第61回日本平滑筋学会総会

The 61th Annual Meeting of the Japan Society of Smooth Muscle Research

周而復始

プログラム・抄録集

会 期：2019年8月1日㈭・2日㈮・3日㈯

会 場：名古屋大学　野依記念学術交流館

〒464−0814　愛知県名古屋市千種区不老町

会 長：中山 晋介　（名古屋大学　大学院医学系研究科　細胞生理学・分子動態学）

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

プログラム・抄録集

メイン
テーマ

周而復始

リバース再誕と転換

会 期 ● 2019年8月1日(木)・2日(金)・3日(土)

会 場 ● 名古屋大学　野依記念学術交流館
〒464−0814　愛知県名古屋市千種区不老町

会 長 ● 中山 晋介　名古屋大学医学部　細胞生理学・分子動態学

目　次

ご　挨　拶 …… 1

第 61 回日本平滑筋学会総会 …… 2

交通のご案内 …… 3

会場フロア図 …… 4

お知らせとお願い …… 5

日　程　表 …… 10

プログラム …… 12

抄　　録

- 特別講演 …… 29
- 教育講演 …… 33
- 学会企画シンポジウム …… 37
- 特別企画外科治療セミナー …… 40
- ワークショップ …… 41
- 提案シンポジウム …… 44
- 漢方フォーラム …… 46
- 若手の会シンポジウム …… 47
- ランチョンセミナー …… 53
- 白鳥常男賞受賞講演 …… 57
- 優秀演題賞候補講演 …… 63
- 一般演題（口演） …… 71
- ポスターセッション …… 79

総会一覧表 …… 95

日本平滑筋学会会則 …… 96

謝　　辞 …… 98

ご 挨 拶

第 61 回日本平滑筋学会総会 会長
名古屋大学 大学院医学系研究科 細胞生理学 准教授
中山 晋介

このたび第 61 回日本平滑筋学会総会を令和元年 8 月 1 日～ 3 日にわたり、名古屋大学野依記念学術交流館（名古屋市千種区不老町）において開催の運びとなりました。

名古屋大学では、1988 年に第 30 回総会（富田忠雄 先生、生理学）が、鶴舞キャンパス近くの名古屋市中小企業振興会館で開催され、多くの最新の話題が発表されました。それからさらに 30 年の月日が流れ、再び名古屋大学で日本平滑筋学会総会が開催する運びとなりました。長い歴史がある本会を、節目の時に主催させていただけることを、たいへん栄誉に感じております。

昨今、健康への考えが、大きく変化しています。主要な致死的感染症が克服されようとしており、日本だけでなく世界レベルで高齢化が進行しています。私たちは、ついに人生 100 年時代を迎えようとしています。人の体細胞は、テロメア長を考えると 120 歳まで分裂を続けるのが正常で、これが生物としての真の寿命と考えられます。他方、私たちの使う暦は十干と十二支で作られていますが、通常は 60 年で一回りとされます。十干 × 十二支の組み合わせ計算ですから、実は 60 年を二回りする 120 年が本当の単位です。このように暦を見ることで、実は人の寿命を表現したものと論じられることがあります。暦ができた太古の昔に、この寿命を全うする生命環境が与えられたのは、王族など一握りの人々だったようですが。

人生は二回り目が大切。現在の日本では、ほぼ全ての人が生物としての寿命を全うしうる環境が整いつつあります。超高齢化が問題のような論調もありますが、この二回り目の人生は、実は生物として与えらた本来あるべき姿であり、社会における実現は素晴らしいものであるはずです。二回り目の素晴らしさを実現する方策として、健康長寿とその長寿を生かす社会環境整備の重要性が指摘されています。私たちが取り扱う平滑筋は、正に健康長寿に大きく貢献します。則ち、栄養摂取、排泄、全身循環など、二回り目の QOL に直結する臓器・組織に広く分布し、さらに少子化対策に重要な生殖器の管腔も平滑筋で構築されています。日本平滑筋学会も 61 回の総会を開催し、いよいよ二回り目を迎えました。社会変化に則し健康長寿社会へ貢献するとともに、本学会の永く続くありかたを見出したいものです。

本総会では、優秀演題賞候補演題及び一般演題併せて 45 題、さらにシンポジウムやワークショップ演題を加えると延べ八十八の演題発表が揃いました。また節目として海外からゲストをお招きすることができ、たいへん充実した内容となりました。基礎・臨床医学の垣根を越えた分野横断的議論を交わし交流を深めていただくとともに、本学会の持続的発展のためにご協力いただけますよう心よりお願いいたします。

第61回日本平滑筋学会総会

会　長：中山　晋介　（名古屋大学　大学院医学系研究科　細胞生理学・分子動態学）

副会長：楠　　裕明　（川崎医科大学　総合臨床医学）

共　催：名古屋大学　大学院医学系研究科

テーマ：周而復始

会　期：2019年（令和元年）8月1日（木）・2日（金）・3日（土）

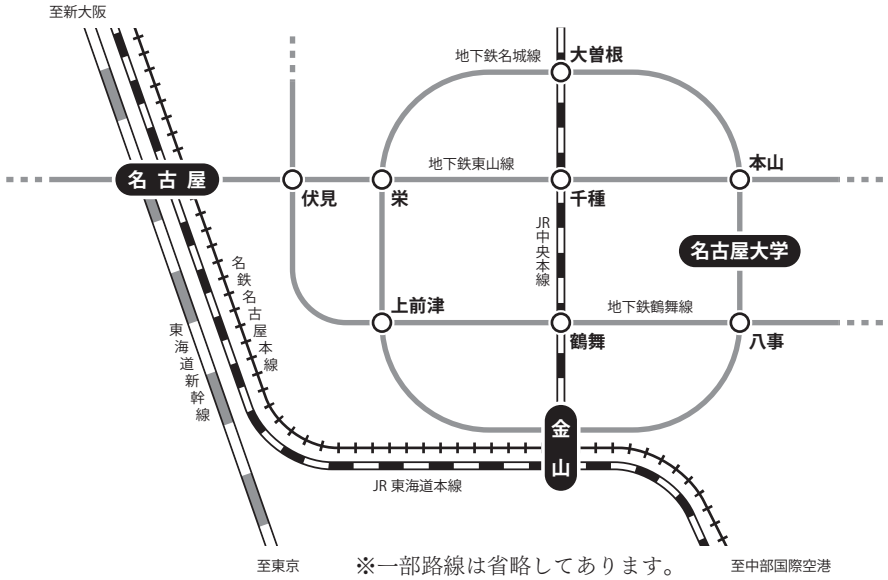
会　場：名古屋大学　野依記念学術交流館
〒464−0814　愛知県名古屋市千種区不老町

事務局：名古屋大学医学部　細胞生理学・分子動態学
〒466−8550　愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65
TEL: 052−744−2045 ／ 2099
FAX: 052−744−2048
E−mail : jssmr61＠med.nagoya−u.ac.jp

運営事務局
第61回日本平滑筋学会総会　参加登録・演題登録デスク
〒460−0008　愛知県名古屋市中区栄2−11−30（セントラルビル1階）
TEL: 052−232−6710
Email: jssmr_61@nta.co.jp

交通のご案内

交　通　ア　ク　セ　ス



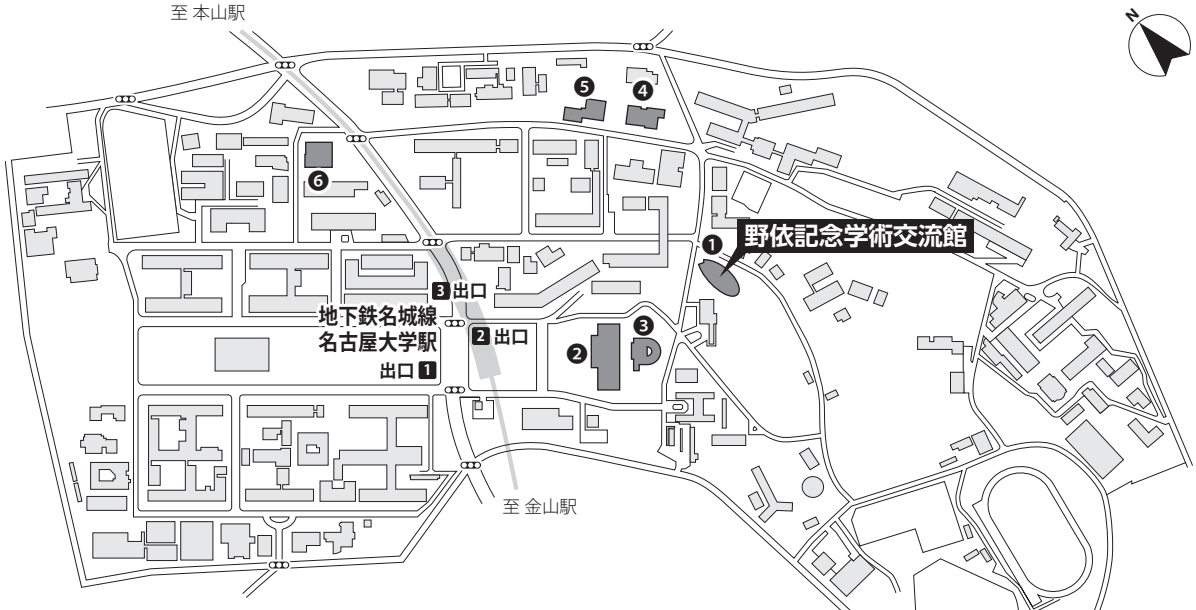
JR名古屋駅から

地下鉄東山線藤が丘行に乗車、本山駅で名城線右回りに乗換、名古屋大学駅で下車すぐ。
（所要時間：30 ～ 40分）

中部国際空港から

名鉄空港線に乗車、金山駅で地下鉄名城線左回りに乗換、名古屋大学駅で下車すぐ。
（所要時間：特急で1時間～ 1時間10分）

名古屋大学東山キャンパス構内案内図

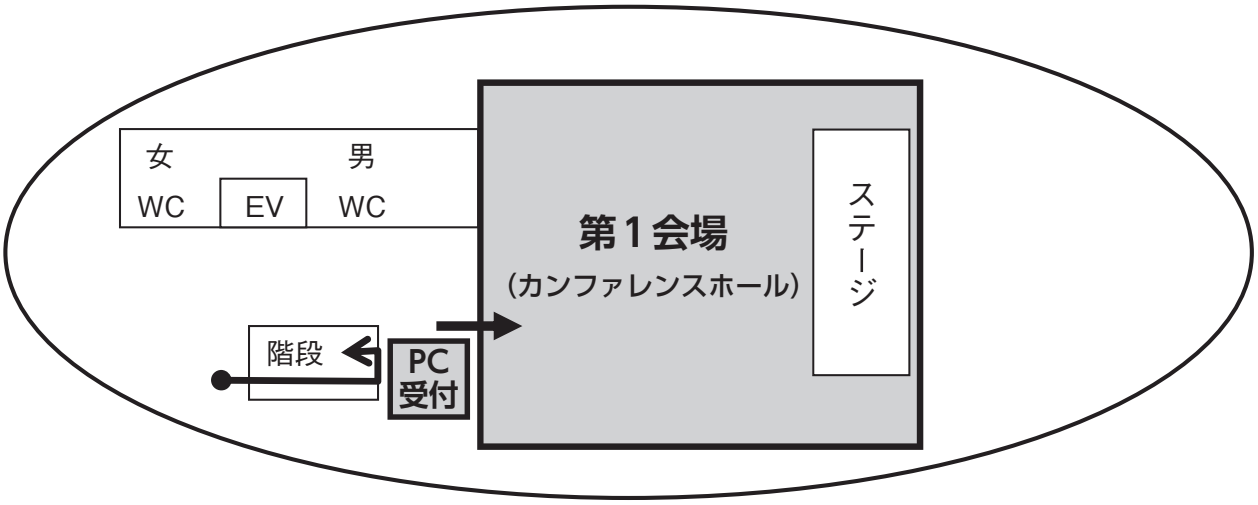


❶ 野依記念学術交流館　　❹ レストラン花の木
❷ 豊　田　講　堂　　❺ ダイニングフォレスト
❸ ユニバーサルクラブ　　❻ 北　部　食　堂

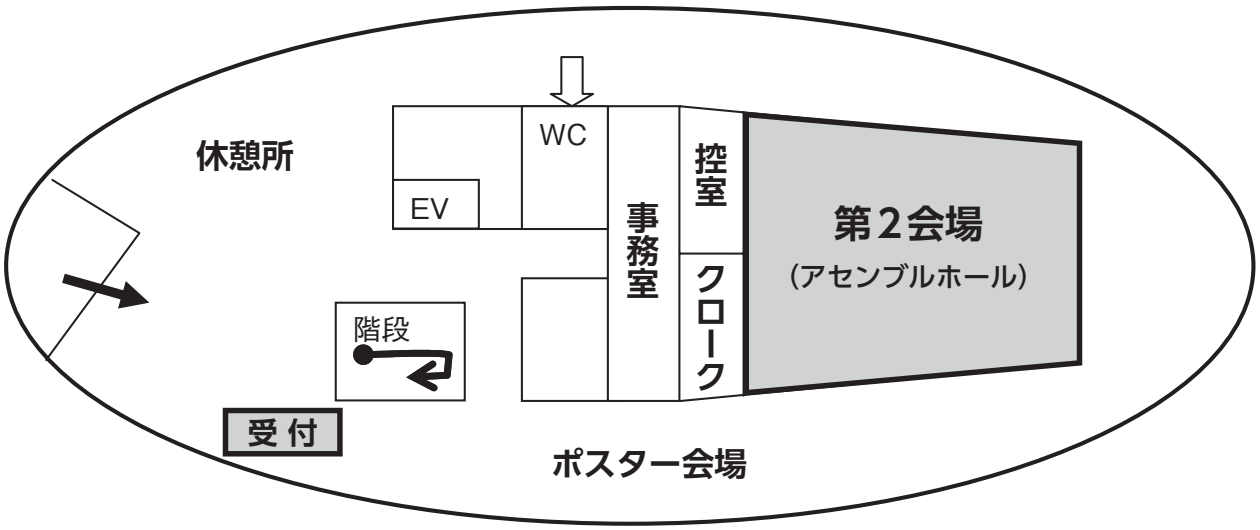
※地下鉄 ❶ ～ ❸ 番出口にはいずれも上りエスカレータが、 ❸ 番出口そばにはエレベータがあります。

会場フロア図

【2階】第1会場（カンファレンスホール）



【1階】第2会場（アセンブルホール）



お知らせとお願い

■ 参加者の皆様へ

1. 参　加　費（当日）：

会員・非会員	12,000円
臨床研修医・大学院生※	6,000円
学部学生※	無料

※身分証明書等を提示して下さい

2. 全員懇親会費（当日）：

会員・非会員	5,000円
臨床研修医・大学院生	3,000円
学部学生※	無料

※身分証明書等を提示して下さい

3. 受　付

- **会　　場：**名古屋大学 野依記念学術交流館
- **受付時間：**8月1日（金）8：30～18：00、2日（土）8：30～14：00

＊会場の都合により、上記以前にご来場いただいても準備のためお待ち頂くことになります。

＊当日参加の方は、受付で参加登録をお願いします。参加費と引き換えに参加証（ネームカード）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際には必ず着用下さい。

＊臨床研修医・大学院生・学部学生の方は、当日受付に本人証明のできるもの（学生証、免許証等）をご提示下さい。

証明するものがない場合、通常会員・非会員扱いとなりますので、予めご了承下さい。

- 学会規定により発表者（学部学生が発表する際は、その指導者）は会員に限らせて頂きます。非会員の演者の方は会場で入会手続をおとり願います。
- 事前参加登録をいただいた方には、会場でプログラムと参加証（ネームカード）をお渡しします。参加登録番号とお名前をお申し出ください。抄録を追加購入ご希望の方には1部2,000円で販売致します。

■ 発表についてのお願い

1. 口演発表について

1）口演でのご発表は、PC（Windows）のみでの発表となります。35mmスライド、ビデオによる発表はできませんのでご注意下さい。 口演の15分前までには、会場右手前方の「次演者席」にご着席下さい。

2）発表時間は下記の通りです。

セッション	発表時間	質疑応答	総合討論
学会企画セッション	—	—	司会・オーガナイザ指示による
若手の会シンポジウム	—	—	司会・オーガナイザ指示による
漢方フォーラム	23分	4分	—
優秀演題賞候補講演	10分	5分	—
一般演題（口演）	9分	3分	—
ポスターセッション	3分程度	2分程度	フリーディスカッション

3) 口演でのスライドプレゼンテーションについて

第一会場（2F カンファレンスホール）で発表の方

＊発表の30分前までに、PC受付（2F）にお越し下さい。

＊映写は一面で、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Windows OS 10対応機種をご用意しております。
（Macintoshご利用の方はパソコンをご持参下さい。）iPadの使用はできません。

＊発表データはCD−RかUSBメモリーにてご用意下さい。

＊アプリケーションソフトはMicrosoft Power Point（2010、2013、2016）をご利用頂けます。

＊ファイル名は、「演題番号・演者名」として提出して下さい。

＊フォントはOS標準のもののみご使用下さい。

＊発表の際は、演台に設置しておりますキーボード・マウスを使用し、演者ご本人により操作をお願い致します。

＊ノートパソコンを持込まれる方へのお願い（Macintoshをお持込みの方も含む）

（1）PC試写デスクに準備されているモニターに接続し、映像の出力チェックを行って下さい。
パソコンの機種はOSにより出力設定方法が異なりますので、事前にご確認下さい。

（2）接続ケーブルは、D−sub15ピン（ミニ）をご用意しております。パソコンによっては附属コネクタが必要となりますので、必ずお持ち下さい。

（3）スクリーンセイバー・省電力設定・パスワード等は必ず解除して下さい。

＊データ持込、PC持込何れの場合でも、最新のウイルスチェックをして会場にご来場下さい。

第二会場（1F　アセンブルホール）で発表の方

発表用PC（Windows OS 10対応機種）が会場内に設置してありますので、司会者・オーガナイザとともに、2日発表の方は2日のAM 9：00～AM 11：00までに、3日発表の方は2日もしくは3日のAM 9：00～AM 11：00までにファイルをPCにコピーして発表時にご使用ください。
ノートパソコンを持込まれる方（Macintoshをお持込みの方も含む）は、上記の2F会場と同じ事項に注意してください。なお2FプロジェクタはPanasonic PT−DZ8700で、1FプロジェクタはMITSUBISHI LVP−XL6600（可搬式、リモコン有り）です。

2. ポスター発表について

1) 掲示・討論・撤去時間（時間厳守でお願い致します。）

掲示時間	8月2日（金）	8：40～ 9：30
ポスター発表	8月2日（金）	18：00～18：30
ポスター撤去	8月3日（土）	13：20～14：00

2) 発表形式

＊所定のポスター発表時間帯にご自身のポスター前にて、座長と発表3分・質疑応答2分をお願いします。その後は、1F回廊そばの第2会場（アセンブルホール）で懇親会となります。
ポスター発表前後には、参加登録者とフリーディスカッションをお願いいたします。

3) パネル

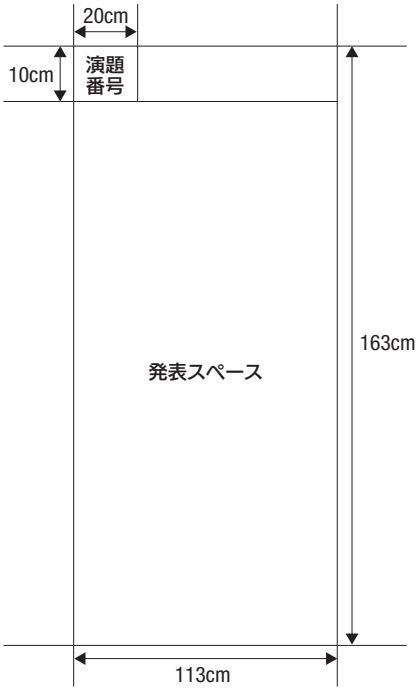
＊パネルの大きさは右図の通り（縦163cm ×横113cm）です。

＊パネルの規格に従って演題タイトル・所属・演者名・発表内容のポスターをご用意下さい。

＊演台番号のみ事務局で用意し、パネル上部左隅に貼り付けてあります。

＊ポスター貼付けに必要な特殊テープは事務局で準備します。

＊ポスター撤去時間が過ぎて、特別な指示なく放置されている場合は、事務局にて処分させて頂きます。あらかじめご了承下さい。



■ 司会・座長の皆様へ

1. ご担当のセッション開始予定時間15分前までにはご来場の上、会場右手前方の「次座長席」にご着席下さい。ご来場を会場の進行係にお知らせ下さい。
2. セッション開始のアナウンスは特にありません。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。
3. 時間厳守での進行にご協力下さいますようお願い致します。

■ 各種委員会

【将来構想委員会】

日　時：8月1日（木）12：00～13：00

会　場：ウインクあいち　11階　1107会議室

【学術プログラム委員会】

日　時：8月1日（木）13：00～13：20

会　場：ウインクあいち　11階　1106会議室

【学会賞選考委員会】

日　時：8月1日（木）13：30～13：50

会　場：ウインクあいち　11階　1104会議室

【規約委員会】

日　時：8月1日（木）13：30～13：50

会　場：ウインクあいち　11階　1106会議室

【利益相反委員会】

日　時：8月1日（木）13：30～13：50

会　場：ウインクあいち　11階　1107会議室

【白鳥常男賞選考委員会】

日　時：8月1日（木）13：50～14：20

会　場：ウインクあいち　11階　1104会議室

【広報委員会】

日　時：8月1日（木）13：50～14：20

会　場：ウインクあいち　11階　1106会議室

【財務委員会】

日　時：8月1日（木）13：50～14：20

会　場：ウインクあいち　11階　1107会議室

【編集務委員会】

日　時：8月1日（木）14：20～15：10

会　場：ウインクあいち　11階　1106会議室

【理事会】

日　時：8月1日（木）15：15～16：45

会　場：ウインクあいち　11階　1107会議室

【評議員会】

日　時：8月1日（木）16：55～18：05

会　場：ウインクあいち　11階　1104会議室

【総会】

日　時：8月2日（金）11：40～12：00

会　場：野依記念学術交流館　2F　カンファレンスホール　第一会場

■ 諸行事

【評議員等懇親会】

日　時：8月1日（木）18：40～20：10

会　場：キャッスルプラザ　3F　孔雀の間

〒450-0002　愛知県名古屋市中村区名駅4丁目3－25

TEL：052-582-2121（代表）

会　費：8,000円（当日）

【全員懇親会】

日　時：8月2日（金）18：30～20：15

会　場：野依記念学術交流館1F　アセンブルホール　第二会場

会　費：5,000円（研修医・大学院生　3,000円、学部学生　無料）

■ セミナーのご案内

ランチョンセミナー1（8月2日（木）12：05～12：55　1F　アセンブルホール　第二会場）

「男性下部尿路機能障害に対する治療と再生医療：現在から未来へ」

演　者：後藤 百万（名古屋大学大学院医学系研究科 泌尿器科学）

座　長：小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科学）

共　催：第一三共株式会社

ランチョンセミナー2（8月3日（土）12：05～12：55　1F　アセンブルホール　第二会場）

「腸内環境を考慮した栄養療法の実践 －プレバイオティクスとプロバイオティクスの活用－」

演　者：佐々木 雅也（滋賀医科大学医学部附属病院 栄養治療部）

座　長：中田 浩二（東京慈恵会医科大学 臨床検査医学）

共　催：ミヤリサン製薬株式会社

■ 新入会・年会費

日本平滑筋学会事務局

〒105-8461　東京都港区西新橋3-25-8

東京慈恵会医科大学外科学講座内

事務担当：金沢 由美子

TEL：03-3433-1111　内線3401

FAX：03-5472-4140

E-mail: jsmr-adm＠umin.ac.jp

日　程　表

8月2日金

第1会場
2F　カンファレンスホール

9:00～9:10　**開会の辞**

9:10～10:25
優秀演題賞候補講演 1
YIA-1～YIA-5

10:25～11:40
優秀演題賞候補講演 2
YIA-5～YIA-10

11:40～12:00
総会

13:00～13:45
優秀論文賞・白鳥賞受賞講演
ST-1～ST-3

13:50～14:45
特別講演　SL
Jan D. Huizinga

14:50～15:50
一般演題（口演）
消化器関連
O-1～O-5

15:50～16:50
一般演題（口演）
泌尿器・消化器関連
O-6～O-10

16:55～17:50
漢方フォーラム
KF-1～KF-2

第2会場
1F　アセンブルホール

12:05～12:55
ランチョンセミナー1　LS-1
共催：第一三共株式会社

14:50～15:50
若手の会シンポジウム1
YS-1～YS-3

15:55～17:25
提案シンポジウム
今だからこそ検証できる平滑筋の
収縮制御システム研究
TS-1～TS-4

17:30～
会場準備

18:30～20：30
全体懇親会

ポスター会場
1F　回廊

8:40～9:30
ポスター受付・貼付

9:30～18:00
ポスター閲覧
P-1～P-30

18:00～18:30
ポスター発表

日　程　表

8月3日(土)

第1会場
2F　カンファレンスホール

8:40～9:10
若手の会総会

9:10～10:50
企画シンポジウム
平滑筋組織・臓器の再生
S-1～S-5

10:55～11:55
一般演題（口演）
循環器・呼吸器
O-11～O-15

13:00～13:55
教育講演　EL
EDHF研究の現状
山本　喜通
Walk together, JSSMR and KSSMR
Insuk So

14:00～15:40
ワークショップ
平滑筋研究のための画像技術
WS-1～WS-5

15:40～17:10
若手の会シンポジウム2
YS-4～YS-7

17:10～
閉会の辞

第2会場
1F　アセンブルホール

11:00～12:00
特別企画外科治療セミナー
下部尿路・消化管平滑筋の再建
GS-1～GS-2

12:05～12:55
ランチョンセミナー2　LS-2
共催：ミヤリサン製薬株式会社

15:40～17:10
若手の会シンポジウム・
サテライト上映

ポスター会場
1F　回廊

9:00～13:20
ポスター閲覧
P-1～P-30

13:20～14:00
ポスター撤去

プログラム

8月2日（金）

第1会場（2F　カンファレンスホール）

9:00～　**開会の辞**

9:10～11:40　**優秀演題賞候補講演1**

座長：村木 克彦（愛知学院大学薬学部 医療薬学科 薬効解析学）
下島 直樹（東京都立小児総合医療センター 外科）

［ YIA Part-1 ］

YIA-1　下部尿路閉塞ラットの膀胱における微小収縮に同期した一次求心性神経活動におよぼすタダラフィルの作用

○相澤 直樹[1,2]、藤田 朋恵[1]、井川 靖彦[2]

1）獨協医科大学 医学部 薬理学、2）東京大学大学院 医学系研究科 コンチネンス医学

YIA-2　赤外光応答性NOドナー「NORD-1」を用いた勃起不全治療への応用

○堀田 祐志[1]、西川 敦士[1]、家田 直弥[2]、片岡 智哉[3]、中川 秀彦[2]、木村 和哲[1,3]

1）名古屋市立大学大学院薬学研究科 病院薬剤学分野、2）名古屋市立大学大学院薬学研究科 薬化学分野、
3）名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床薬剤学分野

YIA-3　マウス小腸平滑筋細胞におけるM_2/M_3両ムスカリン受容体サブタイプを介した陽イオンチャネルの活性化機構

○棚橋 靖行[1]、桂田 泰輔[2]、稲崎 倫子[2]、内山 舞[2]、 坂本 貴史[2]、山本 正行[2]、松山 勇人[2]、小森 成一[2]、海野 年弘[2]

1）京産大・生命・薬理、2）岐阜大・応用生物・獣医薬理

YIA-4　5-HT_{3A}Rレポーターマウスを用いた腸管における5-HT_{3A}R発現分布の解析

○三河 翔馬[1,2]、愛清 哲[2]、梶 典幸[2,3]、尾崎 博[2,4]、 近藤 誠[5]、島田 昌一[5]、堀 正敏[2]

1）岡山理科大学 獣医学部 獣医学科 医獣連携分野、
2）東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室、3）麻布大学 獣医学部 獣医学科 薬理学研究室
4）岡山理科大学 獣医学部 獣医学科 ライフサイエンス分野、
5）大阪大学大学院 医学系研究科 神経細胞生物学

YIA-5　食虫目スンクスを用いた大腸運動の基盤的研究

○小林 優輝[1]、坂田 一郎[1]、小川 仁[2]、柴田 近[2]、 坂井 貴文[1]

1）埼玉大学 大学院 理工学研究科、2）東北医科薬科大学 医学部 消化器外科

9:10～11:40 **優秀演題賞候補講演２**

座長：宮津 基（旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野）
宮崎 浩二（北里大学医学部 輸血・細胞移植学）

［ YIA Part-2 ］

YIA-6 ラットにおける侵害刺激による大腸運動促進応答の雌雄差のメカニズム解明

○堀井 和広[1)]、江原 優花[1)]、内藤 清惟[1)]、中森 裕之[1)]、椎名 貴彦[1)]、志水 泰武[1,2)]

1) 岐阜大学大学院 連合獣医学研究科 獣医生理学研究室、
2) 岐阜大学 生命の鎖統合研究センター（G-CHAIN）

YIA-7 BK_{Ca}チャネル修飾サブユニットγ１の気管支喘息形成への関与

○野田 さゆり、鈴木 良明、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

YIA-8 糖尿病初期の持続的高血糖によるカハール介在細胞ネットワーク増生を介した胃排泄亢進

○岸 和寿、梶 典幸、黒澤 珠希、愛清 哲、堀 正敏

東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学

YIA-9 ラット摘出胸部大動脈および上腸間膜動脈におけるインドキシル硫酸急性暴露の影響: 内皮依存性弛緩反応に着目して

○髙柳 奎介、松本 貴之、小嶋 美帆香、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄

星薬科大学医薬品化学研究所 機能形態学研究室

YIA-10 ラット近位結腸の蠕動運動制御におけるセロトニン神経回路内のドパミン神経の役割

○中森 裕之、橋谷 光

名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学

11:40～12:00 **総会**

13:00～13:45 **優秀論文賞・白鳥常男賞受賞講演**

司会：山本 喜通（名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学）
東原 正明（学校法人北里研究所）

A Functional comparison of anoctamin 1 antagonists on human uterine smooth muscle contractility and excitability

日向 俊輔（北里大学 医学部 麻酔科学教室）

Shunsuke HYUGA, Jennifer DANIELSSON, Joy VINK, Xiao Wen FU, Ronald WAPNER, George GALLOS
PMCID: PMC6013749

B Pharmacological identification of β-adrenoceptor subtypes mediating isoprenaline-induced relaxation of guinea pig colonic longitudinal smooth muscle

茅野 大介（日本薬科大学 薬学科 生命医療薬学分野）

Daisuke CHINO, Tomoyo SONE, Kumi YAMAZAKI, Yuri TSURUOKA, Risa YAMAGISHI, Shunsuke SHIINA, Keisuke OBARA, Fumiko YAMAKI, Koji HIGAI, Yoshio TANAKA

PMCID: PMC5863046

ST-1 一酸化窒素を介したカハール介在細胞のペースメーカー機能障害は術後イレウスの原因となる

梶 典幸[1)]、中山 晋介[2)]、堀口 和秀[3)]、飯野 哲[4)]、尾崎 博[5)]、堀 正敏[6)]

1) 麻布大学 獣医学部 薬理学研究室、2) 名古屋大学 医学系研究科 細胞生理学研究室、
3) 福井大学 医学部医学科 形態機能医科学講座、4) 福井大学 医学部医学科 形態機能医科学講座、
5) 岡山理科大 獣医学部 獣医薬理学講座、6) 東京大学 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室

ST-2 PPARγ変異体による炎症増強メカニズム

向田 昌司

岡山理科大学 獣医学部

ST-3 結腸炎モデルラットの膀胱過活動、及び侵害受容性疼痛発生における脊髄マイクログリアの関与についての検討

馬嶋 剛

名古屋大学大学院医学系研究科

13:50～14:45 **特別講演**

司会：In Deok Kong (Department of Physilogy, Wonju College of Medicine, Yonsei University)

SL-1 Coordination of many cellular mechanisms creates human functional intestinal smooth muscle motility

Jan D. Huizinga PhD

Professor of Medicine, McMaster University

14:50～15:50 **一般演題（口演）1**

座長：海野 倫明（東北大学大学院 消化器外科学）
小原 圭将（東邦大学 薬学部 薬理学教室）

［ **消化器関連** ］

O-1 下部食道括約筋部の粘膜及び筋層組織に発現するサイトカインプロファイルによる食道アカラシアの病態解析

○向井 康二[1)]、伊原 栄吉[1)]、鬼丸 学[2)]、井上 晴洋[2)]、小川 佳宏[1)]

1) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 消化器研究室、
2) 昭和大学江東豊洲病院 消化器センター

O-2　桂枝加芍薬湯の過敏性腸症候群に対する効果

○神谷 武[1)]、萩原 宏美[1)]、大佐賀 智[1)]、福田 英克[1)]、鹿野 美千子[2)]、久保田 英嗣[2)]、片岡 洋望[2)]

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科 次世代医療開発学、
2) 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器代謝内科学

O-3　X線不透過性マーカーで消化管運動機能障害を解析・治療した偽膜性腸炎の一例

○森藤 雅彦[1, 2, 3)]、中田 浩二[2)]

1) つくばセントラル病院、2) 東京慈恵医科大学 臨床検査医学講座、3) 広島大学 第一外科

O-4　ブドウ糖溶液摂取濃度の違いによる胃排出能の検討：高速MRIによる研究

○寺本 英已[1)]、中山 晋介[2)]

1) 医療法人香流会 紘仁病院、2) 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学講座

O-5　高解像度内圧測定機器 (High Resolution Manometry (HRM)) を用いた糖尿病疾患における食道蠕動障害の評価

○室井 航一[1)]、宮原 良二[1)]、古川 和宏[1)]、伊藤 信仁[1)]、古根 聡[2)]、丸川 高弘[2)]、和田 啓孝[1)]、廣瀬 崇[1)]、藤城 光弘[1)]、中山 晋介[3)]

1) 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科、2) 2) 名古屋大学医学部附属病院 光学医療診療部、
3) 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学

15:50～16:50　一般演題 (口演) 2

座長：飯野 哲 (福井大学医学部 形態機能医科学講座 解剖学分野)
小林 恒雄 (星薬科大学医薬品化学研究所 機能形態学研究室)

［ 泌尿器・消化器関連 ］

O-6　母乳由来プロバイオティクスによるマウスAOM/DSS大腸癌改善効果の検討

○倉原 琳[1, 2)]、平石 敬三[2)]、井上 隆司[2)]、張 和平[3)]、平野 勝也[1)]

1) 香川大学医学部 自律機能生理学、2) 福岡大学医学部 生理学
3) Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering, Ministry of Education, Inner Mongolia Agricultural University

O-7　大腸炎に伴ったハムスター結腸平滑筋における神経筋伝達機構の変化

○椎名 貴彦[1)]、堀井 和広[1)]、志水 泰武[1, 2)]

1) 岐阜大院・連合獣医・獣医生理、2) 岐阜大・生命の鎖統合研究センター (G-CHAIN)

O-8　精嚢の自発収縮における上皮下同期性間質細胞 (subepithelial synchronous interstitial cell: SSIC) の役割

○武谷 三恵[1)]、橋谷 光[2)]、中村 桂一郎[3)]、東 龍平[4)]、林 篤正[5)]、鷹野 誠[1)]

1) 久留米大学医学部 生理学 統合自律機能部門、2) 名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学分野、
3) 久留米大学医学部 解剖学 顕微解剖・生体形成部門、
4) 久留米大学医学部 先端イメージング研究センター、5) 久留米大学医学部 泌尿器科学

O-9 ヌクレオチド二リン酸による膀胱排尿筋の収縮メカニズムを探る

○川越 健太郎[1)]、牧 知子[2)]、森田 浩光[3)]、加藤 健一[4)]、梶岡 俊一[1)]
1) 九州大学大学院医学研究院 臨床薬理学講座、2) 総合せき損センター 泌尿器科、
3) 福岡歯科大学 総合歯科学講座、4) 福岡医療専門学校

O-10 尿路および男性生殖器におけるPDGFRα陽性細胞の多様性

○橋谷 光[1)]、三井 烈[1)]、ラング リチャード[2)]
1) 名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学、2) モナッシュ大学 生理学

16:55～17:50 **漢方フォーラム**

司会：眞部 紀明（川崎医科大学 検査診断学）

KS-1 大建中湯による腸管運動亢進作用 ― 摘出全結腸の運動パターン解析 ―

○久保田 訓世[1)]、森根 裕二[2)]、島田 光生[2)]、河野 透[2, 3, 4)]
1) 株式会社ツムラ ツムラ漢方研究所、2) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 消化器・移植外科学
3) 札幌東徳洲会病院 先端外科センター、
4) 北海道大学大学院 医学研究院 外科学分野 消化器外科学教室

KS-2 機能性消化管疾患に対する漢方薬の有用性

○神谷 武
名古屋市立大学大学院医学研究科 次世代医療開発学

第2会場（1F アセンブルホール）

12:05～12:55 **ランチョンセミナー1**

司会：小寺 泰弘（名古屋大学大学院医学系研究科 消化器外科）

LS-1 男性下部尿路機能障害に対する治療と再生医療：現在から未来へ

後藤 百万（名古屋大学 大学院医学系研究科 泌尿器科）

共催：第一三共株式会社

14:50～15:50 **若手の会シンポジウム1**

司会：玉田 宏美（名古屋大学大学院医学系研究科 機能組織学）
長尾 宗紀（東北医科薬科大学病院 消化器外科）

［基礎と臨床とのクロストークで平滑筋研究を加速する（Acceleration of Smooth Muscle Research by Cross-talk between Basic and Clinical Medicine）Part-1］

YS-1 Rat bladder muscle under the microscope

○Giorgio Gabella
University College London

YS-2 膀胱平滑筋におけるペースメーカー細胞についての検討

○牧 知子[1)]、カリマン エルジャマル[2)]、川越 健太郎[3)]、加藤 健一[4)]、森田 浩光[5)]、中山 晋介[6)]、梶岡 俊一[2)]、江藤 正俊[3)]

1) 総合せき損センター 泌尿器科、2) 九州大学大学院 臨床薬理学分野、
3) 九州大学大学院 泌尿器科学分野、4) 福岡医療専門学校、5) 福岡歯科大学 総合歯科学講座、
6) 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学

YS-3 選択的プロテインフォスファターゼ2A阻害薬rubratoxin Aによるモルモット頸動脈スキンド平滑筋のCa^{2+}誘発性収縮抑制効果

○楢木 康之[1)]、渡辺 賢[1)]、竹谷 浩介[2)]

1) 首都大学東京 人間健康科学研究科 生理学研究室、2) 岡山理科大学 獣医学部

15:55～17:25 **提案シンポジウム**

司会：堀 正敏（東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学教室）
平野 勝也（香川大学医学部 自律機能生理学）

［ **今だからこそ検証できる平滑筋の収縮制御システム研究** ］

TS-1 ラット腎輸入細動脈に発現するトロポニンサブユニット

○竹谷 浩介[1)]、Cathol Iris[2)]、Sutherland Cindy[2)]、 Wang Xuemei[2)]、Loutzenhiser Rodger[2)]、 Walsh Michael[2)]

1) 岡山理科大学 獣医学部、2) University of Calgary

TS-2 細いフィラメント制御とスキンド盲腸紐収縮・弛緩

○渡辺 賢[1)]、石田 行知[1)]、中原 直哉[2)]、劉 英明[3)]

1) 首都大学東京 人間健康科学研究科、2) 東京慈恵会医科大学 分子生理学講座、3) 国立中興大学

TS-3 平滑筋の興奮収縮連関を調節する新規キナーゼカスケードシグナル

○江藤 真澄[1, 2)]、北澤 俊雄[2)]、松井 利康[1)]、赤木 魁[3)]、 波多野 直哉[3)]、勝木 秀一[1)]、竹谷 浩介[1)]、徳光 浩[3)]

1) 岡山理大・獣、2) トマスジェファソン大学、3) 岡山大・院・ヘルスシステム統合科学

TS-4 ミオシン軽鎖キナーゼのアクチン連関による非キナーゼ活性について

○中村 彰男[1)]、小濱 一弘[2)]

1) 実践女子大学 生活科学部 食生活科学科、2) 日本薬科大学 薬学部

18:30～20:30 **全体懇親会**

第3会場（1F　回廊）

18:00～18:30　**ポスターセッション1**

座長：百渓　江（山陽小野田市立山口東京理科大学）
椎名　貴彦（岐阜大院・連合獣医・獣医生理）

［ **セクション1** ］

P-1　透析膜下微小電極アレイ計測法による小腸筋層の電位活動パターン解析

○岩田　尚子、森下　博隆、高井　千穂、望月　直人、中山　晋介
名古屋大学大学院医学系研究科　総合医学専攻　細胞科学

P-2　消化管腹膜下に分布する線維芽細胞

○飯野　哲、堀口　和秀、堀口　里美
福井大学医学部　形態機能医科学講座　解剖学分野

P-3　腸管平滑筋のアゴニスト誘発性収縮におけるミオシンホスファターゼ抑制経路の関与

○鈴木　智貴、田島　剛、梶　典幸、金田　剛治、堀　正敏
東京大学　大学院農学生命科学研究科　獣医薬理学教室

P-4　ブタ下部食道括約筋において神経型ニコチン性アセチルコリン受容体刺激が引き起こす弛緩作用にカハール介在細胞が関与する

○大塚　宜寛、伊原　栄吉、白　暁鵬、小川　佳宏
九州大学　病態制御内科学

P-5　モルモット膀胱平滑筋及び胃底平滑筋の収縮反応に対するドコサヘキサエン酸（DHA）の影響の評価

○欧　光瀚、徐　可悦、梅村　美穂、金子　千尋、小林　加奈美、吉岡　健人、八巻　史子、小原　圭将、田中　芳夫
東邦大学　薬学部　薬理学教室

P-6　マウス結腸筋組織におけるカルシウムオシレーション複合体と収縮

○高井　千穂[1)]、山田　尚那[1)]、岩田　尚子[1)]、金丸　和典[2,3)]、田中　謙二[4)]、飯野　正光[2,3)]、中山　晋介[1)]
1）名古屋大学・院医・生理、2）東京大学・院医・薬理、3）日本大・院医・薬理、4）慶応大・院医・精神

P-7　マウスの結直腸運動におけるM2ムスカリン受容体サブタイプの役割

○海野　年弘[1)]、稲葉　尚志[1)]、松山　勇人[2)]、棚橋　靖行[1)]
1）岐阜大学　応用生物科学部　獣医薬理、2）京都産業大学　生命科学部　薬理

18:00～18:30 **ポスターセッション2**

座長：山本 喜道（名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学）
山村 寿男（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）

［ セクション2 ］

P-8 2,3-fluoro dinitrobenzeneはスキンド盲腸紐のミオシン軽鎖リン酸化非依存性収縮を惹起する

○三橋 里子[1)]、石田 行知[1)]、中原 直哉[2)]、渡辺 賢[1)]

1) 首都大学東京 人間健康科学研究科、2) 東京慈恵会医科大学 分子生理学講座

P-9 ガストリン放出ペプチドによる回腸自発性収縮の調節

○梶 典幸[1)]、岸 和寿[2)]、堀 正敏[2)]

1) 麻布大学 獣医学部 薬理学研究室、2) 東京大学 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室

P-10 強皮症では下部食道括約筋受容性弛緩反応が障害されている

○池田 浩子、伊原 栄吉、濱田 匠平、牟田 和正、大塚 宜寛、向井 康二、荻野 治栄、知念 孝敏、小川 佳宏

九州大学 病態制御内科

P-11 パキシリンは血管攣縮を制御する新規シグナル分子である

○張 影[1)]、呂 博超[1)]、森田 知佳[1)]、崔 丹[2)]、岸 博子[1)]、張 敏[1)]、路 倩[1)]、李 楠[1)]、池田 栄二[2)]、小林 誠[1)]

1) 山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座、2) 大学院医学系研究科 病理形態学講座

P-12 モルモット腸間膜リンパ管の自発運動の機械刺激応答におけるTRPV4の役割

○高野 博充、橋谷 光

名古屋市立大学

P-13 ラット脳動脈平滑筋における低酸素刺激によるP2Xチャネルサブタイプの発現制御

○森田 浩光[1)]、梶岡 俊一[2)]、吉本 尚平[3)]、北河 憲雄[4)]、松田 美穂[5)]、井上 隆司[6)]

1) 福岡歯科大学 総合歯科学分野、2) 九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学分野、
3) 福岡歯科大学 病態構造学分野、4) 福岡歯科大学 機能構造学分野、
5) 九州大学大学院 歯学研究院 口腔細胞工学分野、6) 福岡大学 医学部 生理学講座

P-14 CPI-17遺伝子改変マウスにおける頸動脈結紮による血管リモデリングの影響

○楊 群輝、梶 典幸、堀 正敏

東京大学 大学院農学生命科学研究科

P-15 2,3-fluoro dinitrobenzeneはスキンド頸動脈の弛緩過程を遅延させる

○大塚 早智子、渡辺 賢

1) 首都大学東京 人間健康科学研究科、2) 医療法人社団永生会 介護サービススマイル永生

18:00～18:30 **ポスターセッション3**

座長：梶岡 俊一（九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学分野）
小林 誠（山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座）

［ セクション3 ］

P-16 大腸菌、および真核細胞における遺伝子発現プラスミドの開発、およびカルシウムチャネル研究への応用

○中山 晋介[1)]、村上 学[2)]、大場 貴喜[3)]、 村上 アグニェシュカ[2)]、板垣 史郎[4)]
1) 名古屋大学医学部 細胞生理、2) 弘前大学 病態薬理学、3) 秋田大学 細胞生理、
4) 札幌医科大学 附属産学・地域連携センター

P-17 ラット肺細動脈平滑筋細胞におけるUTP依存性電流のm-3M3FBSによる抑制

○加藤 健一、内田 邦敏
福岡歯科大学 細胞分子生物学講座

P-18 肺動脈性肺高血圧症の肺血管リモデリングに対するフィンゴリモドの抑制効果

○藤原 萌園[1)]、山村 彩[2)]、鈴木 良明[1)]、山村 寿男[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) 愛知医科大学 医学部 生理学講座

P-19 冠攣縮性狭心症患者由来iPS細胞を用いた病態の解明; p122RhoGAP/ DLC-1とphospholipase Cの役割

○田中 真実[1)]、長内 智宏[2)]、奥村 謙[3)]、富田 泰史[4)]、吉岡 利忠[1)]
1) 弘前学院大学 看護学部看護学科、2) 弘前大学大学院 保健学研究科、3) 済生会熊本病院 循環器内科、
4) 弘前大学医学部 循環器腎臓内科学講座

P-20 肺動脈リモデリングにおけるSTAT3関連シグナルの探索

○平石 敬三[1)]、倉原 琳1,[2)]、崔 媛媛[1)]、井上 隆司[1)]
1) 福岡大学 医学部 生理学、2) 香川大学 医学部 自律機能生理学

P-21 GLP-1はGRK2活性抑制によりAkt/eNOS経路を活性化し、血管障害を改善する

○別所 七海、田口 久美子、奥平 奏美、松本 貴之、小林 恒雄
星薬科大学 医薬品化学研究所 機能形態学研究室

P-22 凝固第XI因子による平滑筋トロンビン受容体PAR1の活性化機構

○平野 勝也、山下 哲生、橋本 剛
香川大学医学部 自律機能生理学

座長：高井 章（旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野）
岸 博子（山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座）

［ セクション4 ］

P-23 大動脈平滑筋細胞の筋小胞体-ミトコンドリアCa^{2+}シグナルにおけるMitofusin2の機能

○稲垣 奏、鈴木 良明、今泉 祐治、山村 寿男
名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学

P-24 喘息時の気管支平滑筋におけるmiR-140-3pを介するRhoA発現調節機構の変化

○宮川 結衣[1)]、安藤 祐介[2)]、藤井 茂基[1)]、須藤 航[1)]、亀井 淳三2,[3)]、酒井 寛泰[3)]、花崎 元彦[4)]、千葉 義彦[1)]
1) 星薬大・生理分子科学、2) 星薬大・生命科学先導研究センター、3) 星薬大・生体分子薬理、
4) 国際医福大・医・麻酔・集中治療

P-25 マウス眼内平滑筋に対するTRPCノックアウトの影響

○金子 智之、山口 陽平、宮津 基、高井 章
旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

P-26 各種統合失調症治療薬の排尿筋収縮に対する影響の評価 －アセチルコリン誘発性収縮抑制効果とムスカリン受容体結合抑制効果の関連性の検討－

○小原 圭将、松岡 佑佳、岩田 直也、塩田 菜々子、阿部 友佳子、池上 陽平、堀口 早紀、島田 刀摩、五十嵐 巧、服部 幸芽、濱松 笙子、吉岡 健人、八巻 史子、田中 芳夫
東邦大学 薬学部 薬理学教室

P-27 各種カテコラミン代謝物のα1-アドレナリン受容体（α1-AR）を介した薬理学作用の評価：主としてラット胸部大動脈標本の収縮反応を指標とした活性評価とα1-ARサブタイプの検討

○田中 芳夫、塩田 菜々子、張 瀟月、吉岡 健人、八巻 史子、小原 圭将
東邦大学 薬学部 薬理学教室

P-28 肺高血圧症モデルラットにおける週齢差の解析

○川出 有希子、山村 彩、鈴木 良明、山村 寿男
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) 愛知医科大学 医学部 生理学講座

P-29 ラット精巣上体管の自発的および神経性収縮機構

○三井 烈[1)]、ヴァンヘルデン ダーク[2)]、ラング リチャード[3)]、橋谷 光[1)]
1) 名古屋市立大学、2) The University of Newcastle、3) Monash University

P-30 ウシ毛様体筋におけるエンドセリン-1刺激に対する収縮応答とその信号機構

○宮津 基、石居 信人、高井 章
旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

8月3日（土）

第1会場（2F　カンファレンスホール）

8:40～9:10　**若手の会総会**

9:10～10:50　**企画シンポジウム**

司会：山本 徳則（名古屋大学大学院医学系研究科 泌尿器科）
西澤 祐吏（国立がんセンター東病院 大腸肛門外科）

［ **平滑筋組織・臓器の再生** ］

S-1　肺血管リモデリングにおける増殖因子の役割

○山村 彩、佐藤 元彦
愛知医科大学 医学部 生理学

S-2　幹細胞と脱細胞技術を用いた人工小腸作成の試み

○藤村 匠[1)]、芝田 晋介[2)]、黄地 健仁[2)]、梅山 知成[1)]、金森 洋樹[1)]、狩野 元宏[1)]、加藤 源俊[1)]、下島 直樹[3)]、黒田 達夫[1)]
1) 慶應義塾大学医学部 小児外科、2) 慶應義塾大学医学部 生理学、
3) 東京都立小児総合医療センター 外科

S-3　Heterogeneousなペリサイトが神経組織の破綻と再生に深く関与する

○山本 誠士
富山大学 病態・病理学講座

S-4　歯髄幹細胞を用いたhypoganglionosisに対する新規治療法 ～克服すべき課題とひらけてきた未来～

○吉丸 耕一朗[1)]、山座 孝義[2)]、梶岡 俊一[3)]、松浦 俊治[1)]、小田 義直[4)]、田口 智章[1)]
1) 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野、2) 九州大学大学院歯学研究院 分子口腔解剖学分野
3) 九州大学大学院医学研究院 臨床薬理学講座、4) 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学分野

S-5　肛門機能不全によるストーマ患者に対する新しい同種複合組織移植研究

○荒木 淳[1)]、西澤 祐吏[2)]、藤田 直己[3)]、内藤 宗和[4)]、Flavio Galvao[5)]、中川 雅裕[1)]
1) 静岡県立静岡がんセンター 再建・形成外科、2) 国立がんセンター東病院 大腸肛門外科
3) 東京大学農学生命科学研究科 獣医外科学研究室、4) 愛知医科大学 解剖学教室
5) Department of Surgery, University of Sao Paolo, Brazil

10:55〜11:55　一般演題（口演）3

司会：海野　年弘（岐阜大学　応用生物科学部　獣医薬理）
田口　久美子（星薬科大学　医薬品化学研究所　機能形態学研究室）

［循環器・呼吸器関連］

O-11　喘息時の過敏性気管支平滑筋におけるPACAP誘発弛緩反応の減弱

○神野　奈緒子[1)]、上田　千裕[1)]、須藤　航[1)]、平林　敬浩[2)]、竹ノ谷　文子[1)]、塩田　清二[2)]、髙﨑　一朗[3)]、酒井　寛泰[4)]、千葉　義彦[1)]
1) 星薬大・生理分子科学、2) 星薬大・ペプチド研、3) 富山大・院・工・生体情報薬理、
4) 星薬大・生体分子薬理学

O-12　血管平滑筋収縮のCa^{2+}-sensitizationおよびCa^{2+}依存性収縮におけるカルパインの関与

○岸　博子、路　倩、森田　知佳、張　影、呂　博超、張　敏、李　楠、小林　誠
山口大学大学院医学系研究科　分子細胞生理学講座

O-13　ウサギ自家動脈グラフトの内皮依存性弛緩反応におけるTRPV4活性化薬と阻害薬の効果

○大塚　亮[1)]、田畑　光紀[2)]、古森　公浩[3)]、伊藤　猛雄[4)]
1) ユマニテク医療福祉大学校　理学療法学科、2) 安城更生病院　外科、
3) 名古屋大学大学院医学系研究科　血管外科、4) 日本福祉大学健康科学部　リハビリテーション学科

O-14　イチョウ葉エキスによる糖尿病性血管機能障害への影響

○田野　育実[1)]、田口　久美子[1)]、沼生　千秋[1)]、我妻　未菜美[1)]、市川　佳枝[1)]、實成　直也[1)]、谷本　日菜子[1)]、中田　麻美[2)]、松本　貴之[1)]、小林　恒雄[1)]
1) 星薬科大学医薬品化学研究所　機能形態学研究室、2) 常磐植物化学研究所

O-15　腸間膜血管内圧上昇に呼応した血管緊張におけるGDP/GTP交換因子p63RhoGEFの活性化

○坂井　久美子、百渓　江
山陽小野田市立山口東京理科大学

13:50〜14:45　教育講演

司会：橋谷　光（名古屋市立大学大学院医学研究科　細胞生理学）
In Deok Kong (Department of Physilogy, Wonju College of Medicine, Yonsei University)

EL-1　EDHF研究の現状

山本　喜通
名古屋市立大学大学院医学研究科　細胞生理学

EL-2　Walk together, JSSMR and KSSMR

Insuk So
Department of Physiology, Seoul National University College of Medicine

14:00～15:40 ワークショップ

司会：楠 裕明（川崎医科大学 総合臨床医学）
柴田 近（東北医科薬科大学病院 消化器外科）

［平滑筋研究のための画像技術］

WS-1 肺高血圧症の病態と臨床的画像評価

○中山 貴文
名古屋市立大学大学院医学研究科 心臓・腎高血圧内科学

WS-2 上行結腸内容物は液状やchimeではない

○楠 裕明[1)]、廣瀬 文音[2)]、山下 直人[1)]、庵谷 千恵子[1)]、岸 誠司[1)]、桑原 篤憲[1)]、中藤 流以[3)]、眞部 紀明[3)]、鎌田 智有[4)]、春間 賢[5)]
1) 川崎医科大学 総合臨床医学、2) 川崎医科大学、3) 川崎医科大学 検査診断学、4) 川崎医科大学 総合医療センター 総合健診センター、5) 川崎医療福祉大学

WS-3 蛍光イメージング技術を応用した画像解析法による平滑筋Ca^{2+}マイクロドメイン研究

○鈴木 良明、佐伯 尚紀、今泉 祐治、山村 寿男
名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学

WS-4 腸管神経可視化への挑戦（マウスからヒト生体外観察まで）

○下島 直樹[1)]、小林 雅邦[2)]、藤村 匠[3)]、樺 俊介[2)]、松井 寛昌[2)]、原田 篤[1)]、家入 里志[4)]、田口 智章[5)]、岡野 栄之[6)]、広部 誠一[1)]、黒田 達夫[3)]、炭山 和毅[2)]
1) 東京都立小児総合医療センター 外科、2) 東京慈恵会医科大学 内視鏡科、3) 慶應義塾大学 小児外科、4) 鹿児島大学 小児外科、5) 九州大学 小児外科、6) 慶應義塾大学 生理学

WS-5 消化管平滑筋機能と脳イメージング

○福土 審
東北大学大学院医学系研究科 行動医学

15:40～17:10 若手の会シンポジウム２

司会：玉田 宏美（名古屋大学大学院医学系研究科 機能組織学）
長尾 宗紀（東北医科薬科大学病院 消化器外科）

［基礎と臨床とのクロストークで平滑筋研究を加速する（Acceleration of Smooth Muscle Research by Cross-talk between Basic and Clinical Medicine）Part-2］

YS-4 食虫目スンクス（Suncus murinus）を用いた消化管運動研究の展開

○竹見 祥大[1)]、坂田 一郎[2)]、坂井 貴文[2)]
1) Departments of Internal medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas、2) 埼玉大学大学院 理工学研究科

YS-5 Understanding normal smooth muscle physiology to help patients with abnormal colonic motility.

○Jihong Chen MD PhD
Assistant Professor in Gastroenterology, Master University

YS-6 共焦点内視鏡を用いたHirschsprung病およびHirchsprung類縁疾患の腸管神経叢の術中生体内観察

○原田 篤[1)]、小林 雅邦[2)]、樺 俊介[2)]、廣部 誠一[1)]、炭山 和毅[2)]
1) 東京都立小児総合医療センター 外科、2) 東京慈恵会医科大学 内視鏡科

YS-7 食道アカラシアおよび類縁疾患に対する内視鏡的筋層切開術 (Peroral Endoscopic Myotomy：POEM) における定圧自動送気内視鏡 (steady pressure automatically controlled endoscopy：SPACE) を用いた検討

○松井 寛昌[1)]、秋元 俊亮[2)]、矢野 文章[2)]、炭山 和毅[1)]
1) 東京慈恵会医科大学 内視鏡医学講座、2) 東京慈恵会医科大学 消化器外科

17:10～ **閉会の辞**

第2会場 (1F　アセンブルホール)

11:00～12:00 **特別企画外科治療セミナー**

司会：伊原 栄吉 (九州大学 病態制御内科)
炭山 和毅 (東京慈恵会医科大学 内視鏡医学講座)

［ **下部尿路・消化管平滑筋の再建** ］

GS-1 腹圧性尿失禁症例に対する傍尿道周囲尿道括約筋近傍非培養脂肪幹細胞注入臨床研究

○山本 徳則、馬嶋 剛、舟橋 康人、松川 宜久、後藤 百万
名古屋大学医学系研究科 泌尿器科

GS-2 直腸癌に対する括約筋間直腸切除術 (ISR) と術後排便機能の再生

○西澤 祐吏
国立がん研究センター東病院 大腸外科

12:05～12:55　**ランチョンセミナー2**

司会：中田　浩二（東京慈恵会医科大学　臨床検査医学）

LS-2　腸内環境を考慮した栄養療法の実践
－プレバイオティクスとプロバイオティクスの活用－

佐々木　雅也（滋賀医科大学医学部看護学科基礎看護学講座（生化・栄養）、
滋賀医科大学医学部附属病院栄養治療部）

共催：ミヤリサン製薬株式会社

15:40～17:10　**若手の会シンポジウム・サテライト上映**

特別講演　SL

Coordination of many cellular mechanisms creates human functional intestinal smooth muscle motility

Jan D. Huizinga PhD
Professor of Medicine, McMaster University

Motility of the small and large intestine is generated by smooth muscle cells, but the smooth muscle cells are waiting for stimuli to get into action. And the brain keeps an eye on motility to serve the overall health of the person. Defecation and the maintenance of continence are caused by highly specialized contraction patterns of smooth muscle cells. The first control system for smooth muscle cells are the networks of interstitial cells of Cajal (ICC). They orchestrate rhythmicity and propagation characteristics, that can only be understood by understanding ICC cellular properties and network properties. The ICC networks are connected to sensory and motor nerves of the enteric nervous system and the extrinsic autonomic nervous system. Network properties of ICC cause smooth muscle cells of the small intestine to alternate propulsion and segmentation. Network properties of ICC in the colon cause storage, absorption and propulsion. Colonic motility is initiated by vagal action on ICC networks in the proximal colon, and smooth muscle cells of the internal anal sphincter cannot relax without autonomic neural input on anal sphincter ICC. To understand network properties of ICC I have done patch clamp experiments on ICC in situ and we do mathematical modeling to understand how hundreds of thousands of electrically connected ICC, generating slow wave activity in smooth muscle cells, act as a system of coupled oscillators. Patch clamp recordings show rhythmic activation of large conductance chloride channels, activated by intracellular calcium that is rhythmically released from the sarcoplasmic reticulum. Mathematical modeling showed that switching from propulsion to segmentation can occur by changing coupling strength between ICC (gap junction conductance change) and changing the slow wave frequency gradient. Segmentation can also occur when slow wave activity from two different ICC networks interact with each other via phase−amplitude coupling. Constipation is associated with loss of ICC, so that smooth muscle cells may not receive normal pacemaking activity and may not have normal communication with sensory nerves. Constant interaction between basic science and clinical science will show the key questions that need answers in smooth muscle research.

教育講演　　EL

EDHF研究の現状

山本 喜通
名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学

血管内皮細胞は色々な物質を産生・放出し、それらが血管平滑筋の収縮を促進あるいは抑制して血管径を制御している。血管拡張物質に限定すると、Moncadaらは PGX（1976）、Furchgottらは Endothelium-Derived Relaxing Factor（EDRF, 1980）を提唱し、その後PGXはPGI2、EDRFは一酸化窒素（NO）と同定された。それとは別にChenらは血管平滑筋を過分極して弛緩させる物質、Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor（EDHF, 1988）の存在を提唱した。それ以来、いくつもの物質がEDHFの候補となったが未だ確定されず、研究は停滞している。本来EDHFの定義は「血管内皮細胞由来で、血管平滑筋を過分極して弛緩させる物質」であったが、平滑筋細胞の膜電位観察の技術的困難さもあり、しばしば「血管内皮細胞由来で、血管平滑筋を弛緩させる物質のうちPGI2でもNOでもない物質」とされることが混乱を招いていると考えられる。もっとも、過分極に依るか否かにかかわらず、血管径の調節作用が重要であるとの観点からはこの定義が利にかなっているとも言えるが、これをもってEDHFと呼ぶことには抵抗がある。さらに、血管によっては内皮細胞と平滑筋細胞はギャップ結合（myoendothelial gap junctions, MEGJs）により交通していることが知られている。単離した内皮細胞は刺激されると過分極反応を示すことから、MEGJsを持つ血管では本来の定義によるEDHFは物質としては実在せず、過分極が内皮細胞から平滑筋細胞に電気緊張的に伝播すると考えられる。内皮細胞は平滑筋層との間にある内弾性板に空いた孔から突起を出して平滑筋細胞と近接しており、この部分にMEGJsが存在する。さらにこの突起にはIKCa, SKCa, Na^+/K^+-ATPase, ERが集積していることが示され、血管における内皮細胞－平滑筋細胞の機能連関に重要な部分となっている可能性がある。

Walk together, JSSMR and KSSMR

Insuk So
Department of Physiology, Seoul National University College of Medicine

The smooth muscle lab in Seoul National University College of Medicine (SNUCM) was founded by Ki Whan Kim. I joined the lab in 1994. At that time, under supervision of Prof. KW Kim, young scientists worked together to understand the roles of ion channels in smooth muscle tissues like visceral and vascular smooth muscles. We studied the action mechanism of neurotransmitters on smooth muscle cells and finally focused on nonselective cation channel activated by muscarinic stimulation. Now in Korea, smooth muscle researchers work on interstitial cells of Cajal (ICCs) and vascular smooth muscles. In ICCs the effects of neurotransmitter on ICCs, the effects of natural products on ICCs are investigated. In vessels, the role of endothelial cells in vessel functions, hypoxic pulmonary hypertension, the effect of exercise on vascular function are investigated.

In 1992 Prof. KW Kim founded Korean Society for Smooth Muscle Research (KSSMR). Our society holds annual meeting and sometimes invites speakers from JSSMR. We have extended our boundary to include clinical fields like gastroenterology, cardiovascular medicine and urology since 2002.

We also attended JSSMR meeting many times. Starting from the relationship of Prof. KW Kim with Prof. Hiroshi Kuriyama in Kyushu, other relationships developed gradually. Prof. KW Kim visited Kyushu by himself and learned patch clamp technique. Prof. Kuriyama told him “Next time, send a young person from your lab.” From such an interaction, we could get joint research programs with Prof. Hikaru Suzuki.

Smooth muscle lab in SNUCM got full supports from Japanese smooth muscle researchers. From such a support, we gradually advanced our lab quality and made a good relationship with researchers in the world. We held 2006 FAOPS in Seoul and ISNM in 2007 in Jeju Island. Many speakers from JSSMR made these meetings great success.

In conclusion, we deeply appreciate support from JSSMR and especially Prof. Hiroshi Kuriyama, Prof. Tadao Tomita, and Prof. Hikaru Suzuki. I hope that both Korean and Japanese societies of smooth muscle research will keep a good friendship.

学会企画シンポジウム	S
特別企画外科治療セミナー	GS
ワークショップ	WS
提案シンポジウム	TS
漢方フォーラム	KF
若手の会シンポジウム	YF

S-1

肺血管リモデリングにおける増殖因子の役割

○山村 彩、佐藤 元彦
愛知医科大学 医学部 生理学

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。このため、本邦では特定疾患治療研究事業対象疾患（難病）に指定されている。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症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。我々は、細胞外Ca2+濃度を感知するCa2+感受性受容体（CaSR）が特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）患者由来の肺動脈平滑筋細胞に高発現し、その機能亢進が肺高血圧症の病態形成に関与していることを明らかにした。しかしながら、その発現制御メカニズムについては不明のままである。そこで、肺高血圧症患者の血中で濃度が上昇していることが知られている様々な因子を検討している。本研究では、CaSRの発現調節機構と血小板由来成長因子（PDGF）シグナルの関連に注目した。実験には、正常ヒトおよびIPAH患者由来の肺動脈平滑筋細胞を用いた。正常ヒト肺動脈平滑筋細胞をPDGFで刺激すると、細胞増殖や細胞遊走の亢進が認められた。また、PDGFの暴露は、正常ヒト肺動脈平滑筋細胞におけるCaSRの発現増加を誘導した。PDGF受容体の発現は、IPAH患者由来の肺動脈平滑筋細胞の方が高かった。PDGF刺激によるPDGF受容体のリン酸化は、IPAH患者由来の肺動脈平滑筋細胞で長く持続した。その下流シグナルであるERKやAktのリン酸化もIPAH患者由来の肺動脈平滑筋細胞で促進していた。PDGF受容体のsiRNAノックダウンは、PDGF暴露によるCaSR発現亢進を減少させた。肺高血圧症モデル動物であるモノクロタリン誘発性ラットでPDGF受容体の阻害薬であるイマチニブ投与によってCaSRの発現低下が観察された。肺動脈性肺高血圧症の肺血管リモデリングを亢進させるCaSRの発現調節機構に、PDGFシグナルが関与していることが示唆された。以上の結果は、肺動脈性肺高血圧症の病態形成のメカニズムを解明する上で有益な知見であると考えられる。

S-2

幹細胞と脱細胞技術を用いた人工小腸作成の試み

○藤村 匠[1)]、芝田 晋介[2)]、黄地 健仁[2)]、梅山 知成[1)]、金森 洋樹[1)]、狩野 元宏[1)]、加藤 源俊[1)]、下島 直樹[3)]、黒田 達夫[1)]
1) 慶應義塾大学医学部 小児外科
2) 慶應義塾大学医学部 生理学
3) 東京都立小児総合医療センター 外科

小児外科領域では先天的に腸管神経が欠損していたり、腸管神経機能が著しく低下している腸管運動不全と呼ばれる難治性慢性疾患が存在する、また、中長軸捻転や新生児壊死性腸炎などの手術でやむなく短腸症候群となってしまう症例が存在する。こうした疾患に対する根治治療は現在、小腸移植のみであるがこの治療には①周術期の強力な免疫抑制と感染のバランス、②世界的には慢性的なドナー不足という問題がある。これらの問題点を克服するべく、再生医療技術を応用した自家細胞を用いた免疫抑制を必要としない、腸管に必須である蠕動機能を備えた人工臓器と蠕動運動評価法の開発を試みた。**【方法】**7週齢のLewisラット全小腸を採取し、脱細胞化処理によって小腸scaffoldを作成した。移植するヒト歯髄細胞の性質は分化実験・免疫染色で確認した。ヒト歯髄細胞に発光蛍光融合タンパクを組み込んだ継代後day0の細胞を腸管scaffold内で2週間循環培養した後に細胞生着と電子顕微鏡による細胞生着の確認を行った。蠕動機能評価はマウス腸管を用いて多点電位測定器とモーションカメラによる電気生理学的・視覚的解析を行った。**【結果】**ヒト歯髄細胞は間葉系細胞と神経堤細胞の両方の性質を持つことを確認でき、発光蛍光融合タンパクを組み込んだヒト歯髄細胞をラット腸管scaffold内で認めた。マウス腸管で電気生理学的・視覚的な蠕動運動観察が可能であった。**【結語】**2週間の循環培養後にラット脱細胞腸管scaffold内にヒト歯髄細胞を僅かではあるが生着確認できた。脱細胞化、移植細胞の準備まではほぼ確立した。蠕動評価は集積した正常腸管運動のデータを腸管運動不全モデルや再細胞化腸管との比較のトライアルを行い、運動能の差を表現できる可能性が示唆された。

S-3

Heterogeneousなペリサイトが神経組織の破綻と再生に深く関与する

○山本 誠士
富山大学 病態・病理学講座

中枢神経系や網膜組織は、微小血管のペリサイト被覆率が高いことが報告されている。ペリサイトの機能不全は、ヒトの遺伝性神経難病や糖尿病網膜症の血管病変との関連が指摘されている。また、ペリサイトは組織再生における鍵となる細胞であるとも考えられている。このような背景から、ペリサイトの病態生理学的重要性が顕在化する一方で、その発生源やheterogeneityはいまだ議論の渦中にある。

我々は、マウスの神経発生期におけるペリサイトのリクルートメントを詳細に観察し、ペリサイトの発生源（細胞ソース）が少なくとも2種類存在することを解明した。神経堤細胞をmCherry標識できるPRa-MCマウスを用いて、fate mapping解析を行った結果、神経堤由来細胞はペリサイトと血管内皮細胞に分化することが明らかとなった。卵黄嚢由来マクロファージを用いた解析およびCsf1op/opマウスの解析結果より、神経発生期において成熟マクロファージが分化転換を行い、ペリサイトとして血管成熟に寄与することが明らかとなった。

また、網膜組織のペリサイトについて、神経系および神経堤由来細胞を効率よくmCherry標識できるNes-MCマウスを用いたfate mapping解析の結果、網膜には少なくとも2種類のペリサイト亜集団が存在することを突き止めた。網膜微小血管に偏在するペリサイト亜集団（NG2+αSMA－ペリサイト）特異的にPDGFRβ KOを誘導したN-PRβ-KOマウスを解析した結果、NG2+αSMA－ペリサイトが欠失し、別の亜集団であるNG2+αSMA+ペリサイトの異常増殖が認められた。NG2+αSMA+ペリサイトの異常増殖こそが、ヒト糖尿病網膜症の網膜剥離の原因とされる増殖膜形成であることが明らかとなり、今日まで不明であった増殖膜形成に関与する分子メカニズムがPDGF-BB-PDGFRβシグナルであることも明らかとなった。

以上より、少なくとも2種類の細胞ソースから中枢神経のペリサイトが発生し、それらが正常な組織形成や病態形成に密接に関与していることが強く推測される。

S-4

歯髄幹細胞を用いたhypoganglionosisに対する新規治療法　～克服すべき課題とひらけてきた未来～

○吉丸 耕一朗[1)]、山座 孝義[2)]、梶岡 俊一[3)]、
松浦 俊治[1)]、小田 義直[4)]、田口 智章[1)]

1) 九州大学大学院医学研究院 小児外科学分野
2) 九州大学大学院歯学研究院 分子口腔解剖学分野
3) 九州大学大学院医学研究院 臨床薬理学講座
4) 九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学分野

【はじめに】腸管神経節細胞僅少症（Hypoganglionosis, Hypo）は腸管神経節細胞の数的異常を有する難治性疾患であり、Hirschsprung病類縁疾患（H類縁）に属し、生存例のQOLはきわめて低い。そこでわれわれは幹細胞を用いた再生医療に新規治療法として着目した。今回、われわれの行っているヒト脱落乳歯歯髄幹細胞（SHED）を用いたHypoモデルマウスに対する研究を紹介するとともにHypoを含むH類縁に対する再生医療の展望と課題を議論する。**【方法】**Wild typeマウス・Hypoモデルマウス（Hypo）・SHED移植Hypoモデルマウス（Hypo-SHED）の3群に対し、表現型評価、病理組織化学的評価、腸管電気生理学的評価、栄養学的評価、分子生物学的評価、安全性評価（臓器形態学的・機能的評価、免疫学的評価）を行った。**【結果】**正常マウスに比較しHypoモデルマウスは、飼料摂取量は同様にもかかわらず、栄養吸収能も低く、体重増加や糞便数が有意に少なかった。さらに薬剤刺激や電気刺激において電気生理学的腸管蠕動能が有意に乏しいことが判明した。これには、Hypo-SHEDにおいて、移植した幹細胞が腸管に遊走し、神経節細胞増加や神経線維の増生したことが関与している。SHEDが罹患腸管に遊走したメカニズムとして、腸内フローラの異常や局所の炎症性変化を認めた。加えて幹細胞移植における明らかな他臓器障害や免疫学的変化は認められなかった。**【まとめ】**今回われわれは、HypoにおけるSHED移植の有効性を証明し、そのメカニズムの一部を明らかにした。加えて、SHED移植は臓器機能的免疫学的安全性を有すると思われる。現在われわれは、本治療法の適応疾患拡大にむけた研究および自家細胞移植実現にむけた準備を進めている。

S-5

肛門機能不全によるストーマ患者に対する新しい同種複合組織移植研究

○荒木 淳[1)]、西澤 祐吏[2)]、藤田 直己[3)]、内藤 宗和[4)]、Flavio Galvao[5)]、中川 雅裕[1)]

1) 静岡県立静岡がんセンター 再建・形成外科
2) 国立がんセンター東病院 大腸肛門外科
3) 東京大学農学生命科学研究科 獣医外科学研究室
4) 愛知医科大学 解剖学教室
5) Department of Surgery, University of Sao Paolo, Brazil

先天性肛門機能不全、難治性痔瘻、および悪性腫瘍切除後などにより人工肛門（ストーマ）が造設される。これにより患者の命は助かるが管理の猥雑さや整容面、精神面での患者の抱える問題は、深い。これに対しいくつかの機能再建法が報告されているが、十分とはいえない。一方、移植医療の進歩により、肝、腎、心臓、小腸などの生命維持臓器だけでなく、顔面、四肢、子宮、陰茎など患者QOL向上を目的とした移植医療も行われるようになった。我々は大腸外科、移植外科、解剖学者、神経学者、獣医師などと異分野共同研究として、人工肛門からの離脱を目的とした新しい同種複合組織移植研究（粘膜、肛門括約筋、皮膚、神経血管を含めた排便臓器の全移植）を進めている。手術侵襲の大きさ、長期機能予後、免疫抑制剤の副作用など検討すべき課題は多いが、人工肛門患者が抱える管理面、整容面、精神面の問題は深く、解決策が求められている。多種の細胞が関わる組織、臓器の複雑な機能の再生を可能とする新技術の開発が待たれるところである。

GS-1

腹圧性尿失禁症例に対する傍尿道周囲尿道括約筋近傍非培養脂肪幹細胞注入臨床研究

○山本 徳則、馬嶋 剛、舟橋 康人、松川 宜久、後藤 百万

名古屋大学医学系研究科 泌尿器科

脂肪幹細胞は採取しやすく、量も多いので臨床に応用に適しているソースである。その効果は大きく分けて多能性分化と細胞活性にある。その特性を生かして、非培養脂肪幹細胞を傍尿道周囲への局所注入を行うTR研究を行っている。そのTR研究とは、first in man である腹圧性尿失禁症例における自己非培養の脂肪幹細胞傍尿道注入治療先行臨床研究（16症例）の結果を基に前向き研究（男性腹圧性尿失禁に対する非培養自己ヒト皮下脂肪組織由来再生（幹）細胞の傍尿道注入治療の有効性及び安全性を検討する多施設共同非盲検非対照試験（UMIN-CTR（UMIN000017901）,ClinicalTrials.gov（NCT02529865））ADRESU試験が終了しPMDAで有効と評価され、保険収載相談を進めている。今回は、腹圧性尿失禁症例に対する非培養脂肪幹細胞（SVF）傍尿道注入法の臨床的意義を検討する。腹圧性尿失禁ラットに対して、傍尿道にSVFを注入して4週間12週間の漏出圧、病理組織的検討を行った。ヒト脂肪幹細胞と平滑筋細胞、骨格筋細胞を共役培養し上清のサイトカインを測定した。SVFを構成する付着細胞と浮遊細胞の培養可能な培地と従来の脂肪幹細胞を付着細胞培地で培養した上清中のサイトカインを比較した。腹圧性尿失禁ラットに対して、傍尿道にSVFを注入して4週間12週間の漏出圧はコントロール対して有意に上昇し、注入部はbulking効果と平滑筋原性陽性細胞を多数認めた。ヒト脂肪幹細胞幹細胞単独よりも平滑筋細胞を共役培養中の再生サイトカインを有意に上昇させた。付着培地で培養した脂肪幹細胞上清液よりも付着＋浮遊培地での培養したSVFの上清中の再生サイトカインを有意に上昇させた。非培養脂肪幹細胞（SVF）傍尿道注入法に用いる利点は、皮下脂肪から豊富に簡単に抽出できることに加えて1）SVFを尿道周囲平滑筋に注入することによってより局所で再生サイトカインを増加させ再生の促進2）SVFの浮遊細胞から分泌される再生サイトカインによって再生の促進その結果SVF注入部位に平滑筋再生、bulking効果をもたらす可能性を示唆した。

GS-2

直腸癌に対する括約筋間直腸切除術（ISR）と術後排便機能の再生

○西澤 祐吏

国立がん研究センター東病院 大腸外科

括約筋間直腸切除術（ISR）は、下部直腸癌に対して永久人工肛門となるマイルズの手術を回避して、外肛門括約筋を温存して平滑筋である内肛門括約筋のみを切除することで自然肛門を温存する術式である。治療成績（n=199）は、腫瘍学的予後は（観察期間中央値：78ヶ月）7年の全生存率（OS）は78％、無再発生存率（DFS）は67％、局所無再発生存率（LFS）は80％と許容される結果である事を報告してきた。長期成績の報告に伴い、広く認識される術式となってきた。当初開腹手術で施行していた本術式は、腹腔鏡下手術の導入に伴い、下部直腸から肛門管にかけての微細な鏡視下解剖の理解が進んだことによって、より精緻な手術が可能になった。さらに新たな手技としてTransanal total mesorectal excision（TaTME）を導入して、腹腔鏡下手術では最も遠位で難渋する肛門管近傍の手技を、近位かつ良視野で施行することが可能になった。

しかしISR術後の排便機能に関しては5年以上経過例のWexner incontinence scoreにおいて16以上の高度排便機能障害が11％存在している事実から、排便機能障害に対して機能再生を考慮する必要がある。

ISR術後の排便機能障害に対しては、内服薬による便性状のコントロールを基本として、術後早期よりバイオフィードバック療法も積極的に組み入れることでリハビリテーションを強化して、徹底した保存的治療を施行している。また保存的治療に抵抗性の場合は、手術治療として仙骨神経刺激療法（SNM）も導入している。

平滑筋である内肛門括約筋を切除後の排便機能は許容されうる結果であるが、高度排便機能障害に対してはさらに強力な排便機能を再生させる治療法の確立が必要である。

WS-1

肺高血圧症の病態と臨床的画像評価

○中山 貴文

名古屋市立大学大学院医学研究科 心臓・腎高血圧内科学

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は、平滑筋細胞と内皮細胞の機能障害による血管収縮、リモデリング、また血栓の複合要素で肺血管抵抗の上昇を来たし発症する。平滑筋リモデリングの原因としてシェアストレスや炎症など、詳細な病態についても近年報告が進み、有効な治療薬も複数開発認可されるに至った。20年前と比較すると予後は劇的な改善がみられたが、これには治療薬の開発のみならず、早期診断、正確な診断分類および治療の効果判定などを担う画像評価の進歩に寄るところも大きい。ここでは今後のPAH診療を深め得る新しい画像評価技術や研究について紹介したい。

心エコー検査では3Dエコー法や右室壁ストレインイメージングなどによって右室機能のより正確な評価が可能となり、その低下が予後の指標となる事が報告されている。また最近PAH患者における運動負荷心エコー検査の有用性が多く報告され、PAHの病態評価に臨床的なインパクトを与えている。

心臓MRIは右室の形態評価や正確な測定のみならず、心筋性状の評価も可能とする。右室のガドリニウム遅延造影、T1 mapping、Extracellular volume（ECV）fractionは右室の線維化を反映し、特にECVは右室収縮能障害を生じる前に出現する為、臨床経過のモニタリング法としての有用性が報告された。平滑筋も関与する肺動脈伸展性をMRIで計測したところ、PAH患者で低下しており運動耐容能と関連したという報告や、また4D Flow MRIが肺動脈内の渦状血流を可視化でき、PAHにおける肺動脈内及び右室の血流動態が報告されるなど、心臓MRIによる肺高血圧症の病態解明に寄せる期待は大きい。

PAHでは心筋の代謝が嫌気的解糖へシフトする事に着目し、F18-FDG PET用いた心筋代謝の評価も行われる様になった。絶食時右室へのF18-FDG集積増加が肺高血圧症患者の臨床像悪化を予測する事や、また集積低下が治療効果を反映するなどが報告され、本症の代謝異常を評価し得る。肺高血圧症患者における右心不全発症のメカニズムを心筋代謝から解明するモダリティーして注目される。

肺高血圧症の治療薬剤の新規導入は一段落したが、今後は画像による詳細な病態評価を組み合わせることによって、肺高血圧症の予後改善がさらに進むことが期待される。

WS-2

上行結腸内容物は液状やchimeではない

○楠 裕明[1)]、廣瀬 文音[2)]、山下 直人[1)]、庵谷 千恵子[1)]、岸 誠司[1)]、桑原 篤憲[1)]、中藤 流以[3)]、眞部 紀明[3)]、鎌田 智有[4)]、春間 賢[5)]

1) 川崎医科大学 総合臨床医学
2) 川崎医科大学
3) 川崎医科大学 検査診断学
4) 川崎医科大学 総合医療センター 総合健診センター
5) 川崎医療福祉大学

【背景と目的】現在、多くの人々が排便頻度やその性状に注意を払っているが、大腸内の便形成メカニズムはすべてが解明されている訳ではない。現在、Ganong's Medical Physiologyなどの多くの教科書には、上行結腸の内容物はchimeまたは液状であると記載されているが、一部の医師や技師は上行結腸の内容物は固形であると理解している。われわれは昨年度、体外式超音波を用いて上行結腸の内容物を男性健常人で描出し、その物性が固形であることを本学会で報告した。**【目的】**昨年証明した「上行結腸の内容物は液状ではない」という仮説を、女性健常人でも証明する。**【対象】**対象はポスターで公募した健常女性30名（20～46歳　平均23歳　中央値22歳）とした。**【方法】**上行結腸内容物の物性評価は、超音波診断装置（東芝社製SSA360A）と3.75MHzコンベックスプローブを用いて行い、被検者の右下腹部体表から上行結腸内容物を描出し、水浸法で描出した比較対象物（液状から固形までの13種類の食品）の超音波画像と比較した。画像の比較は比較対象物の情報を伝えていない10名の評価者が、それぞれ別々に評価した。**【結果】**上行結腸の内容物画像はおにぎりや紙粘土などの固形対象物の超音波像と類似しており、女性健常人においてもその性状は固形であると思われた。**【考案】**本研究の結果によって「上行結腸の内容物は液状ではない」という仮説が女性でも証明された。本研究結果が昨年の健常男性を対象とした結果と同様であったことから、上行結腸内容物の物性に性差はないことが確認された。本研究は非常に簡便で単純な結果であるが、現在まで疑いなく信じられてきた事実を覆す第一歩となる報告となる可能性があり、日本だけでなく海外の教科書をも書き換える大きな発見の一つであると言える。

WS-3

蛍光イメージング技術を応用した画像解析法による平滑筋Ca^{2+}マイクロドメイン研究

○鈴木 良明、佐伯 尚紀、今泉 祐治、山村 寿男

名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学

Ca^{2+}は細胞増殖や分化、代謝、細胞死など様々な生体現象を引き起こすセカンドメッセンジャーである。それ故、細胞内Ca^{2+}濃度は定常的に低く維持されている。そのような環境下で、Ca^{2+}チャネルと下流シグナル分子は近接化してCa^{2+}マイクロドメインを形成することで、特定のシグナル経路を活性化させることが可能となる。

平滑筋細胞では、電位依存性Ca^{2+}チャネル（VDCC）と大コンダクタンスCa^{2+}活性化K+（BK）チャネル、およびリアノジン受容体（RyR）がCa^{2+}マイクロドメインを形成して平滑筋張力を制御すると想定されている。我々はその構造的基盤となる分子として、細胞膜（PM）上の窪み構造「カベオラ」の構成分子であるカベオリン（Cav）1と、PMと筋小胞体（SR）の近接構造の構成分子であるジャンクトフィリン（JP）2に着目した。

これらの分子が平滑筋細胞のCa^{2+}マイクロドメイン形成にどのように関与するか明らかにするため、全反射蛍光（TIRF）顕微鏡および共焦点レーザー顕微鏡を用いた種々の蛍光イメージング法により多角的に解析した（①膜電流と細胞内Ca^{2+}シグナルの同時計測、②GFP step-bleaching法による分子数測定、③分子間FRET法、④蛍光標識分子局在と細胞内Ca^{2+}シグナルの同時計測、⑤Proximity Ligation Assay（PLA）法による分子間相互検出）。

これらの実験から、マウス腸間膜動脈平滑筋細胞において、(1) Cav1がBKチャネルとVDCCをカベオラ内に局在化させて、VDCC活性に対する負帰還機構を効率化すること、(2) Cav1がJP2と結合してカベオラ－SR間の近接構造を形成することで、RyRを起点とした局所的なCa^{2+}シグナルが、カベオラ内のBKチャネルへ効率的に伝搬すること、を明らかにした。このように、Cav1とJP2はPM-SR間にCa^{2+}マイクロドメインを形成することで、Ca^{2+}シグナルを効率的に電気信号に変換して、平滑筋張力の制御に関与すると考えられる。

WS-4

腸管神経可視化への挑戦（マウスからヒト生体外観察まで）

○下島 直樹[1)]、小林 雅邦[2)]、藤村 匠[3)]、樺 俊介[2)]、松井 寛昌[2)]、原田 篤[1)]、家入 里志[4)]、田口 智章[5)]、岡野 栄之[6)]、広部 誠一[1)]、黒田 達夫[3)]、炭山 和毅[2)]

1) 東京都立小児総合医療センター 外科
2) 東京慈恵会医科大学 内視鏡科
3) 慶應義塾大学 小児外科
4) 鹿児島大学 小児外科
5) 九州大学 小児外科
6) 慶應義塾大学 生理学

【背景】うまれつき腸の神経に異常があり、正常な腸管運動が得られないため経口摂取ができず、手術や長期に渡る静脈栄養などの治療が必要になる病態がある。病態の把握や正しい手術のためには腸管運動機能評価が重要であり、造影検査、内圧測定などが参考となるが、確定診断や手術方針決定には生検を行い腸管神経の分布を病理組織学的に評価するのが現在の医療の常識である。中には病変が広範囲なため根治手術が困難な症例もあり、小腸移植や腸管神経再生の研究も進んでいる。一方、近年プローベ型の共焦点顕微鏡が内視鏡向けに開発され、内視鏡検査中に約500-1000倍の拡大画像をリアルタイムに観察することが可能となっている。共焦点内視鏡（confocal laser endomicroscopy, CLE）というこの新技術を腸管神経の観察に応用できれば腸管神経の異常に対する研究、治療に応用可能と考えプロジェクトを発足させた。**【目的と方法】**腸管神経の異常による病態把握、適切な外科治療への橋渡しとしてCLE用いた腸管神経の可視化を試み、臨床応用の実現可能性について評価することを目的とした。研究の第1段階として腸管神経が蛍光標識されたマウスを用いて観察した。共焦点内視鏡は特定の波長の蛍光を可視化するため、予め神経が蛍光物質でラベルされている動物を用いることで観察に適した条件での観察となった。研究の第2段階としてヒト腸管（20症例）を用いた観察を試みた。摘出された腸管（82検体）に蛍光色素を局注した後、CLEで神経の観察を行った。観察終了後、同一部位で水平切片を作成しCLEと病理の所見を対比させた。**【結果】**マウスでの観察により、腸管神経叢の詳細が可視化され、臨床応用への可能性に強い期待を持った。ヒト腸管の観察では内在性の腸管神経叢のみならず、平滑筋、血管、外来性の神経線維束なども描出され、神経可視化については病理所見との対比でも高い一致率（正常腸管で86%、ヒルシュスプルング病腸管で88%）が得られた。**【考案】**CLEによる腸管神経の可視化は臨床応用に向けて高い精度で実現可能性が示された。一方、焦点深度や観察範囲の最適化、観察時に蛍光色素を注入することに対する倫理的配慮が今後の臨床応用に向けての課題である。

ワークショップ

WS-5

消化管平滑筋機能と脳イメージング

○福土 審

東北大学大学院医学系研究科 行動医学

脳イメージングにより、消化管平滑筋の機能の変化を処理する中枢側の機能が明らかにされつつある。その進歩には過敏性腸症候群（irritable bowel syndrome: IBS）を代表とする機能性消化管障害の病態解明と治療の試みが貢献している。IBSの研究と臨床は、既知の生物学的診断マーカーが未発見である疾患の国際的診断基準作成、脳−末梢臓器相関の概念化、脳機能画像の導入、ストレス病態からの関連物質の絞り込み、炎症と感作の関連、遺伝子と環境の関連、性差医学、薬物療法と心理療法の組み合わせなどの多くの点で他領域にも応用できる先進性を含んでいる。

心理ストレスによる中枢興奮と消化管平滑筋機能の変化が古典的精神生理検査で示されている。IBS患者を対象として、脳波と消化管運動（十二指腸運動・大腸運動）を同時に測定すると、心理ストレスにより、IBS患者の大腸運動係数は増加し、変動に乏しい健常者に比較して差を認める。心理ストレスは、両群で脳波αパワー減衰とβパワー増加を招くが、IBS患者の変化が健常者より大きい。

消化管平滑筋と中枢神経は内臓自律神経機能は、内臓からの知覚信号と中枢機能を介してループを形成している。barostatとpositron emission tomography（PET）もしくはfunctional magnetic resonance imaging（fMRI）を用いて局所脳活動を分析する。40mHgの大腸伸展刺激により、前頭前野、前帯状回、視床で脳血流量が増加する。ordinate scaleによる大腸知覚に相関する脳血流増加部位は、前帯状回、島、前頭前野、橋、頭頂皮質である。恐怖条件づけによる脳画像の変化と大腸緊張の増加、健常者とIBS患者の内臓刺激下あるいはストレス関連シグナル負荷時の脳画像の違い、IBSリスク性格alexithymiaでの大腸刺激による前帯状回、島、中脳−橋背側賦活化、大腸刺激による島賦活化と心拍数増加、大腸刺激時の脳画像におけるserotonin transporter遺伝子多型s/s型の個体が他の多型よりも前帯状回の賦活度が大きいことなどが見出されている。

消化管平滑筋機能と脳イメージングの研究により、科学の俎上に乗せられる機会が少なかった患者の腹痛などの「自覚症状」が可視化できる。それだけでなく、神経−平滑筋機能の個人差の源流を科学的に分析し得るであろう。

TS-1

ラット腎輸入細動脈に発現するトロポニンサブユニット

○竹谷 浩介[1)]、Cathol Iris[2)]、Sutherland Cindy[2)]、Wang Xuemei[2)]、Loutzenhiser Rodger[2)]、Walsh Michael[2)]

1) 岡山理科大学 獣医学部
2) University of Calgary

【背景】腎輸入細動脈は急激な血圧の変化などから糸球体を守るため極めて迅速に収縮応答する必要がある。それを可能にする分子機序として輸入細動脈には平滑筋ミオシン重鎖アイソフォームのうち「速い」Bアイソフォームが発現していること、一方、早い応答を必要としない輸出細動脈では「遅い」Aアイソフォームが発現していることを我々は以前報告した（Shiraishi et al.（2003）FASEB. J. 17, 2284–2286）。さらに早い応答を示す横紋筋は細いフィラメントに結合するトロポニン（Tn）システムによって調節されていることから、腎輸入細動脈にもTnやTn様システムが調節に関わっているのではないかと考え、ラット腎輸入細動脈におけるTnサブユニットの発現を調べた。**【方法】**アガロース潅流固定法により単離したラット腎輸入細動脈を用いてTnサブユニット（TnC, TnI, TnT）の発現をRT–PCR法、およびPLA免疫染色法によって確認した。**【結果と考察】**RT–PCR法ではラット腎輸入細動脈においてf/s/cTnC, s/cTnIの発現が見られた。一方、TnTサブユニットは検出されなかった。また、横紋筋型ミオシン重鎖のmRNA発現が見られた。PLA免疫染色法ではs/cTnIサブユニットが検出されたがfTnIは検出されなかった。以上のことからラット腎輸入細動脈ではTn様システムが迅速な収縮応答の調節に関与している可能性が強く示唆された。

TS-2

細いフィラメント制御とスキンド盲腸紐収縮・弛緩

○渡辺 賢[1)]、石田 行知[1)]、中原 直哉[2)]、劉 英明[3)]

1) 首都大学東京 人間健康科学研究科
2) 東京慈恵会医科大学 分子生理学講座
3) 国立中興大学

【背景と目的】以前より平滑筋収縮における細いフィラメント制御について議論が交わされてきた。しかし、caldesmon, calponin, leiotonin（myosin light chain kinase）等、細いフィラメント制御に係ると考えられるタンパク質は一平滑筋組織に多種類存在する事、又、それらのタンパク質はアクチンのみならずミオシンにも結合することから、細いフィラメント制御が平滑筋でどの様に、又、どの程度行われているか、未だ詳細は不明である。本発表では、平滑筋における細いフィラメント制御について議論の糸口になる様、スキンド盲腸紐における細いフィラメントの制御について私たちが実施してきた研究結果を紹介したい。**【結果】**①トロポニン・アクチン結合モチーフ（TnIp）による盲腸紐標本収縮抑制：βエスシン処理盲腸紐にTnIpを処理すると、TnIpは横紋筋同様にCa^{2+}活性化収縮張力を抑制し、その際ミオシン軽鎖リン酸化は影響を受けなかった。ミオシン軽鎖リン酸化非依存性収縮もTnIpは顕著に抑制する事、TnIpがミオシンに結合するという報告はない事から、TnIpのアクチンに結合が細いフィラメント構造・機能を変調して、収縮を抑制することが示唆される。②ゲルゾリンによるFアクチン切断と細いフィラメント再構成：トリトン処理筋にゲルゾリン処理を行い細いフィラメントを切断後、アクチン、又はアクチン・トロポミオシン（TM）・カルデスモン（CD）を加えて細いフィラメントを再構成した。処理後のCa^{2+}活性化収縮張力は、アクチン・TM・CD処理群では、ゲルゾリン処理前同様のレベルに回復したが、アクチンのみ処理群では十分な回復は見られなかった。TM・CDによる細いフィラメント制御が、盲腸紐収縮に必須であると示唆される。③ミオシン側による細いフィラメント配列制御：ミオシンIIの特異的阻害薬であるblebbistatinは、盲腸紐収縮をミオシン軽鎖リン酸化非依存性に抑制する。スキンド標本のX線回折実験から、blebbistatinは、筋収縮時のみならずミオシン・アクチンがクロスブリッジ結合を作っていない弛緩時にも、細いフィラメントの作る格子の間隔を拡げた。細いフィラメントの構造・配列の維持に、クロスブリッジ以外のミオシン・アクチン結合が寄与している可能性が示唆される。④その他　COI: ありません

TS-3

平滑筋の興奮収縮連関を調節する新規キナーゼカスケードシグナル

○江藤 真澄[1,2)]、北澤 俊雄[2)]、松井 利康[1)]、赤木 魁[3)]、波多野 直哉[3)]、勝木 秀一[1)]、竹谷 浩介[1)]、徳光 浩[3)]

1) 岡山理大・獣
2) トマスジェファソン大学
3) 岡山大・院・ヘルスシステム統合科学

臓器壁を構成する平滑筋細胞は機能的ドメインごとに特徴的な収縮応答することが知られるが、それを特徴づける機序についての知見は限られている。より効果的な治療薬や診断薬を開発したり、臓器壁の運動障害がもたらす「平滑筋病」病態を理解するためには興奮収縮連関を定義する細胞内シグナル経路を理解しなければならない。今回我々は、α毒素またはβエシンを用いて限定的にスキンド処理を行い細胞膜電位変化の影響を取り除いたマウス回腸と膀胱壁平滑筋組織を用い、これら組織に特徴的な一過的収縮応答の分子機構を検討した。スキンド組織をpCa>8.0からpCa6.0の溶液に移すと、張力の発生は約30秒後に頂点を迎えた後に速やかに弛緩した。[Ca^{2+}]が一定であることから、この一過性の収縮応答はカルシウム感受性の変化を示す。そこで、薬理学的手法を用いスキンド組織内のMLCKとMLCP(ミオシン軽鎖キナーゼとホスファターゼ)活性を継時的に測定した。収縮の頂点と弛緩後を比べると後者ではMLCK活性が著しく減少していたが、MLCPの活性には有意な変化が見られず、最大収縮後に起こるMLCKの継時的な不活化が平滑筋の一過性収縮の原因であることが明らかとなった。MLCKの不活化とそれに伴う一過性収縮応答は過剰量のCa2+、またはCaM添加によって消失した。MLCK不活化にはATPが必要であり、不活化に伴いMLCK Ser815のリン酸化が検出された。従って、MLCKのリン酸化に伴うCaM結合親和性の低下が一過性収縮の要因と考えられる。MLCKをリン酸化するとされるCaMKII, PKA, AMPKや脱リン酸化するとされるCaNの阻害剤は収縮の一過性に影響せず、MLCKの継時的不活化には未知のキナーゼ・ホスファターゼ経路が関与していることが示唆された。ルブラトキシンで処理すると収縮の一過性が増加したことから、PP2Aを介した経路がMLCKを脱リン酸化していると思われる。シンポジウムでは新たなキナーゼ経路を含めてMLCKを介した平滑筋収縮制御機構を議論したい。

TS-4

ミオシン軽鎖キナーゼのアクチン連関による非キナーゼ活性について

○中村 彰男[1)]、小濱 一弘[2)]

1) 実践女子大学 生活科学部 食生活科学科
2) 日本薬科大学 薬学部

平滑筋のミオシン軽鎖キナーゼ(MLCK)は、N末端のアクチン結合ドメイン、中央部分の触媒ドメイン、およびC末端のミオシン結合ドメインより構成される。MLCKは平滑筋ミオシンの20kDaのミオシン軽鎖(MLC20)をリン酸化することにより、平滑筋ミオシンを活性化し、アクチンと相互作用が引き起こされる。このようにMLCKのキナーゼ活性による調節的役割は十分に理解されているが、N末端のアクチン結合ドメインおよびミオシン結合ドメインに由来する非キナーゼ活性の役割は未だ良くわかっていない。そこで、我々はこの非キナーゼ活性のうちN末端のアクチン結合ドメイン役割について調べるために、大腸菌の組み換えタンパク質としてこれらのドメインを発現させ、*in vitro*でのアクチンとミオシン相互作用に対するそれらの効果を調べた。その結果、MLCKのアクチン結合ドメインはアクチンとミオシンの相互作用を阻害する作用があることが明らかとなった。さらに、血管平滑筋細胞において、MLCKに対するsiRNAを用いたダウンレギュレーション実験とレスキュー実験を組み合わせることで、非キナーゼ活性の細胞内での役割について検討を加えた。血管平滑筋細胞におけるMLCK欠損細胞株では、野生型と比較すると、細胞増殖速度が高かった。そこで、キナーゼ活性を欠く変異体をこのMLCK欠損細胞株に一過性トランスフェクションしたところ、細胞増殖速度は野生型のものに戻ったが、キナーゼ活性とアクチン結合ドメインの両方を欠く変異体ではMLCK欠損細胞株と同様の早い細胞増殖能を維持した。これらの結果より、MLCKのアクチン結合ドメインは細胞増殖の調節に重要な役割を担っている可能性が示唆された。今後はゲノムワイドなSNPs解析から得られたMLCKのアクチン結合ドメイン領域で実際に疾患に関わるSNPsに関して、ゲノム編集にて作成したMLCK欠損細胞株を用いることでこれらの変異がMLCKの非キナーゼ活性に及ぼす影響について調べていきたい。

KF-1

大建中湯による腸管運動亢進作用
― 摘出全結腸の運動パターン解析 ―

○久保田 訓世[1)]、森根 裕二[2)]、島田 光生[2)]、
河野 透[2, 3, 4)]

1) 株式会社ツムラ ツムラ漢方研究所
2) 徳島大学大学院 医歯薬学研究部 消化器・移植外科学
3) 札幌東徳洲会病院 先端外科センター
4) 北海道大学大学院 医学研究院 外科学分野 消化器外科学教室

大建中湯は「腹が冷えて痛み、腹部膨満感のあるもの」に対して消化管の血流改善や運動亢進の効果が期待されている漢方薬である。臨床では術後麻痺性イレウス（POI）患者のイレウス状態からの早期離脱や健常人の上行結腸における輸送能亢進など大建中湯の消化管機能への作用を示唆する成績が報告されている。我々はこれまで、大建中湯の結腸輸送能亢進に着目して、ラット近位結腸の摘出標本を用いた検討を行ってきた。オーガンバス中に設置した近位結腸標本に大建中湯エキス末（DKT）を添加すると口側から肛門側まで連続する強い収縮が誘導され、DKTの主要構成成分であるhydroxy-α-sanshool（HAS）がその活性を有することを明らかにした。

そこで今回我々は、腸管運動パターンを結腸全体の標本で観察し、腸管運動と輸送能亢進との関連性について検討した。運動パターンの評価は腸管のビデオ映像から作成した時空マップの観察により行った。その結果、近位部では弱い伝播性収縮が数多く見られたのに対し、中間部位または遠位部ではmotor complexが観察された。一方、近位部から始まり遠位末端付近まで連続的に伝播する推進性の収縮であるlong distance contraction（LDC）は、ほとんど観察されなかった。次に大建中湯を添加した結果、LDCの発現頻度が著明に増加し、HASまたはムスカリン3受容体アゴニストであるbethanecholの添加でも、ほぼ同様の作用が観察された。また樹脂製ビーズの輸送はLDCの発現と伴に顕著に亢進することが確認された。したがって、DKTによる結腸輸送の促進にはLDC発現頻度の増加が密接に関与していると推察された。

KF-2

機能性消化管疾患に対する漢方薬の有用性

○神谷 武

名古屋市立大学大学院医学研究科 次世代医療開発学

機能性消化管疾患（Functional Gastrointestinal Disorders: FGID）は、一般的な臨床検査では特に異常所見を認めないものの、慢性・再発性に腹部症状を呈し、その原因となる器質的病変が同定されない病態の総称である。上腹部痛、食後膨満感など上部消化管症状が中心となる機能性ディスペプシアや、腹痛と下痢、便秘などの便通異常を呈する過敏性腸症候群がFGIDの代表的な疾患としてあげられる。

漢方医学では、検査上の異常の有無にかかわらず何らかの自覚症状、体の不調があれば治療の対象とし、体全体のバランスを整え体調の回復をはかることを目的とする。このためFGIDは、疾患名に対応し治療法が決定される西洋医学に比較して、漢方診療のよい適応になると考えられ、実際に日常臨床においても、FGIDに対して種々の漢方薬が使用されている。その一方で、漢方薬においても科学性の実証が必要とされるようになり、現在その基礎的エビデンスが徐々に蓄積されつつある。しかし臨床的な報告については、現状では上部消化管症状に対する六君子湯と下部消化管症状に関しての大建中湯についてのデータが大部分で、それ以外の漢方薬についてはほとんどみられない。

本講演では、FGIDに対する漢方薬についてこれまでの報告、エビデンスを自験例も含めていくつか紹介する。さらに下部消化管症状を中心とする過敏性腸症候群、慢性便秘症等に焦点をあて、これらの領域で主に使用されている種々の漢方薬について、例えば慢性便秘症に対しては含有する大黄の量に応じた日常臨床での使用法等もあわせて概説する。そのうえで、漢方医学の現在の問題点、今後の方向性について議論したいと考える。

YS-1

Rat bladder muscle under the microscope

○Giorgio Gabella

University College London

This scientific interaction with a young audience experiments a 'particularizing' approach (vs a 'generalizing' one), discussing observations on one organ of one species, only by standard electron microscopy.

The detrusor muscle, main generator of bladder motile force, acts on the lamina propria, under nerve influence, to change, extensively, not shape but size of bladder, a most difficult mechanical tasks.

Nobody has ever seen the detrusor, all we have are micrographs, substantially manipulated images of an original beyond direct reach, with much uncertainty and few data on key issues; nothing to allow satisfaction about our state of knowledge.

Whether morphology can still produce new knowledge (and how), given more powerful investigative tools, is part of my quest − in the microcosm of small muscular balloons handling the urine of rats − including comparisons with intestinal, pupillary, tracheal, and vascular muscles.

Methodological concerns are paramount, as is the level of confidence with which each observation must be associated, when handling a critical input from serial sections and large montage (wide areas at high resolution), in bladders fixed in standard conditions of relaxation and distension (0.85 ml).

The detrusor is structured in discrete bundles, accommodating, by regular spatial density, bi−conical muscle cells into a cylindrical bundle.

About 79% of its mass is cellular, muscle cells (~100K muscle cells per square mm of sectional area; 93% of their volume is contractile apparatus), vascular cells, fibroblasts, axons and glial cells (so−called interstitial cells, vastly present in the literature, are not seen).

The muscle cell surface is studded with projections and invaginations, probably transient, making innumerable appositions with other cells (without gap junctions) and prompting the notion of membrane mechanics in addition to contractile mechanics.

The innervation, densest, all by vesicle−packed varicose axons (long strings of varicosities and a terminal one, a pattern full of mysteries, even when studied quantitatively and in serial sections), including some afferent ones. There are several neuro−muscular junctions on each muscle cell, and also unattached terminals.

Morphology has merit, and is readily associated with aesthetic and ethical pursuits, while for physicists the bladder exemplifies balloon mechanics, as opposed to tubular mechanics (intestinal, vascular) and linear mechanics (locomotor, but also tenia coli).

YS-2

膀胱平滑筋におけるペースメーカー細胞についての検討

○牧 知子[1)]、カリマン エルジャマル[2)]、川越 健太郎[3)]、加藤 健一[4)]、森田 浩光[5)]、中山 晋介[6)]、梶岡 俊一[2)]、江藤 正俊[3)]

1) 総合せき損センター 泌尿器科
2) 九州大学大学院 臨床薬理学分野
3) 九州大学大学院 泌尿器科学分野
4) 福岡医療専門学校
5) 福岡歯科大学 総合歯科学講座
6) 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学

【緒言】消化管の平滑筋のペースメーカー細胞と同様に、膀胱平滑筋の自発性収縮のペースメーカー細胞はc-kit陽性のinterstitial cells of Cajal（ICC）様細胞といわれてきた。しかし近年ではPDGFRα陽性細胞の存在も挙げられており、膀胱平滑筋のペースメーキングについてのメカニズムは未だ解明されていない。私たちは下部尿路閉塞モデルマウスを用いて、膀胱平滑筋の自発性収縮の発症メカニズムについて検討を行った。**【目的】**膀胱平滑筋の自発性収縮について明らかにすること。**【対象と方法】**6～8週齢のC57/BL6Jマウス（雄）を用いて、尿道に金属リング（径1mm）を装着する下部尿路閉塞群（BOO群）と下腹部正中切開のみで金属リングを装着しないSham対照群の2群を作製した。手術後、飼育ケージで10週間飼育した（摂食、摂水、行動に制限なし）。術後10週間後に排尿動態（排尿回数、排尿量、飲水量）をメタボリックケージで2日間観察し、安楽死後に膀胱組織を摘出し、免疫染色法、マイクロアレイ微小電極測定法（多チャンネル同時測定微小電極アレイ: Med 64 system）を行った。**【結果】**術後10週間の排尿動態の評価ではBOO群はSham群と比較して、1日排尿回数が優位に増加し（13.5 回 vs. 7.5 回; $P < 0.001$, $N = 5$）、1回排尿量が優位に減少した（123 μl vs. 324 μl; $P < 0.01$, $N = 5$）。摘出した膀胱組織の重量は、BOO群で有意に増加していた（49 g vs. 26 g; $P < 0.01$, $N = 5$）。免疫染色ではBOO群でPDGFRαの発現が有意に低下していた。さらには、安楽死後に摘出した膀胱組織を用いてマイクロアレイ微小電極測定法を行い、Sham群でほとんど見られなかった自発活動電位の小さな波とそれに引き続く比較的ゆっくりとした大きな波がBOO群の膀胱平滑筋で観察できた。これらは、カルバコール0.3 μM で増強され、ニフェジピン 2 μMで完全に抑制された。**【結語】**今回、マイクロアレイ微小電極測定法により、下部尿路閉塞モデルマウスの膀胱平滑筋の自発性収縮の電気信号を捉えることができた。下部尿路閉塞という機械的閉塞により、膀胱平滑筋の自発性電気的活動による収縮が増加することを証明した。**【課題】**下部尿路閉塞により生じた過活動膀胱の状態の病態的ペースメーキングの本態については解明できていない。

YS-3

選択的プロテインフォスファターゼ2A阻害薬 rubratoxin Aによるモルモット頸動脈スキンド平滑筋のCa^{2+}誘発性収縮抑制効果

○楢木 康之[1)]、渡辺 賢[1)]、竹谷 浩介[2)]

1) 首都大学東京 人間健康科学研究科 生理学研究室
2) 岡山理科大学 獣医学部

【はじめに】選択的プロテインフォスファターゼ2A（PP2A）阻害剤であるrubratoxin Aは平滑筋収縮を抑制することが知られているが、平滑筋収縮に対するPP2Aの作用機序はまだ明らかにはなっていない。今回、血管平滑筋のCa^{2+}誘発性収縮におけるPP2Aの作用を検討した。**【方法】**モルモット（ハートレイ系）から頸動脈を採取し、600μM β-escinを使用してスキンド標本を作製した。作成した標本をCa^{2+}とcalmodulinを使用して収縮させ、EGTAにて弛緩させた。その後、各濃度（10nM、100nM、1μM、10μM）のrubratoxin Aを加えて同様の方法で収縮させ、その張力を比較した。また、Ca^{2+}活性化後、収縮張力が発生するまでの潜時（最大収縮張力の1%に達するまでの時間）に対するrubratoxin Aの効果を検討した。対照群にはDMSOを添加した。**【結果と考察】**1μM、10μMのrubratoxin Aは頸動脈スキンド平滑筋のCa^{2+}誘発性収縮を有意に抑制した。Hill式を利用してCa^{2+}と収縮張力の関係を検討したところ、rubratoxin Aは収縮系のCa^{2+}感受性の指標である$[Ca^{2+}]_{50}$を延長した。また、低Ca^{2+}濃度でのCa^{2+}誘発性収縮において、MLCK活性の指標である潜時（latency）を有意に延長した。これらのことから、rubratoxin AはMLCKまたはMLCPに作用してミオシン軽鎖のリン酸化を抑制することが考えられた。更にrubratoxin Aは最大収縮張力も抑制することからミオシン・アクチン相互作用の抑制に直接的に関与している可能性も示唆された。

YS-4

食虫目スンクス（Suncus murinus）を用いた消化管運動研究の展開

○竹見 祥大[1)]、坂田 一郎[2)]、坂井 貴文[2)]

1) Departments of Internal medicine, The University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas
2) 埼玉大学大学院 理工学研究科

現在までの研究により、消化管運動制御に関する多くの有用な生理学的知見が得られてきたが、より詳細な解析のためには遺伝子改変研究までも視野に入れた小動物の利用が必要となっている。しかし、実験動物して一般的に用いられているマウスやラット、モルモットはモチリンシステムを欠損しているため消化管運動研究には適さない。そこで我々は、マウスやラットのように研究室で扱うことができ、モチリンを産生する小型動物のスンクス（Suncus murinus）を用いて消化管運動制御機構の解明を試みており、いくつかの重要な知見を得ている。

消化管運動測定用のフォーストランスデューサーをスンクス胃、十二指腸漿膜に縫着し、無麻酔・無拘束下で運動を測定した結果、空腹期にはヒトやイヌと同じ90－120分周期で見られる空腹期伝播性強収縮（Migrating Motor Contraction; MMC）が観察された。我々はMMCのphase II収縮にはグレリン、迷走神経、中枢のGABA作動性神経、グルタミン酸作動性神経が関与していること、phase III収縮はモチリン、グレリンの協調作用により引き起こされ、腸管神経叢のGABA作動性神経をはじめとしたいくつかの神経がその作用に関与することを明らかにした。

摂食後には、中程度の振幅が律動的に約180分続く食後期運動（Postprandial Contraction; PPC）が起こり、食後期の最後には食後期強収縮（Postprandial Giant Contraction; PPGC）が見られた。PPGCはこれまでほとんど注目されていなかった現象であるが、ヒトやイヌでも同様の現象が起きていると考えられる。さらに、PPC及びPPGCを詳細に解析した結果、PPC後半及びPPGCはそれぞれ空腹期MMCのphase II収縮、phase III収縮と同じ性質を有していた。これらの結果は、食後期胃収縮はその最終盤に起こる強収縮により胃内の残渣を完全に下部消化管へ排出し、次の食事に備えるという生理学的意義を示しており、病態を含めた食後期胃収縮の理解にとって興味深い。

YS-5

Understanding normal smooth muscle physiology to help patients with abnormal colonic motility.

○Jihong Chen MD PhD

Assistant Professor in Gastroenterology, Master University

Smooth muscle cells of the human colon generate motor patterns that help with absorption, that maintain a healthy microbiota, that maintain continence and that generate defecation. When the colon muscle cells do not work properly, when patients get severe constipation or severe fecal incontinence, we have few treatment options because we do not know enough about human colon smooth muscle physiology. At McMaster University we have created the first North American High-Resolution Colonic Manometry (HRCM) center to fully understand smooth muscle motor patterns in heathy subjects and patients. Manometry reveals pressure patterns generated by smooth muscle activity. High-Amplitude Propagating Pressure Waves generate propulsion in anal direction. Simultaneous Pressure Waves cause gas expulsion. Cyclic Motor Patterns are essential for maintaining continence. The sphincter of O'Byrne keeps the rectum empty. We have performed HRCM in adult patients and children to show which smooth muscle motor patterns are abnormal, to give a correct diagnosis and to find out which control systems of smooth muscle motility are dysfunctional in patients. At the same time as we do HRCM we measure heart rate and by analyzing heart rate variability we try to find out how the spinal autonomic nervous system is controlling colonic smooth muscle activity. We do HRCM with a water perfused catheter with 84 sensors throughout the colon and we also assess which luminal stimuli (distention, 5-HT4 agonists, bisacodyl) can generate normal motility or reveal abnormal control activity in patients.

YS-6

共焦点内視鏡を用いたHirschsprung病およびHirchsprung類縁疾患の腸管神経叢の術中生体内観察

○原田 篤[1)]、下島 直樹[1)]、小林 雅邦[2)]、樺 俊介[2)]、
廣部 誠一[1)]、 炭山 和毅[2)]

1) 東京都立小児総合医療センター 外科
2) 東京慈恵会医科大学 内視鏡科

【背景】共焦点内視鏡(Confocal laser endomicroscopy, CLE)は共焦点顕微鏡を軟性内視鏡に応用したもので、約500-1000倍拡大画像を用いてリアルタイムの組織学的解析を実現した内視鏡観察技術である。近年では成人の消化管、肝胆膵、呼吸器外科領域の悪性腫瘍の診断に臨床導入されつつある。我々はCLEを用いてHirschsprung病患児の腸管神経叢の観察がex vivoで可能である事を報告してきた。今回Hirschsprung病およびHirschsprung類縁疾患の腸管神経叢の術中生体内観察を行ったので報告する。**【目的】**Hirschsprung病およびHirschsprung類縁疾患の手術は、正常腸管と病変腸管の診断を術中迅速病理診断で行い切除範囲を決定する。CLEによる腸管神経叢の術中観察が術中迅速病理診断の代用法になり得るかについて評価する。**【方法】**2018年10月～11月にHirschsprung病およびHirschsprung類縁疾患と診断され手術を施行する患児それぞれ1名に対して、術中腸管神経叢観察の可否に関して評価した。プローベはGastroFlex-UHD(Mauna Kea Technologies, Paris, France)を使用した。腸管切除の直前に蛍光色素を局所注入したのち、腸管の漿膜側よりCLEにて腸管神経叢を観察し、CLE所見と同一部位の病理組織像を比較、検討した。**【結果】**それぞれの症例においてCLEを用いて成熟した神経節細胞および腸管神経叢を観察することができた。**【考察】**今症例は2例とも腸管神経叢を観察することができ、生体内であっても可視化できることを示すことができた。しかし、時間の限られた手術中において腸管神経叢を観察できた時間は短く、現状では課題も多い。観察対象を把持してプローベを押し付けながら、内視鏡画面を確認する動作では手ぶれが多く、腸管神経叢という小さなサイズの対象を追跡するのに熟練を要する事がわかった。また症例によって漿膜から腸管神経叢までの距離が異なるため、焦点深度が一定に定められた現状のCLEでは漿膜を一部切開するなど観察に工夫を要した。**【結語】**現状で共焦点内視鏡を用いてHirschsprung病患児の腸管神経節細胞を観察することは可能であったが、術中迅速に取って代わるにはまだ不十分であり今後さらなる検討が必要である。

YS-7

食道アカラシアおよび類縁疾患に対する内視鏡的筋層切開術(Peroral Endoscopic Myotomy：POEM)における定圧自動送気内視鏡（steady pressure automatically controlled endoscopy：SPACE)を用いた検討

○松井 寛昌[1)]、秋元 俊亮[2)]、矢野 文章[2)]、炭山 和毅[1)]

1) 東京慈恵会医科大学 内視鏡医学講座
2) 東京慈恵会医科大学 消化器外科

2016年4月より、食道アカラシアに対する低侵襲治療法として、内視鏡的筋層切開術（Peroral Endoscopic Myotomy：POEM）が保険適応となった。POEMにおける治療効果判定は、術後の症状改善の有無であるが、術中に治療効果を予測することは困難である。これまで、当院ではPOEMにおける術中治療効果判定は、内視鏡下で本来の食道内腔からLESが開放できたことを確認する経験的判断であり、定量的な評価は困難であった。そこで我々は、鏡視下手術で行われる定圧自動送気を消化管管腔内で行うことを可能とする定圧自動送気内視鏡（steady pressure automatically controlled endoscopy：SPACE）を2017年2月より臨床導入した。SPACEは、内視鏡とオーバーチューブの隙間から圧をモニタリングし、測定した圧に応じて設定した圧になるまで自動送気を行うことが可能である。本研究では、食道運動障害疾患に対するPOEM施行症例を対象に、SPACEを用いてPOEMの術中迅速効果判定および食道運動障害疾患に対する機能検査法としての臨床的意義について検討している。方法は、POEM術前後にSPACEを用いて任意の食道内圧（3mmHgから15mmHgまで）に設定し、各設定圧に対する食道胃接合部の開口度、胃内への送気の流入の有無・程度、および下部食道の収縮の有無・程度を比較した。今回、実際の内視鏡治療動画および定圧送気装置による測定動画を供覧し、結果から得られたSPACE によるPOEMの術中迅速効果判定および機能検査法としての臨床的意義について報告する。

ランチョンセミナー　LS

共催：第一三共株式会社

男性下部尿路機能障害に対する治療と再生医療：現在から未来へ

後藤 百万
名古屋大学 大学院医学系研究科 泌尿器科

男性下部尿路機能障害の病態は多岐にわたり、下部尿路の器質的障害や平滑筋・神経系の機能的障害により、様々な症状を引き起こす。薬物治療としては、この20年間に様々な薬剤が開発され治療の発展をもたらすとともに、病態解明に大きく寄与してきた。その中でも、前立腺肥大症に対する交感神経α1遮断薬は、貢献度の最も高い薬剤と考えられる。逆に、有効な薬物治療の開発が難しく、新しい治療ストラテジーを必要とする疾患として腹圧性尿失禁（尿道括約筋障害）、低活動膀胱（膀胱収縮障害）、間質性膀胱炎などがあり、再生医療の応用に関心が集まっている。本セミナーでは、現在まで最も発展した薬物治療として前立腺肥大症に対する交感神経α1遮断薬、また新規治療ストラテジーとして男性腹圧性尿失禁に対する再生治療を取り上げる。

α1受容体はα1A、1B、1Dのサブタイプに分けられ、現在使用される薬剤はα1Aとα1D受容体選択性の第2世代、α1A選択性の第3世代である。これらの薬剤は前立腺平滑筋を弛緩して下部尿路閉塞を改善するのみでなく、蓄尿機能の改善効果を有する。α1遮断薬の蓄尿機能改善については、膀胱平滑筋α1D受容体を介した作用、膀胱上皮α1D受容体を介した膀胱求心路の抑制、仙髄α1D受容体を介した作用などが報告されているが、近年では膀胱血流障害改善作用や抗炎症作用による効果が注目されており、当教室の臨床・基礎研究データをもとに話したい。

男性腹圧性尿失禁は尿道括約筋障害により起こるが、有効な低侵襲治療がなく、新しい治療ストラテジーの開発が喫緊の課題となっている。当教室では、自己脂肪由来（幹）再生細胞を、細胞培養を用いずに採取し、経尿道的内視鏡下に括約筋部に注入する治療法を開発し、前臨床研究に加えて、女性および男性腹圧性尿失禁に対する細胞治療として臨床研究を行い、男性腹圧性尿失禁に対して、医師主導治験（ADRESU試験）を実施・終了し、薬事承認・保険収載を目指している。男性下部尿路機能障害に対する近未来治療として本治療法について紹介したい。

共催：ミヤリサン製薬株式会社

腸内環境を考慮した栄養療法の実践
－プレバイオティクスとプロバイオティクスの活用－

佐々木 雅也
滋賀医科大学医学部看護学科基礎看護学講座（生化・栄養）
滋賀医科大学医学部附属病院栄養治療部

食事の摂取は最高の栄養法であり、これに勝る栄養法はない。しかし、経口摂取が不可能な場合や経口摂取だけでは必要な栄養量を充足しない場合には、静脈栄養や経腸栄養の適応となる。なかでも、経腸栄養は静脈栄養に比べて生理的で有り、腸粘膜の萎縮を防止し、腸粘膜免疫系の機能も維持する優れた栄養法である。しかしながら、通常の食事と異なるような栄養法では、腸内環境が通常の食事の場合とは腸内環境が変化することが明らかになってきた。すなわち、腸内細菌叢の乱れ（dysbiosis）を生じるのである。このような腸内環境の変化は、経腸栄養における下痢などの消化器系合併症の要因ともなる。さらに近年、PPI内服によるdysbiosisも注目されている。

Dysbiosisの是正には、プレバイオティクスやプロバイオティクスの活用が効果的であり、グアーガムなどの水溶性食物繊維は下痢対策として有用である。一方、プロバイオティクスとしての乳酸菌、ビフィズス菌の効果はよく知られているが、近年、酪酸菌が注目されている。短鎖脂肪酸の中でも、酪酸は大腸粘膜のエネルギー源となるほか、プレバイオティクス効果や腸粘膜免疫系への作用なども報告されている。今回、臨床栄養に関わる立場から、プレバイオティクスやプロバイオティクスの有用性について概説する。

白鳥常男賞受賞講演　　ST

一酸化窒素を介したカハール介在細胞のペースメーカー機能障害は術後イレウスの原因となる

梶 典幸
麻布大学 獣医学部 薬理学研究室

中山 晋介
名古屋大学 医学系研究科 細胞生理学研究室

堀口 和秀
福井大学 医学部医学科 形態機能医科学講座

飯野 哲
福井大学 医学部医学科 形態機能医科学講座

尾崎 博
岡山理科大 獣医学部 獣医薬理学講座

堀 正敏
東京大学 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室

【背景と目的】術後イレウス（POI）は開腹手術後に生じる消化管通過障害である。POIの発生と増悪には手術時の腸管操作（IM）に起因する消化管筋層部の炎症が大きく関与することが知られている。カハール介在細胞（ICC）は消化管運動のペースメーカー機能を担う細胞であり、神経や平滑筋とともに正常な消化管運動を生み出すために必須である。これまでにICCは様々な消化管炎症において、その機能が障害されることが報告されてきた。しかし、POIにおけるICCの機能変化は明らかになっていない。もし術後筋層部の炎症によりICCが障害されるのであれば、POIの発生原因の一つとなり得る。本研究はマウスモデルを用いて、POIにおけるICCの形態的・機能的変化とその発生機序を明らかにすることを目的とする。

【方法】マウスを麻酔下で開腹し、回腸遠位部を滅菌綿棒にてIMした。IMの24時間および48時間後に筋層標本を作製し、ICC形態および機能の解析を実施した。

【結果】ICCマーカーであるc-Kitを用いた免疫染色の結果、IM24時間後の回腸筋層においてICCネットワーク量の顕著な減少が認められた。また、電子顕微鏡解析によりICCの細胞質内に異常な空胞がみられた。微小電極アレイにより細胞外膜電位を測定し、ペースメーカー電位の伝搬を評価した結果、IM24時間後のICCにおいてペースメーカー電位の消失、不整な発生および伝搬の異常が生じていた。一方、これらのICC障害はIM48時間後にはほぼ消失し、対照群レベルまで回復していた。回腸筋層における誘導型一酸化窒素合成酵素（iNOS）のmRNA発現量の変化とICCのPOI病態における変化が同調する傾向を示したことから、iNOS阻害剤（アミノグアニジン）を投与した結果、IMによるICCネットワーク量の減少を有意に抑制した。

【結論】POIにおいてICCの機能障害が生じており、イレウス病態の形成に関与することが明らかとなった。また、このICC障害には炎症によって生じる一酸化窒素が大きく関与していることが示唆された。本研究の結果からPOIの予防や治療には単純な消化管運動亢進薬だけでなく、術後に発生する筋層部の炎症自体を抑制することが重要であることが考えられる。

PPARγ変異体による炎症増強メカニズム

向田 昌司
岡山理科大学 獣医学部

【背景】核内転写因子Peroxisome proliferator−activated receptor gamma（PPARγ）は、代謝調節のみならず抗炎症作用を有することも知られている。米国アイオワ大学では、血管平滑筋細胞特異的にPPARγの野生型（WT）またはドミナントネガティブ変異体（DN PPARγ）を発現させた遺伝子改変マウスを作製した。このDN PPARγ発現マウスとアポリポ蛋白E欠損動脈硬化症モデルマウスの交雑種に高脂肪食を負荷すると、アテローム性動脈硬化症がさらに悪化し、大動脈においてnuclear factor−κB（NF−κB）由来の炎症性マーカーの上昇が見られたが、その詳細な機構については不明である。

【目的】本研究は、血管平滑筋におけるDN PPARγによる炎症増強メカニズムについて検討することを目的とした。

【方法・結果】reリコンビナント存在下でWTまたはDN PPARγを発現するマウスを作成し、これらのマウスの腸間膜動脈平滑筋細胞を初代培養した。炎症性サイトカインTNF−α誘導性のNF−κB由来の炎症マーカーおよびNF−κB活性は、WT PPARγの過剰発現した平滑筋細胞において減少し、一方、DN PPARγの発現した平滑筋細胞において増強した。NF−κBのサブユニットp65の発現量に変化は見られなかったが、p65の核外移行は、WT PPARγにより促進され、DN PPARγにより阻害された。免疫沈降法により、WT PPARγとp65との結合能を確認した。一方、DN PPARγはp65の結合能を完全に消失していた。血管平滑筋特異的にWT（S−WT）またはDN PPARγ（S−DN）を発現させたマウスとNF−κBレポーターマウスの交雑種をそれぞれ作成した。これらのマウスの大動脈および頸動脈において、TNF−α誘導性のNF−κB活性は、コントロールマウスと比較しS−WTで抑制し、S−DNで増強した。

【結論】本研究により、血管平滑筋におけるDN PPARγは催炎症作用を有し、そのメカニズムはp65の核外移行の阻害であることを明らかにした。

結腸炎モデルラットの膀胱過活動、及び侵害受容性疼痛発生における脊髄マイクログリアの関与についての検討

馬嶋 剛
名古屋大学大学院医学系研究科

【目的】間質性膀胱炎と過敏性腸症候群は合併しやすいことが知られている。我々は、マイクログリアの脊髄における organ crosstalk への影響について検討を行った。

【方法】雌性SDラットを3群に分ける;①コントロール群、②結腸炎群、③結腸炎+ミノサイクリン投与(以下ミノ)群。結腸炎モデルの作成には、Trinitrobenzenesulfonic acidを直腸内投与する。コントロール群及び結腸炎群にはvehicleを、ミノサイクリン群にはミノサイクリンを浸透圧ポンプにて7日間髄腔内持続し、以下の評価を行う。

1)覚醒下膀胱内圧測定

2)レジニフェラトキシン誘発疼痛行動(licking及びfreezing)の観察

3)L6脊髄におけるCD11b蛍光免疫染色

4)膀胱におけるトルイジンブルー染色

5)L6脊髄を用いたRT-PCR

【結果】

1)膀胱内圧測定において、結腸炎群はコントロール群に比し有意に排尿間隔の短縮を認めたが、ミノ群では結腸炎群に比し有意に延長した。

2)コントロール群に比し、結腸炎群では膀胱痛を反映するfreezing行動を有意に多く示した。一方、ミノ群では結腸炎群に比し、有意にfreezing行動が減少した。

3)蛍光免疫染色の結果、コントロール群に比し、結腸炎群のL6脊髄において有意にCD11b陽性細胞が多く発現していた。一方、ミノ投与群では、結腸炎群に比しL6脊髄におけるCD11b陽性細胞数の有意な減少を認めた。

4)膀胱平滑筋における総肥満細胞数及び脱顆粒した肥満細胞数はいずれも、コントロール群に比し結腸炎群で有意に増加が認められた。一方、ミノ投与群において、これらの細胞数はいずれも有意に減少していた。

5)結腸炎群のL6脊髄におけるCCL3、BDNF、IL-1β mRNAの発現量は、コントロール群に比し有意に増加していた。しかしながらミノ群において、これらの発現量は有意に低下していた。

【結論】Trinitrobenzenesulfonic誘発結腸炎は、過活動膀胱及び侵害受容性疼痛を起こした。マイクログリアが脊髄における neural crosstalk へ関与している可能性が示唆された。

優秀演題賞候補講演　　YIA

YIA-1

下部尿路閉塞ラットの膀胱における微小収縮に同期した一次求心性神経活動におよぼすタダラフィルの作用

○相澤 直樹[1,2]、藤田 朋恵[1]、井川 靖彦[2]

1) 獨協医科大学 医学部 薬理学
2) 東京大学大学院 医学系研究科 コンチネンス医学

【目的】選択的ホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬タダラフィルは、前立腺肥大症による排尿障害改善薬として上市されている。他方、前立腺肥大症患者の多くが、尿意切迫感に代表される蓄尿症状（蓄尿機能障害）を有することが示されており、タダラフィルはこれらの症状を改善することが報告されているが、その作用機序は不明である。我々はこれまで、膀胱における微小収縮と、それに同期する一次求心性神経の間歇的な活動性の亢進が、尿意切迫感の発生に寄与する可能性を示してきた。今回、前立腺肥大症モデルである下部尿路閉塞（BOO）ラットを用いて、タダラフィルが膀胱の微小収縮とそれを受容する単一求心性神経活動（single-unit afferent activities: SAAs）に及ぼす作用を検討した。**【方法】**Wistar系雄性ラットの前立腺部尿道を部分結紮しBOOを作成した。4日後からタダラフィル（0.1, 1 mg/kg）または溶媒を連日経口投与した。10日後にウレタン麻酔下で両側L6後根神経を切断後、骨盤神経電気刺激および膀胱内生理食塩水注入に応答するSAAsを左L6後根神経から導出し、伝導速度によりAδとC線維に分類した。膀胱内に生理食塩水を持続注入し、30 cmH2Oに到達するまでの膀胱内圧およびSAAsを記録した。膀胱内圧上で発生する微小収縮（頻度、振幅）、膀胱内圧増大に伴って発火するSAAs、および微小収縮発生時のSAAsを解析した。**【結果】**溶媒群とタダラフィル群において、微小収縮の頻度および振幅に違いを認めなかった。111本の単離神経（Aδ線維: n=48、C線維: n=63）のSAAsについて、膀胱内圧増大に伴って発火するC線維の活動性は、タダラフィル1 mg/kg群で、溶媒群およびタダラフィル0.1 mg/kg群に比べ低値を示した。加えて、微小収縮発生時のSAAsは、溶媒群では微小収縮の立ち上がり時（上昇期）に同期してSAAsが一過性に高値を示したのに対し、タダラフィル0.1および1 mg/kg群では活動性に違いを認めなかった。他方、Aδ線維では、溶媒群とタダラフィル群に活動性の違いを認めなかった。**【結論】**タダラフィルは、BOOラットにおいて微小収縮に同期して間歇的に増強するC線維のSAAsを抑制した。この知見は、PDE5阻害薬が前立腺肥大症に伴う尿意切迫感の発生を抑制する一機序であるかもしれない。

YIA-2

赤外光応答性NOドナー「NORD-1」を用いた勃起不全治療への応用

○堀田 祐志[1]、西川 敦士[1]、家田 直弥[2]、片岡 智哉[3]、中川 秀彦[2]、木村 和哲[1,3]

1) 名古屋市立大学大学院薬学研究科 病院薬剤学分野
2) 名古屋市立大学大学院薬学研究科 薬化学分野
3) 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床薬剤学分野

【目的】勃起は、一酸化窒素（NO）により惹起・維持される。陰茎内のNO産性能が低下している患者では、既存の勃起不全（ED）治療薬の効果が低いため、NOの補充が治療として有効であることが予想されるが、全身への副作用の問題が避けられない。我々は、この問題を解決するために独自に赤外光応答性NOドナー「NORD-1」を開発した。NORD-1は、近赤外光に応じてNOを放出する化合物であり、光を当てている部位（3次元）かつ光を当てている時間（1次元）の4次元レベルでNOを放出することが可能である。本研究では、動物を用いてNORD-1により勃起反応を制御できるか検討した。**【方式】**<Ex vivo study> 雄性Wistar-STラットの陰茎脚からNORD-1を注入した後、陰茎を摘出し等尺性収縮弛緩実験に用いた。対照群には、NORD-1の代わりにvehicleを投与したラットから摘出した陰茎を用いた。ノルアドレナリンでの前収縮ののち近赤外光の照射に対する弛緩反応をそれぞれ観察した。各反応は、内因性のNO合成を阻害するためL-NAMEを添加した状態で行い、NOの下流であるグアニル酸シクラーゼの阻害剤であるODQを添加し弛緩反応が消失することを確認した。<In vivo study> NORD-1をラット陰茎脚に注入し、注入前後での光照射による勃起反応の違いを検討した。勃起は海綿体神経の電気刺激（5V, 2 or 8 Hz, 1min）により惹起した。**【結果】**Ex vivoの実験から、NORD-1投与後の陰茎海綿体では、赤外光照射により弛緩制御が白膜存在下でも可能であることが示された。また、この弛緩反応は光強度に依存して強弱できることも明らかとなった。vehicle投与後の陰茎海綿体では光照射による弛緩反応は見られなかった。In vivoの実験から、NORD-1投与前では光照射による勃起反応の変化は認められなかった。NORD-1投与後では、2Hzの電気刺激下においてNORD-1と光照射を行うことでICP/MAPの増強が見られ、8Hzでの刺激下のICP/MAPと同等の強度まで勃起反応を増強することができた。**【結論】**本研究からNORD-1と近赤外光の照射によりラット陰茎海綿体の弛緩反応を自由に制御できることが示された。またin vivoでの勃起反応の増強も観察できた。近赤外光の組織の透過性は高いことから、新たな勃起不全治療薬としての応用が期待される。

優秀演題賞候補講演

YIA-3

マウス小腸平滑筋細胞におけるM_2/M_3両ムスカリン受容体サブタイプを介した陽イオンチャネルの活性化機構

○棚橋 靖行[1)]、桂田 泰輔[2)]、稲崎 倫子[2)]、内山 舞[2)]、坂本 貴史[2)]、山本 正行[2)]、松山 勇人[2)]、小森 成一[2)]、海野 年弘[2)]

1) 京産大・生命・薬理
2) 岐阜大・応用生物・獣医薬理

【目的】M_2またはM_3サブタイプ欠損型マウスの小腸平滑筋細胞では、いずれの場合もムスカリン作動性陽イオン電流が著しく小さくなる。それ故、陽イオンチャネルの活性化には、M_2またはM_3サブタイプの単独刺激により作動する経路(M_2経路、M_3経路)と、M_2とM_3の両サブタイプの刺激を必要とする経路(M2/M3経路)が関与していると考えられる。本研究では、陽イオンチャネルの活性化において最も重要なM_2/M_3経路に連関する細胞内情報伝達機構について検討した。**【方法】**実験には、M_2またはM_3サブタイプ欠損型および野生型マウスの小腸縦走筋から単離した平滑筋細胞標本を用いた。ムスカリン作動薬であるカルバコール(CCh, 100 μM)により誘発した陽イオン電流(mI_{Cat})をパッチクランプ法により記録し、各種情報伝達分子阻害薬および活性化薬の効果を検討した。**【結果】**野生型マウスの細胞標本において、$G_{q/11}$および$G_{i/o}$タイプのG蛋白質阻害薬であるYM-254890と百日咳毒素をそれぞれ前処置すると、どちらの阻害薬によってもmI_{Cat}は著しく抑制された。M_3欠損型マウスの細胞標本において、M_3サブタイプと同じ$G_{q/11}$蛋白質を活性化するプロスタグランジン$F_{2\alpha}$(100 μM)をCChと併用適用しても、電流の振幅は野生型細胞のmI_{Cat}のわずか20%ほどであった。また、M_2欠損型マウスの細胞標本において、M_2サブタイプと同じ$G_{i/o}$蛋白質を活性化するニューロペプチドY(1 μM)をCChと併用適用した場合にも、野生型mI_{Cat}の15%ほどの電流しか発生しなかった。野生型マウスの細胞のmICatはPLC阻害薬であるU73122により著しく抑制された。一方、PKCおよびIP_3受容体阻害薬は、mI_{Cat}に対してほとんど効果を示さなかった。**【結論】**以上の結果は、M_2/M_3経路には$G_{i/o}$と$G_{q/11}$の両G蛋白質が連関しており、PLCの活性化が重要であることを示す。また、この経路において働く両G蛋白質は、他の受容体刺激では活性化されず、M_2/M_3サブタイプと密接な共役関係にあると考えられる。

YIA-4

5-HT_{3A}Rレポーターマウスを用いた腸管における5-HT_{3A}R発現分布の解析

○三河 翔馬[1, 2)]、愛清 哲[2)]、梶 典幸[2, 3)]、尾崎 博[2, 4)]、近藤 誠[5)]、島田 昌一[5)]、堀 正敏[2)]

1) 岡山理科大学 獣医学部 獣医学科 医獣連携分野
2) 東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室
3) 麻布大学 獣医学部 獣医学科 薬理学研究室
4) 岡山理科大学 獣医学部 獣医学科 ライフサイエンス分野
5) 大阪大学大学院 医学系研究科 神経細胞生物学

【背景】セロトニン3A受容体(5-HT_{3A}R)は腸管に広く分布し腸管運動や嘔吐の制御に関わる受容体である。しかし5-HT_{3A}R と相同性の高いイオンチャネル型受容体や他の5-HTRsが数多く存在するため、5-HT_{3A}Rに特異的な抗体の作成が困難であり、これまで消化管における5-HT_{3A}Rの正確な分布は明らかでなかった。しかし、近年5-HT_{3A}R -GFPレポーターマウスが作出され、蛍光顕微鏡を用いて組織学的に発現分布が可能となった。**【目的】**5-HT_{3A}R -GFPレポーターマウスを用いて腸管における5-HT_{3A}R発現細胞の分布について解析した。**【方法】**5-HT_{3A}R -GFPレポーターマウスを用いて、免疫組織化学染色により空腸および結腸における5-HT_{3A}R発現細胞を同定した。**【結果】**粘膜上皮、粘膜下織・粘膜筋板、そして筋層にそれぞれ5-HT_{3A}Rを発現する細胞が観察された。二重蛍光免疫染色の結果、粘膜下織・粘膜筋板および筋層の5-HT_{3A}R陽性細胞は神経細胞だった。さらに消化管運動に関連性の深い筋層間神経叢を中心に5-HT_{3A}R発現細胞について検討した。その結果、筋層内および筋層間の神経叢のほとんどが5-HT_{3A}Rを発現してた。さらに、この神経の多くはアセチルコリントランスフェラーゼを発現するコリン作動性神経であった。一方、平滑筋細胞、カハール介在細胞および筋層部常在性マクロファージには5-HT_{3A}Rの発現は認められなかった。粘膜上皮の5-HT_{3A}R陽性細胞は5-HTと一部共陽性を示したことより、上皮細胞の5-HT_{3A}R陽性細胞は神経細胞ではなく、少なくとも一部はエンテロクロマフィン細胞であることが示唆された。**【考察】**腸管に発現している5-HT_{3A}Rはその細胞のほとんどが神経細胞、特にコリン作動性神経であることが確認された。さらに、エンテロクロマフィン細胞の一部と他の粘膜上皮細胞の一部に5-HT_{3A}Rが発現していることが初めて明らかになった。一方でカハール介在細胞や常在性マクロファージ、および平滑筋細胞には5-HT_{3A}Rが発現していないことが示された。

優秀演題賞候補講演

YIA-5

食虫目スンクスを用いた大腸運動の基盤的研究

○小林 優輝[1)]、坂田 一郎[1)]、小川 仁[2)]、柴田 近[2)]、坂井 貴文[1)]

1) 埼玉大学 大学院 理工学研究科
2) 東北医科薬科大学 医学部 消化器外科

【背景】食虫目トガリネズミ（*suncus murinus*、以下スンクス）の胃収縮運動は、ヒトと類似していることがこれまでの研究によって明らかになっている。一方で、スンクスの大腸収縮運動については研究が進んでいない。本研究では、スンクスの大腸運動研究の基盤的知見を得ることを目的に、スンクス大腸収縮運動の24時間測定と摂食、飲水及び排便の行動観察を行った。**【方法】**実験に用いたスンクスはカトマンズ種、18~23週齢の雄で、明期:暗期=12 h：12 h（点灯8:00、消灯20:00）で飼育した。スンクス用に作製した小型のstrain gauge force transducerを胃前庭部及び結腸の漿膜表面に縫着し、術後3日以上経過してから、意識下・自由摂食下で24時間の消化管収縮運動を測定した。また、暗視機能付きカメラを用いてケージ内を撮影し、摂食、飲水及び排便の観察を行った。さらに、胃空腹期伝播性収縮（migrating motor contraction：MMC）のPhase Ⅲ様強収縮を引き起こすモチリンの投与による大腸運動への影響を検討した。**【結果】**スンクスの結腸では排便時に、イヌ等で報告されているgiant migrating contractions（GMCs）様の一過性強収縮が観察された。この強収縮は、ベースラインの収縮と比較しても非常に強いものであった。GMCs様強収縮は、胃MMCのPhase Ⅲ強収縮とほとんど一致しなかった。また、モチリンの静脈内投与によって胃のPhase Ⅲ様強収縮は惹起されたが、大腸のGMCs様の強収縮は引き起こさなかった。暗期において、GMCs及び排便に加えて摂食と飲水が多く見られ、中でも特にzeitgeber time（ZT）20～24に最も多いことが明らかになった。また、暗期において、GMCs及び排便が摂食と飲水の付近で多く観察された。**【考察】**スンクスにおいて、ヒトやイヌの排便時に見られる強収縮が観察されたことから、基本的な排便の様式がこれらの動物に類似していると考えられる。また、GMCs及び排便が摂食の付近で見られることから、スンクスにも摂食に伴う胃結腸反射が存在していることが示唆された。

YIA-6

ラットにおける侵害刺激による大腸運動促進応答の雌雄差のメカニズム解明

○堀井 和広[1)]、江原 優花[1)]、内藤 清惟[1)]、中森 裕之[1)]、椎名 貴彦[1)]、志水 泰武[1, 2)]

1) 岐阜大学大学院 連合獣医学研究科 獣医生理学研究室
2) 岐阜大学 生命の鎖統合研究センター（G-CHAIN）

【背景・目的】大腸運動は、腸管の壁内に存在する内在神経系と、脳や脊髄といった中枢神経系によって制御されている。我々はこれまでに、大腸内の侵害刺激が下行性モノアミン神経を活性化し、脊髄のドパミンD2様受容体と5-HT2/3受容体を介して大腸運動を促進することを明らかにしてきた。興味深いことにこの応答は雄のラットのみで観察され、雌のラットでは侵害刺激を与えても大腸運動は変化しない。このような明確な雌雄差が存在するにも関わらず、そのメカニズムについては不明なままである。そこで本研究では大腸運動応答の雌雄差の基盤となるメカニズムを解明することを目的とした。**【方法】**麻酔下のラットの下行結腸からカニューレを挿入し管腔内を生理食塩水で満たした。肛門からも別のカニューレを設置し大腸内の圧変化および大腸から排出される液量を測定した。カプサイシンを大腸内に投与し侵害刺激を与え、大腸運動の変化を解析した。脊髄への薬剤投与は、腰仙髄（L6-S1）部に設置したカニューレから行った。**【結果】**雌ラットにおいては、大腸内にカプサイシンを投与しても大腸運動は変化しなかった。しかしながらGABA受容体の阻害薬を脊髄腔内に前投与しておくと、雌においても雄と同様に侵害刺激による大腸運動の亢進が誘発された。GABA阻害薬存在下で認められる大腸運動の亢進は、脊髄へ5-HT2および5-HT3受容体阻害薬を前投与することにより消失した。一方、ドパミンD2様受容体阻害薬を前投与した場合には大腸運動の促進応答は抑制されず、雄とは対照的であった。**【考察】**以上の結果から、侵害刺激によって大腸運動を促進する機構は、雌において雄と同様に存在しているものの、通常は脊髄におけるGABAの作用によって抑制を受けていると考えられる。また、雄における促進反応が下行性ドパミン神経とセロトニン神経の両方を介するのに対し、雌ではドパミン神経の寄与は少なくセロトニン神経が主体をなすことが判明した。これらのことから、大腸内の侵害刺激に応答する下行性疼痛抑制経路の違いが、大腸運動の促進反応に認められる性差の原因となることが示唆される。

YIA-7

BK_{Ca}チャネル修飾サブユニットγ1の気管支喘息形成への関与

○野田 さゆり、鈴木 良明、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

【背景】気管支喘息は、気道平滑筋（BSM）の異常収縮と肥厚（リモデリング）により気道狭窄を呈する慢性炎症性疾患である。BSMの異常収縮により喘息発作が起き、それが繰り返されることでリモデリングが進行し、病態が悪化する。大コンダクタンスCa^{2+}活性化K+（BK_{Ca}）チャネルは、ポアを形成するαサブユニット（BKα）と、その活性を制御するβサブユニット（BKβ）が会合して形成される。BK_{Ca}チャネルはBSMの収縮抑制機構に関与している。近年新たなBK_{Ca}チャネル修飾サブユニットとしてγサブユニット（BKγ1–4）が同定された。BKγはBK_{Ca}チャネルの電位感受性を強力に亢進することが知られている。これまでに、平滑筋の中でも特にBSMでBKγ1が高発現し、BK_{Ca}チャネル活性を制御することでBSMの静止張力の安定化に寄与することを示してきた。本研究ではBSMでのBKγ1の気管支喘息形成への関与の解明を目指した。**【結果】**気管支喘息モデルマウス（OVA）は、Ovalbuminを2回腹腔内投与し、4週間後に1% Ovalbuminを6日間吸入することで作製した。発現解析の結果、偽手術群と比較してOVAのBSMでは有意にBKγ1のmRNA発現量が増加した。また、急性単離したBSM細胞（BSMC）に対してWhole-cell patch clamp法を用いて膜電流測定を行ったところ、OVAでのBK_{Ca}電流量は増大した。以上から、OVAではBKCaチャネル活性が亢進していることが示された。これまでに、正常なBSMでBKγ1がBK^{Ca}チャネル活性を亢進させ、静止張力の安定化に寄与することを示してきた。そのため、OVAではBKγ1の発現が減少してBK_{Ca}チャネル活性が低下し、病態形成に関与するという仮説を立てたが、その仮説と矛盾する結果となった。そこで、BK_{Ca}チャネル活性亢進と病態との関連を解明するために、Ca^{2+}流入を担うイオンチャネルのOVAでの発現を解析した。その結果、OVAでは非選択的陽イオンチャネル（STIM/Orai）のmRNA発現が増大した。また、BSMCを用いてCa^{2+}イメージングを行った結果、ストア作動性Ca^{2+}流入（SOCE）がOVAでは有意に増大した。さらに、OVAでのSOCEはBK_{Ca}チャネル阻害薬である1μM Paxillineの適用により有意に抑制された。**【結論】**気管支喘息では、BKγ1の発現上昇とBK_{Ca}チャネル活性の亢進により過分極が生じ、それによりストア作動性Ca^{2+}チャネルを介した過剰なCa^{2+}流入が生じることで、気管支喘息形成に関与する可能性が示された。

YIA-8

糖尿病初期の持続的高血糖によるカハール介在細胞ネットワーク増生を介した胃排泄亢進

○岸 和寿、梶 典幸、黒澤 珠希、愛清 哲、堀 正敏
東京大学 大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学

【背景】糖尿病患者において胃排泄は遅延または亢進することが知られている。糖尿病性胃腸運動抑制については、糖尿病性神経障害に起因すると考えられていたが、近年消化管のペースメーカー細胞であるカハール介在細胞（ICC）によるICCネットワーク障害も発症の一因であることが示唆された。一方、糖尿病初期にしばしば認められる胃腸運動亢進の分子機構については十分な理解を得られていない。糖尿病初期に焦点をあて、発病初期おける胃排泄機能変化とその分子機構を理解することは、厳密な血糖コントロールと胃排泄障害の予防または治療法の開発に有用である。**【目的】**ストレプトゾトシン（STZ）誘発性1型糖尿病モデルマウスを用いて糖尿病における胃排泄運動の亢進とICCネットワークの関与について解明した。**【結果】**STZの単回投与後1週間より、マウスは血糖値の上昇と体重減少、多飲多尿を示し、糖尿病を発症した。胃排泄能は13C-オクタン酸呼気試験によって経時的に測定し、糖尿病マウスの胃排泄運動は糖尿病初期（発症後2～4週間）で有意に亢進した。また、糖尿病マウスでは小腸輸送能の増加が認められた。正常マウスの胃幽門部および小腸全層標本の筋層間神経叢において、c-kit陽性のICCネットワークの形成が認められた。糖尿病発症後2～4週間のマウスにおいて胃幽門部および小腸のICCネットワークは有意に増加していた。インスリンの単回投与による血糖値の急性的な正常化は、糖尿病による胃排泄運動亢進とICCのネットワーク増生に影響しなかった。また、回腸筋層より調整したICCネットワークとペースメーカー能を保持したex vivo小細胞塊培養系において、2～4週間の高血糖（500 mg/dL）負荷培養はICCネットワーク形成ならびにペースメーカー能に影響しなかった。**【総括】**糖尿病の初期段階では顕著な胃排泄運動亢進が発生しており、胃幽門部におけるICCネットワークの増加が胃排泄を亢進させる重要な決定要因であることを見いだした。また、このICCネットワークの増生は、持続的な高血糖負荷により発症すると考えられた。

優秀演題賞候補講演

YIA-9

ラット摘出胸部大動脈および上腸間膜動脈におけるインドキシル硫酸急性暴露の影響：内皮依存性弛緩反応に着目して

○髙柳 奎介、松本 貴之、小嶋 美帆香、香留 智樹、田口 久美子、小林 恒雄

星薬科大学医薬品化学研究所 機能形態学研究室

【目的】インドキシル硫酸は、トリプトファンから腸内細菌によって生成されたインドールが肝臓で硫酸抱合された物質で、尿毒素として生体内で様々な悪影響を来すことが知られている。糖尿病やCKD等で腎機能が低下した際にインドキシル硫酸の血中濃度が増加し、さらなる腎機能の低下や循環器機能障害を惹起することや、血管平滑筋細胞増殖や大動脈石灰化への関与が報告されている。しかしながら、動脈への直接的な血管機能に対する影響に関して検討したエビデンスは少ない状況である。そこでラットより胸部大動脈および上腸間膜動脈を摘出し、インドキシル硫酸を急性暴露させた条件で検討を行った。**【方法】**雄性 Wistar ラットより胸部大動脈および上腸間膜動脈を摘出し、リング標本を作製した。Vehicle あるいはインドキシル硫酸（10−4 M）を 30 min 処置し、phenylephrine で前収縮させた標本に対して acetylcholine（ACh）、sodium nitroprusside（SNP; nitric oxide ドナー）、を累積投与することによる弛緩反応を検討した。さらにAChの弛緩反応に対して、nitric oxide（NO）synthase inhibitor（L−NNA）、cyclooxygenase inhibitor（indomethacin）、small−conductance calcium−activated potassium channel inhibitor（Apamin）、intermediate−conductance calcium−activated potassium channel inhibitor（TRAM−34）、superoxide scavenger（PEG−SOD）、organic anion transporter（OAT）inhibitor（probenecid）といった阻害薬等を処置した条件下において検討し、また、L−NNA、indomethacin存在下におけるNS309（非選択的Ca2+活性化Kチャネル活性化薬）による弛緩反応を検討した。**【結果および考察】**胸部大動脈と上腸間膜動脈の両方においてVehicle 処置群と比較して、インドキシル硫酸処置群においてACh誘発内皮依存性弛緩反応は減弱が認められたが、SNP誘発内皮非依存性弛緩反応では変化が認められなかったためインドキシル硫酸急性曝露によって内皮機能障害が起こっていることが明らかとなった。上腸間膜動脈において阻害薬を用いて内皮由来弛緩因子の成分を検討したところL−NNA処置下でのACh弛緩、L−NNA/indomethacin処置下でのACh弛緩、NS309弛緩で両群間の差が認められなかった一方、indomethacin処置およびindomethacin/TRAM34/Apamin処置下でのACh弛緩が依然としてインドキシル硫酸処置群で減弱していることを明らかとした。これらのことから上腸間膜動脈においては、内皮由来弛緩因子のうち、特にnitric oxideを介するシグナルがインドキシル硫酸により減弱することが明らかとなった。さらに、胸部大動脈においてPEG−SODや、probenecid処置によりACh誘発弛緩反応のインドキシル硫酸による弛緩反応の減弱が抑制されたことから、インドキシル硫酸はOATを介して細胞内へ移行し、superoxideを産生することで内皮由来弛緩因子の中で特にnitric oxideを介する弛緩反応を減弱させていることが示唆された。

YIA-10

ラット近位結腸の蠕動運動制御におけるセロトニン神経回路内のドパミン神経の役割

○中森 裕之、橋谷 光

名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学

【背景】消化管壁内神経系のセロトニン神経には、蠕動運動を促進する役割が知られている。壁内神経系のドパミン神経は、形態学的所見においてセロトニン神経の投射を受けていることから、セロトニン神経による蠕動促進を介在している可能性がある。一方で、外因性ドパミンが消化管平滑筋を弛緩させることは、ドパミンが蠕動運動を抑制性する可能性を示している。本研究ではこの矛盾を解き明かすため、セロトニン神経回路内のドパミン神経は蠕動運動を亢進させる機能を有するという仮説を検証した。**【方法】**ラットから摘出した近位結腸の両端にチューブを接続し、クレブス液（36℃,3.5ml/min）で灌流した実験槽内に設置した。口腔側から生理食塩水（1.5ml/min）を管腔内に灌流して、肛門側から排出させた。蠕動に伴う収縮輪の伝播をビデオカメラで撮影し、腸管径の変化を口腔側、中間部、肛門側の3箇所で測定した。薬剤は実験槽内を灌流するクレブス液に投与し、漿膜側から作用させた。**【結果】**セロトニン（1μM）投与により、蠕動運動の頻度が増加した。ドパミンD1様受容体拮抗薬SCH−23390（20μM）とドパミンD2様受容体拮抗薬sulpiride（10μM）の同時投与により、収縮輪の伝播は阻害された。セロトニンの追加投与により収縮輪伝播は回復せず、従って頻度増加作用も認められなかった。蠕動阻害はD1様受容体拮抗薬単独でも生じた。一方、D2様受容体拮抗薬単独投与では、収縮輪伝播の頻度は減少したが、セロトニン追加投与による頻度上昇は阻害されなかった。外因性のドパミン（10μM）は蠕動運動を消失させた。**【結論】**近位結腸におけるセロトニン神経回路内のドパミン神経は、蠕動運動を促進する可能性が示された。促進作用は主にD1様受容体を介しており、D1様受容体およびD2様受容体はベースでの蠕動運動形成にも関与していると考えられた。パーキンソン病患者では中枢神経系のみならず壁内神経系のドパミン神経も変性しており、高頻度で認められる便秘症状が壁内神経系のドパミン神経の機能低下によることが示唆された。

優秀演題賞候補講演

一般演題

口演　O

ポスターセッション　P

O-1

下部食道括約筋部の粘膜及び筋層組織に発現するサイトカインプロファイルによる食道アカラシアの病態解析

○向井 康二[1)]、伊原 栄吉[1)]、鬼丸 学[2)]、井上 晴洋[2)]、小川 佳宏[1)]

1) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野 消化器研究室
2) 昭和大学江東豊洲病院 消化器センター

【背景】食道アカラシアの病因・病態は未だ解明されていない。アカラシアは高解像度食道内圧検査の登場とシカゴ分類によって3つのサブタイプに分類されたが、各サブタイプ間の病態の関連性も不明である。本研究では、サイトカインプロファイルの観点からアカラシアの病態解明を行った。**【患者と方法】**2017年から2019年まで、当科及び昭和大学江東豊洲病院消化器センターでアカラシアに対して内視鏡的筋層切開術（POEM）を施行された患者38例（Type I 6例、Type II 25例、Type III 7例）を対象とし、下部食道括約筋（LES）部の粘膜と筋層の生検組織を用いてreal-time PCRを行い、Th1、Th2及びTh17関連サイトカイン及び転写因子を評価した。食道癌に対して食道切除術を施行された患者10名を対照群とした。**【結果】**LES粘膜において、アカラシア群は対照群と比較して、有意にTh1及びTh17系サイトカインの発現が上昇していた。対照群と比較した各サブタイプにおける解析では、Type I及びType IIでTh1系サイトカインの発現が有意に上昇していたが、Type IIIでは有意な上昇は認めなかった。また、すべてのサブタイプでTh17系サイトカインの発現は上昇していた。一方、LES筋層組織において、アカラシア群は対照群と比較して、有意にTh2系サイトカインの発現が低下していた。対照群と比較した各サブタイプにおける解析では、Type IとType IIではTh2系サイトカインの発現が有意に低下していた。Type IIIではRORCの発現が有意に上昇していた。**【考察と結語】**アカラシアはTh1及びTh17系サイトカインの上昇を特徴とする。また、各サブタイプ間でLES粘膜のみならず筋層組織においてもサイトカインプロファイルに差異を認めた。粘膜では、Type IとType IIはTh1優位、Type IIIはTh17優位を呈し、各臨床像と関連する可能性がある。

O-2

桂枝加芍薬湯の過敏性腸症候群に対する効果

○神谷 武[1)]、萩原 宏美[1)]、大佐賀 智[1)]、福田 英克[1)]、鹿野 美千子[2)]、久保田 英嗣[2)]、片岡 洋望[2)]

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科 次世代医療開発学
2) 名古屋市立大学大学院医学研究科 消化器代謝内科学

桂枝加芍薬湯は芍薬、桂皮、大棗、甘草、生姜の5つの生薬から構成される漢方薬である。その消化管平滑筋弛緩作用から主に便秘型過敏性腸症候群に対し腹痛の軽減と排便が期待され、日本消化器病学会の過敏性腸症候群診療ガイドラインにも取り上げられている。その一方、桂枝加芍薬湯の有効性に関する報告や検証は少なく、エビデンスはまだ十分ではない。今回、過敏性腸症候群に対し、桂枝加芍薬湯が有効であった2例と、ほとんど効果のなかった1例の自験例を提示する。**【症例1】**40歳代女性。20歳ごろより便秘と下痢を繰り返していた。特に排便前後の腹痛が強く、これが最も気になっていた。過敏性腸症候群と診断され、3年ほど前よりポリカルボフィルカルシウムを内服していたが、あまり改善なく紹介により当院受診した。2か月ほどトリメブチンを服用するもあまり変化なく、桂枝加芍薬湯の内服を開始した。内服開始後2週間ほどで腹痛が著名に改善し、「こんなに効いた薬ははじめて」との言葉が効かれた。**【症例2】**30歳代女性。10歳代後半より便秘、下痢を繰り返し、過敏性腸症候群として治療うけていた。出産前後しばらく症状軽減していたが、出産後1年頃より便秘と排便前の腹痛が頻回になり当院受診した。整腸薬、抗コリン薬内服で症状やや軽快したものの、時に強い腹痛みられたため、桂枝加芍薬湯を追加した。その後自制内の貝類腹痛は時々みられるものの、がまんできないほどの強い腹痛は消失した。**【症例3】**50歳代女性。20歳代後半より便秘、下痢を繰り返すようになった。また排便前後の左下腹部痛を自覚していた。近医にて4年ほどポリカルボフィルカルシウムはじめ内服薬多数服用していたが、改善みられないため紹介により当院受診した。整腸薬、トリメブチン服用するも症状変化せず、桂枝加芍薬湯に変更した。しかし変更後も腹痛はほとんど改善みられなかった。
今後症例を積み重ね、その有効性、有効例と無効例のちがいをふくめ、さらに検討を重ねたいと考える。

O-3

X線不透過性マーカーで消化管運動機能障害を解析・治療した偽膜性腸炎の一例

○森藤 雅彦[1,2,3]、中田 浩二[2]

1) つくばセントラル病院
2) 東京慈恵医科大学 臨床検査医学講座
3) 広島大学 第一外科

【はじめに】偽膜性腸炎はClostridium difficile毒素を主要な原因とする抗菌薬関連性の疾患である。診断方法の進歩や広域抗菌薬の繁用に伴い近年増加傾向の疾患であるが、高齢者や免疫不全など抗菌薬投与以外のhigh risk患者の増加もその原因に挙げられる。我々は偽膜性腸炎再燃と難治の背景に消化管運動機能障害があると考えられた一例にX線不透過性マーカーを用いて消化管運動機能障害を診断解析し治療した症例を報告する。**【症例】**84才、男性。以前より食後腹満傾向であったが、腹部膨満・嘔吐が出現し近医入院。ceftriaxoneが1週間投与され保存的治療にて症状軽快し退院。その20日後より血便・発熱を認めたため再入院、腫瘍性病変の合併も否定できず当科紹介入院となった。腹部造影CT検査および内視鏡検査で横行結腸から直腸にかけて散在性に黄白色の偽膜を認め、偽膜性腸炎と診断し乳酸菌製剤の内服とvancomycin経口投与を行った。しかし経口摂取開始にともない腹部膨満症状が再発し、vancomycinの再投与によっても腹満や発熱が再燃した。患者背景に偽膜性腸炎の発症や再燃に関与する病態があるものと考え、高カロリー輸液と絶食で腹満が軽快した時点でX線不透過性マーカーによる消化管運動機能検査を施行した。胃・小腸・大腸すべてにおいて通過時間の延長を認め、特に大腸では正常平均値34.3時間に比べ112時間と著明に延長していた。乳酸菌製剤、さらにMosapride Citrate内服を開始、vancomycinを再投与、漸減しながら治療を行ったところ症状は速やかに改善し、便中毒素の消失を確認後にvancomycin投与を中止とした。またvancomycin投与中止1ヶ月後にMosapride投与を15mg/dayに減量し転院となった。**【結語】**偽膜性腸炎が再燃を呈する際には、背景に何らかの病態が存在することがあり、このことを考慮した治療方針や対応が必要と考える。X線不透過性マーカーを用いた消化管運動機能障害の診断にも有用と考える。

O-4

ブドウ糖溶液摂取濃度の違いによる胃排出能の検討：高速MRIによる研究

○寺本 英巳[1]、中山 晋介[2]

1) 医療法人香流会 紘仁病院
2) 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学講座

【目的】胃から十二指腸への内容物排出は、内容物のカロリー含有により遅延し、この機能により栄養吸収血中移行速度を調節しているといわれている。そこでブドウ糖溶液の濃度を変えて摂取し、高速MRIにより胃からの排出能について検討する。**【方法】**被検者（n=1）は前日より14時間の絶食を行ったのち、サーカデイアンリズムを一致させるため、午前11時30分から計測を行った。摂取物は0%、2.5%、12.5%、37.5%ブドウ糖液200ml を服用する前、直後（0min）、15min、30min、60minで撮像を行った。3T横型MRI（Signa EXCITE HD3.0T, GE）において、fast imaging employing steady state acquisition（FIESTA）シーケンスを使用し、被検者腹部のMRI画像を冠状面に沿って、約650ms 間隔で撮像した。**【結果および考察】**0%、2.5%、12.5%、37.5%のブドウ糖液摂取後（0min, 15min, 30min, 60min）に胃底部の直径で比較すると、0min後にすでに0%ブドウ糖液（水）は、すでに75%程度まで直径は低下していた。（一方、他のブドウ糖液濃度を使用したときは直径はほぼ同じサイズであった。）つまり0%の場合は直後にすでに25%は胃から流出がされていることを示していると思われる。これは200mlの水をMRIの台の上でストローを使用して飲むために時間がかかり、飲み終えて撮影開始した時間を0minとしたためだと考えられる。2.5%、12.5%、37.5%ブドウ糖液摂取後の胃底部の直径を100%とすると、0%ブドウ糖液摂取後の場合は0min、15min、30min、60minでは、それぞれ75%、55%、55%、55%と低下し；2.5%ブドウ糖液摂取後では100%、85%、50%、45%；12.5%ブドウ糖液摂取後では100%、80%、65%、55%；37.5%ブドウ糖液摂取後で100%、90%、90%、85%と変化した。この結果は、ブドウ糖の濃度上昇に従い、胃の排出量が低下することを示していると考えられる。

O-5

高解像度内圧測定機器(High Resolution Manometry (HRM)) を用いた糖尿病疾患における食道蠕動障害の評価

○室井 航一[1)]、宮原 良二[1)]、古川 和宏[1)]、伊藤 信仁[1)]、古根 聡[2)]、丸川 高弘[2)]、和田 啓孝[1)]、廣瀬 崇[1)]、藤城 光弘[1)]、中山 晋介[3)]

1) 名古屋大学大学院医学系研究科 消化器内科
2) 名古屋大学医学部附属病院 光学医療診療部
3) 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学

【背景】糖尿病(diabetes mellitus；DM)に罹患すると、時に消化管蠕動障害に起因した多彩な消化器症状を訴える事がある。食道や胃内容物の排出遅延が、血糖コントロール不良、他のDM性合併症の増悪につながると考えられている。蠕動障害を調べる方法として、HRMは、簡易的で客観的な評価が可能と考えるが、前向きに検討された報告はない。**【目的】**DM患者の食道蠕動障害の病態を明らかにすること。**【対象】**2018年10月から2019年5月までの間に咽喉頭違和感、嚥下困難感等の消化管症状に対して精査を行った65名を対象とした。**【方法】**上部内視鏡検査、HRM検査、消化管症状の質問紙表としてGastrointestinal Symptom Rating Scale(GSRS)を対象者に実施した。DMの診断基準に従い、DM群と非DM群(24例：41例)に分けて比較検討した。尚、HRMによる食道運動障害の評価にはシカゴ分類v3.0を使用した。DM群では更に、波形異常の有無に分けて、臨床背景に関して比較した。**【結果】**HRMの結果、嚥下障害を有するDM患者の71％で食道蠕動障害を認めた。DM群では、Ineffective esophageal motor disorder($p < 0.001$)、Fragmented peristalsis($p=0.05$)の頻度が有意に多かった。また、DCI(1208.1：2188.9 mmHg-cm-s、$p=0.017$)、IRP(9.4：15.4 mmHg、$p=0.030$)、PB(4.0：1.2 sec、$p=0.016$)の値で有意差を認めた。DM群の中では、合併症である神経障害($p < 0.001$)、眼症($p=0.045$)、腎症($p=0.022$)を認めた場合、GSRSで便秘項目のスコアが高い場合($p=0.013$)にHRMでの異常波形を多く認められた。**【結論】**DM性合併症や便秘症状のある患者で、食道体部圧と下部食道括約筋圧の低下を特徴とする食道蠕動障害をより多く認めた。

O-6

母乳由来プロバイオティクスによるマウスAOM/DSS大腸癌改善効果の検討

○倉原 琳[1, 2)]、平石 敬三[2)]、井上 隆司[2)]、張 和平[3)]、平野 勝也[1)]

1) 香川大学医学部 自律機能生理学
2) 福岡大学医学部 生理学
3) Key Laboratory of Dairy Biotechnology and Engineering, Ministry of Education, Inner Mongolia Agricultural University

【背景】炎症性腸疾患(IBD)のひとつである潰瘍性大腸炎(UC)では、寛解と再燃の繰り返しにより大腸癌リスクが増えることが知られているが、腸内環境の関与なども含めその発癌機構は明らかではない。母乳で育てられた時期が長い人ほどIBDや大腸癌のリスクが低いことが知られていることから、本研究では母乳由来プロバイオティクス投与が炎症に関連した大腸癌に対し改善効果を示すか否かについて検討を行った。**【方法】**6週令のC57BL/6NCrSlc マウスにアゾキシメタン(AOM：12 mg/kg BW i.p.)を前処置後、デキストラン硫酸の投与(7日間2%DSS 自由飲水+7日間通常飲水)×2セットを行い、大腸がんを発症させた。大腸癌に対する治療効果を持つ可能性のある母乳由来プロバイオティクス Bifidobacterium lactis M8もしくはLactobacillus rhamnosus M9(菌量は2x109個／1日／匹)をモデルマウスに(7日間経口投与+7日間投与なし)×2セット投与した。体重変化や糞便スコアを観察し、便の腸内細菌叢のメタゲノム解析を行った。AOM投与後20週に大腸組織を採取して、ポリープの個数、腸の短縮、病理組織学解析、がん関連シグナル解析を行った。**【結果・考察】**Vehicle群と比較して、AOM+DSS群では有意な体重減少、腸短縮、糞便スコア・病理スコア・腫瘍数の増加が観察された。AOM+DSS+M8投与群のデータはAOM+DSS群とほとんど変わらないのに対し、AOM+DSS+M9投与群ではこれらの炎症性発癌を示す数値が有意に改善し、interleukin-6 /p-STAT3 やAkt/NF-κB シグナルが抑制された。このことから、母乳由来Lactobacillus rhamnosus M9投与は腸内環境の改善により、炎症により惹起される腫瘍形成に対し抑制的に働くことが示唆された。

O-7

大腸炎に伴ったハムスター結腸平滑筋における神経筋伝達機構の変化

○椎名 貴彦[1)]、堀井 和広[1)]、志水 泰武[1, 2)]

1) 岐阜大院・連合獣医・獣医生理
2) 岐阜大・生命の鎖統合研究センター (G-CHAIN)

【背景と目的】腸神経系（enteric nervous system；ENS）は消化管運動の制御機構において重要な役割を果たしていることが知られている。炎症が発生する過程で、ENSによる消化管運動の制御機能は破綻することがある。炎症に伴う神経筋伝達の変化は、炎症からの回復後も持続することがある。しかしながら、炎症がどの神経に影響するのかは詳しくはわかっていない。そこで本研究では、大腸炎によってどのような神経が変化するかを明らかにするとともに、炎症からの回復後もその変化が持続するかどうかを検討した。**【材料と方法】**大腸炎は、シリアンハムスターの結腸に2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）を注腸することで惹起した。ハムスターから遠位結腸を摘出し、張力トランスデューサーを用いて縦走方向で平滑筋運動を記録した。結腸標本に経壁電気刺激を加えることによって生じる反応を解析した。**【結果】**経壁電気刺激によって、ハムスター遠位結腸は弛緩反応と収縮反応が引き起こされた。弛緩反応は、一酸化窒素合成酵素阻害薬によって消失した。また、収縮反応はムスカリン受容体阻害薬およびタキキニン受容体阻害薬を処置することで消失した。これらの反応は、炎症を起こした大腸では減弱していた。炎症から治癒した後の結腸標本では、一酸化窒素による弛緩反応と、アセチルコリンおよびタキキニンによる収縮反応がともに回復していた。それに加えて、非タキキニン非コリン作動性の興奮性神経性因子が表出していた。**【考察】**これらの結果から、大腸炎はENSに重篤な障害を引き起こすことが示唆された。また、炎症から回復すると、障害を受けた神経因子が復活するとともに、新たな興奮性神経筋伝達因子が表出することが明らかとなった。新たな因子の表出は、炎症後の収縮反応を代償する生体反応と予想される。

O-8

精嚢の自発収縮における上皮下同期性間質細胞（subepithelial synchronous interstitial cell: SSIC）の役割

○武谷 三恵[1)]、橋谷 光[2)]、中村 桂一郎[3)]、東 龍平[4)]、林 篤正[5)]、鷹野 誠[1)]

1) 久留米大学医学部 生理学 統合自律機能部門
2) 名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学分野
3) 久留米大学医学部 解剖学 顕微解剖・生体形成部門
4) 久留米大学医学部 先端イメージング研究センター
5) 久留米大学医学部 泌尿器科学

【背景】精嚢は非射精時にも神経活動非依存性に収縮し、貯蔵する精漿を混和している。この自発収縮は粘膜除去により消失し、収縮の基盤となる精嚢平滑筋の周期的な自発電気およびカルシウム活動の発生にも粘膜が不可欠である。今回、粘膜に分布し精嚢の自発収縮をドライブする細胞群を同定した。**【方法】**成熟モルモットから精嚢を摘出し、①FIB/SEM tomographyによる三次元構造解析、細胞マーカー（標的: 上皮細胞－サイトケラチン、間質細胞－ビメンチン、平滑筋－α平滑筋アクチン）を用いた蛍光免疫染色により、粘膜に分布する細胞種を調べた。②細胞内電位記録、蛍光Ca^{2+}イメージング（Ca^{2+}指示薬: Cal520またはCalbryte520）を用いて粘膜に分布する細胞から自発活動を記録した。**【結果】**上皮と上皮下を隔てる基底膜に着目すると、精嚢壁は上皮細胞層、上皮下間質細胞層、平滑筋層から構成されていた。筋層を除去した粘膜標本には、①自発一過性脱分極と自発Ca^{2+}濃度上昇を不規則に発生する上皮基底細胞群と、②約3回/分の頻度で周期的にスローウエーブ（SW）と同期性の自発Ca^{2+}濃度上昇を発生する上皮下同期性間質細胞（subepithelial synchronous interstitial cell: SSIC）群が存在した。SSIC群の自発Ca^{2+}上昇は、ニフェジピン（3 μM）により抑制されたが同期性は維持され、CPA（10 μM）により消失した。粘膜付き筋標本でSWを発生していた1個のSSICに注入されたニューロビオチンは、周囲のSSICおよび平滑筋細胞に拡散した。上皮切除によりSSICを露出させた筋標本では、SSIC群の同期性自発Ca^{2+}上昇は、平滑筋のCa^{2+}上昇と収縮に先行していた。**【結論】**精嚢粘膜から検出された二種類の自発活動発生細胞のうち、SSIC群の同期性カルシウム活動が平滑筋興奮に先行した。さらにSSICと平滑筋細胞間にdye-couplingが見られたことから、SSICで発生したSWがギャップ結合を介して伝播し、精嚢平滑筋の興奮を誘発することが示唆された。

O-9

ヌクレオチド二リン酸による膀胱排尿筋の収縮メカニズムを探る

○川越 健太郎[1)]、牧 知子[2)]、森田 浩光[3)]、加藤 健一[4)]、梶岡 俊一[1)]

1) 九州大学大学院医学研究院 臨床薬理学講座
2) 総合せき損センター 泌尿器科
3) 福岡歯科大学 総合歯科学講座
4) 福岡医療専門学校

【緒言】我々は、ブタ膀胱平滑筋のαトキシン脱膜化標本を使用し、cooling induced contraction（CIC）のメカニズムを探っている際に、ブタ膀胱平滑筋が細胞内のヌクレオチド二リン酸投与（GDP）によって濃度依存性に収縮することを発見した。通常は、ATPやGTPなど三リン酸のリボヌクレオチドは細胞のエネルギー源やGTP結合蛋白質を活性化し平滑筋においても収縮に寄与するとされている。現在までに、二リン酸の形態のリボヌクレオチドにおいては細胞の活性化や平滑筋の収縮作用は報告されていない。**【目的】**細胞内GDPの役割、そしてGDPによる膀胱排尿筋収縮作用のメカニズムを探る。他のリボヌクレオチドとの作用を比較する。**【対象と方法】**ブタ膀胱平滑筋を使用し、当尺性収縮張力測定法（intact標本（3 mm × 7 mm）、αトキシン・βエスチン脱膜化標本（200 μm × 3 mm））を行った。Intact標本を使用した実験は37℃で、脱膜化標本を使用した実験に関しては室温で行った。**【結果】**膀胱平滑筋Intact標本においてはGDP（< 10 mM）を投与しても変化は見られなかった。膀胱平滑筋脱膜化標本（αトキシン）においては1 μMカルシウム存在下でGDPを投与すると収縮が増強された。GDPβS（GDP非水解アナログ）を投与しても収縮は見られなかった。GDP以外の二リン酸（UDP、IDP、ADP）を使用して反応を比較したところ、GDPは収縮力を有意に増強させた（$p < 0.05$ vs. GDP）。同じ条件でGTP、GMPを投与するも、変化は見られなかった。膜透過性を増強するβエスチン（分子量500以上の蛋白質が通過可能）で脱膜化した膀胱平滑筋標本においてはGDPによる収縮はほとんど認められなかった。**【結語】**Intact標本、脱膜化標本を使用した実験結果から細胞内でのGDPの増加が膀胱平滑筋の収縮を増強すること、さらにその収縮にカルシウムが必須であることを明らかにした。今回の実験で明らかにしたGDPによる膀胱排尿筋の収縮メカニズムは今後の下部尿路疾患の基盤研究の礎となりえる。

O-10

尿路および男性生殖器におけるPDGFRα陽性細胞の多様性

○橋谷 光[1)]、三井 烈[1)]、ラング リチャード[2)]

1) 名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学
2) モナッシュ大学 生理学

【背景】PDGFRα（血小板由来増殖因子受容体α）陽性細胞は、消化管においてはSK3（小コンダクタンスCa^{2+}活性化K+）チャネルを発現している。PDGFRα（+）細胞は、細胞内カルシウム濃度上昇に伴うSK3チャネル開口により過分極を生じ、この過分極を周囲の平滑筋に伝えることによりその興奮性／収縮性を抑制すると考えられてる。近年、PDGFRα（+）SK3（+）細胞の存在が膀胱においても報告され、消化管のPDGFRα（+）SK3（+）細胞と同じくP2Y1受容体刺激により過分極を生じることが単離細胞レベルで確認されているが、推定されるように排尿筋平滑筋に対して抑制作用を有することは立証されていない。またPDGFRα（+）細胞が当初、線維芽細胞様細胞として認識されていたことを考慮すると、そもそも単一の細胞であるのかという疑問がある。本研究では、平滑筋が自発活動を有する尿路および男性生殖器におけるPDGFRα（+）細胞について、機能的および組織学的検討を行なった。**【方法】**PDGFRα-eGFPマウスを用いて、膀胱排尿筋、粘膜組織、腎盂（腎杯）および精嚢粘膜におけるPDGFRα（+）細胞の細胞内Ca^{2+}動態およびSK3チャネル発現について、それぞれCal590Ca^{2+}イメージングとSK3抗体による蛍光免疫染色法により調べた。**【結果】**排尿筋層、粘膜間質のPDGFRα（+）細胞はいずれも自発Ca^{2+}濃度上昇を発生し、P2Y1受容体刺激に応答したが、排尿筋層のPDGFRα（+）細胞のみがSK3チャネルを発現していた。腎盂近位部のいわゆるペースメーカー領域では、PDGFRαを弱く発現する細胞が多数配列しており、過去に報告された細胞の分布および自発Ca^{2+}濃度上昇のパターンから、ペースメーカー細胞である非定型平滑筋細胞であると考えられた。しかし腎盂のPDGFRα（+）細胞もSK3チャネルを発現しておらず、P2Y1刺激にも応答しなかった。精嚢では、P2Y1刺激によりCa^{2+}応答を示す2種類の形態の異なる細胞が存在し、一方がPDGFRα（+）細胞であったがSK3チャネルは発現していなかった。**【結語】**尿路および男性生殖器にもPDGFRα（+）細胞が分布していたが、SK3チャネルの発現、P2Y1刺激への応答性に部位差が認められ、PDGFRα（+）細胞は単一ではなく多様な細胞、おそらく線維芽細胞のサブタイプであると考えられた。

O-11

喘息時の過敏性気管支平滑筋におけるPACAP誘発弛緩反応の減弱

○神野 奈緒子[1)]、上田 千裕[1)]、須藤 航[1)]、平林 敬浩[2)]、竹ノ谷 文子[1)]、塩田 清二[2)]、髙﨑 一朗[3)]、酒井 寛泰[4)]、千葉 義彦[1)]

1) 星薬大・生理分子科学
2) 星薬大・ペプチド研
3) 富山大・院・工・生体情報薬理
4) 星薬大・生体分子薬理学

【目的】喘息患者共通に認められる気道過敏性（AHR）の一因として、過剰な気管支平滑筋（BSM）収縮が挙げられる。著者らはこれまでに、AHR時の気管支平滑筋において収縮性アゴニストに対する収縮反応性の大幅な増大を証明している。さらに、BSM組織のDNAマイクロアレイ解析の結果、喘息時に種々のpathwayの変化を報告している。本研究では、これらpathwayのうちneuroactive ligand−receptor interactionに焦点を当て、検討を行った。**【方法】**雄性BALB/cマウス（7週齢）を用い、ovalbumin抗原にて感作、追加感作および抗原反復吸入チャレンジを行うことにより気管支喘息モデルマウスを作製し、実験に供した。**【結果および考察】**正常群と比較して、喘息群のAChに対する収縮反応性は有意に亢進していた。これらBSMsを用いてDNAマイクロアレイ解析を行ったところ、喘息群で2倍以上発現変動した遺伝子1267種（増加845、減少422）を見出した。Pathway解析の結果、neuroactive ligand−receptor interaction（mmu04080）の有意な変化が認められた。このpathwayに含まれる遺伝子のうち、喘息群ではpituitary adenylate cyclase−activating polypeptide（PACAP）受容体であるAdcyap1r1の発現減少が認められ、リアルタイムRT−qPCR法でも有意な発現減少が確認できた。正常マウス摘出BSM組織を用いたtension studyを行ったところ、あらかじめ10−5 M AChにて収縮を惹起させたBSMに対して、PACAPは濃度依存的な弛緩反応を示し、その弛緩反応はPAC1−R antagonist PA−8により抑制された。さらに、喘息群のBSMsにおけるPACAP誘発弛緩反応性は、正常群と比較して有意に減弱していた。したがって、喘息時のBSMにおいてPACAPに対する弛緩反応性が減弱しており、気道過敏性発現に関与している可能性が示唆された。

O-12

血管平滑筋収縮のCa^{2+}-sensitizationおよびCa^{2+}依存性収縮におけるカルパインの関与

○岸 博子、路 倩、森田 知佳、張 影、呂 博超、張 敏、李 楠、小林 誠

山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座

Rhoキナーゼ（ROK）を介した血管平滑筋収縮のCa^{2+}−sensitizationは、血管攣縮などの血管平滑筋の異常収縮において、重要な役割を果たす。これまでに我々は血管平滑筋収縮のCa^{2+}−sensitizationの新規シグナル経路として、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（Fyn）/ROK系を同定した。更に、リン酸化チロシン抗体4G10による免疫沈降と高感度タンデム型質量分析計による機能プロテオミクスの手法を用いてFynの下流分子の探索を行い、チロシンリン酸化分子としてビメンチンを同定した。この結果を検証するためにウエスタンブロット解析を行ったところ、興味深い事にヒト血管平滑筋細胞およびブタ血管平滑筋組織において、SPC刺激によりビメンチンはN末端が切断される限定分解を受ける事が示唆された。ビメンチンを標的とする蛋白分解酵素としてカルパインが報告されている事から、我々は①SPC/Fyn/ROK系による血管平滑筋収縮のCa^{2+}−sensitization、②U46619収縮（Ca^{2+}−sensitizationとCa^{2+}依存性収縮の双方を引き起こす）、③高カリウム脱分極によるCa^{2+}依存性収縮、の3種の収縮におけるカルパインの関与について検討した。ヒト血管平滑筋細胞においてSPC刺激によりカルパイン活性は上昇し、このSPCによるカルパイン活性の上昇は、カルパイン阻害薬PD150606によって抑制された。ブタ冠状動脈平滑筋においてPD150606 はSPCによる血管平滑筋収縮のCa^{2+}−sensitizationおよびU46619収縮を抑制したが、高カリウム脱分極によるCa2+依存性収縮は抑制しなかった。更に、マウス脳底動脈においてもPD150606はSPCによる血管平滑筋収縮のCa^{2+}−sensitizationを抑制した。以上の結果から、SPC/Fyn/ROK系による血管平滑筋収縮のCa^{2+}−sensitizationおよびU46619収縮にカルパインは関与するが、高カリウム脱分極によるCa^{2+}依存性収縮には関与しない事が示唆された。

O-13

ウサギ自家動脈グラフトの内皮依存性弛緩反応におけるTRPV4活性化薬と阻害薬の効果

○大塚 亮[1)]、田畑 光紀[2)]、古森 公浩[3)]、伊藤 猛雄[4)]

1) ユマニテク医療福祉大学校 理学療法学科
2) 安城更生病院 外科
3) 名古屋大学大学院医学系研究科 血管外科
4) 日本福祉大学健康科学部 リハビリテーション学科

【目的】自家動脈グラフトの内皮依存性弛緩反応におけるTRPV4の役割は不明である。我々はウサギ自家動脈グラフトを用いて、この点について薬理学的に検討した。**【方法】**全身麻酔下で雄性日本白色種ウサギの頸部を切開後、右総頸動脈を摘出した。摘出した血管の内腔をヘパリン化生理食塩水にて洗浄後、すみやかに元の部位に戻し、端々吻合を行い、自家動脈グラフトを作製した。術後4週間後に、動脈グラフトおよび対側の総頸動脈（コントロール血管）を摘出し、輪状血管標本を作製した。グアネチジン（5 μM）＋ジクロフェナック（3 μM）を含む95% O2+5% CO2で通気したクレブス液中で等尺性張力を測定した。非選択的α1受容体作動薬であるフェニレフリン（PE）による収縮に対するACh（10−7−3 × 10−5 M）とTRPV4作動薬GSK1016790A（3 × 10−9−10−7 M）の弛緩反応を検討した。また、それらに反応に対するTRPV4阻害薬HC−06047の効果を検討した。**【結果】**AChとGSK1016790Aは、動脈グラフトおよびコントロール血管の両方で濃度依存性の弛緩反応を発生した。AChによる弛緩反応は、動脈グラフト＞コントロール血管であった。一方，GSK1016790Aによる弛緩反応は、動脈グラフト＜コントロール動脈であった。HC−06047は、動脈グラフトおよびコントロール動脈でのAChによる血管弛緩反応に影響を与えなかった。一方、HC−06047は、GSK1016790Aによる血管弛緩反応を抑制した。**【考察】**自家動脈グラフトにおいて、AChは強力な血管弛緩反応を発生した。また、TRPV4活性化薬であるGSK1016790Aも両血管で弛緩反応を発生した。HC−06047はGSK1016790Aによる弛緩反応を抑制したが、AChによる弛緩反応に影響しなかった。これらの結果より、TRPV4はAChによる内皮細胞の膜過分極反応に関与していない可能性が示唆された。

O-14

イチョウ葉エキスによる糖尿病性血管機能障害への影響

○田野 育実[1)]、田口 久美子[1)]、沼生 千秋[1)]、
我妻 未菜美[1)]、市川 佳枝[1)]、實成 直也[1)]、
谷本 日菜子[1)]、 中田 麻美[2)]、松本 貴之[1)]、
小林 恒雄[1)]

1) 星薬科大学医薬品化学研究所 機能形態学研究室
2) 常磐植物化学研究所

【目的】糖尿病による血管合併症は、血管内皮細胞における機能低下から生じる血管平滑筋層の弛緩減弱により生じることが知られている。以前より、イチョウ葉エキスは血管内皮機能を改善し、弛緩反応を引き起こすことが報告されているが、糖尿病性血管機能障害への効果を示す報告はない。さらに、イチョウ葉エキス特有の含有成分として知られるテルペノイド（Ginkgolide A; GA、Ginkgolide B; GB、Bilobalide; Bil）やフラボノイド（Isorhamnetin; Iso）のうちどの成分が血管弛緩機構への関与を示すかについては未だ検討が行われていない。そこで今回、イチョウ葉エキスの糖尿病性血管障害への影響、その寄与する主要成分およびその機序について検討した。**【方法】**2型糖尿病モデルマウス（糖尿病群）および対照群から胸部大動脈を摘出後、イチョウ葉エキス、GA、GB、Bil、Isoを処置し、血管機能測定を行った。**【結果】**胸部大動脈において、糖尿病群、対照群ともにイチョウ葉エキスによる血管弛緩反応が認められた。特に、糖尿病群でより低濃度から弛緩反応を引き起こすことが示された。さらに、両群ともに含有成分中GA、Bil、Iso累積では高濃度で血管弛緩反応が見られたが、GB累積ではより低濃度から濃度依存的な血管弛緩反応が認められた。こちらにおいても、糖尿病群においてより血管弛緩反応を増大させることが示された。以上のことより、GBによる血管弛緩反応が大きかったことから、続いてその弛緩機序探索を行った。Nitric oxide合成酵素阻害薬、Akt阻害薬またPhosphoinositide 3 kinase（PI3K）阻害薬処置下においてそれぞれGB誘発血管弛緩反応は糖尿病群で抑制が認められたが、AMP−activated protein kinase阻害薬処置下では、GB誘発弛緩反応に変化が認められなかった。**【考察】**糖尿病時、イチョウ葉エキスにより血管弛緩作用が増大することが示唆された。その有効成分は、イチョウ葉エキス特有であるテルペノイド類、中でも主にGBと推察された。さらにGBによる血管弛緩機序として、PI3K/Akt/eNOS経路介在NO産生が関与していることが示唆された。以上のことより、糖尿病時、GB処置により血管内皮障害の改善がみられたことから、GBが血管内皮機能の低下を好転させる新なシード化合物となる可能性を示唆することができた。

O-15

腸間膜血管内圧上昇に呼応した血管緊張におけるGDP/GTP交換因子p63RhoGEFの活性化

○坂井 久美子、百渓 江

山陽小野田市立山口東京理科大学

著者らはこれまでの研究を通して、血管平滑筋の収縮制御メカニズム、Ca^{2+}感受性の亢進(Ca^{2+}–sensitization)作用機序において空白であったGPCRの刺激のRhoAへの伝達段階におけるGDP/GTP交換因子(GEF)p63RhoGEFの関与を報告してきた。これまでの成果によれば、p63RhoGEFは血管平滑筋に特異的に発現し、Gqと共役するGPCR下流においてCa2+感受性の亢進の制御に関わっていると考えられる。

一方、その後、p63RhoGEF以外にも血管平滑筋収縮制御に関わると考えられるGEFが報告され、Ca^{2+}感受性の亢進においてGPCRの刺激のRhoAへの伝達段階に複数のGEFが同時並行的に関与している可能性が浮上してきた。Ca^{2+}感受性の亢進において、RhoAより下流の作用機序は一本化されているにもかかわらず、その上流において複数の作用機序が関わっている理由は不明であるが、仮に各GEFが、各々特定の環境下において特定的に血管平滑筋収縮に関与しているとすれば、その限定された環境下にのみ作用する副作用の少ない機能阻害治療薬の分子標的候補となると考えられる。

それを踏まえた上で、本研究は、血圧制御に深く寄与している微小血管の代表例である腸間膜血管の内圧上昇に起因する血管緊張に呼応し、p63RhoGEFが活性化されていることを報告する。この結果により、p63RhoGEFが血圧制御(上昇)に関与していると考えられ、p63RhoGEFがその機能阻害による高血圧治療薬の分子標的候補として適切であることが示唆される。

P-1

透析膜下微小電極アレイ計測法による小腸筋層の電位活動パターン解析

○岩田 尚子、森下 博隆、高井 千穂、望月 直人、中山 晋介

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻 細胞科学

消化管は体内にある極めて長い臓器であり、各部位では様々な協調運動が見られる。この運動の基盤には微小領域の電気的興奮連携が必須であり、内在神経以外の種々の興奮性細胞群も共同で働き実際の協調運動が構築される。そこで本研究では、私たちが開発した透析膜微小電極（Microelectrode array: MEA）アレイ法を用いてマウス小腸筋層の電気活動を計測し、そのペースメーカ電位の伝搬について解析した。また、消化管活動を促進する作用をもつ、神経伝達物質であるセロトニン（5-HT）を添加することにより、ペースメーカ電位の時間空間的活動がどのように変化するかも調べた。標本としてマウス小腸の筋層を剥離し、透析膜下にスライスアンカーにより固定した。本方法では、記録用の微小電極と参照電極間のアクセス抵抗、及び微小電極間の隔絶抵抗が十分に安定する。

本発表では、透析膜微小電極アレイ法（記録領域：約1mm^2）によるマウス小腸筋層の解析として、以下の事項を報告する。1）DHP Ca拮抗薬存在下での小腸MEAデータを電位マッピングビデオで観察したところ、微小領域のペースメーカ電位連携活動は3つのパターン（Bumpy, Expanding, Migrating）に大別し分類された。2）その一つmigratingパターンでは、ペースメーカ電流ソース領域は、電流シンクに先導され、容積伝導体として移動することが観察された。3）ペースメーカ電位伝搬のパターンがmigratingパターンの場合、電位マッピング画像を二値化することで、ペースメーカ電位発生エリアの面積や移動速度、移動方向や移動距離などを算出することができた。4）同じmigratingパターンでも、その伝搬の仕方は様々で、その方向、速度など多様であった。5）さらに、同じ標本でも時間経過とともに、方向や速度だけでなく、Bumpy、Expanding、Migratingのパターンの間に遷移が起こった。6）セロトニン（5-HT）を加えたところ、5-HT投与前と比較して、ペースメーカ電位伝搬のパターンが改善した。Migratingパターンの比率が増加した。

P-2

消化管腹膜下に分布する線維芽細胞

○飯野 哲、堀口 和秀、堀口 里美

福井大学医学部 形態機能医科学講座 解剖学分野

消化管を取り巻く組織である腹膜は筋層と腹膜腔を境し、筋層運動を滑らかに行うことが出来る様働いている。腹膜は中皮細胞が1層を形成し、その直下には腹膜下組織が存在する。腹膜下組織には線維芽細胞やマクロファージ、カハール介在細胞、血管やリンパ管、神経線維などが存在する。マウスの腹膜下組織は非常に薄い組織であり、脈管はなくカハール介在細胞や神経線維も乏しい。今回私たちは腹膜下組織を形態学的に詳細に調べ、腸間膜と比較を行った。

腹膜下組織には多数の線維芽細胞が分布しており、免疫学的にplatelet derived growth factor receptorα（PDGFRα）、small-conductance Ca2＋- activated K＋channel3（SK3）、CD34を発現した。この表現型は筋層内に分布する線維芽細胞（Fibroblast-like cell）とはCD34発現の有無により区別され、粘膜下組織に分布する線維芽細胞とはSK3発現の有無により区別された。腹膜下線維芽細胞は中皮細胞と縦走平滑筋細胞との間に1層として位置し、細胞体から周囲に枝分かれを示す長い突起を伸ばし、線維芽細胞同士は全体として網目状のネットワークを構成していた。線維芽細胞と腹膜中皮細胞の比はが約1：4であり、線維芽細胞1つ1つが長い突起を伸ばし広い領域に広がっていた。マクロファージ（Iba1陽性）やリンパ球が線維芽細胞間に分布することも観察された。小腸は以上の特徴を示し、一方、胃や大腸では線維芽細胞が消化管長軸に沿う形で広がる傾向を示した。腸間膜を観察すると血管や脂肪組織のない領域では中皮細胞が腸間膜の両側面に1層となって位置し、その間に線維芽細胞（PDGFRαとCD34が陽性、SK3陰性）が1層のネットワーク状に広がるとともにマクロファージ（Iba1陽性）やリンパ球が線維芽細胞間に位置していた。

以上、腹膜下組織には線維芽細胞のネットワークが基本的構造を形成しており、位置する線維芽細胞は発現分子に同細胞のみが示す特徴を示した。

P-3

腸管平滑筋のアゴニスト誘発性収縮におけるミオシンホスファターゼ抑制経路の関与

○鈴木 智貴、田島 剛、梶 典幸、金田 剛治、堀 正敏
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】平滑筋の収縮はミオシン軽鎖（MLC）のリン酸化により制御され、これはミオシン軽鎖のリン酸化酵素（MLCK）および脱リン酸化酵素（MLCP）の活性バランスにより決定される。MLCKはCa^{2+}/calmodulinで活性化され、MLCPはGq/PKC/CPI−17経路と$G_{12/13}$/RhoA/Rho−kinase経路により抑制される。後者はCa^{2+}非依存性にMLCをリン酸化するためCa^{2+} sensitization機構と呼ばれている。腸管平滑筋収縮においてもこれら二つのCa^{2+} sensitization機構の関与が示唆されているが、アゴニストの種類による相違など未だに不明な点も多い。**【目的】**野生型マウス（WT）ならびにCPI−17 KOマウス（KO）を用いて、回腸平滑筋のアゴニスト刺激による収縮におけるGq/PKC/CPI−17経路を介したCa^{2+} sensitization機構の関与について明らかにすることを目的とした。**【材料・方法】**WTならびにKOより回腸を摘出し、縦走筋標本を作製した。マグヌス管の装置を用いて等尺性張力を測定した。また黄色ブドウ球菌のα毒素によるスキンドファイバー標本を作製し等尺性張力を測定した。**【結果】**WTならびにKOの摘出回腸縦走筋標本において、高濃度カリウム溶液誘発性収縮はマウス間で有意義な差はなかった。一方でカルバコール（CCh）およびトロンボキサンA2誘導体（U46619）誘発性収縮はWTと比較してKOではそれぞれ有意義に減少した。スキンドファイバーを用いた実験において、WTとKO間でpCa溶液による濃度作用曲線に有意義な差は認められなかった。WTにおいてCCh＋GTPはpCa6.25の収縮を280%増強した。一方、KOにおいてpCa6.25収縮の増加率は減少し196%であった。**【結論】**マウス回腸平滑筋のCChおよびU46619誘発性収縮においてGq/PKC/CPI−17経路は重要な役割を担っていることがKOマウスを用いた解析結果より示唆された。アゴニストの種類による同経路の関与の程度の差についても更に解析中である。

P-4

ブタ下部食道括約筋において神経型ニコチン性アセチルコリン受容体刺激が引き起こす弛緩作用にカハール介在細胞が関与する

○大塚 宜寛、伊原 栄吉、白 暁鵬、小川 佳宏
九州大学 病態制御内科学

【背景と目的】食道アカラシアは嚥下時の下部食道括約筋（LES）弛緩不全により嚥下困難を来す疾患であるがその機序は不明である。LES収縮性は迷走神経及びカハールの介在細胞（ICC）によって調節されているが、中でも壁内神経叢のニコチン性アセチルコリン受容体（nAChR）も重要な役割を果たしている。本研究の目的は、食道アカラシアの病態解明への発展を目指し、LESにおいてnAChR刺激が引き起こす弛緩反応の機序をICCとの関連性も含め解明することである。**【方法】**壁内神経叢、ICCを含むブタLES輪走平滑筋条片を作成、nAChRアゴニストによる弛緩反応の機序を、等尺性張力を測定して検討した。**【結果】**ブタLES輪走平滑筋は、筋原性筋緊張調節機序によって安静時張力を維持する。この安静時収縮の最中に、nAChRアゴニストであるDMPP（3−30μM）を投与すると一過性弛緩反応が引き起こされた。この弛緩反応は、選択的nAChR阻害剤であるmecamylamine（10μM）、Tetrodotoxin（1μM）の前処置にて完全に抑制された。また、この弛緩反応は、L−NAME（100μM）の前処置には影響を受けなかったが、外液を5.9mM K+から40mM K+にすると抑制された。さらにICC機能を抑制するgap junction阻害剤であるcarbenoxolone（10μM）及びAnoctamin−1阻害剤であるCaCCinh−A01（100μM）の前処置にてこの弛緩反応は消失した。一方、LESにおいて118mM K+脱分極刺激による収縮刺激はNO産生を引き起こすが、CaCCinh−A01（100μM）の前処置はこのNO産生に何ら影響を与えなかった。**【考察と結語】**ブタLESにおいて、nAChR刺激による弛緩反応には、主に過分極因子が関与する。この過分極因子の作用においてICC不可欠である。嚥下時LES弛緩反応にnAChRが重要な役割を果たすことから、ICCの機能不全が食道アカラシアの病態の1つである可能性がある。

P-5

モルモット膀胱平滑筋及び胃底平滑筋の収縮反応に対するドコサヘキサエン酸（DHA）の影響の評価

○欧 光瀚、徐 可悦、梅村 美穂、金子 千尋、
小林 加奈美、吉岡 健人、八巻 史子、小原 圭将、
田中 芳夫

東邦大学 薬学部 薬理学教室

ドコサヘキサエン酸（DHA）は魚油に豊富に含有されるn−3系多価不飽和脂肪酸で、これまでの数多くの研究でその多彩な薬理作用が明らかにされている。当教室では、DHAによる循環保護効果の機序の一端を明らかにする目的で、摘出血管平滑筋標本の収縮反応に対するDHAの抑制作用を検討してきた。その結果、DHAによる抑制効果が、アドレナリンα−受容体を介した収縮反応や脱分極性収縮反応よりもプロスタノイドTP及びFP受容体を介した収縮反応に対してより強力に発揮されることを見出した。本研究では、プロスタグランジン（PG）類と病態（過活動膀胱）との関連性が注目されている膀胱の排尿平滑筋標本を用いて、各種プロスタノイドの基礎張力上昇作用及び自発収縮増加作用、経壁電気刺激（EFS）誘発性収縮反応の増強作用に対するDHAの抑制効果を検討し、DHAの摂取や投与が過活動膀胱の治療や予防の新しい手段となる可能性を検証することにした。また、プロスタノイドに対して高い感受性を示す胃底平滑筋を用いて、各種プロスタノイドによる収縮反応に対する抑制効果についても検討した。その結果、モルモット摘出排尿筋標本では、DHA（3×10^{-5} M）は、$PGF_{2\alpha}$（10^{-6} M）やPGE2（10^{-8} M）と比較して、U46619（3×10^{-8} M）による基礎張力の上昇及び自発活動の増加をより強力に抑制するとともに、EFS誘発性収縮反応のU46619（3×10^{-8} M）による増強効果を強力に抑制した。一方、モルモット胃底平滑筋では、DHA（3×10^{-5} M）は、U46619（3×10^{-6} M）や$PGF_{2\alpha}$（10^{-6} M）による収縮反応を抑制したほか、PGA_2・PGD_2（各3×10^{-6} M）、PGE_2（10^{-7} M）、PGI2（10^{-6} M）による収縮反応も抑制した。したがって、プロスタノイド受容体を介した収縮反応に対するDHAの抑制効果は、平滑筋標本で幅広く認められるとともに、膀胱ではプロスタノイドが関与する過活動収縮を有効に抑制する可能性が示された。

P-6

マウス結腸筋組織におけるカルシウムオシレーション複合体と収縮

○高井 千穂[1)]、山田 尚那[1)]、岩田 尚子[1)]、金丸 和典[2,3)]、
田中 謙二[4)]、飯野 正光[2,3)]、中山 晋介[1)]

1) 名古屋大学・院医・生理
2) 東京大学・院医・薬理
3) 日本大・院医・薬理
4) 慶応大・院医・精神

結腸運動は食物摂取、概日リズム、免疫反応、腸内環境変化などを含む多くの要因に影響される。精神的なストレスも現代社会では問題となっており、過敏性腸症候群の悪化の要因とも言われている。結腸の自発運動メカニズムを明らかにすることは非常に重要であるといえる。

結腸では比較的大きな内容物が滑らかに通過するために管壁の協調的な運動が重要であり、また力学的な観点から結腸の筋肉は内容物の運搬時には強い推進力を造り出し、内容物収容時には張力を長時間保つ必要がある。平滑筋収縮は細胞内Caで制御されていると考えられているが、結腸平滑筋のCa動態はこれまでのところよく分かっていない。

この平滑筋収縮の根底にあるメカニズムを探求するため、私たちはCa感受性タンパク（YC−Nano50）を結腸筋組織に発現するトランスジェニックマウスを使用し研究を行った。イメージング計測にはFRET法を用い、CFPとYFPの蛍光比率変化の分析や結腸筋組織内のCaと力学応答との関係を評価することにより、SlowとRapid成分によって構成される細胞内Caオシレーション複合体の存在を明らかにした。

則ち、静止状態での緩やかなCa濃度上昇に引き続き、速いCaオシレーションが集積し持続的な細胞内Ca上昇を形成した。このCaオシレーション複合体は、TTXまたはCa拮抗薬により抑制された。

静止状態における細胞内Caの上昇に依存して、持続的Ca上昇時の筋収縮反応は減弱する傾向にあった。これらの収縮変化は、内容物の運搬と収容時の筋機能に関係すると思われる。力学応答の検討では、CFPとYFP蛍光変化から導かれる2つの関係式を解くことで、Ca変化だけでなく収縮成分Mcも相対変化を検出した。このMcと画像トラッキングとの比較は、双方がほぼ同じ傾向を示した。また、画像トラッキングにおいてもBasal［Ca］が低いと、持続的Ca上昇時の筋収縮が大きい傾向があった。高倍率の観察では、輪走筋と縦走筋両者がともに収縮していた。低倍率の観察では、Rapid Caオシレーションの立ち上がりは、組織内で主に長軸方向に距離とともに時間差を生じて発生した。

P-7

マウスの結直腸運動におけるM2ムスカリン受容体サブタイプの役割

○海野 年弘[1)]、稲葉 尚志[1)]、松山 勇人[2)]、棚橋 靖行[1)]

1) 岐阜大学 応用生物科学部 獣医薬理
2) 京都産業大学 生命科学部 薬理

消化管平滑筋にはM2とM3のムスカリン受容体サブタイプが発現している。これまでの研究では、神経伝達物資であるアセチルコリン（ACh）による収縮の発現には、M2よりもM3受容体を介した成分が優位であると報告されている。一方、発現量の多いことが知られているM2受容体の役割については十分に検証されていない。本研究では、この点を明らかにする一環として、M2受容体欠損型（KO）マウスの結直腸運動を記録し、野生型マウスの場合と比較した。**【実験方法】** M2KOおよび野生型マウスから骨盤神経付き結直腸片標本を摘出し、長軸方向の収縮張力、管腔内圧および管腔内容物の推送量の変化を同時に測定した。管腔内に接続したマリオット瓶に栄養液を充てんし、その高さを0、2、4、6cmと変化させることにより管腔内の圧刺激を行い、自発性に発生する結腸の推送運動を記録した。また、骨盤神経を電気刺激（パルス幅：0.1 msec、刺激頻度：1–100 Hz、刺激強度：50 V、刺激時間：5sec）することによっても推送運動を誘発した。**【結果および考察】** 野生型マウスの標本において管腔内に圧刺激を加えると、長軸方向の張力および管腔内圧が周期的かつ同調して増加し、内容物を輩出する推送運動が観察された。Atropine（1 μM）を適用すると、管腔内圧および推送量の増加は有意に抑制された。また、tetrodotoxin（500 nM）を処置すると、推送運動は消失した。骨盤神経を刺激すると、管腔内圧刺激により誘発した場合と同様の推送運動が発生した。M2KOマウスの標本においても管腔内に圧刺激を加えると周期的な推送運動が認められた。しかし、管腔内圧および推送量の変化は野生型マウスの場合と比較して有意に小さかった。一方、骨盤神経刺激により誘発した推送運動は、野生型と同程度であった。以上の結果から、マウス結直腸において管腔内の圧刺激および外来神経刺激により発生する推送運動ではM2受容体の関わり方が異なっており、同受容体は内容物が腸壁を刺激したときに発生する推送運動に重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

P-8

2,3-fluoro dinitrobenzeneはスキンド盲腸紐のミオシン軽鎖リン酸化非依存性収縮を惹起する

○三橋 里子[1)]、石田 行知[1)]、中原 直哉[2)]、渡辺 賢[1)]

1) 首都大学東京 人間健康科学研究科
2) 東京慈恵会医科大学 分子生理学講座

【背景と目的】 2,3−fluoro dinitrobenzeneはcreatine kinaseの選択的阻害薬として知られている。平滑筋におけるFDNBの効果については多くの報告があり、ローマン反応阻害によるATP供給抑制によりミオシン軽鎖リン酸化依存性収縮が抑制されることが示されている。一方で、FDNB処理により細胞内MgADP濃度が上昇することから、収縮を促進する可能性も示唆されてきた。そこで、ミオシンリン酸化が起こらない条件でFDNBが収縮タンパク系機能に対する対する影響を検討した。**【方法】** 盲腸紐標本をβエスシン及びCaイオノフォアA23187 を処理して、細胞膜・内部膜系に小孔を開けたスキンド標本を使用した。10 μMCa^{2+}でコントロール収縮、その後Ca^{2+}除去により弛緩させたのち、人工細胞内液中のATPをミオシン軽鎖リン酸化などリン酸化の基質としては働かないが、ミオシンATPaseの基質になるCTPに置換した条件で溶液中にFDNBを添加し、張力応答を経時的に測定し、コントロール収縮張力と比較を行った。**【結果と考察】** FDNBを人工細胞内液中に添加すると、ゆっくりとした張力の発生が観察された。Creatine phosphate（CrP）が溶液中に存在しなくても、この張力増加の現象は認められた。溶液中にヌクレオチドが含まれていないrigor条件では、FDNBは所謂rigor張力を抑制した。以上から、FDNBはヌクレオチドが含まれている条件でミオシン・アクチン相互作用を促進したと考えられる。しかし、MgADP濃度のFDNB処理による増加が張力増強の原因ならば、CrP非存在下でのFDNBの張力増加作用を上手く説明できない。現在、追加実験によりメカニズムを検討中である。COI: ありません。

P-9

ガストリン放出ペプチドによる回腸自発性収縮の調節

○梶 典幸[1)]、岸 和寿[2)]、堀 正敏[2)]

1) 麻布大学 獣医学部 薬理学研究室
2) 東京大学 農学生命科学研究科 獣医薬理学教室

【背景と目的】ガストリン放出ペプチド（GRP）は神経ペプチドの一種であり、ガストリンの放出を促すだけでなく、炎症や痒みの情報伝達など生体内において広い生理作用を持つ。これまでにGRPが消化管運動機能に関わることが示唆されているが、一定した見解が得られていない。カハール介在細胞（ICC）は消化管運動のペースメーカーや神経伝達の仲介を担う間質細胞であり、近年の網羅的遺伝子解析によりGRP受容体（GRPR）が発現していることが報告されている。そこで、本研究は小腸における自発性収縮に対するGRPの影響を明らかにすることを目的とした。**【方法】**マウスの回腸遠位部から筋層を剥離し、マグヌス法を用いて自発性収縮張力とその頻度を測定した。回腸筋層から微小細胞塊を作製し、カルシウムイメージングによりICCのカルシウム振動を測定し、ペースメーカー機能の指標として用いた。GRPRアゴニストとしてneuromedine C、アンタゴニストとして[D-Phe6]-bombesin（6-13）OMeを用いた。消化管におけるGRPおよびGRPRの分布は免疫染色法を用いて検討した。**【結果】**100 nM GPRPアゴニスト処置は一過性の収縮に続いて自発性収縮頻度の低下を引き起こした。一方、より低濃度のGRPRアゴニスト処置は自発性収縮頻度を増加させる傾向を示した。GRPRアンタゴニスト（10 μM）の処置は自発性収縮頻度をわずかに増加させた。同様にカルシウムイメージングにおいて、10 nM GRPRアゴニスト処置はICCにおけるカルシウム振動の頻度を低下させ、アンタゴニスト（1 μM）処置によりは僅かに増加した。免疫染色によりGRPの分布を確認したところ、筋層間の神経細胞において発現が認められた。一方、GRPRは平滑筋細胞に分布しており、ICCにおける発現は認められなかった。**【結論】**GRPは回腸における自発性収縮頻度を低下させることが明らかとなった。しかし、GRPRの発現は平滑筋にのみ認められ、GRPによるICCのペースメーカー頻度の変化は間接的な作用であると考えられた。

P-10

強皮症では下部食道括約筋受容性弛緩反応が障害されている

○池田 浩子、伊原 栄吉、濱田 匠平、牟田 和正、大塚 宜寛、向井 康二、荻野 治栄、知念 孝敏、小川 佳宏

九州大学 病態制御内科

【背景】全身性強皮症（SSc）は高率に食道運動機能障害を合併することで知られる。近年、高解像度食道内圧検査（HRM）の開発により、様々な食道運動異常症を呈することが注目されているが、その詳細な病態は解明されていない。我々は以前、下部食道括約筋（LES）の弛緩機能にはLES受容性弛緩反応（EGJ recessive relaxation : EGJRR）と嚥下誘発LES弛緩反応（swallow-induced EGJ relaxation: SIEGJR） の2つ重要であることを示した（Muta K, Gastroenteroloy 152;5:S320）。今回この2つの機序に着目しSScの食道運動機能に関し検討を行った。**【方法】**2013年5月から2019年4月に当院で施行した16人のSScと20人の正常人のHRMを比較検討した。検討項目は従来のHRM指標の他に以下の指標を用いた。嚥下開始前の30秒間のLES圧をbasal EGJ pressure（BEGJP）、10回の嚥下の嚥下直前5秒間のLES圧からBEGJPを引いた圧の平均をEGJRR, 10回の嚥下の嚥下直前5秒間のLES圧から各嚥下のIRPを引いた圧をSIEGJRとした。the percent EGJRR（%）とSIEGJR（%）はそれぞれ、（EGJRR / BEGJP）× 100 and（SIEGJR / BEGJP）× 100で算出した。**【結果】**BEGJP（SSc: 33.8 mmHg, normal: 20 mmHg, p=0.0051）、EGJRR（SSc: 8.94 mmHg, normal: 2.39 mmHg, p=0.0029）、the percent EGJRR（SSc 27.9%, normal: 13.7%, p=0.0021） で2群間に有意差を認めた。結論：SScにおいてSIEGJRは維持されている一方でEGJRRが障害されていた。これはSScにおける食道運動機能異常症の病因の解明に役立つかもしれない。

P-11

パキシリンは血管攣縮を制御する新規シグナル分子である

○張 影[1)]、呂 博超[1)]、森田 知佳[1)]、崔 丹[2)]、岸 博子[1)]、張 敏[1)]、路 倩[1)]、李 楠[1)]、池田 栄二[2)]、小林 誠[1)]

1) 山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座
2) 大学院医学系研究科 病理形態学講座

血管攣縮は、生理的な血管収縮とは異なりCa^{2+}非依存性の異常収縮によって引き起こされる。我々はその分子機構としてスフィンゴシルホスホリルコリン（SPC）/Fyn/Rhoキナーゼ（ROK）経路を同定した。しかし、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。我々はプルダウンアッセイと機能プロテオミクスにより、非活性型Fynと結合せずに活性型Fynのみに結合するFyn下流の新規分子としてパキシリンを同定した。更に、パキシリンとFynが本当に直接結合するか否かを検討するために、両タンパク質のリコンビナントタンパク質を用いた表面プラズモン共鳴解析を行ったところ、パキシリンは活性型Fynと特異的に直接結合し、非活性型Fynとは結合しないことが解った。そこで、パキシリンが血管攣縮を制御する真の分子であるかを検証するため、まず、血管平滑筋細胞を用いて機能欠失と機能獲得の分子生物学的アプローチにより検討し、パキシリンをノックダウンした血管平滑筋細胞ではSPCによる異常収縮は抑制されたが、パキシリンを再発現すると顕著に回復した。更に、Cre-loxPシステムを用いてタモキシフェン誘導性平滑筋特異的パキシリンノックアウトマウスを作成し、そのマウスの胸部大動脈を用いて等尺性収縮張力を検討したところ、胸部大動脈におけるSPCによる濃度依存性の異常収縮が著明に抑制された。更に、パキシリンノックアウトマウスではSPCによるミオシン軽鎖のリン酸化も抑制されることを見出した。以上の結果より、パキシリンはFyn下流の新規分子として、SPCによる異常収縮を制御することが解った。

P-12

モルモット腸間膜リンパ管の自発運動の機械刺激応答におけるTRPV4の役割

○高野 博充、橋谷 光

名古屋市立大学

リンパ管では管腔内圧上昇に応答して自発収縮の頻度が増加するが、この機械刺激応答メカニズムにおけるTRPV4の役割について検討した。

モルモット腸間膜集合リンパ管を、加温酸素化したクレブス溶液で灌流して実験槽に設置し、直径の変化を血管径追尾ビデオシステムによって経時的に測定した。また、一対のタングステンワイヤ管腔内に挿入して収縮運動を抑制した標本を用いてガラス微小電極法により膜電位を測定した。内皮細胞破壊標本は、管腔内に空気を注入して作製した。また、ワイヤミオグラフを用いて集合リンパ管標本の張力変化を測定した。

リンパ管は毎分4±3回の自発収縮を発生した。GSK1016790A（TRPV4アゴニスト、3 nM、GSK）により、70%の標本で自発運動の頻度が上昇し、残りの標本では頻度が不変もしくは減少した。HC067047（TRPV4アンタゴニスト、1 μM、HC）は、GSKによる収縮頻度上昇作用を抑制した。ニトロアルギニン(一酸化窒素合成酵素阻害、100 μM) ないし内皮細胞の破壊により、自発収縮頻度がそれぞれ毎分9±3回と10±1回に増加した。これらの条件では、すべての標本でGSKにより自発運動の頻度が10%上昇した。リンパ管の静止膜電位は−45±3 mVであり、15 mV程度のスパイク状の脱分極が毎分5回発生しており、GSKにより60%の標本で自発活動電位の発生頻度が上昇し、残りでは過分極を生じて頻度が減少した。ニトロアルギニン投与または内皮細胞の破壊により自発活動電位の頻度が上昇し、GSKの追加投与によりすべての標本で自発活動の頻度が増加した。ワイヤミオグラフでも基線張力において毎分約4回の自発運動が見られ、ニトロアルギニン投与により毎分約7回に上昇した。ニトロアルギニン存在下で基線張力を0.05mN上昇させると自発運動の頻度は毎分10回に上昇し、HCにより基礎張力上昇時の頻度上昇が毎分9回に抑えられた。

以上の結果から、モルモット腸間膜リンパ管では、リンパ管壁伸展により自発収縮の頻度が上昇するが、そのメカニズムにはリンパ管平滑筋細胞と内皮細胞に発現するTRPV4チャネル活性化の拮抗的な作用が関与していると考えられた。

P-13

ラット脳動脈平滑筋における低酸素刺激によるP2Xチャネルサブタイプの発現制御

○森田 浩光[1)]、梶岡 俊一[2)]、吉本 尚平[3)]、北河 憲雄[4)]、松田 美穂[5)]、井上 隆司[6)]

1) 福岡歯科大学 総合歯科学分野
2) 九州大学大学院 医学研究院 臨床薬理学分野
3) 福岡歯科大学 病態構造学分野
4) 福岡歯科大学 機能構造学分野
5) 九州大学大学院 歯学研究院 口腔細胞工学分野
6) 福岡大学 医学部 生理学講座

血管平滑筋細胞において、低酸素（虚血）時におけるP2X受容体タンパクの発現や機能に関する報告は殆どない。このことから、我々はラット脳動脈およびそれから分離した平滑筋細胞を用いて、低酸素時のP2Xチャネルの挙動について調査する目的で実験を行った。

雌雄9～10週齢のラットから前・中・後大脳動脈およびウィリスの動脈輪を摘出後、0～7日間嫌気培養キットを用いた低酸素（5%O_2）状態にて培養し、ウエスタンブロットにてタンパクの発現量を観察した。すると、培養1日後より$P2X_5$受容体の発現が亢進し、逆に3日後から$P2X_1$受容体の発現が低下していた。低酸素（虚血）による効果を確認するためhypoxia-induced factor 1α（HIF-1α）のタンパク発現量を確認すると、0日に比較して低酸素刺激1日後以降から亢進していた。さらに、共焦点顕微鏡を用いた蛍光免疫染色でも、低酸素刺激5日後の脳動脈平滑筋では、$P2X_5$受容体の発現が亢進していた。一方、パッチクランプ法による電気生理学的実験の結果、低酸素刺激後1日目よりα,β-methylene ATP（α,β-mATP, 10μM）もしくはATP（10μM）により惹起される電流を比較すると、$P2X_1$様の急速不活性化型電流が低下していく一方で、持続型電流もしくは持続型電流およびリバウンド電流を伴う比較的緩やかな不活性化を示す$P2X_{1/5}$様電流の上昇がみられた。なお、α,β-mATP（<300μM）に非感受性で持続型電流を示す$P2X_5$様電流はATP（10μM）の投与によっても観察されなかった。

以上の結果より、脳動脈平滑筋において、低酸素刺激により$P2X$受容体サブタイプ1および5の発現制御が行われていることが明らかとなった。したがって、$P2X_{1/5}$の発現が低酸素（虚血）時の病態変化に何らかの関連性があることが推測された。

P-14

CPI-17遺伝子改変マウスにおける頸動脈結紮による血管リモデリングの影響

○楊 群輝、梶 典幸、堀 正敏

東京大学 大学院農学生命科学研究科

Background: Vascular remodeling of the carotid artery is an important predictive phenotype for human cardiovascular disease. Ligation of the common carotid artery is a simplicity and high reproducibility method to form the model of neointimal formation and vascular remodeling. CPI-17, protein kinase C potentiated protein phosphatase inhibitor, mainly expressed in smooth muscle cells, has demonstrated to play an important role of vascular dysfunction, especially vascular contraction. However, the deeper mechanisms of CPI-17 on the process of vascular remodeling and proliferation are still unclear. Here, the role of CPI-17 on vascular remodeling was evaluated by carotid artery ligation in CPI-17 mutant mice.

Methods: WT, CPI-17 knock out (KO) and CPI-17 T38A (TA) female mice were used. Left common carotid artery was ligated at bifurcation part. At the ligation time point of 4 and 30 days, mice left and right common carotid artery (LCA and RCA) luminal and media area were calculated through morphometric method. The mRNA expressions of contractile machinery protein and inflammatory cytokines of LCA and RCA at the ligation time point of 2 weeks were tested by RT-PCR.

Results: After 4 /30 days ligation, in H&E-stained cross-sections of RCA, LCA showed decreased luminal area and increased media area among all the mice. The ratio of luminal and media area from KO and TA were smaller than WT, but no statistically different among each other. Neointima from KO and TA were increased not only at the position of proximal but also middle part of ligation site in the early stage of vascular remodeling. The mRNA expression of KO LCR α-actin, MYPT1, MLCK, SM22α and NF-KB were tended to be higher than WT but no statistically difference in 2 weeks. The mRNA expression of KO LCA IL-17 was tended to be lower than WT but also no statistically difference.

Discussion: Ligation of common carotid artery which generates disturbed flow to induce vascular remodeling was successfully made in WT, KO and TA. No statistically difference were found among WT, KO and TA of luminal and media area ratio value and mRNA expressions of differentiated smooth muscle marker proteins and inflammatory cytokines. Taken together, we conclude that CPI-17 may play minor role on vascular remodeling at least in common carotid artery ligation model of C57BL/6J female mice. However, early increased neointima from KO and TA suggest CPI-17 plays part role on cell proliferation which need to be further researched.

P-15

2,3-fluoro dinitrobenzeneはスキンド頸動脈の弛緩過程を遅延させる

○大塚 早智子、渡辺 賢

1) 首都大学東京 人間健康科学研究科
2) 医療法人社団永生会 介護サービススマイル永生

【背景と目的】クリアチンリン酸は、平滑筋の細胞内Ca^{2+}濃度低下により惹起される収縮後弛緩過程を促進する事が知られている。この現象がローマン反応を介したATP供給促進及びMgADP濃度低下によるものかを検討する目的で、クレアチンキナーゼの選択的阻害薬 2,3−fluoro dinitrobenzene（FDNB）がクレアチンキナーゼの収縮後弛緩に対する影響をβエスシンスキンド標本を用いて検討した。**【方法】**モルモット頸動脈標本をβエスシン及びCaイオノフォアA23187 を処理して、細胞膜・内部膜系に小孔を開けたスキンド標本を使用した。10 μMCa^{2+}でコントロール収縮、その後Ca^{2+}除去時に、人工細胞内液中にFDNBを添加した際の弛緩過程を、人工細胞内液中に1% dimethyl surfoxide を添加したコントロール条件と比較した。弛緩過程は、Ca^{2+}除去によりミオシンは速やかにアクチンから離れるが、一部は再びアクチンに結合し、その後非常にゆっくりと解離する、と仮定して回帰分析を行った。**【結果と考察】**FDNBを人工細胞内液中に添加すると、Ca^{2+}除去に伴う収縮後弛緩が遅延する事が観察された。その遅延は人工細胞内液にクレアチンリン酸が存在しない条件に似ており、ローマン反応抑制により局所の細胞内ATP濃度の減少またはMgADP濃度が増加したことによる、と考えられる。弛緩過程の回帰分析から、弛緩の遅延はCa^{2+}除去直後の速いクロスブリッジ解離ではなく、その後のゆっくりとしたミオシン再結合・再解離に主に影響していることが考えられた。現在、追加実験によりより詳細なメカニズムを検討中である。COI: ありません。

P-16

大腸菌、および真核細胞における遺伝子発現プラスミドの開発、およびカルシウムチャネル研究への応用

○中山 晋介[1)]、村上 学[2)]、大場 貴喜[3)]、
村上 アグニェシュカ[2)]、板垣 史郎[4)]

1) 名古屋大学医学部 細胞生理
2) 弘前大学 病態薬理学
3) 秋田大学 細胞生理
4) 札幌医科大学 附属産学・地域連携センター

簡便な遺伝子発現実験を行うため、大腸菌、および真核細胞における遺伝子発現プラスミド（pgMAX）を開発した。

当ベクターはlacプロモーターを用いた大腸菌における遺伝子発現を可能とし、数日間の実験で、目的遺伝子の発現を可能とする。新規pgMAXプラスミドはIPTG誘導により、遺伝子組み換え体のみを選択することが可能であり、約90%のクローンで組み換えを確認した。遺伝子組み換え後、目的タンパク質の発現を大腸菌レベルで確認した。さらに簡便な方法により、真核細胞（HREK293）におけるトランジェントの遺伝子発現も確認した。基礎実験ではDsRed、EGFP、Bgeoにて、応用可能であることを確認した。カルシウムチャネルβサブユニットにおける同タンパクに対する抗体を用い、エピトープライブラリーを作成し、抗体の認識配列を同定することにも、成功した。

さらにカルシウムチャネルαサブユニットとβサブユニット間の結合を調べる目的で、CaV1.2とBeta2の結合配列をpgMAXに導入した。Overlayによる解析で、分子間の結合を確認した。以上、新規pgMAXシステムは、短期間で目的の遺伝子発現を行う有用なシステムであることを確認した。

P-17

ラット肺細動脈平滑筋細胞におけるUTP依存性のm-3M3FBSによる抑制

○加藤 健一、内田 邦敏

福岡歯科大学 細胞分子生物学講座

ラット肺細動脈からコラゲナーゼ酵素処理で得られた平滑筋細胞におけるUTP依存性の反応を、ホールセル・パッチクランプ法、及びFura-2を用いた細胞内Ca^{2+}濃度測定法により調べた。単離平滑筋細胞に対する免疫染色法により、ANO1、P2Y2、P2Y6、およびIP_3Rの発現が認められた。アムホテリシンBを用いた穿孔ホールセル・パッチクランプ法の実験から、UTP（100 μM）により大きな内向き電流とそれに続くオシラトリーな内向き電流が生理的な細胞外液（PSS）中において観察された。このUTP依存性のオシラトリーな内向き電流は、niflumic acid（100 μM）やMONNA（ANO1特異的な抑制剤、10 μM）の投与により抑制されたため、Ca^{2+}依存性Cl^-チャネル、特にANO1が関与していることが強く示唆された。次に、ホスホリパーゼ-Cの抑制剤であるU-73122（5 μM）を前処置したところ、UTP依存性の電流応答が抑制された。膜透過性のIP_3Rブロッカーである2APB（50 μM）とXestospongin C（20 μM）の投与により、UTP依存性のオシラトリーな内向き電流が減弱した。また、2APBはUTP依存性の細胞内Ca^{2+}応答も抑制した。ホールセル・パッチクランプ法により、GTPβS（0.5 mM）、あるいはheparin（5 mg/mL）を細胞内投与したところ、UTP依存性の応答が消失した。興味深いことに、この電流はホスホリパーゼ-Cの活性剤であるm-3M3FBS（30 μM）で抑制された。m-3M3FBSはHEK293細胞に発現させたANO1チャネルに対して、抑制効果はほとんど示さなかった。以上の結果から、UTP依存性のオシラトリーな内向き電流は、ANO1（TMEM16A）チャネルを介したものであり、m-3M3FBSによるこの電流の抑制はANO1チャネルに対する直接作用以外の経路によるものである可能性が示唆された。

P-18

肺動脈性肺高血圧症の肺血管リモデリングに対するフィンゴリモドの抑制効果

○藤原 萌園[1)]、山村 彩[2)]、鈴木 良明[1)]、山村 寿男[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) 愛知医科大学 医学部 生理学講座

【背景】肺高血圧症は、肺血管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かつ難治性の血管疾患である。肺高血圧症分類の第1群であり、最も典型的な臨床像を示す肺動脈性肺高血圧症（PAH）の原因は、肺動脈平滑筋の攣縮と肺血管リモデリング（異常細胞増殖）の亢進である。PAHは稀な疾患であるが、発症後の予後が極めて不良であるため、難病に指定されている。現在、作用機序の異なる3系統の治療薬が適用されているが、それらに抵抗性を示す患者も多い。薬物の選択肢を増やすためにも、既存薬とは異なる作用機序の治療薬が期待されている。本研究では、スフィンゴシン-1-リン酸（S1P）受容体に作用するフィンゴリモドのPAH肺血管リモデリングに対する効果を解析した。**【方法】**正常ヒト（Normal）および特発性肺動脈性肺高血圧症（IPAH）患者由来の肺動脈平滑筋細胞（PASMCs）を用いて、細胞増殖に対するフィンゴリモドの効果をMTT法でアッセイした。また、モノクロタリン（MCT）誘発性肺高血圧症モデルラットを作製し、カプランマイヤー曲線により死亡率に対するフィンゴリモドの薬効を評価した。**【結果】**IPAH-PASMCsの細胞増殖率は、Normal-PASMCsと比較して有意に高かった。IPAH-PASMCsの細胞増殖は、フィンゴリモドにより濃度依存的に抑制された（IC50 = 3 μM）。Normal-PASMCsの細胞増殖において、低濃度フィンゴリモド（～3 μM）は影響を与えなかったが、高濃度（>10 μM）は一部抑制した。MCT誘発性肺高血圧症ラットで認められる肺血管リモデリングや右心肥大は、フィンゴリモド（1 mg/kg/day）投与群で改善した。MCT誘発性肺高血圧症ラットは、28日目までに約80%が死亡した。一方、フィンゴリモド投与群では、その死亡率が顕著に低下した。**【結論】**フィンゴリモドが肺血管リモデリング（異常細胞増殖）を抑制した効果、肺高血圧症モデル動物の死亡率が低下したと考えられる。本研究成果は、S1P受容体を創薬標的とした新規肺高血圧症治療の開発につながると考えられる。

P-19

冠攣縮性狭心症患者由来iPS細胞を用いた病態の解明; p122RhoGAP/ DLC-1と phospholipase Cの役割

○田中 真実[1)]、長内 智宏[2)]、奥村 謙[3)]、富田 泰史[4)]、吉岡 利忠[1)]

1) 弘前学院大学 看護学部看護学科
2) 弘前大学大学院 保健学研究科
3) 済生会熊本病院 循環器内科
4) 弘前大学医学部 循環器腎臓内科学講座

【背景と目的】冠攣縮性狭心症は冠動脈が一過性に攣縮することによって引き起こされる狭心症だが、冠攣縮の原因は未だ明らかにされていない。これまで我々は冠攣縮性狭心症患者（CSA）の皮膚線維芽細胞のPhospholipase C（PLC）活性が約3倍亢進しており冠動脈の緊張度と相関していること（JACC 2000）、冠攣縮性狭心症患者の男性の約1割ではPLC−δ1遺伝子の257番目のアミノ酸であるアルギニンのヒスチジンへの変異（R257H）が証明され、その活性は野生型と比べ有意に亢進していることを報告してきた（Circulation 2002）。さらに我々は冠攣縮性狭心症患者の皮膚線維芽細胞ではPLC−δ1の活性化因子であるp122RhoGAP/ DLC−1（DLC1）の発現が亢進していることを証明し（ATVB 2010）、DLC1過剰発現トランスジェニックマウスではWTに比べ冠攣縮性狭心症が高率に誘発することを報告してきた（PLoS One 2015）。本研究は、冠攣縮性狭心症のメカニズムを解明するために、CSA患者（n = 3）および対照被験者（n = 3）の皮膚線維芽細胞から人工多能性幹細胞（iPSC）を樹立し、更に、iPSCを平滑筋細胞（SMC）に分化誘導させ、CSAの病態に関与する細胞内Ca^{2+}流入の分子機構を調べた。**【方法と結果】**細胞内遊離Ca^{2+}濃度（$[Ca^{2+}]i$）はFura−2 AMを使用し測定した。アセチルコリン（ACh）10^{-4}M誘導性の$[Ca^{2+}]i$は、対照iPSC由来SMCと比しCSA iPSC由来SMCで優位に上昇した（53 ± 10 versus 129 ± 24nM, p<0.05）。前処理ジルチアゼム10^{-4}Mでは、対照iPSC由来SMCでは42 ± 1 nM（p <0.05）、CSA iPSC由来SMCでは72 ± 10 nM（p <0.01）に抑制された。小胞体からのCa2+リリースを評価するため、Ca^{2+}フリー緩衝液を用い2−Aminoethyl diphenylborinate（2−APB）10^{-4}Mで前処理したときの、ACh10^{-4}M誘導性の$[Ca^{2+}]i$は、対照iPSC由来SMCでは41 ± 9 nM から 17 ± 3 nM（p <0.01）、CSA iPSC由来SMCでは78 ± 9 nMから 36 ± 5 nM（p <0.001）となり両者とも有意に抑制された。siRNAを用いたCa^{2+}透過型カチオンチャネル（TRPC）6のノックダウンは、$[Ca^{2+}]i$の増加を軽減し、その細胞にThapsigarginを添加すると、CSA iPSC由来SMCの$[Ca^{2+}]i$の増加をブロックした。DLC1、TRPC6およびイノシトール 1、4、5−三リン酸受容体（IP3R1）の蛋白発現は、対照iPSC由来SMCと比しCSA iPSC由来SMCで、それぞれ2.53 ± 0.88、1.75 ± 0.26および7.53 ± 3.78倍増加していた（p < 0.05）。PLC活性は、対照iPSC由来SMCに比しCSA iPSC由来SMCにおいて有意に高かった（3.12 ± 1.28倍、p <0.05）。**【結論】**DLC−1およびTRPC6タンパク質の過剰発現とPLC活性の増強は、CSA患者における細胞内$[Ca^{2+}]i$濃度の増加に寄与している。

P-20

肺動脈リモデリングにおけるSTAT3関連シグナルの探索

○平石 敬三[1)]、倉原 琳[1,2)]、崔 媛媛[1)]、井上 隆司[1)]

1) 福岡大学 医学部 生理学
2) 香川大学 医学部 自律機能生理学

【背景】肺動脈高血圧症（PAH）は、難病指定されている予後不良な疾患である。男女比は1：1.7と女性に多く、妊娠可能年齢の若い女性に好発する。治療介入を行わない場合、診断からの平均生存期間は2.8年である。PAHでは、微小血栓形成、過収縮、血管リモデリングにより肺動脈の肥厚や血流抵抗の上昇が起こり、それに伴って右心室の機能不全が起こる。現行のPAH治療薬のほとんどが、肺動脈過収縮を予防・治療する平滑筋弛緩薬であり、血管リモデリングを予防・治療する薬は開発されていない。そこで本研究では、PAHの病態形成に関与することが示唆されているsignal transducers and activators of transcription−3（STAT3）の機能に影響を与える因子について検討を行った。**【実験方法】**ヒト由来肺動脈内皮細胞（HPAEC）、肺動脈平滑筋細胞（HPASMC）をIL−6で刺激し、ウェスタンブロット法でSTAT3リン酸化（Tyr705）の程度を評価した。また、PAH患者由来肺組織やモノクロタリン（MCT: 60 mg/kg）単回皮下注射で作成したPAHモデルラットの肺動脈を摘出して、正常肺動脈のSTAT3リン酸化（Tyr705）の程度と比較検討を行った。**【結果・考察】**HPAEC、HPASMCの両者においてIL−6刺激はSTAT3のリン酸化（Tyr705）を促進した。STAT3のリン酸化は、SrcやFynのsiRNAノックダウンのみならず、心血管リモデリングに関与するTRPM7チャネルのアンタゴニストやsiRNAノックダウンによっても抑制された。PAH患者由来の肺組織やPAHモデルラットの肺動脈では、STAT3リン酸化とHPAECの内皮間葉転換及びHPASMCの遊走・増殖能との間に正の相関が見られた。以上より、STAT3は肺動脈リモデリングにおける情報伝達のハブタンパク質として機能しており、PAH治療薬の新しい分子ターゲットとの有力な候補であると考えられた。

P-21

GLP-1はGRK2活性抑制によりAkt/eNOS経路を活性化し、血管障害を改善する

○別所 七海、田口 久美子、奥平 奏美、松本 貴之、小林 恒雄

星薬科大学 医薬品化学研究所 機能形態学研究室

【目的】我々は、糖尿病時、血管においてG-protein coupled receptor kinase 2（GRK2）が増加し、Akt/endothelial nitric oxide synthase（eNOS）経路を障害することで血管障害を引き起こすことを報告してきた。さらにGRK2活性を抑制することで、血管障害が改善することも報告している。一方、Glucagon-like peptide-1（GLP-1）はInsulin分泌を促進し、血糖降下作用を担うホルモンである。GLP-1はGLP-1受容体を介してシグナルを伝達することが知られているが、糖尿病病態時、GLP-1とInsulinがどのように血管内で作用するのかは不明な点が多い。そこで、今回、糖尿病時、Insulin誘発GRK2/Akt/eNOS経路を介してみられる血管弛緩減弱反応に対してGLP-1がどのように関与するのかについて検討を行った。**【方法】**17～21週齢の雄性ICRマウスをControl群、同週齢のNicotinamideおよびstreptozotocin誘発実験的2型糖尿病モデルマウスをDM群、27～32週齢の野生型マウスをLean群、同週齢の自然発症2型糖尿病モデルマウスをob/ob群とした。各群より胸部大動脈を摘出し、血管弛緩反応測定やNOx測定、各種タンパク発現測定を行った。**【結果・考察】**DM群の胸部大動脈へGLP-1を処置すると、減弱していたInsulin誘発内皮依存性血管弛緩反応の改善が確認された。この効果は、GLP-1受容体拮抗薬を同時処置することで消失した。また、Insulin刺激時NO産生において、DM群ではNO産生量が減少したが、GLP-1処置を行うことでControl群と同程度まで増加した。この時、無刺激時GLP-1処置ではNO産生量は変化が確認されなかった。このことから、GLP-1はInsulin刺激時にNO産生量を増加させることで血管反応を改善した可能性が示唆された。次にタンパク活性を確認したところ、AktおよびeNOS活性においてGLP-1とInsulinを共刺激することにより、ob/ob群において減弱していた活性が増大した。GRK2発現はob/ob群において増大しており、Insulin刺激やGLP-1処置による効果は確認されなかったが、GRK2活性においてGLP-1を処置することで増大していたGRK2活性を抑制することが明らかとなった。以上の結果より、糖尿病時、GLP-1はGLP-1受容体を介して、増大しているGRK2活性を抑制することでInsulin刺激によるAkt/eNOS経路を活性化し、減弱していた弛緩反応を改善させる効果を持つ可能性が示唆された。

P-22

凝固第XI因子による平滑筋トロンビン受容体PAR1の活性化機構

○平野 勝也、山下 哲生、橋本 剛

香川大学医学部 自律機能生理学

【目的】活性化凝固第XI因子（FXIa）は、トロンビン受容体PAR1を介して培養血管平滑筋細胞に細胞内カルシウムを引き起こし、細胞遊走を促進する。PAR1は、細胞外領域が蛋白質分解を受けて活性化されるが、切断部位によってシグナル伝達が異なる。本研究では、FXIaによるPAR1活性化機構を明らかにする。**【方法と結果】**Fura-2蛍光測定により胎仔ラット大動脈平滑筋細胞A7r5の細胞質Ca^{2+}濃度（$[Ca^{2+}]i$）変化を記録した。細胞外Ca^{2+}を除去してFXIaを作用させると、貯蔵部からの放出により一過性に$[Ca^{2+}]i$が上昇した。その後、細胞外Ca^{2+}を2 mMに上昇させると細胞外Ca^{2+}の流入による持続的な$[Ca^{2+}]i$上昇が生じた。FXIaのCa^{2+}流入作用は100 nMで最大に達した。トロンビンも、同様に主に細胞外からのCa^{2+}流入により細胞内Ca^{2+}シグナルを発生させた。FXIaによるCa^{2+}シグナルの発生は、蛋白質分解酵素阻害剤あるいはPAR1拮抗薬の前処置により消失した。PAR1欠損マウス胎仔由来線維芽細胞においてFXIaのシグナル作用は認められなかった。PAR1細胞外領域を含む組換え蛋白質にFXIaを作用させると、トロンビン処理の場合と同様の蛋白質分解産物が生じた。1 unit/mLトロンビンは5分以内のPAR1細胞外領域を完全に切断したのに対し、300 nM FXIaは100分間作用させても切断は不完全であった。FXIaによって生じたC末端側切断片のアミノ酸配列はSFFLであり、トロンビンによる活性化切断部位のアミノ酸配列と同一であった。**【結果】**FXIaは、トロンビンと同じ部位でPAR1を切断し、同様の機構によりそれを活性化し、トロンビンと同様に、主に細胞外からのCa^{2+}流入により細胞内Ca^{2+}シグナルを発生させる。

P-23

大動脈平滑筋細胞の筋小胞体-ミトコンドリア Ca^{2+} シグナルにおけるMitofusin2の機能

○稲垣 奏、鈴木 良明、今泉 祐治、山村 寿男
名古屋市立大学 大学院薬学研究科 細胞分子薬効解析学

【目的】平滑筋細胞においてCa2+シグナルは筋収縮や細胞増殖など多様な生理機能に重要である。近年、細胞内のグローバルな Ca^{2+} シグナルだけでなく細胞内局所部位の Ca^{2+} シグナルが数多く報告されている。小胞体−ミトコンドリア間の局所 Ca^{2+} シグナルもこの一つである。しかし、小胞体−ミトコンドリア間の局所 Ca^{2+} シグナルはその生理的意義が不明であり、平滑筋細胞においては筋小胞体−ミトコンドリア間局所 Ca^{2+} シグナルを形成する分子実体も未だ不明である。本研究では、胚性線維芽細胞において小胞体−ミトコンドリア間局所 Ca^{2+} シグナル形成を担うMitofusin2（Mfn2）に着目し、血管平滑筋における筋小胞体−ミトコンドリア間局所 Ca^{2+} シグナルへのMfn2の生理的意義の解明を目指した。**【方法】**ラット胸部大動脈より単離した平滑筋細胞にsiMfn2を導入した。大動脈平滑筋細胞にアルギニンバソプレシン（AVP）を用いて細胞内 Ca^{2+} 濃度上昇を起こした。小胞体内腔 Ca^{2+} インジケータであるCEPIA、細胞質内 Ca^{2+} インジケータであるfluo−4、ミトコンドリア内 Ca^{2+} インジケータであるRhod−2を用いて、各種 Ca^{2+} 濃度を測定した。さらに、ミトコンドリア内ATPのインジケータであるmito−ATeamを用いてMfn2ノックダウンによるATP量の変化を解析した。また、核染色試薬Hoechst33342を用いて細胞増殖アッセイを行った。**【結果】**ウエスタンブロットの結果、siMfn2の導入によりMfn2のタンパク質発現量は約30%まで低下した。Ca^{2+} イメージングの結果、AVP誘発性筋小胞体 Ca^{2+} 遊離についてはMfn2ノックダウンでは変化がない一方で、ミトコンドリアへの Ca^{2+} 取り込みについてはMfn2ノックダウンで低下した。また、Mfn2ノックダウンにより筋小胞体への Ca^{2+} の充填および細胞質からの Ca^{2+} の除去に要する時間が延長した。さらに、Mfn2ノックダウンによりミトコンドリア内ATP量は減少した。細胞増殖アッセイの結果、Mfn2ノックダウンにより大動脈平滑筋細胞の細胞増殖が抑制された。**【結論】**大動脈平滑筋細胞において、Mfn2は筋小胞体−ミトコンドリア間局所 Ca^{2+} シグナル形成を担い、筋小胞体とミトコンドリアの機能連関を支えていることが示唆された。また、この機構は血管平滑筋の細胞増殖に寄与していると考えられる。

P-24

喘息時の気管支平滑筋におけるmiR-140-3pを介するRhoA発現調節機構の変化

○宮川 結衣[1)]、安藤 祐介[2)]、藤井 茂基[1)]、須藤 航[1)]、亀井 淳三[2,3)]、酒井 寛泰[3)]、花崎 元彦[4)]、千葉 義彦[1)]

1) 星薬大・生理分子科学
2) 星薬大・生命科学先導研究センター
3) 星薬大・生体分子薬理
4) 国際医福大・医・麻酔・集中治療

気管支喘息患者で共通して認められる気道過敏性（AHR）の一因として、過剰な気管支平滑筋（BSM）収縮が挙げられる。当研究室ではこれまでに、AHR時のBSMではRhoAの発現増加に起因する Ca^{2+}sensitizationが亢進しており、アセチルコリンなどに対する収縮反応性が大幅に増大することを証明し、その一部にIL−13によるmiR−133a−3pの発現低下が関与することを報告した。本研究では、AHR獲得に関与するmiR−133a−3p以外のmiRNAの同定およびその機能解析を目的とした。

まず、マイクロアレイおよびRT−qPCR法を用いたmiRNAの網羅的発現解析を行なったところ、喘息モデルマウスのBSM組織においてmiR−140の有意な発現低下が認められた。次に、RhoA発現へのmiR−140の影響を検討したところ、ヒトRhoA mRNAの3'UTR中にmiR−140−3p結合配列を見出し、RNAhybridを用いたシミュレーションの結果より、非常に強い結合性が示唆された。そこで、レポーターアッセイを用いた評価を行なったところ、miR−140存在下ではRhoA発現が減少する一方、RhoA mRNA 3'UTR中のmiR−140−3p結合配列を潰すことによりその減少がキャンセルされた。次に、ヒト気管支平滑筋細胞（hBSMC）にてmiR−140−3pの機能解析を行なった。その結果、IL−13はhBSMCのmiR−140−3pの発現を有意に低下させた一方、RhoA発現を増加させた。このIL−13誘発RhoA発現増加は、細胞をあらかじめmiR−140−3p mimicで処置することにより有意に抑制された。さらに、細胞へのmiR−140−3p inhibitor処置により、IL−13非存在下でもRhoA発現増加がもたらされた。以上の結果より、BSMのRhoA発現は、miR−133a−3pのみならずmiR−140−3pにより抑制的に制御されており、喘息時にはそれらの発現低下によりその制御機構が抑制され、RhoAの発現増加に起因するAHRの惹起につながる可能性が示唆された。

P-25

マウス眼内平滑筋に対するTRPCノックアウトの影響

○金子 智之、山口 陽平、宮津 基、高井 章
旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

視覚は哺乳類にとって重要な感覚器であるため、視覚情報を適切に取り込む為の機構は非常によく発達している。虹彩は瞳孔の大きさを調節して網膜に入る光の量を調節する役割を持ち、その中に含まれる瞳孔括約筋は縮瞳のみに関与し、副交感神経によって単一支配されている特殊な平滑筋である。光の量を適切に保つために虹彩は素早く瞳孔経を変化(急速相)させ、その瞳孔経を長時間維持(持続相)し続けなくてはならず、特に明るい環境下では縮瞳は数時間以上続かなくてはならない。眼内平滑筋における収縮の持続相は、他の多くの平滑筋の場合と同様、細胞外からのカルシウム流入を必要とするが、その分子実体や作用機序に関してはいくつかの候補があるものの、詳細は分かっていない。これまでに本研究室では、ウシ毛様体筋における実験により、持続相におけるカルシウム流入が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(NSCC)を介することを示した。それらの分子候補としてのTRPC1、TRPC3、TRPC4、TRPC6やOrai1などの発現もすでに確認しているが、ウシ材料では遺伝子ノックダウンなどの適用が困難で、また遺伝子改変動物の利用は事実上不可能あるためNSCCとの関連についての検討は行き詰まっており、詳細はいまだ明らかになっていない。そこで、遺伝子改変が比較的容易であるマウスを実験材料として、TRPC3とTRPC6のノックアウトマウス、およびこれらを基に作製したダブルノックアウトマウスを用いて実験を行った。非侵襲的に眼内平滑筋の収縮を測定することが可能な対光反射による縮瞳解析の結果、TRPC3ノックアウトによる縮瞳径への影響が確認できた。

P-26

各種統合失調症治療薬の排尿筋収縮に対する影響の評価　－アセチルコリン誘発性収縮抑制効果とムスカリン受容体結合抑制効果の関連性の検討－

○小原 圭将、松岡 佑佳、岩田 直也、塩田 菜々子、阿部 友佳子、池上 陽平、堀口 早紀、島田 刀摩、五十嵐 巧、服部 幸芽、濱松 笙子、吉岡 健人、八巻 史子、田中 芳夫
東邦大学 薬学部 薬理学教室

統合失調症治療薬は、統合失調症やうつ病などの気分障害の治療にも使用されるほか、最近は、アルツハイマー型認知症で出現する妄想・幻覚などの周辺症状(BPSD)に対する有効性にも注目が集まっている。これらの中枢性疾患の患者数は年々増加傾向にあるため、統合失調症治療薬の使用も今後さらに増加することが見込まれる。さらに、統合失調症患者が高齢化しているため、今後は高齢患者での使用頻度が増加すると考えられる。しかし、高齢者では、加齢に基づく下部尿路機能の低下を反映した排尿障害のほか薬剤性の排尿障害も誘発されやすい。その最大の要因は処方薬の有する抗コリン作用であり、統合失調症治療薬も抗コリン作用に起因する排尿障害を誘発する可能性がある。しかし、その検証はこれまで十分にはされてこなかった。そこで、本研究では、日本で臨床使用されている治療薬を含む26種類の統合失調症治療薬を対象として、ラット摘出排尿筋のアセチルコリン(ACh)誘発性収縮に対する抑制効果をもたらす濃度と到達しうる臨床血中濃度との比較を行うことで、排尿障害の可能性を懸念する必要のある患者が使用に際して十分に留意すべき治療薬を明らかにすることにした。また、ACh誘発性収縮に対する抑制効果とマウス大脳皮質での[*N*-Methyl-^{3}H] scopolamine([^{3}H] NMS)のムスカリン受容体の特異的結合に対する抑制効果の関連性についても検討した。今回検討した26種類の統合失調症治療薬のうち、フェノチアジン系抗精神病薬のクロルプロマジン、レボメプロマジン、チエピン系抗精神病薬のゾテピン、多元受容体標的化抗精神病薬(MARTA)のオランザピン、クエチアピン、クロザピンは、予想される臨床血中濃度範囲内でラット排尿筋のACh誘発性収縮を抑制した。また、クロルプロマジン、レボメプロマジン、ゾテピン、オランザピン、クロザピンは、機能実験から算出したpA_2値と受容体結合実験より算出したpKi値がほぼ一致したことから、臨床用量の範囲内で抗コリン作用による排尿筋の収縮不全に起因する排尿障害を引き起こす可能性に十分に留意すべきであると判断された。

P-27

各種カテコラミン代謝物のα1-アドレナリン受容体（α1-AR）を介した薬理学作用の評価：主としてラット胸部大動脈標本の収縮反応を指標とした活性評価とα1-ARサブタイプの検討

○田中 芳夫、塩田 菜々子、張 瀟月、吉岡 健人、八巻 史子、小原 圭将

東邦大学 薬学部 薬理学教室

カテコラミン（CA）代謝物がα-アドレナリン受容体（α-AR）への直接作用を介して平滑筋組織の収縮機能に影響を与える可能性を検証する目的で、ラット胸部大動脈平滑筋の収縮反応を指標として各種CA代謝物の薬理活性を評価した。また、それら（CA代謝物の収縮反応）に関与するα-ARサブタイプの薬理学的同定も試みた。検討した7種類のCA代謝物のうち、normetadrenaline（NMA）とmetadrenaline（MA）（それぞれ10^{-4} M）は大動脈平滑筋を強力に収縮させ、その大きさはそれぞれフェニレフリン（3×10^{-7} M）による収縮と同程度（NMA）もしくは70%程度（MA）であった。NMAとMA（それぞれ3×10^{-5} M）による収縮反応は、$_{\alpha 1}$-AR拮抗薬であるプラゾシン（10^{-8} M）により非常に強力に抑制され、BMY7378（選択的$_{\alpha 1D}$-AR拮抗薬、10^{-8}–10^{-7} M）により濃度依存的に抑制された。MA（3×10^{-5} M）による血管収縮反応は、シロドシン（選択的$_{\alpha 1A}$-AR拮抗薬、10^{-9} M）によっても有意に抑制された。さらに、NMAとMA（それぞれ3×10^{-5} M）は前立腺平滑筋においてシロドシン（10^{-9} M）感受性の収縮を引き起こした。一方、脾臓平滑筋では、NMAとMA（それぞれ3×10^{-5} M）は顕著な収縮作用を示さなかった。NMAとMA（それぞれ10^{-4} M）はフェニレフリン（3×10^{-7} M）による収縮反応を5–20%抑制し、その抑制作用はプロプラノロール（10^{-6} M）により影響されなかった。NMAとMA以外の5種類のCA代謝物は顕著な抑制作用を示さなかった。以上の結果から、CA代謝物のうちNMAとMAは$_{\alpha 1D}$-ARに対して部分刺激作用を示す可能性が示され、$_{\alpha 1D}$-ARが豊富に存在している平滑筋組織においてはアドレナリンシステムスタビライザーとして機能する可能性が示唆された。

P-28

肺高血圧症モデルラットにおける週齢差の解析

○川出 有希子、山村 彩、鈴木 良明、山村 寿男

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）愛知医科大学 医学部 生理学講座

【背景・目的】肺高血圧症の発症頻度は、国内では年間100万人に1～2人程度と稀な疾患であるが、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。肺高血圧症は、持続的に肺動脈圧が上昇する進行性の疾患であり、安静時の平均肺動脈圧が25 mmHg以上と定義されている。肺高血圧症が進行すると肺動脈壁全体が硬化した結果、右心肥大から右心不全に陥る。臨床的知見として、患者数は20～60歳に分布し、30歳代がピークとなる。しかし、若年者に多い理由は不明である。本研究では、肺高血圧症のモデル動物として汎用されているモノクロタリン誘発性肺高血圧症ラットを用いて、形態学的所見、重症度、死亡率などを、若年と高齢ラットで比較解析し、肺高血圧症の患者で認められる年齢差が肺高血圧症モデルラットで再現できるかについて検討した。**【方法】**雄性ラット（SD系、4週齢と20週齢）にモノクロタリン含有生理食塩水（20 mg/ml）を皮下注射（60 mg/kg、1回）した。ラットの死亡率を若年と高齢ラットで比較した。また、皮下投与後21日目のラットから心臓、肺、肝臓、腎臓、大動脈および肺動脈を摘出し、臓器重量や肺高血圧症に特徴的な形態学的変化を観察した。**【結果・考察】**若年モデルである4週齢のモノクロタリン投与群ラットでは、約14日目から肺高血圧症を発症し、約21日目から死亡し始めた。体重変化を4週齢と20週齢で比較すると、4週齢では21日目から体重が有意に減少し、約35日間で全てのラットが死亡した。一方、20週齢では体重変化は見られず、35日間で死亡するラットは皆無であった。次に、対照群およびモノクロタリン投与群の21日目における臓器重量を、4週齢と20週齢とで測定した。モノクロタリン投与群の心臓、肺、肺動脈の臓器重量は、対照群と比較して、両週齢とも明らかに増加していた。特に、肺高血圧症の特徴である心肥大および肺動脈の肥厚が顕著であった。以上の結果は、肺高血圧症の患者で認められる年齢差を肺高血圧症モデルラットで一部再現できたことを示している。本研究の成果は、肺高血圧症の病態機構の解明に有益な情報になると考えられる。

P-29

ラット精巣上体管の自発的および神経性収縮機構

○三井 烈[1)]、ヴァンヘルデン ダーク[2)]、ラング リチャード[3)]、橋谷 光[1)]

1) 名古屋市立大学
2) The University of Newcastle
3) Monash University

【背景】精巣上体は、精巣で産生された精子を貯蔵し、輸精管へ送る器官である。本研究では、精巣上体管の神経性収縮および自発収縮について検討した。**【方法】**ラット精巣上体遠位部を切開して摘出した精巣上体管（長さ約2 mm）の両端をピン留めして中央部2ヶ所に黒い糸をまきつけた。精巣上体管の長軸方向の収縮活動に伴い変化する2本の糸の間の距離をビデオ顕微鏡システムおよびedge-tracking softwareを用いて経時的に記録した。**【結果】**精巣上体遠位部において、精巣上体管の細い部位（直径200-300 μm）と、輸精管直前の太い部位（直径約400-500 μm）との間に機能的差異が認められた。太い精巣上体管では経壁神経刺激（TNS; 50 μs duration、2 Hz、60 s）により、律動的収縮が誘発された。TNS誘発性収縮はαアドレナリン受容体拮抗薬phentolamine（1 μM）により消失または減弱し、残りの収縮成分はプリン受容体アンタゴニストPPADS（10 μM）により抑制された。太い精巣上体管では、ほとんど自発収縮が観察されなかったのとは対照的に、細い精巣上体管では周期的な自発収縮が認められ、小胞体Ca^{2+}-ATPase抑制剤（10 μM CPA）やIP3受容体抑制剤（1 mM caffeine）やCa^{2+}活性化Cl-チャネル（CaCC）ブロッカー（100 μM niflumic acid）や低Cl-溶液（12.4 mM Cl-）の灌流により抑制された。T型（1 μM ML218）およびL型（1 μM nifedipine）Ca^{2+}チャネルブロッカーは、それぞれ自発収縮を部分的に抑制し、両者を投与すると自発収縮は消失した。**【結論】**精巣上体遠位部の細い精巣上体管では、平滑筋小胞体からの自発的Ca^{2+}放出やCaCCを介した脱分極とそれに続く電位依存性Ca^{2+}チャネルを介したCa2+流入により、周期的な自発収縮が引き起こされると考えられた。太い精巣上体管は精子を輸精管へ排出する機能を担うため、交感神経の活性化に伴う強い律動的収縮が起こると考えられた。

P-30

ウシ毛様体筋におけるエンドセリン-1刺激に対する収縮応答とその信号機構

○宮津 基、石居 信人、高井 章

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Ca^{2+}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_A受容体の発現はPercoll密度勾配法により得た単離細胞に対してflowcytometry（FCM）を用いることにより検討した。**【結果と考察】**ET-1（1-100 nM）は濃度依存性に張力を発生させた。この張力応答は、carbachol（CCh; 2 μM）投与により発生する張力と同様、細胞外Ca^{2+}に依存し、また、$G_{q/11}$阻害剤YM-254890により完全に、Rho キナーゼ阻害剤Y-27632により部分的に、抑制された。しかし、CCh応答と比較すると、早い立上がり相を欠く、洗流しに時間が掛るなどの違いも見られた。またこの応答はET_A受容体阻害剤BQ-610で濃度依存性に抑制されるがET_B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carbachol（CCh）とET-1はいずれもCa^{2+}上昇を起した。全膜電流の測定では、ET1は、CCh刺激によって開口する2種類の非選択性陽イオンチャネルを開口させたが、その効果はCChのそれに比べ微弱であった。細胞を固定・膜透過性処理し、抗M3R抗体、抗ET_A受容体抗体を用い免疫蛍光染色しFCMで解析したところ、M3Rに比して低い密度の発現を確認した。これらの結果は、ET-1刺激はET_A受容体を介し$G_{q/11}$と共役した信号伝達経を介して毛様体筋を収縮させるが、その受容体の低い発現密度により応答の違いが観察された可能性がある。

総会一覧表

回数	総会名	会長名	所属	開催日	開催地
1	平滑筋筋電図研究会	槙 哲夫	弘前大学	1959.8.6	仙台・東北大学医学部
2	平滑筋筋電図研究会	井上 清恒	昭和医大・生理	1960.8.2～3	軽井沢・晴山ホテル
3	平滑筋研究会	田北 周平	徳島大学・外科	1961.8.23	徳島県自治会館
4	平滑筋学会	丹生 治夫	山口医大・生理	1962.9.29	山口県自治会館
5	平滑筋学会	粟津 三郎	東邦大学・外科	1963.9.4～5	東京・銀座ガスホール
6	平滑筋学会	後藤 昌義	九州大学・生理	1964.9.17～18	福岡市・明治生命ビル
7	平滑筋学会	武田 義章	大阪大学・外科	1965.8.19～20	高野山大師教会本部
8	平滑筋学会	福原 武	岡山大学・生理	1966.7.20～21	岡山市・中央労働会館
9	平滑筋学会	増田 正典	京都府立医大・内科	1967.7.5～6	京都市・勤労会館
10	平滑筋学会	鈴木 秦三	東北大学・応用生理	1968.8.4～5	仙台市・宮城県民会館
11	平滑筋学会	大井 実	東京慈恵医大・外科	1969.7.15～16	箱根・ホテル小涌園
12	平滑筋学会	銭場 武彦	広島大学・生理	1970.7.15～16	広島・広島県医会館
13	平滑筋学会	大内 清太	弘前大学・外科	19717.16～17	秋田県鉛山・十和田ホテル
14	平滑筋学会	坂東 丈夫	順天堂大学・薬理	1972.7.7～8	東京・興和k.k.ホール
15	平滑筋学会	藤野 敏行	三重大学・第二外科	1973.7.6～7	鳥羽国際ホテル
16	平滑筋学会	栗山 熙	九州大学歯学部・口腔生理	1974.5.3～4	福岡・明治生命ホール
17	平滑筋学会	白鳥 常男	奈良県立医大・第一外科	1975.5.21～22	奈良県文化会館
18	平滑筋学会	市河 三太	昭和大学・第二生理	1976.7.14～15	山中湖・ホテルマウント富士
19	平滑筋学会	山形 敞一	東北大学・第三内科	1977.8.16～17	仙台・電力ホール
20	平滑筋学会	横山 正松	福島県立医大・第一生理	1978.8.25～26	福島県文化センター
21	平滑筋学会	佐藤 博	千葉大学・第二外科	1979.6.15～16	千葉ニューパークホテル
22	平滑筋学会	宮崎 英策	札幌医大・第二生理	1980.6.11～12	札幌市教育文化会館
23	平滑筋学会	岡本 英三	兵庫医大・第一外科	1981.7.27～28	宝塚ホテル
24	平滑筋学会	酒井 敏夫	東京慈恵医大・第二生理	1982.6.12～13	東京慈恵会医科大学
25	平滑筋学会	近藤 芳夫	東京大学・第三外科	1983.6.24、25	山中湖・ホテルマウント富士
26	平滑筋学会	中山 沃	岡山大学・第二生理	1984.7.15～16	岡山プラザホテル
27	平滑筋学会	小野 慶一	弘前大学・第二外科	1985.6.6～7	弘前文化センター
28	平滑筋学会	粕谷 豊	星薬科大学・薬理	1986.6.26～27	東京・京王プラザ
29	平滑筋学会	古味 信彦	徳島大学・第一外科	1987.6.4～5	徳島県郷土文化会館
30	平滑筋学会	富田 忠雄	名古屋大学・第一生理	19887.15～16	名古屋市中小企業振興会館
31	平滑筋学会	石川 誠	山形大学・第二内科	1989.7.21～22	ホテル蔵王
32	平滑筋学会	伊藤 漸	群馬大学・医療技術短大	1990.6.21～22	軽井沢プリンスホテル
33	平滑筋学会	土田 正義	秋田大学・泌尿器科	1991.8.8～9	秋田市文化会館
34	平滑筋学会	藤井 一元	広島女学院大学・生理学	1992.7.23～24	広島国際会議場
35	平滑筋学会	田中 隆	日本大学・第三外科	1993.7.9～10	東京ベイヒルトンホテル
36	平滑筋学会	長 琢朗	山口大学・第一生理	1994.8.25～26	山口県教育会館
37	平滑筋学会	三輪 剛	乗海大学・内科6	1995.7.13～14	横浜・神奈川県民ホール
38	平滑筋学会	一條 元彦	奈良県立医大・産婦人科	1996.8.8～9	奈良市・新公会堂
39	平滑筋学会	砂野 哲	近畿大学・高血圧研究所	1997.7.24～25	豊中市千里ライフサイエンスセンター
40	平滑筋学会	横山 穣太郎	慶應義塾大学・小児外科	1998.7.2～3	東京国際フォーラム
41	平滑筋学会	高柳 一成	東邦大学薬学部・薬理	1999.8.5～6	千葉市幕張メッセ国際会議場
42	平滑筋学会	青木 照明	東京慈恵会医科大学・第二外科	2000.7.6、7	京王プラザホテル
43	平滑筋学会	伊東 祐之	九州大学大学院・生体情報薬理	20017.19～20	アクロス福岡
44	平滑筋学会	本郷 道夫	東北大学医学部・総合診療部	2002.7.17～19	仙台市戦災復興記念館
45	平滑筋学会	百瀬 和享	昭和大学薬学部・薬理学	2003.7.17～18	富士急ハイランドホテル
46	平滑筋学会	森田 隆	東邦大学・泌尿器科	2004.7.8～10	コクヨホール・第一ホテル東京シーフォート
47	平滑筋学会	大泉 康	東北大院・薬・分子生物薬学	2005.7.6～8	仙台市情報・産業プラザ
48	平滑筋学会	春間 賢	川崎医大・消化管内科学	2006.7.19～21	岡山コンベンションセンター
49	平滑筋学会	高木 都	奈良県立医大・生理学第二	2007.7.4～6	橿原ロイヤルホテル
50	平滑筋学会	佐々木 大輔	弘前大学・保健管理センター	2008.7.2～4	弘前市ホテルニューキャッスル
51	平滑筋学会	鈴木 光	名古屋市立大学・細胞生理学	20097.21～23	名古屋市立大学
52	平滑筋学会	佐々木 巖	東北大学大学院・生体調節外科学	2010.6.30～7.2	仙台市情報・産業プラザ
53	平滑筋学会	鎌田 勝雄 (会長代理　田中 芳夫 東邦大学・薬理学)	星薬科大学・機能形態研究室	2011.8.3～4	五反田ゆうぽうと
54	平滑筋学会	羽生 信義	町田市民病院・外科	2012.8.2～3	東京慈恵会医科大学
55	平滑筋学会	高井 章	旭川医大・生理学自律機能	2013.8.7～8	旭川市大雪クリスタルホール
56	平滑筋学会	峯 徹哉	東海大学　消化器内科	2014.8.6～8	新横浜プリンスホテル
57	平滑筋学会	小林 誠	山口大学　生体機能分子制御学	2015.8.25～27	山口大学小串キャンバス
58	平滑筋学会	柴田 近	東北医科薬科大学病院　消化器セ・外科	2016.8.17～19	東北医科薬科大学小松島キャンバス
59	平滑筋学会	井上 隆司	福岡大学医学部　生理学	2017.8.23～25	福岡大学中央図書館・多目的ホール
60	平滑筋学会	中田 浩二	東京慈恵会医科大学　臨床検査医学	2018.8.16～18	東京慈恵会医科大学
61	平滑筋学会	中山 晋介	名古屋大学大学院医学系研究科　細胞生理学	2019.8.1～3	名古屋大学野依記念学術交流館
62	平滑筋学会	楠 裕明	川崎医科大学　総合臨床医学	2020.8.20～22 (予定)	倉敷市芸文館 (予定)

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，知識の交流を図り，医学及び医療水準の向上に寄与することを目的とする．

（事　業）
第3条　本会は前条の目的を達成するため，以下の各号に揚げる事業を行う．
（イ）年に一回総会を開催する．
（ロ）総会開催時に学術集会を行う．
（ハ）機関誌を発行する．
（ニ）優れた人物や業績の表彰・顕彰事業を行う．
（ホ）事業，その他の関連情報を公開する．
（ヘ）以上の事業を遂行するため，事務局を設置する．

（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．会員は本会規則を遵守する義務がある．

（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，理事長の承認を得なければならない．

（会　費）
第7条　会費は附則にて定める．

（名誉会員）
第8条　年末12月31日時点で，70歳まで会員を継続した評議員経験者は名誉会員，70歳まで会員を継続した評議員未経験者は特別会員として，理事会および評議員会の議を経て，理事長が推戴する．

（退　会）
第9条　退会を希望する場合は，退会1か月前までに事務局（理事長）に文章で届け出なければならない．

（休　会）
第10条　休会を希望する場合は，以下の各号のとおりとする．
（イ）海外留学，出産，育児，病気療養または傷病，介護，その他理事長が認めた理由により本学会会員としての業務が遂行できない場合は，所定の休会届を理事長に提出し休会することができる．届出年度の会費は納入するものとする．
（ロ）休会会員が復会を希望するときは，復会届を理事長に提出し，届出年度の会費を納入するものとする．
（ハ）休会期間中は，本会各賞への応募，総会での一般演題発表，役員業務等，本会の事業に関わる事はできない．また休会時年数は会員継続年数には含まれない．

（会員の資格喪失）
第11条　会員は以下の各号のひとつに該当する場合に，その資格を喪失する．
（イ）第9条により退会した場合．
（ロ）死亡または失踪宣言を受けた場合．
（ハ）会費を2回以上督促しておさめない場合．
（ニ）本会の名誉を傷つけ，または事業を妨害した場合．
（ホ）本会員としての義務を順守しない場合．
（ヘ）除名された場合．

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）学術集会会長（以下会長）
（ヘ）学術集会副会長（以下副会長）
（ト）事務局長（チ）機関誌編集長

（役員の職務）
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　会長は年次学術集会の業務を行い，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35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．

（役員の選出）
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へて選出され，理事長が委嘱する．

（役員の任期）

第 25 条　役員の定年は満 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 回理事長が招集し，議長は理事長がこれにあたる．

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，臨床系理事 10 名程度，基礎系理事 10 名程度で構成され，その議決は委任状を含め理事の過半数が出席し，その過半数の同意をもって定める．会長，副会長，事務局長，機関誌編集長のうち理事でない者および監事 2 名は立会人として理事会に同席する．

第 32 条　理事会は代理人を認めない．

第 33 条　理事会議決事項のうち，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　評議員会は次の事項を審議する．

（イ）会の事業計画
（ロ）前年度会計と次年度の予算案
（ハ）会則の変更
（ニ）役員の選出（副会長を含む）
（ホ）その他重要事項

第 36 条　評議員会の議決は委任状を含め評議員の過半数が出席し，その過半数の同意をもって定める．

第 5 章　学術集会

（学術集会）

第 37 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 38 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 39 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．

（事業年度）

第 40 条　本会の事業年度は，毎年 5 月 1 日に始まり翌年 4 月 30 日に終わる．

第 7 章　附　則

第 41 条　事務局は〒 105-8461　東京都港区西新橋 3-25-8　東京慈恵会医科大学外科学講座内に置く．

第 42 条　本会則は平成 30 年 8 月 17 日より施行する．

第 43 条　本会は会費を次の通り定める．

1．正会員　　3,000 円（35 歳以下、於；年末 12 月 31 日時）
　　8,000 円（一般会員）
2．名誉会員・特別会員　　無料
3．70 歳以上の会員　　無料

謝　辞

今回の総会の開催にあたり、ご協力ご支援いただきました法人、
団体および個人の皆様へ深く感謝申し上げます。

第61回日本平滑筋学会総会
会長：**中山　晋介**
（名古屋大学　大学院医学系研究科　細胞生理学　准教授）

第61回日本平滑筋学会総会
プログラム・抄録集

会　　長：中山 晋介

事　務　局：名古屋大学 大学院医学系研究科 細胞生理学・分子動態学
〒466-8550　名古屋市昭和区鶴舞町65
TEL：052-744-2045／2099
FAX：052-744-2048
E-mail：jssmr61@med.nagoya-u.ac.jp

印刷・製本：名古屋大学消費生活協同組合印刷部
〒466-8550　名古屋市昭和区鶴舞町65
TEL：052-732-5169
FAX：052-732-1571

まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。

明日は変えられる。

astellas
アステラス製薬

www.astellas.com/jp/

MED64 SYSTEM

in vitro 細胞外電位計測用
微小電極アレイ(MEA)システム

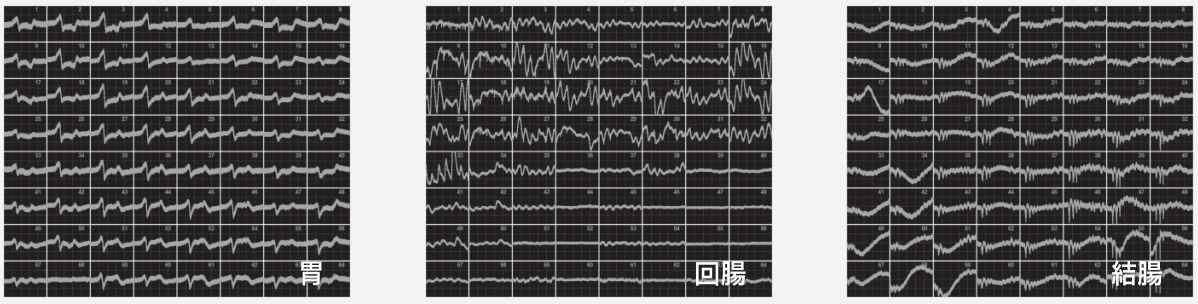
最高品質の電気生理データが簡単・確実に!

MED64システムはノイズの少ないクリアな信号計測を可能にする
“世界最高水準の信号雑音比”を有する MEAシステムです。

特 長

- 電極上に標本をマウント、または直接細胞培養するだけで細胞外電位計測が可能。
- 電気生理実験未経験者にも比較的操作が簡単。
- インキュベーター内で環境制御可能。
- ガラス管電極と違い、細胞を傷つけないため、長期間連続計測が可能。

ー消化管筋組織標本の電位計測事例ー



データ提供：中山 晋介 准教授（名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学/分子動態学）

脳切片、培養神経・心筋、網膜、腸管平滑筋、膵島など 興奮性細胞での 細胞外電位計測 に。

【製造】

当社は株式会社SCREENホールディングスのグループ会社です。

アルファメッドサイエンティフィック株式会社

【販売】

株式会社SCREENホールディングス

（ 期間限定キャンペーン情報掲載中！　http://alphamedsci.com/campaign/ ）

Patients.
Our missions for life.

その先も、人生はつづくから

患者さんの治療後の人生が、より豊かで、すこやかであるように。
その想いを胸に私たちは日々、医療機器開発に向き合っています。

世界で初めて製品化に成功した人工心臓弁。
カテーテルによる弁膜症治療、そして血行動態モニター。
それら一つひとつが、その時代の医療に革新を与えてきました。

そしてこれからも、私たちにはもっとできることがある。

患者さんに寄り添うこと。そのいのちを見つめること。
さらに、治療後の豊かな人生を支えていくこと。
可能性は無限だと信じています。

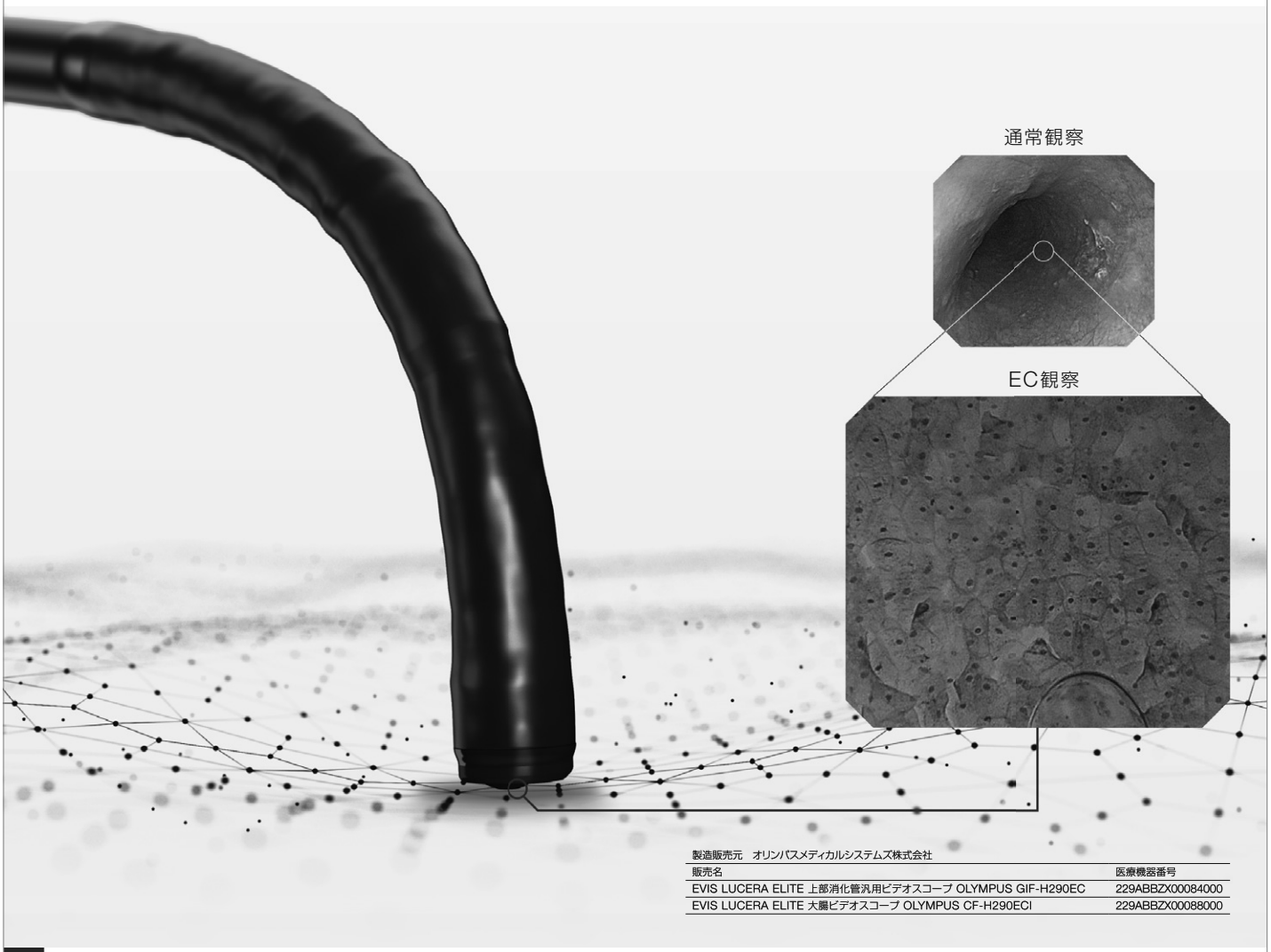
その先も、人生はつづくから。
私たちの挑戦は、まだ終わることはありません。

エドワーズ ライフサイエンス株式会社
本社：東京都新宿区西新宿6丁目10番1号　Tel.03-6894-0500　edwards.com/jp
© 2017 Edwards Lifesciences Corporation All rights reserved.　EW2017072
Edwards、エドワーズ、Edwards Lifesciences、エドワーズライフサイエンスおよび定型化されたEロゴは Edwards Lifesciences Corporationの商標です。

Edwards

OLYMPUS®

Your Vision, Our Future



製造販売元　オリンパスメディカルシステムズ株式会社	
販売名	医療機器番号
EVIS LUCERA ELITE 上部消化管汎用ビデオスコープ OLYMPUS GIF-H290EC	229ABBZX00084000
EVIS LUCERA ELITE 大腸ビデオスコープ OLYMPUS CF-H290ECI	229ABBZX00088000

Endocyto

最大倍率520倍の拡大観察
リアルタイム生体内細胞観察により
内視鏡にあらたな可能性を

EVIS LUCERA
ELITE

オリンパス株式会社

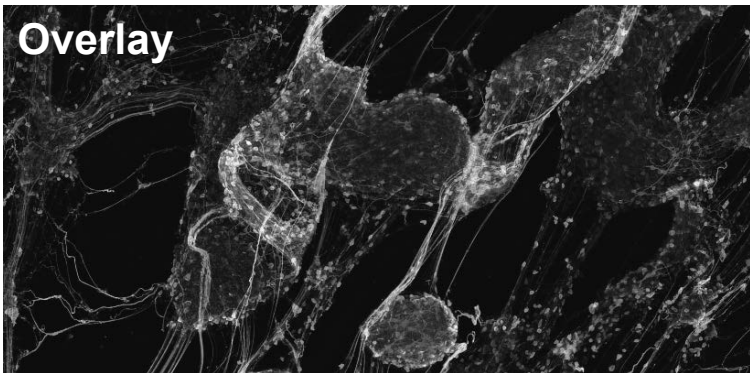
www.olympus.co.jp

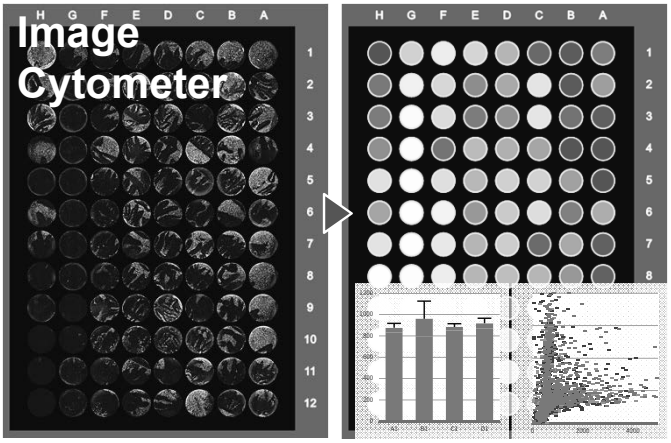
F569C

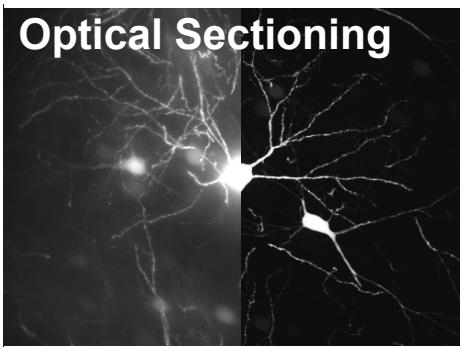
KEYENCE

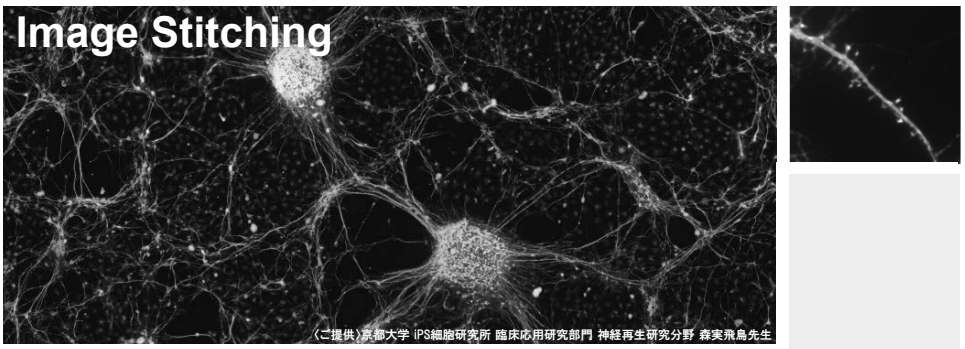
オールインワン蛍光顕微鏡
BZ-X800

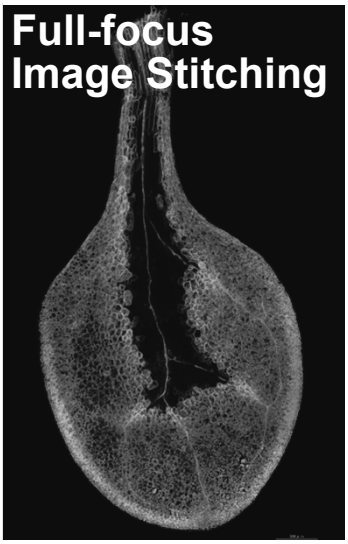
1台で何役も。進化する顕微鏡。

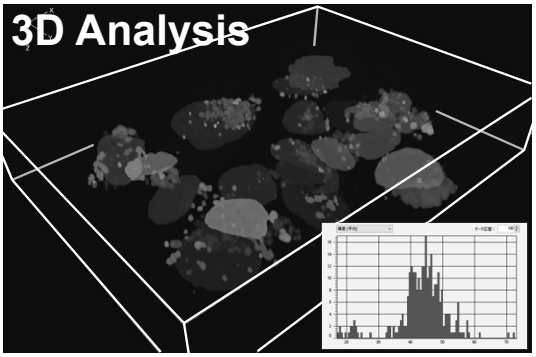






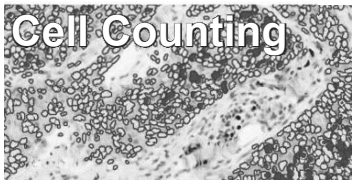


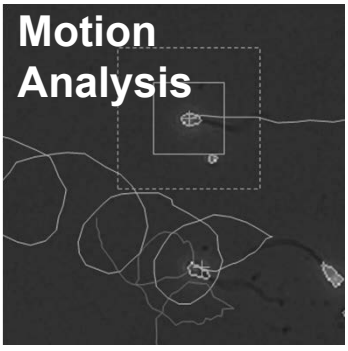


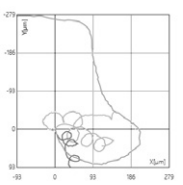


データ撮りのご依頼はこちらまで

www.keymsp.jp/BZ







株式会社 キーエンス
本社・研究所／マイクロスコープ事業部
〒533-8555 大阪市東淀川区東中島1-3-14 Tel 06-6379-1141

顕微鏡
お客様相談窓口 フリーダイヤル 0120-739-007

Copyright© 2018 KEYENCE CORPORATION. All rights reserved.

漢方医学と西洋医学の融合により
世界で類のない最高の医療提供に貢献します

自然と健康を科学する
漢方のツムラ

http://www.tsumura.co.jp/

●資料請求・お問い合せは、お客様相談窓口まで。

【医療関係者の皆様】Tel.0120-329-970 【患者様・一般のお客様】Tel.0120-329-930

（2016年7月制作）OUCAa02-K 審

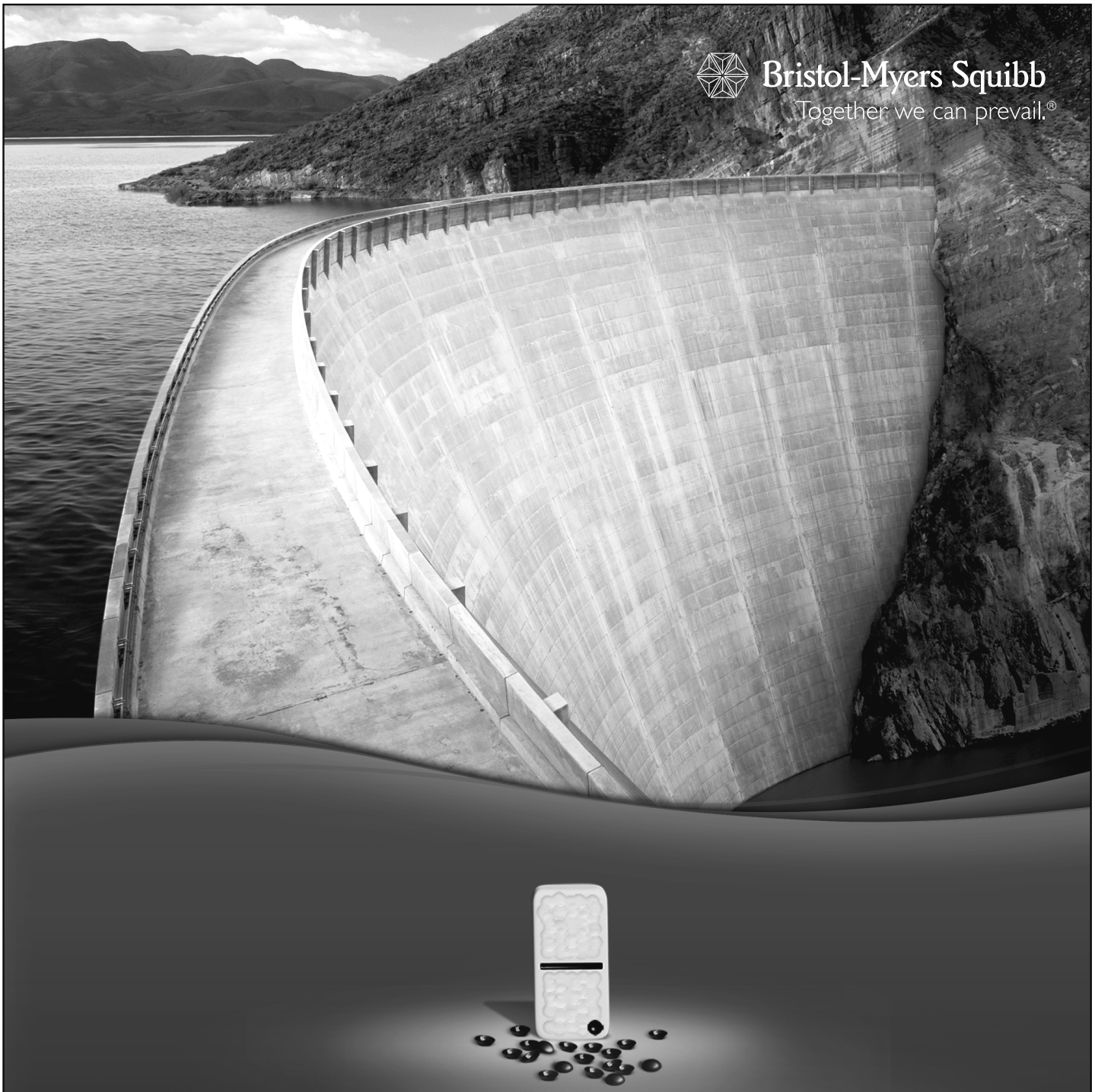
すきまひろげる
夢ひろがる

日本化薬は創立以来、
「火薬」「染料」「医薬」「樹脂」の技術を駆使し、
それらを融合・変化させながら時代のニーズに応える製品をつくってきました。
そして、これからも皆さまの生活をより豊かにするために、
「世界的すきま発想。」で、未来に向かって新しいチャレンジをしてまいります。

世界的すきま発想。

日本化薬

日本化薬の未来につながる
仕事を、のぞきに来てください ▶



抗ウイルス化学療法剤　エンテカビル水和物錠

バラクルード®錠0.5mg

劇薬　処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）　薬価基準収載

効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については製品添付文書をご参照ください。

製造販売元
ブリストル・マイヤーズ スクイブ株式会社
東京都新宿区西新宿6-5-1

2018年3月作成
686JP18PR0141502

命を明日につなぐ。希望は世界中にある。

課題と国境を越えて、人々の明日をひらく製薬会社、ヤンセンファーマ。

世界のすべてが、私たちの研究室。
病と懸命に闘う患者さんのために、高い科学技術、独創的な知性、
世界中の力を合わせ、新しい可能性を切り拓く。

すべては、私たちの解決策を待つ、ひとつの命のために。
複雑な課題にこそ挑んでいく。
新しい薬を創るだけではなく、それを最適な方法で提供する。

革新的な薬や治療法を、届ける。
世界中に、私たちを待つ人がいる限り。

誰もが健やかに、いきいきと暮らす社会。
そんな「当たり前」の願いのために、自ら変化し、努力を続けます。

ヤンセンファーマ株式会社
www.janssen.com/japan
www.facebook.com/JanssenJapan

Janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

ウイングは
心身ともに最高の状態をめざす
「ゲット ウェルネス運動」を提唱しています

Get Wellness
ゲット ウェルネス運動

ウェルネスとは 肉体的に、精神的に最高の状態のことをいう

アメリカでは、国を挙げての健康教育が1970年代から実施され、1990年を境にがんをはじめとした生活習慣病が減少するという、素晴らしい結果が得られてきています。
これは単に医療・検査技術の発達だけではありません。人間が本来持つ修復能力に注目し、必要な栄養代謝の研究について国をあげて取り組みました。そしてその結果の教育を国民に広め又、医療機関に徹底したことが大きく貢献しています。

一方、私たち日本はどうでしょうか？アメリカとの医療・検査技術の差はないのに、がん、アレルギーの増加、肥満傾向による病気リスクの高まりなど、生活習慣病はますます増える傾向にあります。

国を挙げての本格的な取り組みを待つのではなく、私たち自身で「ゲット ウェルネス運動」を展開して、自分たちの健康は自分たちで守っていかなくてはならないと思います。

「快適なくらし」「健やかな毎日」「より美しく」を実現するため、私たちウイングは「ゲット ウェルネス運動」を提唱しています。

WING
Woman's Information Network Group
株式会社ウイング
〒150-6036 東京都渋谷区恵比寿4-20-3 恵比寿ガーデンプレイスタワー36F
Tel.03-5420-8500(代)

第61回 日本平滑筋学会総会事務局

名古屋大学　大学院医学系研究科　細胞生理学・分子動態学
〒466-8550　名古屋市昭和区鶴舞町65
TEL：052-744-2045 / 2099
FAX：052-744-2048
E-mail：jssmr61@med.nagoya-u.ac.jp