

一般 01. 経皮的迷走神経刺激 (tVNS) が GABA 変調および運動学習に及ぼす影響

○松村佳奈¹, 松田浩幸^{2,3}, 秦暢宏³, 下村剛², 藤木稔³, 普田陽怜¹ (¹大分大学大学院福祉健康科学研究所, ²大分大学医学部附属病院医療情報部, ³大分大学医学部脳神経外科学講座)

【背景・目的】近年, 迷走神経耳介枝への経皮的電気刺激 (tVNS) が運動学習を促進させることが報告されている。その神経科学的背景として tVNS による脳内 GABA 変調の関与が示唆されているが, tVNS 研究の多くは行動学的知見に基づくものであり、神経生理学的根拠は乏しい。また、運動学習には興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸 (Glu) も重要な役割を果たす。そこで本研究では、(1)tVNS による GABA および Glu 変調の解明、(2)tVNS による運動学習効果の検討、の 2 点に焦点を当てて実験を行った。

【方法 1】右利き健常者 34 名を tVNS 群と sham 群に無作為に振り分けた。30 分間の刺激前後に、左線条体、背外側前頭前野、感覺運動野を関心領域とした¹H-MRS による GABA および Glu レベルの測定を行った。【方法 2】右利き健常者 27 名を tVNS 群と sham 群に振り分けた。刺激前後、および 30 分間の刺激中に、それぞれ 2 分間の力制御課題を 5 回実施した。【結果 1】左線条体で tVNS 群の GABA レベル減少、背外側前頭前野で tVNS 群の Glu レベル増加を認めた ($p < 0.05$)。【結果 2】tVNS 開始 10 分後時点での tVNS 群の運動学習量が有意に増大した ($p < 0.05$)。【考察】tVNS は線条体 GABA レベルを減少させ、同領域を活性化させることで大脳皮質の可塑性および早期運動学習を促進する可能性が示唆される。(利益相反なし)

一般 02. 舌への体性感覚刺激が ADHD モデルラットに及ぼす影響

○小牧龍二^{1,3}, 福永貴之^{2,3}, 申敏哲³ (¹Let's リハ! 健軍店, ²くまもと南部広域病院, ³熊本保健科学大学保健科学部リハビリテーション学科神経科学研究室)

本研究では、舌への触・圧覚および痛覚刺激が ADHD モデルラットに及ぼす影響を行動学的および分子生物学的手法で検討した。Methylazoxymethanol (MAM) 処置ラットは体重減少、学習・記憶機能低下、多動性を示した。一方、舌刺激群では、体重増加、学習・記憶の改善、立ち上がり行動の減少が認められた。さらに、海馬では BDNF, c-Fos, Ki67 の発現が増加傾向を示し、神経新生の促進が示唆された。これらの結果は、舌刺激が末梢からの入力を介して中枢神経に影響を及ぼし、ADHD に特徴的な身体的発達遅延や認知・行動障害を改善する可能性を示している。したがって、舌刺激は新たな非薬物的治療アプローチの基

盤となることが期待される。

本研究は厚生労働科学科学研究費 21KA2003 と JSPS 科研費 JP23K10420 の助成を受け実施した。(利益相反なし)

一般 03. 骨髓間質細胞抗原-1 (Bst-1) の腎臓における発現と機能

○中村恭菜, 吳家賢, 梅根隆介, 井上剛 (長崎大学医歯薬学総合研究科内臓機能生理学)

背景：我々はこれまでに、骨髓間質細胞抗原-1 (Bst-1) が慢性腎不全の要因である腎臓線維化に関わることを報告した。さらに、Bst-1 欠損マウスにて腎臓虚血再灌流による腎障害が軽減されることを報告したが、Bst-1 の腎臓における局在やその詳細なメカニズムは明らかではない。

目的：本研究は、敗血症性急性腎障害モデルを用い、腎臓における Bst-1 の発現細胞および腎保護メカニズムの一端を解明することを目的とする。

方法：8~12 週齢の雄 Bst-1 ノックアウト (KO) マウスと野生型 (WT) マウスに、リポボリサッカライド (LPS) を腹腔内投与し、敗血症性急性腎障害を誘発した。LPS 投与 24 時間後に腎臓を摘出し腎障害の程度を評価した。また、腎臓における Bst-1 の発現細胞を同定するため、WT マウスの腎臓を摘出し単一細胞化後、フローサイトメトリーを用いて Bst-1 陽性細胞を分取した。その後シングルセル RNA シークエンシング (scRNA-seq) を実施した。

結果：LPS 投与後、WT マウスでは腎障害マーカーである Ngf および Kim-1 の有意な発現上昇が認めたが、Bst-1 KO マウスではこれらのマーカーの上昇が抑制された。scRNA-seq 解析の結果、Bst-1 は腎臓の血管内皮細胞およびマクロファージに発現していることが判明した。

結語：本研究は、Bst-1 の欠損が敗血症性急性腎障害において、腎臓を保護することを示した。この保護効果は、マクロファージにおける Bst-1 の機能が関与している可能性が高いと考えられた。(利益相反なし)

一般 04. オーファン受容体に対する内因性リガンドの探索と応用

○井田隆徳¹, 佐藤貴弘², 長谷川和哉³, 矢澤隆志⁴ (¹宮崎大学農学部獣医学科獣医生理学教室, ²久留米大学分子生命科学研究所遺伝情報研究部門, ³帝京平成大学健康メディカル学部健康栄養学科, ⁴旭川医科大学化学講座)

宮崎大学では、G タンパク質共役型受容体 (GPCR) に作用するナトリウム利尿ペプチドやアドレノメデュリンなど生理機能に大きな役割を果たす数多くのペプチドホルモン

が発見され、機能解析、臨床応用を進めてきた歴史がある。しかし作用するリガンドが不明なオーファン GPCR がまだ多数存在するにも関わらず、ホ乳類では最近、オーファン GPCR のリガンドとなる新規ペプチドホルモンが発見されていない。そこで私達は対象をモデル生物に変え、ショウジョウバエや *C.elegans*において GPCR に作用する 10 種類の新規生理活性ペプチドを発見してきた。現在、これまでの生体内極微量ペプチド探索法を改良するとともに、オーファン GPCR に対する新しい探索法を開発中である。今後、オーファン GPCR に対して、ペプチド性の物質のみならず、様々な物質を精製、単離する方法を確立し、新たな生命現象の解明、創薬、産業応用への展開につなげていきたい。（利益相反なし）

一般 05. LPS 誘発敗血症モデルラットに対するパソプレシンおよびオキシトシンの効果

○丸山 崇¹、藤原広明¹、橋本 航¹、上野啓通¹、上田陽一²（¹産業医科大学医学部第一生理学、²産業医科大学学長研究室）

（目的）パソプレシンおよびオキシトシンは共に、視床下部で產生され下垂体後葉で血中に分泌されるペプチドホルモンである。パソプレシンは抗利尿ホルモンとも呼ばれ、体内の水分調節や血圧調節の作用を持ち、オキシトシンは分娩時の子宮収縮や射乳の作用を持つが、体温調節や疼痛抑制、抗炎症効果も持つことが知られている。今回我々は、LPS (lipopolysaccharide) 誘発による敗血症モデルラットにおいて、パソプレシンおよびオキシトシンが症状軽減に効果を發揮するか否かを確かめる目的で実験を行った。（方法）成熟雄性的パソプレシン/オキシトシン DREADDs ラットの腹腔内に NanoTag センサーを留置（X-10 日）し十分な回復期間を置いた上で、X-1 時間に CNO (Clozapine-N-oxide) を皮下投与し、内因性パソプレシン/オキシトシニューロンを活性化させた。その上で、X 時間に LPS を腹腔内投与し敗血症を誘発し、X+4 時間まで活動量および体温を測定した。また、X+4 時間に灌流固定を行い脳および血液を採取した。（結果）CNO 投与群において、活動量の増加と体温の低下が認められた。（考察）内因性パソプレシン/オキシトシニューロンを活性化により、敗血症症状の軽減が観察されたことより、パソプレシンおよびオキシトシンの抗炎症効果や体温調節作用は敗血症に対しても有効であることが示唆され、今後、敗血症治療の新規ターゲットとなりうることが考えられる。（利益相反なし）

一般 06. 行動量計と分子生物学的手法を用いたベンゾ

ピレン中毒ラットに対する 5-デアザフラビン誘導体の効果検討

○申 敏哲¹、福永貴之^{1,2}、小牧龍二^{1,3}（¹熊本保健科学大学保健科学部リハビリテーション学科神経科学研究室、²くまもと南部広域病院、³株式会社桜十字 Let's リハ！健軍店）

本研究では、ベンゾピレン投与による神經障害を評価し、5-deazaflavin derivative (TND) の投与がその改善に及ぼす効果を検討した。自発運動量の測定では、ベンゾピレン投与群においてコーンオイル投与群と比較して夜間の自発運動量が有意に低下したが、TND 投与群ではその低下が抑制され回復傾向を示した。感覚閾値の測定では、ベンゾピレン投与群で有意な閾値上昇が認められたのに対し、TND 投与群ではこの上昇が有意に抑制された。さらに、CYP1A1、MAG、MBP タンパク質の発現解析では、ベンゾピレン投与群で CYP1A1 の発現増加および MAG、MBP の発現低下が確認され、TND 投与群ではこれらの変化が抑制傾向を示した。以上の結果から、ベンゾピレンは AHR 経路を介して神經伝導障害や感覚異常を引き起こす可能性が示唆され、一方で TND はミトコンドリア機能の維持・回復を介して神經保護作用を發揮し、ベンゾピレンによる感覚異常の改善に寄与する可能性が示された。

本研究は厚生労働科学科学研究費 21KA2003 と JSPS 科研費 JP23K10420 の助成を受け実施した。（利益相反なし）

一般 07. 腹部超音波は迷走神経求心路を介して Cholinergic Anti-inflammatory Pathway を誘導し全身炎症を抑制する

○下山皓太郎^{1,3}、梅根隆介^{1,2}、鷺峯紀人^{1,2}、松尾さゆみ^{1,2}、Chia-Hsien Wu¹、中村恭菜¹、井上 剛¹（¹長崎大学医歯薬学総合研究科内臓機能生理学、²長崎大学病院第二内科腎臓内科、³東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科）

超音波は診断目的で広く臨床に用いられているが、近年その治療的応用の可能性が注目されている。パルス腹部超音波は抗炎症作用、臓器保護効果を示すことが急性腎障害、心筋梗塞、炎症性腸疾患など多様な疾患マウスモデルで報告されている。この効果はマクロファージが抗炎症性表現型へと分極することで発揮され、 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 ($\alpha 7$ nAChR) を介するシグナルが重要であると判明している。一方、超音波がどのようにして $\alpha 7$ nAChR を活性化するかその上流シグナルは未解明であり、臨床応用に向けた最適化の障壁となっている。 $\alpha 7$ nAChR は、迷走神経刺激によって誘導される Cholinergic Anti-inflammatory Pathway (CAP) の主要な下流エフェクター

であることから、「腹部超音波は迷走神経を活性化し、CAP を介して全身性炎症を抑制する」という仮説を立てた。C57BL/6J マウスを用いたリポ多糖 (LPS) 誘発敗血症モデルにおいて、腹部超音波 (14 MHz, Burst mode) は血漿 TNF- α 濃度を低下させた。しかし迷走神経求心性線維の遮断マウスでは超音波の抗炎症効果は消失した。さらに、腹部超音波によって延髄孤束核における c-Fos 発現が誘導され、超音波効果の迷走神経求心路依存性が示唆された。統いて頸部迷走神経の活動電位測定を実施した。腹部超音波は活動電位上昇させるが腹腔内リドカイン投与により消失した。以上の結果から、腹部超音波は迷走神経求心線維を活性化し、CAP を介して全身性炎症を抑制することが明らかとなった。（利益相反 なし）

一般 08. アデノシンデアミナーゼによる B 細胞分化促進と全身性エリテマトーデス病態形成への関与

○松下 昂樹^{1,2}, 永芳 友^{1,2,3}, 山村 遼介^{1,2,3}, 金子 瞳¹, 中條岳志¹, 横井秀基², 富澤一仁¹（¹熊本大学大学院生命科学研究部分子生理学講座, ²熊本大学大学院生命科学研究部腎臓内科学講座, ³熊本大学大学院生命科学研究部加齢医学寄付講座）

全身性エリテマトーデス (SLE) は、多彩な自己抗体の產生を背景とした多臓器障害を引き起こす自己免疫疾患である。近年、SLE 患者において血清アデノシンデアミナーゼ (ADA) 活性が上昇し、疾患重症度との関連が報告されている。ADA はアデノシンをイノシンに脱アミノ化する酵素であり、ADA が欠損する場合には重症複合免疫不全症を発症することが知られている。一方で、ADA 活性が増加した際に引き起こす免疫異常の機序については未だ明らかになっていない。本研究では ADA に着目し、SLE の病態において果たす免疫調節的役割を明らかにすることを目的とした。

まず、SLE 患者の血清 ADA 活性が上昇していることを確認した。統いて、イミキモド誘導 SLE モデルマウスの脾臓で、脾腫、リンパ球増殖を確認した。また、脾臓では Ada の発現増加に加えて、形質細胞の分化マーカーである Prdm1, Xbp1s の発現が増加しており、B リンパ球から形質細胞へ分化が亢進している可能性が示唆された。より詳細な B リンパ球の分化と ADA の関連を評価するために、ADA1 過剰発現 B リンパ球培養細胞 (Raji 細胞) を作製したところ、ADA1 過剰発現で形質細胞への分化が亢進し、抗体産生が増加することを明らかにした。以上の結果から、SLE では ADA 活性が増加し、B リンパ球を形質細胞へ分化誘導し、抗体産生を増加することで病態に寄与する可能性が示唆された。（利益相反 なし）

一般 09. TCTP は Connexin 43 と相互作用し心筋細胞間のギャップ結合機能を制御する

○胡 耀鵬, 平石敬三, 倉 傑輝, 藤田孝之（福岡大学医学部生理学）

背景：Translationally Controlled Tumor Protein (TCTP) は多様な細胞機能に関与することが知られているが、心臓における役割は十分に解明されていない。Connexin 43 (Cx43) は心筋細胞間のギャップ結合を構成する主要なタンパク質であり、ギャップ結合機能の異常は不整脈の原因となる。本研究では、TCTP と Cx43 の相互作用について検討し、TCTP のギャップ結合機能制御および不整脈発症における役割を検討した。

方法：マウス心室組織切片および新生児ラット心室筋細胞 (NRVMs) において、免疫組織化学および免疫蛍光染色で TCTP と Cx43 の局在を評価した。NRVMs およびヒト iPSC 細胞由来心筋細胞 (iPSC-CMs) で、免疫沈降および近接ライゲーションアッセイ (PLA) を用いて両者の相互作用を検討した。さらに NRVMs における TCTP ノックダウンが、Cx43 の発現とギャップ結合機能 (FRAP および scrape-loading 法) に及ぼす影響を検討した。In vivo 実験では、Casq2 KO マウスに心筋特異的に TCTP を過剰発現させ、イソプレナリン投与後の不整脈の発生への影響を検討した。

結果：TCTP は心筋の介在板に特に集中して発現しており、Cx43 と極めて近接して存在することが確認された。TCTP ノックダウンにより心筋細胞間の Cx43-positive puncta が減少し、ギャップ結合を介した物質の移動が有意に減少した。また、Casq2 KO マウスでは、TCTP の過剰発現によってカテコラミン誘発性心室性期外収縮 (PVC) の発生が有意に減少した。

結論：TCTP は Cx43 と相互作用し、心筋細胞間ギャップ結合の機能維持に重要な役割を果たす。さらに TCTP の過剰発現はカテコラミン誘発性心室性不整脈を抑制した。TCTP が不整脈治療における新たな標的となる可能性が示唆された。（利益相反 なし）

一般 10. 腎疾患発症感受性の異なる動物種間におけるカチオンチャネル TRPC6 不活性化の比較

○岡田 亮^{1,2}, 野中 順^{2,3}, 坂口怜子², 木原隆典³, 森誠之²（¹産業医科大学産業保健学部人間情報科学, ²産業医科大学医学部生体物質化学, ³北九州市立大学大学院国際環境工学研究科環境システム専攻）

受容体作動性カチオンチャネル TRPC6 の遺伝子変異は、尿蛋白等を呈する腎疾患（ネフローゼ症候群）の原因として知られる。TRPC6 チャネルは細胞内 Ca^{2+} 濃度の上

昇に伴い不活性化される。一方、ヒトと同様の変異型を発現するマウスは尿蛋白を呈さないことが報告されている。近年我々は腎疾患患者より同定された変異型 TRPC6 では不活性化機能が破綻していることを見出し、本チャネルの不活性化が腎疾患につながることを報告した(岡田, 2025)。そこで、この種差の要因解明のため、不活性化に着目して検討したところ、マウス TRPC6 はヒトより速い不活性化を示すことがわかった。AlphaFold-3 を用いた構造比較を基にキメラチャネルを作成したところ、マウス TRPC6 の C 末端の一部をヒト型に置換したキメラチャネルはより速い不活性化を示した。さらに、腎疾患に罹患しやすいネコの TRPC6 は、マウスと比較して不活性化が遅かった。

以上より、腎疾患発症の種差に TRPC6 不活性化が関与している可能性が示された。本研究は疾患モデル動物を用いる際に分子機能の種差を考慮する必要性を示唆する。(利益相反なし)

一般 11. マウス顎下腺 PER2::LUC の概日変動リズムの発振・発達過程の検討

○内田仁司、中村 涉（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科加齢口腔生理学分野）

生体には 1 日のうちで変化する環境に適応し、その時刻によって適切に生理機能を発揮するための制御機構が存在する。これは 4 つの時計遺伝子(Bmall, Clock, Pers, Crys)によって構成される概日時計機構が担うと考えられている。その中枢は視床下部視交叉上核に存在し、その他の脳神経核や各末梢組織も固有の時計機構を有する。中枢時計は末梢時計を組織化することで生理機能の時間制御が行われると想定される。一方で、概日時計機構が「いつ」、「どのように」備わるかは不明な点も多い。そのため、本研究においてマウス唾液腺における概日時計機構の発振・発達過程の検討を行った。概日時計振動の検出に時計遺伝子 Per2 の下流に Luciferase (Luc) を組込んだ遺伝子改変(Per 2::Luc) マウスによる生物発光レポーター・アッセイを用い、胎生期から成獣期の唾液腺における発光変動を ex vivo で測定した。その結果、胎生期唾液腺の分枝形態形成の進行に伴い PER2::LUC 発光が徐々に振動を示し、出生前に明瞭な概日変動を生じることを見出した。また、PER2::LUC 概日変動は出生後に頂値位相が変化し、成熟することを示した。以上から、マウス唾液腺の概日時計機構は分化の段階に伴って組織自律的に振動を開始し、機能成熟に伴って適切な位相を取ることが明らかとなった。(利益相反なし)

一般 12. 疾患多発家系に注目した双極性障害の病態研

究

○高松岳矢¹、馬目陽子³、金城薰子¹、赤嶺裕子¹、當山奏子¹、柳 久美子⁴、李 俊錫¹、高鳥光徳¹、早川朋子¹、ディミトロフディミタ⁵、小金潤佳江²、高橋智幸⁵、要 匡⁴、荒川礼行⁶、木村亮介²、岡野ジェイムス洋尚³、松下正之¹（¹琉球大学大学院医学研究科分子・細胞生理学講座、²琉球大学大学院医学研究科人体解剖学講座、³東京慈恵会医科大学再生医学研究部、⁴国立成育医療研究センターゲノム医療研究部、⁵沖縄科学技術大学院大学細胞分子シナプスユニット、⁶Department of Pharmacology, University of Michigan Medical School）

双極性障害は代表的な精神疾患であるが、メカニズムはほぼ不明で、病態解明と治療法開発は大きな課題である。我々は病態解明の手がかりとなる、発症に影響力の大きい遺伝子の同定を目的にして、強い遺伝要因が想定される多発家系を対象に研究を行なった。

沖縄県で家系調査を行い、双極性障害と反復性うつ病の多発する家系を見出した。連鎖解析、全ゲノム解析、RNA-seq による包括的なゲノム解析により、ミトコンドリアで機能する遺伝子 X の発現低下が家系内の疾患の発症に影響している可能性が示された。

神経系における遺伝子 X の機能は不明であったため、ヒト iPS 細胞の恒常的ノックダウン (KD) 株を作成し、表現型を解析した。KD iPS 細胞は神経外胚葉への分化が抑制され、KD 神経細胞は発達に関連する遺伝子発現に異常を認めた。次に、成体神経幹細胞特異的遺伝子 X ノックアウト (KO) マウスを作成し行動を解析したところ、KO マウスは有意な多動性を示し、不安様行動が減少した。双極性障害でしばしば気分変動のトリガーになる睡眠剥夺を KO マウスに負荷すると、抑うつの指標であるスクロース嗜好性が有意に低下した。以上より、疾患家系から発見した遺伝子 X の発現低下はミトコンドリア病態を介して神経系の分化や成体神経新生に影響し、気分関連行動の制御に異常をきたす可能性が考えられた。病態解明に今後のさらなる検証が必要である。(利益相反あり)

奨励(院・若)01. アセチルコリンによる腎臓マクロファージを介した塩分感受性高血圧の発症メカニズム

○鷲峯紀人¹、Peter Joseph Kasyoki²、梅根隆介^{1,2}、Chia-Hsien Wu²、中村恭菜²、芦澤香子¹、松尾さゆみ¹、西野友哉¹、井上 剛²（¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腎臓内科学、²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学）

【背景】以前より血圧調節臓器と免疫細胞との関連が報告され、腎臓を介したさらなる血圧制御機構の存在が示唆さ

れる。また、我々は神経一免疫連関を介した抗炎症作用等を報告しているが、血圧制御との関連は不明である。そこで本研究では自律神経とマクロファージの連関による腎臓を介した高血圧発症メカニズムの存在を仮定し、その検証を行う。【方法】C57BL/6 雄マウスにアンジオテンシン II 皮下投与および塩分負荷を行う高血圧モデルを用いて、マクロファージ特異的にニコチン性アセチルコリン受容体(nAChR)を欠損(KO)させ、血圧や腎臓における免疫細胞を評価した。また、ニコチン処理を行ったドナー骨髄由来マクロファージを塩分負荷下のレシピエントマウスに移入し、血圧を評価した。高血圧誘導前後の野生型マウスおよび上記 KO マウスにおいて、腎臓マクロファージの RNA-seq 解析を行った。【結果】対照群と比較して上記 KO 群では高血圧の発症が抑制され、腎臓糸球体周囲のマクロファージの蓄積が減少した。また、ニコチン処理マクロファージの移入により塩分負荷のみで血圧が上昇した。RNA-seq 解析により、アセチルコリン—マクロファージによる血圧制御に関する遺伝子群を同定した。【結論】本研究は、アセチルコリンが腎臓マクロファージを介して血圧調節に寄与する新たなメカニズムを示唆する。(利益相反なし)

奨励(院・若)02. ミトコンドリア ATP 加水分解による多能性幹細胞の初期分化制御機構

○金城薰子¹, 高松岳矢¹, 畠山奏子^{1,2}, 赤嶺裕子¹, 内間日向³, 國吉凜子⁴, 高鳥光徳¹, 高山千利⁵, 松下正之¹
(¹琉球大学大学院医学研究科分子・細胞生理学講座, ²琉球大学医学部先端医学研究センター, ³琉球大学医学部医学学科, ⁴琉球大学医学部保健学科, ⁵琉球大学大学院医学研究科分子解剖学講座)

多能性幹細胞(PSC)の分化メカニズムを解明することは、生物の発生や発達の理解に重要である。近年、代謝中間産物がエピゲノム修飾を介して分化制御に関与するなど、ミトコンドリアの役割が注目されている。ATP synthase inhibitory factor 1(IF1)はミトコンドリア内膜のF₁-ATPaseに結合し、ATP 加水分解を抑制する低分子タンパク質であり、PSCにも多く発現するが、その機能は不明である。そこで本研究は、分化に注目して、PSCにおける IF1 の役割を明らかにすることを目的とした。ヒト人工多能性幹細胞の恒常的 IF1 ノックダウン株(IF1-KD)を作成し、RNA-seq を行ったところ、IF1-KD は初期分化の特徴である上皮間葉転換(EMT)様の遺伝子発現パターンを示した。ミトコンドリア機能解析や Ca²⁺イメージングでは、IF1-KD でミトコンドリア膜電位(MMP)の上昇、ストア作動性 Ca²⁺流入の亢進、NFATc3 の核内移行増加が有意に認め

られた。さらに、Wnt アゴニストで分化刺激を与えると、IF1-KD はコントロールに比べて中内胚葉マーカーを発現した。以上から、IF1 の減少は MMP-Ca²⁺/NFAT シグナルを介して EMT を誘導し、中内胚葉分化を促進する可能性が示された。IF1 は ATP 加水分解を阻害することで多能性維持に寄与することが考えられた。(利益相反なし)

奨励(院・若)03. Sympathetic hyperactivity upregulates TRPM4 Channel function via Epac-mediated signaling and may contribute to Cardiac Arrhythmogenesis

○Jiehui Cang, Yaopeng Hu, Ryuji Inoue, Takayuki Fujita (Department of Physiology, School of Medicine, Fukuoka University)

The risk of sudden cardiac death is elevated in chronic heart failure primarily due to the incidence of dangerous arrhythmias. This is driven by persistent hyperactivity of the sympathetic nervous system. Cardiac remodeling in heart failure is associated with proarrhythmic alterations, such as QT prolongation and early afterdepolarizations, which are, in dysregulated Ca²⁺ homeostasis/dynamics, linked to the activation of the Ca²⁺-sensitive TRPM4 channel.

Sympathetic stimulation elevates intracellular cAMP levels, which in turn directly activate Epac proteins (Exchange Protein Activated by cAMP). In this study, we investigated the potential arrhythmogenic role of Epac-mediated signaling on TRPM4 channel function in cardiomyocytes. Our findings demonstrate that Epac stimulation with 8-CPT significantly enhances TRPM4 currents and the cell-surface expression of TRPM4 proteins in cardiomyocytes via increased membrane trafficking. Furthermore, selective TRPM4 inhibition suppressed Epac-induced proarrhythmic activity in isolated hearts, highlighting its non-trivial role in the progression of cardiac diseases. (COI: NO)

奨励(院・若)04. 心臓の左室拡張機能不全に対する新規ミトコンドリア分裂阻害薬の保護効果

○水島健太郎¹, 加藤百合¹, 伊藤智哉¹, Mi Xinya¹, 西村明幸², 西田基宏^{1,2} (¹九州大学大学院薬学研究院生理学分野, ²自然科学研究機構・生命創成探求センター(生理学研究所))

心臓は全身に血液を送り出す唯一無二の臓器であり、左心室機能の低下は死に直結する重大な問題である。心不全は、治療戦略の観点から、収縮不全型の心不全(HFrEF)と

拡張不全型の心不全 (HFpEF) に大別され、特に HFpEF は心不全の症例の半数近くを占めているにも関わらず、明確な治療法が未だ確立されていない難治性の病態とされる。HFpEF 心筋では、ミトコンドリアの形態異常や機能障害、脂肪滴の蓄積が観察されることから、代謝異常症の 1 つとも考えられている。当研究室はこれまで、高血圧治療薬シルニジピンが、病態時のミトコンドリア異常分裂を抑制することで虚血性心不全の予後や全身の糖代謝異常を改善させることを明らかにしてきた。そこで本研究では、一酸化窒素合成酵素 (NOS) 阻害剤 L-NAME と高脂肪食を長期間摂取させる HFpEF(Two-hit) モデルマウスを作製し、シルニジピン及びシルニジピンの Ca^{2+} チャネル阻害能を除去した誘導体 (1,4-DHP) の HFpEF に対する効果を検証した。埋め込み型浸透圧ポンプを用いた両化合物の 4 週間持続投与 (5mg/kg/day, i.p.) は、HFpEF マウス心臓における左心室拡張能 (E/e') の低下を、血行動態に影響を与えることなく改善させることを明らかにした。この結果は、ミトコンドリア品質の維持が HFpEF の治療に対する新しい戦略となる可能性を示している。（利益相反 なし）

奨励(院・若)05. 咽頭喉頭粘膜傷害モデルラットにおける TRPV1 および TRPA1 依存性気道防御反射の変化

○御手洗直幸^{1,2}, 中富千尋¹, 徐 嘉鍵¹, 安田紘佳¹, 福崎まり^{1,3}, 折本 愛², 北村知昭², 小野堅太郎¹（¹九州歯科大学生理学分野, ²九州歯科大学口腔保存治療学分野, ³九州歯科大学顎口腔機能矯正学分野）

気道防御反射は、咽頭喉頭や下気道粘膜への水及び化学刺激により引き起こされる。本研究では、咽頭喉頭部粘膜に炎症を誘発した咽頭喉頭粘膜傷害モデルラット (Pharyngolaryngeal Injury : PLI) を用い、粘膜傷害が侵害受容性気道防御反射に及ぼす影響を検討した。本研究では雄性 Wistar ラットを用い、三種混合麻酔下にて咽頭喉頭部に 10% 酢酸を局所塗布し、粘膜傷害を誘発した。刺激溶液に蒸留水、TRPV1 作動薬カブサイシン (10μM), TRPA1 作動薬 Allyl isothiocyanate (AITC) (30mM) を用いた。Sham および PLI 群の Nodose ganglion (NG), Jugular/Petrosal ganglion (JG/PG) における TRPV1 および TRPA1 の mRNA 発現量を RT-qPCR にて測定した。PLI 群では、健常ラットと比較してカブサイシン投与 3 回目における反射間隔が有意に短縮し、反射回数も有意に増加した。一方、AITC 誘発嚥下反射では潜時が有意に延長した。また、PLI 群の JG/PG において TRPV1 発現量が Sham 群に比べて有意に増加していた。これらの結果から、AITC 誘発嚥下反射の潜時延長は、咽頭喉頭粘膜炎による嚥下運動抑制を反映すると考えられる。一方、カブサイシン誘発嚥下反射で

は炎症に伴う TRPV1 の活性化によって運動抑制の影響が顕在化せず、潜時延長が観察されなかった可能性が示唆された。本研究は、咽頭喉頭粘膜傷害により化学刺激に対する気道防御反射の感受性が受容体ごとに異なる変化を示すことを示唆し、炎症に伴う嚥下運動異常の機序に新たな知見を提供した。（利益相反 あり）

一般 13. 膀胱出口部閉塞による慢性期前立腺肥大症モデルラットを用いた、膀胱リモデリングの検討

○黒部匡広¹, 高岡栄一郎², 秋元隆宏¹, 泉 恵一朗¹, 長嶺覚子¹, 上條中庸¹, 芹刈明日香¹, 木村 隆¹, 大城琢磨¹, 細川 浩¹, 宮里 実¹, 吉村直樹³（¹琉球大学大学院医学研究科システム生理学講座, ²自治医科大学医学部腎泌尿器外科学講座, ³ピッツバーグ大学医学部泌尿器科）

【目的】前立腺肥大症に伴う膀胱出口部閉塞 (bladder outlet obstruction : BOO) は初期には過活動膀胱の症状が生じる一方で、慢性期には膀胱の線維化を伴うリモデリングが進行し、低活動膀胱の状態へ移行する事が実臨床での自然史として観察されている。しかし BOO モデル動物における膀胱の変化を長期間解析した研究は少ない。本研究では BOO 作成 4 週後の急性期、ならびに 12 週間後の慢性期での膀胱の機能・組織の変化について検討した。【方法】雄 SD ラットの尿道周囲に外径 1.27mm の金属棒を置いて結紮後、金属棒を抜去して BOO を作成した。4 週または 12 週後に覚醒下膀胱内圧測定 (CMG) を行った。また MT 染色にて膀胱の線維化を評価した。【結果】尿閉の頻度は BOO4 週群よりも 12 週群で有意に増加した。最大膀胱内圧や non-voiding contractions (NVCs) は BOO4 週群の方が sham 群や BOO12 週群よりも有意に増加していた。組織像では BOO4 週群では平滑筋の肥厚が著明であり、BOO12 週群では膠原組織の増加が著明であった。【結論】BOO4 週群では平滑筋の代償性肥厚とともに NVC の増加などの過活動膀胱を示唆する所見が得られた一方、12 週群では線維化の進行とともに尿閉の増加、NVC の減少などの低活動膀胱への進展過程を示唆する所見が得られた。（利益相反なし）

一般 14. マウス声帯の放射線照射後急性期における組織応答の解析

○松瀬春奈^{1,2}, 謝 秋迎^{1,2}, 吳 家賢¹, 寺門万里子², 岡野慎士³, 熊井良彦², 井上 剛¹（¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学, ²長崎大学病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科, ³長崎大学病院病理診断科）

背景

放射線治療後の声帯瘢痕は音声障害の主要因であるが、

慢性期では治療効果が乏しく、より早い時期での介入が有効である可能性がある。早期介入の有効性を検討するため、照射後 2 週間以内の声帯変化を経時的に解析した。

方法

C57BL/6J マウスの頸部に 17Gy を単回照射し、照射 4 時間～14 日後までの喉頭を摘出した。HE 染色に加え、Ki-67 および γ H2AX 免疫染色を行った。

結果

HE 染色では、照射後 4 時間の時点で上皮細胞の核濃縮や断片化の所見が確認された。1 日目には上皮の萎縮を認め、2～3 日目には上皮のびらん性変化や上皮層構造の乱れを認めた。5～7 日目には基底細胞様細胞が増殖し、再生の初期変化が観察された。14 日目には核の大小不同を伴う上皮異形成が確認された。 γ H2AX は照射後 4～8 時間で上皮から甲状腺筋まで多数の核に強陽性を示し、12～24 時間で減弱、3～7 日目にはさらに減弱したが、14 日目には一部の核異型細胞に散発的な陽性所見が残存した。Ki-67 は照射後 4～12 時間で陽性細胞が減少し、1～5 日目ではコントロールと同等の陽性細胞数を示したが、7～14 日目にかけて増加傾向が見られた。

結論

単回放射線照射は急性にアポトーシスと上皮障害を引き起こし、その後不完全ながら再生が進行した。 γ H2AX の経時的变化は DNA 損傷と修復を反映し、14 日目の残存陽性は放射線照射後の長期的なゲノム不安定性の可能性を示唆した。Ki-67 の変動は一過性の増殖抑制とその後の増殖能回復を示唆した。（利益相反なし）

一般 15. Acetylcholine α 7nAChR at atheroprone site drives endothelial dysfunction via a lncRNA axis

○Chia-Hsien Wu, Yasuna Nakamura, Ryusuke Umene, Tsuyoshi Inoue (Department of Physiology of Visceral Function and Body Fluid, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University)

Background

Disturbed flow at the atheroprone site imprints a pro-atherogenic endothelial state with reduced NO, junctional instability, and heightened leukocyte adhesion. Whether cholinergic signaling participates in this priming is unknown. We hypothesized that endothelial α 7 nicotinic acetylcholine receptor (α 7nAChR) is induced by disturbed flow and couples to a lncRNA program that amplifies injury during inflammation.

Methods

Disturbed flow was modeled by partial carotid ligation

(PCL) in mice. En face aortic immunostaining quantified endothelial α 7nAChR at the lesser curvature, aortic bifurcation, and after PCL. Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were exposed to the α 7nAChR agonist GTS-21 under inflammatory or basal conditions. Bulk RNA-seq profiled transcriptional responses; siRNA knockdown tested candidate lncRNA function. Endpoints included cell viability, continuity of VE-cadherin, and monocyte adhesion.

Results

α 7nAChR expression was high at the lesser curvature and bifurcation but low in laminar flow segments, and further increased by day 5 after PCL. In vitro, GTS-21 had minimal effects in basal culture yet markedly reduced viability and disrupted junctional continuity under inflammation. Transcriptomics revealed selective enrichment of cell-cycle related pathways only in the inflammation + GTS-21 condition. Among induced transcripts, the lncRNA, small nucleolar RNA host Gene 9 (SNHG9) emerged as a candidate mediator. Silencing SNHG9 promotes cell viability, maintains VE-cadherin continuity, and reduces monocyte adhesion. Further investigation reveals the relationship of SNHG9 and the yes1 associated transcriptional regulator (YAP).

Conclusions

Disturbed flow primes endothelial α 7nAChR at the atheroprone site. Under inflammatory stress, activation of this receptor engages a SNHG9-centered lncRNA axis that drives endothelial dysfunction. Targeting the α 7nAChR-lncRNA pathway may protect the disturbed-flow endothelium and curb the earliest steps of atherosclerosis. (COI: No)

一般 16. KWL 表と QR コードを使った Feynman Technique の実装は生理学の学修を改善する

○塩谷孝夫（佐賀大学医学部生体構造機能学講座器官・細胞生理学分野）

「生理学は難しい」と、学部学生は敬遠する。それは、人体の機能が目に見えないために、暗記に基づく勉強法では容易に理解できないからだ。そこで、説明に基づく勉強法である Feynman Technique (FT) を、生理学の講義と実習に実装して、学部学生の学修の改善を試みた。FT とは、勉強した内容を説明することによって、その内容を「説明できる理解」と「説明できないギャップ」に分離し、そのギャップを勉強して埋めるサイクルを繰り返すことで深い理解に到達する、Richard P. Feynman 博士の勉強法だ。講義に

FT を実装するために、講義資料の各スライドに QR コードを表示して、その部分の講義録画ビデオへリンクさせ、全てのスライドに講義録画を埋め込んだ。学生は、各自のスマートフォンからすばやく簡単に、講義を随時リプレイすることが可能になり、「説明できないギャップ」を埋めて理解を改善できた。また、実習に FT を実装するために、実習書の QR コードに加えて、実験の開始前に KWL 表を記入させた。KWL 表を使って、各人の「説明できる理解」と「説明できないギャップ」を明確にさせることで、「他人事の消化作業」を「自分の大事な実験」に変えて、実験の理解を改善できた。「難しい」と敬遠される生理学の講義と実習でも、KWL 表と QR コードを使って FT を実装することで、学生の学修を改善できた。なお本稿では、講義スライドの QR コードにその講義の録画を埋め込む技術と、KWL 表を使った Feynman Technique の促進についても詳説する。
(利益相反 なし)

学部 01. 慢性コルチコステロン投与うつ病マウスモデルにおけるエネルギー代謝異常

○山田晃佑、石本太我、戸田知得（熊本大学医学部中枢性代謝制御学講座）

[背景] うつ病は糖尿病のリスク因子になることがヒトおよび実験マウスで報告されている。しかし、うつ病が糖尿病（糖代謝異常）を引き起こす脳内メカニズムは充分に解明されていない。本研究では、コルチコステロンを慢性的に投与したうつ病モデルマウスで、糖代謝の変化と活性化した脳領域について調べた。

[方法] 飲水によりコルチコステロンを慢性的投与し、うつ病モデルマウスを作出した。social interaction test と open field test によりマウスの社交性と新奇環境下での探索行動を評価した。また、糖負荷試験、インスリン負荷試験、摂食量測定、酸素消費量測定により全身の代謝状態を評価した。さらに、cFos や iba1 の免疫組織化学染色により脳内の活性化した領域と炎症を評価した。

[結果] 実験開始 2 週目において、コルチコステロン水投与群はうつ様行動を示さなかったが、糖負荷試験中の血糖値が対照群と比べて有意に低く、全身の糖利用が亢進した。実験開始 4 週目において、コルチコステロン水投与群はうつ様行動を示した。一方で、糖負荷試験やインスリン負荷試験で血糖値に有意な差はなかった。現在、脳のスライスにおける神経活性化部位に関して解析中である。また行動試験において個体差が大きいため、うつ様行動と血糖値の相関についても解析中である。

[考察] ストレス暴露初期段階で糖利用が一時的に亢進する可能性がある。（利益相反 なし）

学部 02. 食前の視覚・嗅覚・味覚刺激が老齢マウスの食後血糖を低下させる

○比嘉祥乃、阿部嵩志、戸田知得（熊本大学大学院生命科学研究部中枢性代謝制御学講座）

[背景] 高齢化とともに糖尿病患者数が増加しており、予防法の確立が急務である。頭相反応は、食べ物が口に入る前に、視覚、嗅覚、味覚などの感覚刺激が脳に伝わることで、事前に代謝や消化の準備を始める生理反応であるが、老化によって頭相反応がどのように変化するかは分かっていない。本研究では、頭相反応の研究に用いられる金網で閉った餌（Caged Food : CF）による視覚・嗅覚刺激が血糖値に与える影響と、その中枢神経系への作用を特に老齢マウスで明らかにすることを目的とした。

[方法] 老齢および若齢マウスに対し、CF を 30 分提示した後に、糖負荷試験および 0.5g 飼摂取後の血糖値（食後血糖）を測定した。さらに、血糖調節に関与する視床下部腹内側核（VMH）および扁桃体基底外側核（BLA）における神経活動を、cFos 発現を指標として解析した。

[結果] CF の提示によって食後血糖が低下すると予想していたが、グルコース負荷試験ではむしろ増加した。しかし、食後血糖では老齢マウスにおいて CF 提示群において対照群よりも食後血糖が低下する傾向があった。CF によって VMH で cFos 陽性細胞数が増加した。

[考察] 老齢マウスにおける血糖値抑制は、視覚・嗅覚に加えて味覚刺激が頭相反応の誘導に重要であると考えられ、VMH がその中心的役割を担う可能性がある。この結果は高齢者における糖尿病予防への新たなアプローチとなる可能性がある。（利益相反 なし）

学部 03. マウス歯形成におけるイメージング解析法の開発

○小笠洋誠、進 正史、藤田亜美（福岡歯科大学細胞生理学分野）

歯の歯冠形成はエナメル芽細胞と象牙芽細胞が中心的な役割を果たす。これら 2 種の細胞がそれぞれ単層に並び、お互いに離れるように動いたスペースが各々エナメル質と象牙質となる。我々はエナメル芽細胞特異的に tdTomato を発現する amelogenin-Tomato (AT) マウスを作製した。このマウスの下顎を CUBIC により透明化しライトシート顕微鏡で観察すると、エナメル芽細胞が歯冠に沿って配列するのを 3D で確認できた。さらに、マウス切歯のエナメル芽細胞の ex vivo ライブイメージングで先端方向への運動を観察することができるようになっている。今回、歯全体の形成過程を観察する目的で AT マウスと Keratin14-Cre ; mTmG マウスを交配した。このモデルで上皮系細胞

と間葉系細胞がそれぞれ GFP と tdTomato で標識できていることを凍結標本を作製し確認した。現在、このマウスの歯胚を摘出し、コラーゲンゲル中で培養しイメージング観察を進めている。このイメージング技術の開発は、歯の形態や大きさを制御することで、歯の再生につながることが期待できる。（利益相反 なし）

奨励(学部)01. 高血糖環境下における血管内皮細胞依存的線溶能評価系の構築

○古本咲果^{1,3}、鷲峯紀人^{1,2}、梅根隆介^{1,2}、下山皓太郎¹、Chia-hsien Wu¹、中村恭菜¹、井上 剛¹（¹長崎大学医歯薬総合研究科内臓機能生理学、²長崎大学病院第二内科腎臓内科、³長崎大学医学部医学科）

糖尿病は主に慢性高血糖に起因して、糖尿病性網膜症などの微小血管症が関与する細小血管症の特徴を示す。その病態形成には血液凝固系と線溶系の均衡の破綻が深く関与するが、これまでの研究は凝固亢進に注目され、線溶異常は十分に検討されてこなかった。特に、血管内皮細胞に依存した線溶能に対する高血糖の直接的影響は、これを定量的に測定可能な適切な *in vitro* 評価系が存在しなかったため、知見が乏しい領域であった。我々は、既存のマイクロ血栓溶解アッセイを応用し、この課題に取り組んだ。本アッセイは水系二相系(ATPS)を利用し、ヒト臍帯静脈内皮細胞(HUVEC) 上にマイクロスケールのフィブリン血栓を形成することで、内皮細胞由来のプラスミノーゲン活性化因子による溶解を可視的かつ定量的に評価可能とする。また、生細胞タイムラプスイメージングにより、HUVEC による血栓溶解過程をリアルタイムで追跡し、線溶動態を定量化する。その結果、高血糖環境は HUVEC の線溶能を直接的に抑制することが明らかとなった。さらに、糖尿病治療薬として広く用いられ、心血管イベント抑制効果が臨床的に報告されている SGLT2 阻害薬を投与すると、この高血糖依存的低線溶が改善されることが示された。以上より、本研究は高血糖による内皮細胞依存的線溶を示した点に新規性を有し、糖尿病性血管障害の病態解明と治療戦略に新たな知見を提供する。（利益相反 なし）

奨励(学部)02. スマートデバイスを用いた血糖値と食欲の決定木解析

○穂積弘紀¹、重留啓壱²、猿渡淳二²、戸田知得¹（¹熊本大学医学部中枢性代謝制御学講座、²熊本大学薬学教育部薬物治療学分野）

【背景】肥満や糖尿病は個々の病態やライフスタイルが多様であり、複数の合併症も抱えることが多い。したがって、血糖値の予測も個体差が大きく、血糖コントロールは医師

の経験に頼らざるを得ないのが現状である。そこで本研究は、スマートウォッチなどで得られる生体情報を用いて、各個人の血糖値や満腹感の変化に最も影響を与える要因を特定する手法の確立を試みた。

【方法】スマートウォッチで血圧、心拍数および運動量を測定し、持続血糖測定器で血糖値、家庭用脳波計で脳波を記録した。30 分毎にアンケートに回答し、食後の時間、満腹感、空腹感、集中度、疲労度などを記録した。これらのデータを Python の scikit learn によって機械学習を行い、血糖値を 100 以下、100～125、125mg/dL 以上の 3 群を予測する決定木モデルを作成した。

【結果】脳波 delta 波が 98.3 以上のときに血糖値が 125 mg/dL 以上であり、デルタ波が 98.3 以下で食後 1.25 時間以上かつデルタ波が 85.9 以下のときに血糖値が 100～125 mg/dL、食後 1.25 時間以上でデルタ波が 85.9 以上のときに血糖値が 100 以下になった（予測精度 0.667）。満腹感も脳波、疲労度および食後時間で説明できる傾向があった。

【考察】個人の血糖値および満腹感を予測する決定木解析を立ち上げることができた。脳波 delta 波と食後時間だけで血糖値を予測できる可能性がある。（利益相反 なし）

奨励(学部)03. ネコひねり行動を可能にする脊椎の可動性の検討

○戒能靖史¹、日暮泰男¹、岡本土毅¹、吉嵩響子²、櫻井優²、森本将弘²（¹山口大学共同獣医学部獣医生理学・生化学研究室、²山口大学共同獣医学部病理学研究室）

ネコは背側から落下した時に、空中で身体を反転させて無事に着地する。立ち直り反射とも呼ばれるこの行動は、ネコの柔軟な身体的特性により実現する。脊椎の可動性の方向には縦方向の屈曲と伸展、横方向への側屈、そして脊椎を軸とした回旋の三つが存在するが、それぞれが敏捷性の高いネコの運動にどのように影響しているか未だ解明し切れていない。本研究では回旋方向の可動性に注目してネコ脊椎標本を胸椎部と腰椎部に分け、破壊されるまで回旋負荷を加える材料試験を実施した。またネコ生体を用いて立ち直り反射を撮影しビデオ解析を行った。

脊椎を胸椎と腰椎に分けて検討した結果、胸椎は腰椎よりも 2 倍以上の回旋可動域を持つことが判明した。またモーメントー角度曲線より胸椎の剛性は腰椎の 3 分の 1 程度であると算出された。さらに、回旋に外力を必要としないニュートラルゾーンも存在し、ネコの胸椎は腰椎よりも柔軟で回旋させやすいと考えられた。ネコひねり行動のビデオ観測では、落下時に毎回先に胸部を回旋させ、その後平均 89 ± 21 ミリ秒遅れて腰部を回旋させることで姿勢を立て直す様子が確認された。

これらの結果より、ネコひねり行動時には頭部より得られる視覚や平衡覚から最適な運動を決定するために柔軟な胸椎を先行して回旋させると推察する。（利益相反 なし）

奨励(学部)04. 細菌特異的修飾ヌクレオシドによる免疫応答メカニズムの解明

○島村美帆¹、永芳 友^{1,2}、西口栄世¹、山村遼介^{1,2}、金子 瞳¹、中條岳志¹、富澤一仁¹（熊本大学大学院生命科学研究部分子生理学講座、²熊本大学病院腎臓内科）

RNA には複雑で多彩な化学修飾が存在しており、翻訳制御を主とした様々な生理機能を担っている。近年細菌やウイルス由来の外来 RNA が免疫原性をもち、自然免疫の中心的な役割を果たす Toll 様受容体の一部には無修飾ヌクレオシドをリガンドとするものが報告されている。しかし感染がなくとも、無修飾のヌクレオシドは細胞内外に大量に存在しており、感染特異的ではない。これらの背景から、「細菌やウイルスに特異的な修飾ヌクレオシドが免疫反応を惹起するのではないか？」という仮説を立て、研究を行った。

まず、単球由来白血病細胞である THP-1 細胞に大腸菌由来のヌクレオシドとヒト子宫頸がん培養細胞（HeLa 細胞）由来のヌクレオシドをそれぞれ添加し、IL-6 の発現量を比較した。その結果大腸菌由来のヌクレオシドでのみ IL-6 が上昇していた。また、大腸菌以外の菌種においても同様の実験を行ったところ、特定の菌種でのみ IL-6 の発現が上昇することを見出した。そこで、これらの細菌内の RNA における化学修飾状態を評価するため、LC-MS/MS を用いて RNA 修飾状態を網羅的に解析したところ、上記の反応を引き起こす候補物質として 2 種類の細菌特異的修飾ヌクレオシドが候補に挙がった。今後はこの細菌特異的修飾ヌクレオシドがどのような分子メカニズムを介して免疫反応に関わっているのかを詳細に検討していく。（利益相反 なし）

奨励(学部)05. Olfactory Marker Protein プロモーター領域に対して、KLF7 と KLF10 は相乗的な転写活性を示す

○本部聰一朗^{1,2}、中島明子¹、青木優莉杏^{1,3}、植杉裕子^{1,3}、大淵彩佳^{1,3}、中郷 資^{1,3}、中島則行¹（¹久留米大学医学部生理学講座統合自律機能部門、²久留米大学医学部看護学科、³久留米大学医学部医学科）

Olfactory Marker Protein (OMP) は成熟嗅細胞に発現し、匂い刺激により嗅覚受容神経細胞（嗅細胞）で増加した cAMP を吸着することで、供給過剰になることを防ぎ、嗅細胞の感受性を調節する。しかし、OMP が成熟嗅細胞に特異的に発現する転写メカニズムは解明されていない

い。我々は、遺伝子編集技術を用いて推定 OMP プロモーター領域にランダムな欠損を持つマウス群を作成した。OMP 発現に必須の領域を絞り込み、転写因子 KLF ファミリーの結合モチーフを発見した。さらに RNA 発現データベース解析により、嗅上皮では KLF7 と KLF10 が強く発現することを突き止めた。

そこで我々は OMP プロモーターの制御下にルシフェラーゼを発現するベクターを作成し、既報告のある Olfl に KLF7 と KLF10 を加えた 3 つの転写因子が OMP プロモーター活性に及ぼす作用を *in vitro* ルシフェラーゼアッセイを行った。その結果、アクティベータとして知られる KLF7 は Olfl に比べて高い転写活性を示すとともに、両者による相乗的な効果を示した。一方、KLF10 はリプレッサーとして知られているが、KLF7 と共に発現した時に KLF10 の増加に伴い転写活性が高まった。これらの所見により、*in vitro* 強制発現系では OMP プロモーターに対して KLF7 と KLF10 は相乗的な転写活性を示すことが分かった。（利益相反 なし）

一般 17. 扁桃体基底外側核尾部ニューロンの光遺伝学的刺激は報酬経験を誘発する

○竹本 誠、宋 文杰（熊本大学大学院生命科学研究部知覚生理学講座）

報酬経験は将来の報酬を予測し行動を選択する上で不可欠である。近年の神経回路選択的刺激法を用いた研究により、報酬系と報酬関連行動との関係が明らかになりつつある。しかし、その行動解析系の主流である nose-poking 課題では、回路刺激が自発的探索行動の促進や、動機づけに使用した報酬の記憶想起に寄与していると解釈可能であり、回路刺激自体が報酬経験を生み出すかどうかは不明であった。我々はその疑問に答えるため、マウスにおいて光遺伝学的自己刺激を用いた 2 ポート選択 nose-poking 課題を行った。その結果、側坐核外側ニューロン刺激（側坐核刺激）群では、各 nose-poking 行動イベントの持続時間が顕著に増加したが、イベント総数の増加はわずかであった。一方、扁桃体基底外側核尾部ニューロン刺激（扁桃体刺激）群では、イベントの持続時間の増加は見られなかったが、イベント総数が顕著に増加した。回路刺激の報酬効果をさらに検証するため、音の合図により刺激獲得のための行動を行うオペラント条件付け課題を行った。その結果、扁桃体刺激群では音による刺激獲得行動が強化されたが、側坐核刺激群では条件付けは成立しなかった。以上より、扁桃体基底外側核尾部ニューロンの光遺伝学的刺激は報酬経験を生み出すこと、および側坐核刺激は報酬経験を伴わないが nose-poking 行動の持続効果を有することが示唆された。

(利益相反 なし)

一般 18. コリン作動性抗炎症経路を介したシスプラチニン腎症に対する腎保護メカニズムの解明

○芦澤香子^{1,2}, 梅根隆介^{1,2}, Chia-Hsien Wu², 中村泰菜², 鷺峯紀人^{1,2}, 松尾さゆみ^{1,2}, 西野友哉¹, 井上 剛²
(¹長崎大学医歯薬学総合研究科腎臓内科学, ²長崎大学医歯薬学総合研究科内臓機能生理学)

【背景】急性腎障害 (Acute Kidney Injury : AKI) は慢性腎臓病や末期腎不全へ高率に進展するだけでなく、心血管疾患の発症や死亡率の上昇につながる。また、シスプラチニンは様々ながんに用いられる抗がん薬だが、シスプラチニンを使用した約 3 割もの患者が AKI を発症し治療が制限される。しかしながら、シスプラチニン腎症に対する根治治療ではなく、新たな予防や治療法の開発が求められる。近年、コリン作動性抗炎症経路 (Cholinergic anti-inflammatory pathway : CAP) は、抗炎症効果、臓器保護効果の点で注目されている。本研究では、CAP の活性化がシスプラチニン腎症に与える腎保護効果を評価した。【方法】HK-2(ヒト近位尿細管上皮細胞株) にシスプラチニンと選択的 α7 ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニストである GTS-21 を投与し、NGAL 発現を評価した。また、C57BL/6J マウスにシスプラチニンを投与し、シスプラチニン腎症モデルを作成した。アセチルコリン受容体アゴニストであるニコチンを投与し、血漿クレアチニン、腎組織の NGAL、KIM-1 発現、病理所見を評価した。【結果】HK-2 にシスプラチニンと GTS-21 を投与することで、NGAL 発現が減少した。また、マウスシスプラチニン腎症モデルにニコチンを投与することで、血漿クレアチニンは低下し、NGAL、KIM-1 発現が減少、病理所見で尿細管障害が軽減することを確認した。【結論】CAP の活性化は、シスプラチニン腎症に対して腎保護効果をもたらすことを明らかにした。腎保護メカニズムの解明に向け、さらなる検証が必要である。(利益相反 なし)

一般 19. lipidA アジュバントによる心筋ミトコンドリアの呼吸能への影響

○中隈優雅¹, 石井志奈¹, 加藤百合¹, 伊藤智哉¹, 西村明幸², 西田基宏^{1,2} (¹九州大学薬学研究院生理学分野, ²生理学研究所・心循環シグナル研究部門)

アジュバントは抗原と共に投与することでワクチンの効果を増強するが、安全性の面において肝臓や腎臓と比較して心臓への影響については検討されていないことが多い。本研究では、心機能の維持に重要な心筋ミトコンドリアに着目し、アジュバントの心筋への影響を明らかにすることを目的とした。臨床でも使用されているアジュバントを含

む 6 種のアジュバント (Alum, SAS, MF59, AS03, lipidA, MPL) をそれぞれラット新生児心筋細胞に曝露し、酸素消費速度 (Oxygen consumption ratio : OCR) を測定し、また蛍光プローブを用いて膜電位を検出することでミトコンドリア機能を評価した。また、マウスにも抗原と共に各アジュバントを投与し、心エコーによって心機能を測定した。その結果、いずれのアジュバントも細胞毒性がなく、さらに心機能にも影響しなかった。興味深いことに、lipid A 単体、lipid A と Alum の混合物を処置した心筋では最大呼吸が増加し、心筋ミトコンドリアの膜電位が上昇した。以上より、lipid A は心筋のミトコンドリア機能を増強することが示唆された。この知見は Toll 様受容体 4 作動薬である lipid A が単なる免疫賦活剤ではなくミトコンドリア機能の向上に直接的に寄与する可能性を示している。(利益相反なし)

一般 20. Evaluation of Damage Associated Molecular Patterns in a Zebrafish Model of Heart Failure

○Phurpa¹, Ryohei Umeda^{1,2}, Shinichiro Kume³, Magdalene Elizabeth Carrasco Apolinario¹, Menting Shan¹, Kenshiro Shikano¹, Hitoshi Teranishi¹, Takatoshi Hikida⁴, Toshikatsu Hanada⁵, Yulong Li⁶, Reiko Hanada (¹Department of Neurophysiology, Faculty of Medicine, Oita University, ²Department of Advanced Medical Sciences, Faculty of Medicine, Oita University, ³Department of Cardiovascular Sciences, Faculty of Medicine, Oita University, ⁴Laboratory for Advanced Brain Functions, Institute for Protein Research, Osaka University, ⁵Department of Cell Biology, Faculty of Medicine, Oita University, ⁶State Key Laboratory of Membrane Biology, Peking University School of Life Sciences, Beijing 100871, China)

The outcome of heart failure (HF) is often fatal due to its therapeutic challenges, impelling to unravel further its pathophysiology and therapeutic targets. Currently, the association between HF pathogenesis and damage associated molecular patterns (DAMPs) is well established. Among DAMPs, extracellular ATP and adenosine (Ado) exhibit multifaceted pathophysiological functions in HF progression. Yet the benefits of several drugs targeting different purinergic pathways remain unclear in HF. However, the cardioprotective function of a drug blocking vesicle-dependent ATP exocytosis in HF hasn't been explored till date. Herein, we evaluated in-vivo dynamics of extracellular ATP/Ado in HF by employing zebrafish HF

model expressing, exclusively in the heart, G-protein coupled receptors-activation based-sensor sensitive to the changes in extracellular Ado concentration. HF showed significant elevation of extracellular Ado. Blocking ATP exocytosis with a vesicular nucleotide transporter inhibitor (VNUTi) significantly reduced extracellular Ado and showed a remarkable cardioprotective effect in HF. VNUTi treatment in HF showed significant reduction in inflammatory markers and apoptosis of cardiomyocyte along with a calcium-homeostasis stabilizing effect in the cardiomyocyte. These results emphasize the overwhelming role of extracellular ATP/Ado in HF pathogenesis and a formidable suggestion of therapeutic benefit of VNUTi in HF. (COI: No)

一般 21. 沖縄型神経原性筋萎縮症における細胞種横断的転写異質性の解明

○高島光徳, 高松岳矢, 松下正之 (琉球大学大学院医学研究科分子・細胞生理学講座)

沖縄型神経原性筋萎縮症 (HMSN-P) は、TFG 遺伝子変異を原因とする稀少疾患であり、「沖縄型 ALS」とも呼ばれる。その臨床像は典型的な ALS とは異なり、錐体路症状が乏しく感覺障害を伴う他、一部では認知機能の低下も報告されており、大脳皮質興奮性ニューロンを含む複数の神経細胞種の関与が強く示唆されている。しかし、細胞種ごとにどのような分子異常が生じるかは未解明である。本研究では、疾患特異的 iPS 細胞から大脳皮質興奮性ニューロン、下位運動ニューロン、感覺ニューロンを分化誘導し、細胞種横断的に比較することで、疾患脆弱性を規定する転写的異質性を明らかにすることを目的とした。分化ニューロンに対し、網羅的遺伝子発現解析および定量プロテオーム解析を実施し、RNA とタンパク質の両レベルでの病態変化を統合的に評価する予定である。これまでの先行研究から、TFG は小胞体ストレス応答やタンパク質輸送に関わる分子であり、近年ではユビキチン・プロテアソーム系やオートファジーとの関連も示唆されている。本研究により、これらの機能異常が細胞種ごとにどのように現れるかを体系的に捉えることで、HMSN-P の分子病態の理解を進めるとともに、ALS 関連疾患に共通・特異的な疾患脆弱性の解明に資することが期待される。本抄録執筆時点で解析は進行中であり、得られた最新の結果については学会当日に報告する予定である。(利益相反なし)

一般 22. 配列特異的な RNA メチル化技術の開発

○竹本梨紗^{1,5}, 中條岳志¹, 荒木喜美², 葛 豊聰¹, 河

村佳見³, 三浦恭子^{3,4}, 折田頼尚⁵, 富澤一仁¹ (¹熊本大学大学院生命科学研究部分子生理学講座, ²熊本大学大学院生命資源研究・支援センター疾患モデル分野, ³熊本大学大学院生命科学研究部老化・健康長寿学講座, ⁴九州大学大学院医学研究院応用幹細胞医学科学部門長寿幹細胞医学分野, ⁵熊本大学大学院生命科学研究部耳鼻咽喉科・頭頸部外科学講座)

精神遅滞の原因の一つに *FTSJ1* 遺伝子の変異がある。*FTSJ1* は tRNA の 32, 34 塩基目のリポースメチル化を担う酵素をコードする。当講座の先行研究にて、*Ftsj1* KO マウスでは、脳特異的かつ tRNA^{Phe} 特異的な tRNA の分解による Phe コドンの翻訳遅延と、特に神経機能に重要な tRNA の翻訳遅延が起こることを見出した(永芳, 中條ら, Sci Adv 2021)。KO マウスにおける tRNA^{Phe} の分解と神経細胞の形態異常は出生直後ではみられず 8 週齢では観察されたことから、生後早期に tRNAPhe のメチル化を回復させられれば、*FTSJ1* 変異による精神遅滞を治療しうるのではないかと考えた。我々は box C/D 型 small nucleolar RNA (SNORD) による rRNA メチル化機構に着目し、tRNA^{Phe} を標的とする SNORD を設計した。その発現ベクターを *FTSJ1* KO 細胞に導入した結果、tRNA^{Phe} の 32, 34 塩基目を 60-80% の効率でメチル化することに成功した。次に生体内での人工 SNORD の有効性と安全性の検証を目指し、人工 SNORD ノックイン (KI) マウスを作製した。人工 SNORD 遺伝子は次世代マウスにおいても継承され、生存に問題ないことを確認した。今後 *Ftsj1* KO/SNORD KI マウスから採取した臓器および細胞において tRNA^{Phe} メチル化を検証予定である。(利益相反なし)

一般 23. 光遺伝学的腎交感神経刺激によるミトコンドリア代謝制御を介した腎保護効果の解明

○梅根隆介¹, 菲澤香子^{1,2}, 鶴峯紀人^{1,2}, 松尾さゆみ^{1,2}, 吳家賢¹, 中村恭菜¹, 井上剛¹ (¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科内臓機能生理学, ²長崎大学大学院医歯薬学総合研究科腎臓内科学)

【背景】急性腎障害 (AKI) は重篤かつ根治療法が存在しない。腎臓は交感神経に豊富に支配され、尿細管にアドレナリン受容体発現が確認されているが、その保護メカニズムは未解明である。本研究ではオプトジェネティクスを用いて腎交感神経を特異的に制御し、AKI に対する効果を検討した。

【方法】DbH-Cre/ChR2 マウスを用い、腎動脈周囲に光ファイバーを留置して青色光刺激を行った。生体外記録で神経応答を確認するとともに、腎臓ノルアドレナリン濃度を測定した。両側腎虚血再灌流モデルを用い、血圧・腎血

流をモニタリングした。さらに腎臓シングルセル RNA-seq 解析を行い、HK-2 細胞を用いた低酸素実験でノルアドレナリンの効果を代謝解析と併せて評価した。

【結果】光刺激は腎ノルアドレナリン濃度を上昇させ、血清クレアチニン値および NGAL 発現の上昇を抑制し、尿細管障害を軽減した。シングルセル RNA-seq では近位尿細管でミトコンドリア電子伝達系、特に NADH デヒドロゲナーゼ関連遺伝子の発現亢進が認められた。HK-2 細胞ではノルアドレナリンが低酸素誘導性 NGAL 発現を抑制し、NAD⁺/NADH 比とプロトンリークを増加させた。

【結論】腎交感神経刺激はノルアドレナリンを介して尿細管ミトコンドリア代謝活性を高め、ROS 障害を抑制することで AKI に対し有効な保護効果を示した。（利益相反なし）

一般 24. Drp1-Filamin 複合体形成阻害によるミトコンドリア品質維持は全身の糖代謝を改善する

○加藤百合¹、有吉航平¹、島内 司²、西村明幸^{3,4}、Mi Xinya¹、川西英治¹、王子田彰夫¹、Sang Geon Kim⁵、西田基宏^{1,3,4}（¹九州大学大学院・薬学研究院、²九州大学大学院・医学研究院、³自然科学研究機構・生理学研究所・心循環シグナル研究部門、⁴自然科学研究機構・生命創成探究センター、⁵College of Pharmacy, Dongguk University）

生体内でミトコンドリアは分裂と融合を繰り返すこと

で、その機能の恒常性を維持している。分裂と融合のバランスが崩れると、心不全、神経変性疾患、糖尿病など様々な疾患の発症に関与する。ミトコンドリア分裂は、ダイナミン関連 GTP 結合タンパク質 1 (Drp1) によって精密に制御されている。我々は以前、ダイナミン関連タンパク質 (Drp) 1 とアクチン結合タンパク質である Filamin の複合体形成によるミトコンドリアの過剰分裂亢進が慢性心不全に関与すること、および L/N 型 Ca²⁺チャネル遮断薬として開発されたシルニジピンが Drp1-FLNa 複合体を阻害することで心不全を改善することを報告した。本研究では、ミトコンドリア異常が報告されている代謝異常症において、ミトコンドリア品質維持により改善するかどうかを糖尿病に着目し検証した。ストレプトゾトシン投与により作製した 1 型糖尿病モデルマウスでは、シルニジピンは全身性高血糖およびミトコンドリア形態異常を改善した。一方、ob/ob マウスではインスリン分泌抑制により高血糖改善効果は認められなかった。そこで我々は、インスリン放出を阻害しない Ca²⁺チャネル非依存性シルニジピン誘導体 (1,4-DHP) を同定した。1,4-DHP は高脂肪食投与 ob/ob マウスの高血糖およびミトコンドリア形態異常を改善した。以上より、Drp1-Filamin 複合体形成阻害によるミトコンドリアの品質維持は高血糖・高脂質時の糖代謝を改善することを見出した。（利益相反なし）