

SYMPOSIA

第 90 回日本生理学会大会シンポジウムから

シナプスの生理と病理への多角的アプローチ (S04)

本シンポジウムは、東アジアの研究者間の交流を活発化する狙いで、韓国、日本、中国からシナプス分野の研究者をシンポジストとして招き、大会第一日目の午前9時からD会場にて開催された。KOJACHというのは、Korea, Japan, Chinaの頭文字をとったもので、韓国からは、ソウル国立大学のSeog Bae Oh博士、中国からは、中国科学院上海生命科学研究院のZhen Ge Luo博士を招き、日本からは慶應義塾大学の松田信爾博士、および信州大学の田渕克彦が発表を行った。

松田博士は、「長期抑圧の際のAMPA受容体のエンドサイトーシスおよびリソソームへの輸送はStargazinの脱リン酸化により制御される」という演題で発表を行った。長期抑圧(LTD)に際して、AMPA受容体がエンドサイトーシスされる仕組みを解明するために、AMPA受容体輸送タンパク質TARPについて、エンドサイトーシスに必須のアダプタータンパク質AP-2や初期エンドソームから後期エンドソームおよびリソソームへの輸送を司るAP-3Aとの結合について解析を行い、これらがTARPのセリン脱リン酸化に伴い結合することを突き止めた。LTD誘発刺激に対して、AP-2と非結合型のリン酸化TARPを過剰発現した神経細胞では、AMPA受容体のエンドサイトーシスは起こらなかったが、AP-3Aと非結合型のリン酸化TARPを過剰発現した神経細胞では、AMPA受容体のエンドサイトーシスは起こるが、初期エンドソームから後期エンドソームへの輸送が行われず、細胞表面にすぐにリサイクルされた。また、これらのリン酸化型TARPを発現させた神経細胞では実際にLTDが引き起こされないことも示された。これらの結果から、LTD誘導刺激によってTARPが脱リン酸化されると、AMPA受容体/TARP複合体はAP-2と結合することにより初期エンドソームに輸送され、その後、AP-3Aと結合することで後期エンドソーム及びリソソームへと運ばれて細胞表面のAMPA受容体が減少し、LTDが引き起こされることが見出された。

Zhen Ge Luo博士は、「Non-apoptotic role of caspase-3 in synapse refinement.」という演題で発表した。脊椎動物の神経筋接合部の発達過程で、agrinがACh受容体をクラスターリングする一方、アセチルコリンがACh受容体を分散させることにより、シナプス結合の調節が行われていることが知られている。これらの分子メカニズムとして、彼らはアポトーシスに関するエフェクタープロテアーゼであるcaspase-3が、ACh受容体のクラスターリングの阻害に関わっていることを示した。培養筋細胞をアセチルコリンで刺激するとcaspase-3が活性化され、この活性化はagrinによって阻害された。一方、caspase-3を阻害すると、アセチルコリンによって誘導されたACh受容体の分散が抑制された。また、ACh受容体のクラスターリングに関わることが知られるWntシグナルタンパク質Dishevelled1(Dvl1)がcaspase-3の基質であることを見出した。薬剤によりDvl1のプロセッシングを阻害すると、ACh受容体の分散が抑制された。更に、caspase-3を遣

SYMPOSIA 掲載形式について (おことわり) : SYMPOSIA~第90回日本生理学会大会から~は、第90回大会の各シンポジウムで発表された成果を専門外の会員にも分かりやすくお伝えすることを目的に、各オーガナイザーおよびシンポジストの皆様のご協力を仰ぎ、掲載が実現しました。しかしながら、年間印刷ページ数の制約から、印刷版ではオーガナイザーによるシンポジウム要旨のみを掲載し、各シンポジスト発表要旨につきましてはWEB版にのみ掲載することになりました。なお、WEB版ではオリジナルのカラー図版をご覧いただけます。

<http://physiology.jp/exec/nisseishi/>

伝学的に除去すると、ACh 受容体クラスターが安定化させることも示した。以上から、caspase-3 は神経筋接合部の発達過程におけるポストシナプス構造の消去に重要な役割を演じていると結論付けた。

Seog Bae Oh 博士は、“A Critical Role of Central TRPV1 in the Nociceptive Circuitry of Spinal Dorsal Horn” という演題で発表を行った。痛み受容体である TRPV1 は、末梢感覚神経で発現していることが知られるが、彼は TRPV1 が脊髄の SG ニューロンでも発現していることに着目し、このニューロンでの TRPV1 の活性化が、末梢感覚ニューロンから脊髄 GABA 介在ニューロンへの投射に対して LTD を引き起こし、GABA 介在ニューロンによって抑制されていた脊髄視床路 (STT) ニューロンの脱抑制を引き起こし、痛みが増感するというメカニズムを発見し、報告した。TRPV1 のアゴニストを髄腔内投与して、TRPV1 を脊髄 SG ニューロンのみで活性化すると、このニューロンに対する末梢感覚ニューロンからの入力において LTD が起き、SG ニューロンから STT ニューロンに対する抑制性のシグナルが減弱することにより機械的アロディニアが引き起こされた。末梢神経損傷後の機械的過敏は TRPV1 欠損マウスでは抑制されたが、末梢神経のみで TRPV1 の発現を無くしたマウスでは抑制されなかった。TRPV1 阻害薬を脊髄に投与することにより、全身投与で引き起こされる副作用である発熱を回避できると同時に機械的疼痛を改善させることができた。これらの結果から、脊髄の TRPV1 はシナプス制御因子として重要な役割を演じることが証明されると同時に、中枢神経系特異的な TRPV1 阻害薬の投与が神経因性疼痛の治療に有効である可能性が示唆された。

田淵は、「シナプス成熟と自閉症：シナプス接着因子の役割」という演題で発表を行った。自閉症患者から見つかったシナプス接着因子 Neuroligin-3 の単一アミノ酸変異 (R451C 変異) をノックインしたマウスを作成し、解析したところ、このマウスでは社会的相互作用の障害が認められた。この原因を解明するために、変異マウスの大脳皮質体性感覚野の II/III 層の錐体ニューロンについて電気生理学的にシナプス機能を解析したところ、抑制性シナプス機能の選択的な亢進が認められた。GABA ブロッカー投与により、亢進した抑制性シナプス機能を正常に戻して行動解析を行ったところ、社会的相互作用が野生型のものと同レベルに改善されたことから、このマウスにおいては脳皮質の抑制シナプス機能の亢進が社会性の障害の原因になっていることが示唆された。また、モリス水迷路試験によりこのマウスでは空間学習記憶能力の亢進が認められた。この原因を解明するために、海馬の CA1 領域の錐体ニューロンのシナプス機能を電気生理学的に解析したところ、変異マウスでは LTP の亢進、NMDA/AMPA 受容体比の増加、NMDA 受容体のうち NR2B サブユニットの比率の増加が認められた。今回の解析は成熟マウスにおいて行ったが、これらは幼若期のマウスのシナプス機能の特徴と類似するため、Neuroligin-3 R451C 変異マウスではシナプスの成熟異常が起きている可能性が示唆された。

オーガナイザー：柚崎 通介 (慶應大・医・生理)

田淵 克彦 (信州大・医・神経生理)

シンポジウム S04 の各シンポジストの発表要旨は WEB 版をご覧ください (筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです)。

松田信爾『長期抑圧の際の AMPA 受容体のエンドサイトーシスおよびリソソームへの輸送は Stargazin の脱リン酸化により制御される』P.31

Zhen-Ge Luo『Non-apoptotic role of caspase-3 in synapse refinement』P.31

Seog Bae OH『A Critical Role of Central TRPV1 in the Nociceptive Circuitry of Spinal Dorsal Horn』P.32

田淵克彦『シナプス成熟と自閉症：シナプス接着因子の役割』P.32

小脳における細胞種特異的遺伝子発現法の開発とその応用 (S13)

ウイルスベクター技術や遺伝子改変技術の急速な進展に伴い、ある特定の神経/グリア細胞群に機能タンパク質遺伝子を発現させ、それによるシナプス伝達の変化や神経回路の組み換えを調べることが可能になりつつある。また特定の細胞群だけを蛍光タンパク質でラベルする技術も大きな発展を遂げている。本シンポジウムでは小脳のプルキンエ細胞と抑制性ニューロンに焦点をあて、最近の細胞種特異的遺伝子発現技術の進展と、それを用いた応用研究を紹介し、当該技術の普及に貢献することを目的とした。前半はウイルスベクターを用いて、小脳皮質の細胞種特異的に遺伝子導入し発現させる技術と、その技術を用いた成果が発表された。続いて小脳皮質の細胞種特異的に遺伝子発現する遺伝子改変マウスの作成および、そのマウスを用いた電気生理学的研究成果や形態学的解析の成果が報告された。

群馬大学の平井は、レンチウイルスベクターを用いた小脳皮質のプルキンエ細胞特異的、介在ニューロン特異的、あるいはバグマングリア特異的な遺伝子発現法を紹介した。レンチウイルスベクターを小脳皮質に注射した場合、神経細胞にもグリア細胞にも感染する。しかし、ウイルスベクターを産生する培地に添加する血清のロットの違い、さらに HEK293T 細胞から放出されるカテプシン K により、プルキンエ細胞あるいはバグマングリアへの親和性が変化することが発表された。これに加えて細胞種特異的プロモーターを組み合わせることで、きわめて効率的に小脳の特定の細胞群に遺伝子発現させることが可能であることが報告された。

東京大学の上阪らは、生後 10 日前後のラット (あるいはマウス) の小脳皮質と胎生 15 日のラットの下オリブ核を含む延髄の共培養を行い、下オリブ核の神経細胞が登上線維を伸長し、小脳プルキンエ細胞との間に機能的なシナプスを、生体とよく似た発達過程を経て作ることを報告した。この共培養システムに、平井らが開発したプルキンエ細胞特異的遺伝子発現システムを応用することで、さまざまな実験が可能になることが示された。

群馬大学の柳川は、小脳皮質の GABA 作動性抑制性ニューロンを蛍光タンパク質でラベルした遺伝子改変マウス (VGAT-Venus トランスジェニックマウス) を報告した。このマウスでは Venus を発現する細胞はほぼすべて GABA をもっており、小脳皮質の GABA 作動性ニューロン研究に有用であることが明瞭に示された。

小脳皮質の大型の介在ニューロンとして、ゴルジ細胞と Lugaro 細胞が知られている。これら他に最近、小さいゴルジ細胞と小型紡錘形の Lugaro 細胞、さらに globular 細胞が同定された。同志社大学の廣野は、柳川が開発した小脳皮質の介在ニューロン特異的に GFP を発現するマウスを用いて、最近同定された小型の介在ニューロン、とくに globular 細胞のシナプス活動を詳細に調べ、小脳皮質における globular 細胞が果たす役割を報告した。

東京医科歯科大学の杉原らは、アルドラーゼ C 遺伝子の第 2 エクソンに Venus 遺伝子を組み込んだノックインマウス (aldc-vns マウス) を作成した。このマウスの小脳を観察すると、Venus の縦縞パターンが明瞭に観察された。免疫染色を行ったところ、Venus の発現はアルドラーゼ C の発現と完全に一致していることが明らかとなった。このマウスを用いてアルドラーゼ C のコンパートメントを連続切片を作成して調べたところ、これまで知られていなかったいくつかのストライプを小脳の片葉と中央部に認めたことが報告された。さらにこのマウスを用いた小脳皮質-脳幹神経核投射、およびオリブ核-小脳皮質投射について新しい知見が報告された。

オーガナイザー：平井 宏和 (群馬大院・医・神経生理)

柳川右千夫 (群馬大院・医・遺伝発達行動学)

シンポジウム S13 のシンポジスト発表要旨は WEB 版をご覧ください (筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです)。

上阪直史『組織培養法と細胞種特異的遺伝子導入法を用いたシナプス刈り込みのメカニズムの解明』P.34

杉原 泉『アルドラーゼ C-ヴィーナスノックインマウスを用いた小脳縦縞区画の研究』P.34

本シンポジウム発表について、開示すべき利益相反関係にある企業等はない。

母と子の相互作用は脳を変容する (S18)

母性行動が子もしくは子の養育環境に影響して、子の脳機能の発達に変化をもたらすことは広く知られていますが、実はそのメカニズムは明らかにされていません。また当然ながらその結果、子が成熟してから発揮される様々な脳機能を変容しますが、その詳細もわかっていません。一方で、子が母親に様々な変化をもたらすとも考えられています。すなわち、子を育てる行為自体が育てる側の脳機能に影響を与える可能性があります。従いまして、母性行動がもたらす子への影響のみを考えるのではなく、子が母親の脳機能にも影響する事は、母性行動の神経基盤を考える上で重要となってきます。母性行動を理解する上で、母性行動が自身の脳機能に影響を及ぼす事、すなわち、相互関係に着目することが肝要となってきます。そして母性行動を理解するためにはターゲットとなる分子が必要です。その一つにオキシトシンがあります。近年、そのオキシトシンが脳の可塑性に重要な役割を担っていることが明らかにされつつあります。そして我々の最終的な目的は人類の福祉と平和に寄与する事であり、ヒトの母性行動に回帰する事が肝要となってくるわけです。本シンポジウムでは、これまであまり注目されてこなかった母性側にも焦点をあてて、最新の結果を紹介してもらおう意図で開催しました。そして、今までにはない切り口で、若手からベテランまでのシンポジストに口演をお願いしました。

注目されていたのか、会場が狭かったのかわかりませんが、立ち見が出るほどの盛況さでスタートしました。どのシンポジストも大変すばらしく、また、最終的に大変まとまりのあるシンポジウムとなったのは一重にシンポジストの御陰であり、この場をお借りしてあつく御礼申し上げます。

さて、シンポジウムは、早期母子分離の研究を行動学、電気生理学、そして分子生物学的なアプローチで解析している横浜市立大学医学部生理学の宮崎智之先生に口火をきっていただきました。使い古された言葉になりますが、新進気鋭の若手となると思います。母子分離は大脳皮質の可塑性に大きな影響を与え、それは成熟してからの脳機能に行動学的な影響を及ぼし、そのメカニズムとしてグルココルチコイドの作用がある、という興味深いお話でした。続いて、形態学から生化学的な解析まで広くアプローチしている奈良県立医大解剖学教室の西真弓教授にお話を伺いました。母子分離という幼少期の養育環境の一過性のストレスが、生涯にわたって行動に影響を及ぼす分子基盤を扁桃体から分界状床核までの、いわゆる扁桃体延長領域を中心に解析されていました（詳細は Web 参照）。さすがベテランの領域で大変啓蒙される内容でした。一方、育てる側、母親の妊娠、出産、子育て行動による影響として、聖マリアンナ医科大学生理学の古田都先生に発表して頂きました。未発表のデータも含めて今後の母性行動研究の一つの方向性として社会的に意義のある成果でした（詳細は Web 参照）。そしてオキシトシンという分子が如何に神経系の可塑性に関与しているかを中心に、岡山大学医学部生理学の松井秀樹教授に話を伺いました。動物からヒトまで、そして物理的な接触が重要であるという大変示唆に富んだ、そして参考になるばかりでなく、次のシンポジストにつながる極めて重要な内容でした。正直、お話を伺うまでは、このシンポジウムは少し百花繚乱であったかもしれないと反省していました。しかし、さすがベテランの松井先生が見事にシンポジウムをまとめてくれました。我々の究極の目的はヒトの母性行動の理解にあります。母子をつなぐ神経基盤、すなわち、ヒトの母子相互関係を研究している長崎大学医学部生理学の篠原先生のグループを代表して西谷正太先生に、母性行動の責任部位に関して愛情機能を司る脳の領域に関して口演頂き、大変勉強になりました。

以上、我々の母性行動に関する知識ばかりでなく、ヒトの神経系の可塑性にまで踏み込んだ有意義なシンポジウムとなったことをシンポジストの先生方と参加して頂きました会場の皆様、シンポジウムを採用して頂きましたプログラム委員、そして大会長の石川先生に深く感謝いたします。

オーガナイザー：船橋 利也（聖マリアンナ医科大学生理学）
篠原 一之（長崎大学医学部生理学）

シンポジウム S18 の各シンポジストの発表要旨は WEB 版をご覧ください（筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです）。

西 真弓『幼少期のストレスが脳に及ぼす影響：母子分離モデル動物を用いた解析』P.36

古田 都『妊娠，出産，子育てが神経可塑性へ及ぼす影響』P.37

篠原一之『母性愛，父性愛，子の愛着の神経相関』P.39

呼吸リズム形成機構：研究の最先端（S24）

無意識下でも形成，維持がなされる自律的な呼吸運動は，生命維持に必須で，その停止は死に直結し，その障害は呼吸不全を惹起する。呼吸運動は横隔膜などの呼吸筋の活動によるが，呼吸筋活動は，延髄を中心とする脳幹部に存在する呼吸リズム形成神経機構の働きにより維持されている。呼吸リズム形成のメカニズムは，生理学上の重要課題として長年にわたって研究がなされてきて，自動的に周期的な興奮を起こすペースメーカー機能を持つ神経細胞（ペースメーカーニューロン）が駆動することによるとの説や，興奮性と抑制性のニューロンの相互作用によるとの説などが提唱されてきたが，いずれの説もこれまでの実験データを完全には説明できていない。本シンポジウムにおいては，呼吸リズム形成機構について最先端の研究成果を持ち寄り，討論を行うことにより，多くの謎に包まれた呼吸リズム形成機構について，現時点で，どこまで理解されており，何が未解明なのかを明らかにすることを目的とした。

まず，オーガナイザーの岡田が，呼吸リズム形成の場である呼吸中枢について，その解剖，すなわち，呼吸リズム形成に関わる脳幹内の局所神経回路網，特に parafacial respiratory group (pFRG)，pre-Böttinger complex (pre-BötC) を含む ventral respiratory column, dorsal respiratory column, high cervical spinal cord respiratory group, pontine respiratory group 等の局在とそれら神経回路網間の結合様式を紹介するとともに，呼吸リズム形成メカニズムについての従来の仮説，すなわち，ネットワーク仮説，ペースメーカー仮説，グループペースメーカー仮説の問題点を指摘して，シンポジウムを開始した。

次いで，岡田は，演者として，従来，呼吸リズム形成では積極的な役割を果たしているとは想定されていなかったグリア細胞・アストロサイトに属する一部の細胞群が，新生ラット・マウス延髄スライス標本の pre-BötC においては，吸息性神経活動を駆動していることを示す実験データを報告した。

小泉は，pre-BötC と他の呼吸性ニューロン群である Böttinger complex (BötC) や橋の相互連関を保持した *in situ* perfused rat brainstem-spinal cord preparations (灌流脳幹標本) と pre-BötC は含むがそれ以外の多くの呼吸性ニューロン群を含まない *in vitro* 脳幹スライス標本 (リズムミック延髄スライス標本) を用いて，pre-BötC ニューロンの呼吸リズム形成機構への関わりについて，カレントクランプ記録での解析により，灌流脳幹標本でみられた 3 相性の呼吸リズムとスライス標本でみられた単純な 2 相性の呼吸リズムのニューロン機構の差異を考察し，さまざまなバックアップ機構，補助的機構を内包した呼吸リズム形成機構の複雑さ，不思議さを述べた。

鬼丸は，transient receptor potential (TRP) チャネルのアゴニスト，アンタゴニストが延髄呼吸中枢のニューロン活動にどのような作用を及ぼすかについて，新生ラット摘出脳幹-脊髓標本において延髄吻側腹外側部の呼吸性ニューロンからホールセル記録により膜電位応答を解析することにより，呼吸リズム形成の細胞機構に TRP チャネルが関与していることを報告した。

越久は，リズムミック延髄スライス標本において，pre-BötC 抑制性ニューロンが呼吸リズム形成において果たす役割を解明するために，pre-BötC 領域の多数のニューロンの動態を二光子顕微鏡

で観測し、グリシン受容体拮抗薬投与によってニューロン間の同期性が低下することから抑制性ニューロンはリズムの安定化に寄与していることを報告し、さらに、シミュレーションによって抑制性ペースメーカーニューロンが興奮性ペースメーカーニューロンを抑制するという呼吸リズム形成ネットワーク構成のモデルを提唱した。

本シンポジウムにより、呼吸リズム形成におけるグリア細胞、pre-BötCを初めとする脳幹内の局所呼吸ニューロン群間の結合、TRPチャンネル、抑制性ニューロンについての機能的意義・重要性が示された。これらの知見は、呼吸リズム形成のメカニズムを詳細に理解するとともに、睡眠時無呼吸症候群など呼吸中枢の異常に因る様々な呼吸異常の病態の解明とそれらに対する治療法の開発に資するものと期待される。

オーガナイザー：岡田 泰昌（村山医療センター臨床研究センター電気生理学研究室）
鬼丸 洋（昭和大学医学部生体調節機能学（旧第二生理））

シンポジウム S24 の各シンポジストの発表要旨は WEB 版をご覧ください（筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです）。

岡田泰昌『グリア細胞が呼吸リズムを形成する！？』P.41

小泉英彦『呼吸リズム形成機構の不思議』P.41

鬼丸 洋『呼吸リズム修飾の新機構：TRP channel 関連物質の作用

TRP channel 関連物質による新しい呼吸リズム修飾のメカニズム』P.42

越久仁敬『呼吸ニューロンネットワークの in silico 再構築』P.43

鍼灸療法の生理学：トランスレーショナルリサーチ（S29）

鍼灸療法は、人間とその疾病を全体的・統合的に観察し、症状の改善に重点を置いて治療する療法である。しかし、経験的治療になりやすく治療効果の科学的解明は遅れていた。近年、鍼灸治療の科学的解明に関する基礎研究成果が蓄積されてきた。また、鍼灸臨床においても治療効果に関する研究が進められてきた。現在、基礎研究成果を鍼灸臨床へ応用し、また臨床研究での問題点を基礎研究において解明する橋渡し研究の必要性が指摘されている。今回、全日本鍼灸学会との連携シンポジウムのテーマとしてトランスレーショナル・リサーチをとりあげ、生理学および鍼灸科学の視点から鍼灸療法の科学的解明に迫ることを目的とした。

森ノ宮医療大学の山下仁先生からは、鍼灸の有効性評価において対照群の偽鍼刺激の設定に問題があること、鍼灸の安全性に関する基礎研究が遅れていることが指摘された。これらの問題点の解決は、鍼灸における今後のトランスレーショナル・リサーチの進展に欠かせない。また一般にトランスレーショナル・リサーチは基礎研究から臨床応用への橋渡しという意味が強いが、鍼灸は既に長年臨床的に用いられてきた療法であるため、臨床効果のメカニズムに関する基礎研究を含めた双方向性の橋渡し研究の重要性が指摘された。

東京都健康長寿医療センター研究所の堀田晴美先生からは、鍼灸療法の手法のひとつである皮膚表面を撫でるような機械的刺激が膀胱の排尿収縮を抑制する反応の中枢性メカニズムに関する基礎研究が紹介された。麻酔動物を用いた詳細な研究により、脊髄において、膀胱からの求心性情報伝達と橋排尿中枢からの下行性情報伝達が皮膚刺激により抑制されることが排尿収縮抑制をもたらすことが示された。軽微な皮膚刺激でも生体機能を調節する反応のメカニズムを示すことは、先に述べた偽鍼刺激の問題点の解決に貢献するものである。

筑波技術大学の野口栄太郎先生からは、消化器機能に対する鍼灸刺激効果のメカニズムに関する基礎研究が紹介された。鍼通電刺激等による胃腸運動や胃酸分泌に起こる促進性または抑制性の反応は、刺激部位の体性求心性線維を求心路、胃支配の迷走神経や内臓神経を遠心路とする体性-自律神経反射を介するメカニズムが示された。また日本の鍼灸療法においては、伝統的な東

洋医学理論だけでなく、西洋医学的に鍼灸治療を解釈し臨床に応用する考え方が江戸末期から進展してきた歴史が紹介された。

昭和大学の久光正先生からは、第一にリウマチ性関節炎の動物モデルを用いた鍼灸の免疫系への作用に関する研究が紹介された。近年、免疫抑制に働くことで注目されている制御性 T 細胞が、鍼通電や灸の刺激による関節炎抑制作用に関与する可能性が示された。第二に炎症時やストレス負荷時に認められる血液流動性の低下が、鍼通電刺激により抑制されることが示された。血液流動性低下における交感神経緊張の関与や、鍼刺激による抑制効果を示す刺激部位、刺激頻度や時間の特性が明らかにされた。

鍼灸刺激で起こる生体反応を科学的に解明する基礎研究と、その基礎研究成果を臨床にフィードバックする双方向性トランスレーショナル・リサーチが鍼灸療法の科学化に重要であり、これに果たす生理学の役割は大きいことを実感するシンポジウムであった。会場の方々の活発な討論もあり、今後も鍼灸科学と生理学を含めた基礎および臨床研究の交流を深めて行きたいと考えている。

オーガナイザー：内田 さえ（東京都健康長寿医療センター研究所）
野口栄太郎（筑波技術大学大学院）

シンポジウム S29 の各シンポジストの発表要旨は WEB 版をご覧ください（筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです）。

山下 仁『鍼灸の有用性と安全性：臨床的エビデンスと双方向性トランスレーショナル・リサーチ』P.45

堀田晴美『機械的な皮膚刺激による膀胱の排尿収縮抑制の神経性メカニズム』P.46

野口栄太郎『鍼灸治療の科学化の変遷と消化器機能へ及ぼす影響』P.47

久光 正『鍼灸の免疫系および血液流動性に与える効果』P.48

神経性動脈圧調節の基礎と最前線 (S34)

はじめに；動脈圧を適切な範囲に保つことは生命維持の基盤であり、動脈圧は運動や睡眠など生体状況に応じて最適化されたシナリオで調節されている。本シンポジウムは、交感神経による動脈圧調節に焦点をあて、その調節経路について、末梢からの求心性情報、それら情報の中枢での統合とその異常（高血圧）、そして最終出力である交感神経活動応答の各側面からその概要と最新の知見を紹介した。これにより、神経性動脈圧調節が生体状態に依存してダイナミックに変化している仕組みについて基礎と最前線研究の鳥瞰を試みた。

末梢からの求心性情報（木場）；活動筋反射は運動時の骨格筋収縮に伴った機械的な刺激と代謝産物の産生による化学的な刺激とが筋求心性神経（III・IV 群）を発火させることで惹起し、循環中枢を刺激することで反射的に交感神経活動を増加させる機構である。心不全で活動筋反射による交感神経刺激作用を増強する機構を検討した結果、骨格筋中の酸化ストレスは心不全での活動筋反射による交感神経刺激作用を増強する役割を持つと考えられた。高血圧や心不全などの循環器疾患では「①RASの活動亢進」「②骨格筋中の酸化ストレス亢進」「③活動筋反射機能の異常」「④運動時交感神経反応の異常」という自律神経機能を異常にする機序があると考えられる。

孤束核の役割（和気）；運動時における血圧調節の要となるのは、交感神経活動の持続的な賦活化である。その中枢性機序として、運動機能を司る高位中枢からのセントラルコマンドと延髄に存在する圧受容器反射のバランスが重要である。運動時の持続的交感神経亢進には、孤束核を介したRVLM活性化の統合機能が重要であり、視床下部結節乳頭核－孤束核系（ヒスタミン系）の関与も今後注目される。

防衛反応の中枢機構（堀内）；動物の「生き残り戦略」である防衛反応は、行動とともに、特徴

的な心血管反応を示す。この循環反応の中心を形成するのは、交感神経活動の出力調節である。古典的に視床下部と中脳がその中枢として知られているが、最近の研究から視床下部の中でも背内側核 (DMH) の重要度とその交感神経の下行路が明らかになった。さらに、この DMH とともに傍脳弓領域や中脳のディフェンスエリアの役割と相互関係が今後の注目点である。

交感神経活動調節の異常と高血圧 (廣岡)；高血圧の発症と進行には、交感神経活動の亢進が鍵となることが、再び注目されている。血管運動中枢である延髄腹外側野 (RVLM) の酸化ストレスが、交感神経活性化にもとづく高血圧に深く関与し、この酸化ストレスに、RVLM のアンジオテンシン受容体 (AT1R) の賦活化が重要な役割を果たしている。この RVLM の過剰な交感神経活性化を抑制することは、高血圧症の有効な治療法となる可能性がある。

交感神経活動の地域差と行動 (三木)；交感神経活動は基本的に地域差をもって調節されている。睡眠ノンレム期から運動時にかけては交感神経活動が生体の状況に応じて生体全体一様に変化する。一方、睡眠レム期およびメンタルストレス時には腹部内臓系と筋肉系が独立した変化をする。現在、腎臓と腰部交感神経活動のデータしか得られていないが、もし心臓交感神経活動など他の部位を計測できたなら、さらに地域差が生じていることが明らかになると予想される。以上、交感神経活動は生体状況に応じて地域依存的な特定のパターンによって変化し、臓器血流量および動脈圧調節に重要な役割を果たしている。

まとめ：血圧調節は、圧反射を中心とした「維持機能」と身体運動に伴って起こる「適応機能」のバランスで行なわれている。この二つの機能の統合を行なうのが循環調節中枢であり、その統合の結果として、血圧調節の効果器である心臓や血管を制御する交感神経活動の出力調節が行なわれる。循環中枢は長らくブラックボックスとして扱われてきたが、最近の研究成果により「グレイボックス」になりつつある。その成果を支えるのが、循環中枢による交感神経活動出力の解析評価方法の進歩である。今回のシンポジウムは、この交感神経活動の解析結果によって明らかになりつつある運動・行動・環境変化にもとづく血圧調節メカニズムと病理の最前線が示された。

オーガナイザー：三木 健寿 (奈良女子大学)
堀内 城司 (東洋大学)

シンポジウム S34 の各シンポジストの発表要旨は WEB 版をご覧ください (筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです)。

木場智史『活動筋反射：運動骨格筋による交感神経刺激のメカニズム』P.50

和気秀文『運動時の中枢性血圧調節機構：延髄孤束核の統合機能を中心に』P.50

堀内城司『血圧調節機構とディフェンスエリア』P.51

廣岡良隆『高血圧の治療ターゲット候補としての吻側延髄腹外側野におけるアンジオテンシン 1 型受容体と酸化ストレス』P.52

三木健寿『睡眠、運動、メンタルストレス負荷時の交感神経活動とその地域依存性調節』P.53

全身の健康増進における口腔生理機能の重要性 (S38)

ねらいと概要

口腔生理機能が全身の健康にきわめて重要であることが指摘されています。すなわち口腔生理機能と口腔内環境が健全に維持されていることで、1) 食物を十分噛み砕くことが可能となり消化吸収を助ける 2) 大脳を刺激し認知症を予防する 3) 集中力を高めてストレスを緩和する 4) 肥満を防止して生活習慣病や睡眠時無呼吸症候群の発症を予防する 5) 口腔感染菌による他臓器の感染症や動脈硬化病変の進行を防ぐことなど報告されています。いっぽう歯周病と動脈硬化は有意な関連性がないという報告が今年アメリカ心臓病協会 (AHA) から提出されました (Circulation 125: 2520-44, 2012)。今後口腔生理機能と全身性疾患の関連性の有無を科学的に解明してい

くには臨床疫学研究とともに動物モデルを用いた基礎研究の重要性が指摘されています。本シンポジウムでは口腔生理機能と全身性疾患の関連についての研究に精力的に取り組まれている先生に御講演をしていただきました。

1. 子島潤（鶴見大学歯学部 内科、循環器科）先生のご講演（睡眠時無呼吸症候群に対する多面的アプローチ）では、睡眠時無呼吸症候群について主として臨床的側面から最近の知見と鶴見大学歯学部付属病院内科のいびき外来受診患者（2006年—2008年）201例の解析結果をご講演いただきました。睡眠時無呼吸症候群では高血圧症、心疾患、糖尿病の合併頻度が高く、日本人では体格指数が25を超える肥満の症例は32.4%にとどまり、日本人では肥満でなくても睡眠時無呼吸症候群が多い傾向が従前の知見に合致して確認されたことを報告されました。また睡眠時無呼吸症候群の病態は多様であるため、その治療に当たっては個々の患者の状態を分析し適切な治療法を選択する必要がある、このためには内科、耳鼻咽喉科、歯科補綴科、口腔顎顔面外科を含む多面的なアプローチが不可欠であることを強調されました。

2. 小野弓絵（明治大学理工学部 電気電子生命学科）先生のご講演（咀嚼刺激はストレスを緩和し不整脈の発症を防ぐ）では、ストレス誘発性心室性不整脈が、咀嚼刺激によるストレス軽減で、予防可能になるという仮説を咀嚼動物モデルのデータで確認した実験データを紹介していただきました。先生が講演していただいた実験結果より、ストレス負荷中の咀嚼刺激により、交感神経の過剰な刺激が抑制され、その結果ストレス誘発性不整脈の発症が抑制されるという可能性が示唆されました。以上の実験結果から、ガム咀嚼などを用いた、気軽で安価な口腔運動で、副作用の多い抗不整脈薬を減量あるいは中止することができる可能性を示唆しています。

3. 落合智子（日本大学松戸歯学部 感染免疫学）先生のご講演（歯周病と動脈硬化—モデル動物を用いての検討）では、歯周病原細菌感染による動脈硬化の進展には高脂血症状態が必要であり、歯周病菌の動脈硬化巣への直接効果のみならず、LPS等の菌体成分、接着因子、炎症性サイトカイン、ケモカインなども動脈硬化の進展に影響を与えている実験データをご講演していただきました。また、歯周病菌の外膜タンパクを抗原としたワクチンは、歯周病の新規治療法になりうる可能性についてのデータも紹介していただきました。

4. 藤田孝之（横浜市立大学医学部 循環制御医学）先生のご講演（TCTP/Fortilinによる癌細胞と心筋細胞の細胞死制御）では、がん抑制遺伝子として有名な、p53タンパクと直接結合して、p53の機能を抑制する作用を持つTCTP（translationally controlled tumor protein）と命名されたアポトーシス抑制タンパクについての実験データを紹介していただきました。TCTP1は口腔扁平癌に過剰発現し、とくに、その発現量は悪性度と相関しているということ、TCTPのmicroRNAは口腔癌の腫瘍マーカーとしても注目されていること、TCTP1は悪性腫瘍だけでなく、心疾患発症にも深く関連している基礎実験データを紹介していただきました。

5. 花田信弘（鶴見大学歯学部 探索歯学）先生のご講演（歯と健康：高齢者と成人の健康調査から）では、花田先生がご自身ならびに他施設の共同研究でこれまで明らかにされてきました「歯と健康に関する疫学研究調査結果」を発表していただきました。本研究結果から歯の健康を保つことは、食物を摂取するというバランスのとれた栄養摂取という面以外に、全身性疾患とくに高血圧、生活習慣病、脳血管障害、骨折、寝たきりと超高齢化社会を迎えて、今後ますます増えてくる諸問題が、実は歯の健康を維持することで最も簡便で安価な解決方法の1つになる可能性を言及していただきました。

オーガナイザー：奥村 敏（鶴見大学歯学部生理学）
藤田 孝之（横浜市立大学医学部循環制御医学）

シンポジウム S38 の各シンポジストの発表要旨は WEB 版をご覧ください（筆頭著者名・講演タイトルは以下のとおりです）。

- 子島 潤『睡眠時無呼吸症候群に対する多面的アプローチ』P.55
- 小野弓絵『咀嚼刺激はストレスを緩和し不整脈の発症を防ぐ』P.55
- 落合智子『歯周病と動脈硬化—モデル動物を用いての検討』P.56
- 藤田孝之『TCTP/Fortilin による癌細胞と心筋細胞の細胞死制御』P.57
- 花田信弘『歯と健康：高齢者と成人の健康調査から』P.58