

プログラム

第126回山口大学医学会学術講演会並びに 令和2年度評議員会・総会

会 期：令和2年10月11日(日) 会 場：医修館1階 第1講義室

令和元・2年度総務幹事：白澤文吾, 三島克章, 野島順三

令和2・3年度総務幹事：山崎隆弘, 鶴田良介, 齊田菜穂子

新型コロナウイルス感染拡大防止のため開催方法の変更等の対応をとる可能性がございます。その場合はホームページなどにてお知らせいたします。何卒ご了承ください。



第126回山口大学医学会学術講演会並びに令和2年度評議員会・総会
 会 期：令和2年10月11日(日) 会 場：医修館1階 第1講義室

8 : 20	開 場 ・ 受 付
8 : 40	開会挨拶 白澤文吾 教授
8 : 45	一般演題セッションⅠ 座長 久永拓郎 先生
9 : 45	一般演題セッションⅡ 座長 岸 博子 先生
10 : 45	特別講演Ⅰ 下村 裕 教授 座長 山崎隆弘 教授
11 : 15	特別講演Ⅱ 三島克章 教授 座長 鶴田良介 教授
11 : 45	中村賞受賞者講演 座長 野島順三 教授
12 : 05	小西賞受賞者講演 座長 齊田菜穂子 教授
12 : 25	休 憩
12 : 30	令和2年度山口大学医学会評議員会・総会
12 : 45	令和元年度山口大学医学会学会賞授賞式 第125回山口大学医学会学術講演会奨励賞授賞式
12 : 50	閉会挨拶 白澤文吾 教授

ご来場の皆様へ

新型コロナウイルス感染拡大防止のためマスク着用をお願いいたします。37.5度以上の熱や体調不良の方はご遠慮下さい。また、開催方法の変更等の対応をとる可能性がございます。その場合はホームページなどにてお知らせいたします。何卒ご了承ください。

評議員の方々へ

令和2年度評議員会は12:30から開始いたします。

特別講演演者・中村賞・小西賞受賞者講演の方へ

- ・特別講演は発表質疑を含めて30分です。
 - ・中村賞受賞者講演と小西受賞者講演は発表質疑を含めて20分です。
-

一般演題演者へ

- ・一般演題は発表7分・質疑3分です。演者台に準備したランプで発表開始から6分経過を赤ランプで、7分経過をベル音でお知らせします。
 - ・演者は自分のセッションが始まるまでに会場に入ってください。
 - ・医学専攻（旧4専攻含む）の科目「最先端医学研究科目」（旧「最先端ライフサイエンス研究科目」）の認定を受けています。参加される方は受付で当該科目の履修手帳を提示して下さい。
 - ・演者の方で山口大学医学会へのご入会がお済みでない方は入会下さいますようお願いいたします。入会申込書に必要事項をご記入の上、会費を添えてお申し込み下さい。会費は5,000円です。但し大学院生は3,000円、学部学生は会費免除されます。入会申込書は山口大学医学会ホームページからダウンロード出来ます。詳しくは医学会事務局までお問合せ下さい。
-

発表方法について

- ・特別講演・学会賞受賞者講演・一般演題すべて発表方法はパソコンを使った発表に統一いたします。
 - ・次演者席を会場前方上手側に設けますので、次演者は次演者席で待機して下さい。
 - ・演者は発表用パソコンと予備のためにパワーポイントで作成した発表データを保存したUSBをご持参下さい（ご持参のパソコンが不調の場合は予備のUSBを使ってこちらで準備したWindowsを使って発表していただきます。USBに保存した発表データはWindows版で保存したものを準備して下さい）。
 - ・ご持参のパソコンはHDMI端子あるいはD-Sub15ピン端子に接続できるようにご準備下さい。
 - ・演者台にパソコンを置きます。スライド操作は演者ご自身をお願いいたします。演者台にレーザーポインターを準備いたします。
-

座長へ

- ・質疑応答に関する進行はすべて座長に一任いたします。
 - ・一般演題は発表7分・質疑3分です。演者台に準備したランプで発表時間から6分経過を赤ランプで7分経過をベル音でお知らせいたします。
 - ・一般演題座長の方々には奨励賞審査をお願いいたします。審査資料はあらかじめお届けいたしますので当日ご持参下さい。
-

お問い合わせ

〒755-8505 山口県宇部市南小串1丁目1-1 霜仁会館1階事務室内 山口大学医学会事務局

電話：0836-22-2179 ファックス：0836-22-2180 E-mail：igakkai@yamaguchi-u.ac.jp

URL <http://ds22.cc.yamaguchi-u.ac.jp/~igakkai/index.html>

プログラム

【特別講演】

特別講演 I

「Journey toward unraveling the molecular basis of hereditary hair disorders」

皮膚科学

○下村 裕

特別講演 II

「言語機能の解析法の開発」

歯科口腔外科学

○三島克章

【中村賞受賞者講演】

「心不全の新たな治療標的としての自然炎症」

器官病態内科学

○末富 建

【小西賞受賞者講演】

「Rapid and sensitive detection of *UGT1A1* polymorphisms associated with irinotecan toxicity by a novel DNA microarray」

消化器・腫瘍外科学

○恒富亮一

【一般演題】

セッション I

NO. 1

肝細胞癌患者のエネルギー低栄養評価における ALBI scoreの有用性の検討

消化器内科学, 臨床腫瘍・検査学¹⁾

○厚東由里佳, 佐伯一成, 佐々木嶺, 田邊規和, 大野高嗣, 松田崇史, 日高 勲, 石川 剛, 高見太郎, 山崎隆弘¹⁾, 坂井田功

NO. 2

ヒトの糖代謝の概日リズムとそのメカニズムの検討

病態制御内科学, 山口大学時間学研究所¹⁾

○藤本留理子, 太田康晴, 松村卓郎, 田口昭彦, 山本 薫, 廣重俊典, 秋山 優, 竹田孔明, 明石 真¹⁾, 谷澤幸生

NO. 3

acute food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) における血清サイトカインプロファイルの診断への有用性の検討

小児科学,

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科)¹⁾

○中村圭李, 安戸裕貴, 福田 謙, 岡崎史子, 脇口宏之, 是永優乃, 大賀正一¹⁾, 長谷川俊史

NO. 4

大腸癌微小環境におけるマクロファージ由来 Siglec-7の発現と免疫療法効果予測マーカーとしての役割

消化器・腫瘍外科学¹⁾, 先端がん治療開発学²⁾, 腫瘍センター³⁾, 川崎医科大学 消化器外科⁴⁾

○山田健介¹⁾, 碓 彰一^{1, 2)}, 鈴木伸明¹⁾, 吉田 晋¹⁾, 友近 忍¹⁾, 恒富亮一¹⁾, 徐 明¹⁾, 中上裕有樹^{1, 2)}, 松井洋人¹⁾, 松隈 聰¹⁾, 新藤芳太郎¹⁾, 徳光幸生¹⁾, 飯田通久¹⁾, 武田 茂¹⁾, 井岡達也³⁾, 上野富雄⁴⁾, 永野浩昭¹⁾

NO. 5

白内障手術の術眼決定に関する行動科学的考察

かわもと眼科¹⁾,

北九州市立大学大学院マネジメント研究科²⁾

○川本晃司^{1, 2)}, 松田 憲²⁾

NO.6

臨床実習の到達目標のオンライン自己評価入力の導入

医学教育学¹⁾, 医学教育センター²⁾

○久永拓郎^{1, 2)}, 西本 新^{1, 2)}, 桂 春作^{1, 2)},
白澤文吾^{1, 2)}

セッションⅡ

NO.7

わが国の非がん呼吸器疾患患者のエンドオブライフ
ケアの意思決定支援に関する文献検討

看護部, 母子看護学¹⁾

○石川佳子, 伊東美佐江¹⁾

NO.8

スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) による
血管平滑筋のCa²⁺感受性収縮におけるパキシリンの
役割

分子細胞生理学, 病理形態学¹⁾

○張 影, 呂 博超, 森田知佳, 崔 丹¹⁾,
岸 博子, 張 敏, 路 倩, 李 楠, 池田栄二¹⁾,
小林 誠

NO.9

The molecular inhibitory mechanisms of the plant
component T on abnormal vascular contraction
and cancer cell migration.

分子細胞生理学

○李 楠, 張 敏, 呂 博超, 張 影, 岸 博子,
森田知佳, 小林 誠

NO.10

Novel mechanisms of the vasorelaxation induced
by madagascine.

分子細胞生理学, Dalian Medical University¹⁾

○呂 博超, Dapeng Chen¹⁾, Yuan Lin¹⁾,
張 影, 森田知佳, 岸 博子, 小林 誠

NO.11

血管攣縮と癌細胞遊走の両方を抑制する水溶性の食
品成分の発見

医学科5年生, 分子細胞生理学¹⁾

○豊川絢子, 呂 博超¹⁾, 張 影¹⁾, 張 敏¹⁾,
森田知佳¹⁾, 岸 博子¹⁾, 小林 誠¹⁾

NO.12

SPC/Fyn/ROK系による血管平滑筋異常収縮のシグ
ナル伝達におけるカルパインの活性化とビメンチン
断片化の役割の解明

分子細胞生理学

○岸 博子, 路 倩, 森田知佳, 張 影, 呂 博超,
張 敏, 李 楠, 徐 敏慧, 小林 誠

講演抄録

【特別講演】

特別講演 I

「Journey toward unraveling the molecular basis of hereditary hair disorders」

皮膚科学

○下村 裕

毛包は皮膚付属器の1つであり、成長期→退行期→休止期から構成される毛周期を一生に亘り営むという特徴を持つ。すなわち、毛包は自己再生能を有する極めて魅力的な器官であり、その高い活動性はバルジに局在する毛包上皮幹細胞によって維持されている。毛包の発生・分化のメカニズムを解明するために、reverse geneticsの手法で作製したさまざまなモデルマウスを用いた解析が行われているが、得られた知見がヒトで生じている現象を正しく反映しているという保証はない。一方、ヒトの試料を用いたforward geneticsの手法で得られたデータは、ヒトの疾患の病態解明に直結しうるといえる。私は、遺伝性毛髪疾患の病因・病態解明を研究テーマとし、主にforward geneticsの手法を用いて一貫して研究活動を行ってきた。本講演では、前任地および本学での研究内容について、本学着任後の教室全体の進捗状況も含めて紹介する。

特別講演 II

「言語機能の解析法の開発」

歯科口腔外科学

○三島克章

言語機能を的確に評価することは、言語障害の診断や治療計画の立案において極めて重要なプロセスである。残念ながら臨床の現場においては、聴覚法と呼ばれている、耳で聞いて異常を見つけ出す手法が現在でもなお主流となっている。従って、言語診

断や治療法の選択において、客観性や再現性に欠くため、エビデンスの蓄積は困難な状況である。このような中で、我々の研究室では、客観性・再現性を有する言語機能の解析法の開発に取り組んできた。

我々は口蓋裂を主たる研究対象とした。口蓋裂言語では、鼻咽腔閉鎖機能と構音機能の二つの機能が柱となる。従って、この二つの機能を的確に解析することが研究の目標となり、鼻咽腔閉鎖機能の解析法の開発と、構音機能の解析法の開発に取り組んできた。本日の講演では、前者に対して、内視鏡を用いた鼻咽腔計測法の開発について、そして後者に対して、音響シミュレーション法の開発についてお話しさせて頂く。

【中村賞受賞者講演】

「心不全の新たな治療標的としての自然炎症」

器官病態内科学

○末富 建

我が国は既に人口が減少に転じているにも関わらず、心不全患者は今後もなお増加することが確実とみられている。かたやその治療法については大半が対症療法にとどまっており、心不全の病態に根本的にアプローチする治療が求められている。そのような中で、最近の大規模臨床試験の結果から、心機能低下に慢性炎症が関与しているという既知の事実が再び注目されている。損傷組織由来の成分(DAMPs)を認識して炎症を引き起こす自然免疫系と慢性心不全の関係が徐々に明らかになりつつある。

心不全の新たな治療標的として「より選択的な炎症シグナルの制御」の可能性が探られているが、本研究では、圧負荷刺激によって心筋細胞内で活性化したカルシウム・カルモジュリン依存性キナーゼII(CaMKII)が、細胞死を伴わずに心筋細胞内の炎症遺伝子およびNLRP3インフラマソームの活性化を引き起こし、その後のマクロファージの浸潤や線

維化、心機能低下といった心筋リモデリングをもたらすことが示された。

【小西賞受賞者講演】

[Rapid and sensitive detection of *UGT1A1* polymorphisms associated with irinotecan toxicity by a novel DNA microarray]

消化器・腫瘍外科学

○恒富亮一

体外診断用の遺伝子解析技術として、DNAマイクロアレイを新規に開発した。本技術は、PCR法による増幅・蛍光標識とダイヤモンド様炭素コーティング基盤に固定化したプローブとの特異的ハイブリダイゼーションからなる。性能評価として、抗がん剤イリノテカンの重篤な毒性と有意に関連し、検査対象となっている *UGT1A1*28* 及び *UGT1A1*6* 遺伝子多型の測定を行った。比較として既存法の直接シーケンシングとインベーターアッセイを併せて実施した。本技術と既存法との測定一致率は100%であった。一塩基置換である *UGT1A1*6*、TAリピートである *UGT1A1*28* に加えて、一塩基挿入/欠失を含む他の *UGT1A* 多型も同時に精確な判定が可能であった。処理時間や必要検体量も既存法に比べて優れていた。本技術によって、遺伝子多型や変異を複数同時に迅速かつ正確に測定でき、臨床現場での省力・効率や信頼性の向上が期待される。

【一般演題】

セッション I

NO. 1

肝細胞癌患者のエネルギー低栄養評価における ALBI score の有用性の検討

消化器内科学, 臨床腫瘍・検査学¹⁾

○厚東由里佳, 佐伯一成, 佐々木嶺, 田邊規和,
大野高嗣, 松田崇史, 日高 勲, 石川 剛,
高見太郎, 山崎隆弘¹⁾, 坂井田功

【目的】 エネルギー代謝障害を厳密に評価することは困難であり、実臨床では間接熱量計で算出する npRQ を指標とすることが多いが繁雑で保険適応外である。一方、肝疾患悪化に伴いエネルギー低栄養を認めるため、今回、採血のみで肝予備能評価可能な ALBI スコアと npRQ の関連を検討した。【方法】 2018年6月から2019年12月までに当院に肝細胞癌の治療目的に入院し、間接熱量計測定をし得た109例を対象とした。前日夕食後より絶食とし、翌朝に間接熱量測定を行った。【結果】 年齢中央値76歳、男女比75/34、Child-Pugh A/B/C 88/20/1、ALBI スコア中央値 -2.19、npRQ中央値0.82であり、mALBI グレードが悪化するにつれて npRQ は低下した。また低栄養 (npRQ < 0.85) となる因子として唯一 ALBI スコア (cut off -2.18) が多変量解析で抽出された。【考察・結語】 ALBI スコアで肝疾患栄養状態を簡便に評価できる。

NO. 2

ヒトの糖代謝の概日リズムとそのメカニズムの検討

病態制御内科学, 山口大学時間学研究所¹⁾

○藤本留理子, 太田康晴, 松村卓郎, 田口昭彦,
山本 薫, 廣重俊典, 秋山 優, 竹田孔明,
明石 真¹⁾, 谷澤幸生

【背景】 概日リズムの破綻が糖尿病発症に関与するメカニズムの解明を目指し、非糖尿病男性における朝晩での糖代謝の相違ならびに時計遺伝子発現量との関連性を検討した。【方法】 非糖尿病男性成人に

対し、高インスリン正常血糖クランプ試験 (10名) または75gOGTT (14名) を、各被験者に対し8時と20時に各1回行った。また毛根の時計遺伝子発現量との関連性をも検討した。【結果】クランプ試験での糖注入率は8時で高値であることから、筋インスリン感受性は8時の方が高いと考えられた。OGTTでは20時の方が血糖値は高く、インスリン初期分泌も低かった。一方、肝インスリン抵抗性は8時の方が大きかった。時計遺伝子Per2発現量と、インスリン初期分泌及び肝インスリン抵抗性との間に有意な相関を認めた。【結論】非糖尿病患者では晩に耐糖能が低下するが、筋インスリン感受性とインスリン初期分泌の差が要因であり、また時計遺伝子が関与することも示唆された。

NO.3

acute food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) における血清サイトカインプロファイルの診断への有用性の検討

小児科学,

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 (小児科)¹⁾

○中村圭李, 安戸裕貴, 福田 謙, 岡崎史子,

脇口宏之, 是永優乃, 大賀正一¹⁾, 長谷川俊史

【背景】 Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) はIgE非依存性の食物アレルギーで、新生児期から乳児期に消化器症状や発熱などの全身症状を呈する。嘔吐の有無や症状の出現時期および持続時間などからacuteとchronicとに分類されるが、その詳細な病態はまだ明らかでなく、診断も負荷試験、同一食物摂取による症状の再現性など、臨床症状によることが多く、容易ではない。

【目的】本研究ではacute FPIESの血清サイトカインプロファイルを解析し、診断に有用なバイオマーカーを検討する。

【方法】 acute FPIES 7例, 急性胃腸炎6例, アナフィラキシー9例の急性期の血清を採取し, interleukin (IL) -2, -4, -6, -8, -10, interferon- γ , およびtumor necrosis factor- α を測定した。

【結果】 acute FPIES患者では急性胃腸炎, アナフィラキシーと比較して血清IL-2およびIL-10濃度が

有意に高値であった。acute FPIESでは有症状時のみ血清IL-2, IL-10の上昇を認め、無症状時および症状改善後には低値であった。

【結論】血清IL-2, IL-10はacute FPIES急性期において鑑別診断に有用である可能性が示唆された。

NO.4

大腸癌微小環境におけるマクロファージ由来Siglec-7の発現と免疫療法効果予測マーカーとしての役割

消化器・腫瘍外科学¹⁾, 先端がん治療開発学²⁾, 腫瘍センター³⁾, 川崎医科大学 消化器外科⁴⁾

○山田健介¹⁾, 碓 彰一^{1, 2)}, 鈴木伸明¹⁾,

吉田 晋¹⁾, 友近 忍¹⁾, 恒富亮一¹⁾, 徐 明¹⁾,

中上裕有樹^{1, 2)}, 松井洋人¹⁾, 松隈 聰¹⁾,

新藤芳太郎¹⁾, 徳光幸生¹⁾, 飯田通久¹⁾,

武田 茂¹⁾, 井岡達也³⁾, 上野富雄⁴⁾, 永野浩昭¹⁾

【背景】免疫療法は癌治療の新たな選択肢として期待されている。「HLA-A*2402拘束性ペプチドを使用した切除不能大腸癌に対する抗癌剤とペプチドワクチンを併用した第Ⅱ相試験」の検体を用いて、ペプチドワクチン療法の効果予測バイオマーカーを探索した。【方法】SOMAscan™を用いて腫瘍組織の網羅的タンパク解析を行い、候補を選択した。Western blotを行い、SOMAscan™によるタンパク解析結果の再現性を確認した。大腸癌組織の免疫蛍光染色を行ない、タンパク発現や局在を観察し、候補タンパクの高発現群と低発現群の2群に分けて予後と比較した。【結果】SOMAscan™を13例に行ない、Sialic acid-binding Ig-like lectin-7 (Siglec-7)を候補とした。Siglec-7は予後不良群で有意に高値であり (p=0.016), Western blotでも同様だった (p=0.025)。Siglec-7とCD68の二重免疫蛍光染色では、Siglec-7陽性細胞はすべてCD68陽性であり、Siglec-7高発現群で有意に予後不良だった (p=0.017)。【結語】大腸癌組織中のSiglec-7は、ペプチドワクチン療法の効果予測マーカーとして有用である可能性がある。

NO.5

白内障手術の術眼決定に関する行動科学的考察

かわもと眼科¹⁾,

北九州市立大学大学院マネジメント研究科²⁾

○川本晃司^{1, 2)}, 松田 憲²⁾

【背景】白内障手術後の自覚的視力評価では同等の視力であるにも拘らず、最初に手術を施行した眼（第1眼）が、後に手術を施行した眼（第2眼）よりも見え方が良いと認識する症例を経験する。これは第1眼は手術前の視力を参照点とするのに対して、第2眼は第1眼術後の視力を参照点とするためではないかと考えられる。【目的】白内障手術での第1眼と第2眼との自覚的視力評価の違いは、認知バイアスで説明できることを検証する。【方法】かわもと眼科で両眼の白内障手術を施行する患者のうち、手術前の自覚的視力に左右差がない白内障患者の術眼の順番を操作し、術後の自覚的視力評価の違いをスケーリングする。【結果】半数以上の患者は「第1眼の方が、第2眼の術後よりも見え方が良い」と回答し、左右の手術順の違いの他、優位眼・非優位眼の別による術後の自覚的視力評価には影響しなかった。また、術後2週から4週間が経過すると、自覚的視力評価の左右差は認められなくなった。【結論】白内障手術の術後の自覚的視力評価は患者の認知バイアスに影響を受けることが考えられた。

NO.6

臨床実習の到達目標のオンライン自己評価入力の導入

医学教育学¹⁾, 医学教育センター²⁾

○久永拓郎^{1, 2)}, 西本 新^{1, 2)}, 桂 春作^{1, 2)},

白澤文吾^{1, 2)}

本学では2019年1月より、「①臨床実習で医学生として信頼され任される役割」、「②基本的臨床手技」および「③臨床推論」について、大学独自の電子シラバスシステムを用いて、学生が自身の経験状況をオンラインで入力する取り組みを開始した。

①②は経験度の5段階評価、③は経験した疾患にチェックを入れる形で行い、6年生の臨床・クラークシップ終了時を入力締切とした。

本取り組みにより、全学生の自己評価の集計が可能となった。病歴聴取や基本的な身体診察、臨床推論やプレゼンテーションは概ね実践できていた一方で、緊急性の高い患者の初期対応や処方計画、申し送りや多職種共働については機会に乏しいとする回答が多かった。また経験疾患についても、その遭遇頻度等による差はあるが、臨床実習全体を通じた学修状況を把握することができた。commonあるいはcriticalな疾患は経験機会が多い一方、罹患率が低いあるいは機能性や心因性等の除外診断的な疾患についてはチェックが少ない傾向にあった。

今後も学生の経験状況や経年的な変化を収集し、各診療科にフィードバックすることで、臨床実習の充実化に繋げていきたい。

セッションⅡ

NO.7

わが国の非がん呼吸器疾患患者のエンドオブライフケアの意思決定支援に関する文献検討

看護部, 母子看護学¹⁾

○石川佳子, 伊東美佐江¹⁾

非がん呼吸器疾患は憎悪と回復を繰り返すたびに機能が低下し、患者は自身の終末期を意識することなく死を迎えることがある。そこで国内外の文献検討により、わが国における非がん呼吸器患者のエンドオブライフケアにおける意思決定支援の研究動向とその課題を明らかにすることを目的とした。1992年～2020年3月までを範囲とし、医中誌Web版、CINHAL、MEDLINEを用い、「非がん (Not cancer)」「呼吸器 (respiratory)」「エンドオブライフ (end of life)」「Japan」のキーワードで検索した。分析対象論文は14文献であり、類似性に基づき帰納的に分析した。その結果、呼吸困難のケア、本人の意思確認困難、疾患の理解不足、代理意思決定での家族の苦悩、意思決定のタイミングの遅延、意思決定支援ガイドラインやシステム構築、チーム医療の難しさ、看護師の葛藤が報告されていた。非がん呼吸器疾患患者のエンドオブライフケアの意思決定支援の課題を解決するためのさらなる研究の必要性が示唆された。

NO. 8

スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) による血管平滑筋のCa²⁺感受性収縮におけるパキシリンの役割

分子細胞生理学, 病理形態学¹⁾

○張 影, 呂 博超, 森田知佳, 崔 丹¹⁾,
岸 博子, 張 敏, 路 倩, 李 楠, 池田栄二¹⁾,
小林 誠

血管平滑筋異常収縮はスフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) による血管平滑筋のCa²⁺感受性収縮であり, 分子機構としてSPC/Fyn/Rhoキナーゼ (ROK) 経路を同定した. しかし, Fyn活性化からROK活性化に至る機構については不明なままであった. プルダウンアッセイと機能プロテオミクスにより, 非活性型Fynと結合せずに活性型Fynのみに結合するFyn下流の新規分子としてパキシリンを同定した. 更に, パキシリンとFynのリコンビナントタンパク質を用いた表面プラズモン共鳴解析を行ったところ, パキシリンは活性型Fynと特異的に直接結合し, 非活性型Fynとは結合しないことが解った. パキシリンが血管平滑筋のCa²⁺感受性収縮の関与について解明するため, 血管平滑筋細胞を用いて機能欠失の分子生物学的アプローチにより検討し, パキシリンをノックダウンした血管平滑筋細胞ではSPCによる異常収縮は抑制された. 更に, Cre-loxPシステムを用いてタモキシフェン誘導性平滑筋特異的パキシリンノックアウトマウスを作成し, そのマウスの胸部大動脈を用いて等尺性収縮張力を検討したところ, 胸部大動脈における3 μMおよび10 μM SPCによる血管平滑筋のCa²⁺感受性収縮が著明に抑制された. 更に, パキシリンノックアウトマウスではSPCによるROKの活性化及びミオシン軽鎖のリン酸化も抑制されることを見出した. 以上の結果より, パキシリンはFyn下流の新規分子として, SPCによる血管平滑筋のCa²⁺感受性収縮を制御することが解った.

NO. 9

The molecular inhibitory mechanisms of the plant component T on abnormal vascular contraction and cancer cell migration.

分子細胞生理学

○李 楠, 張 敏, 呂 博超, 張 影, 岸 博子,
森田知佳, 小林 誠

Cell adhesion, migration and invasion are critical steps for carcinogenesis and cancer metastasis. Ca²⁺-independent abnormal contraction, vasospasm causes angina and cerebral vasospasm, which lower a patient's quality of life and sometimes deprive their life. T is a polymethoxylated flavonoid that is abundant in citrus fruit peel. It has many beneficial bioactivities, such as anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-cancer. The aims of this study were to check whether T had inhibitory effects on both cancer cell migration and sphingosylphosphorylcholine (SPC) -induced abnormal vasoconstriction and to elucidate those mechanisms.

Herein, T showed the ability to inhibit migration, in highly metastatic breast cancer MDA-MB-231 cells at non-toxic doses. Further investigation revealed that T decreased the phosphorylation level of focal adhesion kinase (FAK) at Tyr 576 and paxillin at Tyr 31. Moreover, T treatment downregulated the expressions of RhoA, ROCKII, and Cdc42, thereby impairing cell migration and actin assembly.

On the other hand, we used T in different doses to explore its inhibitory effect on the SPC-induced abnormal vasoconstriction. T rapidly inhibited the SPC-induced abnormal vasoconstriction and decreased the SPC-induced increased phosphorylation levels of both myosin phosphatase target subunit 1 at Thr853 and myosin light chain, indicating that T inhibited the abnormal vasoconstriction through SPC/Rho-kinase pathway.

To our knowledge, this is the first report to show that T has potent inhibitory effects on both the cancer cell migration and on the SPC-induced abnormal vasoconstriction leading to vasospasm and sudden death. T would great application prospects on these two lethal diseases.

NO.10

Novel mechanisms of the vasorelaxation induced by madagascine.

分子細胞生理学, Dalian Medical University¹⁾

○呂 博超, Dapeng Chen¹⁾, Yuan Lin¹⁾,
張 影, 森田知佳, 岸 博子, 小林 誠

The effects of madagascine on contractions of rat mesenteric resistance arteries (MRAs) induced by K⁺, methoxamine, and endothelin-1 were respectively studied. The aim of this study is to characterize the vasodilatory effect of madagascine on vasoconstriction and reveal the potential mechanisms. The vasodilatory effect of madagascine (0.3-100 μ M) in endothelium intact MRAs was blocked by an endothelial NO synthase (eNOS) inhibitor, L-NAME and an AMPK inhibitor, compound C. Madagascine (10 μ M) also significantly relaxed the sphingosylphosphorylcholine (SPC)-induced abnormal contraction without endothelium and the effect was abolished by compound C. Madagascine significantly increased the phosphorylation level of eNOS in endothelial cells and decreased both the SPC-induced phosphorylation levels of myosin phosphatase target subunit 1 (MYPT1) and myosin light chain 20 (MLC20) in vascular smooth muscle (VSM) cells, which were canceled by the small interfering RNA-induced knockdown of AMPK. In summary, madagascine exerted vasodilatation through activating AMPK, leading to the activation of eNOS in the endothelium and the inhibition of SPC/ROCK/MYPT1 in VSM. This

study suggests the potential value of madagascine in amelioration of vasospasm-related cardiovascular diseases.

NO.11

血管攣縮と癌細胞遊走の両方を抑制する水溶性の食品成分の発見

医学科5年生, 分子細胞生理学¹⁾

○豊川絢子, 呂 博超¹⁾, 張 影¹⁾, 張 敏¹⁾,
森田知佳¹⁾, 岸 博子¹⁾, 小林 誠¹⁾

我々は、血管攣縮の本態であるCa²⁺非依存性の血管異常収縮のシグナル伝達経路として、SPC→Fyn→Rhoキナーゼ経路を同定してきた。更に、魚油成分EPAが、血管の正常収縮には影響を与えず、Fynの活性化を抑制して異常収縮を特異的に抑制する事を見出し、実際にEPAは管攣縮の患者に対して著効を示した。しかしEPAは脂溶性であるため、静注投与が不可能であり救急時の対応が困難なため、本研究では、新たに、食用成分から正常収縮を抑制せず異常収縮のみを抑制する水溶性物質の探索を行い、水溶性物質Aを発見したので報告する。ブタ冠動脈において、物質A (30 μ M) は脱分極刺激によるCa²⁺依存性の正常収縮をほとんど抑制せずに、Ca²⁺非依存性の異常収縮を著明に抑制した。物質Aは、異常収縮時のRhoキナーゼの活性化をほぼ完全に抑制した。また、当研究室の研究によりSPC→Fyn→Rhoキナーゼ経路は細胞遊走にも関与することが発見されたため、ヒト乳癌細胞遊走に対する物質Aの効果も検討したところ、同濃度 (30 μ M) の物質Aは癌細胞遊走を著明に抑制した。EPAが脂溶性であるのに対し、物質Aは水溶性であるために静注投与が可能であり、即効性・臨床応用性が期待される。さらに食品成分であるため、予防投与における有用性も期待される。

NO.12

SPC/Fyn/ROK系による血管平滑筋異常収縮のシグナル伝達におけるカルパインの活性化とビメンチン断片化の役割の解明

分子細胞生理学

○岸 博子, 路 倩, 森田知佳, 張 影, 呂 博超,
張 敏, 李 楠, 徐 敏慧, 小林 誠

Rhoキナーゼ (ROK) を介した血管平滑筋異常収縮は、血管攣縮の病態生理において、重要な役割を果たす。これまでに我々は血管平滑筋異常収縮の新規シグナル経路として、スフィンゴシルホスホリルコリン (SPC) /Fynチロシンキナーゼ (Fyn) /ROK系を同定した。更に、リン酸化チロシン抗体4G10による免疫沈降と高感度タンデム型質量分析計による機能プロテオミクスの手法を用いてFynの下流分子の探索を行い、ビメンチンを同定した。ヒト血管平滑筋細胞およびブタ血管平滑筋組織において、SPC刺激によりビメンチンはN末端が切断される限定分解を受ける事が示唆された。更に、SPC刺激によって生じたビメンチン断片を質量分析したところ、N末端領域が検出されず、ビメンチンがN末端で切断される事を裏付けた。ビメンチンを標的とする蛋白分解酵素としてカルパインが報告されている事から、我々はSPC/Fyn/ROK系による血管平滑筋異常収縮のシグナル伝達におけるカルパインの関与について検討した。ヒト血管平滑筋細胞においてSPC刺激によりカルパイン活性は上昇し、カルパイン阻害薬PD150606によって抑制された。ブタ冠状動脈平滑筋においてPD150606はSPCおよびU46619による収縮を抑制したが、高カリウム脱分極によるCa²⁺依存性収縮は抑制しなかった。更に、マウス脳底動脈においてもPD150606はSPCによる収縮を抑制した。以上の結果から、SPC/Fyn/ROK系による血管平滑筋異常収縮およびU46619収縮にカルパインは関与するが、高カリウム脱分極によるCa²⁺依存性収縮には関与しない事が示唆された。