

日本生理学会
第108回 近畿生理学談話会
予稿集

日時：2015年10月24日(土)

場所：近畿大学 東大阪キャンパス 39号館 (501・502・503教室)

当番：近畿大学医学部生理学講座

近畿大学医学部再生機能医学講座

第108 回近畿生理学談話会 概要

【日時】 2015 年（平成 27 年） 10 月 24 日（土）

9 : 00 - 17 : 00

【会場】 近畿大学 東大阪キャンパス 39号館（501・502・503教室）

〒577-8502 大阪府東大阪市小若江3-4-1

【当番】 近畿大学医学部生理学講座 稲瀬正彦

近畿大学医学部再生機能医学 梶 博史

【連絡先】 第108回 近畿生理学談話会 事務局

〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東377-2

TEL: 072-366-0221 (内線3165)

E-mail: saiseiri@med.kindai.ac.jp

【発表について】

- 1) 発表はすべて口演形式で、口演時間は12分、討論時間3分です。発表時間は厳守でよろしくお願ひ致します。
- 2) ご自身のパソコンを用いてご発表下さい。プロジェクターケーブルとのコネクターが必要な場合は、必ずご持参下さい。
- 3) 発表される各セッションの前に、プロジェクターの動作を確認するようお願い致します。
- 4) 発表の2つ前の演題になりましたら、控席で待機していただきますようお願い致します。

【評議員会】

評議員会は昼食時（12 : 20～13 : 15）に第2会場 502教室で行います。

【その他】

- 1) 予稿集の冊子は配布いたしません。PDFファイルとして第108回近畿生理学談話会のホームページに発表しますので、予稿集の冊子は印刷の上、当日ご持参ください。
- 2) 近畿大学では学内分煙を実施しています。喫煙する場合は、必ず学内で指定された区域内でお願い致します。
- 3) 当日の昼食は大学内あるいは周辺の食堂をご利用願ひます。
- 4) できるだけ公共交通機関でお越し下さい。

東大阪キャンパス

(法学部、経済学部、経営学部、理工学部、建築学部、薬学部、
文芸学部、総合社会学部、短期大学部)

各主要駅からの経路・所要時間(目安)※乗り換え時間を含みません。



- 関西国際空港からは鉄道の他、リムジンバスを利用して上本町駅から近鉄大阪線に乗りすることも可能です。
- 大阪(伊丹)空港からは、リムジンバスを利用して難波または上本町から近鉄線に乗りしてください。
- 東大阪キャンパスの周辺地図(Google マップ)は[こちら](#)からご確認ください。

Googleマップ

乗換案内(ウェルカムナビ)

近鉄大阪線・長瀬駅からの経路



近畿大学東大阪キャンパスマップ



第108 回近畿生理学談話会プログラム

午前A 9:00~11:45 (第1会場 501教室)

座長 近畿大学医学部・岡田清孝

- A-1 9:00 細胞内 Ca^{2+} センサー蛋白質を介した心筋内ストレス防御機構
○西谷(中村)友重¹、中尾周¹、若林繁夫²
(¹国立循環器病研究センター・分子生理部、²国立循環器病研究センター・心臓生理機能部)
- A-2 9:15 CaRUを導入したラット肺静脈心筋細胞モデルにおけるノルアドレナリン誘発自動能の再現
○梅原象平¹、姫野友紀子¹、尾野恭一²、野間昭典¹、天野晃¹
(¹立命館大学生命科学部、²秋田大学大学院医学系研究科)
- A-3 9:30 ヒト心室筋細胞モデルの一次元配列による心室細動の再現とイオン機序
○氏原美玲、山本菜月、野間昭典、天野晃
(立命館大学大学院生命科学研究科)
- A-4 9:45 ヒト心室筋細胞モデル一次元配列を用いたJ波の成因メカニズム解析
○山本菜月、氏原美玲、野間昭典、天野晃
(立命館大学大学院 生命科学研究科)
- A-5 10:00 毛細血管における体液交流とグルコース供給モデルの構築
○前田 陽俊、姫野 友紀子、野間 昭典、天野 晃
(立命館大学大学院 生命科学研究科)

10:15~10:30 休憩

座長 長浜バイオ大学バイオサイエンス学部・永井信夫

- A-6 10:30 肺伸展受容器が閉塞性睡眠時無呼吸時の循環調節に果たす役割
○片岡静香、吉本光佐、中村仁美、三木健寿
(奈良女子大学生生活環境学系統御生理学)
- A-7 10:45 α_2 -アンチプラスミンは閉経後骨粗鬆症における海綿骨減少に関与する
○汐見光人^{1,2}、河尾直之²、矢野昌人²、岡田清孝²、田村行識²、松尾理²、赤木将男¹、梶博史²
(¹近畿大学医学部整形外科学、²近畿大学医学部再生機能医学)
- A-8 11:00 SDF-1/CXCR4 系による骨修復再生過程での骨髄幹細胞の分化誘導機構
○岡田清孝^{1,2}、河尾直之²、田村行識²、蔵下伸治³、奥本勝美³、児嶋耕太郎²、梶博史²
(¹近畿大学医学部基礎医学部門研究室、²近畿大学医学部再生機能医学講座、³近畿大学ライフサイエンス研究所)
- A-9 11:15 プラスミンの生理学的新規基質の探索
○木村 七海 長谷川 慎 永井 信夫
(長浜バイオ大学大学院 バイオサイエンス研究科)
- A-10 11:30 炎症性サイトカインによる内皮細胞の活性化に PAF (Platelet-activating factor)の情報伝達系が関与する
○加藤隆幸¹、藤田寿一¹、高橋達治²
(¹大阪市立大学医学部生理学第二教室、²大阪市立大学医学部第二内科)

11:45～12:20 特別講演 (第1会場 501教室)

座長 近畿大学医学部・梶博史

大講義室での生理学教育における能動学習のあり方

○松尾理 (近畿大学 名誉教授)

12:20~13:15 昼食休憩・評議員会（第2会場 502教室）

午後A 13:15~17:00（第1会場 501教室）

座長 近畿大学農学部・上嶋 繁

- A-11 13:15 正常血圧および高血圧自然発症ラットにおいて、大動脈減圧神経の電気刺激は動脈圧反射の動特性に影響を与えない
○ターナー J マイケル、川田 徹、清水秀二、杉町 勝
(国立循環器病研究センター 循環動態制御部)
- A-12 13:30 大動脈減圧神経刺激による心臓迷走神経活動の亢進は、 α_2 アドレナリン受容体刺激により修飾される
○清水秀二¹、川田 徹¹、マイケル ターナー¹、秋山 剛²、杉町 勝¹
(¹ 国立循環器病研究センター循環動態制御部、² 国立循環器病研究センター心臓生理機能部)
- A-13 13:45 PPAR α /NO による胃幽門腺粘液細胞 Ca²⁺調節性開口放出の増強：Akt による NOS1 リン酸化
○田中早織¹、細木誠之^{2,3}、中張隆司^{2,3}、丸中良典^{2,3}
(¹ 大阪薬科大学薬物治療学、² 京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学、³ 京都府立医科大学大学院医学研究科バイオイオノミクス)
- A-14 14:00 エズリンノックダウンマウスの回腸刷子縁膜の網羅的なプロテオーム解析
○吉田沙織¹、波多野亮¹、福富俊之²、木村徹²、櫻井裕之²、浅野真司¹
(¹ 立命館大学薬学部分子生理学研究室、² 杏林大学医学部薬理学教室)
- A-15 14:15 脂肪細胞存在下における肝癌細胞の遊走能に及ぼす結崎ネブカの影響

○住川淑絵、森岡由加里、安澤俊紀、上嶋 繁

(近畿大学農学部生体機能学研究室)

座長 近畿大学医学部・河尾直之

A-16 14:30 マウス末梢気道線毛運動周波数の PDE1A による調節

○小木曾遥香¹、池内優紀子¹、田中早織³、島本史夫³、細木誠之^{1,2}、中張隆司^{1,2}、丸中良典^{1,2}

(京都府立医科大学大学院医学研究科¹ 細胞生理学・² バイオイオノミクス、³ 大阪薬科大学薬物治療学研究室)

A-17 14:45 アンブロキシソールは細胞内 pH (pH_i)とクロライド濃度([Cl⁻]_i)変化を介して線毛運動を活性化する。

○細木誠之^{1,2,3}、池内優紀子¹、小木曾遥香¹、中張隆司^{1,2,3}、丸中良典^{1,2,3}

(京都府立医科大学大学院¹細胞生理² バイオイオノミクス

³平安女学院 日本食育・健康研究所)

A-18 15:00 Bleomycin 誘発肺炎モデルマウスの肺における濃度感受性ナトリウムチャンネルの発現解析

○萩原央記、松尾航哉、吉田繁

(近畿大学理工学部生命科学科)

A-19 15:15 Raman spectroscopic investigation of physiologically relevant solutions: phenomenological correlations to measure concentrations of HCO₃⁻, Na⁺ and K⁺ in water solutions

○Leonardo Puppulin¹, Giuseppe Pezzotti^{1,3,4}, Shigekuni Hosogi^{1,2},

Takashi Nakahari^{1,2} and Yoshinori Marunaka^{1,2}

(¹Mol Cell Physiol & ²Bio-Ionomics, Kyoto Pref Univ of Med

³Ceramic Physics Lab, Kyoto Inst of Technol

⁴Med Eng, Osaka Univ)

- A-20 15:30 腎尿細管での電解質再吸収における細胞骨格関連タンパク質 **Moesin** の機能の解明
○川口高德¹、波多野亮¹、田村淳²、月田早智子²、浅野真司¹
(¹立命館大学薬学研究科、²大阪大学大学院生命機能研究科)

15:45~16:00 休憩

座長 近畿大学医学部・重吉康史

- A-21 16:00 糖尿病病態とビタミン D 欠乏が筋骨格系に及ぼす影響
○藤東温子¹、田村行識¹、河尾直之¹、岡田清孝²、梶博史¹
(¹近畿大学医学部再生機能医学教室、²近畿大学医学部基礎医学部門)
- A-22 16:15 2型糖尿病モデルラットの病態の発症・進展過程における間質液 pH の低下
○青井渉¹、細木誠之^{2,3}、中張隆司^{2,3}、早田洋樹²、新里直美^{2,5}、吉本寛司^{4,6}、池谷博⁴、高田和幸⁷、松枝小夜⁷、芦原英司⁷、丸中良典^{2,3}
(¹京都府大・院・健康科学、京都府立医大・院・²細胞生理学・³バイオイオノミクス・⁴法医学、⁵京都学園大学・健康医療学部、⁶広島工大・生命科学部、⁷京都薬大・病態生理学分野)
- A-23 16:30 心臓の分子時計異常が与える全身の糖代謝調節への影響
○中尾友美、向阪 彰、大塚剛司、レ ティ フォエ、前田正信
(和歌山県立医科大学・医学部・生理学第二講座)
- A-24 16:45 時計遺伝子 *Rev-erba* の機能異常による体温調節障害
○小形 光、向阪 彰、大塚剛司、レ ティ フォエ、前田正信
(和歌山県立医科大学・医学部・生理学第二講座)

午前 B 9:00~11:45 (第3会場 503教室)

座長 近畿大学医学部・村田 哲

- B-1 9:00 サル扁桃体における、社会的情報の予期に関する抑制応答
○倉岡康治、稲瀬正彦
(近畿大学医学部生理学)
- B-2 9:15 無拘束ニホンザルのトレッドミル歩行における歩容と筋活動：二足歩行
と四足歩行の比較
○日暮泰男、中隋克己、村田哲、稲瀬正彦
(近畿大学医学部生理学講座)
- B-3 9:30 無拘束ニホンザルのトレッドミル歩行における補足運動野の単一神経細
胞活動
○中隋克己、日暮泰男、村田哲、稲瀬正彦
(近畿大学医学部生理学講座)
- B-4 9:45 視覚刺激と連合した力覚刺激に抗する力発揮制御の特性と学習機構
○青山千紗¹ 小笠原一生² 七五三木聡²
(¹大阪大学大学院生命機能研究科 ²大阪大学大学院医学系研究科)
- B-5 10:00 血管透過性亢進が脳梗塞に及ぼす影響の検討
○酒井祐輔、大森智恵美、永井信夫
(長浜バイオ大学大学院 バイオサイエンス研究科)

10:15~10:30 休憩

座長 近畿大学工学部・吉田 繁

- B-6 10:30 電位依存性カリウムチャネル Kv4.2 複合体の機能的ストイキオメトリー

○中條浩一^{1,2,3}、北沢和寛^{2,3}、久保義弘^{2,3}

(¹大阪医大・医・生理学、²生理研・神経機能素子、³総研大・生理科学)

- B-7 10:45 カルシウムイオン透過性を持つ電位センサードメインの機能解析
○有馬大貴¹、筒井秀和^{1,2}、岡村康司^{1,3}
(¹大阪大学大学院医学系研究科統合生理学教室、²JAIST マテリアルサイエンス研究科、³大阪大学大学院生命機能研究科)
- B-8 11:00 m2 ムスカリン性アセチルコリン受容体を介したシグナル伝達の新しい制御
○古谷和春、陳 以珊、倉智嘉久
(大阪大学大学院医学系研究科分子・細胞薬理学)
- B-9 11:15 電気走性 electrotaxis における K⁺ channel KCNJ15/Kir4.2 と細胞内ポリアミンの役割
○中島謙一^{1,3}、丸中良典^{1,2}、Min Zhao³
(¹京都府立医大¹細胞生理学・²バイオイオノミクス
³Dept of Dermatol, Univ California Davis)
- B-10 11:30 CAL1AP の同定と CALHM1/CAL1AP チャネルの機能解析
○樽野陽幸¹、宮崎裕明¹、新里直美^{1,3}、孫紅昕¹、加塩麻紀子¹、丸中良典^{1,2}
(¹京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学、²京都府立医科大学大学院医学研究科バイオイオノミクス講座、³京都学園大学健康医療学部健康スポーツ学科)

12:20~13:15 昼食休憩・評議員会 (第2会場 502教室)

午後B 13:15~17:00 (第3会場 503講義室)

座長 兵庫医科大学・菅野武史

B-11 13:15 ラットのヒゲ運動に関連する一次運動野ニューロンの生理学的・形態学的検討

○柴田憲一¹、田中琢真²、中村公一¹、古田貴寛¹

(¹ 京都大学大学院医学研究科高次脳形態学、² 東京工業大学大学院総合理工学研究科知能システム科学)

B-12 13:30 海馬体の神経細胞の発火頻度は対数正規分布を示す

○水関健司

(大阪市立大学医学部生理学第二教室)

B-13 13:45 新生初期におけるオキシトシンの延髄-脊髄回路への影響

○荒田晶子¹、西山紋恵²

(¹ 兵庫医科大学生理学生体機能部門、

² 大阪大学微生物病研究所 BIKEN 次世代ワクチン協働研究所)

B-14 14:00 情動行動異常を伴う時計遺伝子 *Rev-erba* KO マウスにおける脳部位特異的な遺伝子発現パターンの解析

○大塚 剛司、向阪 彰、レ ティ フォエ、前田 正信

(和歌山県立医科大学・医学部・生理学第二講座)

B-15 14:15 嗅覚情報変換チャンネル抑制を引き起こす TCA 以外の物質の可能性

○竹内裕子¹、加藤寛之²、倉橋隆¹

(¹ 大阪大学大学院生命機能研究科、² 大和製罐株式会社)

座長 大阪市立大学医学部・水関健司

B-16 14:30 DAPE によるアポトーシス誘導機構の解析

○土屋綾子、菅野武史、西崎知之
(兵庫医科大学生理学講座 生体情報部門)

B-17 14:45 リノール酸誘導体 DCP-LA による Akt 活性化機構
○菅野武史、土屋綾子、金玉、西崎知之
(兵庫医科大学 生理学講座 生体情報部門)

B-18 15:00 Amyloid- β Peptide Increases Cell Surface Localization of $\alpha 7$ ACh
Receptor to Protect Neurons from Amyloid β -Induced Damage
○Yu Jin · Ayako Tsuchiya · Takeshi Kanno · Tomoyuki Nishizaki
(Division of Bioinformation, Department of Physiology, Hyogo
College of Medicine)

B-19 15:15 イオンチャネルアンカー蛋白質(アンキリン G)の細胞膜接着機構の構造
基盤
○藤原祐一郎¹、近藤寛子²、城田松之²、木下賢吾²
(¹ 大阪大・医・統合生理学、² 東北大・情報科学・生命情報システム科
学)

B-20 15:30 細胞内クロライドイオンによる細胞遊走制御メカニズム
○植 貴俊^{1,3}、宮崎裕明¹、田中幸恵^{1,3}、中山祐治⁴、丸中良典^{1,2}
(京都府立医大・院¹ 細胞生理学² バイオイオノミクス、³ 京都府立医大・
院 消化器外科学、⁴ 京都薬大生命薬科学系生化学)

15:45~16:00 休憩

座長 近畿大学医学部・中隴克己

B-21 16:00 安静時脳活動の男女差：正規化 α 中心性によるネットワーク構造の検討
○堂西 倫弘¹、石田卓也¹、寺田 正樹²、金桶 吉起¹

(¹ 和歌山県立医科大学・医・生理学 I、² 医療法人昭陽会 和歌山南放射線科クリニック)

- B-22 16:15 T1/T2 比 MRI 画像で明らかになった統合失調症者の脳組織異常
○石田卓也¹、岩谷潤²、篠崎和弘²、堂西倫弘²、寺田正樹³、金桶吉起¹
(¹ 和歌山県立医大医学部第一生理学講座、² 和歌山県立医大医学部神経精神医学講座、³ 医療法人昭陽会和歌山放射線クリニック)
- B-23 16:30 視床網様核における視覚と体性感覚の干渉
○木村晃久、井辺弘樹
(和歌山県立医科大学 生理学第一講座)
- B-24 16:45 繰り返し強制水泳ストレスによる炎症性感覚過敏の増強と島皮質における pCREB、delta-FosB の発現変化
○井辺弘樹、木村晃久
(和歌山県立医科大学 生理学第一講座)

特別講演（第1会場 501教室 11:45～12:20）

大講義室での生理学教育における能動学習のあり方
Active learning of physiology education in large class

松尾 理（近畿大学 名誉教授）

Osamu Matsuo, Kinki University Faculty of Medicine

最近よく言われていることに、各大学での定員数が増えるにつれ大講義室での受講態度が悪くなってきていて、真剣に講義を聞いて理解している学生の割合が少ないとのことである。講義者は前から学生たちを見ているが、後ろから講義風景を見ると講義を聞いているふりをしながら手元ではスマホやタブレットが動いているのが見える。さらに、講義を聞かずに隣としゃべりこんでいる学生が年々増えているとのことである。

それでは、どのようにして学生達を講義に巻き込むべきであろうか。1つの方法は、講義のはじめに講義内容を小問題スタイルのプレテストとして出しておく。これにより、学生の関心を（軽度ながら）高めることができる。しかし、最高に有効な手段ではない。

第2の方法は、いわゆる TBL（Team Based Learning）を導入することである。これには、普通の講義以上に準備が大変であるが、一度体験すれば容易に実施できる。アメリカの第14回 IAMSE（International Association of Medical Science Educators）総会（医学教育. 41(6):439-442,2010）では、TBL関連のシンポや一般演題が主体であった。準備が大変である以上に、学生の参加意欲を刺激する効果大きい。TBLの運用にあたり、キーパッド（クリッカー、アンサーパッド）を用いれば途中の進捗度を簡単に把握できる。

さらに今後の発展が期待される ICT（Information and Communications Technology）の技術を用いれば、画期的な講義形態が出現すると思われる。このようにして、能動的に生理学を学習するように学生を育成することが今取り組むべき課題であろう。

午前 A-1 (第 1 会場 501 教室)

細胞内 Ca^{2+} センサー蛋白質を介した心筋内ストレス防御機構

○西谷 (中村) 友重¹、中尾周¹、若林繁夫²

(¹ 国立循環器病研究センター・分子生理部、² 国立循環器病研究センター・心臓生理機能部)

Ca^{2+} センサー NCS-1 の遺伝子欠損 (KO) マウスが生後間もなく 3 割死亡することから、NCS-1 が心筋ストレス防御に寄与する可能性を検討した。まず、KO マウス心筋が虚血—再灌流障害や酸化・代謝ストレスに対し、野生型 (WT) より脆弱であることを見出した。さらに、KO 心筋では細胞内 ATP レベルおよびミトコンドリア (Mt) 機能が減少しており、 H_2O_2 添加後で更なる低下が認められた。詳しい解析により、WT では H_2O_2 添加時、それを中和するように Mt 内膜を介してプロトンリークが起こり正常な酸素消費が認められたが、KO 心筋ではそれが減弱し、Mt 機能の低下が示された。実際、酸化ストレス障害で認められる Mt の膜電位の消失が KO 心筋で WT より速く認められた。Mt の機能と NCS-1 との関連を明らかにするため、Mt 内蛋白質の遺伝子発現制御因子である PGC1 の量および、その上流の Ca^{2+} 依存性 AMP キナーゼ活性を比較すると、両方とも KO 群で低下していた。以上の結果より、NCS-1 の KO 心筋では Mt 蛋白質の発現が変化した結果として Mt による解毒機能や ATP 合成能が低下し、その結果ストレスに対し脆弱になったと考えられる。

午前 A-2 (第 1 会場 501 教室)

CaRUを導入したラット肺静脈心筋細胞モデルにおけるノルアドレナリン誘発自動能の再現

○梅原象平¹、姫野友紀子¹、尾野恭一²、野間昭典¹、天野晃¹
(¹立命館大学生命科学部、²秋田大学大学院医学系研究科)

多くの心房細動のトリガー機構は肺静脈を起源とした期外収縮であると報告されている。このことから、肺静脈心筋細胞モデルの実現は、心房細動などの不整脈を理解するために有益であるといえる。ある種の心房細動では、交感神経末端から放出されるノルアドレナリンが引き起こす α_1 受容体刺激及び β_1 受容体刺激により、LCC、SERCA、 IP_3 受容体が活性化されることで、 Ca^{2+} 過剰負荷がもたらされ、持続的に活動電位が発生するようになる。本研究では、肺静脈心筋細胞の自動能発生メカニズムを明らかにするためにラットの肺静脈心筋細胞モデルを構築し、ノルアドレナリン誘発自動能の再現を目指した。モデルの構築には、先行研究で提案されている、Himenoらのヒト心室筋細胞モデル、Panditらのラット心室筋細胞モデル、Sneydらの IP_3 受容体タイプ2モデルを参照した。得られた肺静脈心筋細胞モデルに対して、 β_1 受容体作用としてLCC、SERCAの振幅をそれぞれ2倍、3倍、 α_1 受容体作用として細胞内 IP_3 濃度を0 μM から2 μM に増加させることで、細胞膜直下の局所 Ca^{2+} 濃度が上昇し、自発的興奮の持続を再現できた。このことから、 α_1 及び β_1 受容体刺激の両者が自動能発生に不可欠な要素であることが示唆された。

午前 A-3 (第 1 会場 501 教室)

ヒト心室筋細胞モデルの一次元配列による心室細動の再現とイオン機序

○氏原美玲、山本菜月、野間昭典、天野晃
(立命館大学大学院生命科学研究科)

心室細動では心室筋組織の中で異所性活動電位が不規則かつ連続して発生し、乱雑に伝播し、明確な心室拡張期が失われる。そのため心室のポンプ機能は失われ、遂には個体の急死につながる。不整脈の発生には様々な要因が示唆されている。細胞要因の一つに EAD(早期後脱分極)がある。EAD は様々なイオンチャネル異常によって誘発され得るが、その一つとして、Na⁺チャネルの不活性化モード (Late mode) の不活性化速度が心不全の病態などで著しく遅延するメカニズムが示唆されている。この研究では近年我々が開発したヒト心室筋細胞モデルを使ってこの仮説を検証した。Late mode の状態遷移モデルの I₁ から I₂ へ移る状態遷移の不活性化速度(k_{III2})を減少し、加えて遅延整流 K⁺チャネル電流 I_{Kr} と、内向き整流 K⁺チャネル電流 I_{K1} の振幅を減少したところ EAD が発生した。そこで、この EAD が起こりやすい細胞(EAD 細胞)千個と同数の正常細胞をギャップ結合によって連結し、一次元配列モデルでの興奮伝播を解析したところ、心室細動に対応する不整脈が発生した。EAD による心室細動が持続するためには、正常細胞と EAD 細胞の境界部付近で正常細胞の再分極によって EAD 細胞が部分的に不活性化から解除され、Na チャネル Late mode が繰り返し EAD を発生し、不規則興奮伝播を誘発することが認められた。

午前 A-4 (第 1 会場 501 教室)

ヒト心室筋細胞モデル一次元配列を用いた J 波の成因メカニズム解析

○山本菜月、氏原美玲、野間昭典、天野晃
(立命館大学大学院 生命科学研究科)

心電図の QRS 波は心室筋活動電位立ち上がり相の伝播を反映するが、その直後に J 波と呼ばれる陽性の振れが認められることがある。J 波は心外膜側の活動電位第 1 相に見られる一過性再分極の時間経過と相関があることが示唆されてきた(Gan-Xin Yan *et al.*, 1996)。本研究では心電図記録変化とイオンチャネル機能変化の関係を理論的に解明することを目的として、心内膜(Endo)および心外膜(Epi)型の心筋細胞モデル(HuVEC) 200 個をギャップジャンクションにより連結した一次元配列モデルを構成した。細胞外は電気抵抗と電気容量で結合し、各細胞に対応した細胞外電位を計算し、その加重平均によって QRS 波、J 波及び T 波類似の波形を得たので、それぞれを qrs, j, t 波と呼ぶ。

Epi 側の I_{Kto} 振幅を増大すると j 波がより顕著に認められた。これは、Epi 側の活動電位第 1 相の振幅が大きくなり Endo 細胞との細胞外電位差が大きくなったことによると結論された。さらに、 I_{Na} の増強によっても j 波の増大が認められた。 I_{Na} の増強により活動電位のピーク電位が上昇し、 I_{Kto} の電位依存性ゲートがより強く活性化されたためである。 I_{Na} の増強によって j 波が形成される場合は、興奮伝播速度の上昇による qrs 幅が短縮する点で、 I_{Kto} 効果と区別できた。

午前 A-5 (第 1 会場 501 教室)

毛細血管における体液交流とグルコース供給モデルの構築

○前田 陽俊、姫野 友紀子、野間 昭典、天野 晃
(立命館大学大学院 生命科学研究科)

我々のグループは、これまで Starling の法則を用いて静水圧差とコロイド浸透圧差から血漿および血漿タンパクの毛細血管体液交流シミュレーションを行ってきた。しかし生体内部環境の維持には、イオンをはじめ、呼吸ガス、代謝基質、代謝産物の輸送を考慮しなければならない。これらの物質 s の移動, J_s は次式のように分子拡散 (diffusion) と水移動に伴う輸送 (convection) の合計で決定される。

$$J_s = J_{diffusion} + J_{convection} = -P \cdot \Delta x_t \cdot S \cdot \frac{\Delta d}{\Delta x_t} + J_v(1 - \sigma)C$$

$J_{diffusion}$ の項で、 P は各溶質の膜透過における透過係数 (mm/ms)、 S は毛細血管の表面積 (mm^2)、 $\Delta d / \Delta x_t$ ($\mu g / \mu L / mm$) は毛細血管壁を介した各物質の濃度勾配、 Δx_t (mm) は毛細血管壁の厚さである。 $J_{convection}$ で、 C ($\mu g / \mu L$) は移動する水溶液の s 濃度、 σ はグリコカリックスによる反発係数である。各組織の細胞はグルコースを消費しているが、グルコースは毛細血管壁を介して供給される。また筋組織など代謝が多い部位では、代謝によって形成された濃度勾配に従って $J_{diffusion}$ が駆動される。この他にも、Krogh cylinder の減少や拡散距離の短縮、毛細血管表面積の増加など、さまざまな調節機序が働くことによってグルコースの恒常性が維持されている。このグルコースホメオスタシスを解析するための基本モデルを作成したので報告する。

午前 A-6 (第 1 会場 501 教室)

肺伸展受容器が閉塞性睡眠時無呼吸時の循環調節に果たす役割

○片岡静香、吉本光佐、中村仁美、三木健寿
(奈良女子大学生生活環境学系統御生理学)

【目的】閉塞性睡眠時無呼吸は動脈圧を上昇させ心拍数を低下させることが知られているが、そのメカニズムは不明である。本研究は、閉塞性睡眠時無呼吸時の動脈圧上昇と心拍数低下に肺伸展受容器が果たす役割について検討した。

【方法】Wistar 系雄ラットを用いて、腎及び腰部交感神経活動、脳波、心電図、筋電図測定用電極、動脈圧測定用カテーテル、薬物投与のための静脈カテーテル、気管閉塞用のバルーンを慢性留置した。睡眠ノンレム期に気管閉塞を 40 秒間行った。また、肺伸展受容器からの求心性情報を遮断する目的で気管支周囲にリドカインを投与し同様の実験を行った。【結果・考察】睡眠ノンレム期に気管閉塞を行うと、動脈圧は上昇し心拍数は急速に低下した。一方リドカインを投与した後に気管閉塞を行うと、動脈圧はリドカインを投与しない場合と同様に上昇したが心拍数の低下は減弱した。以上のことから、肺伸展受容器は気管閉塞時の心拍数の低下に有意な関与をしていることが明らかになった。また、心拍数の低下は気管閉塞による動脈圧の上昇に直接的な影響を及ぼさないことが示唆された。

午前 A-7 (第 1 会場 501 教室)

α_2 -アンチプラスミンは閉経後骨粗鬆症における海綿骨減少に関与する

○汐見光人^{1,2}、河尾直之²、矢野昌人²、岡田清孝²、田村行識²、松尾理²、赤木將男¹、梶博史²

(¹近畿大学医学部整形外科学、²近畿大学医学部再生機能医学)

閉経後骨粗鬆症では、単球系細胞における炎症性サイトカイン発現の亢進が病態に関与することが知られている。またこれまで、線溶系関連因子が線溶系とは独立して骨代謝に関与していることが報告されている。しかし、線溶系抑制因子である α_2 -アンチプラスミン (α_2 -AP) の骨代謝における役割は不明である。今回我々は、閉経後骨粗鬆症における α_2 -AP の役割を、卵巣摘出 (OVX) マウスおよび各種細胞株を用いて検討した。血漿 α_2 -AP 濃度は OVX により有意に増加し、OVX による血中の骨吸収・骨形成マーカーおよび IL-1 β の増加が α_2 -AP 欠損により有意に抑制された。定量 CT 解析では、OVX による海綿骨密度の低下が α_2 -AP 欠損により有意に抑制された。マウス単球様 Raw 264.7 細胞への α_2 -AP 添加は、IL-1 β や TNF α の mRNA レベルを有意に増加させ、また ERK1/2、p38MAPK のリン酸化を促進した。一方でこれらの各 MAPK の抑制剤の添加は、 α_2 -AP 添加による IL-1 β の mRNA レベルの増加をそれぞれ有意に抑制した。今回の結果より、 α_2 -AP が ERK1/2、p38 MAPK 経路を介して単球系細胞における IL-1 β 、TNF α の産生を増加させることで、閉経後骨粗鬆症の病態に関与していることが示唆された。

午前 A-8 (第 1 会場 501 教室)

SDF-1/CXCR4 系による骨修復再生過程での骨髄幹細胞の分化誘導機構

○岡田清孝^{1,2}、河尾直之²、田村行識²、蔵下伸治³、奥本勝美³、児嶋耕太郎²、梶 博史²

(¹近畿大学医学部基礎医学部門研究室、²近畿大学医学部再生機能医学講座、³近畿大学ライフサイエンス研究所)

造血幹細胞や間葉系幹細胞に由来する骨芽細胞、破骨細胞、軟骨細胞、マクロファージは骨損傷後の骨修復再生過程に関わる。骨損傷後の骨髄幹細胞の役割については未だ不明である。今回私共は、骨損傷が骨髄幹細胞におよぼす影響とその機序について検討した。C57BL/6 マウスの右大腿骨に骨欠損を作製、骨損傷モデルを作成した。骨髄および脾臓細胞中の造血幹細胞と間葉系幹細胞を FACS により解析した。骨損傷後、骨損傷側の大腿骨骨髄造血幹細胞は非損傷側と比較して、2 日目に低下し、その後回復した。一方、骨損傷側の骨髄間葉系幹細胞は 2 日目に増加し、その後回復した。脾臓中の幹細胞分析ではこのような変化はみられなかった。次に骨損傷の骨髄幹細胞変化におよぼす影響への SDF-1 の関与を検討した。骨損傷部位の SDF-1 の発現は増加し、SDF-1 抗体の骨損傷部への投与や SDF-1 受容体 (CXCR4) のアンタゴニストの全身投与は、骨損傷により誘導される骨髄幹細胞の変化を阻害した。以上の結果から、骨損傷により、骨損傷から遠隔の部位ではなく、近接した部位の造血幹細胞が減少し、間葉系幹細胞が増加することが明らかとなった。その機序として、骨損傷により局所で誘導される SDF-1 の関与が示唆された。

午前 A-9 (第 1 会場 501 教室)

プラスミンの生理学的新規基質の探索

○木村 七海 長谷川 慎 永井 信夫
(長浜バイオ大学大学院 バイオサイエンス研究科)

プラスミンは細胞外マトリックスの分解を介して組織再構築に寄与するが、いまだに明らかになっていない多くの基質が存在すると考えられる。そこで新規のプラスミンの基質の探索を、血管内皮培養細胞を用いて行った。

実験にはマウス脳血管内皮培養細胞株のb. End3を用いた。b. End3に6時間の酸素・グルコース除去処理(OGD)およびプラスミノゲン(P1g)/tPA処理を行い、全膜画分および反応上清液を採取した。対照として無処理の細胞からも全膜画分および反応上清液を採取した。これらをサンプルとしてSDS-PAGEおよび二次元電気泳動法により切断された基質の探索を行った。その結果、P1g/tPA処理により新規に出現する複数の陽性シグナルを認めた。さらに、これらのシグナルのタンパク質種を同定するために、nanoLC-MS/MSを用いてMASCOT解析を行った結果、全膜画分および上清の両方からビメンチンが検出された。

これらの結果より、プラスミンは虚血条件下でよりビメンチンを基質として切断することが明らかとなった。断片化ビメンチンは細胞障害分子パターン(DAMPs)として機能することが報告されており、プラスミンはビメンチンのDAMPs機能の制御に寄与している可能性が示唆された。

午前 A-10 (第 1 会場 501 教室)

炎症性サイトカインによる内皮細胞の活性化に PAF (Platelet-activating factor) の情報伝達系が関与する

○加藤隆幸¹、藤田寿一¹、高橋達治²

(¹大阪市立大学医学部生理学第二教室、²大阪市立大学医学部第二内科)

【目的】内皮細胞など多くの細胞で活性化に応じて脂質メディエータとして PAF が産生される。炎症性サイトカインは PAF 産生を伴い内皮細胞の細胞応答を変化させる。炎症性サイトカインによる内皮細胞活性化に PAF が関与することを本発表で報告する。【方法】HUVEC (ヒト臍帯静脈内皮細胞) の IL-1beta 及び TNF-alpha による ICAM-1 発現・GM-CSF 産生・ROS (活性酸素種) 産生に、PAFR アンタゴニストが与える影響を調べた。【結果】HUVEC の IL-1beta 及び TNF-alpha による ICAM-1 発現・GM-CSF 産生・ROS 産生を、PAFR アンタゴニストは抑制した。また、PAFR アンタゴニストは炎症性サイトカインによる IkappaB 活性化には影響しなかったが、NF-kappaB の DNA 結合能を阻害した。【結論】PAF は ROS 産生の制御に加え、NF-kappaB の機能を制御することで、炎症性サイトカインによる内皮細胞の活性化に重要な役割を担っている。

午後 A-11 (第 1 会場 501 教室)

正常血圧および高血圧自然発症ラットにおいて、大動脈減圧神経の電気刺激は動脈圧反射の動特性に影響を与えない

○ターナー J マイケル、川田 徹、清水秀二、杉町 勝
(国立循環器病研究センター 循環動態制御部)

薬物抵抗性の高血圧患者において、電気刺激による動脈圧反射活性化治療が血圧を下げることで報告されている。しかし、動脈圧反射求心路の持続的な電気刺激は、生体本来の動脈圧反射に干渉し、短時間血圧調節に影響を与える可能性がある。私たちは麻酔下の正常血圧 Wistar-Kyoto ラット (WKY, n = 6) および高血圧自然発症ラット (SHR, n = 6) を用いて、左大動脈減圧神経 (ADN) の電気刺激 (2 Hz, 10 V) が頸動脈洞圧受容器反射の開ループ動特性に与える影響を調べた。いずれのグループにおいても、頸動脈洞への圧入力に対する交感神経活動の応答から推定した動脈圧反射中枢弓の伝達関数は、周波数が高くなるほどゲインが大きくなる微分特性を示した。このゲインの傾きは ADN 刺激で変化しなかった (WKY: 12.10 ± 1.13 dB/decade vs. 11.64 ± 1.37 dB/decade, $P=0.33$; SHR: 16.16 ± 1.40 dB/decade vs. 14.77 ± 1.17 dB/decade, $P=0.44$)。一方、ADN 刺激によって平均血圧は有意に低下した (WKY: -26.5 ± 5.5 mmHg, $P<0.05$; SHR: -44.3 ± 9.0 mmHg, $P<0.05$)。以上の結果から、ADN の電気刺激は頸動脈洞圧反射による短時間血圧調節に影響を与えないと考えられる。

午後 A-12 (第 1 会場 501 教室)

大動脈減圧神経刺激による心臓迷走神経活動の亢進は、 α_2 アドレナリン受容体刺激により修飾される

○清水秀二¹、川田 徹¹、マイケル ターナー¹、秋山 剛²、杉町 勝¹

(¹ 国立循環器病研究センター循環動態制御部、² 国立循環器病研究センター心臓生理機能部)

近年、電気刺激による動脈圧反射活性化療法が高血圧や心不全に対するデバイス治療として注目されている。そこで、我々は心臓マイクロダイアリシス法を用いて大動脈減圧神経刺激が心臓迷走神経活動に及ぼす影響について検討した。麻酔下の日本白ウサギにおいて、洞房結節周囲の右心房心筋内にマイクロダイアリシスプローベを植込み、リンゲル液で灌流した。右大動脈減圧神経の中枢側を 0、5、10、20Hz にて電気刺激し、透析液をサンプリングした。透析液中のアセチルコリン濃度を高速液体クロマトグラフィにて測定した。 α_2 アドレナリン受容体作動薬であるメデトミジンを 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脈投与し、同様の右大動脈減圧神経刺激を行い、透析液をサンプリングした。大動脈減圧神経刺激は、透析液中アセチルコリン濃度も有意に上昇させた。また、 α_2 アドレナリン受容体作動薬の静脈投与は、大動脈減圧神経刺激による心臓アセチルコリン分泌を有意に上昇させた。大動脈減圧神経刺激は、心臓迷走神経活動を亢進させる。また、この応答は α_2 アドレナリン受容体刺激により修飾される。

午後 A-13 (第 1 会場 501 教室)

PPAR α /NO による胃幽門腺粘液細胞 Ca²⁺調節性開口放出の増強 : Akt による NOS1 リン酸化

○田中早織¹、細木誠之^{2,3}、中張隆司^{2,3}、丸中良典^{2,3}

(¹大阪薬科大学薬物治療学、²京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学、³京都府立医科大学大学院医学研究科バイオオノミクス)

アセチルコリン (ACh) により活性化される胃幽門腺粘液細胞 Ca²⁺調節性開口放出は、NOS1/NO/cGMP を介した PPAR α により増強されている。PPAR α 刺激薬 (GW7647) による増強は PPAR α 阻害薬 (GW6471)、NOS1 阻害薬 (N-PLA)、PKG 阻害薬 (Rp8BrPETcGMPS) により消失するが、PI3K 阻害薬 (wortmannin)、Akt 阻害薬 (AKT 1/2 Kinase Inhibitor) によっても消失する。一方で、胃幽門腺粘膜において GW7647 は PI3K、Akt、NOS1 のリン酸化を増強した。この GW7647 による NOS1 のリン酸化は GW6471、wortmannin、AKT 1/2 Kinase Inhibitor により抑制された。また、GW6471 は PI3K/Akt のリン酸化も抑制した。胃幽門腺粘液細胞において PPAR α は PI3K/Akt を介し NOS1 をリン酸化、NO/cGMP 集積をすることで Ca²⁺調節性開口放出を増強していた。

午後 A-14 (第 1 会場 501 教室)

エズリンノックダウンマウスの回腸刷子縁膜の網羅的なプロテオーム解析

○吉田沙織¹、波多野亮¹、福富俊之²、木村徹²、櫻井裕之²、浅野真司¹
(¹立命館大学薬学部分子生理学研究室、²杏林大学医学部薬理学教室)

吸収上皮細胞の管腔側は、突起構造である微絨毛が多数存在することから刷子縁膜 (Brush border membrane: BBM) と呼ばれ、栄養の吸収や消化過程に関与する。アクチン結合タンパク質であるエズリンは、主に消化管 (胃・小腸) や腎尿細管の BBM に集積し、細胞膜上のタンパク質と細胞骨格とをクロスリンクすることで、微絨毛の形成や細胞接着など細胞の形態維持や構造変化、膜タンパク質の膜表面での発現や安定化に関わる。本研究では、エズリンの発現を野生型の 10%以下まで低下させたエズリンノックダウンマウスの回腸から BBM を調製し、タンパク質の網羅的な発現解析を行うことで、BBM におけるエズリンの役割について検討を行った。

プロテオーム解析を 3 回行った結果、野生型とノックダウンマウスのそれぞれで同じタンパク質が 313 個同定され、その中で 19 個のタンパク質は野生型と比較してエズリンノックダウンマウスで有意に増加または減少していた。減少したタンパク質の中には、エズリンと相互作用することが知られている足場タンパク質の NHERF1 (Na⁺/H⁺ exchanger regulatory factor 1) や NHERF ファミリータンパク質を介して間接的に相互作用する可能性が考えられる sodium monocarboxylate transporter 1 (SMCT1) (SLC5A8) などが含まれていた。

午後 A-15 (第 1 会場 501 教室)

脂肪細胞存在下における肝癌細胞の遊走能に及ぼす結崎ネブカの影響

○住川淑絵、森岡由加里、安澤俊紀、上嶋 繁
(近畿大学農学部生体機能学研究室)

悪性新生物 (癌)は、肥満によって予後が悪化するという報告がある。癌の予後を左右する因子に転移があり、転移は癌細胞の遊走によって始まる。タマネギの癌抑制効果は知られているが、癌細胞に対するネギの効果についての報告は少ない。そこで、奈良県の伝統野菜である結崎ネブカの癌細胞遊走能に及ぼす影響について検討した。さらに、肥満の影響を調べる目的で、脂肪細胞と癌細胞が共存する二槽培養法を用いて遊走能を解析した。癌細胞として HepG2 細胞、脂肪細胞として 3T3-L1 前駆脂肪細胞を用いた。3T3-L1 前駆脂肪細胞の油滴蓄積量が増加するに伴い、HepG2 細胞の遊走能は増強した。結崎ネブカ凍結乾燥粉末の水抽出物を培養液中に添加したところ、3T3-L1 前駆脂肪細胞の油滴蓄積量が減少するとともに HepG2 細胞の遊走能も減弱した。遊走に関与するゼラチン分解活性および u-PA 活性をゼラチンザイモグラフィーとフィブリンエンザイモグラフィーにて評価した。3T3-L1 前駆脂肪細胞の油滴蓄積量が増加するにつれて、二槽培養液中のゼラチン分解活性および u-PA 活性は増加傾向を示したが、結崎ネブカの添加により、ゼラチン分解活性は減少傾向を示した。以上より、HepG2 細胞の遊走能は脂肪細胞存在下において増強するが、結崎ネブカによって遊走能が抑制されることが示唆された。

午後 A-16 (第 1 会場 501 教室)

マウス末梢気道線毛運動周波数の PDE1A による調節

○小木曾遥香¹、池内優紀子¹、田中早織³、島本史夫³、細木誠之^{1,2}、中張隆司^{1,2}、丸中良典^{1,2}

(京都府立医科大学大学院医学研究科¹ 細胞生理学・² バイオイオノミクス、³ 大阪薬科大学薬物治療学研究室)

プロカテロール (Proc, β_2 -agonist) は、cAMP 増加を介して、まず線毛運動振幅角 (CBA) を、引き続き周波数 (CBF) を増加させた。しかし、PDE 非選択的阻害剤 (IBMX) は、CBF と CBA を同じ時間経過で増加させた。また、細胞内 Ca^{2+} 濃度 ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) の極端な低下は CBF を増加させた。さらに、PDE1 選択的阻害剤 (8mM IBMX) は CBF を増加させ、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 低下は cAMP を増加させた。これらのことより、CBF 制御が行なわれている微小空間の cAMP 濃度が Ca^{2+} 依存性 PDE1 により調節されていることが示唆された。線毛の細胞膜と 9 対の微小管の間に PDE1A が局在していることも明らかにした。CBF は外腕ダイニン、CBA は内腕ダイニンにより調節されているが、外腕ダイニン周囲での PDE1A 依存的 cAMP 分解 (cAMP 濃度上昇抑制) が Proc 刺激時の CBF 増加遅延を引き起こすことが示唆された。

午後 A-17 (第 1 会場 501 教室)

アンブロキシールは細胞内 pH (pH_i)とクロライド濃度($[\text{Cl}^-]_i$)変化を介して線毛運動を活性化する。

○細木誠之^{1,2,3} 池内優紀子¹ 小木曾遥香¹ 中張隆司^{1,2,3} 丸中良典^{1,2,3}
京都府立医科大学大学院¹細胞生理学²バイオイオノミクス
平安女学院 日本食育・健康研究所³

マウス細気管支線毛運動に対する Ambroxol (ABX) の効果を検討した。

方法：マウス肺より細気管支線毛細胞を単離し、高速度カメラを用い線毛運動の周波数 (CBF) と振幅 (CBA) を測定した。

結果：ABX (10 μM)は、1) pH_i 上昇依存的、および 2) pH_i 非依存的・ $[\text{Cl}^-]_i$ 減少依存的メカニズムにより CBF と CBA を増加させた。

1) pH_i 上昇による活性化：DIDS 投与とイオン置換実験により、ABX は NBC 活性化を通じた pH_i 上昇を介し CBF および CBA を増加させた。

2) Nifedipine-sensitive Ca^{2+} channel 活性化を介した $[\text{Cl}^-]_i$ 減少による活性化：ABX は nifedipine-sensitive Ca^{2+} channel 活性化を介した $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 上昇を通じて K^+/Cl^- channels を活性化し、 KCl 流出を引き起こし、その結果細胞容積減少と $[\text{Cl}^-]_i$ 減少をもたらした。この $[\text{Cl}^-]_i$ 減少が CBA を増加させた。

結論：ABX は、 pH_i 上昇と $[\text{Cl}^-]_i$ 減少を介し線毛運動を活性化していた。

午後 A-18 (第 1 会場 501 教室)

Bleomycin 誘発肺炎モデルマウスの肺における濃度感受性ナトリウムチャネルの発現解析

○ 萩原央記、松尾航哉、吉田繁
(近畿大学理工学部生命科学科)

肺炎症時には肺胞液クリアランスや組織中の水分再吸収能が低下し、肺水分含有量が増加する。これには上皮性 Na^+ チャネル等の発現低下が原因の一つであると考えられている。一方、肺胞上皮 II 型細胞や肺毛細血管内皮細胞に発現している濃度感受性 Na^+ チャネル (Nac) は、肺組織の Na^+ 動態に関与していることが示唆されているが、肺炎症時の発現量の変化は不明である。本研究では Bleomycin (BLM) 誘発肺炎モデルマウスを用いて、肺組織における Nac の発現を調べた。ICR マウスの肺へ経気管的に BLM を 30 μg 投与し、3 週間後、肺組織の Nac mRNA 量と Nac タンパク質量を解析した。陰性対照には PBS 投与マウスを用いた。その結果、BLM 投与群と PBS 投与群との間に Nac mRNA 量及び Nac タンパク質量の有意な変化はなかった。次に、肺組織の免疫化学染色を行ったところ、抗 vimentin 抗体によって BLM 投与マウス肺の間質線維化が認められた。また、抗 Nac 抗体染色によって、線維化されていない正常肺組織よりも線維化部位では Nac 発現が抑制されていることが判明した。以上より、BLM 誘発肺炎時の肺において Nac の機能低下がしていると考えられる。

午後 A-19 (第 1 会場 501 教室)

Raman spectroscopic investigation of physiologically relevant solutions: phenomenological correlations to measure concentrations of HCO_3^- , Na^+ and K^+ in water solutions

Leonardo Puppulin¹, Giuseppe Pezzotti^{1,3,4}, Shigekuni Hosogi^{1,2}, Takashi Nakahari^{1,2}
and Yoshinori Marunaka^{1,2}

¹Mol Cell Physiol & ²Bio-Ionomics, Kyoto Pref Univ of Med

³Ceramic Physics Lab, Kyoto Inst of Technol

⁴Med Eng, Osaka Univ

Understanding physical chemistry of biological fluids and developing methods to detect their structure and composition in different biological environments are pivotal in many scientific fields, spanning from cell physiology to biomaterials science. In the present study, Raman spectroscopy was employed to measure ionic concentrations in physiological solutions. Measuring alteration of pH at the interface of Si_3N_4 and acidic solutions indicated that amplitude of the Raman band at 1015 cm^{-1} (C-OH stretching vibrational mode) depended on the concentration of HCO_3^- . Further, the water Raman spectrum in the O-H stretching region was found to undergo morphological modifications as a function of concentration and type of the solvated Na^+ and K^+ , indicating that the concentration gradient developed at the solid/liquid interface in cation-added water solutions interacting with a Si_3N_4 surface could be directly measured with respect to its peculiarity to individual cations.

午後 A-20 (第 1 会場 501 教室)

腎尿細管での電解質再吸収における細胞骨格関連タンパク質 Moesin の機能の
解明

○川口高德¹、波多野亮¹、田村淳²、月田早智子²、浅野真司¹

(¹立命館大学薬学研究科、²大阪大学大学院生命機能研究科)

Na⁺-K⁺-2Cl⁻共輸送体 (NKCC2) は腎臓の太いヘンレの上行脚 (thick ascending limb: TAL) において電解質の再吸収を担う輸送体であり、現在汎用されている中で最も強い利尿作用を示すループ利尿薬の標的分子であることや、その機能異常が電解質再吸収不全を特徴とする I 型 Bartter 症候群を引き起こすことなどが知られている。近年、膜タンパク質とアクチン細胞骨格とを架橋する働きをもつタンパク質 Moesin が、*in vitro* の系で NKCC2 の細胞膜輸送に関与する報告が為された (Carmosino *et al. Biol. Cell* 2012)。しかし、未だ *in vivo* における Moesin の腎臓における機能的役割に関する知見は得られていない。本研究では Moesin ノックアウト (MKO) マウスを用いて、生体内における Moesin の欠損が腎臓での尿濃縮機能に与える影響について検討した。

MKO マウスにおいて Na⁺, K⁺, Cl⁻それぞれの尿中への分画排泄の有意な亢進、GFR 及び血圧の低下を確認し、Moesin 欠損により電解質再吸収力の低下、低血圧傾向を示す Bartter 症候群様の表現型を呈することを見出した。また、腎髓質膜画分を単離して解析したところ MKO マウスでは野生型マウスに比べ、NKCC2 の脂質ラフトでの局在性の低下を示す結果を得た。以上のことから、Moesin は生体内では NKCC2 の脂質ラフトにおける局在制御を介して TAL での電解質再吸収に関与していることが示唆された。

午後 A-21 (第 1 会場 501 教室)

糖尿病病態とビタミン D 欠乏が筋骨格系に及ぼす影響

○藤東温子¹、田村行識¹、河尾直之¹、岡田清孝²、梶博史¹

(¹近畿大学医学部再生機能医学教室、²近畿大学医学部基礎医学部門)

ビタミン D 不足は骨や筋肉に対して負の影響をおよぼすことが知られている。私共はこれまでマウスにおいてビタミン D 欠乏状態により糖尿病に伴う骨量減少が増強されることを示した(Bone 61:2014)。しかし、ビタミン D 欠乏状態が糖尿病による筋量減少や筋-骨連携におよぼす影響は不明である。そこで本研究において、ストレプトゾトシン(STZ)誘導性糖尿病雌マウスにおける筋量と筋・骨連携因子の発現量の変化に対するビタミン D 欠乏の影響を検討した。定量 CT 解析の結果、糖尿病群における脛骨周囲の筋量は対照群と比較して有意な減少がみられ、ビタミン D 欠乏によってその減少が増強した。また、糖尿病に伴う腓腹筋における筋分化因子 (Pax7、MyoD) の mRNA 量の減少と筋タンパク分解関連因子 (MuRF-1、Atrogin 1) の mRNA 量の増加がビタミン D 欠乏により増強された。さらに、腓腹筋において、私共が筋・骨連携因子と考えている IGF-1、FGF-2、Irisin、Osteoglycin mRNA 量の糖尿病による減少が、ビタミン D 欠乏によってさらに増強された。以上の結果から、ビタミン D 欠乏が筋分化の抑制と筋分解の促進を介して糖尿病病態における筋量減少を増悪させることが示唆された。また、糖尿病病態での筋骨格系の異常に対して、ビタミン D 欠乏が筋-骨連携を介しても影響をおよぼす可能性が考えられた。

午後 A-22 (第 1 会場 501 教室)

2 型糖尿病モデルラットの病態の発症・進展過程における間質液 pH の低下

○青井渉¹、細木誠之^{2,3}、中張隆司^{2,3}、早田洋樹²、新里直美^{2,5}、吉本寛司^{4,6}、池谷博⁴、高田和幸⁷、松枝小夜⁷、芦原英司⁷、丸中良典^{2,3}

(¹京都府大・院・健康科学、²京都府立医大・院・²細胞生理学・³バイオイオノミクス・⁴法医学、⁵京都学園大学・健康医療学部、⁶広島工大・生命学部、⁷京都薬大・病態生理学分野)

2 型糖尿病でのインスリン抵抗性発症や病態の進展には複雑な機序が関与するが、詳細は未だ不明である。本研究では、2 型糖尿病モデル動物 (OLETF ラット) を用いて、インスリン抵抗性発症過程における間質液 pH を評価した。

対照ラットと比較して、OLETF ラットは血糖・血漿インスリンが高値であり、肝臓・腹腔内の間質液 pH は低値であった。細胞外液 (間質) pH 低下によりインスリン細胞膜受容体へのインスリン結合能は低下した。プロポリス含有食摂取 OLETF ラットでは、血糖、血漿インスリン、間質液 pH とともに改善がみられた。これらのことより、プロポリスの摂取は、間質液 pH の低下を防ぐことでインスリン感受性を改善し、血糖、血漿インスリンの上昇を抑制したものと推察される。我々は、OLETF ラットの脳内海馬周囲における間質液 pH が低いことも見出しており、これらのことより糖尿病性アルツハイマー発症との関連を考察した結果についても併せて報告する。

午後 A-23 (第 1 会場 501 教室)

心臓の分子時計異常が与える全身の糖代謝調節への影響

○中尾友美、向阪 彰、大塚剛司、レティ フォエ、前田正信
(和歌山県立医科大学・医学部・生理学第二講座)

体内時計は、複数の時計遺伝子が相互に発現調節する分子時計がその本体である。近年、分子時計の異常が糖尿病の発症にも関わることが明らかになり、とくに膵臓や肝臓などの糖代謝調節臓器の分子時計の障害が糖代謝異常を引き起こすことが報告されている。しかしながら、直接糖代謝調節に関わらない臓器の時計機能と全身の糖代謝調節との関連は明らかになっていない。我々はこれまでに、時計遺伝子 *Bmal1* の心臓特異的ノックアウト (*H-Bmal1*^{-/-}) マウスが心不全を発症することを報告してきたが、興味深いことに、*H-Bmal1*^{-/-}マウスは週齢依存的に高血糖になることを見出した。24 週齢での随時血糖は、対照群よりも *H-Bmal1*^{-/-}群で有意に上昇していたが、12 週齢においては有意差を認めなかった。しかしながら、12 週齢の *H-Bmal1*^{-/-}マウスにおいても、インスリン負荷試験によりインスリン抵抗性の存在を確認した。さらに、インスリン負荷後に肝臓を解剖採取し、糖代謝に関わる遺伝子の発現レベルを解析したところ、本来インスリンにより発現が抑制される糖新生関連遺伝子が *H-Bmal1*^{-/-}マウスでは十分抑制されないことが分かった。以上の結果により、直接的に糖代謝調節に関わらない心臓の分子時計の障害も、インスリン抵抗性を主体とした全身の糖代謝異常に関わることが示唆された。

午後 A-24 (第 1 会場 501 教室)

時計遺伝子 *Rev-erba* の機能異常による体温調節障害

○小形 光、向阪 彰、大塚剛司、レティ フォエ、前田正信
(和歌山県立医科大学・医学部・生理学第二講座)

Rev-erba 遺伝子は、体内時計を構成する時計遺伝子であると同時に、脂肪細胞の分化等エネルギー代謝調節にも深く関わっていることが知られている。近年、*Rev-erba* 遺伝子が体温調節にも関わるということが報告され始めているが、その分子機構については未だ不明な点が多い。そこで我々は、寒冷環境における *Rev-erba* 遺伝子の体温調節における役割を知るために、*Rev-erba* ノックアウトマウスに寒冷負荷 (4°C) を行い、体温の変化および褐色脂肪組織における熱産生遺伝子の発現について解析した。体温測定は、送信器を腹腔内に留置してテレメトリー法により行った。遺伝子発現は、3 時間寒冷負荷した後に解剖採取した褐色脂肪組織から RNA を抽出して定量 PCR により解析した。3 時間の寒冷負荷により、ノックアウトマウスの 4 匹中 3 匹の体温が野生型より低下した。しかしながら、褐色脂肪組織中の熱産生遺伝子の発現はノックアウトマウスにおいても野生型と同様に上昇しており、ノックアウトマウスの体温低下の原因として、褐色脂肪組織の熱産生異常の可能性は低いことが分かった。今後、ノックアウトマウスの体温調節障害の原因として、体温セットポイントや熱放散の制御異常の可能性について検討していきたい。

午前 B-1 (第 3 会場 503 教室)

サル扁桃体における、社会的情報の予期に関する抑制応答

○倉岡康治、稲瀬正彦
(近畿大学医学部生理学)

社会性動物である霊長類は、目の前の社会的情報に対して適切に反応するだけでなく、近い将来出くわす社会的情報を予期して行動することが生存にとって有利に働く。

扁桃体は、生理的刺激により生起する情動処理とともに社会的情報処理に強い関与が広く知られている。しかし高次認知機能を必要とする社会的情報の予期にどの程度関与するかは分かっていない。

本研究では扁桃体の社会的情報予期への関与を調べるため、異性写真や威嚇表情といった社会的情報を含む視覚刺激と、それらの社会的刺激を予期させる図形に対するサル扁桃体ニューロンの応答を記録した。ある図形刺激提示後、遅延期間において社会的刺激の提示や水報酬を与える手続き中に扁桃体ニューロン応答を記録した。記録した 130 個のニューロンのうち、67 個 (52%, 67/130) は社会的刺激を予期する図形に応答し、69 個 (53%, 69/130) は水を予期する図形に応答した。水の予期に関わるニューロンの大部分は興奮性応答を示したが、社会的刺激の予期に関わるニューロンは興奮性応答と抑制性応答を示すものが同程度存在した。以上のことから、扁桃体の多くのニューロンは、社会的刺激の予期にも関与し、その際には抑制性応答が大きな役割を果たしていることが示唆される。

午前 B-2 (第 3 会場 503 教室)

無拘束ニホンザルのトレッドミル歩行における歩容と筋活動：二足歩行と四足歩行の比較

○日暮泰男、中隲克己、村田哲、稲瀬正彦
(近畿大学医学部生理学講座)

ヒト二足歩行の中枢制御機序の解明を目的として、二頭のサルにトレッドミル上で四足歩行(QL)と二足歩行(BL)を交互に遂行する運動課題を学習させ、サルの歩容を側方と後方から高速ビデオカメラで撮影した。また同時に四肢と体幹から筋活動も記録した。報酬には果物の小片を用い、ベルト速度は 0.8 又は 1.0 m/s に設定した。取得した画像から歩容の時間・空間的パラメータ(下肢関節・体幹の変位、下肢の歩幅、一歩行周期時間)を計測し、筋活動と併せて QL-BL 間で比較した。画像解析において BL 時では、股関節の可動域が QL に比べて伸展位に変移し、その幅は減少した。膝・足関節の可動域の変移は股関節に比べて極めて小さく、それらの幅は不変又は増加した。体幹の直立位はやや前傾し、安定して保持された。また下肢の歩幅は減少し、一歩行周期時間、特に遊脚相時間が短縮した。一方、BL 時の下肢・体幹の筋活動では、振幅が QL 時に比べて増大し、活動期間も延長した。更に着地時と着地相中期において複数の拮抗筋ペアが顕著に共収縮した。以上の結果は、二足歩行の遂行に際してサルの中枢神経系が BL に内在する姿勢の不安定性と下肢の荷重負荷の増大を克服するために動員した神経機序を反映すると考えられる。

午前 B-3 (第 3 会場 503 教室)

無拘束ニホンザルのトレッドミル歩行における補足運動野の単一神経細胞活動

○中隼克己、日暮泰男、村田哲、稲瀬正彦
(近畿大学医学部生理学講座)

ヒト二足歩行の脳制御機序の解明を目的として、トレッドミル上で四足歩行(QL)と二足歩行(BL)を交互に遂行するサルの補足運動野(体幹・下肢領域)から単一神経活動を記録し、同時に体幹と下肢の筋活動を記録した。又これらの記録に同期してサルの歩容を側方と後方から高速ビデオカメラで撮影した。得られた画像より着地相と遊脚相を決定し、一歩行周期に対する神経細胞の発射頻度ヒストグラムと筋活動の加算平均を作成した。そして神経細胞の活動様式を二つの歩容間で比較し、筋活動とも比較した。QL時では、記録された細胞の殆どは歩行周期に伴って相動的または／かつ持続的な活動様式を示した。これらの細胞の大半はBL中では発火頻度を増加させ、活動を異なる様式へと変化させた。一方QL時に課題関連活動を示さなかった細胞でも、BL中には活動を修飾するものが多かった。重要なことに歩行中、特にBL中の相動的活動成分では、遊脚相から着地相に渡りなだらかな二峰性を示すものが数多く認められた。歩行が左半身と右半身の対称的な逆位相の周期運動から構成されることを考慮すると以上の結果は、二足歩行の遂行に際してサルの補足運動野が体幹・下肢運動における左右間の協調的制御に寄与する可能性を示唆する。

午前 B-4 (第 3 会場 503 教室)

視覚刺激と連合した力覚刺激に抗する力発揮制御の特性と学習機構

○青山千紗¹ 小笠原一生² 七五三木聡²

(¹大阪大学大学院生命機能研究科 ²大阪大学大学院医学系研究科)

飛んでくるボールを大きな手ぶれ無く捕獲できるのは、ボールが手と接触するタイミングを視覚によって予測し、ボールの質量についての予備知識に基づいて接触時の力発揮を最適化しているからである。このような仕組みがどのように学習されるのかを力覚デバイスを用いて検討した。被験者は、PC 画面上のカーソルを力覚デバイスで操作する。画面左端から右端に向けて一定速度で移動する垂直バーがカーソルに接触し、一定時間右方向へ力覚刺激がデバイスを介して加えられる。被験者には与えられた力に抗してカーソルを画面上の基準円内に保持するよう指示を与えた。カーソルの基準円からの逸脱距離は、試行数の増加に伴い減少し、タスクに対する学習効果が生じていることがわかった。そこで、カーソル位置変化の躍度値を調べたところ、試行に伴う同様な減少が観察され、急激な力発揮変化を伴わない運動制御への変化が生じていることがわかった。右前腕の撓側手根伸筋と尺側手根屈筋から記録した表面筋電図は、力覚刺激提示後 100~300 ミリ秒間の放電量が、タスクパフォーマンスと関連した減少を示した。そのため、実際に右手へ加わった力覚刺激をもとにしたフィードバック制御の最適化がタスクの学習に関与していると考えられる。

午前 B-5 (第 3 会場 503 教室)

血管透過性亢進が脳梗塞に及ぼす影響の検討

○酒井祐輔、大森智恵美、永井信夫
(長浜バイオ大学大学院 バイオサイエンス研究科)

脳梗塞傷害に伴い傷害部位周辺で血管透過性が亢進することが知られている。この透過性亢進が脳梗塞を悪化させる可能性が示唆されているが、実験的証明はこれまでなされていない。

本研究では、マウス光化学血栓脳梗塞モデルと総頸動脈閉塞による一過性全脳虚血モデルを組み合わせ、虚血あるいは虚血再灌流障害に対する血管透過性亢進の影響を検討した。光化学血栓モデルは光感受性色素の静脈内投与と局所の光照射を組み合わせることにより血管を傷害し脳梗塞を誘導する。本脳梗塞においては、傷害誘導後 8 時間まで傷害周囲部の血管透過性亢進領域が拡大するのを認めた。これらの領域では、傷害 4 日後でも神経細胞の変性は認められなかった。一方、脳梗塞誘導後 4 時間後に 30 分の全脳虚血を誘導した場合、透過性亢進部位での神経細胞の壊死が認められ、一過性虚血を付加しない群に比べて脳梗塞サイズが有意に増大した。この増大は脳梗塞誘導 1 時間前に 30 分の全脳虚血を誘導した群では認められなかった。

以上の結果より、血管透過性亢進自体は神経細胞障害を促進しないものの、血管透過性が亢進した状態で虚血あるいは虚血再灌流が付加されると神経細胞障害が亢進することが示唆された。

午前 B-6 (第 3 会場 503 教室)

電位依存性カリウムチャンネル Kv4.2 複合体の機能的ストイキオメトリー

○中條浩一^{1,2,3}、北沢和寛^{2,3}、久保義弘^{2,3}

(¹大阪医大・医・生理学、²生理研・神経機能素子、³総研大・生理科学)

電位依存性カリウムチャンネル Kv4 は、神経細胞や心筋細胞などにおいて一過性の外向き K⁺電流を担っている。Kv4 電流の発現量および不活性化をはじめとする生物物理学的特性は、修飾サブユニットである KChIP あるいは DPP6/10 によって大きく変化することが知られている。我々は、Kv4.2 と KChIP4 あるいは DPP10 を用い、機能修飾に必要な分子数、すなわちストイキオメトリーを検討した。アフリカツメガエル卵母細胞を用いた電気生理学的解析により、Kv4.2 と KChIP4 あるいは DPP10 の相対的な発現量を変化させると、電流量や不活性化などの性質が徐々に変化することがわかり、ストイキオメトリーが発現量に応じて柔軟に変化する可能性が示唆された。次に蛍光タンパク質を融合させた各サブユニットを作成し、全反射蛍光顕微鏡下での一分子イメージングを用いて、Kv4.2 チャンネル複合体中に含まれる各サブユニットの分子数をカウントした。KChIP4、DPP10 とともに発現量に依存して結合数は 0~4 分子の間で変化した。Kv4.2-KChIP4 が特定のストイキオメトリーに偏ることはなかったのに対し、Kv4.2-DPP10 では 4:2 のストイキオメトリーが多く観察された。これは DPP10 自身が持つ大きな細胞外ドメイン構造により、二量体化しやすい性質を持つことに由来すると考えられた。

午前 B-7 (第 3 会場 503 教室)

カルシウムイオン透過性を持つ電位センサードメインの機能解析

○有馬大貴¹、筒井秀和^{1,2}、岡村康司^{1,3}

(¹ 大阪大学大学院医学系研究科統合生理学教室、² JAIST マテリアルサイエンス研究科、³ 大阪大学大学院生命機能研究科)

電位依存性イオンチャネルは、膜電位変化を感知するための電位センサードメイン (VSD) およびイオン透過路を形成するためのポアドメインの 2 つのドメインからなる相同なユニットが 4 つ集合することで 1 つのイオン透過路を形成している。精巣特異的カチオンチャネル (CatSper チャネル) もそのひとつであり、4 つの α サブユニット (CatSper1、2、3、4) がヘテロ四量体となってポアを形成していると考えられている。先行研究により精子細胞内への Ca^{2+} 流入に必須であることが知られているが、発現系での機能発現に成功した例はなく、CatSper チャネルが本当に Ca^{2+} 透過性を持つかどうかは明らかとされていない。これまで我々は、カタユウレイボヤ (*Ciona intestinalis*) の CatSper チャネルのひとつのサブユニット (Ci-CatSper3) について発現系での機能解析を行い、その VSD (CiCS3 VSD) が細胞膜上に Ca^{2+} 透過性のイオン透過路を形成することを見出してきた。そこで今回、精製した CiCS3 VSD をリポソームに組み込み、他のタンパクの寄与が無い条件下で機能解析を行った結果、CiCS3 VSD そのものが Ca^{2+} 透過性をもつことが示唆された。電位センサードメインが一価のカチオンを通す例はすでいくつか報告されているが、CiCS3 VSD は二価のカチオンを通過させる初めての例である。

午前 B-8 (第 3 会場 503 教室)

m2 ムスカリン性アセチルコリン受容体を介したシグナル伝達の新しい制御

○古谷和春、陳 以珊、倉智嘉久

(大阪大学大学院医学系研究科分子・細胞薬理学)

m2 ムスカリン性アセチルコリン受容体 (**m2R**) は G 蛋白質共役型受容体であり、アセチルコリンにより活性化され、三量体 G 蛋白質の $G\alpha$ あるいは $G\beta\gamma$ サブユニットを介して細胞機能を制御する。**m2R** は種々の薬物によっても活性化されるが、細胞応答の大きさは薬物の種類によって異なり、その機構は長らく不明であった。最近我々は、**m2R** に対するその部分活性化薬の結合は、従来から知られた G 蛋白質シグナルを活性化する作用に加えて、 $G\alpha$ サブユニットの GTPase 活性を増強する G 蛋白質調節蛋白質 (RGS) 4 の働きを引き出し、G 蛋白質シグナルを抑制する作用を併せ持つことを報告した。そしてこのシグナルの抑制作用が、部分活性化薬の細胞応答の大きさを規定していることを示した (*J Physiol* 2014)。さらに今回我々は、膜電位の影響を調べた。結果として、膜電位を過分極させることによって、部分活性化薬刺激下の RGS4 依存的なシグナル抑制作用はより大きくなることが分かった。**m2R** の変異体を用いた解析から、**m2R** の膜電位依存的構造変化が RGS4 を介したシグナル伝達制御に関わっていることが示唆された。**m2R** が関わる細胞応答を理解する上で重要な結果だと考えられる。

午前 B-9 (第 3 会場 503 教室)

電気走性 *electrotaxis* における K^+ channel KCNJ15/Kir4.2 と細胞内ポリアミンの役割

○中島謙一^{1,3}、丸中良典^{1,2}、Min Zhao³

¹京都府立医大 ¹細胞生理学・²バイオイオノミクス

³Dept of Dermatol, Univ California Davis

電気走性とは細胞外の電流または電界を与えることによって引き起こされる *directional cell migration* (方向性を持った細胞遊走) のことを言い、細胞種により陽極側に遊走するかあるいは陰極側に遊走するかの方向性が異なる。電気走性は創傷治癒時のみならず、発生、血管新生、ガンなどの転移などにも関わっていることが明らかになりつつある。電気走性を示す細胞における電流 (または電界) の感知機構に関しては不明な点が多い。

我々は、イオンチャネルを含む膜タンパク質に対する *siRNA library* を用いたスクリーニングおよび阻害剤投与実験を行なった結果、内向き整流性 K^+ channel KCNJ15/Kir4.2 のノックダウンあるいはチャネル阻害剤投与が陰極側および陽極側に遊走するいずれの細胞においても電気走性を著しく阻害することを見出した。また、Kir4.2 は細胞内ポリアミンにより、その整流性が制御されていることが知られている。細胞内ポリアミンの枯渇やポリアミン結合部位変異体 KCNJ15/Kir4.2 強制発現によって電気走性は阻害された。これらのことから、KCNJ15/Kir4.2 が有する外向き整流性を含むイオンチャネル機能が電気走性に重要であることが示唆された。

午前 B-10 (第 3 会場 503 教室)

CAL1AP の同定と CALHM1/CAL1AP チャネルの機能解析

○樽野陽幸¹、宮崎裕明¹、新里直美^{1,3}、孫紅昕¹、加塩麻紀子¹、丸中良典^{1,2}

(¹ 京都府立医科大学大学院医学研究科細胞生理学、² 京都府立医科大学大学院医学研究科バイオイオノミクス講座、³ 京都学園大学健康医療学部健康スポーツ学科)

Calcium Homeostasis Modulator 1 (CALHM1)はホモ 6 量体を形成し、電位依存性非選択性イオンチャネルとして機能する。ヒト *CALHM1* の遺伝子多型 P86L が遅発型アルツハイマー病発症の危険因子の一つであること、また、ATP 放出チャネルとしてプリン作動性味覚神経伝達の必須分子であることなどが報告されており CALHM1 チャネルの生理学的・病態生理学的役割が注目されている。本研究で我々は、CALHM1 チャネルと結合する CALHM1-associated protein (CAL1AP)を同定し、さらに CALHM1/CAL1AP チャネルの機能解析を行った。CALHM1 チャネルと CALHM1/CAL1AP チャネルは機能・細胞内局在において大きく異なる性質を示すこと、さらに CAL1AP と CALHM1 が共発現する組織が存在することも明らかにしたので報告する。本発表では、CALHM1/CAL1AP チャネルの機能解析結果からその生理的役割についても考察する。

午後 B-11 (第 3 会場 503 教室)

ラットのヒゲ運動に関連する一次運動野ニューロンの生理学的・形態学的検討

○柴田憲一¹、田中琢真²、中村公一¹、古田貴寛¹

(¹ 京都大学大学院医学研究科高次脳形態学、² 東京工業大学大学院総合理工学研究科知能システム科学)

げっ歯類は、吻部に生えたヒゲ (whisker) による触覚を用いて、個体を取り巻く空間の情報を得ている。このとき、ヒゲを動かしながら能動的に周囲の物体に触れることから、物体の正確な認識には触覚のみならず、ヒゲの運動情報も重要である。本研究では、ヒゲの運動について大脳皮質一次運動野はどのように運動制御をしているのか、また、その運動情報はどの脳部位に送られているのかを調べるべく、次のような実験を行った。タスク遂行中の覚醒ラットに対して、高速カメラでヒゲの動きを撮影しながら、同時に一次運動野 5 層の単一ニューロンから細胞外記録を行い、ヒゲの動きに関連してニューロンの発火特性を分類した。さらに、記録したニューロンに蛍光タンパクを発現するプラスミド DNA を注入し、後日、発現した蛍光タンパクを免疫染色法で可視化して、軸索をはじめとするニューロンの形態を観察した。その結果、ヒゲ運動に対する発火特性と形態学的な特徴に関連があることが明らかになった。よって、ヒゲの運動情報はその内容に応じて伝達する脳部位が異なることが示唆された。

午後 B-12 (第 3 会場 503 教室)

海馬体の神経細胞の発火頻度は対数正規分布を示す

○水関健司

(大阪市立大学医学部生理学第二教室)

神経細胞間の情報伝達の主な手段は神経発火であり、脳の機能を理解するためには神経細胞種ごと、各脳領域ごとの神経発火頻度の分布を知ることが重要である。しかしながらほとんどの場合、神経発火頻度の分布は知られていない。本研究では、行動中ならびに睡眠中に海馬と内嗅領皮質の各層の主細胞と抑制性細胞の発火パターンを記録した。その結果、脳状態に関わらず、神経細胞の発火・バーストの頻度、シナプス伝達強度、神経細胞発火の同期性の分布は非常に傾斜しており、分厚いロングテールを持った対数正規分布に従うことが分かった。さらに場所細胞の場所野での発火頻度や場所情報伝達速度も対数正規分布に従い、ごく一部の主細胞が情報の大部分を担っていることを明らかにした。重要なことに、同じ神経細胞の発火頻度は脳状態、行動実験に使う迷路や課題、場所探索行動が新規が既知かに関わらず正の相関があり、発火頻度の高い一部の細胞が常に高頻度で発火し、情報伝達の大部分を担っていることがわかった。

午後 B-13 (第 3 会場 503 教室)

新生初期におけるオキシトシンの延髄-脊髄回路への影響

○荒田晶子¹、西山紋恵²

¹兵庫医科大学生理学生体機能部門、

²大阪大学微生物病研究所 **BIKEN** 次世代ワクチン協働研究所

オキシトシンは、脳下垂体後葉から分泌するホルモンであり、乳汁分泌や子宮筋の収縮が良く知られた効果である。最近では自閉症に効果があるという説もあり、神経伝達物質としても多く報じられるようになってきた。今回、我々は新生初期のラット摘出脳幹-脊髄標本を用いて、呼吸リズムに対するオキシトシンの効果を検証した。オキシトシンを標本にかん流投与すると、新生 0 日～2 日では、呼吸リズムを促進し、それと伴い持続的活動が見られた。新生 3 日以降ではこの効果は見られなくなり、持続的活動も見られなくなった。この持続性活動は、延髄と脊髄を切断し、脊髄側で反応が見られるので脊髄性の活動であることが示唆された。オキシトシンブロッカーにより分時呼吸数や脊髄性活動が抑制されたため、オキシトシンが脊髄性活動、呼吸活動に作用している事が示唆された。さらに、オキシトシンの呼吸促進反応は NMDA 型と non-NMDA 型受容体の関与があり、脊髄性活動の促進には、NMDA 型受容体を介していることが示唆された。オキシトシンは生後すぐに呼吸を増強し、体温降下をふせぐために交感神経系を活性化している可能性があると考えられた。

午後 B-14 (第 3 会場 503 教室)

情動行動異常を伴う時計遺伝子 *Rev-erba* KO マウスにおける脳部位特異的な遺伝子発現パターンの解析

○大塚 剛司、向阪 彰、レティ フォエ、前田 正信

(和歌山県立医科大学・医学部・生理学第二講座)

体内時計の乱れと気分障害発症は深く関わる。特に双極性障害は生体リズム障害の 1 つと考えられている。双極性障害の有効な治療薬であるリチウム塩は、GSK3B を介して時計遺伝子 *Rev-erba* に働く可能性があるため、*Rev-erba* と情動変化は深く関わりと考えられる。しかし *Rev-erba* による情動調節機構について未だ不明な点が多い。そのため本研究では、*Rev-erba* KO マウスを用いて、情動行動の解析および様々な情動関連脳部位における遺伝子発現パターンの解析を行った。KO マウスは種々の行動テストにより、著しい自発運動量の増加と不安様行動を示すことが分かった。次に様々な情動関連脳部位（縫線核、扁桃体、視床下部、前頭前野、線条体および側坐核）における遺伝子発現パターンを定量 PCR で解析した。その結果、種々の遺伝子について、KO と Wild type マウスで脳部位特異的な発現レベルの相違がみられた。例えば、アポトーシスおよびドーパミン神経系に関連した遺伝子の相違は線条体にのみ確認された。以上より、*Rev-erba* は脳部位特異的な神経制御と関わり、KO マウスの情動行動異常は複数の情動調節機構障害によるものである可能性が示唆された。

午後 B-15 (第 3 会場 503 教室)

嗅覚情報変換チャンネル抑制を引き起こす TCA 以外の物質の可能性

○竹内裕子¹、加藤寛之²、倉橋隆¹

(¹大阪大学大学院生命機能研究科、²大和製罐株式会社)

ワインのブショネ研究をきっかけに、2,4,6-Trichloroanisole (TCA) が極低濃度で飲食品の風味抑制を引き起こすことは既に報告した。TCA は嗅覚情報変換チャンネルである CNG チャンネルをサブ fM 濃度で阻害し、そのチャンネル抑制には膜の脂質二重層の構造変化を介す可能性が推測されている。また風味低下した多岐にわたる飲食品からも TCA が検出されたため、TCA の存在が他飲食品の風味阻害の一要因でもあると考えられる。本研究では、TCA 含有濃度が異常に高いバナナを使用し、TCA が共通の風味阻害物質であるかどうかを定量的に解析した。風味減少したバナナから揮発した気体を単離嗅細胞に適用すると、電流抑制率が TCA 検量線から得られる値よりも極めて高い数値を示した。TCA に構造類似で、風味低下のバナナに特異的な物質を GC-MS で検索したところ、TCA 以外に農薬が含まれていることが明らかとなり、その農薬のチャンネル電流抑制効果は顕著であった。従来、農薬の風味に対する影響は検討されておらず、このような実証は行われていない。飲食品の風味低下は、香気成分の減少によるところが主原因と考えられたものが、本研究結果により、風味劣化の少なくとも一部は嗅覚を阻害する物質の存在によること、嗅覚阻害物質には天然に合成されるものに加えて農薬が含まれることが明らかとなった。

午後 B-16 (第 3 会場 503 教室)

DAPE によるアポトーシス誘導機構の解析

○土屋綾子、菅野武史、西崎知之
(兵庫医科大学生理学講座 生体情報部門)

リン脂質の代謝により生じるホスファチジルエタノールアミン類は、細胞内の様々なシグナル伝達の媒体として重要な役割を担っている。我々はこれまでに 1,2-diarachidonoyl-*sn*-glycero-3-phosphoethanolamine (DAPE) が悪性胸膜中皮腫細胞に細胞死を誘導することを見出している。本研究では、DAPE の細胞死誘導メカニズムの解明を目的とした。

DAPE は悪性胸膜中皮腫細胞に対してカスパーゼ非依存性アポトーシスを誘導した。この作用は、抗酸化剤や NADPH oxidase 阻害剤で抑制された。さらに、DAPE は thioredoxin reductase 活性を阻害することにより ASK1 を活性化し、その下流の p38MAPK の顕著な活性化を誘導した。これらの結果は、DAPE が NOX 依存的に reactive oxygen species を産生し、ASK1 および p38MAPK を活性化することによって悪性胸膜中皮腫細胞にアポトーシスを誘導することを示唆している。

午後 B-17 (第 3 会場 503 教室)

リノール酸誘導体 DCP-LA による Akt 活性化機構

○菅野武史、土屋綾子、金玉、西崎知之
(兵庫医科大学 生理学講座 生体情報部門)

リノール酸誘導体 DCP-LA は、PC-12 細胞において Akt の Thr308 および Ser473 のリン酸化を亢進させた。DCP-LA は、チロシンホスファターゼ 1B (PTP1B) を阻害することから、DCP-LA による Akt リン酸化亢進機構と PI3K/PDK1 経路との関連を検討した。この結果、Akt の Thr308 および Ser473 のリン酸化は、PI3K のノックダウンにより有意に抑制された。同様に、Akt の Thr308 のリン酸化は、PDK1 のノックダウンにより有意に抑制された。また、DCP-LA は、プロテインキナーゼ Cε (PKCε) を活性化することから、DCP-LA による Akt リン酸化亢進機構と PKCε との関連を検討した。この結果、Akt の Ser473 におけるリン酸化は、PKCε のノックダウンにより有意に抑制された。以上の結果は、DCP-LA が PI3K/PDK1 経路および PKCε を介して Akt のリン酸化を亢進させることを示している。

午後 B-18 (第 3 会場 503 教室)

Amyloid- β Peptide Increases Cell Surface Localization of $\alpha 7$ ACh Receptor to Protect Neurons from Amyloid β -Induced Damage

○Yu Jin、Ayako Tsuchiya、Takeshi Kanno、Tomoyuki Nishizaki
(Division of Bioinformation, Department of Physiology, Hyogo College of Medicine)

Amyloid- β peptide 1-42 ($A\beta_{1-42}$) reduced PC-12 cell viability in a concentration (1-10 mM)- and treatment time (48-72 h)-dependent manner. Nicotine prevented $A\beta_{1-42}$ -induced PC-12 cell death, but conversely, the $\alpha 7$ ACh receptor antagonist α -bungarotoxin enhanced $A\beta_{1-42}$ -induced cell toxicity. Extracellularly applied $A\beta_{1-42}$ significantly increased cell surface localization of $\alpha 7$ ACh receptor in PC-12 cells as compared with that for non-treated control cells. Cell surface localization of $\alpha 7$ ACh receptor in the brain of 5xFAD mouse, an animal model of Alzheimer's disease (AD), apparently increased in an age (1-12 months)-dependent manner in association with increased accumulation of $A\beta_{1-42}$ in the plasma membrane component. Taken together, these results indicate that $A\beta_{1-42}$ promotes translocation of $\alpha 7$ ACh receptor towards the cell surface and that $\alpha 7$ ACh receptor rescues neuronal cells from $A\beta_{1-42}$ -induced damage.

午後 B-19 (第 3 会場 503 教室)

イオンチャネルアンカー蛋白質(アンキリン G)の細胞膜接着機構の構造基盤

○藤原祐一郎¹、近藤寛子²、城田松之²、木下賢吾²

(¹大阪大・医・統合生理学、²東北大・情報科学・生命情報システム科学)

By clustering various ion channels and transporters, ankyrin-G (AnkG) configures the membrane-excitation platforms in neurons and cardiomyocytes. AnkG itself localizes to specific areas on the plasma membrane via s-palmitoylation of Cys. However, the structural mechanism by which AnkG anchors to the membrane is not understood. In this study, we solved the crystal structures of the reduced and oxidized forms of the AnkG s-palmitoylation domain and used multiple long-term coarse-grained molecular dynamics simulations to analyze their membrane association. Here we report that the membrane anchoring of AnkG was facilitated by s-palmitoylation, defining a stable binding interface on the lipid membrane, and that AnkG without s-palmitoylation also preferred to stay near the membrane but did not have a unique binding interface. This suggests that AnkG in the juxtamembrane region is primed to accept lipid modification at Cys, and once that happens AnkG constitutes a rigid structural base upon which a membrane-excitation platform can be assembled.

午後 B-20 (第 3 会場 503 教室)

細胞内クロライドイオンによる細胞遊走制御メカニズム

○植 貴俊^{1,3}、宮崎裕明¹、田中幸恵^{1,3}、中山祐治⁴、丸中良典^{1,2}
(京都府立医大・院¹細胞生理学²バイオイオノミクス、³京都府立医大・院 消化器外科学、⁴京都薬大生命薬科学系生化学)

一般的に、 Na^+ 、 K^+ や Ca^{2+} などの陽イオンは様々な細胞機能を制御する重要な因子として知られている。一方、陰イオンの細胞内における生理的な役割はほとんど着目されていない。そこで我々はこれまでに、細胞内に最も多く存在する陰イオンである Cl^- が細胞機能に与える影響について検討を行い、細胞内 Cl^- 濃度($[\text{Cl}]_i$)変化が癌細胞の細胞増殖を制御していることを見出している。本研究においては、 Cl^- のさらなる生理活性探索のために、癌細胞転移で重要な役割を担っている細胞遊走に対する細胞内 Cl^- の関与を明らかにすることを目的として、ヒト大腸癌由来細胞株 HT-29 細胞において、 $[\text{Cl}]_i$ を変化させた際の細胞遊走に与える影響を wound-healing assay により検討した。 $[\text{Cl}]_i$ 低下による細胞遊走の抑制、さらに細胞増殖や細胞遊走に関わるシグナル経路で中心的な役割を果たすチロシンキナーゼタンパク (c-Src) の活性が $[\text{Cl}]_i$ 変化により制御されることが明らかになった。

以上のことから、細胞内 Cl^- は癌転移の制御因子として機能する可能性が示唆された。

午後 B-21 (第 3 会場 503 教室)

安静時脳活動の男女差：正規化 α 中心性によるネットワーク構造の検討

○堂西 倫弘¹、石田卓也¹、寺田 正樹²、金桶 吉起¹

(¹和歌山県立医科大学・医・生理学 I、²医療法人昭陽会 和歌山南放射線科クリニック)

情動反応・認知機能から社会行動に至るまで、多くの点で男女差が認められているが、その神経基盤の解明は不十分である。今回、我々はこの神経基盤が安静時脳活動のネットワーク構造に表現されていると考え、安静時fMRI (3T, TR = 3000 ms) を用いた検討結果を報告する。18-24歳の健常ヒト被験者 (男性100名、女性100名) の安静時fMRIから得たBOLD信号 (5分間×3回) を前処理後、灰白質のボクセル (6×6×6 mm) 間の機能的結合にもとづいてネットワークを作成し、正規化 α 中心性 (nAC) を計算した。nACは1つのパラメータ α によって、頂点の特性を局所 (nAC₀、度数中心性に相当) から全体 (nAC₁、固有ベクトル中心性に相当) まで測れる利点がある。nACを用いてネットワーク構造を定義したところ、右前島皮質に有意な男女差を検出した (MANOVAおよびPermutation Test, 補正p<0.05)。さらに、検定に用いた指標はどちらも男性の方がより高値を示した。以上の結果は、右前島皮質との結合が局所においても全体においても男性の方が強く、右前島皮質を含むネットワークが男女差の神経基盤に関わることを示唆するものである。

午後 B-22 (第 3 会場 503 教室)

T1/T2 比 MRI 画像で明らかになった統合失調症者の脳組織異常

○石田卓也¹、岩谷潤²、篠崎和弘²、堂西倫弘²、寺田正樹³、金桶吉起¹

(¹ 和歌山県立医大医学部第一生理学講座、² 和歌山県立医大医学部神経精神医学講座、³ 医療法人昭陽会和歌山放射線クリニック)

MRI の T1 強調画像(T1w)の信号値を T2 強調画像(T2w)の信号値で割った T1w/T2w 画像の値は、脳組織のミエリン量に比例すると言われている。我々は、ミエリンの形成不全が一因として考えられている統合失調症の病態診断に応用可能か検討するため、健常成人 33 人と統合失調症患者 29 人で、標準化した T1w/T2w 画像を作成し、SPM8 で両群間の信号値を比較した。また T1w 画像でも同様の検討を行った。統合失調症群の白質全体の T1w/T2w 信号値の平均値は、PANSS 陽性症状評価尺度に逆相関し、社会的機能 (GAF) に相関した (年齢、性別、利き手、JART-J の補正後)。voxel-based analysis で、T1w 画像では灰白質、白質共に有意差を認めなかった。T1w/T2w 画像では白質で多重比較補正後に有意差のある領域は認めなかったが、右被殻において統合失調症群で有意な信号値の低下を認めた (年齢、性別、利き手、白質体積、脳脊髄液体積の補正後)。以上の結果は T1w/T2w 画像が統合失調症の病態把握や早期診断に有用であることを示唆する。

午後 B-23 (第 3 会場 503 教室)

視床網様核における視覚と体性感覚の干渉

○木村晃久、井辺弘樹

(和歌山県立医科大学 生理学第一講座)

視床網様核細胞は視床核に抑制投射し、視床核から大脳皮質領域への末梢感覚の情報伝達や視床核を介する大脳皮質領域間の情報伝達を制御する。視床網様核細胞における視覚と体性感覚入力の干渉を細胞近傍記録-染色法で調べ、視床網様核が異種感覚の統合と競合に関与する可能性を検証した。実験は、麻酔したラットで施行した。光 (白色 LED) 刺激にのみ反応する視覚細胞が 88 個、足底の皮膚 (電気) 刺激にのみ反応する体性感覚細胞が 28 個、どちらの刺激にも反応する細胞が 1 個、両方の刺激を与えた時にのみ反応する細胞が 5 個、計、122 個の細胞から感覚反応 (スパイク) を記録した。皮膚あるいは光刺激は、大部分の視覚 (82 個) あるいは体性感覚細胞 (22 個) の反応を修飾した。修飾は、1 次 (オンセット) 反応とその後くり返し誘発される 2 次反応に認めた。修飾の多くは反応強度の抑制で、反応時間も変化した。細胞のバースト活動も修飾された。感覚反応が変化した細胞は、1 次あるいは高次視床核に投射した。聴覚と視覚、聴覚と体性感覚も視床網様核で干渉する。異種感覚が視床網様核で干渉し、注意や知覚を制御する神経機構が大脳皮質-視床のループ回路に存在することが示唆される。

午後 B-24 (第 3 会場 503 教室)

繰り返し強制水泳ストレスによる炎症性感覚過敏の増強と島皮質における pCREB、delta-FosB の発現変化

○井辺弘樹、木村晃久
(和歌山県立医科大学 生理学第一講座)

島皮質 (IC) や前帯状皮質 (ACC) は痛みに関連した神経活動が頻繁に観察される領域であり、下行性疼痛調節系への投射を介して疼痛制御に重要な働きをしている。今回、我々は、ストレス性痛覚過敏を生じたラットにおいて下行性疼痛調節系の活動に影響を与える大脳皮質での変化を明らかにするために、足底への CFA 注射や強制水泳ストレス (day 1, 10 min; day 2-3, 20 min) 後、IC および ACC における pCREB、delta-FosB の発現と histone H3 のアセチル化を調査した。足底への CFA 注射や強制水泳ストレスは島皮質において pCREB、delta-FosB の発現と histone H3 のアセチル化に有意な増加を引き起こした。しかしながら、CFA 注射前に強制水泳ストレスを加えると CFA 注射により引き起こされる炎症性感覚過敏は増強したが、島皮質における pCREB、delta-FosB の発現と histone H3 のアセチル化の増加は減弱した。これら結果は強制水泳ストレス後の島皮質における神経可塑性を示唆するものであり、下行性疼痛調節系の機能障害を介して炎症性感覚過敏の増強に関与している可能性が考えられる。