

特別講演 1

ヒト動脈圧反射のシステム解析と機能再建

○佐藤隆幸<sup>1</sup>, 山崎文靖<sup>2</sup> (<sup>1</sup>高知大学医学部循環制御学教室, <sup>2</sup>高知大学医学部附属病院検査部)

【背景】動脈圧反射は、古くから生体制御研究の対象となってきた。また、医学生理学教育においてはネガティブフィードバックの代表例として扱われている。最新の研究によってミクロな機序解明が進んでいる一方で、その機能を再建しようとする試みはほとんどない。しかし、動脈圧反射失調は、重症の起立性低血圧を招き日常生活に深刻な影響を与えることから、動脈圧反射機能の再建法の開発は急務である。

【方法・結果】まず、動物実験により動脈圧反射のシステム解析を行う手法を開発し、ついで、疾患モデルを用いて反射中枢の機能を代行するバイオニック装置を開発した。その後、健康人を対象として動脈圧反射の平衡線図解析法や動的伝達関数の推定法を開発した。動脈圧反射の被制御量（フィードバックされる変量）が圧受容器による感知圧であることを考慮し、これらの解析では、静水圧の影響が免除されるよう鎖骨の位置を動脈圧測定基準とした。

定常開ループゲインの推定値は 5.6 で、動脈圧反射機能が健常であれば外乱の影響、つまり、起立性の血圧降下は 15% まで圧縮抑制されること、また、動的には概ね 20 秒以内に補償が完了することがあきらかになった。その後、頸髄完全損傷の患者を対象にバイオニック装置を試作し効果を検証した。バイオニック装置は、トノメータ（非侵襲的連続血圧測定装置）、コンピュータ・電気刺激装置（血管運動中枢の代行装置）、交感神経刺激用硬膜外カテーテル電極（下部胸椎レベルに留置）で構成した。装置無しでは、仰臥位から受動的座位への体位変換に伴って動脈圧が急激に大きく下がるため座位保持が不可能であった。しかし、装置を動作させることによって動脈圧低下が抑制され座位を保持することができた。

【展望】動脈圧反射の自律神経求心路、中枢、自律神経遠心路のいずれかの要素が機能不全になれば失調に陥る。そのため臨床的には、中枢だけでなくそれぞれの要素を機能代行できる装置の開発が求められる。一方基礎医学的には、それらの要素の開発を通して、ヒト動脈圧反射の定量的俯瞰的理解が進むだろう。次世代の生理学者に期待したい。(COI: No)

特別講演 2

一次繊毛におけるコレステロールの生理機能とその破綻

○宮本達雄<sup>1,2</sup> (<sup>1</sup>山口大学大学院医学系研究科分子細胞生理学講座, <sup>2</sup>同 細胞デザイン医科学研究所先進ゲノム編集治療研究部門)

一次繊毛は、G0 期細胞表面に発達する 1 本の毛様の微細管性構造である。一次繊毛を覆う細胞膜（繊毛膜）には、多様なシグナル受容体やイオンチャネルが集積しており、一次繊毛は細胞外の液性・力学環境を検知する「センサー器官」として機能する。繊毛膜は、他の細胞膜領域に比べて、コレステロール含量が高く、繊毛が一つの巨大な膜ドメインとして機能することが示唆される。これまでに我々は、ペルオキシソーム形成不全症・Zellweger 症候群が、脂質代謝異常に起因する筋緊張低下、肝腫大の他に、多発性嚢胞腎などの繊毛病症状を高率に合併することに着想を得て、ペルオキシソームが微細管上を繊毛へ向かって運動し、「ペルオキシソーム—一次繊毛」接触部位を形成して、コレステロールがペルオキシソームから繊毛へ供給されることを明らかにした。

コレステロール合成欠損症・Smith-Lemli-Opitz 症候群では、多発性嚢胞腎や多指症などの典型的な繊毛病症状を認めるが、繊毛におけるコレステロールの病態生理機構は不明な点が多い。近年、クライオ電子顕微鏡による観察から、一次繊毛に局在する機械受容性カルシウムイオンチャネルである Polycystin-2 は、直接的にコレステロールと結合することが示された。一方、常染色体優性多発性嚢胞腎患者データベースには、Polycystin-2 のコレステロール結合サイトのミスセンス多型 (PKD2 c.1550T>G, p.L517R) が検出された。PKD2 L517R タンパク質はコレステロールとの結合は有意に低下していたが、その電気生理学的活性はコントロールと同程度に維持されていた。次に、我々は、ゲノム編集技術を活用して、Pkd2 L515R 変異導入マウスを作製した。本ホモ接合体マウスは胎性致死であり、出血傾向、内臓逆位、多発性嚢胞腎を発症しており、典型的な繊毛病症状を示した。さらに、マウス集合管細胞株 mIMCD3 において Pkd2 L515R 変異を導入して、細胞レベルでの解析を行ったところ、同変異タンパク質は繊毛膜への局在が低下していた。これらの結果から、コレステロールは、Polycystin-2 を繊毛膜へ局在化させることにより、一次繊毛の細胞センサー機能を担保していることが示唆された。(COI: No)

次世代研究者表彰受賞講演

正義感の成り立ち：ラットの第三者罰モデルを用いた検討

○三神幹汰<sup>1,2</sup>, チョードリ・エマムッサレヒン<sup>1</sup>, 矢野

元<sup>1</sup>, 田中潤也<sup>1</sup> (愛媛大学医学系研究科分子細胞生理学,<sup>2</sup>愛媛大学医学部医学科6年次学生)

正義感が普遍的に存在していなければ安定した幸福な社会は維持困難である。しかし、動物モデルがないこともあり正義感に関する分子細胞レベルの生理学研究は全く行われていない。本研究では、分子細胞生理学的に正義感を検証可能な動物モデル作成を目指した。

強者が弱者を攻撃する、違法行為によって他者に損害を与えるなどの行為に対して、一般人は自分自身が特に被害を被るわけではなくとも、そのような悪事を行うものに対して罰を与える、あるいは、罰が与えられることを望む。これは、正義感の源になる感情であり、裁判というものが成立する根本になる。当該の悪い行為、違法行為などに無関係な第三者が罰を与える、または罰を与えることを希望する感情や行動を第三者罰というが、これは人に特異的なものであり、チンパンジーでも観察されないとされてきた。しかし、第三者罰は文化や人種の違いを超えて世界で普遍的に見られ、言葉を話せない乳児においても類似の行動をすることから、進化的にも保存された行動であろうと考えた。そこで、成熟 Wistar ラットオスに、ICR マウスが C57 BL/6 マウスを攻撃する場面を見せ、その行動を観察した。通常の飼育を行ったラットは特段の反応は見せなかったが、人がペットのように愛情を持って育てたラットは攻撃する ICR マウスを選択的に前肢で押さえつけ、攻撃行動を減少させた。生後16日の未熟仔ラットを水に溺れさせ、その場面を提示したところ、愛情ある飼育を行ったラットは救助様行動をみせた。安楽死させたラットと麻酔により昏睡状態にしたラットを提示した場合、愛情ある飼育を行ったラットは、昏睡ラットへの接触が安楽死ラットに比べて増加した。一方、全体的な行動量や不安強度に飼育方法による明確な差はなかった。愛情ある飼育を行った場合、前頭葉内側部での神経細胞活動活性化を示唆するデータを得た。これらの結果は、命を大切にすることが正義感形成の背景にあって、幼少期の愛情ある環境が重要であることを示す。(COI: No)

## 奨励賞候補演題

### 1. 幸福な人生を考えるための動物実験系

○品部凜太郎<sup>1,2</sup>, チョードリ・エマムッサレヒン<sup>1</sup>, 矢野元<sup>1</sup>, 田中潤也<sup>1</sup> (愛媛大学医学系研究科分子細胞生理学,<sup>2</sup>愛媛大学医学部医学科2年次学生)

幸福になるために必要な生き方・人生の選択とはどのようなものであろうか。自分自身に選択権がない条件で幸不幸が決定される可能性もある一方、自らが幸福への道筋を

選択できる可能性もある。我々は、生後21日で親から離れた同腹兄弟のオス Wistar ラットを、人に毎日可愛がられる enhanced affectionate handling (EAH) 群、通常の実験動物として飼育する Control (CNT) 群の2群にわけ生後3ヶ月まで4匹1ケージで飼育した。その後同じ子供時代を送った2匹を1ケージで飼育する独身群 single(s)、見知らぬ成熟メスラットと1:1で同居させ仔を産ませる結婚群 married(m)に分け、sCNT, mCNT, sEAH, mEAHの4群を作成して生後6ヶ月まで飼育し、その後種々の行動実験を行った。通常のオープンフィールドテストや高架式十字路テストでは、行動量や不安強度などに4群間に有意差はなかった。うつ状態を評価するための甘味嗜好テストでも有意差は見られなかった。しかし、8方向放射状迷路ではEAH群、特にmEAH群で運動量が多く、8本のアームを全て探索する個体もmEAH群で多かった。水面下に設置したプラットホームを探して水面上を遊泳するモリス水迷路では、その位置を学習後にプラットホームを除去して行うテストを5分間行った。その結果、mEAH群が最も遊泳距離が長く、他の3群は同程度であった。行動実験終了後に体重、副腎重量を測定、脳と下垂体を摘出し、遺伝子発現や脳内モノアミン含量を測定した。副腎重量/体重比に有意差は見られず、側坐核ドーパミン含量などモノアミン含量にも有意差は見られなかった。遺伝子発現は現在検討中である。これらの結果は、生育環境は幸福感そのものには影響しないものの、厳しい状況でも簡単に諦めない気持ちなど、幸福になるポテンシャルを変化させる可能性を示唆している。(COI: No)

### 2. 海馬CA1におけるシナプス可塑性と、回避学習機能の発達と性差

○楊宇衡<sup>1</sup>, 崎本裕也<sup>1</sup>, 五島真<sup>1</sup>, 美津島大<sup>1,2</sup> (山口大学大学院医学系研究科神経生理学講座,<sup>2</sup>山口大学時間学研究所)

幼少期の外傷体験後に心的外傷後ストレス障害(PTSD)が発症するリスクは女性で高く、この性差は幼少期の記憶能力の違いに由来する可能性がある。本研究では、雌雄の幼少期ラットを用いて学習依存的な海馬CA1領域のシナプス可塑性と性差を調査し、学習能力の違いや発達臨界期の性差を検討する。

実験には生後16-17日齢における雌雄のSprague-Dawley系ラットを使用し、ストレス回避学習(IA)課題を実施した。この学習課題は、1度のfoot-shock trainingで学習が成立し、背側海馬CA1を必要とする(Sakimoto et al. Cereb Cortex 2019)。また、CA3や内側嗅内皮質(EC)からの経路特異的な興奮性入力が学習成績と相関する事も判

明した(Yang et al. Brain Science 2024). 本研究でもスライパッチクランプ法でシナプス可塑性を評価し、特にAMPA/NMDA受容体電流の比率や、単一シナプス小胞あたりの微小興奮性シナプス後電流(mEPSCs)と微小抑制性シナプス後電流(mIPSCs)の変化を解析した。また、行動battery testを用いて感覚、運動、情動機能も評価した(Sakimoto et al. Sci Rep 2022).

行動実験において、幼少期の雌は雄と比べて有意にIA学習の成績が高く、雌性で幼児期健忘期間が短い、文脈学習機能の性差が示唆された。また、パッチクランプ解析では、IA学習後の雄ラットではmEPSCsとmIPSCsの頻度が顕著に減少したのに対し、雌ラットではmIPSCsの頻度が増加し、シナプス可塑性の性差が明らかになった。IA学習後にCA3-CA1経路及びECIII-CA1経路の両方でAMPA/NMDA比率が増加し、IA学習後の興奮性シナプスの入力強化にはAMPA受容体が寄与していると考えられた。行動Battery Testによって、感覚機能や運動機能には性差が見られず、IA学習の性差が他生理機能の影響下ではなく、文脈学習機能の性差である事を確認した。また、社会性課題において幼少雌性は同性他者への関心が有意に高く、発達期における情動機能の性差も確認された。

以上、本研究から幼少期の海馬CA1領域におけるシナプス可塑性と学習機能の顕著な性差を確認した。特に、雌の乳幼児は成熟した雄ラットと部分的ではあるが同様の学習依存的なシナプス可塑性の様相が確認できた。以上、本研究で明らかにした性固有の発達軌道とその性差は、PTSDや他の記憶関連障害の治療において、性特異的な介入戦略に必要な基盤情報を提供する。(COI: No)

### 3. モデルマウスのうつ様症状に対する半夏厚朴湯の効果

○松村 龍, 中村-丸山恵美, 氷見直之, 中村文洋 (川崎医科大学生理学2)

【目的】うつ病は、精神的ストレスや身体的ストレスなどが原因で脳がうまく働かなくなっている状態である。治療にSSRIなどの薬剤が使用されているが近年漢方も注目されている。我々はこの漢方薬の抗うつ効果およびその作用機序に対するエビデンスを得るためにうつ様モデルマウスを用いて検討した。

【方法】本実験ではC57BL/6J♂7wマウスを用いた。3~7時間15日連続で拘束水浸ストレス負荷によってうつ様モデルマウスを作成した。半夏厚朴湯(2mg/ml)は給水瓶にて自由摂取させた。投与期間はモデル完成前から(4w)と、モデル完成後(2w)で比較した。モデル完成2週間後にうつ様状態を調べるために新奇環境摂食抑制試験

(NSF)および強制水泳試験(FST)で行動学的に、海馬歯状回顆粒細胞層の新生神経細胞の密度で組織学的に検討した。また、モデル完成直後と完成2週間後での海馬BDNF量を比較した。

【結果】半夏厚朴湯をモデルマウスに連続摂取させることでうつ様行動が改善された。そして摂取期間が長いほどその効果は増大した。うつ様状態で低下する神経新生も半夏厚朴湯によって改善が見られた。一方、normal群においても4w投与によって幼若神経細胞が有意に増加した。BDNFはnormal群において投与2週間後に有意な増加が認められたが4週間後には元に戻った。一方stress群はストレス負荷中は減少し、モデル完成後に増大した。この傾向は半夏厚朴湯によって影響されなかった。

【結論】半夏厚朴湯はうつ様症状の改善に関与しているが、神経新生への影響は動物の状態によって異なる可能性が示唆された。(COI: No)

### 4. D-アロースによる炎症性大腸発癌抑制作用のメカニズム

○李 小東<sup>1</sup>, 倉原 琳<sup>1</sup>, 神島和代<sup>2</sup>, 橋本 剛<sup>1</sup>, 山下哲生<sup>1</sup>, 平野真弓<sup>1</sup>, 平野勝也<sup>1</sup> (<sup>1</sup>香川大学医学部自律機能生理学, <sup>2</sup>香川大学医学部分子生理学)

背景と目的: 希少糖の一種であるD-アロースは、D-グルコースのC-3位のエピマーであり、抗炎症および抗腫瘍効果が報告されている。炎症性腸疾患の病態には自然免疫応答異常が病態形成に強く関与していることが明らかになってきた。本研究は、消化管の炎症性発癌に対するD-アロースの効果を検討する。

研究方法: 炎症性発癌モデルは、8週齢のC57BL/6NcrSlcマウスにazoxymethane(AOM; 12 mg/kg BW, i.p.)を投与し、その後2% dextran sulfate sodium(DSS)を含む飲水の7日間投与を7日間の間隔を置いて2回行い作製した。最後のDSS投与の1週間後から、5% D-アロースを含む飲水を5週間与えた。ヒト大腸腺癌細胞Caco-2を用いて、細胞増殖および生存率をセルパック試薬およびCCK-8キット、細胞代謝を細胞外フラックスアナライザー、癌抑制因子Txnip発現を定量PCRで解析した。LPS刺激によるマクロファージの変化とD-アロースの作用をRNAシーケンスで、小胞体ストレスマーカーに及ぼす影響を免疫プロット法で検証した。

研究結果: AOM/DSSモデルマウスでは、体重の減少、大腸長の短縮、便指数の増加、肛門出血、脾臓重量、腫瘍数、および炎症スコアが増加した。D-アロース投与により、出血、腫瘍数、および炎症スコアが有意に減少した。Caco-2細胞では、D-アロースはTxnipの発現を増加させ、解糖

活性を抑制し、細胞数および生存率を減少させた。TxnipのsiRNAを導入しておく、解糖活性および細胞増殖に対するD-アロースの抑制作用が低減した。D-アロースはLPSによるマクロファージの炎症性サイトカインIL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ の発現の上昇を抑制した。D-アロースはマクロファージの小胞体ストレスマーカー遺伝子発現を抑制し、BipおよびCHOPタンパク質の発現を抑制した。

結論：D-アロースは、AOM/DSSマウスモデルにおいて炎症および腫瘍の成長を抑制した。大腸癌細胞の解糖活性および細胞増殖の抑制が抗癌作用に寄与した可能性がある。D-アロースによる解糖活性及び細胞増殖抑制機構にTxnipが関与することが示唆された。D-アロースは、マクロファージの小胞体ストレスを抑制することが示唆される。D-アロースは大腸炎関連の発癌の有望な予防・治療薬として期待される。(COI: No)

#### 5. 消化管粘膜上皮細胞における新規1型ホスファターゼ調節タンパク質GBPIを介した生理機能調節—細胞分化に依存的な細胞内局在の変化

○宮川ゆい<sup>1</sup>、倉原 琳<sup>2</sup>、竹谷浩介<sup>1</sup>、田中良法<sup>1</sup>、平野勝也<sup>2</sup>、江藤真澄<sup>1</sup> (1岡山理科大学獣医学部生化学講座、<sup>2</sup>香川大学医学部自律機能生理学講座)

【背景・目的】細胞の増殖や分化、運動など様々な生理機能を制御する1型セリン・トレオニンホスファターゼ(PP1)は、内在性の調節タンパク質によって調節を受けている。GBPIはPP1調節タンパク質の新たな候補であり、腸と脳におけるmRNAの発現が報告されている。しかし、これまでGBPIのタンパク質レベルでの発現や組織学的分布は不明であった。今回、GBPIの生理学的な機能を解明することで新たなPP1シグナルの意義を理解することを目標として、このタンパク質に対する特異的抗体を調製し、マウス組織におけるGBPIの組織学的な分布を検討した。

【方法・結果】抗GBPI抗体は、リコンビナントGBPIを鶏に免疫し作成した抗IgY画分より、アフィニティークロマトグラフィーによって精製した。ウエスタンブロット法により、GBPIの直腸における発現を確認した。この抗体を用いてマウス腸ロール切片を免疫染色したところ、GBPIは消化管粘膜上皮細胞全般に発現しており、特に盲腸から直腸にかけて発現量が多いことが明らかになった。マウス結腸切片を用いて免疫蛍光染色を行ったところ、腸陰窩の表層の粘膜上皮細胞、アウエルバッハ神経叢の神経細胞、平滑筋細胞に比較的高い発現を認めた。また、粘膜上皮細胞においてGBPIは腸陰窩底部から頂端部にかけて、局在が核内から細胞質内へと変化し、発現量が徐々に増加した。上皮細胞モデルとして大腸がん細胞株T84を用いたところ、

ECadの発現量が多い細胞では細胞質にGBPIの染色が認められたが、発現が弱い細胞ではGBPIは核内に局在していた。

【考察】GBPIはマウスの腸においてタンパク質レベルで発現し、特に分化した粘膜上皮細胞で発現していることが確認された。さらに、T84とマウス腸組織の免疫蛍光染色の結果からGBPIは細胞の分化の程度によって局在が変化する可能性が示された。これらの結果から、GBPIは消化管粘膜上皮細胞において少なくとも核内と細胞質において異なる役割を担っており、PP1調節を介して消化管粘膜上皮細胞の生理学的機能の制御に関与している可能性が示唆された。(COI: No)

#### 一般演題

##### 1. Cordycepin Attenuates Pulmonary Hypertension by Targeting the CDK1/TERT Pathway and Senescent Macrophages

○Gaopeng Li<sup>1</sup>、Lin-Hai Kurahara<sup>1</sup>、Kaori Ishikawa<sup>2</sup>、Xiaodong Li<sup>1</sup>、Ryou Ishikawa<sup>2</sup>、Kazufumi Nakamura<sup>4</sup>、Katsuya Hirano<sup>1</sup> (1Department of Cardiovascular Physiology, Faculty of Medicine, Kagawa University, 2Department of General Medicine, 3Department of Diagnostic Pathology, Kagawa University Hospital, 4Center for Advanced Heart Failure, Okayama University Hospital)

Background and purpose: Pulmonary hypertension (PH) is characterized by the excessive proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells (PASMCs). Telomerase reverse transcriptase (TERT) exerts RNA-dependent RNA polymerase (RdRP) activity, which is activated upon phosphorylation at T249 by cyclin-dependent kinase 1 (CDK1). Cordycepin, a nucleoside analog derived from Cordyceps Militaris, inhibits the viral RdRP activity. We investigated therapeutic potential of cordycepin in PH, with focus on CDK1, TERT, and cell senescence.

Methods: The expression and localization of CDK1 and p-TERT (TERT phosphorylated at T249) were analyzed with immunoblotting and immunofluorescence staining. The proliferation of PASMCs was analyzed with MTT assays and cell counting kit. A rat PH model (60 mg/kg monocrotaline, s.c.) in SD rats and a mouse PH model (20 mg/kg monocrotaline pyrrole, i.v.) in p16 reporter mice were used in this study. p16 reporter mice expresses tdTomato fluorescence protein driven by the p16 promoter, as an indication of senescent cell.

Results: Lung tissues and PASMCs from PH patients (PH-PASMCs) showed increased CDK1/p-TERT double-positive cells. Cordycepin and RO-3306, a selective CDK1 inhibitor, reduced p-TERT level and inhibited the proliferation specifically in PH-PASMCs. Cordycepin also improved right ventricular hypertrophy, reduced pulmonary artery thickening and p-TERT-positive cells in the pulmonary artery, and extended survival in the rat PH model. In the PH model of p16 reporter mice, cordycepin treatment ameliorated the arterial muscularization and right ventricular hypertrophy. Cordycepin reversed the decreased number of tdTomato-positive cells in PH model. Most of the tdTomato-positive cells in the lung were CD68-positive macrophages.

Conclusion: Cordycepin mitigates PH by inhibiting the CDK1/TERT pathway in PASMCs. Reduction of tdTomato-positive senescent macrophages may contribute to pathogenesis of PH. (COI: No)

## 2. ラット脳損傷モデルに対するドーパミン D1 受容体アゴニストの予後改善効果

○チョードリ・エマムッサレヒン, 矢野 元, 田中潤也 (愛媛大学医学系研究科分子細胞生理学)

脳損傷は急性期死亡に加え, 長期予後では改善困難な運動機能障害や高次機能障害, 変性疾患の発症率上昇などを引き起こす重大な病態であり, 新たな治療法の開発が待たれている。我々は, ドーパミンが D1 様受容体に結合して細胞内 cAMP を高めることで, ミクログリアの起炎症性活性化を抑制することに着目し, 敗血症関連脳症に伴うせん妄を改善することを見出している。脳損傷においても, 物理的障害による一次損傷がミクログリアや末梢白血球の脳内浸潤や活性化を引き起こし, 二次損傷となって脳組織の喪失が進行する。この二次損傷が予後悪化の重大な要因であることから, D1 様受容体刺激によってミクログリアや浸潤マクロファージの活性化を抑えることで, 予後改善につながるか調べた。脳より FACS により分取したミクログリア, マクロファージは共に D1 様受容体である, DRD1, DRD5 を発現していた。また, 一次培養ミクログリア, および腹腔マクロファージにリポポリサッカライドを負荷することにより発現上昇する IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  の発現を血液脳関門透過性 D1 様アゴニスト SKF-81297 (SKF) は抑制した。また, この二種の細胞の解糖系, 酸化的リン酸化を抑制した。SKF は Wistar ラット針刺し脳損傷モデルの生命予後を改善し, 脳喪失体積を減少させた。さらに, 運動量減少を抑制し, 受動回避試験の成績を向上させた。脳損傷周辺

組織での IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  の発現を抑制し, 酸化障害も軽減し, 白血球の浸潤も抑えていた。SKF は, 活性酸素産生に関与する NOX の発現を抑制したが, Nrf2 によって発現が増加する抗酸化ストレス酵素の発現は誘導しなかった。SKF 同様に, 血液脳関門透過性で細胞内 cAMP を上昇させるアドレナリン  $\beta$ 2 アゴニスト, クレンプテロールにも SKF と同様の効果があった。以上の結果は, SKF がミクログリア等の細胞内 cAMP 濃度を上昇させることで, 起炎症性転写因子 NF $\kappa$ B の核内移行を阻害して, 抗炎症効果をもたらし, 脳損傷モデルの予後改善につながることを示唆する。(COI: No)

## 3. ドーパミン D1 様受容体アゴニストによるミクログリア活性化抑制は敗血症病態を改善させる

○関家丸華<sup>1,2</sup>, チョードリ・エマムッサレヒン<sup>1</sup>, 矢野元<sup>1</sup>, 田中潤也<sup>1</sup> (<sup>1</sup>愛媛大学医学系研究科分子細胞生理学, <sup>2</sup>愛媛大学医学部医学科 1 年次学生)

敗血症は何らかの病原体感染をきっかけとして生じる全身性の制御困難な免疫系の異常であり, 多臓器不全(MOF)を起しやすく, 今もなお死亡率が高い難治性の病態である。敗血症に伴う MOF の一つとして敗血症関連脳症(SAE)と呼ばれるせん妄を主症状とする脳内炎症も誘発し, 重症の SAE は敗血症症状の重篤化と関連する。脳内の主たる免疫担当細胞であるミクログリアの起炎症性活性化は SAE に直接関連すると考えられることから, 今回我々はミクログリアの起炎症性活性化を血液脳関門透過性ドーパミン D1 様受容体アゴニスト SKF-81297 (SKF) によって抑制する方法を検討した。D1 様受容体はミクログリアに発現しており, リガンドの結合により細胞内 cAMP 濃度を上昇させる。細胞内 cAMP 濃度の上昇は, NF $\kappa$ B の核内移行を阻害してミクログリアの起炎症性活性化を抑制することがわかっている。C57BL/6 マウスに盲腸結紮穿孔術(CLP)を行うことで敗血症モデルを作成し, SKF を投与したところ, 死亡率が顕著に減少した。この際, 呼吸窮迫を起こす肺障害も改善していた。血液脳関門を透過しないドーパミンや D1 アゴニスト, フェノルドパムでは生存率の改善は見られなかった。SKF を投与すると脳内ミクログリアの活性が低下し, 視床下部での IL-1 $\beta$  や TNF $\alpha$  発現が減少していた。これら二つのサイトカインは CRH やバソプレッシンの発現を上昇させるが, SKF 投与により両者の発現量は正常化した。ミクログリアの起炎症性活性化抑制が視床下部下垂系の機能異常の改善に繋がり, 肺などの末梢臓器病変発生を阻止しているものと考え, 現在検討を進めている。(COI: No)

#### 4. 核膜 LINC 複合体による軸索起始部の機能制御

○長谷川孝一, 濱 徳行, 桑子賢一郎 (島根大学医学部 神経・筋肉生理学)

軸索起始部 (axon initial segment: AIS) は, 特定の電位依存性イオンチャネルが集積した細胞体近傍の構造体で, 活動電位の発生を制御する重要な役割を果たす。AIS は, 神経活動レベルに応じて自身の長さや位置を変化させる“構造的可塑性”をもち, これにより, 局在するイオンチャネルなどの分子プロファイルを変動させてニューロンの興奮性を調節することが知られている。一方, 核膜を貫通する LINC (Linker of Nucleoskeleton and Cytoskeleton) 複合体は, 核膜内側の Sun と外側の Nesprin からなる複合体で, Nesprin が細胞骨格と結合することで核を中心とした細胞骨格ネットワークの基点としての重要な機能を担っている。

我々はこれまでに, LINC 複合体が AIS の制御に関わることを見いだしてきた。まず, LINC 複合体の機能阻害型変異体 (LINC-DN) を発現させると, さまざまなニューロンタイプで AIS が著しく短縮することを発見した。さらに, LINC-DN 発現ニューロンでは, 脱分極誘導に反応した AIS の構造的可塑性が完全に消失した。そこで, 次に, 神経活動における LINC 複合体の重要性を明らかにするためにパッチクランプ法による解析をおこなった。その結果, LINC-DN 発現ニューロンでは, 活動電位発生の閾値が上昇して発火頻度が低下しており, 神経活動が低下していることが示唆された。さらに, 脳機能を調べるためにオープンフィールド解析をおこなったところ, LINC-DN を脳内全域のニューロンで発現したマウスでは自発活動量の増加と不安様行動の減少が認められた。

これらのことから, LINC 複合体は AIS 制御を介して神経活動を調節する重要なはたらきをもち, その異常は脳機能の変容をもたらすことが明らかになった。したがって, ニューロンの正常な機能発現に必須の「核を起点とした新たな神経活動制御システム」の存在が示唆される。(COI: No)

#### 5. hERG 電位依存性カリウムチャネル活性化のアロステリック制御機構

○古谷和春<sup>1</sup>, アイアナ・コルテス<sup>2</sup>, イゴール・ボロビョーフ<sup>2</sup>, ヴラディーミル・ヨロフヨロポイ<sup>2</sup>, 喜多紗斗美<sup>1</sup> (<sup>1</sup>徳島文理大学薬学部薬理学講座, <sup>2</sup>カリフォルニア大学デービス校生理学講座)

human Ether-à-go-go-Related Gene (hERG) チャネルは, 心室筋細胞の活動電位再分極を担う電位依存性カリウムチャネルである。多様な薬物がこのチャネルを阻害し, 薬

物誘発性不整脈を引き起こすことが, 創薬や臨床で問題となっている。そのため, 薬物による hERG チャネル遮断の構造基盤が盛んに研究されている。興味深いことに, ニフェカランやアミオダロンなど臨床で用いられる多くの hERG 遮断薬は, チャネルの電位依存的活性化曲線を左方に 20~30mV シフトさせる。これにより, 通常の活性化閾値付近では逆説的に電流を増加させる効果を示す。今回我々は, この薬理作用に着目し, hERG チャネルの活性化に伴うポアドメインの構造変化とその制御機構について新しい仮説を提案する。まず, 電気生理学的実験を行い, チャネルの開閉状態の変化に伴う薬物-チャネル相互作用の遷移を詳細に解析した。その結果, 膜電位依存的な以下の過程が示唆された:

1) 遮断薬 (ニフェカラン) は, 脱分極時にチャネルの活性化ゲートが開くと細孔内の受容部位に到達し, イオン透過を遮断する。

2) 再分極時に活性化ゲートが閉じると, 遮断薬はチャネルの細孔内に閉じ込められる。

3) 閉じ込められた遮断薬は, 活性化ゲートの開閉平衡を開状態に偏らせる。

4) hERG 電流が増加する膜電位では, 薬物の解離速度がチャネルの閉鎖速度より速く, 再開口後に薬物が遊離することで脱遮断が起こり, 活性化チャネルが出現する。

さらに, 電気生理学的実験から得られた速度論的パラメータを用いて, ニフェカラン-hERG 相互作用のマルコフモデルの構築およびシミュレーションによる解析を行ったところ, 電気生理学的実験で観察される薬物存在下の hERG 電流特性が再現された。この機能的モデルは, チャネル細孔内の薬物がチャネルの電位依存的活性化をアロステリックに制御することを仮定している。最後に構造的な解析を行い, hERG チャネルの細孔内には開口時のみ存在する疎水性ポケットがあり, 電位依存性を促進する遮断薬がそのポケット内で安定にチャネルと相互作用した。以上の結果より, ある種の hERG 遮断薬は, 細孔内でチャネルの閉口を妨げる楔 (くさび) のように作用し, 電位依存的な開口を促すと考えられる。(COI: No)

#### 6. 横紋筋バネ分子コネクチン (タイチン) の祖先遺伝子と動物進化

花鳥 章, 橋本 謙, ○毛利 聡 (川崎医科大学生理学 1)

横紋筋の仕事は収縮と伸展であり, 収縮がミオシン・アクチンの分子運動に因るのに対し, 伸展は肘関節運動における二頭筋と三頭筋の対構造のようなマクロレベルでのメカニズムが必要である。また, それぞれの横紋筋が置かれ

た力学的環境に応じた「伸びやすさ」が求められ、これは生体内最大タンパクであるバネ分子コネクチン(タイチン)によって調節されている。コネクチンは横紋筋に特異的なタンパクであり、その出現は移動能の向上など動物界の進化において重要な役割を果たしたと考えられるが、分子進化に関する報告はない。

ヒトのコネクチン遺伝子は第二染色体の長腕にあり、その周囲遺伝子を調べたところ、コネクチン遺伝子はHOX遺伝子クラスターとWNT遺伝子クラスターの間が存在していた。ヒトを含む肉鱗類は4つのHOX、WNT遺伝子クラスターを有しており、2回の全ゲノム重複の結果と考えられている。

全ゲノム重複ではHOXおよびWNT遺伝子クラスターの間にある遺伝子も同時にコピーされた筈であり、コネクチン遺伝子の周辺遺伝子のシンテニー(遺伝子順)を持つ遺伝子を検索した。その結果、コネクチン祖先遺伝子としてKALRNとそのオーノログ(全ゲノム重複によるコピー)TRIOを同定した。分子系統解析では、祖先遺伝子からのコネクチン遺伝子複製が刺胞動物や平板動物出現以前の二胚葉生物である可能性が示された。これは後生動物における横紋筋起源の一回性を意味しており、横紋筋を持つ刺胞動物や左右相称動物など現生動物の共通祖先が存在する可能性がある。

また、横紋筋は骨格に結合して強い張力を発揮することから、コネクチンを有する横紋筋の出現は外骨格や内骨格の進化を促したと考えられる。5億4千万年前の地層から三葉虫のような骨格を持つ化石が突然出現するカンブリア爆発の原因については諸説あるが、コネクチンを含む横紋筋の出現は有力な候補になり得ると考える。(COI:No)

#### 7. 視床下部 Nos1 ニューロンによる脂質代謝制御

○近藤邦生<sup>1,2</sup> (1鳥取大学医学部統合生理学分野, 2自然科学研究機構生理学研究所生殖・内分泌系発達機構研究部門)

我々生物は、体内のエネルギー状態を一定に保つしくみであるエネルギー恒常性を持つ。エネルギーの恒常性維持には、エネルギーの摂取と消費の適切なバランスだけでなく、利用するエネルギー物質の種類(糖・脂質・タンパク質)の適切な選択が必要である。このような選択的なエネルギー物質の消費には、視床下部等の中枢神経系と末梢組織との連関が重要であると考えられるが、そのメカニズムはほとんど明らかとなっていない。

我々は、逆行性ウイルストレーサーを用いた実験により、視床下部室傍核のNos1を発現する神経細胞(Nos1ニューロン)が骨格筋・褐色脂肪組織などエネルギー代謝調節に

関わる多くの末梢組織に投射することを見出した。Nos1ニューロンの活性化は、交感神経系を介して脂肪分解と脂肪酸化を促進し、全身の脂質消費量を増加させた。Nos1ニューロンの活動は、休息期や寒冷曝露、ストレスなどによって高まっており、これらの条件下でNos1ニューロンの活動を抑制すると、総エネルギー消費を変化させずに脂質消費のみが抑制された。また、Nos1ニューロンの活動を慢性的に抑制するとエネルギー摂取量によらず体重増加と脂肪増加を引き起こした。

以上の結果から、Nos1ニューロンが脂質の選択的な消費を制御することでエネルギー恒常性に関わることが明らかとなった。(COI:No)

#### 8. マウス初期胚の環境温度と出生後の体温の関連について

○吉村祐貴<sup>1</sup>, 渡邊達生<sup>1</sup>, 中村和臣<sup>2</sup>, 二木 啓<sup>3</sup>, 御子柴克彦<sup>4</sup>, 檜山武史<sup>1,5</sup> (1鳥取大学医学部生理学講座統合生理学, 2鳥取大学医学部附属病院新規医療研究推進センター, 3神戸市看護大学専門基礎科学領域医科学分野, 4上海科技大学免疫化学研究所, 5鳥取大学国際乾燥地研究教育機構)

恒温動物の深部体温は、日内変動はあるものの、ある一定の値に保たれている。これは視床下部を中枢として、環境温度の変化に応じた体温調節が行われているためと考えられているが、なぜ深部体温が37℃付近で維持されているのか、その値がいつ、どのように決定されているのか明らかにされていない。私たちは、恒温動物である鳥類、哺乳類は親の体温によって胚が温められた状態で発生することから、発生期の環境温度が個体の体温決定に重要ではないかと考えた。

私たちはマウスの生殖工学技術を応用し、初期胚の培養温度を変化させることで、発生期の環境温度が体温に及ぼす影響を検討した。C57BL/6マウスの受精卵を通常の培養温度(37℃)または、それより1℃高い38℃(38℃培養群)で、4日間培養した。胚盤胞に発生した胚を偽妊娠マウスの子宮に移植し、生後8週齢になったオスの腹腔内に体温・行動量測定用のテレメトリプローブを留置した。術後1週間の回復期の後に自由行動下にあるマウスの体温を測定した結果、ZT3からZT12において有意に体温が低下していた。またこのマウスの視床下部を用いて遺伝子発現解析を行ったところ、38℃培養群ではinsulin-like growth factor-1(Igf-1)とinsulin-like growth factor binding protein-2(Igfbp2)の発現が共に上昇していた。一方で肝臓での発現には変化が見られなかった。そこで、脳特異的にIgfbp2を欠損させたマウスの胚を38℃培養し、出生後9

週齢となったマウスの体温を測定したところ、対照群と比較して ZT3 から ZT12, また, ZT19 から ZT23 において体温が上昇していた。以上の結果から、着床前のマウス初期胚における環境温度が 1°C 違うだけでも、出生後の体温に影響を与えることが明らかとなり、この現象に Igf-1, Igfbp2 の関与が示唆された (Yoshimura Y, et al. under review in Sci. Rep.).

また、38°C 培養された胚盤胞で何が起きているのか解析するために RNA-seq を行ったところ、糖代謝やクロマチン形成に関与する遺伝子群が有意に変動していることがわかった。現在、ATAC-seq によって 38°C 培養された胚盤胞におけるエピゲノム動態の解析を試みている。マウス初期胚の環境温度の変化が体温に及ぼす影響について議論したい。(COI: No)

#### 9. マウス III 型味細胞の GABA が果たす細胞間コミュニケーションの可能性について

○三上彩可<sup>1,2</sup>, 黄 海<sup>1</sup>, 兵藤藍子<sup>1,2</sup>, 堀江謙吾<sup>1,3</sup>, 安松啓子<sup>4</sup>, 二ノ宮裕三<sup>1,5,6</sup>, 美藤純弘<sup>1,3</sup>, 飯田征二<sup>2,3</sup>, 吉田竜介<sup>1,3</sup> (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科口腔生理学,<sup>2</sup> 岡山大学医歯薬学域顎口腔再建外科部門,<sup>3</sup> 岡山大学学術研究院医歯薬学域,<sup>4</sup> 東京歯科短期大学,<sup>5</sup> 九州大学大学院歯学研究院,<sup>6</sup> モネル化学感覚センター)

主に酸の受容を担う III 型細胞は、中枢神経系で抑制性神経伝達物質として機能する  $\gamma$ -アミノ酪酸 (GABA) の合成酵素である GAD67 を発現することが報告されている。しかし、酸刺激時に III 型細胞から放出される GABA の生理学役割は十分に明らかにされていない。本研究では、味蕾内で GAD67 を欠損したマウス (Gad67-cKO) を作製し、III 型細胞における GABA の機能を解析した。各種味細胞マーカーと GAD67 の共免疫染色によって、Gad67-cKO マウスの味蕾内における GAD67 の欠損を確認した。各基本味に対するリック応答、および鼓索神経味覚応答を調べた結果、いずれについても両マウス間で有意な差は認められなかった。以上より、III 型味細胞に発現する GABA は酸味情報の中枢への伝達に関与しないことが示唆された。一方で、甘味と酸味の混合溶液によって味覚刺激した場合の鼓索神経応答は、野生型マウスでは各味覚物質を個別に与えた応答の総和よりも有意に小さかったが、Gad67-cKO マウスでは両者に有意な差は認められなかった。このことから、III 型細胞の GABA は、酸味による甘味応答の抑制に関与する可能性が考えられる。(COI: No)

#### 10. マウス半球間抑制神経回路にアセチルコリンは脱抑制に作用する

○半田高史, 張 晴, 相澤秀紀 (広島大学大学院医系科学研究科神経生物学)

大脳皮質運動野における半球間抑制は、半球間を結ぶ交連神経細胞が反対側の介在細胞を介した抑制性神経回路により実現され、反対側の活動を抑えることで緻密な運動実行を可能にする役割を担う。一方、その抑制機能が神経修飾作用によってどのような影響を受けるのか分かっていない。アセチルコリンは、運動学習や脳卒中後の運動機能障害からの回復に重要な役割を果たす神経伝達物質であり、広域大脳皮質領域に放出される。我々は、片半球の運動野の交連神経細胞から入力を受ける反対側の運動野の神経活動がアセチルコリンによってどのような影響を受けるかを検証した。右半球の神経活動を光遺伝学的に惹起し、左半球運動野の大脳皮質全層から局所フィールド電位とマルチユニット活動を記録した。ムスカリン性アセチルコリン受容体を薬理的に阻害した場合、右半球運動野から左半球運動野 2/3 層への興奮性シナプス入力が減衰し 5 層への興奮性シナプス入力が現れた。アセチルコリン受容体の作動薬は、半球間抑制の期間を短くする作用に働き、阻害薬は 5/6 層で半球間抑制を長くする作用に働いた。また、両半球の運動野からのマルチユニット記録により半球間の神経活動の同期性へのアセチルコリンの影響を検証した。半球間の興奮性細胞と介在細胞の神経活動は、脳内のアセチルコリン量の増幅により脱同期の影響を受け、ムスカリン性アセチルコリン受容体阻害薬により同期性が促進された。これらの結果は、アセチルコリンが半球間抑制神経回路に対して脱抑制に働くことを示唆する。(COI: No)

#### 11. Using somatosensory evoked potential induced by task-irrelevant stimuli to assess attention during motor activity

○Nguyen Van Cuong, Kenta Ito, Hiroki Kuwamura, Nguyen Dang Thu, Susumu Urakawa (Department of Neurorehabilitation and Emotional Science, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University)

Introduction: Attention plays an important role in motor activity, including skill learning and precise execution. Therefore, assessing attention during motor activity can help monitor engagement and adjust tasks, especially in rehabilitation training. Previous studies have demonstrated that event-related potentials (ERPs) can be used to probe attention during cognitive tasks such as online learning, reading, and oddball tasks. However, research using ERPs to assess attention during motor activity is not



clear. This study aims to investigate the differences in somatosensory evoked potentials (SEPs) related to shifts of attention during finger-motor tasks.

**Method:** The typing task, which utilized three fingers, was chosen due to its requirement for precise movement and minimal body-head movement. Participants carried out three task conditions, baseline: without movement, no-attention: free typing in no-attention, attention: precise typing the numbers shown on the monitor as fast as possible. Each trial lasted 12 minutes (3 minutes per condition, 1 minute pre-condition), with 3 trials per subject. SEP, a type of ERP commonly used to evaluate the modulation of pain perception, was chosen as task-irrelevant stimuli because its stimuli has a lesser impact on task-relevant information compared to visual or auditory stimuli. The stimuli were generated by an electrical stimulator with a duration of 500 ms and an inter-stimulus interval of 2 seconds, triggering the tibial nerve at right ankle. SEP was recorded using the EEG Biosemi Active 2 system with 5 electrodes, including the common mode sense as a reference, driven right leg, Cz, C1, and C2. The signal from Cz, which exhibited the largest amplitude among Cz, C1, and C2, was used for analysis. Additionally, eye blinks were recorded using an active camera as a behavioral characteristic, with manual detection.

**Results:** Preliminary experiments showed that the SEP amplitude in the early phase (N90) did not differ across the three conditions; however, it was larger in the late phase (P200, P300) in the baseline compared to the no-attention and attention conditions. Notably, P300 was larger in the no-attention condition compared to the attention condition. Furthermore, the eye blink rate was related to P300.

**Conclusion:** These findings suggest the potential for using SEPs to assess attention during motor activity. Additionally, pain may decrease as engagement in motor activities, such as physical exercise. (COI: No)

## 12. マイオスタチン (GDF-8) に着目した運動療法の筋萎縮抑制効果

○氷見直之<sup>1</sup>, 浅岡 航<sup>2</sup>, 高峯大典<sup>2</sup>, 川村駿翔<sup>2</sup>, 中村-丸山恵美<sup>1</sup>, 中村文洋<sup>1</sup> (<sup>1</sup>川崎医科大学生理学2教室, <sup>2</sup>川崎医科大学医学部)

【背景】脳疾患後の機能回復に運動が有効であるメカニズムの1つとして運動により筋から分泌されるマイオカイン類の作用が考えられているが、マイオカイン類は有益な作

用ばかりではなく、マイオスタチン (GDF-8) には筋萎縮を促進させる作用がある。【目的】運動療法により筋量の増加が期待できるが、マイオカインである GDF-8 の分泌量も増加すると予想される。運動による筋の増強と GDF-8 による萎縮とのバランスは運動の種類や強度により異なると考え、この仮説を本研究にて確認した。【方法】マイクロスフェア注入により作成した軽度脳梗塞モデルのSDラットにトレッドミルによる低、中および高強度のランニング負荷、Running Wheelによる自発走行、または経皮電気刺激による筋強縮を2週間負荷した。また坐骨神経切断による運動麻痺群を比較対象とした。各群の腓腹筋、ヒラメ筋を摘出して断面積を測定し、また各筋の抽出液より GDF-8 の濃度を ELISA 法にて測定した。【結果】各運動群間では運動の種類や強度による筋の断面積や筋 GDF-8 濃度に差は認められなかったが、運動麻痺群の腓腹筋では、各運動群と比較して筋断面積の減少および GDF-8 の増加が見られた。一方で、運動麻痺群のヒラメ筋においては腓腹筋で見られたような筋断面積の減少や GDF-8 の増加が見られなかった。【考察】運動群では、運動の種類や強度によらず腓腹筋において運動麻痺群に比べて GDF-8 の生成量が低く、そのため筋萎縮が抑えられたと考えられる。またヒラメ筋ではこういった差異が見られなかったことから、筋の種類により GDF-8 の分泌動態に差があり、結果として筋萎縮の進行に違いが生じる可能性が考えられた。(COI: No)

## 13. 学部学生への生理学的研究マインド涵養の試み

○中村文洋, 氷見直之, 中村-丸山恵美 (川崎医科大学生理学2)

川崎医科大学では、卒前教育の目標に「研究マインドを持ち、新しい医学に貢献できる医師の育成」を掲げており、全学的に学部2年次の11月から12月にかけて約5週間の研究室配属（「医学研究の扉」）を行っている。各教室が工夫を凝らして、研究マインドの涵養に努めている。演者の教室でも、授業、実習、研究室配属を通して少しでも研究マインドにつながるような工夫を行っている。当教室は、主に神経生理学の授業及び講義を担当しており、研究も脳神経系の研究を行っている。それ以外に、漢方医学に関する縦断講義も担当しており、漢方薬に関する研究も行っている。漢方医学に興味を持つ学生が一定数おり、研究室配属で漢方に関する研究の受け皿にもなっている。研究室配属後も引き続き、研究を希望する学生もおり可能な限り支援を行っている。本学では2年次及び3年次に研究のための時間が比較的取りやすいことから、2年次に学内の研究室配属での研究及び発表、3年次に日本生理学会中国四国地方会で発表することを目標に2年間で研究マインド涵養

のシステム構築を行っている。現状について、問題点も含め報告する。(COI: No)

#### 14. 入浴における心収縮能と脳血流の解析

○山口 豪<sup>1</sup>, 風澤光瑠<sup>2</sup>, 中島翔太<sup>2</sup>, 榎原未幸<sup>2</sup>, 松本実弥美<sup>2</sup>, 大和征矢<sup>2</sup>, 仲里航輝<sup>2</sup>, 矢野英樹<sup>3</sup>, 三木章代<sup>4</sup>, 奥田泰子<sup>5</sup> (1四国大学看護学部解剖生理学研究室, 2四国大学看護学部解剖生理学研究室4年生, 3四国大学看護学部成人看護学, 4四国大学看護学部母性看護学, 5広島文化学園大学看護学研究科)

【背景】入浴事故の根幹には熱中症があり、随伴症状として意識障害と疲労があることがSuzukiらによって報告されている。また、健康成人男性においても入浴中に立ち上がり動作を行うと、めまいなどの自覚的症状を呈するときには脳血流量が減少していることが報告されている。【目的】本研究は脳血流量がその血流の原動力となる左室駆出率(EF)とどの程度関わり、入浴可否判断指標のパラメータとなりうるかどうかを明らかにすることを目的とする。【方法】被験者は体調等に問題のない健康成人男性4名(21~22歳)を対象とした。入浴前~出浴10分後の間の近赤外線分光法を用いた脳血流量の測定、および心エコーによるEF測定を行い、相関分析を行った。EF計測はmodified Simpson法を用いた。【結果・考察】入浴前に比べ入浴中は脳血流量が有意に増加した。さらに出浴直後も増加していた。出浴直後のEFは入浴前と比較して有意に増加していた。相関分析の結果、相関係数は0.77、決定係数が0.59であり、脳血流とEFの間には有意な相関関係にあることがわかった。(COI: No)

#### 15. 加齢および高血圧が前立腺組織に及ぼす影響

○清水翔吾<sup>1</sup>, 長尾佳樹<sup>2</sup>, 倉林 陸<sup>3</sup>, 山口正洋<sup>1</sup> (1高知大学医学部生理学講座統合生理学, 2高知大学小児思春期医学講座, 3高知大学病理学講座)

目的: 前立腺肥大症(良性前立腺過形成)は中高年男性に多い疾患であり、尿勢低下、頻尿、夜間頻尿といった症状により、罹患者の生活の質を低下させる。加齢および高血圧が前立腺過形成の危険因子と考えられているが、その詳細は不明である。今回、加齢が自然発症高血圧ラット(SHR)の前立腺組織に及ぼす影響を検討した。

方法: 36, 72週齢雄性SHRまたはWKYラット(正常血圧)を用いた。本実験計画は高知大学動物実験委員会の審査・承認を受けた。

結果: 36週齢SHRは同週齢WKYラットに比して、前立腺重量、前立腺重量/体重比、平均血圧、腺上皮の増殖エリア(前立腺過形成の指標)が統計学的有意に高値を示し、

前立腺血流量は低値を示した。血清テストステロン値には有意差はみられなかった。一方、72週齢SHRでは同週齢WKYラットに比して、平均血圧、前立腺上皮の増殖エリアは高値を示し、前立腺重量、前立腺血流量、血清テストステロン値ならびに前立腺の腺の外周径(腺サイズ)は低値を示した。前立腺重量/体重比に有意差はみられなかった。さらに、72週齢SHRは36週齢SHRに比して、前立腺重量および前立腺重量/体重比が低値を示し、平均血圧は高値を示した。

考察: テストステロンは前立腺の細胞増殖を促すことが知られている。72週齢SHRでは同週齢WKYに比して、前立腺重量、腺の外周径ならびに血清テストステロンが低値を示した。以上より、加齢および高血圧によるテストステロン値の低下が、前立腺重量および腺の外周径の減少を惹起する可能性が示唆された。

結論: 36週齢(成体)SHRでは前立腺過形成を呈するが、72週齢(老齢)SHRでは前立腺過形成のみならず前立腺の腺萎縮を呈した。高血圧の状態では、加齢が進行すると前立腺過形成だけでなく前立腺萎縮も惹起される可能性が示唆された。(COI: No)

#### 16. 核酸誘導体コアクロルによる肺高血圧改善効果の検討

○倉原 琳<sup>1</sup>, 李 小東<sup>1</sup>, 李 高鵬<sup>1</sup>, 塚本郁子<sup>2</sup>, 平野勝也<sup>1</sup> (1香川大学医学部自律機能生理学, 2香川大学医学部薬物生体情報学)

【研究背景】肺高血圧症は、肺動脈過収縮・平滑筋細胞の異常増殖による肥大性血管リモデリングを特徴とする難治性血管病であり、若年の女性に好発する。代償機構として血管新生が観察される。現行の肺高血圧治療薬は肺動脈過収縮をターゲットにした血管拡張薬が中心に使用されている。PPAR $\gamma$ co-activator 1 $\alpha$  (PGC-1 $\alpha$ )を介する血管新生促進・細胞老化の抑制が肺高血圧を改善することが報告されている。本研究ではPGC-1 $\alpha$ を活性化し、血管新生作用をもつ核酸誘導体のコアクロル(COA-CI)による肺高血圧改善効果を評価した。

【方法】肺高血圧患者由来肺動脈平滑筋細胞におけるCOA-CIの作用を定量PCRで検討を行った。モノクローリン肺高血圧ラットモデルにおけるコアクロルの改善効果を観察した。手術検体の肺動脈の収縮実験を行い、コアクロルによる収縮抑制効果を観察した。

【結果】肺高血圧患者由来肺動脈平滑筋細胞において、100  $\mu$ M COA-CI 24h刺激はPGC-1 $\alpha$ およびVEGFのmRNAの発現を促進した。モノクローリン肺高血圧モデルラットへCOA-CI 15mg/kg/dayを10日間経口投与した結果、肺

動脈・右心室リモデリングが改善された。コアクローはトロンボキサン誘導体 U46619 による肺動脈の収縮を抑制した。

【考察】コアクローは血管新生分子発現調節や肺動脈弛緩作用を介して肺高血圧を改善する可能性がある。(COI: No)

#### 17. 年長ラットの存在がラット小集団の合意形成に与える影響

○山内大翔<sup>1,2</sup>, チョードリ・エマムッサレヒン<sup>1</sup>, 矢野元<sup>1</sup>, 田中潤也<sup>1</sup> (愛媛大学医学系研究科分子細胞生理学,<sup>2</sup>愛媛大学医学部医学科4年次学生)

安定した民主主義社会では多数決による平和な合意形成がなされる。今回われわれは、安定した民主主義社会に必要なものの少なくとも一つは優れた資質を持つ社会的リーダーではないかという仮説を立て、仔ラットの小集団に年長のリーダーを加えることで、この小社会における合意形成プロセスの変化を行動実験により解析した。生後3週齢のオス Wistar ラット 12 匹からなる小社会を A, B, C の3群作り、高さ 115cm×間口 95cm×奥行き 55cm の4層の床を有する立体的な大きなケージに3つの木製の小屋、ハンモックなどを設置、十分な餌・水を与え飼育を行なった。A 集団は仔のみ、B 集団にはリーダーとして通常飼育の3カ月齢オスラットを1匹、C 集団には愛情ある飼育を行ない、正義感や命を大切にす行動を見せる3カ月齢オスラットを1匹入れて飼育を行なった。リーダーラットは同腹兄弟である。仔が成熟する8週齢以後、様々な行動実験を約2週間行ない、その後体重を測定し脳組織と副腎を採取した。オープンフィールドテストなど、各個体の行動特性を調べる実験では、A, B, C の3群間で有意差は見られなかった。唯一異なる傾向が現れたのは、新たに創出した巣作り材料集めテストであった。水飲み容器と大きなケージに設置していた形状・大きさが異なる3つの小屋を1m四方のオープンフィールドの4隅の一つずつ置き、中央に巣作り材料として、床敷材を載せたキッチンペーパー、綿棒12個、4cm四方の綿花12個を置き、これらの材料をどの小屋にどれくらいの数を集めたかを計測した。床敷材とキッチンペーパーが主たる巣作り材料で、綿棒・綿花は個々のラットの選択を知るための投票用紙と考えた。その

結果、A, B 群はキッチンペーパーを運び込んだ小屋とは異なる小屋に綿棒・綿花が運び込まれるケースが多発したのに対し、C 群ではキッチンペーパーと綿棒・綿花が同一の小屋に高頻度で運び込まれた。一連の実験はこれまでに3回繰り返しており、現在のところ、資質に優れたリーダーがラット小集団の合意形成促進に寄与することを示唆している。(COI: No)

#### 18. ミクログリアは行動量を制御する：ラット ADHD モデルを用いた検討

○八木陽道<sup>1</sup>, 宮内萌子<sup>1</sup>, 矢島知里<sup>1,2</sup>, チョードリ・エマムッサレヒン<sup>1</sup>, 矢野元<sup>1</sup>, 江口真理子<sup>2</sup>, 田中潤也<sup>1</sup> (愛媛大学医学系研究科分子細胞生理学講座,<sup>2</sup>愛媛大学医学系研究科小児科学講座)

ミクログリアは脳実質に常在するマクロファージ様細胞であり、種々の脳病態で活性化し免疫細胞として機能するが、正常成熟脳においてもシナプス貪食や生理活性物質の放出を通じて脳機能維持や調節に関与している。本研究では、ミクログリアが生理的状态で動物行動に与える影響について、我々が新たに同定した注意欠如多動症(ADHD)モデル、Lister Hooded Rat (LHR) を用いて、一般的なアルビノラット Wistar ラットと比較しつつ検討した。LHR は Wistar ラットに比べて、多動・衝動性・不注意が顕著であり、前頭葉神経細胞活動に関わる遺伝子発現が増加していることがわかっている。今回、前頭葉ミクログリアを FACS で比較したところ、LHR ミクログリアは Wistar ラットと比較してシナプス貪食に関わる CD11b 発現が低下していた。血液脳関門透過性アドレナリン  $\beta 2$  受容体アゴニスト、クレンブテロール (CLB) を投与すると、ミクログリアの細胞サイズが拡大し CD11b 発現が上昇した。CLB は LHR の多動を抑制したが、衝動性や不注意行動は抑制せず、気分や不安感にも影響しなかった。 $\beta 2$  受容体アンタゴニスト ICI-118551 の併用投与は、CLB の行動量抑制効果を遮断した。CLB を投与すると、神経細胞活動を反映する cFos タンパク質量と興奮性シナプス関連タンパク質が前頭葉内側部で減少した。これらの結果は、ミクログリアがシナプス貪食を通じて、行動量を調節している可能性を示しており、ADHD の診断治療のターゲットとなることを示唆している。(COI: No)