

第 63 回日本平滑筋学会総会

The 63th Annual Meeting of the Japan Society of Smooth Muscle Research

プログラム・抄録集

プログラム

| プログラム名 | プログラム記号 |
|------------|---------|
| 特別講演 | SL |
| 基礎系シンポジウム | BS |
| 臨床系シンポジウム | CS |
| 漢方フォーラム | CMF |
| 若手の会シンポジウム | YS |
| 優秀論文賞受賞講演 | BP |
| 白鳥賞受賞講演 | ST |
| 優秀演題賞候補講演 | YIA |
| 一般演題 | P |

プログラム（1日目）

8月6日(金)

8:25～8:30

開会の辞

会長：平野勝也

8:30～11:15

優秀演題賞候補講演

座長：堀正敏（東京大学）
椎名貴彦（岐阜大学）

YIA-1

オンデマンド配信

当帰芍薬散は G protein-coupled estrogen receptor 1 を介してウシ卵管平滑筋の収縮弛緩運動に影響を与える

窪田早耶香、山本ゆき、木村康二
岡山大学大学院環境生命科学研究科

YIA-2

オンデマンド配信

摘出ラット回腸平滑筋における大豆イソフラボン麹菌発酵物による収縮抑制効果

山崎慎吾¹、絹山寿理亜¹、金田寿子¹、佐々木典康²、金田剛治¹
1 日本獣医生命科学大学獣医学部獣医薬理学研究室
2 獣医生化学研究室

YIA-3

オンデマンド配信

ラット近位結腸におけるグルカゴン様ペプチド 1 の蠕動運動亢進メカニズム

中森裕之、飯田孝二、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

YIA-4

オンデマンド配信

高解像度食道内圧検査で表現される食道運動の数理モデル化への試み

畑 佳孝¹、三浦 岳²、伊原 栄吉^{1,3}、石井宙志⁴、柴 伸一郎⁵、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 九州大学大学院医学研究院 生体制御学講座 系統解剖学分野
3 九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学
4 北海道大学大学院理学院 数学専攻
5 北海道大学大学院理学研究院 数学部門

YIA-5

オンデマンド配信

インドキシル硫酸のラット胸部大動脈における endothelin-1 誘発収縮増強作用とその機序

小澤恵介、松本貴之、新谷涼葉、垣花志帆、加藤麻衣、佐藤悠太、田中佑奈、下山瑠惟、永井瀬名、山田愛子、田口久美子、小林恒雄
星薬科大学薬学部機能形態学研究室

YIA-6

オンデマンド配信

糖尿病時における ERK1/2 阻害剤投与による MPs の質的变化および血管機能への影響

金子望、田口久美子、奥平奏美、松本貴之、小林恒雄

YIA-7 **ラット尾動脈血管平滑筋における高 K⁺収縮に対する Rho 阻害薬の効果**

オンデマンド配信

相田和輝、津山夏輝、野島礼史、塚田梨奈、三田充男
明治薬科大学総合臨床薬学教育研究講座循環薬理学研究室

YIA-8 **Fisetin による血管異常収縮予防の可能性と細胞膜上マイクロドメインの役割**

オンデマンド配信

鶴留 奈津子、南 雄二、加治屋勝子
鹿児島大学大学院連合農学研究科生分子機能学研究室

YIA-9 **ラット大動脈平滑筋のストア作動性カルシウム流入及び増殖に対するジヤンクトフィリン2の役割の解明**

中島七海、鈴木良明、柴原映美菜、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

YIA-10 **TRPM6/7 機能抑制マウスを用いた血管収縮機能の Mg²⁺制御機構の解析**

田頭 秀章¹、喜多 知¹、沼田 朋大²、喜多 紗斗美^{1,3}、岩本 隆宏¹

1 福岡大学医学部薬理学

2 福岡大学医学部生理学

3 徳島文理大学薬学部薬理学

11:15~12:15

優秀論文賞・白鳥賞受賞講演

座長：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)

BP-1 **Interstitial cells of Cajal in *W^{sh}/W^{sh} c-kit* mutant mice**

オンデマンド配信

Satoshi Iino, Satomi Horiguchi, Kazuhide Horiguchi, and Takashi Hashimoto
Department of Anatomy, University of Fukui Faculty of Medical Sciences, Eiheiji,
Fukui 910-1193, Japan

BP-2 **The inhibitory effect of somatostatin on gastric motility in *Suncus murinus***

オンデマンド配信

Haruka Sekiya,¹ Naho Yokota,¹ Shota Takemi,¹ Keiji Nakayama,² Hiroki Okada,³
Takafumi Sakai,⁴ and Ichiro Sakata^{1,5}

1) Area of Regulatory Biology, Division of Life Science, Graduate School of
Science and Engineering, Saitama University, 255 Shimo-ohkubo, Sakuraku,
Saitama 338-8570, Japan

2) Research Center of Neurology, Discovery and Research, Ono Pharmaceutical
Co., Ltd., 3-1-1 Sakurai, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8585, Japan

3) Discovery Technology Research Laboratories, Discovery and Research, Ono
Pharmaceutical Co., Ltd., 3-1-1 Sakurai, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka
618-8585, Japan

- 4) Saitama University, 255 Shimo-okubo, Sakura-ku, Saitama 338-8570, Japan
5) Area of Life-NanoBio, Division of Strategy Research, Graduate School of Science and Engineering, Saitama University, 255 Shimo-okubo, Sakura-ku, Saitama 338-8570, Japan

ST-1

オンデマンド配信

器官培養法を用いたラット頸動脈における advanced glycation end-products 誘発ノルアドレナリン収縮減弱機序の解明

松本 貴之、高柳 奎介、小嶋 美帆香、田口 久美子、小林 恒雄
星薬科大学機能形態学研究室

ST-2

オンデマンド配信

DPP-4 阻害薬 Anagliptin は膀胱虚血に伴う膀胱機能障害と血行動態を改善する。

堀田祐志¹、高橋瀬奈¹、所 美里¹、内木 綾⁴、前田琴美¹、川田龍哉¹、片岡智哉²、太田裕也³、濱川 隆³、高橋智⁴、安井孝周³、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
3 名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野
4 名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学分野

ST-3

オンデマンド配信

エイコサペンタエン酸によるチロシンキナーゼ Fyn を介した肺高血圧症改善効果に関する研究

平石敬三¹、倉原 琳¹、張 影²、山村 彩³、井上隆司⁴、平野勝也¹
1 香川大学医学部自律機能生理学
2 山口大学医学部分子細胞生理学
3 愛知医科大学医学部生理学
4 福岡大学医学部生理学

13:00~14:00

特別講演

座長：柴田近（東北医科薬科大学）

SL

老化細胞除去 Senolysis による抗老化治療の開発

南野 徹
順天堂大学大学院医学研究科循環器内科

14:00~16:00

基礎系シンポジウム

座長：平野勝也（香川大学）
江藤真澄（岡山理科大学）

「平滑筋収縮装置のカルシウム感受性～概念の確立から未来への提言～」

概要：平滑筋収縮は Ca²⁺シグナルのみならず、収縮装置の Ca²⁺感受性変化によっても調節されることが 1980 年代後半に明らかにされ、その後平滑筋ミオシン軽鎖脱リン酸化酵素が同定され、Ca²⁺感受性調節機構の詳細が明らかにされている。本シンポジウムでは一連の研究の発展に大きな貢献を果たした研究者より講演をいただき、概念の確立の黎明期を振り返るとともに、残された課題や研究の発展を議論し、未来への提言を行う。

BS-1**オンデマンド配信****収縮一細胞内カルシウム同時測定技術の開発とカルシウム感受性増加機構**堀 正敏¹、佐藤晃一²、尾崎博^{3,4}、唐木英明⁴

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 山口大学 共同獣医学部 獣医薬理学研究室

3 岡山理科大学 獣医学部 獣医薬理学研究室

4 東京大学 名誉教授

BS-2**オンデマンド配信****スキンド平滑筋の開発とカルシウム感受性亢進を担うシグナル分子の同定**小林 誠^{1,2}

1 山口大学医学部先進予防医学講座

2 山口大学医学部分子細胞生理学講座

BS-3**オンデマンド配信****ミオシンホスファターゼの同定とその活性調節機構**

伊藤正明

三重大学

BS-4**オンデマンド配信****PP1/PP2A 阻害剤と平滑筋研究：現状と展望**

高井 章

旭川医科大学 生理学講座

BS-5**オンデマンド配信****Too many links indeed linking the missing link in the Ca²⁺-sensitization pathway regulating vascular smooth muscle contractions**

百溪江、坂井久美子

山口東京理科大学大学薬学部薬学倫理分野

16:10~17:10

一般演題**[A 会場]**

座長：田口久美子（星薬科大学）

P-A1**オンデマンド配信****LPS 誘発敗血症モデルラットの胃大網動脈における内皮依存性過分極の変化**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救急期医療学

P-A2**オンデマンド配信****Fyn KO マウスの脳底動脈と前腸間膜動脈のスフィンゴシルホスホリコリンに対する反応性について**森田 知佳¹、張 影¹、岸 博子¹、小林 誠²

1 山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座,

2 山口大学医学部 先進予防医学講座

P-A3**オンデマンド配信****血管平滑筋異常収縮刺激時 Fyn の活性化による paxillin のチロシンリン酸化について**

張 影¹、呂 博超²、森田 知佳¹、岸 博子¹、路 倩¹、李 楠¹、小林 誠²
1 山口大学 大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座
2 山口大学 医学部 先進予防医学講座

P-A4 ストレプトリジン O の血管収縮反応に及ぼす影響

オンデマンド配信

関 美宙、向田 昌司、水野 理介、尾崎 博
岡山理科大学獣医学部獣医薬理学教室

P-A5 血管平滑筋におけるカベオラを足場とした興奮-転写連関の役割の解明

鈴木良明、小澤拓海、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分野

[B 会場]

座長：山村彩（愛知医科大学）

P-B1 ミオシン ATPase 活性促進剤 EMD57033 がモルモット頸動脈平滑筋弛緩過程に及ぼす影響

オンデマンド配信

檜木康之、渡辺賢
東京都立大学 人間健康科学研究科

P-B2 ヌクレオシド三リン酸の核酸塩基がスキンド平滑筋弛緩に与える影響

オンデマンド配信

渡辺 賢、大塚 早智子
東京都立大学人間健康科学研究科生理学研究室

P-B3 血管平滑筋異常収縮のシグナル伝達におけるカルパインの役割の解明

オンデマンド配信

岸 博子¹、路 倩¹、森田 知佳¹、張 影¹、呂 博超²、李 楠¹、小林 誠²
1 山口大学 大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座
2 山口大学医学部 先進予防医学講座

P-B4 雌モルモット脛骨栄養動脈における神経性収縮制御

オンデマンド配信

福田裕康、中森裕之、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-B5 Specific inhibitory effects of compound T, upon pre- or post-treated, on the sphingosylphosphorylcholine (SPC)-induced Ca²⁺-sensitization of vascular smooth muscle contraction through suppressing the Fyn/Rho-kinase signaling pathway, without affecting Ca²⁺-dependent contraction

オンデマンド配信

Nan Li¹, Ying Zhang¹, Hiroko Kishi¹, Tomoka Morita¹, Bochao Lyu^{1,2}, Sei Kobayashi^{1,2}

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

2) Department of Advanced Preventive Medicine, Yamaguchi University, Medical school

[C 会場]

座長：眞部紀明（川崎医科大学）

P-C1 **アコチアミドは食道胃接合部通過障害でみとめる胸のつかえ症状を改善する**

オンデマンド配信

伊原栄吉^{1,2}、和田将史²、水流大堯²、畑佳孝²、牟田和正²、白暁鵬²、田中義将²、小川佳宏²

1 九州大学大学院医学研究院消化器代謝学

2 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

P-C2 **食道アカラシア患者に対する 3D-high resolution manometry を用いた LES 圧方向性の検討**

オンデマンド配信

川見 典之、星川 吉正、門馬 絵里、星野 慎太郎、田邊 智英、肥田 舞、竹之内 菜菜、花田 優理子、後藤 修、貝瀬 満、岩切 勝彦
日本医科大学消化器内科学

P-C3 **全身性强皮症患者の食道クリアランス機能評価におけるおにぎり食道造影検査の有用性の検討**

オンデマンド配信

水流大堯、和田将史、池田浩子、畑佳孝、田中義将、荻野治栄、伊原栄吉
九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学

P-C4 **プロスタノイド及びプロスタノイド誘導体によるモルモット胃底平滑筋の収縮反応に対する n-3 系多価不飽和脂肪酸（PUFA）の抑制効果**

徐可悦、清水美幸、村井千佳、藤澤美樹、欧光瀚、吉岡健人、小原圭将、田中芳夫
東邦大学薬学部薬理学教室

[D 会場]

座長：梶典幸（麻布大学）

P-D1 **モルモット盲腸紐における純水による張力反応**

オンデマンド配信

石田行知¹、渡辺賢¹、中原直哉²、竹森重²

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医学部分子生理学講座

P-D2 **グリコーゲンはスキンド盲腸紐収縮の Ca イオン感受性を増強する**

オンデマンド配信

小口晴美、渡辺 賢、石田行知

東京都立大学人間健康科学研究科生理学研究室

P-D3 **DSS 大腸炎症ラットにおける腸管収縮能に対する魚油の影響**

オンデマンド配信

野部裕美

文京学院大学 保健医療技術学部

P-D4 **炎症性大腸腫瘍モデルマウスにおける腸内細菌叢の多様性に対するラクツロースの改善効果**

オンデマンド配信

倉原琳¹、趙飛燕²、平石敬三¹、李小東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

P-D5 繊維欠乏性便秘に対する潤腸湯の作用と腸内細菌の関与

原田 由美¹、大城 太郎²、久保田 訓世¹、貞富 大地¹、西山 光恵²、
藤塚 直樹¹

- 1 株式会社ツムラ ツムラ漢方研究所
2 株式会社ツムラ ツムラ先端技術研究所

[E 会場]

座長：相澤直樹（獨協医科大学）

P-E1 小腸腸間膜 LYVE-1+マクロファージの損傷時応答

オンデマンド配信

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-E2 結腸カハール介在細胞 ICC-SM は 1 型コレシストキニン受容体 CCK1R を発現する

オンデマンド配信

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-E3 ブタ下部尿路粘膜における NO 作動性神経の分布

オンデマンド配信

三井烈、近田陽太、新井慶二、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-E4 骨盤内神経損傷による新規溢流性尿失禁モデルラットの病態解明

オンデマンド配信

堀田祐志¹、川田龍哉¹、中田菜美¹、片岡智哉²、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

P-E5 プロスタノイドによる膀胱平滑筋の基礎張力及び自発性収縮活動の増加は TP 受容体の刺激と Ca²⁺チャネルの活性化が関与する

欧光瀚、藤澤実樹、矢代彩乃、徐可悦、吉岡健人、小原圭将、田中芳夫
東邦大学薬学部薬理学教室

17:20~19:00

理事会・評議員会（合同）

プログラム（2日目）

8月7日(土)

9:00～10:00

漢方フォーラム

座長：神谷武（名古屋市立大学）

CMF-1

オンデマンド配信

がん患者の口内炎の治療に奏効する半夏瀉心湯 ～経験知による漢方生薬の組み合わせが効果的に作用する～

上園 保仁^{1,2}、宮野 加奈子³

1 東京慈恵会医科大学疼痛制御研究講座

2 国立がん研究センター先端医療研究開発センター支持療法プロジェクト

3 国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野

CMF-2

オンデマンド配信

GERD 診療における漢方方剤の臨床的エビデンス

竹内 利寿

大阪医科薬科大学病院消化器内視鏡センター

10:00～12:00

臨床系シンポジウム

座長：眞部紀明（川崎医科大学）

秋山純一（国立国際医療研究センター）

クロージング：楠裕明（川崎医科大学）

「実地診療における消化管機能検査、普及への道— これまでか、これからか？ —」

概要：消化管疾患は器質的疾患から機能性疾患まで多岐に及ぶため、包括的な診療が望まれる。検査には、血算・生化学検査のみならず各種画像検査や消化管機能検査が含まれる。消化管機能の評価が重要であることは異論のないところであるが、一般に普及していないのが現状である。本シンポジウムでは、上記課題に対して今後、保健点数取得に向けての取り組みを含め平滑筋学会が取り組まなければならない事について議論する。

CS-1

【基調講演】

実施臨床における消化管機能検査—その意義と普及に向けて

GI functional testing in clinical practice

藤原靖弘、Yasuhiro Fujiwara

大阪市立大学消化器内科学、Department of Gastroenterology, Osaka City University

CS-2

オンデマンド配信

食道機能検査の有用性と今後課題

栗林志行¹、岩切勝彦²、浦岡俊夫¹

1 群馬大学大学院医学系研究科消化器・肝臓内科学

2 日本医科大学消化器内科学

CS-3

オンデマンド配信

胃運動機能検査の現状と課題

中田浩二¹、川村雅彦²、岩崎泰三²、村上慶四郎²、羽生信義³

- 1 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座
- 2 同 外科学講座
- 3 総合東京病院 外科

CS-4 小腸運動の評価 - 現状と今後の課題 -

オンデマンド配信

- 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

CS-5 実地診療における大腸運動の評価

オンデマンド配信

- 鳥居 明
鳥居内科クリニック

12:00～12:30 総会

13:00～15:30 若手の会シンポジウム

座長：竹谷浩介（岡山理科大学）
田中義将（九州大学）

「若手が拓く多様性時代の平滑筋研究：基礎と臨床の相互ネットワーク構築を目指して」
概要：本シンポジウムでは平滑筋学会の特徴である臨床と基礎が同じテーブルで議論することの実践を目指し、3つの研究分野（消化器、循環器、泌尿器）のそれぞれに臨床系と基礎系の発表を組み合わせた。それぞれの分野で活躍する若手研究者の研究報告にとどまらず、「多様性の先にある融合をどのようにしたら実現できるか」について最前線で活躍する若手研究者からの提言をもとに今後の若手の会の活動の指針を得たい。

YS-1 強皮症に関連した肺高血圧症の予後改善を目指した臨床的および基礎的研究

オンデマンド配信

- 加藤将、Masaru Kato
北海道大学病院内科 II、Medicine II, Hokkaido University Hospital

YS-2 肺高血圧症における増殖因子の役割と標的創薬

- 山村 彩
愛知医科大学 医学部 生理学講座

YS-3 消化管分野における平滑筋障害：臨床現場で何が問題となるか？

オンデマンド配信

- 大久保秀則、高津智弘、三澤昇、吉原努、芦荻圭一、中島淳
横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学講座

YS-4 腸内細菌が筋間神経 VIP を制御し小腸運動を調節する

オンデマンド配信

- 白曉鵬¹、Premysle Bercik²、伊原栄吉¹
- 1 九州大学病院肝臓膵臓内科
 - 2 McMaster university Farncombe institution

YS-5 前立腺肥大症からみた膀胱平滑筋

オンデマンド配信

松山 奈有佳¹、窪田 泰江²、太田 裕也³、加藤 大貴⁴、濱川 隆⁵、安井 孝周¹

1 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野

2 名古屋市立大学大学院看護学研究科 健康科学領域 臨床生理学分野

3 三重北医療センター いなべ総合病院 泌尿器科

4 名古屋市立大学医学部附属東部医療センター 泌尿器科

5 名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 泌尿器科

YS-6

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群に関する最新の知見

オンデマンド配信

相澤 直樹

獨協医科大学医学部薬理学講座

15:30～15:40

閉会の辞

会長：平野勝也

15:40～16:00

若手の会総会

抄 録

特別講演 SL

演題番号:SL

老化細胞除去 Senolysis による抗老化治療の開発

南野 徹

順天堂大学大学院医学研究科循環器内科

加齢に伴って生活習慣病の罹患率が増加し、その結果、虚血性心疾患や脳卒中の発症の基盤病態となっている。健康寿命を短縮しているこれらの疾患は、多くの高齢者において共通に認められることから、老化の形質の一部として捉えることができる。すなわち、これらの疾患の究極的な治療のターゲットは、寿命を調節する仕組みそのものかもしれない。このような現状で、老化・寿命のメカニズムの解明に関する研究は、最近 20 年間で飛躍的な進歩を遂げている。老化のメカニズムについては諸説あるが、そのひとつが「細胞老化仮説」である。加齢や過食などのメタボリックストレスによって、様々な組織に老化細胞が蓄積し、それらが分泌する炎症分子による組織障害や組織再生能力の低下によって、臓器老化・個体老化が進むというものである。実際我々はこれまでに、血管や心臓、内臓脂肪組織に老化細胞が蓄積することで、それぞれ動脈硬化や心不全、糖尿病の発症・進展に関与することを明らかにしてきた (Circulation 2002, Nature 2007, Nat Rev Cardiol 2008, Nat Med 2009, Cell Metab 2012, 2013, 2014, Cell Rep 2014, 2018)。さらに最近、老化細胞除去 (Senolysis) によって、病的老化形質が改善すること、老化細胞によって阻害されていた組織修復能が改善することなどが示されている。そこで今回は、老化細胞を標的とした抗老化治療の可能性について議論してみたいと思う。

COI: No

| | |
|-------------------|------------|
| 基礎系シンポジウム | BS |
| 臨床系シンポジウム | CS |
| 漢方フォーラム | CMF |
| 若手の会シンポジウム | YS |

収縮一細胞内カルシウム同時測定技術の開発とカルシウム感受性増加機構

堀 正敏¹、佐藤晃一²、尾崎博^{3,4}、唐木英明⁴

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 山口大学 共同獣医学部 獣医薬理学研究室

3 岡山理科大学 獣医学部 獣医薬理学研究室

4 東京大学 名誉教授

PubMed で Smooth muscle、contraction、Calcium の3つのキーワードで検索をかけると、1960年に Nature に発表された” Calcium and contractility in depolarizing smooth muscle.” Robertson PA 186:316-317 という論文が冒頭に出てくる。平滑筋においても、心筋や骨格筋と同様に、 Ca^{2+} が脱分極と収縮を繋ぐ役割を果たしていることを世界で初めて提唱した論文である。その後細胞内の Ca^{2+} 動態測定技術開発が進んだ。当初の細胞内 Ca^{2+} の測定は $^{45}\text{Ca}^{2+}$ uptake の手法を中心に行われていたが、細胞間隙の Ca^{2+} をいかに除くかが大きな問題点であった。これを解決する方法として、 $^{45}\text{Ca}^{2+}$ を負荷した後 La^{3+} を含む低温栄養液で筋組織を洗浄する低温 La^{3+} 法が開発された (Karaki H ら 1979)。しかし、正確に筋細胞内の遊離 Ca^{2+} の動態を経時的に測定し、収縮との対応を正確に観察することはできなかった。大きなブレークスルーとなったのは低分子の Ca^{2+} indicator の開発だ (Tsien RY ら 1982-1989 ; quin 2、fura 2、fluo 3 など)。平滑筋生細胞で細胞内の遊離 Ca^{2+} の測定が可能となった (Kobayashi S ら 1985)。そして平滑筋組織においても、これらの技術開発を元に収縮と細胞内 Ca^{2+} の経時的な同時測定法が世界で初めて開発された (Ozaki H ら 1987、Sato K ら 1988)。結果として、この「 Ca^{2+} —収縮同時測定技術」の開発により平滑筋収縮における Ca^{2+} 感受性増加という現象を筋組織レベルで初めて実証するに至った。本シンポジウムではこの Ca^{2+} —収縮同時測定技術開発の経緯とこの研究手法から明らかにされた Ca^{2+} 感受性増加機構について概説する。

COI: No

スキンド平滑筋の開発とカルシウム感受性亢進を担うシグナル分子の同定

小林 誠^{1,2}

1 山口大学医学部先進予防医学講座

2 山口大学医学部分子細胞生理学講座

平滑筋組織の張力と細胞質 Ca^{2+} 濃度の同時測定により、細胞膜受容体活性化の際には Ca^{2+} 濃度の上昇から予想されるよりも大きな収縮が生じることが観察され、収縮装置の Ca^{2+} 感受性亢進と呼ばれた。我々は、 Ca^{2+} 感受性亢進の分子機構を調べるために、細胞質 Ca^{2+} 濃度を一定にするスキンド平滑筋組織を用いることを考え、さらに細胞膜受容体のシグナル伝達が保持されたスキンド平滑筋組織の作成を試みた。まず、 α 毒素を用いて分子量が 1000 以下の低分子しか通さないスキンド平滑筋を作成し、後に β エスシンを用いて蛋白分子も通すスキンド平滑筋を作成した。これらのスキンド平滑筋標本を用いて、受容体連結型 G 蛋白質の関与を見出し、その下流分子として Rho キナーゼを同定した。さらに活性型の Rho キナーゼのリコンビナント蛋白は、完全に細胞質 Ca^{2+} 濃度がゼロの条件下でも Ca^{2+} 非依存性収縮を引き起こしたので、G 蛋白質や Ca^{2+} の存在を必要としない新しい上流のシグナル伝達機構の探索を開始した。その結果、スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) \Rightarrow Fyn チロシンキナーゼ \Rightarrow パキシリン \Rightarrow Rho キナーゼのシグナル伝達経路を同定した。実際に脳血管攣縮の患者さんでは脳脊髄液の SPC 濃度が著明に増加し、上記のシグナル経路を抑制する食品成分が脳血管攣縮に著効を示したことから、本シグナル伝達経路の重要性が示唆された。

これらの新規シグナル分子、およびそのシグナル伝達機構を同定するにあたり、従来の常識とは異なる実験結果が得られた時に、自ら開発した新しい実験手技であったことから、お恥ずかしい事に、完璧に自分自身の実験結果を信じる事が出来ず、実験手技を疑ったり、新事実を見逃したり、実験結果の解釈に偏見や誤解があったりして、サイエンスの真実を純粹に見ることが遅れた場合も少なくなかった。本シンポジウムでは、これらの失敗談、反省点を紹介することによって、若い研究者の今後の研究の何かの参考になれば嬉しい限りである。

COI: No

ミオシンホスファターゼの同定とその活性調節機構

伊藤正明
三重大学

平滑筋収縮の Ca^{2+} の感受性の調節に、ミオシン軽鎖脱リン酸化酵素（ミオシンホスファターゼ；MP）の活性制御が関与していることが考えられたため、この分子機構を明らかにする目的で、MP 分子の同定、アミノ酸一次構造ならびに活性調節機構に関する一連の解明を行った。1992 年に Alessi らにより、ニワトリ砂嚢平滑筋から MP が精製、報告されたが、我々も MP 調節サブユニットと考えられる分子に対するモノクローナル抗体を指標に検討したところ、MP はタイプ 1 ホスファターゼ δ アイソフォーム (PP1c δ ; 37kDa) と 130kDa (M130) および 20kDa (M20) の 2 つの調節サブユニットから成る 3 量体構造であることを確認した。M130 は、アミノ酸一次構造解析より、N 端 1/3 にアンキリンリピート構造を有する新規蛋白質で、MYPT1 と命名した。MP は、MYPT1 の N 端に PP1c δ 、C 端に M20 が結合した 3 量体構造で、MYPT1 は PP1c δ 活性のミオシン軽鎖への基質特異性発現、ミオシンをはじめとする様々な分子との結合を介して、分子間相互作用ならびに MP 局在制御等に関する重要な機能を有することが明らかとなった。MP 活性制御（抑制）の上流に、低分子量 G 蛋白質 Rho が関与していることが明らかであったが、Rho の標的蛋白質 Rho キナーゼが発見され、Rho キナーゼが MYPT1 をリン酸化することにより MP 活性を抑制することを明らかにした。Rho キナーゼによるリン酸化部位は Thr696 と Thr853（ヒト MYPT1）で、リコンビナント MYPT1 を用いた結果より、Thr696 が活性阻害部位であることを同定した。また Rho キナーゼは、リン酸化依存性に MP 活性を阻害する蛋白質 CPI-17 のリン酸化を介して MP 活性阻害し、さらにミオシン制御軽鎖を直接リン酸化することも明らかになり、複数のシグナル伝達を介して Ca^{2+} 非依存性に平滑筋収縮を引き起こす分子であることが明らかとなった。これらの一連の研究結果に加え、最近の様々な研究室からの報告も交え、MP 活性制御についても考察する。

COI: No

PP1/PP2A 阻害剤と平滑筋研究：現状と展望

高井 章

旭川医科大学 生理学講座

Protein phosphatases 1 と 2A (PP1 と PP2A)は、真核生物の細胞質においてセリンまたはスレオニン残基を脱リン酸化する主要 2 酵素(の活性サブユニット)であり、全細胞に豊富に発現し、細胞機能の調節に不可欠の役割を担う。1980 年代後半以来、PP1 と PP2A の活性を pM - nM の低濃度で阻害する天然毒素が続々と報告された。これらの毒素に関し、次の 3 点につき議論する。(1) オカダ酸は PP1/PP2A 阻害剤として報告された最初の天然毒素である。その阻害作用は、平滑筋スキンドライバーに対する収縮増強作用の検討において見いだされた。この発見の意味を、追って解明された PP1 を活性サブユニットとし平滑筋ミオシン軽鎖の脱リン酸化を担うホロ酵素の分子実体との関連において、retrospective な観点から考察する。(2) オカダ酸を含めほとんどの既知の毒素は PP1 よりも PP2A に対し圧倒的に高い親和性を示す。Rubratoxin A などは、事実上 PP2A のみに特異的に作用する。これらを利用すれば、現在ほとんど不明の平滑筋における PP2A の調節的役割について何らかの解明の糸口が得られるのではないだろうか。その可能性について議論する。(3) オカダ酸について PP1/PP2A 阻害作用が示されたカリクリン A については、それを蓄積する海綿と共生バクテリアのメタゲノム解析により、モジュラー状に配列する合成酵素群の実体が明らかになってきた。この毒素は、それ自身が真核生物である海綿には無毒な PP1/PP2A 阻害作用のないピロリン酸体として合成され、捕食者によって海綿組織が破壊されるとともに、酵素的な脱リン酸化により活性型毒素であるオルトリン酸体(カリクリン A)に転換されるらしい。この最後の脱リン酸化過程に関わる酵素の分子実体について、われわれ最近の知見を紹介する。

COI: No

Too many links indeed linking the missing link in the Ca²⁺-sensitization pathway regulating vascular smooth muscle contractions

百溪江、坂井久美子

山口東京理科大学大学薬学部薬学倫理分野

It is well known that the Ca²⁺-sensitization pathway is a significant contributor to vascular smooth muscle (VSM) contractions. The pathway is initiated by multiple agonists through G protein-coupled receptors (GPCRs), which further activate RhoA and Rho-kinase. Active Rho-kinase then inhibits Myosin light chain (MLC) phosphatase, resulting in an increase in MLC phosphorylation and thereby inducing VSM contractions. The player(s) between the GPCRs and RhoA in this signaling cascade had been unidentified for a long time. Here, we present a brief history of how this missing step has been elucidated and the resulting impact on the understanding of vascular physiology. Multiple RhoA GTP exchange factors (GEFs), some are to do with pathological outcomes, in between GPCRs and RhoA have been reported in recent years. A good example is leukemia-associated RhoGEF (LARG) in salt-dependent hypertension reported by Offermanns group. The other is p63RhoGEF. Its role in VSM contractions was first reported by our group. Our unpublished data further point to direct activation of p63RhoGEF in response to an increase in the internal pressure of small vessels mimicking physiological cues of vascular tone, a major regulator of blood pressure. The involvement of another GEF, PDZ-RhoGEF in VSM contractions, has also been suggested. Thus, the implication of multiple GEFs has been reported, which indeed leads to another layer of complexity in regulatory mechanisms of VSM contractions. Why different GEFs are necessary for signal transduction with a single outcome, VSM contraction in the end. One of the current views suggests that each GEF is responsible for a specific physiological and possibly pathological cue. In other words, multiple GEFs are backing diversity in physiological responses in vasculatures. If this hypothesis stands, it opens the doors to develop specific drags each for a specific pathophysiological condition by targeting a particular GEF while circumventing unwanted side-effects.

COI: No

演題番号:CS-1

実施臨床における消化管機能検査—その意義と普及に向けて GI functional testing in clinical practice

藤原靖弘、Yasuhiro Fujiwara

大阪市立大学消化器内科学、*Department of Gastroenterology, Osaka City University*

様々な消化管機能検査が臨床に応用されている。演者の教室では、現在食道と直腸肛門機能検査を主として行っている。食道インピーダンス pH 検査、高解像度内圧検査（食道、直腸肛門）、直腸バルーン感覚検査、排便造影である。これまでには、食道（pH モニタリング、ビリテック、各種食道内圧検査、バリウムゼリー）、胃（胃排出シンチグラフィ、アセトアミノフェン法、バロスタット、pH モニタリング、胃液検査）、小腸（SIBO に対する水素呼気試験）などが行われてきた。それぞれの消化管機能検査は臨床研究的には有意義であり、病態解明に重要な役割を担ってきた。一方、治療法に直結しないなど課題もある。食道アカラシアは POEM の導入により、機能検査から治療までの一連の流れが確立されている。消化管機能検査の普及に関しては、高額な機器など設備投資の問題、保険適用の有無や低い点数、検査医・技師確保や検査場所の問題に加えて、教育体制も重要である。検査担当医、特に若手医師の検査へのモチベーション確保も普及において重要な課題といえる。本ワークショップの基調講演として、消化管機能検査に対する当科の取り組みについて紹介する。

Several gastrointestinal (GI) function testing are available in clinical field. In our department, esophageal and anorectal function testings are performed at the present time. They include esophageal impedance pH monitoring, high resolution manometry (esophagus and anorectum), rectal sensory testing (balloon distension), and defecography. We performed esophageal testing (pH monitoring, bilitec, manometry, barium jelly swallowing), gastric testing (scintigraphy, emptying test using acetaminophen, accommodation by barostat, gastric juice test), and small intestine (hydrogen breath test for small intestinal bacterial overgrowth) before. GI function testing have significance in clinical research, especially in the elucidation of pathogenesis of functional GI disorders. However, a direct choice of the treatment based on results of functional testing is mostly lacking except peroral endoscopic myotomy (POEM) in esophageal achalasia. For spread of GI function testing, several issues should be addressed. They include cost of testing materials and equipments, medical insurance, physicians and technicians, education and motivation for testing, especially young doctors. I would like to introduce experience of GI function testing at our department.

COI: No

食道機能検査の有用性と今後課題

栗林志行¹、岩切勝彦²、浦岡俊夫¹

1 群馬大学大学院医学系研究科消化器・肝臓内科学

2 日本医科大学消化器内科学

食道機能検査として、食道運動を評価する食道内圧検査、胃食道逆流を検出する 24 時間食道内 pH モニタリングが本邦では保険承認されている。食道内圧検査については、従来の conventional manometry から high-resolution manometry (HRM)が主流となり、詳細に食道運動を評価することができるようになった。食道内 pH モニタリングについても、インピーダンス/pH モニタリング(IMP-pH)が開発され、非酸性の逆流も検出できるようになり、プロトンポンプ阻害薬抵抗性胃食道逆流症の病態を正確に評価することができるようになってきている。しかし、HRM は機器が高価であるにも関わらず診療報酬が非常に低く抑えられており、HRM を導入をしても利益を上げることは困難である。IMP-pH については保険承認されたものの、診療報酬がカテーテル代より低く、行えば行うほど赤字になってしまう状態である。

また、近年欧米では食道の伸展性を評価する EndoFLIP[®]が開発され、その有用性が報告されているが、本邦では薬事承認されておらず、日常診療で使用することができない。臨床研究法が制定され、薬事承認されていない医療機器を使用した研究も非常に難しくなっており、本邦が世界の潮流から取り残されてしまう可能性もある。

ここでは我々が行ってきた HRM と IMP-pH に関する診療報酬改訂の取り組みとその成果について紹介し、今後の課題について議論させていただきたい。

COI: No

胃運動機能検査の現状と課題

中田浩二¹、川村雅彦²、岩崎泰三²、村上慶四郎²、羽生信義³

1 東京慈恵会医科大学 臨床検査医学講座

2 同 外科学講座

3 総合東京病院 外科

消化管は体内にエネルギーを取り込むという生命維持にかかせない重要な働きをしているが、その中で胃は他の消化管の機能との臓器相関を形成し中心的な役割を担っている。胃の運動機能異常はさまざまな消化器症状の出現や疾病の病態悪化をきたすことが知られている。胃の運動機能異常をきたす疾病として、機能的ディスぺプシア、パーキンソン病、糖尿病、強皮症、胃切除後障害などがある。胃の運動機能検査のうち胃排出能検査として、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。臨床の場における胃排出能検査に対するニーズは高く、その保険収載を目指した活動が行われてきたが、未だ保険収載された胃排出能検査はないのが現状である。胃排出能検査により胃の運動機能異常を明らかにすることは、その関与が疑われる疾病の病態を明らかにし、適切で効率的な治療を行うのに役立つと考えられる。胃排出能検査を日常臨床で活用できるツールとするためには、さまざまな疾病と胃の運動機能異常との関連をより明確に示すこと、胃排出能検査の標準化と普及を図ること、学会等を通じて組織的にエビデンスを創出し保険収載への働きかけを行うことが必要である。胃運動機能検査の現状と課題について論じたい。

COI: No

小腸運動の評価 - 現状と今後の課題 -

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

腸内細菌と各種疾患との関連性の話題や、小腸粘膜免疫機構に関する研究の進歩、小腸での作動薬の開発、Leaky Gut syndrome の概念の確立、CEAS という新たな病名の提唱など、近年における小腸病学の進歩は目覚ましいものがあり、以前に増して一層注目される臓器となっている。小腸の内視鏡学に関しては、2000年にカプセル内視鏡、2001年にはダブルバルーン小腸内視鏡が開発され、劇的な変化を遂げている。一方、小腸機能の病態解析に関する研究は古くからあるものの、内視鏡分野のそれに比較するとやや遅れている印象がある。

小腸運動の異常に起因すると考えられる消化器症状の一つに腹部膨満感があり、その原因疾患として bacterial overgrowth や chronic intestinal pseudo-obstruction が挙げられる。いずれも頻度的には必ずしも多い疾患とは言えないが、その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少なくない。また、chronic intestinal pseudo-obstruction の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。

ヒトの小腸運動を評価する方法には、これまでに内圧測定法、ラジオアイソトープ法、X線不透過マーカー法、筋電図法、シネ MRI などの様々な方法が報告されている。現状では、内圧測定法が gold standard と考えられるが、侵襲度が高く生理的状況下での検査法とは言えない点や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など解決すべき多くの問題がある。

上記のごとく、現状では小腸運動を評価す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われていない。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られる。

実地診療における大腸運動の評価

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」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。我が国においては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予定である。

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る。

COI: No

がん患者の口内炎の治癒に奏効する半夏瀉心湯 ～経験知による漢方生薬の組み合わせが効果的に作用する～

上園 保仁^{1,2}、宮野 加奈子³

1 東京慈恵会医科大学疼痛制御研究講座

2 国立がん研究センター先端医療研究開発センター支持療法プロジェクト

3 国立がん研究センター研究所がん患者病態生理研究分野

がん患者は、がん自身で起こる痛みなどの症状のほかに、抗がん剤、放射線治療で起こる副作用により生活の質（QOL）を著しく低下させている。近年さまざまな「漢方薬」ががん治療の副作用を軽減させることが、基礎および臨床研究により明らかになってきた。現在では抗がん剤製薬企業のパンフレットにも、副作用軽減薬としての漢方薬の併用が記載されている。

これまでにいくつかの漢方薬が食欲不振や身体のだるさ、しびれなど西洋薬では対応しにくい症状を改善することが明らかになってきた。今回、漢方薬「半夏瀉心湯」が科学的根拠に基づいて口内炎の症状を改善することを示した研究を紹介する。

消化器症状改善薬として、下痢や二日酔い、胃部不快感や口内炎の症状改善に用いられている半夏瀉心湯は、構成する7生薬（半夏、黄芩、乾姜、人参、甘草、大棗、黄連）がそれぞれ役割を持って、1.抗炎症、2.鎮痛、3.抗酸化、4.抗菌、5.組織修復作用等を有することが動物実験により明らかになってきた。加えて、プラセボを用いた二重盲検臨床試験により、半夏瀉心湯はプラセボに比較し口内炎の治癒を有意に早めることが明らかとなった。半夏瀉心湯は3世紀頃の中国で記された書物、「傷寒論」および「金匱要略」に出てくる由緒ある薬物（方剤）である。古から今に伝わる半夏瀉心湯の7生薬がチームプレーで口内炎の症状緩和に役立っていることが科学的に明らかにされたことは大変興味深い。

口内炎などがん患者が苦しむがん治療の副作用の症状改善に、漢方薬が科学的根拠に基づいて処方選択されることは、大変重要なことであると考えます。

COI 講演料：株式会社ツムラ、共同研究費：株式会社ツムラ

GERD 診療における漢方方剤の臨床的エビデンス

竹内 利寿

大阪医科薬科大学病院消化器内視鏡センター

胃食道逆流症（GERD）に対する治療として、Proton pump inhibitor (PPI)との併用薬としてエビデンスを有しているのはモサプリドと六君子湯である。しかし全ての患者で症状が改善する訳ではなく、別の治療オプションを持っておきたいと考え、六君子湯以外の漢方として半夏瀉心湯に注目した。半夏瀉心湯と六君子湯の生薬の違いは、半夏瀉心湯には蒼朮と茯苓がなく、黄連と黄芩が含まれる。黄連はベルベリンの作用から、抗炎症作用、止瀉作用、腸内発酵抑制作用などを有している。黄芩はバイカリンの作用から、抗炎症作用、止瀉作用、抗アレルギー作用などを有している。現在まで半夏瀉心湯は、癌化学療法に伴う下痢や口内炎に関する臨床報告がされ、その機序は PGE2 産生を抑制することによる抗炎症作用等が報告されている。また半夏瀉心湯は胃排出促進作用を有することも知られており、六君子湯とともに上部消化器症状に対して用いられてきたが、臨床報告は十分ではない。そこで、半夏瀉心湯の GERD 患者の症状改善効果を検討するために、randomized control study を行った。常用量 PPI を 4 週間服用しても Frequency Scale for the Symptoms of GERD(FSSG)スコアが 8 点以上を訴える PPI 抵抗性 GERD 患者 78 例を登録し、常用量 PPI+半夏瀉心湯併用群と倍量 PPI 群に無作為に割付をおこなった。主要評価項目は FSSG を用いて投与 4 週間後に二群間および各治療群の投与前後の治療効果を評価した。主要評価項目の FSSG スコアの変化量では、半夏瀉心湯群および倍量 PPI 群ともに 4 週間後に有意改善を示したが、両群間では有意差は認められなかった。また今回性別でのサブグループ解析では両群間に有意差を認めなかったが、BMI22 以下の痩せ型および 65 歳以上の高齢者の運動不全症状は、PPI 倍量群と比較して半夏瀉心湯群が有意に改善していた。つまり PPI 抵抗性 GERD 症状に対して、六君子湯は高齢・痩せ型・女性に有効であるが、半夏瀉心湯は若年・痩せ型に有効であることがわかった。今回の臨床試験で半夏瀉心湯が有効な患者像を示すことができことは、GERD 診療において重要な治療オプションであると考えられる。

COI: No

強皮症に関連した肺高血圧症の予後改善を目指した臨床的および基礎的研究

加藤将、Masaru Kato

北海道大学病院内科 II、Medicine II, Hokkaido University Hospital

肺高血圧症 (pulmonary hypertension : PH) は文字通り肺循環における血圧上昇であり、血行動態の観点からの名称である。したがって、「なぜ肺血圧が上昇しているのか？」という病理学的視点が実臨床においては重要で、ひいては適切な治療につながる。現在、PH は病理学的な観点から 5 つのグループに分類されている。肺動脈の異常による肺血管抵抗の上昇 (第 1 群 PH/pulmonary arterial hypertension : PAH)、左心の異常による肺うっ血 (第 2 群 PH)、低酸素により誘発される肺血管収縮 (第 3 群 PH)、血栓などによる肺動脈閉塞 (第 4 群 PH)、詳細不明な多因子のメカニズムに伴うもの (第 5 群 PH) がその内訳で、このうち膠原病と直接関連するのは第 1 群 PH/PAH である。加えて、とりわけ強皮症 (systemic sclerosis : SSc) に伴う PAH (SSc-PAH) においては、左心性疾患、間質性肺疾患がしばしば合併し、病理学的観点からは第 1+2+3 群ともいふべき複雑なメカニズムにより肺血圧が上昇する。また、肺動脈のリモデリングそのものも他の PAH と異なり線維化病変が主体であり、かつ肺静脈の線維化を伴い、不良な予後や肺血管拡張療法への低い反応性と関連していると考えられる。本講演では SSc に特異的な肺血管リモデリングの病態解明および SSc-PAH 患者の予後改善を目的として我々がこれまで行ってきた研究成果、そして現在行っている研究内容を紹介する。

COI: AbbVie, Research Grant; Actelion, Research Grant; GlaxoSmithKline, Research Grant; Novartis, Research Grant; Eli Lilly, Speaking Fee.

演題番号:YS-2

肺高血圧症における増殖因子の役割と標的創薬

山村 彩

愛知医科大学 医学部 生理学講座

組織の線維化（リモデリング）を呈する疾患では、急性炎症や血管内皮・平滑筋細胞の障害が認められ、その後の細胞増殖や遊走、コラーゲンなどの細胞外基質の異常蓄積が起こる。線維化疾患の病態形成には、サイトカインや増殖因子などを起点とした細胞内カルシウムシグナルや細胞内シグナル伝達経路が深く関与する。線維化を起こした臓器の病態変化は不可逆となり、最終的には機能不全に陥る。現在のところ、臓器移植を除いて有効な治療法が殆どなく、新規治療薬の開発に向けた線維化メカニズムの解明が喫緊の課題である。そのため、線維化に関連した循環器疾患のアンメット・メディカル・ニーズは高い。

肺高血圧症は、肺血管の過収縮（攣縮）や肥厚（リモデリング）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、慢性的に肺動脈圧が上昇する予後不良の血管疾患である。肺高血圧症の臨床分類第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）は、肺血管での病変に起因する難病である。これまでに我々は、カルシウム感受性受容体（CaSR）、血小板由来成長因子（PDGF）受容体、Rho キナーゼ2（ROCK2）の発現が、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で高発現し、その発現機能亢進が PAH の病態形成に関与していることを明らかにした。また、それらの選択的阻害薬が、肺高血圧症モデル動物の病態を改善することも示した。

PDGF のような増殖因子は、多彩な細胞内シグナル伝達経路の活性化を通じて、細胞の生存・成長・増殖・分化・遊走などを調節する。PAH においては、増殖因子や対応する受容体の発現が肺血管組織で亢進し、PAH リモデリングの進展や叢状病変の形成に関与していることが知られている。本シンポジウムでは、PAH リモデリングに関与する分子を網羅的に解析した結果をもとに、PAH の病態形成メカニズムにおける増殖因子の役割や、増殖因子受容体を標的とした創薬の可能性について議論したい。

COI: No

消化管分野における平滑筋障害：臨床現場で何が問題となるか？

大久保秀則、高津智弘、三澤昇、吉原努、芦莉圭一、中島淳
横浜市立大学医学部肝胆膵消化器病学講座

消化管分野において、我が国では内視鏡診断・治療は世界トップレベルであるが、腹部症状があるが内視鏡では異常が見られない、いわゆる「機能性消化管疾患 (FGID)」の研究は残念ながら後進国である。FGIDの中で機能性便秘症 (FC) は代表的なものであり、全世界でも15%の有病率を占める「大衆病」である。FCは結腸の推進運動が大きく低下することが病態の1つであり、結腸平滑筋障害の結果ともいえる。超高齢化社会を迎え、FCは今後さらに増加することが確実であるが、一方でそのQOLは炎症性腸疾患などより重症な疾患と同等であるとの報告もある。我々は便秘症患者のQOL低下の因子を抽出するため、2018年全国規模のインターネット調査を行った。その結果、便形状 (Bristol Stool Form Scale, BSFS) の悪化及び排便回数の低下が有意な因子であることを突き止めた。特に普通便であること (BSFS タイプ 4) がもっともQOLが高く、これまで曖昧であった日常臨床の治療目標を明確にすることができた。

なお、便秘症をきたすもののうち、結腸が病的拡張した症例 (巨大結腸症) にしばしば遭遇する。症状が重い場合は外科的切除を行うしかない。一般的に、消化管蠕動障害の病理学的特徴として、①腸管平滑筋の萎縮・空胞変性、②腸管神経叢の減少・消失、③カハール介在細胞の減少、が知られている。しかしながら巨大結腸症に関しては近年まで知見が乏しかった。そこで、我々は巨大結腸症の手術検体を病理学的に調査した。その結果、①は35%、②は60%、③は30%の頻度で、互いにオーバーラップがあることが分かった。さらに病変部のみならず非病変部でも同様の所見が見られたことから、病理学的な異常は結腸拡張の「原因」であり、結腸拡張の「結果」としておこるものではない、ということが推測された。

消化管分野における平滑筋障害は、頻度が高いにもかかわらず治療抵抗性であることが最大の問題点である。正しい病態理解を啓蒙することが今後の課題である。

COI：マイラン EPD 合同会社 (共同研究費)

腸内細菌が筋間神経 VIP を制御し小腸運動を調節する

白曉鵬¹、Premysle Bercik²、伊原栄吉¹

1 九州大学病院肝臓膵臓内科

2 McMaster university Farncombe institution

腸内細菌が腸管運動神経の発達のみならず、その維持にも不可欠であることが報告されているが、腸内細菌がアセチルコリン作動性神経を代表とした腸管運動神経に及ぼす影響に関する研究は限定的でその機序は不明である。更にこれまでの研究では腸内細菌叢に着目した研究がほとんどで、特定・単一の腸内細菌が消化管運動機能に及ぼす影響とその機序はまだ解明されていない。

本研究では通常の腸内細菌を有するマウス (SPF)、無菌マウス (GF)、単一菌種定着ノトバイオームマウス (EC: *E.coli* 或は LB: *Lactobacillus*) の各群において、胃排出能、*in vivo* 消化管運動機能、*ex vivo* 腸管組織収縮機能を評価した。胃排出能は造影剤を用いて測定し、*in vivo* 消化管運動機能は5つの金属小球を胃内に注入、2時間後に金属球の残存数及び滞在部位を評価することで消化管運動スコアを算出した。さらに *ex vivo* 腸管平滑筋収縮機能は1cm長の摘出腸管全層組織の当尺性張力を測定して評価した。各群で胃排出能には有意な差がなく、消化管運動スコアが EC>SPF>LB>GF の順に小さかった。Electric field stimulation (EFS) による神経刺激による弛緩反応が GF 群小腸組織で有意に大きかく、*superfusion* 試験では GF 群小腸組織のアセチルコリン (Ach) 放出が優位に低下した。

Nanostring による腸管組織遺伝子発現、蛍光免疫染色による筋間神経叢の蛋白質発現を評価し、NF- κ B や MYD88 等自然免疫と関連する遺伝子に差異が示唆された。また、小腸筋間神経叢において、Ach の発現には有意差が見られなかったが、その上流の神経伝達物質である Vasoactive intestinal peptide (VIP) の発現は腸内細菌が存在する3群は GF 群のそれと比較して高値であった。

無菌マウスは筋間神経叢 VIP 発現の低下し、Ach 放出減少により小腸運動低下を起こしたことが示唆され、腸内細菌は腸管運動に重要な役割を果たす。

COI: No

前立腺肥大症からみた膀胱平滑筋

松山 奈有佳¹、窪田 泰江²、太田 裕也³、加藤 大貴⁴、濱川 隆⁵、安井 孝周¹

1 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野

2 名古屋市立大学大学院看護学研究科 健康科学領域 臨床生理学分野

3 三重北医療センター いなべ総合病院 泌尿器科

4 名古屋市立大学医学部附属東部医療センター 泌尿器科

5 名古屋市立大学医学部附属西部医療センター 泌尿器科

下部尿路は膀胱、前立腺、尿道からなり、排尿は中枢神経から末梢神経、排尿筋による複雑な調整機構によって制御されている。その中で、排尿障害は、膀胱平滑筋を主体とした排尿筋と、男性では前立腺平滑筋が大きく関与している。前立腺肥大症は、男性における排出障害を引き起こす。その原因は、前立腺の良性過形成による機械的閉塞、あるいは前立腺平滑筋の収縮による機能的閉塞である。さらに、膀胱出口部閉塞によって頻尿、尿勢低下、残尿感、尿意切迫感などの下部尿路症状を来す。そして、閉塞に伴う膀胱内圧の上昇により排尿筋過活動や排尿筋低活動などの二次的な膀胱機能変化が起きる。

前立腺肥大症に対する外科的治療として、経尿道的前立腺ホルミウムレーザー核出術 (Holmium laser nucleation of the prostate ; HoLEP) などがある。私たちは、術前に内圧尿流検査 (pressure flow study : PFS) を用いて膀胱機能評価を行ってきた。術前 PFS で、尿意がなく、膀胱内圧の上昇を認めない場合は、手術の適応がないと判断している。術前 PFS で、排尿筋過活動を認めた症例は、術後では 88%で過活動膀胱症状が改善した。排尿筋過活動の改善は、(1)前立腺の摘除により膀胱形態が解剖学的に正常に近づいたこと、(2)閉塞の解除により膀胱内圧が低下し膀胱の虚血が改善したこと、が考えられる。しかし、長期間の膀胱内圧の上昇により、膀胱平滑筋が非代償的な変化をきたし、術後に排尿筋過活動や排尿筋低活動の残存する症例も散見された。以上より、前立腺肥大症の閉塞解除が膀胱平滑筋の過活動を変化させると考えられた。

COI: No

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群に関する最新の知見

相澤 直樹

獨協医科大学医学部薬理学講座

間質性膀胱炎・膀胱痛症候群（Interstitial cystitis/bladder pain syndrome: IC/BPS）は原因不明の炎症により、慢性の骨盤部の痛み、頻尿などを引き起こし、患者の QOL を著しく損なう疾患である。IC（ハンナ型 IC、指定難病、膀胱粘膜の特徴的なびらんを伴う）と BPS に分類され、病態は未知であり、根治的治療は確立されておらず、基礎的・臨床的な側面から研究が行なわれている。潜在的な患者数は人口 10 万人あたり 1000 人程度存在し、男性に比べ女性の割合は 5 倍程度多く、年齢層は 20 代から 80 代まで幅広いとされる。

IC において特徴的な臨床所見として、尿路上皮の脱落がある。これにより、尿の浸入を防ぐバリア機能が破綻し、尿中刺激物が膀胱に浸透しやすくなる可能性が示唆されているが、尿路上皮の脱落の要因は不明である。一方で、そもそも両生類・げっ歯類・熊等の哺乳類では、健常であっても水分（尿）が膀胱に浸透し、吸収されることが確認されている。近年、ヒトにおいても、この膀胱水吸収の生理現象が科学的に証明され、特に夜間の膀胱容量調節に寄与し、夜間頻尿や夜尿症（おねしょ）の発生と関連する可能性が示唆されている。これらの知見は、膀胱における水吸収（浸透性）が、尿路上皮のバリア機能および膀胱の機械的伸展により緊密に統制されている可能性を示唆する。

他方、BPS においては、尿路上皮の脱落はおろか炎症自体が観察されない場合もある。このため、膀胱を起源とするよりも、直腸等の臓器に由来する臓器間感作により、症状が発症する可能性も示唆されている。

本シンポジウムでは、このような IC/BPS の病態について、創薬探索も含めて最新の知見を提示したい。

COI: No

優秀論文賞受賞講演 BP

Interstitial cells of Cajal in W^{sh}/W^{sh} *c-kit* mutant mice

Satoshi Iino, Satomi Horiguchi, Kazuhide Horiguchi, and Takashi Hashimoto

Department of Anatomy, University of Fukui Faculty of Medical Sciences, Eiheiji, Fukui 910-1193, Japan

The c-Kit receptor tyrosine kinase regulates the development and differentiation of several progenitor cells. In the gastrointestinal (GI) tract, the c-Kit regulates the development of the interstitial cells of Cajal (ICC) that are responsible for motility regulation of the GI musculature. *W-sash* (W^{sh}) is an inversion mutation upstream of the *c-kit* promoter region that affects a key regulatory element, resulting in cell-type-specific altered gene expression, leading to a decrease in the number of mast cells, melanocytes, and ICC. We extensively examined the GI tract of W^{sh}/W^{sh} mice using immunohistochemistry and electron microscopy. Although the musculature of the W^{sh}/W^{sh} mice did not show any c-Kit immunoreactivity, we detected intensive immunoreactivity for transmembrane member 16A (TMEM16A, anoctamin-1), another ICC marker. TMEM16A immunopositive cells were observed as ICC-MY in the gastric corpus-antrum and the large intestine, ICC-DMP in the small intestine, and ICC-SM in the colon. Electron microscopic analysis revealed these cells as ICC from their ultrastructural features, such as numerous mitochondria and caveolae, and their close contact with nerve terminals. In the developmental period, we examined 14.5 and 18.5 day embryos but did not observe c-Kit immunoreactivity in the W^{sh}/W^{sh} small intestine. From this study, ICC subtypes developed and matured structurally without c-Kit expression. W^{sh}/W^{sh} mice are a new model to investigate the effects of c-Kit and unknown signaling on ICC development and function.

(掲載元 : https://www.jssmr.jp/official/pg_journal/index.html)

Journal of Smooth Muscle Research 2020; 56: 58-68.

The inhibitory effect of somatostatin on gastric motility in *Suncus murinus*

Haruka Sekiya,¹ Naho Yokota,¹ Shota Takemi,¹ Keiji Nakayama,² Hiroki Okada,³ Takafumi Sakai,⁴ and Ichiro Sakata^{1,5}

1) Area of Regulatory Biology, Division of Life Science, Graduate School of Science and Engineering, Saitama University, 255 Shimo-ohkubo, Sakuraku, Saitama 338-8570, Japan

2) Research Center of Neurology, Discovery and Research, Ono Pharmaceutical Co., Ltd., 3-1-1 Sakurai, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8585, Japan

3) Discovery Technology Research Laboratories, Discovery and Research, Ono Pharmaceutical Co., Ltd., 3-1-1 Sakurai, Shimamoto-cho, Mishima-gun, Osaka 618-8585, Japan

4) Saitama University, 255 Shimo-okubo, Sakura-ku, Saitama 338-8570, Japan

5) Area of Life-NanoBio, Division of Strategy Research, Graduate School of Science and Engineering, Saitama University, 255 Shimo-okubo, Sakura-ku, Saitama 338-8570, Japan

Gastric contractions show two specific patterns in many species, migrating motor contractions (MMC) and postprandial contractions (PPCs), that occur in the fasted and fed states, respectively. In this study, we examined the role of somatostatin (SST) in gastric motility both *in vivo* and *in vitro* using the Asian house shrew (*Suncus murinus*). We performed *in vivo* recordings of gastric motility and *in vitro* organ bath experiments using *S. murinus*, which was recently established as a small laboratory animal for use in tests of gastrointestinal motility. SST ($1.65 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$) was intravenously administered during phase II of MMC and PPCs. Next, the effect of SST on motilin-induced gastric contractions at phase I of MMC was measured. Cyclosomatostatin (CSST), an SST receptor antagonist, was administered at the peak of phase III of MMC. In addition, the effect of SST (10^{-11} - 10^{-9} M) on motilin-induced gastric contractions was evaluated using an organ bath experiment *in vitro*. In conscious, free-moving *S. murinus*, the administration of SST decreased the occurrence of the spontaneous phase II of MMC and PPCs. Pretreatment with SST and octreotide suppressed the induction of motilin-induced gastric contractions both *in vivo* and *in vitro*. Administration of CSST before the peak of spontaneous phase III contractions had no effect on gastric contractions. Endogenous SST is not involved in the regulation of gastric MMC and PPCs, but exogenous SST suppresses spontaneous gastric contractions. Thus, SST would be good for treating abnormal gastrointestinal motility disorders.

(掲載元 : https://www.jssmr.jp/official/pg_journal/index.html)

Journal of Smooth Muscle Research 2020; 56: 69-81.

白鳥常男賞受賞講演 ST

器官培養法を用いたラット頸動脈における advanced glycation end-products 誘発ノルアドレナリン収縮減弱機序の解明

松本 貴之、高柳 奎介、小嶋 美帆香、田口 久美子、小林 恒雄
星薬科大学機能形態学研究室

【目的】 終末糖化産物 (advanced glycation end-products: AGEs) は、生体内の種々の機能に影響を及ぼす。血管においては、内皮細胞に対して機能障害を惹起することが知られているが、平滑筋機能に対しては不明な点が多い。そこで、器官培養法を用い、ラット頸動脈に AGE-BSA を長期暴露し、ノルアドレナリン (NAd) 誘発収縮反応について検討した。また、分子機序に関しても阻害薬等を用いて検討した。

【方法】 雄性 Wistar ラットの頸動脈に AGE-BSA を約 1 日処置し、その後、内皮除去標本を organ bath に懸垂し、NAd、高カリウムによる収縮反応を検討した。また、NAd 累積 30 分前より、K channel 阻害薬、過酸化水素、カタラーゼを処置し、NAd による収縮反応を検討した。さらに、organic cation transporter 3 (OCT3) 阻害薬を AGE-BSA と共処置した標本についても検討した。OCT3 タンパク発現はウエスタンブロット法にて検討した。

【結果】 AGE-BSA により NAd 収縮反応の減弱が認められた。一方、高カリウムによる収縮反応は AGE-BSA による影響がなかった。Voltage-dependent K (K_v) channel (4-AP)、intermediate-conductance calcium-activated K (IK_{Ca}) channel (TRAM-34)、ATP-sensitive K (K_{ATP}) channel (glibenclamide) 阻害薬処置下における NAd 誘発収縮反応は、対照と比較し、変化が認められなかったが、large-conductance calcium-activated K (BK_{Ca}) channel (iberiotoxin) 阻害薬処置により、NAd 誘発収縮反応の AGE-BSA による減弱が抑制された。さらに、対照標本において、過酸化水素を処置することで NAd 収縮が減弱し、一方、AGE-BSA 標本において catalase を処置することで NAd 収縮の増大が認められた。OCT3 阻害薬の共処置によって、AGE-BSA による NAd 収縮抑制効果が消失した。OCT3 タンパク発現は AGE-BSA 処置で変化がなかった。

【結論】 AGE-BSA 長期暴露により NAd 収縮が特異的に抑制されること、細胞外カルシウム流入を介する収縮には、影響を及ぼさないことが明らかとなった。AGE-BSA による NAd 収縮反応の減弱には、BK_{Ca} channel、過酸化水素、OCT3 が関与している可能性が示唆された。本知見が、AGEs が蓄積するような病態における血管機能障害形成の理解の一助となれば幸いである。

COI: No

推薦研究論文 : Pflügers Archiv: European journal of physiology 2020; 472(3): 355-366

DPP-4 阻害薬 Anagliptin は膀胱虚血に伴う膀胱機能障害と血行動態を改善する。

堀田祐志¹、高橋瀬奈¹、所 美里¹、内木 綾⁴、前田琴美¹、川田龍哉¹、片岡智哉²、太田裕也³、濱川 隆³、高橋智⁴、安井孝周³、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

3 名古屋市立大学大学院医学研究科腎・泌尿器科学分野

4 名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学分野

【背景・目的】近年、dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬は、血糖コントロールだけでなく脳血管障害や心血管障害、末梢神経障害への有用性を示すことが報告されている。しかしながら、DPP-4 阻害薬の下部尿路機能への効果は不明である。そこで、我々は、DPP-4 阻害薬のひとつである Anagliptin (Ana)の慢性投与が膀胱虚血に伴う膀胱機能障害に有効か検討した。

【方法】8週齢の雌性 Wistar-ST ラットを、sham 群、両側内腸骨動脈の結紮手術を施した Lig 群、結紮手術後に Ana を混餌飼料(Ana 0.3%含有 CE-2)で与えた Lig+Ana 群、結紮手術後にヒト glucagon-like peptide-1 (GLP-1)アナログ製剤であるリラグルチド(Lira)を皮下投与 (300 µg/kg/day)した Lig+Lira 群の4群に分けた。術後4週間後に、血糖値、DPP-4 活性、活性型 GLP-1 を測定した。各個体の膀胱機能は、覚醒下で膀胱内圧測定を行い評価した。測定後、膀胱を摘出し、masson trichrome 染色、S100 免疫染色を行った。次に、上記と同様に Sham 群、Lig 群、Lig+Ana 群を作成し、イソフルラン麻酔下で膀胱血流をレーザードプラ血流計で測定した。

【結果】血糖値は4群間に差は見られなかった。DPP-4 活性は Lig+Ana 群のみで有意な低下が見られ、活性型 GLP-1 レベルは Lig+Ana 群、Lig+Lira 群で有意な高値を示した。膀胱機能評価から、結紮群では sham 群に比べ排尿間隔の有意な延長が見られた。Lig+Ana 群では結紮群に比べ排尿間隔の短縮が見られ sham 群と同程度まで改善した。しかし、Lig+Lira 群では改善は見られなかった。排尿時膀胱内圧は4群間で差は見られなかった。膀胱組織中の筋繊維の割合や S100 陽性神経の数も4群間で有意な差は見られなかった。結紮群では sham 群に比べ膀胱血流が有意に低下したが、結紮+Ana 群では膀胱血流が有意に改善した。

【考察】DPP-4 阻害薬 Ana は、虚血に伴う膀胱機能障害や膀胱の血行動態を改善した。この改善の際に、血糖値の低下は認めなかった。このことから Ana は膀胱虚血に伴う膀胱機能障害の治療として有用な可能性がある。

COI：共同研究費（株式会社三和化学研究所）

推薦研究論文：Neurourology and Urodynamics 2020; 39(7): 1922-1929

エイコサペンタエン酸によるチロシンキナーゼ Fyn を介した肺高血圧症改善効果に関する研究

平石敬三¹、倉原 琳¹、張 影²、山村 彩³、井上隆司⁴、平野勝也¹

1 香川大学医学部自律機能生理学

2 山口大学医学部分子細胞生理学

3 愛知医科大学医学部生理学

4 福岡大学医学部生理学

肺動脈性肺高血圧症(PAH)は、肺動脈において血栓形成、過収縮、血管リモデリングにより肺動脈圧上昇が起こり、それに伴って右心室の機能不全が起こる予後不良の難治性疾患である。一方 Fyn を含む Src チロシンキナーゼファミリーは、STAT3 シグナル伝達経路に作用することで血管リモデリングを促す一方で、エイコサペンタエン酸(EPA)は Fyn の活性を抑制することが知られている。我々は EPA 及びその代謝産物である Resolvin E1 (RvE1)による PAH 病態改善の可能性を検討した。

モノクロタリン誘導 PAH モデルラット(MCT ラット)に EPA を混餌投与すると、病態亢進に伴う肺動脈肥厚、右室肥大、心筋線維化、生存率が改善した。また MCT ラット由来肺動脈において 5-hydroxytryptamine(5-HT)が引き起こす収縮に対して、EPA 投与による抑制効果が観察された。培養ヒト肺動脈内皮細胞(HPAEC)において TGF- β 2 が引き起こす内皮間葉転換や IL6 が引き起こす STAT3 リン酸化は、EPA および RvE1 処理あるいは不活性型 Fyn の遺伝子導入により抑制された。また、IL6 による HPAEC および正常ヒト肺動脈平滑筋細胞(HPASMC)における Src の活性上昇は、EPA および RvE1 処理により抑制された。肺高血圧症患者より樹立した HPASMC で認められる増殖能亢進や Src 活性は、EPA および RvE1 処理により抑制された。

本研究は、EPA が肺高血圧症で認められる肺動脈リモデリングおよび過収縮を抑制することを示し、これらの効果が Fyn 活性阻害を介する可能性を見出した。EPA の肺高血圧症治療薬としての有用性が示唆された。

COI: No

推薦研究論文 : Journal of Molecular and Cellular Cardiology 2020; 148: 50-62

優秀演題賞候補講演 YIA

当帰芍薬散は G protein-coupled estrogen receptor 1 を介してウシ卵管平滑筋の収縮弛緩運動に影響を与える

窪田早耶香, 山本ゆき, 木村康二
岡山大学大学院環境生命科学研究科

【目的】不妊の改善法の一つとして当帰芍薬散 (TSS) が処方されているが、その効果の詳細な研究は少ない。妊娠の成立に重要な配偶子や胚の卵管輸送は、卵管平滑筋の収縮弛緩運動によって制御されており、エストラジオール-17 β (E2) が促進因子として働くことが知られている。TSS は E2 様作用を有していると報告されていることから、E2 の受容体を介して卵管輸送能の向上に貢献する可能性がある。本研究では、TSS が G protein-coupled estrogen receptor 1 (GPER1) を介してウシ卵管収縮弛緩運動に与える影響を検討した。

【方法】卵巣の所見によりウシ卵管峡部を排卵直後、黄体期、排卵前の 3 つのステージに分け、長軸方向で収縮試験 (マグヌス法) を行った。低濃度 (100 $\mu\text{g/ml}$) および高濃度 (1000 $\mu\text{g/ml}$) TSS エキス添加後 1 時間までの各ステージの収縮頻度、収縮弛緩力、緊張度を経時的に測定した。また、高濃度 TSS 添加 20 分前に低濃度 (2.5 μM) および高濃度 (25 μM) の GPER1 アンタゴニスト (G-15) を添加し、TSS エキス添加後 1 時間までの各ステージの収縮頻度、収縮弛緩力、緊張度を経時的に測定した。

【結果・考察】TSS 添加は、各ステージの卵管の収縮頻度および収縮弛緩力に有意な変化を及ぼさなかった。一方、排卵直後では両 TSS 添加区で、その他のステージでは高濃度 TSS 添加区でのみ同一時間帯内の対照区および同添加区の添加直後 (1-3 分) と比較して有意に緊張度が増加した ($P < 0.05$)。また、TSS の緊張度増加効果が高い排卵直後の卵管を用いて G-15 添加を行ったところ、高濃度 G-15 添加区において TSS 誘導性の緊張度増加は有意に抑制された ($P < 0.05$)。以上の結果より、TSS は GPER1 を介して卵管の緊張度を増加させることで、卵管収縮弛緩運動に影響する可能性が示された。

COI: No

摘出ラット回腸平滑筋における大豆イソフラボン麹菌発酵物による収縮抑制効果

山崎慎吾¹、絹山寿理亜¹、金田寿子¹、佐々木典康²、金田剛治¹

1 日本獣医生命科学大学獣医学部獣医薬理学研究室

2 獣医生化学研究室

大豆イソフラボンは胃腸管機能に様々な有益な効果を有することが報告されてきた。【目的】今回我々はインタクトおよび脱膜化ラット回腸平滑筋のカルバコール (CCh) 収縮に対する大豆イソフラボン麹菌発酵物 (soyF) の影響について検討した。【方法】雄性ウイスターラットより回腸を摘出して縦走筋標本を作製し、脱膜化標本は β -escin 処置により作成した。張力は等尺性に測定記録した。本研究は日本獣医生命科学大学の実験棟物委員会の承認を得て実行した。【結果】1) soyF (3 - 300 $\mu\text{g}/\text{mL}$) は CCh (0.3 μM) および KCl (65 mM) 収縮を濃度依存的に抑制したが、その抑制は CCh 収縮で効力的であった。2) ODQ (30 μM) および SQ22536 (100 μM) 前処置はいずれも CCh 収縮抑制を有意に回復し、ODQ と SQ22536 の同時処置はさらなる収縮抑制の回復を示した。3) 4-アミノピリジン (1 mM) およびイベリオトキシン (10 nM) 前処置はいずれも soyF による CCh 収縮抑制を有意に回復した。4) 脱膜化標本の CCh (1 μM) による Ca^{2+} 収縮増強に対し、soyF (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) は有意な抑制を示した。5) 脱膜化標本の GTP γ S (10 μM) および PDBu (1 μM) による Ca^{2+} 収縮増強に対し、soyF は有意な抑制を示した。【結論】以上より、ラット回腸平滑筋において soyF は CCh 収縮を電位依存性および Ca^{2+} 依存性 K^{+} チャネルを開口することにより、さらに収縮タンパク質の Ca^{2+} 感受性を低下させることにより、抑制することが示唆された。さらにその抑制には一部 cAMP および cGMP を介した機序が関与することが示唆された。

COI: 大豆イソフラボン麹菌発酵物は東京発酵 (株) より供与を受けたが、同社より資金の供与、研究計画や実験結果分析への関与はない。

ラット近位結腸におけるグルカゴン様ペプチド 1 の蠕動運動亢進メカニズム

中森裕之、飯田孝二、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

【目的】 L 細胞から放出されるグルカゴン様ペプチド 1 (GLP-1) は、大腸のカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) 含有求心性神経を刺激する。求心性神経の活性化は大腸の蠕動運動を惹起することから、GLP-1 には蠕動運動を亢進させる作用があると考えられるが、外因性 GLP-1 は大腸筋切片の自発収縮を抑制することが報告されている。本研究では、摘出腸管の管腔側から GLP-1 を作用させ、内因性 GLP-1 の役割を解明することを目的とした。

【方法】 両端にチューブを接続したラット摘出近位結腸標本を、 Krebs 液で灌流した実験槽内に設置し、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。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。

【結果】 GLP-1 の管腔内投与により蠕動運動の頻度が増加し、最小腸管径は減少した。GLP-1 による蠕動促進作用は、GLP-1 受容体拮抗薬 exendin-3 (9-39) (Ex-3) で阻害された。CGRP 受容体拮抗薬 BIBN4069 の漿膜側投与により蠕動頻度が減少し、GLP-1 の蠕動促進作用が抑制された。外来性求心性神経を持続的に刺激するカプサイシンの漿膜側投与により、蠕動頻度は一過性に増加したが、その後伝達物質の枯渇により頻度は減少した。カプサイシン処理条件下でも GLP-1 は大腸運動を亢進させたことから、GLP-1 の作用は外来性求心性神経の活性化を介さないと考えられた。L 細胞を刺激する短鎖脂肪酸の管腔内投与により蠕動運動の頻度が増加し、その作用は Ex-3 によって阻害された。

【考察】 GLP-1 は、GLP-1 受容体を発現する CGRP 含有の内在大腸求心性神経を活性化させ、蠕動運動を亢進させることが示された。短鎖脂肪酸は L 細胞から内因性 GLP-1 を放出させ、生理的な蠕動反射促進に関わると考えられた。

COI: No

高解像度食道内圧検査で表現される食道運動の数理モデル化への試み

畑 佳孝¹、三浦 岳²、伊原 栄吉^{1,3}、石井宙志⁴、栄 伸一郎⁵、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 九州大学大学院医学研究院 生体制御学講座 系統解剖学分野

3 九州大学大学院医学研究院 消化器代謝学

4 北海道大学大学院理学院 数学専攻

5 北海道大学大学院理学研究院 数学部門

【背景】癌など形態的異常のある器質的疾患に対し、機能異常により症状をきたす疾患が機能性疾患と定義される。消化管においては比較的検査アプローチが容易な食道において機能検査が行われることが多く、近年、高解像度食道内圧検査の開発により、食道運動機能の評価がより精細に可能となった。数理モデルとは、現実世界の現象を数式を用いて表現するものであり、近年、生物学分野に応用されているが、ヒト食道運動に適応した研究は報告はなされていない。そこで今回我々は、食道正常蠕動及び、障害により引き起こされる食道運動機能異常を数理モデル化することを目的とした。

【方法】食道の筋肉は、口側 1/3 は横紋筋領域で、筋移行部を経て肛門側 2/3 は食道体部と呼ばれる平滑筋領域であり、咽頭食道移行部に上部食道括約筋、食道胃接合部付近に下部食道括約筋が存在する。食道運動機能異常の多くは下部食道括約筋を含む肛門側 2/3 の平滑筋領域に起因するため、まず平滑筋領域に着目し、高解像度食道内圧検査で表現される食道運動機能の数理モデル化を行った。

【結果】食道体部の蠕動は、2つの数式を組み合わせてモデル化した。1つ目は、食道の局所的動態を表現するための、電気生理現象のモデル化に広く用いられる FitzHugh-Nagumo 方程式で、2つ目は、シグナルの空間的伝播を示すためのカーネルである。また下部食道括約筋は、刺激のない状態では収縮しており嚥下刺激などで弛緩する平滑筋であり、弛緩後に蠕動などの収縮が伝播し再度収縮する。この作用を FitzHugh-Nagumo 方程式のパラメーターを変え、双安定型で表現した。結果として、口側から肛門側へと収縮が伝播する食道蠕動様収縮と、定常状態では収縮し嚥下により弛緩する下部食道括約筋のモデル化が可能で、食道アカラシアやジャックハンマー食道などの食道運動機能異常に関してもモデル化が可能であった。

【結論】食道の平滑筋領域である食道体部と下部食道括約筋の生理的運動及び障害モデルの数理モデル化が可能であった。今後数理モデルの検証を進めることで、実臨床での食道内圧検査結果に対し、数理モデルが障害部位推測や治療方針決定に寄与できる可能性がある。

インドキシル硫酸のラット胸部大動脈における endothelin-1 誘発収縮増強作用とその機序

小澤恵介、松本貴之、新谷涼葉、垣花志帆、加藤麻衣、佐藤悠太、田中佑奈、下山瑠惟、永井瀬名、山田愛子、田口久美子、小林恒雄

星薬科大学薬学部機能形態学研究室

【目的】 ウレミックトキシンの一つであるインドキシル硫酸 (IS) は、生体内で様々な悪影響を及ぼすことが知られている。一方、endothelin (ET-1) は、主に血管内皮細胞から産生される血管収縮ペプチドで、その反応性やシグナル伝達が糖尿病等の慢性疾患において変化することが知られている。これまで、IS の ET-1 誘発収縮反応に対する影響に関し報告がなかったため、我々は、ラット胸部大動脈を用いて、IS の ET-1 誘発収縮反応への影響について検討した。【方法】 Wistar ラットより胸部大動脈を摘出し、内皮保持、内皮除去標本を作成した。オルガンバスに懸垂し、IS を 60 分処置 (IS 群)・非処置 (control) 群において ET-1 誘発収縮反応を検討した。また、ET 受容体拮抗薬、一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害薬、細胞膜透過性 superoxide scavenger (PEG-SOD) 存在下における ET-1 収縮反応、ET_B 受容体アゴニストによる反応について検討を行った。また、胸部大動脈における SOD 活性を測定した。

【結果・考察】 Control と比較して、IS (1 mM、60 分) を処置により ET-1 誘発収縮反応の増大が観察された。内皮除去あるいは NOS 阻害薬により、IS 群、control 群いずれも ET-1 誘発収縮反応が増大した。BQ123 (ET_A 受容体拮抗薬) により、IS 群、control 群いずれも ET-1 誘発収縮反応が減弱し、一方、BQ788 (ET_B 受容体拮抗薬) 処置により、control 群のみ ET-1 収縮の増大が認められた。IS 群において (vs. control 群)、IRL1620 (ET_B 受容体アゴニスト) 誘発弛緩反応の減弱が認められた。IRL1620 による収縮は両群で認められなかったことから、IS で平滑筋における ET_B 受容体活性化に伴う収縮を誘発していないことが明らかとなった。PEG-SOD により、IS 群において ET-1 誘発収縮反応が減弱した。IS 処置により、胸部大動脈における SOD 活性は低下した。以上のことより、IS は胸部大動脈における ET-1 誘発収縮反応を増大させ、これには、NO/cGMP シグナルの障害が関与する可能性が示唆された。IS による SOD 活性低下による superoxide がこれらの異常に関与していることが示唆された。

COI: No

糖尿病時における ERK1/2 阻害剤投与による MPs の質的变化および血管機能への影響

金子望、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】糖尿病性合併症は血管内皮機能の損傷による血管機能障害が原因とされている。近年、当研究室は糖尿病時に血小板から産生されるマイクロパーティクル (MPs) と呼ばれる細胞膜断片には Extracellular Signal-regulated Kinase 1/2 (ERK1/2) が含まれ、その MPs が血管機能障害を引き起こすことを報告している。そこで今回、ERK1/2 阻害剤である PD98059 (PD) を糖尿病モデルマウスに投与することによる MPs の質的变化および血管機能への影響を検討した。

【方法】streptozotocin 誘発糖尿病マウス (DM)、PD を腹腔内投与した DM マウス (DMPD) および対照マウス (Cont) より胸部大動脈 (Aorta) を摘出し血管反応を検討した。また、各群のマウスの動脈血より MPs を分離し、MPs 中に含有されるタンパク量やその MPs を Aorta に処置し血管反応を検討した。

【結果】DMPD 群の Aorta では、DM 群でみられた内皮依存性血管弛緩反応の減弱に改善がみられ、NO 合成酵素阻害薬の処置により弛緩反応が消失した。DMPD 群より作成した MPs (DMPD MPs) を Cont 由来の Aorta に処置し、内皮依存性血管弛緩反応を検討したところ、DM MPs 処置でみられた減弱に対して、改善が認められた。ところが、DM 群の Aorta に直接 PD を処置しても改善はみられなかった。そのため、PD の作用点が血管内皮細胞ではなく MPs にあったのではないかと考え、MPs 中の ERK1/2 発現を検討したところ、DMPD MPs は DM MPs と比較し増加したままだが、その活性が減少していた。さらに、DMPD 群の MPs 中 endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 含有量も Cont 群と同量となった。

【考察】糖尿病モデルマウスへの ERK1/2 阻害剤投与は血管機能障害を改善させる可能性が示唆された。この時産生放出される MPs は ERK1/2 を多く含有するものの、その活性は低下し、その結果、その MPs は血管へ接着することなく、新たな eNOS の放出を抑えることで血管内皮機能の低下を抑制したと考えられる。今後は糖尿病時の MPs の血管へ接着機序を詳細に解明することで MPs の治療への利用を検討していきたい。

COI: No

ラット尾動脈血管平滑筋における高 K⁺収縮に対する Rho 阻害薬の効果

相田和輝、津山夏輝、野島礼史、塚田梨奈、三田充男

明治薬科大学総合臨床薬学教育研究講座循環薬理学研究室

【目的】我々は以前、ラット尾動脈血管平滑筋の高 K⁺による脱分極刺激によって生じる収縮の持続相は、Ca²⁺依存性 RhoA/Rho キナーゼ (ROK) の活性化による MYPT1 (myosin targeting subunit of myosin light chain phosphatase) リン酸化を介したミオシン軽鎖ホスファターゼ (MLCP) の抑制によって導かれることを報告した [*Biochem. J.*, 364, 431-440 (2002)]。また、この RhoA/ROK 活性には、Ca²⁺によって活性化されるチロシンキナーゼである proline-rich tyrosine kinase 2 (Pyk2) の活性化が関与していることを見出した [*J. Smooth Muscle Res.*, 49, 26-45 (2013); *J. Biol. Chem.*, 290, 8677-8692 (2015)]。一方では、高 K⁺刺激による持続的な収縮における Ca²⁺依存性 RhoA/ROK 活性化機構における RhoGEF の関与に関しては明らかとなっていない。そこで本研究では、高 K⁺収縮に対して、RhoA 阻害薬である Rhosin 及び RhoGEF 阻害薬である Y16 の効果を検討した。

【方法】尾動脈をラット (SD 系、530~550 g) から摘出し、内皮細胞を除去した尾動脈平滑筋らせん標本を用いて、等尺的に収縮反応を測定した。

【結果】RhoA の RhoGEF 結合ドメインに結合して RhoA と RhoGEF との相互作用を阻害する Rhosin は、濃度依存的に高 K⁺収縮の Phasic 相および Tonic 相を抑制したが、その抑制効果は Tonic 相で顕著であった。一方、RhoGEF の RhoA 結合ドメインに結合して RhoA と RhoGEF との相互作用を阻害する Y16 は、高 K⁺収縮の Phasic 相および Tonic 相共に抑制しなかった。

【結論】以上のことより、Ca²⁺流入による収縮の持続相は、Pyk2 リン酸化に引き続く RhoA 活性化を介した ROK 活性化機構によるものであることが示唆され、この RhoA 活性化には Y16 非感受性の RhoGEF の活性化が関与している可能性が考えられた。今後は、この RhoGEF の同定及び Pyk2 による活性化機構を検討する必要がある。

COI: No

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

鶴留 奈津子、南 雄二、加治屋勝子

鹿児島大学大学院連合農学研究科生分子機能学研究室

【目的】血管異常収縮は、血管の収縮・弛緩運動の破綻により、突然死の原因となる血管攣縮を引き起こす。そのため我々は予防法の確立を目指して、様々な天然物素材を探索し、桑葉に含まれる Fisetin が血管異常収縮を予防可能であることを発見した(特願 2020-170315)。そこで本研究では、Fisetin による血管異常収縮予防機序解明を目指し、Fisetin の至適濃度検討、内皮細胞層透過試験、シグナル伝達の場合であるマイクロドメインの関与について調べた。

【方法と結果】Fisetin と共培養したヒト正常血管平滑筋細胞において、スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) により異常収縮を誘発した。異常収縮予防効果は、血管平滑筋細胞を蛍光染色し、異常収縮誘発前後の細胞表面積を用いて評価した。その結果、Fisetin は 1 μ M 以上で血管異常収縮を予防した。更に、生体内で Fisetin が血管平滑筋細胞に作用するには、血管の内膜を構成する血管内皮細胞層を透過する必要があるため透過性を確認したところ、Fisetin は全量の 85%以上が血管内皮細胞層を透過したことから、Fisetin による血管異常収縮予防は生体内でも実現可能と考えられた。そのため、Fisetin と SPC の分子間相互作用を表面プラズモン共鳴法にて解析したところ、相互作用が認められなかったことから、Fisetin は原因分子である SPC をブロックするのではなく血管平滑筋細胞膜に直接作用し異常収縮を予防していると考えられた。また、血管異常収縮のシグナル伝達や Fisetin による予防機序への関与が示唆された細胞膜上マイクロドメイン、特にカベオラや脂質ラフトの関連性についてウェスタンブロッティングやフローサイトメトリーにて検討した。

【結論】桑葉の摂取により体内代謝される Fisetin は、現実的な濃度で血管内皮層を透過して血管平滑筋細胞に直接作用し、血管異常収縮を予防することを明らかにした。更に、血管異常収縮のシグナル伝達や予防機序の足掛かりとなっている細胞膜上マイクロドメインについて詳細解析したところ関連性が認められた。

COI: No

演題番号: YIA-9

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

中島七海、鈴木良明、柴原映美菜、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

【背景】JP (ジャンクトフィリン) は、心筋や骨格筋などの横紋筋において細胞膜 (PM) と小胞体膜を物理的に架橋することで、膜間距離を約 15~20 nm に固定している 1 回膜貫通型のタンパク質である。JP2 は心筋細胞の興奮-収縮連関の必須因子として知られている。これに対して、我々は JP2 が血管平滑筋細胞 (VSMC) において、PM 上の大コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^{+} チャンネルとリアノジン受容体間の物理的・機能的共役を促進することで、血管張力を安定化させることを報告した。一方、増殖型 VSMC においては、Orai1 および STIM1 から構成される Ca^{2+} 遊離 Ca^{2+} 活性化 (CRAC) チャンネルを介したストア作動性 Ca^{2+} 流入 (SOCE) が細胞増殖や遊走に関与することが知られている。しかし、SOCE に対する JP2 の役割は不明である。

【目的】本研究では、VSMC の SOCE および増殖に対する JP2 の役割を明らかにすることを目的とした。

【方法および結果】ラット大動脈平滑筋由来細胞 (rASMCs) において、JP2 および Orai1、STIM1 の発現が認められた。増殖期にある rASMC と増殖を停止させた rASMC の間で JP2 発現を比較したところ、増殖期の rASMC で JP2 発現量は有意に増加していた。全反射蛍光 (TIRF) 顕微鏡による可視化解析の結果、PM 近傍における Orai1、STIM1、JP2 の共局在が検出され、JP2 を siRNA によりノックダウンしたところ、Orai1-STIM1 の共局在率および SOCE が有意に低下した。また、proximity ligation assay (PLA) の結果、JP2 と Orai1 が分子複合体を形成すること、それが JP2 のノックダウンにより有意に抑制されることも見出した。WST 法により rASMC の増殖を解析した結果、JP2 ノックダウンによって細胞増殖が抑制された。

【まとめ】本研究結果から、VSMC 増殖時に JP2 の発現が上昇し、CRAC チャンネルを介した SOCE が促進され、細胞増殖が亢進することが明らかになった。JP2 は血管の発達や恒常性維持、あるいは動脈硬化形成において重要な役割を担う可能性がある。

COI: No

演題番号: YIA-10

TRPM6/7 機能抑制マウスを用いた血管収縮機能の Mg^{2+} 制御機構の解析

田頭 秀章¹、喜多 知¹、沼田 朋大²、喜多 紗斗美^{1,3}、岩本 隆宏¹

1 福岡大学医学部薬理学

2 福岡大学医学部生理学

3 徳島文理大学薬学部薬理学

【目的】 Mg^{2+} は様々な生体機能（DNA/蛋白合成、生体エネルギー代謝、酵素活性など）の調節・維持に必須の 2 価カチオンである。細胞内 Mg^{2+} 濃度は多様な Mg^{2+} チャネル・輸送体により巧みに制御されており、 Mg^{2+} 制御異常や Mg^{2+} 代謝異常は様々な疾病に繋がると考えられている。実際に、低 Mg^{2+} 血症に陥ると、高血圧、心不全、不整脈などの循環器系疾患が誘発されることが報告されているが、心血管機能の Mg^{2+} 制御機構や Mg^{2+} 代謝異常の病態機序は未だ詳細が不明である。本研究では、 Mg^{2+} 透過性チャネル TRPM7 のポア領域の抑制変異体を用いて TRPM6/7 機能抑制（M6/7DN）マウスを作製し、血管収縮機能の Mg^{2+} 制御機構および Mg^{2+} 代謝異常の病態機序について検討した。

【方法・結果】 TRPM7 のポア領域の E1047A/E1052A 変異体を腎尿細管特異的および血管平滑筋特異的に遺伝子導入した M6/7DN マウスを作製した。哺乳動物細胞発現系を用いて、E1047A/E1052A 変異体遺伝子導入により、野生型 TRPM7 および TRPM6 の両電流が抑制されることを確認した。腎尿細管特異的 M6/7DN マウスでは尿中 Mg^{2+} 排泄量の増加および血中 Mg^{2+} 濃度の低下が認められたが、血管特異的 M6/7DN マウスではそれらの変化が認められなかった。一方、両マウスでは共通して、血圧の有意な低下がみられ、摘出大動脈標本におけるフェニレフリン誘発血管収縮反応の減弱が観察された。興味深いことに、両マウスに高 Mg 食を 4 週間摂取させると、これらの血圧および血管収縮反応の異常は正常化された。

【考察】 今回の結果から、腎尿細管および血管平滑筋に発現する TRPM6/7 は生理的に重要な Mg^{2+} 透過性チャネルであり、血管収縮機能や血圧調節の Mg^{2+} 制御機構に関わることが示唆された。

COI: No

一般演題 P-A~P-E

LPS 誘発敗血症モデルラットの胃大網動脈における内皮依存性過分極の変化

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救急期医療学

内皮依存性の血管弛緩には、内皮から放出される一酸化窒素(NO)および内皮上の 2 種類のカルシウム活性化カリウムチャネル (SK と IK) 開口により生じる過分極 (EDH) の伝播が関与する。これまで敗血症では、内皮型一酸化窒素合成酵素 (eNOS) による血管弛緩の経時的障害が報告されているが、EDH の変化についての知見は乏しい。そこで、LPS 投与により敗血症を起こしたラットにおける EDH の変化、さらに SK と IK の EDH への寄与について調べた。ラットの尾静脈から LPS を投与し、投与後 3 時間 (D0)、翌日 (D1)、3 日目 (D3) および 6 日目 (D6) に、右胃大網動脈を用いて実験を行なった。摘出血管標本を 37 度クレブス溶液で灌流し、ニフェジピン(0.1 μM)存在下にガラス微小電極による細胞内電気記録法を用いて動脈の膜電位を測定した。静止膜電位は約-53 mV で、LPS 誘発敗血症により変化しなかった。アセチルコリン(1 μM)で誘発される過分極の振幅は D3 でコントロールの 70%に減少し、D6 で 76%まで回復が見られた。また D3 においては、コントロールでは認めなかったニトロアルギン(10 μM)による ACh 誘発過分極反応の抑制が見られた。NO の関与を除外する目的で、以後の実験はニトロアルギニン存在下で行った。コントロールラットでの ACh 誘発性過分極は、SK 抑制剤のアパミンと IK 抑制剤の TRAM-34 それぞれで抑制される成分が 1 : 1 の比率で構成されていた。一方 D3 と D6 では TRAM-34 感受性の過分極成分はほとんど存在せず、アパミン単独投与により ACh 誘発性過分極反応が完全に消失した例も存在した。これらの結果から敗血症では障害後時間の経過に従って EDH が障害され、特に IK の成分が抑制されるが、SK の成分と NO 依存性メカニズムが代償的に増大している可能性が示唆された。

COI: No

Fyn KO マウスの脳底動脈と前腸間膜動脈のスフィンゴシルホスホリルコリンに対する反応性について

森田 知佳¹, 張 影¹, 岸 博子¹, 小林 誠²

1 山口大学大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座,

2 山口大学医学部 先進予防医学講座

しばしば致命的な脳梗塞や心筋梗塞を引き起こすクモ膜下出血後の脳血管攣縮や狭心症の本態は血管の異常収縮（血管攣縮）であり，その血管攣縮メカニズムにはカルシウム感受性の増強，つまりカルシウム非依存性の非生理的な収縮が関与している．我々はこれまでにスフィンゴシルホスホリルコリン（SPC）を催血管攣縮因子として同定し，SPC/Fyn/Rho-kinase 経路をカルシウム非依存性の血管異常収縮シグナル伝達経路として同定した．本経路について生体レベルで検討するには遺伝子改変マウスをもちいた実験が必須であるものの，マウスを用いた SPC 誘発収縮に関する報告は限られている．本研究では『Fyn KO マウスの血管は SPC に対する反応が，欠如あるいは減弱している』と仮説をたて，Fyn KO マウスの脳底動脈と前腸間膜動脈の SPC に対する血管反応性について検討した．一酸化窒素合成酵素阻害薬 L-NAME 存在下，高濃度 K⁺による脱分極刺激による収縮を収縮率 100%として等尺性収縮張力を測定した．野生型マウスの脳底動脈と前腸間膜動脈において，SPC は vehicle control と比較して有意に強く収縮を引き起こした．驚くべきことに，Fyn KO マウスの脳底動脈および前腸間膜動脈においても SPC は収縮を引き起こし，その程度は野生型マウスと比較し有意な差はなかった．SPC により誘発される血管の収縮，SPC/Rho-kinase 経路には Fyn 以外の他のシグナル伝達因子も介在している可能性がある．

COI: No

血管平滑筋異常収縮刺激時 Fyn の活性化による paxillin のチロシンリン酸化について

張 影¹、呂 博超²、森田 知佳¹、岸 博子¹、路 倩¹、李 楠¹、小林 誠²

1 山口大学 大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座

2 山口大学 医学部 先進予防医学講座

血管平滑筋の異常収縮はスフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) /Fyn チロシンキナーゼ /Rho キナーゼ (ROK) 経路によって引き起こされる。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 paxillin を同定した。更に、paxillin をノックダウンしたヒト冠状動脈平滑筋細胞および Cre-loxP システムを用いたタモキシフェン誘導性平滑筋特異的 paxillin ノックアウトマウスにおいて、SPC による血管平滑筋の異常収縮が著明に抑制された。しかし、異常収縮刺激時に活性化された Fyn により paxillin のチロシンがリン酸化されるかについては、不明だった。本研究では、異常収縮刺激時、Fyn の活性化による paxillin のチロシンリン酸化の変化を調べた。まず試験管の中で精製した Fyn と paxillin を反応させて、Fyn の活性化による paxillin のチロシンリン酸化部位を調べたところ、活性型 Fyn が paxillin の 31 番目と 181 番目のチロシンをリン酸化することが分かった。更にブタ冠状動脈の平滑筋層を単離して、SPC で刺激したところ、paxillin の 31 番目と 88 番目のチロシンのリン酸化が増えた。以上の結果より、paxillin の 31 番目のチロシンのリン酸化が SPC による血管平滑筋の異常収縮に関与している可能性が高い事が示唆された。

COI: No

ストレプトリジン O の血管収縮反応に及ぼす影響

関 美宙、向田 昌司、水野 理介、尾崎 博

岡山理科大学獣医学部獣医薬理学教室

【背景】ストレプトリジン O (SLO) は、ストレプトコッカス属由来の細菌毒素であり、溶連菌感染症などで血中濃度が上昇する。本研究室ではこれまでに、SLO 抗体価が自然発症高血圧ラット (SHR) の血中で上昇することを明らかとし、その原因は腸内に常在するストレプトコッカス属が産生する SLO の体内移行の可能性を考えている。しかしながら、血中で上昇した SLO の血管機能への影響は不明である。

【目的】本研究は、SLO の血管収縮反応に及ぼす影響とそのメカニズムの解明を目的とした。

【方法】ウィスターラットの大動脈に、SLO の短時間 (30 分) または器官培養法による長時間 (72 時間) 処置を施し、収縮アゴニストに対する血管反応性を測定した。

【結果】SLO (10 ng/ml) の短時間 (30 分) および長時間処置 (72 時間) は、高カリウムおよびセロトニンによる収縮反応に影響を及ぼさなかった (n=4-6)。SLO の短時間処置はノルアドレナリン (NA) による収縮反応に影響を及ぼさなかったが、長時間処置により NA による収縮反応が有意に抑制された (n=7, p<0.05)。SLO 長時間処置により、フェニレフリンによる収縮反応も有意に抑制された (n=5, p<0.05)。NO 合成酵素 (NOS) 阻害剤である L-NAME 存在下において、SLO 長時間処置によるフェニレフリン収縮抑制は解消された (n=4)。さらに、高血圧ラット SHR の大動脈において、フェニレフリンによる収縮反応の減弱が認められた (n=5, p<0.05)。

【結論】SLO 長時間処置は、NA およびフェニレフリンによる血管収縮反応を抑制することが明らかとなった。この SLO による血管収縮抑制作用には、 α_1 受容体を介した血管内皮の NOS の活性化が関与することが示唆される。高血圧病態で見られる SLO 長期曝露は、血圧制御の修飾因子として機能していることが推測された。

COI: No

演題番号:P-A5

血管平滑筋におけるカベオラを足場とした興奮-転写連関の役割の解明

鈴木良明、小澤拓海、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分野

【背景・目的】 Ca^{2+} は筋収縮やシナプス間情報伝達など非常に多様な生体応答に関与する。神経細胞では、電位依存性 Ca^{2+} チャネル (VDCC) を起点とした Ca^{2+} シグナルが、CaMK などの Ca^{2+} 依存性因子を経て核内に伝わり、遺伝子転写を引き起こす。この現象は興奮-転写連関 (E-T coupling) と呼ばれる。血管平滑筋細胞 (VSMC) でも E-T coupling が存在するが、その分子機構や意義は不明である。VSMC では、細胞膜上の窪み構造「カベオラ」の構成分子であるカベオリン (cav) 1 が VDCC とその下流分子を集積させて 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。本研究では、カベオラに構成される Ca^{2+} マイクロドメインが E-T coupling にも関わると仮定して、その分子機構と意義について解明することを目的とした。

【方法・結果】 マウス腸間膜動脈に対して持続的な脱分極刺激を加えると、VSMC の核内における転写因子 CREB のリン酸化と、ケモカインや接着分子など血管リモデリングに関わる遺伝子の誘導が検出された。一方、cav1-KO マウスの組織ではこれらの反応は見られなかった。各種阻害薬および siRNA によるノックダウン実験により、VDCC-CaMKK2-CaMK1a 経路が重要であることが明らかになった。蛍光イメージングの結果、これらの分子のカベオラ内への局在化が CREB のリン酸化に必要であることが判明した。マウス腸間膜動脈に *in vivo* で圧負荷を加えたところ、マクロファージの遊走と血管壁の肥厚が検出されたが、cav1-KO マウスではこの変化は見られなかった。

【考察】 カベオラを足場とした E-T coupling は、力学的負荷による持続的な脱分極刺激を、血管リモデリングに関連する遺伝子群の誘導へ変換すると考えられる。

COI: No

ミオシン ATPase 活性促進剤 EMD57033 がモルモット頸動脈平滑筋弛緩過程に及ぼす影響

檜木康之、渡辺賢

東京都立大学 人間健康科学研究科

【背景と目的】ミオシン ATPase 活性促進剤 EMD57033 は心筋においてミオシン ATPase 活性を促進し、収縮を促進する。しかし、平滑筋収縮・弛緩過程における効果はまだ明らかになっていない。そこで、モルモット頸動脈スキンド平滑筋標本の弛緩過程における EMD57033 の効果について検討し、平滑筋弛緩過程におけるミオシン ATPase 活性促進の効果を検討した。

【方法】モルモット頸動脈平滑筋を 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を作製した。30°Cの条件で標本を 10 μ M Ca イオンにより活性化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 15 分間弛緩をさせた。また、弛緩開始時に 3 μ M、10 μ M、30 μ M、100 μ M の EMD57033 を、コントロール群には DMSO を投与し、弛緩時の張力を比較した。そして、弛緩結果を回帰式を用いて分析し、EMD57033 の作用機序を検討した。なお、本研究は東京都立大学研究倫理委員会の承認を受けて行った。

【結果と考察】30 μ M、100 μ M の EMD57033 はコントロール群と比較してモルモット頸動脈スキンド平滑筋の弛緩を抑制した。この結果から、頸動脈平滑筋の弛緩過程にはミオシン ATPase 活性が関与していることが示唆された。また、現在までの結果から回帰式を用いて弛緩過程を解析したところ、30 μ M、100 μ M の EMD57033 はクロスブリッジ解離後のミオシンがアクチンと再結合する割合やその結合の解離時定数が大きくなる傾向を示した。この結果から、EMD57033 は頸動脈平滑筋弛緩過程において、クロスブリッジ解離後のミオシン再結合促進とその解離抑制に働く可能性がある。

COI: No

ヌクレオシド三リン酸の核酸塩基がスキンド平滑筋弛緩に与える影響

渡辺 賢、大塚 早智子

東京都立大学人間健康科学研究科生理学研究室

緒言：アデニン以外の核酸塩基を持つヌクレオシド三リン酸群 (NTPs) は、ミオシン ATPase の基質にはなるが、タンパク質リン酸化・脱リン酸化反応の基質とならない。その性質を利用して、スキンド平滑筋研究においてはミオシン軽鎖リン酸化が収縮に必須か否かを検討する目的で、ATP (アデノシン三リン酸) を CTP (シチジン三リン酸)、UTP (ウリジン三リン酸)、ITP (イノシン三リン酸) に置換した収縮実験が行われてきた。一方、スキンド平滑筋弛緩過程に対する NTPs の効果はいまだ不明である。そこで、細胞膜を破壊したスキンド盲腸紐の Ca^{2+} 活性化収縮後の弛緩過程に NTPs の核酸塩基の違いがどのように影響を与えるか検討を行った。

方法：200 μM β -エスシン及び 10 μM Ca ionophore A23187 により細胞膜及び筋小胞体を破壊したモルモット盲腸紐を用いた。10 μM Ca^{2+} 活性化最大収縮張力到達後の Ca^{2+} 除去による弛緩経過の張力変化を、ATP をほかの NTP に置換した弛緩液を用いて比較検討した。又、弛緩経過を Mihashi ら(2020)のモデルにより回帰した。

結果及び考察:ATP 以外の NTP はスキンド盲腸紐の弛緩を抑制する傾向にあり、特 ITP では有意な抑制、および速いクロスブリッジ解離後のゆっくりとした (ラッチ様) ミオシン・アクチン結合の確率 A の増加がみとめられた。ミオシン II 阻害薬 blebbistatin は UTP のみならず CTP, ITP による弛緩の抑制と確率 A の有意な増加をもたらした。以上の結果は異なる NTPs の異なる核酸塩基は、ミオシン頭部の ATP 結合後のミオシン構造変化過程・ミオシン ATPase 活性を変調することで、スキンド盲腸紐弛緩過程に影響することが示唆された。

COI: No

血管平滑筋異常収縮のシグナル伝達におけるカルパインの役割の解明

岸 博子¹、路 倩¹、森田 知佳¹、張 影¹、呂 博超²、李 楠¹、小林 誠²

1 山口大学 大学院医学系研究科 分子細胞生理学講座

2 山口大学医学部 先進予防医学講座

血管平滑筋異常収縮は細胞内カルシウムイオン濃度の上昇を伴わない Ca^{2+} 非依存性の収縮であり、生体において血管攣縮を引き起こすと考えられている。これまでに我々は血管平滑筋異常収縮の新規シグナル伝達経路として、スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC)/Fyn チロシンキナーゼ (Fyn)/Rho キナーゼ (ROK)経路を同定した。更に、ヒト血管平滑筋細胞およびブタ冠状動脈平滑筋組織において、SPC による異常収縮刺激時に蛋白質分解酵素であるカルパインが活性化され、中間径フィラメントのビメンチンを限定分解する事を見出した。また、ブタ冠状動脈平滑筋において、カルパイン阻害薬 PD150606 は SPC による異常収縮を抑制する一方で、高カリウム脱分極による Ca^{2+} 依存性収縮は抑制しなかった。そこで今回は、血管平滑筋異常収縮のシグナル伝達を担う SPC/Fyn/ROK 経路に対するカルパイン阻害薬 PD150606 の影響を検討した。ブタ冠状動脈平滑筋組織を種々の濃度の PD150606 で前処理した後、SPC で刺激し、ROK の活性化とミオシン軽鎖(MLC)のリン酸化を、抗 myosin phosphatase targeting subunit 1 リン酸化抗体と抗 MLC リン酸化抗体を用いたウエスタンブロット解析によってそれぞれ検討した。その結果、PD150606 は ROK の活性化および MLC のリン酸化を抑制し、血管平滑筋異常収縮のシグナル伝達を担う SPC/Fyn/ROK 経路におけるカルパインの関与が示唆された。

COI: No

雌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、中森裕之、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】女性に多く発症する骨粗鬆症におけ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示唆される。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における性差は未だ明らかではない。

【方法】雌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 150-250 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、交感神経遮断薬グアニチジン（10 μ M）により消失するものと残収縮を認めるものが、約 1:2 の比率で認められた。非交感神経性の残収縮は、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 トランスポーター阻害薬であるフルオキセチン（1 μ M）により消失した。一方、フルオキセチン単独の先行投与により残存した収縮は、フェントラミン、グアニチジンのみならずケタンセリンでも抑制された。免疫組織化学染色により、交感神経マーカーである tyrosin hydroxylase 陽性交感神経線維、5-HT 陽性神経線維が栄養動脈に沿って確認された。外因性 5-HT 投与により交感神経への 5-HT 取込みが観察され、この現象はカテコラミントランスポーター阻害薬であるデジプラミン(100nM)によって阻害された。

【考察】雌モルモット脛骨栄養動脈の神経性収縮は、交感神経および 5-HT 作動性血管収縮神経によって調節されていることが示された。5-HT がいずれの神経においても伝達物質として機能しうることから、5-HT による血管収縮制御が雌における骨代謝に重要な役割を果たしていることが示唆された。

COI: No

Specific inhibitory effects of compound T, upon pre- or post-treated, on the sphingosylphosphorylcholine (SPC)-induced Ca²⁺-sensitization of vascular smooth muscle contraction through suppressing the Fyn/Rho-kinase signaling pathway, without affecting Ca²⁺-dependent contraction

Nan Li¹, Ying Zhang¹, Hiroko Kishi¹, Tomoka Morita¹, Bochao Lyu^{1,2}, Sei Kobayashi^{1,2}

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

2) *Department of Advanced Preventive Medicine, Yamaguchi University, Medical school*

Sphingosylphosphorylcholine (SPC) generated by N-deacylation of sphingomyelin, one of the most abundant lipids in cell membrane, is a serum phospholipid mediator having several bioactivities. We previously discovered that the SPC/Fyn/Rho-kinase (ROK) pathway mediates the Ca²⁺-independent abnormal vascular contraction leading to vasospasm, a major cause of sudden death. Lately, we have been trying to find and develop natural edible compounds which can inhibit and prevent the SPC-induced abnormal vascular smooth muscle contractions, and finally found that compound T, a natural molecule from citrus plants, inhibits the SPC-induced abnormal contractions of porcine coronary arteries. However, the underlying molecular mechanism(s) has not been clarified yet. In addition, it has been unknown whether the pre-treated compound T still has the inhibitory ability. The aims of this study are to clarify these questions. In vascular smooth muscle tissues of porcine coronary arteries, compound T showed remarkable inhibitory effects on the SPC-induced contractions with little or no inhibitory effects on the normal Ca²⁺-dependent contractions, whether it was pre- or post-treated. In cultured vascular smooth muscle cells, the pre-treatment of compound T abolished the SPC-induced cell contractions. While our previous study indicates that the SPC-induced contractions of vascular smooth muscle are mediated by the sequential activation of Fyn and ROK, the immunocytochemical analysis demonstrated that the SPC-induced contractions were associated with the translocation of these enzymes from the cytoplasm to the cell membrane, which are supposed to be essential for the activation of these enzymes. Compound T inhibited markedly the activation and translocation of Fyn and ROK, resulting in the reduction of phosphorylation of myosin light chain. Taken together, these findings indicate that compound T, upon pre- or post-treated, inhibits the SPC-induced coronary arterial contraction through suppressing the Fyn/ROK signaling pathway, thereby suggesting that compound T would be a potential candidate for the treatment and/or prevention of cardiovascular vasospasm.

COI: No

アコチアミドは食道胃接合部通過障害でみとめる胸のつかえ症状を改善する

伊原栄吉^{1,2}、和田将史²、水流大堯²、畑佳孝²、牟田和正²、白暁鵬²、田中義将²、小川佳宏²

1 九州大学大学院医学研究院消化器代謝学

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】近年、高解像度食道内圧検査の開発と共に食道運動異常症の世界的な診断基準が定められ、食道アカラシアの類縁疾患として食道胃接合部通過障害 (EGJOO) という疾患が確立した。EGJOO は食塊の食道通過に必須である下部食道括約筋 (LES) 弛緩反応が障害され、食道アカラシア類似症状を有する。我々は、EGJOO が LES accommodation 障害を特徴とする疾患であること、機能的ディスペプシアの治療薬であるアコチアミドが EGJOO に有効であることを報告した。しかしながら、EGJOO に診断に有用な症状や疾患評価を可能とする問診票は存在しないことから、一般臨床において EGJOO は頻繁に胃食道逆流症などと誤診されてしまい適切な診断と治療が行われていないことが問題である。本研究の目的は、疾患の拾い上げに注目すべき EGJOO に特徴的な症状を明らかにすることである。

【方法】2014年10月から2020年3月まで当院でアコチアミド治療を行った25例のEGJOO患者の中で食道運動機能が正常化した13例を対象とした。既存の問診票として12項目の質問表からなるFスケールを用いた。

【結果】13名の内訳は、男性5名、女性8名であった。年齢の中央値は、64.0(55.5-75.5)歳であった。高解像度食道内圧検査のパラメーター(治療前 vs. 治療後)は、integrated relaxation pressure (18.4, 16.8-20.3 vs. 12.8, 8.2-13.3 mmHg)、basal LES pressure (41.0, 31.3-49.6 vs. 26.9, 21.7-37.0 mmHg)、LES accommodation index (33.7, 28.4-40.3 vs. 21.6, 17.3-32.6 mmHg)は有意に低下し、食道運動は内圧所見上、正常化した。一方、Fスケールは総スコアで16.3±1.3から11.9±2.1まで低下する傾向を認めた。各項目では、「Q5:食べたあと気持ちが悪くなることがありますか?」が0.90±0.28から0.18±0.12に、「Q9:ものを飲み込むと、つかえることがありますか?」が2.0±0.37から0.82±0.33に有意に低下した。他の項目に関しては治療前後で有意な差は認めなかった。治療前のスコアはQ9の方が高値であることから、胸のつかえ症状がEGJOOに特徴的な症状と考えられた。

【結論】アコチアミドは食道胃接合部通過障害でみとめる胸のつかえ症状を改善する。胸のつかえ症状はEGJOOに特徴的な症状である。今後は胸のつかえ症状に焦点をあてた問診表の開発が期待される。

「COI:寄附講座所属(小野薬品工業株式会社、ミヤリサン製薬株式会社、株式会社三和化学研究所、株式会社大塚製薬工場、富士フイルムメディカル株式会社、テルモ株式会社、株式会社ファンケル、株式会社大賀薬局、アボットジャパン合同会社)」

食道アカラシア患者に対する 3D-high resolution manometry を用いた LES 圧方向性の検討

川見 典之、星川 吉正、門馬 絵里、星野 慎太郎、田邊 智英、肥田 舞、竹之内 菜菜、花田 優理子、後藤 修、貝瀬 満、岩切 勝彦

日本医科大学消化器内科学

【目的】LES 弛緩不全を特徴とする食道アカラシアにおいて、LES 圧の高圧部位の不均一性が考えられている。近年同一面に 8 方向の圧センサーを有し、圧方向性の評価が可能な 3D-high resolution manometry(3D-HRM)が開発されており、食道アカラシアの病態や治療を考える上で有用な可能性がある。本研究の目的は、治療前の食道アカラシア患者における LES 圧の高圧部位の方向性を評価することである。

【方法】対象は治療前の食道アカラシア患者 19 例(男性 9 例、年齢 59 ± 3.8 歳)。シカゴ分類 type I、II、III がそれぞれ 6 例、12 例、1 例であり、Basal LES 圧は 24.6mmHg(17.2-29.7)(median [interquartile range])、IRP 値は 21.7mmHg(15.4-25.0)であった。LES 部位の圧方向性の評価が可能な 3D-HRM の ManoScan(Medtronic 社製)を用いて評価した。LES 方向性の決定は、深吸気時に最も高圧な方向を胃大彎側とし(Mittal RK et al. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2017;313:G212-G219)、LES 静止圧測定中の呼気終末における LES 圧の方向性を評価した。

【成績】呼気終末の LES 圧の高圧部位は 19 例全例大彎側が中心であったが、5 例は後壁寄り、5 例は前壁寄りに高圧部位が存在した。また最も低圧な部位は 19 例中 12 例は小弯から後壁側、4 例は小弯から前壁側、2 例は後壁側、1 例は前壁側であった。

【結論】食道アカラシア患者において LES 圧の高圧部位は大彎側が中心であるが前壁寄り、後壁寄りに軽度ばらつきがみられた。食道アカラシア患者に対して 3D-HRM を用いた LES 圧方向性の評価は有用な可能性がある。

COI: No

全身性強皮症患者の食道クリアランス機能評価におけるおにぎり食道造影検査の有用性の検討

水流大堯 和田将史 池田浩子 畑佳孝 田中義将 荻野治栄 伊原栄吉
九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学

【背景】全身性強皮症(SSc)では、下部食道括約筋圧(BLESP)の低下による胃食道逆流イベントの増加に加え、食道体部蠕動の障害による食道クリアランス機能の低下により、PPI 抵抗性胃食道逆流症(GERD)を認める症例が多く存在する。食道クリアランス機能は GERD 重症度を規定する因子であるが、高解像度食道内圧検査(HRM)を用いても無蠕動に近い SSc 患者では評価は困難である。そこで、食道クリアランス機能の評価において、我々が考案した Obstruction level (OL0:おにぎりは正常に通過、OL1:空嚥下で通過、OL2:バリウム負荷で通過、OL3:おにぎりが通過せず、OL4:バリウムが通過せず)を用いたおにぎり食道造影検査法の有用性を検討した。

【方法】(1) 2014 年 1 月から 2021 年 1 月まで、当院にておにぎり食道造影検査を施行した SSc 患者 16 例(年齢中央値 51.5 歳、男女比:2/14)を対象とし、OL と HRM 診断及び各パラメーター値(BLESP、DCI、IRP)との関連性を検討した。(2)16 例のうち、ボノプラザン 20mg を内服下に食道内 pH/インピーダンス検査(MII-pH)を施行した 8 名において、各パラメーター(下部食道酸暴露時間、総逆流回数、酸逆流回数、mean acid clearance time、胃内 pH>4.0 holding time)と OL との関連性を検討した。

【結果】おにぎり食道造影検査結果は、OL0(n=0)、OL1(n=2)、OL2(n=8)、OL3(n=2)及び OL4(n=4)であった。HRM 診断は normal(n=1)、IEM(n=2)、EGJOO(n=2)、achalasia type I (n=1)、absent contractility(AC)(n=10)であり、各パラメーター値(中央値、範囲)として、BLESP、DCI 及び IRP はそれぞれ 21(13.5-25.6) mmHg、0(0-156.8)mmHg-cm-s 及び 8.6(5.3-12.7)mmHg であった。OL1-2(low OL 群)の 10 例のうち OL2 の 4 例が AC であったが、OL3-4(high OL 群)の 6 例すべてが AC であった。この 2 群の AC を比較すると、BLESP 値は high OL 群で有意に低値であった。(2) 8 例は low OL 群 4 例、high OL 群 4 例に分類された。総逆流回数:19(10.5-40.8)回、酸逆流回数:4(1-7.5)回、mean acid clearance time:131(47.3-238.3)sec 及び胃内 pH>4.0 holding time:79.3(70.2-90.2)%であった。下部食道酸曝露異常(pH<4.0,4.0%以上)は high OL 群でのみ認められ(3/4,75%)、mean acid clearance time は high OL 群で有意に延長していた。

【結語】おにぎり食道造影検査法は SSc で認める PPI 抵抗性 GERD の重症度評価に有用である。High OL 群ではボノプラザン 20mg/日の投与が必須である。

演題番号:P-C4

プロスタノイド及びプロスタノイド誘導体によるモルモット胃底平滑筋の収縮反応に対する n-3 系多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の抑制効果

徐可悦、清水美幸、村井千佳、藤澤美樹、欧光瀚、吉岡健人、小原圭将、田中芳夫
東邦大学薬学部薬理学教室

当教室では、n-3 PUFA であるドコサヘキサエン酸 (DHA)、エイコサペンタエン酸 (EPA) がプロスタグランジン (PG) $F_{2\alpha}$ 及び U46619 (TP 受容体刺激薬) による血管平滑筋の収縮反応を強力に抑制することを明らかにし、その作用に TP 受容体に対する拮抗作用が関与する可能性を見出した。本研究では、この効果がプロスタノイドによる胃運動促進効果に対しても発揮される可能性を明らかにするために、モルモット胃底平滑筋のプロスタノイド類による収縮反応に対する DHA、EPA の効果を検討した。DHA、EPA (3×10^{-5} M) は、検討したすべてのプロスタノイド (PGA_2 、 PGD_2 、 PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ 、 PGI_2) 及び U46619 による収縮反応を有意に抑制した。収縮性のプロスタノイド受容体の mRNA 発現量は、 $TP = EP_3 \gg FP$ 、 EP_1 の順に多かった。 PGA_2 、 PGD_2 、 PGI_2 、U46619 による収縮反応は SQ 29,548 (TP 受容体拮抗薬) により 25-75%抑制された。SQ 29,548 存在下での PGA_2 、 PGE_2 、 PGI_2 による収縮反応は L-798,106 (EP_3 受容体拮抗薬) により 40-75%抑制された。また、 PGA_2 、 PGD_2 、 PGE_2 、 $PGF_{2\alpha}$ 、 PGI_2 、U46619 による収縮反応は verapamil (電位依存性 Ca^{2+} チャンネル (VDCC) 拮抗薬) により 50-80%抑制され、DHA、EPA も 80 mM KCl による収縮反応を有意に抑制した。以上の結果から、DHA、EPA がプロスタノイド類による胃底平滑筋の収縮反応に対しても有意な抑制効果を示すことが明らかとなった。また、TP 受容体に加えて、 EP_3 受容体と TP/ EP_3 受容体によって活性化される VDCC も DHA、EPA の直接の標的となる可能性が示唆された。

COI: No

モルモット盲腸紐における純水による張力反応

石田行知¹、渡辺賢¹、中原直哉²、竹森重²

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医学部分子生理学講座

骨格筋では水の収縮反応が報告されている (Herman, 1879; 名取, 1951)。モルモット盲腸紐において外液を純水に置換すると張力の増加が観察された。この純水による張力発生がイオン強度の低下によるものかを検討した。【方法】モルモットから盲腸紐縦走筋標本を作製し、張力反応を測定した (約 35°C)。高濃度 K (40 mM) 栄養液および Ca 除去栄養液中における張力反応をそれぞれ 100 および 0% レベルとした。【結果】盲腸紐を純水に曝すと、張力が発生し、暴露後 5 分以内に一定の張力レベルに到達し、さらに新しい純水に暴露すると張力レベルは上昇し、その後少なくとも 30 分間張力は維持された。このような純水による張力反応は 16 例中 14 例で観察された。純水による張力発生は 9 例で高濃度 K による最大張力の約 25% であり、5 例で 100% であった。この張力の持続相でイオン化合物 (1 価陽イオン: Li-lactate, NaCl, KCl, or NH₄-sulfamate (AS); 2 価陽イオン: MgCl₂, CaCl₂, CuSO₄, or CdSO₄) を投与すると、張力は減少した。Sucrose (100~300 mM) の存在は発生張力レベルに影響しなかった。1 価陽イオンは濃度依存的 (0.3~100 mM) にかつ階段状に張力を抑制した (ID₅₀: 3~5 mM)。2 価陽イオン 0.1 mM の存在下で張力は漸次減少し、30 分後には 20% 以下になった。張力減少速度は 2 価陽イオン濃度に依存した。純水の張力発生と 1 価陽イオンの抑制は AS を除いて可逆的であった。AS および 2 価陽イオン処置の後、純水による張力発生は抑制された。【考察】1 価と 2 価陽イオンの抑制効果が異なることなどから、単純にイオン強度が低下したことによって張力反応が引き起こされたとは考えにくい。盲腸紐の純水による張力反応が筋タンパク質の相互作用によるものかは不明である。

COI: No

グリコーゲンはスキンド盲腸収縮の Ca イオン感受性を増強する

小口晴美、渡辺 賢、石田行知

東京都立大学人間健康科学研究科生理学研究室

緒言：平滑筋細胞は骨格筋同様グリコーゲンを貯蔵することが知られている。すでに生筋標本を用いた研究により、代謝阻害が平滑筋細胞内グリコーゲン含有量及び平滑筋収縮特性に与える影響について検討が行われてきているが、グリコーゲンがミオシン軽鎖リン酸化・脱リン酸化や、その下流のミオシン・アクチン相互作用に対する影響についての詳細は不明である。

そこで本研究では、細胞膜を破壊したスキンド盲腸収縮の Ca イオン活性化収縮張力に対するグリコーゲンの影響を検討し、いわゆる「収縮タンパク質系」機能に対するグリコーゲンの影響を検討した。

方法：200 μ M β -エスシン (Sigma) 及び 10 μ M Ca ionophore A23187 (Sigma) により細胞膜及び筋小胞体を破壊したモルモット盲腸収縮(長さ 2-3 mm, 幅 0.15-0.25mm)を標本として用いた。1 μ M カルモデュリン(牛脳由来, 富士フィルム和光純薬) 及び 1~10 μ M Ca イオン投与により発生する Ca イオン活性化収縮を 0.1-10 % (weight/volume)のグリコーゲン(牛肝臓由来, ナカライテスク)添加時と非添加時で測定し、その活性化収縮張力を比較検討した。

結果および考察：0.1-10% のグリコーゲンは β エスシンスキンド平滑筋 Ca イオン活性化収縮張力を顕著に増強した。特に低 Ca イオン濃度環境下でグリコーゲンの活性化収縮張力増強効果は顕著であった。

以上の結果からグリコーゲンは盲腸収縮平滑筋の収縮系 Ca イオン感受性増加によりミオシン・アクチン相互作用を増強することが示唆される。

COI: No

DSS 大腸炎症ラットにおける腸管収縮能に対する魚油の影響

野部裕美

文京学院大学 保健医療技術学部

(目的) ストレスや食生活の乱れなどを原因とする腹痛や下痢などの症状は、平滑筋機能が正常に働かないことに起因し、日常生活における QOL の低下が引き起こされる。食物嗜好の欧米化や免疫力の低下により、クローン病や潰瘍性大腸炎などの慢性炎症性大腸疾患を引き起こす患者数が増加してきている。炎症性腸疾患の原因は未だ不明であり、治療法においても、対症療法に限られている。本研究では炎症性腸疾患に着目し、デキストラン硫酸ナトリウム (DDS) 誘導性腸炎モデルラットを用いて、原因の解明の一端となる機能調節機構について研究をおこなった。炎症時の大腸における部位ごとの組織学的観察と大腸収縮能について検討をおこなった。(方法) 腸管の炎症誘発剤として、デキストラン硫酸ナトリウム (DDS : 5% w/v) を用いて飲水投与により、クローン病の実験的モデル動物 (ラット) を作製した。大腸炎症時の炎症度については、組織状態をスコア化して検討した。DDS による炎症時に、副交感神経系の薬物 (カルバコール : 0.1~30 μ M) の作用とその受容体との関係についてマグヌス装置を用いて機能解析を行った。また、炎症の予防改善効果について、n-3 系多価不飽和脂肪酸の影響を検討した。(結果・考察) 組織学的検討により、DDS 投与 7 日後、ラット大腸の近位部・中位部・遠位部組織を観察した。その結果、近位部における大腸炎が他の部位と比較して炎症の影響を強く受けていた。機能解析では、近位部の大腸にカルバコール刺激をおこなうと発生張力に有意な差はみられなかったが、多価不飽和脂肪酸投与群のラットにおいて、収縮力の増加が認められた。炎症予防効果は、組織学的には短期間では認められなかったが、機能においては収縮能を増加させる傾向はあったが、炎症にはあまり影響を及ぼさないことが示唆された。

COI: No

炎症性大腸腫瘍モデルマウスにおける腸内細菌叢の多様性に対するラクツロースの改善効果

倉原琳¹、趙飛燕²、平石敬三¹、李小東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

[背景と目的]

炎症性腸疾患は、難病指定され、遺伝や免疫的因子の他に食事・腸内細菌などの多因子が発症や増悪に関与し、高い発癌リスクを伴う。ラクツロースは非消化性のガラクトース-フルクトース二糖類であり、臨床では慢性便秘や肝性脳症などの治療に用いられ、腸炎や炎症性発癌への治療効果が動物実験で報告されている。本研究は、炎症性大腸腫瘍モデルマウスを用いて、ラクツロースによる炎症及び炎症性腫瘍形成抑制作用と腸内細菌叢の多様性の関連を明らかにする。

[方法]

8週齢の雌のC57BL/6NCrSlcマウスに12 mg/kg BW アゾキシメタン (AOM) を腹腔内投与後、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 処理を3セット (1セット当たり2% DSS 飲水7日間+通常飲水7日) 行い、炎症性大腸腫瘍モデル (AOM/DSS モデル) を作製した。DSS 処理終了後に2% ラクツロース含有固形飼料を14週間与え、各群でAOM投与前・DSS投与後・ラクツロース投与後に採取した糞便のメタゲノム解析を行い、組織病理学解析及び炎症関連分子の発現評価を行った。

[結果]

AOM/DSS モデルでは、正常群と比較して炎症に伴う線維化および結腸直腸腫瘍形成が顕著に増加し、非腫瘍部位のTNF- α 、IL-6、およびTGF- β 1のmRNA発現が上昇した。ラクツロース投与はこれら炎症・腫瘍形成の進行を有意に改善した。AOM/DSS モデルでは正常群と比較して腸内細菌叢の多様性が低下した。ラクツロース投与により多様性が改善され、特に*Bacteroides*、*Bacteroides caecimuris*、*Lactobacillus*、*Lactobacillus intestinalis*、*Lactobacillus murinus*の発現が上昇した。腸内細菌叢の機能を解析した結果、ラクツロース投与により starch degradation III 代謝経路が顕著に亢進し、L-methionine biosynthesis III 及び super pathway of L-threonine biosynthesis などのアミノ酸代謝系が減弱することが観察された。

[考察]

本研究は、ラクツロースによる炎症性大腸腫瘍形成の抑制が腸内細菌叢の多様性の改善と相関することを明らかにした。病態改善に腸内細菌叢の多様性の回復が関与する可能性がある。

演題番号:P-D5

繊維欠乏性便秘に対する潤腸湯の作用と腸内細菌の関与

原田 由美¹, 大城 太郎², 久保田 訓世¹, 貞富 大地¹, 西山 光恵², 藤塚 直樹¹

1 株式会社ツムラ ツムラ漢方研究所

2 株式会社ツムラ ツムラ先端技術研究所

【背景および目的】

慢性便秘の改善に食物繊維の摂取は有益であると考えられており、腸内細菌との関連が示唆されている。本研究は、ラットを用いて、飼料中の食物繊維含有量と排便能および腸内細菌叢変化との関係を明らかにし、繊維欠乏性便秘に対する潤腸湯の作用について検討した。

【方法】

5週齢のSD系雄性ラットにAIN-93Gをベースとした標準食（5%繊維；ND群）、無繊維食（繊維なし；FFD群）、または高繊維食（15%繊維；HFD群）を3週間与えた。別試験で、FFDまたはHFDを2週間給餌した後、NDに変えて更に1週間給餌した。糞便個数・重量ならびに排便直後糞の水分量とサイズを用いて排便能を評価し、腸内細菌叢の変化を解析した。潤腸湯の作用は、FFD給餌開始2週間後より7日間反復経口投与し検討した。

【結果】

糞便数、重量、水分量、サイズは、繊維含有率に依存して増加した。腸内細菌叢の主座標分析の結果、3群間で異なるクラスターを形成した。FFD群では、HFD群に比べ*Ruminococcus*属が増加するなど、繊維量に応じて菌叢が変化した。また、繊維含有率をFFDまたはHFDからNDに変更した結果、糞便性状はND群と同様になり、*Ruminococcus*属の存在量にも有意な群間差は認められなかった。FFD給餌により低下した排便能は、潤腸湯投与により、糞便湿重量（2.0倍）、乾燥重量（1.8倍）、水分量（1.6倍）、長径（1.5倍）となり、蒸留水投与群に比較し増加した。腸内細菌においては、*Bacteroidetes*門の存在量が低下し、*Firmicutes/Bacteroidetes*比が増加していた。

【結論】

食物繊維の欠乏は腸内細菌叢を変化させ、排便能に関連していることが明らかとなった。潤腸湯は、便の膨潤化により無繊維食給餌ラットの便秘を改善し、その作用は腸内細菌叢の変化と関連している可能性が示唆された。

「COI: 著者らは株式会社ツムラの社員である」

小腸腸間膜 LYVE-1+マクロファージの損傷時応答

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

消化管の外来性神経侵入の場である腸間膜に存在するマクロファージの形態学的特徴、および損傷時におけるそれらの応答について、マウス小腸を用いて解析を行った。2層の中皮細胞の狭いスペースに挟まれた結合組織層に、典型的なマクロファージのマーカーであるCD206+の多極性の細胞が広く存在しており、それらはさらにLYVE-1+であることを示してきた。腸間膜への穿孔（0.1 mmタングステン針による微小孔）という物理的損傷に応答し、CD206+の発現は残存する一方で、LYVE-1の発現が穿孔周囲の細胞から消失するが、さらに、同様に腸間膜全体に分布するPDGFR α +の多極性の線維芽細胞が穿孔周辺から消失した。さらにそれらの応答は、空間的にも時間的にも並行して観察されることがわかった。また、損傷によりLYVE-1が一旦消失後に再発現する現象は、既に存在するマクロファージに時差的に発現するものであることが示唆された。LYVE-1は、通常はリンパ管のマーカーとして使用されることが多いヒアルロン酸受容体であり、マクロファージでの発現は他にも結合組織が豊富な硬膜などの膜構造内や、乳腺、動脈の平滑筋細胞周囲などの結合組織内に存在するマクロファージなどで報告される比較的珍しいサブタイプである。本研究との線維芽細胞とのインタラクションとの関連から、腸間膜における損傷時のマクロファージの応答は、周囲のマトリックス構造の修復からの回復に重要であることが考えられた。

COI: No

結腸カハール介在細胞 ICC-SM は 1 型コレシストキニン受容体 CCK 1 R を発現する

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

消化管筋層にはカハール介在細胞 ICC が分布し、ペースメーカー機能や神経筋伝達などに関与している。カハール介在細胞は消化管の部位や筋層内の位置により多様な形態と分子発現を示す。1型コレシストキニン受容体 (CCK1R、CCKAR) は消化管において胃粘膜、胃十二指腸筋層間神経細胞に加え十二指腸起始部 ICC に発現することが知られている。

今回私たちはマウス消化管筋層全体を観察し、結腸において ICC サブタイプに特異的に CCK1R が発現することを見いだした。C57BL/6 マウス結腸をザンボニ固定した凍結切片および伸展標本において抗 CCK1R 抗体 (Frontier Inst. CCKAR-Rb-Af260) を用いて蛍光抗体染色を行った。対照標本として胃十二指腸を観察したところ、過去の報告と同様な CCK1R 陽性像を得た。結腸においては輪走筋最内層 (粘膜下層との境界部) にほぼ 1 層の CCK1R 陽性細胞を認めた。c-Kit 抗体との 2 重染色により ICC-SM であり、PDGF 受容体 α 陽性の線維芽細胞とは異なった。ICC-SM に発現する LRIG1 (Leucine Rich Repeats And Immunoglobulin Like Domains 1) も CCK1R 陽性細胞に観察された。CCK1R 陽性細胞は筋層と粘膜下層の境界部に位置してネットワークを形成し、神経線維が近傍に見られると言った ICC-SM の特徴を示した。盲腸筋層の最内層には c-Kit/LRIG1 陽性細胞が分布するが、CCK1R については陰性であった。

ICC-SM は結腸においてペースメーカー機能を持つことから、コレシストキニンが結腸運動に ICC-SM を介して働くことが考えられた。

COI: No

ブタ下部尿路粘膜における NO 作動性神経の分布

三井烈、近田陽太、新井慶二、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】齧歯類の膀胱粘膜血管では、NO 神経が分布し血管拡張作用を有する。またブタ膀胱粘膜筋板は、内因性 NO により弛緩することから NO 作動性神経の投射が示唆されている。本研究では、ブタ下部尿路粘膜における細動脈・細静脈および平滑筋成分への NO 神経の投射についてその形態と機能を検討した。【方法】ブタ膀胱・尿道の粘膜固有層標本を用いて、神経性 NO 合成酵素 (nNOS) 抗体により NO 神経を描出し、交感神経および感覚神経の分布と比較した。血管径計測ビデオシステムを用いて NOS 阻害薬および PDE5 抑制剤 (下部尿路障害治療薬) の効果を検討した。また Ca^{2+} イメージング法により尿道粘膜平滑筋の性質を検討した。【結果】ブタ膀胱粘膜において軸索膨大部をもつ NO 神経線維は、細動脈・細静脈および粘膜筋板へ投射していた。Tyrosin hydroxylase 陽性の交感神経や CGRP 陽性の知覚神経は、NO 神経と近接並走して血管へ投射していたが、粘膜筋板へは投射していなかった。ブタ尿道および膀胱三角部の粘膜においても、NO 神経は細動脈・細静脈へ投射していたが、粘膜に散在する平滑筋へは投射していなかった。膀胱・尿道の細動脈では、経壁神経刺激により交感神経性収縮を生じ、NOS 阻害薬 L-ニトロアルギニンにより増強、PDE5 抑制剤 tadalafil により抑制された。尿道粘膜平滑筋は、自発 Ca^{2+} transients を発生していたが経壁神経刺激には応答せず、アセチルコリンにより促進、ノルアドレナリンで抑制されたが NO ドナーでは抑制されなかった。【結論】NO 神経は、ブタ膀胱および尿道の粘膜細動脈・細静脈や膀胱粘膜筋板へ投射していたが、尿道粘膜平滑筋へは投射していなかった。膀胱・尿道血管において PDE5 抑制剤は、NO 神経による交感神経性収縮の抑制を促進することで下部尿路の血流を改善する可能性が示された。

COI: No

骨盤内神経損傷による新規溢流性尿失禁モデルラットの病態解明

堀田祐志¹、川田龍哉¹、中田菜美¹、片岡智哉²、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

【目的】直腸がんや前立腺がんなどの骨盤内手術の合併症として溢流性尿失禁を生じることがある。術後溢流性尿失禁の病態を模倣したモデル動物の報告は少なく、詳細な病態はまだ明らかとなっていない。我々は、これまでに神経因性の溢流性尿失禁モデルとして骨盤内神経である accessory nerve (ACN) 損傷モデルを新たに確立した。本研究では、溢流性尿失禁モデルの膀胱機能ならびに膀胱組織の評価を中心にその病態を明らかにすることを目的とした。

【方法】雄性、10週齢の Wistar/ST ラットを sham 群、両側 ACN 損傷群 (BAI 群) に分けた。BAI 群は、ACN を逆作動ピンセットで1分間挫滅する処置を両側に施した。sham 群は、ACN を単離する処置のみを施した。処置から72時間後、膀胱内圧測定による排尿機能評価を行った。次に同様に BAI 群と sham 群のラットを用意し、膀胱重量、masson trichrome 染色による組織学的評価、および膀胱組織中の *Tgf-β1*、*Mcp-1* の mRNA の発現量を real time PCR 法により評価した。

【結果】膀胱内圧測定の結果、sham 群では定期的な排尿ピークが観察されたが、BAI 群では、排尿ピークは観察されず尿があふれ出る溢流性尿失禁の症状が確認された。また膀胱重量/体重比は、BAI 群で sham 群に比べて有意に増加していた。また膀胱組織の病理学的評価から、膀胱体部の肥大化および線維化が観察された。また、*Tgf-β1*mRNA 発現量は BAI 群で sham 群に比べて明らかに増加していた。*Mcp-1* の mRNA は、BAI 群と sham 群で有意な差は認められなかった。

【考察】BAI 処置の72時間後のラットで溢流性尿失禁症状が観察された。また、膀胱組織の線維化も72時間という短い期間で進行していることを明らかにした。また、膀胱組織中の *Tgf-β1*mRNA は BAI 処置後に顕著に増加しており、骨盤内神経損傷に伴う膀胱線維化に関与していることが推察された。

COI: No

演題番号:P-E5

プロスタノイドによる膀胱平滑筋の基礎張力及び自発性収縮活動の増加は TP 受容体の刺激と Ca^{2+} チャネルの活性化が関与する

欧光瀚、藤澤実樹、矢代彩乃、徐可悦、吉岡健人、小原圭将、田中芳夫
東邦大学薬学部薬理学教室

本研究では、プロスタノイドが膀胱平滑筋の収縮活動を増強することで過活動膀胱 (OAB) を誘発する可能性を明らかにするため、プロスタノイド及び U46619 (TP 受容体刺激薬) のモルモット膀胱平滑筋の基礎張力及び自発性収縮活動に対する影響を検討した。また、real-time PCR により膀胱に発現するプロスタノイド受容体の mRNA のうち、TP 受容体の mRNA が最も多いことが明らかとなったため、これらの増強効果に対する TP 受容体とその刺激により活性化される Ca^{2+} 流入経路の寄与についても薬理的に検討した。検討したプロスタノイドのうち、プロスタグランジン (PG) A_2 、 PGE_2 、 $\text{PGF}_{2\alpha}$ 及び U46619 が膀胱平滑筋の基礎張力及び自発性収縮活動を増強した。U46619 ($3 \times 10^{-6} \text{ M}$) の増強効果は SQ 29,548 (TP 受容体拮抗薬) により完全に抑制され、その他のプロスタノイドの増強効果は SQ 29,548 により部分的に抑制された。また、免疫染色により、TP 受容体が膀胱平滑筋に存在することを確認した。U46619 の増強効果は外液 Ca^{2+} を除去することで完全に抑制されたが、verapamil (電位依存性 Ca^{2+} チャネル (VDCC) 抑制薬) は増強した基礎張力及び自発性収縮活動の頻度のみを抑制した。Verapamil 存在下で残存した U46619 による自発性収縮活動の振幅の増強効果は、LOE-908 (受容体作動性 Ca^{2+} チャネル (ROCC) 抑制薬) では抑制されず、SKF-96365 (ROCC+ ストア作動性 Ca^{2+} チャネル (SOCC) 抑制薬) により抑制された。したがって、プロスタノイドは膀胱を収縮させ、自発性収縮活動を亢進させることで OAB を誘発する可能性が示唆された。また、TP 受容体及び TP 受容体により活性化される VDCC/SOCC がこれらの増強効果に関与することも明らかとなった。

COI: No