



第62回 The 62nd 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

令和時代の平滑筋研究 ーバトンの行方ー

会期 ● 2020年12月19日^土・20日^日
WEB開催

会長 ● 楠 裕明 川崎医科大学 総合臨床医学

目 次

ご挨拶	3
第62回日本平滑筋学会総会 プログラム委員	4
第62回日本平滑筋学会総会 概要	5
お知らせとお願い	6
ライブ配信日程表	10
ライブ配信プログラム	11
オンデマンド配信プログラム	15
抄 録	
会長講演	25
特別企画講演	29
特別企画シンポジウム	33
基礎系ワークショップ	37
臨床系トピックス	39
基調講演&ラウンドディスカッション	41
漢方フォーラム	44
若手の会シンポジウム	45
ランチョンセミナー	51
モーニングセミナー	53
白鳥常男賞受賞講演	57
優秀演題賞候補講演	61
ポスターセッション	67
総会一覧表	83
日本平滑筋学会会則	84
謝辞	86

ご 挨 拶

第62回日本平滑筋学会総会 会長
川崎医科大学 総合臨床医学
楠 裕明



第62回日本平滑筋学会総会の会長を拝命しております川崎医科大学の楠 裕明です。

この度は第62回日本平滑筋学会総会のWEB開催にご参加いただき、誠に有難うございます。本学会は2020年8月21日、22日に倉敷市芸文館で開催の予定でしたが、新型コロナウイルス感染拡大の影響で現地開催が出来なくなったため、「本来交流することの少ない基礎系と臨床系の研究者が、平滑筋研究をテーマに一堂に会する」という本学会の特徴は、やや色あせてしまうこととなりました。われわれは当初からコロナ禍をdangerではなくriskであると考え、現在では当たり前となった感染予防対策をいち早く導入し、あくまでも現地開催(一部ハイブリッド開催)を目標に準備しておりました。しかし、本年7月から8月にかけての急激な感染拡大状況や現在の散発感染発生継続状況、新型コロナ感染を取り巻く社会情勢などを鑑みると、ゼロリスクを目指した当時の判断は正しかったと信じています。

しかしながら、結果的に開催に関する最終決定が遅れ、会期が12月(12月19日、20日)にずれ込んだため、演題や講演、司会をお願いしておりました先生方、コンペティションの審査の先生方、共催企業や準備のスタッフの方々には、二重の手間と準備をお願いすることとなりましたこと、誠に申し訳ございません。また、遠隔でのご発表にも対応していただく必要が生じており、重ねて深くお詫び申し上げます。

わたしの本学会との関係は20数年に及び、特に本部事務局長などの役職を担当するようになってからの最近10年間は、非常に濃密なものとなりました。そのため、わたしの本学会への想い入れは半端ではなく、今回の第62回会長の拝命は、わたしにとって大変な荣誉であり、この上ない喜びでありました。わたしが多くの基礎系の先生方と親交を深めることができたのは、本学会の特徴のおかげであり、わたしもその伝統を引き継ぎ、WEB学会ではありますが有意義な学会を開催する予定でございます。幸い、YIAや特別企画講演、共催セミナーなどの企画は、現地開催のプログラムとほぼ同じスケジュールでLIVE配信でき、ポスター賞などの企画もそのまま実施出来るようにスタッフが配慮してくれました。また、ポスターや若手平滑筋研究者の会シンポジウム、基礎系・臨床系シンポジウムなどの口演セッションをオンデマンド配信する予定ですので、12月19日、20日に都合がつかない先生方にも是非ともご参加いただき、基礎と臨床が融合したユニークな内容をご堪能いただけたらと思います。

最後になりますが、第62回日本平滑筋学会総会の開催にご協力いただいたすべての方への感謝と、本総会に協力してくれるはずであった、広島大学医学部第一内科の同門である故島谷智彦理事への哀悼を表して、会長挨拶とさせていただきますと思います。

第62回日本平滑筋学会総会 プログラム委員

稲森 正彦	横浜市立大学 医学教育学
井上 隆司	福岡大学医学部 生理学
伊原 栄吉	九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学講座
岩切 勝彦	日本医科大学 消化器内科学
瓜田 純久	東邦大学医療センター大森病院 総合診療科
江藤 真澄	岡山理科大学獣医学部 獣医生化学講座
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
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
椎名 貴彦	岐阜大学応用生物科学部 共同獣医学科
柴田 近	東北医科薬科大学 消化器外科
炭山 和毅	東京慈恵会医科大学附属病院 内視鏡部
高野 仁司	日本医科大学 循環器内科
竹谷 浩介	岡山理科大学獣医学部 獣医生化学講座
中田 浩二	東京慈恵会医科大学 臨床検査医学
中山 晋介	名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学
橋谷 光	名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学
羽生 信義	総合東京病院／慈恵医科大学 外科学講座
春間 賢	川崎医科大学 総合内科学2
平野 勝也	香川大学医学部 自律機能生理学教室
堀田 祐志	名古屋市立大学大学院薬学研究科 病院薬剤学分野
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
眞部 紀明	川崎医科大学 検査診断学（内視鏡・超音波）
三好 博史	県立広島病院 成育医療センター
渡辺 賢	東京都立大学人間健康科学研究科 生理学研究室

第62回日本平滑筋学会総会 概要

会 長：楠 裕明（川崎医科大学 総合臨床医学）

副会長：平野 勝也（香川大学医学部 自律機能生理学）

テーマ：令和時代の平滑筋研究 – バトンの行方 –

会 期：2020年（令和2年）12月19日（土）・20日（日） WEB開催

事務局：川崎医科大学 総合臨床医学

〒701-0192 岡山県倉敷市松島577

TEL：086-462-1111 FAX：086-464-1047

運営事務局

株式会社メッド

〒701-0114 岡山県倉敷市松島1075-3

TEL：086-463-5344 FAX：086-463-5345

E-mail：jssmr62@med-gakkai.org

お知らせとお願い

■ 参加者の皆様へ

1. 参加費

会員・非会員	10,000円
臨床研修医・大学院生	5,000円
学部学生	無料

2. 参加受付

本ホームページでのライブ配信ならびにオンデマンド配信を視聴される場合は参加申込をお願いいたします。<https://med-gakkai.jp/jssmr62/mosikomi/>

(1) 参加登録期間

2020年10月1日(木)～11月30日(月)

(2) 支払方法

お支払いは、銀行振込のみとなります。クレジットカード、コンビニ決済はご利用いただけませんので、ご了承ください。

(3) 登録に際しての注意事項

納入された参加費は、事務局の事情で学会が開催されない場合を除いて、いかなる理由があっても返金には応じかねますので予めご了承ください。

(4) 参加証の送付

会期までに、ご登録のメールアドレス宛てに参加証明書(兼 領収証)を発行します。

3. プログラム・抄録集(本誌)

参加申込いただいた方には、1冊を事前に発送します。追加でご入用の方や非会員の方には、1冊2,000円にてプログラム・抄録集を販売いたしますので、運営事務局(jssmr62@med-gakkai.org)までご連絡ください。

■ WEB開催について

1. ライブ配信

下記セッションはライブ配信いたします。

- ・ 会長講演^{*1}
- ・ 基調講演&ラウンドディスカッション
- ・ 優秀演題賞候補講演
- ・ 優秀論文賞・白鳥常男賞受賞講演
- ・ 授賞式(YIA・ポスター賞)
- ・ 総会
- ・ 共催セミナー

配信期間：2020年12月19日(土)・20日(日)

2. オンデマンド配信

下記セッションはオンデマンド配信いたします。

- ・ 特別企画講演 –バトンの行方–
- ・ 会長講演*¹
- ・ 漢方フォーラム
- ・ 若手の会シンポジウム
- ・ 基礎系ワークショップ
- ・ 臨床系トピックス
- ・ ポスターセッション*²

配信期間：2020年12月21日（月）～2021年1月22日（金）

お送りした個人IDとパスワードにつきましては、大切に保管、記録をお願いいたします。

*¹ 会長講演はライブ配信の内容をオンデマンド配信いたします。

*² ポスターセッションの閲覧期間は、2020年12月19日（土）～2021年1月22日（金）となります。

■ 発表についてのお願い

1. 発表時間

セッション	発表時間	質疑応答
特別企画講演 –バトンの行方–	20～30分	－
基礎系ワークショップ	30分	－
臨床系トピックス	30分	－
基調講演&ラウンドディスカッション	55分（基調講演15分／発表10分×4名）	35分（総合討論）
漢方フォーラム	20分	－
若手の会シンポジウム	20分	－
優秀演題賞候補講演	15分	5分

- ・ 発表データに使用するフォントは文字化けやレイアウト崩れを防ぐため、特殊なフォントは使用せず、標準搭載されている下記フォントを推奨いたします。

MSゴシック、MSPゴシック、MS明朝、MSP明朝

Arial、Century、Century Gothic、Times New Roman

- ・ 動画をPowerPointで使用される場合は、OSで標準掲載されているWindows Media Playerで動作する形式にて作成し、PowerPointに埋め込んでください。

2. 発表方法

＜ライブ配信＞

- ・ ご発表セッション開始20分前までにZoomミーティング会場にご入室の上、待機してください。入室用URLは、発表者へ個別にご案内いたします。
- ・ 発表データにつきましては、Zoomの画面共有機能を使って、発表していただきます。
- ・ 発表時間の管理は、発表者自身をお願いいたします。詳しくはHPに掲載しております「登壇者マニュアル」をご参照ください。

<オンデマンド配信>

- ・ご発表データをPowerPoint(音声入り)にてご作成の上、事前にご提出していただきます。データ作成方法は、HPよりご確認ください。
- ・データのご提出は、HPにごございますアップロードシステムをご利用ください。

<ポスターセッション>

- ・ポスターデータをPDF(音声なし)にてご作成の上、事前にご提出していただきます。
- ・データのご提出は、HPにごございますアップロードシステムをご利用ください。

■ 司会・座長の皆様へ

1. ライブ配信の先生方

- ・ご担当セッション開始の30分前までには個別にご案内するURLにて、Zoom ミーティング会場にご入室の上、待機してください。
- ・学会のスムーズな進行のため、時間厳守をお願いします。
- ・ご担当セッション全体の発表時間の管理は、座長にてお願いいたします。
- ・質疑応答につきましては、HPに掲載しております「登壇者マニュアル」をご参照ください。

2. オンデマンド配信の先生方

- ・演者のご紹介をPowerPoint(音声入り)にてご作成の上、事前にご提出していただきます。オンデマンド配信期間中は、HPよりご覧いただけます。

■ 共催セミナーのご案内

共催セミナーは、当日のライブ配信のみです。後日オンデマンド配信はございません。
各セッションとも、500名が参加上限となります。

ランチョンセミナー1

12月19日(土) 12:00~13:00

「慢性便秘症の下部消化管機能制御」

演 者：福土 審(東北大学大学院医学系研究科 行動医学/東北大学病院 心療内科)

座 長：羽生 信義(総合東京病院/慈恵医科大学 外科学講座)

共 催：EA ファーマ株式会社/持田製薬株式会社

特別企画シンポジウム

12月19日(土) 13:10~14:10

「胃排出標準化への道 ~体外式超音波検査法による固形食試験~」

演 者：眞部 紀明(川崎医科大学 検査診断学(内視鏡・超音波))

座 長：春間 賢(川崎医科大学 総合医療センター/川崎医療福祉大学/淳風会医療診療セクター)

共 催：ゼリア新薬工業株式会社

ランチョンセミナー2

12月20日(日) 12:00~13:00

「画像から診える慢性便秘症の病態と治療選択 ~腸から話を聴いてみる~」

演 者：水上 健(国立病院機構久里浜医療センター 内視鏡検診センター)

座 長：本郷 道夫(公立黒川病院)

共 催：マイランEPD 合同会社

モーニングセミナー

12月20日(日) 9:30～10:10

「消化管機能維持における腸内環境の重要性とその破綻が来たす病態」

演 者：伊原 栄吉（九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学講座）

座 長：中田 浩二（東京慈恵会医科大学附属第三病院 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

〒983-8536 宮城県仙台市宮城野区福室1-15-1

東北医科薬科大学 外科学第一（消化器外科）教室内

事務担当：中村 美津江

TEL：022-290-8762 FAX：022-290-8763

E-mail：jsmr-adm@umin.ac.jp

ライブ配信日程表

	12月19日(土)	12月20日(日)
9:00		
		9:30～10:10 モーニングセミナー MS 共催：ミヤリサン製薬株式会社
10:00	10:00～10:10 開会の辞 10:10～11:50 優秀演題賞候補講演 YIA-1～YIA-5	10:20～10:50 総会
11:00		10:50～11:20 優秀論文賞・白鳥常男賞受賞講演 BP1・BP2・ST
		11:20～11:40 授賞式(YIA・ポスター賞)
12:00	12:00～13:00 ランチョンセミナー1 LS-1 共催：EAファーマ株式会社 持田製薬株式会社	12:00～13:00 ランチョンセミナー2 LS-2 共催：マイランEPD合同会社
13:00	13:10～14:10 特別企画シンポジウム SS 共催：ゼリア新薬工業株式会社	13:10～14:40 基調講演&ラウンドディスカッション RD-1～RD-4
14:00	14:20～14:40 会長講演 PL	14:40～14:50 閉会の辞
15:00		

ライブ配信プログラム

12月19日(土)

10:00~10:10 開会の辞

10:10~11:50 優秀演題賞候補講演

座長：伊原 栄吉（九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学講座）

橋谷 光（名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学分野）

YIA-1 内視鏡下胃知覚過敏試験の開発 ～薬物抵抗性FD患者では少量のCO₂、低い胃内圧にて症状が出現し、おくびを排出しにくい～

○門馬 絵理、肥田 舞、田邊 智英、星川 吉正、星野 慎太郎、貝瀬 満、岩切 勝彦
日本医科大学 消化器内科学

YIA-2 新たな三次元病理病態解析が解き明かす肺高血圧症における微小血管リモデリングの意義とその治療応用

○藤原 隆行^{1,2,3)}、武田 憲文¹⁾、石井 聡¹⁾、波多野 将^{1,4)}、西村 智⁴⁾、小室 一成¹⁾
1) 東京大学医学部附属病院 循環器内科、
2) 東京大学大学院医学系研究科 コンピュータ画像診断学／予防医学講座、
3) 自治医科大学 分子病態研究部、4) 東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座

YIA-3 血管平滑筋細胞において活性型ヒト凝固第XI因子は電位作動性L型Ca²⁺チャネルを介してCa²⁺流入を引き起こす

○守安 江梨伽¹⁾、宮武 美咲¹⁾、平野 勝也²⁾
1) 香川大学医学部 医学科 4年次生、2) 香川大学医学部 自律機能生理学

YIA-4 Madagascine induces vasodilatation via activation of AMPK

○Bochao Lyu¹⁾、Dapeng Chen²⁾、Yuan Lin²⁾、Ying Zhang¹⁾、Tomoka Morita¹⁾、
Hiroko Kishi¹⁾、Sei Kobayashi¹⁾
1) Department of Molecular and Cellular Physiology, Yamaguchi University, Graduate School of Medicine、
2) Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China.

YIA-5 カラゲニン誘発慢性前立腺炎モデルラットにおける膀胱知覚障害の評価

○相澤 直樹、藤田 朋恵
獨協医科大学医学部 薬理学

12:00～13:00 **ランチョンセミナー1**

座長：羽生 信義（総合東京病院／慈恵医科大学 外科学講座）

LS-1 慢性便秘症の下部消化管機能制御

福土 審

東北大学大学院医学系研究科 行動医学／東北大学病院 心療内科

共催：EA ファーマ株式会社／持田製薬株式会社

13:10～14:10 **特別企画シンポジウム**

座長：春間 賢（川崎医科大学 総合医療センター／川崎医療福祉大学／淳風会医療診療セクター）

SS 胃排出標準化への道 ～体外式超音波検査法による固形食試験～

○眞部 紀明¹⁾、楠 裕明²⁾、春間 賢³⁾

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

3) 川崎医科大学 総合内科学2

共催：ゼリア新薬工業株式会社

14:20～14:40 **会長講演**

座長：柴田 近（東北医科薬科大学 消化器外科）

PL わたしと消化管運動研究と平滑筋学会 –バトンの行方、君と逢える夏–

楠 裕明

川崎医科大学 総合臨床医学

12月20日(日)

9:30~10:10 モーニングセミナー

座長：中田 浩二（東京慈恵会医科大学附属第三病院 臨床検査医学）

MS 消化管機能維持における腸内環境の重要性とその破綻が来たす病態

伊原 栄吉

九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学講座

共催：ミヤリサン製薬株式会社

10:20~10:50 総会

10:50~11:20 優秀論文賞・白鳥常男賞受賞講演

司会：山本 喜通（JSMR編集委員会 委員長）

東原 正明（白鳥常男賞選考委員会 委員長）

BP1 Sustained exposure to prostaglandin D₂ augments the contraction induced by acetylcholine via a DP₁ receptor-mediated activation of p38 in bronchial smooth muscle of naive mice

○Wataru Suto, Hiroyasu Sakai, Yoshihiko Chiba

PMCID: PMC6433600

BP2 Inhibitory effects of rubratoxin A, a potent inhibitor of protein phosphatase 2, on the Ca²⁺-dependent contraction of skinned carotid artery from guinea pig

○Yasuyuki Naraki, Masaru Watanabe, Kosuke Takeya

PMCID: PMC6473161

ST ラット膀胱におけるTRPM8チャネルの機能的役割：新規TRPM8拮抗薬を用いた検討

○相澤 直樹¹⁾、大城 博行²⁾、渡邊 修造²⁾、本間 之夫³⁾、井川 靖彦⁴⁾

1) 獨協医科大学医学部 薬理学、2) ラクオリア創薬株式会社、

3) 東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学、4) 東京大学大学院医学系研究科 コンチネンス医学

11:20~11:40 授賞式 (YIA・ポスター賞)

LS-2 画像から診える慢性便秘症の病態と治療選択 ～腸から話を聴いてみる～

水上 健

国立病院機構久里浜医療センター 内視鏡検診センター

共催：マイランEPD合同会社

13:10~14:40 **基調講演&ラウンドディスカッション**

座長：秋山 純一（国立国際医療研究センター病院 消化器内科）

眞部 紀明（川崎医科大学 検査診断学（内視鏡・超音波）／川崎医科大学総合医療センター 中央検査科）

基調講演 日常診療における消化管運動機能の評価ー海外におけるGI Motility Laboratoryの動向を踏まえてー

○秋山 純一

国立国際医療研究センター 消化器内科

RD-1 High-resolution manometryの有用性と今後の課題

○栗林 志行、保坂 浩子、下山 康、草野 元康、浦岡 俊夫

群馬大学大学院医学系研究科 消化器・肝臓内科学

RD-2 胃運動機能検査

○中田 浩二¹⁾、川村 雅彦²⁾、岩崎 泰三³⁾、村上 慶四郎²⁾、羽生 信義⁴⁾

1) 東京慈恵会医科大学附属第三病院 臨床検査医学、2) 川村病院 外科、

3) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 外科、4) 総合東京病院 外科

RD-3 実地診療における消化管運動の評価ーこれまでか、これからか？ー小腸運動の評価について

○眞部 紀明¹⁾、楠 裕明²⁾、春間 賢³⁾

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

3) 川崎医科大学 総合内科学2

RD-4 実地診療における消化管運動の評価

○鳥居 明

鳥居内科クリニック

14:40~14:50 **閉会の辞**

オンデマンド配信プログラム

特別企画講演 –バトンの行方–

座長：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）

SL-1 令和時代の平滑筋研究：バトンの行方

高木 都
奈良県立医科大学

SL-2 日本平滑筋学会における研究の歩みとこれから

柴田 近
東北医科薬科大学 消化器外科

基礎系ワークショップ

座長：平野 勝也（香川大学医学部 自律機能生理学）

江藤 真澄（岡山理科大学獣医学部 獣医生化学講座）

FW-1 心筋特異的ミオシン軽鎖脱リン酸化酵素スモールサブユニット hHS-M₂₁ の構造と機能

○有村 卓朗
鹿児島大学共同獣医学部

FW-2 網膜循環調節における平滑筋の役割と臨床応用への可能性

○長岡 泰司
日本大学医学部 視覚科学系眼科学分野

FW-3 喘息時の気道過敏性に対する新規治療ターゲットとしての非翻訳RNAの可能性

○千葉 義彦¹⁾、酒井 寛泰²⁾
1) 星薬科大学 分子生物学研究室、2) 星薬科大学 生体分子薬理学研究室

FW-4 血管の炎症機序としての血液凝固因子の役割と治療標的としての可能性

○福田 大受¹⁾、佐田 政隆²⁾
1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 心臓血管病態医学、2) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 循環器内科学

臨床系トピックス

[循環器]

座長：高野 仁司（日本医科大学 循環器内科）

CT-1 生分解性動脈グラフトの血管リモデリングにおける血管平滑筋の役割

○太良 修平

日本医科大学 循環器内科

[消化器]

座長：大島 忠之（兵庫医科大学 消化器内科学）

CT-2 本邦の自己免疫性消化管運動障害の臨床的特徴

○向野 晃弘

熊本大学病院 分子神経治療学寄附講座

[泌尿器]

座長：橋谷 光（名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学分野）

CT-3 平滑筋研究における臨床的トピックス：下部尿路症状治療の最新

○伊藤 悠城¹⁾、小林 一樹¹⁾、矢尾 正祐²⁾

1) 横須賀共済病院 泌尿器科、2) 横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 泌尿器科

漢方フォーラム

座長：富永 和作（星ヶ丘医療センター 消化器内科）

KF-1 PPI抵抗性NERDの病態、六君子湯の有効性を含めて

岩切 勝彦

日本医科大学 消化器内科学

KF-2 慢性便秘は生活を病む ―出会えて良かった漢方薬―

尾高 健夫

尾高内科・胃腸クリニック

座長：張 影（山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座）

向田 昌司（岡山理科大学獣医学部 獣医薬理学教室）

YS-1 光制御可能なNOドナーを利用した新たな勃起不全治療薬の開発

○堀田 祐志¹⁾、木村 和哲^{1,2)}

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医学研究科 臨床薬剤学分野

YS-2 肺動脈性肺高血圧症に対するエイコサペンタン酸の治療効果 エイコサペンタン酸を用いた肺動脈性肺高血圧症の新たな治療の試み

○倉原 琳¹⁾、平石 敬三¹⁾、張 影²⁾、山村 彩³⁾、岸 博子²⁾、小林 誠²⁾、平野 勝也¹⁾

1) 香川大学医学部 自律機能生理学、2) 山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学、

3) 愛知医科大学医学部 生理学

YS-3 本態性高血圧症における頸動脈小体のカテコールアミン発現

○加藤 弘毅

防衛医科大学校 動物実験施設

YS-4 獣医循環器領域における平滑筋研究：基礎と臨床の有機的統合を目指して

○亀島 聡¹⁾、山脇 英之²⁾、木村 祐哉¹⁾、伊藤 直之¹⁾

1) 北里大学獣医学部 獣医学科 小動物第1内科学研究室、

2) 北里大学獣医学部 獣医学科 獣医薬理学研究室

YS-5 冠動脈バイパス術の大伏在静脈グラフト採取において、No-touch法がグラフト血管の長期開存をもたらす機序に関する研究

○齊藤 寿郎、藏澄 宏之、鈴木 亮、松野 祐太郎、白澤 文吾、美甘 章仁、濱野 公一

山口大学医学部 器官病態外科学（第一外科）

ポスターセッション

[循環器]

P-1 スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) による血管平滑筋の Ca^{2+} 感受性収縮におけるパキシリンの役割

○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) 山口大学医学部 分子細胞生理学講座、2) 山口大学医学部 病理形態学講座

P-2 Compound H inhibits sphingosylphosphorylcholine-induced contraction via suppressing Fyn/Rho-kinase pathway in vascular smooth muscle

○Qian Lu、Bochao Lyu、Ying Zhang、Tomoka Morita、Hiroko Kishi、Min Zhang、Nan Li、Minhui Xu、Sei Kobayashi

Department of Molecular and Cellular Physiology, Yamaguchi University, Graduate School of Medicine

P-3 SPC/Fyn/ROK系による血管平滑筋収縮の Ca^{2+} -sensitization におけるカルパインの活性化とビメンチン断片化の役割の解明

○岸 博子、路 倩、森田 知佳、張 影、呂 博超、張 敏、李 楠、徐 敏慧、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

P-4 動脈スティフネス病態における血管反応性の変化

○向田 昌司、水野 理介、尾崎 博

岡山理科大学獣医学部 獣医学科

P-5 糖尿病マウスの血小板由来マイクロパーティクルによる血管弛緩反応減弱機構

○田口 久美子、金子 望、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-6 ラット頸動脈の uridine diphosphate 誘発収縮反応に対する終末糖化産物の増大機序

○松本 貴之、小嶋 美帆香、高柳 奎介、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

P-7 モルモット脛骨栄養動脈における神経性収縮制御

○福田 裕康、三井 烈、橋谷 光

名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学分野

P-8 ラットの腸間膜動脈と胃大網動脈の内皮依存性過分極反応の性質の比較

○高野 博充¹⁾、服部 友紀²⁾、橋谷 光¹⁾

1) 名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学、2) 名古屋市立大学医学研究科 先進急性期医療学

[その他]

P-9 モルモット総頸動脈スキンド平滑筋標本の弛緩過程におけるクレアチンキナーゼ阻害薬とミトコンドリア阻害薬の影響

○大塚 早智子、渡辺 賢

東京都立大学人間健康科学研究科

- P-10** 摘出モルモット盲腸紐における 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (FDNB) による収縮反応の Ca^{2+} 依存性
○石田 行知¹⁾、三橋 里子¹⁾、大塚 早智子¹⁾、中原 直哉²⁾、渡辺 賢¹⁾
1) 東京都立大学大学院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-11** 盲腸紐および経動脈スキンド標本に対する Cytochalasin D と Latrunculin B の弛緩促進作用のメカニズム
○三橋 里子、渡辺 賢
東京都立大学人間健康科学研究科
- P-12** 平滑筋 Ca^{2+} sensitization force の調節機構 – CPI-17 N・C 末端領域の生理的役割
○勝木 秀一¹⁾、大橋 南海²⁾、竹谷 浩介¹⁾、田中 良法¹⁾、北澤 俊雄³⁾、江藤 真澄^{1,3)}
1) 岡山理科大学獣医学部 獣医学科、2) 岡山理科大学獣医学部 獣医保健看護学科、3) トマスジェファソン大学医学部 分子生理・生物物理学科
- P-13** Protein phosphatase 2A 阻害薬 rubratoxin A の前処置が平滑筋収縮に及ぼす影響
○榎木 康之、渡辺 賢
東京都立大学
- P-14** ミオシン機能変調による平滑筋細いフィラメント格子構造のかく乱
○渡辺 賢¹⁾、石田 行知¹⁾、中原 直哉²⁾
1) 東京都立大学人間健康科学研究科 生理学研究室、2) 東京慈恵会医科大学 分子生理学講座
- P-15** The inhibitory mechanism of T on MDA-MB-231 breast cancer cell migration and the SPC-induced abnormal contraction leading to vasospasm.
○Nan Li, Min Zhang, Bochao Lyu, Ying Zhang, Tomoka Morita, Hiroko Kishi, Sei Kobayashi
Department of Molecular and Cellular Physiology, Yamaguchi University, Graduate School of Medicine

[消化器]

- P-16** 母乳由来乳酸菌 Probio-M9 の炎症性大腸腫瘍モデルマウスにおける腫瘍抑制効果
○平石 敬三¹⁾、徐 海燕²⁾、倉原 琳¹⁾、張 和平²⁾、平野 勝也¹⁾
1) 香川大学医学部 自律機能生理学、2) 中国内蒙古農業大学教育部 重点研究室酪農バイオテクノロジーエンジニアリング
- P-17** ムスカリン性アセチルコリン受容体を標的とした消化管運動機能障害に対する新規治療法の検証
○五十嵐 洋子^{1,2)}、伊原 栄吉^{1,3)}、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、2) 持田製薬株式会社 総合研究所、3) 九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学講座
- P-18** 誤嚥性肺炎を合併する食道運動異常症の臨床的特徴
○和田 将史、水流 大亮、池田 浩子、大塚 宜寛、畑 佳孝、向井 康二、田中 義将、荻野 治栄、伊原 栄吉
九州大学大学院 病態制御内科学

- P-19** **ATPによるラット食道平滑筋弛緩反応におけるカリウムチャネルの役割**
 ○椎名 貴彦^{1,2)}、堀井 和広²⁾、志水 泰武^{1,2,3)}
 1) 岐阜大学応用生物科学部 共同獣医学科 獣医生理学研究室、
 2) 岐阜大学大学院連合獣医学研究科 獣医生理学研究室、
 3) 岐阜大学生命の鎖統合研究センター (G-CHAIN)
- P-20** **下部食道括約筋のLES accommodationの評価におけるLES accommodation indexの有用性の検討**
 ○伊原 栄吉¹⁾、牟田 和正²⁾、和田 将史²⁾
 1) 九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学講座、2) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学
- P-21** **飲料摂取時の飲料温度が胃運動に与える影響：体外式超音波法と胃電図法による検討**
 ○古川 直裕¹⁾、大平 桃子⁵⁾、大野 祐子²⁾、永瀬 澄香²⁾、眞部 紀明³⁾、春間 賢^{2,4)}
 1) 川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科、2) 川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床検査学科、
 3) 川崎医科大学 検査診断学 (内視鏡・超音波)、4) 川崎医科大学 総合内科学2、5) 川崎医科大学 生理学1
- P-22** **マウス小腸腸間膜内マクロファージの分布および損傷応答の形態学的解析**
 ○玉田 宏美、木山 博資
 名古屋大学大学院医学系研究科 機能組織学
- P-23** **ラット近位結腸の蠕動運動制御におけるドパミンの機能解析**
 ○中森 裕之、三井 烈、橋谷 光
 名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学
- P-24** **ラット結腸における長軸方向の輪状筋切開縫合による腸管運動機能低下**
 ○久保田 訓世^{1,2)}、島田 光生²⁾、藤塚 直樹¹⁾、森根 裕二²⁾、河野 透^{2,3)}
 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
- P-25** **マイクロ領域での腸ペースメーカー電位活動のパターン化**
 ○中山 晋介、岩田 尚子、高井 千穂
 名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学
- P-26** **マウスにおける超音波検査による消化管運動定量解析法の開発とその応用**
 ○岸 和寿¹⁾、梶 典幸²⁾、水流 功春³⁾、堀 正敏¹⁾
 1) 東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学研究室、2) 麻布大学獣医学部 薬理学研究室、
 3) プライムテック株式会社
- P-27** **超音波を用いた上行結腸内容物の物性評価と排便状況との関連**
 ○岩元 壽賀子¹⁾、楠 裕明²⁾、廣瀬 文音¹⁾、坪井 柁¹⁾、山下 直人²⁾、庵谷 千恵子²⁾、
 岸 誠司²⁾、桑原 篤憲²⁾、眞部 紀明³⁾、鎌田 智有⁴⁾、畠 二郎³⁾、柏原 直樹²⁾、春間 賢⁵⁾
 1) 川崎医科大学、2) 川崎医科大学 総合臨床医学、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 健康診断学、5) 川崎医科大学総合医療センター 総合内科学2

[泌尿器]

P-28 UABモデルマウスの確立

○川越 健太郎¹⁾、カリマン エルジャマル²⁾、梶岡 俊一³⁾、牧 知子⁴⁾、笹栗 俊之²⁾

1) 九州大学医学部 泌尿器科、2) 九州大学医学部 臨床薬理学分野、3) 国際医療福祉大学、
4) 九州中央病院

[生殖器]

P-29 異なる妊娠ステージにおける子宮平滑筋の運動に対するCPI-17の機能解析

○柴崎 衣音、楊 群輝、堀 正敏

東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学研究室

P-30 ラット精巢上体管の平滑筋収縮制御における α_2 受容体の役割

○三井 烈¹⁾、Lang Richard²⁾、van Helden Dirk³⁾、橋谷 光¹⁾

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学分野、

2) School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences, Monash University、

3) School of Biomedical Sciences and Pharmacy and Hunter Medical Research Institute, Faculty of Health and Medicine, The University of Newcastle



会 長 講 演 PL

わたしと消化管運動研究と平滑筋学会 －バトンの行方、君と逢える夏－

楠 裕明

川崎医科大学 総合臨床医学

わたしの研究生生活のスタートは、広島大学第一内科第4研究室に入った1996年にさかのぼるが、この研究室には人生の師でもある春間賢先生と畠二郎先生が居られた。わたしの学位論文は、dyspepsia患者の胃排出能を液体食と固形食で比較したものであったが、「体外式超音波を用いた胃十二指腸運動機能評価法」はこの二人の合作であり、わたし以外の数名にも学位をもたらした。わたしと本学会との付き合いは、研究を始めて程なく始まったが、当時の総会は、故伊藤漸先生や松枝啓先生、本郷道夫先生、羽生信義先生などから暖かくも厳しい指導が受けられる場でもあり、発表するわたしは常に強い緊張感を持っていた。当時は、多くの消化管運動機能改善薬が開発され、それに関連する多くの講演会や研究会が開催されるなど、まさに消化管運動研究の絶頂期でもあった。わたしは中田浩二先生や瓜田純久先生、財裕明先生たちと「若手の会」を結成し、呼気試験を胃排出試験標準法として提唱するためのデータを本学会雑誌特集号に発表した。われわれは皆若く血気盛んであった。その後、春間賢先生が川崎医科大学消化管内科学教授に就任され、わたしと鎌田智有先生、畠二郎先生、眞部紀明先生らが次々と川崎医科大学に赴任した。その後、人的体制が整った状態で最初にやった全国学会が2006年の本総会であり、われわれが日本の消化管運動研究をリードするグループとして、名乗りを上げた記念すべき総会となった。春間教授はその後2期に渡って本学会理事長も勤められ、わたしは事務局長を担当したが、わたしの本学会に対する思い入れは、その間に一層強くなった。わたしの約30年にわたる研究は、超音波で消化管運動機能を観察するシンプルなものが中心であったが、人の体の中で起こっている現象を非侵襲的に評価する方法として、これ以上のものは無いと今も信じている。本総会では、われわれが残してきた足跡を総括したいと思っているが、本総会は多くの意味で新しい体制や時代へのバトンの引継ぎの意味も持っている。われわれには研究を引き継ぐ確かな人材が居り、われわれのバトンも確実に引き継がれていくが、それは本当に素晴らしいことである。



特別企画講演 SL

令和時代の平滑筋研究：バトンの行方

高木 都

奈良県立医科大学

第60回日本平滑筋学会総会での特別講演で指摘したように、昨今は、分子レベルの研究が隆盛をきわめている。さらに、イメージングの手法を用いた研究はin vivo imagingが光遺伝学や薬理遺伝学と組み合わせて、多くの分野において、高速度で進んでいる。

脳の研究は平滑筋臓器である腸との相関いわゆる脳－腸相関の研究へと進んできている。そのような背景の中で、第60回日本平滑筋学会総会では、消化管の基礎研究で次世代に繋ぐバトンを自らが行ってきた研究を中心に選んだ。1. 排便機構における中枢性制御、2. ES細胞、iPS細胞を使った再生医学の基礎医学研究、3. 5-HT4受容体活性化やICCによる腸壁内神経の再生・新生の制御から新生神経細胞の新しい機能評価法(in vivo imaging法)の展開、4. 腸管の炎症反応である。

これらのバトンの行方はどうなったか？

本総会では3番目のin vivo imaging法でその後の進展があったので我々の論文¹内容の紹介と今後の方向性について報告する。また、5-HT4受容体のagonistおよびantagonistを駆使することで中枢神経系の病気(慢性うつ病)と末梢平滑筋臓器の併存疾患を同時に治療できる可能性²にも触れたい。

1. Confocal and multiphoton calcium imaging of the enteric nervous system in anesthetized mice.

Yuki Motegi, Masaaki Sato, Kazuhide Horiguchi, ---, Miyako Takaki, Junichi Nakai
Neuroscience Research. 2019 Feb 18; pii: S0168-0102 (18) 30523-6.

2. Therapeutic potential of serotonin 4 receptor for chronic depression and its associated comorbidity in the gut.

Lokesh Agrawal, ----- Takashi Shiga

Neuropharmacology. 2020 Apr; 166; 107969. pii: S0028-3908 (20) 30035-6.

日本平滑筋学会における研究の歩みとこれから

柴田 近

東北医科薬科大学 消化器外科

日本平滑筋学会の第1回総会（当時は平滑筋筋電図研究会）は、1959年に仙台市で開催され、第4回以降は日本平滑筋学会と名称を変え現在に至る。最も古い記録として残る第6回の抄録を見ると、総演題数は57（臨床系32、基礎系25）であった。その後の第10～60回の演題数の推移を10年毎に表にまとめた。演題数は第30回でピークを迎え、第40回に減少し、その後はほぼ横ばいの状況であるが、臨床系の発表数の減少が目立つ。臓器別に見ると、消化器は依然として最多だが減少傾向にあり、泌尿器と子宮の演題数も減少している。一方、血管の演題数は増加傾向にある。研究対象の種を見ると、ヒトは大きな変動を認めず、イヌは絶滅状態、モルモット、ラットは減少傾向でマウスが増加している。研究方法を見ると、筋電図は消滅、Strain gaugeと内圧は著しく減少傾向だが、tissue chamberを用いたin vitroの研究は継続的に行われている。また、ここ数年の発表においては、呼吸試験、分子生物学的研究、内視鏡による腸管神経系観察、high resolution manometry、複数の方法を組み合わせての研究が増加し、研究方法の多様化が認められる。このような移り変わりは参加者の皆様が実感されている通りだと思われる。これらのデータから平滑筋学会の今後あり方を考えてみたい。

	第10回 (1968)	第20回 (1978)	第30回 (1988)	第40回 (1998)	第50回 (2008)	第60回 (2018)
演題数	74	75	100	65	66	56
臨床：基礎	36：38	51：24	54：46	34：29	35：31	15：41
消化器	50	61	55	45	45	28
泌尿器	13	8	17	3	6	6
子宮・付属器	8	8	7	4	1	0
血管	2	4	16	9	10	14

ヒト	17	21	11	19	29	17
イヌ	19	32	30	8	5	0
モルモット	15	16	21	10	10	4
ラット	2	2	23	15	11	11
マウス	0	0	0	1	8	12

筋電図	23	23	10	0	0	0
Strain gauge*	2	6	16	10	3	1
内圧	14	16	12	11	6	2
In vitro**	6	16	49	17	5	13

*体内埋込型strain gauge force transducerを用いた研究、**Magnus管を用いた研究

特別企画シンポジウム SS

胃排出標準化への道 ～体外式超音波検査法による固形食試験～

○眞部 紀明¹⁾、楠 裕明²⁾、春間 賢³⁾

1) 川崎医科大学 検査診断学 (内視鏡・超音波)

2) 川崎医科大学 総合臨床医学

3) 川崎医科大学 総合内科学2

胃痛、胃もたれ、吐き気などの上部消化器症状を訴えるものの、器質疾患が上部消化管に認められない症例が一定の割合で存在し、現在、機能性ディスペプシア (Functional dyspepsia:FD) の病名で呼ばれ注目されている。他方、胃不全麻痺 (Gastroparesis:GP) は、幽門狭窄などの機械的閉塞起点がないにもかかわらず胃排出が遅延し、それに関連して早期飽満感、嘔気、嘔吐などの症状を伴う疾患であり、FD との関連性を含めて、その病態および治療法の開発に注目が集まっている。いずれの疾患もその病態把握と診断のために胃運動評価は極めて重要である。

胃十二指腸運動測定法には、X線不透過マーカー法、ラジオアイソトープ法 (RI法)、体外式超音波法 (US法)、¹³C呼気試験法などがある。これらは大きく直接法と間接法に分類でき、直接法であるX線不透過マーカー法とRI法は客観性に優れるものの被曝などの患者の負担が大きい。一方、間接法である¹³C呼気試験法は低侵襲性で患者の負担も少なく、近年この方法を採用している施設も多いが、肝代謝等の影響を受ける点には注意が必要である。直接法の一つであるUS法は、生理的条件下で非侵襲的、安全で簡便な胃運動機能検査が可能であり、我々はこれまでにUS法と¹³C呼気試験法を比較し、両手法により算出された1/2排出時間に有意な正の相関を認めている。US法は、試験食として市販の親子丼 (386kcal) と水100ccを用い、前日の夜9時以降絶食の後、当日の午後1時より検査を開始する。胃前庭部、胃体部の定められた箇所の横断面積を予め定めた時間ごとに4時間測定し、胃排出曲線を作成後、1/2排出時間、胃排出時間を算出する。これまでの我々が行ってきた検討からUS法は¹³C呼気試験法のみならずRI法で得られた胃排出時間とも有意な相関関係を見られることを確認している。特にUS法では、前庭部の収縮運動および十二指腸胃逆流をリアルタイムに評価できる利点があり、幽門輪の動きを含め評価できる点が優れている。ただし、検査手技に若干の慣れが必要であり、今後施設間での整合性を必要とする。

今回、各施設で手技を統一するためにDVDを作成した。多くの先生にこのDVDを活用して頂き、各施設でUS法による胃運動機能評価を行って頂けるようになることを希望する。また、US法による胃排出検査を標準化していくために、多施設でUS法による基準値の設定を確定することが必要であり、今後US法を用いた胃運動の評価が全国で可能となることを期待する。



基礎系ワークショップ	FW
臨床系トピックス	CT
基調講演&ラウンドディスカッション	RD
漢方フォーラム	KF
若手の会シンポジウム	YS

FW-1

心筋特異的ミオシン軽鎖脱リン酸化酵素スモールサブユニット hHS-M₂₁ の構造と機能

○有村 卓朗

鹿児島大学共同獣医学部

筋肉はアクチンフィラメントとミオシンフィラメントの相互作用によって収縮するが、平滑筋ではこの相互作用はミオシン軽鎖 (MLC) のリン酸化によって調節される。MLC のリン酸化制御はリン酸化酵素 (MLCK) および脱リン酸化酵素 (MLCP) によって行われ、このうち MLCP は、触媒サブユニット (PP1c δ) と 2 つの異なる調節サブユニット：ターゲットサブユニット (MYPT1/2) およびスモールサブユニット (M20/21) によって三量体を形成してその機能を保持するが、MYPT1 のリン酸化による MLCP 活性の抑制→MLC リン酸化の亢進が、筋線維の Ca²⁺ 感受性を増加させ筋収縮をもたらすことが広く知られている。一方、心筋や骨格筋といった横紋筋では、アクチンフィラメントのトロポニン複合体のリン酸化が筋収縮の Ca²⁺ 感受性を制御することが強調されてきたが、近年平滑筋と同様にミオシンフィラメントの MLC のリン酸化による収縮制御や、その異常と心不全病態との関連が注目されている。

我々は心不全の発症に関与する分子メカニズムの解析の中で、心筋特異的に発現する MLCP スモールサブユニット hHS-M₂₁ を単離し、hHS-M₂₁ が筋収縮 Ca²⁺ 感受性の増強作用を持つことや、hHS-M₂₁ による Rho-kinase の活性化が MLC のリン酸化による筋収縮力制御に深く関与していることを明らかにした。さらに in vivo における hHS-M₂₁ による心筋収縮 Ca²⁺ 感受性制御機構の解明のために、hHS-M₂₁ を心筋細胞内へ強発現したマウス (hHS-M₂₁Tg マウス) の作製と機能解析を行った。hHS-M₂₁Tg マウスの心臓では心筋 Ca²⁺ 感受性が有意に増加しており、Rho-kinase の発現と MYPT1 のリン酸化は有意に上昇していたが、MLC のリン酸化は予想に反して有意に低下していた。また hHS-M₂₁Tg マウスは心室の収縮障害を主徴とする心不全と洞性徐脈や房室伝導障害の不整脈を呈するが、Rho-kinase 阻害剤の Fasudil の投与によって心不全病態は改善されることを示した。これらの結果は、hHS-M₂₁ - Rho-kinase シグナルカスケードの活性化は心筋収縮 Ca²⁺ 感受性の増強と心不全病態をもたらすが、その経路における MLC のリン酸化の制御メカニズムの解明には更なる解析が必要であることを示唆している。

FW-2

網膜循環調節における平滑筋の役割と臨床応用への可能性

○長岡 泰司

日本大学医学部 視覚科学系眼科学分野

網膜は生体で唯一非侵襲的に観察可能な細動脈である。このため網膜循環調節のメカニズムを調べることは、糖尿病網膜症をはじめとする失明につながる重篤な疾患の予防の観点から臨床的意義は大きい。我々は臨床研究において糖尿病網膜症早期から網膜血流が低下することを見出し (Nagaoka, IOVS, 2010)、網膜循環障害の機序および血管拡張因子の探索がこの疾患の新規診断法および治療法開発につながると考えている。そこで我々は人眼と形態が類似するブタの網膜から細動脈を摘出し、in vitro で血管の反応性を評価する実験系を用いて、薬剤や生理活性物質の網膜細動脈への作用とその機序を評価している。この実験の特徴としては、薬剤を用いずに血管内圧を負荷して前収縮を得ることができ、より生理的条件での実験ができる。さらに薬剤を用いて血管内皮を剥離することができ、血管収縮拡張の機序を血管内皮/平滑筋依存性に分けて評価することができる。

これまでに我々はこの実験系を用いて、スタチン (2007, Nagaoka, IOVS) やフィブラート (2012, Omae, IOVS) など血管拡張作用を有する薬剤の探索に加えて、血管収縮を惹起する因子の同定を試み、リゾリン脂質の一種であるスフィンゴシン-1-リン酸が網膜細動脈平滑筋における PKC-ROCK を介したカルシウム感受性経路と、カルシウム依存性の L-VOCs の活性化とそれに伴う MLCK の活性化を介して、網膜血管を収縮させることを報告した (2014, Exp Eye Res)。さらにこの実験を用いた最近の報告では、トロンビンの網膜血管への作用を評価し、低濃度では PAR-1/PKC/ROCK を介した血管収縮、高濃度では血管内皮からの NO 放出を介した血管拡張という二相性の変化を呈することが明らかとなった (2018, Takahashi, Curr Eye Res)。

さらに我々はこの知見を臨床応用すべく、レーザードップラー速度計 (LDV) やレーザースペックル血流計 (LSFG) などを用いて糖尿病患者での血流動態を非侵襲的かつ定量的に測定し、in vitro ブタ摘出血管実験で得られた知見を臨床に役立てる眼循環のトランスレーショナルリサーチを構築、実践している。本講演ではその概要についてご紹介したい。

FW-3

喘息時の気道過敏性に対する新規治療ターゲットとしての非翻訳RNAの可能性

○千葉 義彦¹⁾、酒井 寛泰²⁾

1) 星薬科大学 分子生物学研究室

2) 星薬科大学 生体分子薬理学研究室

現代社会が抱える問題の一つとして、気管支喘息やアレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎などのアレルギー疾患罹患率が飛躍的に増大していることが挙げられる。この問題を解決すべく数多くの研究成果が蓄積されつつあるが、その多くは免疫細胞等を中心とした発症機序解明に注力されている。しかしながら、実際の患者は「今ある症状」に苛まれており、この症状を急速かつ永続的に緩解させるような薬物・治療法の確立が望まれている。多くのアレルギー疾患で問題となるのが標的臓器・組織の過敏性であり、例えば気管支喘息の根底には気道過敏性が存在し、わずかな刺激でも気道が過剰に収縮し、喘息死の原因となる。一方、喘息発作に短時間作用型 β_2 作動薬やテオフィリン製剤などの気管支拡張薬が著効を示すことから、発作時の気道狭窄には気管支平滑筋の過剰収縮が深く関与していることがうかがえる。平滑筋収縮は一般に、Gq共役型受容体の活性化等による細胞質 Ca^{2+} 濃度上昇によって誘発される。気管支平滑筋はムスカリン受容体の刺激により収縮し、喘息時にはその収縮反応が著明に増強されている。この時、ムスカリン受容体発現量やアセチルコリン刺激による細胞質 Ca^{2+} 濃度上昇は正常レベルであり、さらに受容体刺激を介さないhigh K^+ 脱分極刺激による収縮も正常レベルで、喘息時の過敏性気管支平滑筋において Ca^{2+} を介するいわゆる古典的な収縮機構に異常は認められない。一方、平滑筋収縮時の Ca^{2+} 感受性亢進現象が知られるようになり、特に低分子量Gタンパク質RhoAおよびその下流Rho-kinaseを介する細胞内シグナルと過敏性形成との関連性が注目されてきた。我々はこれまでに、喘息時の気管支平滑筋においてRhoA発現が増加しており、その発現増加機序としてマイクロRNA (miRNA) による翻訳調節機構の減弱を明らかにしている。さらに近年、長鎖非翻訳RNA (lncRNA) によるmiRNA発現調節も知られるようになってきた。本発表では、これら非翻訳RNAsによるRhoA発現調節機構を紹介し、気道過敏性を抑制するような新たな喘息治療薬開発の可能性を探る。

FW-4

血管の炎症機序としての血液凝固因子の役割と治療標的としての可能性

○福田 大受¹⁾、佐田 政隆²⁾

1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 心臓血管病理医学

2) 徳島大学大学院医歯薬学研究部 循環器内科学

血液凝固因子は血液凝固を促進するだけでなく、プロテアーゼ活性型受容体 (protease activated receptor, PAR) を介して様々な生理活性を持つことから、血液凝固因子と動脈硬化など各種疾患との関係が注目されている。実際に、抗凝固療法に用いられるようになった経口血液凝固阻害薬 (DOAC) に関して、基礎研究と臨床研究の両方が、動脈硬化や心血管イベントを減少させることを報告している。この結果は、血液凝固因子が血栓形成を促進するだけでなく、血液抗凝固とは独立した何らかの動脈硬化促進作用を有する可能性を示唆している。血液凝固因子のうち、血液凝固第X因子 (FXa) は、PAR-1とPAR-2を活性化する。PAR-2は、主に血管を構成する細胞に発現していることから、我々は、「FXa-PAR-2シグナルの活性化が、血管の慢性炎症を惹起し、動脈硬化を引き起こす」との仮説をたて研究を行ってきた。これまでに我々は、動脈硬化モデルマウスにおいて、FXa阻害薬の投与やPAR-2の遺伝的欠損が、血管の炎症や動脈硬化病変の形成を抑制する事を報告してきた。さらに、冠動脈疾患患者においても、血中のFXa濃度と冠動脈硬化の重症度が相関する事を報告している。さらに、我々は、血管の機械的障害後の新性内膜の形成や糖尿病性血管内皮機能障害におけるFXa-PAR-2シグナルの役割についても研究を行い、いずれも、FXa-PAR-2シグナルが、病態を促進する作用を持つことを報告した。これらの研究結果は、FXa-PAR2シグナルが血管の炎症を惹起し、血管病変を促進するだけでなく、その治療標的になる可能性を示している。本講演では、これらの研究結果をご紹介させていただき、FXa-PAR-2シグナルの血管の炎症の促進作用と、その制御による血管保護効果について考えてみたい。

CT-1

生分解性動脈グラフトの血管リモデリングにおける血管平滑筋の役割

○太良 修平

日本医科大学 循環器内科

従来の非分解性人工血管は、長期の異物反応により5年後の開存率は50%にとどまる。この課題を克服すべく、新しい人工血管素材として生分解性素材が注目されている。人工血管の分解に伴う血管リモデリングにより、移植した人工血管は自己血管組織へ完全置換されるため、グラフトの長期開存が期待できる。

我々は、生分解性人工血管の動脈グラフトへの応用に向けて、生分解性人工血管をマウス腹部動脈に移植し、経時的な血管リモデリングを評価した。人工血管内への炎症細胞の浸潤に続いて内腔面に内皮化が発生した。続いて、血管内皮細胞の下層に血管平滑筋細胞が現れ、平滑筋層が構築された。さらに、人工血管の分解に伴い平滑筋層は外側へ向かって厚みを増していった。このように人工血管の分解によって失われた耐圧性を血管リモデリングにより生じた平滑筋層が補うため、血管内腔側で発生した平滑筋細胞の増殖を外側に向かって効率的に誘導するような人工血管のデザインが重要である。それでは、この平滑筋細胞はどこからやってくるのか？これまでの研究で、隣接する自己動脈からの増殖に加えて、血管内皮細胞が平滑筋細胞に分化転換する内皮-間葉転換が重要な役割を果たすことが分かった。

一方、血管リモデリング後の成熟した血管平滑筋細胞は骨芽細胞に分化転換し、慢性期の石灰化を増長させる懸念があった。実際、移植後12か月の時点で平滑筋細胞は骨芽細胞への早期転写因子であるRUNX2を発現していた。しかし、平滑筋細胞は、破骨細胞の転写因子であるRANKLも同時に発現しており、単球・マクロファージの破骨細胞への分化にも関与していることが分かった。このように、平滑筋細胞は、骨形成系と破骨系のバランスを取りつつ、石灰化を調整していると考えられたが、平滑筋層は厚みを増すことでむしろ慢性期の石灰化を抑制した。これは、適切な血管リモデリングによる平滑筋層の構築は石灰化抑制に働くことを示唆している。

このように、血管平滑筋は、生分解性人工血管の血管リモデリングにおいて耐圧性獲得のための重要な役割を果たすだけでなく、慢性期の石灰化抑制にも関与していることが分かった。

CT-2

本邦の自己免疫性消化管運動障害の臨床的特徴

○向野 晃弘

熊本大学病院 分子神経治療学寄附講座

自己免疫性消化管運動障害 Autoimmune gastrointestinal dysmotility (AGID) は2008年に米国より提唱された疾患概念である。自己抗体が介在する神経消化器病とされ、アカラシアや胃不全麻痺、慢性偽性腸閉塞(CIPO)などの重篤な消化管運動障害をきたす疾患が含まれる。AGIDは自己免疫性自律神経節障害(AAG)の限局型に相当することも報告されており、抗自律神経節アセチルコリン受容体(gAChR)抗体もその病原性自己抗体のひとつとされている。これまでわが国においてAGIDの実態について検討されておらず、抗gAChR抗体がその病態に関与しているのかも不明である。我々は本邦におけるAGIDの臨床的特徴、治療反応性を明らかにすることを目的とした。方法はまず1)抗gAChR抗体陽性AAG患者123症例におけるAGID(食道機能障害、胃不全麻痺、麻痺性イレウス)の頻度、臨床像、治療反応性を後向きに調査し、次に2)新たにアカラシア28症例、CIPO14症例における抗gAChR抗体陽性頻度、臨床像および自律神経症状の重症度スコアCOMPASS 31を前向きに検討した。抗gAChR抗体測定はルシフェラーゼ免疫沈降法によって行った。1)123症例のうち、アカラシアを含む食道機能障害6症例、胃不全麻痺2症例、麻痺性イレウス2症例を確認し、免疫治療による消化管運動機能改善症例を認めた。2)アカラシアでは6症例(21.4%)、CIPOでは7症例(50%)が抗体陽性であった。COMPASS 31では抗gAChR抗体陽性CIPOで排尿障害が有意に高頻度に認められた。本邦の抗gAChR抗体陽性AAGにおいて重篤な消化管運動障害が存在し、一部の症例においては免疫治療による有効性が示された。アカラシア、CIPO症例群においても抗gAChR抗体陽性症例が存在することが判明した。これらneurogastroenterology and motility disordersに対して、神経内科医と消化器科医は互いに協力して診療方針を決定すべきである。

CT-3

平滑筋研究における臨床的トピックス：下部尿路症状治療の最新

○伊藤 悠城¹⁾、小林 一樹¹⁾、矢尾 正祐²⁾

1) 横須賀共済病院 泌尿器科

2) 横浜市立大学大学院医学研究科 医科学専攻 泌尿器科

下部尿路症状(Lower urinary tract symptom:LUTS)は、いわゆる“おしっこトラブル”の総称である。尿勢低下、日中および夜間頻尿、尿意切迫感、排尿後尿滴下といった多岐に渡る症状を呈するQOL疾患であり、排尿時症状(おしっこの出が悪い)、畜尿時症状(おしっこを貯めるのが下手)、および排尿後症状(おしっこをした後の症状)の3つに内訳される。LUTSの背景にある病態生理には膀胱平滑筋や尿路上皮、膀胱求心性神経、中枢神経の異常があるとされており、LUTS治療の主な治療標的は長きにわたり下部尿路の平滑筋であった。たとえば、老齡ラットおよびマウスの摘出膀胱等尺性収縮実験(organ bath study)では、カルバコールおよび経壁電気刺激による膀胱平滑筋の収縮反応が加齢に伴い減弱することが分かっている(Ito, H, et al. J Urol. 2015, Sci Rep. 2018)。基本治療戦略は薬剤による内服加療であり、具体的には、膀胱平滑筋に発現しているムスカリン受容体、 $\alpha 1$ アドレナリン受容体、 $\beta 3$ アドレナリン受容体ならびに男性の場合は前立腺平滑筋発現の $\alpha 1$ アドレナリン受容体が主たる治療標的受容体となる。LUTSの中でも、畜尿機能障害に伴う畜尿時症状に対する薬物治療の選択肢は近年増えてきており、これまで治療の中心を担ってきた抗ムスカリン受容体拮抗薬に加えて、PDE5(ホスホジエステラーゼ5)阻害薬および $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬が登場し、実臨床での有用性が報告されている。抗ムスカリン受容体拮抗薬では便秘や口渇といった副作用が大きな問題となっていたが、PDE5阻害薬および $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬はその点を克服した点が評価されている。一方で、尿排出機能障害に伴う排尿時症状に対する薬物治療の開発は遅々として進んでおらず、前立腺肥大症に伴う排尿時症状に対して使用する $\alpha 1$ アドレナリン受容体拮抗薬の他、エビデンスレベルが高い治療薬剤がないのが現状である。今後基礎研究が挑むべき領域であると考えている。

基調講演

日常診療における消化管運動機能の評価ー海外におけるGI Motility Laboratoryの動向を踏まえてー

○秋山 純一

国立国際医療研究センター 消化器内科

消化管運動障害や機能性消化管障害は、有病率が高く、患者のQOLの低下や労働生産性の低下とも関連していることが報告されている。嚥下障害、嘔気・嘔吐、腹痛、便秘、腹部膨満感、便失禁などの症状を訴えて医療機関を受診する患者の診療においては、内視鏡検査や画像診断により器質的疾患が除外することが先決である。しかしながら、これらの検査により異常所見が認められない場合には、症状の原因として、消化管運動障害や内臓知覚異常の関与が想定される。実際、消化器内科における診療ニーズは非常に高く、海外では多くの施設でGI Motility Laboratoryが稼働しており、日常診療においても積極的に消化管運動機能の評価を行い、病態生理を明らかにし、治療方針の決定に役立てられている。

消化管運動機能の評価には様々な方法があるが、その目的は、各消化管部位における1)収縮・弛緩、2)拡張能、3)消化管内容物の移動・輸送、4)内臓知覚、などを評価するものに大別される。例えば、食道では1)manometry、2)functional lumen imaging probe (FLIP)、3)impedance (MII-pH, HRIM)、4)acid perfusion testなどが挙げられる。

また、GI Motility Labを設立・運営するためには、物理的(スペース、サイズ、場所)、プロセス(予約、検査、検査前後の指導)、人的(人材、役割、責任、教育)、金銭的(収益)といった4つのドメインについて考慮する必要があると指摘されている(Yadlapati R, Gastroenterology 2020; 158: 1202-10)。また、教育カリキュラムについては、米国および欧州神経消化器病学会のジョイントタスクフォースより提示されている(Gyawali CP, NMO 2018; 30: e13341)。

本講演では、海外におけるGI Motility Labの動向を紹介するとともに、今後、本邦の日常診療における消化管運動機能評価の普及に関する展望について提示したい。

RD-1

High-resolution manometryの有用性と今後の課題

○栗林 志行、保坂 浩子、下山 康、草野 元康、
浦岡 俊夫

群馬大学大学院医学系研究科 消化器・肝臓内科学

食道運動障害の診療はHigh-resolution manometry(HRM)の登場とHRMを用いたシカゴ分類の確立により大きく変化した。食道アカラシアに対するper-oral endoscopic myotomy (POEM)の開発もあり、HRMは本邦でも普及しており、食道運動障害診断のゴールドスタンダードとなっている。HRMは従来のconventional manometryに比べて、より詳細に食道運動障害を評価することができ、蠕動波の各パラメータを数値化して自動計算できる。また、各パラメータを数値化できたことから、食道運動障害を定型的に定義することが可能となり、診断フローチャートに計算された各パラメータの数値を当てはめるだけで、食道運動障害を診断できるようになった。

上記のように、HRMは食道運動障害診療には欠かせないものになっているが、課題もある。現在、複数のHRMシステムが販売されているが、本邦で薬事承認されているのは、初期のタイプのManoScan (Medtronic社)とStarlet (スターメディカル社)のみであり、全世界で標準的に用いられている現行のManoScanは薬事承認が得られていない。また、食道内圧検査は保険適用となっているものの、HRMのコストに比べて保険点数が著しく安い。特に、HRMのカテーテルはconventional manometryのカテーテルに比べて壊れやすく、価格も高価であることから、現在の点数では日常臨床に導入することは困難と言わざるを得ない。

こうした背景から、日本消化管学会からHRMの保険点数の増額を申請してきたが、残念ながら十分な評価は得られていない。本講演では、これまでの取り組みとその結果、今後の課題について報告し、保険点数を上げるにはどのような取り組みが必要なのかについて議論したい。

RD-2

胃運動機能検査

○中田 浩二¹⁾、川村 雅彦²⁾、岩崎 泰三³⁾、
村上 慶四郎²⁾、羽生 信義⁴⁾

1) 東京慈恵会医科大学附属第三病院 臨床検査医学

2) 川村病院 外科

3) 東京慈恵会医科大学附属柏病院 外科

4) 総合東京病院 外科

胃は消化管全体の中で中心的な役割を担い、他の消化管との臓器相関を築いている。「胃運動」としての胃の働きは、近位側胃の平滑筋が弛緩して食事を受容れる貯留能、遠位側胃の蠕動運動により食塊を細碎して十二指腸へ押出す排出能に大きく分けられる。多くの疾患で胃運動能異常がみられ、症状の出現や病態悪化との関連性が示されている。このような背景から胃運動能、とくに胃排出能については以前より関心が高く、さまざまな方法で疾患と胃排出異常との関連や消化管運動改善薬の効果が調べられてきた。胃排出能検査に対する臨床的ニーズは高く、幾度も保険収載を目指した活動が行われてきたが、今日まで保険収載には至っていない。胃排出能検査としては、ラジオアイソトープ (RI) 法、アセトアミノフェン法、レントゲン不透過マーカー法、¹³C 呼気試験法、超音波法などが行われてきた。また、貯留能にかかわる胃運動機能の評価には、バロスタット法、ドリンクテスト、超音波法などが行われてきた。これらの検査法の特徴や位置づけ、保険収載への働きかけの現状について提示したい。

RD-3

実地診療における消化管運動の評価 – これまでか、これからか？ – 小腸運動の評価について

○眞部 紀明¹⁾、楠 裕明²⁾、春間 賢³⁾

1) 川崎医科大学 検査診断学 (内視鏡・超音波)

2) 川崎医科大学 総合臨床医学

3) 川崎医科大学 総合内科学 2

小腸運動に異常をきたす疾患は、原発性と続発性の二種類に大別される。原発性の代表疾患には慢性特発性偽性腸閉塞が挙げられ、続発性には膠原病や神経疾患などの全身疾患に続発する小腸運動異常がある。いずれも頻度的に必ずしも多いとは言えないが、その疾患認知度の低さや診断方法が確立していないことから、確定診断までに時間を要し、適切な治療が行われず長期間経過観察されている症例も見られる。また、中には治療介入が遅れたため全身状態が悪化し、患者の生活の質が著しく損なわれた症例もあることから、その確実な診断が極めて重要と考えられる。さらに近年の研究によると、過敏性腸症候群や慢性便秘にも小腸運動異常が見られることが報告されており、日常診療における小腸運動評価の意義は高いと思われる。

ヒトの小腸運動を評価する方法には、これまでに消化管内圧測定法、ラジオアイソトープ法、X線不透過マーカー法、筋電図法、カプセル内視鏡などの様々な方法が報告されている。現状では、これらの検査法の中で小腸の運動パターンを詳細に解析できる方法として既にエビデンスの揃っている方法は、消化管内圧測定法と考えられる。同検査は経鼻的にカテーテルを十二指腸・空腸に挿入し、ポリグラフ上に圧波形を導出し評価している。また、近年の携帯型の内圧計を用いると、長時間記録することも可能になってきている。しかしながら、検査に際して患者は苦痛を伴い、生理的状況下での検査法にはならない点、ごく一部の専門施設でしか施行可能でなく一般的に普及した検査法とは言えない点に問題がある。近年、非侵襲的に繰り返し検査が可能な手技として、水素呼気試験、シネMRI、体外式腹部超音波検査法が報告されており、今後の更なる臨床応用が期待されている。

上記のごとく、現状では小腸運動の評価となる検査法は幾つか存在するものの、いずれも保険適応にはなっておらず、ごく一部の専門施設で自費診療か倫理委員会で承認された臨床研究の枠内でしか行っておらず、今後これらの検査法が全国に普及されていくために解決すべき課題は多いと考える。本講演では、これまでに報告されている小腸運動評価法について概説し、実臨床における小腸運動の評価の意義と今後これらの検査法が保険収載され普及されていくために解決すべき課題について考察する。

○鳥居 明

鳥居内科クリニック

大腸の機能性消化管障害を考える上で、大腸運動を評価することはきわめて重要な課題である。慢性便秘症は大きく「通過遅延型」と「排出障害型」の2つに分類されるが、その病態を把握することにより有効な治療法が導かれる。

大腸運動を評価する方法としては、RI法、X線不透過マーカー法、超音波法、内圧法、排便造影法などがあげられるが、実地臨床においてはX線不透過マーカー法が最も一般的といえる。米国ではジッツマークというX線不透過マーカーを使用し大腸通過障害の評価がなされている。直径4mmのOリング24個をカプセルに入れ内服し、その後経時的に腹部X線写真を撮影して、残存マーカーの数により大腸通過時間を評価する方法である。日本においても1990年代に薬事承認申請が検討されたが、製品中に樹脂の成分としてポリ塩化ビニル等が含有されており、実用化が断念された。2019年に伏見製薬所によりX線不透過マーカーの国内開発が検討された。ジッツマークと形状、比重を同等にした硫酸バリウムと無害な樹脂を原材料としたマーカーで、バリウム含有量は33%から55%に上げる。マーカー12個を1つのカプセルに入れて2カプセルを内服させる。同企業と日本神経消化器病学会、大腸肛門病学会、日本ストーマ・排泄リハビリテーション学会で厚労省に申請することとなっている。薬事承認に際しては、ジッツマークとの同等性を示すことにより臨床試験を行わない方向で検討中である。医療機器として申請し、伏見製薬所が薬事承認を行い、関連学会が保険申請を行う。PMDAとの事前相談では米国でのジッツマークの適応「慢性便秘症」をそのまま用いるのであれば治験は不要とのことであった。今後は対象患者、マーカーの使用法、病態の評価方法など具体的な適応を検討する必要がある。さらに実地診療における有用性の評価が必要となる。

X線不透過マーカーを使用して大腸通過時間を測定することにより、病態を考慮した慢性便秘症の治療が可能になると考えられた。

KF-1

PPI 抵抗性 NERD の病態、六君子湯の有効性を含めて

○岩切 勝彦

日本医科大学 消化器内科学

GERD 診療の現状での問題点は PPI 抵抗性 GERD である。PPI 抵抗性 GERD には PPI 抵抗性逆流性食道炎と PPI 抵抗性 NERD が存在するが、PPI 抵抗性逆流性食道炎に関しては、ボノプラザンの登場によりほぼ満足する治療成績が得られてきた。しかし、PPI 抵抗性 NERD に対する治療に関しては、ガイドラインにおいて六君子湯の投与が提案されているが有効な症例は一部であり、未だ有効な治療法は確立していない。NERD 患者に対する PPI の治療効果が約半数であることを考えると、約半数の NERD は PPI 抵抗性 NERD であり、PPI 抵抗性 NERD の病態、治療法の検討は GERD 診療の重要課題である。PPI 倍量抵抗性 NERD の原因を検討した報告では、約 10% が酸逆流による症状、約 35% が酸以外の逆流による症状、約 10% が一次性食道運動異常症、好酸球性食道炎であり、残りの約 45% は機能性胸やけであった。同様に P-CAB 抵抗性 NERD の原因を検討すると、酸逆流による症状は見られなかったが、酸以外の逆流による症状が全体の約 45%、機能性胸やけによるものが約 45% であり、PPI 倍量抵抗性 NERD とほぼ同様の比率であった。すなわち、PPI 抵抗性 NERD においても酸により症状を訴えた患者の症状は、酸逆流症状ではなく食道知覚過敏に基づく症状であると考えられる。PPI 抵抗性 NERD の治療として、六君子湯の投与が提案されているが、六君子湯が機能性胸やけに有効であるのか、または食道知覚過敏を有する症例に有用であるのかは明らかでない。本セミナーでは、PPI 倍量抵抗性 NERD、P-CAB 抵抗性 NERD 患者の病態解析および機能性胸やけ患者に対する六君子湯投与の有効性を報告する。

KF-2

慢性便秘は生活を病む ― 出会えて良かった漢方薬 ―

○尾高 健夫

尾高内科・胃腸クリニック

ヒトは生を享け命を終えるまで、誰もが排便を続ける。排便は避けることができない基本的な生理現象であり、日々の生活の一部である。したがって、便秘異常は身体症状のみならず、日常生活に根差す深い悩みとなる。慢性便秘症はその代表的疾患であり、多くの患者の QOL を低下させている。これまで慢性便秘症は、主に 2 種の薬剤で治療されていた。硬い便を適度に軟化させる酸化マグネシウム製剤と大腸運動を促進する刺激性下剤である。しかし、慢性便秘症には様々で複雑な病態があり、この 2 種の薬だけで十分に患者の排便を改善することは難しかった。また、長期に多用することで高マグネシウム血症や下剤性大腸症候群など副作用を起こす可能性もあり、より質の高い治療薬が求められていた。複数の新規便秘症治療薬が近年登場しているが、副作用が起こりづらく全人的に治療できる漢方薬が今あらためて見直されている。大建中湯は構成生薬に大黃を含まず、比較的軽症の便秘症患者の腹部症状改善に有効である。遠位大腸の壁運動を促進して排便回数を増加させ、大腸ガスを減少させる。潤腸湯は大黃を少量含み、便が硬くなりやや程度が強くなった便秘症に適している。硬便を軟化させ、小腸と大腸の両者の運動を促進して便秘症を改善する。麻子仁丸は病悩期間が長い重度の便秘症に有効である。強い排便促進効果を有するが、甘草を含まないため連用しても偽アルドステロン症をおこすリスクが極めて低く、硬便に悩む高齢患者に適している。漢方薬による便秘症治療は、病態、重症度、患者の体質や希望などを考慮することができ、患者満足度を向上する治療法である。

YS-1

光制御可能なNOドナーを利用した新たな勃起不全治療薬の開発

○堀田 祐志¹⁾、木村 和哲^{1,2)}

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医学研究科 臨床薬剤学分野

一酸化窒素 (NO) は勃起現象において重要な役割を果たしている。性的刺激が伝わるとNO作動性神経からNOが放出され、海綿体平滑筋内のグアニル酸シクラーゼを活性化する。これにより平滑筋内のcGMP濃度は上昇し、陰茎が弛緩することで勃起が開始する。陰茎の弛緩に伴い、海綿体内には血液が流入し海綿体洞の内皮細胞にずり応力が生まれ内皮型NO合成酵素が活性化してNOが持続的に放出される。これにより勃起が維持される。このようにNO/cGMPシグナルは陰茎の勃起現象において重要な鍵となる。何らかの要因で、大元のNOの産生量が低下している場合、陰茎海綿体は十分に弛緩できず勃起不全(ED)を発症する。実際、糖尿病性EDや前立腺全摘手術後の神経性EDではNO産生能が低下することが示唆されている。このような症例には、NO補充療法が有効である可能性が想定されるが、全身への作用からこれまで開発に成功していない。この問題を解決するため我々は、「光制御可能なNOドナー」に着目し、独自に開発を進めてきた。これまでに我々は、青色光に応答するNOドナー「NOBL-1」や黄緑色光に応答するNOドナー「NO-Rosa」などを開発してきた。ラットから摘出した大動脈での実験から、これらのNOドナーと光照射で弛緩反応の制御は可能であることが示された。しかしながら、青色光や黄緑色光などは組織の透過性が低く、勃起不全治療への応用は困難であると予想された。そこで化合物の修正を行い、最近では組織透過性に優れた赤色光に応答するNOドナー「NORD-1」を開発することに成功した。本シンポジウムでは、このNORD-1を用いた*in vivo*レベルでの勃起反応の増強効果や病態モデルでの検討結果などを紹介させて頂きたい。

YS-2

肺動脈性肺高血圧症に対するエイコサペンタン酸の治療効果 エイコサペンタン酸を用いた肺動脈性肺高血圧症の新たな治療の試み

○倉原 琳¹⁾、平石 敬三¹⁾、張 影²⁾、山村 彩³⁾、岸 博子²⁾、小林 誠²⁾、平野 勝也¹⁾

1) 香川大学医学部 自律機能生理学

2) 山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学

3) 愛知医科大学医学部 生理学

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、肺動脈の過収縮とリモデリングを特徴とする難治性疾患である。エイコサペンタエン酸 (EPA) は過収縮や血管リモデリングを抑制することが報告されている。本研究では、モノクロタリン誘発PAHモデルラット (MCT-PAH)、ヒト肺動脈内皮細胞 (HPAEC) およびヒト肺動脈平滑筋細胞 (HPASMC) を使用して、EPAおよびその代謝産物レゾルビンE1 (RvE1) によるPAHの治療効果を検討した。

MCT-PAHラットに、病態がほぼ完成したMCT投与2週間後から1週間5%EPAの給餌を与えると、肺動脈の中膜肥厚、右心室の肥大と線維化、および生存期間が改善された。MCT-PAHラットにおいて、セロトニンに対する肺動脈の収縮反応性の増強も、EPA投与により抑制された。EPAおよびRvE1処理、またはドミナントネガティブFynの導入により、HPAECにおけるTGF- β 2誘導内皮間葉転換およびIL-6誘発STAT3リン酸化が抑制された。EPAおよびRvE1は、HPAECおよびHPASMCにおけるSrcファミリーキナーゼ活性を抑制した。さらに、EPAとRvE1は、外科手術により得られた非肺高血圧ヒト肺動脈におけるトロポキサンA2アナログU46619が引き起こす収縮を抑制し、特発性PAH患者由来HPASMCの増殖とSrcファミリーキナーゼ活性を抑制した。

EPAは、Srcファミリーキナーゼ、特にFynの阻害を介して、過収縮と肺動脈リモデリングを抑制してPAHの病態を改善する。EPAはPAHの新たな治療薬と期待される。

YS-3

本態性高血圧症における頸動脈小体のカテコールアミン発現

○加藤 弘毅

防衛医科大学校 動物実験施設

頸動脈小体は、動脈血中の酸素分圧・二酸化炭素分圧・pHの変化を検出し、呼吸数増加や交感神経活性増加を含めた種々の呼吸循環反射を誘起する末梢化学受容器である。頸動脈小体において血中ガスの変化を検出しているのはグロムス細胞であり、グロムス細胞には様々な神経伝達物質が含まれているが、その一つがカテコールアミンである。グロムス細胞に存在するカテコールアミンはドーパミンとノルアドレナリンであり、この二種のカテコールアミンは頸動脈小体において神経調節物質として機能すると考えられている。

低酸素に感受性があるという生理特性から、頸動脈小体を低酸素状態と関連付けた研究は国内外を問わず数多く存在する。一方で、近年、同器官は循環器疾患の病態形成に関与していることが示唆されてきており、その一つとして本態性高血圧症が挙げられる。これまでに、本態性高血圧症のヒトでは呼吸数増加や交感神経活性増加が報告されており、また、本態性高血圧症のモデル動物である高血圧自然発症ラット (SHR) においても呼吸数増加に加えて頸動脈小体の肥大が報告されている。さらに、頸動脈小体除去を行ったSHRでは、高血圧の進展が抑制されることも報告されている。これらの報告は、頸動脈小体が本態性高血圧症の発症に関与している可能性を示唆している。

我々も、SHR/Izm (雄性、4-16週齢) を用いて、免疫組織化学的手法により頸動脈小体と本態性高血圧症との関連性を検索してきた。これまでに、SHR/Izmの頸動脈小体では、対照動物であるWKY/Izmと比較し、ノルアドレナリン合成酵素であるドーパミンβ-水酸化酵素の発現が増強していることを明らかにしてきた。この結果は、頸動脈小体由来ノルアドレナリンが本態性高血圧症の進展に関与していることを示唆している。本シンポジウムでは、これまでに得られた我々の知見を紹介したい。

YS-4

獣医循環器領域における平滑筋研究：基礎と臨床の有機的統合を目指して

○亀島 聡¹⁾、山脇 英之²⁾、木村 祐哉¹⁾、伊藤 直之¹⁾

1) 北里大学獣医学部 獣医学科 小動物第1内科学研究室

2) 北里大学獣医学部 獣医学科 獣医薬理学研究室

小動物臨床の現場において全身性高血圧症や肺高血圧症に罹患した動物に遭遇することは少なくない。全身性高血圧症は眼底出血や腎障害などを続発的に誘導するだけでなく、心疾患 (犬の場合弁膜疾患、猫の場合心筋症が多い) 増悪の原因ともなりうる。一方、重度な肺高血圧症は右心不全を誘導し、やがて死に至らしめる。ここ数十年で小動物の肺高血圧症の診断・治療について多くの知見が得られているが、ヒト医学のレベルには遠く及ばない印象を受ける。私は学部生・大学院生時代 (北里大学・獣医薬理学研究室) に、高血圧症の病態に及ぼす脂肪細胞由来サイトカイン (アディポサイトカイン) の影響、および高血圧症の病態におけるカルモジュリン関連タンパク質の役割に着目し基礎研究を行ってきた。そこで血管収縮張力測定を含む多くの基礎的解析手法を習得することができた。現在は北里大学付属動物病院において臨床獣医師として従事する傍ら、それら習得した技術を活かして臨床応用をより具体的に見据えた基礎研究を行っている。実際には、現在獣医臨床領域では使用されていない肺高血圧症治療薬の一つである可溶性グアニル酸シクラーゼ活性化薬リオシグアートを臨床応用すべく、イヌ単離肺動脈の収縮反応性に及ぼすリオシグアートの影響について検討中である。本発表においてこれまでの研究成果や現在遂行している研究内容について紹介し、獣医学領域における基礎と臨床の統合についてその在り方と実現可能性についてお示ししたい。

冠動脈バイパス術の大伏在静脈グラフト採取において、No-touch法がグラフト血管の長期開存をもたらす機序に関する研究

○齊藤 寿郎、藏澄 宏之、鈴木 亮、松野 祐太郎、
白澤 文吾、美甘 章仁、濱野 公一
山口大学医学部 器官病態外科学 (第一外科)

【目的】冠動脈バイパス術 (CABG) の大伏在静脈グラフト (SVG) 採取においてNo-touch (NT) 法はconventional (CV) 法と比較して、SVGに長期開存をもたらす可能性が示唆されている。CV法の用手的圧拡張がSVGの血管内皮を障害して動脈硬化を助長する可能性が報告されたが、正確な原因は不明だ。NT法で温存される血管周囲組織がグラフトを保護する可能性もある。本研究はSVGの血管内皮について形態や機能を両者で比較し、NT法が長期開存をもたらす機序を解明することを目的とする。

【方法】CABGにおいてCV法もしくはNT法で採取したSVGを比較検討した。血管内皮の超微細構造を走査型電子顕微鏡で観察し、血管全周性に内皮が存在するかを免疫組織化学で検討した。血管内皮の機能を評価するためNOの産生を定量した (24時間の組織培養後)。また、CABG術後早期に内皮が脱落しているかを検討するため、剖検症例のSVGを免疫組織化学で検討した。

【成績】術中の余剰なSVGにおいて、絨毛などの超微細構造はCV法とNT法で差を認めなかった。内皮のマーカー (von Willebrand Factor) の発現も同様で、両者ともに血管全周性に保たれていた。剖検症例のSVGにおいても両者ともに保たれていた。以上からCV法とNT法において血管内皮は形態学的に同様に保たれていると考えた。NOの産生はbaselineでは有意差が無いが、acetylcholine (10^{-6} M) 刺激による応答はNT法がCV法より有意に高かった (CV: 7.9 ± 1.6 micro M, NT: 47.6 ± 22.3 micro M, $p < 0.05$ (Steel-Dwass test), $n=8-10$)。CV法ではNOの産生 (内皮機能) が低下し、NT法では保たれることが示唆された。

【結論】形態学的に差を認めないが、CV法では内皮機能が低下し、NT法では保たれることが示唆された。CV法の用手的圧拡張が内皮機能を障害する可能性、NT法で温存される血管周囲組織が内皮機能をサポートする可能性、両方について今後は検討する。



ランチョンセミナー **LS**

モーニングセミナー **MS**

慢性便秘症の下部消化管機能制御

福土 審

東北大学大学院医学系研究科 行動医学／東北大学病院 心療内科

日本消化器病学会附置研究会2017年のガイドラインにおいて、慢性便秘症 chronic constipationとは、慢性的に本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態、と定義された。臨床的にはこの定義に基づくと診断しやすいと言えるが、科学的厳密性から言えば、機能性消化管障害全体の国際的診断基準体系である Rome IV の機能性便秘、便秘型過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome with predominant constipation : IBS-C) の症状の定義を満たし、原因を問わないものとするべきである。Rome IV 中の機能性排便障害とオピオイド誘発性便秘もこの科学的厳密性を保持した定義に含まれる。慢性便秘症の分類には種々のものがあり、それぞれ一長一短があるものの、判明している原因に根ざした分類が臨床の手順から最も妥当であろう。即ち、使用薬物が原因の薬剤性便秘、全身性疾患・消化管外疾患が原因の症候性便秘、消化管の器質的疾患が原因の器質性便秘、重度消化管運動障害である。以上が全て除外されたら機能性消化管障害であり、機能性便秘、IBS-C、あるいは機能性排便障害を診断する。

Rome IV 診断基準に基づき、機能性便秘と IBS-C の世界的な有病率が公刊された。全世界 54,127 成人のデータによると機能性便秘 11.7%、IBS 4.1% で内訳は IBS-C 1.3%、下痢型 1.2%、混合型 IBS 1.3%、分類不能型 IBS 0.3% である。この調査には日本からも参加し、機能性便秘 16.6%、IBS 2.2% である。その病態は大腸通過遅延型と大腸通過正常型に分けられるが、これは検査の方法と精度にも依存する概念である。

わが国では、慢性便秘症に対し、上皮機能変容薬の Cl⁻ channel-2 賦活薬とグアニル酸シクラーゼ C アゴニスト、胆汁酸トランスポーター阻害薬、ポリエチレングリコール、ラクツロースが近年順に認可され、薬物療法の幅が広がっている。医療側がその症状の改善を図ることは当然ながら、個々の慢性便秘症患者の原因と病態生理を把握し、治療の確率を計算する試みが重要である。

画像から診える慢性便秘症の病態と治療選択 ～腸から話を聴いてみる～

水上 健

国立病院機構久里浜医療センター 内視鏡検診センター

「毎日の排便」を目標に「酸化マグネシウムと刺激性下剤の連用」で経験的な治療が行われてきたのがこれまでの慢性便秘症診療であった。

2017年に日本消化器病学会付置委員会から慢性便秘症診療ガイドラインが刊行され、定義、診断基準、治療の推奨度・エビデンスグレードが提示され、慢性便秘症診療にもエビデンスが求められる時代となった。長らく新薬がなかった慢性便秘症治療薬もアミティーザを嚆矢として上皮機能変容薬、新規浸透圧性下剤、胆汁酸トランスポーター阻害薬が続々と登場し世界と同レベルでの診療が可能となった。

大腸通過遅延型・大腸通過正常型・便排出障害型と3つに分類される慢性便秘症の病態であるが、現状では病態分類に必要なSITZMARKS[®]を使用することができず、排便造影も一般的ではない。

我々は過敏性腸症候群患者の大腸内視鏡挿入困難の原因に検査自体の緊張が惹起する鎮痙剤で抑制できない腸管運動異常と総腸間膜症やS状結腸回転異常などの腸管形態異常があり、腸管運動異常は症状増悪の契機となるストレスの自覚の有無から推測できることを報告した(Intestinal Research 2017; 15(2): 236-243)。腸管形態異常は立位仰臥位の腹部X線からある程度推測可能である。

上記所見を慢性便秘症患者に応用して、腹部X線と問診から病態を推測すると、

- 1) 大腸通過遅延型(特発性便秘、便秘型過敏性腸症候群): 旅行中や平日排便がなく、帰宅時や休日に排便がある。X線では兎糞や結腸の痙攣像が観察され、便量は無排便期間に比して少ない。便秘型IBSでは排便に関連する腹痛を有する。
- 2) 大腸通過正常型(便秘型過敏性腸症候群): 関連するストレスの自覚はなく、運動量の低下や生活変化で発症する「排便に伴う繰り返す腹痛」で便回数は少ない。X線ではS状結腸回転異常や総腸間膜症が見いだされ、便の量は少ない。
- 3) 便排出障害型(直腸性便秘、骨盤底筋協調運動障害): 直腸性便秘では便意や腹痛を伴わない腹部膨満でX線上、直腸に便塊が存在する。骨盤底筋協調運動障害では直腸に便塊が存在し、便意もあるが排出できない。

となる。

腹部X線と問診で上記病態分類をして、適正な便回数目標を立て、生活習慣改善を指導し、便形状コントロールを酸化マグネシウムとアミティーザなどで行い、必要に応じて病態に適応する新規便秘薬を用いると効率よく患者満足度の高い診療が行える。

実際の症例の診療経過を提示して解説する。

消化管機能維持における腸内環境の重要性と その破綻が来たす病態

伊原 栄吉

九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学講座

摂食・消化・吸収・排泄を担う消化管機能はヒトの生命維持に不可欠であるが、消化管は他臓器に見られない特殊性を有する。食物の消化・吸収を行う消化管内腔は、pH変化、浸透圧変化そして種々の消化酵素といった攻撃因子に常に暴露されると共に、その消化・吸収においては、「非自己抗原」をエネルギー源として吸収する。また、消化管には内腔が外界と交通していることで、1000種類/100兆個に及ぶ腸内微細菌が棲息している。消化管は、生体の恒常性維持に必須である免疫・内分泌・自律神経系を介し、消化管粘膜バリア機能及び消化管運動機能を巧妙に調整することによって、種々の攻撃因子と共存すると共に生体維持に必須な消化・吸収機能を維持する。これまでの研究結果より、消化管機能の維持に腸内細菌叢を代表とする腸内環境は重要性が明らかとされている。

腸内細菌叢の乱れによって消化管に慢性炎症を引き起こす炎症性腸疾患は言うまでもなく、機能性ディスぺプシアや過敏性腸症候群 (Irritable bowel disease ; IBS) をはじめとする機能性消化管疾患の病態にも関与することが明らかとされた。さらに最近では、消化器領域を超えて、消化・吸収に関連する肥満症や糖尿病のみならず、アルツハイマー病に代表される神経変性疾患との関連性も明らかとなってきた。このブレックファーストセミナーでは、腸内環境の重要性とその破綻が来たすいくつかの病態について、特に消化管運動機能と消化管粘膜バリア機能に焦点を当てて発表する。



白鳥常男賞受賞講演 ST

ラット膀胱における TRPM8 チャンネルの機能的役割： 新規 TRPM8 拮抗薬を用いた検討

○相澤 直樹¹⁾、大城 博行²⁾、渡邊 修造²⁾、本間 之夫³⁾、井川 靖彦⁴⁾

1) 獨協医科大学医学部 薬理学

2) ラクオリア創薬株式会社

3) 東京大学大学院医学系研究科 泌尿器外科学

4) 東京大学大学院医学系研究科 コンチネンス医学

【目的】温度感受性チャンネルである TRPM8 チャンネルは膀胱尿路上皮細胞および後根神経節に発現し、膀胱知覚伝達に関与することが示唆されているが、その機能的役割の直接的な検討は進んでいない。今回、ラットを用いて、膀胱内圧測定 (CMG) および膀胱伸展受容一次求心性神経活動 (SAAs) 測定において、L-menthol (TRPM8 刺激薬) または prostaglandin E2 (PGE2) の膀胱内注入、および新規 TRPM8 拮抗薬 RQ-00434739 (RQ) の静脈内投与の効果の評価することによって、膀胱における TRPM8 チャンネルの機能的役割を検討した。

【方法】実験にはSD系雌性ラットを用いた。深部体温測定はウレタン (1.2g/kg) 腹腔内麻酔下で行い、直腸内に温度センサーを挿入し RQ (1mg/kg) の静脈内投与前後で経時的に計測した。CMG 測定は覚醒・無拘束下で行った。SAAs 測定はウレタン (1.2g/kg) 腹腔内麻酔下で行い、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 A δ と C 線維に分類した。CMG 測定および SAAs 測定の両測定において、生理食塩水を持続注入しベースラインとした後、溶媒または RQ (1mg/kg) を静脈内投与し、膀胱内注入液を生理食塩水、L-menthol (6mM) または PGE2 (60 μ M) に代えて測定を継続した。

【結果】深部体温は溶媒群と RQ 投与群で変化を認めなかった。CMG 測定では、RQ 投与 + 生理食塩水膀胱内注入は一回排尿量を増大させた。溶媒投与 + L-menthol または PGE2 膀胱内注入により一回排尿量が有意に減少したが、これらの減少反応は RQ 投与群では認められなかった。SAAs 測定では、RQ 投与 + 生理食塩水膀胱内注入は C 線維の活動性を有意に抑制した。溶媒投与 + L-menthol または PGE2 膀胱内注入により C 線維の活動性のみ有意に増大したが、これらの増大反応は RQ 投与群では認められなかった。

【結論】ラット膀胱の伸展知覚伝達において、TRPM8 チャンネルは C 線維に対して促進的に寄与していた。間質性膀胱炎や過活動膀胱などの膀胱知覚が異常に亢進していると想定される病態において、新規 TRPM8 チャンネル拮抗薬 RQ は、体温に影響せずに治療効果を発揮し、新規治療薬に成り得るかもしれない。



優秀演題賞候補講演 YIA

YIA-1

内視鏡下胃知覚過敏試験の開発 ～薬物抵抗性FD患者では少量のCO₂、低い胃内圧にて症状が出現し、おくびを排出しにくい～

○門馬 絵理、肥田 舞、田邊 智英、星川 吉正、
星野 慎太郎、貝瀬 満、岩切 勝彦

日本医科大学 消化器内科学

【目的】機能的上腹部症状の病態全ては明らかにされていない。我々は通常内視鏡検査時に胃内圧、CO₂注入量を連続測定し胃知覚過敏の有無を判定する簡便な胃機能検査を開発した。今回本検査法を用いて薬物抵抗性FD患者に対する上腹部症状、おくびとの関連を検討した。

【方法】対象は薬物投与に反応しないFD患者で改訂Fスケールのdyspepsia症状が8点以上または1項目が4点以上であった薬物抵抗性FD患者19例（薬物抵抗性FD群：平均年齢59.2歳）と器質的疾患がなく改訂Fスケールの総点数が3点以下（各項目は1点以下）であった42例（non-FD群[逆流性食道炎維持療法、潰瘍維持療法、ピロリ除菌後、萎縮性胃炎]：平均年齢70.3歳）とした。スコープを胃内まで挿入し基礎胃内圧を測定した後、一定速度でCO₂注入を開始し、連続的に胃内圧、CO₂注入量を測定した。上腹部の初回、辛い症状出現時に挙手してもらいその時の胃内圧、CO₂注入量を記録した。検査中におくびが発生する患者も存在し、関連を検討した。

【結果】基礎胃内圧は両群違いはなかった。CO₂注入後の初回症状出現時の胃内圧、CO₂量は薬物抵抗性FD群で有意に低値であった。ROC曲線では初回症状出現時の胃内圧のcut off値を12.0mmHg未満とすると、感度85.7%、特異度73.7%、CO₂量のカットオフ値を1.22L未満にすると、感度85.7%、特異度100%であった。辛い症状出現時の胃内圧、CO₂量は、薬物抵抗性FD群はnon-FD群に比べて有意に低値であった。症状出現時とおくびの関連検討では、薬物抵抗性FD群のおくびは低い胃内圧、少量のCO₂量にて出現した。初回症状出現前のおくび出現頻度は両群に有意差はないが、辛い症状出現前におくびを認めたのは薬物抵抗性FD群では19例中2例、non-FD群では42例中15例であり、薬物抵抗性FD群において有意に少なかった。

【結論】薬物抵抗性FD群はnon-FD群と比較し、低い胃内圧、少ないCO₂注入量で上腹部症状が出現することがわかり、胃知覚過敏の存在が示唆された。また薬物抵抗性FD群では辛い症状出現の胃内圧、CO₂量の閾値が、おくび出現の閾値より低い結果、おくびが出現しにくく胃内圧上昇が起こり、辛い症状が出現しやすい状況にあると考えられた。

YIA-2

新たな三次元病理病態解析が解き明かす肺高血圧症における微小血管リモデリングの意義とその治療応用

○藤原 隆行^{1,2,3)}、武田 憲文¹⁾、石井 聡¹⁾、
波多野 将^{1,4)}、西村 智⁴⁾、小室 一成¹⁾

1) 東京大学医学部附属病院 循環器内科

2) 東京大学大学院医学系研究科 コンピュータ画像診断学／予防医学講座

3) 自治医科大学 分子病態研究部

4) 東京大学大学院医学系研究科 重症心不全治療開発講座

【背景】肺高血圧症(PH)は、肺動脈を構成する平滑筋細胞および内皮細胞が血管内腔側へ異常増殖するとともに肺細小動脈中膜が肥厚(筋性化)することで、肺動脈が閉塞・狭窄して発症する難治性疾患である。肺組織では血管内皮増殖因子(VEGF)が過剰発現しており、肺動脈構成細胞の増殖反応に作用すると考えられるが、低酸素誘導因子HIF欠損マウスでPHは軽減する一方で、VEGF阻害薬(Sugen)投与で悪化するなど、病態進展における血管新生シグナルの役割は明らかでない。

【目的】マウス肺を透明化し平滑筋細胞や内皮細胞を一細胞解像度で三次元観察する技術を開発し、複数のマウスPHモデルの構造や発現の様子を比較検証することで新たな病態形成機序を解明する。

【結果】組織透明化技術CUBICと多光子顕微鏡技術を独自に改良し、マウス肺葉の血管形態の観察深さを従来の50μmから数mm(全層)まで改善することに成功した。中等度のPHを呈する低酸素負荷PHおよび*Alk1*^{+/+}遺伝性PHモデルでは、VEGFの発現上昇とともに平滑筋細胞の増生が顕著であり、細小動脈筋性化にくわえて、従来の病理切片では検出困難であった肺末梢側へ伸展する微小血管増生に追隨した変化を視覚化できていた。その一方で、VEGF阻害薬(Sugen)負荷の急性重症PHモデルでは、VEGF上昇および微小血管増生ともに欠落しており、遺伝子発現解析と照合しこれらが血管新生促進因子PGC1αの発現に依存した現象であることを疑った。肺内皮細胞特異的Pgc1α欠損マウスでは、低酸素下でもVEGF発現増加が抑制され、微小血管増生を来すことなくPH病態が増悪したが、低酸素PHモデルにPGC1α活性化剤を投与すると、VEGF発現は増加し微小血管新生反応が促進されPHが改善した。

【結論】新規三次元病理解析システムを用いて、従来の二次元的解析では評価困難であった、肺末梢方向への成熟度の高い新生血管誘導システムの存在を見出した。比較的軽症なPHモデルで観察された微小血管リモデリングは、PH病態初期(代償期)の進展阻止反応である可能性があり、PGC1α-VEGF経路が新たな治療標的として期待される。

YIA-3

血管平滑筋細胞において活性型ヒト凝固第XI因子は電位作動性L型Ca²⁺チャネルを介してCa²⁺流入を引き起こす

○守安 江梨伽¹⁾、宮武 美咲¹⁾、平野 勝也²⁾

1) 香川大学医学部 医学科 4年次生

2) 香川大学医学部 自律機能生理学

【目的】血液凝固第XI因子(FXI)は、遺伝子欠損マウスの解析から、凝固因子として機能するのみならず、炎症を誘発し、動脈硬化の発症にも関わることが報告されている。著者らは、活性型ウシFXIが、血管平滑筋細胞に細胞内Ca²⁺シグナルを発生させ、細胞遊走を促進することを報告した(Liu et al., Am J Physiol Cell Physiol 2019)。本研究では、活性型ヒトFXIの作用を明らかにする。

【方法と結果】胎仔ラット大動脈平滑筋A7r5細胞にCa²⁺指示蛍光色素Fura-2を負荷し、表面蛍光測定法により細胞質Ca²⁺濃度([Ca²⁺]_i)変化を測定した。細胞外Ca²⁺を除去すると[Ca²⁺]_iはわずかに低下した。ここに30nM FXIを投与しても[Ca²⁺]_iに変化はなかった。次いで細胞外Ca²⁺濃度を2mMに高めると、持続的[Ca²⁺]_i上昇が観察された。この[Ca²⁺]_i上昇は、3nM以上のFXIで濃度依存性に観察された。これに対し、小胞体Ca²⁺ポンプ阻害剤タプシガルギンは、細胞外Ca²⁺を除去した条件下で一過性の[Ca²⁺]_i上昇を引き起こし、引き続いて細胞外Ca²⁺濃度を2mMに上昇させると持続的な[Ca²⁺]_i上昇を引き起こした。FXIによる持続的[Ca²⁺]_i上昇のレベルは、タプシガルギンによる持続的[Ca²⁺]_i上昇のレベルの約40%であった。FXIによる持続的[Ca²⁺]_i上昇は、電位作動性L型Ca²⁺チャネル阻害剤ジルチアゼム(10μM)により完全に抑制されたが、貯蔵部作動性Ca²⁺チャネル阻害剤YM58483(3μM)に抵抗性を示した。これに対し、タプシガルギンによる持続的[Ca²⁺]_i上昇は、ジルチアゼム(10μM)に抵抗性を示し、YM58483(3μM)により完全に抑制された。

【結論】活性型ヒトFXIは、血管平滑筋細胞において電位作動性L型Ca²⁺チャネルを活性化し、細胞内Ca²⁺シグナルを発生させる。このCa²⁺シグナルの発生に小胞体Ca²⁺の放出はほとんど関与しない。

YIA-4

Madagascine induces vasodilatation via activation of AMPK

○Bochao Lyu¹⁾、Dapeng Chen²⁾、Yuan Lin²⁾、Ying Zhang¹⁾、Tomoka Morita¹⁾、Hiroko Kishi¹⁾、Sei Kobayashi¹⁾

1) Department of Molecular and Cellular Physiology, Yamaguchi University, Graduate School of Medicine

2) Dalian Medical University, Dalian 116044, Liaoning Province, China.

The effects of madagascine on contractions of rat mesenteric resistance arteries (MRAs) induced by K⁺, methoxamine, and endothelin-1 were respectively studied. The aim of this study is to characterize the vasodilatory effect of madagascine on vasoconstriction and reveal the potential mechanisms.

The vasodilatory effect of madagascine (0.3-100μM) in endothelium intact MRAs was blocked by an endothelial NO synthase (eNOS) inhibitor, L-NAME and an AMPK inhibitor, compound C. Madagascine (10μM) also significantly relaxed the sphingosylphosphorylcholine (SPC)-induced abnormal contraction without endothelium and the effect was abolished by compound C. Madagascine significantly increased the phosphorylation level of eNOS in endothelial cells and decreased both the SPC-induced phosphorylation levels of myosin phosphatase target subunit 1 (MYPT1) and myosin light chain 20 (MLC20) in vascular smooth muscle (VSM) cells, which were canceled by the small interfering RNA-induced knockdown of AMPK. In summary, madagascine exerted vasodilatation through activating AMPK, leading to the activation of eNOS in the endothelium and the inhibition of SPC/ROCK/MYPT1 in VSM. This study suggests the potential value of madagascine in amelioration of vasospasm-related cardiovascular diseases.

カラゲニン誘発慢性前立腺炎モデルラットにおける膀胱知覚障害の評価

○相澤 直樹、藤田 朋恵

獨協医科大学医学部 薬理学

【目的】慢性前立腺炎／慢性骨盤痛症候群 (CP/CPPS) は、頻尿、残尿感、尿意切迫感などの膀胱知覚異常を呈する蓄尿症状を主体とし、加えて、排尿症状、会陰部を含めた骨盤部の痛みや不快感も自覚される。しかしながら、前立腺由来の炎症性疾患が、どのような機序で膀胱機能障害を発症するか、CP/CPPSに高頻度に合併する前立腺肥大症が背景因子として病態発症に関与している可能性もあり、不明な部分が多い。今回、病態解明を目的として、カラゲニン誘発CP/CPPSラットモデルにおける膀胱知覚障害について、膀胱伸展に応答する単一求心性神経活動を直接測定する手法により評価した。

【方法】雄性Sprague-Dawleyラットを用いて、左右腹側前立腺葉に50 μ lずつ3% λ -カラゲニンを注射した(カラゲニン群)。Sham群には、溶媒(生理食塩水)を注射した。1週間後に、会陰部機械刺激による痛み評価、前立腺の血流および病理組織評価、膀胱内圧および求心性神経活動の測定をそれぞれ行った。求心性神経活動は、膀胱内圧上昇に応答する一次求心性神経を伝導速度により有髄A δ 線維および無髄C線維に分けて計測した。

【結果】Sham群に比べカラゲニン群では、前立腺重量は有意に増大し、前立腺血流は低下し、前立腺組織に炎症細胞浸潤を認めた。加えて、会陰部機械刺激による痛み閾値は低下していた。膀胱重量も有意に増大していたが、膀胱の組織学的変化は認められなかった。膀胱内圧測定において、基礎圧および排尿閾値圧は有意に高値を示したが、その他のパラメーターに変化はなかった。求心性神経活動測定では、有髄A δ 線維および無髄C線維の活動性のいずれも、有意な変化を認めなかった。

【結論】カラゲニン誘発CP/CPPSモデルラットは前立腺の浮腫、虚血および炎症性疼痛を認めたことから、前立腺炎モデルとして妥当であると考えられた。膀胱においては、組織重量の増大および、基礎圧および排尿閾値圧の上昇を認めたが、膀胱知覚機能に影響しているとはいえず、ヒトにおける前立腺炎が膀胱において知覚異常を引き起こす病態機序については不明であった。CP/CPPSで見られる蓄尿症状は、前立腺肥大症などの他の背景因子に由来する可能性が考えられた。



ポスターセッション P

P-1

スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) による血管平滑筋の Ca^{2+} 感受性収縮におけるパキシリンの役割

○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) 山口大学医学部 分子細胞生理学講座

2) 山口大学医学部 病理形態学講座

血管平滑筋異常収縮はスフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) による血管平滑筋の Ca^{2+} 感受性収縮であり、分子機構として 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。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 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。パキシリンが血管平滑筋の Ca^{2+} 感受性収縮の関与について解明するため、血管平滑筋細胞を用いて機能欠失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。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 3uM および 10uM SPC による血管平滑筋の Ca^{2+} 感受性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 ROK の活性化及び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 による血管平滑筋の Ca^{2+} 感受性収縮を制御することが解った。利益相反なし。

P-2

Compound H inhibits sphingosylphosphorylcholine-induced contraction via suppressing Fyn/Rho-kinase pathway in vascular smooth muscle

○Qian Lu, Bochao Lyu, Ying Zhang,
Tomoka Morita, Hiroko Kishi, Min Zhang,
Nan Li, Minhui Xu, Sei Kobayashi
Department of Molecular and Cellular Physiology, Yamaguchi University, Graduate School of Medicine

Cardio-cerebrovascular diseases have the highest mortality and disability rates all over the world. We previously found that sphingosylphosphorylcholine (SPC) is the key molecule leading to vasospasm. To date, we have identified the SPC/Src family protein tyrosine kinase (Fyn)/Rho-kinase (ROK) pathway as a novel signaling pathway for Ca^{2+} -sensitization of vascular smooth muscle (VSM) contraction.

In this study, our purposes were to investigate whether compound H could inhibit the SPC-induced contraction with little effect on 40mM K^{+} -induced Ca^{2+} -dependent contraction and to elucidate the underlying mechanisms of it.

Compound H (30 μM) significantly inhibited the SPC-induced contraction of porcine coronary artery smooth muscle strips with little effect on 40mM K^{+} -induced contraction. Compound H blocked the SPC-induced translocations of Fyn and ROK from the cytosol to the membrane of human coronary artery smooth muscle cells (HCASMCs). SPC decreased phosphorylation level of Fyn at Tyr527 in HCASMCs and increased phosphorylation level of myosin phosphatase target subunit 1 (MYPT-1) at Thr 850 and myosin light chain (MLC) in both VSM and HCASMCs, which were significantly reduced by compound H. The small interfering RNA knockdown of Fyn abrogated the SPC-induced phosphorylation of MYPT-1 and MLC.

Our results indicate that Compound H inhibits the SPC-induced contraction at least in part via suppressing the Fyn/ROK pathway, suggesting that compound H could be a novel drug for prevention and treatment of vasospasm. There are no conflicts of interest for the authors.

P-3

SPC/Fyn/ROK系による血管平滑筋収縮のCa²⁺-sensitizationにおけるカルパインの活性化とビメンチン断片化の役割の解明

○岸 博子、路 倩、森田 知佳、張 影、呂 博超、
張 敏、李 楠、徐 敏慧、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Ca²⁺-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Ca²⁺-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。更に、SPC刺激によって生じたビメンチン断片を質量分析したところ、N末端領域が検出されず、ビメンチンがN末端で切断される事を裏付けた。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SPC/Fyn/ROK系による血管平滑筋収縮のCa²⁺-sensitization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Ca²⁺-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Ca²⁺-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Ca²⁺-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Ca²⁺依存性収縮には関与しない事が示唆された。

P-4

動脈スティフネス病態における血管反応性の変化

○向田 昌司、水野 理介、尾崎 博
岡山理科大学獣医学部 獣医学科

【背景】血管平滑筋特異的に、核内転写因子Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ)の変異体を発現させたマウスにおいて、大動脈の血管機能障害および血管伸展性の消失、そして動脈スティフネスが観察された。本マウスにおいて、ホスホジエステラーゼ5の阻害により大動脈の血管反応性を改善することで、動脈スティフネスの改善が見られた。このことから、動脈スティフネスの発症および進展に大血管の血管反応性が関与する可能性が考えられる。

【目的】本研究では、動脈スティフネス病態モデルSHR (Spontaneously hypertensive rats)を用いて、大血管の血管反応性(弛緩および収縮反応)の変化を検討することを目的とした。

【方法・結果】10~14週齢のSHRおよびウィスター京都ラット(WKY)から大動脈を摘出し、血管反応性を検討した。SHRにおいて血圧上昇を確認した(SBP, 183.8 $\pm$ 9.6mmHg)。まず初めに、アセチルコリンによる内皮依存性弛緩反応を検討したところ、WKYと比較し有意な差は認められなかった(93.2 $\pm$ 3.9% in SHR vs. 101.0 $\pm$ 4.0% in WKY, n=6)。同様に、sodium nitroprussideによる内皮非依存性弛緩反応においても、SHRとWKYに差は見られなかった(n=6)。一方、フェニレフリンによる収縮反応を検討したところ、SHRにおいてむしろ収縮力の減弱が見られた(% of KCl-induced contraction, 227.3 $\pm$ 33.7% vs. 301.3 $\pm$ 27.2%, P<0.05, n=6)。セロトニンまたはアンジオテンシンIIによる収縮反応に対して、SHRとWKYに差は見られなかった(n=6)。

【結論】動脈スティフネスを引き起こす成熟SHRにおいて、血管弛緩反応性は正常であり、フェニレフリンによる収縮反応性の減少が認められた。動脈スティフネスと大血管の反応性との関連について更なる検討が必要である。

P-5

糖尿病マウスの血小板由来マイクロパーティクルによる血管弛緩反応減弱機構

○田口 久美子、金子 望、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】糖尿病時血小板の活性化に伴い血小板由来マイクロパーティクル (PMPs) の産生が増加することが報告されている。さらに、糖尿病は心血管疾患の発症リスクを上昇させる。しかし、糖尿病性血管機能障害とPMPsの関係は不明な点が多い。そこで今回、糖尿病マウスよりマイクロパーティクル (MPs) を単離し、その性状を検討した。さらに、そのMPsをマウス胸部大動脈へ処置し、血管弛緩反応への影響を検討した。

【方法】Streptozotocin誘発糖尿病マウス (DM) およびその対照マウス (Cont)、さらに、PD98059 (PD:ERK1/2阻害剤) を投与したDMおよびContマウスから、それぞれMPsを作成し、血管反応やタンパク発現について検討した。

【結果】DM由来MPs (DM-MPs) はCont由来MPs (Cont-MPs) と比較しPMP量の増加が認められた。これらMPsをCont胸部大動脈へ処置したところ、内皮依存性弛緩反応の減弱が認められた。しかし、MPsを洗い流した後、再度内皮依存性弛緩反応を検討したところ、DM-MPs処置群のみ反応の減弱が認められた。このことからMPsは病態により量・質共に変化が生じている可能性が示唆された。そこでまず、MPs中に含まれるタンパクを検討した。その結果、MPsは様々なタンパクが内包されていたが、特に、DM-MPsはERK1/2とeNOSが多く含まれていることが明らかとなった。また、DM-MPsを処置したCont血管においてERK1/2の活性および発現の増大が認められた。そこで、ERK1/2に焦点を絞り、PDを投与したDMマウスからMPsを単離した。その結果、MP量やMPs中のERK1/2量はDM-MPsと比較して変化を示さなかったが、MPs中のERK1/2活性や内皮依存性弛緩反応は有意に改善した。さらに、PD投与DMマウスから単離したMPsはDM-MPsと比較してeNOS含有量を減少させた。

【結論】糖尿病時ERK1/2含有PMPsが増加していた。このDM-PMPsは強く胸部大動脈へ接着し、血管内皮細胞内のERK1/2活性を増大させる。その結果、血管内皮細胞内のリモデリングがおき、eNOSがMPsに含有されることで細胞外へ放出されたため、血管反応の減弱が認められた可能性が示唆された。MPs産生の量的制御のみならず、質的制御をすることで血管機能不全の発症を防ぐことができるかもしれない。

P-6

ラット頸動脈のuridine diphosphate誘発収縮反応に対する終末糖化産物の増大機序

○松本 貴之、小嶋 美帆香、高柳 奎介、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

【目的】細胞外核酸の一つuridine diphosphate (UDP) は、種や動脈部位により収縮や弛緩反応といった異なる反応を来することが報告されている。一方、終末糖化産物 (AGEs) は、糖尿病を始めとする慢性疾患等により生体内で蓄積し、細胞機能に対し影響を及ぼすことが知られているものの、UDPの血管反応に対するAGEsの影響は不明である。そこで、ラット頸動脈のUDP誘発反応に対するAGE-BSAの急性処置による影響について検討した。

【方法】雄性Wistarラットより頸動脈を摘出し、リング標本を作製しオルガンバスへ懸垂した。Vehicle (対照群) あるいはAGE-BSA (AGE-BSA群) を60min処置し、UDPの反応を検討した。また、UDP刺激下でのprostanoid産生について検討した。

【結果及び考察】Phenylephrine収縮下におけるUDPの累積反応は、弛緩ではなく収縮反応が観察され、AGE-BSA群において増大傾向であった。一方、AChやNOドナー誘発弛緩反応に対しAGE-BSAは影響を及ぼさなかった。内皮の有無に関わらず、対照群と比較し、AGE-BSA群においてUDP収縮反応の増大が認められた。NO synthase阻害条件下においても、対照群と比較しAGE-BSA群で収縮反応の増大が認められた。Cyclooxygenase (COX) 阻害、thromboxane synthase (TXS) 阻害、あるいは、thromboxane-prostanoid (TP) 受容体阻害条件下にて、対照群とAGE-BSA群におけるUDP反応の差が消失した。UDP刺激によるthromboxane A₂産生は対照群とAGE-BSA群で同程度であった。PGE₂、PGF_{2α}、PGI₂代謝物量は、UDP刺激、無刺激で変化が無く、AGE-BSAによる影響もなかった。TP agonistによる収縮反応 (NOS阻害薬存在下) は、対照群と比較しAGE-BSA群において収縮反応の増大が認められた。以上より、AGE-BSAは、頸動脈においてUDP収縮増大を引き起こし、機序としてAGE-BSAがCOX/TXS/TP受容体を介するシグナルを増強することでUDPの収縮反応を増大させていることが明らかとなった。

P-7

モルモット脛骨栄養動脈における神経性収縮制御

○福田 裕康、三井 烈、橋谷 光

名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学分野

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

【方法】モルモット脛骨より栄養血管を含むシート状標本を作成し、血管壁追跡システム (DIAMTRAK) を用いて血管径の変化を経時的に計測した。免疫組織化学染色により、栄養動脈に分布する神経の形態学的特性を調べた。

【結果】経壁神経刺激 (10Hz 1S) により生じる栄養動脈 (外径 200-300 μ m) の神経性収縮は、 α 受容体阻害薬フェントラミン (1 μ M) で抑制されたが、交感神経遮断薬 Guanethidine (10 μ M) でも消失しない残存収縮を認めた。非交感神経性収縮は、高濃度プロプラノロール (10 μ M)、5-HT_{2A} 受容体阻害薬であるケタンセリン (1 μ M) および 5-HT 輸送体阻害薬であるフルオキシセチン (10 μ M) により消失した。外因性セロトニンによる収縮もケタンセリンおよび高濃度プロプラノロールで抑制された。フェントラミンとケタンセリンの存在下で残存した収縮は、P2X 受容体阻害薬 PPAD で抑制された。一方、NO 合成酵素阻害薬であるニトロアルギニン (10 μ M)、サブスタンス P 阻害薬であるスパンタイド (10 μ M) により神経性収縮は増強した。免疫組織化学染色により、栄養動脈に沿って交感神経マーカーである tyrosin hydroxylase 陽性交感神経線維、5-HT 陽性神経線維およびサブスタンス P 陽性神経線維が観察された。

【考察】脛骨栄養動脈は交感神経および 5-HT 作動性血管収縮神経とサブスタンス P 作動性血管弛緩神経のバランスによって調節されていることが示唆された。栄養動脈で認められた 5-HT 作動性神経は、骨膜動脈など骨組織の血流を担う他の動脈では認められていないことから、5-HT 作動性収縮神経による血流減少が骨代謝異常の原因になると考えられた。

P-8

ラットの腸間膜動脈と胃大網動脈の内皮依存性過分極反応の性質の比較

○高野 博充¹⁾、服部 友紀²⁾、橋谷 光¹⁾

1) 名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学

2) 名古屋市立大学医学研究科 先進急性期医療学

ラットの腸間膜動脈と胃大網動脈の内皮依存性過分極反応の性質の比較内皮依存性過分極 (EDH) は、抵抗血管よりも末梢の動脈／細動脈では一酸化窒素 (NO) 以上に血管抵抗の制御に重要な役割を担っている。この EDH の性質を二つの血管床で比較検討した。ラットの腸間膜動脈第 3 枝 (直径 200-300 μ m) 標本と右胃大網動脈 (直径 100-200 μ m) それぞれからの動脈セグメント標本 (長さ 2mm) を管腔のまま、36 度のクレプス液を灌流させた実験槽 (容積 0.5mL) に固定した。ガラス微小電極を外膜側から刺入して膜電位を測定した。薬物はすべて灌流液中に投与し、実験は NO の関与を除外するため N ω -nitro-L-arginine (100 μ M) 存在下で行った。静止膜電位は腸間膜動脈では -53 ± 5 mV (n=5)、胃大網動脈では -55 ± 3 mV (n=5) であった。アセチルコリン (ACh, 1 μ M) はこれらの標本を過分極させた (腸間膜動脈 9 ± 0.6 mV、右胃大網動脈 9 ± 0.3 mV)。この過分極反応には二つの相が見られ、一つ目の相は最大 10mV の一過性の過分極であり、二つ目の相は約 4mV の持続性の過分極で、いずれの相も両血管に有意な差はみられなかった。Cyclooxygenase inhibitor, diclofenac sodium (10 μ M) は ACh による過分極のうち二つ目の相を抑制した。Ca²⁺-activated intermediate conductance potassium channel inhibitor, TRAM-34 (1 μ M) は、胃大網動脈の ACh 過分極反応の 2 つ目の相を抑制したが、腸間膜動脈の過分極反応には有意な影響を示さなかった。Ca²⁺-activated small conductance potassium channel inhibitor, apamin (0.1 μ M) は、胃大網動脈では ACh 過分極反応を部分的に抑制した。一方、腸間膜動脈では、apamin 存在下では ACh は過分極を起こさず、逆に脱分極を起こした。Apamin, TRAM-34, diclofenac Na の全てが存在するときは、ACh はどちらの動脈でも過分極を起こさず、脱分極を起こした。以上の結果から、EDH にかかわる二種類のカリウムチャネルは内皮依存性過分極の二つの相にそれぞれ異なる関与を示し、血管床によってその関与の程度が異なる可能性が示唆された。

P-9

モルモット総頸動脈スキンド平滑筋標本の弛緩過程におけるクレアチンキナーゼ阻害薬とミトコンドリア阻害薬の影響

○大塚 早智子、渡辺 賢

東京都立大学人間健康科学研究科

【目的と背景】クレアチンリン酸 (CrP) はローマン反応を介して平滑筋の収縮後弛緩過程を促進するか、ローマン反応を触媒するクレアチンキナーゼの選択的阻害薬 1-Fluoro-2,4-dinitrobenzen (FDNB) の用いて検討した結果、濃度依存性に弛緩過程を抑制したが、CrPがない条件でも抑制効果は残存した。この現象がFDNBのミトコンドリア活性に対する効果によるものか、ミトコンドリア活性阻害薬である Carbonyl cyanide-p-trifluoromethoxyphenylhydrazone (FCCP) 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 で処理し、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 μ M Ca^{2+} でコントロール収縮後、 Ca^{2+} 除去時の弛緩過程に対するFDNBの効果、FCCP存在下と非存在下で比較した。弛緩過程は本研究グループが確立した弛緩モデル (Mihashi et al., J Smooth Musc Res 2020, 56; 19-28) を用いて回帰解析し、これらの薬物が速い弛緩、弛緩後のアクチン-ミオシン再結合とその後のゆっくりとした解離のどこに働くか、動力学的に検討した。

【結果と考察】CrP存在下では、FDNBの弛緩抑制効果はFCCPによって増強し、CrP非存在下では、FDNBの弛緩抑制効果はFCCPによって増強しなかった。CrPの存在・非存在に関わらずFCCPのみの添加では、FDNBの弛緩抑制効果はFCCPによって増強しなかった。回帰分析より、薬品の組み合わせによる弛緩モデルに差は認められなかった。以上より、FDNBの弛緩抑制効果はミトコンドリアとは関係がなく、弛緩モデルにも変化をもたらさなかったことから、CrP非存在下でのFDNBの弛緩抑制効果の残存の解明には、今後、追加実験による詳細なメカニズムの解明が必要である。

COI：ありません。

P-10

摘出モルモット盲腸紐における 1-fluoro-2,4-dinitrobenzene (FDNB) による収縮反応の Ca^{2+} 依存性○石田 行知¹⁾、三橋 里子¹⁾、大塚 早智子¹⁾、
中原 直哉²⁾、渡辺 賢¹⁾

1) 東京都立大学大学院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

モルモット盲腸紐平滑筋細胞には細胞質型およびミトコンドリア型クレアチンキナーゼ (CK) が存在し (Ishida ら, 1991)、クレアチンリン酸 (PCr) 産生は酸素の存在に依存する (Ishida and Paul, 1990)。FDNBはCKを阻害するので、今回、我々はモルモット盲腸紐におけるFDNBのATP-PCr含量および収縮反応を解析した。さらに、その収縮反応の Ca^{2+} 依存性を調べた。FDNB 0.4mMは徐々に張力を増加させ、10～15分で最大に到達し、その後少なくとも1時間は収縮反応が持続した。この持続的な収縮反応は、細胞外液の Ca^{2+} 除去 (+ EGTA 0.2mM) または verapamil 0.01mM の存在により影響されなかった。盲腸紐のATP含量はFDNB 0.4mM投与後15分で対象の50%に減少し、60分でほぼ枯渇したが、PCr含量はFDNB存在に影響されなかった。また、FDNBはADPおよびAMP含量を増加させた。一方、 β -escinとA23187を用いて細胞膜および小胞体膜を破壊したスキンド盲腸紐標本において、ATPではなくCTPが存在する条件で、FDNB 0.1mMの存在は徐々に収縮反応を惹起した。これらの結果は、細胞膜の存在する盲腸紐において、FDNBはCKを抑制し、かつ収縮反応へのATP産生をほとんど抑制させることが示唆せられ、さらに、FDNBによる持続的な収縮反応は、 Ca^{2+} 非依存的な収縮反応であり、ADP濃度が上昇するなどの硬直またはラッチ様収縮反応であると考えられる。謝辞、本研究の一部はシンシナティ大学医学部のRichard J. Paul教授の協力を得たことに深く感謝します。

P-11

盲腸紐および経動脈スキンド標本に対する Cytochalasin D と Latrunculin B の弛緩促進作用のメカニズム

○三橋 里子、渡辺 賢

東京都立大学人間健康科学研究科

【背景・目的】Cytochalasin D (CC-D) と Latrunculin B (LR-B) は、アクチン重合阻害剤であり平滑筋収縮タンパク質系に働く事により収縮を抑制することが知られている (Cooper 1987, Coue et al. 1987)。CC-D や LR-B のアクチン - ミオシン結合解離に対する直接的な影響を検討するため、細胞膜を破壊したスキンド平滑筋標本を用いて、弛緩過程の動力学的解析を行った。

【方法】モルモットの盲腸紐と頸動脈を β -escin 及び Ca^{2+} イオノフォア A23187 で処理して、標本の細胞膜と内部膜系を破壊した。 $10\mu\text{M}$ Ca^{2+} により収縮張力が定常状態まで達した後、 Ca^{2+} を CC-D 又は LR-B を添加した弛緩液により速やかに除去して標本を弛緩させ、その弛緩過程を記録した。その際、人工細胞内液中の ATP を CTP に置換して、CC-D や LR-B のミオシン軽鎖脱リン酸化への影響を最小限にした。溶液中に CC-D または LR-B を添加し、10 分間計測した。結果を我々が確立した弛緩モデル (Mihashi et al., J Smooth Musc Res 2020, 56; 19-28) を用いて回帰解析し、これらの薬物が速い弛緩、弛緩後のアクチン-ミオシン再結合とその後のゆっくりとした解離のどこに働くか、動力学的に検討した。

【結果・考察】 Ca^{2+} 収縮後の弛緩過程において、スキンド標本は濃度依存的に CC-D および LR-B で弛緩を促進した。回帰分析の結果から CC-D はゆっくりとしたアクチン-ミオシンの解離を促進する事が示された。CC-D によるアクチン重合阻害によりアクチンフィラメントリモデリングが起こり、結果としてミオシンがアクチンから解離しやすくなった可能性が示唆された。

P-12

平滑筋 Ca^{2+} sensitization force の調節機構 - CPI-17 N・C 末端領域の生理的役割○勝木 秀一¹⁾、大橋 南海²⁾、竹谷 浩介¹⁾、田中 良法¹⁾、北澤 俊雄³⁾、江藤 真澄^{1,3)}

1) 岡山理科大学獣医学部 獣医学科

2) 岡山理科大学獣医学部 獣医保健看護学科

3) トマスジェファソン大学医学部 分子生理・生物物理学科

【背景・目的】CPI-17 は PKC と ROCK により Thr38 のリン酸化を受けるとミオシンホスファターゼを阻害し、平滑筋収縮を調節する。CPI-17 の一次構造は動物種間で高度に保存されている。この配列の保存性は、CPI-17 のホスファターゼ阻害機能に必須なリン酸化部位 Thr38 を含む領域 (22 - 120) だけでなく、機能未知のリン酸化が報告されている Ser12 と Ser128 を含む N 末端と C 末端領域にも認められる。このことから、CPI-17 の生理的機能における N・C 末端領域の役割を検討した。

【方法】大腸菌を用いて種々のリコンビナント CPI-17、野生型 WT (1-147)、 Δ C (1-120)、 Δ N (22-147)、 Δ NC (22-120)、および Asp に置換した S12D、S128D を作製した。 β エシンを用いたマウス胃底部平滑筋切片の Ca^{2+} -sensitization force の測定とドットプロット法を用いた CPI-17 の阻害に必須な Thr38 のリン酸化測定を行った。

【結果】スキンド切片に CPI-17-WT を加えると PDBu 添加に依存して張力が増強した。CPI-17 添加に誘導される張力は N 末端、C 末端の切断によって低下し、両末端の切断によって消失した。次に平滑筋抽出液に含まれるキナーゼによる CPI-17 Thr38 のリン酸化は、CPI-17-WT と比べて C 末端を取り除いた CPI-17- Δ C では促進された。一方、N 末端を取り除いた CPI-17- Δ N では Thr38 リン酸化が抑制され、 Δ NC ではさらに低下した。また、CPI-17-S12D と S128D でも Thr38 のリン酸化が抑制されていた。さらに、PKC 阻害薬 GFx、ROCK 阻害薬 H1152 を用いた結果、PKC は C 末端、ROCK は N 末端の影響を比較的強く受けていた。

【結論】今回、阻害必須領域以外の N・C 末端領域が CPI-17 Thr38 のリン酸化に正・負の影響を及ぼすことで平滑筋収縮調節機能に影響しうることがわかった。N・C 末端領域やそこに含まれる Ser12 と Ser128 のリン酸化シグナルが平滑筋に関連した疾病に関与する可能性がある。

P-13

Protein phosphatase 2A阻害薬rubratoxin Aの前処置が平滑筋収縮に及ぼす影響

○榎木 康之、渡辺 賢

東京都立大学

【背景と目的】選択的protein phosphatase 2A阻害薬 rubratoxin A (RTXA) は1-10 μ M程度で平滑筋生筋収縮抑制作用 (Ishida et al.及び、細胞膜を破壊した平滑筋スキンド標本収縮抑制作用 (Naraki et al.を持つ。RTXA収縮抑制効果の可逆性を検討する目的で、収縮前のRTXA前処置がその後のCaイオン活性化収縮張力に与える影響を、前処置の条件を変えて検討した。

【方法】モルモット盲腸紐及び頸動脈平滑筋を β essin処理により細胞膜を、Ca ionophore A23187により筋小胞体膜を破壊しスキンド標本作製した。30℃の条件で標本を10 μ M Caイオンにより活性化(コントロール収縮)して収縮張力が定常状態に達したところで、Caイオン除去により弛緩をさせた。弛緩後5分間Caイオン非存在下で1% DMSOに溶解したRTXA、又は1% DMSO処理を行い、その後RTXA又はDMSOを標本から除去した。その後、10 μ M Caイオンにより再度収縮させた(テスト収縮)。コントロール収縮に対するテスト収縮の発生張力の割合を相対張力とした。なお、本研究は東京都立大学研究倫理委員会 (A30-1) の承認を受けて行った。

【結果と考察】ATP存在下ではRTXA前処置はRTXA非前処置に比べ有意に収縮を抑制した。この結果からRTXA収縮抑制効果は非可逆的であることが示唆される。一方、ATPが存在しない条件での前処置は、RTXAの有無にかかわらずATP存在・RTXA前処置なしの条件に比べ収縮は減弱した。その際RTXAの前処置の効果は認められなかった。以上の結果は、RTXAの収縮抑制効果はCaイオンの有無にかかわらず惹起するが、RTXAの標的分子への結合又はその後の収縮効果発現までの過程にATPが存在する必要がある事を示唆する。

COI：ありません。

P-14

ミオシン機能変調による平滑筋細いフィラメント格子構造のかく乱

○渡辺 賢¹⁾、石田 行知¹⁾、中原 直哉²⁾

1) 東京都立大学人間健康科学研究科 生理学研究室

2) 東京慈恵会医科大学 分子生理学講座

【背景・緒言】選択的ミオシン阻害薬であるblebbistatinは、細胞膜を化学的に破壊したスキンド平滑筋標本のミオシン軽鎖リン酸化依存性、非依存性収縮を共に抑制する (Watanabe et al., 2010, Yumoto and Watanabe, 2013)。更にblebbistatinはスキンド平滑筋収縮フィラメント構造をかく乱する (Watanabe et al., 2010)。Blebbistatinによる収縮フィラメントかく乱のメカニズムを明らかにする目的で、スキンド盲腸紐標本のX線回折像解析を試みた。

【方法】X線回折実験は高エネルギー加速器研究機構・放射光実験施設小角散乱ステーションBL-6Aで実施した。50 μ M β エスシン処理により細胞膜を破壊した盲腸紐標本を30℃の条件でCaイオンを含まない人工細胞内液で灌流しつつ、標本の一部(高さ0.8mm、幅1.0mm)を3分間X線照射し、回折現象によって生じる小角散乱像をイメージングプレート (GEヘルスケア・ジャパン、東京) で記録した。小角散乱像のうち筋フィラメント格子様配列に由来すると考えられる赤道反射の強度・幅等を定量的に解析した。同一標本でX線照射位置を変え、blebbistatin灌流時の結果と比較検討した。

【結果・考察】以前観察した様に、blebbistatinはミオシンフィラメント由来14.4nm子午反射強度を有意に減弱した。一方、赤道反射のうち、細いフィラメント格子構造由来11.4nm Bragg反射の格子間隔を拡大したが、反射強度には影響を及ぼさなかった。Blebbistatinはアクチンに対する直接の効果は存在しないことから、blebbistatinによるミオシン分子、もしくはミオシンフィラメント構造のかく乱により、細いフィラメント格子間隔が影響を受けた、と考えられる。本実験環境では、ミオシン・アクチン相互作用によるクロスブリッジ形成はほぼ無視できるので、平滑筋細胞では別のミオシンとアクチンを形態的につなぐ機構が存在する事が示唆される。

COI：ありません

倫理的配慮：本研究は東京都立大学 (旧首都大学東京) 研究倫理委員会の承認を受けて行いました。

P-15

The inhibitory mechanism of T on MDA-MB-231 breast cancer cell migration and the SPC-induced abnormal contraction leading to vasospasm.

○Nan Li, Min Zhang, Bochao Lyu, Ying Zhang, Tomoka Morita, Hiroko Kishi, Sei Kobayashi
Department of Molecular and Cellular Physiology, Yamaguchi University, Graduate School of Medicine

Cell adhesion, migration and invasion are critical steps for carcinogenesis and cancer metastasis. Ca^{2+} -independent abnormal contraction, vasospasm causes angina and cerebral vasospasm, which lower a patient's quality of life and sometimes deprive their life. T is a polymethoxylated flavonoid that is abundant in citrus fruit peel. It has many beneficial bioactivities, such as anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-cancer. The aims of this study were to check whether T had inhibitory effects on both cancer cell migration and sphingosylphosphorylcholine (SPC)-induced abnormal vasoconstriction and to elucidate those mechanisms.

Herein, T showed the ability to inhibit migration, in highly metastatic breast cancer MDA-MB-231 cells at non-toxic doses. Further investigation revealed that T decreased the phosphorylation level of focal adhesion kinase (FAK) at Tyr 576 and paxillin at Tyr 31. Moreover, T treatment downregulated the expressions of RhoA, ROCKII, and Cdc42, thereby impairing cell migration and actin assembly.

On the other hand, we used T in different doses to explore its inhibitory effect on the SPC-induced abnormal vasoconstriction. T rapidly inhibited the SPC-induced abnormal vasoconstriction and decreased the SPC-induced increased phosphorylation levels of both myosin phosphatase target subunit 1 at Thr853 and myosin light chain, indicating that T inhibited the abnormal vasoconstriction through SPC/Rho-kinase pathway.

To our knowledge, this is the first report to show that T has potent inhibitory effects on both the cancer cell migration and on the SPC-induced abnormal vasoconstriction leading to vasospasm and sudden death. T would great application prospects on these two lethal diseases.

The total number of words in the abstract is 237. The authors declare no competing financial interests.

P-16

母乳由来乳酸菌 Probio-M9 の炎症性大腸腫瘍モデルマウスにおける腫瘍抑制効果

○平石 敬三¹⁾、徐 海燕²⁾、倉原 琳¹⁾、張 和平²⁾、平野 勝也¹⁾

1) 香川大学医学部 自律機能生理学

2) 中国内モンゴル農業大学教育部 重点研究室酪農バイオテクノロジーエンジニアリング

【背景】慢性炎症は大腸癌の危険因子として知られ、炎症細胞由来の炎症性サイトカインや活性酸素などが腫瘍形成に関与すると報告されている。最近ではこの腫瘍形成プロセスにおける腸内細菌の役割が注目されている。一方、母乳育児の期間が長いほど、消化管炎症のリスクが低下することが報告されている。本研究では、母乳から発見された乳酸菌が炎症性大腸腫瘍に及ぼす腫瘍抑制効果を検討した。

【方法】炎症性大腸腫瘍モデルは、6週齢の C57BL/6NCrSlc マウスにアゾキシメタン (AOM: 12mg/kg BW) を1回腹腔投与し、その1週間後より7日間の通常飲水+7日間の2%デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 飲水を2サイクル投与することにより作成した (AOM/DSS群)。2サイクルのDSS投与の3週間後に、母乳由来プロバイオティクス *Lactobacillus rhamnosus* M9 (Probio-M9: 2×10^9 cells/day/mouse) を2週間経口投与した。AOM投与20週後に、体重測定・組織観察・病理染色・メタゲノム解析を行った。

【結果及び考察】AOM/DSS群において体重減少、腸短縮、結腸腫瘍の数増加、非腫瘍部位の炎症スコア・線維化スコアの上昇、Ki67陽性・CD68陽性・CD163陽性細胞の増加が認められた。これらの現象は、Probio-M9投与により抑制傾向が観察された。腸内細菌叢間の α 多様性 (Shannon index)、主座標分析 (Principal Coordinate Analysis: PCoA)、腸内細菌の属の分布および代謝経路の比較から、AOM/DSS群では腸内細菌叢の変質が観察されたが、Probio-M9投与によってこれが抑制された。Probio-M9は腸内細菌叢を整え、大腸の炎症及び腫瘍形成を抑制することが示唆された。

P-17

ムスカリン性アセチルコリン受容体を標的とした消化管運動機能障害に対する新規治療法の検証

○五十嵐 洋子^{1,2)}、伊原 栄吉^{1,3)}、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

2) 持田製薬株式会社 総合研究所

3) 九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学講座

【背景・目的】ムスカリン性アセチルコリン受容体 (mAChR) はアセチルコリンをリガンドとし、副交感神経支配器官における神経伝達に関与する G-protein coupled receptor (GPCR) である。mAChR は M1-5 の 5 つのサブタイプに分類され、M3 が消化管運動亢進に関与していることが知られている。しかし、受容体のオルソステリックサイトはサブタイプ間で相同性が高く、特異性の高いリガンドの創成は困難であり、既存のコリン作動薬はサブタイプ非選択的な刺激により副作用を引き起している可能性が想定される。本研究では、サブタイプ間で相同性が低い M3 のアロステリックサイトに結合し、オルソステリックサイトとアセチルコリンの親和性を高める positive allosteric modulator (PAM) を用いて、消化管運動賦活作用を検証した。

【方法・結果】ブタ食道体部輪走平滑筋条片およびマウス大腸輪走平滑筋条片を用いて、ムスカリン受容体アゴニストである carbachol (CCh) による収縮に対する M3 PAM の影響を検証した。ブタ食道体部輪走平滑筋条片に M3 PAM 1 μ M を約 1 時間処理することで CCh (0.1、1 μ M) による収縮は、M3 PAM 非処置群と比較して有意に増大した。マウス大腸輪走平滑筋条片に M3 PAM 0.1-10 μ M を約 15 分間前処理することで CCh (0.1-100 μ M) による収縮は、M3 PAM 非処置群と比較して増大した。なお、M3 PAM 単独では、いずれの濃度においても反応を示さなかった。正常マウスの消化管輸送能に対する M3 PAM の薬効を検証した。M3 PAM (10、30mg/kg) を経口投与した 1 時間後に FITC dextran 70 を経口投与し、腸管における FITC 蛍光強度分布とその中央値である geometric center (GC) 値を算出して消化管運動機能を評価した。M3 PAM 投与は、用量依存的に蛍光強度分布は肛門側にシフトさせた。30mg/kg 投与群において GC 値は、M3 PAM 非投与コントロール群に対して有意に増加した。

【結論】M3 PAM は生理的な条件下で M3 刺激が引き起こす消化管平滑筋の収縮性を増強し、消化管運動を亢進させることが明らかとなった。M3 PAM は平滑筋に直接作用するため、従来の消化管運動賦活薬とは異なる機構により消化管運動を亢進することができることが期待される。

P-18

誤嚥性肺炎を合併する食道運動異常症の臨床的特徴

○和田 将史、水流 大亮、池田 浩子、大塚 宜寛、畑 佳孝、向井 康二、田中 義将、荻野 治栄、伊原 栄吉

九州大学大学院 病態制御内科学

【背景・目的】食道期の嚥下運動が破綻する食道運動異常症 (EMD) 患者は、誤嚥性肺炎のリスクが高いことが知られ、今回我々は誤嚥性肺炎を合併した EMD 患者の臨床的特徴から食道機能障害が誤嚥に及ぼす影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】当院において 2017 年 2 月～2020 年 3 月までに EMD と診断され、特に通過障害が顕著で経口内視鏡的切開術 (POEM) を施行した 64 例を対象とし、誤嚥性肺炎の既往及び CT にて誤嚥を疑う所見を有する場合を誤嚥群、それ以外を非誤嚥群とし、その患者背景、臨床的特徴を過渡的に検討した。検査データは中央値、四分位範囲で示した。

【結果】疾患の内訳は食道アカラシア 47 例、食道胃接合部通過障害 5 例、無蠕動 5 例、ジャックハンマー食道 4 例、遠位食道痙攣 2 例、分類不能 1 例であった。誤嚥群 32 例と非誤嚥群 32 例に分類され、誤嚥群は、非誤嚥群と比較し、年齢 (67.5, 51-77.5 vs. 55.5, 41.5-64 歳, $p=0.048$) は有意に高値で、症状スコアである Eckardt Score (5, 2-6 vs. 6, 4.3-8, $p=0.026$)、Frequency Scale for the Symptoms of GERD (FSSG; 11, 5.3-22.3 vs. 21.5, 15-30, $p=0.0007$) 及び Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS; 25, 18.3-35.8 vs. 32.5, 27-41.5, $p=0.018$) は有意に低値であった。一方、その他の因子 (誤嚥群 vs. 非誤嚥群) として、男女比 (16:16 vs. 13:19)、BMI (21.1, 19.5-23.6 vs. 21.5, 18.4-24.2 歳, $p=0.53$)、罹患期間 (36, 18.5-135 vs. 40.5, 13-103.3, month, $p=0.29$)、最大食道径 (36.9, 28.8-42.7 vs. 33.5, 23.9-41.4, $p=0.3$)、下部食道括約筋積算弛緩圧 (IRP; 23.4, 16.2-35.5 vs. 27.8, 21-36.2, $p=0.35$)、下部食道括約筋平均圧 (BLESP; 35.5, 21.6-43 vs. 40.8, 28.4-51.6, $p=0.21$)、上部食道括約筋平均圧 (BUESP; 40, 30.8-55.7 vs. 36, 25.8-55.4, $p=0.8$) に有意差を認めなかった。

【結論】両群間で年齢以外の臨床因子及び食道運動機能を客観的に示す食道内圧パラメーターと食道形態に差異を認めないにも関わらず、各種症状スコアは有意に低値である。高齢化に起因する食道知覚鈍麻が誤嚥性肺炎の発症に関与することが示唆され、今後さらなる病態解明が必要である。

P-19

ATPによるラット食道平滑筋弛緩反応におけるカリウムチャネルの役割

○椎名 貴彦^{1,2)}、堀井 和広²⁾、志水 泰武^{1,2,3)}

1) 岐阜大学応用生物科学部 共同獣医学科 獣医生理学研究室

2) 岐阜大学大学院連合獣医学研究科 獣医生理学研究室

3) 岐阜大学生命の鎖統合研究センター (G-CHAIN)

【背景と目的】食道筋層は、横紋筋および平滑筋から構成される。横紋筋は主にコリン作動性、平滑筋はコリン作動性に加えて、非コリン作動性の調節を受けている。ATPは、代表的な非コリン作動性の細胞外情報伝達物質であり、細胞膜上のプリン受容体を介して、血管や消化管などの平滑筋運動を調節することが知られている。我々はこれまで、外部適用したATPはプリン受容体を介して食道平滑筋を弛緩させることを明らかにしてきた。本研究では、プリン作動性の食道平滑筋弛緩反応におけるカリウムチャネルの関与を検討した。

【方法】ラットから摘出した食道標本をオルガンバスにセットし、張力トランスデューサーを用いて、縦走方向の機械的反応を記録した。薬物はオルガンバス内の栄養液に適用した。また、RT-PCRにより、食道組織におけるカリウムチャネルの発現を調べた。

【結果と考察】オルガンバスにセットしたラット食道標本にカルバコールを投与したところ、食道粘膜筋板平滑筋は収縮した。この状態で、ATPを外部適用すると、平滑筋は弛緩した。この弛緩反応は、プリン受容体に対する阻害薬によって抑制された。高濃度のカリウムを適用して拘縮を起こした食道標本において、ATPを適用しても、弛緩反応は起こらなかった。ATP感受性カリウムチャネルの阻害薬であるグリベンクラミドを前投与したところ、ATPによる弛緩反応は抑制された。一方、電位依存性カリウムチャネルの阻害薬であるテトラエチルアンモニウムや4アミノピリジンの影響は受けなかった。また、RT-PCRによって、食道組織においてATP感受性カリウムチャネルを構成するサブユニットの発現を検出した。

【結論】以上の結果から、プリン作動性機構による食道平滑筋弛緩反応には、ATP感受性カリウムチャネルが関与していることが明らかとなった。

P-20

下部食道括約筋のLES accommodationの評価におけるLES accommodation indexの有用性の検討

○伊原 栄吉¹⁾、牟田 和正²⁾、和田 将史²⁾

1) 九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学講座

2) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学

【背景と目的】摂取した食物が食道から胃へ運ばれるためには、嚥下時に下部食道括約筋 (LES) の弛緩することが必須である。我々は、高解像度食道内圧検査 (HRM) を用いて、嚥下時LES弛緩反応の機序として、嚥下刺激自体で誘導されるswallow-induced LES relaxationに加えて、その準備段階として咽頭刺激等によって誘導されるLES弛緩反応 (LES accommodation) が必須であることを報告した。一方、食道アカシアの類縁疾患として、LES弛緩障害を特徴とする食道胃接合部通過障害 (EGJOO) が確立したがその病態は解明されていない。本研究の目的は、EGJOOの病態をLES accommodationの観点から解析すると共にLES accommodation評価法として我々が開発したaccommodation indexの有用性を検討する。

【方法】2016年6月から2018年6月まで当院でHRMを施行した中で、LES accommodationの評価可能であった正常HRM 14例とEGJOO 13例を対象とした。標準HRM parameterであるbasal LES pressure (BLESP) とintegrated relaxation pressure (IRP)に加えて、original parameterとしてBLESPと各嚥下直前5秒間のLES平均圧との差をLES accommodation response、各嚥下直前5秒間のLES平均圧の10回平均値をLES accommodation indexと定義した。

【結果】正常HRMにおけるLES accommodation responseは、5.9 (3.1-13.7) mmHg、swallow-induced LES relaxationは14.3 (8.7-19.1) mmHgであった。一方、EGJOOのIRPは21.0 (19.1-27.8) mmHgであり、LES accommodation responseは2.6 (-2.1-5.4) mmHg、swallow-induced LES relaxationは13.1 (12.1-20.5) mmHgであった。EGJOOは正常HRMと比較してLES accommodation responseの反応性は有意に低値であった。EGJOOにおけるaccommodation index (36.8, 29.5-43.9mmHg) は、正常HRM (27.0, 18.2-32.9mmHg) と比較して有意に高値であった。ROC解析では、LES accommodation indexのAUCは0.82であり、カットオフ値を36.8mmHgと設定すると、感度53.9%、特異度92.9%であった。

【結論】EGJOOは、LES accommodation障害を特徴とする疾患である。LES accommodation indexは、LES弛緩機能を評価に有用である。

P-21

飲料摂取時の飲料温度が胃運動に与える影響：
体外式超音波法と胃電図法による検討

○古川 直裕¹⁾、大平 桃子⁵⁾、大野 祐子²⁾、
永瀬 澄香²⁾、眞部 紀明³⁾、春間 賢^{2,4)}

- 1) 川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床栄養学科
2) 川崎医療福祉大学 医療技術学部 臨床検査学科
3) 川崎医科大学 検査診断学 (内視鏡・超音波)
4) 川崎医科大学 総合内科学2
5) 川崎医科大学 生理学1

【目的】一昨年の本学会において、温度の異なる水を摂取した時の胃運動の状態変化について、胃電図法と体外式超音波法を用いて、同一被験者での繰り返し測定による検討結果を報告した。今回は例数をさらに増やすとともに、エネルギーを含む栄養調整飲料を摂取した時の結果も加えて報告する。

【方法】研究対象は、消化管疾患の自覚症状のない健康成人女性11名で、水(4℃、15℃、37℃、55℃)のみを摂取した群6名と15℃と37℃の水か栄養調整飲料(カロリーメイト缶コーンスープ味)を摂取した群5名に分けて実験を行なった。約11時間の絶食後、それら飲料を30-50秒で200mL摂取し、以下の測定を行った。(1) 体外式超音波法：座位にて飲料摂取後15分間の胃前庭部横断面画像を記録した。横断面積を計測し、収縮率と収縮回数から胃前庭部運動能を、また、最大弛緩期面積から胃排出を解析した。(2) 胃電図法：同じ被験者群において、飲料負荷後の15分間の胃電図を記録・解析した。胃電図解析項目は、1) 正常周期(%Normal)、遅い周期(%Brady)、速い周期(%Tachy)の波形出現割合、2) 各電極間の蠕動関連の波形の出現割合(%SWC)の4つとした。

【結果】(1) 飲水時：「体外式超音波法」胃前庭部運動能は温度依存的に高くなる傾向にあった。胃排出は、飲水後同じ時期での飲水温度による有意な差は認めなかったが、55℃では飲水後5-10分の間に他の温度より促進された可能性が示唆された。「胃電図法」胃前庭部付近において、%Normalは37℃で、%Bradyは4℃で、%Tachyは55℃の飲水時に多い傾向にあった。正常蠕動波の伝播方向の%SWCは、4℃と15℃に比べ55℃で有意な増加が認められた。(2) 栄養調整飲料摂取時：飲水時と比較して胃運動能と胃排出がともに低下したが、飲水の場合と同様に15℃と37℃で温度による違いはほとんど見られなかった。

【結論】超音波法と胃電図法を併用した繰り返し実験により、4℃から55℃の範囲では、飲水温度に依存して胃の運動能が高くなり、55℃の飲水では胃電図%Tachyが増加することが示された。15℃と37℃では、水とエネルギーを含む飲料とで、温度の影響に違いはあまりなかった。

P-22

マウス小腸腸間膜内マクロファージの分布および損傷応答の形態学的解析

○玉田 宏美、木山 博資

名古屋大学大学院医学系研究科 機能組織学

【背景】腸間膜は、消化管筋層の最外層を取り囲む漿膜へと移行する、脈管系や外来性神経の消化管筋層侵入の場である。結合組織と二層の中皮細胞からなる極めて薄いシート状の構造であるが、マクロファージをはじめとした血球系の細胞も存在する。腸管筋層内、あるいは粘膜下層のマクロファージに着目した研究は比較的多く見られるが、腸間膜に注目したものはほとんどない。しかしながら、この部分は消化管と消化管外の生体との移行部であり、遊走性や損傷応答性を持つ細胞が常在するスペースとして適しているうえ、外科的手術などでも容易に損傷を受ける部位である。そこで本研究では、腸間膜に存在するマクロファージの特性を形態学的に明らかにし、さらに急性の損傷下での細胞応答を免疫組織化学的手法によって明らかにした。

【方法】マウス小腸のうち、盲腸直前の部分の腸間膜のみを観察対象とした。組織摘出後、シリコンシャーレにピン留めをした状態でZamboni液で固定したWhole-mount標本とし、免疫組織化学的手法により解析した。損傷モデルとして、麻酔下で解析対象部位を血管や結合組織等が切断されないように腹腔外に露出させ、注射針にて腸間膜に穴開け後、再度腹腔内に戻し閉腹した。損傷後6時間、24時間、72時間後に、前述の方法にてサンプリングした。

【結果および考察】腸間膜には、CD206+/CD169+に加えてLYVE-1も陽性の多極性のマクロファージが膜全体に広く分布していた。また、針による腸間膜への損傷モデルでは、損傷後約6時間から24時間にかけての穿孔周辺では、CD206およびCD169のわずかな発現低下と細胞形態の変化を示すもののそれらの挙動は大きく変化しないが、LYVE-1の発現が消失した。一方、通常腸間膜には広く分布しないF4/80+細胞の凝集が出現した。これらの応答は約72時間後から正常時の局在へ戻る傾向が示唆された。各マーカーの発現性や細胞形態などから、腸間膜のマクロファージは固有のマーカー発現パターンを有し、複数の種類のマクロファージが腸間膜で特有の機能を発揮している可能性が示された。本研究ではさらに各細胞の由来や発現するマーカーの移行プロセスについて考察する。

P-23

ラット近位結腸の蠕動運動制御におけるドーパミンの機能解析

○中森 裕之、三井 烈、橋谷 光
名古屋市立大学医学研究科 細胞生理学

【目的】パーキンソン病では、脳内のみならず消化管壁内神経系のドーパミン神経も変性する。しかし、パーキンソン病患者に高頻度に認められる便秘症状と消化管ドーパミン神経の変性との因果関係は明らかではない。本研究では、消化管ドーパミン神経の大腸蠕動運動制御における役割を解明することを目的とした。

【方法】摘出したラット近位結腸標本(長さ5-6cm、直径約9.5mm)の両端にチューブを接続し、クレブス液で灌流した実験槽内に設置した。管腔内には口腔側から生理食塩水を灌流して、肛門側から排出させた。薬剤はクレブス液に投与し、漿膜側から作用させた。腸管径の変化を標本全長にわたり経時的にビデオ撮影し、その後時空間マップに変換して蠕動運動を評価した。また結腸壁内のドーパミン受容体の分布を蛍光免疫染色法で調べた。

【結果】蠕動運動はテトロドトキシン、アトロピンおよびL-ニトロアルギニンにより抑制された。テトロドトキシンおよびL-ニトロアルギニンによる阻害時には腸管径が縮小したが、アトロピンでは拡張した。ドーパミンD1様受容体拮抗薬であるSCH-23390により、蠕動が阻害されて、非伝播性収縮が生じ、腸管径は縮小した。一方、ドーパミンD2様受容体拮抗薬のsulpirideは蠕動運動に影響を与えなかった。シナプス間の内因性ドーパミン濃度を増加させるドーパミン輸送体阻害薬であるGBR-12909は、蠕動運動を抑制して、腸管径を増大させた。外因性に投与したドーパミンは蠕動を消失させて、腸管の拡張を生じたが、この作用はSCH-23390の前投与で拮抗された。D1受容体は一酸化窒素作動性神経およびコリン作動性神経に局在しており、平滑筋細胞、カハールの間質細胞および血小板由来増殖因子α受容体(PDGFRα)陽性細胞には発現していなかった。

【結論】近位結腸において、内因性ドーパミンはD1様受容体を介して非伝播性収縮を抑制し、蠕動の維持に関わっていることが示唆された。この機構はおそらく一酸化窒素作動性神経の促進を介しており、局所的な活動を抑制することにより、コリン作動性神経による協調した平滑筋収縮を可能にしていると考えられる。

P-24

ラット結腸における長軸方向の輪状筋切開縫合による腸管運動機能低下

○久保田 訓世^{1,2)}、島田 光生²⁾、藤塚 直樹¹⁾、森根 裕二²⁾、河野 透^{2,3)}

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

【目的】クローン病(CD)患者では術後1週間以内に腸管の吻合部およびその口側部位で再発する。その原因として吻合部位での腸管内容物うっ滞が注目されているが、詳細は不明である。われわれは、腸の吻合部位における内容物の停滞と運動機能との関連を調べる目的で、異なるタイプの腸切開と縫合によって引き起こされる腸管運動機能に対する影響について、ラットの摘出近位結腸標本を用いて検討した。

【方法】ラットから近位結腸標本を摘出し、Krebs液中に固定した。外科的処置として腸管を短軸方向に約0.5cm切開し縫合した(TS)群、長軸方向に約1cm切開し縫合した(LS)群、長軸方向に約1cm切開し短軸方向に縫合した(Heineke-Mikulicz: HM)群および未処置(NT)群の4群を設定した。腸管運動促進薬である大建中湯の構成成分hydroxy-α-sanshool (HAS)は漿膜側へ投与した。ビデオ映像から作成した時空間マップより、処置部、口側および肛門側5mmの平均腸管幅をそれぞれ算出した。また管腔内圧および樹脂製ビーズの腸管輸送時間を計測した。

【結果】外科的処置によりNT群と比較してLS群の処置部と肛門側における腸管幅は有意に低値を示した。HAS投与により全ての群で律動的な推進性の収縮運動が誘導されたが、LS群の処置部と肛門側においては有意な収縮作用が見られなかった。また管腔内圧の上昇およびそのAUCはLS群が低値であった。腸管輸送能もLS群が最も時間を要した(NT:20.0±1.5min:LS:47.3±3.7min, P<0.001)。

【結語】結腸の長軸方向の輪状筋切開縫合(LS)は他の処置方法と比較して運動機能の低下が顕著であった。一方、同じく長軸方向に切開したHM群での運動機能低下は軽度であった。従って臨床におけるCD患者に対する長軸方向の切開と吻合法(例:側側吻合、機能的端端吻合)によっては吻合部位での腸管運動機能低下が生じ、腸管内容物うっ滞が引き起こされる可能性が示唆された。長軸方向の切開が必要な場合にはHM法(例:Kono-S吻合)が適していると推察された。

P-25

マイクロ領域での腸ペースメーカー電位活動のパターン化

○中山 晋介、岩田 尚子、高井 千穂

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞生理学

消化管は滑らかに連携し、食事やバイオリズムなどに応じて精妙多彩な運動を作り出す。これまで医学の教科書では、Bayliss-Starling「腸の法則」(口側興奮性運動神経と肛門側抑制性運動神経の同時活性化)を引用し運動機序を説明する。そのため、消化管での協調的運動は全て神経回路反射かの誤解を生じている。一方、20世紀後半に、特殊な間質細胞 (ICC: interstitial cells of Cajal) の周期的自発性興奮が解明され、消化管ペースメーカーと呼ばれようになった。しかしそのネットワーク状分布特性から、これら細胞間の興奮伝播は協調的運動に重要な働きをすると考えられる。そこで本研究では、精妙多彩な運動の基盤となる微小領域での電気的興奮伝搬特性を用いて検討した。筋層間神経叢部にネットワーク状ICCを発現するマウス小腸筋層標本を、透析膜を用いて8×8微小電極アレイ (MEA) 上に固定した。このMEA (電極間距離は150μm) は、約1mm²の微小領域での電気興奮のマイクロ連携活動を検出した。ガスや代謝産物の交換と、電気的条件の安定化により、長時間の計測を可能にした。さらに使用するMEAの低インピーダンス特性は、0.1Hz領域まで95%の信号伝達を可能にするので、消化管での緩徐な基礎電位を十分に検出できた。正常状態での8×8MEA計測を電位画像化したところ、ペースメーカー電位のマイクロ連携は、4パターンに分類できた。1) Bumpyパターンは、周期ごとにかなり大きなばらつきがあり、時間空間的な規則性を欠いた電位伝搬である。マイクロ領域での電気結合不全が示唆された。2) Expandingパターンでは、計測中の小さな領域から発生して拡大し、周期末期では活性化部位がドーナツ状に見えるのが典型である。3) Migratingパターンは、長方形の活性化部位が計測部位を移動する。4) Colliding/convergingパターンでは、複数の活動領域が一緒になり活動が消失する。現在、このようなパターン分類を深層学習画像認識技術も応用して行っており、その解析結果なども含めて発表する。

P-26

マウスにおける超音波検査による消化管運動定量解析法の開発とその応用

○岸 和寿¹⁾、梶 典幸²⁾、水流 功春³⁾、堀 正敏¹⁾

1) 東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学研究室

2) 麻布大学獣医学部 薬理学研究室

3) プライムテック株式会社

【背景・目的】消化管運動障害は健康上の大きな問題であり、様々な薬物や疾患によって引き起こされる。しかし、*in vivo*においてマウスの消化管運動を客観的に評価する方法はほとんどない。超音波検査は、消化管の状態を迅速に評価することができる *in vivo* イメージングモダリティだが、客観性の欠如により消化管の動的評価には十分に応用されていない。本研究では、超音波検査を用いてマウスにおける小腸および大腸運動性を客観的に評価するための新しい定量的手法を開発することを目的とした。

【方法】超音波検査では小動物用超音波イメージングシステムを用いた。マウス消化管運動能はBモードにおいて観察された腸壁上に描いたトレースラインの変化を消化管の運動活性として検出することで定量化した。

【結果】色素の移動量の評価により、小腸輸送能は下痢止め剤であるロペラミドの投与によって有意に低下することが示された。超音波検査において、ロペラミド投与により蠕動運動は抑制され、さらに十二指腸の内腔拡大像が観察された。これらの結果と一致して、定量化した十二指腸の運動活性はロペラミドの投与により有意に減少することを見出した。加えて、超音波検査は結腸においても同様にロペラミドによる運動活性の低下を経時的かつ定量的に検出した。この定量的データは、ビーズ排泄試験による結腸通過時間の遅延と一致していた。この結果を踏まえ、実際の病態モデルとして潰瘍性大腸炎モデルマウスを用いて超音波検査のさらなる有用性と応用について検証した。大腸炎マウスは重度の炎症を伴い、結腸通過時間は有意に遅延した。この時、超音波検査における結腸の運動活性は大腸炎マウスで顕著に減少していた。さらに、超音波検査は結腸の炎症を示唆する血流の増加を定量的に検出できることも分かった。

【結論】超音波検査はマウスの消化管運動の定量を可能にし、消化管の動的かつ形態学的評価をリアルタイムで同時に提供した。マウスにおける超音波検査を用いた消化管運動定量的評価は、薬物および疾患による消化管運動機能の変化を客観的にモニタリングするために有用と考えられた。

P-27

超音波を用いた上行結腸内容物の物性評価と排便状況との関連

○岩元 壽賀子¹⁾、楠 裕明²⁾、廣瀬 文音¹⁾、坪井 柁¹⁾、山下 直人²⁾、庵谷 千恵子²⁾、岸 誠司²⁾、桑原 篤憲²⁾、眞部 紀明³⁾、鎌田 智有⁴⁾、畠 二郎³⁾、柏原 直樹²⁾、春間 賢⁵⁾

- 1) 川崎医科大学、2) 川崎医科大学 総合臨床医学
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 健康診断学
5) 川崎医科大学総合医療センター 総合内科学2

【背景】 昨年の本学会では、上行結腸 (AC) 内容物の物性を超音波 (US) で評価し、固形であることを報告した。しかし、AC 内容物の物性をその他の部位の便性状と比較した報告はない。直腸 (R) は US で描出可能であり、R 内容物の物性は次回排便時の便性状に近いと考えた。

【目的】 AC と R の内容物の物性を比較し、日頃の排便状況や直前の便性状との関連性を検討する。

【対象】 川崎医大にポスター掲示して募集した健常人 25 名 (男性 13 名、女性 12 名)

【方法】 US プローブを右下腹部に置き AC 内容物を描出し、さらに下腹部正中に置いて R 内容物を描出した。両部位の US 像は水浸法で描出した 14 種類の比較対象物の US 像と比較することで、内容物の物性を推測した。各被検者の症状や便秘状態は Gastrointestinal Symptom Rating Scale や Bristol 便性状スケールなどで評価した。

【結果】 R 内容物の物性評価は困難を極め、19 例で評価不能となった。日頃の便秘や直前の排便状況、AC と R の内容物の物性に性差は見られなかった。日頃の排便状況は、2 名が便秘、1 名が下痢と答え、直前の排便は 1 名が下痢と答えたが、その被検者も AC と R の内容物は共に固形であった。

【考案】 対象が健常人であった場合は、直前の排便や日頃の排便状況と AC 内容物の物性に関連性は無く、R 内容物の物性との相関性も無かったことより、健常人の場合は AC 内容物の物性評価で便秘状況の推測は困難であると考えられた。R 内容物の物性評価に難渋したのは、健常人は R に便が貯留しておらず、R が体の深部を走行することによると思われる。

P-28

UAB モデルマウスの確立

○川越 健太郎¹⁾、カリマン エルジャマル²⁾、梶岡 俊一³⁾、牧 知子⁴⁾、笹栗 俊之²⁾

- 1) 九州大学医学部 泌尿器科
2) 九州大学医学部 臨床薬理学分野
3) 国際医療福祉大学
4) 九州中央病院

【緒言】 中年期以降の多くの男性に発症する前立腺肥大症による膀胱出口部閉塞 (BOO) は過活動膀胱 (OAB : overactive bladder) や低活動 (UAB : underactive bladder) を引き起こすことが報告されており、QOL が低下することは分かっているのであるが、治療率は高くないのが現状である。長期間治療をされなかった BOO により過活動膀胱 (OAB) を経て低活動膀胱 (UAB) に至るとされているが、これまでに膀胱頸部に金属リングを装着することで同様の病態を引き起こすモデルマウスは確立されていない。

【目的】 本研究は、膀胱頸部に金属リングを装着することによって、長時間の BOO により過活動膀胱を経て、低活動膀胱モデルマウスを確立することを目的に行った。

【対象と方法】 C57BL/6 マウス (6 週齢・雄) の膀胱頸部に金属リング (径 : 1mm) を装着することで 8 週間後に OAB マウスモデルが確立することを確認し、さらに、装着から 16 週間後に代謝ケージを用いた排尿反射や膀胱内圧検査を分析することによって膀胱機能の評価した。組織学的にその膀胱を分析することで膀胱壁肥厚や膀胱壁内へのコラーゲン沈着を評価した。

【結果】 排尿記録においては、16 週間リングを装着した群は 8 週間リングを装着した群と比べて排尿頻度と 1 回の排尿量が低下した。マウスシストメトリでは、16 週間リングを装着した群は膀胱圧と膀胱コンプライアンスが低いことが明らかになった。形態学的に分析すると、BOO により 8 週間後では有意な膀胱の壁厚と膀胱壁へのコラーゲン沈着の増加が見られたが、16 週間後にはそれぞれ減少した。

【結語】 膀胱頸部に金属リングを装着することで OAB を介して UAB マウスモデルを確立した。リング装着による閉塞は最初に OAB を引き起こし、長時間の閉塞をきたし膀胱壁内にコラーゲンが沈着することで UAB の状態になったと考えられる。このモデルマウスの確立は今後の新たな下部尿路疾患の基盤的研究の礎となることが期待される。

P-29

異なる妊娠ステージにおける子宮平滑筋の運動に対するCPI-17の機能解析

○柴崎 衣音、楊 群輝、堀 正敏

東京大学大学院農学生命科学研究科 獣医薬理学研究室

【背景】平滑筋の収縮は、ミオシン軽鎖キナーゼとミオシン軽鎖ホスファターゼ (MLCP) のバランスによって制御されている。PKCによってリン酸化されたCPI-17は、MLCPを阻害し、収縮を増強する機能を持つ。

【目的】本研究では、野生型C57BL6/Jマウス (WT)、CPI-17欠損マウス (KO)、CPI-17 [T38A] リン酸化抵抗性マウス (TA) の3系統を用いて、非妊娠時と妊娠末期にあるマウスの子宮平滑筋において、CPI-17が収縮に与える影響を明らかにすることを目的とした。

【方法】非妊娠時と妊娠末期におけるマウスの子宮平滑筋を高濃度 (65.4mM) 塩化カリウム溶液 (High K)、オキシトシン (Oxy; 100nM)、およびカルバコール (CCh; 5uM) と反応させた際の等尺性張力を測定した。

【結果】子宮平滑筋の自発的収縮、またHigh Kと反応させた際の収縮はWT、KO、TAの系統、および妊娠の有無による違いは認められなかった。非妊娠時、妊娠時の両方でOxyまたはCChと反応させると、律動的な収縮を伴った持続的な収縮が得られた。非妊娠時には収縮の最大張力に系統による違いは認められなかったが、持続的収縮の大きさはOxyと反応させるとWTよりもKO、TAで有意に減弱され、CChでも同様の傾向が認められた。一方妊娠末期では、Oxy、CChのいずれの収縮においても、持続的収縮は系統による違いが認められなかったが、最大張力はWTよりもKOで減弱される傾向が認められた。

【考察】PKC/CPI-17経路は妊娠時と非妊娠時の両方で、OxyおよびCChによって引き起こされる収縮の調節に対し、重要な役割を持っていることが示唆された。このことから、この経路は正常な分娩の発来に関与する可能性がある。

P-30

ラット精巣上体管の平滑筋収縮制御における α_2 受容体の役割○三井 烈¹⁾、Lang Richard²⁾、van Helden Dirk³⁾、橋谷 光¹⁾

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科 細胞生理学分野

2) School of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Nursing and Health Sciences, Monash University

3) School of Biomedical Sciences and Pharmacy and Hunter Medical Research Institute, Faculty of Health and Medicine, The University of Newcastle

【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。精巣上体管平滑筋の収縮は、交感神経性制御を受けていることが知られている。そこで本研究では、精巣上体管の収縮における α_2 受容体の役割に重点をおいて検討した。

【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2mm) 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】直径200-300 μ mの精巣上体管では律動的収縮がみられたが、その頻度は α_2 受容体アンタゴニスト yohimbineにより減少し、 α_2 受容体アゴニスト clonidineにより増加した。Electrical field stimulation (EFS; 50 μ s duration, 2Hz, 60s) により神経を活性化させると律動的収縮の頻度は増加し、この反応はyohimbineにより抑制された。一方、輸精管直前の太い部位 (直径約400-500 μ m) では、律動的収縮は認められなかったが、 α_2 受容体アゴニスト clonidineにより律動的収縮が発生し、yohimbineの追加投与で消失した。またEFSにより持続的収縮とその上に乗る律動的収縮の2つの成分がみられた。EFS誘発性の持続的収縮が α_1 受容体アンタゴニスト prazosinで抑制されたのに対して、EFS誘発性の律動的収縮は、yohimbineにより抑制された。免疫染色により、精巣上体管平滑筋層に豊富な交感神経線維が認められた。

【結論】精巣上体遠位部の細い精巣上体管では律動的な平滑筋収縮がみられるが、その頻度は恒常的にあるいはEFS誘発性に交感神経から放出されるノルアドレナリンが α_2 受容体を活性化することで増加する。輸精管直前の太い精巣上体管では、交感神経から放出されるノルアドレナリンが、 α_1 受容体と α_2 受容体を介してそれぞれ持続的収縮と律動的収縮を引き起こす。



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	横 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	栗津 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	1967.7.5～7	京都市 勤労会館
10	平滑筋学会	鈴木 泰三	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 広島県医師会館
13	平滑筋学会	大内 清太	弘前大学 外科	1971.7.16～17	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 照	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 敏一	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	1988.7.15～16	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	東海大学 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 穰太郎	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	東京慈恵医大 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 生体情報薬理	2001.7.19～20	アクロス福岡
44	平滑筋学会	本郷 道夫	東北大学 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 利享	昭和大学 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	東北大学 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 食道・胃腸内科	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	2009.7.21～23	名古屋市立大学
52	平滑筋学会	佐々木 巖	東北大学 生体調節外科	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	2011.8.3～4	五反田ゆうづうと
54	平滑筋学会	羽生 信義	町田市市民病院 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	2014.8.7～8	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	2015.8.26～27	山口大学小串キャンパス
58	平滑筋学会	柴田 近	東北薬科大学病院 消化器センター外科	2016.8.18～19	東北医科薬科大学キャンパス内
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 1号館講堂
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	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	2020.12.19～20	WEB開催
63	平滑筋学会	平野 勝也	香川大学医学部 自律機能生理学	2021.8.6～7	かがわ国際会議場(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、以下の各号に掲げる事業を行う。
(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。

(名誉会員および特別会員)

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。

*20年以上

第9条 名誉会員のうち理事長経験者は名誉理事長として、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10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11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12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10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13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14条 理事長は本会の会務を総理し、本会を代表する。

第15条 理事は理事会を組織し、本会の会務を執行する。

第16条 会長は年次学術集会の業務を行い、かつ責任を負う。

第17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18条 監事は決算および予算の施行を監査する。

第19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20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21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22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23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24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25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26条 役員の定年は満70歳とする。

第27条 理事長の任期は1期2年、2期までとする。

第28条 会長・副会長の任期は1年とする。

第29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30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31条 理事会は年1回以上理事長が招集する。

第32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33条 理事会は代理人を認めない。

第34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35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36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37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38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39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40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41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42条 事務局は〒983-8536 宮城県仙台市宮城野区福室1-15-1 東北医科薬科大学医学部外科学第一(消化器外科)教室内に置く。

第43条 本会則は2019年8月2日より施行する。

第44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、ご協賛いただきました企業および
団体様に深く感謝申し上げます。

アステラス製薬株式会社
アストラゼネカ株式会社
EA ファーマ株式会社
カイゲンファーマ株式会社
キヤノンメディカルシステムズ株式会社
公立みつぎ総合病院
医療法人社団玄同会 小島病院
埼玉医科大学医学部同窓会
杉生クリニック
一般財団法人 淳風会
ゼリア新薬工業株式会社
武田薬品工業株式会社
医療法人天馬会 チクバ外科胃腸科肛門科病院
株式会社ツムラ
バイオリサーチセンター株式会社
広島大学第一内科同門会
マイランEPD 合同会社
ミヤリサン製薬株式会社
持田製薬株式会社

第62回日本平滑筋学会総会

会長：楠 裕明(川崎医科大学 総合臨床医学)

第62回日本平滑筋学会総会 プログラム・抄録集

会 長：楠 裕明

事 務 局：川崎医科大学 総合臨床医学
〒701-0192 岡山県倉敷市松島577
TEL：086-462-1111 FAX：086-464-1047

印刷・製本：株式会社メッド
〒701-0114 岡山県倉敷市松島1075-3
TEL：086-463-5344 FAX：086-463-5345