

第70回 西日本生理学会

—生体メカニズムからの新たな発信—

生理学

会期: 令和元年(2019年)11月1日(金)・2日(土)

会場: ニューウェルシティ宮崎



宮崎大学 医学部

協賛: 公益財団法人宮崎県観光協会、株式会社トーアサイエンス、宝来メテック株式会社、
サツマ薬品株式会社

日程

1日目 11月1日(金)

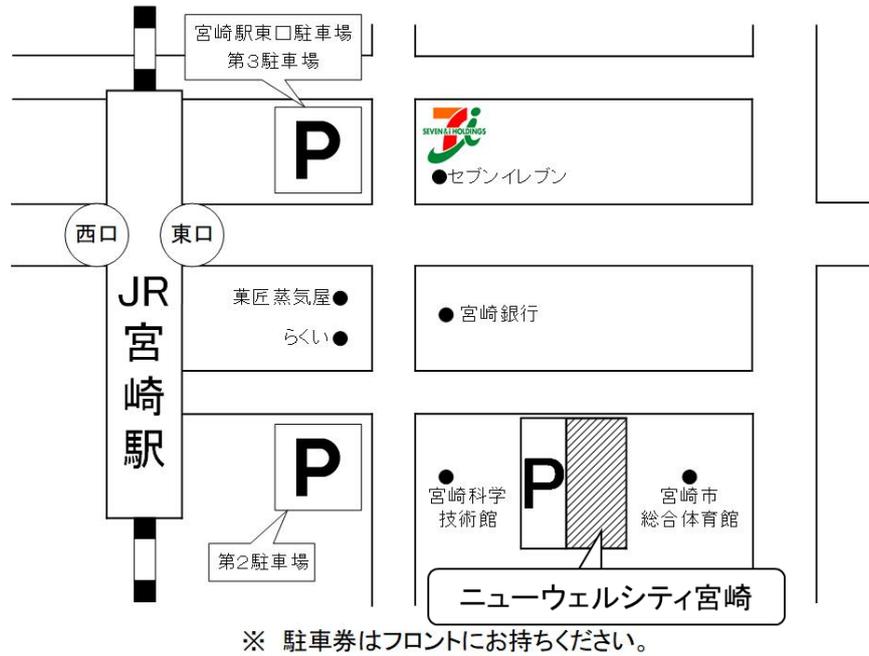
12:00～12:40	評議員会
12:48	開会
12:50～13:26	日本生理学会九州奨励賞候補者口演
13:31～14:19	一般口演1「心臓・チャネル」
14:24～15:00	一般口演2「イオンチャネル」
15:05～15:53	一般口演3「代謝・生体リズム」
15:58～16:34	一般口演4「神経・チャネル」
16:34～17:00	総会
18:00～	九州奨励賞表彰式・懇親会

2日目 11月2日(土)

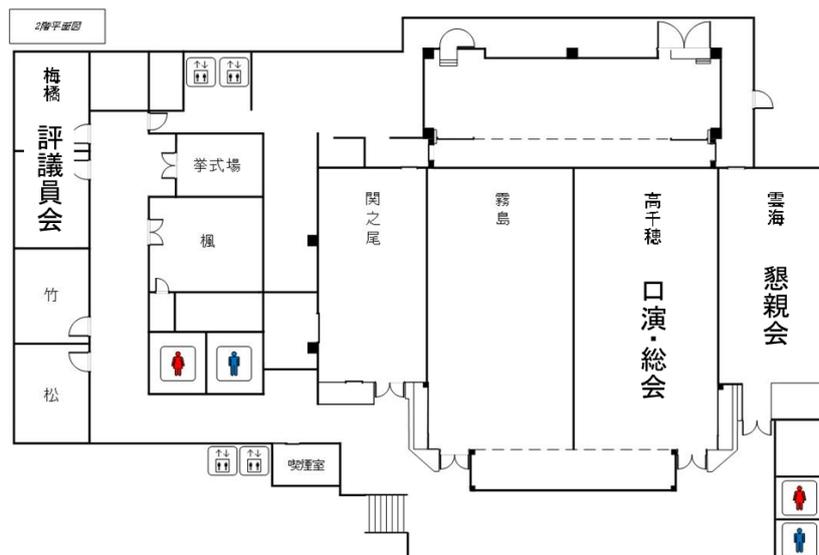
8:30～9:18	一般口演5「分子生理」
9:23～10:23	学部学生セッション
10:28～11:16	一般口演6「感覚」
11:21～11:57	一般口演7「病態生理」
11:57	閉会

会場案内

会場付近図



会場(ニューウェルシティ宮崎 2階)平面図



参加者の皆様へ

【受付・PC 受付】

11月1日(金)12:00より

11月2日(土) 8:00より

1) 事前登録済みの方

受付でお名前を確認後、要旨集、参加証明書および領収証をお渡しします。学部学生の方は、学生証のご提示をお願いします。

下記書類をご提出ください。

- ① 非会員発表者推薦書(署名・捺印済みの推薦書)
- ② 利益相反申告書(利益相反ありの方)

2) 当日参加の方

受付で手続きをお願いいたします。

【発表方法】

すべてPCによる口演発表です(発表時間9分+質疑応答3分の合計12分)。

発表当日は、発表前の休憩時間中にPC受付にて動作確認をお願いします。

発表終了時間にベルを1回、質疑応答終了時間にベルを2回鳴らします。

<データ持ち込みの場合>

事務局で用意するPCはWindows10、PowerPoint 2013です。USBメモリは事前に最新のウイルスチェックを済ませたものをご用意下さい。運営の都合上、ファイル名は【演題番号ーご氏名】として下さい(例 一般01ー宮崎太郎)。それ以外のソフトや動画、特殊フォントをご使用の方はご自身のPCをご持参ください。事務局PCにコピーされた発表データは、会期終了後、事務局において責任をもって消去いたします。

<PC持ち込みの場合>

PC受付にて動作確認を済ませたら、AC電源をつないで起動させた状態で会場内前方のスタッフにお渡し下さい。映像出力端子はVGAおよびHDMIです。必ず変換アダプタをご持参ください。スクリーンセーバー、省電力モード、起動時のパスワード設定は解除して下さい。ご持参いただいたPCに伴うトラブルは、各自の責任で対処してください。また、万が一の事態に備え、PC持ち込みの場合もデータをUSBメモリにてご持参ください。

プログラム

11月1日(金)

12:50~13:26 日本生理学会九州奨励賞候補者口演

座長：緑川 良介（宮崎大学）

- 12:50 奨励 01 慢性歯周炎による唾液腺のアポトーシス性萎縮メカニズム
鹿山 武海^{1,2}, 左合-伊藤 美紗³, 吉垣 純子⁴, 浪花 真子^{1,4}, 人見 涼露¹, 氏原 泉¹, 臼井 通彦², 中島 啓介², 小野 堅太郎¹
¹九州歯科大学生理学分野, ²九州歯科大学歯周病学分野, ³九州歯科大学顎矯正学分野, ⁴九州歯科大学健康促進学分野, ⁴日本大学松戸歯学部生理学分野
- 13:02 奨励 02 双極性障害多発家系による病態モデル細胞の開発の試み:家系列のゲノムシーケンスと疾患 iPS 細胞の統合アプローチ
高松 岳矢^{1,2}, 柳 久美子⁶, 馬目 陽子⁵, 小金淵 佳江⁴, 李 俊錫¹, 當山 奏子¹, 服部 功太郎^{7,8}, 早川 朋子⁹, 原(宮内) 央子⁵, 長谷川 実奈美⁵, 功刀 浩⁷, 近藤 毅², 木村 亮介³, 要 匡⁶, 岡野 ジェイムス 洋尚⁵, 松下 正之¹
¹琉球大学大学院医学研究科 分子・細胞生理学講座, ²精神病態医学講座, ³人体解剖学講座, ⁴医学部先端医学研究センター, ⁵東京慈恵会医科大学 再生医学研究部, ⁶国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部, ⁷国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾患研究第三部, ⁸国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンターバイオリソース部, ⁹自治医科大学 臨床薬理学講座
- 13:14 奨励 03 マウス脊髄において HCN4 チャネル発現ニューロンはⅡ層からⅢ層に局在する
中川 拓¹, 八坂 敏一², 中島 則行¹, 大下 健輔³, 鷹野 誠¹
¹久留米大学医学部 生理学講座統合自律機能部門, ²鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科免疫学, ³久留米大学医学部 麻酔学教室

13:26-13:31 <休憩>

13:31~14:19 一般口演 1 『心臓・チャネル』

座長：黒川 竜紀（大分大学）

- 13:31 一般 01 hERG チャネルの細胞内ドメインに関する FRET 解析を用いた構造機能連関の研究
糸 慎一郎¹, 下村 拓史^{2,3}, 立山 充博^{2,3}, 久保 義弘^{2,3}
¹大分大学医学部病態生理学講座, ²生理学研究所神経機能素子部門, ³総合研究大学院大学生命科学研究科
- 13:43 一般 02 生理学実習における、心筋活動電位と心電図の同時記録法の改良
塩谷 孝夫
佐賀大学医学部 生体構造機能学講座 器官・細胞生理学分野

13:55 一般 03 Quantitative evaluation of the role of CaMKII-mediated TRPM4 regulation in arrhythmogenicity
Yaopeng Hu¹, Daniela Ross Kaschitza², Maria Essers², Prakash Arullampalam², Yuanyuan Cui¹, Hugues Abriel², Ryuji Inoue¹
¹Department of Physiology, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan.; ²Institute of Biochemistry and Molecular Medicine, National Center of Competence in Research NCCR TransCure, University of Bern, Bern, Switzerland

14:07 一般 04 心筋の電位依存性 Ca²⁺チャネル(Cav1.2)の Ca²⁺依存性不活性化の構造シミュレーション
亀山 正樹、蓑部 悦子、徐 建軍、高 青華
鹿児島大学医歯学総合研究科神経筋生理学分野

14:19-14:24 <休憩>

14:24~15:00 一般口演2 『イオンチャネル』

座長：蓑部 悦子（鹿児島大学）

14:24 一般 05 環境中エストロゲン様物質ノニルフェノールの下垂体腫瘍細胞 GH3 細胞における大コンダクタンス Ca²⁺ 依存性 K⁺(BK_{Ca})チャネルに対する効果
高青華^{1,2}, 刘書源², 亀山正樹¹, Hao 麗英², 朱彤³
¹鹿児島大・医歯総研・神経筋生理学、²中国医大・薬学院・薬理毒理学
³中国東北大学・機械工程自動化学院・過程装備環境工程研究所

14:36 一般 06 マウス小腸 HCN4 発現細胞は、輪状筋収縮を制御する
中島 則行¹, 武谷 三恵¹, 上村 慶一郎², 中川 拓¹, 中島 明子¹, 中島 輝恵⁴, 大森 治紀⁵, 中村 桂一郎³, 鷹野 誠¹
¹久留米大医生理、²久留米大医泌尿、³久留米大医解剖、⁴京大院生命、⁵金沢医大生理

14:48 一般 07 脂質平面膜法を用いた TRPM5 チャネルの機能解析
内田 邦敏^{1,2}, 富永 真琴², 山崎 純¹
¹福岡歯科大学 細胞分子生物学講座 分子機能制御学分野、²生理学研究所 細胞生理研究部門（生命創成探求センター）

15:00-15:05 <休憩>

15:05~15:53 一般口演3 『代謝・生体リズム』

座長：中島 融一（宮崎大学）

15:05 一般 08 ベージュ脂肪細胞における Neuromedin B (NMB)の機能解析
比嘉涼子¹, 森崎郁子², 鹿野健史朗¹, 花田俊勝², 花田礼子¹
¹大分大学医学部 神経生理学講座、²大分大学医学部 細胞生物学講座、

15:17 一般 09 新規脳内因子 NPGL/NPGM ノックアウトマウスの作製ならびに生理機能解析
鹿野 健史朗¹, 森崎 郁子², 比嘉 涼子¹, 花田 俊勝², 花田 礼子¹
¹大分大学医学部 神経生理学講座、²大分大学医学部 細胞生物学講座

15:29 一般 10 老化-NAD⁺経路による概日時計特性の変化
中畑 泰和¹, Rezwana Ahamed^{1,2}, 芦森 温茂^{1,2}, 別所 康全², 篠原 一之¹
¹長崎大学 医歯薬学総合研究科 神経機能学, ²奈良先端科学技術大学院大学 先端科学研究科 遺伝子発現制御

15:41 一般 11 1日におけるタンパク質の摂取配分は骨格筋の肥大に影響する
青山 晋也¹, 廣岡 里菜², 高橋 健吾¹, 田原 優², 篠原一之¹, 柴田重信²
¹長崎大学医学部神経機能学分野, ²早稲田大学 先進理工学部 生理薬理学研究室

15:53-15:58 <休憩>

15:58~16:34 一般口演4 『神経・チャンネル』

座長：内田 邦敏（福岡歯科大学）

15:58 一般 12 基底核背側部におけるHCN4チャンネルを発現する中型有棘細胞の発見
中島 明子¹, 中島 則行¹, 中島 輝恵², 大森 治紀³, 鷹野 誠¹
¹久留米大医生理, ²京大院生命, ³金沢医大生理

16:10 一般 13 AMPA受容体におけるN型糖鎖修飾の神経可塑性メカニズムの電気生理学的解析
若園 佳彦¹, 緑川 良介¹, 岡 昌吾², 高宮 考悟¹
¹宮崎大学医学部統合生理学分野, ²京都大学医学部人間健康科学学生化学

16:22 一般 14 N型糖鎖修飾を介したAMPA受容体のチャンネル機能制御
緑川良介¹, 若園佳彦¹, 高倉大輔², 森瀬譲二³, 川崎ナナ⁴, 岡昌吾³, 高宮考悟¹
¹宮崎大学医学部統合生理学分野, ²慶應義塾大学総合医科学研究センター, ³京都大学医学研究科基礎検査展開学分野, ⁴横浜市立大学創薬再生科学研究室

16:34 総会

11月2日(土)

8:30~ 9:18 一般口演5 『分子生理』

座長: Harishkumar Madhyastha (宮崎大学)

- 8:30 一般15 Characterization of curcumin and isoniazid surface modified gold and silver nanoparticles with biomedical relevance
Akhela Umapathi¹, Radha Madhyastha², Mandeep Singh³, Vipul Bansal³, Navya PN⁴, Devendra Jain⁵, Harishkumar Madhyastha², Yuichi Nakajima², Masugi Maruyama², Hemant Kumar Daima¹
¹Amity Institute of Biotechnology, Amity University Rajasthan, Jaipur, Rajasthan, India
²Department of Applied Physiology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan
³NanoBiotechnology Research Laboratory, School of Science, RMIT University, Melbourne, Australia
⁴Department of Biotechnology, Bannari Amman Institute of Technology, Sathyamangalam, Erode, India
⁵Department of Molecular Biology and Biotechnology, Rajasthan College of Agriculture, Maharana Pratap University of Agriculture and Technology, Udaipur, India
- 8:42 一般16 Potential of intracellular protein and its hydrolysates from epiphytic bacteria associated with brown algae, *Sargassum* sp. as anticancer agents
Nur Asmi¹, Ahyar Ahmad¹, Hasnah Natsir¹, Muh. Nasrum Massi¹, Harishkumar Madhyastha², Radha Madhyastha², Yuichi Nakajima², Masugi Maruyama²
¹Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Science, Hasanuddin University, Makassar 90245, Indonesia
²Department of Applied Physiology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki 889-1692, Japan
- 8:54 一般17 Scallop-derived plasmalogens attenuate the activation of PKC δ associated with the brain inflammation.
Md Shamim Hossain¹, Sanyu Sejimo², Koichi Akashi²
¹Department of Neuroinflammation and Brain Fatigue Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.
²Department of Medicine and Biosystemic Science Kyushu University Faculty of Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.
- 9:06 一般18 ゼブラフィッシュを用いた VRK 2 の生理機能解析
梅田涼平¹, 波田一誠², 鹿野健史朗¹, 比嘉涼子¹, 漆畑博太郎², 白石裕士², 花田俊勝², 花田礼子¹
¹大分大学医学部 神経生理学講座, ²大分大学医学部 細胞生物学講座
- 9:18- 9:23 <休憩>

9:23~10:23 学部学生セッション

座長：若園 佳彦（宮崎大学）

- 9:23 学部01 VRK1 遺伝子欠損ゼブラフィッシュの作製ならびに生理機能解析
志手優仁¹，梅田涼平¹，波田一誠²，鹿野健史朗¹，比嘉涼子¹，漆畑博太郎²，白石裕士²，花田俊勝²，花田礼子¹
¹大分大学医学部 神経生理学講座，²大分大学医学部 細胞生物学講座
- 9:35 学部 02 エネルギー代謝調節機構における GRP の役割の解析
上田 哲平¹，比嘉 涼子¹，鹿野 健史朗¹，花田 礼子¹
¹大分大学医学部 神経生理学講座
- 9:47 学部 03 恐怖記憶形成における脳内 NMU/NMS システムの役割の解明
早田 暁伸，比嘉 涼子，鹿野 健史朗，花田 礼子
大分大学医学部 神経生理学講座
- 9:59 学部 04 新規脳内因子 NPGM の生理機能解析のためのトランスジェニックゼブラフィッシュの確立
梨本 拓也，鹿野 健史朗，比嘉 涼子，花田 礼子
大分大学医学部 神経生理学講座
- 10:11 学部 05 食後血糖値を平坦にする食べ方の工夫
平澤津優太，石本つばさ，志岐明香，高野那奈，栗本紗也加，石松秀
西九州大学健康栄養学部健康栄養学科

10:23-10:28 <休憩>

10:28~11:16 一般口演6 『感覚』

座長：本田 啓（福岡大学）

- 10:28 一般 19 舌への体性感覚刺激がラットの海馬に及ぼす影響について
小牧 龍二^{1,2}，行平 崇³，田中 哲子¹，土井 篤¹，吉村 恵⁴，福永 貴之^{1,5}，申 敏哲^{1*}
¹熊本保健科学大学 リハビリテーション学科，²リハビリテーションセンター熊本回生会病院，³帝京大学福岡医療技術学部 理学療法学科，⁴療法人社団温故会 直方中村病院，⁵総合リハビリテーションセンター 城南病院
- 10:40 一般 20 嗅神経細胞における抑制性匂い応答
稲垣 成矩¹，岩田 遼¹，今井 猛¹
¹九州大学大学院医学研究院疾患情報研究分野
- 10:52 一般 21 痛覚異常に関わる脊髄後角局所神経回路の同定
八坂 敏一¹，Kieran A Boyle²，Mark A Gradwell³，Brett A Graham³，David I Hughes²
¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科免疫学分野，²Spinal Cord Research Group, Institute of Neuroscience and Psychology, University of Glasgow，³School of Biomedical Sciences and Pharmacy, University of Newcastle

11:04 一般 22 感覚評価を用いたベンゾピレン投与ラットに対するケイヒの効果検討
申 敏哲¹, 行平 崇², 小牧 龍二^{1,3}, 土井 篤¹, 福永 貴之^{1,4}, 吉村 恵⁵
¹熊本保健科学大学 リハビリテーション学科, ²帝京大学福岡医療技術学部 理学療法学科, ³リ
ハビリテーションセンター熊本回生会病院, ⁴総合リハビリテーションセンター 城南病院, ⁵療法
人 社 団 温 故 会 直 方 中 村 病 院

11:16-11:21 <休憩>

11:21~11:57 一般口演7 『病態生理』

座長：中畑 泰和（長崎大学）

11:21 一般 23 腎除神経術によるラット出血性脳卒中の予後改善効果検討
長谷川 雄^{1,2}, 岳元 裕臣², 林 建佑², 光山 勝慶²
¹国際医療福祉大学福岡保健医療学部, ²熊本大学大学院生命科学研究部生体機能薬理学

11:33 一般 24 腎チャネルパシー変異体におけるゲーティング機構の破綻と細胞骨格変性の連動性
Onur Polat¹, 森 誠之^{1,2}
¹京都大学 工学研究科合成・生物化学専攻 分子生物化学分野
²産業医科大学 医学部 生体物質化学

11:45 一般 25 潤腸湯に含まれる生薬成分による分泌性細胞縮小作用の検討
沼田 朋大¹, 佐藤(沼田) かお理², 岡田 泰伸^{3,4}, 井上 隆司¹
¹福岡大学医学部生理学講座, ²日本学術振興会, ³京都府立医大生理学, ⁴生理学研究所

奨励 01

慢性歯周炎による唾液腺のアポトーシス性萎縮メカニズム

鹿山 武海^{1,2}, 左合-伊藤 美紗³, 吉垣 純子⁴, 浪花 真子^{1,4}, 人見 涼露¹, 氏原 泉¹, 臼井 通彦², 中島 啓介², 小野 堅太郎¹

¹九州歯科大学生理学分野, ²九州歯科大学歯周病学分野, ³九州歯科大学顎矯正学分野, ⁴九州歯科大学健康促進学分野, ⁴日本大学松戸歯学部生理学分野

近年、歯周炎によりアポトーシス性唾液腺萎縮が生じ、唾液分泌を低下させることが明らかとなってきた。しかし、歯周炎と唾液腺アポトーシスとを結びつける作用メカニズムは不明である。本研究では、歯周炎モデルラットにおける唾液腺のアポトーシス性萎縮メカニズムを明らかにすることを目的とした。6 週齢 Wistar 系雄性ラットの上顎右側第二臼歯に絹糸を結紮し、歯周炎を惹起した(歯周炎群)。対照群では、結紮直後に絹糸を除去した。結紮 4 週後、唾液腺、歯肉、血液、他の臓器を採取し、重量測定、定量性 RT-PCR、および免疫染色を行った。また、唾液腺初代培養細胞を用いてアポトーシスマーカー PARP に対するウエスタンブロッティングを行った。歯周炎群の耳下腺と顎下腺の重量は有意に低下したが、他臓器での重量低下はなかった。唾液腺での TNF- α 、Fas/FasL および IFN- γ の mRNA 量に変化はなかった。一方、血中のリンパ球数と TNF- α 量は増加していた。B 細胞マーカーの CD19 の mRNA 量と陽性細胞数は、唾液腺で増加していた。唾液腺初代培養細胞への TNF- α 添加および B 細胞との共培養の双方において切断型 PARP が有意に増加した。以上の結果から、歯周炎による唾液腺アポトーシスには血中 TNF- α と B 細胞浸潤が関与することが示唆された。(利益相反 なし)

奨励 02

双極性障害多発家系による病態モデル細胞の開発の試み:家系列のゲノムシーケンスと疾患 iPS 細胞の統合アプローチ

高松 岳矢^{1,2}, 柳 久美子⁶, 馬目 陽子⁵, 小金淵 佳江⁴, 李 俊錫¹, 當山 奏子¹, 服部 功太郎^{7,8}, 早川 朋子⁹, 原(宮内) 央子⁵, 長谷川 実奈美⁵, 功刀 浩⁷, 近藤 毅², 木村 亮介³, 要 匡⁶, 岡野 ジェイムス 洋尚⁵, 松下 正之¹

¹琉球大学大学院医学研究科 分子・細胞生理学講座, ²精神病態医学講座, ³人体解剖学講座, ⁴医学部先端医学研究センター, ⁵東京慈恵会医科大学 再生医学研究部, ⁶国立成育医療研究センター ゲノム医療研究部, ⁷国立精神・神経医療研究センター 神経研究所 疾患研究第三部, ⁸国立精神・神経医療研究センター メディカル・ゲノムセンターバイオリソース部, ⁹自治医科大学 臨床薬理学講座

【背景】双極性障害(躁うつ病)は遺伝性が高い疾患と考えられるが、発症に強く影響する遺伝子変異はほぼ不明で、病態生理や本質的な治療法も不明である。強い遺伝要因をもつ稀な家族例を同定し、疾患 iPS 細胞を樹立すれば、特定の遺伝要因をもつ双極性障害細胞モデルとして、一般例にも共通する病態の解明や治療薬開発への活用が期待できる。そこで、我々は稀な双極性障害家系から疾患モデル iPS 細胞を確立するため、家系調査、ゲノム解析、iPS 細胞樹立、神経細胞分化誘導を行い、原因変異の絞り込みと神経細胞表現型の探索を行った。

【方法】沖縄県で家系調査を行い、見出した多発家系を対象にゲノム変異を絞り込んだ。家系検体から iPS 細胞を樹立し、神経細胞に分化誘導を行い、fluo-4AM を用いたカルシウムイメージングで細胞内カルシウム濃度の自発的変化を比較した。

【結果】双極性障害と反復性うつ病の多発する家系から 16 名のゲノムを解析し、特定の連鎖領域と稀なハプロタイプを見出した。さらに iPS 細胞から誘導した神経細胞でカルシウムイメージングを行なったが、誘導効率が低く、評価は困難であった。

【考察】示された連鎖領域は、過去に有意な報告がある領域と重なり、家系内患者の iPS 細胞は強い遺伝要因をもつ可能性がある。今後は、より効率の高い誘導法を行い、細胞表現型を明らかにし、さらに候補変異のゲノム修復等により因果関係を検証する。(利益相反あり)

奨励 03

マウス脊髄において HCN4 チャネル発現ニューロンはⅡ層からⅢ層に局在する

中川 拓¹, 八坂 敏一², 中島 則行¹, 大下 健輔³, 鷹野 誠¹

¹久留米大学医学部 生理学講座統合自律機能部門, ²鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科免疫学, ³久留米大学医学部 麻酔学教室

過分極誘発陽イオンチャンネル(HCN 1~4)のうち、脊髄後根神経節に発現する HCN2 は神経障害性疼痛において重要な機能を持つことが報告されている。一方我々は HCN4 遺伝子座にルシフェラーゼ遺伝子をノックインしたマウスを使い、脊髄後角表層に HCN4 発現細胞の発光シグナルが局在していることを発見した。しかし、この細胞の痛覚伝導路における機能は未だに不明である。

そこで我々は抗 HCN4 抗体と後角Ⅱ_i層のマーカーである PKC γ に対する抗体を用いて免疫染色を行い、HCN4 発現細胞の分布を明らかにした。さらに小胞 GABA トランスポーター遺伝子のプロモーターによって GFP を発現する遺伝子改変マウスにおいて、HCN4 発現細胞の分布を比較した。その結果、HCN4 陽性細胞の大部分はⅡ_i層からⅢ層に分布し、さらにその約 95%は興奮性ニューロンであることを発見した。

Ⅱ、Ⅲ層境界部の興奮性介在ニューロンは、触刺激を受容する 1 次ニューロンの入力を受けると同時に feed forward 回路を介して抑制性介在ニューロンの入力を受けている。しかし神経障害モデルでは、この抑制機構が弱まるために、興奮性介在ニューロンから痛覚伝導路の 2 次ニューロンへ興奮性出力が生じ、神経障害性疼痛を起こすことが示唆されている。今後は神経障害モデルを作成し、HCN4 発現ニューロンの機能変化を検討していく予定である。(利益相反 なし)

一般 01

hERG チャネルの細胞内ドメインに関する FRET 解析を用いた構造機能連関の研究

糸 慎一郎¹, 下村 拓史^{2,3}, 立山 充博^{2,3}, 久保 義弘^{2,3}

¹ 大分大学医学部病態生理学講座, ² 生理学研究所神経機能素子部門, ³ 総合研究大学院大学生命科学研究科

電位作動性 K⁺チャネルである human ether-a-go-go related gene (hERG) チャネルは、心筋における活動電位の再分極に重要であり、遺伝子異常や薬剤によるこのチャネルの機能修飾は、QT 延長症候群のような不整脈の原因となる。

hERG チャネルは極めて遅い脱活性化を示し、その制御には N 末端細胞内の EAG ドメインと、C 末端細胞内の環状ヌクレオチド結合相同 (CNBH) ドメインとの N-C ドメイン間相互作用が係わると考えられている。

我々はこれまでに、CNBH ドメインとその近傍に位置する C リンカードメインへの変異導入が、遅い脱活性化を加速させることを見出してきた。本研究では、この加速の原因が、N-C ドメイン間相互作用の破綻によるものと仮説を立て、アフリカツメガエル卵母細胞と HEK293T 細胞を使用した電気生理学的解析および FRET 解析を実施した。その結果、Phe860 (側鎖が CNBH ドメインのリガンド結合ポケットに存在) と、Asp727 および Arg752 (C リンカードメインと CNBH ドメイン間で静電相互作用を形成するペア) への変異導入は、いずれも脱活性化を加速させ、さらに N-C ドメイン間相互作用を減弱させた。これらの結果は、hERG チャネルの遅い脱活性化の制御機構には、N-C ドメイン間相互作用が関与するという構造機能連関を裏付ける。(利益相反 なし)

一般 02

生理学実習における、心筋活動電位と心電図の同時記録法の改良

塩谷 孝夫

佐賀大学医学部 生体構造機能学講座 器官・細胞生理学分野

本学の生理学実習では、開胸したウシガエルの心臓をもちいて、ポリエチレンチューブ吸引電極による心筋活動電位と、心電図を同時に記録する実験を行なっている。この実験は、心筋の活動電位と心電図の関係を明瞭に示すことができる良い実験だが、実習室の環境によっては、電灯線ノイズが心電図の記録を困難にして、実習が中断することがあった。そこで、実験の視認性を保ったままで、記録装置のノイズ耐性を改良した。実習室の実験機には、上面に安価なアルミ蒸着フィルムを貼って接地し、静電シールドを施した。また、心電図の記録には、心拍モニタ専用 IC (AD8232) を用いて、IC 内蔵の Right Leg Drive 回路によるノイズキャンセリングをおこなった。さらに、この回路を正常に動作させるために、活動電位の増幅装置を、従来の汎用オペアンプ IC を使ったシングルエンド入力増幅器から、計装アンプ IC (INA126) を使った差動入力増幅器に変更した。これらの改良によって、記録装置のノイズ耐性は著しく向上し、心筋活動電位と心電図を、電灯線ノイズに邪魔されずに、再現性よく同時記録することが可能になった。さらにこの報告では、ポリエチレンチューブ吸引電極を保持して位置決めするための、簡易水圧マニピュレータの開発についても紹介する。(利益相反 なし)

Quantitative evaluation of the role of CaMKII-mediated TRPM4 regulation in arrhythmogenicity

Yaopeng Hu¹, Daniela Ross Kaschitza², Maria Essers², Prakash Arullampalam², Yuanyuan Cui¹, Hugues Abriel², Ryuji Inoue¹

¹Department of Physiology, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka, Japan.; ²Institute of Biochemistry and Molecular Medicine, National Center of Competence in Research NCCR TransCure, University of Bern, Bern, Switzerland

Ca²⁺/calmodulin-dependent kinase II (CaMKII) plays a central role in a diverse array of pathological processes in the heart involving aberrant excitation and transcription during structural and electrical remodeling. Recent evidence indicates that upregulation of TRPM4 is crucial for acquired arrhythmic changes under stressed conditions. TRPM4 channel has been reported to be strongly modified by Ca²⁺/calmodulin, but the mechanism underlying it remains unknown. In this study, we investigated this link by noting a potential significance of CaMKII-mediated TRPM4 channel regulation under disrupted Ca²⁺ homeostasis by cellular experiments and numerical simulations.

In order to quantitatively evaluate how CaMKII-dependent modulation of TRPM4 channel contributes to the arrhythmogenicity, experiments on both TRPM4 expressing HEK293 cells and HL-1 cardiomyocytes were performed. The average relationship of steady state open probability vs. membrane potential and that of time constant of voltage-dependent activation vs. membrane potential at different [Ca²⁺]_i were reconstructed. Thereby, numerical descriptions for TRPM4 channel gating both with and without treatment of a CaMKII inhibitor KN-62 were obtained. In TRPM4 expressed HL-1 cells, the incidence of early afterdepolarizations (EADs) was increased after incubation with AngII which activated the CaMKII signaling. This arrhythmic change in HL-1 cells could be suppressed by a TRPM4 channel blocker 9-phenanthrol and KN-62. We incorporated the rate constants for TRPM4 channel gating before and after treatment with KN-62 into cardiac action potential (AP)

models. A prominent increase in TRPM4 current density induced EADs at the late repolarization phase. Intriguingly, incorporation of altered rate constants after treatment with KN-62 could significantly alleviate these abnormal excitations.

Our experimental results have disclosed an important mechanism underlying CaMKII-mediated TRPM4 channel regulation with their kinetic alterations under stressed condition. The simulation described here could be instrumental to predicting electrophysiological changes induced in remodeled cardiomyocytes that exhibit excessive CaMKII activation. (COI: no)

一般 04

心筋の電位依存性 Ca^{2+} チャネル(Cav1.2)の Ca^{2+} 依存性不活性化の構造シミュレーション

亀山 正樹, 袁部 悦子, 徐 建軍, 高 青華
 鹿児島大学医歯学総合研究科神経筋生理学分野

心筋の電位依存性 Ca^{2+} チャネル(Cav1.2)の Ca^{2+} 依存性不活性化(CDI)にはカルモジュリン(CaM)が関与するが、その分子機構は我々の CaM2分子説や CaM のチャネル N 末-C 末間の bridge 形成説など諸説あつて解決していない。CaM をチャネルの C 末部に link させた変異体を用いた inside-out patch の実験で、2通りの CDIが見出された。1つは、外部の CaM 投与なしに Ca^{2+} 濃度を 80 nM から 10^{-6}M に上げた時に起こるので、チャネルの N 末部を除去した時に消失することから、N 末-C 末間の bridge 形成説を支持すると考えられた。2つ目は、低 Ca^{2+} 濃度で外部の CaM を投与した時に起こる CDI で、チャネルの N 末部を除去しても残存したので、CaM2分子説を支持すると考えられた。そこで、今回はこれら 2 つのチャネル-CaM 結合の分子構造をコンピュータでシミュレーションすることを試みた。CaM によるチャネル N 末-C 末間の bridge 形成については、チャネル N 末部と近位 C 末部を Gly linker で繋いで CaM と docking させた。CaM が2分子結合するシミュレーションでは、チャネルの近位 C 末部と第一の CaM を Gly linker で繋いだものと第二の CaM を docking させた。得られた model から結合エネルギー(負の値)が大きいものを選択した。(利益相反 なし)

一般 05

環境中エストロゲン様物質ノニルフェノールの下垂体腫瘍細胞 GH3 細胞における大コンダクタンス Ca^{2+} 依存性 K^+ (BK_{Ca})チャネルに対する効果

高青華^{1,2}, 刘書源², 亀山正樹¹, Hao 麗英², 朱彤³
¹ 鹿児島大・医歯総研・神経筋生理学, ² 中国医大・薬学院・薬理毒理学, ³ 中国東北大学・機械工程自動化学院・過程装備環境工程研究所

環境ホルモン(外因性内分泌かく乱化学物質)は生体の恒常性、生殖、発生あるいは行動に関与する種々の生体内のホルモンの合成、分泌、体内輸送、結合、作用、あるいはその除去などの諸過程を模倣または阻害する性質をもつ外来性の物質である。ノニルフェノール(NP)は内因性エストロゲンの作用を模倣する環境ホルモンである。我々の以前の結果は、低濃度(10^{-15} - 10^{-14}M)の NP が下垂体腫瘍細胞 GH3 細胞における電位依存性 K^+ 電流(IK_v)を抑制し、L型 Ca^{2+} 電流(I_{Ca-L})を増加させることを示した。一方、高濃度(10^{-9}M)の NP は、IK_vを増加させ、I_{Ca-L}を阻害した(Gao et al., 2013)。そこで、今回、NP が BK_{Ca} チャネルに与える影響について検討した。その結果、NP は、 10^{-15}M から 10^{-12}M の濃度で IK_{Ca}を減少させた。また、単一チャネルレベルで検討した結果、 10^{-14}M の NP は BK_{Ca} の単一チャネルコンダクタンスには影響せず、チャネルの開口確率を抑制することが明らかになった。(利益相反 なし)

一般 06

マウス小腸 HCN4 発現細胞は、輪状筋収縮を制御する

中島 則行¹, 武谷 三恵¹, 上村 慶一郎², 中川 拓¹, 中島 明子¹, 中島 輝恵⁴, 大森 治紀⁵, 中村 桂一郎³, 鷹野 誠¹

¹久留米大医生理, ²久留米大医泌尿, ³久留米大医解剖, ⁴京大院生命, ⁵金沢医大生理

消化管平滑筋は自動能をもつことがよく知られ、縦走・輪状方向に多彩な収縮運動をする。特に、消化管筋層では、カハール介在細胞が内輪・外縦走筋の筋層間神経叢と協調して平滑筋の運動を制御するペースメーカーとして機能する。ところが消化管は長大な臓器であり、運動制御機構の全容については不明な点も多い。

我々は、心臓洞房結節や神経細胞の自発活動を研究する過程で、過分極誘発環状ヌクレオチド作動性チャネル(HCN4チャネル)に着目してきた。HCN4 遺伝子座に遺伝子条件発現システムを導入したマウスを作成し、GFP をレポーターとして HCN4 発現細胞を標識した。その結果、小腸の内輪筋深層の細胞にシグナルを発見し、免疫染色法により HCN4 チャネルが発現している事を確認した。さらに青色光感受性チャネルロドプシンをレポーターとして導入し、消化管の摘出標本において光照射時間依存的に収縮の強度とタイミングを完全に制御することに成功した。

組織学的な構築から、この HCN4 発現細胞は内輪筋深層型のカハール介在細胞と示唆される。今後、HCN4 発現細胞を中心とした消化管輪状筋収縮の詳細なメカニズムを明らかにしたい。(利益相反 なし)

一般 07

脂質平面膜法を用いた TRPM5 チャネルの機能解析

内田 邦敏^{1,2}, 富永 真琴², 山崎 純¹

¹福岡歯科大学 細胞分子生物学講座 分子機能制御学分野, ²生理学研究所 細胞生理研究部門(生命創成探求センター)

TRPM5 は 1 価の陽イオン透過性チャネルであり、細胞内カルシウムによって活性化され膜の脱分極を引き起こすことで細胞の興奮性を調節している。その発現部位は味細胞、膵臓、脳幹などに限局している。特に味細胞においては II 型細胞に発現し、甘味情報のシグナル伝達に関与することが知られている。本研究は、TRPM5 チャネル分子の電気生理学的性質を明らかにすることを目的とし、水、電解質、脂質並びに精製された目的タンパク質のみで構成される脂質二重膜法を用いて精製 TRPM5 タンパク質の解析を行った。その結果、TRPM5 は PIP₂ 存在下においてのみ開口が観察され、その開口確率はカルシウム濃度依存的に上昇した。温度を 20°C から 40°C まで変化させると、コンダクタンスに影響を与えず開口確率のみが上昇した。さらに、脂質にコレステロールを添加すると、添加していない場合と比較してコンダクタンスは小さくなり、温度依存的な開口が低温でもみられるようになった。以上の結果より、TRPM5 は PIP₂ 並びにカルシウム存在下において温度依存的な活性化を示し、コレステロールが TRPM5 の開口を調節していることが明らかとなった。(利益相反 なし)

一般 08

ベージュ脂肪細胞における Neuromedin B (NMB)の機能解析

比嘉涼子¹, 森崎郁子², 鹿野健史朗¹, 花田俊勝², 花田礼子¹

¹大分大学医学部 神経生理学講座, ²大分大学医学部 細胞生物学講座,

ベージュ脂肪細胞は全身におけるエネルギー代謝量を増加させ、肥満やインスリン抵抗性などの代謝異常を改善する作用を有することが報告されている。ベージュ脂肪細胞の賦活化調節機構を明らかにすることは、エネルギー代謝調節機構の解明につながる有用な知見となることが期待されるものの、ベージュ脂肪細胞の活性化機構については未だ不明な点が多く、現在、全世界で盛んに研究が進められている。我々はマウス皮下脂肪組織より白色脂肪前駆細胞株とベージュ脂肪前駆細胞株を独自に樹立した。この二つの脂肪細胞の特徴を検討したところ、ベージュ脂肪細胞は白色脂肪細胞に比べ成熟脂肪細胞へ分化しにくいことが明らかとなった。そこで、成熟脂肪細胞への分化能を指標とし、ベージュ脂肪細胞を用いた shRNA ライブラリースクリーニングを行ったところ、ベージュ脂肪細胞の分化を抑制する候補遺伝子として神経ペプチドである Neuromedin B (NMB) が同定された。NMB はエネルギー代謝調節機構に関与することは知られているが、ベージュ脂肪細胞との関連についての報告はない。本研究では、ベージュ脂肪細胞における NMB の機能を検討するため、CRISPR-Cas9 システムを用いて NMB 遺伝子欠損マウスを作製した。NMB 遺伝子欠損マウスと野生型マウスを用いて、通常食および高脂肪食摂取時のエネルギー代謝調節機構に関する一連の解析を行ったので報告する。(利益相反 なし)

一般 09

新規脳内因子 NPGL/NPGM ノックアウトマウスの作製ならびに生理機能解析

鹿野 健史朗¹, 森崎 郁子², 比嘉 涼子¹, 花田 俊勝², 花田 礼子¹

¹大分大学医学部 神経生理学講座, ²大分大学医学部 細胞生物学講座

我々は鳥類やげっ歯類の視床下部から分泌性小タンパク質をコードする新規遺伝子を発見し、Neurosecretory protein GL (NPGL) 及び Neurosecretory protein GM (NPGM) と命名した。げっ歯類において NPGL 及び NPGM は視床下部の摂食中枢に局在していることや遺伝子発現解析により、NPGL/NPGM がエネルギーホメオスタシス調節に関与することが示唆されている。先行研究では、遺伝子過剰発現実験や投与実験により、NPGL/NPGM が摂食亢進作用や脂肪組織における *de novo* 脂肪合成の亢進による脂肪量増加作用を有することが判明している。このように、これまでは gain of function の解析により NPGL/NPGM の生理作用を追究してきたが、その生理機能や作用機序に関しては未だ不明な点が多い。よって本研究では、CRISPR/Cas9 システムを用いて NPGL 及び NPGM 遺伝子欠損マウスを作製し、生理機能解析を行うことを目的とした。受精卵エレクトロポレーション法を用いて、Cas9 タンパク質や gRNA を受精卵に導入し、ゲノム編集を行った。その結果、成熟 NPGL あるいは NPGM タンパク質をコードする領域内の 400 塩基程度が欠損したマウスの作出に成功した。現在、これらの遺伝子欠損マウスを用いて、表現型解析を進めており、その結果も併せて報告する。(利益相反 なし)

老化-NAD⁺経路による概日時計特性の変化

中畑 泰和¹, Rezwana Ahamed^{1,2}, 芦森 温茂^{1,2}, 別所 康全², 篠原 一之¹

¹長崎大学 医歯薬学総合研究科 神経機能学, ²奈良先端科学技術大学院大学 先端科学研究科 遺伝子発現制御

概日時計は、加齢によりその特性が変化することが主に個体を用いた研究により報告されている。これらの報告では、加齢にともない概日行動周期が延長することなどが示されているが、加齢と概日時計特性の変化の因果関係は不明のままである。個体レベルでの検証は、複雑であるため、私たちは最もシンプルな実験系である細胞を用いて老化と概日時計の関連性を解明しようとしている。今年はじめに初代細胞の複製老化にともない概日時計特性、周期長の延長と位相後退、が変化することを報告した(Ahmed *et al.*, Aging 2019)。また、ストレス誘導性細胞老化を誘導することによっても概日時計特性が変化することを示す知見を得ている。この結果は、細胞老化が概日時計特性を変化させていることを示唆している。さらに、私たちは老化細胞内 NAD⁺量の減少が概日時計特性変化の一因であることを明らかにした。興味深いことに、個体レベルでも加齢にともない NAD⁺量が減少することが報告されている。そこで、飲水により NAD⁺前駆体を老齢マウスに投与させ、NAD⁺量を増加させたところ、概日行動周期が短縮することが観察された。これらの結果より、細胞から個体レベルまでの異なった階層で共通して老化による NAD⁺量の減少が概日時計の周期を延長させることが示された。(利益相反 なし)

1 日におけるタンパク質の摂取配分は骨格筋の肥大に影響する

青山 晋也¹, 廣岡 里菜², 高橋 健吾¹, 田原 優², 篠原一之¹, 柴田重信²

¹長崎大学医学部神経機能学分野, ²早稲田大学 先進理工学部 生理薬理学研究室

タンパク質の摂取量は朝食に少なく夕食に多いといった日内で偏りがある。近年、この偏りと筋機能との関連が示されているが、そのメカニズムについては不明な点が多い。我々は栄養素の消化吸収や代謝に日内リズムを作る体内時計に着目し、タンパク質摂取の偏りが骨格筋量低下を促す作用機構について検討した。雄性 ICR マウスを 12/12 時間の明暗サイクル下にて、1 日 2 食の時間制限給餌下で飼育した。活動期初期に与える餌を朝食、後期に与える餌を夕食とした。協働筋切除により片肢の足底筋に肥大を誘導した。朝食に高タンパク質、夕食に低タンパク質食を摂取したマウスは、朝食と夕食に均等に摂取したマウスや朝食に低タンパク質食、夕食に高タンパク質食を摂取したマウスに比べて、肥大筋の湿重量が高かった。同様に分岐鎖アミノ酸を朝食多く含む群では、夕食に多く含む群に比べて肥大筋重量は高かった。次に、体内時計への関与を調べるために時計遺伝子の一種である *Clock* に変異の入った *Clock mutant* マウスを用いた場合、*Clock mutant* マウスでは朝食での高タンパク質や分岐鎖アミノ酸の摂取の筋肥大促進作用は見られなかった。筋分化関連遺伝子の一種である *Myf5* や *Myog* 遺伝子の発現量は、朝食に高タンパク質を摂取しているマウスでは、活動期にピークを示し、夕食に高タンパク質を摂取しているマウスでは見られなかった。朝食タンパク質摂取による筋肥大促進作用には分化への影響が示唆された。(利益相反 なし)

一般 12

基底核背側部における HCN4チャネルを発現する中型有棘細胞の発見

中島 明子¹, 中島 則行¹, 中島 輝恵², 大森 治紀³, 鷹野 誠¹

¹久留米大医生理、²京大院生命、³金沢医大生理

大脳基底核は皮質、中脳および間脳と神経回路を構成しており、運動機能だけでなく精神機能の調整にも関わる。基底核には、コリン作動性大型神経、GABA 作動性中型有棘神経 (Medium spiny neurons; MSN) および GABA 作動性小型介在神経が存在する。特に、MSN は過分極誘発環状ヌクレオチド作動性チャネル (HCN チャネル) の電流をもたないことにより特徴づけられてきた。

我々は、過分極誘発環状ヌクレオチド作動性チャネルのサブタイプ4 (HCN4) に興味をもち、そのプロモータ制御下に Tet 遺伝子条件発現システムを導入したマウス (HCN4^{Tet/+}) を作成した。さらに GFP レポーターマウスを掛け合わせることで、基底核背側部に強いシグナルを認めた。GFP 発現細胞の多くは、形態学的に MSN であることが分かった。MSN はドーパミン受容体 D1 もしくは D2 を発現しており、HCN4^{Tet/+} マウスの基底核背側部においてそれぞれ約 1/3 の細胞が HCN4 チャネルを共発現した。

一部の HCN4 陽性 MSN では、D1、D2 受容体を介した細胞内 cAMP 変動が生理学的に重要な役割を担うことが示唆される。(利益相反 なし)

一般 13

AMPA 受容体における N 型糖鎖修飾の神経可塑性メカニズムの電気生理学的解析

若園 佳彦¹, 緑川 良介¹, 岡 昌吾², 高宮 考悟¹

¹宮崎大学医学部統合生理学分野、²京都大学医学部人間健康科学生化学

これまで我々は、海馬初代神経培養の PNGase-F 処理による糖鎖除去が、グルタミン酸に対する応答性に顕著な変化 (脱感作現象が消失して、再感作現象が出現) をもたらすことをホールセルパッチクランプ法により明らかにし、さらにこの変化は、AMPA 受容体のサブユニットである GluA 1 の 401 番目のアスパラギン (N401) の糖鎖修飾部位が関与することを明らかにしている。

今回我々は、GluA 1 の N401 の糖鎖修飾部位の変異体 (N401Q GluA 1) を用いて、さらに詳細に電気生理学的解析を中心に検討した。その結果、N401Q GluA 1 は細胞膜の脂質ラフトと共局在する傾向があり、メチルβシクロデキストリン (MCD) 処理による脂質ラフトの破壊は、グルタミン酸に対する応答性をレスキューすることが明らかとなった。さらに、シナプス可塑性に対する役割を検討するため、GluA 1 ノックアウトマウスの海馬 CA1 の錐体細胞にレンチウイルスベクターにより N401Q GluA 1 を強制発現させ、そのスライス標本を用いて長期増強 (LTP) 誘導実験を行ったところ、増強の持続性の欠落が認められた。この結果から、GluA 1 の N401 の糖鎖修飾部位は LTP の維持に必要であることが示唆された。(利益相反 なし)

一般 14

N 型糖鎖修飾を介した AMPA 受容体のチャンネル機能制御

緑川良介¹, 若園佳彦¹, 高倉大輔², 森瀬謙二³, 川崎ナナ⁴, 岡昌吾³, 高宮考悟¹

¹ 宮崎大学医学部統合生理学分野、² 慶應義塾大学総合医科学研究センター、³ 京都大学医学研究科基礎検査展開学分野、⁴ 横浜市立大学創薬再生科学研究室

AMPA 型グルタミン酸受容体 (AMPA 受容体) の構成サブユニットの一つである GluA1 は、中枢神経系において神経細胞の興奮性シナプス伝達およびシナプス可塑性の制御に深く関与する。GluA1 の細胞外ドメインには計6個の N 型糖鎖修飾領域 (63N, 249N, 257N, 363N, 401N, 406N) が潜在的に存在するが、その修飾パターンや役割についてはほとんど解明されていない。発表者らは、GluA1 の N 型糖鎖修飾に着目し、AMPA 受容体の機能との関係について解析を行ってきた。その結果、脳内 GluA1 において 401N 糖鎖欠失型が有意に存在し、401N 糖鎖欠失型 GluA1 で構成される AMPA 受容体は、グルタミン酸結合後、より持続的なカチオン浸透を示すことがわかった。また、この 401N 糖鎖欠失型 GluA1 のもつチャンネル特性は、ガングリオシド GM1 との結合を介した脂質ラフトへの局在により発生することが明らかとなった。さらに chemical LTP 誘導後の神経細胞において、401N 糖鎖欠失型 GluA1 は脂質ラフト陽性のシナプス後膜に招集されることを示唆する結果を得ており、401N 糖鎖欠失型 GluA1 がシナプス可塑性を制御している可能性が考えられる。(利益相反 なし)

一般 15

Characterization of curcumin and isoniazid surface modified gold and silver nanoparticles with biomedical relevance

Akhela Umaphathi¹, Radha Madhyastha², Mandeep Singh³, Vipul Bansal³, Navya PN⁴, Devendra Jain⁵, Harishkumar Madhyastha², Yuichi Nakajima², Masugi Maruyama², Hemant Kumar Daima¹

¹ Amity Institute of Biotechnology, Amity University Rajasthan, Jaipur, Rajasthan, India

² Department of Applied Physiology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki, Japan

³ NanoBiotechnology Research Laboratory, School of Science, RMIT University, Melbourne, Australia

⁴ Department of Biotechnology, Bannari Amman Institute of Technology, Sathyamangalam, Erode, India

⁵ Department of Molecular Biology and Biotechnology, Rajasthan College of Agriculture, Maharana Pratap University of Agriculture and Technology, Udaipur, India

Physicochemical properties of nanoparticles (NPs) play a paramount role in influencing their biological performance. Among them, surface properties and presence of dynamic moieties actively participate in influencing the nano-bio interfacial interactions. In recent past, we have developed strategies to synthesize metal NPs with controlled composition employing isoniazid (INH) and developed specific antimicrobial corona on PNs. However, the NPs were found to have adverse effects, and therefore in the present work, we have interfaced a layer of curcumin (Cur) on metal NPs. Curcumin is selected to reduce metal ions to form NPs (AgNPs^{Cur} and AuNPs^{Cur}), followed by their surface modification with INH moieties to prepare AgNPs^{Cur@INH} and AuNPs^{Cur@INH} respectively. Curcumin is employed due to its known antioxidant, anticancer, anti-inflammatory and anti-viral properties, and it may counter the toxic effects of INH. Optical, morphological, surface charge, hydrodynamic radii and other surface properties of the NPs were assessed using a range of sophisticated instruments. All the NPs were found to be spherical or pseudo-spherical in shape, nonorange size, bearing negative surface charge, and revealed presence of oxidised-Cur, and INH on their respective surfaces. The biological behaviour of the AgNPs^{Cur}, AuNPs^{Cur}, AgNPs^{Cur@INH} and AuNPs^{Cur@INH} were assessed on lung carcinoma LK-2 cells, and lung fibroblast TIF-119 cells. The activities were found to be dose dependent. Further investigations are ongoing to confirm the mechanism of action and the role of surface modification. (COI : no)

Potential of intracellular protein and its hydrolysates from epiphytic bacteria associated with brown algae, *Sargassum* sp. as anticancer agents

Nur Asmi¹, Ahyar Ahmad¹, Hasnah Natsir¹, Muh. Nasrum Massi¹, Harishkumar Madhyastha², Radha Madhyastha², Yuichi Nakajima², Masugi Maruyama²

¹Department of Chemistry, Faculty of Mathematics and Natural Science, Hasanuddin University, Makassar 90245, Indonesia

²Department of Applied Physiology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki, Miyazaki 889-1692, Japan

The objective of this study is the exploration of bioactive proteins and protein hydrolysates from epiphytic bacteria associated with marine algae. Intracellular protein was isolated from the bacterium *Enterobacter hormaechi* SG-A1 associated with brown algae, *Sargassum* sp. The protein was isolated using a fractionation method with ammonium sulphate at saturation levels 0-20% (F1), 20-40% (F2), 40-60% (F3) and 60-80% (F4). The fractions were pre-purified through dialysis with buffer Tris HCl. Protein hydrolysates were obtained through hydrolysis using the pepsin enzyme (pH 2.0, 37°C) at an enzyme:substrate ratio of 1: 3 and different hydrolysis time periods (30, 60, 90, 120, 150 and 180 min). Degree of hydrolysis (DH) was determined by using the TCA method. Toxicity assay was carried out by Brine Shrimp Lethality Test (BSLT) method using the shrimp larvae of *Artemia salina* Leach. Results of the study showed that the optimum time to hydrolyze proteins was 90 minutes, and the DH for each fraction was crude extract:46.4%, F1:39.2%, F2 :41.9%, F3:45.6% and F4: 40.7%. BSLT test revealed that the protein and hydrolysate fractions were very toxic. The highest activity of the protein and hydrolysate fraction was demonstrated by the F4 fraction with an IC₅₀ value of 0.337 µg/mL and 0.174 µg/mL, respectively. The toxicity activity increased after the hydrolysis of protein by pepsin enzyme. These findings suggested that the intracellular protein fraction and protein hydrolysate of the *Enterobacter hormaechi* SG-A1 from epiphytic bacteria associated with brown algae, *Sargassum* sp has a high probability of being used as anticancer agent. (COI: no)

Scallop-derived plasmalogens attenuate the activation of PKCδ associated with the brain inflammation.

Md Shamim Hossain¹, Sanyu Sejimo², Koichi Akashi²

¹Department of Neuroinflammation and Brain Fatigue Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

²Department of Medicine and Biosystemic Science Kyushu University Faculty of Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

Activation of protein kinase C delta (PKCδ) has been linked to the neuroinflammation but the relationship with the various neurodegenerative diseases including the Alzheimer's disease (AD) was mostly elusive. In the AD brains, the special phospholipids, ethanolamine plasmalogens (PIs), were found to be reduced and our previous study showed that these lipids possess neuroprotective and anti-inflammatory functions. In the present study, we could find that these lipids can significantly attenuate the microglial expression of PKCδ in the neuroinflammation model and in the AD model mice brains. We also show an increase of PKCδ in the human postmortem AD brains. In addition, we also report that scallop derived PIs (sPIs) inhibited the p38MAPK and JNK protein expression which are involved in the expressional regulation of PKCδ in the microglial cells. In addition, the lentiviral shRNA-mediated knockdown of PKCδ attenuated the LPS-induced p65 (NF-κB) activation and inflammatory cytokine expression, suggesting that the PKCδ can induce the inflammatory response which can be inhibited by the sPIs. Taken together, our recent findings suggest that the sPIs can attenuate the increased expression of PKCδ associated with the neuroinflammation in the murine brain. (COI: no)

ゼブラフィッシュを用いた VRK 2 の生理機能解析

梅田涼平¹, 波田一誠², 鹿野健史朗¹, 比嘉涼子¹, 漆畑博太郎², 白石裕士², 花田俊勝², 花田礼子¹

¹ 大分大学医学部 神経生理学講座、² 大分大学医学部 細胞生物学講座

Vaccinia-related kinase family に属するセリン/スレオニンキナーゼの 1 種である Vaccinia related kinase 2 (VRK2) は、細胞の生存や低酸素に対するストレス応答において重要な役割を持つ分子である。近年、ヒトにおける VRK2 遺伝子変異は、統合失調症の原因の一つであることが報告された。先行研究では、Genome-wide association study (GWAS) 解析により関連疾患が示され、細胞を用いた *in vitro* での検討により VRK2 の機能解析も進められているが、未だ *in vivo* での解析はほとんど行われておらず、VRK2 が生体内でどのような働きを担っているのかは明らかにされていない。そこで我々は、CRISPR/Cas9 システムを用いて VRK2 遺伝子欠損ゼブラフィッシュ (VRK2 KO) を作製・解析した。まず、VRK2 KO ならびにコントロールゼブラフィッシュ (WT) を用いて、体長および体重などの成長状態を経時的に解析した。また、VRK2 の遺伝子変異は精神疾患の原因となり得るため、脳の形態学的変化について HE 染色を用いて解析した。さらに行動学的解析として統合失調症に関与する攻撃性、社会性、不安用行動に関し、それぞれ Mirror test、Social interaction test、Novel tank diving test を用いて解析したので報告する。(利益相反 なし)

VRK1 遺伝子欠損ゼブラフィッシュの作製ならびに生理機能解析

志手優仁¹, 梅田涼平¹, 波田一誠², 鹿野健史朗¹, 比嘉涼子¹, 漆畑博太郎², 白石裕士², 花田俊勝², 花田礼子¹

¹ 大分大学医学部 神経生理学講座、² 大分大学医学部 細胞生物学講座

セリン/スレオニンキナーゼの 1 種である Vaccinia-related kinase 1 (VRK1) は、ヒト橋小脳低形成症の原因遺伝子であり、小脳の低形成のみならず、大脳形成異常も引き起こすことが報告されている。そこで、本研究では VRK1 の生理機能ならびに橋小脳低形成症への関与についてゼブラフィッシュを用いて検討した。

まず、我々は CRISPR/Cas9 システムを用いて VRK1 遺伝子欠損ゼブラフィッシュ (VRK1 KO) を作製した。次に、VRK1 KO とコントロールゼブラフィッシュ (WT) を用いて、体長・体重などの成長状態の解析ならびに一連の行動解析を施行した。その結果、VRK1 KO 群では WT 群と比べ体長・体重ともに低下しており、成長遅延が認められた。また、行動解析として成魚を用いて、Novel tank diving test、Social interaction test、Mirror test を施行した。Novel tank diving test では不安様行動は減少し、Social interaction test では新規ゼブラフィッシュに対する興味が強いことが認められた。しかし、Mirror test では VRK1 群ならびに WT 群の間に有意な差は認められなかった。さらに VRK1 KO ならびに、WT の脳の形態学的解析を HE 染色を用いて行ったので、併せて報告する。(利益相反 なし)

学部 02

エネルギー代謝調節機構における GRP の役割の解析

上田 哲平¹, 比嘉 涼子¹, 鹿野 健史朗¹, 花田 礼子¹

¹大分大学医学部 神経生理学講座

近年、ベージュ脂肪細胞は褐色脂肪細胞同様に熱産生を行い、エネルギー代謝作用を亢進させることが報告されているが、ベージュ脂肪細胞の分化・活性化機構については不明な点が多い。我々はマウス皮下脂肪組織よりベージュ脂肪前駆細胞株を樹立し、成熟ベージュ脂肪細胞へ分化後、cAMP による活性化を行ったところ、熱産生の指標である Uncoupling protein-1 (UCP-1) の遺伝子発現の増加とともに、Gastrin-releasing peptide (GRP) の遺伝子発現が増加することを見出した。生理活性ペプチドである GRP は迷走神経から放出されることで胃の G 細胞を刺激し、ガストリン分泌に関与することや、中枢神経系において概日リズムの調節に関与することは知られているが、ベージュ脂肪細胞の分化・活性化機構における GRP の役割は不明である。そこで CRISPR-Cas9 システムを用いて GRP 遺伝子改変マウス (GRP KO) を作製し、解析した。GRP KO ならびにそのコントロールマウス (WT) を用いて、通常食及び高脂肪食を摂取させた際の体重変化や、摂餌量、エネルギー代謝や運動量の解析を行った。さらに両群に糖負荷試験を施行し、エネルギー代謝調節機構における GRP の役割について検討したので報告する。(利益相反 なし)

学部 03

恐怖記憶形成における脳内 NMU/NMS システムの役割の解明

早田 暁伸, 比嘉 涼子, 鹿野 健史朗, 花田 礼子

大分大学医学部 神経生理学講座

Neuromedin U (NMU) および Neuromedin S (NMS) は摂食やサーカディアンリズムの制御など様々な生理作用を有する神経ペプチドである。近年、NMU/NMS システムが、脳高次機能に関与していることが報告され、我々の予備実験にて「ストレス予期不安」に関与していることが示唆された。そこで本研究では恐怖記憶形成における NMU/NMS の役割を検討するため NMU/NMS 両遺伝子欠損 (dKO) マウスを樹立し、受動回避試験および脳内シグナル発現解析を行った。受動回避試験では、暗箱における電気ショック (EFS) 1 日後において、dKO 群はコントロール (WT) 群に比べ、著しい恐怖記憶の増強が認められた。また、EFS 7 日後の恐怖記憶を解析したところ、WT 群では恐怖記憶の消去が認められたが、dKO 群においては認められなかった。さらに、EFS 28 日後においても dKO 群では恐怖記憶の消去は認められず、ストレスの指標となる血清コルチコステロン濃度も WT 群に比べ増加していることが判明した。さらに、EFS 1 日後の脳内 c-Fos 陽性細胞数を計測したところ、dKO 群は WT 群に比べ扁桃核 LA 核において有意な c-Fos 陽性細胞数の増加が認められた。以上の結果から脳内 NMU システムは恐怖記憶の形成に密接に関与していることが示唆され、現在その詳細な分子メカニズムを追究している。(利益相反 なし)

学部 04

新規脳内因子 NPGM の生理機能解析のためのトランスジェニックゼブラフィッシュの確立

梨本 拓也, 鹿野 健史朗, 比嘉 涼子, 花田 礼子
大分大学医学部 神経生理学講座

Neurosecretory protein GM (NPGM)は、近年、鳥類の視床下部から発見された食欲やエネルギー代謝を調節する脳内因子であるが、いまだその詳細な生理機能は不明である。本研究では、哺乳類に比べ遺伝子改変モデルの作製や *in vivo* での蛍光観察が容易であるゼブラフィッシュを用いてNPGM生理機能解析のためのモデル動物を作製した。具体的には、NPGMプロモーター下流に蛍光蛋白質(EGFP)遺伝子を発現させる Tg ゼブラフィッシュ(NPGM:EGFP)の作製とゼブラフィッシュ脳における神経活動測定法の確立を行った。まず、Tg ゼブラフィッシュ作製に関して、NPGMプロモーター下流にEGFP遺伝子を組み込んだ Tol2 トランスポゾンベクターを作製した。これを Tol2トランスポゾン転移酵素の mRNA と共に受精卵に注入し、Tg ゼブラフィッシュを樹立した。次に、神経活動測定法に関しては、神経特異的プロモーター下で細胞内 Ca^{2+} センサー(GCaMP6f)を発現する Tg ゼブラフィッシュを用いた。外部刺激(HCl)による脳内での GCaMP6fの蛍光強度を共焦点顕微鏡を用いて解析した。その結果、ゼブラフィッシュ脳の感覚領域から運動領域に神経活動が伝達する様子を可視化することができた。今後、本研究で作製した Tg ゼブラフィッシュや神経活動測定法を用いて、NPGM の生理機能解析を行う予定である。(利益相反 なし)

学部 05

食後血糖値を平坦にする食べ方の工夫

平澤津優太, 石本つばさ, 志岐明香, 高野那奈, 栗本紗也加, 石松秀
西九州大学健康栄養学部健康栄養学科

【目的】これまで食後血糖値上昇を抑えるためにはサラダから食べると良いとよくいわれている。昨年度我々は、本学会で三角食が食後30分で有意に血糖が上昇するものの、食後180分の後期食後血糖値を抑制できると報告した。今回我々は先行研究を比較検討し、食物繊維の多く含む味噌汁を加えた試験食により、食事の順番による食後血糖値の推移を比較検討したので報告する。

【方法】被験者は21~22歳の健常な成人11名で、次の順番により試験食を摂取させた。T1)主菜、サラダ、味噌汁、主食、T2)味噌汁、サラダ、主菜、主食、T3)主食、主菜、サラダ、味噌汁、T4)三角食べとし、それぞれ1口20回咀嚼し、20分かけて摂食することとした。空腹時、食後30分、60分、120分、180分、240分の計6回、採血し、血糖値、血中インスリン値、血清脂質を測定した。

【結果・考察】T3はT1、T2、T4と比較すると食後30分での血糖値が有意に高かった。また、T3の食後180分での血糖値は他群より有意に低かった。T1の食後120分での血糖値はT3、T4に比べて高い傾向にあった。T2とT4との比較では、どの時間帯でも血糖値に有意差は認められなかった。初期インスリン分泌量は、T3はT1、T2、T4と比較して有意に高かった。今回我々は、三角食べや食物繊維の多い味噌汁をはじめに摂るなど食べ方の工夫により、食後早期から後期にかけて血糖値の上昇を抑制することを見出した。以上について詳細を報告する。(利益相反なし)

一般 19

舌への体性感覚刺激がラットの海馬に及ぼす影響について

小牧 龍二^{1,2}, 行平 崇³, 田中 哲子¹, 土井 篤¹, 吉村 恵⁴, 福永 貴之^{1,5}, 申 敏哲^{1*}

¹ 熊本保健科学大学 リハビリテーション学科, ² リハビリテーションセンター熊本回生会病院, ³ 帝京大学福岡医療技術学部 理学療法学科, ⁴ 療法人社団温故会 直方中村病院, ⁵ 総合リハビリテーションセンター 城南病院

舌の味覚受容については多くの研究がされているが、舌のもう一つの重要な役割である体性感覚についての研究は少ない。近年、我々は舌への触・圧覚刺激がラットの海馬を活性化させ、成長因子の増加や細胞新生を促進させることで、記憶力の増強に影響した可能性を報告した。しかし、舌への痛覚、温・冷覚のみの刺激と記憶力と学習能力に関する詳細な報告は少なく、未だ明らかではない。そこで、本研究では舌への痛覚、温・冷覚刺激がラットの記憶と学習能力に及ぼす影響を行動学的手法、免疫学的手法を用いて検討をした。その結果、学習・記憶機能評価である8方向放射状迷路試験とStep-down試験では、痛覚刺激群でコントロール群に対し記憶力の増強が認められたが、温・冷覚刺激群では記憶力の若干の増減がみられたものの有意差は認められなかった。海馬でのc-Fos, BrdU陽性細胞の検討でも、痛覚刺激群でコントロール群に対し、有意な増加が認められたが、温・冷覚刺激群では若干の増加がみられたものの有意差はなかった。これらの結果から、舌への痛覚刺激は、ラットの海馬を活性化させ、成長因子の増加や細胞新生を促進させることで、記憶力の増強に影響した可能性が示唆された。しかし、温・冷覚刺激に関して、今回の研究では有意差は見られず、今後刺激の強度について検証していく必要があると考えられる。(利益相反 なし)

一般 20

嗅神経細胞における抑制性匂い応答

稲垣 成矩¹, 岩田 遼¹, 今井 猛¹

¹ 九州大学大学院医学研究院疾患情報研究分野

鼻腔に取り込まれた匂い物質は嗅覚受容体を“活性化”し、嗅球において糸球体の時空間的な“活性化”パターンを形成することが知られている。ところが我々が嗅神経細胞軸索末端の活動を二光子カルシウムイメージングで計測したところ、~25%の糸球体が興奮性応答を示したのに対し、5%以上の糸球体が抑制性応答を示すことが分かった。我々は、シナプス前抑制による抑制性応答の可能性について検討するため、嗅神経細胞特異的にGABA_B受容体とドーパミンD2受容体をともにノックアウトした遺伝子組み換えマウスと、テタヌス毒素軽鎖を発現するマウスを作製し、匂い応答の解析を行った。これらのマウスでは既知のシナプス前抑制の経路は遮断されているはずであるが、依然として抑制性応答は確認された。そこで嗅上皮において嗅神経細胞の細胞体の活動をin vivoにおいて計測したところ、細胞体においてすでに抑制性応答が起きていることを確認した。ショウジョウバエの嗅神経細胞では、一部の匂い分子が逆作動薬として作用して抑制性応答を引き起こすことが知られている。したがって哺乳類の嗅神経細胞における抑制性応答も、同様のメカニズムによって引き起こされている可能性がある。視覚系と同様、嗅神経細胞においても興奮性と抑制性の両方の応答が、嗅覚系における頑強な匂い情報表現に重要である可能性が考えられる。(利益相反 なし)

一般 21

痛覚異常に関わる脊髄後角局所神経回路の同定

八坂 敏一¹, Kieran A Boyle², Mark A Gradwell³, Brett A Graham³, David I Hughes²

¹ 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科免疫学分野, ²Spinal Cord Research Group, Institute of Neuroscience and Psychology, University of Glasgow, ³School of Biomedical Sciences and Pharmacy, University of Newcastle

慢性疼痛は、臨床における未解決問題の一つであり、より効果的な治療の開発には感覚受容神経回路のさらなる理解が必要である。今回我々はアロディニア(触っただけで痛みを感じる症状)に関与すると考えられる脊髄後角局所神経回路の一端を明らかにした。これまでに低閾値機械受容性線維(通常触感覚として認識される情報を伝える)の終末が、興奮性介在神経の Vertical cell に入力することを示してきたが、今回この終末がパルプアルブミン(PV)発現抑制性介在ニューロンによってシナプス前抑制を受けることを形態学的・機能的に証明した。また、PVニューロンは Vertical cell に対して直接シナプス後抑制も行っていることも発見した。Vertical cell は、I 層の投射細胞(通常痛みとして認識される侵害受容情報の伝達に関与している)にシナプスしているため、この局所回路において PVニューロンの機能障害(脱抑制)が起こると、低閾値機械受容情報が、侵害受容情報として脳に伝えられてしまうことになると考えられる。実際 PVニューロンのサイレンシング後にブラシ刺激を与えたところ、後角全体の神経活動上昇が観察された。これらの結果は、PVニューロンは「触」から「痛」へのゲートを抑制していること、すなわちアロディニアを抑制していることを示唆しており、新たな治療戦略のターゲットとなる可能性がある。(利益相反なし)

一般 22

感覚評価を用いたベンゾピレン投与ラットに対するケイヒの効果検討

申 敏哲¹, 行平 崇², 小牧 龍二^{1,3}, 土井 篤¹, 福永 貴之^{1,4}, 吉村 恵⁵

¹ 熊本保健科学大学 リハビリテーション学科, ² 帝京大学福岡医療技術学部 理学療法学科, ³ リハビリテーションセンター熊本回生会病院, ⁴ 総合リハビリテーションセンター 城南病院, ⁵ 療法人社団温故会 直方中村病院

ダイオキシン類化合物による複合中毒であるカネミ油症では多くの患者で末梢の感覚鈍麻やしびれ感、自律神経失調症等の末梢神経障害および中枢神経障害が報告されているが、その発生機序については未だ明らかにされていない。近年、ダイオキシン類似化合物の一つであるベンゾピレンを用いた動物実験で、ベンゾピレン投与は A β 神経線維の伝導速度低下に影響を与える可能性が示唆された。ダイオキシン類の毒性の大半は、芳香族炭化水素受容体(arylhydrocarbon receptor、以下 AHR)を介して発揮されるが、ケイヒの主成分であるシナムアルデヒドが AHR 活性を阻害するとともに、抗酸化ストレス作用を発揮することが明らかになっている。本研究では、ベンゾピレン投与ラットに対するケイヒの効果をも 5Hz、250Hz、2000Hz の異なる 3 種類の感覚刺激による定量的閾値評価と酸化ストレス・抗酸化力の測定方法を用いて検討した。その結果、5Hz、250Hz の電気刺激周波数において、各群有意な閾値の変化はみられなかった。2000Hz の電気刺激周波数ではベンゾピレン投与群で感覚閾値上昇がみられたが、その閾値上昇はケイヒの投与により抑制傾向にあった。また、ベンゾピレン投与群に対し、ケイヒ投与群で抗酸化力の上昇がみられた。本研究の結果から、ケイヒ等がダイオキシン類化合物による複合中毒で見られる感覚異常の症状改善に寄与する可能性が示唆された。(利益相反なし)

一般 23

腎除神経術によるラット出血性脳卒中の予後改善効果検討

長谷川 雄^{1,2}, 岳元 裕臣², 林 建佑², 光山 勝慶²¹ 国際医療福祉大学福岡保健医療学部、² 熊本大学大学院生命科学 研究部生体機能薬理学

【目的】腎除神経術(Renal denervation: RD)は交感神経活動を抑制し、治療抵抗性高血圧患者の血圧を有意に下げると報告されている。出血性脳卒中後急性期に認められる交感神経活動の活性化は予後不良と関連するため、今回我々は、「RD はくも膜下出血(Subarachnoid hemorrhage: SAH)後の交感神経神経活動を抑制しその予後を改善する」と仮説を立てて、以下の検討を行った。

【方法】ラット SAH モデル用いて、SAH 作成後に両側 RD を行った。有効性の主要評価項目は SAH の予後を決定する「早期脳損傷と遅発性脳虚血の改善」とし、副次的評価項目は「脳血管攣縮の改善」とした。術後 2~48 時間後に血圧、脳血流、神経症状、脳浮腫、脳主幹動脈径を計測した。また、交感神経系の上位中枢である視床下部室傍核や脳動脈における細胞傷害性変化等を、免疫組織学的検討を中心に解析した。

【結果】RD は主要評価項目において優越性を示さなかったが、脳血管攣縮を有意に改善した。RD は、脳主幹動脈におけるリン酸化 ERK の発現、マクロファージの浸潤、シクロオキシゲナーゼ 2 の発現を低下しただけでなく、視床下部室傍核におけるドーパミン水酸化酵素や反応性アストロサイトの発現上昇を軽減し、さらには血清アンギオテンシン II の上昇を抑制した。

【結語】RD は SAH 後脳血管攣縮を抑制し、その効果は中枢性交感神経活動の抑制による血管保護と関連することが本研究結果より示唆された。最適な治療介入法の検討が今後の課題である。(利益相反 なし)

一般 24

腎チャネルパシー変異体におけるゲーティング機構の破綻と細胞骨格変性の連動性

Onur Polat¹, 森 誠之^{1,2}¹ 京都大学 工学研究科合成・生物化学専攻 分子生物化学分野² 産業医科大学 医学部 生体物質化学

腎不全、ネフローゼに関連する病変として巣状分節性糸球体硬化症(Focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)が知られている。以前から TRPC6 チャネルの変異が家族性 FSGS に関連していることが知られていた。しかし変異が生じると何が起きているのか、詳細は不明であった。今回我々は、TRPC6 活性にブレーキをかける、Ca²⁺ 依存的不活性化 (Ca²⁺-dependent inactivation: CDI) 機構に関する分子的知見を得た。本知見をもとに FSGS 型の TRPC6 を解析したところ、解析した全ての FSGS 型 TRPC6 において分子構造体の異常を伴った CDI の破綻を認めた。更に CDI の破綻が、ポドサイト(腎糸球体上皮細胞)において細胞骨格の形成異常を引き起こすことを観察した。本研究は TRPC6 の CDI 分子機構を明らかにすると共に、FSGS 発症原因の一つが TRPC6 の CDI 破綻であるという概念を提唱するもので、今後の診断や治療に手掛かりになる(Polat OK et al., *JASN*, 2019)。(利益相反 なし)

潤腸湯に含まれる生薬成分による分泌性細胞縮小作用の検討

沼田 朋大¹, 佐藤(沼田) かお理², 岡田 泰伸^{3,4}, 井上 隆司¹

¹ 福岡大学医学部生理学講座, ² 日本学術振興会, ³ 京都府立医大生理学, ⁴ 生理学研究所

慢性便秘は一般的な胃腸障害であり、生活の質に深刻な影響を及ぼす。その有訴者は、高齢者に限ると約 10%に達し、今後、超高齢化社会を迎えた日本において慢性便秘症患者の増加が予想される。そのため、便秘の解消のために有効な便通改善成分を持つ薬が必要になる。以前に、私たちは、潤腸湯の CFTR 活性化効果が小腸における水分分泌に関与することを示した。しかし、潤腸湯は多くの生薬の混合物であるため、これらの漢方薬のどの生薬成分が CFTR 活性を介した Cl⁻ イオン流出を伴う水分分泌を引き起こすかは不明である。そこで、本研究では、漢方便秘薬である潤腸湯や麻子仁丸に含まれる経験的に通便効果を持つ生薬のマシニン(MSN)、キョウニン(KYN)、トウニン(TON)およびダイオウ(DIO)の4つの生薬を選択し、ヒト小腸上皮様細胞に対する影響を調べた。電気抵抗による細胞容積測定法によって、MSN、TON、KYN、DIOのいずれの生薬も分泌性細胞縮小(SVD)を誘発した。さらにパッチクランプ法によって MSN のみが内在的および強制発現における CFTR 活性を誘発することが判明した。最後に MSN によって誘発される SVD に対して CFTR 阻害剤が効果を示すことが分かった。これらの結果から、潤腸湯や麻子仁丸に含まれる生薬の MSN が、CFTR への刺激作用を通して Cl⁻ の流出を誘発することにより、便秘治療作用を示すことが明らかとなった。(利益相反 なし)