、財 裕明¹、今井 常彦¹、貴島 祥¹、前田 正¹、渡辺 利泰¹、菅澤 康幸¹、
宮崎 泰斗¹、原 規子¹、本田 善子¹、松崎 淳人¹、中西 員茂¹、瓜田 純久¹、島田 長人¹、
中嶋 均¹、中村 光男²、梶原 正宏³

¹東邦大学 総合診療・救急医学講座、²東邦大学 客員教授、³横浜薬科大学

YA-4 炎症性腸疾患（IBD）患者腸管粘膜生検組織を用いた線維化狭窄進行機序の検討

住吉 美保¹、倉原 琳¹、青柳 邦彦²、井上 隆司¹

¹福岡大学 医学部 生理学、²福岡大学 医学部 消化器内科学

YA-5 当院の健診における逆流性食道炎の検討

藤澤 美亜¹、鈴木 孝良²、松嶋 成志³、峯 徹哉²

¹東海大学 医学部附属 大磯病院 消化器内科、²東海大学病院 医学部附属病院 消化器内科、

³東海大学病院 医学部附属東京病院 消化器内科

YA-6 胃癌患者における多チャンネル胃電図による電氣的活動の評価

村上 陽昭、松本 英男、遠迫 孝昭、窪田 寿子、東田 正陽、中島 洋、岡 保夫、
奥村 英雄、中村 雅史、平井 敏弘

川崎医科大学 消化器外科

YA-7 バルーンカテーテルを用いた消化管運動計測の検討

長縄 明大¹、岡 潔²、成田 賢生³、芳野 純治³、乾 和郎³

¹秋田大学 大学院 工学資源学研究所 機械工学専攻、²日本原子力研究開発機構、

³藤田保健衛生大学

優秀演題候補講演（後半）

8月8日（木） 09:20-10:44

第3会場

座長：井上 隆司（福岡大・医・生理学）

小林 誠（山口大・院・医・生体機能分子制御学）

YA-8 迷走神経による消化管収縮運動制御機構 —スunksを用いた *in vivo*実験—

坂田 一郎¹、宮野 祐樹²、黒田 香百合¹、小池 加奈子¹、坂井 貴文¹

¹埼玉大学大学院理工学研究科、²山形大学大学院 理工学研究科

YA-9 モチリンとグレリンの相乗的食後期収縮刺激作用

黒田 香百合、黄 合慶、坂田 一郎、坂井 貴文

埼玉大学大学院理工学研究科

YA-10 IL-17AはiNOS発現を介してラット回腸平滑筋の収縮を抑制する

森 大祐、村田 幸久、堀 正敏、尾崎 博

東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室

YA-11 新規内皮由来収縮因子ウリジンアデノシンテトラフォスフェートの
2型糖尿病ラット腎動脈における収縮反応性の変化

松本 貴之、渡邊 駿、川村 隆輔、名取 世津子、森 真里英、藤井 真理子、松葉 優矢、
小林 恒雄

星薬科大学 医薬品化学研究所 機能形態学

YA-12 Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) は膀胱平滑筋の
自発性収縮に対する内因性抑制因子である

西川 信之^{1,2}、兼松 明弘³、小川 修²、橋谷 光¹

¹名古屋市立大学 大学院医学研究科 細胞生理学分野、²京都大学 大学院医学研究科 泌尿器科、

³兵庫医科大学 泌尿器科

YA-13 ジスチグミンによる膀胱収縮機能の長時間持続性増強効果と
コリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害作用の関連性の検討

小原 圭将、片寄 亜耶、金木 瑛理子、佐藤 恭輔、茅野 大介、田中 芳夫
東邦大学 薬学部 薬理学教室

YA-14 マウス妊娠・非妊娠子宮平滑筋におけるCa²⁺動員機構解析

松木 克仁¹、竹本 将士¹、山村 寿男¹、大矢 進²、竹島 浩³、今泉 祐治¹

¹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、

²京都薬科大学 薬学部 薬理学分野、³京都大学 大学院薬学研究科 生体分子認識学分野

若手の会設立記念シンポジウム

8月8日 (木) 13:20-15:50

第3会場

オーガナイザ・司会

伊原 栄吉 (九州大・院・病態制御内科)

加治屋 勝子 (山口大・院・生体機能分子制御学)

Y-1 消化管免疫と消化管平滑筋収縮性変化

伊原 栄吉¹、秋穂 裕唯¹、山本 雅浩²、田中 義将¹、中村 和彦¹、高柳 涼一¹

¹九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学、²ツムラ研究所

Y-2 臨床から紡ぐ平滑筋研究

仲吉 朋子¹、川崎 成朗²、羽生 信義²、中田 浩二¹、矢永 勝彦¹

¹東京慈恵会医科大学 外科学講座、²町田市民病院 外科

Y-3 消化管筋線維芽細胞TRPCチャネルによる炎症・線維化狭窄の制御機構

倉原 琳¹、住吉 美保¹、青柳 邦彦²、井上 隆司¹

¹福岡大学 医学部 生理学、²福岡大学 医学部 消化器内科学

Y-4 カルシウム感受性受容体と肺高血圧症

山村 彩¹、山村 寿男²、Yuan Jason X.-J.³

¹金城学院大学 薬学部、²名古屋市立大学 大学院薬学研究科、³イリノイ大学シカゴ校 医学部

Y-5 平滑筋収縮・弛緩制御の分子機序の解明を目指したリン酸化シグナル解析

竹谷 浩介、高井 章

旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

Y-6 血管平滑筋異常収縮の病的シグナル伝達における細胞膜上マイクロドメインの 新規機能

加治屋 勝子、野地本 和孝、岸 博子、張 影、高田 雄一、小林 誠

山口大学 大学院医学系研究科 生体機能分子制御学

第 55 回 日本平滑筋学会総会 抄録集

招待講演 (SL)

企画シンポジウム 1 (S1)

企画シンポジウム 2 (S2)

ランチョンセミナー (LS)

漢方シンポジウム (KS)

教育セミナー1 (ES-A)

教育セミナー2 (ES-B)

栗山賞受賞講演 (KP)

一般講演 (S1 - S4)

「消化器」 (S1)

「循環器」 (S2)

「ペースメーカー、各種基礎研究」 (S3)

「泌尿器・生殖器」 (S4)

優秀演題候補講演 (YA)

若手の会設立記念シンポジウム (Y)

特別講演

Special Lecture

Vascular Smooth Muscle Myosin Light Chain Diphosphorylation: Mechanism, Function and Pathological Implications

Michael P. Walsh

Department of Biochemistry & Molecular Biology, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Smooth muscle contraction is activated primarily by phosphorylation at Ser19 of the 20-kDa regulatory light chain subunits (LC₂₀) of myosin II catalysed by Ca²⁺/calmodulin-dependent myosin light chain kinase. Ca²⁺-independent contraction can be induced by inhibition of myosin light chain phosphatase, which correlates with diphosphorylation of LC₂₀ at Ser19 and Thr18 by integrin-linked kinase (ILK) and zipper-interacting protein kinase (ZIPK). These phosphorylatable residues and the amino acid sequence surrounding them are highly conserved throughout the animal kingdom; they are also found in an LC₂₀ homolog within the genome of *Monosiga brevicollis*, the closest living relative of metazoans.

LC₂₀ diphosphorylation has been detected in mammalian vascular smooth muscle tissues in response to specific contractile stimuli (e.g. endothelin-1 stimulation of renal afferent arterioles) and in pathophysiological situations associated with hypercontractility (e.g. cerebral vasospasm). LC₂₀ diphosphorylation has also been observed frequently in cultured cells where it activates force generation.

To gain insight into the functional effects of LC₂₀ diphosphorylation, we compared the effects of LC₂₀ mono- and diphosphorylation on contraction and relaxation of Triton-skinned rat caudal arterial smooth muscle (RCA). Stoichiometric thiophosphorylation was achieved by incubation of RCA with ATP_γS at pCa 4.5 and occurred exclusively at Ser19. Addition of ATP at pCa 9, to provide substrate for the actomyosin MgATPase, induced contraction. Subsequent addition of microcystin at pCa 9 (to inhibit myosin light chain phosphatase) induced additional phosphorylation of LC₂₀ (at Thr18), but had no effect on steady-state force. To investigate whether diphosphorylation has an effect on relaxation, Triton-skinned RCA was induced to contract with either pCa 4.5 or okadaic acid (a reversible phosphatase inhibitor) at pCa 9, and the rates of LC₂₀ dephosphorylation and relaxation were compared following removal of the stimulus. Ca²⁺ induced LC₂₀ phosphorylation exclusively at Ser19 (0.48 mol P_i/mol LC₂₀) whereas okadaic acid induced phosphorylation at both Ser19 and Thr18 (0.49 mol P_i/mol LC₂₀), i.e. comparable LC₂₀ phosphorylation stoichiometry was achieved with the two stimuli. Similar levels of isometric force were achieved under the two sets of conditions. Removal of Ca²⁺ and washout of okadaic acid, respectively, resulted in LC₂₀ dephosphorylation and relaxation. The rates of dephosphorylation and relaxation were respectively 6.7- and 2.3-fold slower following washout of okadaic acid than following removal of Ca²⁺.

We conclude that, compared to MLCK-catalysed monophosphorylation of LC₂₀ at Ser19, diphosphorylation at Ser19 and Thr18 significantly reduces the rate of relaxation. We propose that this mechanism underlies the contractile response of particular vascular smooth muscle tissues to specific stimuli, and the vasospastic behavior observed in pathological conditions such as cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage and coronary arterial vasospasm. ILK and ZIPK may, therefore, be useful therapeutic targets for the treatment of such conditions.

企画シンポジウム

S1-1 ホスホイノシチド代謝に関連した平滑筋機能制御：最近の研究の動向

オーガナイザ：井上 隆司

福岡大学医学部生理学

イノシトールリン脂質は膜脂質の1%以下を占める希少な構成要素である。その中でとりわけPIP₂は、ジアシルグリセロール、IP₃等の主要なセカンドメッセンジャーの基質として、更にイオンチャネル・トランスポーター等の膜蛋白質の機能や細胞内シグナル伝達の制御因子として重要な役割を果たしていることが知られている。また心筋梗塞を始めとする種々の病態にも密接に関わっていることが最近の研究から次第に明らかになりつつある。しかし、生きた細胞でPIP₂やその代謝物の時空間的・動的变化を捉え、細胞機能の制御や病態形成のメカニズムを詳細に理解することは、依然、技術的に極めてチャレンジングな課題である。そこで本シンポジウムでは、「ホスホイノシチド代謝に関連した平滑筋機能制御：最近の研究の動向」と題し、先端的な形態学的手法や新しい脂質イメージング法等によってPIP₂代謝に関連した細胞機能制御の分野で顕著な成果を挙げている気鋭の研究者をお招きし、最新の興味深い成果をご紹介していただくこととした。本シンポジウムの内容が平滑筋研究の新たな展開の一助となれば幸いである。

S1-2 免疫電顕法を用いたホスホイノシチドの微細局在解析

藤田 秋一¹、程 晶磊²、藤本 豊士²

¹鹿児島大学 共同獣医学部 基礎獣医学講座 分子病態学分野、

²名古屋大学大学院 医学系研究科 分子細胞学分野

ホスホイノシチド (PIs) は、細胞内シグナル伝達、小胞輸送、細胞接着、オートファジーなど種々の細胞現象に関与することが知られる。同一膜上でのPIsの偏在は膜陥凹の形成、小胞の出芽・融合、細胞骨格などの局所的制御と直接リンクしていると考えられるが、その微細分布には不明な点が多い。PIsの局在は、PIs結合ドメインとGFPの融合蛋白質によるイメージングで解析されてきたが、この方法では空間分解能が低く二次元的分布の詳細な情報は得られない。一方、従来の電顕で用いられている化学的固定では膜脂質を固定できないという致命的な弱点がある。これらの問題を克服し得る方法として、我々は急速凍結・凍結割断レプリカ標識法 (Quick freezing - freeze fracture labeling [QF-FRL法])の応用を試みてきた。QF-FRL法では、細胞を急速に凍結させることにより、膜脂質の運動を瞬時に止めることができ、さらに細胞を割断後、レプリカ薄膜を形成することにより膜分子を物理的に固定することが可能となり、そしてSDS処理後に膜脂質に対する抗体や結合ドメインなどのプローブを用いて標識することができる。本発表ではSDS-FRL法を用いることでわかってきた、PIsの超微局在について述べる。SDS-FRL法では細胞膜分子は白金・カーボンの薄膜で物理的に固定されるため、生細胞での分子分布が超微形態レベルで維持される。SDS-FRL法を用いた検討により、1) PI(4,5)P₂はカベオラ開口部に集中する、2)細胞膜の平坦な領域とカベオラ開口部では、angiotensin II刺激後の減少の時間経過に差がある、などがわかった。現在、細胞内を効率的に解析する方法を開発し、種々のオルガネラ膜のPIsについても解析を行っている。

S1-3 ホスホイノシチドと連動するTRPC電流のキネティクス解析

森 誠之^{1,2}, 齊 郷平^{2,3}, 今井 裕子^{2,3}, 井上 隆司²

¹京都大学 大学院 工学研究科 合成・生物化学専攻,

²福岡大学 医学部 生理学, ³九州大学 大学院 歯学府 全身管理歯科

平滑筋細胞においてTRPチャネルは、Receptor-operated $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ Currentsを担う重要なイオン輸送体である。我々は特に、平滑筋細胞にその恒常的発現が認められるTRPC6を中心とした、TRPC3/6/7チャネル群の制御機構に着目し研究を行っている。

これらのチャネル群はホスファチジルイノシトール4,5-二リン酸(PIP_2)からホスホリパーゼCにより産生されるジアシルグリセロール(DAG)によって活性化されることが知られている。

近年、我々は活性化因子DAGの基質となる PIP_2 の枯渇(減少)が、DAGの有無に関わらず、TRPC3/6/7チャネル群に対して抑制的な効果があることを見出した (Imai et al., J. of Physiology, 2012)。

しかし、生理的な受容体刺激下での PIP_2 減少による抑制的作用の重要性は明らかではない。

そこで今回我々は、受容体刺激時における PIP_2 代謝と、これらのイオンチャネル活性の動的な相関について定量的な検討を行った。その結果、 PIP_2 の変動とTRPC活性電流の変動との間には、正の相関が認められることを新たに見出した。

更に、 PIP_2 減少による抑制作用を定量的に理解するため、 PIP_2 -PLC-DAG代謝と連動したTRPCチャネル閉鎖モデルを作成した。

このモデルを、実測データと比較したところ、TRPC6/C7電流と共に、 PIP_2 量の変動に対しても高い類似性(再現性)があることを確認した。実験データとシミュレーションの結果を総合的に判断すると、 PIP_2 減少によるドミナントな抑制作用は、Receptor-operated TRPC電流の不活性化キネティクスを加速し、更に最大電流値のリミッターとしても寄与する可能性が示唆された。

S1-4 IP_3 産生により制御される細胞内 Ca^{2+} 動態のイメージング

山村 寿男, 今泉 祐治

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

血管平滑筋の細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) 上昇は、脱分極による電位依存性 Ca^{2+} チャネル (VDCC) からの Ca^{2+} 流入とそれに続く Ca^{2+} 誘発性 Ca^{2+} 遊離 (CICR) や受容体刺激によって動員される IP_3 産生とそれに続く IP_3 誘発性 Ca^{2+} 遊離 (IICR) を介して引き起こされるが、この両者のクロストークについては殆ど検討されていない。本研究では、高速走査型共焦点レーザー顕微鏡 (Nikon RCM-8000) による Ca^{2+} イメージングとパッチクランプ法による膜電流の同時記録を行い、血管平滑筋の細胞内 Ca^{2+} 動態と IP_3 産生の連関について検討した。過分極刺激 (-40 mVから-80 mV) によって、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は187 nMから108 nMに減少した ($\tau = 10$ s)。この $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 減少は、 IP_3 受容体の阻害薬である1 mg/ml heparin, 50 μM 2-APB, 10 μM xestospongion C, 及びホスホリパーゼC (PLC) の阻害薬である10 μM U73122の影響を受けなかった。脱分極刺激 (-80 mVから0 mV) によって、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ は静止時の109 nMから387 nMまで増加し、脱分極刺激の60 s間、そのレベル (343 nM) を維持した。脱分極による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 増加の初期相に IP_3 シグナル阻害薬は影響しなかった。一方、その持続相は60 s以内に224 nMまで減少した。脱分極によって惹起された外向き (主に、大コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^+ チャネル) 電流の持続相も有意に低下した。VDCC阻害薬である100 μM Cd^{2+} 存在下においては、脱分極性 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇は顕著に抑制され、その持続相 (146 nM) はheparin存在下の持続相 (235 nM) よりも有意に低かった。以上より、1) 過分極時の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 調節に IP_3 産生は殆ど寄与していないこと、2) 脱分極による $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇の初期相には、VDCCを介した Ca^{2+} 流入とCICRが関与していること、3) 脱分極によるVDCCを介した $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇がPLCを活性化して、アゴニスト非存在下で IP_3 産生を増加させることで持続相を維持することを明らかにした。本研究成果は、血管平滑筋の $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 調節機構の解明に貢献できると考えられる。

S1-5 血管平滑筋 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体の機能制御と病態生理学的役割

喜多 紗斗美, 岩本 隆宏

福岡大学 医学部 薬理学

$\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 交換体(NCX1)は、イオン濃度勾配と膜電位に依存して Na^+ と Ca^{2+} を交換輸送する細胞膜トランスポーターである。従来、血管平滑筋細胞においてNCX1は細胞内からの Ca^{2+} 汲み出し方向に働くと考えられてきたが、これまでに我々は特異的NCX阻害薬およびNCX遺伝子改変マウスを用いた研究から、動脈平滑筋に発現するNCX1が Na^+ ポンプと機能共役することにより Ca^{2+} 流入方向に働き、食塩感受性高血圧の発症に重要な役割を果たすことを報告した。さらに、マウス腸間膜細胞動脈における α_1 受容体刺激収縮反応が血管平滑筋特異的NCX1高発現マウスでは増大しており、この反応は抑制性TRPC3の導入により抑制されることなどから、NCX1とTRPC3の機能共役系が α_1 受容体刺激による細胞内 Ca^{2+} シグナル形成および血管収縮に重要であることを見出した。一方、5-HT受容体刺激収縮反応には変化が見られないことから、刺激依存性に Ca^{2+} 動員に関わるイオン輸送分子の構成が異なることが考えられる。さらに最近、腸間膜細胞脈の筋原性収縮がNCX1ヘテロ欠損マウスやTRPC3ドミナントネガティブ変異体マウスで抑制されることから、筋原性収縮反応にNCX1およびTRPC3が関与することを示しており、 Na^+ 透過性ポンプ・チャネルとNCX1の機能共役が様々な血管平滑筋収縮反応に重要であると考えられる。また、NCX1は細胞内ドメインのXIP領域に PIP_2 が結合すると Ca^{2+} 輸送活性が亢進することが知られている。今回、 α_1 受容体刺激収縮反応および筋原性収縮におけるNCX1活性制御機構の役割についても併せて報告する。

S2-1&S2-7 尿路系平滑筋の基礎と臨床

オーガナイザ：橋谷 光¹ (S2-1; オーバービュー), 柿崎 秀宏² (S2-7まとめ)

¹名古屋市立大学 大学院医学研究科 細胞生理学分野, ²旭川医科大学 腎泌尿器外科学講座

尿路の壁を構成する平滑筋の多くは自動性（自発収縮）をベースに、自律神経および液性因子により制御を受けている。消化管が蠕動という均一な機能を担うのに対して、尿路の機能は部位により大きく異なり、組織（臓器）特異的な機能の破綻により様々な病態を来す。

過去10年余りの尿路平滑筋機能の基礎研究では、平滑筋自体よりも尿路上皮、求心性神経あるいは間質細胞などいわゆる平滑筋周辺細胞の研究が進み、その生理病態機能における重要性が認識された。尿路上皮の傍分泌機能は尿意および尿意切迫感の発現に重要な役割を果たしており、膀胱粘膜下組織に分布するKit陽性間質細胞、筋線維芽細胞あるいはPDGFR α 陽性間質細胞は膀胱壁内の細胞間情報伝達への関与が示唆されている。上部尿路においてはペースメーカー細胞である非定型平滑筋、蠕動収縮を担う定型平滑筋さらには間質細胞の分子マーカー検索および機能的識別が進んでいる。

過活動膀胱（OAB）が尿意切迫感により診断される症候群となったことにより、より広い意味での下部尿路症状（LUTS）を含めて泌尿器科医以外により診断、治療が行われる機会が拡大した。その結果患者数が増加し、疾患としての社会的認知度も高まったが、病態については未だ十分に解明されていない。

ムスカリン受容体阻害薬が唯一の選択剤であったOABの薬物治療に、一昨年新たに β 3受容体作動薬が加わり、また前立腺肥大症に対して処方される α 1受容体阻害薬や勃起不全の治療薬であるPDE5阻害薬によりOABの改善が認められることが明らかになってきた。LUTS/OABと加齢およびメタボリック症候群との相関から、これらの薬物により膀胱循環障害が改善されることが示唆される。膀胱虚血あるいは再灌流障害はOABの背景因子として注目されてきたが、組織代謝産物の停滞によって酸性化や活性化酸素による細胞障害を来すことから、毛細血管から静脈側の機能についても検討が待たれる。またムスカリン受容体阻害薬の治療標的として平滑筋に加えて、尿路上皮—求心性神経の伝達経路が考慮されるようになり、今後さらに総括的な研究の進展が期待される。

S2-2 Sensory afferents and interstitial cells modulate pyeloureteric peristalsis in the mouse renal pelvis

R J Lang¹, M Nguyen¹, K Ohta³, S Angkawaijawa¹, H Hashitani² & K-I Nakamura³

¹Department of Physiology, School of Biomedical Sciences, Monash University, Clayton Victoria 3800 Australia; ²Department of Cell Physiology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya 467-8601, Japan; ³Department of Anatomy, Kurume University of School of Medicine

In most small mammals, the kidney contains a single pyramid-shaped renal medulla, surrounded by a funnel-shaped renal pelvis consisting of an urothelium-lined lumen and a continuous muscle layer of long, spindle-shaped 'typical' smooth muscle cells (TSMCs) that extends to the ureter. Urine formed by the nephron functional units passes through the papilla into the renal pelvis. It is then propelled into the ureter to the bladder by the means of regular propagating contractions. The initiation and propagation of the action potentials and Ca²⁺ waves within TSMCs driving these peristaltic contractions are sensitive to both nifedipine and nickel blockade. The pacemaker cells that trigger these TSMC action potentials are atypical SMCs (ASMCs), which fire spontaneous transient depolarisations (STDs) driven by Ca²⁺ transients that are dependent on the uptake and release of Ca²⁺ from internal stores.

The spontaneous electrical and Ca²⁺ signals underlying pyeloureteric peristalsis are readily modified by intrinsic primary sensory afferents (PSAs) and interstitial cells located within the renal pelvic wall and maintained by the spontaneous release of prostaglandins. PSAs release calcitonin gene-related peptide (CGRP) both spontaneously and upon the activation of presynaptic nicotinic receptors to inhibit Ca²⁺ transient and contraction frequency in TSMCs due to the selective activation of ATP dependent K⁺ channels and the selective inhibition of Ca²⁺ transient discharge in ASMCs.

Although Ca²⁺ transients in interstitial cells display little temporal correlation with Ca²⁺ transients in TSMCs they appear to directly modulate the nature of the renal pelvis contractions via the opening/closing of their KCNQ K⁺ channels independently of any effects of PSAs or prostaglandin release. KCNQ⁻ interstitial cells are located in the sub-urothelium space, their number also increases with distance from the base of the papilla.

Three dimensional reconstructions of TSMCs, ASMCs and interstitial cells from serial sections (3 μ m thick) of the pacemaker region of the mouse renal pelvis using a focused ion beam scanning electron microscope (FIB SEM) reveals that all 3 cells types can lie in close apposition to each other. In contrast, macrophages and fibroblasts appear not to make any close appositions with others cells within the region.

We conclude that ASMCs and KCNQ⁻ interstitial cells are electrically coupled to TSMCs and that ASMCs drive the firing of TSMC action potentials and muscle contraction in a manner influenced both tonically and acutely by PSAs and neighbouring KCNQ⁻ interstitial cells.

S2-3 Control of detrusor smooth muscle in the stable and overactive bladder

Christopher Fry

Department of Biochemistry and Physiology, University of Surrey, UK

Overactive bladder is characterised in many patients by large, uncontrollable increases of detrusor pressure and attributed to contractions of bladder wall smooth muscle. These contractions may arise from deranged nervous control of the bladder or from intrinsic changes to bladder wall tissues.

Acetylcholine is the functional motor neurotransmitter in stable human bladder. However in overactive bladders other transmitters such as ATP assume an additional role especially at low frequencies of motor stimulation. The additional functional role of ATP may be due to: poor degradation in the neuromuscular junction; loss of adenosine-dependent negative feedback control over its neural release. There is, however, less evidence that overactive bladder is associated with substantially altered electromechanical coupling within detrusor myocytes themselves or electrical connectivity between cells.

Spontaneous contractions are also a feature of the overactive bladder and in the intact bladder as well as isolated tissues they are greatly enhanced with an intact mucosa (urothelium and suburothelium) overlying the detrusor layer. The mucosa may influence bladder contractions by releasing transmitters that either elicit local and spinal reflexes or influence directly detrusor function. A layer of suburothelial interstitial cells, that is greatly increased in overactive bladders may act as intermediaries between the urothelium and afferent nerves or detrusor muscle. Physical and chemical stresses elicit release of ATP, acetylcholine, prostaglandins and several other agents from the mucosa. Their release is up-regulated in overactive bladders and in the presence of chemical stimuli (e.g. H⁺, vanilloids) associated with sensory urgency. Moreover, their release is reduced by agents that suppress bladder overactivity and urgency (e.g. anti-muscarinic agents and botulinum toxin). The pathways whereby urothelial release of chemicals may manipulate detrusor contractility will be presented.

S2-4 膀胱壁におけるシグナル伝達系：抗コリン薬の知覚神経への作用

吉田 正貴

国立長寿医療研究センター 泌尿器科

過活動膀胱 (OAB) は「尿意切迫感を必須症状とし、頻尿や夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁の有無は問わない」と定義されている。OABの発症機序については様々な要因の関与が考えられているが、最近ではOABの発症と膀胱粘膜の関係が指摘されている。蓄尿期の膀胱進展に伴い膀胱粘膜などから、ATP、アセチルコリン (ACh)、プロスタグランジンE₂、神経成長因子などが放出され、OAB患者ではそれらの放出量の増加が確認されている。これらの因子は膀胱粘膜、間質細胞、知覚神経などに存在するそれぞれの受容体に結合することにより、知覚神経を活性化させると考えられている。我々も、摘出ヒト膀胱条片の粘膜からのAChの放出を確認し、この放出量が加齢に伴って増加することを報告している。また、粘膜由来のAChは粘膜からのATPの放出にも関与し、これはM₂およびM₃受容体を介していることを確認してきた。

OABの治療法には様々なものがあるが、この中で薬物療法が第一選択薬であり、現在有効性と安全性が最も確立されている薬剤は抗コリン薬である。OABの治療において、抗コリン薬は膀胱平滑筋のムスカリン受容体の抑制作用により、蓄尿期の膀胱の異常収縮を抑制し膀胱の緊張を改善するが、一方で前述のような検討から、抗コリン薬は知覚神経系のムスカリン受容体を抑制することにより、その薬効を表す可能性も指摘されている。健常者とOAB患者において尿意のグレードと排尿量の関係を検討した報告では、OAB患者では各尿意のグレードの排尿量が健常者に比べ有意に少なく、膀胱知覚が亢進していることが指摘されている。我々はOAB患者に抗コリン薬を投与することによりこの尿意グレードと排尿量の関係の変化について検討した。抗コリン薬を投与することにより各尿意グレードの排尿量は有意に増加し、尿意の亢進が改善されることを確認した。この結果は臨床的に抗コリン薬が膀胱知覚系へ作用することを示唆している。

本シンポジウムでは膀胱上皮におけるコリン作動系と抗コリン薬の作用機序について、我々の検討結果も交えてお話する予定である。

S2-5 種々の抗コリン薬の蓄尿機能障害に対する作用の特徴

山西 友典

獨協医科大学 医学部 排泄機能センター 泌尿器科

膀胱体部には、豊富なムスカリン受容体があり、副交感神経の刺激は、ムスカリン受容体を介して、膀胱収縮を起こす。ムスカリン受容体には、M1-M5までのサブタイプがあるが、排尿筋には、M2とM3受容体が存在し、M2が豊富に存在するが、排尿筋収縮は、主にM3受容体が関係している。最近では抗コリン薬の作用は、排尿筋収縮の抑制より、膀胱粘膜、粘膜下における膀胱知覚神経の刺激低下に作用していると報告されている。過活動膀胱治療の第一選択は抗コリン薬である。現在使用されている全ての抗コリン薬は、M3拮抗作用を有している。その副作用としては、唾液分泌腺の抑制による口内乾燥、消化管平滑筋抑制による便秘、虹彩の抑制による羞明、排尿筋反射抑制による排出障害、尿閉などがみられるが、これらのほとんどは、このM3受容体拮抗薬の副作用（中枢作用はM2受容体、頻脈はM2受容体拮抗薬の副作用）と考えられる。現在種々の抗コリン薬が使用されているが、本邦で使用可能な抗コリン薬は、オキシブチニン、プロピペリン、トルテロジン、ソリフェナシン、イミダフェナシン、フェソテロジンである。これらの抗コリン薬には、ムスカリン受容体サブタイプの選択性、作用時間、組織移行性、代謝物の活性などにおいて、特徴がみられる。プロピペリン、トルテロジン、フェソテロジンはサブタイプに非選択的であり、オキシブチニン、ソリフェナシン、イミダフェナシンは、M1とM3受容体に選択制が高い。またオキシブチニン、プロピペリンは、カルシウム拮抗作用など抗ムスカリン作用以外の作用もみられる。オキシブチニン、イミダフェナシンは短時間作用型であるが、プロピペリン、トルテロジン、フェソテロジン、ソリフェナシンは長時間作用型である。オキシブチニンは、代謝物も含め種々の副作用が報告されているが、投与経路を変更することで、副作用を軽減することが可能であり、貼付薬が発売予定である。したがって種々の抗コリン薬では、作用、副作用に違いがあるようであるが、実臨床で薬物同士の比較検討を行った報告は少ない。今回のシンポジウムでは、種々の抗コリン薬の蓄尿機能障害に対する作用の特徴について比較検討する。

S2-6 膀胱における β_3 アドレナリン受容体の機能的役割

井川 靖彦

東京大学 大学院医学系研究科 コンチネンス医学講座

過活動膀胱（OAB）に対する薬物療法の第一選択薬としては、抗コリン薬が広く用いられているが、無効例や、口内乾燥・便秘・排尿困難などの抗コリン作用に基づく副作用のため内服を継続できない患者も少なくない。そのため、副作用の少ない新しい作用機序のOAB治療薬が長年望まれてきた。そのような背景の中、新たな選択薬として、 β_3 アドレナリン受容体（ β_3 -AR）作動薬であるミラベグロンが2011年9月に世界に先駆けて日本において上市され、その後、北米、ヨーロッパにおいても相次いで認可された。OABとは、突然に起こる堪え難い病的な尿意である「尿意切迫感」を必須症状とし、通常、頻尿、夜間頻尿を伴う症状症候群で、高度であると切迫性尿失禁を伴う。40歳以上の中高齢者の約12%に認められ、加齢とともにその有病率は増す。

ヒト膀胱平滑筋に発現している β -ARサブタイプは、その98%は β_3 サブタイプであり、機能的にも、そのアドレナリン作動性弛緩反応は主に β_3 -ARを介することが知られている。したがって、 β_3 -AR作動薬は膀胱を弛緩して膀胱容量を増大する効果が期待できるため、頻尿・夜間頻尿を改善させる効果があることは容易に理解できよう。一方、病的な尿意である尿意切迫感を改善させる効果があることも臨床試験で実証されているが、どのような効果発現機序を介するのであろうか？今日、2つの学説がある。すなわち、膀胱壁内自律収縮機構による求心性神経活動の促進説（myogenic theory）と尿路上皮を介する求心性神経伝達系の活性化説（urothelial theory）とがある。ここでは、in vivo ラット膀胱単一求心性神経活動導出法を用いた我々の研究室での研究結果を紹介して β_3 -AR作動薬の膀胱求心路抑制の作用機序を考察したい。また、 β_3 -AR作動薬による膀胱平滑筋の弛緩に関与する細胞内伝達機構は、一般に、adenylate cyclaseの活性化によるcAMPを介する機序が考えられてきた。しかし、ヒト膀胱平滑筋条片を用いた我々の検討では、むしろ、cAMPを介さない伝達機構が主体であり、さらに、この β -AR刺激によるヒト膀胱平滑筋弛緩反応は尿路上皮の存在の有無によっても修飾を受けることが示唆されたので、併せて報告する。

ランチオンセミナー

LS 不定愁訴からの脱却—機能を考えると診療は楽くなる

川崎医科大学 消化管内科

春間 賢

日々の診療で胃痛、胃もたれ、胃部不快感、食欲不振など上部消化器症状を訴えて外来を受診する患者さんは多い。胃潰瘍や胃癌など器質的疾患を考えて諸検査を行うが、器質的疾患を認めることは実際には少ない。それらの患者の多くは、以前は不定愁訴症候群、神経性胃炎、あるいは慢性胃炎と呼ばれていた疾患概念に分類され、積極的な診断や系統的な治療が行われることは稀である。欧米では、器質的疾患を認めない上部消化器疾患は、NERDや機能性ディスペプシアと呼ばれ、厳密な症状を基盤とした診断基準が作られている。機能性ディスペプシアの治療は、欧米ではPPIか運動機能改善薬を中心に用いられ、日本では保険適用の問題から、防御因子増強薬、H2受容体拮抗薬、運動機能改善薬、漢方薬あるいは抗不安薬が使用されているが系統的な治療指針はまだない。本講演では、機能性ディスペプシアの診断基準の問題、検査をどのように進めるか、さらに、最近の治療法について述べる。

漢方シンポジウム

KS-1 イヌにおける大建中湯胃内投与の結腸運動亢進効果とtransient receptor potential cation channel subfamily V member 1 (TRPV1)

柴田 近¹, 菊地 大介¹, 長尾 宗紀¹, 染谷 崇徳¹, 三浦 康¹, 内藤 剛¹, 小川 仁¹, 森川 孝則¹, 田中 直樹¹, 羽根田 祥¹, 大沼 忍¹, 工藤 克昌¹, 佐々木 宏之¹, 神山 篤史¹, 吉田 寛², 元井 冬彦², 片寄 友², 海野 倫明^{1,2}

¹東北大学 大学院医学系研究科 生体調節外科学, ²東北大学 大学院医学系研究科 消化器外科

TRPV1は消化管の知覚神経末端に広く存在し, capsaicin receptorとも呼ばれ唐辛子の辛味成分のcapsaicinが結合する受容体である。われわれは, 過去にcapsaicinの胃内投与が結腸運動を亢進させることを報告した。大建中湯 (TJ-100) の構成成分にはcapsaicinに類似の辛味成分 (生姜, 山椒) が含まれており, TJ-100胃内投与がTRPV1に結合し結腸運動を亢進させる可能性がある。そこで, TJ-100胃内投与の結腸運動亢進効果とその作用機序を検討する目的で以下の実験を行なった。

【方法】ビーグル犬5頭を用い, 消化管運動測定用のstrain gauge force transducerを近位, 中部, 遠位, の結腸3カ所に縫着した。意識下で結腸運動を測定し, 空腹期に胃内にTJ-100 2.5 gまたは5 gを投与し, 結腸運動と排便に対する効果を検討した。TJ100によって誘発された結腸収縮に対するatropine 0.1 mg/kg (ムスカリン受容体拮抗剤), hexamethonium 10 mg/kg (ニコチン受容体拮抗剤), ondansetron 1 mg/kg (セロトニン3受容体拮抗剤), の静脈内投与の効果を検討した。また, TJ-100 5 gを胃内投与する直前にcapsazepine (TRPV1拮抗剤) 5 mgを胃内に投与し, 抑制効果を検討した。

【結果】TJ-100の胃内投与は, 4-5分後に結腸収縮を全結腸に引き起こし, 用量依存性に結腸運動を亢進させた。排便誘発効果は認められなかった。このようなTJ-100の運動亢進効果はatropine, hexamethonium, によって消失し, ondansetron及びcapsazepineの胃内投与によって有意に抑制された ($p < 0.05$)。

【結語】TJ-100胃内投与は, TRPV1, コリン受容体, セロトニン3受容体を介して結腸運動を亢進させることが明らかになった。このようなTJ-100の効果は, TJ-100が慢性便秘に対して有効な可能性を示唆している。

KS-2 Two-pore domain カリウムチャネル(KCNKs)の腸管運動メカニズムへの関与 大建中湯の大腸運動亢進メカニズム

河野 透^{1,2}, 久保田 訓世³, 山本 雅浩³, 上園 保仁⁴

¹北海道大学 大学院薬学研究院 医療薬学分野 臨床病態解析学研究室,

²札幌東徳洲会病院 先端外科センター, ³㈱ツムラ ツムラ研究所,

⁴独立行政法人 国立がん研究センター がん患者病態生理研究分野

Two-pore domain カリウムチャネル (KCNKs) は細胞の興奮性を決定するresting potentialを制御しており, 消化管平滑筋細胞にKCNK3が発現していることが報告されている。ナトリウムチャネル (NaCh) とKCNKsの両者をブロックする局所麻酔薬lidocaine (LID) の静脈内投与で腸管運動亢進作用が報告されている。その作用メカニズムとしてナトリウムチャネル (NaCh) だけでなくKCNKsの関与の可能性について最初に検討した。摘出したラットの近位大腸内腔に圧トランスデューサを装着し, 全体をクレブス緩衝液に水没させ固定, 腸管運動 (migrating motor complex, MMC) をビデオカメラと圧トランスデューサによって観察記録した。腸管漿膜側から投与したLIDはMMCを惹起した。NaChブロッカーであるtetrodotoxin (TTX) はMMCを惹起したが, LIDの追加投与によってさらに増強した。LIDのMMCはKCNKsのオープナー halothane (HAL) で減弱した。これらの結果からMMCへのKCNKsの関与が示唆された。大建中湯の主要な薬効成分であり, 薬物動態試験で血中に大量に迅速に吸収されるhydroxy α -sanshool (HAS) はKCNKs阻害作用が報告されている。本実験モデルでHAS投与による強く律動的なMMCが観察され, HALによって用量依存的に減弱し, 高用量で完全消失した。HASによるMMCは繰り返し投与による影響は認めなかった (非脱感作)。以上より, 消化管平滑筋細胞に存在するKCNKsは腸管運動メカニズムに関与する可能性が強く示唆された。大建中湯の有効成分HASはKCNKsを介した大腸運動亢進メカニズムが新たに示唆された。

KS-3 急性拘束ストレスによる胃排出遅延にはグレリンシグナル伝達障害が関与する

武田 宏司

北海道大学 薬学研究院 臨床病態解析学

【背景と目的】ストレスが消化管機能に影響を与えることはよく知られており、げっ歯類では胃排出遅延や消化管運動低下が引き起こされる。グレリンは胃排出や消化管運動を強力に促進することが知られている。本研究は、急性ストレス下におけるグレリンの役割を解明することを目的とした。

【方法】絶食したICRマウスに20分間標準飼料を与え、すぐに50 mLチューブに入れて拘束ストレスを負荷した。経時的に血、胃、視床下部を摘出し、ELISA法にてグレリン濃度およびRT-PCRにて関連遺伝子発現を測定した。また、絶食マウスに20分間飼料を与えた後、アシルグレリンまたは六君子湯を投与し、すぐに拘束ストレスを負荷して60分後の胃排出能に与える影響を検討した。さらに、同様のスケジュールでグレリン受容体拮抗剤 (D-[Lys3]-GHRP-6) を六君子湯と同時に投与し、胃排出能に与える影響を検討した。

【結果】拘束ストレス負荷60分後の胃排出は、対照群と比較して、有意に低下した。拘束ストレス負荷により血漿アシルグレリン濃度に変化は見られなかったが、血漿デアシルグレリン濃度が大きく上昇した。胃においては、アシルおよびデアシルグレリン濃度、ならびにprepro-ghrelin mRNAおよびGOAT mRNA発現にも拘束ストレスによる変化は見られなかった。視床下部においては、拘束ストレス負荷30分後に対照群と比較してデアシルグレリン濃度が有意に上昇した。さらに、アシルグレリンおよび六君子湯の投与は、拘束ストレスにより有意に低下した胃排出能を改善した。六君子湯の作用は、D-[Lys3]-GHRP-6との同時投与により消失した。

【結論】マウスに急性拘束ストレスを負荷することにより、末梢ならびに中枢においてアシルグレリンの代謝あるいはデアシルグレリン分泌が促進していた。また、外因性グレリンの補充あるいは内因性グレリンシグナル伝達促進はストレスによる胃排出の低下を改善した。このことから、急性ストレス下ではアシルグレリンの作用がデアシルグレリンの増加を介してマスクされている可能性が示唆された。

KS-4 5-HT2B受容体が、胃適応性弛緩の制御に関与する

大島 忠之¹, 小瀬木 順一^{1,2}, 三輪 洋人¹

¹兵庫医科大学 内科学 上部消化管科, ²株式会社ツムラ ツムラ研究所

【目的】胃適応性弛緩は、食後の胃穹隆部の弛緩反応で、一酸化窒素 (NO) 作動性神経によって調節を受けている。一方、セロトニン受容体; 5-HT2Bは、胃穹隆部に存在し、5-HT2B受容体の活性化は、胃平滑筋の収縮を誘導することが知られている。しかし、5-HT2B受容体と胃適応性弛緩の関係は明らかとなっていない。そこでわれわれは、新規覚醒下モルモット胃適応性弛緩測定モデル(Koseki J, et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012) を用いて胃適応性弛緩に対するNOと5-HT2B受容体の関与を検討した。

【方法】ハートレーモルモット (5週齢, オス) の胃前庭部大彎から胃底部にポリエチレンバックを挿入し留置した。胃適応性弛緩は、モデル作製後7から14日目に流動食 (4mL, 1.7 kcal) を経口投与し、2ml/分の速度でポリエチレンバック内に空気を注入し、バック内圧を段階的に測定することで評価した。NO合成酵素 (NOS) 阻害薬; N^o-nitro-L-arginine (L-NNA) (1-10 mg/kg), 5-HT2B作動薬; BW723C86 (5 mg/kg) は、液体食投与のそれぞれ60分, 20分前に経口投与した。5-HT2B阻害薬; SB215505 (6 mg/kg), 六君子湯 (250-1,000 mg/kg), あるいは六君子湯の成分で5-HT2B受容体拮抗作用を有するイソリクイリチゲニン (0.125-4 mg/kg) は液体食投与前30分に経口投与した。

【成績】蒸留水投与後ではバック内圧は低下せず、流動食投与後にバック内圧は有意に低下し、栄養素を含む流動食で胃適応性弛緩の誘導が観察された。SB215505は流動食投与によるバック内圧低下に影響を与えなかったが、BW723C86は、流動食投与によるバック内圧低下を有意に抑制した。BW723C86の効果はSB215505の同時投与により消失した。L-NNAは、用量依存性に流動食投与後のバック内圧低下を阻害した。SB215505, 六君子湯, あるいは六君子湯の成分であるイソリクイリチゲニンは、L-NNAによる胃適応性弛緩の抑制を有意に改善した。

【結論】胃適応性弛緩は、NOによって誘導されると共に5-HT2B受容体によって抑制的に制御されていることが明らかとなった。さらに、5-HT2B受容体拮抗作用を有するイソリクイリチゲニンは胃適応性弛緩障害を有意に改善した。

KS-5 グレリン分泌増加によるストレス起因性上部消化管運動障害治療の可能性

屋嘉比 康治, 落合 光子, 細見 英里子, 魯 昭輝

埼玉医科大学総合医療センター 消化器・肝臓内科

ストレスは消化管運動障害 (FGID) の重要な発症要因である。ストレスによる中枢性内分泌および自律神経統御機能の変化が消化管運動機能障害を生じることが推測されているが、詳細な機序は不明である。今回、演者らはストレス関連ホルモンのCRF受容体アゴニストのウロコルチン (UCN) をラット脳室内に投与して、グレリン動態への影響および消化管運動への影響を検討し、さらにグレリン投与およびグレリン分泌増加の治療効果について検討した。方法 ラットにUCN脳室内投与を行い血中グレリン濃度および胃粘膜グレリン濃度、プレプログレリンmRNA、摂餌量、胃・十二指腸運動を定量した。さらにグレリン投与とグレリン分泌増強作用のある六君子湯を投与してその効果についても検討した。結果 UCN投与によって血中グレリン濃度および胃粘膜プレプログレリンmRNAは減少したが六君子湯投与によって回復した。また、UCN投与によって摂餌量も減少したがグレリン投与および六君子湯投与にて回復した。フォーストランスジェネレーターおよび蛍光デキストラン投与による消化管運動測定ではUCNによって低下した消化管運動がグレリン投与および六君子湯投与にて回復した。結論 ストレス起因性消化管運動障害に対して六君子湯などグレリン分泌増加作用のある薬剤は治療薬となる可能性がある。

KS-6 六君子湯を使用して食欲が改善した人は胃の機能と気の改善がみられた

楠 裕明¹, 春間 賢², 井上 和彦¹, 塚本 真知¹, 神崎 智子¹, 山下 直人¹, 本多 啓介¹, 石井 学², 今村 祐志³, 眞部 紀明³, 畠 二郎³

¹川崎医科大学 総合臨床医学, ²川崎医科大学 消化管内科, ³川崎医科大学 検査診断学

【背景】六君子湯は補気剤のひとつであり、身体がだるい、気力がない、疲れやすい等の気虚状態を改善する人蔘、甘草、蒼朮、茯苓や、気逆に有効な半夏などを含有する。また、六君子湯に含まれる陳皮や蒼朮などには、グレリンやアルギニンなどを介して近位胃拡張能や胃運動を改善する作用があり、健胃薬としての効果も有する。しかし、六君子湯投与前後で、気の状態と消化管機能の状態を同時に評価した報告は認めない。今回われわれは、SF-36やSF-8などのQOL評価法に含まれる全体的健康観、活力などの項目は、東洋医学的な気虚スコア (寺澤) の代用として用いる事が可能であると考えた。一方、胃十二指腸運動機能の評価法として、われわれは体外式超音波 (US) を用いており、近位胃拡張能、胃排出能などの4項目を用いた方法を考案し、一般臨床で使用してきた。【目的と方法】今回われわれは、六君子湯投与前後で食欲の改善の有無、健康観や活力、胃十二指腸運動機能検査の変化を評価し、気と脳腸相関との関連性について検討を試みた。対象は2週間の六君子湯投与前後でオリジナルの問診票とSF-8、USを用いた胃十二指腸運動機能検査を施行した機能性ディスペプシア患者16例とした。機能検査はコンソメスープを試験食に用いて、100 mlずつ400 mlまで飲用させ近位胃の拡張率を算出した後、15分間の前庭部横断面積差から胃排出率も算出した。【結果】六君子湯投与前後で食欲が改善したのは5例のみであったが、SF-8の全体的健康観尺度は有意差がなかったものの、活力尺度は有意に改善していた。機能検査では近位胃拡張能は食欲の改善の有無にかかわらず改善していたが、食欲改善群では胃排出率も有意に改善していた。【結語】六君子湯を使用して食欲が改善した人では、胃の機能と気の状態の両方が改善していた。

教育セミナー

ES-A1 *in vivo* 平滑筋研究法の30年の進歩

モルモット排便反射の*in vivo*解析法からヒトにおける生体機能イメージング法まで

高木 都

奈良県立医科大学 医学部 医学科 分子病理学講座

1980年、札幌で開催された第22回日本平滑筋学会総会で発表された*in vivo*平滑筋研究は、運動の記録は、ストレンゲージフォーストランスデューサ法、バルーン法、オープンチップ法で行われ、電気的活動の記録は筋電図法で行われている。高木ら（1980年）が発表したモルモットの排便反射の*in vivo*解析は、直腸に挿入したバルーンの一過性の伸展により誘発される直腸—直腸収縮反射を同じバルーンを介して直腸内圧変化として記録したものである。この研究はウレタン麻酔下のモルモットを仰臥位に固定して、腰部交感神経活動と直腸—直腸収縮反射を記録しつつ、上位中枢の横断を、行ったものである。また、排便反射の求心路でもある骨盤神経刺激や、橋外側網様体刺激による腰部交感神経活動と直腸—直腸収縮反射に対する効果も検討した（1983-85年）。しかし、排便反射の重要な構成要素である直腸—内肛門括約筋弛緩反射はモルモットでは長年検討できずにいた。それに先立って、イヌの内肛門括約筋の運動は、水谷ら（1986年）の研究がある。2000年になって、中山がイヌのオジ括約筋用に開発した馬蹄形のフォーストランスデューサを改良して、モルモット内肛門括約筋用のトランスデューサを開発した。このトランスデューサは、肛門への装着にすこし工夫があるが、2点計測なので便の排出は妨げないという利点がある一方、内肛門括約筋の局所の運動の記録になってしまう欠点がある。このトランスデューサにより、直腸のバルーンに水を注入して伸展させて起こる収縮反射と内肛門括約筋の弛緩反射が同時に記録できるようになった（山内ら、2002年）。この方法を駆使して、排便反射機構の解明や創薬につながる研究を展開することができた（島谷ら、2003年；児島ら、2005年；勝井ら、2008年）。最近の*in vivo*平滑筋研究としては、脳機能画像法である陽電子断層撮影法（PET）や機能的磁気共鳴画像（fMRI）法に内臓知覚大脳誘発電位記録法、経頭蓋磁気刺激法（rTMS）、消化管バロスタット法を組み合わせ、ヒトにおける脳腸相関の生体機能イメージング法などがあげられる。

ES-A2 病態と平滑筋収縮蛋白系の制御異常

堀 正敏

東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医薬理

平滑筋の収縮蛋白系研究は、これまで次に示す幾つかの流れを経て進展してきた。(1) ライオトニンによるアクチン制御説とミオシンのリン酸化説、(2) Ca感受性増加説、(3) カルデスモンやカルボニンの発見と新たなアクチン制御説、(4) Rho-kinaseとCPI-17の発見とCa感受性増加機構の解明、などが挙げられよう。これらの研究の基礎となったのは筋蛋白質の生化学的手法と生理学的手法である。また、Ca蛍光指示薬fura-2を用いた細胞内Ca動態測定技術と α -toxinや β -escinを用いた細胞膜の受容体/G蛋白質機能を保持したスキンドファイバー（脱膜化筋標本）を用いた実験技術はこの分野の研究進展に不可欠であったと言えよう。さらに分子生物学的手法を用いた技術や微量サンプルでの様々な測定技術も加わり、時代とともに新しい収縮蛋白系制御分子の同定や仮説の提唱がなされてきた。近年ではFRETを応用した生細胞での分子間相互作用や標的分子のリン酸化反応の可視化技術も加わり、より生理的、あるいは病態生理的な平滑筋収縮蛋白制御機構の解明が進んできている。これらの技術導入や新しい収縮蛋白系制御分子の発見により平滑筋収縮蛋白系の制御機構の理解は深まり、それに伴って、血管や気管、消化管、膀胱といった管腔を形成する内臓臓器の疾患時における平滑筋収縮蛋白系機能異常についての知見も蓄積してきている。免疫炎症応答を伴う疾患では、Th1, Th2, Th17誘導型の各免疫・炎症応答に対する平滑筋収縮蛋白系の機能変動が明らかになりつつある。一方、免疫炎症応答ではなくコレステロールによる細胞膜ラフトの異常に起因するSPC/Fyn/Rho-kinase系を介したRhoAやPKC, Caを必要としない異常血管収縮機構は、RhoA活性化を介さない新たな収縮蛋白系制御機構として、脳血管攣縮治療の標的カスケードとして着目されている。本講演では、前半で平滑筋収縮蛋白系研究の流れについて研究技術も含めて話を進め、後半では、様々な疾患での平滑筋収縮蛋白系機能異常の知見とそれらの未解決な問題点について紹介する。

ES-B1 食道内圧検査の変遷

スリーブ法からHigh Resolution Manometry (HRM) へ

岩切 勝彦

日本医科大学千葉北総病院 消化器内科

HRMとは咽頭から胃近位部までを1 cm間隔の圧センサーにて測定する食道内圧検査である。HRMでは多数の圧チャンネルを有することから、圧データはカラーに変換し表示されるため、食道全体の機能を視覚的に容易に判定することが可能となっている。詳細な機能の解析に関しては、多数の圧チャンネルを有することから、解析方法は従来とは異なる。2012年にはHRMによる食道運動障害の新分類（シカゴ分類）が発表されている。食道運動機能の評価のためには嚥下の有無、食道体部運動、LES収縮・弛緩を評価する必要がある。LES弛緩の評価に関しては、LESが嚥下、呼吸運動により移動するため、単一の微小な圧センサーではLES弛緩の評価ができないため、6 cmの受圧面を有するスリーブセンサーが開発された。スリーブセンサー以外の方法でLES弛緩を評価するためには、スリーブセンサーと同様に1 cm間隔で7個の圧センサー（6 cm幅）の中心にLESを設置することにより、7個のいずれかの圧センサーが常にLESと接触している状態となり、持続的なLES圧の評価が可能となる。しかし、どのセンサーがLESと接触していたのかは時間毎に異なっていることから、各センサーの内圧トレースよりLES弛緩を正確に評価することはできない。スリーブセンサーでは、LESを含めた上下6 cm幅の時間毎の最大圧から内圧トレースを作成し、嚥下後のLES弛緩を評価しているが、HRMにおいても、このスリーブセンサーの原理を利用しLES弛緩が評価されている。すなわち、1 cm間隔の7個の圧センサーを仮想スリーブとし、中心にLESを設置し、嚥下後10秒間の時間毎の最大圧から内圧トレースを作成しLES弛緩を評価する。食道体部運動に関しては、20 mmHgのisobaric contour (IC)を作成し、20 mmHgのICの欠損の有無とその程度、蠕動性(distal latency, contractile front velocity)、収縮の強さを評価する。収縮の強さは遠位食道における20 mmHg以上のICのvolume (mmHg・sec・cm)として評価される。本セミナーでは、食道内圧検査の変遷およびHRMの実際を紹介したい。

ES-B2 ヒトの上部消化管運動測定法と胃十二指腸運動障害の臨床

草野 元康

群馬大学 医学部 附属病院 光学医療診療部

ヒトの消化管運動は空腹期運動と食後期運動とに大別される。本学会元理事長の故伊藤漸先生らは、空腹期のphase IIIに生じる空腹期強収縮運動interdigestive migrating contractions (IMC)とモチリンの関連を明らかにした。IMCの生理的意義は消化管内の掃除とされ、ヒトにおいてもその発生機序や病態との関連が精力的に研究されている。空腹期は消化管内が空虚のため内圧測定法による収縮運動が捕らえやすい。内圧測定法には細管内に水を流入させるinfused catheter法と圧の測定をmicrotransducerで行う方法とがあるが、いずれにせよ経鼻的な圧センサー挿入には少なからず被検者への侵襲を伴う。我々はヒトの胃十二指腸運動を内圧法で長時間観察し、胃潰瘍患者でIMCの発現頻度の低下、胃酸は十二指腸潰瘍患者の胃のIMCを抑制しH₂ antagonistがそれを回復させること、dysmotility-like dyspepsia患者の約1/3にモチリンの低下を伴うIMCの減少を認め、彼らの特徴は食思不振や嘔気が多い事などを報告してきた。また、エリスロマイシンやmotilideのEM523Lは強力にIMCを発現させ、両側足三里 (ST36) への鍼刺激はモチリンの上昇とIMCの発現を来とし、これらはIMCの低下した患者での臨床応用が期待できる。食後期は管腔が広がるため内圧測定法は不向きであり、かつ食物の移動が不明であり、胃排出測定が研究の対象となる。胃排出測定法では試験食に核種を混入させたシンチグラフィ法がgold standardであるが、放射線や装置の問題で行える施設が限定され、またヒトでは繰り返しの検査が出来ない。我々は放射線を出さない¹³C-acetateで標識した流動食を用いて、連続呼吸測定装置 (BrethID) による胃排出を測定している。本法は呼吸採取に短い鼻カニューラを装着するだけで全く侵襲性がなく、同一人での繰り返しの測定も可能である。低粘調度の流動食は早期の胃排出亢進から結果としての胃排出遅延をもたらす。このduodenal breakと呼ばれる現象は、機能性ディスペプシア (FD) 患者の一部にも認められ、FDの病態は決して胃排出遅延のみでないことを報告してきた。ここではヒトにおける上部消化管測定法と胃十二指腸運動障害の臨床を概説する。

ES-B3 胃術後障害と消化管運動異常との関連

胃切除後の消化管運動機能面からよりすぐれた術式の工夫に向けての展望

中田 浩二^{1,2}, 川村 雅彦^{1,2}, 古西 英央^{1,2}, 岩崎 泰三^{1,2}, 村上 慶四郎^{1,2}, 青木 寛明^{1,2},
志田 敦男^{1,2}, 矢野 文章^{1,2}, 坪井 一人^{1,2}, 石橋 由朗^{1,2}, 三森 教雄^{1,2}, 羽生 信義^{1,2},
小村 伸朗^{1,2}, 矢永 勝彦²

¹東京慈恵会医科大学 消化管外科, ²東京慈恵会医科大学 外科学

胃切除後にはさまざまな症状が出現し、術後患者のQOLを低下させることが臨床上の問題となる。上部消化管には胃の排出能の他に、一定量の液体や固形物を受容れる器としての働き（＝容量負荷耐性）が存在する。胃切除にともなう消化管運動機能の変化は術後の症状出現の要因になると考えられているが、その詳細は明らかにされていない。本教育セミナーでは胃切除後の症状出現と消化管運動機能異常との関連性について調べるとともに、消化管運動機能の面から胃術後障害を軽減しうる術式改良のヒントを探りたい。

【方法】胃癌に対して定型的胃切除が施行された患者51名（全摘R-Y 15名，幽切B-I 17名，幽切R-Y 19名）および縮小胃切除が施行された患者19名（PPG12名，噴切7名）に，(1)13C呼気試験法胃排出能検査〔200 kcal/200 mlの液状試験食に13C-酢酸100 mgを混和し摂取後3時間まで呼気を採取，Wagner-Nelson法解析で定量的に排出能（T1/2）を評価〕，(2)飲水ドリンクテスト（DT）；〔体重 [kg]×10 [ml]の水を約5分間で均等な速度で飲水させ，出現した上腹部症状の強さ（0-3点）と持続時間（0-4点）の和（DT合計スコア＝容量負荷耐性）を算出〕，(3)アンケート調査；(a)小胃，(b)逆流，(c)下痢，早期ダンピング〔(d)全身，(e)腹部〕，(f)後期ダンピング症状の出現の有無，を行い検討した。

【結果】定型的胃切除後患者では胃排出亢進と下痢，早期ダンピング全身症状，容量負荷耐性の低下と小胃症状，早期ダンピング腹部症状との間に有意な関連性がみられた。縮小胃切除後患者では胃排出能（T1/2）と容量負荷耐性（DT合計スコア）の間に有意な正の相関が認められた。

【考察】胃切除後の症状を減らすためには，胃排出を緩徐にし容量負荷耐性を増す術式の工夫が求められる。排出抵抗となる幽門が保存される縮小胃切除では胃排出遅延と容量負荷耐性低下との間に有意な正の相関がみられたことから注意が必要である。

【結論】胃切除後の症状出現には消化管運動機能異常が関連しており，これを軽減する術式の工夫が望まれる。すぐれた術式を科学的に評価・検証する上で消化管運動機能検査を行うことは有用である。

ES-B4 腸管機能と腸管内環境の情報を臨床で生かすために

瓜田 純久

東邦大学 総合診療・救急医学講座

近年，カプセル内視鏡の開発により，全小腸の可視化が可能となってきた。形態が評価できるようになると，形態変化に伴う機能変化が注目されるようになり，一方では，形態変化がない機能異常の病態も明らかとなりつつある。また，管腔臓器である腸管に存在するガスは腹部膨満感，ゲップ，放屁など，その存在を実感することのできる消化管内容物のひとつである。診察においても，腹部の触診・打診でガスの存在を把握することができ，また単純X-pでも容易に描出される。しかし，その起源や代謝についてはあまり知られていない。しかし，小腸機能検査は正確な情報を得ることは容易ではなく，また，小腸の機能は多岐にわたるため，単一の機能のみが障害されることは少なく，被検者は多くの検査を受けることになる。そのため，臨床現場ではできるだけ侵襲の少ない検査が選択される傾向にある。さらに，内視鏡検査で確定診断が得られた疾患では，機能検査は省略されることも少なくない。健康人の腸管に存在するガスは200mL以下であり，食事によってさほど変化しないとされている。窒素(N₂)，酸素(O₂)，二酸化炭素(CO₂)，水素(H₂)，メタン(CH₄)の5種類で99%以上を占める。消化管を通過する気体は計10-46 L/日と液体の9-10 L/日よりもはるかに多い。吸収低下，排出低下，移動速度の低下が生じる病態では増加し，偏った局在を示す。腸閉塞に代表される消化管の通過障害があると，消化管で内容物と細菌の接触時間が長くなるため，ガス発生が増加する。消化管機能を検討する際には，固体や液体の動きを評価する場合が多い。これらは重力によって下方へ向かうが，気体は逆に上方へ向かう。見えない気体を診ることにより，新たな病態が見えてくる場合もある。本セミナーでは，小腸機能およびガスの動態を考慮した臨床でのアプローチの実際について，症例を呈示しながら，今後の展望を含めて話題を提供したい。

栗山賞受賞講演

KP-1 Critical Role of TRPC1-Mediated Ca^{2+} Entry in Decidualization of Human Endometrial Stromal Cells

瓦林 靖広^{1,2}, 倉原 (海) 琳², 本田 啓², 市川 純², 井上 隆司²

¹松山赤十字病院 産婦人科, ²福岡大学医学部 生理学講座

子宮内膜間質細胞 (Endometrial stromal cells : ESCs) の脱落膜化は性ステロイドホルモンにより引き起こされる子宮内膜の形態的・機能的変化で、受精胚受容の準備や妊娠成立後の母児間免疫バリアの形成に必須である。この過程には、ESCsの分化が中心的な役割を果たしている。本研究では、酵素的に単離したヒト子宮内膜間質細胞 (hESCs) を用いて、脱落膜化における細胞内Ca動態変化の意義を検討した。17 β -estradiol (E2) / Progesterone (P4) でhESCを分化誘導すると、7~14日間で脱落膜化に特有の形態変化 (大型化、類円形化) やマーカー (IGFBP-1, プロラクチン) の上昇とともに、TRPC1の発現増加およびそれを介するCa²⁺流入の著しい促進が観察された。TRPC1発現のsiRNA干渉による抑制や、TRPC1を介するストア枯渴活性化Ca²⁺流入 (SOC) の薬物 (SK&F96365, Gd³⁺), TRPC1特異抗体による抑制は脱落膜化の進行を有意に抑制した。さらにE2/P4より下流の情報伝達を調べたところ、TRPC1を介するCa²⁺流入はCa²⁺依存性転写因子CREB (cAMP responsive element binding protein) のリン酸化・核移行を促進し、FOXO1 (Forkhead box protein-O1) の発現増加を介して脱落膜化の過程を制御している可能性が示唆された。本研究の結果により、性ホルモンによる子宮内膜間質細胞の脱落膜化過程において、TRPC1蛋白質の増加とそれに伴うSOCを介したCa²⁺流入が極めて重要な役割を果たしていることが分かった。この機構はもうひとつのセカンドメッセンジャーであるcAMPと共同して効果的に脱落膜化を促進していると考えられた。

KP-2 Enhanced Ca^{2+} -sensing receptor function in idiopathic pulmonary arterial hypertension

山村 彩^{1,2}

¹金城学院大学 薬学部, ²イリノイ大学シカゴ校 医学部

本邦で特定疾患治療研究事業対象疾患 (難病) に指定されている肺高血圧症は、肺血管の攣縮や肺血管壁の肥厚による血管内腔の狭小化、血栓形成による肺血管抵抗の上昇によって、持続的に肺動脈圧が上昇する致死性疾患である。これまでに細胞内Ca²⁺シグナル機構の異常など複数の肺高血圧発症因子が同定されているが、それらが複雑に関連しているため、未だに正確な発症メカニズムは解明されていない。本研究では、細胞外のCa²⁺濃度を感知するCa²⁺感受性受容体 (CaSR) に着目し、肺高血圧症におけるその発現変化および機能変化を解析した。特発性肺動脈性高血圧症 (IPAH) 患者由来の肺動脈平滑筋細胞 (PASMCs) では、外液Ca²⁺濃度を0 mMから2.2 mMに置換すると、顕著な細胞質Ca²⁺濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$) 上昇が認められた。この応答はCaSR作用薬であるR568によって増大し、CaSR拮抗薬であるNPS2143によって抑制された。これらの反応は正常ヒトおよび慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) 患者由来のPASMCsでは観察されなかった。CaSRのmRNAおよびタンパク発現は、IPAH-PASMCsで増加していた。CaSRのsiRNAノックダウンによって、IPAH-PASMCsで観察される細胞外Ca²⁺誘発性 $[\text{Ca}^{2+}]_{\text{cyt}}$ 上昇や異常な細胞増殖は抑制された。モノクローリン誘発性肺高血圧症ラットのPASMCsにおいても、CaSRの発現増加や機能亢進が認められ、NPS2143の腹腔内投与は肺高血圧症の進行や右心肥大を改善した。以上より、CaSRの発現増加が、肺高血圧症における細胞内Ca²⁺シグナルの増強に関与していることが明らかになった。また、CaSRが肺高血圧症治療薬の創薬標的になる可能性を提示した。本研究による知見は、肺高血圧症の発症機構の解明や新規治療薬の開発に大きく貢献すると考えられる。

一般講演

O1-1 呼気試験における早期胃排出遅延は近位胃弛緩を表すのか？ スマトリプタンと少量のアルコールを用いた検討からの考察

野中 敬¹, 稲森 正彦^{1,2}

¹横浜市立大学附属病院 消化器内科, ²横浜市立大学附属病院 臨床研修センター

【背景】胃の弛緩を測定する方法としてはバロスタット法がゴールドスタンダードであるが、検査の認容性、検査機器の経済性など幾つか問題があり、代わりの簡便な方法として飲水試験等が考案されてきた。一方呼気試験における胃排出の遅延が胃の弛緩を表す可能性について、Sanakaらが2009年に報告している。今回我々は胃の弛緩反応を起こすことがバロスタット法で確認されているスマトリプタンにおいて呼気試験と飲水超音波、少量のアルコールについて呼気試験と飲水試験を行い、その結果をすりあわせ考察した。【方法】実験A: 健常ボランティアを対象とし、試験食30分前のスマトリプタン50 mg内服の有無で交差研究を施行した。胃排出測定は座位にてBreathID systemを用いて、4時間の連続呼気モニタリングを行った。実験B: 健常ボランティアを対象とし、試験食直前の少量のアルコールの有無で交差研究を施行した。胃排出測定は同様に座位にてBreathID systemを用いて、4時間の連続呼気モニタリングを行った。実験C: 健常ボランティアを対象とし、試験食60分前のスマトリプタン50 mg内服の有無で交差研究を行った。仰臥位でストローを用いて試験食を100mLずつ計400 mL内服し、近位胃断面積を測定。続いて座位となり、前庭部運動を測定した。実験D: 健常ボランティアを対象とし、試験食前の少量のアルコールの有無で交差研究を施行した。飲水試験はBoeckxstaensの変法を用いて、2000 mLを上限として施行した。【結果】全員が副作用なく検査を完遂した。A.スマトリプタン内服により胃排出遅延を呈した。B.少量のアルコール摂取により胃排出遅延を呈した。C.スマトリプタン内服により、近位胃断面積が有意に増大したが、前庭部運動には有意差を認めなかった。D.少量のアルコール摂取により最大飲水量が増加した。【考察】スマトリプタン経口内服は、前庭部収縮能には関与せず、近位胃弛緩能の亢進を介して胃排出を遅延させた。少量のアルコールに関しては、おそらく知覚閾値の変化を介して最大飲水量が増加していると推察された。すなわち呼気試験における胃排出遅延は、その機序を問わず、近位胃弛緩を示す可能性が示唆された。

O1-2 高栄養流動食の胃排出に対する六君子湯投与の効果: 覚醒下ビーグル犬における検討

古川 直裕¹, 眞部 紀明², 加瀬 義夫³, 服部 智久³, 今村 祐志², 楠 裕明⁴, 春間 賢⁵

¹川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科,

²川崎医科大学 検査診断学教室 (内視鏡・超音波),

³ツムラ研究所, ⁴川崎医科大学 総合臨床医学教室, ⁵川崎医科大学 消化管内科学

(背景と目的) これまで覚醒下のビーグル犬において、漢方薬「六君子湯」の反復投与によって、高栄養流動食を自発摂取してから30分までの胃腸運動反応に次のような変化が誘発されることが報告されている。1) 胃近位部の適応弛緩が増強する。2) 十二指腸運動の亢進反応が増強する。3) 胃前庭部の運動抑制反応が減弱する。幽門括約部への影響は不明であるが、上述の変化のうち、1) と2) は胃排出を抑制する方向に働くが、3) は胃排出を促進する方向に働くと思われる。そこで、同実験条件下での胃排出が、六君子湯の反復投与によりどのような影響を受けるのかを、慢性的に装着した胃ろう管から胃内容を直接採取する方法により検討した。(方法) ビーグル犬8頭を用い、麻酔下に胃ろう管を胃体部中央に装着した。術後2週間以上の回復期間をおき、次の実験を行った。24時間の絶食後、胃ろう管から胃内残存物を排出した後に、200 mlの高栄養流動食(エスピラックリキッド、犬用)を自発的に経口摂取させた。自発摂取後30分、1時間、2時間の胃排出を次の方法により評価した(それぞれ4頭、2頭、2頭; 延べで10~17回ずつの測定)。摂食後、それぞれの時間で、胃ろう管より採取した胃内残存物をフィルターにかけ、胃酸によりゲル化した固形成分と液体成分に分けて計量し、その固形成分の容量から流動食成分の胃内残存量を推定した。同じ実験を、六君子湯(2 g/日)を6回以上反復投与した後にも行い、胃排出に対する六君子湯の反復投与効果を検討した。(結果と結論) 高栄養流動食の摂取後30分の胃排出は、六君子湯の反復投与により35±5%から20±9%へと有意($p=0.0002$)に減少したが、摂食後1時間、および2時間での胃排出には有意な変化が認められなかった($p>0.05$)。直接的な証拠はないが、このことは、摂食後30分から1時間での胃排出が六君子湯により促進される可能性も示唆している。これらのことから、高栄養流動食を摂取した時の胃排出に対して六君子湯が及ぼす影響は単純ではなく、さらに時間を追った細かい検討が必要と思われる。

O1-3 低用量エリスロマイシン経口投与後の胃十二指腸内圧の測定経験

遠藤 俊治, 道清 勉, 山田 晃正, 中川 朋, 西郷 準一

東大阪市立総合病院 消化器外科

【目的】空腹期に低用量のエリスロマイシンを静脈注射すると速やかに胃十二指腸にinterdigestive migrating motor complex phase III (MMC phase III)を生じる。経口投与でも胃排出を促進することが報告されているが、通常750mg～1600 mg/日の高容量が用いられている。健康人空腹期における、低用量のエリスロマイシン経口投与時の胃十二指腸運動を内圧検査で測定した。

【方法】対象は健康人42歳男性。10 ch (センサー間隔1-3 cm) のカテーテル型圧トランスデューサーを経鼻的に十二指腸まで挿入し、センサーを胃幽門前庭部から十二指腸下行脚まで位置させた。空腹期に、エリスロマイシン静脈注射 (1 mg/kg/15分)、同ドライシロップ (50, 100 mg) 経口投与、同錠100 mg経口投与し、投与からMMC phase III出現までの時間を測定した。

【成績】MMC phase III出現までの時間は、エリスロマイシン静注後5分、同ドライシロップ50 mg後30分、同100mg後40分、同錠100mg投与後101分であった。【結論】低用量のエリスロマイシンドライシロップ経口投与でもMMC phase III出現を促進する可能性が示唆された。添付文書ではドライシロップのTmaxは31分に対し、錠のTmaxは168分と遷延するため、エリスロマイシン錠のMMC phase III促進効果は不明である。今後さらに症例を重ねて検討する予定である。

O1-4 マウス回腸切離吻合術後の肉芽組織深部における腸壁内神経系再生・新生促進作用のin vivoイメージング法による解析

後藤 桂¹, 川原 勲¹, 鍋倉 淳一², 國安 弘基¹, 高木 都¹

¹奈良県立医科大学 医学部 医学科 分子病理学講座,

²自然科学研究機構 生理学研究所 発達生理学研究室 生体恒常機能発達機構研究部門

【目的】我々はこれまでに、5-HT₂受容体作動薬クエン酸モサプリド (以下MOS) は下部消化管切離吻合術後に損傷した壁内神経系の再生・新生促進作用を有することを見いだしているが、その組織修復過程で生じる肉芽組織深部の詳細な観察はホルマウント標本では不可能であった。そこで、壁内神経細胞が蛍光標識された遺伝子改変マウスおよび2光子顕微鏡を用いたin vivoイメージング法を用いた結果、従来観察が困難であった腸管吻合部肉芽組織深部を詳細に観察することが可能である事を明らかにしている。本研究ではその研究を更に発展させ、in vivoイメージング法で取得した画像を分析しMOSの損傷腸壁内神経系の再生・新生効果について定量的に解析するとともに、組織切片標本を用いた免疫組織学的解析を追加し損傷壁内神経系の再構築過程について明らかにすることを目的とした。

【方法】thyl promoter GFP H-line mouseをNembutal麻酔下にて回腸切離吻合術を施行後、vehicle群、MOS群、MOS+5-HT₂受容体拮抗薬SB-207266同時投与群の3群について、一定の飼育期間後に再度麻酔下にて開腹し吻合部のin vivoイメージングを実施した。取得した画像から新生したと思われる神経細胞数を三次元でカウントし定量的解析を実施するとともに、イメージング後に採取した組織の切片標本作製し免疫組織学的解析を実施した。

【結果】MOS群では他の2群と比較し新生神経細胞が表面から比較的浅い約100 μmの深さに集中して有意に増加 (約4倍) しているという結果を得た。また免疫組織学的解析の結果、それらは前駆細胞を含む新生した神経細胞であることが明らかとなった。

【結論】2光子励起顕微鏡によるin vivoイメージング法は肉芽組織深部の観察に有用であるとともに、MOSは小腸においても損傷腸壁内神経系の再生・新生促進作用を示すことが明らかとなった。さらに、新生した神経細胞は肉芽組織の表層に集中していたことから、神経幹細胞は肉芽組織外側より動員されてくることが示唆された。

O1-5 結腸内TRPA1 agonist投与による結腸運動亢進・排便誘発作用の検討

染谷 崇徳¹, 長尾 宗紀¹, 菊池 大介¹, 宮地 智洋¹, 佐々木 宏之^{1,4}, 田中 直樹¹,
羽根田 祥¹, 大沼 忍¹, 工藤 克昌¹, 神山 篤史¹, 森川 孝則¹, 吉田 寛², 元井 冬彦²,
内藤 剛¹, 片寄 友², 柴田 近¹, 江川 新一³, 海野 倫明²

¹東北大学 大学院医学系研究科 生体調節外科学分野,

²東北大学大学院医学系研究科消化器外科学分野,

³東北大学統合がん治療外科, ⁴東北大学災害科学国際研究所災害医療国際協力分野

【背景】 Transient receptor potential cation channel (TRP) に属するTRPA1は知覚神経末端に存在する寒冷受容体で、消化管に広く分布している。同じくTRPに属するTRPV1は温熱受容体であり、そのagonistである capsaicinをイヌの胃内や結腸内に投与すると、結腸運動が亢進して排便が誘発されることから、TRPA1がTRPV1と同様に結腸運動に関与している可能性がある。TRPA1 agonist結腸内投与の結腸運動・排便に対する効果と作用機序の解明を試みた。【方法】 ビーグル犬を用い、strain gauge force transducerを近位、中部、遠位結腸に縫着・固定し、意識下で結腸運動を測定した。また、先端が近位結腸内腔に位置するようにシリコンチューブを挿入した。TRPA1 agonistのallyl isothiocyanate (AITC) 5, 10 mgをシリコンチューブから結腸内腔に投与し、消化管運動と排便に対する効果を検討した。また、atropine (ムスカリン受容体拮抗剤), hexamethonium (ニコチン受容体拮抗剤), ondansetron (セロトニン3受容体拮抗剤), の静脈内前投与とHC30031 (TRPA1拮抗剤), capsazepin (TRPV1拮抗剤) の結腸内腔内前投与がAITC誘発性結腸収縮に与える影響を検討した。【結果】 AITCは投与直後から結腸に巨大伝播波収縮と排便を高頻度に誘発し、用量依存性に結腸運動の亢進と排便誘発が認められた。AITCによる結腸運動亢進効果をatropine, hexamethonium, ondansetron, HC30031の前投与は抑制したが、capsazepineの前投与に抑制効果は認められなかった。【結語】 近位結腸内腔の知覚神経末端に分布するTRPA1への刺激は、コリン、セロトニン3受容体を介して結腸運動を亢進させ排便を誘発した。

O1-6 慢性便秘患者における大建中湯の治療効果予測としての便／ガス分布測定法の有用性

眞部 紀明¹, 今村 祐志¹, 楠 裕明², 畠 二郎¹, 春間 賢³

¹川崎医科大学 検査診断学 (内視鏡・超音波), ²川崎医科大学 総合臨床医学,

³川崎医科大学 消化管内科学

【背景】我々はこれまでに、大建中湯(DKT)が健常者のみならず慢性便秘患者の大腸通過時間を有意に短縮するが、必ずしも全例に同様な治療効果が得られない事を報告してきた。現在、大腸通過時間の測定にはマーカー法が用いられているが、その評価には時間を要し、放射線被爆等の問題もあることから、一般に普及している検査法とは言い難い。また、我々は、以前から体外式超音波法(US法)による便／ガス分布測定を下部機能性消化管障害の病態評価に臨床応用している。

【目的】慢性便秘患者に対するDKTの治療効果予測にUS法が応用可能かについて検討する。

【対象および方法】慢性便秘患者(過敏性腸症候群便秘型あるいは機能性便秘)52例(男性20例, 平均年齢61.5才)を、DKT有効群(A群)17例, 無効群(B群)35例に分類し、DKT投与前にUS法により得られた各パラメータを2群間において比較検討した。なお、DKTは投薬期間2週間で治療効果を判定した。US法は既報のごとく上行, 横行, 下行, S状, 直腸の各部位の横断径を測定し、その平均値をconstipation index (CI), 右側結腸(上行+横行), 左側結腸(下行+S状)の横断径の比をL/R ratioとし、それぞれ算出した。

【結果】A群のCI値は、B群と比較すると低い傾向を示し(A群: 24.3±1.0 mm vs. B群: 28.2±1.5 mm, p=0.09), 反対にL/R ratioはA群で高い傾向にあった(A群: 0.9±0.2 vs. B群: 0.5±0.8, p=1.1)。次に、CIとL/Rの逆数の積を2群間で比較すると、A群はB群と比較して有意に低値であった(A群: 36.4±7.6 vs. B群: 54.5±4.9, p<0.05)。

【結論】US法による便／ガス分布測定はDKTの治療効果予測の一つになり得ると考えられた。

O2-1 モルモット腸間膜動脈内皮細胞における細胞内通電に対する膜電位応答伝播の解析

山本 喜通

名古屋市立大学 看護学部 生理学

単離したモルモット腸間膜動脈内皮細胞層標本を用い、その中の1個の細胞に2本のパッチ電極をwhole-cell状態で適用し、電流固定下で一方の電極から細胞内通電し、他方の電極によって膜電位応答（電気緊張電位）を観察した。この標本はギャップ結合により互いに連絡する多くの細胞からなっており、電気緊張電位の立ち上がりは多くの時定数を含む過程であった。アセチルコリン（ACh）を投与するとK⁺チャンネルが活性化するために細胞膜コンダクタンスが増加し、それによってこれらの時定数は小さくなったが、最も小さな2個の時定数は変化しなかった。この非常に速い過程は無視できない大きさを有したので、真の膜電位を測定する上で大きな問題となる。そこで、その成分がどこに由来するかの検討を行った。また、2本目の電極を別の細胞に適用して電気緊張電位の伝播状況を観察したところ、ACh刺激を受けていない状態での伝播効率は非常に高いのに対し、ACh存在下では遠方の細胞ほど長時間にわたり伝播効率が低下した。この性質を説明するために通電細胞を中心として電気緊張電位が放射状に伝播するモデルを作り、等価回路に表すことによって解析を試みた。

O2-2 ラット膝窩動脈と膝窩静脈におけるノルアドレナリン収縮に関するアドレナリン受容体の特徴

大塚 亮^{1,2}, 梶栗 潤子¹, 伊藤 猛雄¹

¹名古屋市立大学大学院 医学研究科 薬理学, ²医療法人 宏和会 あさい病院

【目的】 骨格筋の動脈および静脈におけるノルアドレナリン（NAd）収縮に関するアドレナリン受容体サブタイプの詳細は不明である。今回、我々はラット膝窩動脈と膝窩静脈におけるNAd収縮に関する α アドレナリン受容体サブタイプについて検討した。

【方法】 8-10週齢のWistar系雄性ラットの膝窩動脈および静脈の輪状血管内皮除去標本を作成した。グアネチジン（5 μ M）を含む95% O₂+5% CO₂で通気したクレープス液中で等尺性張力を測定した。NAd収縮における β 受容体の関与を除外するため、実験はプロプラノロール（0.3 μ M, β_1/β_2 受容体拮抗薬）存在下で行った。NAd, フェニレフリン（PE, 非選択的 α_1 受容体作動薬）およびUK14304（ α_2 受容体作動薬）を累積的に投与し収縮反応を得た。さらに、これらの収縮反応をプラazosin（非選択的 α_1 受容体拮抗薬）またはヨヒンビン（ α_2 受容体拮抗薬）存在下でも検討した。

【結果】 NAd（10⁹~10⁵ M）とPE（10⁹~10⁵ M）は膝窩動脈および静脈のいずれにおいても濃度依存性に収縮を発生させた。その最大収縮の大きさは膝窩動脈ではNAd=PEであったが、一方、膝窩静脈ではNAd>PEであった。UK14304（10⁹~10⁵ M）は膝窩動脈および静脈ともに収縮させなかった。プラazosinは膝窩動脈および膝窩静脈でのNAd収縮をともに抑制したが、その抑制の感受性は静脈>動脈であった。ヨヒンビンは膝窩動脈および膝窩静脈におけるNAd収縮に影響を与えなかった。

【考察】 膝窩動脈および膝窩静脈においてNAdは α_1 受容体活性化により収縮を発生させた。非選択的 α_1 受容体作動薬であるPEの収縮反応性は $\alpha_{1A} = \alpha_{1D} > \alpha_{1B}$ であると報告されていること、本実験においてNAdと比較しPEの反応性は膝窩動脈>膝窩静脈であったこと、さらにNAd収縮抑制のプラazosinの感受性は膝窩動脈<膝窩静脈であることが判明した。これらの結果より、ラット膝窩動脈と膝窩静脈ではNAd収縮に関する α_1 受容体サブタイプが異なっている可能性が示唆された。

O2-3 モルモット肝静脈の神経性収縮制御機構

高野 博充, 橋谷 光

名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学

肝臓は体内の血液の十分の一を蓄えており、必要な時に循環に血液を戻す血液の貯蔵部位としてのほたらきも持つ一方で、その血管抵抗の増加によって静脈還流量の減少を引き起こす可能性が指摘されている。そこで我々は静脈還流量を制御する最後の門であると考えられる肝静脈について、*in vitro*でその収縮の神経制御について検討した。モルモット（2週齢、雄）の肝臓の右葉から肝静脈を剥離してストリップ標本を作製した。その標本を、シリコンを張ったチャンパーにピン止めし、37度のクレブス液灌流液中に置いた。標本には枝分かれした血管に繋がる穴が開いており、その穴に張力トランスデューサーを引っ掛けて、その張力の変化を測定した。標本の両端においた白金電極を用いて、標本に経壁神経刺激（持続時間50 μ s, 頻度20 Hz, 1 sec）をすると、その張力が一過性に増大する反応を見せた。この一過性の収縮はTetrodotoxin（3 μ M）存在下では見られなくなった。この収縮は、Phentolamine（3 μ M）存在下では大きさが抑制され、Propranolol（3 μ M）を追加投与すると見られなくなった。一方、Atropine（3 μ M）存在下では収縮の持続時間が短くなり、Guanethidine（10 μ M）を追加投与すると見られなくなった。Phenylephrine（1 - 10 μ M）は濃度依存的に収縮を起こし、その上にIsoproterenol（3 μ M）を追加投与すると弛緩を起こした。Noradrenaline（1 - 3 μ M）は濃度依存的に収縮を起こしたが、10 μ Mでは逆に収縮が抑制された。Acetylcholine（1 μ M）は収縮を起こしたが、Phenylephrine（10 μ M）存在下でもAcetylcholine（3 μ M）はさらに収縮を増大した。以上の結果から、モルモット肝静脈はアドレナリン作動性およびコリン作動性の神経支配の興奮性の神経支配を受けており、 α 受容体とムスカリン様受容体が興奮性の、 β 受容体が抑制性の反応を担っていることが示唆された。

O2-4 BKチャネル-VDCC複合体形成及び血管平滑筋細胞機能に対するカベオリン1/カベオラの寄与

鈴木 良明, 山村 寿男, 大矢 進, 今泉 祐治

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

神経細胞において大コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^{+} チャネル（BKチャネル）が電位依存性 Ca^{2+} チャネル（VDCC）と分子複合体を形成し、VDCCから流入した Ca^{2+} によって直接活性化され、活動電位を形成することが報告されている。一方、血管平滑筋細胞においては、BKチャネルは主にリアノジン受容体（RyR）から遊離された Ca^{2+} によって活性化されて負帰還機構に寄与することが知られているが、VDCCと複合体を形成するかについては明らかにされていない。今回我々は、全反射蛍光（TIRF）顕微鏡による一分子可視化法とパッチクランプ法によって、マウス腸間膜動脈平滑筋細胞におけるBKチャネル - VDCC複合体の空間的・機能的解析を行った。また、カベオラの複合体形成及び血管平滑筋細胞機能に対する役割を明らかにするため、カベオラの構成タンパクであるカベオリン1（cav-1）遺伝子欠損マウス（cav-1 KO）を用いて実験を行った。TIRF顕微鏡によるFRET解析から、カベオラが両チャネル間の物理的なカップリングを促進することが明らかになった。また、各チャネルのGFP標識体を用いたSingle-molecule GFP bleaching法による解析から、カベオラがVDCCの局所的な集積を促進することが明らかとなった。パッチクランプ法による機能解析から、カベオラは両者の機能的なカップリングを促進することが判明した。膜電流と細胞内 Ca^{2+} 濃度を同時測定したところ、 Ca^{2+} スパークの性質に差はなかったが、一過性外向き電流（STOCs）の頻度はcav-1 KO由来細胞において減少した。単離平滑筋細胞を用いた収縮測定から、cav-1 KO由来細胞の収縮性が増大していた。これらの結果はcav-1の欠損によりBKチャネル - VDCC間及びBKチャネル - RyR間の機能連関に支障が生じ、BKチャネル活性が低下することで、筋興奮性に対する負帰還機構が減弱して血管平滑筋の興奮性が増大したことを示唆している。以上よりcav-1/カベオラは血管平滑筋の興奮性制御に対して重要な役割を担うと考えられる。

O2-5 ラット胃粘膜下細静脈の自動能と神経支配

三井 烈, 橋谷 光

名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学分野

【背景】内臓壁内の微小循環血流制御における細静脈の役割については不明な点が多い。我々は最近、膀胱や遠位結腸の細静脈が周期的に自発収縮する事や、神経性制御を受けている事を見出してきた。本研究では、胃の粘膜下細静脈における自発収縮と神経性制御に関する検討を行った。

【方法】ラット胃底・胃体部より筋層と粘膜を切除して粘膜下層標本を作製した。細静脈径の変化や細静脈平滑筋の細胞内 Ca^{2+} 動態に関して、それぞれ経時的血管壁追跡ビデオシステムと Ca^{2+} イメージング法により検討した。細静脈平滑筋への神経投射は、免疫染色により検討した。

【結果】胃粘膜下細静脈において毎分約4回の周期的な自発収縮が認められた。自発収縮は、2-APB (100 μ M), caffeine (1 mM), niflumic acid (100 μ M), DIDS (100 μ M), nicardipine (1 μ M), CPA (10 μ M), SKF96365 (10 μ M) により消失した。経壁神経刺激により細静脈は収縮し、この反応はphentolamine (1 μ M) やguanethidine (10 μ M) により消失した。一次求心性神経を活性化させるcapsaicin (300 nM) や、その伝達物質CGRP (30 nM) により細静脈は弛緩した。 Ca^{2+} イメージングでは、自発収縮や神経刺激による収縮の際に複数の細静脈平滑筋において同期した細胞内 Ca^{2+} 上昇が認められた。 α 平滑筋アクチンと神経マーカーに対する二重免疫染色により交感神経や一次求心性神経が細静脈平滑筋へ投射している事が確認された。

【考察・結論】胃細静脈平滑筋の筋小胞体からの Ca^{2+} 放出による Ca^{2+} -activated Cl^{-} チャネルの活性化が脱分極を引き起こし、L型 Ca^{2+} チャネルの活性化を介して Ca^{2+} 流入と自発収縮を誘発すると考えられた。細静脈の自発収縮は、胃内容物による胃壁の伸展時に細静脈壁が変形して血流が停滞するのを防ぐ機構と考えられた。交感神経や一次求心性神経による細静脈支配は、運動時の胃壁外への血流配分や、胃液分泌のための水分保持に寄与すると推察された。

O2-6 ミオシン軽鎖リン酸化の日内リズムの発生機構

平野 勝也, 齊藤 寿郎, 平野 真弓

九州大学 医学研究院 分子細胞情報学

【目的】血管収縮性の日内リズムは、中枢時計と末梢時計との相互作用によって形成される。平滑筋内在性生物時計の仕組みには未だ不明な点がある。本研究では、培養平滑筋細胞を用いて血管収縮性の日内リズム形成に関わる末梢時計の仕組みを明らかにする。【方法】ブタ冠動脈平滑筋細胞を用いた。デキサメサゾンパルス処理 (100 nM, 2時間) により生物時計を同調させた。収縮性の指標として、ミオシン軽鎖 (MLC) のリン酸化レベルをPhos-tag SDS-PAGE法により定量解析した。【結果】静止時のMLCリン酸化レベルには明らかな日内変動を認めなかった。トロンビンおよびエンドセリン刺激後のMLCリン酸化レベルには、時計同調後36時間および60時間に頂値に達する変動 (約25時間周期) が認められた。この日内変動は、アゴニスト刺激10分前にY27632で処理しておくで消失した。ML-9とGF109203は無効であった。RNA干渉によりROCK2発現を抑制するとMLCリン酸化の日内変動は消失した。MLCキナーゼ (MLCK), ZIPキナーゼの発現を同等に抑制してもMLCリン酸化の日内変動には影響がなかった。ROCK2発現とトロンビン刺激後のMYPT1のリン酸化はMLCリン酸化と同調して変動した。GTP結合型RhoA, MLCK, ZIPキナーゼの発現量に日内変動は認められなかった。ROCK2遺伝子プロモーターの上流に時計遺伝子反応性配列の中で唯一RORE配列が認められた。平滑筋細胞にROR α を発現させるとROCK2プロモーター活性が上昇することが、ルシフェラーゼアッセイにより観察された。ROR α 発現を抑制するとROCK2発現のリズムが消失した。ROR α の発現はROCK2のmRNA発現と同調した日内変動を示した。【結論】MLCリン酸化の日内リズムを形成する平滑筋細胞内在性の生物時計が存在する。時計遺伝子ROR α の発現リズムがROCK2の発現と活性のリズムを生み、その結果、MLCリン酸化の日内リズムが形成される。

O2-7 血管平滑筋収縮性の概日リズム形成に関わる内在性生物時計の仕組み

平野 勝也, 齊藤 寿郎, 平野 真弓

九州大学 医学研究院 分子細胞情報学

【目的】血管収縮性の日内リズムは、血圧の日内変動や、心筋梗塞などの心血管イベント発症の日内リズムの形成に重要な役割を果たす。血管機能の日内リズムは、中枢と末梢の2つの生物時計の相互作用によって決定される。本研究では、血管収縮性の日内リズム形成に関わる末梢時計の仕組みを明らかにする。【方法】培養平滑筋細胞において、時計遺伝子ROR α の日内リズムがROCK2発現と活性のリズムを発生させ、これがミオシン軽鎖 (MLC) リン酸化の日内リズムを生むことを明らかにした。血管収縮性の日内リズム形成における生理的役割を、ROR α 自然欠損*Staggerer*マウス (*Sg/Sg*) を用いて検証する。マウスは12時間の明暗周期に2週間順応させて実験に用いた (明期開始をZT0時とする)。【結果】野生型マウス大動脈平滑筋において、ROCK2の蛋白質発現は、ZT0/24に頂値、ZT12に底値に至る概日リズムを示した。ROR α の蛋白質発現は、ROCK2より4時間早い位相で変動した。ROCK2発現の日内変動は、*Sg/Sg*では認められなかった。ROCK2は平滑筋収縮装置のCa²⁺感受性調節に重要な役割を果たす。 α -トキシン脱膜化大動脈摘出標本を用いて、収縮装置のCa²⁺感受性に焦点を絞り収縮反応性の日内変動を解析した。Ca²⁺濃度を段階的に上昇させて引き起こす収縮反応は、野生型においても、*Sg/Sg*においても、日内変動は認められなかった。しかしながら、10 μ M GTP γ Sおよび1 μ M U46619が引き起こすCa²⁺感受性増大作用は、野生型において、ZT12よりもZT0/24において増大した。U46619が引き起こすMLCリン酸化レベルも、ZT12よりもZT0/24において有意に高い値を示した。これらの日内変動は、*Sg/Sg*マウスでは観察されなかった。【結論】生体血管の収縮性は、ROR α 依存性に内在性の日内リズムを刻む。ROR α が引き起こすROCK2発現とMLCリン酸化の日内リズムが、平滑筋収縮装置のCa²⁺感受性の日内リズムを形成し、血管収縮性のリズムが生じる。

O2-8 血管平滑筋細胞トロンビン受容体の脱感作障害のメカニズム

平野 真弓, 平野 勝也

九州大学 医学研究院 分子細胞情報学

【目的】トロンビン受容体PAR₁は、細胞外領域がトロンビンによって切断されることにより活性化される。従って、受容体脱感作機構が障害されると活性化されたPAR₁は不可逆的に活性を維持することになる。くも膜下出血後の脳底動脈において、PAR₁の脱感作機構が障害され、トロンビンが不可逆的な収縮を引き起こすことを報告した。本研究では、培養平滑筋細胞を用いて脱感作障害の機序を明らかにする。【方法】培養7~8日目の胎児ラット大動脈由来平滑筋細胞A7r5を用い、Fura-2蛍光法によりトロンビンおよびPAR₁活性化ペプチド (PAR₁AP) に対する細胞質カルシウム濃度 ([Ca²⁺]_i) 上昇反応を観察した。反応の持続性、反復性、不可逆性をPAR₁脱感作障害の指標とした。【結果】PAR₁APは一過性の[Ca²⁺]_i上昇に続き、持続的な上昇(刺激10分後で最大値の65%)を引き起こした。刺激を除くと[Ca²⁺]_iは刺激前値に戻った。続く2回目の刺激は1回目の70%の反応を引き起こした。トロンビンも持続的な[Ca²⁺]_i上昇を引き起こした。この反応はトロンビンを除去しても持続した。セロトニンも持続的な[Ca²⁺]_i上昇を引き起こし、2回目の刺激は1回目の99%の反応を引き起こした。刺激15分前からERK阻害剤PD184352あるいはPD0325901で処理しておくこと、トロンビンおよびPAR₁APの反応は一過性となり、PAR₁APに対する2回目の反応は1回目の13%に低下した。一方、セロトニンは、持続的[Ca²⁺]_i上昇を引き起こし、2回目の反応性も100%に保たれていた。Y27632, H1152, SB203580はいずれの反応にも影響を及ぼさなかった。NADPHオキシダーゼ阻害剤ジフェニレンヨードニウム (DPI) 存在下に培養すると、トロンビンおよびPAR₁APの反応は一過性となり、PAR₁APに対する2回目の反応はほとんど消失した。【結論】A7r5ではPAR₁脱感作機構が障害されており、このPAR₁脱感作障害にはERKと酸化ストレスが重要な役割を果たす。

O2-9 血管異常収縮の新規シグナル分子として同定された細胞骨格関連分子の、Fynとの相互作用解析

岸 博子, 張 影, 加治屋 勝子, 高田 雄一, 宮成 健司,
木村 友彦, 野地本 和孝, 小林 誠

山口大学 大学院医学系研究科 器官制御医科学講座 生体機能分子制御学

Rhoキナーゼ (ROK) を介した血管平滑筋収縮のCa²⁺感受性亢進は、血管攣縮を引き起こす血管平滑筋異常収縮において、重要な役割を果たす。これまでに我々は、血管平滑筋異常収縮の新規病的シグナル伝達経路として、スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) /Fynチロシンキナーゼ/ ROK経路を見出した。更に、SPCで刺激されたヒト血管平滑筋細胞からチロシンリン酸化蛋白を抽出して解析したFocused Proteomicsにより、6個の細胞骨格関連因子をFynの下流候補分子群として同定した。これらの候補分子群を更に絞り込むため、我々は、siRNAによる候補分子群の選択的ノックダウンと自動細胞イメージングシステムArrayScan Vを組み合わせ、SPC刺激による細胞収縮と細胞骨格構築の変化をアルゴリズムにより定量化する事で、候補分子群をハイスループットかつ客観的に自動・定量解析するスクリーニングシステムを独自開発し、その結果、Fynの下流の新規異常収縮シグナル分子として2個の細胞骨格関連分子を同定した。本研究では、これらの細胞骨格関連分子のうち、V1に着目し、Fynとの相互作用について解析した。ヒト血管平滑筋細胞のHaloTag pull-down assay において、V1とFynは相互作用し、その相互作用はSPC刺激によって増強した。更に、SPC刺激は、V1と相互作用するFynを、SDS-PAGEにおいて、上方にシフトさせたが、これらのシフトしたFynのバンドは、ウェスタンブロット解析において、既知のFynの翻訳後修飾 (Y214 および Y420のリン酸化) を認識する抗体とは反応しなかった。以上の結果より、異常収縮時に、細胞骨格関連分子V1とFynの相互作用が増強し、更に、Fynが未知の翻訳後修飾を受ける可能性が示唆された。

O2-10 血管平滑筋アクチン・ストレスファイバーの形成を担う 新規シグナル分子の同定とその機能解析

張 影, 岸 博子, 加治屋 勝子, 宮成 健司, 木村 友彦, 小林 誠

山口大学 大学院医学系研究科 生体機能分子制御学

Rhoキナーゼ (ROK) を介するストレスファイバー形成は, 細胞の形態や遊走を制御している. 我々は, スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) →Fynチロシンキナーゼ→ROK経路が線維芽細胞においてストレスファイバーを形成することを発見した. しかし, この経路において, Fyn活性化からROK活性化に至る機構については不明なままであった. そこで, この両者を仲介する新規分子を発見するために, プルダウンアッセイにより, 非活性型Fynとは結合せず, 活性型Fynと選択的に結合する, 候補シグナル分子群を得, その中から機能プロテオミクスにより, 細胞接着斑因子の一つであるパキシリンを同定した. 更に, パキシリンの全長およびフラグメントのリコンビナント蛋白を作成し, それらとFynリコンビナント蛋白との直接の分子間相互作用を, 表面プラズモン共鳴法を用いて解析した. その結果, 活性型Fynは, パキシリンの全長およびN末端に直接結合したが, C末端には結合しなかった. 非活性型Fynは, いずれのパキシリンとも直接結合しなかった. RNA干渉でパキシリンをノックダウンした血管平滑筋細胞では, ストレスファイバー形成が阻止された. その後のレスキュー実験では, 全長のパキシリンの再発現によりストレスファイバー形成がレスキューされたが, N末端およびC末端の再発現ではレスキューされなかった. 以上の結果より, パキシリンはストレスファイバー形成の新規シグナル分子であることが分かった. 活性化されたFynはパキシリンのN末端にのみ結合するが, ストレスファイバー形成には, パキシリンのNとCの両末端が必要と考えられた.

O3-1 消化管筋層のカハール介在細胞と線維芽細胞における ムスカリン性アセチルコリン受容体の発現

飯野 哲, 堀口 里美, 堀口 和秀

福井大学 医学部

消化管筋層には運動機能を調節する細胞としてカハール介在細胞 (interstitial cells of Cajal, ICC) と線維芽細胞 (fibroblast-like cells, FLC) が分布する。両細胞とも筋層内の特定の部位において固有の形態を示し、特有のネットワークを構成して分布する間質細胞である。また、平滑筋細胞とはギャップ結合により連絡し、腸管神経としばしば近接している。このことから神経伝達を受容し平滑筋機能を調節することが示唆され、カハール介在細胞に関してはその知見が重なっている。消化管筋層の抑制性神経伝達に関しては、カハール介在細胞はNO作動性神経伝達を、線維芽細胞はプリン作動性神経伝達をそれぞれ受容することが示されている。今回私たちは興奮性神経伝達であるアセチルコリン神経伝達に関わるムスカリン性受容体サブタイプ (M1-M5) の両細胞での発現を明らかにする研究を行った。GFPレポーターマウス (c-Kit-copGFP, PDGFR α -EGFP) を用い、それぞれの小腸からc-Kit, PDGFR α を指標としてカハール介在細胞と線維芽細胞をセルソーターにより単離した。小腸筋層全細胞に対するカハール介在細胞の割合は約0.1%、線維芽細胞は約4%であった。それぞれの細胞のmRNAを用いたリアルタイムPCRからカハール介在細胞と線維芽細胞ともにM2およびM3サブタイプの発現が認められ、一方、M1, M4, M5サブタイプは発現が認められなかった。胃、小腸、遠位結腸の筋層において免疫組織化学的解析によりM2サブタイプの両細胞での発現及び両細胞にアセチルコリン作動性神経終末 (vesicular acetylcholine transporter陽性神経終末) が近接することが観察された。以上から、腸筋層においてカハール介在細胞に加えて線維芽細胞もムスカリン受容体を発現し、同受容体を介したコリン作動性興奮性神経伝達に関わる可能性が示唆された。

O3-2 ミオシンII阻害薬によるスキンド平滑筋弛緩促進のメカニズム

渡辺 賢, 山村 聡

首都大学東京 人間健康科学研究科

平滑筋は、骨格筋に比べミオシンII阻害薬blebbistatin感受性が低く、収縮抑制が起こりにくいと考えられてきた。しかし、収縮抑制程度は弱いにせよ、平滑筋においてもblebbistatinは10 μ M以下でアクトミオシンATPase活性、収縮張力を抑制するとともに、収縮フィラメント配列を攪乱した (Watanabe et al. Am J Physiol Cell Physiol 298: C1118-26, 2010)。そこで、今回、ミオシンII阻害薬の平滑筋収縮・弛緩サイクルへの作用点解明を目的として、スキンド盲腸Ca²⁺活性化収縮後の弛緩経過に与えるblebbistatinおよび速筋型骨格筋への選択性が高いミオシンII阻害薬N-benzyl-p-toluenesulfonamide (BTS) の影響を検討した。Blebbistatinは3 μ M以上で有意に弛緩を促進し、30 μ M投与時にはその弛緩促進効果がCa²⁺除去後約30秒で出現した。高濃度 (1 mM) のBTSでも同様の弛緩促進効果が観察された。弛緩経過の回帰分析より、blebbistatinは活性化クロスブリッジ解離後のラッチ形成を抑制すると共に、ラッチ解離を促進することが示唆された。そのうち、ラッチ形成抑制効果の程度は、クレアチンリン酸量増加によるATP供給の促進による影響を受けなかったことから、ミオシンATPase活性の阻害によるものではなく、フィラメント空間配置の攪乱等の効果によることが推測される。

O3-3 モルモット脛骨微小血管における収縮特性

福田 裕康, 三井 烈, 高野 博充, 橋谷 光

名古屋市立大学大学院 医学研究科 細胞生理学

【背景】骨粗鬆症に関わる骨代謝異常の背景には、骨組織における代謝と血流の不均衡が存在することが推測される。骨組織の循環障害は血管機能異常に起因すると考えられるが、骨組織の血流を担う微小血管の収縮制御機構は未だ明らかではない。

【方法】モルモット脛骨より微小血管を含む骨膜組織標本を作成し、血管壁追跡システム (DIAMTRAK) を用いて血管径の変化を経時的に計測した。免疫組織化学染色により、微小血管の平滑筋構築および神経支配に関する検討を行った。

【結果】骨膜組織標本では一対の並走する微小血管 (外径10 μ ~30 μ m) が観察され、 α 平滑筋アクチン染色により輪状に走行する血管平滑筋が観察される血管 (動脈) と観察されない血管 (静脈) が識別された。輪状平滑筋が観察される血管の約半数においては自発収縮を発生し、自発収縮は細胞外カルシウム除去、ニフェジピンおよびCPAにより消失した。自発収縮の有無に関わらず経壁神経刺激により収縮を生じ、神経性収縮はフェントラミンにより消失、サブスタンスPにより抑制されたが、ニトロアルギニンにより増強した。外因性ノルアドレナリンによる収縮もフェントラミンにより消失、ニトロアルギニンにより増強したが、ノルアドレナリン収縮標本においてサブスタンスPの追加投与により抑制反応を生じ、この反応はニトロアルギニンで消失した。免疫組織化学染色により、微小血管に沿って交感神経マーカーであるtyrosin hydroxylase陽性神経線維およびサブスタンスP陽性神経線維が観察されたが、NO陽性神経線維は観察されなかった。

【考察】骨膜微小血管のうち動脈と推定される血管では自発収縮が観察され、この自発収縮はL型カルシウムチャネルを介した細胞外カルシウムと小胞体からのカルシウム放出に依存していると考えられた。またこの血管はノルアドレナリン作動性の血管収縮神経支配とサブスタンスP陽性神経によるNOを介した抑制性支配を受けていることが示唆された。

O3-4 マウス平滑筋のプロプラノロール(Prop)感受性(typical)

β -アドレナリン受容体 (β -ADR) の薬理的性質

茅野 大介, 石川 雄也, 友松 拓哉, 上野 明恵, 椎名 俊介,
宇野 準二, 佐藤 恭輔, 小原 圭将, 田中 芳夫

東邦大学 薬学部 薬理学教室

【目的】気管や血管などの平滑筋の β -ADRには、Prop感受性 β -ADRとProp非感受性 β -ADRが存在することが知られている。このうち、Prop感受性 β -ADRについてはすでに多くの薬理学的研究がなされ、気管や血管の平滑筋の弛緩反応に関与する β -ADRは、一般には、 β_1 ではなく β_2 であると認識されている。本研究では、遺伝子改変動物として利用されるマウスの気管平滑筋と(胸部)大動脈平滑筋の弛緩反応に関与する主たる β -ADRは、 β_2 ではなく β_1 であることを示唆する結果を得たので、以下に報告する。

【方法】雄性ddy系マウスから気管組織と大動脈組織を摘出し、それぞれ、リング標本(幅約2 mm)、らせん状標本(幅約1.5 mm、長さ約20 mm)を作製した。この際、気管上皮と血管内皮は可能な限り機械的に剥離した。それぞれの平滑筋標本で得られる張力変化は等尺性に記録し、 β -ADRを介して誘発される弛緩反応を薬理的に解析した。

【結果】[気管] 1) Prop非存在下で弛緩を誘発するカテコラミンの効力順位は、 β_1 に対する順位と一致した。2) イソプレナリン (ISO) の弛緩作用はProp (10^9 – 10^6 M) により競合的に拮抗され、主としてProp感受性 β -ADRの関与が示唆された。3) Atenolol, ICI-118,551を用いた結果から、Prop感受性 β -ADRは主として β_1 であると判断された。[大動脈] 4) ISOの弛緩作用に対するPropの抑制結果から、Prop感受性 β -ADRとProp非感受性 β -ADRの関与が示唆された。ただし、算出されたPropのpA₂値は、これまで報告されているものより小さな値であった。5) サブタイプ選択的 β -ADR遮断薬を用いた結果の解析から、Prop感受性 β -ADRがどちらかという β_1 タイプであると考えたほうがよいと判断された。

【考察】マウス気管平滑筋、大動脈平滑筋のProp感受性 β -ADRは、主として β_1 であると判断された。マウスでは、他の動物種と異なり、これらの平滑筋の緊張性制御に交感神経がより重要な役割を担っている可能性があると考えられた。

O3-5 毛様体筋の収縮持続相における主要Ca²⁺流入経路としての容量依存性Ca²⁺チャネル

赤尾 鉄平, 宮津 基, 竹谷 浩介, 高井 章

旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

【目的】毛様体筋のムスカリン受容体刺激に伴う収縮の持続相においては, 単位コンダクタンスの異なる2種類の非選択性陽イオンチャネル(NSCCLとNSCCS; 30 pS と100fS)を介して流入するCa²⁺が重要な役割を演ずる. 今回の実験は, NSCCLとNSCCSの電気生理学的特性を定量的に解析するとともに, それらとstore-operated-Ca²⁺ channel (SOC) との関連を検討することを目的として実施した.

【方法】ゴラゲナーゼ処理により単離したウシ毛様体筋細胞における全細胞電流膜電位固定法により記録した. 指示薬としてfluo4を用い, 細胞内遊離Ca²⁺濃度[Ca²⁺]_iを記録した. 免疫蛍光染色にはALEXA-Fluorラベル抗体を使用した. 等尺性張力記録にはU-gaugeトランスデューサを用いた.

【結果】カルバコール (CCh) 刺激により開口するNSCCL (単位コンダクタンス35 pS) についての全細胞電流の非正常分散分析により, その細胞一個あたりの数は10~数100個と非常に少ないことが判明した. 細胞外陽イオン置換実験によりNa⁺を基準とした透過性比PCa/PNa=0.3を得た. 同様の実験によれば, NSCCS (100 fS) については, 細胞あたりの数はNSCCLの約3000倍であり, Ca²⁺透過性も比較的高い (P_{Ca}/P_{Na}=3). またNSCCSは, カフェイン (1-20 mM) により細胞内Ca²⁺を枯渇させると開口した. ウシ毛様体筋束のCCh刺激による発生する等尺性張力は, TRPC3阻害薬であるethyl-1- (4- (2,3,3-trichloro-acryl-amido) phenyl)-5- (trifluoromethyl)-1H-pyrazole-4-carboxylate [P yr3; 10 μMまで]には感受性を示さないが, SOCおよびTRPC4/5の阻害薬である4-methyl-4-[3,5-bis (tri-fluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1,2,3-thiadiazole-5-carboxanilide [Pyr2 (YM-58483) ; 0.1-10 μM]により濃度依存性に抑制された.

【考察】ウシ毛様体筋のNSCCSは一種のSOCであり, 収縮持続相の主要なCa²⁺流入経路として機能することがわかった. NSCCSに比べ, NSCCLのCa²⁺流入への寄与は限定的のようである.

O3-6 ウシ毛様体筋のエンドセリン1刺激に対する収縮応答に関わる信号伝達機構の検討

石居 信人¹, 宮津 基², 高井 章²

¹旭川医科大学 眼科, ²旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

【背景】血管収縮ペプチドの一種endothelin-1 (ET-1) は, 眼房水を含め眼球内に広く存在する. 眼内におけるET-1の生理的役割は未だ不明であるが, 眼圧の調節分子の一つとして機能している可能性が提唱されている. 今回, 房水流出率の主要な調節因子である毛様体筋に対するET-1の効果を検討した.

【方法】等尺性張力記録にはウシ毛様体から摘出した平滑筋束を用いた. Fluo-4蛍光法による細胞内Ca²⁺記録と電位固定法による全膜電流記録には, 酵素処理で単離した毛様体筋細胞を用いた. ET受容体の発現の検討にはRT-PCRと免疫蛍光顕微鏡法とを併用した.

【結果と考察】ET-1 (1-100 nM) は濃度依存性を張力を発生させた. この張力応答は, (1) carbachol (CCh) によるM₃ムスカリン受容体刺激への応答でみられるような一過性の早い立上がり相を欠き, 数分~10分かかってプラトーに達する緩徐な時間経過をとる, (2) 細胞外液Ca²⁺除去またはG_{q11}阻害剤YM-254890により完全に抑制される, (3) ETA受容体阻害剤BQ-610で濃度依存性に抑制される (K_d=30±6 nMおよびHill係数h=1.2±0.2; 自由度df=15) がETB受容体阻害剤BQ-788では抑制されない, などの特徴を示した. 同一の単離毛様体筋においてCChとET-1はいずれもCa²⁺上昇を起した. 全膜電流の測定では, ET-1投与により, CCh刺激によって開口することが知られる2種類の非選択性陽イオンチャネルのうち単位コンダクタンスが比較的大きい(35 pS)ものみの開口が観察された. 多重免疫蛍光染色により, 毛様体筋細胞膜においてETA受容体, M₃型ムスカリン受容体およびG_{q11}が共存していることを確認した. これらの結果は, ET-1はETA受容体を刺激し, CChによるM₃受容体刺激の場合と同様, G_{q11}に共役した信号伝達経を介して毛様体筋を収縮させることを明確に示すものである.

03-7 ウシ毛様体筋のムスカリン受容体作動性陽イオンチャネルに対する2-aminoethyl diphenylborinate (2-APB) の効果

宮津 基, 竹谷 浩介, 赤尾 鉄平, 高井 章

旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

【目的】毛様体筋の収縮持続相は細胞外からの持続的Ca²⁺補充を必要とするが、そのためのCa²⁺流入経路としてはM₃型ムスカリン受容体刺激に応じて開口する2種類の非選択性陽イオンチャネル[NSCCL (35 pS) と NSCCS (100 fS)]が主要な役割を演ずる。しかし、M₃受容体からチャネルに至る信号経路についてはよくわかっていない。今回、筋小胞体 (SR) のCa²⁺貯蔵の枯渇の関与を検討するため、SR Ca²⁺ポンプ阻害薬であるthapsigargin (TG) とSR Ca²⁺の放出薬caffeine, さらに、近年Ca²⁺貯蔵枯渇によって活性化されるチャネルの阻害剤として用いられている2-aminoethoxydiphenyl borate (2-APB) の効果について調べた。また、小胞体のCa²⁺センサーの分子本体として注目されるSTIM1蛋白質の存在を検討した。

【方法】酵素処理で単離したウシ毛様体筋細胞を用い電位固定法により全膜電流を記録。細胞内Ca²⁺の変動は、同じく単離毛様体筋細胞においてFluo-4蛍光法により記録した。STIM1の発現の検討には免疫蛍光顕微鏡法を使用した。

【結果と考察】カルバコール (CCh) によって活性化される2種類の非選択性陽イオンチャネルの中で、TGはNSCCSのみの開口を維持した。caffeineは、一過性のCa²⁺上昇とそれに続く持続的なCa²⁺上昇を惹起し、全膜電流測定においてはNSCCSのみを開口させた。caffeineとライアノジン (10 μM) を同時に数分間投与すると、両者の除去後もそのまま持続するNSCCSの開口が観察された。30 μM 2-APBはCCh, caffeineによって誘起されるNSCCS電流を速やかに抑制したが、NSCCL電流に対しては影響を与えなかった。毛様体筋の凍結組織切片に対してSTIM1に対する特異抗体を用いて観察すると、α平滑筋アクチン陽性細胞にSTIM1蛋白質が豊富に存在することがわかった。以上の結果から、ウシ毛様体筋のムスカリン刺激により活性化されるNSCCSは、SRのCa²⁺貯蔵の枯渇を介して活性化されるイオンチャネルである可能性が示唆された。その活性化を仲介すると考えられるSTIM1の発現が確認された。

O4-1 ラット去勢による膀胱平滑筋収縮反応の変化および排尿への影響

松本 成史¹, 河合 裕子², 岡 美智子², 尾山 達哉², 柿崎 秀宏¹

¹旭川医科大学 医学部 腎泌尿器外科, ²日本新薬株式会社 創薬研究所

【目的】加齢男性性腺機能低下症候群（LOH症候群）と下部尿路症状（LUTS）の関連性については、十分に検討されていない。テストステロンはLUTSに影響を及ぼさないとする報告（*BJU Int.* 2007;100:321-6, *Urology* 2000;55:397-402）や、LUTSの有病率にLOHの有無による差は無いとする報告（*NEJM.* 2010;363:123-35）等があり、LOH症候群はLUTSには直接的に関連しないとされている。また、LOH症候群症例に男性ホルモン補充療法を施行しても、LUTSには影響しないと報告されている（*Int J Urol.* 2009; 16:212-4）。今回、ラット去勢下における低テストステロン状態での下部尿路機能を検討したので報告する。

【対象と方法】13ヶ月齢雄性Wistarラットを、Sham群と去勢群に分け、24時間の排尿パターン（排尿回数、1回平均排尿量、総排尿量）を測定後、麻酔下で膀胱および前立腺組織の平均血流量を測定し、膀胱および前立腺を摘出して重量測定した。膀胱小切片を作成し、経壁電気刺激（EFS; 2, 8, 32 Hz）、carbachol（10 μM）、KCl（100 mM）に対する等尺性収縮力を測定した。

【結果】Sham群と比較して去勢群では、膀胱平均血流量・膀胱重量には変化は認めなかったが、前立腺重量については有意に減少していた。そのため、前立腺平均血流量は測定出来なかった。排尿パターンについては、両群間に有意な変化は認められなかった。同様に、摘出膀胱条片の収縮力についても、両群間に有意な変化は認められなかった。

【考察】ラットに去勢を加え、低テストステロン状態（LOH症候群類似状態）を作成したところ、膀胱平滑筋の収縮力反応には有意な変化を認めず、排尿への影響も認めなかった。この結果は、既報の臨床結果と合致していた。全身的な影響等をさらに検討する必要があるが、低テストステロン状態では、下部尿路の変化としては、前立腺の縮小は認めるが、排尿（膀胱）機能には影響しないことが示された。

O4-2 膈近位側平滑筋収縮機構における卵巣摘除の影響

北 雅史¹, 柿崎 秀宏¹, 吉村 直樹²

¹旭川医科大学 腎泌尿器外科, ²ピッツバーグ大学

【目的】膈平滑筋の収縮機構に関しては遠位側のアドレナリン作動性神経優位の収縮機構についての報告が多い。今回我々は近位側の収縮機構に対するエストロゲンの作用を卵巣摘除モデルを用い検討した。

【方法】雌SDラットを用い卵巣摘除後6週間目に評価した。1×5 mmの平滑筋条片を作製carbacholもしくはphenylephrineの非累積投与および0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64 Hzの電気刺激とprazosinもしくはatropine存在下での64 Hzの刺激による反応を検討した。

【結果】phenylephrineもしくはcarbacholの非累積投与による最大収縮反応は卵巣摘除群において有意に減弱していた。しかしこれらのagonistのEC50は卵巣摘除群で低下していた。phenylephrineとcarbacholによる収縮はprazosinとatropineによって各々完全に抑制された。電気刺激による収縮では両群に有意な差を認めなかった。しかし高頻度刺激（32-64Hz）では卵巣摘除モデルで収縮力は減弱する傾向を認めたが、低頻度刺激（2-8 Hz）では逆に増強する傾向を示した。64Hzの電気刺激による単収縮では卵巣摘除群の収縮力が有意に低下していた。収縮は5 μMのprazosinにより部分的に抑制されるが、その抑制の程度は対照群よりも卵巣摘除群において小さかった。5 μMのatropine追加投与により収縮は完全に抑制された。

【考察】近位側膈平滑筋の収縮はアドレナリン作動性神経優位の収縮だけではなくコリン作動性神経による作用も存在し、さらに拮抗薬をもちいた収縮抑制実験ではコリン作動性神経による支配が優位であることが示唆された。エストロゲンの欠乏によりagonistによる収縮力は低下したが感受性は増加した。同様の傾向は電気刺激による収縮でも認められ、さらにコリン作動性神経の優位性が増加した。これらの結果よりエストロゲンの欠乏により除神経過敏や各レセプターへのagonist結合以降の収縮過程に何らかの変化が起こっている可能性があると思われた。

【結語】膈近位側の平滑筋においてはコリン作動性神経による収縮が優位でエストロゲン欠乏によりこれらの収縮反応に有意な変化が生じることが示された。

O4-3 Kit function in the prostate

Michelle Lam & Hikaru Hashitani

Nagoya City University, Nagoya, Japan

Kit positive interstitial cells have been identified in the guinea-pig and human prostate and are postulated to regulate smooth muscle contractility by generating pacemaker potentials yet solid evidence for their role in generating spontaneous activity has yet to be seen. Its involvement in prostate contractility may lead to an enhanced smooth muscle tone commonly resulting in lower urinary tract symptoms (LUTS) as experienced by elderly men with benign prostatic hyperplasia (BPH).

The present study examines the significance of Kit positive cells in generating spontaneous activity in the W/Wv mutant mouse anterior prostate by using standard intracellular recording and immunohisto-chemical techniques.

Preliminary experiments involving immunostaining revealed the W/Wv mouse prostate does not appear to possess Kit positive cells while wild type(WT) mice appear to demonstrate two types of Kit positive cells: large round cells and long thin spindle-shaped cells both located in the WT prostate stroma. Spontaneous electrical recordings in WT mouse prostate fired slow waves at a resting membrane potential of -48.8 ± 1.1 mV with an amplitude of 40.4 ± 0.2 mV at a frequency of 0.9 min⁻¹. In the presence of nifedipine (1 μ M), no significant reduction was observed in the amplitude of slow wave activity although the duration was slightly reduced. In Wv mice, no slow waves were recorded but TEA-sensitive spontaneous transient depolarisations were observed. This implies Kit positive cells in the prostate likely facilitate the generation of spontaneous activity in the mouse prostate stroma.

O4-4 哺乳類の卵管蠕動観察とその運動を模倣したマイクロデバイスの開発

松浦 宏治, 浅野 友香, 成瀬 恵治

岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 システム生理学

哺乳類では、卵巣内で受精した直径0.1 mmの卵は卵管内で5日間かけて卵管蠕動に伴って卵巣から卵管を經由して子宮へ移動し、発育する。卵管は大きく分けて卵管膨大部と卵管狭部で構成され、卵管狭部内径は受精卵1個程度である。卵管には平滑筋が回りに存在し蠕動運動が起こるため、シェアストレス、摩擦力、圧縮力といったメカニカルストレス (MS) が受精卵に常時負荷されている。実際に卵管蠕動が起こっていることを確認するために、我々は麻酔をかけたラットの卵管内に蛍光色素を添加し、染色した状態の卵管を体外に出して蠕動時の卵管内構造の変化を蛍光顕微鏡観察した。蠕動に伴って卵管液の移動が観察された。蠕動の周期は10~30秒であった。また、マウス卵管内の受精卵の動きを顕微鏡観察したところ、卵管壁面が受精卵に接触する様子が度々見られた。従って、上記のMSがマウス・ラットの受精卵に常時負荷されていると言える。

卵管蠕動の受精卵培養における生理的な役割を理解することを目的として、この蠕動を模したマイクロ流路を作製し、流路内の流れについて検証した。底面にガラスを貼ったPoly (dimethylsiloxane) (PDMS) 製のマイクロ流路を作製した。電動アクチュエーターに接続したシリンジを移動させ、その空気圧変化により厚さ0.1 mmのPDMS膜を上下させることによって、マイクロ流路内に流れを発生させた。流路内流速および受精卵に負荷されるせん断応力を変化可能なシステムである。二細胞期から胚盤胞へ発育した受精卵の割合を、当システムを駆動して流路内の培地を動かした際 (dynamic) と静置培養時 (static) とで比較した。マウス受精卵の最大移動速度が0.2 mm/sとなる条件において、胚盤胞到達率は駆動した培養区で有意に上昇した (dynamic, 74% (n = 126) ; static, 62% (n = 118) ; P<0.05)。この結果から、卵管蠕動には受精卵発育を促進させる効果があると考えられ、その原因解明を目的として現在研究を進めている。

上記から、卵管蠕動を体外で模倣することによって、受精卵発育を促進・阻害する受精卵移動速度の閾値を調べることができる。この知見に基づいて、卵管蠕動の生理的な役割に対する理解を深めることができる。

O4-5 子宮平滑筋細胞の生物学的特徴：細胞増殖におけるLMP2の役割について

林 琢磨¹, 堀内 晶子², 油谷 浩幸³, 利根川 進⁴, 小西 郁生⁵

¹信州大学 医学部 免疫制御, ²ほりうちレディースクリニック,

³東京大学 先端科学技術研究センター がんシステム分野,

⁴マサチューセッツ工科大学 ピコア研究所, ⁵京都大学 大学院医学系研究科 産婦人科

【背景】子宮平滑筋肉腫（子宮肉腫）は、再発・転移を繰り返す難治性腫瘍である。私達は、プロテアソーム構成因子LMP2の欠損マウスで、子宮肉腫が高頻度に自然発症することを報告した（米国・MITの利根川進教授の研究協力）。これまでの私達の研究成果は、IFN- γ による細胞増殖への抑制機能は、LMP2の発現による細胞増殖に対する負の制御に依存している可能性を示唆している。そのため、女性ホルモンによる性周期での、子宮体部におけるLMP2の役割が問いただされている。排卵期、エストロゲンとプロゲステロンにより、子宮平滑筋層の細胞増殖が著しく活発化し、黄体期の中ごろに子宮内膜の厚さが最大になり受精卵の着床の準備をする。

【目的】女性ホルモンによる性周期での、子宮体部、主に子宮平滑筋細胞の増殖におけるLMP2の役割を明らかにする。

【対象と方法】マウスとヒト摘出組織を用いて、各性周期での女性ホルモンとその受容体の発現とLMP2の発現状況について組織学的に解析を行う。

【結果】黄体期の中日頃からLMP2の発現が顕著に増加し始めることが認められる。また、受精が成立した場合、プロゲステロンの分泌が続くが、子宮内膜と子宮平滑筋層の厚さは一定に保たれ、その期間、LMP2は常に強く発現し続けることが明らかとされた。

【結論】エストロゲンとプロゲステロンによる子宮平滑筋細胞の増殖が、過剰に成り過ぎないようにLMP2が細胞周期を負に制御している可能性が考えられる。これまでの研究結果より、LMP2は、子宮平滑筋肉腫細胞の細胞分裂の速度調節するなどして、造腫瘍能を低下させる「がん抑制因子」である可能性が示されている。

優秀演題候補講演

YA-1 生体分子イメージングでみる平滑筋収縮と血管内皮障害

西村 智, 長崎 実佳

東京大学 医学系研究科 循環器内科

最近の研究により高血圧・心血管病を含む生活習慣病の発生病態には、慢性炎症を背景とする血管機能の変化が重要であることが明らかになってきている。平滑筋の機能障害も関与すると考えられるが、生体内での平滑筋の直接の解析は困難であり、その詳細は不明であった。そこで、我々は、一光子共焦点・二光子レーザー顕微鏡による「生体内で細胞動態をみて、働きを知る」「生体分子イメージング手法」を開発し、平滑筋機能とその背景にある血管内皮機能障害について解析を行った。

本手法では、腸管膜および大腿動脈において、白血球・赤血球・血小板が特異的に標識される他、平滑筋を同定・可視化することが可能になった。さらに、レーザー傷害による活性酸素産生モデルを用いて、一過性の平滑筋収縮を可視化、解析した。収縮は数分の機転であり、亜硝酸薬、アンギオテンシンII拮抗薬、カルシウムブロッカーにより有意に抑制された。一方、肥満糖尿病動物ではその収縮は亢進しており、平滑筋機能に変化が起きていることが示唆された。活性酸素、一酸化窒素は血管内皮下に局限して産生されることが、蛍光インディケーターにより確かめられ、これらのシグナルが平滑筋に伝わり、一過性の収縮を起こしていると考えられた。血管内皮機能に影響がある内皮特異的インスリンシグナル障害動物では、これらの内皮・平滑筋連関が低下していた。

我々の開発した生体イメージングは、従来の手法ではアプローチできなかった血管における平滑筋・血管内皮の相互作用を生体内で直接可視化するもので、今後、多くの研究領域において重要な役割を果たすと考えられる。

YA-2 ブタ下部食道括約部輪走筋においてトリプシンが引き起こす2相性収縮弛緩反応の機序

田中 義将¹, 伊原 栄吉¹, 平野 勝也², 平野 真弓², 中村 和彦¹, 秋穂 裕唯¹, 高柳 涼一¹

¹九州大学 大学院医学研究院 病態制御内科学,

²九州大学 大学院医学研究院 付属心臓血管研究施設 分子細胞情報学部門

【背景と目的】 食道胃接合部に存在する下部食道括約筋 (LES) は胃食道逆流防止機能において重要な役割を果し、LES機能障害は胃食道逆流症 (GERD) の病態に深く関与する。一方、トリプシンを含む十二指腸液の食道への逆流はGERDの原因となり、最近、トリプシンが食道粘膜に作用し、GERDの病態に関わることが報告されたが、LES収縮性に及ぼす影響については解明されていない。

【方法】 ブタ食道胃接合部組織よりLES輪走平滑筋条片を作成し、トリプシンがLES収縮性に及ぼす影響を、等尺性張力を測定し検討した。

【結果】 ブタLES輪走筋において、トリプシン (100 nM-1 μM) は濃度依存性に収縮反応を引き起こした。興味深いことに、1 μMより高い濃度では、初期の一過性収縮反応に引き続き、弛緩反応も引き起こした。この2相性収縮弛緩反応はテトロドトキシン前処置にて抑制されず、serine protease inhibitor前処置により完全に消失した。トリプシンによる収縮反応はY-27632前処置により抑制されたが (47.3%), PD98059及びSB203580前処置にて抑制されなかった。一方、トリプシンによる弛緩反応はL-NAME前処置の影響を受けなかったが、細胞外液のK⁺濃度を5.9 mM K⁺から40 mM K⁺にすると完全に消失し、glibenclamide または4-Aminopyridine前処置により、部分的に抑制された。さらにこの弛緩反応は、PD98059 (52.1%), SB203580 (88.7%) 前処置により抑制された。

【結語】 ブタLES輪走筋において、トリプシンは濃度依存性に収縮反応及び2相性収縮弛緩反応を引き起こした。トリプシンによる収縮反応には Rho kinase が関与し、弛緩反応には、ERK1/2とp38MAPKが関与した。さらに、この弛緩反応にはNOは関与せず、内向き整流K⁺チャンネル (ATP依存型) 及び電位依存性K⁺チャンネルの関与が示唆された。トリプシンは、LES機能調節に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

YA-3 ¹³C- マニトール呼吸試験による消化管運動: bacterial overgrowth評価の試み

河越 尚幸¹, 財 裕明¹, 今井 常彦¹, 貴島 祥¹, 前田 正¹, 渡辺 利泰¹, 菅澤 康幸¹,
宮崎 泰斗¹, 原 規子¹, 本田 善子¹, 松崎 淳人¹, 中西 員茂¹, 瓜田 純久¹, 島田 長人¹,
中嶋 均¹, 中村 光男², 梶原 正宏³

¹東邦大学 総合診療・救急医学講座, ²東邦大学 客員教授, ³横浜薬科大学

【目的】 マニトールは難消化性の糖アルコールであり、経口摂取した場合、小腸では吸収されず、腸内細菌によって分解された後、単糖類として吸収される。大腸に到達して腸内細菌の発酵反応を受け、二酸化炭素、水素、短鎖脂肪酸などが生成される。一方、呼吸中水素ガスを測定すると、マニトール飲用からガス発生までの時間によって細菌増殖の場所が推定できるが、水素ガス測定に必要なマニトールの投与量は20 g以上とされ、その場合下痢症状を呈することが多い。そこで、今回、0.5 gとごく少量の¹³C- マニトールを用いて、小腸Bacterial Overgrowth (SIBO) の診断が可能かどうか検討した。

【方法】 小腸通過時間、SIBOの検索のため、ラクツロース水素呼吸試験を行った16例(19-73才、平均38才、男女比10:6)を対象とした。早朝空腹時、呼吸を13 L採取後、液状食200 cc/200 kcalに1-¹³C- マニトール0.5 gを溶解し、さらにラクツロース15 mLを混入して一気に飲用する。その後、10分間隔で180分まで経時的に呼吸200mLを採取した。赤外分光装置によって呼吸中¹³CO₂/¹²CO₂比を測定し、前置との差から呼吸中¹³CO₂濃度を算出する。同時に水素ガス濃度も測定し、前値から10 ppm以上上昇した時点を開胃盲腸通過時間(OCTT)とした。また、呼吸中水素が複数のピークを呈した場合、90分以内にピークがみられた場合をSIBOありとし、呼吸中¹³CO₂の変化と比較検討した。

【成績】 水素ガスからOCTTを評価できたのは10例(63%)であり、平均117分であった。その時刻の呼吸中¹³CO₂上昇は2.3±0.7‰であった。SIBOは7例(44%)にみられ、SIBO (+) 群の呼吸中¹³CO₂は5.2±3.6‰、SIBO (-) 群6.4±3.6‰であった。

【結論】 SIBO検出にはマニトール分解から¹³CO₂排出に時間がかかり不向きであった。OCTT評価には、口腔内細菌の影響や前日の食事の影響がなく、非常に有用であるが、カットオフ値にはさらに検討が必要と思われた。

YA-4 炎症性腸疾患 (IBD) 患者腸管粘膜生検組織を用いた線維化狭窄進行機序の検討

住吉 美保¹, 倉原 琳¹, 青柳 邦彦², 井上 隆司¹

¹福岡大学 医学部 生理学, ²福岡大学 医学部 消化器内科学

クローン病や潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患 (IBD) は、自己免疫異常に起因する難治性疾患である。IBDは、若年で発症し頑固な下痢や便秘を繰り返す経過を辿ることから、長年に亘って生活の質を劣化させる難治性の疾患として問題になっている。抗TNF α 抗体療法は現在最も注目されているIBDの治療法であり、炎症の抑制に顕著な効果を示すが、線維化による腸狭窄が大きな問題として残る。潰瘍性大腸炎とクローン病の線維化は異なり、潰瘍性大腸炎は潰瘍の治癒過程で線維化になり、クローン病はクローン病独特の肉芽腫性炎症性の病変による線維化を呈す。よって潰瘍性大腸炎は腸壁が少し肥厚する程度であるのに対し、クローン病は詰まってしまうほど狭くなり、患者のQOLを低下させる大きな要因となっている。現在は外科切除か内視鏡的バルーン拡張術が主な治療法であり、この線維化に対する薬物治療法の開発は重要な課題と考えられる。本研究では消化器内科との共同研究によりクローン病患者の腸管狭窄形態を観察し、炎症粘膜の狭窄部位と非狭窄部位の二か所ずつから生検組織を採取し、線維化に関わる現象について実験検討を行った。狭窄部位生検組織において、コラーゲン、 α -Smooth Muscle Actin (α SMA)、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-11の発現の上昇が確認され、TNF α は狭窄部位と非狭窄部位で同程度であることが確認された。クローン狭窄部位で発現が多く確認されたTGF β 1は最も重要な線維化促進因子であると同時に、抗炎症性のサイトカインである。TGF β 1のターゲットである筋線維芽細胞において、様々な物理化学刺激によって活性化されるTRPCチャンネルが線維化刺激に応答することが分かった。培養細胞ではTGF β 1刺激によりTRPC4,C6の発現上昇が確認されたが、クローン患者の狭窄部位の生検組織ではTRPC6のみ発現の上昇が認められた。本研究は腸管炎症・線維化の増悪や治癒の両方向におけるシグナル伝達経路の解明に繋がり、将来IBD時の線維化治療に用いる新しい薬物のスクリーニングを行うにあたって重要なステップとなることが期待される。

YA-5 当院の健診における逆流性食道炎の検討

藤澤 美亜¹, 鈴木 孝良², 松嶋 成志³, 峯 徹哉²

¹東海大学 医学部付属 大磯病院 消化器内科, ²東海大学病院 医学部付属病院 消化器内科,
³東海大学病院 医学部付属東京病院 消化器内科

【目的】逆流性食道炎は、H.pylori感染率の低下、食生活の欧米化、生活習慣の変化、高齢化などに伴い、本邦でも増加傾向を示している疾患である。下部食道括約筋は逆流防止機構として重要なものであり、逆流性食道炎の発生に大きくかかわっていると考えられる。飲酒や喫煙は下部食道括約筋を弛緩させるといわれており、また、肥満も腹圧を上昇させ下部食道括約筋の弛緩にかかわっていると考えられる。これらの生活習慣による危険因子は、これまでBMI、喫煙、飲酒、食事の摂取カロリー等があげられている。今回、私たちは当院健診受診症例を用いて逆流性食道炎の生活習慣について検討を行った。

【方法】対象は2011年1月から2011年12月までの当院健診受診者のうち、上部内視鏡検査を受けたのは、3612人。そのうち上部消化管内視鏡にて逆流性食道炎と診断された受診者は555人であった。性別、年齢、BMI、喫煙、飲酒、LDL-コレステロール値、食道裂孔ヘルニアの有無、メタボリックシンドロームの有無にて逆流性食道炎の罹患率を比較し、検討を行った。

【成績】逆流性食道炎は男性385人、女性は170人にみとめられ、男性に有意に多くみとめられた。逆流性食道炎の危険因子は性別、年齢、飲酒、メタボリックシンドローム、食道裂孔ヘルニアに認められた。逆流性食道炎の危険因子は 男性では年齢、飲酒、食道裂孔ヘルニア、腹囲、血糖値にみとめられ、女性では飲酒、食道裂孔ヘルニア、腹囲に認められ、男女差がみとめられた。

【結論】逆流性食道炎は生活習慣や年齢と大きく関わっていることがわかった。今後、生活習慣の指導が重要であると考えられる。

YA-6 胃癌患者における多チャンネル胃電図による電気的活動の評価

村上 陽昭, 松本 英男, 遠迫 孝昭, 窪田 寿子, 東田 正陽, 中島 洋, 岡 保夫,
奥村 英雄, 中村 雅史, 平井 敏弘

川崎医科大学 消化器外科

【はじめに】胃癌患者に対して、多チャンネル胃電図(M-EGG)を用い、胃電気的活動を測定し、胃癌が及ぼす、胃電気的活動への影響を検証した。【対象】健常人群:12人(53±12.6歳)、食事摂取可能な胃癌患者:48人(69±9.61歳)を対象とした。早期胃癌患者群(E-GC群):30人(U領域 8人, M領域 17人, L領域 5人)、進行胃癌患者群(A-GC群):18人(U領域 3人, M領域 9人, L領域 6人)を対象とした。

【方法】(M-EGGの測定方法)電極を腹部に貼付し、安静、仰臥位で試験食摂取前後で測定した。(M-EGGのパラメーター)正常周波数域の時間的割合(% normal)と異なる電極間で同じような周波数を示す時間的な割合(% SWC)を使用した。%SWCは2極間の電気的活動の伝播を評価するパラメーターであり、両パラメーターは胃排出能と相関があることが報告されている。

【結果】(%normalによる検討)U領域, L領域では食前, 食後ともに、健常人群, E-GC群, A-GC群に差はなかった。M領域では食前, %normalはA-GC群はE-GC群に比べて低値であり(p<0.05)、食後値は、健常人群はA-GC群よりも高値(p<0.05)、A-GC群はE-GC群に比較して低値であった(p<0.01)。健常人群とE-GC群には差はなかった。(%SWCによる検討)U領域の食前値には健常人群, E-GC群, A-GC群に差は無いものの、食後値は、健常人群はE-GC群, A-GC群よりも高値であった(p<0.01, p<0.05)。M領域では食前値は同様に健常人群, E-GC群, A-GC群に差は無く、食後値は、健常人群はA-GC群よりも高値(p<0.01)、A-GC群はE-GC群と比較して低値であった。(p<0.01)。L領域では食前値ではA-GC群は健常人群, E-GC群よりも高値(p<0.01, p<0.01)であった。食後値は3群で差はなかった。

【まとめ】% normalによる検討から、M領域の進行胃癌による胃電気的活動の低下を捉えることができた。U領域, L領域では食前, 食後ともに差は無く、M領域において健常人群とE-GC群には差は無いことから、M領域の進行胃癌による筋層に存在するペースメーカーの障害の可能性が示唆された。%SWCによる検討でもU領域, M領域における胃癌による電気的活動の伝播の障害を捉えることができた。

YA-7 バルーンカテーテルを用いた消化管運動計測の検討

長縄 明大¹, 岡 潔², 成田 賢生³, 芳野 純治³, 乾 和郎³

¹秋田大学 大学院 工学資源学研究科 機械工学専攻, ²日本原子力研究開発機構,

³藤田保健衛生大学

【目的】消化管運動を内圧変化として計測する方法は、圧力トランスデューサを用いたカテーテル法などが広く用いられており、主に蠕動に伴う収縮運動が記録されている。著者らは、バルーンカテーテルを用いた消化管運動計測装置を開発したので、その性能を検証するとともに、臨床計測により消化管運動を検討することを目的とする。

【計測装置】バルーンカテーテルには、イレウスチューブを用いた。内圧計測は、腸管内でバルーンを拡張して腸管と接触させ、腸管からの加圧力を、一方弁に取り付けた圧力センサにより行う。本手法の特徴は、バルーン表面と腸管が接触するため、閉塞しない程度の小さな収縮運動も計測できることなどである。本研究では、ダブルバルーン型のイレウスチューブ（クリエートメディック製16 Fr, 3000 mm）を用いた。本手法の計測性能を検証するため、机上にバルーンを置いた状態で加圧試験を行った。その結果、圧力センサの反応時間は約1.4秒で臨床計測の波形変化より十分に速く、オーバーシュートすることなく、加圧力に応じた圧力値に整定した。

【臨床計測】臨床計測は、インフォームドコンセントを実施した健常ボランティアの男性被験者に対して実施した。計測条件は、前日21時より絶食、当日6時より飲水制限を行い、経鼻挿入されたバルーンがトラエツト帯を超えたところで2つのバルーンを留置し、60分間の安静臥床の後、呼吸、脈拍と共に内圧計測を行った。なお、得られた計測データは、FFT解析を行った。その結果、蠕動波を確認することは困難であったが、内圧変化が1 kPa程度未満の律動的な波形（約8～10サイクル/分）に加え、1.5～3 kPa程度の収縮的な波形（約1～2サイクル/分）の複合運動を確認することができた。これまでの圧力トランスデューサ法などでは、後者の収縮的な内圧変化を捉えていたと考えられる。

【結論】本研究では、バルーンカテーテルを用いた消化管運動計測について検討した。今後は、運動の周期性のみではなく、収縮力の評価を進めるとともに、イレウスチューブを用いている点を生かした臨床への応用（機能的疾患の病態と運動の関係、投薬の効果など）についても検討する予定である。

YA-8 迷走神経による消化管収縮運動制御機構 —スunksを用いた *in vivo* 実験—

坂田 一郎¹, 宮野 祐樹², 黒田 香百合¹, 小池 加奈子¹, 坂井 貴文¹

¹埼玉大学大学院理工学研究科, ²山形大学大学院 理工学研究科

伝播性収縮運動（MMC）は消化管ホルモンであるモチリンとグレリンによって制御される。本研究では、迷走神経を介した胃収縮運動制御機構を明らかにするために、スunksの自発性胃収縮運動やモチリンとグレリンによる胃収縮刺激作用に対する迷走神経切除（vagotomy）の影響について検討を行った。空腹期において、vagotomy群のスunksでは、sham群と同様にphase I, II, IIIの3相から構成される周期的なMMCが観察されたが、phase IIの長さや運動性は有意に減少していた。Phase III終了10分後のphase Iにモチリン（50 ng/kg/min）を10分間投与したところ、sham及びvagotomy両群において自発性のphase IIIと同様の強収縮が惹起された。この収縮の長さや運動性は、両群間で有意差が見られなかった。次に、phase II開始から10分後にグレリン（0.1, 0.3, 1, 3, 10 μ g/kg/min）を10分間投与したところ、sham群でのみphase IIが有意に増強された。食後期において、sham群では摂食直後から食後期収縮が観察され、モチリン（50 ng/kg/min）の10分間投与は空腹期のような強収縮を惹起しなかったのに対して、vagotomy群では摂食後に食後期収縮が起こらず、モチリン投与によって自発性phase IIIと同様の強収縮が惹起された。以上の結果から、空腹期のphase II収縮はグレリンが迷走神経を介して作用するのに対し、phase III収縮はモチリンが迷走神経非依存的に引き起こすことが示唆された。また、食後期収縮には迷走神経が必須であることが明らかとなった。

YA-9 モチリンとグレリンの相乗的食後期収縮刺激作用

黒田 香百合, 黄 合慶, 坂田 一郎, 坂井 貴文

埼玉大学大学院理工学研究科

ヒトやイヌでは空腹時に空腹期伝播性収縮運動と呼ばれる胃から小腸へ伝播する収縮が起こるのに対して、食後期の胃には律動的な収縮が継続して起こることが知られている。また、空腹期と食後期ではモチリンに対する反応性が異なり、食後期ではモチリンの作用は著しく減弱する。一方、モチリンのペプチドファミリーであるグレリンが消化管運動を刺激することが報告されたことから、我々は食虫目スナグスを用いてモチリンとグレリンの共投与による胃収縮効果の検討し、それぞれ単独では胃運動を刺激しない低濃度の両ホルモンを投与すると相乗的にスナグス胃収縮を刺激することをorgan bathおよび麻酔下スナグス実験系により証明してきた。本研究では、モチリンとグレリンの共投与が無麻酔・無拘束下スナグスの空腹期と食後期の胃に相乗的に作用するか否かを検討した。その結果、食後期では、モチリン (300 ng/kg) 及びグレリン (50 ng/kg) 単独投与では収縮を刺激しなかったのに対して、モチリンとグレリンを共投与するとphase III様収縮を惹起した。また、motility indexは、モチリン (100, 200, 300 ng/kg) とグレリン (50 ng/kg) の共投与でそれぞれ、23.5±3.0%, 46.3±5.0%, 84.6±10.5%であり、相乗的な効果を示した。以上の結果から、両ホルモンの共投与での食後期収縮刺激効果によって胃排出能が促進される可能性が考えられる。さらに、これまでのin vitroにおける検討から、モチリンがmyenteric plexus、グレリンはIPANを介して相乗的に作用してphase III収縮を惹起することが示唆されている。今後、食後期のメカニズムが同様の作用経路を介しているのかを検討する必要がある。

YA-10 IL-17AはiNOS発現を介してラット回腸平滑筋の収縮を抑制する

森 大祐, 村田 幸久, 堀 正敏, 尾崎 博

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・目的】消化管炎症はしばしば消化管運動機能障害を引き起こし、腸内フローラなど消化管管腔内環境を悪化させて消化管炎症を増悪させる。消化管炎症にはTh1誘導型のサイトカインに加えてTh17誘導型のサイトカインが深く関与する。我々はこれまでにTh1誘導型サイトカインであるTNF- α による消化管運動抑制機構について明らかにしてきた。しかし、Th17誘導型のサイトカインであるIL-17Aが消化管運動に与える影響については明らかではない。そこで本研究では、回腸平滑筋の収縮機構に対するIL-17Aの作用について検討した。【方法・結果】ラット回腸輪走平滑筋組織にIL-17A (10 ng/ml) を処置し12時間培養すると、回腸平滑筋のカルバコール (CCh; 1, 10 μ M) による収縮は有意に抑制された。カルバコール処置20分前にNO合成阻害剤NG-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) (100 μ M) を処置すると、IL-17Aによる回腸平滑筋の収縮抑制は解除された。そこでRT-PCR法およびWestern blot法より組織中のiNOS発現量を測定したところ、IL-17A処置群では対照群に比べiNOSのmRNA量および蛋白質量が約2倍に増加していた。iNOSを発現している細胞を同定する目的で、IL-17Aを処置した培養組織の伸展標本を作製しiNOSの免疫染色を行ったところ、抗iNOS抗体陽性細胞は常在型マクロファージマーカーである抗ED2抗体に対しても陽性を示した。【結語】ラット回腸平滑筋組織において、IL-17AはiNOSの発現を誘導する。それにより合成されるNOが平滑筋の収縮張力を抑制することが明らかとなった。また免疫染色の結果からIL-17A刺激は平滑筋細胞に直接作用するのではなく、恐らく、平滑筋組織内の常在型マクロファージに作用しiNOSを誘導するものと考えられた。本研究により、IL-17Aは消化管運動を抑制することで腸炎に関与している可能性が示唆された。

YA-11 新規内皮由来収縮因子ウリジンアデノシントetrafosフェートの2型糖尿病ラット腎動脈における収縮反応性の変化

松本 貴之, 渡邊 駿, 川村 隆輔, 名取 世津子, 森 真里英, 藤井 真理子, 松葉 優矢, 小林 恒雄

星薬科大学 医薬品化学研究所 機能形態学

【目的】ウリジンアデノシントetrafosフェート (Up₄A) は、その構造体にプリンとピリミジンをもつ近年発見された新規内皮由来収縮因子であるが、血管に対する反応性や、病態時における反応性に関する報告は少なく、糖尿病病態時の反応性に関しては不明である。そこで我々は、2型糖尿病モデルラット (Goto-Kakizaki rat; GK) 腎動脈における Up₄A の収縮反応性に関し、特に、一酸化窒素 (NO) と、血管収縮性 prostanoid シグナルとの関連性について検討を行った。

【方法】42-46 週齢の雄性 GK ラット (GK 群) 及び対照のWistar ラット (対照群) より、腎動脈を摘出し、リング標本作製して、Up₄A 累積収縮反応を測定した。

【結果および考察】受容体に依存しないKCl (10-80 mM) による収縮反応は、GK 群と対照群で同程度であった。Up₄A による収縮反応は、対照群と比較して、GK 群で増大が認められた。NO 合成酵素阻害薬 (L-NNA) 前処置によってUp₄A の収縮反応は両群共に増強したが、依然、Up₄A の収縮反応はGK群にて増大していた。一方、cyclooxygenase 阻害薬 (indomethacin) , thromboxane 受容体アンタゴニスト (SQ29548) 前処置によって、Up₄A の収縮反応は両群共に抑制され、両群で反応の差が消失した。また、Up₄A の反応は P2 受容体アンタゴニスト (suramin) で抑制された。Up₄A 刺激による腎動脈におけるTXA₂遊離は両群で変化が認められなかったが、TP アゴニスト (U46619) による収縮反応は GK 群で感受性増大が認められた。これらのことにより、GK群によるUp₄A の収縮力の増大は、P2 受容体の活性化による血管収縮性 prostanoids を介したシグナル亢進が関与している可能性が示唆された。

YA-12 Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) は膀胱平滑筋の自発性収縮に対する内因性抑制因子である

西川 信之^{1,2}, 兼松 明弘³, 小川 修², 橋谷 光¹

¹名古屋市立大学 大学院医学研究科 細胞生理学分野,

²京都大学 大学院医学研究科 泌尿器科, ³兵庫医科大学 泌尿器科

【目的】我々は以前、in vivo 膀胱急性進展モデルにおける網羅的解析においてParathyroid hormone-related peptide (PTHrP) を膀胱における伸展関連分子の候補として同定している。今回我々は膀胱におけるその機能解析を行った。

【方法】PTHrPの特異的受容体であるPTH1receptor (PTH1R) の発現解析はリアルタイムRT-PCR及びウエスタンブロットで行った。機能解析はPTHrP (1-34) ペプチドを用い、ラット膀胱平滑筋培養細胞のcAMP濃度変化および膀胱平滑筋組織のorgan bathにおける筋収縮への影響を検討した。さらに麻酔下ラット膀胱内圧測定でPTHrP (1-34) の静脈内投与効果を検討した。

【結果】PTH1Rは筋層優位に発現していた。PTHrP (1-34) により初代培養膀胱平滑筋細胞内cAMP濃度は上昇し、競合阻害ペプチドであるPTHrP (7-34) およびアデニルシクラーゼ阻害剤であるSQ22536により阻害された。膀胱平滑筋組織を用いたorgan bath studyでは濃度依存性に自発性収縮の劇的な抑制を認めたが、カルバコール収縮に対しては穏やかな抑制を認めるのみだった。膀胱内圧測定ではPTHrP (1-34) 投与により最大排尿圧の低下および膀胱コンプライアンスの増大を認めたが、残尿量及び機能的膀胱容量の増加は認めなかった。

【考察および結論】PTHrPは平滑筋自発性収縮に対する内因性抑制因子であり、伸展による筋組織の過剰な緊張を相殺する効果を持つと考えられる。In vivoにおいて膀胱コンプライアンスを増大させることより、畜尿機能に寄与していると考えられた。

YA-13 ジスチグミンによる膀胱収縮機能の長時間持続性増強効果とコリンエステラーゼ (ChE) 活性阻害作用の関連性の検討

小原 圭将, 片寄 亜耶, 金木 瑛理子, 佐藤 恭輔, 茅野 大介, 田中 芳夫

東邦大学 薬学部 薬理学教室

【目的】ジスチグミン (distigmine: Dis) (臭化物) は低活動膀胱に伴う尿排出機能障害に対して適応される可逆的ChE阻害薬で, 膀胱収縮増強効果が長時間に亘って持続するという特長をもつ。しかし, その理由は依然として不明のままである。本研究では, Disの膀胱収縮増強効果がどの程度まで持続するのかをさらに追究するとともに, ChE活性阻害効果との関連性を検討した。

【方法】モルモット排尿筋標本でのAChによる収縮反応・DTNB法により測定したChE活性に対するDisの増強効果・阻害効果について, Disのwash out後12時間に亘りその持続性を検討し, ピロドスチグミン (pyridostigmine: Pyr), ネオスチグミン (neostigmine: Neo), アンベノニウム (ambenonium: Ambe) の結果と比較した。また, Disについては, シストメトリー法により記録される膀胱運動の増強効果の持続性を, 投与後12時間まで観察した。

【結果】1) Dis (10^{-6} M) は, ACh (3×10^{-6} M) による収縮反応をwash out後も12時間に亘り増大させた。他方, Pyr, Neo, Ambe (各 10^{-6} M) では, 増強効果は, wash out後約2時間で消失した。なお, Dis (10^{-6} M) は, ATPによる収縮反応を増強しなかった。2) Dis (10^{-6} M) は, wash out後も12時間に亘り, ChE活性を阻害した。3) Dis (0.03 mg/kg) は, 投与後12時間に亘り, 排尿時の最大膀胱内圧 (IVP_{max}) を増大させ, 血中ならびに膀胱のAChE活性を低下させた。

【考察】Disによる摘出排尿筋標本の収縮反応の増強効果が, Disのwash out後も少なくとも12時間に亘り持続することから, Disが生体内に投与された場合, その血中濃度が有意に低下した場合でも膀胱運動に対する増強効果が残存する可能性が示唆された。ただし, AChによる収縮反応に対するDisの増強効果が長時間に亘って持続するのは, ChE活性がDisにより阻害されていることを反映したものであることも示された。

YA-14 マウス妊娠・非妊娠子宮平滑筋におけるCa²⁺動員機構解析

松木 克仁¹, 竹本 将士¹, 山村 寿男¹, 大矢 進², 竹島 浩³, 今泉 祐治¹

¹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,

²京都薬科大学 薬学部 薬理学分野, ³京都大学 大学院薬学研究科 生体分子認識学分野

平滑筋細胞において細胞内Ca²⁺動員機構は筋収縮や細胞増殖において重要な役割を果たす。筋小胞体 (SR) 膜上に存在するリアノジン受容体 (RyR) は, Ca²⁺動員機構のうちのCa²⁺誘発性Ca²⁺遊離機構を担う分子である。RyRは子宮平滑筋細胞にも発現しているが, 妊娠・非妊娠による発現と機能の変化は不明な点が多く残されている。子宮平滑筋において多くの平滑筋で主体的に発現している2型RyRではなく, 3型RyR (RyR3) とそのドミナントネガティブ型スプライズバリエーション体が主に発現していることが示され, 妊娠期において重要な生理的制御を行うことが推測されていた。本研究では, 妊娠・非妊娠時の子宮平滑筋でのRyRの生理的機能, 細胞外からのCa²⁺流入について検討した。以前に, 子宮平滑筋においてRyR3は妊娠・出産, 自発収縮, 一過性Ca²⁺濃度上昇への寄与が少ないことを報告している。また, 自発収縮を行っている子宮筋条片に対し, 電位依存性Ca²⁺チャネル (VDCC) の阻害薬であるNifedipineの投与を行った結果, 子宮平滑筋自発収縮の抑制が見られ, 細胞外からのCa²⁺流入の重要性が示唆された。そのため, 単離子宮平滑筋細胞について電気生理学的手法を用いてCa²⁺電流の比較を行ったところ, 妊娠に伴い, 細胞の肥大化, 電流量の増加がみられたものの, 同時に, 細胞膜容量も増大するために, 妊娠・非妊娠期において両者の電流密度には差が見られなかった。また, 子宮平滑筋細胞において大コンダクタンスCa²⁺活性化K⁺チャネル (BK) は機能発現しているものの, 自発一過性外向き電流 (STOCs) は発生していないことが示唆され, 子宮平滑筋細胞ではOxytocinによるストアからのCa²⁺遊離は生じるのにも関わらず, RyRからの局所的なCa²⁺遊離 (Ca²⁺ spark) が発生しないということも示唆された。STOCsによる膜の過分極というCa²⁺動員での負のフィードバック機構は子宮平滑筋では, 妊娠・非妊娠に関わらず機能していないことが明らかとなった。以上のことから, 子宮平滑筋においてRyRが重要な役割を果たしていないことが強く示唆された。また, 細胞外からのCa²⁺流入が極めて重要であるが妊娠によりCa²⁺電流密度は変化しないことが明らかとなった。

若手の会設立記念シンポジウム

Y-1 消化管免疫と消化管平滑筋収縮性変化

伊原 栄吉¹, 秋穂 裕唯¹, 山本 雅浩², 田中 義将¹, 中村 和彦¹, 高柳 涼一¹

¹九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学, ²ツムラ研究所

絶妙に協調された消化管運動は、ヒトの生命維持に必要不可欠である。消化管運動で最も重要な役割を果たすものは消化管平滑筋であるが、局所で惹起された炎症は消化管平滑筋の収縮性に影響を及ぼし病態に密接に関わる。炎症を引き起こす消化管免疫応答において司令塔の役割を果たすのはヘルパー T (Th) 細胞であるが、そのサイトカイン分泌パターンによりIL-12刺激によりナイーブ細胞 (Th0) から分化し、IFN- γ などのサイトカインを産生するTh1細胞とIL-4刺激下にて分化し、分化後もIL-4を産生するTh2細胞とに分類されてきた。炎症性腸疾患では、Th1/Th2のバランス異常が指摘され、一般にクローン病ではTh1優位、潰瘍性大腸炎ではTh2優位の免疫応答を認める腸炎と認識されている。さらに最近では、IL-6, TGF- β の刺激下にて分化し、分化後IL-17を産生するTh17細胞が提唱され、炎症性腸疾患を含む自己免疫疾患に重要な役割を果たすことが判明し注目を集めている。これらTh1, Th2及びTh17の免疫応答と消化管平滑筋の収縮性変化には関連性があり、大変興味深い。Th1関連サイトカインであるTNF- α は、L型Ca²⁺ channelの機能低下とCPI-17発現低下を引き起こし、消化管平滑筋収縮性を低下させることが報告され (Kinoshita K et al. *Am J Physiol* 2003, Ohama T et al. *Am J Physiol* 2007), Th1関連腸炎では消化管平滑筋の収縮性低下が引き起こされることが示唆される。一方、我々はIL-4とIL-13が誘導されるTh2関連腸炎では、ERK 1/2とp38MAPKの発現を増加することで、消化管平滑筋の収縮性亢進が引き起こされると報告した (Ihara et al. *Mol Pharmacol* 2009)。さらに、我々の検討では、IL-17は消化管平滑筋においてRGS4 (regulator of G protein signaling 4) を抑制し、平滑筋収縮性を亢進させることが明らかとなった。すなわち、Th1の免疫応答は、消化管平滑筋の収縮性低下に、Th2及びTh17の免疫応答は、消化管収縮性亢進に関与することが示唆される。本研究発表では、過去の文献と当科及び関連施設での研究結果に基づいて、現在までに解明されてきた消化管免疫と平滑筋の収縮反応性変化の関連性について報告する。

Y-2 臨床から紡ぐ平滑筋研究

仲吉 朋子¹, 川崎 成朗², 羽生 信義², 中田 浩二¹, 矢永 勝彦¹

¹東京慈恵会医科大学 外科学講座, ²町田市民病院 外科

慈恵医大外科消化管運動研究班では、病態と消化管運動をテーマとし主に大動物やヒトを対象とした内圧法、胃電図法、SGT (Strain Gauge Transducer) 法、呼吸試験などを行っている。近年では主にSGTを用いた消化管術後モデルの術後期消化管運動回復過程の検討や、呼吸試験を用いた胃切除後の胃排出能の評価などを行っている。術後期の消化管運動の回復過程の評価については、多くの報告がされてきている。しかし、臨床研究では客観的に数値化できる指標というのが設けにくいところが問題点となってくる。例えば、術後の回復にしばしば用いられる指標として排便・排ガスまでの時間、経口摂取開始までの時間、嘔気・嘔吐の出現等がある。これらは、患者の感覚や験者の方針等のバイアスを受け易く客観性に欠けてしまう。われわれは、術後期の早期経腸栄養や硬膜外腔への麻薬製剤の持続投与が消化管運動の回復を促進することを報告してきた。今回、臨床で頻用されている麻薬製剤である塩酸モルヒネおよびフェンタニルの術後期消化管運動回復パターンを観察し比較検討した。対象はビーグル犬。結腸切除モデルを作成し、塩酸モルヒネ群、フェンタニル群、およびコントロール群 (生理食塩水投与) に分け、手術開始時より硬膜外への少量持続投与を行った。術後7日目までの消化管運動観察において消化管運動の回復の指標であるGIMCの出現時期は、塩酸モルヒネ群およびフェンタニル投与群はコントロールと比べて有意に早く出現した。塩酸モルヒネ群とフェンタニル群間には差はみられなかった。次いで、1日あたりのGIMCの出現回数を見ると塩酸モルヒネ群では増減がみられたのに対して、フェンタニル群では安定した回数 (周期性) を保っていた。以上より、術後の硬膜外腔への麻薬投与は消化管運動回復を促進し、フェンタニルではさらに周期性の回復も促進することが確認された。このようにわれわれの運動研究班では臨床で観察される現象の客観的評価を目指しており、歴史的背景を含めて紹介する。

Y-3 消化管筋線維芽細胞TRPCチャネルによる炎症・線維化狭窄の制御機構

倉原 琳¹, 住吉 美保¹, 青柳 邦彦², 井上 隆司¹

¹福岡大学 医学部 生理学, ²福岡大学 医学部 消化器内科学

消化管筋線維芽細胞は病変部の創傷治癒に寄与し, この細胞による組織再構築の際に生じる癒痕や歪みが腸管狭窄へ繋がる. 腸管狭窄に対する内科的治療法は未だ見つかっていない. 重要な線維化促進因子であるTGF- β 1は狭窄部位で増加がみられ, 筋線維芽細胞の分化・遊走・接着・細胞外マトリックスの構築に重要な役割を担う. 本研究では様々な物理化学刺激に応答するTRPチャネルをターゲットとして, 消化管筋線維芽細胞内の Ca^{2+} が線維化過程で果たす潜在的な役割について検討を行った. 1% FBS/SmBM培地中でTGF- β 1 (5ng/ml) で筋線維芽細胞株InMyoFibを刺激すると, α SMA, コラーゲン1,3などの線維化マーカーの上昇に伴って, カチオンチャネルTRPC4,C6のmRNA, タンパク発現が著しく上昇した. この結果を踏まえRNA干渉実験を行った, TRPC4,C6のsiRNAはTGF β 1によるIL-1 β , IL-10, IL-11のmRNAの発現を強く促進した. dominant-negative体TRPC6や受容体活性化型カルシウム流入阻害剤SK&F96365を使って同様な検討で, TRPC4,C6のsiRNAと同じ作用が確認された. また, TRPC6はTGF- β 1の下流にあるSmad2, p38-MAPK, Erk1/2のリン酸化に対しても, 抑制的に働くことが分かった. TGF β 1刺激による線維化に関わる現象として, TRPC6と α SMA, TRPC4とCadherinが共沈して, そのinteractionがTGF- β 1刺激で強くなることが確認され; InMyoFibの遊走能がTRPC6の機能抑制によって大きく亢進することが分かった. 更にこの細胞では, TRPC6のタンパク発現はAkt inhibitorであるLY294002 (10 μ M) によって有意に抑制された. TGF- β 1線維化刺激に応答する筋線維芽細胞TRPC4, C6チャネルは, Ca^{2+} 流入を介してTGF- β 1の下流のリン酸化シグナルに対して抑制的に働き, TGF β 1の抗炎症作用に対して抑制的である. また細胞骨格 α SMAや細胞接着分子Cadherinの発現維持に関与している可能性が示唆され, 線維化進行に対して促進的に働く. これらの現象から, 消化管筋線維芽細胞による新しい炎症性腸疾患の制御機構の可能性が示唆された.

Y-4 カルシウム感受性受容体と肺高血圧症

山村 彩¹, 山村 寿男², Yuan Jason X.-J.³

¹金城学院大学 薬学部, ²名古屋市立大学 大学院薬学研究科, ³イリノイ大学シカゴ校 医学部

肺高血圧症は, 稀な疾患であるが, 5年生存率が約50%であり, 発症後の予後は極めて不良であることから, 厚生労働省が定める特定疾患治療研究事業の対象疾患 (難病) に指定されている. 肺高血圧症は, 肺血管の障害により, 肺血管抵抗が上昇し, 持続的に肺動脈圧が上昇する進行性の疾患であり, 平均肺動脈圧は安静時で25 mmHg以上, 運動時で30 mmHg以上と定義される. 肺高血圧症が進行すると肺動脈壁全体が硬化し, 血流量が低下するため, 肺へ血液を拍出する右心室に負荷がかかり, 結果として右心肥大から右心不全に陥る. これまでに肺高血圧発症の原因として細胞内 Ca^{2+} 制御機構の異常に関わる因子が複数同定されているが, それらが複雑に関連するため, 発症機構の解明には至っていない. さらに, 肺動脈平滑筋の生理機能や病態変化には, 依然として経路不明な Ca^{2+} シグナルが関わっていることが推測されていた. 最近, 我々は, 細胞外 Ca^{2+} 濃度を感知する Ca^{2+} 感受性受容体に着目し, 肺高血圧症における発現変化および機能変化を解析した. その結果, Ca^{2+} 感受性受容体が, 肺高血圧症患者の肺動脈平滑筋細胞に高発現し, その機能増強が肺高血圧症の病態に関与していることを明らかにした. さらに, その選択的阻害薬が, 肺高血圧症モデル動物の病態を改善したことから, Ca^{2+} 感受性受容体が肺高血圧症治療薬の創薬標的になる可能性を提示した. また, 臨床的な懸念事項として, 肺高血圧症の患者のほとんど (>80%) がジヒドロピリジン Ca^{2+} ブロッカーに抵抗性 (non-responder) を示し, 場合によっては, その病態が悪化することが知られている. この薬剤が肺高血圧症で発現亢進した Ca^{2+} 感受性受容体を活性化したため, この作用によって上記のような臨床的所見が認められたと考えられる. 本シンポジウムでは, 肺高血圧症との関連を明らかにした Ca^{2+} 感受性受容体を標的として, 肺高血圧症の発症機構や病態変化との関連性を明らかにし, 基礎から臨床へのトランスレーショナルリサーチを目指した研究成果を紹介する.

Y-5 平滑筋収縮・弛緩制御の分子機序の解明を目指したリン酸化シグナル解析

竹谷 浩介, 高井 章

旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

平滑筋の収縮・弛緩調節シグナル伝達系の研究は薬理学手法と生化学的手法を組み合わせで発展してきた。しかし、生化学的手法は手間や検出感度の問題から、薬理学的手法に比べてその適用例は限られている。一方、薬理学的手法は必ずしも選択性・特異性の高い薬剤が使用できるわけではなく、また、複雑に絡み合ったシグナル伝達経路にあっては、得られた結果の解釈は如何様にもなり、議論の元となっている。この議論の答えを導くためには、やはり“直接的な証拠”、即ちシグナル伝達における生化学的な変化（リン酸化など）を“定量的”に検出することが必要となる。

我々は比較的簡便、かつ高感度にリン酸化の定性・定量解析を行えるphos-tag電気泳動法を用いることで、これまで見えていなかったシグナル伝達の分子機序の解明に取り組んでいる。その中で、実際、薬理学的研究から提示されていた収縮調節モデルが必ずしも当てはまらない例が見つかっている。例えば、ラット中大脳動脈の筋原性収縮応答はPKC阻害剤によって抑制されることから、PKCによるCPII7のリン酸化が関与していると予想された。しかし、実際にリン酸化解析を行ってみると筋原性収縮に伴うCPII7のリン酸化の増加は見られず、また、PKC阻害剤によるミオシンのリン酸化の低下も見られなかった。これらの結果は、筋原性収縮に於いてPKCが一般に言われている機構とはまったく異なる機構で働いている可能性を示唆している。

また、リン酸化解析を行ったことによって新たに見えてきた調節シグナル経路もある。例えば、ラット腎輸入細動脈においてアンジオテンシンIIはミオシン軽鎖のSer19のリン酸化を増加させるのに対して、エンドセリン1はSer19とThr18の二重リン酸化を増加させる。この結果はアンジオテンシンIIとエンドセリン1が異なるシグナル経路を活性化させるだけでなく、経路の違いが各ホルモンによる特徴的な収縮と密接に結びついていることを強く示している。

上記以外にも様々な平滑筋組織において一般的な収縮調節モデルでは説明できないリン酸化がみられる。我々はリン酸化を手がかりに個々の平滑筋に特異的なシグナル経路の解明に取り組んでいきたい。

Y-6 血管平滑筋異常収縮の病的シグナル伝達における細胞膜上マイクロドメインの新規機能

加治屋 勝子, 野地本 和孝, 岸 博子, 張 影, 高田 雄一, 小林 誠

山口大学 大学院医学系研究科 生体機能分子制御学

血管の異常収縮（=血管攣縮）の本態は、Rhoキナーゼを介する血管平滑筋収縮のCa²⁺感受性亢進である。我々は、その上流のシグナル分子として、スフィンゴ脂質の一種であるスフィンゴシルホスホリルコリン（SPC）と、Fynチロシンキナーゼを同定し、「SPC→Fyn→Rhoキナーゼ⇒血管平滑筋収縮のCa²⁺感受性亢進」の病的経路を見出した。さらに、ヒト血管では、SPCによる異常収縮の大きさは、血清および血管組織のコレステロール量と正相関を示した。一方、コレステロールは、細胞膜に均一に蓄積するのではなく、細胞膜上のマイクロドメイン（カベオラや脂質ラフト）に限局して蓄積することが知られているが、平滑筋収縮における役割の報告は皆無である。そこで、本研究では、血管平滑筋の細胞膜上のマイクロドメインが血管の異常収縮を制御している可能性について検討した。

マイクロドメインのマーカー（カベオリン）を用いて、病的シグナル分子の細胞内局在を調べたところ、SPCによりFynとRhoキナーゼは細胞質からマイクロドメインへ移動するが、コレステロール除去剤によってマイクロドメインを消失させると、SPCによるFynとRhoキナーゼの移動および異常収縮を抑制した。なお、コレステロール除去は、高K脱分極によるCa²⁺依存性収縮には影響を与えなかった。また、SPCと血管平滑筋細胞との直接的な相互作用を観察すると、異常収縮を引き起こすD-erythro SPCは濃度依存的に細胞に結合するが、異常収縮を引き起こさないL-threo SPCは細胞に結合しないことが証明され、SPCの構造特異性が明らかとなった。さらに、コレステロール除去細胞、カベオリンのノックダウン細胞を用いたSPCの結合動態についても解析した。また、透過型電子顕微鏡および走査型電子顕微鏡を用いた平滑筋細胞膜表面のダイナミックな構造変化を捉える事にも成功した。

本研究により、細胞膜上のマイクロドメインが、病的シグナル伝達の「反応の場」として中心的な役割を果たすことにより、SPCによる血管平滑筋の異常収縮を引き起こすことが示唆された。

総会一覧表

回数	総会名	会長	所属	開催日	開催地
1	平滑筋電図研究会	横 哲夫	弘前大学	1959/05/12	仙台東北大学医学部
2	平滑筋電図研究会	井上 清恒	昭和医大 生理	1960/08/02-03	軽井沢晴山ホテル
3	平滑筋研究会	北北 周平	徳島大学外科	1961/08/23	徳島県自治会館
4	日本平滑筋学会	丹生 治夫	山口医大生理	1962/09/29	山口県自治会館
5	日本平滑筋学会	栗津 三郎	東邦大学外科	1963/09/04-05	東京銀座ガスホール
6	日本平滑筋学会	後藤 昌義	九州大学	1964/09/17-18	福岡市明治生命ビル
7	日本平滑筋学会	武田 義章	大阪大学外科	1965/08/19-20	武高野山大師教会本部
8	日本平滑筋学会	福原 武	岡山大生理	1966/07/20-21	岡山市中央労働会館
9	日本平滑筋学会	増田 正典	京都府立医大内科	1967/07/05-06	増田京都市勤労会館
10	日本平滑筋学会	鈴木 泰三	東北大学応用生理	1968/08/04-05	仙台市宮城県民会館
11	日本平滑筋学会	大井 実	東京慈恵医大外科	1969/07/15-16	箱根ホテル小涌園
12	日本平滑筋学会	銭場 武彦	広島大生理	1970/07/15-16	広島広島県医会館
13	日本平滑筋学会	大内 清太	弘前大学外科	1971/07/16-17	秋田県鉛山十和田ホテル
14	日本平滑筋学会	坂東 丈夫	順天堂大学薬理	1972/07/07-08	東京興和 k. k. ホール
15	日本平滑筋学会	藤野 敏行	三重大学第二外科	1973/07/06-07	鳥羽国際ホテル
16	日本平滑筋学会	栗山 熙	九州大学歯学部口腔生理	1974/05/03-04	福岡明治生命ホール
17	日本平滑筋学会	白鳥 常男	奈良医大第一外科	1975/05/21-22	奈良県文化会館
18	日本平滑筋学会	市河 三太	昭和大学第二生理	1976/07/14-15	山中湖ホテルマウント富士
19	日本平滑筋学会	山形 敏一	東北大学第三内科	1977/08/16-17	仙台電力ホール
20	日本平滑筋学会	横山 正松	徳島医大第一生理	1978/08/25-26	徳島県文化センター
21	日本平滑筋学会	佐藤 博	千葉大学第二外科	1979/06/15-16	千葉ニューパークホテル
22	日本平滑筋学会	宮崎 英策	札幌医大第二生理	1980/06/11-12	札幌市教育文化会館
23	日本平滑筋学会	岡本 英三	兵庫医大第一外科	1981/07/27-28	宝塚ホテル
24	日本平滑筋学会	酒井 敏夫	東京慈恵医大第三生理	1982/06/12-13	東京慈恵会医科大学
25	日本平滑筋学会	近藤 芳夫	東京大学第三外科	1983/06/24-25	山中湖ホテルマウント富士
26	日本平滑筋学会	中山 沃	岡山大学第二生理	1984/07/15-16	岡山プラザホテル
27	日本平滑筋学会	小野 慶一	弘前大学第二外科	1985/06/06-07	弘前文化センター
28	日本平滑筋学会	粕谷 豊	星薬科大学薬理	1986/06/26-27	東京京王プラザ
29	日本平滑筋学会	古味 信彦	徳島大学第一外科	1987/06/04-05	徳島県郷土文化会館
30	日本平滑筋学会	富田 忠雄	名古屋大学第一生理	1988/07/15/16	名古屋市中小企業振興会館
31	日本平滑筋学会	石川 誠	山形大学第二内科	1989/07/21-22	ホテル蔵王
32	日本平滑筋学会	伊藤 漸	群馬大学医療技術短大	1990/06/21-22	軽井沢プリンスホテル
33	日本平滑筋学会	土田 正義	秋田大学泌尿器科	1991/08/08-09	秋田市文化会館
34	日本平滑筋学会	藤井 一元	広島女学院大学生理学	1992/07/23-24	広島国際会議場
35	日本平滑筋学会	田中 隆	日本大学第三外科	1993/07/09-10	東京ベイヒルトンホテル
36	日本平滑筋学会	長塚 朗	山口大学第一生理	1994/08/25-26	山口県教育会館
37	日本平滑筋学会	三輪 剛	東海大学内科	1995/07/13-14	横浜神奈川県民ホール
38	日本平滑筋学会	一保 元彦	奈良県立医大産婦人科	1996/08/08-09	奈良市新公会堂
39	日本平滑筋学会	砂野 哲	近畿大学高血圧研究所	1997/07/24-25	豊中市千里ライフサイエンスセンター
40	日本平滑筋学会	横山穰太郎	慶應義塾大学小児外科	1998/07/02-03	東京国際フォーラム
41	日本平滑筋学会	高柳 一成	東邦大学薬学部薬理	1999/08/05-06	千葉市幕張メッセ国際会議場
42	日本平滑筋学会	青木 照明	東京慈恵会医科大学第二外科	2000/07/06-07	京王プラザホテル
43	日本平滑筋学会	伊東 祐之	九州大学大学院生体情報薬理	2001/07/19-20	アクロス福岡
44	日本平滑筋学会	本郷 道夫	東北大学医学部総合診療部	2002/07/17-19	仙台市戦災復興記念館
45	日本平滑筋学会	百瀬 和享	昭和大学薬学部薬理学	2003/07/17-18	富士急ハイランドホテル
46	日本平滑筋学会	森田 隆	東邦大学泌尿器科	2004/07/08-10	コクヨホール、第一ホテル東京シーフォート
47	日本平滑筋学会	大泉 康	東北大院薬分子生物薬学	2005/07/06-08	仙台市情報・産業プラザ
48	日本平滑筋学会	春間 賢	川崎医大病食道胃腸科	2006/07/19-21	岡山コンベンションセンター
49	日本平滑筋学会	高木 都	奈良県立医大生理学第二	2007/07/04-06	樞原ロイヤルホテル
50	日本平滑筋学会	佐々木大輔	弘前大学保健管理センター	2008/07/02-04	弘前市ホテルニューキャッスル
51	日本平滑筋学会	鈴木 光	名古屋市立大学細胞生理学	2009/07/21-23	名古屋市立大学
52	日本平滑筋学会	佐々木 巖	東北大学大学院生体調節外科学	2010/06/30-07/02	仙台市情報・産業プラザ
53	日本平滑筋学会	鎌田 勝雄	星薬科大学機能形態	2011/08/02-04	五反田ゆうぼうと
54	日本平滑筋学会	羽生 信義	町田市民病院	2012/08/01-03	東京慈恵会医科大学
55	日本平滑筋学会	高井 章	旭川医科大学生理学/自律機能分野	2013/08/06-08	旭川市大雪クリスタルホール
56	日本平滑筋学会	峯 徹哉	東海大学消化器内科学	2014/08/07-08	新横浜プリンスホテル

日本平滑筋学会会則

第1章 総則

(名称)

第1条 本会は日本平滑筋学会 (Japan Society of Smooth Muscle Research) と称する。

(目的)

第2条 本会は平滑筋に関する研究の発展, 知識の交流をはかることを目的とする。

(事業)

第3条 本会は年1回総会を開催し, その際に学術集会を行う。また, 機関誌 (Journal of Smooth Muscle Research) を発行すると同時に本会のホームページを介して事業その他の情報を無料公開する。この目的を遂行するため事務局を置く。

(事務局)

第4条 事務局の所在地は附則にて定める。

第2章 会員

(会員)

第5条 会員は本会の目的に賛同し, 本会の定める入会の手続きをへて承認され, 所定の会費をおさめなければならない。会員は本会の事業に参加する権利を有する。

(入会)

第6条 本会に入会する場合は, 所定の入会手続きを行い, 理事会の承認を得なければならない。

(会費)

第7条 会費は年額8,000円とする。

第8条 70歳以上の会員は会費を免除される。

(名誉会員)

第9条 70歳以上の評議員経験者は理事会および評議員会の議を経て, 理事長が名誉会員として推戴する。

(退会)

第10条 退会する場合は, 理事長に届け出なければならない。

(除名)

第11条 つぎの場合は理事長が除名することができる。
(イ) 会費を2回以上督促しておさめない場合。
(ロ) 本会の名誉を傷つけ, または事業を妨害した場合。

第3章 役員

(役員)

第12条 本会には次の役員をおく。

- (イ) 理事長 (ロ) 理事 (ハ) 監事
- (ニ) 評議員 (ホ) 学術集會会長 (以下会長)
- (ヘ) 学術集會副会長 (以下副会長)
- (ト) 事務局長 (チ) 機関誌編集長

(役員の仕事)

第13条 理事長は本会の会務を総理し, 本会を代表する。

第14条 理事は理事会を組織し, 本会の会務を執行する。

第15条 会長は年次学術集會の業務を行い, かつ責任を負う。

第16条 副会長は会長を補佐し, 会長に事故あるときはその職務を代行する。

第17条 監事は決算および予算の施行を監査する。

第18条 評議員は会員を代表して, 第34条に規定する事項を審議する。

第19条 事務局長は理事長および会長を補佐し, 本会の事務にあたる。

第20条 機関誌編集長は機関誌 (Journal of Smooth Muscle Research) を編集する。

(役員を選出)

第21条 理事長は理事の互選 (投票) により理事会にて選出される。

第22条 理事・監事および会長・副会長は評議員の互選 (投票) で推薦された候補者の中から評議員会の投票で選出され, 理事長が委嘱する。

第23条 評議員は, 理事・評議員から推薦された原則として会員歴3年以上の候補者を理事会・評議員会で審議の上, 理事長が委嘱する。

第24条 事務局長・機関誌編集長は評議員の中から理事会の議を経て選出され, 理事長が委嘱する。

(役員任期)

第25条 役員は定年は満70歳とする。

第26条 理事長の任期は1期2年, 2期までとする。

第27条 会長・副会長の任期は1年とする。

第28条 理事・監事および評議員の任期は1期4年とし, 再任をさまたげない。

第4章 会議

(会議)

第29条 総会は年1回理事長が招集する。

第30条 理事会は年1回以上理事長が招集する。

第31条 理事会は, 臨床系8名, 基礎系5名および機関誌編集長, 会長, 副会長で構成され, その議決は出席者数の過半数で定める。監事2名, 事務局長は理事会に出席する。

第32条 理事会は代理人を認めない。

第33条 理事会の議決事項のうち, 第35条に規定する事項は評議員会の議をへなければいけない。

第34条 評議員会は理事長が招集し, 議長は会長がこれにあたる。

第35条 評議員会はつぎの事項を審議する。
(イ) 会の事業計画 (ロ) 予算と決算
(ロ) 会則の変更 (ニ) 役員を選出

(ホ) その他重要事項

第36条 評議員会の議決は出席者の過半数をもって定める。

第37条 評議員会は代理人を認めない。

第38条 評議員会は議決事項を総会に報告し、承認を受けなければならない。

第39条 総会の承認は出席全員の過半数をもって定める。

第5章 学術集会

(学術集会)

第40条 原則として、年1回学術集会を開催し、開催地、会場、期日、運営に関しては会長に一任する。

第6章 補 足

(委員会)

第41条 理事長は理事会の議をへて、各種委員会を設置し、委員を委嘱することができる。

(会則の変更)

第42条 会則の変更は理事会および評議員会の議決をへて、総会の承認を得なければならない。

附 則

事務局は〒701-0192 岡山県倉敷市松島577 川崎医科大学消化管内科 内におく

本会則は平成24年8月3日より施行する。

著作名索引

Name	姓名	演題コード (筆頭演者太字)					
A							
ABURATANI Hiroyuki	油谷 浩幸	04-5					
AKAO Teppei	赤尾 鉄平	03-5	03-7				
AKIHO Hirotada	秋穂 裕唯	Y-1	YA-2				
AOKI Hiroaki	青木 寛明	ES-B3					
AOYAGI Kunihiko	青柳 邦彦	Y-3	YA-4				
ASANO Yuka	浅野 友香	04-4					
C							
CHENG Jinglei	程 晶磊	S1-2					
CHINO Daisuke	茅野 大介	03-4	YA-13				
D							
DOUSEI Tsutomu	道清 勉	01-3					
E							
EGAWA Shinichi	江川 新一	01-5					
ENDO Shunji	遠藤 俊治	01-3					
ENSAKO Takaaki	遠迫 孝昭	YA-6					
F							
FRY Christopher	フライ クリストファー	S2-3					
FUJII Mariko	藤井真理子	YA-11					
FUJIMOTO Toyoshi	藤本 豊土	S1-2					
FUJISAWA Mia	藤澤 美亜	YA-5					
FUJITA Akikazu	藤田 秋一	S1-2					
FUKUTA Hiroyasu	福田 裕康	03-3					
FURUKAWA Naohiro	古川 直裕	01-2					
G							
GOTO Kei	後藤 桂	01-4					
H							
HANEDA Sho	羽根田 祥	01-5	KS-1				
HANYU Nobuyoshi	羽生 信義	Y-2	ES-B3				
HARA Noriko	原 規子	YA-3					
HARUMA Ken	春間 賢	LS	KS-6	01-6	01-2		
HASHITANI Hikaru	橋谷 光	S2-1	02-3	02-5	04-3	03-3	
HATA Jiro	畠 二郎	01-6	KS-6			YA-12	
HATTORI Tomohisa	服部 智久	01-2					
HAYASHI Takuma	林 琢磨	04-5					
HIGASHI Masaharu	東田 正陽	YA-6					
HIRAI Toshihiro	平井 敏弘	YA-6					
HIRANO Katsuya	平野 勝也	02-6	02-7	02-8	YA-2		
HIRANO Mayumi	平野 真弓	02-8	02-6	02-7	YA-2		
HONDA Akira	本田 啓	KP-2					
HONDA Keisuke	本多 啓介	KS-6					
HONDA Yoshiko	本田 善子	YA-3					
HORI Masatoshi	堀 正敏	ES-A2	YA-10				
HORIGUCHI Kazuhide	堀口 和秀	03-1					
HORIGUCHI Satomi	堀口 里美	03-1					
HORIUCHI Akiko	堀内 晶子	04-5					
HOSOMI Eriko	細見英里子	KS-5					
HUANG Heqing	黄 合慶	YA-9					
I							
ICHIKAWA Jun	市川 純	KP-2					
IGAWA Yasuhiko	井川 靖彦	S2-6					
IHARA Eikichi	伊原 栄吉	Y-1	YA-2				
IINO Satoshi	飯野 哲	03-1					
IMAI Tsunehiko	今井 常彦	YA-3					
IMAI Yuko	今井 裕子	S1-3					
IMAIZUMI Yuji	今泉 祐治	S1-4	02-4	YA-14			
IMAMURA Hiroshi	今村 祐志	01-6	01-2	KS-6			
INAMORI Masahiko	稲森 正彦	01-1					
INOUE Kazuhiko	井上 和彦	KS-6					

INOUE Ryuji	井上 隆司	S1-1	Y-3	YA-4	S1-3	KP-2
INUI Kazuo	乾 和郎	YA-7				
ISHIBASHI Yoshio	石橋 由朗	ES-B3				
ISHII Manabu	石井 学	KS-6				
ISHII Nobuhito	石居 信人	03-6				
ISHIKAWA Yuya	石川 雄也	03-4				
ITOH Takeo	伊藤 猛雄	02-2				
ITSUKI Kyohei	齊 郷平	S1-3				
IWAKIRI Katsuhiko	岩切 勝彦	ES-B1				
IWAMOTO Takahiro	岩本 隆宏	S1-5				
IWASAKI Taizo	岩崎 泰三	ES-B3				
K						
KAJIKURI Jyunko	梶栗 潤子	02-2				
KAJIWARA Masahiro	梶原 正宏	YA-3				
KAJIYA Katsuko	加治屋勝子	Y-6	02-9	02-10		
KAKIZAKI Hidehiro	柿崎 秀宏	S2-1	04-2	04-1		
KANEKI Eriko	金木瑛理子	YA-13				
KANEMATSU Akihiro	兼松 明弘	YA-12				
KANZAKI Tomoko	神崎 智子	KS-6				
KASE Yoshio	加瀬 義夫	01-2				
KATAYOSE Aya	片寄 亜耶	YA-13				
KATAYOSE Yu	片寄 友	01-5	KS-1			
KAWAGOE Naoyuki	河越 尚幸	YA-3				
KAWAHARA Isao	川原 勲	01-4				
KAWAI Yuko	河合 裕子	04-1				
KAWAMURA Masahiko	川村 雅彦	ES-B3				
KAWAMURA Ryusuke	川村 隆輔	YA-11				
KAWARABAYASHI Yasuhiro	瓦林 靖広	KP-1				
KAWASAKI Naruo	川崎 成朗	Y-2				
KIJIMA Sho	貴島 祥	YA-3				
KIKUCHI Daisuke	菊地 大介	KS-1	01-5			
KIMURA Tomohiko	木村 友彦	02-10	02-9			
KISHI Hiroko	岸 博子	02-9	02-10	Y-6		
KITA Masafumi	北 雅史	04-2				
KITA Satomi	喜多紗斗美	S1-5				
KOBAYASHI Sei	小林 誠	02-10	Y-6	02-9		
KOBAYASHI Tsuneo	小林 恒雄	YA-11				
KOHYAMA Atsushi	神山 篤史	01-5	KS-1			
KOIKE Kanako	小池加奈子	YA-8				
KONISHI Hideo	古西 英央	ES-B3				
KONISHI Ikuo	小西 郁生	04-5				
KONO Toru	河野 透	KS-2				
KOSEKI Junichi	小瀬木順一	KS-4				
KUBOTA Hisako	窪田 寿子	YA-6				
KUBOTA Kunitsugu	久保田訓世	KS-2				
KUDOH Katsuyoshi	工藤 克昌	01-5	KS-1			
KUNIIYASU Hiroki	國安 弘基	01-4				
KURAHARA (HAI) Lin	倉原 (海) 琳	KP-2	Y-3	YA-4		
KURODA Kayuri	黒田香百合	YA-9	YA-8			
KUSANO Motoyasu	草野 元康	ES-B2				
KUSUNOKI Hiroaki	楠 裕明	KS-6	01-6	01-2		
L						
LAM Michelle	ラム ミシェル	04-3				
LANG Richard J	ラング リチャードJ	S2-2				
M						
MAEDA Tadashi	前田 正	YA-3				
MANABE Noriaki	眞部 紀明	01-6	01-2	KS-6		
MATSUBA Yuya	松葉 優矢	YA-11				
MATSUKI Katsuhito	松木 克仁	YA-14				
MATSUMOTO Hideo	松本 英男	YA-6				
MATSUMOTO Seiji	松本 成史	04-1				
MATSUMOTO Takayuki	松本 貴之	YA-11				
MATSUURA Koji	松浦 宏治	04-4				
MATSUZAKI Makoto	松崎 淳人	YA-3				
MATUSHIMA Masasi	松嶋 成志	YA-5				
MINE Tetuya	峯 徹哉	YA-5				
MITSUMI Retsu	三井 烈	02-5	03-3			

MITSUMORI Norio	三森 教雄	ES-B3		
MIURA Koh	三浦 康	KS-1		
MIWA Hiroto	三輪 洋人	KS-4		
MIYACHI Tomohiro	宮地 智洋	01-5		
MIYANARI Kenji	宮成 健司	02-9	02-10	
MIYANO Yuki	宮野 祐樹	YA-8		
MIYAZAKI Taito	宮崎 泰斗	YA-3		
MIYAZU Motoi	宮津 基	03-7	03-5	03-6
MORI Daisuke	森 大祐	YA-10		
MORI Marie	森 真里英	YA-11		
MORI Masayuki	森 誠之	S1-3		
MORIKAWA Takanori	森川 孝則	KS-1	01-5	
MOTOI Fuyuhiko	元井 冬彦	01-5	KS-1	
MURAKAMI Haruaki	村上 陽昭	YA-6		
MURAKAMI Keishiro	村上慶四郎	ES-B3		
MURATA Takahisa	村田 幸久	YA-10		
N				
NABEKURA Junich	鍋倉 淳一	01-4		
NAGANAWA Akihiro	長繩 明大	YA-7		
NAGAO Munenori	長尾 宗紀	01-5	KS-1	
NAGASAKI Mika	長崎 実佳	YA-1		
NAITOH Takeshi	内藤 剛	KS-1	01-5	
NAKADA Koji	中田 浩二	ES-B3	Y-2	
NAKAGAWA Tomo	中川 朋	01-3		
NAKAJIMA Hitoshi	中嶋 均	YA-3		
NAKAMURA Kazuhiko	中村 和彦	Y-1	YA-2	
NAKAMURA Masafumi	中村 雅史	YA-6		
NAKAMURA Teruo	中村 光男	YA-3		
NAKANISHI Kazushige	中西 員茂	YA-3		
NAKASHIMA Hiroshi	中島 洋	YA-6		
NAKAYOSHI Tomoko	仲吉 朋子	Y-2		
NARITA Yasuki	成田 賢生	YA-7		
NARUSE Keiji	成瀬 恵治	04-4		
NATORI Setsuko	名取世津子	YA-11		
NISHIJIMA Junichi	西寫 準一	01-3		
NISHIKAWA Nobuyuki	西川 信之	YA-12		
NISHIMURA Satoshi	西村 智	YA-1		
NOJIMOTO Kazutaka	野地本和孝	02-9	Y-6	
NONAKA Takashi	野中 敬	01-1		
O				
OBARA Keisuke	小原 圭将	YA-13	03-4	
OCHIAI Mitsuko	落合 光子	KS-5		
OGAWA Hitoshi	小川 仁	KS-1		
OGAWA Osamu	小川 修	YA-12		
OHNUMA Shinobu	大沼 忍	01-5	KS-1	
OHYA Susumu	大矢 進	02-4	YA-14	
OKA Kiyoshi	岡 潔	YA-7		
OKA Michiko	岡 美智子	04-1		
OKA Yasuo	岡 保夫	YA-6		
OKUMURA Hideo	奥村 英雄	YA-6		
OMURA Nobuo	小村 伸朗	ES-B3		
OSHIMA Tadayuki	大島 忠之	KS-4		
OTSUKA Ryo	大塚 亮	02-2		
OYAMA Tatsuya	尾山 達哉	04-1		
OZAKI Hiroshi	尾崎 博	YA-10		
R				
RO Shoki	魯 昭輝	KS-5		
S				
SAITO Toshiro	齊藤 寿郎	02-6	02-7	
SAKAI Takafumi	坂井 貴文	YA-9	YA-8	
SAKATA Ichiro	坂田 一郎	YA-8	YA-9	
SASAKI Hiroyuki	佐々木宏之	01-5	KS-1	
SATO Kyosuke	佐藤 恭輔	YA-13		
SATO Kyosuke	佐藤 恭輔	03-4		
SHIBATA Chikashi	柴田 近	KS-1	01-5	
SHIDA Atsuo	志田 敦男	ES-B3		

SHIINA Shunsuke	椎名 俊介	03-4				
SHIMADA Nagato	島田 長人	YA-3				
SOMEYA Soutoku	染谷 崇徳	01-5	KS-1			
SUGASAWA Yasuyuki	菅澤 康幸	YA-3				
SUMIYOSHI Miho	住吉 美保	YA-4	Y-3			
SUSUKI Takayosi	鈴木 孝良	YA-5				
SUZUKI Yoshiaki	鈴木 良明	02-4				
T						
TAKADA Yuichi	高田 雄一	02-9		Y-6		
TAKAI Akira	高井 章	03-5		03-6	03-7	Y-5
TAKAKI Miyako	高木 都	ES-A1		01-4		
TAKANO Hiromichi	高野 博充	02-3		03-3		
TAKAYANAGI Ryoichi	高柳 涼一	Y-1		YA-2		
TAKEDA Hiroshi	武田 宏司	KS-3				
TAKEMOTO Masashi	竹本 将士	YA-14				
TAKESHIMA Hiroshi	竹島 浩	YA-14				
TAKEYA Kosuke	竹谷 浩介	Y-5	03-7		03-5	
TANAKA Naoki	田中 直樹	01-5				
TANAKA Naoki	田中 直樹	KS-1				
TANAKA Yoshimasa	田中 義将	YA-2		Y-1		
TANAKA Yoshio	田中 芳夫	YA-13		03-4		
TOMOMATSU Takuya	友松 拓哉	03-4				
TONEGAWA Susumu	利根川 進	04-5				
TSUBOI Kazuto	坪井 一人	ES-B3				
TSUKAMOTO Machi	塚本 真知	KS-6				
U						
UENO Akie	上野 明恵	03-4				
UEZONO Yasuhito	上園 保仁	KS-2				
UNNO Michiaki	海野 倫明	KS-1		01-5		
UNO Junji	宇野 準二	03-4				
URITA Yoshihisa	瓜田 純久	ES-B4	YA-3			
W						
WALSH Michael P	ウォルシュ マイケルP	SL				
WATANABE Masaru	渡辺 賢	03-2				
WATANABE Shun	渡邊 駿	YA-11				
WATANABE Toshiyasu	渡辺 利泰	YA-3				
Y						
YAKABI Koji	屋嘉比 康治	KS-5				
YAMADA Terumasa	山田 晃正	01-3				
YAMAMOTO Masahiro	山本 雅浩	Y-1		KS-2		
YAMAMOTO Yoshimichi	山本 喜通	02-1				
YAMAMURA Aya	山村 彩	KP-2		Y-4		
YAMAMURA Hisao	山村 寿男	S1-4	Y-4		02-4	YA-14
YAMAMURA Satoshi	山村 聡	03-2				
YAMANISHI Tomonori	山西 友典	S2-5				
YAMASHITA Naohito	山下 直人	KS-6				
YANAGA Katsuhiko	矢永 勝彦	Y-2		ES-B3		
YANO Fumiaki	矢野 文章	ES-B3				
YOSHIDA Hiroshi	吉田 寛	01-5		KS-1		
YOSHIDA Masaki	吉田 正貴	S2-4				
YOSHIMURA Naoki	吉村 直樹	04-2				
YOSHINO Junji	芳野 純治	YA-7				
YUAN Jason X.-J.	YUAN JASON X.-J.	Y-4				
Z						
ZAI Hioaki	財 裕明	YA-3				
ZHANG Ying	張 影	02-10	02-9		Y-6	

謝 辞

今回の総会の開催に当たり、御協賛いただきました団体および個人の皆様に厚く御礼申し上げます。

第55回日本平滑筋学会会長

<ランチョンセミナー共催>

(株)大日本住友製薬

<助成金>

公益財団法人伊藤医薬学術交流財団

旭川市医師会

<寄附金>

(株)ツムラ

<賛助金>

アイ・ウィミズクリニック

(株)アイシー・ラボ

掛田新聞店

(有)東藤

西神楽花クラブ

三浦タイル工事

(株)ムトウ

(有)山崎建設

石田行知殿

高井 悟殿

<機器展示>

(株)インターメディカル

(株)スターメディカル

2013年7月22日印刷 2013年7月25日発行

発 行 人 高 井 章

編 集・発 行 第55回日本平滑筋学会事務局
旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号
国立大学法人・旭川医科大学・
生理学講座・自律機能分野 内
〒078-8510 電話 0166-68-2322

ホ ー ム ペ ー ジ <http://jssmr.asahikawa-med.ac.jp/>

印 刷 所 (株)あいわプリント
旭川市3条通4丁目右1号
〒070-0033 電話 (0166) 26-2388
