

講演 1. 心臓自動能の仕組み～生理的自動能と異常自動能のイオン機序～

○尾野恭一¹、岡本洋介² (¹秋田大、²秋田大院医細胞生理学)

心臓自動能は、上大静脈と右心房の接合部に位置する洞房結節に由来する。洞房結節は約 2,000 個の小型心筋細胞の集まりから成り、生理的イオン環境下において自発的に拍動を繰り返す。心筋細胞膜には 20 種を超えるイオンチャネルや輸送体が存在し、自動能はこれらイオンチャネルの開閉が時間および電圧に依存して変化することにより生じる。さらに、筋小胞体から遊離される Ca によって活性化される Na/Ca 交換体が関与する Ca クロックもペースメーカー機能に寄与する。心臓自動能は、交感神経や副交感神経活動のほか、生理活性物質や、生後発達、加齢、病態等により変化する。これらは全て洞房結節のイオンチャネルの発現変化あるいは機能修飾によりもたらされる。

一方、通常は自動能を持たない固有筋細胞が外からの刺激あるいは病態により自動能を獲得し、不整脈の原因となることが知られている。とりわけ、肺静脈に存在する心筋細胞は、潜在的自動能を有しており、その顕在化により心房細動を引き起こすことから、治療のターゲットとしても注目されている。

本講演では、心臓の生理的自動能及び肺静脈心筋の潜在的自動能に焦点をあて、我々のこれまでの研究成果を中心に紹介させていただく。(利益相反 なし)

演題 1. フレイル層の健康管理に向けた遠隔健康管理システムの開発を目指して

○精山明敏 (国際教養大デザイン創造データサイエンスセンター)

近年の急激な社会構造の変化は私たちの手軽で迅速な日常生活を支えている。一方で、2006 年以降の 3 大疾病に糖尿病を加えた 4 大疾病への取り組み、さらに、精神疾患を加えた 5 大疾病への対策のように、疾病構造そのものを変えてきた。加えて Covid-19 のような周期的に発生する感染症は、世界的パンデミックを引き起こし、さらなる生活様式の変容までもたらした。

日本における健康ブームの始まりは、経済発展にともない貧困率が低下し始めた 1970 年代に始まるといわれ、同時に、日本の 65 歳以上の高齢化率の増加もこのころから顕著になってきた。しかしながら、この健康ブームにも関わらず、健康寿命が提唱された 2000 年以降の調査でも明らかのように、平均余命と健康寿命の差はこの 20 年間に渡ってほとんど変化が見られない。このことは、環境や経済の急激

な変化に対して、私たちの「身体」や「心」が脆弱であり、適応できていないことを示唆している。本研究では、高齢者特に、フレイル層の健康管理やフレイル予備軍の早期発見を目的とした遠隔型健康管理システムの開発への取り組みについて報告する。(利益相反 なし)

演題 2. L-グルコースをドラッグデリバリーシステムとして用いた抗がん剤開発戦略

○山田勝也^{1,2}、小野幸輝^{1,2}、今井麻智子^{1,2}、後藤慎太郎³、鬼島 宏³ (¹弘前大院医分子輸送学、²オルバイオ(株)、³弘前大院医病理生命科学)

L-グルコース (LG) は D-グルコース (DG) の鏡像異性体で、生物はこれを細胞内に取り込まず、代謝もできないとされる。しかし、近年少なからぬ種類の土壌菌が LG を取り込み、解糖系とは異なる回路で代謝し、増殖することが明らかにされつつある。がん細胞も正常細胞とは異なる糖代謝を営み、近年 intratumor bacteria の存在も示されたが、その代謝の詳細は不明である。当グループでは、LG を蛍光標識した 2-NBDLG が、早期胃がん患者の生検組織中の病変部、予後不良の卵巣がん患者の腹水細胞、膀胱がん患者の尿中の細胞、発癌物質の反復投与で実験動物に発症した胆管がん等に選択的に取り込まれる事や、DG の代わりに LG を添加した培地でも増殖するがん細胞について報告してきた。がん細胞の中に LG を栄養素とし得るものがあれば、LG に細胞障害性ペイロードを結合することにより、このようながん細胞に選択的に細胞死をもたらし、正常細胞には影響しない副作用の小さな治療薬を開発できる可能性がある。今回 *in vivo* 試験の状況を報告する。国内 15 研究機関が参画した LG コンソーシアムについてもご紹介したい。(利益相反の開示：報酬額…オルバイオ株式会社の共同研究費 (R2 年 10 月-R3 年 3 月) 及び共同研究講座費 (R3 年 4 月-R5 年 9 月) から支出されたもの。旅費、贈答品などの受領…オルバイオ株式会社の共同研究費及び共同研究講座費から拠出した研究旅費。)

演題 3. 認知的柔軟性にフォーカスした高次脳機能の包括的研究体制の構築

○坂本一寛^{1,2}、松坂義哉^{1,2} (¹東北医科薬科大医神経科学、²東北大医学生体システム生理学)

高次脳機能障害、顕著な知覚・運動障害を伴わないため、また、“高次”機能であるが故、その神経基盤について包括的な研究が進んでいるとは言い難い。認知的柔軟性とは、視点、思考、戦略を切り替える能力を指し、近年、高次脳機能を考える上で重要概念となりつつある。現在、認知的柔軟性の評価で中心的な役割を果たすのは、 Wisconsin

ン・カード・ソーティング・テスト (WCST) であるが、サルに訓練するには長大な時間がかかり、ネズミには全く実行不可能で、ヒト、サル、ネズミそれぞれの研究対象としての特性を活かした包括的研究体制の中心に据えるのは難しい。ここでは、それに代わる課題として 2 ターゲット探索課題と戦術選択課題を挙げる。これらの課題は、ヒト、サル、ネズミそれぞれの知能に応じて実行可能であるだけでなく、強化学習を基盤としたモデル研究も行きやすいという利点を持つ。本発表では、坂本らのこれまでの実験・理論の二刀流の研究を概観しつつ、認知的柔軟性に着目した高次脳機能の包括的研究体制についての構想を述べる。(利益相反 なし)

演題 4. 心臓特異的 TREK1 ノックアウトマウスを用いた不整脈発生機構の検討

○小暮更紗¹、山田友樹¹、穂高 凛¹、岡本洋介²、五十嵐 亘³、小林大礎²、三木崇史² (¹秋田大医、²秋田大院医細胞生理学、³秋田大院医心臓血管外科学)

【背景】TREK1 チャンネルはリーク K チャンネルの 1 つであり、不整脈との関連が幾つか報告されているが、不整脈発生のメカニズムの詳細は不明である。

【方法】心臓特異的 TREK1 ノックアウト (CKO) マウスまたは同腹子コントロール (CTR) の心電図を麻酔下で測定しながら、ノルアドレナリン (NA) とアトロピンを投与して上室性不整脈を誘発させた。また、単離した心房筋細胞でパッチクランプ実験を行い、膜電流や活動電位を比較した。

【結果】経時的な心電図 R-R 間隔の変動係数を比較すると、CKO では CTR より誘発性不整脈が遷延した。CKO の心房筋細胞では異所性自動能や、NA 投与に伴う遅延後脱分極が観察された。

【結論】NA 誘発性不整脈の心電図所見は異所性心房調律であり、CKO でこの不整脈が遷延するのは、心房筋細胞が興奮しやすくなり不整脈を起こしやすくなっているためだと考えられる。したがって、正常な TREK-1 チャンネルは過剰な膜興奮を制御している可能性がある。(利益相反 なし)

演題 5. ヒスタミン誘発性細胞縮小に対する小青竜湯と柴胡桂枝湯の効果

○岡田龍馬¹、小藪賢太郎¹、青山碧透¹、菅原弘乃¹、酒井彩子²、佐藤 (沼田) かお理²、沼田朋大² (¹秋田大医、²秋田大院医器官・統合生理学)

アレルギー性鼻炎には小青竜湯、胃炎には柴胡桂枝湯が効果的であることが知られているように、漢方薬は抗炎

症作用を持つ。しかし、これらの作用機序については解明されていない。

本研究では、マクロファージ様 U937 細胞を用いて、炎症性物質であるヒスタミンによる細胞の容積変化に対する漢方薬の効果について検討した。コールターカウンター法を用いて細胞容積を測定した結果、U937 細胞は、ヒスタミンの投与により濃度依存的 ($EC_{50} = 5.87 \pm 0.39 \mu M$) に分泌性細胞縮小 (SVD) を示した。ヒスタミン $10 \mu M$ による SVD は、 H_1 、 H_2 受容体阻害剤、 Ca^{2+} 非存在下、及び Ca^{2+} チャンネル阻害剤により抑制された。ヒスタミンによる SVD に対する漢方薬の効果を検討した結果、柴胡桂枝湯ではヒスタミンによる SVD がコントロールと同じレベルにまで抑制されたのに対し、小青竜湯では抑制に加えて細胞膨張が観察された。

以上の結果より、 H_1 、 H_2 受容体- Ca^{2+} チャンネル活性化-炎症性物質の分泌、という SVD メカニズムに対して、柴胡桂枝湯は抑制作用が、小青竜湯は抑制作用に加えて膨張作用があることが示唆された。(利益相反 なし)

演題 6. 防己黄耆湯の Cl^- 排出機構と細胞死への影響の解明

○鈴木太郎¹、齊藤遥菜¹、酒井彩子²、佐藤 (沼田) かお理²、沼田朋大² (¹秋田大医、²秋田大院医器官・統合生理学)

防己黄耆湯は、水太りやネフローゼの緩和に有効で、体内の水分排出を促進させる漢方薬として知られている。これまでの研究から、防己黄耆湯の投与がヒト腎由来 HEK 293T 細胞で濃度依存的な細胞縮小を誘導することが示されており、この細胞縮小が Cl^- チャンネルを介した Cl^- 排出によるものである可能性が阻害剤の使用によって示唆されている。

本研究では、防己黄耆湯が Cl^- 輸送に直接に影響を及ぼすかどうかを評価するために HEK293T 細胞にパッチクランプ法を適用した。その結果、防己黄耆湯の投与が Cl^- チャンネル電流を増大させることが明らかとなった。さらに、この電流への Cl^- チャンネルの広範な阻害剤 DIDS や容積感受性 Cl^- チャンネル (VSOR) の阻害剤 DCPIB が、 Cl^- 電流を抑制することも確認された。次に、防己黄耆湯の安全性を調べるために培養細胞に 24 時間投与を行い、その影響を評価した。その結果、カスパーゼ 3/7 活性と PI 陽性細胞の割合が有意に増加することが観察された。これらの細胞死は、前述の VSOR 阻害剤によって抑制された。

以上の結果より、防己黄耆湯は、VSOR チャンネルを活性化し、水分泌による細胞縮小を促進させる一方で、長時間の投与ではアポトーシスを誘導することが示唆された。

(利益相反 なし)

演題 7. 疾患変異体の組み合わせによる TRPV6 チャネルの細胞内局在の変化

○林 昌輝, 藤田竜ノ介, 鈴木喜郎, 中岡克己 (岩手医科大学生理学統合生理学)

TRPV6 は胎盤 Ca^{2+} 輸送にかかわるチャネルで, その遺伝子変異によって母子間 Ca^{2+} 輸送障害による新生児期副甲状腺機能亢進症 (TNHP) を引き起こす. 本邦の症例ではアミノ酸置換を伴うミスセンス変異の組み合わせにより発症するが, そのメカニズムの詳細は不明である. 本研究の目的は, 遺伝子解析によって明らかになっていた変異の組み合わせによって, 細胞内のどこにチャネルタンパク質が発現するようになるかを明らかにすることである. HEK 293 細胞に一過的に発現させた際の免疫細胞化学法では, 一昨年に報告した膜貫通領域 R425Q 変異体は小胞体に局在することが再度確認された. 一方, 細胞内アンキリンリピートの I223T 変異体はエンドソームへの局在がみられた. それら 2 つの変異体を組み合わせて発現させた結果, 細胞膜や小胞体にはあまり見られず, リソソームでよく見られるようになった. ウェスタンブロット法ではこの組合せによって TRPV6 に相当するバンドが薄くなった. これらのことから, 変異の組み合わせによってチャネルタンパク質のリソソームにおける分解促進が起こることによって細胞膜上の機能的な TRPV6 チャネルが減少し, TNHP を発症することが示唆された. (利益相反 なし)

演題 8. リンパ管再疎通における *Gata2* ヘテロ変異と線維芽細胞の関与

○原田拓弥¹, 浅香智美¹, 林 もゆる¹, 高井 淳², 上村聡志², 森口 尚², 河合住子¹ (¹東北医科薬科大医理学, ²東北医科薬科大医化学)

リンパ節切除は悪性腫瘍の遠隔転移を評価する際に行われ, リンパ管の再疎通が損なわれるとリンパ浮腫を生じる. リンパ管再疎通の因子として *Gata* 遺伝子があり, ヒト *Gata2* はリンパ浮腫を生じる Emberger 症候群の原因遺伝子として知られている. *Gata2* ヘテロ欠損 (*Gata2*^{+/-}) マウスはリンパ管再疎通が野生型に比べ遅延し, この遅延はリンパ管内皮細胞の再配列が重要ではないかと示唆された.

そこで, 創傷治癒に関与が大きい膠原線維に着目し, *Gata2*^{+/-} マウス膝窩部の薄切標本を作製, HE 染色と Elastica-Masson 染色により評価した. 野生型と *Gata2*^{+/-} マウスを 2 サンプルずつ用意し, それぞれ 2 カ所ずつ 0.01 mm² の領域内の線維芽細胞を数えた.

線維芽細胞の核を数えた結果, 野生型と比較し *Gata2*^{+/-}

マウスでは有意に線維芽細胞の細胞数が低下していた. また, 色深度は *Gata2*^{+/-} マウスでは有意にコラーゲンの密度が高かった.

以上から, リンパ管再疎通においてコラーゲン密度と線維芽細胞の密度が関与する可能性が示唆された. リンパ浮腫の新たな治療法につながるよう, メカニズムの解明を今後進めたい. (利益相反 なし)

演題 9. 八味地黄丸による水分分泌機構の解明

○渡邊俊介¹, 酒井彩子², 佐藤 (沼田) かお理², 沼田朋大² (¹秋田大医, ²秋田大院医器官・統合生理学)

八味地黄丸は, 排尿トラブルやむくみの改善に有効であり, 特に慢性腎不全患者の治療に使用されている. しかし, 八味地黄丸の作用機序については未解明の部分が多い. そこで, 本研究では, ヒト腎由来 HEK293T 細胞における八味地黄丸の水分排出機構への影響を評価した.

コールターカウンター法による細胞容積測定の結果, HEK293T 細胞に八味地黄丸を投与すると, 濃度依存的 ($\text{EC}_{50} = 491.38 \mu\text{g/ml}$) に縮小した. 八味地黄丸による細胞縮小は, Cl^- チャネル阻害剤や K^+ チャネル阻害剤の投与によってそれぞれ抑制された. さらに, 八味地黄丸の安全性を確認するために 1 日間持続的な投与を行った. その結果, 細胞の PI 陽性率には, コントロール細胞と比較して有意な差は認められなかった. また, カスパーゼ 3/7 の活性は, コントロール細胞に比べてむしろ抑制された.

以上の結果より, 八味地黄丸は, 細胞死を引き起こすことなく安全に Cl^- チャネルを活性化させて水分排出を促進させることが示唆された. (利益相反 なし)

演題 10. 漢方薬「木防已湯」の心筋保護作用とその作用機序の解明

○阿部史葉, 田頭秀章, 沼田朋大 (秋田大院医器官・統合生理学)

心不全は日本において三大死因の一つとして認識している深刻な課題である. 近年, 既存の治療法に加えて漢方薬の利用が検討されているが, 科学的な証拠の不十分さから医療界では慎重な姿勢がとられている. 本研究では心不全に対する有効性が示唆されている 6 つの漢方薬の効果を, アンジオテンシン II (AngII) 誘導のラット心室筋細胞肥大モデルを用いて調査した. その結果, 木防已湯 (MBT) が肥大心筋の抑制に有効であることを発見した.

AngII による心筋細胞肥大は, 細胞容積の増加, 細胞生存率の低下, ATP, ROS の上昇を引き起こしたが, MBT の投与により症状が改善された. また, 心筋肥大に伴うミトコンドリアの断片化や細胞内 Ca^{2+} の上昇も, MBT の投

与によって症状が改善された。AT₁受容体拮抗薬であるロサルタンとの併用により、心筋細胞肥大への効果は、拮抗的抑制を示す組み合わせ指数であった。最後に、MBT はイソプロテレノール誘発性心筋肥大に対しても心機能の改善、心筋肥大の抑制、線維化の阻止が *in vivo* においても示された。

これらの結果から、MBT が心筋肥大や心不全に対して有用であり、その作用機序は AT₁受容体遮断を介したミトコンドリア機能の改善に関与していることが示唆された。(利益相反 なし)

演題 11. 医療系学生による生理学体験型の健康教育イベントの被災地での開催

○楯 和馬^{1,2}、生長ありさ^{1,2}、赤間広樹²、神田正樹³、金田早羅¹、篠塚美帆^{1,2}、垣野内景²、小林大輔²、三宅将生²、挾間章博² (¹福島県立医科大学、²福島県立医科大学細胞統合生理学、³国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院)

【背景】医療系学生にとって臨床実習は実践的経験と対話能力向上に重要である。今回、被災地を中心に健康教育イベントを開催し、アンケート調査を行った。

【方法】福島県立医科大学と相馬看護専門学校の学生が県内 14 箇所ですべての知識を反映した健康教育イベントを開催した。来場者に対して避難経験などの属性や、イベント参加の意義と人との繋がり感じたかを 5 段階で評価してもらい、のべ約 1,400 名の内 306 名から回答が得られた。学生にはイベントに関わる学習の理解度や効果等を 5 段階で評価してもらい、33 名からアンケートを集計し、解析した。

【結果】広く来場者から高評価を得られたが、属性ごとに

有意差の有無が見られた。学生の回答では、項目間の相関が大学間で共に強い、ないし差がある組み合わせが見られた。

【考察】学生にとって健康教育イベントの実施は学習の理解度・効果の向上、そして実践的な対話能力の習得も期待できる。こうした活動が患者と医療従事者間の信頼関係向上、ひいては健康寿命の伸長に役立つ可能性に期待する。(利益相反 なし)

講演 2. 海馬脳波パターン刺激で誘導する海馬 CA1 シナプス可塑性のメカニズムに関する研究

○藤井 聡 (山形大医生理学)

海馬内のニューロンはシナプス入力を受け、集団では低周波数で同期して興奮しつつ、個々が高周波数でバースト発火しており、シナプス可塑性が誘導されている、と考えられる。本研究は、海馬 CA1 領域で興奮性シナプス可塑性が誘導される際に、「シナプスへのバースト入力と低周波入力の重畳で、どのようにシナプス可塑性が誘導されるか」を解明することである。海馬脳波パターンで CA1 シナプスに誘導される長期増強 (long-term potentiation, LTP) は N-methyl-D-aspartate glutamate receptors あるいは metabotropic glutamate receptors のどちらか一方の活性化に依存し、脱長期増強 (depotentialiation) ないし長期抑圧 (long-term depression) は両者の共活性化に依存した。本研究では、内因性 adenosine が抑制性ニューロン活動を抑制して興奮性ニューロンの脱分極を促進する点に着目し、シナプス入力時に co-transmitter として放出される内因性 adenosine がシナプス可塑性誘導の周波数弁別メカニズムにどのように関与するか、を検討した。(利益相反 なし)