

第58回日本平滑筋学会総会

The 58th Annual Meeting of the Japan Society of Smooth Muscle Research



プログラム・抄録集

会長

柴田 近

東北医科薬科大学 消化器外科

会期

2016年

8月17日水～19日金

会場

東北医科薬科大学キャンパス内

〒981-0905 宮城県仙台市青葉区小松島4丁目4-1

ブレイクスルー を求めて



第58回日本平滑筋学会総会

The 58th Annual Meeting of the Japan Society of Smooth Muscle Research

プログラム・抄録集

メインテーマ

ブレイクスルーを求めて

会期 2016年 **8月17日**水 ~ **19日**金

会場 東北医科薬科大学キャンパス内

会長 **柴田 近** (東北医科薬科大学 消化器外科)

目 次

ご 挨 拶.....	1
第 58 回日本平滑筋学会総会概要.....	2
会場周辺案内図.....	3
会場フロア図.....	4
お知らせとお願い.....	5
日 程 表.....	9
プログラム.....	10
講演抄録	
特別講演.....	21
漢方シンポジウム.....	22
シンポジウム.....	29
若手の会シンポジウム.....	34
白鳥常男賞受賞講演.....	39
優秀演題賞候補講演.....	40
一般演題.....	53
総会一覧表.....	66
日本平滑筋学会会則.....	67
謝 辞.....	69

ご 挨拶

このたび、第58回日本平滑筋学会総会を2016年8月17日（水）～19日（金）の3日間、仙台市青葉区の東北医科薬科大学小松島キャンパスで開催させていただくことになり、大変光栄なものと存じております。

第58回総会では、2つのシンポジウム、若手の会シンポジウム、漢方と平滑筋、それに50演題近くのご応募を頂きました一般演題、のプログラムを企画しました。一般演題の中の20演題は優秀演題賞応募演題で、例年以上の優秀演題賞へのお申し込みを頂きました。本総会のテーマは、「ブレイクスルーを求めて」にさせて頂きました。日本平滑筋学会は、研究者が消化器、泌尿器、婦人科、眼科、などの多領域にわたって基礎と臨床の境なく討論をすることのできる大変ユニークな学会であり、平滑筋研究に多大な貢献をしてきましたし、日本医学会の分科会としても認定されています。しかしながら、昨今学会活動を取り囲む状況が厳しくなっており、学会の今後に一抹の不安を覚えています。それを払拭したい意図を込めてこのようなテーマにしました。

また、本総会は本年4月に開学したばかりの東北医科薬科大学にとって初めての全国医学会主催となりました。会員の皆様に東北医科薬科大学のことを知って頂きたく、会場を大学のキャンパスとしました。交通の便がやや悪いのが難点ですが、ご容赦下さい。

昭和34年に本会の第1回総会が日本平滑筋電図研究会として仙台市で開催されて以来、何回か本会は仙台市で開催されています。学会での活発な議論の後は、食事、観光などで晩夏の仙台をお楽しみ下さい。

第58回日本平滑筋学会総会

会 長：柴 田 近

東北医科薬科大学 消化器外科 教授

第 58 回日本平滑筋学会総会

会長：柴田 近（東北医科薬科大学 消化器外科）

副会長：井上 隆司（福岡大学医学部 生理学講座）

テーマ：ブレイクスルーを求めて

会期：2016 年 8 月 17 日（水）～19 日（金）

会場：東北医科薬科大学キャンパス内

〒 981-8558 仙台市青葉区小松島 4 丁目 4-1

総合受付：講義棟 3 階 エントランスホール

PC 受付：7 階ロビー

講演会場：講義棟 7 階 70 周年記念講堂

ポスター会場：中央棟 2 階

各種委員会・評議員会（8 月 17 日）

江陽グランドホテル 4 階

〒 980-0014 宮城県仙台市青葉区本町 2-3-1

運営事務局

株式会社コンベンションリンクージ LINKAGE 東北内

〒 980-6020 仙台市青葉区中央 4-6-1 SS30 ビル 20F

TEL：022-722-1657 FAX：022-722-1658

MAIL：jssmr58@c-linkage.co.jp

会場アクセス案内



会場：東北医科薬科大学まで

【タクシーを利用】

「小松島・東北医科薬科大学まで」 約 15 分

【仙台市地下鉄を利用】

○地下鉄南北線仙台駅より泉中央行：台原駅より 徒歩 15 分

【JR 仙山線を利用】

○愛子・山形方面に乗車：東照宮駅 下車（徒歩 15 分）

【仙台市営バスを利用】

JR 仙台駅西口（LoFt 前）17 番のりば

○宮町・南光台入口経由 旭ヶ丘駅行

○宮町・小松島三丁目経由 台原駅行

○宮町・台原経由 瞑想の松循環行

東北医科薬科大・東北高校前下車 徒歩すぐ



各種委員会・評議員会：江陽グランドホテル

JR 仙台駅から徒歩 13 分

地下鉄南北線「広瀬通駅」西 1 出口前

お知らせとお願い

I. 参加者の皆様へ

1. 参加登録

種別	参加登録費	全体懇親会費
一般会員	10,000 円	4,000 円
臨床研修医・学生	5,000 円	2,000 円

・受付会場：東北医科薬科大学キャンパス 講義棟 3階 エントランスホール

・受付時間：8月18日（木）8:00～18:00

8月19日（金）8:00～15:00

◆参加登録受付で参加費をお支払いいただき、参加証をお受け取りください。

ご所属・氏名をご記入の上、記名台に設置されているネームホルダーをお受け取りください。

会場内では必ず参加証をご着用ください。

◆学生の方は、学生証をご提示ください。

証明するものがない場合、一般扱いとなりますので予めご了承ください。

2. 学会の規定により、一般演題の筆頭演者は会員に限らせていただきます。非会員の筆頭演者の方は、会場での入会手続きをお願いいたします。

3. 理事・評議員・各セッションの座長・演者の皆様へは事前に抄録集を送付させていただいております。学会当日は必ずご持参ください。

4. 8月19日（金）のお弁当を事前予約された方は、11時40分から講義棟7階ロビーにてお弁当をお渡しさせていただきます。お弁当申込完了のお知らせメールと引き換えにお弁当をお渡しさせていただきますので、メールを打ち出していただき、ご持参くださいますようお願い申し上げます。

II. 発表についてのお願い

1. 口演発表について

◆口演でのご発表は、PCのみでの発表となります。35 mm スライド、ビデオによる発表はできませんのでご注意ください。

2. 発表時間は下記の通りです。

セッション	発表時間	質疑・討論時間	備考
特別講演	50分	—	座長からの指示に従ってください。
シンポジウム1	20分	総合討論40分	座長からの指示に従ってください。
シンポジウム2	30分	質疑5分	座長からの指示に従ってください。
若手の会シンポジウム	18分	質疑4分	座長からの指示に従ってください。
漢方シンポジウム	8分	質疑4分	座長からの指示に従ってください。
優秀演題賞候補講演	7分	質疑3分	座長からの指示に従ってください。
一般演題ポスター	フリーディスカッション形式		

3. プレゼンテーション方法について

・映写は一面となります。枚数の制限はありませんが、発表時間を厳守ください。

・当日会場に設置されるPCのOSはWindowsOS7対応機種となります。

Macintosh ご使用の方はご自身のパソコンをご持参いただければご使用可能です。

- ・ご発表データは CD-R か USB メモリーにてご用意ください。
- ・アプリケーションソフトは、Microsoft Power Point (2007, 2010) をご利用いただけます。
- ・ファイル名は、「セッション・演題番号・演者名」として下さい。
- ・ご発表の 30 分前までに、PC 受付をお済ませください。

【PC 受付】場所：東北医科薬科大学キャンパス 講義棟 7 階 ロビー内

受付時間：18 日（木）8:00～18:00

19 日（金）8:00～15:00

- ・フォントは OS 標準のものをご使用ください。
- ・ご発表の際は、演題に設置しておりますキーボード・マウスを使用し、ご自身で操作をお願いいたします。
- ・動画を用いて発表される場合は、ご自身の PC の持込みを推奨いたします。
- ・データ持込、PC 持込いずれの場合でも、最新のウイルスチェックをしていただいた上でご来場下さい。
- ・ノート PC (Macintosh 含む) を持ちこまれる方へのお願い
 - (1) PC 受付デスクに準備されているモニターに接続し、映像の出力チェックを行ってください。PC の機種や OS により出力設定方法が異なりますので、事前に必ずご確認ください。
 - (2) 接続ケーブルは、D-sub15 ピン（ミニ）をご用意しております。PC によっては付属のコネクタが必要となりますので、必ずご持参ください。
 - (3) スクリーンセーバー、省電力設定、パスワード等は必ず解除して下さい。
 - (4) チェックが終了した PC は、セッション開始時間の 10 分前までに、講演会場内左手前方のオペレーター卓のスタッフへお預けください。

4. ポスター発表について

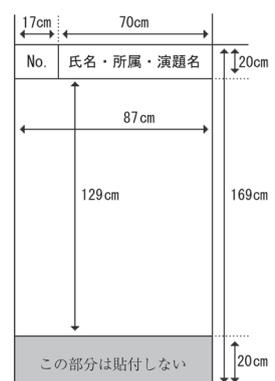
当日のご案内

- (1) ポスター会場は、中央棟 2 階となります。
- (2) ポスター貼付・撤去について
下記の時間内にご自身の演題番号のパネルに貼付・撤去してください。
①ポスター貼付時間：8 月 18 日（木） 9:00～12:00
②ポスター撤去時間：8 月 19 日（金） 13:30～15:00
※ 15:00 を過ぎてても撤去されていない場合は、運営事務局にて処分させていただきます。
- (3) ポスター会場内のポスター演者受付で発表者用リボンをお受け取りください。
- (4) 掲示用 PUSH ピンはポスターパネル面に設置いたします。使用後は元の状態にお戻しください。
- (5) ポスターパネル左上に、演題番号を掲出いたします。各自、該当するパネルを使用してください。
- (6) ポスター閲覧時間
8 月 18 日（木） 12:00～18:30
8 月 19 日（金） 9:00～12:30
- (7) ポスターセッション
フリーディスカッション形式とします。
発表者（筆頭著者）は 8 月 19 日（金） 12:30～13:30 の間、必ずご自身のポスターの前にお立ちになり、発表・質疑応答等をお願いいたします。

ポスターの掲示について

- (1) ポスターパネルサイズは縦 169 cm×横 87 cm です。
掲示範囲は演題番号部分を除く範囲です。（右図参照）
※演題番号は事務局で用意します。
- (2) ポスター掲示は下記の要領で作成してください。
 - ①演題名・発表者名・所属添付寸法…縦 20 cm×横 70 cm
演題名の文字：144 ポイント以上（2 行にわたる場合は 100 ポイント以上）
発表者名・所属の文字：72 ポイント以上
 - ②ポスターの貼付寸法…縦 129 cm×横 87 cm
文字の書体および大きさは自由ですが、約 3 m 離れたところからでも判読

ポスターサイズ



できるように考慮してください。図表の枚数、大きさ、配置は自由です。

III. 座長の皆様へ

1. ご担当セッションの開始 10 分前までに会場右手前方の「次座長席」にご着席いただき、進行係へご到着の旨お知らせください。
2. セッション開始のアナウンスはありません。前のセッションが終了しましたら、ご登壇いただき、セッションを開始してください。
3. 時間厳守での進行にご協力くださいますようお願い申し上げます。

IV. 各種委員会

【将来構想委員会】

日時：8月17日（水）12:00～13:20

会場：江陽グランドホテル 4階 琥珀の間

【利益相反委員会】

日時：8月17日（水）13:30～13:50

会場：江陽グランドホテル 4階 琥珀の間

【学会賞選考委員会】

日時：8月17日（水）13:30～13:50

会場：江陽グランドホテル 4階 千歳の間

【財務委員会】

日時：8月17日（水）13:50～14:20

会場：江陽グランドホテル 4階 千歳の間

【広報委員会】

日時：8月17日（水）13:50～14:20

会場：江陽グランドホテル 4階 琥珀の間

【編集委員会】

日時：8月17日（水）14:20～15:10

会場：江陽グランドホテル 4階 千歳の間

【理事会】

日時：8月17日（水）15:15～16:45

会場：江陽グランドホテル 4階 琥珀の間

【評議員会】

日時：8月17日（水）16:50～18:00

会場：江陽グランドホテル 4階 真珠の間

【総会】

日時：8月18日（木）13:10～13:40

会場：東北医科薬科大学キャンパス講義棟 7階 70周年記念講堂

V. 諸行事

【評議員懇親会】

日時：8月17日（木）18:15～20:15

会場：江陽グランドホテル 4階 銀河の間
会費：5,000円

【全体懇親会】

日時：8月18日（木）18：40～20：00
会場：東北医科薬科大学キャンパス 学生食堂
会費：一般会員 4,000円、臨床研修医・学生 2,000円

VI. 新入会・年会費

日本平滑筋学会事務局
〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8
東京慈恵会医科大学外科学講座
電話番号：03-3433-1111 内線3401
FAX番号：03-5472-4140

日 程 表

8月18日 木		8月19日 金	
講演会場 講義棟 70 周年記念講堂		ポスター会場 中央棟 2 階廊下	
8:00	8:20~8:30 開会式 8:30~11:00		
9:00	シンポジウム 1 下部消化管平滑筋機能の 新しいトレンド: 臨床と基礎から 座長: 福土 審 眞部紀明	9:00~12:00 掲 示	9:00~12:30 観 覧
10:00	11:00~11:50 漢方シンポジウム 座長: 柴田 近		
11:00			
12:00	12:10~13:00 ランチョンセミナー 共催: アストラゼネカ(株) / 第一三共(株)	12:00~18:30	12:30~13:30 ポスター フリーディスカッション
13:00	13:10~13:30 総 会 13:30~13:50 優秀論文賞受賞記念講演 13:50~14:00 白鳥常男賞受賞講演		
14:00	14:00~15:00 特別講演 座長: 羽生信義 演者: 本郷道夫		13:30~15:30 若手の会 座長: 伊原栄吉 山村 彩
15:00	15:10~16:00 優秀演題賞候補講演 膀胱・気管支・リンパ管	観 覧	15:30~16:00 優秀演題賞表彰式 閉会式
16:00	16:00~16:50 優秀演題賞候補講演 消化管 (1)		
17:00	16:50~17:30 優秀演題賞候補講演 消化管 (2)		
18:00	17:30~18:30 優秀演題賞候補講演 血管		
19:00	18:40~20:00 全体懇親会 会場: 学生食堂		
20:00			

プログラム

8月18日(木)

講演会場 (70周年記念講堂)

8:20~ 開会式

8:30~11:00 シンポジウム1

座長：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）
眞部 紀明（川崎医科大学 検査診断学（内視鏡・超音波））

[下部消化管平滑筋機能の新しいトレンド：臨床と基礎から]

- S1-1 大腸内圧・大腸バロスタットの機能性消化管障害の診断・治療における有用性
○町田 貴胤¹⁾、福土 審²⁾
1)東北大学病院 心療内科、2)東北大学大学院 医学系研究科 行動医学
- S1-2 小腸シネMRIを用いた消化管機能性疾患の小腸蠕動評価
○大久保 秀則、冬木 晶子、中島 淳
横浜市立大学 医学部 肝胆膵消化器病学
- S1-3 体外式超音波を用いた新たな下部消化管機能評価法の試み
○眞部 紀明¹⁾、中藤 流以²⁾、楠 裕明³⁾、畠 二郎¹⁾、春間 賢⁴⁾
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 消化管内科学、3)川崎医科大学 総合臨床医学、4)川崎医科大学附属川崎病院 総合内科学2
- S1-4 大腸運動制御における外来性・壁在性神経の役割
○長尾 宗紀¹⁾、柴田 近²⁾、林 啓一^{1,3)}、菊地 大介^{1,4)}、渡辺 和宏¹⁾、阿部 友哉¹⁾、大沼 忍¹⁾、
唐澤 秀明¹⁾、工藤 克昌¹⁾、染谷 崇徳^{1,5)}、小野 智之¹⁾、内藤 剛¹⁾、海野 倫明¹⁾
1)東北大学 消化器外科学、2)東北医科薬科大学病院 消化器外科、3)山形県立中央病院 外科、4)帯広第一病院 外科、5)自治医科大学附属さいたま医療センター 一般・消化器外科
- S1-5 機能的合胞体平滑筋活動のリアルタイム電磁界計測
○中山 晋介
名古屋大学 医学部 細胞生理学

11:00~11:50 漢方シンポジウム

座長：柴田 近（東北医科薬科大学 消化器外科）

[漢方製剤と平滑筋研究]

- KP-1 スクスの消化管運動と大建中湯の作用
○持木 彫人、石畝 亨、福地 稔、石田 秀行
埼玉医科大学 総合医療センター 消化管一般外科
- KP-2 大建中湯による各種イオンチャンネルを介した消化管運動改善効果
○河野 透^{1,2)}、山本 雅浩³⁾、加瀬 義夫³⁾、宮野 加奈子⁴⁾、上園 保仁⁴⁾
1)札幌東徳洲会病院 先端外科センター、2)北海道大学大学院 薬学研究院 臨床病態解析学、3)(株)ツムラ ツムラ研究所、4)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
- KP-3 便秘患者の大腸通過時間に対する大建中湯の効果
○中藤 流以¹⁾、眞部 紀明²⁾、楠 裕明⁴⁾、石井 学¹⁾、畠 二郎²⁾、春間 賢³⁾
1)川崎医科大学 消化管内科学、2)川崎医科大学 検査診断学（内視鏡・超音波）、3)川崎医科大学 総合内科学2、4)川崎医科大学 総合臨床医学

KP-4 六君子湯の幽門側胃切除術後摂取熱量と栄養状態に対する効果

○工藤 克昌、武者 宏昭、田中 直樹、杉沢 徳彦、大沼 忍、阿部 友哉、長尾 宗紀、渡辺 和宏、
青木 豪、井本 博文、唐澤 秀明、元井 冬彦、内藤 剛、海野 倫明
東北大学 消化器外科学

12:10~13:00 ランチョンセミナー

座長：春間 賢（川崎医科大学附属川崎病院 総合内科学 2）

LS-1 GERD 診療ガイドライン改訂のポイント

○大原 秀一
東北労災病院 副院長・消化器内科部長

共催：アストラゼネカ株式会社/第一三共株式会社

13:10~13:50 総会・優秀論文賞受賞記念講演

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）

BP-1 Existence of c-Kit negative cells with ultrastructural features of interstitial cells of Cajal in the subserosal layer of the W/Wv mutant mouse colon

Hiromi Tamada, Hiroshi Kiyama
Journal of Smooth Muscle Research Vol. 51 (2015) p. 1-9
○玉田 宏美
名古屋大学大学院 医学系研究科 機能構築医学専攻 機能組織学

BP-2 Force-inhibiting effect of Ser/Thr protein phosphatase 2A inhibitors on bovine ciliary muscle

Minori Ishida, Kosuke Takeya, Motoi Miyazu, Akitoshi Yoshida, Akira Takai
Journal of Smooth Muscle Research Vol. 51 (2015) p. 10-21
○石田 美織
旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

13:50~14:00 白鳥常男賞受賞講演

座長：東原 正明（北里大学医学部 血液内科学）

ST-1 結腸内寒冷受容体刺激による結腸運動亢進・排便誘発作用の検討

○染谷 崇徳¹⁾、長尾 宗徳¹⁾、田中 直樹¹⁾、佐々木 宏之¹⁾、菊池 大介¹⁾、宮地 智弘¹⁾、内藤 剛¹⁾、
柴田 近²⁾、海野 倫明¹⁾
1) 東北大学 消化器外科、2) 東北医科薬科大学 消化器外科

14:00~15:00 特別講演

座長：羽生 信義（町田市民病院外科）

SL-1 消化管運動機能障害と機能性消化管障害

○本郷 道夫
公立黒川病院

15:10~16:00 優秀演題賞候補講演 1 膀胱・気管支・リンパ管

座長：中山 晋介（名古屋大学大学院 医学系研究科細胞生理学）
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）

YA-1 モルモット膀胱における TRPV4 チャンネルと BK チャンネルの機能的連関

○磯貝 有優、李 賢、三井 烈、橋谷 光
名古屋市立大学 医学部 細胞生理学

- YA-2 下部尿路機能に対する各種抗うつ薬の影響の評価—雌性モルモット近位および遠位尿道のノルアドレナリン (NA) 誘発収縮に与える影響—
○小原 圭将¹⁾、今中 智子¹⁾、福原 央香¹⁾、宇野 準二^{1,2)}、茅野 大介¹⁾、田中 芳夫¹⁾
1) 東邦大学 薬学部 薬理学教室、2) 桶狭間病院 薬剤部
- YA-3 喘息時の過敏性気管支平滑筋における proton-sensing GPCRs の発現変化
○山根 大和¹⁾、須藤 航¹⁾、岩崎 雄介¹⁾、酒井 寛泰²⁾、千葉 義彦¹⁾
1) 星薬科大学 生理分子科学、2) 星薬科大学 疾患病態解析学
- YA-4 アレルギー性喘息マウスの気管支平滑筋組織における Mfge8 発現の増加
○須藤 航¹⁾、山根 大和¹⁾、岩崎 雄介¹⁾、酒井 寛泰²⁾、千葉 義彦¹⁾
1) 星薬科大学 生理分子科学、2) 星薬科大学 疾患病態解析学
- YA-5 TRPV4 チャンネルの腸間膜リンパ管自動収縮頻度制御に対する役割
○伊上 大毅、三井 烈、橋谷 光
名古屋市立大学 医学部 医学科

16:00~16:50 優秀演題賞候補講演 2 消化管 (1)

座長：中田 浩二 (東京慈恵会医科大学附属第三病院 臨床検査医学講座)
楠 裕明 (川崎医科大学 総合臨床医学)

- YA-6 内視鏡検査による滑脱型裂孔ヘルニアの診断は食道内圧診断と一致せず、過剰診断されている
○星野 慎太郎、花田 優理子、川見 典之、星川 吉正、竹之内 菜菜、梅澤 まり子、佐野 弘仁、星原 芳雄、岩切 勝彦
日本医科大学 消化器内科学
- YA-7 食道胃接合部通過障害では下部食道括約筋の受容性弛緩反応が障害されている。
○牟田 和正、伊原 栄吉、深浦 啓太、白 暁鵬、中村 和彦
九州大学病院 医学部 病態制御内科学
- YA-8 消化管術後の QOL と High Resolution Manometry を用いた食道機能評価
○上野 太輔、松本 英男、遠迫 孝昭、岡本 由佑子、河合 昭昌、窪田 寿子、村上 陽昭、東田 正陽、岡 保夫、鶴田 淳
川崎医科大学 消化器外科
- YA-9 モチリン誘発性強収縮の胃内酸性化による抑制機構における迷走神経と TRPV1 の役割
○小山 航平¹⁾、吉村 真¹⁾、三上 堯¹⁾、黒田 香百合¹⁾、西田 麻希¹⁾、伊藤 一真¹⁾、アヌボン モンダル¹⁾、城ヶ原 貴通²⁾、坂田 一郎¹⁾、坂井 貴文¹⁾
1) 埼玉大学大学院 理工学研究科、2) 岡山理科大学 動物学科
- YA-10 Alternation of duodenal pH by 5HT4 receptor governs motilin release and induction of gastric phase III-like contractions in Suncus murinus
○アヌボン・モンダル、小山 航平、三上 堯、坂田 一郎、坂井 貴文
埼玉大学大学院 理工学研究科

16:50~17:30 優秀演題賞候補講演 3 消化管 (2)

座長：瓜田 純久 (東邦大学総合診療・救急医学講座)
宮津 基 (旭川医科大学 生理学講座自律機能分野)

- YA-11 マウス ES 細胞由来消化管の収縮特性と交感・副交感神経伝達物質への応答性評価
○望月 直人、中山 晋介
名古屋大学医学部 細胞生理学

- YA-12 プロスタグランジン E2 がブタ食道平滑筋に引き起こす収縮及び弛緩反応の機序
○白 曉鵬¹⁾、田中 義将¹⁾、伊原 栄吉¹⁾、平野 勝也²⁾、平野 真弓³⁾、中村 和彦¹⁾
1)九州大学 医学部 医学研究院 病態制御内科学、2)香川大学 医学部 自律機能生理学、3)九州大学大学院 医学
研究院附属心臓血管研究施設分子細胞情報学部門
- YA-13 ラット脊髄排便中枢のモノアミン神経伝達物質による大腸運動制御機構
○中森 裕之、内藤 清惟、佐野 有希、島岡 弘樹、椎名 貴彦、志水 泰武
岐阜大学大学院 連合獣医学研究科 獣医生理学研究室
- YA-14 イヌの結腸運動に対する CGRP の作用
○小野 智之、長尾 宗紀、河野 えみ子、土屋 堯裕、井本 博文、渡辺 和宏、田中 直樹、
元井 冬彦、内藤 剛、海野 倫明
東北大学 消化器外科学

17:30~18:30 優秀演題賞候補講演 4 血管

座長：渡辺 賢（首都大学東京 人間健康科学研究科）

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）

- YA-15 糖尿病時と非糖尿病時におけるウロテンシン II 誘発血管収縮反応は週齢で異なる
○小林 翔太、松本 貴之、渡邊 駿、安藤 眞、田口 久美子、小林 恒雄
星薬科大学 医薬品化学研究所 機能形態学研究室
- YA-16 血管平滑筋においてカベオラとジャンクトフィリン 2 が形成する Ca²⁺マイクロドメイン
機構の解明
○佐伯 尚紀¹⁾、鈴木 良明¹⁾、山村 寿男¹⁾、竹島 浩²⁾、今泉 祐治¹⁾
1)名古屋市立大学大学院 薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野、2)京都大学大学院 薬学研究科 生体分子認
識学分野
- YA-17 高インスリンによるラット頸動脈のセロトニン収縮増強は 3-phosphoinositide-dependent
protein kinase 1 活性化を介する
○渡邊 駿、松本 貴之、尾田 未来、山田 浩介、高木 淳也、田口 久美子、小林 恒雄
星薬科大学 医薬品化学研究所 機能形態学研究室
- YA-18 CPI-17 ミュータントマウスを用いた正常血圧維持における CPI-17 の重要性の証明
○楊 群輝¹⁾、藤井 渉²⁾、梶 典幸¹⁾、角田 茂³⁾、尾崎 博¹⁾、堀 正敏¹⁾
1)東京大学 農学部 獣医 薬理研究室、2)東京大学大学院 農学生命科学研究科 応用遺伝学、3)東京大学大学院
農学生命科学研究科 実験動物学
- YA-19 マイクロパーティクルにおける ERK の存在は糖尿病性血管障害の原因となる
○成松 遥、田口 久美子、飛田 麻里、長谷川 麻美、金子 直子、上沖 千佳子、仁木 のどか、
森田 裕香子、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
- YA-20 糖尿病時の肝 GRK2 発現改善による糖代謝および血管機能への影響
○飛田 麻里、田口 久美子、小俣 文香、源田 彩夏、長谷川 彩乃、木畑 安捺、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

8月19日(金)

講演会場 (70周年記念講堂)

9:00~11:30 シンポジウム2

座長: 井上 隆司 (福岡大学医学部 生理学)

堀 正敏 (東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医薬理学)

[免疫・炎症応答と平滑筋関連疾患]

S2-1 動脈硬化および大動脈瘤形成におけるインフラマソームの役割の解明

○河西 文武^{1,2,3}、木村 博昭³、唐澤 直義³、川島 晃³、高橋 将文³

1) 富山県立大学 生物工学研究センター、2) ERATO 浅野酵素活性分子プロジェクト、3) 自治医科大学 分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部

S2-2 喘息時の気管支平滑筋細胞における免疫・炎症応答と機能異常機構

○酒井 寛泰¹、須藤 航²、甲斐 友規¹、千葉 義彦²

1) 星薬科大学 疾患病態解析学、2) 星薬科大学 生理分子科学

S2-3 Th1/Th2/Th17 誘導型各種消化管炎症応答と消化管運動機能異常

○堀 正敏、梶 典幸、尾崎 博

東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医薬理学

S2-4 肺高血圧症における血管内皮細胞 TRPM7 チャンネルを介した血管リモデリングの役割の検討

○倉原 琳¹、平石 敬三¹、胡 耀鵬¹、古賀 佳織²、鬼塚 美樹²、阿部 弘太郎³、桑原 志実³、平野 真弓⁴、井上 隆司¹

1) 福岡大学 医学部 生理学、2) 福岡大学 医学部 病理学、3) 九州大学大学院医学研究院 循環器内科学、4) 九州大学大学院 医学研究院 附属心臓血管研究施設 分子細胞情報学部門

13:30~15:30 若手の会シンポジウム

座長: 伊原 栄吉 (九州大学大学院医学研究院病態制御内科)

山村 彩 (金城大学薬学部)

[若手から取り組む基礎と臨床の融合～方法論から平滑筋研究を切り拓く]

YS-1 泌尿器疾患の基礎研究～性機能障害&下部尿路機能障害のモデル作成から機能解析まで～

○堀田 祐志

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 病院薬剤学

YS-2 消化管平滑筋・腸管神経系・ICC の形態学的解析

○玉田 宏美^{1,2}、木山 博資¹

1) 名古屋大学大学院 医学系研究科 機能組織学、2) 日本学術振興会

YS-3 共焦点内視鏡による消化管壁深層観察

○炭山 和毅、小林 雅邦

東京慈恵会医科大学 医学部 内視鏡科

YS-4 嚥下障害患者における Capsaicin の効果— TDI (Tissue Doppler Imaging) を用いた頸部食道運動評価—

○中藤 流以¹、眞部 紀明²、楠 裕明⁴、石井 学¹、畠 二郎²、春間 賢³

1) 川崎医科大学 消化管内科学、2) 川崎医科大学 検査診断学 (内視鏡・超音波)、3) 川崎医科大学 総合内科学2、4) 川崎医科大学 総合臨床医学

YS-5 糖尿病患者における血管生理学検査の特殊性

○前田 泰孝¹、松崎 千登勢³、園田 紀之¹、井口 登與志^{1,2}

1) 九州大学大学院 医学研究院病態制御内科、2) 九州大学 先端融合医療レドックスナビ研究拠点、3) 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科

8月18日(木)・19日(金)

ポスター会場(中央棟2階廊下)

[消化管(1)]

- P1-1 ラット食道平滑筋運動に対するプリン作動性シグナルの作用
○椎名 貴彦^{1,2)}、堀井 和広²⁾、内藤 清惟¹⁾、中森 裕之¹⁾、佐野 有希¹⁾、島岡 弘樹¹⁾、志水 泰武^{1,2)}
1)岐阜大学大学院 連合獣医学研究科 獣医生理学研究室、2)岐阜大学 応用生物科学部 獣医生理学研究室
- P1-2 モルモット回腸平滑筋における低浸透圧液誘発性収縮について
○金田 剛治、浅倉 有希、田島 剛、浦川 紀元、清水 一政
日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医薬理学研究室
- P1-3 摘出モルモット盲腸紐の自発性収縮における糖代謝関連薬の作用
○高橋 あゆみ¹⁾、石田 行知¹⁾
1)文京学院大学大学院 保健医療科学研究科、2)イムス葛飾ハートセンター
- P1-4 モルモット結腸縦走筋のイソプレナリンによる弛緩反応に関与する β -アドレナリン受容体サブタイプの薬理的検討
○茅野 大介、曾根 知世、山崎 玖美、小原 圭将、田中 芳夫
東邦大学 薬学部 薬理学教室
- P1-5 モルモット盲腸紐スキンド平滑筋標本に対するプロテインホスファターゼ2A阻害薬の収縮抑制作用
○渡辺 賢¹⁾、竹谷 浩介²⁾
1)首都大学東京 人間健康科学研究科、2)旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野
- P1-6 大建中湯はラット結腸における輸送能を亢進させる
○久保田 訓世¹⁾、松島 弘明¹⁾、間瀬 明人¹⁾、宮野 加奈子²⁾、山本 雅浩¹⁾、上園 保仁²⁾、河野 透^{3,4)}
1)株式会社ツムラ ツムラ研究所、2)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、3)北海道大学大学院 薬学研究院 臨床病態解析学研究室、4)札幌東徳洲会病院 先端外科センター
- P1-7 術後腸閉塞ラットに対する横隔膜下迷走神経刺激法によるメカニズムと効果の検討
○村上 陽昭¹⁾、松本 英男¹⁾、チェン ジアンテ²⁾
1)川崎医科大学 消化器外科、2)ジョンズ・ホプキンス大学 消化器科
- P1-8 低インピーダンス微小電極アレイによる多様な消化管標本に対応する実験・解析方法
○谷口 瑞毅、小谷 慧、森下 博隆、望月 直人、中山 晋介
名古屋大学 医学部 細胞生理学

[消化管(2)]

- P2-1 High-resolution manometry による嚥下困難症例の咽頭・食道運動機能の評価
○千葉 俊美
岩手医科大学 口腔医学講座関連医学分野
- P2-2 当院における15歳以下の患者を対象とした胃十二指腸運動機能検査
○楠 裕明¹⁾、神崎 智子¹⁾、山下 直人¹⁾、本多 啓介¹⁾、石井 学²⁾、塩谷 昭子²⁾、塚本 真知³⁾、眞部 紀明³⁾、畠 二郎³⁾、春間 賢⁴⁾
1)川崎医科大学 総合臨床医学、2)川崎医科大学 消化管内科、3)川崎医科大学 検査診断学、4)川崎医科大学附属川崎病院 総合内科2

- P2-3 2型糖尿病でのインスリン・グルゴン併用投与におけるリキシセナチド、シタグリプチンの胃内容排出への影響
○瓜田 純久¹⁾、仙田 雅之²⁾、田村 昌博²⁾、渡邊 大丞²⁾、周東 祐仁²⁾
1) 東邦大学 医学部 総合診療・救急医学講座、2) サノフィ株式会社
- P2-4 胃癌患者における胃電図による胃電気的活動の評価
○河合 昭昌、村上 陽昭、上野 太輔、松本 英男
川崎医科大学附属病院 消化器外科
- P2-5 術後遠隔期にパウチおよび残胃切除を行い、経口摂取が可能となった近位側胃切除術の1例
○高橋 道長、上野 達也、内藤 広郎
みやぎ県南中核病院 外科
- P2-6 臨床における消化管通過時間の検査とカプセル内視鏡の役割
○稲森 正彦
横浜市立大学 医学部 医学教育学
- P2-7 便失禁に対する仙骨神経刺激療法の経験
○舟山 裕士、大越 崇彦、小林 照忠、金子 直征、深町 伸、鈴木 秀幸、内藤 覚
仙台赤十字病院 外科
- P2-8 慢性偽膜性腸閉塞症が疑われた2例
○鈴木 オリエ、上野 達也、高橋 道長、後藤 慎二、嶋 健太郎、井上 亨悦、内藤 広郎
みやぎ県南中核病院 外科
- P2-9 一般住民における機能性ディスぺプシア (FD) 症状群と H. pylori 感染の関連に関する検討
○佐藤 研、佐竹 立、櫻庭 美耶子、下山 克、福田 眞作
弘前大学大学院 医学研究科 消化器血液内科

[血管]

- P3-1 モルモット前脛骨筋反復トレーニングに伴う骨膜細動脈の機能変化
○福田 裕康、三井 烈、高野 博充、橋谷 光
名古屋市立大学大学院 医学研究科 細胞生理学
- P3-2 エストロゲン低血漿下における大動脈の NCX-1 発現に与える多価不飽和脂肪酸豊富な魚油の効果
○坂井 泰¹⁾、岩本 隆宏²⁾、橋本 道男³⁾
1) 文京学院大学保健医療技術学部 生理学、2) 福岡大学医学部薬理学、3) 島根大学医学部環境生理学
- P3-3 ラット直腸細動脈における自発的 Ca²⁺ 上昇発生機構
○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
- P3-4 頸動脈スキンド標本弛緩過程に対するプロテインホスファターゼ 2A 阻害薬の弛緩促進作用
○榎木 康之、渡辺 賢
首都大学東京 人間健康科学研究科
- P3-5 モルモット肝臓スライス標本による肝内微小血管収縮機構の検討
○高野 博充、橋谷 光
名古屋市立大学医学研究科細胞生理学

[気管平滑筋、その他]

- P4-1 モノクロタリン誘発肺高血圧モデルにおけるトロンビン受容体 PAR₁ の肺動脈収縮作用の亢進
○平野 勝也¹⁾、桑原 志実²⁾、阿部 弘太郎³⁾、平野 真弓²⁾
1)香川大学 医学部 自律機能生理学、2)九州大学大学院 医学研究院 分子細胞情報学、3)九州大学大学院 医学研究院 循環器内科
- P4-2 ブタ気管平滑筋の高濃度 K⁺およびカルバコール収縮に対するシアン化合物の影響
○永井 雄太¹⁾、坂口 和也¹⁾、藤枝 智恵¹⁾、神田 秀憲¹⁾、佐々木 典康²⁾、金田 剛治¹⁾、
浦川 紀元¹⁾、清水 一政¹⁾
1)日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医薬理学研究室、2)日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医生化学研究室
- P4-3 ミオシン II 阻害薬による気管平滑筋スキンド標本弛緩促進作用のメカニズム
○三橋 里子、渡辺 賢
首都大学東京 人間健康科学研究科
- P4-4 ウシ毛様体筋細胞における小胞体 Ca²⁺センサー STIM1 の発現解析
○宮津 基、竹谷 浩介、金子 智之、高井 章
旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

特別講演

SL

漢方シンポジウム

KP

消化管運動機能障害と機能性消化管障害

○本郷 道夫
公立黒川病院

消化管運動機能障害 (gastrointestinal motor disorder: GIMD) と機能性消化管障害 (functional gastrointestinal disorder: FGID) はしばしば混同される。前者は消化管運動異常がその病態であり、後者は原因を同定しがたい不快な消化器症状を呈する疾患である。国際的研究グループの Rome 委員会が FGID の体系を構築し、2016 年 5 月にその改訂版となる Rome IV が公表されるに至った。上腹部の不快な症状を呈する疾患は当初 NUD: non-ulcer dyspepsia と呼ばれ、後に Rome 委員会により functional dyspepsia (FD) (機能性胃腸症あるいは機能性ディスペプシア) となった。現在では FD は必ずしも胃運動障害によるものではないことが明らかになったが、Rome 委員会でも、そして日本消化器病学会診療ガイドラインでも FD 治療の第一選択薬には酸分泌抑制剤とならんで消化管運動機能改善薬 (prokinetics; PK) がリストアップされ、消化管運動障害の是正を治療選択としている。メタ解析でも、FD 症例における PK の胃運動改善効果と症状改善効果が相関しないことが明らかにされている。胃運動を抑制する抗コリン薬や Ca 拮抗薬は消化器症状を誘発しないし、胃運動を促進するモチリン受容体アゴニストの erythromycin は症状改善効果を示さない。したがって、FD における PK の症状改善効果は消化管運動を介するものではないことは明白である。このギャップを解明することは、FD の症状発現機序の解明ともつながるものである。metoclopramide や domperidone に代表される PK の多くは substituted benzamide であり、消化管運動賦活作用とともに制吐作用を持つ。そのため PK の症状改善効果は嘔吐中枢すなわち最後野に対する不快刺激を抑制し、その結果として胃運動改善効果を示していると想定すれば、前述の奏功機序に関するギャップが解消する。近年の研究では、FD 患者の十二指腸粘膜には高頻度に微細炎症が確認されている。FD 診療ガイドラインでは PK とともに酸分泌抑制薬を第一選択薬とするが、その機序は FD における十二指腸の微細炎症への刺激を抑制するものと解釈され、PK は十二指腸粘膜刺激によっておこる過剰な神経内分泌反応による中枢刺激を抑制と仮定することが可能となる。

スunksの消化管運動と大建中湯の作用

○持木 彫人、石畝 亨、福地 稔、石田 秀行
埼玉医科大学 総合医療センター 消化管一般外科

消化管運動の基礎研究はイヌやラットが用いられてきたが、イヌはヒトと消化管生理機能が似ているが社会的に利用しづらくなり、またラットは固体から細胞レベルまで一括して扱えるが、消化管運動に重要なホルモンであるモチリンが生体内に存在しない。スunksは、ジャコウネズミ属の小型動物でげっ歯類とは異なり、モグラの近縁種あたり、モチリン、グレリンも存在する。本研究ではスunksを用いて消化管運動を測定し、また大建中湯に反応性があるかを検証した。(方法) スunksを全身麻酔下(ペントバルビタール)に開腹し、消化管収縮測定用のフォーストランスデューサー(F-04IS)を胃または十二指腸の漿膜面に逢着する。また胃内にシリコンチューブを挿入し薬剤注入に使用する。5-7日後に意識下、無拘束で消化管運動を測定する。大建中湯は空腹期に75 mg/bodyで胃内に注入する。(結果) ラット用のトランスデューサーで消化管収縮の測定が可能であり、空腹期にはヒトと同じ90-100分間隔で伝播性強収縮運動(Interdigestive migrating motor contraction; IMC)が観察された。食後期収縮の終了時点でヒトと同様に強収縮運動が発生し、空腹期収縮に移行した。また食事摂取によって律動的で連続する食後期収縮に移行した。幹迷切を行うとIMCは消失し、周期性の無い不規則収縮のみが観察された。空腹期に大建中湯を胃内に投与すると5分後に食後期様収縮を惹起し、約10分持続した。またmotilin agonistであるエリスロマイシン(0.01 mg/100 g)を腹腔内に投与すると、収縮波群を惹起した。(考察) スunksを用いて消化管運動が測定可能であり、またラットとは異なりヒトと同じ周期でIMCが観察され、motilinに対する反応も確認された。大建中湯の投与でもヒトと同じ反応が観察された。

大建中湯による各種イオンチャネルを介した 消化管運動改善効果

○河野 透^{1,2)}、山本 雅浩³⁾、加瀬 義夫³⁾、宮野 加奈子⁴⁾、上園 保仁⁴⁾

1) 札幌東徳洲会病院 先端外科センター

2) 北海道大学大学院 薬学研究院 臨床病態解析学

3) (株)ツムラ ツムラ研究所

4) 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

大建中湯の消化管運動への作用に関する基礎研究は、1990年代半ばよりイヌを用いた先駆的な研究が当学会で報告され、1999年には *Journal of Smooth Muscle Research* 誌や *Surgery* 誌に、ラット、ウサギ、イヌを用いた英語原著論文が掲載されている。その後3~4年のうちにセロトニン (5-HT)、アセチルコリン、TRPV1、モチリンなどのメディエータの関与が次々に明らかにされたが、活性成分や標的分子の詳細は不明であった。この数年、プラセボ対照二重盲検、薬物動態試験を含む臨床・基礎研究が精力的に行われ、大建中湯がヒトに対しても腸管運動促進作用を有することが示され、また活性成分とその作用機序、体内動態、腸内細菌叢への影響などについても詳細が明らかになりつつある。大建中湯の乾姜、山椒の主要成分は胃液による変換を受けずに速やかに小腸上皮に到達し、粘膜上皮細胞およびエンテロクロマフィン細胞上の TRPA1 を刺激し、それぞれの細胞から adrenomedullin、5-HT を放出させ、前者は腸管血流の増加、後者は蠕動運動の促進を引き起こす。同時に知覚神経上に存在する TRPV1 を刺激することで CGRP や substance P を放出させ、やはり血流や腸管運動を増進する。さらに、山椒成分の hydroxy- α sanshool は、効率よく吸収されて血流を経て大腸に到達し、腸管神経系およびカハル介在細胞に存在する KCNK9 チャネルをブロックすることで細胞内電位が上昇、易刺激性となり long distance complex と呼ばれる強力な腸内容物の輸送を増強・惹起する。一方、人参成分は大半が大腸まで輸送され、腸内細菌によって代謝されて抗腫瘍作用等種々の活性を有する活性体 Compound K に変換されて血中に吸収されることがわかった。また、大建中湯の投与によって、腸内細菌叢が、乳酸菌や人参成分活性化能をもつ菌を増加させる方向に変わっていく可能性も示されている。現在大建中湯については、米国 FDA の承認を目標に、原料生薬の量や品質の確保、製造工程や品質管理への新しい手法の導入、安全性情報の充実など、多面的な開発が進められており、漢方薬が、「代替」医療ではなく日本発の「新しい」医薬品として、その地位を確立していくことが期待されている。

便秘患者の大腸通過時間に対する大建中湯の効果

○中藤 流以¹⁾、眞部 紀明²⁾、楠 裕明⁴⁾、石井 学¹⁾、畠 二郎²⁾、春間 賢³⁾

1)川崎医科大学 消化管内科学

2)川崎医科大学 検査診断学 (内視鏡・超音波)

3)川崎医科大学 総合内科学 2

4)川崎医科大学 総合臨床医学

【背景】大建中湯 (DKT) にはセロトニン受容体を介するアセチルコリン遊離促進作用、モチリン分泌促進作用、バニロイド受容体を介した作用から、腸管運動促進作用があることが証明されている。便秘は日常診療でよく見られる症状であるが、その治療に対する医師および患者の満足度は、いずれも高くない。米国の健常人を対象とした試験で、DKT は小腸の通過時間を有意に短縮させることが証明されたが、本邦の便秘患者に対する DKT の効果については明らかにされておらず。またその投与指標も明らかではない。【目的】DKT が便秘患者の大腸通過時間 (CTT) に及ぼす効果を明らかにする。また、DKT 投薬有効例の臨床的指標を明らかにする。【対象および方法】便秘患者 (過敏性腸症候群便秘型あるいは機能性便秘) 50 例 (男性 24 例、平均年齢 50.1 歳) を対象とし、通常用量 DKT (15 g × 3 回/日) を 2 週間投薬し、投薬開始前と 2 週間投薬後の排便回数、便性状の変化について CTT とブリストル便性状スケールを用いて評価した。なお、CTT はマーカー法を用い、Metcalf らの計算式に従って算出した。【結果】全例で有害事象なく投薬が可能であった。DKT 投薬前後で排便回数は有意に増加し (前: 1.1 ± 0.9 回 vs. 後: 1.2 ± 1.2 回、 $p=0.05$)、便性状も有意に増加した (前: 2.8 ± 1.6 vs. 後: 3.4 ± 1.1 、 $p<0.05$)。全大腸通過時間は DKT 投与前後有意に短縮しており (前: 16.8 ± 11.2 時間 vs. 後: 35.8 ± 14.0 時間、 $p<0.05$)、部位別の検討では S 状結腸 - 直腸間で短縮傾向にあった (前: 16.8 ± 11.2 時間 vs. 後: 11.7 ± 9.9 時間、 $p=0.06$)。また、DKT の奏功率について検討すると、投与前の CTT 値 52.2 時間を境に異なっていた (CTT \geq 52.2: 37.5%、CTT $<$ 52.2: 53.8%)。【結論】DKT は便秘患者に有効であり、CTT の短縮を観察した。更に、投薬前の CTT 値 52.2 時間を境に、その奏功率が異なっており、CTT は DKT 投薬の指標となる。

六君子湯の幽門側胃切除術後摂取熱量と 栄養状態に対する効果

○工藤 克昌、武者 宏昭、田中 直樹、杉沢 徳彦、大沼 忍
阿部 友哉、長尾 宗紀、渡辺 和宏、青木 豪、井本 博文
唐澤 秀明、元井 冬彦、内藤 剛、海野 倫明
東北大学 消化器外科学

【目的】胃切除術後患者に対する六君子湯の機能障害改善効果についての報告が散見される。我々は胃癌による胃切除術の術後クリニカルパスに2014年12月より六君子湯を導入した。今回、術後の食事摂取量や栄養状態に対する効果について検討を行ったので報告する。

【対象と方法】当科にて2014年1月より2015年12月までに、胃癌の診断で腹腔鏡下幽門側胃切除術を実施した連続した68例をパス導入前後に症例を分けて検討を行った。尚、当科のクリニカルパスでは、六君子湯の内服を手術翌日夕より開始している。

【結果】導入直前の34例中5例(15%)で、術後愁訴に対し六君子湯が投与されていた。この5例を除く29例を対照群とした。また、パス導入後34例のうち六君子湯が処方されなかった2例を除いた32例を六君子湯群とした。六君子湯群では、全症例で初回外来までの期間六君子湯の継続内服が可能であり、服薬による有害事象は認められなかった。退院前日の上部消化管術後食の喫食率(中央値)は六君子湯群で主食70%、副食72.5%に対し、対照群で50%、60%であり、主食副食ともに有意に六君子湯群で摂取量が多かった($p=0.014$ 、 $p=0.009$)。摂取熱量を計算すると(中央値)、六君子湯群で1,045 kcal、対照群で825 kcalであった($p=0.037$)。またHarris-Benedictの式を用いてエネルギー必要量を算出し、退院前日の充足率を検討すると、六君子湯群で $68.6 \pm 18\%$ 、対照群で $58.4 \pm 26\%$ であった($p=0.039$)。術後栄養状態は、術後1週目のCONUT値は、両群ともに中央値4で有意差を認めなかったが、術後1か月後では中央値で1 vs 2であり、有意に六君子湯群で栄養状態が改善していた($p=0.01$)。退院時体重減少率(中央値)は六君子湯群で3.0%、対照群で3.5%の減少であった($p=0.4$)。

【結語】幽門側胃切除術後六君子湯のクリニカルパス導入は良好な服薬コンプライアンスを得られた。六君子湯は術後退院時の食事摂取量を増加させ、術後1か月後の栄養状態を改善させる可能性が示唆された。

シンポジウム S1～S2

若手の会シンポジウム YS

S1-1

大腸内圧・大腸バロスタットの機能性消化管障害の診断・治療における有用性

○町田 貴胤¹⁾、福土 審²⁾

1) 東北大学病院 心療内科

2) 東北大学大学院 医学系研究科 行動医学

機能性消化管障害 (functional gastrointestinal disorder: FGID) には多様な疾患が含まれており、下部消化管については過敏性腸症候群 (irritable bowel syndrome: IBS) と機能性便秘 (functional constipation: FC) が日常診療でよく遭遇する疾患群である。現在 Rome IV 基準が公刊され、今後 5-10 年間は国際的に同一基準で IBS と FC を扱うことになる。しかし、同じ疾患でも大腸機能 (運動、知覚) がどの程度障害されているかについては一般的な検査法では評価できず、薬物療法など治療選択についても明確な指標がない。IBS と FC の診療を科学的に進めるには、客観的病態評価が必要である。そこで、IBS と FC に対する大腸内圧・大腸バロスタットの有用性を報告する。圧トランスデューサーによる内圧測定は異なる部位での収縮運動の検出に、バロスタットは内腔を閉塞しないレベルの微細な収縮運動や壁緊張の変化の検出、さらに大腸伸展刺激による知覚閾値・知覚程度の評価に有用である。これにより、同じ IBS でも colonic hypermotility 優位であれば trimebutine、抗コリン薬、それに下痢型が重なれば ramosetron、colonic hypersensitivity 優位であれば serotonin noradrenaline reuptake inhibitor などの抗うつ薬といったように根拠を以って薬剤選択が可能になる。また、FC においても neostigmine 負荷に対する反応性が prokinetic agent 投与の判断基準となり得る。更にこれらを小腸内圧検査と組み合わせることで、FGID より重症な疾患である慢性偽性腸閉塞症、colonic inertia を初期病像の段階から鑑別することが可能である。最近、欧米では大腸運動機能検査法として high resolution manometry が行われるようになり、従来の少数の圧トランスデューサーによる測定と比べてより多くの詳細なデータが得られている。大腸内圧・大腸バロスタットを routine 検査として普及させるにはクリアすべき問題が多いが、現在測定可能な下部消化管機能検査法として本法は最も精密かつ多面的である。機器の進歩により、下部消化管機能検査のさらなる発展が期待できる。

S1-2

小腸シネ MRI を用いた消化管機能性疾患の小腸蠕動評価

○大久保 秀則、冬木 晶子、中島 淳

横浜市立大学 医学部 肝胆腸消化器病学

慢性偽性腸閉塞症 (CIPO) は、器質的原因がないにもかかわらず小腸が病的に拡張し、長年にわたり腸閉塞症状を呈する難治性稀少疾患である。小腸不全から死に至ることがあり、消化管機能性疾患の中では最も重症なものである。病理学的には消化管平滑筋の萎縮・空胞変性 (筋原性)、消化管神経細胞の減少 (神経原性)、筋層内カハール介在細胞の減少・消失 (カハール性) などが特徴とされる。欧米諸国では小腸内圧検査 (マノメトリー) が盛んであり、圧波形の違いによって筋原性と神経原性の鑑別が可能であるとされているが、残念ながら本邦ではマノメトリーが施行できる施設が非常に少ない。一方で、本邦で汎用されている単純 X 線や CT などの画像検査は、「結果としての消化管拡張状態」を評価することには非常に優れているが、蠕動運動を直接的に評価できるものではない。我々は、近年心血管分野で登場したシネ MRI を消化管領域に応用し、健常者、過敏性腸症候群 (IBS) 患者を対照として CIPO の小腸運動異常を直接的に評価できるかどうかを検証した。この結果として、CIPO 患者では、健常者・IBS 患者に比べて明らかに収縮率が低下していることが判明し、シネ MRI は CIPO の蠕動低下をダイレクトに動画として評価しうるモダリティであることが示された。なお、サブ解析として IBS 患者内で IBS-C と IBS-D のシネ MRI 所見を比較した。IBS-C 患者では収縮率が低く (蠕動の幅が小さく)、収縮周期が早い傾向にあり、IBS-D 患者では平均腸管径が小さい傾向にあった。これらは既報のマノメトリーの報告と矛盾しない結果であったことから、シネ MRI はマノメトリーと同様に、IBS の小腸蠕動異常を指摘することも可能であると考えられた。シネ MRI は、稀少難病の CIPO に対しても、また全人口の 15% という高い有病率を占める IBS に対しても、その蠕動評価には有用であると考えられる。放射線被曝を伴わずマノメトリーのような侵襲を伴わないことから、今後日常臨床での普及が大いに望まれる。

S1-3

体外式超音波を用いた新たな下部消化管機能評価法の試み

○眞部 紀明¹⁾、中藤 流以²⁾、楠 裕明³⁾、畠 二郎¹⁾、春間 賢⁴⁾

- 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 消化管内科学
- 3)川崎医科大学 総合臨床医学
- 4)川崎医科大学附属川崎病院 総合内科学 2

【背景】近年、食生活の欧米化、ストレス社会、運動量の減少、高齢化などに伴い、便秘や腹部膨満感などの下腹部症状を訴えて来院する患者の数が増加しつつある。また、稀ではあるが、反復性の腹部膨満、腹痛などの腸閉塞にきわめて類似した症状を呈する難治性の下部機能性消化管障害の一つに慢性偽性腸閉塞症(CIPO)が挙げられ、機能性腹部膨満との鑑別が重要である。下部機能性消化管障害の重要な病態の一つに、消化管運動異常が挙げられ、現在その評価法として有用な検査法が幾つか開発されているが、いずれも侵襲面やコスト面などから頻用されているとは言い難い。我々は、以前より体外式超音波検査(US)を各種消化管疾患の病態把握に臨床応用している。【目的】これまでに我々が施行してきたUSを用いた下部消化管運動機能評価法を、小腸運動機能評価と大腸運動機能評価に分けて概説する。【小腸運動機能評価】早朝空腹時に臥位でUSを施行している。まず、腹部を左上腹部、下腹部の2カ所に分け、それぞれの小腸平均管腔径、収縮率、収縮周期を測定している。これまでCIPO、機能性腹部膨満、健常者に対して同検査を施行し、CIPOでは小腸平均管腔径が他の2群より有意に大きく、収縮率が有意に低下していることを明らかにしている。更に、シネMRIによる小腸収縮率とUSにより評価した収縮率の間には、有意な正の相関関係が得られている。【大腸運動機能評価】早朝空腹時にUSを臥位で施行し、上行結腸(A)、横行結腸(T)、下行結腸(D)、S状結腸(S)、直腸(R)の各部位の横断径を計測している。パラメータは、5カ所の平均値であるCI、右側結腸(A+T)、左側結腸(D+S)の横断径の比であるL/R、CIとRの比であるRIを使用している。CIはマーカ法により計測した大腸通過時間と有意な正の相関関係にあり、また慢性便秘患者と健常者間で有意差を認めている。更に、慢性便秘患者の治療内容ごとにUSパラメータが異なることも明らかにしている。【結語】非侵襲的に繰り返し検査が可能なUS法は、下部機能性消化管障害の診断および病態把握のみならず治療方針決定にも繋がる有用な検査法と考えられる。

S1-4

大腸運動制御における外来性・壁在性神経の役割

○長尾 宗紀¹⁾、柴田 近²⁾、林 啓一^{1,3)}、菊地 大介^{1,4)}、渡辺 和宏¹⁾、阿部 友哉¹⁾、大沼 忍¹⁾、唐澤 秀明¹⁾、工藤 克昌¹⁾、染谷 崇徳^{1,5)}、小野 智之¹⁾、内藤 剛¹⁾、海野 倫明¹⁾

- 1)東北大学 消化器外科学
- 2)東北医科薬科大学病院 消化器外科
- 3)山形県立中央病院 外科
- 4)帯広第一病院 外科
- 5)自治医科大学附属さいたま医療センター 一般・消化器外科

消化管運動の制御には神経や消化管ホルモン等のさまざまな要素が複雑に関与しているが、特に遠心性線維・知覚性線維を含む交感神経系と副交感神経系(外来性神経)、消化管壁に分布する腸管神経系(壁在性神経または内因性神経)は重要な役割を担っていると考えられる。過去に当科では消化管運動、特に大腸運動の制御における外来性神経・壁在性神経の役割について検討すべく、実験を行ってきた。方法として、ビーグル犬を全身麻酔下に開腹し消化管運動測定用のstrain gauge force transducerを大腸漿膜面に縫着し、そのまま閉腹したものを対照群、大腸運動における外来性神経の役割を検討するために回結腸に分布する外来性神経を外科的に切離して除神経を行ったものを除神経群、壁在神経の役割を検討するために結腸を近位と中部結腸の間で切離・再吻合を行ったものを切離再吻合群として作製し、各群に対し消化管運動・排便を誘発する各種薬剤を静脈内あるいは近位結腸内腔に投与し、その反応を検討した。 $\alpha 2$ 受容体拮抗剤のyohimbineを経静脈的に投与すると、結腸にamplitudeが高く伝播速度の速い、排便と関連したgiant migrating contractions(GMC)を引き起こした。除神経群では、対照群と同様にyohimbineのGMC誘発効果を認めたが、排便回数は減少した。切離再吻合群では対照群と同様にyohimbineのGMCと排便の誘発効果が認められた。yohimbineによるGMC誘発に外来性神経・壁在性神経の連続性は重要ではないが、排便誘発効果に外来性神経が関与していると考えられた。一方、対照群でTRPV1刺激剤のcapsaicinを結腸内に投与するとGMCに伴う排便が誘発されたが、除神経群ではcapsaicinの結腸内投与はGMCを伴わない排便を誘発し、切離再吻合群においては、capsaicinはGMCも排便も誘発しなかった。capsaicinのGMC誘発効果には外来性神経と壁在性神経の連続性、両方が重要で、壁在性神経の連続性は排便誘発にも重要なことが示唆された。結腸運動亢進効果・排便誘発効果は薬剤の種類と投与経路によってその作用機序が異なる可能性が示された。

S1-5

機能的合胞体平滑筋活動のリアルタイム電磁界計測

○中山 晋介
名古屋大学 医学部 細胞生理学

よく知られるように、殆どの平滑筋組織はギャップ結合した平滑筋細胞の機能的合胞体として電氣的興奮を共有することで、全体が協調的に活動できる。物理法則に従い、電流が流れれば磁界が発生する。これは生体でも同様で、電氣的興奮が組織内をケーブルとして伝搬すれば、対応する生体磁界が発生するはずである。生体の電氣的活動を磁界としてモニターできれば、非接触・無菌的・非侵襲な生体活動情報検出法となる。生体には様々な平滑筋組織が分布しており、その機能に応じた様々な電氣的興奮活動とその伝搬特性が観察されると予想される。そこで、平滑筋筋電図の新たな形として、平滑筋組織の発生する生体磁界の計測を試みた。

実験に使用する平滑筋組織標本は小さいため、相当する形状の検出プローブを準備する必要がある。一般に生体用高感度磁気計測器とされる超伝導量子干渉デバイスの検出器部位は、超低温状態のため生体から隔離しなくてはならず、また小型化も難しい。そこで、アモルファスメタルを感磁部とする磁気センサを応用した。この磁気センサは、通称、MI センサとも呼ばれ、アモルファスメタル製ワイヤへ通電することで環境温度で駆動でき、さらに小型プローブの製作も可能である。また、地磁気中でも飽和しない広いダイナミックレンジがあり、磁気シールドルームを必要としない。

本発表では、実験動物から摘出された小腸平滑筋組織において自発的に発生する活動磁界の特性を報告すると共に、アモルファスメタル磁気センサの作動原理を説明する。組織近傍では数ナノテスラの生体磁界変動が方向依存性に観察されるが、距離と共にその振幅は急激に減衰した。このセンサでは、アモルファスメタルへパルス電流を負荷することで内部磁化移動がおこるが、その駆動効率の向上には最適のパルス時間幅・振幅と繰り返し時間を設定する必要がある。さらに検出素子・回路へ要求される特性や、現在、開発中のアナログ・デジタル変換ボードを使用した生体磁界計測例、および磁界発生のもととなる消化管筋層電位伝搬の微小電極アレイでの最新の生体計測も紹介したい。

S2-1

動脈硬化および大動脈瘤形成におけるインフラマソームの役割の解明

○河西 文武^{1,2,3}、木村 博昭³、唐澤 直義³、川島 晃³、高橋 将文³

1) 富山県立大学 生物工学研究センター

2) ERATO 浅野酵素活性分子プロジェクト

3) 自治医科大学 分子病態治療研究センター 炎症・免疫研究部

脂質異常、高血圧や肥満といった生活習慣病の基盤病態として慢性炎症反応が注目されている。しかし、これらの疾患ではどのようにその無菌的な炎症反応が惹起されるのかは不明である。そこで我々はインフラマソームと呼ばれる自然免疫経路に注目し動脈硬化および大動脈瘤形成における NLRP3 インフラマソームの役割について検討した。ApoE 欠損マウス (ApoE-KO) および ApoE と NLRP3 インフラマソーム構成分子である NLRP3、ASC、Caspase-1 のいずれかを二重欠損したマウス (DKO) を実験に供試し、動脈硬化モデルは高コレステロール食を 3 ヶ月給餌することで、大動脈瘤モデルはアンジオテンシン II (AII) を 4 週間持続投与することでそれぞれの病態を誘導した。動脈硬化モデルでは ApoE-KO 群に比べ DKO 群で動脈硬化の形成や病変部へのマクロファージの浸潤が有意に減少することが明らかとなった。また *in vitro* の解析により、動脈硬化における血管の石灰化に関連するリン酸カルシウム結晶がマクロファージにおけるインフラマソーム活性化の危険シグナルになっており、リソソームから放出されるカテプシン B によりインフラマソーム誘導されることが明らかとなった。一方大動脈瘤モデルでは腹部大動脈瘤 (AAA) 形成率や大動脈最大径、病変部の炎症性サイトカインや線維化マーカーの発現がそれぞれの DKO マウスで有意に減少することが明らかとなった。また、血管外膜においてマクロファージの浸潤および、NLRP3 インフラマソーム活性化経路として知られるミトコンドリアの酸化ストレス (Mito-ROS) が亢進していることが明らかとなった。さらに *in vitro* の解析により、AII がマクロファージの AT1 受容体を介して Mito-ROS を増加させてインフラマソームの活性化を誘導することが確認され、Mito-ROS 阻害薬で AII によるインフラマソームの活性化が抑制されることも示された。以上より、動脈硬化および大動脈瘤形成における NLRP3 インフラマソームの役割が明らかとなり、その制御が新たな治療標的となり得ることが示された。

S2-2

喘息時の気管支平滑筋細胞における免疫・炎症応答と機能異常機構

○酒井 寛泰¹⁾、須藤 航²⁾、甲斐 友規¹⁾、千葉 義彦²⁾

- 1) 星薬科大学 疾患病態解析学
- 2) 星薬科大学 生理分子科学

気道過敏性 (airway hyperresponsiveness : AHR) は、わずかな刺激でも気道が過剰に反応して発作や閉塞を引き起こす性質であり、気管支喘息患者に共通に認められる。その発現メカニズムについては未だ完全には解明されていないが、喘息発作の多くは短時間作用型 β_2 受容体作動薬で緩解することより、気管支平滑筋の過剰収縮がその主な原因の一つと考えることができる。実際に喘息患者の摘出気管支平滑筋における収縮性アゴニストに対する反応性亢進が報告されており、この気管支平滑筋自体の質的変化のメカニズム解明により新規喘息治療薬の開発が可能と考えられる。我々は、抗原感作を施したマウスに同抗原を反復吸入チャレンジさせることにより、再現性の良いアレルギー性気管支喘息モデルを確立した。本モデルマウスでは、tumor necrosis factor- α (TNF- α) や interleukin-4 (IL-4)、IL-5、IL-13、IL-17A などの各種サイトカインの増加を伴う好酸球性気道炎症が認められ、臨床所見と酷似していた。摘出気管支平滑筋の収縮反応性を評価したところ、各種受容体作動薬に対する反応性は亢進しているものの、その受容体発現や細胞内 Ca^{2+} 動態、high K^+ 脱分極刺激収縮は正常レベルであった。Skinned fiber 標本を用いた検討の結果、喘息時の気管支平滑筋においてアゴニスト誘発 Ca^{2+} sensitization が大きく亢進しており、その亢進に単量体 GTP 結合タンパク質である RhoA や内因性 myosin phosphatase 阻害タンパク質である PPP1R14A (CPI-17) の up-regulation が関与していた。さらに、これらタンパク質の発現変動に各種サイトカインが直接寄与しており、気道炎症とは independent に気管支平滑筋過敏性をもたらされた。このように気道局所のアレルギー反応が気管支平滑筋細胞自体の質的変化をもたらし、喘息時の過剰収縮すなわち AHR が惹起される可能性を示唆してきた。本シンポジウムでは、これまでに発表した主な結果について説明するとともに、我々の最新の知見を紹介する予定である。

S2-3

Th1/Th2/Th17 誘導型各種消化管炎症応答と消化管運動機能異常

○堀 正敏、梶 典幸、尾崎 博

東京大学大学院 農学生命科学研究科 獣医薬理学

消化管は消化管粘膜を介して外界と接しており、様々な化学物質や細菌、ウイルスなどの侵襲を受ける。また、しばしば免疫寛容機構に破たんをきたし食物成分による食物アレルギーや自己免疫異常を生じる。一方、消化管管腔外、すなわち腹腔内は無菌的な環境であり、常に腹腔細胞 (B 細胞やマクロファージなど) が腹腔内環境の異常に備えている。しかし、腹腔内手術による外科的侵襲や腸管穿孔、さらには長期の腹膜透析などにより、消化管は腸管管腔外からも侵襲を受ける。このように、消化管は管腔内外から様々な種類の侵襲を受け、Th1、Th2、あるいは Th17 誘導性の炎症反応を誘発する。この炎症反応の種類は各病態により様々であり、例えば食物アレルギー性腸炎では Th2 優位な炎症応答を、術後イレウスによる炎症では Th1 優位の炎症応答を生じる。ひとたび消化管に炎症が生じると消化管運動も器質的・機能的に障害を受ける。一般に、in vivo において Th1 型炎症では消化管運動は抑制され、Th2 型炎症では消化管運動は亢進することが知られており、Th17 型炎症は Th1 型炎症を伴うことからはっきりと言及できない。しかし、いずれも粘膜炎症を生じ、臨床的には下痢を発症する。そして、これら各炎症応答が消化管平滑筋細胞やペースメーカー機能を司るカハール介在細胞 (ICC) にどのような影響を与えるのか解明することは、消化管炎症の病態生理機構を理解するために極めて重要と考えられる。そこで本講演では、海外を含めたこれまでの研究報告と、最新のデータを交えた我々の研究成果をもとに、消化管運動を制御する平滑筋細胞、ICC ならびに末梢神経系に対する Th1、Th2、Th17 型の炎症応答の作用について紹介し、各炎症応答による消化管運動機能異常機構について考察する。

肺高血圧症における血管内皮細胞 TRPM7 チャネルを介した血管リモデリングの役割の検討

○倉原 琳¹⁾、平石 敬三¹⁾、胡 耀鵬¹⁾、古賀 佳織²⁾、
鬼塚 美樹²⁾、阿部 弘太郎³⁾、桑原 志実³⁾、平野 真弓⁴⁾、
井上 隆司¹⁾

1)福岡大学 医学部 生理学

2)福岡大学 医学部 病理学

3)九州大学大学院医学研究院 循環器内科学

4)九州大学大学院医学研究院 附属心臓血管研究施設 分子細胞情報学部門

「背景・目的」：本邦で難病指定されている肺高血圧症は、肺血管の攣縮や肺血管壁の肥厚による血管内腔の狭小化、肺血管抵抗の上昇によって、持続的に肺動脈圧が上昇する致死性疾患である。本研究では、組織のリモデリングに関わる TRP (Transient receptor potential) チャネルに着目し、肺高血圧症におけるその発現変化および機能変化を解析した。TRPM7 チャネルは Ca^{2+} 、 Mg^{2+} の持続流入経路として、皮膚や心臓のリモデリングに深く関わっていることが報告されている。「方法」：モノクロタリン肺高血圧モデルラットを作成し、TRPM7 チャネルを抑制する生薬「冬虫夏草」を用いた肺高血圧治療の可能性について検討を行った。組織染色法により病態観察、肺血管における TRPM7 チャネルなどの発現を定量した。培養内皮細胞を用い、TGF- β 2 誘導によるストレスファイバーの発現を蛍光免疫染色法で観察し、EndMT マーカーの変化について免疫プロット法を用いて評価した。TRPM7 拮抗薬 FTY-720 は冬虫夏草由来成分に基づいて合成された新規化合物である。「結果」モノクロタリン皮下投与肺高血圧モデルラットでは、肺動脈における TRPM7 及び間葉系細胞のマーカーである Vimentin の発現が亢進した。モデルラットに冬虫夏草を 10 日間 (0.75 g/kg BW/day) 経口投与した結果、肺高血圧モデルで見られた体重減少・肺動脈中膜肥厚・右室肥大・右室拡張・心筋線維化に対して抑制効果が観察された。また、培養血管内皮細胞を TGF- β 2 で刺激すると、ストレスファイバーの形成やその他の EndMT に特徴的な変化が観察できた。この時、FTY-720 (1 μM)、冬虫夏草の抽出成分や siRNA の処置によって TRPM7 チャネルの発現や機能を抑制すると、ストレスファイバーの形成や EndMT に伴う形態変化が抑制された。このことから TRPM7 は EndMT を促進することが推察された。「考察」以上より、肺高血圧症における TRPM7 の発現増加が、肺動脈リモデリングに関与している可能性が示唆された。今後、これを手掛かりに、肺高血圧症の病態の理解や治療法の開発が進むことが期待される。

YS-1

泌尿器疾患の基礎研究～性機能障害 & 下部尿路機能障害のモデル作成から解析まで～

○堀田 祐志

名古屋市立大学大学院 薬学研究所 病院薬剤学

疾患の病態解明や新規治療法の開発には、病態モデルの作成とその評価方法の確立が必要不可欠である。我々はこれまで性機能障害や下部尿路機能障害に着目し *in vivo* での検討を中心に研究を行ってきた。

性機能障害では、特に男性の勃起障害 (ED) に着目し研究を行ってきた。ED は心因性、血管性、神経性、内分泌性の異常や糖尿病や加齢に伴う ED など原因が様々であるため、適切なモデル動物を選択する必要がある。例えば、動脈性 ED には動脈結紮モデルや動脈硬化モデル、神経性 ED には海綿体神経損傷モデル、内分泌性 ED には去勢により男性ホルモンを低下させたモデルが広く使用されている。勃起機能の評価方法としては、海綿体神経を電気刺激し人工的に勃起を誘発した際の陰茎海綿体内圧を測定する方法が一般的である。他の評価方法としてはアポモルフィン投与後の勃起回数を評価する方法が利用されている。

一方、下部尿路機能障害 (LUTS) は、頻尿や尿失禁などの蓄尿症状と尿勢低下や腹圧排尿などの排尿症状、残尿感や排尿後尿滴下などの排尿後症状に分けられる。LUTS の研究対象としては、過活動膀胱 (OAB)、低活動膀胱 (UAB)、前立腺肥大症、出血性膀胱炎、間質性膀胱炎があげられる。最近では、膀胱虚血が軽度な状態では OAB 症状を、重度な状態では UAB の症状を呈することが動物実験から明らかになってきている。他には前立腺肥大症モデルとして下部尿路閉塞モデル、シクロホスファミドによる出血性膀胱炎モデルやトラニラストによる間質性膀胱炎モデルが利用されている。膀胱機能の評価する方法としては、膀胱にカテーテルを留置し生理食塩水を持続注入することで排尿を誘発し、同時に膀胱内圧を測定する膀胱内圧測定法や、ろ紙に滴下した尿のスポットを計測する方法も利用されている。最近では、膀胱の知覚神経を評価する方法も確立され研究が盛んに行われている。

本シンポジウムでは、これら ED および LUTS のモデルと機能解析の方法についてご紹介させて頂く。

YS-2

消化管平滑筋・腸管神経系・ICC の形態学的解析

○玉田 宏美^{1,2)}、木山 博資¹⁾

1) 名古屋大学大学院 医学系研究科 機能組織学

2) 日本学術振興会

平滑筋を取り巻く環境は、複数の組織によって構成されており、互いのインタラクションは極めて重要である。消化管筋層だけに限っても、平滑筋細胞、腸管神経節細胞、神経膠細胞、線維芽細胞、免疫系の細胞、カハールの介在細胞 (ICC) などが挙げられる。それぞれの細胞の形態について、免疫組織化学的手法や電子顕微鏡観察により解析され、各種マーカーや細胞同定のクライテリアなどが確立されてきた。しかしながら、近年研究が進むにつれ、さらに細分化された細胞分類の見直しが議論されることも多い。特に ICC については、現在のところ決定的なマーカーとされている *c-Kit* に対し、新規のマーカーの提案や、新たに ICC 様細胞と考えられる細胞の存在と、それを記載するための形態所見の模索なども展開されている。また、今後、病態像の解析など、より臨床に則した研究を進めるにあたり、正確かつ精緻な形態学的解析の必要性が高まってくると考えられる。さらに、平滑筋収縮や電位変化、信号伝達物質の放出など、種々の機能を反映するのは細胞小器官などの組織構造であり、これらの詳細な形態は、機能を理解し、説明する上での重要な情報を包含している。また、平滑筋は主に神経、ICC により制御されているが、それらの機能的関連については、生理学、分子生物学的解析に加え、形態学的解析によって、直接的な証拠として示される。近年、免疫染色を中心とした光学顕微鏡解析と、電子顕微鏡解析との間のスケールを埋める技術として、3D SEM (SSSEM) が注目されている。この方法では、電顕レベルの解像度で、膨大な量の画像を取得し、立体構造を再構築することができる。この手法により、ミトコンドリアや小胞体などの細胞小器官の構造に関して、これまでの理解を覆す像が得られつつある。平滑筋研究においても、この形態学的手法により、平滑筋細胞自身やそれらを取り巻く細胞群の微細形態やインタラクションにおいて、新たな所見が得られることが期待される。本シンポジウムでは、この新しい形態解析法の紹介もあわせ、形態学的解析に基づき展開されてきた消化管研究とそれらの最新の進展について紹介する。

○炭山 和毅、小林 雅邦

東京慈恵会医科大学 医学部 内視鏡科

背景：消化管運動機能障害では、消化管筋層や神経叢の機能や・形態に異常を呈する場合があるが、良性疾患であるために消化管壁深層の異常が病理学的に解析される機会は限定される。そこで我々は、共焦点内視鏡（以下、CLE）が生体内で活動している組織を顕微鏡と同等の解像度で観察できる点に注目し、CLEによる筋層や消化管神経叢の形態的評価が可能であるか検討してきた。方法：フルオレセイン静注法：豚モデルフルオレセイン静注後に胃内腔側より粘膜下層内から、さらに漿膜側からプローブ型 CLE を用い観察した。クレシルバイオレット散布法：クレシルバイオレットの漿膜側散布によって神経叢の視覚化が可能かマウスモデル、豚モデル、小児症例ヒト手術検体を用い、病理組織所見を gold standard として、CLEでの消化管神経叢の視覚化の精度を評価した。結果：フルオレセイン静注法：胃内腔側からの筋組織の描出は、残存粘膜下組織の存在により困難であった。漿膜側では静注 10 分後より間質に漏出したフルオレセインに浮き出される形で、錯綜する筋線維が確認されたが神経組織は描出されなかった。クレシルバイオレット散布法：染色不良および病理組織標本作成不良は認めなかった。CLE 観察では、筋間神経叢は内部に類円形の不染斑が密在する格子状の帯として描出された。結語：動物モデルおよびヒト手術検体によって CLE による消化管筋層および筋間消化管神経叢の可視化が実現可能性が示唆された。

○中藤 流以¹⁾、眞部 紀明²⁾、楠 裕明⁴⁾、石井 学¹⁾、
島 二郎²⁾、春間 賢³⁾

1)川崎医科大学 消化管内科学

2)川崎医科大学 検査診断学 (内視鏡・超音波)

3)川崎医科大学 総合内科学 2

4)川崎医科大学 総合臨床医学

【背景】嚥下障害は高齢者に多く認められ、誤嚥性肺炎等の致命的な合併症の原因になるため、慎重な対応が求められる。しかしながら、現時点ではその治療法について確立されたものはない。近年、transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV-1) とその活性化により放出される Substance P (SP) の関係が明らかとなり、TRAPV1 の特異的アゴニストである Capsaicin が嚥下障害を改善させたとする報告がいくつか存在している。また、現在嚥下機能の評価は嚥下造影検査 (Video fluorography : VF) が主に行われているが、Tissue Doppler Imaging (TDI) を用いた超音波検査を嚥下機能評価に臨床応用した報告はない。【目的】プラセボ二重盲検化 crossover study により、嚥下障害に対する capsaicin の効果を明らかにする。さらに TDI による食道運動機能評価法と嚥下機能改善評価項目との関連性についても明らかにする。【方法】嚥下障害を訴え外来受診した患者 49 人を対象とした。Capsaicin は、本邦で市販されている capsaicin 入り食品であるカプサイシンプラス®を用いた。嚥下障害の評価は問診票 (EAT-10) を用いて行い、また Visual analogue scale (VAS) を用いて自覚症状改善について評価した。他覚的評価項目として唾液量、唾液 pH、唾液中 SP について検討を行い、また TDI により頸部食道運動を評価し、それらの相関性についても検討を行った。【結果】実薬有効例は 19 例 (38.8%) でプラセボ (3 例、6.1%) よりも有意に有効であった ($P < 0.01$)。また、有効例では capsaicin 投与前後での唾液中 SP 変化率が有意に増加していたが ($P = 0.04$)、無効例では有意差は認められなかった ($P = 0.42$)。TDI による頸部食道運動評価ではプラセボ投与前後と capsaicin 投与前後での頸部食道最大開大時間 (cervical esophageal wall opening time : CE-OT) 変化率が無効例では差を認めなかったが ($P = 0.77$)、有効例では有意な短縮化が認められた ($P = 0.04$)。また唾液中 SP 変化率と CE-OT 変化率との間に有意な負の相関を認めた ($R = 0.53, P = 0.001$)。【結論】唾液中 SP 濃度と頸部食道運動には関連性が認められ、Capsaicin は嚥下障害に対する治療選択肢の一つになり得る。

糖尿病患者における血管生理学検査の特殊性

- 前田 泰孝¹⁾、松崎 千登勢³⁾、園田 紀之¹⁾、井口 登與志^{1,2)}
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 先端融合医療レドックスナビ研究拠点
3)九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科

糖尿病は動脈硬化性疾患の強力な危険因子である。糖尿病患者の動脈硬化性病変の特徴は、弾性動脈から筋性動脈にかけて全身に広くびまん性に分布し、求心性プラークによる血管狭窄だけではなく中膜の肥厚・石灰化による血管伸展性の低下をともなう点である。我々はこれまでに行ってきた多くの糖尿病患者を対象とした臨床研究で、血管生理学検査の特殊性をとらえたので報告する。足首上腕血圧比 (ABI) と上腕-足首脈波伝播速度 (PWV) は同時に測定ができる非侵襲的な動脈硬化指標である。糖尿病患者 4,272 人を対象とした九州動脈硬化予防研究で ABI と PWV を併用した糖尿病患者の全死亡および心血管イベントの予測アルゴリズムを開発した。決定木分析により各イベントに対する ABI/PWV の分枝アルゴリズムを求めた。全死亡には ABI 低下が寄与し、0.7 から 1.0 の境界例でも PWV 高値 (24 m/s 以上) と同等のリスクを示した。冠血管イベントには ABI (1 未満) と PWV (19 m/s 以上) が相補的で、脳血管イベントは PWV 上昇 (23 m/s 以上) が重要であった。糖尿病患者における異常 ABI のカットオフ値の上昇は、PWV 上昇にあらわれる血管コンプライアンス低下にともなう下肢血圧値上昇によるものと考えられた。一方、血管内皮機能低下は動脈硬化早期病変として重要で、EndoPAT を用いた血流依存性血管拡張反応検査は高再現性の血管内皮機能検査として注目されている。糖尿病患者 158 例で EndoPAT を行い、駆血開放後の指尖血流波形をクラスター解析で分類すると、血管拡張が持続する症例 (CD 型 = 72%) を多く認めた。CD 型では、拡張-再収縮型 (DR=28%) と比して BMI、HbA1c が高値、喫煙歴が高率となり、反応性充血指数 (RHI) も低値であったが、脈波伝播速度 (PWV) などは低値となり、脳血管障害の既往も低率であった。血糖コントロール不良や肥満、喫煙歴などのハイリスク糖尿病患者では RHI 低下の解釈に注意が必要であり、EndoPAT 波形を併せて評価する必要があると考えられた。糖尿病患者における DR 型は、血管平滑筋の NO に対する反応性低下あるいは器質的なコンプライアンス低下を示している可能性も考えられ、今後さらに検討を重ねる。

白鳥常男賞受賞講演 ST

優秀演題賞候補講演 YA

結腸内寒冷受容体刺激による結腸運動亢進・ 排便誘発作用の検討

染谷 崇徳¹⁾、長尾 宗徳¹⁾、田中 直樹¹⁾、佐々木 宏之¹⁾、菊池 大介¹⁾、
宮地 智弘¹⁾、内藤 剛¹⁾、柴田 近²⁾、海野 倫明¹⁾

1) 東北大学 消化器外科

2) 東北医科薬科大学 消化器外科

「目的」 Transient receptor potential cation channel, subfamily A, member1 (以下: TRPA1) の刺激薬である Allyl isothiocyanate (以下: AITC) を結腸内に投与し、その結腸運動亢進・排便誘発効果とその作用機序を解明すること。「方法」 ビーグル成犬を用い、消化管の輪状筋収縮を測定するため、全身麻酔下に strain gauge force transducer を結腸3か所に縫着した。さらに薬剤投与経路として用いるシリコンチューブを盲腸より挿入し、先端を上行結腸内に留置した。AITC 5 mg、10 mg をシリコンチューブより結腸内に投与した。また、拮抗薬を用いて、その作用機序の検討を行った。さらに、結腸壁を切離・吻合したモデル (Anastomosis model) および外来神経を切離したモデル (Denervation model) を作成し、結腸運動に対する AITC の効果を比較検討した。「結果」 AITC 5 mg、10 mg の投与直後から結腸に巨大伝播性収縮波 (giant migrating contractions: GMCs) が高頻度にみられ、排便を誘発し、運動を定量化した Motility index において、AITC 5 mg 群、AITC 10 mg 群は用量依存性に有意に運動を亢進させた。また、atropine, hexamethonium, ondansetron の存在下では AITC による結腸運動亢進効果は有意に抑制された。TRPA1 拮抗薬の存在下では AITC による結腸運動亢進効果が抑制された。Anastomosis model、Denervation model では GMCs 頻度、排便頻度はともに低下し、Motility index が減少した。「結語」 AITC は、結腸内腔知覚神経末端の TRPA1 に作用し、アセチルコリン、5-HT₃ を介して結腸運動を亢進させ、排便を誘発している可能性が示唆された。また、その作用には腸管外来神経と壁在神経の両方が重要な役割を果たしていることが推測された。

YA-1

モルモット膀胱における TRPV4 チャンネルと BK チャンネルの機能的連関

○磯貝 有優、李 賢、三井 烈、橋谷 光
名古屋市立大学 医学部 細胞生理学

【背景】 伸展活性化 Ca^{2+} 透過性チャンネルである TRPV4 は尿路上皮に発現し、膀胱伸展時の求心性信号伝達に関わる。TRPV4 は排尿筋 (DSM) にも発現し、TRPV4 アゴニストである GSK10167090A (GSK) は収縮を増強するが、膀胱伸展に伴う DSM 収縮性の亢進は不合理に思われる。今回 DSM および粘膜の収縮要素である粘膜筋板 (MM) に対する GSK の作用を検討した。【方法】 モルモット膀胱 DSM および MM 組織標本を作成し、等尺性張力測定、細胞内 Ca^{2+} イメージングおよび細胞内電位記録法により GSK の効果を検討し、蛍光免疫染色法により TRPV4 受容体の分布を調べた。【結果】 GSK (1 nM) は DSM および MM で持続的な収縮を発生するとともに自発収縮を消失させ、この作用は TRPV4 阻害薬である HC-067047 (1 μM) により拮抗された。GSK による自発収縮抑制は、大コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^+ (BK) チャンネル阻害薬である iberiotoxin (100 nM) ないし paxilline (1 μM) により拮抗されたが、小コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^+ (SK) チャンネル阻害薬である apamin (100 nM) は無効であった。GSK による持続的な収縮は nifedipine (10 μM) により約 50% 抑制され、外液 Ca^{2+} 除去により完全に抑制された。GSK (1 nM) は自発一過性 Ca^{2+} 濃度上昇及び活動電位を消失させ、持続的 Ca^{2+} 濃度上昇とこれに対応する過分極を生じた。自発一過性 Ca^{2+} 濃度上昇及び活動電位は iberiotoxin (100nM) により復活し、過分極もリバースされた。DSM および MM には TRPV4 が強く発現していた。【考察】 TRPV4 活性化は Ca^{2+} 流入を引き起こし持続的な収縮を引き起こす一方で、BK チャンネル活性化により自発収縮を抑制する。この逆説的な現象は TRPV4-BK チャンネルの機能連関により生じ、蓄尿時の膀胱伸展に伴い DSM の自発収縮を抑制して蓄尿機能を促進すると考えられた。MM の持続的な収縮には尿路上皮や粘膜血管の過伸展を防ぐ働きが示唆された。

YA-2

下部尿路機能に対する各種抗うつ薬の影響の評価—雌性モルモット近位および遠位尿道のノルアドレナリン (NA) 誘発収縮に与える影響—

○小原 圭将¹⁾、今中 智子¹⁾、福原 央香¹⁾、宇野 準二^{1,2)}、茅野 大介¹⁾、田中 芳夫¹⁾
1) 東邦大学 薬学部 薬理学教室
2) 桶狭間病院 薬剤部

【目的】 近年うつ病の患者数は増加しており、抗うつ薬が処方される頻度も高まってきている。一部の抗うつ薬は副作用として排尿障害を引き起こすことが知られており、この障害は、口渴等に比べ報告は少ないが、服薬アドヒアランスを低下させる大きな要因となりうる。その原因としては、一般には、抗うつ薬の有する抗コリン作用に起因する排尿筋の収縮抑制が考えられている。しかし、ノルアドレナリン (NA) 再取り込み阻害作用を有する抗うつ薬は、尿道括約筋の NA による収縮反応の増強を介して排尿障害を誘発する可能性が考えられる。本研究では、尿道括約筋の NA による収縮反応に対する各種抗うつ薬の影響を検討し、尿道抵抗の増大に起因する排尿障害を誘発する可能性を検証した。【方法】 摘出した雌性モルモット尿道を 4 等分し、リング状標本を作製した。このうち、最も膀胱よりの尿道部分 (近位尿道) と最も外尿道口よりの尿道部分 (遠位尿道) の 2 標本を実験に供し、各種抗うつ薬 (10^{-6} M) の NA の濃度反応曲線に与える影響を評価した。【結果】 三環系抗うつ薬の desipramine、nortriptyline、amoxapine、四環系抗うつ薬の maprotiline、SSRI の paroxetine、SNRI の milnacipran、duloxetine は遠位尿道での NA による収縮反応を増強させた。一方、三環系抗うつ薬の imipramine、clomipramine、trimipramine、amitriptyline、nortriptyline は近位尿道での NA による収縮反応を抑制した。また、SSRI の fluvoxamine、sertraline、escitalopram、NaSSA の mirtazapine は、近位及び遠位両尿道のいずれにおいても、NA による収縮反応に対して顕著な影響を与えなかった。【考察】 本研究結果から、40% 以上の抗うつ薬が、遠位尿道での NA による収縮反応を増強させることが明らかとなり、抗うつ薬の選択・使用に際しては、排尿筋の収縮抑制に加えて、尿道抵抗の増大に起因する排尿障害の可能性を考慮する必要があることが示された。

YA-3

喘息時の過敏性気管支平滑筋における proton-sensing GPCRs の発現変化

○山根 大和¹⁾、須藤 航¹⁾、岩崎 雄介¹⁾、酒井 寛泰²⁾、千葉 義彦¹⁾

1) 星薬科大学 生理分子科学
2) 星薬科大学 疾患病態解析学

【目的】生体内 pH は呼吸器や腎臓による酸排出などにより 7.3~7.4 に調節されている。しかし、喘息における気道炎症等の各種炎症時ではその周囲の pH が低下し、細胞機能が変化する。pH 低下による機能変化の機構は不明であったが、近年、細胞外 pH 低下に応じて活性化される G タンパク質共役型受容体 (proton-sensing GPCRs) の存在が証明された。本研究では、マウス気管支平滑筋 (BSM) 組織および培養ヒト気管支平滑筋細胞 (hBSMC) における proton-sensing GPCRs の発現を確認するとともに、抗原誘発喘息マウスの BSM におけるその発現変化について検討を行った。【方法】BALB/c 系雄性マウスを ovalbumin 抗原にて感作し、同抗原を反復吸入チャレンジさせることによりアレルギー性気管支喘息モデルマウスを作製した。最終抗原チャレンジ終了の 24 時間後、実験に供した。【結果および考察】RT-PCR 解析の結果、マウス BSM 組織および hBSMC において各種 proton-sensing GPCR 発現が確認できた。リアルタイム RT-qPCR 解析の結果、喘息群の BSM 組織において GPR4 および GPR68 mRNA 発現の増加傾向が認められた。我々はこれまでに、同モデルマウスにおける BSM 過敏性を証明しており、この抗原誘発 BSM 過敏性発現における GPR4 あるいは GPR68 の関与が示唆された。次に、マウス摘出 BSM 組織を用いて収縮実験を行った。正常マウス BSM 組織の baseline tension において pH を 8.0 から 6.8 に変化させても、収縮あるいは弛緩反応は認められなかった。しかしながら、この low pH への変化は 10^{-5} M ACh あるいは 50 mM K^{+} による収縮反応を有意に増強した。この low pH による収縮増強反応は喘息群ではさらに増強される傾向が認められ、喘息時の気道炎症による low pH が気道過敏性に関与している可能性が示唆された。一方、この low pH による収縮増強反応は、GPR68 antagonist と報告されている psychosine (10^{-5} M) の前処置によっては影響を受けず、少なくとも GPR68 を介する反応ではない可能性が示唆された。

YA-4

アレルギー性喘息マウスの気管支平滑筋組織における Mfge8 発現の増加

○須藤 航¹⁾、山根 大和¹⁾、岩崎 雄介¹⁾、酒井 寛泰²⁾、千葉 義彦¹⁾

1) 星薬科大学 生理分子科学
2) 星薬科大学 疾患病態解析学

【目的】Mfge8 は lactadherin とも呼ばれ、喘息患者の気管支生検ではその発現が低下しており、さらに遺伝子ノックアウトにより気道過敏性 (AHR) が獲得されることより、内因性喘息抑制因子とも考えられる。すなわち、喘息時の気道局所では Mfge8 発現が低下し、これにより喘息患者共通の特徴である AHR が獲得される可能性が考えられるが、その詳細は不明である。本研究では、抗原誘発喘息マウスの気管支組織における Mfge8 発現変動を観察するとともに、気管支平滑筋 (BSM) におけるその機能について検討を試みた。【方法】BALB/c 系雄性マウスを ovalbumin 抗原にて感作し、同抗原を反復吸入チャレンジさせることによりアレルギー性気管支喘息マウスを作製した。最終抗原チャレンジ終了の 24 時間後、実験に供した。【結果および考察】喘息患者における報告と矛盾して、喘息マウス BSM 組織において Mfge8 mRNA 発現の有意な増加が認められ、さらに、気管支肺胞洗浄液中の Mfge8 タンパク質レベルも有意に増加していた。マウス BSM 組織および培養ヒト BSM 細胞 (hBSMCs) において、Mfge8 受容体サブユニット integrin α_v 、 β_3 および β_5 の発現が認められ、Mfge8 が BSM 細胞に直接作用する可能性が示唆された。興味深いことに、hBSMCs における Mfge8 mRNA 発現が明らかとなり、すなわち、BSM 細胞自体も Mfge8 の origin となり、autocrine 的あるいは paracrine 的に BSM 細胞の機能を調節している可能性が示唆された。事実、hBSMCs において、interleukin-13 (IL-13) 刺激による STAT6 のリン酸化は、10 μ g/mL Mfge8 の前処置により部分的に抑制された。我々はこれまでに、喘息時に気道局所で増加する IL-13 が BSM 細胞に作用し、STAT6 の活性化を介して RhoA 発現を増加させ、過剰な収縮反応すなわち AHR に関与している可能性を示唆している。本研究結果より、Mfge8 は IL-13 による一連の反応を抑制することが示唆され、喘息時に増加する Mfge8 は過剰な喘息反応に対する negative feedback 機構とも考えられるが、さらに詳細な検討が必要である。

YA-5

TRPV4 チャネルの腸間膜リンパ管自動収縮頻度制御に対する役割

○伊上 大毅、三井 烈、橋谷 光
名古屋市立大学 医学部 医学科

【背景】 集合リンパ管は規則的でリズムカルな自発的収縮活性を示す。先行研究では、管腔内圧が上昇すると収縮頻度が増加することが示された。一方、TRPV4 チャネルは伸展刺激により活性化される。本研究では、内圧上昇時に TRPV4 チャネルが活性化されて収縮頻度上昇に寄与している可能性について検討した。

【方法】 モルモット腸間膜よりリンパ管標本を作製し、37度の Krebs 溶液を灌流させ、DIAMTRAK システムでその直径の変化を計測した。また、リンパ管に挿入したガラス製カニューレを通してリンパ管内圧を変化させた。以上の条件下で TRPV4 チャネルの働きを検討した。さらに、蛍光免疫染色法によって TRPV4 の分布を調べた。

【結果】 T 型 Ca^{2+} チャネル (TVDC) 阻害薬の ML218 (1 μM)、および Ca^{2+} 依存性 Cl^{-} チャネル (CLCA) 阻害薬の Niflumic acid (30 μM) と DIDS (30 μM) は、収縮頻度を減少させたことから、これらのチャネルが収縮頻度の制御に関わっていると考えられた。また、ニフェジピン (100 nM) は収縮自体を停止させたことから電位依存性 Ca^{2+} チャネルが収縮力の調整にかかわっていることが示された。TRPV4 チャネル開口薬の GSK1016790A (0.1-1 nM) は、最大弛緩時直径の減少と収縮頻度の増加を引き起こした。TRPV4 チャネルの阻害薬である HC067047 (1 μM) は、単独投与では大きな変化を起こすことはなかったが GSK1016740A の効果を打ち消した。また、ML218、Niflumic acid は GSK1016790A の収縮頻度増加作用を抑制した。さらに、リンパ管内圧を上昇させると収縮頻度が上昇し、HC 投与によってこの効果が抑制された。一方、蛍光免疫染色法により、TRPV4 チャネルはリンパ管平滑筋に分布していることが示された。

【考察】 以上の結果から、モルモット腸間膜集合リンパ管では、伸展刺激により TRPV4 チャネルが活性化されると、T 型 Ca^{2+} チャネルや CLCA が活性化され、収縮頻度が上昇すると考えられる。これは、食後などにリンパ管内のリンパ液が増加した時に内容物を効率よく輸送するのに好都合であると考えられる。

YA-6

内視鏡検査による滑脱型裂孔ヘルニアの診断は食道内圧診断と一致せず、過剰診断されている

○星野 慎太郎、花田 優理子、川見 典之、星川 吉正、竹之内 菜菜、梅澤 まり子、佐野 弘仁、星原 芳雄、岩切 勝彦
日本医科大学 消化器内科学

【目的】 われわれは内視鏡的に診断された滑脱型裂孔ヘルニア (HH) の多くは、high-resolution manometry (HRM) 検査において HH を認めないことが多いことに気づいた。今回、内視鏡的 HH (食道裂孔から柵状血管下端までの距離が 1 cm 以上) 患者に対して HRM 検査を行い、内視鏡検査による HH 診断の妥当性を検討した。【方法】 対象は GERD 維持療法中の患者で、内視鏡検査において 1-2 cm の HH 患者 11 例、2-3 cm の HH 患者 17 例、3-4 cm の HH 患者 12 例、4-5 cm の HH 患者 7 例である。内視鏡的 HH の診断は胃内挿入前に送気を行いながら、深吸気時の裂孔部位から柵状血管下端までの距離をスコープにて測定した。食道内圧検査は左側臥位の姿勢にて HRM にて行い、一次蠕動波出現後の呼吸変換点 (PIP) と LES 下端までの距離 (HH 長) を測定した。各患者の 10 回の平均 HH 長および最大 HH 長を算出した。【成績】 1-2 cm の内視鏡的な HH 患者では内圧検査での平均 HH 長は 0.0 cm、最大 HH 長は 0.1 cm であった。2-3 cm の HH 患者では平均 HH 長は 0.3 cm、最大 HH 長は 0.5 cm であり、3-4 cm の HH 患者では平均 HH 長は 0.7 cm、最大 HH 長は 0.8 cm であった。4-5 cm の HH 患者では平均 HH 長は 2.0 cm、最大 HH 長は 2.4 cm であった。【結論】 内視鏡検査での 3 cm 以下の HH を有するほとんどの患者では、内圧検査において裂孔と PIP の乖離はみられず、内視鏡検査での HH 診断は過剰診断されている。

YA-7

食道胃接合部通過障害では下部食道括約筋の受容性弛緩反応が障害されている。

○牟田 和正、伊原 栄吉、深浦 啓太、白 暁鵬、
中村 和彦
九州大学病院 医学部 病態制御内科学

【目的】 食道胃接合部の通過障害 (esophagogastric junction outflow obstruction (EGJO)) の病因は解明されておらず十分な治療法は確立されていない。我々はアコチアミドが EGJO に有効な治療薬となる可能性を報告した。Mittal らは、下部食道括約筋 (lower esophageal sphincter (LES)) が嚥下を行わなくても少量の水で咽頭を刺激すること (pharyngeal water stimulation (PWS)) により LES 弛緩が得られることを報告しているが、この反応は胃の受容性弛緩反応に類似する。消化管運動改善薬であるアコチアミドは、機能的ディスペプシアにて障害された胃底部の accommodation を改善する。従って、EGJO において LES accommodation が障害されている可能性がある。【方法】 2012 年 11 月から 2016 年 4 月まで、当院で高解像度食道内圧検査にて、EGJO と診断された 13 名と正常食道蠕動を認めた 20 名を対象とした。評価項目として Basal LES pressure (BLESP) と integrated relaxation pressure (IRP) を計測した。さらに、PWS による LES 弛緩反応の程度を BLESP と仰臥位で口腔内に 5 ml の水を含んだ嚥下直前の 5 秒間の LES の平均値との差により評価した。【結果】 BLESP は、正常群 (34.6 ± 2.1 mmHg) と EGJO 群 (32.7 ± 1.8 mmHg) とに有意差は認めなかった。一方、IRP に関しては、EGJO 群 (20.3 ± 1.4 mmHg) は、正常群 (10.8 ± 0.6 mmHg) と比べて有意に高値であった。正常群では 1 回目の嚥下直前、仰臥位での口腔咽頭内に 5 ml の水を注入することで、LES 値は 34.6 ± 2.1 mmHg から 25.6 ± 1.4 mmHg へと速やかに低下した。すなわち、正常群では PWS によって 9.0 mmHg の LES 弛緩反応を認めた。一方、EGJO 群において、PWS 後の LES 値は 33.0 ± 1.6 mmHg であり、BLESP (32.7 ± 1.8 mmHg) と比較し、有意な低下は認められなかった。EGJO 群 (13 名) 中、強い Dyspepsia 症状を有する 6 人にアコチアミドを投与したところ障害されていた PWS による LES の受容性弛緩反応が回復し、症状も飛躍的に改善した。【結語】 EGJO 群では、正常群で認めた LES 受容性弛緩反応が障害されていた。アコチアミドは、障害された LES 受容性弛緩反応を回復させ、EGJO の治療薬の候補となる可能性がある。

YA-8

消化管術後の QOL と High Resolution Manometry を用いた食道機能評価

○上野 太輔、松本 英男、遠迫 孝昭、岡本 由佑子、
河合 昭昌、窪田 寿子、村上 陽昭、東田 正陽、
岡 保夫、鶴田 淳
川崎医科大学 消化器外科

【はじめに】 当科では、早期がん症例に対して、LES と迷走神経肝枝・腹腔枝を温存し、胃全摘あるいは噴門局所切除術を行う機能温存手術を行ってきた。この術式は、LES 機能温存により逆流を防ぐことで QOL の改善を図ることを目的としている。High Resolution Manometry (HRM) は、LES 機能を含めて食道の motility を一度に評価できる優れた機能評価法である。我々は、HRM を用いて LES・神経温存術式の LES を含む食道機能評価を試みた。【対象・方法】 LES・神経温存を行った胃全摘例 10 例、LES・神経温存噴門部分切除術 10 例、HRM を測定した。また、神経温存のできていない胃全摘例 6 例も同様に測定した。結果：従来の胃全摘 6 例の LES 圧の中央値は 1.0 ± 2.0 mmHg であったのに対して、LES・神経温存胃全摘 10 例の LES 圧の中央値は 14.3 ± 11.3 mmHg ($p < 0.05$)、LES・神経温存噴門部分切除術 10 例の LES 圧の中央値は 7.5 ± 5.8 mmHg ($p = 0.14$) であった。integrated relaxation pressure (IRP)、Distal contractile integral (DCI)、Contractile front velocity (CFV) などのパラメーターはすべての群で正常であったが、従来の胃全摘例 6 例のうち 2 例 (33%) は weak contraction であった。LES・神経温存噴門部分切除の 10 例のうち、1 例 (10%) は Weak contraction で 1 例 (10%) は Failed contraction であった。【結語】 HRM を用いることで術後の食道機能を評価でき、術後の経口摂取の評価につながる可能性があると考えられた。また、LES 温存術式は LES 機能のみならず食道の蠕動も保たれる可能性が示唆された。

YA-9

モチリン誘発性強収縮の胃内酸性化による抑制機構における迷走神経と TRPV1 の役割

○小山 航平¹⁾、吉村 真¹⁾、三上 堯¹⁾、黒田 香百合¹⁾、
西田 麻希¹⁾、伊藤 一真¹⁾、アヌボン モンダル¹⁾、
城ヶ原 貴通²⁾、坂田 一郎¹⁾、坂井 貴文¹⁾

1) 埼玉大学大学院 理工学研究科
2) 岡山理科大学 動物学科

ヒトやイヌの胃には、モチリン、グレリン及び迷走神経に制御される伝播性空腹期収縮 (MMC) と呼ばれる約 100 分間隔で起こる周期的な収縮パターンが存在する。MMC の惹起には管腔内の pH が密接に関連しており、ヒトでは胃内が酸性 (pH 2.0) であるとモチリンの投与を行っても phase3 様の強収縮が起こらないことが報告されている。本研究では、スunks (*suncus murinus*) を用いてモチリン誘発性 phase3 様強収縮における胃内酸性化による抑制作用とその機構、特に迷走神経と TRPV1 の関与を検討した。成体雌雄スunks (60-100 g) の頸静脈と胃底部または十二指腸ヘカニューレを留置し、胃体部にフォーストランスデューサーを縫着すると共に腹腔内横隔膜下で迷走神経切除術を施した。その後、無麻酔・無拘束下でスunks の空腹期胃運動を記録した。迷走神経の関与を検討するために胃内を酸性化し、延髄孤束核の c-Fos タンパク質を免疫組織化学法により染色した。さらに、胃内の酸感知機構を明らかにするために胃、小腸及び nodose ganglion での TRPV1 mRNA 発現を検討した。空腹期にヒスタミン (10 mg/kg) を 5 時間持続投与したところ、投与中に自発性 phase3 収縮は観察されなかった。胃内酸性化 (pH 2.0) はモチリン誘発性の phase3 様強収縮を有意に抑制した。一方、十二指腸酸性化 (pH 2.0) ではモチリン誘発性強収縮は抑制されなかった。迷走神経切除スunks では、胃内酸性化 (pH 2.0) によるモチリン誘発性強収縮の抑制作用は完全に消失した。また、胃内酸性化 (pH 2.0) は延髄孤束核の c-Fos 免疫陽性細胞数を有意に増加させたが、迷走神経切除スunks では c-Fos 免疫陽性細胞数の増加は見られなかった。さらに、TRPV1 mRNA が胃前庭の粘膜層、筋層及び nodose ganglion で発現していることが確認された。TRPV1 のアンタゴニストであるカプサゼピンの前処理により、胃内酸性化が引き起こすモチリン誘発性強収縮の抑制が消失し、強収縮が惹起された。以上の結果より、スunks において胃内酸性化はモチリン誘発性の phase3 様強収縮を抑制することが示された。また、TRPV1 が胃内の低 pH を感知し、迷走神経を介してモチリン誘発性 phase3 収縮を抑制することが示唆された。

YA-10

Alternation of duodenal pH by 5HT4 receptor governs motilin release and induction of gastric phase III-like contractions in *Suncus murinus*

○アヌボン・モンダル、小山 航平、三上 堯、坂田 一郎、
坂井 貴文
埼玉大学大学院 理工学研究科

Abstract : Although motilin, a 22-amino acid polypeptide, is known to mediate gastric phase III contractions of the fasting migrating motor complex (MMC), the mechanism of its release has not been clearly elucidated. In this study, we identified the possible factors regulating motilin release by using *Suncus murinus*, a motilin- and ghrelin-producing mammal under urethane-anesthetized condition. We observed that intraduodenal infusion of saline at pH 8 evoked the strong gastric contraction, which was essentially abolished by the intravenous administration of MA 2029 (motilin receptor antagonist) and D-Lys3-GHRP6 (ghrelin receptor antagonist) in a vagus-independent manner. Moreover, continuously lowering duodenal pH to 3 also evoked gastric phase II-like and phase III-like contractions. This effect was eliminated after pretreatment with GR 125487 (a 5HT4 receptor antagonist) but not ondansetron (a 5HT3 receptor antagonist), highlighting the significant function of the 5HT4 receptor in changing the duodenal pH from acidic to alkaline. The intravenous infusion of both serotonin (a non-selective 5HT agonist) and BIMU 8 (a 5HT4 receptor agonist) also consistently stimulated similar phase II- and III-like gastric contractions that were eliminated by the administration of MA 2029 and D-lys3-GHRP6. These results suggest that change to alkaline duodenal pH is an essential factor for stimulating the endogenous release of motilin and governing the fasting MMC in a vagus-independent manner. We hypothesize that an acidic duodenal pH may trigger the release of duodenal bicarbonate and increase the alkaline pH, mediating phase III contractions. Finally, we believe that the 5HT4 receptor may play an important role as an intermediate molecule in the mechanism underlying motilin release.

マウス ES 細胞由来消化管の収縮特性と交感・副交感神経伝達物質への応答性評価

○望月 直人、中山 晋介
名古屋大学 医学部 細胞生理学

ES 細胞から分化誘導させて構築した腸管様構造 (ES gut) は、形態としても遺伝子発現の面でも実際のマウス胎児の消化管発生を踏襲すると言われ、また組織学的にも上皮-平滑筋極性が保持されていることが明らかにされるなど、様々な発生学的知見が報告されてきた。一方、ES gut の収縮特性や薬剤応答について、正常腸管と比してどのような類似性・特異性があるのかは詳しく調べられていない。そこで本研究では、ハンギングドロップ法によって作製した ES gut にカルシウムプローブを導入することにより、細胞内カルシウム濃度変化を計測し、また基本的薬物への Ca 及び収縮応答性を調べることで、ES gut の *in vitro* における機能的側面を評価した。

具体的には、マウス ES 細胞 (EB3) をハンギングドロップ法にて 6-7 日間培養して作製したスフェアを、ゼラチンコートディッシュ上で培養を約 3 週間行うことで、様々な分化した 2 次元培養組織、とりわけ心筋様組織 (ESCM) と ES gut を得た。EB3 から分化・誘導させた ESCM や ES gut は自発的な収縮特性を示し、Ca 拮抗薬 (nifedipine) 投与によって濃度依存性に収縮回数が減少した。また、c-kit 免疫染色では、ESCM は抗 c-kit 抗体陰性であったのに対し、ES gut の平滑筋層と思われる組織は抗 c-kit 抗体陽性を示した。この組織に fluo-4AM をローディングして観察したところ、ES gut の自発性 Ca wave は、ESCM に比べて、蛍光強度の観点において消化管平滑筋に類似の形状であった。さらに、アドレナリン受容体やアセチルコリン (ACh) 受容体作動薬に曝露すると、ESCM の自発性 Ca 活動周期はノルアドレナリン (NA) により短縮し、ACh では延長したのに対し、ES gut では Ca 活動周期は NA により延長し、ACh では短縮した。

本研究から、ES gut はマウス消化管平滑筋と類似した Ca wave 形状を有し、交感神経・副交感神経系伝達物質に対しても ESCM とは相反する反応を示すことが分かった。すなわち、本分化誘導法で作製される消化管様の組織では、少なくとも基本的な自律神経系応答が再現されていた。ES gut は、*in vitro* における簡便な消化管の機能・薬剤応答評価ツールとして利用できることが示唆された。

プロスタグランジン E2 がブタ食道平滑筋に引き起こす収縮及び弛緩反応の機序

○白 暁鵬¹⁾、田中 義将¹⁾、伊原 栄吉¹⁾、平野 勝也²⁾、平野 真弓³⁾、中村 和彦¹⁾

1)九州大学 医学府 医学研究院 病態制御内科学

2)香川大学 医学部 自律機能生理学

3)九州大学大学院 医学研究院附属心臓血管研究施設分子細胞情報学部門

背景：胃食道逆流症 (GERD) の病態に PGE が重要な役割を果たす可能性が示唆されている。GERD 患者では、食道粘膜 PGE₂ の発現が亢進し、胸焼けや胸痛と PGE₂ の関与が報告された。GERD の主要な病態の 1 つは食道運動機能障害であり、PGE₂ が食道運動機能になんらかの役割を果たす可能性が示唆されるが、未だ詳細には解明されていなかった。本研究の目的は、食道平滑筋に及ぼす PGE₂ の作用とその機序を解明する。方法：ブタ食道を用いて、体部縦走平滑筋 (LSM)、体部輪走平滑筋 (CSM) 及び LES 輪走筋平滑筋条片を作成した。PGE₂ が CSM, LSM および LES に及ぼす影響とその機序を等尺性張力を用いて検討した。結果：LSM において、PGE₂ (10⁻⁸-10⁻⁶ M) は濃度依存性の一過性収縮反応を起こした。この収縮反応は EP_{1/2} 受容体拮抗薬により阻害されたが、EP₃, EP₄ 受容体拮抗薬には何ら影響を受けなかった。さらに、EP₁ 作動薬は一過性収縮反応を起こしたが、EP₂, EP₃ 及び EP₄ 作動薬は何ら反応を示さなかった。この収縮反応は、10⁻⁶ M tetrodotoxin (TTX) または 10⁻⁵ M atropine の前処置に全く影響を受けなかったが、nifedipine (10⁻⁶ M) の前処置にて完全に抑制された。一方 LES において、PGE₂ (10⁻⁸-10⁻⁶ M) は濃度依存性に持続的な弛緩反応を引き起こした。この弛緩反応は EP_{1/2} または EP₄ 受容体拮抗薬に阻害されたが、EP₃ 受容体拮抗薬には何ら影響を受けなかった。また、EP₁ 作動薬は LES に収縮反応を起こし、EP₂ と EP₄ 作動薬は弛緩反応を引き起こした。PGE₂ による弛緩反応は、TTX や L-NAME の前処置にて影響を受けなかったが、strophanthidin または ouabain の前処置にて完全に抑制された。CSM において、PGE₂ はその程度は弱いものの、LES と同様の反応を引き起こした。結論：LSM において、PEG₂ は EP₁ 受容体に作用し、nifedipine 感受性の収縮反応を起こした。一方、CSM および LES において、PGE₂ は EP_{1/EP2/EP4} 受容体に作用し、全体として strophanthidin/ouabain 感受性の弛緩反応を起こした。PGE₂ が引き起こす縦走筋方向の収縮及び輪走筋方向の弛緩反応は、おくびなどの生理的な食道運動または GERD を含めた食道運動異常症の病態に重要な役割を果たすことが推測される。

ラット脊髄排便中枢のモノアミン神経伝達物質による大腸運動制御機構

○中森 裕之、内藤 清惟、佐野 有希、島岡 弘樹、
椎名 貴彦、志水 泰武
岐阜大学大学院 連合獣医学研究科 獣医生理学研究室

【背景と目的】排便は脳幹と脊髄（腰仙髄部）に存在する排便中枢により制御されている。この2つの排便中枢は互いに連絡しており、脊髄の排便中枢は自律神経を介して大腸の内在神経系に働きかけている。しかしながら、排便中枢がどのような物質を利用して大腸運動を調節しているのかは不明である。セロトニンなどのモノアミン神経伝達物質は、脳から脊髄へ下行性に軸索を伸ばしていることが知られているので、これらの物質が脊髄排便中枢に影響を与えている可能性は十分にある。そこで本研究では、脊髄排便中枢を各種モノアミン神経伝達物質（セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミン、ヒスタミン）で刺激することにより、大腸運動が変化するかどうか検討することを目的とした。【方法】ラットに麻酔を施し、結腸と肛門にカニューレを挿入した。大腸内腔圧変化の記録と蠕動運動によって送り出された液量の測定を行うことで、大腸の運動性を評価した。また、脊髄排便中枢が存在する第六腰椎から第一仙髄腔内へカニューレを取り付け、薬剤を投与した。【結果】モノアミン神経伝達物質であるセロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンをそれぞれ脊髄排便中枢に投与すると、水の送り出しを伴う大腸内腔圧の激しい変動がみられた。各モノアミン神経伝達物質による大腸運動の亢進反応は、第八胸髄を切断して脊髄排便中枢と脳との連絡を絶った状態でも引き起こされた。一方、腰仙髄部と大腸をつなぐ副交感神経系の骨盤神経を切除すると、モノアミン類による亢進反応はいずれも減弱した。さらに、3つの伝達物質をそれぞれ単独では無効となる用量で同時に投与すると、大腸運動の亢進反応が引き起こされた。なお、ヒスタミンを脊髄腔内投与しても、大腸運動に変化は現れなかった。【考察】セロトニン、ノルアドレナリン、ドパミンは脊髄排便中枢に作用し、骨盤神経を介して大腸運動を亢進させることが明らかとなった。各伝達物質は相互に影響を及ぼしあい、シグナルが累積されることで脊髄排便中枢が活性化されると考えられる。

イヌの結腸運動に対する CGRP の作用

○小野 智之、長尾 宗紀、河野 えみ子、土屋 堯裕、
井本 博文、渡辺 和宏、田中 直樹、元井 冬彦、
内藤 剛、海野 倫明
東北大学 消化器外科学

【背景】腹部手術後の合併症としての術後イレウスや長期臥床高齢者の便秘症に対し、経静脈的に投与可能で比較的短時間に十分な効果を得られる緩下剤が存在すると有用である。腸管神経系にも存在する calcitonin gene related peptide (CGRP) というペプチドは、これまで胃や小腸運動に関与するという報告はあるが、結腸運動に対する効果はよく知られていない。【目的】CGRPの経静脈投与がイヌの結腸運動に与える効果とその作用機序について検討した。【方法】ビーグル犬に対し、全身麻酔下に消化管運動測定用の strain gauge force transducer を回腸末端(ile)、近位結腸(C1)、中央結腸(C2)、遠位結腸(C3)の4箇所縫着した。2週間の回復期間の後に、CGRP 0.01, 0.02, 0.04 mg を各容量毎に単独で投与しその効果を確認した。また、各種拮抗薬(atropine, hexamethonium, ondansetron)併用下でのCGRP投与を行った。運動測定評価項目として、GMCの発現、排便の有無、さらに、運動亢進効果を定量的に評価するために motility index (MI) を測定した。【結果】CGRP 静脈投与ではGMCや排便が誘発された。各10回の実験において、CGRP 0.01 mg ではGMCは7回、排便は4回、0.02 mg ではGMCは10回、排便は2回、0.04 mg ではGMCは10回、排便は7回認められた。また、MIはcontrolと比較して、0.01 mg のC2、0.02 mg のC1、2、3、0.04 mg の全項目において有意に高値であった。拮抗薬の存在下での各5回の実験では、atropine 存在下ではCGRPを投与してもGMC、排便を認めず、hexamethonium 存在下ではCGRPはGMCを2回、排便を2回、ondansetron 存在下ではCGRPはGMCを4回、排便を2回誘発した。MIについては、atropine、hexamethonium 存在下ではCGRPの効果が抑制される傾向にあり、ondansetron 存在下ではCGRPの効果はあまり変化がない傾向を認めた。【考察】CGRPの経静脈投与は濃度依存性に結腸運動を誘発することが示された。また、atropine、hexamethonium 存在下ではCGRPの効果が抑制されていたことから、CGRPの結腸運動亢進効果はacetylcholine を介して作用する可能性がある。

糖尿病時と非糖尿病時におけるウロテンシン II 誘発血管収縮反応は週齢で異なる

○小林 翔太、松本 貴之、渡邊 駿、安藤 眞、
田口 久美子、小林 恒雄
星薬科大学 医薬品化学研究所 機能形態学研究室

【目的】 ウロテンシン II (UII) は強力な血管収縮ペプチドであるが 2 型糖尿病時における UII による反応については報告が少ない。そこで 2 型糖尿病 Goto-Kakizaki (GK) ラットおよび対照 Wistar ラット胸部大動脈を用いて UII 誘発収縮反応を慢性糖尿病期のラットと若齢ラットにて検討した。【方法】 雄性 GK ラットおよび Wistar ラット [6 週齢および 36 あるいは 37 週齢] より胸部大動脈を摘出し、UII による収縮反応の検討を行った。また、24 週齢の Wistar ラット胸部大動脈を用いて UII 収縮に対する内皮細胞の影響を検討した。さらに、UII 誘発収縮反応に対する UII 受容体アンタゴニストおよび Rho kinase 阻害薬の影響を検討した。36 あるいは 37 週齢のラット胸部大動脈における UII 受容体および Rho A、ROCK1、ROCK2、MYPT1、ERK、p38 MAPK のタンパク発現について Western Blot 法を用いて検討した。【結果・考察】 36 あるいは 37 週齢の GK ラット胸部大動脈において UII 誘発収縮反応が認められたが、Wistar 群においては収縮反応がほとんど認められなかった。GK 群における UII 誘発収縮反応は UII 受容体アンタゴニストおよび Rho kinase 阻害薬により減弱した。また胸部大動脈での UT 発現は Wistar 群と比較して GK 群において増加しており、UII 刺激条件下における Rho A、ROCK1、ROCK2、MYPT1 のタンパク発現は両群間で変化は認められなかった。一方、ERK1/2 および p38 MAPK のリン酸化量は GK 群において Wistar 群と比較して有意に増加していた。内皮由来因子が Wistar ラットにおける UII 収縮抑制に関与する可能性が考えられたので 24 週齢ラットを用いて UII 収縮を検討したところ、内皮の有無で変化が認められなかった。また、さらに若い週齢 (6 週齢) ラットで検討したところ、UII による収縮反応が Wistar ラットにおいても観察されたが、GK ラットにおいてより強い反応が観察された。以上より、UII による収縮反応は Wistar ラットでは、週齢が進むことによって減弱していくが、GK ラットでは収縮反応が維持されていることが明らかとなった。UII 受容体発現や活性化以降のシグナル (Rho kinase や MAPK 系) がこの収縮維持に関与している可能性が示唆された。

血管平滑筋においてカベオラとジャンクトフィリン 2 が形成する Ca^{2+} マイクロドメイン機構の解明

○佐伯 尚紀¹⁾、鈴木 良明¹⁾、山村 寿男¹⁾、竹島 浩²⁾、
今泉 祐治¹⁾

1)名古屋大学大学院 薬学研究科 細胞分子薬効解析学分野
2)京都大学大学院 薬学研究科 生体分子認識学分野

【背景】 ジャンクトフィリン (JP) は、細胞膜 (PM) と (筋) 小胞体 (ER/SR) 膜間を架橋し、両膜の近接した構造 (結合膜構造) 形成を司る構造タンパク質である。横紋筋の横行小管に沿って JP2 が形成する結合膜構造は、PM 上の電位依存性 Ca^{2+} チャネル (VDCC) と SR 膜上のリアノジン受容体 (RyR) による機能共役に必須のシグナルドメイン (Ca^{2+} マイクロドメイン) である。一方、我々は横行小管が存在しない平滑筋において、多様なシグナル分子が集積する PM 上の脂質ラフトの一種であるカベオラに着目してきた。カベオラが、VDCC と RyR、さらには大コンダクタンス Ca^{2+} 活性化 K^{+} チャネル (BK_{Ca}) を含めた機能共役を効率化し、 Ca^{2+} マイクロドメインの中心的な構造として分子複合体を形成することを報告した。

【目的】 本研究では、平滑筋での機能的な意義が不明な JP (JP2) の発現と、平滑筋結合膜構造の存在に着目し、血管平滑筋細胞のカベオラを中心とした Ca^{2+} マイクロドメインにおける JP2 機能の解明を目的とした。

【方法】 マウス腸間膜動脈平滑筋細胞 (mMASMCs) を用いて、共免疫沈降法や蛍光二重免疫染色法、 Ca^{2+} イメージングを行い、JP2 と RyR、カベオラ構成必須因子カベオリン 1 (cav1) の関係を解析した。蛍光観察には、全反射蛍光顕微鏡 (TIRFM) を用いて、膜近傍の Ca^{2+} シグナルと一分子可視化した蛍光分子の同時画像解析を行った。

【結果および考察】 まず、JP2 と cav1 間の分子間相互作用を新たに見出した。次に、遺伝子導入により発現させた JP2 および cav1 の蛍光タンパク標識体と、RyR を介した自発的 Ca^{2+} 放出 (Ca^{2+} spark) の時空間的關係を TIRFM で解析した。その結果、 Ca^{2+} spark 発生部位と、蛍光標識体の発現部位が極めて近接 (約 400 nm 以内に集積) している様子が観察された。cav1-RyR の共局在化への JP2 の関与を調べるために、siRNA 法によって JP2 タンパクをノックダウンした細胞を用いたところ、その共局在率はコントロールと比較して有意に低下した。以上より、血管平滑筋細胞において JP2 は、cav1 と相互作用してカベオラと SR 上の RyR を近接させ、PM-SR 間でのシグナル伝達の効率化に寄与していることが示された。

YA-17

高インスリンによるラット頸動脈のセロトニン収縮増強は 3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 活性化を介する

○渡邊 駿、松本 貴之、尾田 未来、山田 浩介、高木 淳也、田口 久美子、小林 恒雄
星薬科大学 医薬品化学研究所 機能形態学研究室

【背景】高インスリン血症と 2 型糖尿病は密接に関係しており、血管機能障害の発症と進展に大きな寄与があることが考えられている。我々はこれまで 2 型糖尿病ラット頸動脈においてセロトニン (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 誘発収縮反応が増強することについて報告している。しかし、収縮反応増強の原因や詳細なシグナル伝達機構は依然として明らかではない。【目的】ラット頸動脈に対し高濃度インスリンを長時間処置することによる 5-HT 誘発収縮反応へ与える影響を検討することで、高濃度インスリンが 5-HT 収縮増強に寄与しているか、また、インスリンシグナルとして知られている phosphoinositide 3-kinase (PI3K) /3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1 (PDK1) 経路が収縮反応に寄与するかどうかに関して検討を行った。【方法】ラット摘出頸動脈に対し器官培養法を用い高濃度インスリンまたは PS48 (PDK1 activator) を 24 時間処置した際の 5-HT 誘発収縮反応の測定を行った。また、各種阻害薬を用い insulin receptor (IR)、PI3K、PDK1 のインスリンによる 5-HT 誘発収縮反応増強に与える影響の検討を行った。さらに、Western blot 法を用いて PDK1、MYPT1、ROCK1、ROCK2、IRβ、5-HT_{2A} receptor のタンパク発現の検討を行った。Western blot 法のサンプルは Vehicle、インスリン、PS48 を 24 時間処置した後、5-HT による刺激を行ったものを用いた。【結果及び考察】高濃度インスリンは 5-HT 誘発収縮反応を増強させ、IR、PI3K、PDK1 の選択的阻害薬をインスリンと共処置することにより、インスリンによる 5-HT 誘発収縮反応の増強は抑制された。続いて、PDK1、MYPT1 のリン酸化量はインスリン刺激により増加した。また、PDK1、MYPT1 のリン酸化量は PS48 刺激においても増加した。さらに、インスリン処置により IRβ の発現量は減少したが 5-HT_{2A} receptor の発現量には変化は認められなかった。以上の結果から、高濃度インスリン処置により 5-HT 誘発収縮反応は増強し、その増強は 5-HT_{2A} receptor のアップレギュレーションではなく IR/PI3K/PDK1 経路を介していることが明らかとなった。

YA-18

CPI-17 ミュータントマウスを用いた正常血圧維持における CPI-17 の重要性の証明

○楊 群輝¹⁾、藤井 涉²⁾、梶 典幸¹⁾、角田 茂³⁾、尾崎 博¹⁾、堀 正敏¹⁾
1) 東京大学 農学部獣医 薬理研究室
2) 東京大学 大学院農学生命科学研究科 応用遺伝学
3) 東京大学 大学院農学生命科学研究科 実験動物学

【背景】血管平滑筋の収縮はミオシン軽鎖キナーゼとミオシンホスファターゼの活性により制御されており、後者には RhoA/Rho-kinase と PKC/CPI-17 の 2 つの経路が知られている。しかし、PKC/CPI-17 の経路が正常な全身血圧維持にどの程度貢献しているかは十分解明されていない。【目的】CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて CPI-17 遺伝子欠損マウス (CPI-17KO) と 38 番目のスレオニンをアラニンに置換し PKC によるリン酸化を恒常的に生じさせない [T38A]CPI-17 phospho-inactive mutant knock in mice ([T38A]CPI-17 PI) の作製を試み、得られた個体を用いて正常血圧に対する CPI-17 の重要性について解析した。【方法】CRISPR/Cas9 ゲノム編集技術を用いて CPI-17KO と [T38A]CPI-17 PI を作出した。得られたマウスの摘出大動脈の収縮を等尺性に測定した。また、テレメトリーシステムを用いて無拘束下で 72 時間の血圧変動を測定した。【結果】CPI-17KO と [T38A]CPI-17 PI 両系統とも正常に分娩し、個体は正常に発育した。野生型マウスの大動脈において、PDBu (1 μM) は高濃度 K 収縮の 2 倍以上の収縮を生じたが、CPI-17KO と [T38A]CPI-17 PI 両系統から摘出した大動脈では、PDBu の収縮は認められなかった。CPI-17KO と [T38A]CPI-17 PI 両系統では野生型マウスと比較して、有意に心拍数が増加していた。一方全身血圧において、両ミュータントでは共に野生型に比べて血圧が低下していた。【結論】世界で初めて CPI-17KO と [T38A]CPI-17 PI の作出に成功した。両ミュータントマウスともに心拍数増加による血圧維持機構が働いているにもかかわらず、野生型に比べて有意な血圧低下が認められた。すなわち、CPI-17 は正常な血圧維持に重要な因子であることが初めて明らかにされた。また、CPI-17 の活性化には T38 のリン酸化が極めて重要であることが実証された。

マイクロパーティクルにおける ERK の存在は糖尿病性血管障害の原因となる

○成松 遥、田口 久美子、飛田 麻里、長谷川 麻美、金子 直子、上沖 千佳子、仁木 のどか、森田 裕香子、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】マイクロパーティクル (MP) は様々な細胞の細胞膜から産生放出される微細な細胞膜断片である。近年、MP は血管内皮機能障害を引き起こすという報告があるが、その詳細な機序は不明である。さらに、糖尿病時、MP が増加しているという報告もあるが、血管内皮機能障害との関係はわかっていない。そこで今回、ストレプトゾトシン (STZ) 誘発糖尿病モデルマウスが放出する MP が胸部大動脈にどのように作用するのか検討を行った。【方法】MP は、STZ 誘発糖尿病モデルマウス及びコントロールマウスより採取した動脈血より精製した。これら MP をコントロールマウス由来胸部大動脈に処置したのち血管弛緩反応を検討した。また MP の性質については、Flowcytometry 法、Dot Blot 法、および Western Blot 法を用いて検討した。【結果】STZ 誘発糖尿病モデルマウス由来の MP は、コントロールマウス由来のものに比べて血小板由来 MP 量が増加していた。そこで、内皮依存性血管弛緩反応を検討したところ、コントロールマウス及び STZ 誘発糖尿病モデルマウス由来 MP を処置した胸部大動脈において、両群とも弛緩反応が減弱していた。だが Wash out 後に再度内皮依存性弛緩反応を検討したところ、コントロールマウス由来 MP 処置群では、弛緩反応の増大が確認されたが、STZ 誘発糖尿病モデルマウス由来の MP 処置群では変化が認められなかった。そこで Dot Blot 法を用いて MP に含まれる分子の検討を行ったところ、eNOS、ERK1/2、JNK、Caveolin-1 が含まれていることが示唆された。この時、STZ 誘発糖尿病モデルマウス由来 MP はコントロールマウス由来 MP と比較して eNOS、ERK1/2 がより多く含まれている可能性が示唆された。また、これら MP を胸部大動脈に処置し、タンパク発現の検討を行ったところ、STZ 誘発糖尿病モデルマウス由来 MP 処置血管において ERK1/2 の発現が上昇し eNOS の発現が減少していた。【考察】糖尿病時、血小板由来 MP が増加していることが明らかとなった。この MP が血管に付着することによって血管内皮機能障害を引き起こす可能性が示唆された。さらに、今回、MP 中の ERK1/2 や eNOS が関与していることが考えられるが、詳細なメカニズムは今後検討していく必要がある。

糖尿病時の肝 GRK2 発現改善による糖代謝および血管機能への影響

○飛田 麻里、田口 久美子、小俣 文香、源田 彩夏、長谷川 彩乃、木畑 安捺、松本 貴之、小林 恒雄

星薬科大学 医薬品化学研究所 機能形態学研究室

【目的】我々は糖尿病時、発現増加した GRK2 (G-protein coupled receptor kinase 2) が血管弛緩反応の減弱や糖代謝に関与していることを報告してきた。しかしながらその関係は明らかではない。そこで本研究は GRK2 siRNA を糖尿病マウスに投与し、糖代謝や血管機能にどのような影響を及ぼすか検討した。【方法】27~32 週齢の *ob/ob* マウス (糖尿病群)、GRK2 siRNA を投与した *ob/ob* マウス (GRK2 siRNA 投与群)、および Control マウス (対照群) で検討した。各群から摘出した胸部大動脈および HUVECs (ヒト臍帯静脈内皮細胞) を用いて血管機能や各種タンパク発現や活性を測定した。【結果・考察】糖尿病群で確認された肝 GRK2 の発現増加は、GRK2 siRNA 投与により改善された。血中 glucose および insulin 値を測定したところ、糖尿病群に見られた増加は GRK2 siRNA によって改善された。摘出した胸部大動脈における insulin 誘発弛緩反応は糖尿病群で減弱したが、GRK2 siRNA によって有意に増強し、対照群レベルまで改善された。この時、胸部大動脈において Akt および eNOS の活性が糖尿病群において減弱していたが、GRK2 siRNA 投与によって改善された。すなわち肝 GRK2 発現の正常化は、糖代謝および血管機能の改善につながることを示唆された。そこで HUVECs を用いて糖代謝と血管機能の関連性をさらに検討した。糖尿病病態時に近づけるために high glucose (HG) および high insulin (HI) 環境下にて 3 日間培養し GRK2 を誘導させた HUVECs を low glucose (LG) 環境下に戻したところ、6 時間後には insulin 刺激に対して減弱していた Akt および eNOS の活性が改善し、NO が産生された。以上より、肝 GRK2 をターゲットとすることで糖代謝異常を改善し、血管内皮タンパク質の活性を回復することが示唆された。

一般演題 P1~P4

P1-1

ラット食道平滑筋運動に対するプリン作動性シグナルの作用

○椎名 貴彦^{1,2)}、堀井 和広²⁾、内藤 清惟¹⁾、中森 裕之¹⁾、佐野 有希¹⁾、島岡 弘樹¹⁾、志水 泰武^{1,2)}

1) 岐阜大学大学院 連合獣医学研究科 獣医生理学研究室

2) 岐阜大学 応用生物科学部 獣医生理学研究室

【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。食道においては、プリン受容体の存在は指摘されているものの、その生理機能には不明な点が多い。そこで本研究は、食道平滑筋に対するプリン作動性シグナルの作用を明らかにすることを目的とした。【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、食道組織におけるプリン受容体遺伝子の発現を調べた。【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ATPを外側適用したが、食道標本の張力に著明な変化は認められなかった。次に、カルバコール投与によって食道粘膜筋板平滑筋を収縮させた状態で、ATPを投与した。ATPの投与により、平滑筋は弛緩した。この弛緩反応は、プリン受容体の阻害薬によって抑制された。また、神経遮断薬はATPによる弛緩反応に影響を与えなかった。食道組織におけるプリン受容体の発現を調べたところ、プリン受容体の複数種のサブファミリーが発現していることが明らかとなった。【結論】以上の結果から、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が明らかとなった。この知見は、食道平滑筋運動に対するプリン作動性の抑制性シグナル伝達機構が存在している可能性を示唆している。

P1-2

モルモット回腸平滑筋における低浸透圧液誘発性収縮について

○金田 剛治、浅倉 有希、田島 剛、浦川 紀元、清水 一政

日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医薬理学研究室

低浸透圧液 (HS) の適用は、脳底動脈および気管平滑筋において一過性収縮を誘発することが報告されてきた。しかし、浸透圧の変化と腸管平滑筋収縮の関連を調べた報告は少ない。そこで本研究はモルモット回腸縦走筋の HS 誘発性収縮の反応とその機序について検討した。1) 回腸縦走筋において、栄養液中の NaCl 量を減量することにより作成した HS (75-25%) の適用は一過性収縮を示したが、その収縮反応の大きさは NaCl 量の減少に依存して増大した。2) 回腸縦走筋において、HS (75-25%) の適用は細胞内 Ca^{2+} ($[Ca^{2+}]_i$) レベルの持続的増加を誘発したが、 $[Ca^{2+}]_i$ レベルの大きさは NaCl 量の減少に依存して増加した。3) スクロースの添加は 25%HS 誘発性収縮を抑制した。また、スクロースは、25%HS 誘発性 $[Ca^{2+}]_i$ レベルの増加を抑制した。4) 電位依存性 Ca^{2+} チャンネル阻害薬であるベラパミルは 25%HS 誘発性収縮を濃度依存性に抑制し、またベラパミルは 25%HS 誘発性 $[Ca^{2+}]_i$ レベルの増加を有意に抑制した。5) Ca^{2+} 活性化 Cl⁻ チャンネル阻害薬であるニフルム酸 (30 μ M)、容量依存性 Cl⁻ チャンネル阻害薬である DIDS (30 μ M) および DCPIB (30 μ M)、 Na^+ -Cl⁻ 共輸送体阻害薬であるヒドロクロロチアジド (100-300 μ M) および Na^+ -K⁺-2Cl⁻ 共輸送体阻害薬であるフロセミド (30-100 μ M) の前処置は、いずれも 25%HS 誘発性収縮を有意に抑制した。6) 回腸縦走筋において、ニフルム酸 (30 μ M)、DCPIB (30 μ M)、ヒドロクロロチアジド (100-300 μ M) およびフロセミド (30-100 μ M) は、いずれも 25%HS 誘発性 $[Ca^{2+}]_i$ レベルの増加を有意に抑制した。以上のことから、モルモット回腸縦走平滑筋において HS の適用は、Cl⁻ の動態の変化により脱分極を誘発し、それに続く電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを介した Ca^{2+} 流入により、収縮を発生することが示唆された。

P1-3

摘出モルモット盲腸紐の自発性収縮における糖代謝関連薬の作用

○高橋 あゆみ¹⁾、石田 行知¹⁾

- 1) 文京学院大学大学院 保健医療科学研究科
- 2) イムス葛飾ハートセンター

摘出モルモット盲腸紐は自発性収縮を引き起こす (Golenhofen, 1975)。等張性および等尺性収縮記録では5秒および数分周期の自発性収縮が観察される (Ishida & Urakawa, 1974)。等尺性の分周期収縮は、細胞内 Ca の上昇、解糖系や酸化リン酸化の代謝反応の上昇を伴う (Ozaki, et al., 1988)。さらに、解糖系を抑制する 2-deoxyglucose (2-DG) の存在は分周期の自発性収縮を消失させることが盲腸紐 (Urakawa, et al., 1968) で報告されている。しかし、2-DG 10 mM の存在下で、収縮反応が長時間停止していても、ときに単発的な収縮反応が起こる。そこで、2-DG の作用の濃度依存性を検討したところ、2-DG の作用は単なる代謝阻害では説明できないことが示唆され、糖関連物質の作用との比較も加えて、その結果を紹介する。[結果] 等尺性収縮において、盲腸紐の自発性収縮の周期は約4分であった。2DG 1 mM はこの周期を大きくは変えなかったが、5 mM は周期を3倍以上に延長した。その10 mM は投与後30分間は自発性収縮を消失させた。これらの抑制作用は2-DG 投与後漸次発現する特徴があった。一方、sucrose 10 mM 投与、また、低酸素暴露は盲腸紐自発性収縮の周期性に影響を与えなかった。驚いたことに、sorbitol 10 mM は、投与後直ちに自発性収縮反応の収縮高を亢進し、その周期を短縮する例も観察された。さらに、2-DG 10 mM 存在下で20 mM sorbitol を投与すると自発性収縮が再び発現した。[考察] 従来、2-DG の作用は解糖系の阻害によると考えられてきたが、glucose 除去は自発性収縮を直ちには抑制しないが、解糖系活性は抑制されること (Ogino et al, 1999)、低酸素で乳酸産生は10倍に促進されること (Ishida & Takagi-Ohta, 1996) などから、その作用機序は再考慮されなければならない。2-DG は細胞内に取り込まれて、おそらく蓄積する 2-DG-6-P がペースメーカー機構に直接作用して、周期を延長するのであろう。

P1-4

モルモット結腸縦走筋のイソプレナリンによる弛緩反応に關与する β -アドレナリン受容体サブタイプの薬理的検討

○茅野 大介、曾根 知世、山崎 玖美、小原 圭将、
田中 芳夫
東邦大学 薬学部 薬理学教室

【目的】平滑筋の β -アドレナリン受容体 (β -ADR) には、プロプラノロール (Prop) 感受性 β -ADR として β_1 と β_2 が、Prop 非感受性 β -ADR として β_3 が存在することが知られている。モルモット消化管平滑筋に存在する β -ADR については、すでにいくつかの薬理学的研究がなされ、食道では β_1 が弛緩に關与し、胃底部・十二指腸・回腸・盲腸紐では β_3 が弛緩に關与していることが示唆されている。一方、結腸平滑筋に存在する β -ADR については、ほとんど報告が無い。本研究では、結腸縦走筋のイソプレナリン (ISO) による弛緩反応に關与する β -ADR が、 β_1 と β_3 であることを示唆する結果を得たので、以下に報告する。【方法】Hartley 系雄性モルモットの結腸縦走筋標本を実験に供し、張力変化を等張性に記録した。Histamine にて持続性の収縮を惹起させ、 β -ADR を介して誘発される弛緩反応を薬理的に解析した。【結果】1) ISO の弛緩作用に対する Prop の抑制結果から、Prop 感受性 β -ADR と Prop 非感受性 β -ADR の關与が示唆された。2) Prop 非存在下及び Prop 存在下で弛緩を誘発するカテコラミンの効力順位は、それぞれ β_1 及び β_3 に対する順位と一致した。3) Atenolol、ICI-118,551 を用いた結果から、Prop 感受性 β -ADR は主として β_1 であると判断された。4) Prop 存在下での bupranolol を用いた結果から、Prop 非感受性 β -ADR は主として β_3 であると判断された。【考察】モルモット結腸平滑筋の ISO による弛緩反応には、Prop 感受性 β -ADR と Prop 非感受性 β -ADR が關与することが明らかとなった。Prop 感受性 β -ADR には主として β_1 が、Prop 非感受性 β -ADR には β_3 が關与する可能性が示された。

P1-5

モルモット盲腸紐スキンド平滑筋標本に対するプロテインホスファターゼ 2A 阻害薬の収縮抑制作用

○渡辺 賢¹⁾、竹谷 浩介²⁾

- 1) 首都大学東京 人間健康科学研究科
- 2) 旭川医科大学 生理学講座 自律機能分野

プロテインホスファターゼ 2A (PP2A) の特異的阻害薬 rubratoxin A はモルモット盲腸紐生筋標本のカルバコール収縮を数 μM 程度で抑制する (Ishida et al. 2015, J Smooth Musc Res 51 ; 10-21, 2015)。同様の現象は ionomycin 処理による収縮でも観察されることから、PP2A 阻害による収縮タンパク質系機能変調が収縮抑制のメカニズムと考えられた。PP2A 阻害による収縮タンパク質系機能抑制の作用点を更に明らかにするため、今回、 β -escin で細胞膜を破壊した盲腸紐標本の Ca イオン活性化収縮張力に対する rubratoxin A の効果を検討した。Rubratoxin A は収縮の Ca イオン感受性を顕著に低下させると共に、Ca イオン活性化最大収縮張力、更に GTP γ S や tautomycin 処理により感作された Ca イオン活性化収縮もある程度抑制した。これらの結果は、PP2A はミオシンホスファターゼ活性を増強すると共に、アクチン・ミオシン相互作用そのものの抑制に働く可能性を示唆する。

P1-6

大建中湯はラット結腸における輸送能を亢進させる

○久保田 訓世¹⁾、松島 弘明¹⁾、間瀬 明人¹⁾、
宮野 加奈子²⁾、山本 雅浩¹⁾、上園 保仁²⁾、河野 透^{3,4)}

- 1) 株式会社ツムラ ツムラ研究所
- 2) 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
- 3) 北海道大学大学院 薬学研究院 臨床病態解析学研究室
- 4) 札幌東徳洲会病院 先端外科センター

【目的】 結腸のさまざまな運動は結腸内容物の輸送や攪拌/吸収を調節していると考えられている。漢方薬である大建中湯 (DKT) には健常人における結腸輸送能の亢進が報告されている。我々は、DKT エキス末 (DKT-E) およびその主要構成成分である hydroxy- α -sanshool (HAS) がラット近位結腸標本に対して強力な推進性の運動を誘発させるとともに、ビデオ映像より作製した spatiotemporal map から、その運動パターンが long distance contraction であると推察した (第 57 回日本平滑筋学会総会 O4-4)。今回、これらの運動亢進作用が輸送能の亢進に関連するかを、ラット結腸標本を用いて検討した。【方法】 ラットより摘出した結腸をオーガンス中に固定して、約 3 時間放置した。輸送能は、結腸の口側および肛門側を約 6 mm 切開し、樹脂製ビーズ (直径 5.9 mm) を口側管腔内より挿入し、肛門側へ到達するまでの輸送時間を評価した。また、*in vivo* の検討として、正常ラットに HAS および bethanechol を経口投与し、投与後 3 時間までの排便数を計測した。【結果】 無処置の結腸標本では口側から肛門側へのビーズの輸送に 30 分以上を要した。一方、近位結腸標本において運動亢進を示す濃度の DKT-E、HAS および bethanechol では輸送時間を明らかに短縮させた。*In vivo* の検討では、HAS (50 mg/kg p.o.) および bethanechol (10, 30 mg/kg p.o.) は正常ラットにおける排便数とともに増加させた。【結語】 DKT-E および HAS の近位結腸における運動亢進作用は輸送能の亢進に関連する可能性が示された。

P1-7

術後腸閉塞ラットに対する横隔膜下迷走神経刺激法によるメカニズムと効果の検討

○村上 陽昭¹⁾、松本 英男¹⁾、チェン ジアンデ²⁾

1)川崎医科大学 消化器外科

2)ジョンズ・ホプキンス大学 消化器科

はじめに 本研究の目的は Postoperative ileus (POI) ラットに対して subdiaphragmatic vagus nerve stimulation (SVNS) を施行し、その効果とメカニズムを解明することである。方法 24 匹のラットを 3 群に分けた (control group (CG, $n=8$), sham-treatment group (SG, $n=8$), and SVNS group (VG, $n=8$))。CG に心拍変動解析のための心電図用の電極を皮下に埋め込んだ。SG/VG に CG と同様の処置を施行した後、15 分の intestinal manipulation で POI を生じさせた。SVNS は 5 Hz, 0.5 ms, 2.2 mA, 10 s on, 90 s off で術中 30 分施行した。胃排出と小腸輸送能はフェノールレッド法で評価した。心拍変動解析より交感神経活性度 (LF/HF) と副交感: 迷走神経活性度 (HF) を測定した。術後痛評価は Rat Grimace Scale で評価した。術後 3 時間後の血清 TNF- α を測定した。回腸末端を HE 染色し、組織障害度をスコアリングした。結果 1) SVNS は POI ラットの 小腸輸送能を改善しなかったが、胃排出 ($P<0.05$ vs. SG) を改善させた ($P<0.05$ vs SG)。2) SVNS は POI による副交感: 迷走神経の活性度の低下を防いだ (SG 0-30 min vs 150-180 min : $P=0.03$, VG : 0-30 min vs 150-180 min : $P=0.58$)。SVNS は POI による交感神経の活性度の増加を防いだ (SG 0-30 min vs 150-180 min : $P=0.03$, VG : 0-30 min vs 150-180 min : $P=0.73$)。3) SVNS は POI ラットの術後痛を軽減させた ($P<0.01$ vs. SG)。4) SVNS は POI で上昇した (CG vs SG $P=0.02$) 血清 TNF- α を低下させた (SG vs VG $P=0.05$)。5) POI は回腸の組織障害を生じ、CG vs SG $P=0.04$, CG : 1.13 ± 0.83 , SG : 2.00 ± 0.76)。SVNS は POI による組織障害を防いだ (SG vs VG $P=0.03$, VG : 1.25 ± 0.71)。まとめ SVNS は POI による交感神経の活性度の増加と迷走神経の活性度の低下を防ぎ、全身炎症を軽減することにより、術後の胃排出能と疼痛を軽減させ、回腸組織の障害を軽減させる。

P1-8

低インピーダンス微小電極アレイによる多様な消化管標本に対応する実験・解析方法

○谷口 瑞毅、小谷 慧、森下 博隆、望月 直人、

中山 晋介

名古屋大学 医学部 細胞生理学

消化管では、実に多様な電気現象が観察される。消化管は体内にある極めて長い組織であり、少なくとも、食道、胃、小腸、結腸など数セクションに区分されるうえ、各々の部位のサブセクションにおいても、機能状況に対応し電気現象の特徴は様々に変化する。この消化管のほぼ全域にわたり、複数種類の興奮性細胞組織がオーバーラップして電気活動を構成している。壁内神経回路では速い活動電位が発生し、神経伝達物質の放出により接合部の電位反応が形成される。平滑筋組織は神経伝達物質・ホルモンに応答して興奮するだけでなく、自発性に活動電位も発生する。さらに神経叢に存在する間質細胞群はペースメーカー電位を発生するだけでなく、そのネットワーク状の分布構造を利用して、消化管内で協調的な電気活動を構築する。

このような多種多様な消化管電気活動の時間空間的なモニタリングと詳細な解析のために、私たちは低インピーダンス電極アレイ装置を適応して研究を行ってきた。本装置の微小電極は $50 \times 50 \mu\text{m}^2$ の大きさであるがナノ粒子を固着して表面積が増大した構造のため、広い周波数帯の信号を検出できる。この装置で記録されたアレイデータから微小領域でのペースメーカー電位の伝搬特性を解析し、またポテンシャルマッピングビデオとして視覚化した。更に最近、標本を透析膜下に固定することで、標本へのガス交換やエネルギー基質供給を維持しながら 1mm^2 のアレイ電極領域全体にアクセス抵抗を安定化させることができた。本技術は、長時間にわたる記録を可能にし、多様な消化管筋層標本へ適用を拡大した。例えば、小腸筋層標本だけでなく、比較的強固な結腸筋層組織においても、緩やかに進行する電気興奮と、それに伴う速い電位振動とスパイク電位の複合電位 (Myoelectric complex) を観察できた。また、電気刺激した筋層標本で発生する興奮性神経筋接合部電位の域値下の伝搬を描出した。本方法を用いることで、低分子薬剤効果の継続的な観察や、遺伝子改変動物標本の個体間比較なども、比較的容易になることが期待できる。

P2-1

High-resolution manometry による嚥下困難症例の咽頭・食道運動機能の評価

○千葉 俊美

岩手医科大学 口腔医学講座関連医学分野

【目的】 high-resolution manometry (HRM) を用いて嚥下困難症例の嚥下・食道運動機能を検討すること。

【方法】 嚥下困難を主訴に受診し、上部消化管内視鏡検査で器質的疾患を除外し HRM (Starlet) を施行した 6 例 (男性 4 例、女性 2 例、平均年齢 71.8 歳) を嚥下困難群とした。また、嚥下困難を認めない症例 3 例 (男性 1 例、女性 2 例、平均年齢 32.0 歳) をコントロール群とした。HRM を用いて咽頭から LES まで咽頭・食道運動機能を測定し、咽頭運動機能は upper esophageal sphincter (UES) residual pressure、pharyngeal pressure (上部咽頭、中部咽頭、下部咽頭、UES 部)、pharyngeal velocity to UES の項目を用いて評価し、食道運動機能は distal contractile integral (DCI)、contractile front velocity (CFV)、integrated relaxation pressure (IRP) を用いて評価した。

【結果】 UES residual pressure の中央値は、嚥下困難群 19.3 mmHg、コントロール群 11.75 mmHg と嚥下困難群で高値の傾向を認め、pharyngeal pressure は上部咽頭で嚥下困難群 85.4 mmHg、コントロール群 152.35 mmHg、中部咽頭で嚥下困難群 31.25 mmHg、コントロール群 167.15 mmHg、下部咽頭で嚥下困難群 56.8 mmHg、コントロール群 109.9 mmHg、UES 部で嚥下困難群 112.6 mmHg、コントロール群 135.15 mmHg と嚥下困難群で低値の傾向を認めた。一方、pharyngeal velocity to UES は嚥下困難群 9.75 cm/s、コントロール群 9.0 cm/s でほぼ同様であった。食道運動機能として DCI は嚥下困難群 492.9 mmHg-s-cm、コントロール群 1877.4 mmHg-s-cm と嚥下困難群で低値の傾向していた。一方 CFV は嚥下困難群 5.9 cm/s、コントロール群 9.4 cm/s であり、IRP は嚥下困難群 16.7 mmHg、コントロール群 12.3 mmHg であった。

【結論】 嚥下困難症例では咽頭内圧と食道収縮波の低下がみられた。HRM を用いた嚥下・食道運動機能評価は嚥下困難の病態解明に寄与する可能性がある。

P2-2

当院における 15 歳以下の患者を対象とした胃十二指腸運動機能検査

○楠 裕明¹⁾、神崎 智子¹⁾、山下 直人¹⁾、本多 啓介¹⁾、石井 学²⁾、塩谷 昭子²⁾、塚本 真知³⁾、眞部 紀明³⁾、畠 二郎³⁾、春間 賢⁴⁾

1)川崎医科大学 総合臨床医学

2)川崎医科大学 消化管内科

3)川崎医科大学 検査診断学

4)川崎医科大学附属川崎病院 総合内科 2

当科では、超音波を用いた胃十二指腸運動機能検査 (機能検査) を実施してきたが、その中には 15 歳以下の小児科患者も若干含まれている。今回われわれは過去 5 年間に機能検査を行った 15 歳以下の患者 7 例 (男児 2 例、女児 5 例、年齢 10 歳～15 歳、中央値 13 歳、平均 BMI = 15.6) の結果を検討した。機能検査は既報の如く行い、近位胃拡張率 (ER)、胃排出率 (GE)、前庭部運動能 (MI)、十二指腸胃逆流 (RI) の 4 項目を評価した。

【結果】 検査の依頼科は胃腸科 2 例、小児科 5 例であり、疾患は小児科で摂食障害 3 例、心因性腹痛疑い、FD 疑いが各 1 例であり、胃腸科は FD 疑いの 2 例であった。機能検査では評価不能例が ER で 3 例、RI で 1 例あったが、ER 低下例は無く、GE 低下が 2 例、MI 低下が 1 例、RI の亢進は 5 例で認められた。2 項目以上の異常は 2 例に認められたが、RI の亢進は胃痛と相関し、心的ストレスの関与が疑われている。

P2-3

2 型糖尿病でのインスリンラルギン併用投与におけるリキシセナチド、シタグリプチンの胃内容排出への影響

○瓜田 純久¹⁾、仙田 雅之²⁾、田村 昌博²⁾、渡邊 大丞²⁾、周東 祐仁²⁾

1) 東邦大学 医学部 総合診療・救急医学講座

2) サノフィ株式会社

【目的】インスリンラルギン併用下におけるリキシセナチドの胃内容排出速度（GER）に及ぼす影響をシタグリプチンと比較検討する。【方法】インスリンラルギン治療中の2型糖尿病患者を対象に、リキシセナチドまたはシタグリプチンを無作為割り付けし28日間投与での胃内容排出への影響を検討した。選択基準は、罹病期間5年以上、HbA1c 7.0%以上10.0%以下、年齢20歳以上75歳以下、3か月以上インスリンラルギン投与量が安定した患者とした。胃内容排出は、13C 酢酸呼吸試験で実施した。投与開始時及び29日目に標準食摂取前及び摂取後4時間まで15分毎に呼気を採取し、評価指標は13CO₂ 排出最高速度到達時間、13Cの1/2排出時間等とした。【成績】リキシセナチドの食後血糖に対する影響をシタグリプチンと比較する臨床試験（NEXTAGE Study）に参加した患者で、呼吸試験に同意を得た41例で実施した。本発表では、上記評価指標をシタグリプチンと比較検討したリキシセナチドの有用性を報告する（NCT02200991, sponsored by Sanofi K.K.）。

P2-4

胃癌患者における胃電図による胃電氣的活動の評価

○河合 昭昌、村上 陽昭、上野 太輔、松本 英男
川崎医科大学附属病院 消化器外科

【はじめに】胃電図検査は、非侵襲的に胃電氣的活動を測定でき、胃運動機能障害を来す疾患の評価に使用されている。しかし、胃癌による胃機能障害に関して報告は極めて少ない。我々は胃癌患者に対して、多チャンネル胃電図（M-EGG）を用い、胃癌が及ぼす胃電氣的活動への影響を検証した。【対象】健常人群：12人、食事摂取可能な胃癌患者：48人を対象とした。早期胃癌患者群（E-GC群）：30人（U領域8人、M領域17人、L領域5人）、進行胃癌患者群（A-GC群）：18人（U領域3人、M領域9人、L領域6人）を対象とした。【方法】4個（Ch1：胃底部、Ch2：胃体上部、Ch3：前庭部、Ch4：幽門部）の電極を貼付し、安静、仰臥位で空腹時測定後、試験食を摂取させ、同じ体位で食後に測定した。正常周波数域の時間的割合（%normal）とチャンネル間に伝播する割合（%SWC）を使用した。【結果】（%normalによる検討）U領域、L領域では食前、食後ともに、健常人群、E-GC群、A-GC群に差は無かった。M領域では食前、%normalはA-GC群はE-GC群に比べて低値であり（ $p<0.05$ ）、食後値は、健常人群はA-GC群よりも高値（ $p<0.05$ ）、A-GC群はE-GC群に比較して低値であった（ $p<0.01$ ）。健常人群とE-GC群には差は無かった。（%SWCによる検討）U領域の食前値には健常人群、E-GC群、A-GC群に差は無いものの、食後値は、健常人群はE-GC群、A-GC群よりも高値であった（ $p<0.01$ 、 $p<0.05$ ）。M領域では食前値は同様に健常人群、E-GC群、A-GC群に差は無く、食後値は、健常人群はA-GC群よりも高値（ $p<0.01$ ）、A-GC群はE-GC群と比較して低値であった。（ $p<0.01$ ）。L領域では食前値ではA-GC群は健常人群、E-GC群よりも高値（ $p<0.01$ 、 $p<0.01$ ）であった。食後値は3群で差は無かった。（まとめ）%normalによる検討から、M領域の進行胃癌による胃電氣的活動の低下を捉えることができた。U領域、L領域では食前、食後ともに差は無く、M領域において健常人群とE-GC群には差は無いことから、M領域の進行胃癌による筋層に存在するペースメーカーの障害の可能性が示唆された。%SWCによる検討でもU領域、M領域における胃癌による胃電氣的活動の伝播の障害を捉えることができた。

P2-5

術後遠隔期にパウチおよび残胃切除を行い、経口摂取が可能となった近位側胃切除術の1例

○高橋 道長、上野 達也、内藤 広郎
みやぎ県南中核病院 外科

＜はじめに＞胃切除にパウチ再建を行うことにより、貯留能が保たれ、術後のQOLが向上することが期待されているが、パウチの拡張により、重篤な術後障害を来すことがある。今回、我々は噴門側胃切除+空腸パウチ間置術後8年目に、パウチの著明な拡張が原因とみられる腸管気腫症を伴うショックをきたし、その後経口摂取困難な状態が遷延したものの、パウチと残胃を切除することで、経口摂取が可能となった症例を経験したので報告する。＜症例＞症例は65歳の男性。8年前に早期胃がんで、他院で噴門側胃切除+逆U空腸パウチ間置術を受けている。術後は、経口摂取が十分ではなく、低体重が続き、今回入院の1年前にパウチの拡張による腸閉塞症状のため当院に入院歴がある。今回、大腿骨頸部骨折のため当院整形外科に入院し、手術後第7病日に突然ショック状態となった。採血で白血球(21,400 μ l)とCRP(18.25 mg/dl)の上昇がみられ、CTでパウチとみられる腸管の著明な拡張と腸管気腫症と門脈気腫を認めた。経鼻胃管を挿入して、腸管の減圧をはかり、保存的に治療することによってショックから離脱した。その後、拡張腸管の正常化を待って、経口摂取を開始したが、経口摂取がある程度まで回復すると、その都度パウチが再度拡張し、嘔吐を繰り返したため、6ヶ月後に手術を行った。開腹所見では間置Uパウチ漿膜の白色変成を認め、パウチと残胃を切除し、Roux-Y型の食道空腸吻合術を行った。術後は呼吸不全を併発し、1週間人工呼吸器による管理を要した。経口摂取はしばらく不良であったが、1ヶ月後から回復し、術後第48病日に退院となった。その後は、経口摂取は継続的に良好で、栄養状態は改善してきている。＜まとめ＞胃全摘や噴門側胃切+パウチ再建術は、パウチ内容停滞により、術後にパウチ切除を要する症例もある。今回、消化管運動の面から、パウチ間置の妥当性について文献的検討を加えて報告する。

P2-6

臨床における消化管通過時間の検査とカプセル内視鏡の役割

○稲森 正彦
横浜市立大学 医学部 医学教育学

臨床的にヒトの消化管機能を評価する場合、通過時間を測定する方法が用いられている。胃通過時間はラジオアイソトープ法がベンチマークとされているが、他に13C呼気試験、アセトアミノフェン法など様々な方法が用いられている。小腸の通過時間に関しては確立されたものではなく、水素呼気試験や新しいデバイスであるSmartPillなどが行われている。大腸に関してはマーカー法の一つであるSITZMARKSが用いられることが多いが、頻用されているとは言い難い。カプセル内視鏡検査は、現在食道用、小腸用、大腸用が製品化されているが、こと小腸に関しては器質性病変を診断するにあたってgold standardであると考えられる。この検査を消化管の機能性疾患に用いることができるか、という試みが幾つかされている。代表的なものは、消化管の通過時間を測定し評価する方法である。実際にその通過を可視でき良い方法のようにも考えられるが、既存の方法を用いた測定法とのバリデーションの研究は少ない。少数の症例により検討した我々の報告でも呼気法を用いた胃排出のパラメータとの相関は見られなかった。しかし小腸や大腸の通過時間は他の方法で測定する事が困難でありゴールドスタンダードになりうる余地があると考えられる。以上を踏まえ、世界的にカプセル内視鏡による消化管機能評価にどのように用いられているのか、どのような問題があるのか、最新の研究情報を踏まえ報告したい。

P2-7

便失禁に対する仙骨神経刺激療法の経験

○舟山 裕士、大越 崇彦、小林 照忠、金子 直征、
深町 伸、鈴木 秀幸、内藤 覚
仙台赤十字病院 外科

高齢化社会の到来とともに、便失禁に対する関心が高まってきている。便失禁に対して仙骨神経刺激療法 (SNM) が 2014 年から保険収載となり、日常診療で施行可能となった。当施設ではこれまで計 5 例に対して本治療を施行しているので、概要、短期成績について報告したい。【症例】男 2 例、女 3 例の計 5 例。背景因子として、潰瘍性大腸炎術後 1 例、特に特定できない特発性 4 例で、術後経過期間は、2~6 か月であった。【方法】後仙骨孔より仙骨前面まで刺激電極を刺入し、2 週間の体外式刺激装置による試験刺激ののち埋込み型刺激装置を皮下に埋め込み接続した。また、術前術後の失禁の評価として、便漏れの頻度、量、Wexner's score, FISI scale, JFIQL を検討した。【結果】刺激電極の刺入、電気刺激および刺激装置の皮下埋込みによる有害事象は認められなかった。試験刺激および埋込み術後の評価では、全例で便漏れの頻度または漏れの量が減少した。【症例呈示】67 歳、女性。24 歳時に潰瘍性大腸炎を発症し、内科的治療を継続していたが、49 歳時に Dysplasia が指摘されたため、腹腔鏡補助下大腸全摘・回腸肛門吻合術を施行した。6 か月後にストーマ閉鎖術を行ったが、閉鎖前の肛門内圧検査では最大静止圧が 69 mmHg であった。ストーマ閉鎖後の排便回数は一日 8-10 回程度であったが夜間の漏便が続いていた。これまでにポリカルボフィルカルシウム、塩酸ロペラミドを試みたが、腹部症状のため継続困難であった。2014 年に SNM が保険適応となったのを期に手術を勧めたところ承諾がえられた。術前の肛門内圧検査では、最大静止圧が 64.8 mmHg と回腸肛門吻合術直後から低下は見られず、最大収縮圧は 187.4 mmHg であった。術後 3 か月で、排便回数は 8.2 回/日から 5.6 回/日へ、夜間の便漏れは 0.9 回/日から 0 回/日へ、Wexner score は 10 から 3 へ、FISI score は 15 から 6 へと低下した。また、便性状は水様便から泥状便~有形便へと変化した。【まとめ】便失禁に対して SNM は有効であった。

P2-8

慢性偽膜性腸閉塞症が疑われた 2 例

○鈴木 オリエ、上野 達也、高橋 道長、後藤 慎二、
嶋 健太郎、井上 亨悦、内藤 広郎
みやぎ県南中核病院 外科

慢性偽膜性腸閉塞症 (CIP) は、器質的疾患が存在しないにも関わらず腸閉塞症状を繰り返す疾患であり、治療に難渋することが多い。近年、厚生労働省によって、慢性特発性偽膜性腸閉塞症 (CIPO) の診断基準が示されたが、実臨床においては診断に悩むことも少なくない。今回、我々は、CIP が疑われた 2 症例を経験したので報告する。【症例 1】57 歳女性。開腹歴なし。2002 年頃より下顎骨髄炎を何度も繰り返し治療中である。2005 年頃より嘔気が出現、持続した。腹部単純写真では鏡面像を認め、CT では閉塞起点を伴わない小腸全体の拡張を認めた。以後 10 年以上の間、腸閉塞症状が持続している。上下部内視鏡検査を実施したが、器質的狭窄所見は認めていない。臨床経過、画像所見が診断基準を満たすことから CIP と診断した。現在、低残渣食の摂取と嘔気出現時の経鼻胃管自己挿入による減圧にて対応している。【症例 2】52 歳男性。開腹既往歴なし。糖尿病にてインスリン治療中。当院入院の 2 年前と 3 ヶ月前の計 2 回腸閉塞を発症し、他院に入院して保存的に加療された既往がある。2016 年 1 月、腹痛を主訴に当院救急外来受診。腹部単純写真にて鏡面像を認め、CT にて明らかな閉塞起点の伴わない回腸から胃にかけての腸管拡張を認め、保存的治療を実施したが、腹痛が増悪したため、開腹手術を行った。術中所見では、明らかな腸管の閉塞起点は認めなかった。術後も腹部膨満が遷延したが、症状軽減し食事摂取可能となったため術後 11 日退院した。その後も腹部膨満症状が持続している。下部消化管内視鏡検査でも、狭窄の原因となる認めていない。糖尿病による続発性の CIP を疑い、現在、低残渣食摂取にて経過観察となっている。【結語】開腹既往歴や閉塞部位がなく、器質的原因が不明の腸閉塞症状を繰り返す症例においては、CIP を念頭に置き慎重に診療していく必要がある。

P2-9

一般住民における機能性ディスペプシア (FD) 症状群と H. pylori 感染の関連に関する検討

○佐藤 研、佐竹 立、櫻庭 美耶子、下山 克、福田 眞作
弘前大学大学院 医学研究科 消化器血液内科

【緒言】 H. pylori 除菌により一部のディスペプシア症状は改善すると報告されており、H. pylori 除菌後、6~12 カ月経過してもディスペプシア症状が消失または改善している場合には、H. pylori 関連ディスペプシアと定義されている。しかし、H. pylori 除菌後もディスペプシア症状が持続する症例も少なくなく、H. pylori 除菌無効例についての検討が必要である。

【方法】 2014 年度に行った一般住民を対象とした健康増進プロジェクト受験者を対象に、RomeIII 基準を基に作成した質問票を用いて FD 症状群を抽出した。また、H. pylori 抗体および便中抗原を測定して H. pylori 感染の有無を評価した。また、アンケートを行い、食行動、心理的異常、睡眠障害などの評価を行った。

【結果】 対象は男性 442 人、女性 722 人の 1,164 人で FD 症状群は 98 人であったが、アンケート調査にて確認可能であった、胃術後例、胃十二指腸潰瘍、急性胃炎などの器質的疾患を有する症例を除外し、FD 症状群は 77 人 (6.6%) であった。FD 症状群の下位分類としては、食後愁訴症候群 (PDS) 41 人、心窩部痛症候群 (EPS) 21 人、両方の症状があった人が 15 人であった。FD 症状群における H. pylori 感染の内訳は、感染者 17 人、未感染者 47 人であり、除菌後は 13 人であった。また除菌治療はいずれも調査の 6 カ月以上前に行われていた。2013 年度に行った同地域を対象とした調査では、健常群と比較して FD 症状群で有意に抑うつ傾向やストレスによる症状増悪、睡眠障害などを認めており、また、FD 症状群では、食品によりディスペプシア症状が誘発される人が有意に多かった。H. pylori 除菌後のディスペプシア症状残存に関しても、同様の病態の関与が示唆され、検討を行った。

【考察】 FD において H. pylori 感染はディスペプシア症状の一因と考えられ、メタアナリシスでも除菌治療の有効性が示されているが、FD の病態には多因子が関与しており、H. pylori 除菌後にディスペプシア症状が残存する場合は、多因子の評価を行い、個々の病態に合ったアプローチが必要である。

P3-1

モルモット前脛骨筋反復トレーニングに伴う骨膜細動脈の機能変化

○福田 裕康、三井 烈、高野 博充、橋谷 光
名古屋市立大学大学院 医学研究科 細胞生理学

【背景】 骨粗鬆症における骨代謝異常には加齢に伴う骨組織の循環障害が関与する。骨膜微小血管は骨循環に関与しているが、その収縮制御機構は明らかではない。骨粗鬆症の予防・改善には筋トレが最も有効な手段の一つであり、本研究では筋の反復トレーニングによる骨膜細動脈の機能形態的变化を検討した。【方法】 6 週齢雄性モルモットの足関節を背屈し、片側の前脛骨筋に電気刺激を与え荷重に抗する運動を週 1 回、30 分間、計 10 週行った。同一個体の対側前脛骨筋を対照として、筋収縮性の変化から反復トレーニングの効果を評価した。10 週後に屠殺、脛骨から微小血管を含む骨膜組織標本を作製した。骨膜細動脈の血管径の経時変化を血管壁ビデオ追跡システムにより計測、また免疫組織化学染色により骨格筋の筋線維タイプおよび骨膜細動脈の形態や神経支配を検討した。【結果】 当初電気刺激による前脛骨筋収縮の振幅は疲労により徐々に減衰したが、筋トレにより筋収縮の振幅は高いレベルで維持され周期的な変化を伴うようになった。トレーニング側、対照側とも骨膜細動脈 (外径 10~30 μm) は周期的な自発一過性収縮を発生していた。トレーニング側では経壁神経刺激により収縮とそれに引き続く弛緩を生じたが、対照側では収縮のみ生じた。 α 受容体阻害薬であるフェントラミンは神経性収縮、弛緩ともに抑制し、また自発収縮を亢進させた。NO 合成阻害薬であるニトロアルギニン (L-NA) は、神経性弛緩のみを抑制した。外因性ノルアドレナリンは一過性収縮を引き起こしたが、L-NA 存在下では持続的な収縮を生じた。交感神経マーカーである tyrosin hydroxylase 陽性神経線維は微小血管に沿って分布し、両側間で変化を認めなかった。【考察】 反復トレーニングにより、骨膜細動脈では神経性収縮に引き続き弛緩を生じるようになった。収縮・弛緩ともに交感神経から放出されるノルアドレナリンの α 受容体を介した作用であり、弛緩は NO 産生を介していると考えられた。反復トレーニングによる骨代謝の増加に対応して、骨血流増加を担う適応反応が生じている事が示唆された。

P3-2

エストロゲン低血漿下における大動脈の NCX-1 発現に与える多価不飽和脂肪酸豊富な魚油の効果

○坂井 泰¹⁾、岩本 隆宏²⁾、橋本 道男³⁾

- 1) 文京学院大学 保健医療技術学部 生理学
- 2) 福岡大学 医学部薬理学
- 3) 島根大学 医学部環境生理学

【目的】我々は予防学的見地から、卵巣摘出ラットを用いて、エストロゲン不足による脳血管の異常収縮反応に、オキアミン脂質や魚油投与が有効であることを報告している。今回、大動脈における Na^+ - Ca^{2+} 交換体 (NCX1) および two-pore domain mechanogated K^+ チャネル (TREK-1) の mRNA 発現量、蛋白発現量に対する魚油 (n-3PUFA 量 300 mg/kg) 投与の影響について検討した。【方法】ラット (Wistar 系雌、7 週齢) をネブタール麻酔下で卵巣摘出し、回復を確認し 2 週間後から、魚油、蒸留水を 2 週間経口投与した。その後、卵巣非摘出対照群 (Control)、卵巣摘出群 (OVX)、卵巣摘出魚油群 (OVXT) の 3 群間で血漿脂肪酸組成の変動 (ガスクロマトグラフィー法)、エストロゲン量 (抗体法)、摘出大動脈における NCX1、TREK-1 の mRNA 発現量、蛋白発現量を Real-time PCR、Blotting 法により測定した。【成績】各群における血漿脂肪酸組成は Control 群と比較して OVX 群のアラキドン酸 (AA) は有意に増加した。この AA の増加は OVXT 群では有意に抑制された。OVX 群における n-6 系/n-3 系は Control 群より有意に増加したが、この増加は OVXT 群で有意に抑制された。エストロゲン量は卵巣摘出処理した群で Control 群と比較して有意に減少した。大動脈における NCX1 mRNA の発現量は、OVX 群により有意に増加しており、Control の約 10 倍になった。OVXT 群ではその発現量が減少し、Control レベルに近似させるほど抑制した。また、TREK-1 mRNA の発現量は、OVX 群で約 5 倍に増加した。OVXT 群では TREK-1 mRNA の発現量は約半減する傾向を示したが、有意な差は認められなかった。【結論】大動脈において卵巣摘出により顕著に NCX1 や TREK-1 の mRNA 発現量は増加し、この増加に対して魚油投与は有意に NCX1 の発現作用を抑制することが明らかになった。卵巣摘出による影響が一部 TREK-1 mRNA の発現量に関与している可能性があると考えられる。

P3-3

ラット直腸細動脈における自発的 Ca^{2+} 上昇発現機構

○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】膀胱や胃、結腸などの細静脈で認められる自発収縮は、臓器の壁が内容物により伸展される際のうっ血防止機構と考えられる。一方、伸展性臓器の細動脈における自発活動については理解が進んでいない。本研究では、消化管粘膜下細動脈の自発 Ca^{2+} 上昇機構について検討した。【方法】細動脈の豊富な直腸粘膜下層標本を用い、細胞内 Ca^{2+} イメージング法と免疫染色法により、細動脈 mural cells (血管平滑筋やペリサイト) の自発的細胞内 Ca^{2+} 上昇機構と形態学的特徴について検討した。【結果】約 20 μm 径の粘膜下細動脈において mural cells は、円形または楕円形の細胞体から数本の突起をのばしていた。周期的に起こる自発 Ca^{2+} 上昇は細胞間で同期していたが明らかな収縮を伴わず、小胞体 Ca^{2+} ポンプ阻害剤 (10 μM CPA) や IP_3 受容体阻害剤 (100 μM 2-APB) で抑制された。L 型 Ca^{2+} チャネル阻害剤 (1 μM nifedipine) は、自発 Ca^{2+} 上昇の振幅を減少させたが、同期性はおおむね保たれていた。一方、ギャップ結合阻害剤 (3 μM carbenoxolone)、 Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネル阻害剤 (100 μM DIDS) および低 Cl^- 溶液では、自発 Ca^{2+} 上昇の振幅が減少し、細胞間の同期性が失われた。また自発 Ca^{2+} 上昇頻度は cGMP 分解酵素であるホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) の阻害剤 tadalafil (100 nM) により減少した。細動脈内皮は eNOS 免疫陽性であり、mural cells の PDE5 は内皮由来 NO-cGMP 系に拮抗して自発 Ca^{2+} 上昇の頻度を維持していると考えられた。【結論】直腸粘膜下細動脈では mural cells 間で同期した自発 Ca^{2+} 上昇が発生していた。自発小胞体 Ca^{2+} 放出は Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネルの開口による脱分極を生じ、L 型 Ca^{2+} チャネルを介した Ca^{2+} 流入により Ca^{2+} 上昇が増幅されると考えられた。細胞間の同期は Ca^{2+} 活性化 Cl^- チャネルの開口による脱分極の伝播により維持されうると考えられた。

P3-4

頸動脈スキンド標本弛緩過程に対するプロテインホスファターゼ 2A 阻害薬の弛緩促進作用

○ 楢木 康之、渡辺 賢
首都大学東京 人間健康科学研究科

プロテインホスファターゼ 2A (PP2A) 阻害薬 rubratoxin A はスキンド盲腸紐の弛緩過程を促進し、そのメカニズムは速いクロスブリッジからラッチブリッジへの移行を抑制であることが示唆される (中野ら、第 57 回日本平滑筋学会総会)。頸動脈スキンド標本の弛緩過程に対するクロスブリッジ形成抑制薬の効果は盲腸紐と異なる (Hashimoto et al. *J Smooth Musc Res* 2009; 45: 55-62) ことから、rubratoxin A の弛緩過程に対する作用を頸動脈 β -escin スキンド処理標本を用いて検討した。Ca イオン除去後の平滑筋弛緩は、10 μ M 程度の rubratoxin A 処理によって、有意に促進された。弛緩過程の回帰から、PP2A 阻害は、速いクロスブリッジからラッチブリッジへの移行の抑制のみならず、速いクロスブリッジの解離の促進とラッチブリッジ解離の促進を惹起する、と考えられた。

P3-5

モルモット肝臓スライス標本による肝内微小血管収縮機構の検討

○ 高野 博充、橋谷 光
名古屋市立大学医学研究科細胞生理学

肝臓内の血管は入り口に肝動脈と門脈があり、出口側に肝静脈があって肝臓内を巡っている。アナフィラキシーショックや出血性ショックなどの際、これらの血管の抵抗が変化して、静脈還流量を変化させ、病態の悪化などを引き起こしている。その際、各々の血管径が変化して血管抵抗を変化させていると考えられるが、組織の特性からその現象を観察するのは難しかった。これまで、肝静脈を実質からはく離れた標本の張力測定法によりモルモット肝静脈の収縮特性について報告してきたが、技術上の問題から出口に近い太い肝静脈しか標本にできなかった。そこで今回モルモット肝臓のスライス標本を用いて肝実質中小血管の神経刺激やアゴニスト刺激に対する血管径変化について検討を行い、肝静脈の張力測定実験との比較を行った。標本はモルモットの肝臓を用い、ブレインスライサーを用いて 1 mm の厚さにスライスしたものと、肝静脈を切開して実質からはく離れたものを作成した。これらの標本を 37 度のクレブス溶液を灌流した実験槽中に固定した。スライス標本では血管径測定システムを用いて、断面に見られる血管径を測定し、はく離標本には張力トランスデューサーを取り付けてその張力を測定した。スライス標本で観察された血管の直径は 30 μ m-1,000 μ m であった。白金電極を用いて経壁的電気刺激 (持続時間 100 μ s、頻度 30 Hz、1 sec) を行うと、いずれの標本でも収縮反応を示した。Tetrodotoxin (3 μ M) または Phentolamine (3 μ M) 存在下ではこれらの反応は見られなくなった。また、Phenylephrine (30 μ M) や Acetylcholine (10 μ M) はこれらの標本に収縮を起こした。これらの収縮反応について、小さい径の血管ほど静止時の直径に対する収縮の割合が大きい傾向がみられた。はく離標本でもいずれの刺激に対しても同様の収縮反応を示した。以上の結果から、モルモット肝臓内の血管はいずれもアドレナリン作動性神経による神経支配をうけているが、細い血管ほどその反応性は強く、肝内抵抗への寄与が大きいことが示唆された。

P4-1

モノクロタリン誘発肺高血圧モデルにおけるトロンビン受容体 PAR₁ の肺動脈収縮作用の亢進

○平野 勝也¹⁾、桑原 志実²⁾、阿部 弘太郎³⁾、平野 真弓²⁾

1) 香川大学 医学部 自律機能生理学

2) 九州大学大学院 医学研究院 分子細胞情報学

3) 九州大学大学院 医学研究院 循環器内科

目的：トロンビンは、G 蛋白質共役型受容体 PAR₁ を介して血管作用を発揮する。体循環系正常血管と異なり、肺動脈においては正常であっても PAR₁ は血管収縮作用を発揮する。肺高血圧症では凝固能の亢進が認められ、一方、抗凝固薬には予後改善効果が報告されている。肺高血圧症の病態に PAR₁ が重要な役割を果たすことが示唆される。本研究では、モノクロタリン誘発ラット肺高血圧モデルを用いて、病態における PAR₁ の血管作用を明らかにする。結果：正常 Sprague-Dawley ラットの肺動脈平滑筋における PAR₁ 発現をリアルタイム PCR 法により定量評価すると、体循環系の総頸動脈、大腿動脈、上腸間膜動脈、腎動脈と比べ 2 倍以上の発現量を示した。正常ラット摘出肺灌流標本において、300 nmol PAR₁ 活性化ペプチドはわずかな肺動脈圧の上昇を引き起こした (0.33 mmHg, $n=9$)。モノクロタリンにより誘発した肺高血圧モデルラットにおいては、肺動脈 PAR₁ 発現量は正常と比べて有意に増加し、PAR₁ 活性化ペプチドが引き起こす昇圧反応も有意に増大した (11.3 mmHg, $n=6$, $p<0.01$)。NO 合成阻害剤 N^G-Nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) を投与すると、灌流肺標本における安静時肺動脈圧は正常でも肺高血圧モデルでも上昇したが、肺高血圧モデルにおいて有意に大きな上昇であった。L-NAME 存在下においても、PAR₁ 活性化が引き起こす肺動脈圧上昇反応は、正常と比べて肺高血圧モデルにおいて増強が認められた。結論：ラット肺動脈平滑筋には生理的条件において PAR₁ が発現する。モノクロタリン誘発肺高血圧モデルにおいて、肺動脈平滑筋に PAR₁ の発現が亢進し、肺動脈収縮作用が増強する。PAR₁ の発現と血管作用の亢進は、肺高血圧症の病態形成に重要な役割を果たすことが示唆される。

P4-2

ブタ気管平滑筋の高濃度 K⁺およびカルバコール収縮に対するシアン化合物の影響

○永井 雄太¹⁾、坂口 和也¹⁾、藤枝 智恵¹⁾、神田 秀憲¹⁾、佐々木 典康²⁾、金田 剛治¹⁾、浦川 紀元¹⁾、清水 一政¹⁾

1) 日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医薬理学研究室

2) 日本獣医生命科学大学 獣医学部 獣医学科 獣医生化学研究室

腸管や膀胱などの phasic 筋の高濃度 K⁺収縮は、大動脈や気管などの tonic 筋のそれに比べ低酸素状態により強く抑制されることが知られている。Phasic 筋において、低酸素状態は受容体作動薬による収縮を高濃度 K⁺収縮と同様に抑制することが報告されている。一方、低酸素状態による tonic 筋における受容体作動薬による収縮の効果については研究者によって報告が異なり、未だ明らかではない。そこで、本研究はブタ気管平滑筋の高濃度 K⁺(高 K⁺) およびカルバコール (CCh) 収縮に対する NaCN の影響について比較検討した。1) ブタ気管において、NaCN (1 mM) は、高 K⁺収縮を時間の経過に伴って抑制し、適用後 60 分で約 40% 抑制したが、CCh 収縮を適用後 10 分で約 60% 抑制されたが、その後収縮は高 K⁺収縮と同じレベルにまで回復した。2) 高 K⁺および CCh は、いずれも持続的な細胞内 Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i) レベルの増加を示した。NaCN (1 mM) は、高 K⁺および CCh 誘発性 [Ca²⁺]_i レベルの増加を一過性に増強し、その増強は NaCN 適用後約 10 分でピークに達した。3) 高 K⁺および CCh は、ともに解糖系活性を表す還元型ピリジンヌクレオチド (PNred) 蛍光レベルの持続的な増加を示した。NaCN は、高 K⁺および CCh 誘発性 PNred 蛍光レベルの増加を一過性に増強し、その増加は NaCN 適用後約 10 分でピークに達した。4) 高 K⁺存在下で、NaCN は組織グリコーゲン量を経時的に減少した。以上を要するに、ブタ気管平滑筋において NaCN は高濃度 K⁺および CCh 収縮を抑制したが、その抑制は CCh 収縮ではやく大きかった。また、NaCN による好氣的代謝抑制時には内因性グリコーゲンを利用した解糖系活性が関連することが示唆された。両者の抑制の差異については収縮機序の差異が関連することが考えられるが、現在、高エネルギーリン酸化合物の組織含量を測定してさらに検討中である。

P4-3

ミオシン II 阻害薬による気管平滑筋スキンド標本弛緩促進作用のメカニズム

○三橋 里子、渡辺 賢
首都大学東京 人間健康科学研究科

スキンド気管平滑筋では、盲腸紐スキンド標本よりも強くミオシン II 阻害薬による収縮阻害がみられる (Yumoto & Watanabe, J Smooth Mus Res 2013, 49: 89-98)。平滑筋ミオシン機能阻害が両平滑筋のクロスブリッジサイクルに与える影響に差がある可能性があるので、両者の弛緩過程に与える影響を比較検討した。ミオシン II 阻害薬 blebbistatin は、10 μ M 程度で気管平滑筋 β -escin 処理本の Ca イオン除去後の弛緩を有意に促進した。弛緩過程の解析から、blebbistatin は気管平滑筋に対して、盲腸紐と同様に速いクロスブリッジからラッチブリッジへの移行を抑制するのみならず、速いクロスブリッジの解離も促進することが示唆された。

P4-4

ウシ毛様体筋細胞における小胞体 Ca²⁺センサー STIM1 の発現解析

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

【目的】毛様体筋は M₃ 型ムスカリン受容体 (M₃R) 刺激に伴い平滑筋としては非常に速やかに収縮し (初期相)、その後刺激の続く限り一定の張力を保持し続ける (持続相) という特性があり、それが迅速で安定な焦点調節を可能にしている。収縮持続相は細胞外からの持続的 Ca²⁺流入を必要とするが、膜電位依存性 Ca²⁺チャネルは発現しておらず、主な Ca²⁺流入経路として機能するのは 2 種類の非選択性陽イオンチャネル [NSCCL (35 pS) と NSCCS (100 fS)] である。これまでに、NSCCS はその薬理学的特徴から筋小胞体 (SR) の Ca²⁺貯蔵の枯渇を介して活性化されるイオンチャネルである可能性が示唆されている。今回、Percoll 密度勾配により調製された単離細胞に対して flow-cytometry (FCM) を用いて、M₃R および SR の Ca²⁺センサー STIM1、SR の Ca²⁺枯渇活性化チャネルのポア構成サブユニットである Orai1 蛋白質の発現について、陽性細胞の有無とその頻度について検討した。【方法】細胞はウシ毛様体組織試料をコラゲナーゼ酵素処理で分散させた後、Percoll 密度勾配法により得た。単離した細胞の評価は、Fluo-4 蛍光法による細胞内 Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i) の測定と、免疫蛍光顕微鏡法、FCM を使用した。【結果と考察】Percoll 密度勾配法により分離した細胞を使用し、カルバコールに対する [Ca²⁺]_i 変化を測定すると、約 70% の細胞が一過性の Ca²⁺上昇を示した。また、免疫蛍光顕微鏡法により抗 α -アクチン抗体を用いて観察すると α -アクチン陽性細胞が大多数を占めることがわかった。浮遊した細胞を固定・膜透過性処理し、抗 M₃R 抗体、抗 Orai1 抗体を用い免疫 2 重蛍光染色し FCM で解析したところ、73% の細胞が 2 重陽性となった。抗 M₃R 抗体、抗 STIM1 抗体を用い 2 重染色を行った場合には 66% の細胞が 2 重陽性となった。以上の結果は、M₃R 陽性の毛様体平滑筋細胞において Orai1、STIM1 の両者が共に強く発現し、Ca²⁺貯蔵の枯渇を介して活性化されるイオンチャネルの構成サブユニットとして機能している可能性を示唆した。

総会一覧表

回数	総会名	会長名	所 属	開催日	開催地
1	平滑筋電図研究会	楨 哲夫	弘前大学	1959. 8. 6	仙台 東北大学医学部
2	平滑筋電図研究会	井上 清恒	昭和医大 生理	1960. 8. 2~3	軽井沢 晴山ホテル
3	平滑筋研究会	田北 周平	徳島大学 外科	1961. 8.23	徳島県自治会館
4	平滑筋学会	丹生 治夫	山口医大 生理	1962. 9.29	山口県自治会館
5	平滑筋学会	粟津 三郎	東邦大学 外科	1963. 9. 4~5	東京 銀座ガスホール
6	平滑筋学会	後藤 昌義	九州大学 生理	1964. 9.17~18	福岡市 明治生命ビル
7	平滑筋学会	武田 義章	大阪大学 外科	1965. 8.19~20	高野山大師教会本部
8	平滑筋学会	福原 武	岡山大学 生理	1966. 7.20~21	岡山市 中央労働会館
9	平滑筋学会	増田 正典	京都府立医大 内科	1967. 7. 5~7	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 熙	九州大学歯学部 口腔生理	1974. 5. 3~4	福岡 明治生命ホール
17	平滑筋学会	白鳥 常男	奈良医大 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	名古屋市中心企業振興会館
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	横山稜太郎	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 和享	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	榎原ロイヤルホテル
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	五反田ゆうほうと
54	平滑筋学会	羽生 信義	町田市民病院 外科	2012. 8. 2~3	東京慈恵会医科大学
55	平滑筋学会	高井 章	旭川医大 生理学自律機能	2013. 8. 7~8	旭川市大雪クリスタルホール
56	平滑筋学会	峯 徹哉	東海大学 消化器内科	2014. 8. 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	東北医科薬科大学 消化器外科	2016. 8.18~19	東北医科薬科大学キャンパス

日本平滑筋学会会則

第1章 総則

(名称)

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

(目的)

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

(事業)

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

(事務局)

第4条 事務局の所在地は附則にて定める。

第2章 会員

(会員)

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

(入会)

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

(会費)

第7条 会費は年額8,000円とする。

第8条 70歳以上の会員は会費を免除される。

(名誉会員)

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

(退会)

第10条 退会する場合は、理事長に届け出なければならない。

(除名)

第11条 つぎの場合は理事長が除名することができる。

(イ) 会費を2回以上督促しておさめない場合。

(ロ) 本会の名誉を傷つけ、または事業を妨害した場合。

第3章 役員

(役員)

第12条 本会には次の役員をおく。

(イ) 理事長 (ロ) 理事 (ハ) 監事

(ニ) 評議員

(ホ) 学術集會会長 (以下会長)

(ヘ) 学術集會副会長 (以下副会長)

(ト) 事務局長 (チ) 機関誌編集長

(役員の仕事)

第13条 理事長は本会の会務を総理し、本会を代表する。

第14条 理事は理事会を組織し、本会の会務を執行する。

第15条 会長は年次学術集會の業務を行い、かつ責任を負う。

第16条 副会長は会長を補佐し、会長に事故あるときはその職務を代行する。

第17条 監事は決算および予算の施行を監査する。

第18条 評議員は会員を代表して、第34条に規定する事項を審議する。

第19条 事務局長は理事長および会長を補佐し、本会の事務にあたる。

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

(役員を選出)

第21条 理事長は理事の互選 (投票) により理事会にて選出される。

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

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

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

(役員の仕事)

第25条 役員の仕事は満70歳とする。

第26条 理事長の仕事は1期2年、2期までとする。

第27条 会長・副会長の仕事は1年とする。

第28条 理事・監事および評議員の仕事は1期4年とし、再任をさまたげない。

第4章 会議

(会議)

第29条 総会は年1回理事長が招集する。

第30条 理事会は年1回以上理事長が招集する。

第31条 理事会は、臨床系理事10名程度、基礎系理事10名程度で構成され、その議決は出席理事の過半数で定める。会長、副会長、事務局長、機関誌編集長のうち理事でない者および監事2名は立会人として理事会に同席する。

第32条 理事会は代理人を認めない。

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

第34条 評議員会は理事長が招集し、議長は会長がこれにあたる。

第35条 評議員会はつぎの事項を審議する。

(イ) 会の事業計画 (ロ) 予算と決算

(ハ) 会則の変更 (ニ) 役員を選出

(ホ) その他重要事項

第36条 評議員会の議決は出席者の過半数をもって定める。

第37条 評議員会は代理人を認めない。

第38条 評議員会は議決事項を総会に報告し、承認を受けなければならない。

第39条 総会の承認は出席全員の過半数をもって定める。

第5章 学術集会

(学術集会)

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

第6章 補 足

(委員会)

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

(会則の変更)

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

(事業年度)

第43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。

附 則

事務局は〒105-8461 東京都港区西新橋3-25-8 東京慈恵会医科大学外科学講座 内におく。

本会則は平成28年4月6日より施行する。

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。

第 58 回日本平滑筋学会総会

会長：柴田 近（東北医科薬科大学 消化器外科）

アステラス製薬株式会社

アストラゼネカ株式会社

小野薬品工業株式会社

シオノギ製薬株式会社

ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社

医療法人 仁泉会

スターメディカル株式会社

ゼリア新薬工業株式会社

大日本住友製薬株式会社

大鵬薬品工業株式会社

武田薬品工業株式会社

株式会社ツムラ

日本イーライリリー株式会社 北日本支店

日本製薬株式会社

ネスレ日本株式会社

ノバルティスファーマ株式会社

丙辰会

丸木医科器械株式会社

株式会社 陽進堂

（平成 28 年 7 月 12 日現在/五十音順・敬称略）

第 58 回日本平滑筋学会総会
プログラム・抄録集

会 長：柴田 近（東北医科薬科大学 消化器外科）
運営事務局：株式会社コンベンションリンクージ LINKAGE 東北内
〒980-6020 仙台市青葉区中央 4-6-1 SS30 ビル 20F
TEL：022-722-1657 FAX：022-722-1658
MAIL：jssmr58@c-linkage.co.jp

印刷：笹氣出版印刷株式会社



この印刷物はグリーン基準に適合した印刷資材を使用して、グリーンプリンティング
認定工場が印刷した環境配慮商品です。
インキは環境にやさしい植物油インキを使用しています。

PAREPLUS®



アミノ酸・水溶性ビタミン加総合電解質液

処方箋医薬品^注

パレプラス[®] 輸液

PAREPLUS[®]

●薬価基準収載

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等、詳細は製品添付文書をご参照ください。

【お問い合わせ先】株式会社陽進堂 お客様相談室 ☎ 0120-647-734 受付時間 9:00～17:30 (土、日、祝日を除く)

製造販売元

AY エイワイファーマ株式会社
東京都中央区日本橋浜町二丁目 31 番 1 号

販売元

 株式会社 陽進堂
富山県富山市婦中町萩島 3697 番地 8 号

業務提携

味の素製薬株式会社
東京都中央区入船二丁目 1 番 1 号



プロトンポンプ・インヒビター エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル

ネキシウム[®]カプセル 10mg 20mg

薬価基準収載

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

効能・効果、用法・用量、効能・効果に関連する使用上の注意、
禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

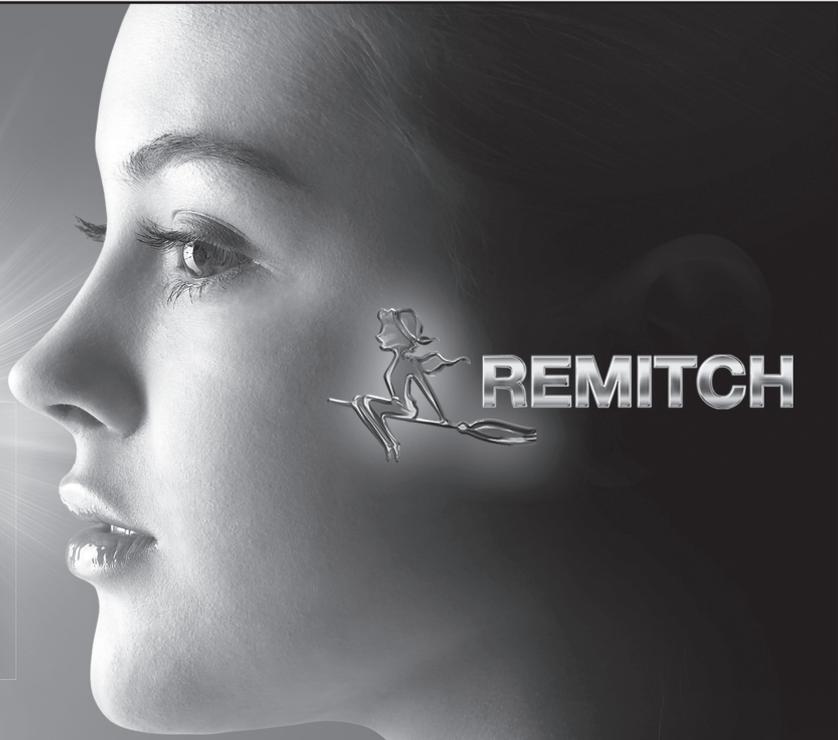


Daiichi-Sankyo

販売元(資料請求先)
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

製造販売元(資料請求先)
アストラゼネカ株式会社
大阪市北区大深町3番1号

0120-189-115
(問い合わせフリーダイヤル/メディカルインフォメーションセンター)



REMITCH

慢性肝疾患患者における
そう痒症の改善*が
適応追加になりました。

レミッチ* 製品情報サイト <https://ds-pharma.jp/product/remitch/member/>

※本剤の効能・効果は「次の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限り）血液透析患者、慢性肝疾患患者」です。

経口そう痒症改善剤 劇薬、処方箋医薬品^注

薬価基準収載



レミッチ[®] カプセル2.5 μ g

REMITCH[®]

一般名：ナルフラフィン塩酸塩

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能又は効果

次の患者におけるそう痒症の改善（既存治療で効果不十分な場合に限り）
血液透析患者、慢性肝疾患患者

用法及び用量

通常、成人には、ナルフラフィン塩酸塩として1日1回2.5 μ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。
なお、症状に応じて増量することができるが、1日1回5 μ gを限度とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

○血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合

本剤の投与から血液透析開始までは十分な間隔をあけること。〔本剤は血液透析により除去されることから、本剤服用から血液透析までの時間が短い場合、本剤の血中濃度が低下する可能性がある。（添付文書の「薬物動態」の項参照）〕

○慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合

本剤の投与は1日1回2.5 μ gから開始し、効果不十分な場合に1日1回5 μ gへの増量を検討すること。

使用上の注意

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
- (2) 重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者〔投与経験がない。また、肝機能の低下に伴い血中濃度が上昇するおそれがある。（添付文書の「薬物動態」の項参照）〕

<血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合>

- (1) 中等度（Child-Pugh分類グレードB）の肝障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。（添付文書の「薬物動態」の項参照）〕

<慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合>

- (1) 腎機能障害のある患者〔血中濃度が上昇するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 重度（Child-Pugh分類グレードC）の肝障害のある患者に対する本剤の投与にあたっては、リスク・ベネフィットを勘案し、投与中は患者の状態を十分に観察すること。（「慎重投与」の項参照）
- (2) 眠気、めまい等があらわれることがあるので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作には従事させないよう注意すること。
- (3) 本剤の使用により効果が認められない場合には、漫然と長期にわたり投与しないように注意すること。

(4) 本剤の投与により、プロラクチン値上昇等の内分泌機能異常があらわれることがあるので、適宜検査を実施することが望ましい。

3. 相互作用

本剤は、主として肝代謝酵素CYP3A4によって代謝される。（添付文書の「薬物動態」の項参照）併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4阻害作用のある薬剤等 アゾール系抗真菌剤（イトラコナゾール等）、ミデカマイシン、リトナビル、シクロスポリン、ニフェディピン、シメチジン、グレープフルーツジュース等	本剤の血漿中濃度が上昇する可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、患者の状態を十分に観察するなど注意すること。	本剤は、主としてCYP3A4により代謝されるため、CYP3A4阻害作用のある薬剤等との併用により本剤の代謝が阻害され、血漿中濃度が上昇する可能性がある。（添付文書の「薬物動態」の項参照）
睡眠薬、抗不安薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗てんかん薬	本剤との併用により、不眠、幻覚、眠気、浮動性めまい、振戦、せん妄等が認められる可能性があるため、併用の開始、用量の変更並びに中止時には、副作用の発現に注意すること。	本剤による中枢性の副作用が増強される可能性がある。
オピオイド系薬剤	本剤の作用が増強あるいは減弱されるおそれがある。	両剤の薬理学的な相互作用（増強又は拮抗）が考えられる。

4. 副作用

<血液透析患者におけるそう痒症の改善の場合>

血液透析患者を対象とした国内臨床試験における安全性解析対象609例中242例（39.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、不眠96例（15.8%）、便秘29例（4.8%）、眠気19例（3.1%）、プロラクチン上昇19例（3.1%）等であった。（承認時）

<慢性肝疾患患者におけるそう痒症の改善の場合>

慢性肝疾患患者を対象とした国内臨床試験における安全性解析対象484例中297例（61.4%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは、頻尿・夜間頻尿46例（9.5%）、便秘42例（8.7%）、プロラクチン上昇41例（8.5%）、不眠34例（7.0%）、眠気26例（5.4%）、抗利尿ホルモン上昇24例（5.0%）等であった。（承認時）

(1) 重大な副作用

肝機能障害（頻度不明^{注1}）、黄疸（頻度不明^{注1}） AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、 γ -GTPの著しい上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分にに行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

注1）自発報告によるものについては頻度不明。

●使用上の注意等の詳細は製品添付文書をご参照ください。

製造販売元
東レ株式会社
東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号

販売元（資料請求先）
鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1
お客様相談室 TEL0120-316-834

提携
日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

プロモーション提携（資料請求先）
（慢性肝疾患患者におけるそう痒症）
大日本住友製薬株式会社
東京都中央区道徳町 2-6-8
くすり情報センター TEL0120-034-389

2016年3月作成



MARUKI

先端医療を支える、

確かな情報力とヒューマニケーション

丸木医科器械株式会社

Maruki Medical Systems Inc.

- | | | |
|---------------------|------------------------|----------------------|
| ■仙台支店 / 〒981-1105 | 宮城県仙台市太白区西中田3-20-7 | TEL 022-242-6001 (代) |
| ■山形支店 / 〒990-2338 | 山形県山形市蔵王松ヶ丘2-2-22 | TEL 023-695-3000 (代) |
| ■庄内営業所 / 〒998-0875 | 山形県酒田市東町1-26-8 | TEL 0234-23-7566 (代) |
| ■岩手支店 / 〒028-3621 | 岩手県紫波郡矢巾町大字広宮沢第五地割39番 | TEL 019-698-1567 (代) |
| ■水沢営業所 / 〒023-0003 | 岩手県奥州市水沢区佐倉河字竈神2-3 | TEL 0197-25-7703 (代) |
| ■秋田営業所 / 〒010-1417 | 秋田県秋田市四ツ小屋字中野64-1-B-13 | TEL 018-889-6400 (代) |
| ■秋田南営業所 / 〒013-0060 | 秋田県横手市条里1-6-20 | TEL 0182-33-4751 (代) |

まだないくすりを
創るしごと。

世界には、まだ治せない病気があります。

世界には、まだ治せない病気とたたかう人たちがいます。

明日を変える一錠を創る。

アステラスの、しごとです。



明日は変えられる。

 **astellas**
Leading Light for Life
アステラス製薬

www.astellas.com/jp/



 **NOVARTIS**
ONCOLOGY

抗悪性腫瘍剤(mTOR阻害剤)


アフィニートル® 錠2.5mg
錠5mg

AFINITOR® tablets

エベロリムス錠

劇薬

処方箋医薬品

薬価基準収載

注意－医師等の処方箋により使用すること

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

製造販売

〈資料請求先〉

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293
受付時間：月～金 9:00～17:30
(祝祭日及び当社休日を除く)
www.novartis.co.jp

革新的製品に
思いやりを込めて。

Lilly

日本イーライリリー株式会社は、イーライリリー・アンド・カンパニーの子会社で、人々がより長く、より健康で、充実した生活を実現できるよう革新的な医薬品の開発・製造・輸入・販売を通じて日本の医療に貢献しています。

提供中の治療薬

●統合失調症 ●うつ ●双極性障害 ●注意欠如・多動症 (AD/HD)
●がん (非小細胞肺癌、膵がん、胆道がん、悪性胸膜中皮腫、
尿路上皮がん、乳がん、卵巣がん、悪性リンパ腫、胃がん)
●糖尿病 ●成長障害 ●骨粗鬆症 など

開発中の治療薬・診断薬

●アルツハイマー型認知症 ●関節リウマチ ●乾癬 など

Lilly unites caring
with **discovery** to
make life better for people
around the world

革新的製品に思いやりを込めて。

日本イーライリリー株式会社

〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7-1-5
www.lilly.co.jp

ETHICON
PART OF THE JOHNSON-JOHNSON FAMILY OF COMPANIES

COATED
VICRYL* PLUS

ブレイド抗菌縫合糸

PDS* PLUS

モノフィラメント抗菌縫合糸



選択的NK₁受容体拮抗型制吐剤

薬価基準収載

イメンド® カプセル125mg
カプセル80mg
カプセルセット

アプレヒタントカプセル
処方箋医薬品^{注)}

EMEND

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること
© Registered Trademark of Merck Sharp & Dohme Corp.,
a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

■ 効能・効果、用法・用量、及び禁忌を含む使用上の注意等、詳細は製品添付文書をご参照ください。



資料請求先

小野薬品工業株式会社

〒541-8564 大阪市中央区久太郎町1丁目8番2号

2014年11月作成

Better Health, Brighter Future



タケダから、世界中の人々へ。より健やかで輝かしい明日を。

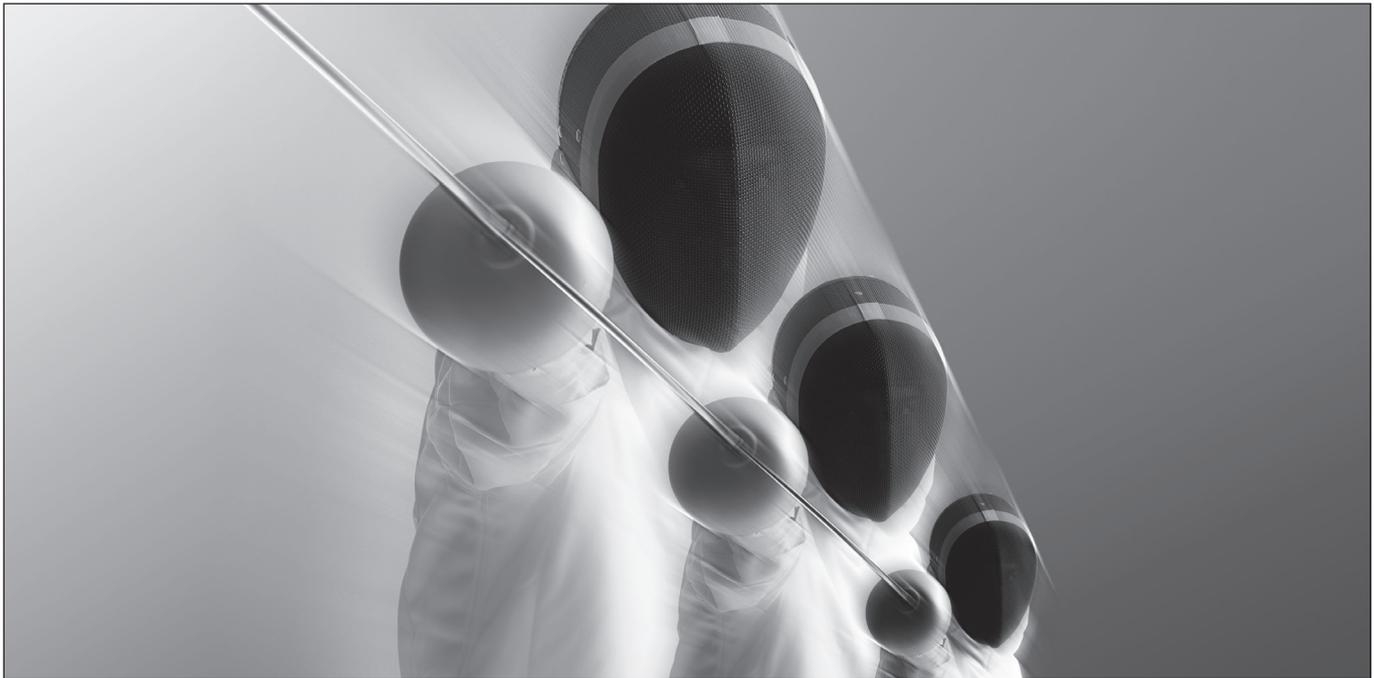
一人でも多くの人に、かけがえない人生をより健やかに過ごしてほしい。タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

私たちは今、世界のさまざまな国や地域で、予防から治療・治癒にわたる多様な医療ニーズと向き合っています。その一つひとつに答えていくことが、私たちの新たな使命。よりよい医薬品を待ち望んでいる人々に、少しでも早くお届けする。それが、いつまでも変わらない私たちの信念。

世界中の英知を集めて、タケダはこれからも全力で、医療の未来を切り拓いていきます。

www.takeda.co.jp

武田薬品工業株式会社



カルバペネム系抗生物質製剤 ————— 処方せん医薬品^{注1)} 薬価基準収載

フィニバックス[®] 点滴静注用0.25g・0.5g
 キット点滴静注用0.25g

FINIBAX[®] 注射用ドリベネム水和物
注1) 注意—医師等の処方せんにより使用すること

略号: DRPM

効能・効果, 用法・用量, 禁忌を含む
 使用上の注意等については, 添付文書
 をご参照下さい。

製造販売元 [資料請求先]
シオノギ製薬
 大阪市中央区道修町3-1-8
 医薬情報センター ☎0120-956-734

FBX-KO-102A(D1) 番 C9477 ©登録商標 2014年1月作成 A42

血漿分画製剤 (静注用人免疫グロブリン製剤)

薬価基準収載

特定生物由来製品・処方箋医薬品^{注)}

献血グロベニン[®]-I 静注用 5000mg

生物学的製剤基準 〈乾燥ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン〉



注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

■ 効能・効果、用法・用量、
 使用上の注意 (禁忌) 等
 については、添付文書を
 ご参照ください。——

製造販売元 [資料請求先]

 **日本製薬株式会社**
 〒101-0031 東京都千代田区東神田一丁目9番8号

販売

 **武田薬品工業株式会社**
 〒540-8645 大阪市中央区道修町四丁目1番1号

2014年10月作成 (K)

NFACTOR ペプチドベースの窒素源を用いる 適切な栄養管理を提案します。



Peptamen® AF ペプタメン エーエフ

Peptamen® Standard ペプタメン スタンダード

早期の集中的な栄養管理から
中・長期の継続的な栄養管理までカバーする
ペプタメンシリーズ

 **NestléHealthScience**
NOURISHING PERSONAL HEALTH

ネスレ日本株式会社
ネスレ ヘルスサイエンス カンパニー
〒140-0002 東京都品川区東品川2-2-20
<http://www.nestlehealthscience.jp/>



私たちは人びとの健康を高め

満ち足りた笑顔あふれる

社会づくりに貢献します。

 大鵬薬品

<http://www.taiho.co.jp/>



機能性ディスぺプシア (FD) 治療剤 薬価基準収載

アコファイト[®]錠100mg

アコチアミド塩酸塩水和物錠 処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

H₂ 受容体拮抗剤 薬価基準収載

アシノン[®]錠75mg 150mg

ニザチジン 錠剤

亜鉛含有胃潰瘍治療剤 薬価基準収載

プロマック[®]D錠75 顆粒15%

ポラブレジンク口腔内崩壊錠・顆粒

潰瘍性大腸炎治療剤 薬価基準収載

アサコール[®]錠400mg

メサラジン錠 処方箋医薬品
(注意-医師等の処方箋により使用すること)

経口腸管洗浄剤 薬価基準収載

ビジクリア[®]配合錠

処方箋医薬品 (注意-医師等の処方箋により使用すること)

便秘治療剤 薬価基準収載

新レシカルボン[®]坐剤

炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム配合剤

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

消化器領域オンライン

消化器領域におけるお役立ちポータルサイト

<http://zeria-online.com/>



〒103-8351 東京都中央区日本橋小舟町10-11

ゼリア新薬工業株式会社

(資料請求先) お客様相談室 ☎03 (3661) 0277

2016年1月作成