

The 9th KUROSHIO Conference in OKUNO Island

第9回 黒潮カンファレンス

明日に向けて、共創する社会

会期：2025年8月23日（土）～24日（日）

会場：休暇村 大久野島（会議場）

広島県竹原市忠海町大久野島

TEL：0846-26-0321 FAX：0846-26-0323

実行委員長：茂木正樹

愛媛大学大学院医学系研究科薬理学 教授

第9回黒潮カンファレンス事務局（事務局長：劉 爽）

愛媛大学大学院医学系研究科薬理学

〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454

TEL：089-960-5260 FAX：089-960-5263

E-mail：ehimeyakuri@gmail.com

ご挨拶



第9回黒潮カンファレンス

実行委員長 茂木 正樹

愛媛大学大学院医学系研究科薬理学 教授

第9回黒潮カンファレンスを、2025年8月23日（土）～8月24日（日）の2日間、広島県竹原市の大久野島で開催させて頂くことになりました。

黒潮カンファレンスは2016年に第1回学術集会在千葉大学医学部薬理学講座の安西尚彦教授の主催で実施され今年で9回目となります。本カンファレンスは実行委員長（大会長）の先生の創意と工夫により、毎年素晴らしい会が開催されておりますが、今回の第9回は、思い切った企画として、海に囲まれた「島」での開催とさせて頂きました。期間はお盆が終わった直後でまだまだ非常に暑い時期ではありますが、船に乗って小島にわたっていただき、お忙しい日常から束の間離れ、ウサギに癒される大久野島でのひとときを楽しんでいただければ幸いです。

黒潮カンファレンスは異分野融合を掲げて、薬理学・医学を超えて、工学や農学などの幅広い分野との融合研究を発表しあう中で、新規治療につながる共同研究を推進しようとの歴代実行委員長（大会長）のご企画に私も毎年感銘を受けておりますが、今回の開催においても、愛媛大学で行われている異分野融合の研究をご紹介することに加え、研究における若年化とそれを生かすことを考える企画を盛り込みました。各大学では、高校生の理系希望の学生が大学で研究を行う高大連携事業が盛んに行われており、一部では中学生や小学生も研究を行い、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）も全国規模の発表会を開催するなど、国を挙げて注力されているかと思えます。しかし、実際にそうした若年化する研究活動を大学はどう支援していけるのか。加えてより実際に学部生の基礎研究をどう支援していくかなど、これからの若い世代の研究活動を活性化して未来につなげて行くか、今回の第9回黒潮カンファレンスではその点も皆様で考えていきたいと思えますし、実際に本会でも若手研究をしっかりと支援していきたいと考えています。

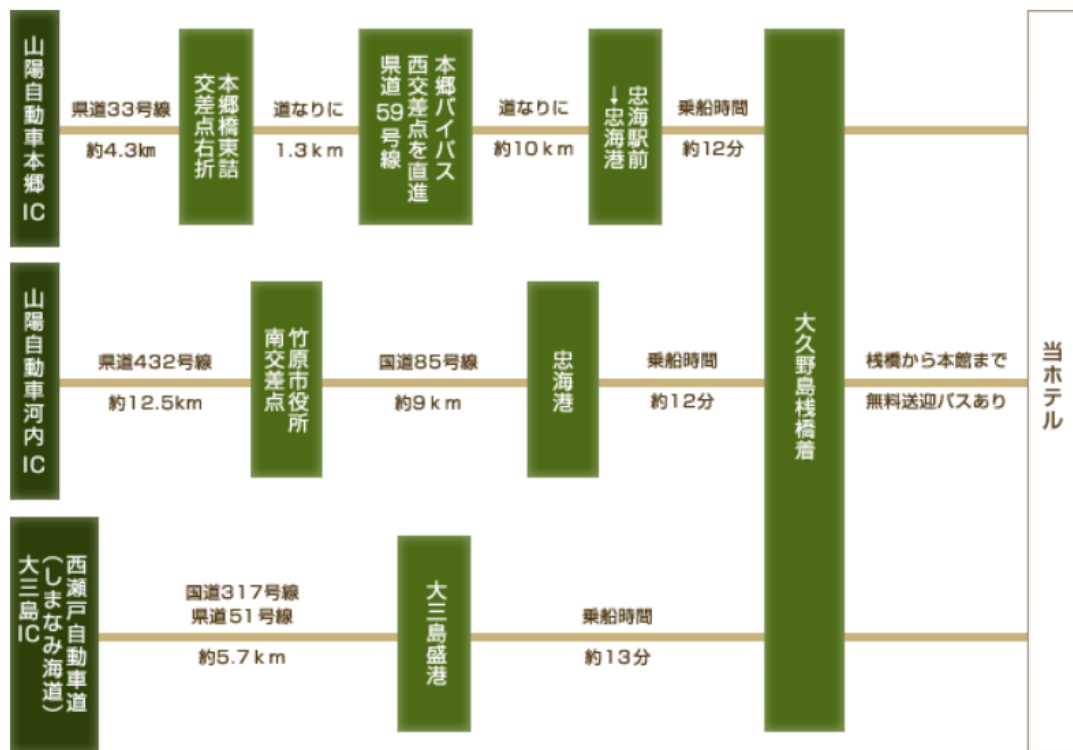
大久野島はのどかな小島ですが、一方で、毒ガスの島としても知られています。戦時中や戦後の一時期において暗い歴史のある島でもあります。平和を当たり前と思う日常の中で、昨今の不安定な世界情勢を鑑みると、改めて歴史の事実に向き合い、薬理学を志す者としては、改めて薬の怖さを再認識頂くために、大久野島の歴史を語っていただく企画も準備しておりますので、今回の黒潮カンファレンスでは多面的な視点からもお楽しみいただければ幸いです。

リゾート気分では会場にはカジュアルな服装でお越しください。多くの先生方にご参集いただき、楽しい思い出を作っていただくよう尽力いたします。皆様のご参加をお待ちしております。

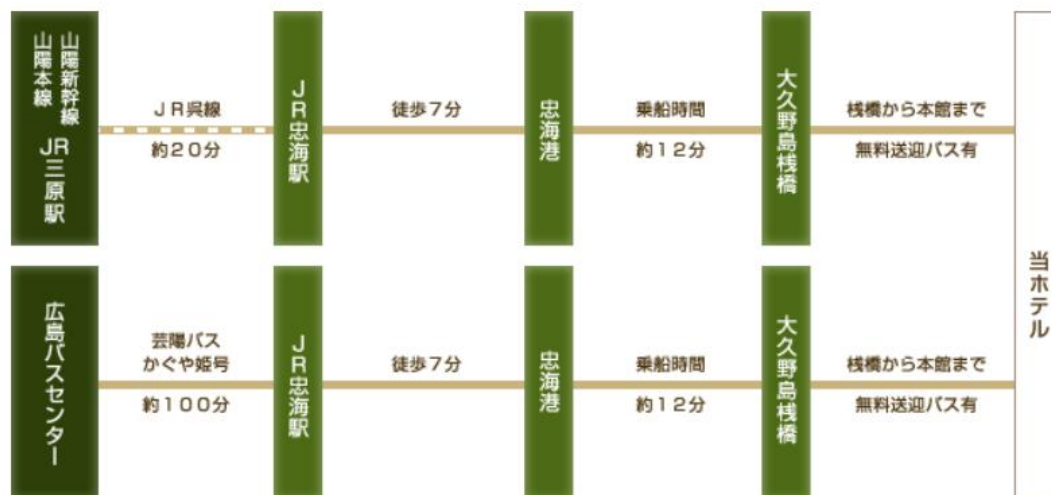
会場アクセス



● お車でお越しの方



● 電車・バスでお越しの方



- ① 本州から：忠海駅から渡船／フェリーで 15 分
四国から：盛港からフェリーで 15 分
次ページの時刻表を参照

- ② 土日限定のラビットライン
新幹線三原駅前すぐの三原港から直通 40 分



時刻表



大久野島方面行					三原方面行		
三原	須波	大久野島	便		大久野島	須波	三原
09:20	09:38	10:00	1		10:10	10:32	10:50
10:55	11:13	11:35	2		11:45	12:07	12:25
13:05	13:23	13:45	3		13:55	14:17	14:35
15:05	15:23	15:45	4		16:45	17:07	17:25

【運航日】

土・日曜日、祝日、ゴールデンウィーク(4月30日～5月2日)、盆(8月13日～15日)

※12月1日～3月31日は運休

客船・フェリーの時刻表は以下をご覧ください（変更もありますのでご注意ください）

2025年4月1日 改正

船舶時刻表

（忠海港～大久野島港～盛港）

【4/26～29,5/2～6】

【土・日・祝日】ダイヤ

船名	忠海発	大久野島着	到着桟橋	盛港
客船	7:40	7:55	①	
フェリー	8:30	8:45	②	9:00
客船	8:40	8:55	①	
フェリー	9:40	9:55	②	10:10
客船	10:25	10:35	②	
フェリー	10:50	11:05	②	11:20
客船	11:10	11:20	②	
客船	11:50	12:00	②	
フェリー	12:00	12:15	②	12:30
客船	13:15	13:25	②	
フェリー	14:05	14:19	②	14:35
客船	15:00	15:10	②	
フェリー	15:15	15:29	②	15:45
客船	16:00	16:10	②	
フェリー	16:25	16:39	②	16:55
客船	17:55	18:10	①	
客船	18:40	18:55	①	

船名	盛港発	大久野島発	出発桟橋	忠海着
客船		8:10	①	8:25
客船		9:10	①	9:25
フェリー	9:05	9:20	②	9:35
フェリー	10:15	10:30	②	10:45
客船		10:50	②	11:00
客船		11:30	②	11:40
フェリー	11:25	11:40	②	11:55
客船		12:30	②	12:40
客船		13:40	②	13:50
フェリー	13:35	13:48	②	14:00
フェリー	14:40	14:56	②	15:10
客船		15:35	②	15:45
フェリー	15:50	16:06	②	16:20
客船		16:35	②	16:45
フェリー	17:00	★17:16	②	17:30
客船		18:20	①	18:35
客船		19:15	①	19:30

・混雑状況により大久野島発着桟橋【客船】は変更になる場合もございます。

※11月1日～1月31日の期間、17時盛港発フェリーは大久野島に寄港しません（★印）

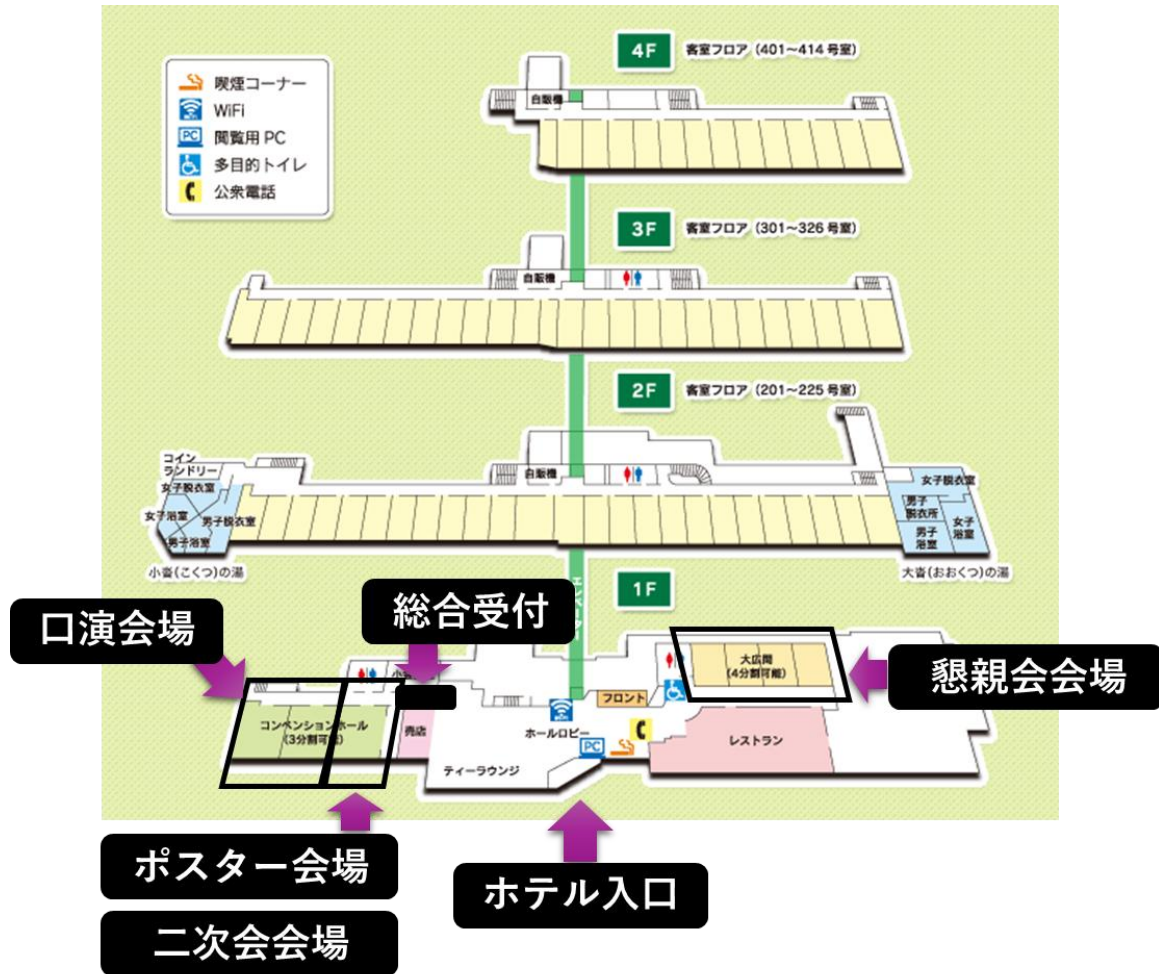
・客船＝休暇村客船、フェリー：大三島フェリー（自動車積載可）

休暇村大久野島 TEL 0846-26-0321

大三島フェリー TEL 0846-22-6199

※ダイヤは変更になる場合もありますので予めご了承ください

会場案内図



参加者へのご案内

【参加者の皆様へ】

- カジュアルな服装でお越しください。
- すべての参加者は、はじめに総合受付にお立ち寄りください。
- 講演内容の写真撮影およびビデオ撮影は固くお断りします。

【参加証・領収証・プログラム集の受取について】

- 総合受付にて、名札・参加証・領収証・プログラム・抄録集をお渡しいたします。

【ネームカード着用をお願い】

- ホテルは一般客もおられます。名札を常に見えるようにご着用願います。
- 名札の無い方のご入場はお断りすることがありますのでご了承下さい。

【懇親会のご案内】

- 懇親会はレストラン隣の大広間で 8 月 23 日（土曜日）18:40 より実施します。レストランにて食事を自由にお取りいただき、懇親会場にてご歓談下さい。なお、飲料代ならびに 2 次会代は懇親会費用としてお支払頂いておりますので、懇親会費をお支払い頂いていない場合、懇親会ならびに 2 次会会場にはお入りできません。当日参加も可能ですので、参加を希望される方は懇親会会場入口で懇親会費をお支払いください。

【理事会のご案内】

- 8 月 23 日（土曜日）19:40 から第 1 会場で行います。

【学会事務局】

第 9 回黒潮カンファレンス事務局（事務局長：劉 爽）
〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454
愛媛大学大学院医学系研究科薬理学
TEL：089-960-5260 FAX：089-960-5263
E-mail：ehimeyakuri@gmail.com

発表者・座長へのご案内

【座長の先生へのご案内】

- ご来場の確認をさせていただきます。
- ご来場されましたら、総合受付にて座長受付をお願いします。

【ご発表される先生へのご案内】

- PC による PowerPoint での口演発表をお願いします。
- 発表スライドは事前に PC 受付で受付いたします。USB メモリーにてデータをお持ちください。
- ご自身の PC での発表も可能ですが、プロジェクターとの相性もありますので、USB での持参をできるだけお願いします。ただし、動画を使用する場合はその限りではありません。

特に【YIA・一般口演・YIA-Rookies・Rookies・でご発表される先生へのご案内】

- 次に発表される方は次演者席にてお待ちください。

【発表時間】

- YIA、一般口演：11 分（発表 8 分、質疑 3 分）
- YIA-Rookies セッション：10 分（発表 7 分、質疑 3 分）
- Rookies セッション：8 分（発表 6 分、質疑 2 分）

【ポスター発表の先生方へのご案内】

- ポスターは指定の場所に貼付し、ポスター発表時間には自らのポスター前にお立ちになり、質疑応答をお願いします。
- 自由討論形式の発表で座長はおりません。
- ポスターは壁に貼付する形になりますので、貼付方法は指示に従ってください。

【若手研究者奨励賞（YIA）応募者・Rookies セッション応募者へのご案内】

- YIA・YIA-Rookie ならびに優秀 Rookie の選考結果は、閉会式における授賞式で発表します。演者は授賞式にご参加下さい。

【YIA・YIA-Rookies・優秀 Rookies 候補審査の先生方へのご案内】

- YIA 審査員の先生方は、セッション開始 5 分前に会場にお越しいただき、採点用紙を受け取りの上、ご審査をお願いします。終了後に採点用紙を係員にお渡し下さい。

日程表 (8/23)

PDF 参照

日程表 (8/24)

PDF 参照

プログラム

8月23日（土曜日）

第1会場

12:00～12:10 開会挨拶

実行委員長：茂木正樹 愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学

12:10～12:50 ランチョンセミナー（共催：興和株式会社メディカルアフェアーズ統括部）

座長：西山 成（香川大学 医学部 薬理学）

SS-01 腎臓を中心とした臓器連関

脇野 修 徳島大学大学院医歯薬学研究部 腎臓内科学分野

13:00～13:40 特別講演1

座長：和田 孝一郎（島根大学 医学部 薬理学）

S-01 放電プラズマの複合刺激による細胞内外の分子トラフィック操演の可能性

神野 雅文 愛媛大学 工学部

13:50～14:40 特別企画1

座長：齋藤 源顕（高知大学 医学部 薬理学）

SP-01 大久野島の毒ガス工場の歴史と課題

山内 正之 大久野島から平和と環境を考える会 代表

14:50~15:30 特別講演 2

座長：筒井 正人（琉球大学 院医 薬理学）

S-02 診断・検査用ペーパーデバイスと新規紙製品の開発

内村 浩美 愛媛大学 紙産業イノベーションセンター

16:10~17:20 YIA・一般口演セッション

座長：柳田 俊彦（宮崎大学 医学部看護学科 統合臨床看護学講座）

大内 基司（千葉大学 大学院 看護学研究院）

Y-01 尿細管細胞におけるリソソームと N-acetyl- β -D-glucosaminidase 放出の関係

森田 亜須可 獨協医科大学医学部 薬理学講座

Y-02 マクロファージ鉄ストレスが誘導する心臓老化促進機構の解明

船本 雅文 徳島大学大学院医歯薬学研究部 薬理学分野

Y-03 ビタミン C 不足時の老化関連変化に対するメリンジョ種子抽出物の作用

上村 真以 熊本大・院薬・遺伝子機能応用学

O-01 サイトカイン mRNA の転写後制御を起点とした ARDS/急性肺傷害の病態メカニ
ズムの解明と治療応用

山口 智和 九州大学大学院医学研究院 薬理学分野

O-02 2 型リアノジン受容体の遺伝子改変によるデキストラン硫酸ナトリウム誘発性大
腸炎の緩和

坂本 明彦 山口大学大学院医学系研究科 薬理学講座

O-03 ISG15 の新たな機能解明に向けた試み

白水 崇 三重大学大学院医学系研究科 統合薬理学

17:30～18:10 評議員会企画：自己紹介セッション

座長：白水 崇（三重大学 院医 統合薬理学）

首藤 剛（熊本大学 院薬 遺伝子機能応用学）

H-01 挑戦と異端が未来を創る ～「Maybe I'm too stupid」から始まった物語～

北田 研人 香川大学医学部 薬理学

H-02

臓器を創る ～生体臓器移植に依存しない治療法の開発を目指して～

谷川 俊祐 熊本大学発生医学研究所

19:40～20:30 理事会

第2会場

15:30～16:10 ポスターセッション/Rookies ポスターセッション

- P-01 妊娠期高脂肪食による胎児エピジェネティクスへの影響
 劉 爽 愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学
- P-02 Prednisolone の投与によるマスト細胞の反応性に着目した SARS-CoV-2 感染
 に対する影響
 山田 陽菜 愛媛大学医学部医学科 薬理学講座
- P-03 Prednisolone 投与によるマスト細胞活性化への影響
 伊藤 丈勝 愛媛大学医学部 薬理学
- P-04 食物繊維欠損食の給餌が短期間で肝臓への脂肪蓄積を誘発する
 臼田 春樹 島根大学医学部 薬理学講座
- P-05 ラット脳室内投与プロスタグランジン E₂は排尿反射を抑制する
 清水 孝洋 高知大学医学部 薬理学講座
- P-06 脳梗塞モデルマウスの機能障害と生存率へのオキシトシンの効果
 東 洋一郎 高知大学医学部 薬理学講座
- P-07 術前メトロノーム化学療法は、口腔扁平上皮癌患者の生存率を改善する
 喜名 振一郎 琉球大学大学院医学系研究科 薬理学講座

8月24日（日曜日）

第1会場

8:30～9:20 若手研究者応援企画1：YIA-Rookies セッション

座長：北田 研人（香川大学 医学部 薬理学）

谷川 俊祐（熊本大学 発生医学研究所）

YR-01 中赤外パッシブ分光イメージングにおける生体膜の水分量による影響の評価

矢野 響 香川大学創発科学研究科

YR-02 遺伝性腎疾患 Alport 症候群モデルマウスに対する HP- γ -Cyclodextrin 皮下投与の影響

水本 啓斗 熊本大学・院薬・遺伝子機能応用学

YR-03 中赤外パッシブ分光イメージングによる新生児モニタリングを目指した非侵襲乳酸・血統値計測

小橋 琉夏 香川大学創発科学研究科

YR-04 雄性ラットを用いた筋原性低活動膀胱モデル動物作成の試み

東郷 未緒 高知大学医学部 薬理学講座

YR-05 中赤外パッシブ分光イメージングにおける皮膚透過性の評価

穴吹 大地 香川大学大学院創発科学研究科

9:30~10:20 若手研究者応援企画2：Rookies セッション

座長：市原 克則（鳥取大学 医学部 薬理学・薬物療法学）

清水 孝洋（高知大学 医学部 薬理学）

R-01 腹膜線維化を抑制する既存薬の探索

伊藤 まい 徳島大学薬学部 医薬品機能生化学分野

R-02 ラット骨盤内 accessory nerve が担う膀胱の収縮制御機能に関する研究

野口 みすず 名古屋市立大学医学研究科 臨床薬剤学分野

R-03 腎尿細管有機酸トランスポーターOATs のクエン酸・シュウ酸輸送特性の解析

池松 悠希 千葉大学大学院医学研究院 薬理学

R-04 ラットを用いた膀胱機能におけるアンブレラ細胞の役割の検討

萩田 圭紀 名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床薬剤学分野

R-05 デキサメサゾン誘発性筋萎縮モデルにおける五苓散の効果検討

海老 風香 徳島大学薬学部 医薬品機能生化学分野

R-06 卵巣摘出マウスにおける摂餌時飲水回数と唾液分泌量の変化

乙訓 貴之 朝日大学歯学部 歯科薬理学分野

10:30～11:50 特別企画2：次世代を育てる 学生研究支援を考える

座長：西村 有平（三重大学 院医 統合薬理学）

茂木 正樹（愛媛大学 院医 薬理学）

SP-2-01 四国連携による次世代科学技術人材育成モデルの構築と展望

加藤 晶 愛媛大学次世代人材育成拠点

SP-2-02 医学生を基礎研究者に育てるための愛媛大学での挑戦

いくつかの成果と多くの失敗

田中 潤也 愛媛大学大学院医学系研究科

11:50～12:10 優秀演題表彰式・次開催校より案内

12:10～12:20 閉会挨拶

実行委員長：茂木正樹 愛媛大学大学院医学系研究科 薬理学

ランチョンセミナー

腎臓を中心とした臓器連関

8月23日（土）12：10～12：50

脇野 修（わきの しゅう）

徳島大学大学院医歯薬学研究部 腎臓内科分野

座長：西山 成（香川大学）

腎臓を中心とした臓器連関

Kidney centered organ crosstalk

脇野 修

徳島大学大学院医歯薬学研究部 腎臓内科学分野

腎臓を中心とした臓器連関として、心腎連関や腎腸連関などが知られているが、腎臓と脂肪組織・肝臓との連関について我々の研究を含めこれまでの報告をまとめたい。慢性腎臓病（CKD）では脂肪組織の萎縮が生じ、脂肪蓄積が困難となる腎性インスリン抵抗性症候群が生じる。我々はCKD患者のeGFR低下とインスリン抵抗性（HOMA-IR）やアルドステロン、カリウム増加が相関し、アルドステロン拮抗薬（MRA）の投与でHOMA-IRが低下することを報告した。5/6腎摘ラットではMRAは脂肪組織のAktリン酸化を改善し、インスリン抵抗性および血糖値上昇を防ぐことを示した。またCKDにより脂肪組織が萎縮する状態では脂肪細胞の成熟も抑制される。このインスリン抵抗性はサルコペニアにも通じる腎不全の病態の一つを形成している。

脂肪組織に貯蔵できない余剰な脂肪酸や中性脂肪は肝臓や心筋等の他臓器に移動すると異所性脂肪沈着となる。肝臓では脂肪肝（代謝機能障害関連脂肪性肝疾患；MASLD）となる。MASLDの肝臓から放出される炎症性サイトカインが腎臓に届くと腎機能をさらに悪化させる負の循環が確認されており、一連の流れを腎性リポディストロフィと呼ぶ。疫学研究では、MASLD患者はCKD発症リスクが高く、またCKD患者がMASLDを合併すると腎機能低下や死亡・心血管イベントリスクが増加する。両疾患はインスリン抵抗性や肥満、脂質異常症など共通の病態基盤を持ち、互いに悪影響を及ぼし合う。

CKDでは肝性リパーゼ活性低下によりTG高値やHDL-C低値となる。血中遊離脂肪酸が増加し、腎臓に脂肪沈着（脂肪腎）をもたらし、腎機能障害リスクや心血管イベントリスクを高める。CKD患者の脂質異常症の管理は腎機能だけでなく様々な臓器との連関においても重要となる。

キーワード：慢性腎臓病(CKD)、代謝機能障害関連脂肪性肝疾患(MASLD)、腎性インスリン抵抗性症候群、腎性リポディストロフィ

特別講演 1

放電プラズマの複合刺激による細胞内外の 分子トラフィック操演の可能性

8月23日（土）13:00～13:40

神野 雅文（じんの まさふみ）

池田善久、丹下和樹、廣畠大輝

愛媛大学 工学部

座長：和田孝一郎（島根大学）

放電プラズマの複合刺激による細胞内外の 分子トラフィック操演の可能性

Manipulating intracellular and extracellular molecular traffic
through combined stimulation with discharge plasma

神野雅文、池田善久、丹下和樹、廣畠大輝

愛媛大学 工学部

2000 年頃に放電プラズマによる細胞への分子・遺伝子導入現象が発見されてから 20 年余りが経ち、技術はようやく実用化され、研究用装置も上市されました。これまでの研究で、プラズマが細胞に供給する「電流」「活性酸素種(ROS)」「荷電粒子」が複合的に作用し、細胞の自発的な外部分子取り込み機能であるエンドサイトーシスを惹起することが確認されています。マイクロプラズマや沿面放電など、細胞に電流を供給できる形態の放電が分子導入に適していることも明らかになりました。複合刺激により細胞の分子取り込みが誘導されるため各刺激の強度を弱く抑えられ、細胞へのダメージが軽減されます。さらに、エレクトロポレーション法やリポフェクション法など従来法に比べ染色体への損傷が少なく、ランダムゲノムインテグレーションが生じにくいという利点も確認されており、狙った場所以外の DNA を変化させないことが求められるゲノム編集において、理想的な分子導入手法として期待されます。そのほか、遺伝子医療や再生医療などでの利用も期待しています。

プラズマによる導入現象の機序を解明する過程では、細胞処理系を電氣的等価回路として表現し実験結果と併せて解析することで、主要な電氣的因子が電界ではなく電流であることが示唆されました。さらに、電流刺激により細胞にアポトーシスが誘導できることも明らかになりました。また、電流刺激と ROS 刺激を分離して細胞に供給しても分子導入が誘導可能であることが確認され、新たな分子導入手法への発展も示唆されています。

外部刺激によって細胞に自発的な外部分子取り込みが誘導されるという現象については、膜輸送がどのように惹起されるかなど細胞内での詳細は未解明であり、今後重点的に解明すべき課題です。また、膜輸送の後に起こるエンドソームエスケープやエクソソーム放出にもプラズマ刺激が関与しているのか、といった点も今後の検討課題と考えています。

キーワード：プラズマ分子導入法、ランダムゲノムインテグレーションフリー、エンドサイトーシス

特別企画 1

大久野島の毒ガス工場の歴史と課題

8月23日（土）13：50～14：40

山内 正之（やまうち まさゆき）

大久野島から平和と環境を考える会 代表

座長：齋藤 源顕（高知大学）

大久野島の毒ガスの歴史と課題

山内 正之

大久野島から平和と環境を考える会 代表

大久野島の毒ガスの歴史と課題 東京の新宿にあった陸軍の毒ガス製造工場が大久野島に移転建設された。毒ガス製造の秘密を守るためこの島が選ばれた。第2次世界大戦中、この島は毒ガス製造の秘密を守るため地図からも消されていた。当時、毒ガス兵器は最新兵器であり、日本の最先端の技術が投入され、全国から毒ガス製造に必要な原料や物資、中間原料などが島に持ち込まれた。毒ガス製造は一日中（24時間体制）行われた。毒ガス製造は大変危険な作業で工員は命がけだった。毒ガス剤と様々な毒ガス兵器が製造された。毒ガス製造のため大久野島にはたくさんの日本人の一般市民が動員された。

製造された毒ガスは国際条約に違反して第2次世界大戦で使用された。特に中国で毒ガスを2000回以上使用し、9万人以上の中国人民を毒ガスで殺傷した。1946年に開かれた東京裁判で日本の国際条約違反の毒ガス使用は訴追され、その責任が問われる予定だったが米国の反対で裁判から外された。そのため、日本が与えた毒ガス被害者への謝罪も補償もされていない。

また、敗戦時、日本は国際条約違反の毒ガス戦のことを隠すために毒ガス缶や毒ガス兵器を遺棄した。戦後日本軍が遺棄した毒ガスにより中国でたくさん遺棄毒ガス被害が出ている。化学兵器禁止条約により、日本は中国に遺棄した毒ガスを処理する義務があり、中国政府の協力を得て日本の責任で中国に遺棄した毒ガスの回収・廃棄処理が行われている。日本国内でも敗戦時、証拠隠滅が行われ、国内のあちこちに毒ガスが遺棄されたままになっている。1996年、大久野島の土壌がヒ素で汚染されていることが解り、大規模な除去作業が行われた。現在も島内の防空壕に毒ガス弾が埋設されたままであり、環境も汚染されている可能性が高い。

特別講演 2

診断・検査用ペーパーデバイスと 新規紙製品の開発

8月23日（土）14:50～15:30

内村 浩美（うちむら ひろみ）

藪谷 智規、潟岡 陽

愛媛大学 紙産業イノベーションセンター

座長：筒井正人（琉球大学）

診断・検査用ペーパーデバイスと 新規紙製品の開発

Development of paper-based diagnostic devices
by a screen printing technique and new paper products

内村浩美、藪谷 智規、潟岡 陽

愛媛大学 紙産業イノベーションセンター

日本をはじめとする先進国においては高齢化が進んでおり、健康維持のためには適切な疾病治療法の提供に加えて、予防医療による健康増進や疾患の早期診断が重要である。また、2020年に端を発するコロナウイルス感染が拡大している状況下では、社会活動と感染対策の両立を図るためにも、迅速かつ簡便な検査法が必要であった。このように日常生活の多くの場面で、持ち運びが簡便で衛生的に使用できる低コストの診断器具が必要とされている。

紙産業イノベーションセンターでは、精密機器や電気を使用せずに、いつでも、どこでも検査や診断ができる簡易検査キットの開発を行っている。従来から用いられているプラスチックやガラス製の簡易検査キットでは検査液を流し込むためのポンプが必要であり、また、インフルエンザやコロナの検査に用いられるイムノクロマト法の場合には、複数のパーツの組合せで製品ができているため高コストとなっている。そこで、これらの課題を解決する方法として、毛細管現象で液体を吸水する紙素材を用いて、ポンプを使用せずに検査液が流れる流路を安価に製造できる簡易検査キットを開発した。

具体的には、耐水性の紙基材にパルプ繊維等の親水性材料を印刷技術で付与する。印刷技術を活用すると、①意図した形状の流路を大量生産することが可能、②流路素材を変更することにより、流路の内部構造を変化させて検査液の流速や流量を制御することが可能、③紙は繊維の集合体であり、ろ過機能を付与できることから、検査液中の夾雑物のろ過処理と検体検査を同時に行うことも可能であった。

本講演では、開発した紙製簡易検査キットについて報告するとともに、診断書やカルテ等にも活用できるインキ消去機能紙（ボールペンで書いた文字を間違えた時、筆記直後は消しゴムで消すことができ、しかも、所定の時間が経過すると文字を消せなくなるタイマー機能を付与した機能紙）の開発事例についても報告する。

キーワード：紙製簡易検査キット、流路、流速制御、フィルター機能、空隙構造

評議員会企画

自己紹介セッション

8月23日（土）17：30～18：10

挑戦と異端が未来を創る
～「Maybe I'm too stupid」から始まった物語～

北田 研人（きただ けんと）
香川大学医学部薬学部

臓器を創る
～生体臓器移植に依存しない治療法の開発を目指して～

谷川 俊祐（たにがわ しゅんすけ）
熊本大学発生医学研究所

座長：白水 崇（三重大学）
首藤 剛（熊本大学）

挑戦と異端が未来を創る

～「Maybe I'm too stupid」から始まった物語～

北田 研人

香川大学医学部薬学部

大学3年まで「楽しく生きたい」と本気で考えていたダメ学生。それが私だ。そんな私が研究室で出会ったのは、『自分の手で、世界の未知をこじ開ける』という衝撃的な「研究」の面白さ。その瞬間に私の人生は180度変わり、以来、「研究」という名の沼にどっぷりとハマり、研究者として生きることを決意した。しかし、順風満帆に見えた大学院時代、事件は起こる。

ある国際学会で高名な研究者から浴びせられた、その言葉。

—「Maybe, I'm too stupid to understand your presentation.」

直後に響く、会場の失笑。私のプライドを粉々に砕く、トラウマ級の挫折であった。だが、この絶望的な一瞬こそが、「この屈辱を力に変え、世界で戦える本物になる」という私の意思に火をつけた。

海外へ挑戦する中で私が選んだ研究テーマは、生体の『水と血圧』。20代から高血圧に悩み、「薬で血圧が下がるだけで、根本的には治らない」という現実に納得できなかった、自分自身の切実な問題が原点だ。現在は、この生体の水分バランスを解き明かし、自在に制御することを目指す研究をライフワークとしている。その先には、水研究の力で超高齢化や気候変動といった地球規模の課題に挑む、という壮大な『たくらみ』がある。無謀だろうか？いや、だからこそ、それは挑戦の連続なのである。

本講演では、私の挫折と挑戦に満ちた人生を語る。成功は自信を与える。だが、自分を成長させるのは、いつだって失敗と挑戦である。AIが『正解』を瞬時に示すこの時代、人間にしかできぬことがある。それは、誰も思いつかない『問い』を立てる創造性（Creativity）と、周りから『異端』だと笑われることを恐れない勇気である。

研究を通じて、未来を創ろう。我々の手で、常識をひっくり返すような未来を。

キーワード：挫折、挑戦、異端、創造性、水

臓器を創る

～生体臓器移植に依存しない治療法の開発を目指して～

谷川 俊祐

熊本大学発生医学研究所

30 年後の未来に、あなたはどれほどの科学技術の進歩を期待しているだろうか？

”世界初の生体間肝臓移植に成功(1989 年)”というニュースに当時小学生であった私は大きな衝撃を受けた。手術を受けた患者は日本人。母親が自身の肝臓を我が子へ提供し、余命僅かの命を救ったのである。私が受けた衝撃は、肝臓の再生能を利用した生体間の肝臓移植により人命を救済できるという高度な医療技術に対してだけではない。自分が当事者になったとき、この決断ができるだろうか？それまで例のない手術を受ける当事者とその家族の精神的な負担はいかほどであろうと想像を絶する状況は深く記憶に刻まれた。きっと数十年後の未来には臓器移植を必要としない治療法が開発されるであろうと、自身が当事者となる不安は未来の科学技術によって一掃されることを願った。

それから約 30 年、臓器移植法は今も重要な人命救済法であり、それに代わる方法は開発されていない。生命の維持に必須の臓器である腎臓は、尿の生成だけでなく血圧の調節を担う内分泌器官として恒常性の維持に重要である。しかし、腎臓はほぼ再生しない臓器であり 32 万人を超える透析患者数は医療費高騰を招く一方、透析に代替となる画期的治療法や再生医療は開発されておらず腎移植も慢性的なドナー不足である。私が所属する熊本大学、発生医学研究所、腎臓発生分野は世界で初めて多能性幹細胞から腎臓組織を作ること成功している。本セミナーでは、夢物語とさえ言われていた複雑な構造を持つ腎臓組織を作ることにはどのようにして実現されたのか、さらにそれをどのように医療へ応用するかを最新の技術と共に紹介する。また、農学部出身の私が海外留学を経て腎臓発生の研究に進み、臓器移植に依存しない医療の実現を志すようになった経緯も紹介する。

キーワード：人工臓器、iPS 細胞、腎臓オルガノイド、再生医療

特別企画2

次世代を育てる 学生研究支援を考える

8月24日（日）10:00～11:20

加藤 晶（かとう あき）

愛媛大学次世代人材育成拠点

田中 潤也（たなか じゅんや）

愛媛大学大学院医学系研究科

座長：西村有平（三重大学）

茂木正樹（愛媛大学）

四国連携による次世代科学技術

人材育成モデルの構築と展望

Constructing a Regional Framework for Next-Generation Science Talent
Development: Insights from the Shikoku Collaborative Model

加藤 晶

愛媛大学次世代人材育成拠点

愛媛大学では全学組織である次世代人材育成拠点を中心に、国立研究開発法人科学技術振興機構（JST）による多くの事業助成を通じた様々な科学教育事業を実施している。その中でも JST 事業「四国型次世代科学技術チャレンジプログラム（SHIN-GS）」では、愛媛大学単独ではなく四国各大学と連携し四国が一体となって、多様な「地域課題」を、全国に誇る豊富な「地域資源」（地域課題＝地域資源）として活かすことのできる実践的な「グローバルフロンティアリーダー」を育成することを目的とし事業を展開している。人口減少、超高齢化社会、四国外への転出超過が長期的にわたって継続している現状など、四国地域が抱える課題は山積しており、将来地域や世界で活躍する次世代の科学者・技術者に加え、イノベーションの担い手を早期に育成・獲得することは、本事業の大きな役割といっても過言ではない。地域課題が複雑化する中で、各県・各大学が個別に問題に取り組むのではなく、四国地域が一体となって連携することが強く求められている。そこで SHIN-GS 事業では前事業である「愛媛大学グローバルサイエンスキャンパス（eGS）」における特定領域に偏らない科学と技術の広範な領域の科学教育プログラムを提供するための全学的な実施体制「愛媛モデル」を礎に、徳島大学、鳴門教育大学、香川大学、高知大学などの四国の国立大学に参画を呼びかけ全国初となる地域密着型人材育成モデル「四国モデル」の構築に向けて取り組んでいる。四国地域の高大接続事業の先駆者である本学がハブ機能としての役割を担い多様性を重視した新しい人材育成モデルを構築することは、四国地域高大接続の活性化や地域人材の好循環を生み出し、さらには四国各地域の活性化につながることを期待される。本発表では「四国モデル」における本学のハブ機能としての役割、新たな四国の枠組みを通じた四国型次世代人材育成事業の可能性について実践例を取り上げ紹介する。

キーワード：次世代人材育成事業、科学教育プログラム、アントレプレナーシップ、国際性育成、地方創生

医学生を基礎研究者に育てるための愛媛大学での挑戦

いくつかの成果と多くの失敗

Challenges at Ehime University to train medical students to become scientists:
A Few Achievements and Many Failures

田中潤也

愛媛大学大学院医学系研究科

日本の医学部医学科には優秀な理系高校生が集まるが、医学科からの研究者養成、特に基礎医学研究者の養成が全くと言っていいほどできていない。私は、医学科での研究者養成が日本の科学研究振興には必須であると考え、1994年に愛媛大学に助教授として赴任して以来、学生研究の推進に関わってきた。まず、クラブ活動のような形で学生と共に研究を行いつつ、当時の医学部長に働きかけ、必修の研究室配属科目「医科学研究」を3年次に開講した。研究の裾野を一層広げ研究マインドを醸成するため、「医科学研究」を1年次から4年間にわたって実施する変更、大学院教育との融合、他大学や県内高校との連携などを行い、多大な予算措置を国や愛媛大学、医学部より受けた。多くの学生が研究に熱心に参加するようになり、大学院の定員割れは解消した。しかし、このような取り組みにもかかわらず基礎医学研究に進む学生はほぼゼロであった。そこで、基礎医学研究者育成をさらに強力に推進するため、裾野を広げるという考え方を捨て、10年ほど前から少数精鋭主義をとるようにした。医学部卒業後は初期臨床研修なしで他大学大学院へ進学することを原則とする進路指導を行い、学生一人ひとりに個別の研究テーマを持たせた上で、大学院生のサポートもさせた。多彩な研究経験に加え学会賞等の受賞や学会発表・論文発表を繰り返すことで、研究者としての自信を持てるようになり、大学院進学後の経済的基盤に目処が立つようにした。その結果、臨床医にならないという選択に対して学生本人や両親の不安を取り除くことができた。これらの方策により、近年ようやく基礎医学に進む人材養成が継続的に可能となってきた。「青は藍より出でて藍より青し」という教育の核心部分の実行が基礎医学講座ではいかに困難であるかを、愛媛大学における多くの失敗とわずかな成功を通じて議論させていただきたい。

キーワード：研究業績、両親への対応、臨床研修、大学院、奨学金

YIA・一般口演セッション

8月23日（土）16:10～17:20

座長：柳田 俊彦（宮崎大学）

大内 基司（千葉大学）

Y-01

尿細管細胞におけるリソソームと N-acetyl- β -D-glucosaminidase 放出の関係

○森田 亜須可¹⁾、黒崎 祥史²⁾、大庭 建三³⁾、清水 章⁴⁾、安西 尚彦¹⁾⁵⁾
藤田 朋恵¹⁾、大内 基司¹⁾⁶⁾

1) 獨協医科大学医学部薬理学講座 2) 北里大学医療衛生学部臨床化学研究室
3) 中野駅前内科クリニック糖尿病・内分泌内科 4) 日本医科大学医学部解析人体病理学
5) 千葉大学医学研究院薬理学 6) 千葉大学看護学研究院健康増進看護学

【諸言・目的】N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)はリソソーム内に存在する加水分解酵素であり、近位尿細管に多く発現している。尿中 NAG は尿細管障害マーカーとして臨床で用いられているが、糖尿病患者の尿中 NAG は腎機能の程度によらず非糖尿病患者に比して高値となることが報告されている。このことから、NAG が逸脱以外の機構でも尿中に放出され、その機構に glucose が関与している可能性が考えられる。そこで、本研究では glucose 添加による NAG 放出誘導の有無、その機構を解析する。

【方法】ヒト尿細管培養細胞 HK-2 が NAG 放出の検討に有効か確認するため、HK-2 を物理的に破壊し、細胞浮遊液中の NAG 活性を測定した。NAG 放出のポジティブコントロールとして尿細管障害作用のある Cisplatin、実験群として D-glucose、ネガティブコントロールとして L-glucose を含むメディウムで HK-2 を培養し、メディウムと細胞内の NAG 活性を測定した。細胞増殖による NAG 増加を考慮し、タンパク量で補正した。放出機構解析のためにリソソームの膜合成を阻害する 3-methyladenine (3-MA) 刺激後の NAG 活性測定とリソソーム染色を行った。

【結果】HK-2 の細胞破砕液において NAG 活性の増加が見られた。Cisplatin 負荷ではメディウム中 NAG 活性の増加を認めた。D-glucose はメディウム中 NAG 活性を増加させたが、L-glucose では変化を認めなかった。3-MA 添加では濃度依存的にメディウム中 NAG 活性の低下を認め、D-glucose による NAG 放出も 3-MA 添加により減少した。D-glucose によりリソソームの増加を認めたが、3-MA 添加により減少した。

【結語】D-glucose はヒト尿細管細胞においてリソソーム形成を誘導したのち NAG を放出させることが示唆された。

キーワード：N-acetyl- β -D-glucosaminidase、糖、リソソーム、エクソサイトーシス

マクロファージ鉄ストレスが誘導する心臓老化促進機構の解明

○船本 雅文¹⁾、今西 正樹²⁾、伊藤 まい²⁾、海老 風香²⁾、土屋 浩一郎²⁾、池田 康将¹⁾

1) 徳島大学大学院医歯薬学研究部薬理学分野

2) 徳島大学大学院医歯薬学研究部医薬品機能生化学分野

【目的】加齢に伴い心臓の構造・機能変化が進行し、病的な心肥大が生じやすくなることが示唆されている。心肥大は心機能低下や線維化を引き起こし、心不全の前段階として重要な病態である。心臓老化の一因としてマクロファージによる慢性炎症が注目されている。しかし、慢性炎症が心肥大や心臓老化を制御する分子機構は未だ不明な点が多い。我々はこれまでに、炎症性 M1 マクロファージで鉄の蓄積と鉄保持タンパク質 H フェリチン (FTH) の発現が亢進することを見出しており、マクロファージにおける鉄代謝異常 (=鉄ストレス) が炎症惹起に関与することを明らかにしてきた。本研究では、マクロファージ鉄ストレスによる心肥大過程における心臓老化制御機構を解明することを目的とした。

【方法&結果】マクロファージ特異的に FTH を欠損させた FthKO マウスに対して、大動脈縮窄 (TAC) 手術を施行し、病的な心肥大期にあたる術後 2 週で解析を行った。FthKO-TAC マウスでは、WT-TAC マウスと比較して心体重比、心筋細胞面積、間質および血管周囲線維化が有意に抑制されており、炎症性サイトカイン (TNF- α など) やマクロファージマーカー (F4/80 など) の発現も有意に低下していた。加えて、老化関連マーカー (p53 など) の発現上昇も抑制されていた。RNA-seq に基づくパスウェイ解析では、FthKO-TAC マウスの心臓において心肥大、線維化、老化関連経路ならびにヒストン翻訳後修飾関連経路の活性が低下していた。さらに、鉄依存的なエピジェネティクス制御因子 JMJD1a の発現が WT-TAC 群に比して有意に低下し、これに伴いヒストンのアセチル化およびクロトニル化も抑制されていた。

【結論】心肥大において、マクロファージ鉄ストレスは心臓老化を誘導し、鉄依存的なエピジェネティクス変化が老化制御に関与することを見出した。

キーワード：鉄ストレス、エピジェネティクス、心肥大

Y-03

ビタミン C 不足時の老化関連変化に対するメリンジョ種子抽出物の作用

○上村 真以、岸本 朋樹¹⁾、小笠原 長耀¹⁾、河野 圭亮¹⁾、堀井 直希²⁾、小野 悠介²⁾、中嶋 孝太¹⁾、Mary Ann Suico^{1) 3)}、甲斐 広文^{1) 3)}、生田 智樹⁴⁾、首藤 剛^{1) 3)}

1) 熊本大・院薬・遺伝子機能応用学

2) 熊本大・発生医学研・筋発生再生

3) 熊本大・院生命科学・グローバル天然物科学研究センター

4) (株)山田養蜂場 R&D 本部

【要旨】メリンジョは東南アジア原産の植物であり、現地では実や種子が食用及び民間療法薬として重用されている。メリンジョ種子には、トランス-レスベラトロールやその二量体構造を有する Gnetin C 等のレスベラトロール類が含まれている。これまで本研究室では、メリンジョ種子抽出物 (MSE) が Adiponectin の多量体化を促進することで代謝改善効果を発揮することを報告しているが、近年この作用機序の一端に Fibroblast growth factor 21 (FGF21) の分泌増加が関与することを明らかにしている。FGF21 は代謝改善効果のみならず抗老化効果を発揮する内分泌因子である。Vitamin C の合成酵素 (SMP30) を欠損した SMP30 KO マウスは FGF21 発現低下を介して老化様病態を呈する。本研究では、SMP30 KO マウスの初期老化病態の評価及び MSE による FGF21 発現増加作用が老化病態に与える影響を評価することを目的に、MSE の強制経口投与試験を実施した。まず、SMP30 KO マウスの初期老化病態を評価すべく、壊血病を引き起こさない Vitamin C 最低用量とされている 0.0375 g/L の Vitamin C 含有水及び Vitamin C 不含飼料 (Vitamin C 制限環境) にて 12 週間飼育した後、老化様病態を評価した。その結果、各種臓器における老化様病態は軽度であった一方、握力の低下が顕著に認められた。そこで 4 週間の Vitamin C 制限環境から MSE (1,000 mg/kg) の経口投与試験を実施した所、握力低下が有意に抑制された。また、MSE 投与は肝臓における FGF21 の発現の増加を伴った。以上本研究は、Vitamin C 不足に伴う握力低下を MSE が顕著に抑制することを示し、その機序の一端に FGF21 の誘導作用が関与する可能性を示した。

キーワード：メリンジョ、FGF21, vitamin C, 老化

O-01

サイトカイン mRNA の転写後制御を起点とした ARDS/急性肺傷害の病態メカニズムの解明と治療応用

○山口 智和、久場 敬司

九州大学大学院医学研究院薬理学分野

【要旨】急性呼吸窮迫症候群(ARDS)/急性肺傷害は肺の急性炎症により重篤な呼吸不全を生じた病態であり、COVID-19 やインフルエンザ、細菌性肺炎、誤嚥、敗血症など多様な原因で発症する。炎症細胞の浸潤と滲出液で満たされ肺浮腫を呈するが、その分子機序、とくにサイトカイン mRNA の転写後制御については十分に研究がなされてるとは言い難い。CCR4-NOT 蛋白質複合体は、poly(A)鎖の短縮(脱アデニル化)を介した mRNA 分解、及び転写や翻訳制御を介して広範な遺伝子発現調節に関与するが、急性肺傷害の病態機序における関与は不明であった。本研究では、CCR4-NOT 複合体の構成因子 CNOT3 のヘテロ遺伝子欠損マウス(Cnot3 Hetz マウス)を用い、塩酸吸入による急性肺傷害(誤嚥性肺炎モデル)の病態評価を行った。Cnot3 Hetz マウスでは野生型マウスに比べ、塩酸吸入後の肺水腫の増悪と IL-1b, Nos2 mRNA の発現増加を伴う重篤な肺傷害を認めた。Cnot3 は肺の線維芽細胞に多く発現しており、線維芽細胞(MEF)を用いた解析では、LPS 刺激により、Cnot3 Hetz MEF において脱アデニル化の不全により IL-1b, Nos2 mRNA ならびに転写因子 PU.1 の mRNA が安定化し発現量が増加していた。同時に、PU.1 蛋白の発現増加を介して IL-1b mRNA の転写が亢進していた。以上より、CCR4-NOT 複合体による脱アデニル化を介した炎症性サイトカイン mRNA の発現調節は急性肺傷害の重症化阻止に重要な役割を果たしていると考えられた。実際に、PU.1 阻害剤(DB1976)の投与が急性肺傷害に対して重症化抑制効果を示す結果を得つつあり、今後 ARDS/急性肺傷害の重症化を予防する治療法の開発に CNOT3 の機能調節薬及び PU.1 阻害剤が応用できると考えている。

キーワード：急性肺傷害、CCR4-NOT 複合体、脱アデニル化

O-02

2 型リアノジン受容体の遺伝子改変によるデキストラン硫酸ナトリウム誘発性大腸炎の緩和

○坂本 明彦¹⁾、名和田 隆司^{2) 3)}、沖村 和憲⁴⁾、竹本 研史^{1) 3)}
辻 竣也^{1) 3)}、山田 悠介¹⁾、佐野 元昭^{2) 3)}、朝霧 成拳^{1) 3)}

1) 山口大学大学院医学系研究科薬理学講座

2) 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学講座

3) 山口大学細胞デザイン医科学研究所

4) 山口大学医学部

【要旨】2 型リアノジン受容体 (RyR2) は心筋の筋小胞体で見出された四量体の Ca^{2+} 放出チャネルであり、心筋の収縮に不可欠な細胞内 Ca^{2+} ハンドリングに寄与している。これまでに、RyR2 の構造異常による Ca^{2+} 漏出と心疾患との関連が報告されてきた。近年、RyR2 が中枢神経、膵 β 細胞、T 細胞などの小胞体にも発現することが明らかとなり、アルツハイマー病、糖尿病、自己免疫疾患への関与が注目されている。炎症性腸疾患は、消化管の慢性的な炎症を特徴とする自己免疫疾患だが、その機序には不明な点が多い。本研究では、デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘発性大腸炎モデルマウスを用いて、RyR2 の構造異常による Ca^{2+} 漏出と腸管の炎症病態との関連を明らかにすることを目的とした。RyR2 のカルモジュリン結合ドメインの 1 アミノ酸を置換した RyR2-V3599K ノックイン (KI) マウスでは、筋小胞体・小胞体からの Ca^{2+} 漏出が抑制される。野生型 (WT) マウスと RyR2-V3599K KI マウスの間で糞便移植を行うことで腸内細菌叢の影響を最小限にし、両マウス群に 2% DSS を 7 日間摂取させて、大腸炎の病態を比較した。その結果、体重の減少・糞便の性状・下血の有無を指標とする疾患活動性指数 ($p < 0.05$)、大腸の病理組織スコア ($p < 0.001$)、好中球浸潤の指標であるミエロペルオキシダーゼ活性 ($p < 0.05$)、組織の修復に関わる *IL22* の発現レベル ($p < 0.05$) が、WT 群に比べて KI 群で有意に低下することが分かった。これらの結果は、RyR2 の構造異常による Ca^{2+} 漏出を抑制することで、腸管の過剰な炎症反応や損傷の程度を低減できる可能性を示唆している。今後、大腸内の RyR2 発現細胞の同定とその機能の解析を進めることで、RyR2 を標的とする新たな治療法の開発が期待される。

キーワード：2 型リアノジン受容体、小胞体、 Ca^{2+} ハンドリング、炎症性腸疾患、デキストラン硫酸ナトリウム誘発性大腸炎

O-03

ISG15 の新たな機能解明に向けた試み

西村 有平、中野 仁嗣、小岩 純子、○白水 崇

三重大学大学院医学系研究科統合薬理学

【要旨】ユビキチン様タンパク質である ISG15 は、単体または標的タンパク質のリシン残基への共有結合（イスギル化）を介して様々な病態に関与することが明らかにされつつある。たとえば、圧負荷による心不全モデルマウスでは、心筋における ISG15 の発現増加とフィラミン C のイスギル化が心不全の発症に寄与しており、ISG15 ノックアウトマウスでは圧負荷による心不全の発症が抑制されることが報告されている。しかし、病態における ISG15 の役割に関しては不明な点が多く残されている。我々は一次繊毛の形成抑制タンパク質であるトリコブレインをノックアウトしたマウスでは、高脂肪食負荷による脂肪細胞分化と肥満誘導が抑制されること、グリセロール注入による骨格筋損傷において組織再生が促進されることを報告している。また、トリコブレインをノックアウトしたゼブラフィッシュでは ISG15 の発現が低下し、ヒレ再生が亢進すること、ISG15 をノックアウトしたゼブラフィッシュでもヒレ再生が亢進することを見出している。これらの知見は、ISG15 の発現制御にトリコブレインが関与していること、トリコブレインを阻害することにより、ISG15 の発現抑制を介して、肥満の抑制や、組織再生の亢進を実現できる可能性を示唆している。本発表では、これらに関連する我々の研究成果を報告したい。

キーワード：タンパク質イスギル化、組織再生、脂肪細胞分化、一次線毛

YIA-Rookies セッション

8月24日（日） 8：30～9：20

座長：北田 研人（香川大学）

谷川 俊祐（熊本大学）

YR-01

中赤外パッシブ分光イメージングにおける生体膜の水分量による影響の評価

○矢野 響¹⁾、穴吹 大地¹⁾、小橋 琉夏¹⁾、中西 優作²⁾、西山 成³⁾
和田 健司³⁾、西村 亜希子³⁾、石丸 伊知郎²⁾

1) 香川大学創発科学研究科

2) 香川大学創造工学部

3) 香川大学医学部

【要旨】我々は中赤外パッシブ分光イメージングを医療・ヘルスケア分野への適用展開を目指している。独自技術である中赤外パッシブ分光イメージングは、計測対象より発せられる中赤外領域の放射光を分光計測することで分光特性を取得する手法である。生体の場合、体温(約 300K)に応じた放射光が放出されている。この放射光は分子振動に伴う電場の振動であるため、成分固有の共振周波数に応じたスペクトルを取得することが可能である。生体成分であるグルコースの場合、波長 9.25 μm と 9.65 μm に特徴的な放射ピークを有しており、我々はすでに提案手法により遠距離(600mm)から生体グルコースが検出可能であることを実証している。また、疲労の指標となる乳酸の計測にも成功している。他にも、トイレに搭載することによる尿中成分の計測や、オプティカルバイオプシーによる癌の早期発見など多様な場面での適用展開が期待される。一般的に中赤外光を用いた成分分析手法として、FT-IR(Fourier Transform Infrared Spectroscopy)がある。FT-IRは、計測対象に赤外光を照射することで生じる透過光や反射光を計測するアクティブ分光法である。しかし、アクティブ分光は水の赤外吸収特性により、計測深度が数十 μm 程度に限定される。一方で、我々が提案する中赤外パッシブ分光イメージングの場合、深さ方向に積算されて放出される放射光を計測するため、深部の成分情報が取得可能である。本研究は、中赤外パッシブ分光イメージングに対する水分量の影響を明確化することを目標としており、皮膚内部におけるグルコース起因の放射光強度への影響を調査した。

キーワード：中赤外パッシブ分光イメージング、赤外分光法、非侵襲血糖値計測、光生検

遺伝性腎疾患 Alport 症候群モデルマウスに対する HP- γ -Cyclodextrin 皮下投与の影響

○水本 啓斗¹⁾、堀園 潤¹⁾、Mary Ann Suico^{1) 2)}、白川 愛奈³⁾、加世田 翔大¹⁾、三宮 裕也¹⁾、津波古 遥希¹⁾、尾脇 あいみ¹⁾、佐藤 諒一¹⁾、白神 正博¹⁾、加藤 莉子¹⁾、隈部 遼¹⁾、首藤 剛¹⁾、石塚 洋一³⁾、甲斐 広文^{1) 2)}

1) 熊本大・院薬・遺伝子機能応用学

2) 熊本大・院生命科学・グローバル天然物科学研究センター

3) 熊本大・院薬・臨床薬理学

【背景】遺伝性糸球体腎疾患 Alport 症候群 (AS) は糸球体基底膜の異常を起点に糸球体障害、腎炎症・線維化を呈する。これまでに疎水性分子を包接する環状オリゴ糖 Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (HP- β -CD) が AS マウスの腎脂質異常を改善すること、HP- β -CD は抗炎症効果を有することから注目を集めている。しかしながら、 β -CD による聴覚障害等の副作用は聴覚異常を示す AS 患者において重要な課題である。このような背景の中、我々は8個のグルコースから成る HP- γ -CD が β -CD よりも毒性が低いことを明らかにしてきた。そこで本研究では、HP- γ -CD が AS の腎炎症に与える影響について検討した。

【方法・結果】AS マウス (B6. Col4a5-G5X) に対して HP- γ -CD の皮下投与を行った (6-22 週齢: 0.7, 1.4, 2.8 mmol/kg/week)。組織学的解析の結果、0.7 mmol/kg HP- γ -CD は AS マウスにおける MΦ の浸潤を抑制し、炎症性サイトカインの遺伝子発現を有意に抑制した。また 0.7 mmol/kg HP- γ -CD は AS マウスの糸球体障害、腎線維化、尿細管障害を抑制した。一方で、HP- γ -CD は AS マウスのタンパク尿、血清クレアチニンを抑制せず、むしろ 2.8 mmol/kg HP- γ -CD はタンパク尿を増加した。作用機序の探索を目的に、CD が抱合する遊離型コレステロール (UC) を評価した結果、AS マウスの腎組織に UC の蓄積を認めた一方で、HP- γ -CD は抗炎症効果を示したにも関わらず、蓄積した UC を減少させなかった。

【結論】本研究は HP- γ -CD が AS マウスの腎炎症を抑制した一方で、腎機能は改善しないことを明らかにし、AS を含む CKD に対する CD の有効性や副作用の懸念に関して更なる情報を提供する重要な基礎的知見である。

キーワード: Alport 症候群, 2-hydroxypropyl- γ -cyclodextrin (HP- γ -CD), 抗炎症効果

中赤外パッシブ分光イメージングによる新生児モニタリングを目指した非侵襲乳酸・血糖値計測

○小橋 琉夏¹⁾、穴吹 大地¹⁾、矢野 響¹⁾、向原 裕登¹⁾、西村 亜希子²⁾、和田 健司²⁾、西山 成²⁾、石丸 伊知郎³⁾

1) 香川大学創発科学研究科

2) 香川大学医学部

3) 香川大学創造工学部

我々は、中赤外パッシブ分光イメージングの医療現場への適用展開を目指している。近年、重症患者の予後を左右する指標として、乳酸値のモニタリングが注目されている。血中乳酸濃度の上昇は、敗血症などの酸素供給不足を反映する重要なバイオマーカーであり、その早期検出と継続的な観察は、治療方針の決定に直結する。しかし、従来の乳酸測定は採血を前提としており、皮膚刺激や痛み、感染リスクを伴う。特に新生児や未熟児、集中治療室の患者など、皮膚や血管が脆弱な対象にとって、頻回の穿刺は大きな身体的・心理的負担となる。新生児においては感染症による死亡リスクが高く、非侵襲的なモニタリング技術の確立が強く求められている。さらに、乳酸値のみならず、血糖値との同時かつ非侵襲的にモニタリング可能なデバイスの開発は、医療現場において強く求められており、特に新生児医療および集中治療領域において高い臨床的意義を有する。

そこで本研究では、提案手法による遠隔からの非侵襲乳酸・血糖値計測を行った。本手法は、プランクの法則に基づき、人体から放出される中赤外領域の放射光を計測することで、非侵襲で人体内の成分情報を取得可能である。現在までに、提案手法による非侵襲血糖値計測の可能性を実証している。そこで、本報告では、運動前後における人体の測定結果について述べる。乳酸は主に筋肉で生成されるため、筋肉量の多い上腕を測定部位として選定した。フーリエ変換赤外分光法により得た乳酸水溶液の吸収スペクトルと、提案手法により上腕から取得した放射スペクトルをから、波長 8.9 μm および 9.6 μm において乳酸に起因する特徴的なピークが確認できた。また、採血式乳酸センサーによる測定結果との比較により、乳酸値と放射度の時間的変化に相関があることが確認できた。さらに、上腕と手首をそれぞれ分けて解析することで、乳酸値および血糖値の非侵襲的同時計測に成功した。

キーワード：非侵襲乳酸値計測、非侵襲血糖値計測、人体同時計測、中赤外パッシブ分光イメージング

YR-04

雄性ラットを用いた筋原性低活動膀胱モデル動物作成の試み

○東郷 未緒、清水 孝洋、東 洋一郎、齊藤 源顕

高知大学医学部薬理学講座

【諸言・目的】排尿機能障害の1つである低活動膀胱は、排尿筋の収縮を認めない、あるいは収縮が持続しないことによる排尿時間の延長や残尿の増加を認める症候群である。このため本疾患患者は、排尿時に勢いがなくなり（尿勢低下）、ダラダラとした排尿が続く（排尿遅延）、残尿感を訴えるようになる。また、残尿量の増加に伴い頻繁にトイレへ行く（頻尿）といった症状に見舞われ、生活の質（QOL）が大きく損なわれている。

低活動膀胱（UAB）に対する有効な治療薬は現状存在せず、新規治療法開発には有用な UAB モデルの作成が必要である。膀胱凍結傷害による筋原性 UAB モデル動物作成には雌性ラットが用いられているが、最近の疫学調査によると UAB の有病率は男性の方が高値であるため、雄性 UAB モデル動物の作成も必須と考えられる。そこで本研究では、雄性ラットを用い筋原性 UAB モデル動物の作成を試みた。

【方法】①ウレタン麻酔下にて 12 週齢の雄性ラットの膀胱を露出し、19, 25, 30G 注射針を用いて 1% Cresyl violet/saline を膀胱内に注入した。1 時間静置し膀胱からの溶液漏出の有無を評価した。②イソフルラン麻酔下にて①で溶液漏出を起こさなかった注射針を用いて 1 mL の saline で膀胱を膨らませた後、-80 度に冷却した金属棒を膀胱壁 1 箇所に 30 秒間ずつ接触させ凍結傷害処置を行った。傷害処置 2 週間後、膀胱内圧測定、organ bath study にて排尿機能及び膀胱収縮性を評価した。

【結果】①30G 注射針を用いた場合のみ膀胱からの溶液漏出は認められなかった。②対照群に比して膀胱凍結傷害群では膀胱内圧測定における有意な最大排尿時圧の低下及び残尿量の増加、organ bath study におけるカルバコール誘発性の膀胱収縮力の低下が認められた。

【結語】新たな雄性筋原性 UAB モデル動物の作成に成功した。

キーワード：低活動膀胱、雄性モデル動物、膀胱凍結傷害、筋原性

YR-05

中赤外パッシブ分光イメージングにおける皮膚透過性の評価

○穴吹 大地¹⁾、矢野 響¹⁾、小橋 琉夏¹⁾、西山 成³⁾、和田 健司³⁾、西村 亜希子³⁾、石丸 伊知郎²⁾

1) 香川大学大学院創発科学研究科

2) 香川大学創造工学部

3) 香川大学医学部

【要旨】中赤外パッシブ分光イメージングは、物質からの放射光(中赤外帯域)を分光計測する手法である。放射光の計測機器として知られているサーモグラフィは放射光強度を温度に換算するが、本手法は波長ごとの強度から成分情報を取得することが可能である。本研究では、中赤外パッシブ分光イメージングの医療分野への適用展開を目指す。一般的な中赤外分光法では、光源を用いて計測対象からの透過光もしくは反射光を分光計測する。この際、計測対象の厚みと吸収係数の大きさに応じて検出される光量は減衰する。ランベルト・ベールの法則はこの現象を定式化しており、中赤外分光法の適用展開先を定める指標となる。特に水分の吸収係数は大きいため、人体に対しては角質層(数十 μm)までの深さの成分情報しか得られない。一方で、中赤外パッシブ分光イメージングは放射光積算効果が存在すると考えている。計測対象を構成する各分子を光源として考えると、検出する光量は厚みと吸収係数の大きさに応じて増加する。この放射光積算効果は単一成分のサンプルを用いた計測実験から実証することに成功している。また、このモデルを基にしたシミュレーションから血糖のような希薄成分は深さ 10 mm 程度までの計測が可能であることを示している。この物理モデルを基礎理論とした中赤外パッシブ分光イメージングを医療分野へ適用展開する予定である。しかし、人体は多成分で構成されているため、単一成分における放射光積算効果を溶液かつ多層モデルへ展開する必要がある。本研究では、人体の約 60%を占める水分が放射光積算効果に与える影響について報告する。

キーワード：中赤外分光法, 非侵襲血糖値計測, 糖尿病, 中赤外パッシブ分光イメージング, 熱放射

Rookies セッション

8月24日（日）9：30～10：20

座長：市原 克則（鳥取大学）

清水 孝洋（高知大学）

R-01

腹膜線維化を抑制する既存薬の探索

○伊藤 まい¹⁾、船本 雅文²⁾、海老 風香¹⁾、今西 正樹¹⁾、池田 康将²⁾、土屋 浩一郎¹⁾

1) 徳島大学薬学部医薬品機能生化学分野

2) 徳島大学医学部薬理学分野

【背景】末期腎不全の腎代替療法の一つに腹膜透析があるが、長期的な腹膜透析は腹膜への慢性的な刺激や炎症により線維化を引き起こし、透析効率が低下する。腹膜線維化は治療継続を困難にし、予後を悪化させる重篤な合併症であるが、病態の分子機構は未解明な点が多く、有効な予防・治療法は確立されていない。そこで本研究では、公共データベースを用いたトランスクリプトーム解析により腹膜線維化に関与する経路を網羅的に探索し、ドラッグリポジショニングの観点から抑制効果を有する既存薬を探索した。

【方法・結果】公共データベース Gene Expression Omnibus (GEO) から、ヒト腹膜サンプルのマイクロアレイデータを用いた変動遺伝子群によるエンリッチメント解析を行った。KEGG 解析では脂質代謝や炎症制御に関与する PPAR 経路が、DGIdb drug 解析より PPAR α アゴニストのフェノフィブラートがヒットした。C57BL/6N 雄性マウスに 0.15% chlorhexidine gluconate (CG) を週 3 回、3 週間腹腔内投与し腹膜線維化モデルを作製、フェノフィブラート (100 mg/kg) は連日経口投与した。21 日に組織を採取し、病理組織と q-PCR による遺伝子発現 (線維化マーカー (COL1a1)、炎症マーカー (TNF- α 、IL-1 β)) を評価した。HE 染色では CG 群で著明な腹膜肥厚を認め、フェノフィブラート投与により腹膜肥厚は軽減傾向であった。同様に CG 群における線維化・炎症マーカーの発現増加は、CG+フェノフィブラート群で有意に抑制された。

【考察・結論】ヒト腹膜線維化の変動遺伝子群では PPAR 経路の抑制を認め、線維化抑制効果を有する既存薬としてフェノフィブラートが抽出された。モデルマウスにおいてもフェノフィブラートは線維化と炎症を抑制し、PPAR α は腹膜線維化の新たな治療標的となる可能性が示唆された。

キーワード：腹膜透析、腹膜線維化、PPAR

R-02

ラット骨盤内 accessory nerve が担う膀胱の収縮制御機能に関する研究

○野田 みすず、堀田 裕志、萩田 圭紀、日比 陽子

名古屋市立大学医学研究科臨床薬剤学分野

【背景】ラットの骨盤神経叢（MPG）はヒトの下腹神経叢に相当すると考えられており、MPG から膀胱側に伸びる神経は排尿機能に関与すると推測されている。我々は、これまでに、MPG から伸びる神経の一つである accessory nerve（ACN）を両側とも損傷することで溢流性尿失禁を生じることを報告した。しかしながら、ACN が膀胱の収縮を直接制御しているかは未だ不明である。そこで、本研究では、ラット ACN が膀胱の収縮にどのように関わっているか明らかにすることを目的とした。

【方法】10週齢の雄性 Wistar/ST ラットの膀胱内にカテーテルを留置し、圧トランスデューサーを介してシリンジポンプに接続した。生理食塩水を膀胱内に 80 $\mu\text{l}/\text{min}$ で灌流し、膀胱内圧の測定を開始した。その後、骨盤神経叢を露出し、骨盤神経叢から膀胱方向に伸びる ACN を慎重に単離した。双極電極を用いて、ACN を 5V, 16Hz の条件で 15 秒間または 30 秒間刺激し、膀胱の様子を目視にて観察すると共に膀胱内圧の変動を記録した。また、電気メスを用いて刺激部位より遠位側（膀胱側）で ACN を焼灼し、同様の電気刺激を行った。

【結果】電気刺激の開始直後から膀胱体部の収縮が観察され、それに伴い膀胱内圧が上昇した。電気刺激を終了すると、膀胱内圧は刺激前の値まで低下した。一方で、ACN を刺激部位より遠位側で焼灼した後には、電気刺激による膀胱体部の収縮は観察されず、膀胱内圧の上昇も見られなかった。

【考察】ACN の電気刺激により膀胱体部の収縮に伴う膀胱内圧の上昇が見られたが、刺激部位より遠位側で ACN を焼灼すると刺激時の膀胱体部の収縮と膀胱内圧の上昇が消失した。このことから、ACN は遠心性神経を有しており、膀胱収縮機能の制御に関与することが示唆された。

キーワード：accessory nerve、遠心性神経、排尿、膀胱

腎尿細管有機酸トランスポーターOATs のクエン酸・シュウ酸輸送特性の解析

○池松 悠希^{1) 2)}、霊園 良恵¹⁾、Nattavadee Pengrattanachot¹⁾、青藤 潤^{1) 2)}、布川 奈海³⁾、小川 広海⁴⁾、北村 里衣¹⁾、平山 友里¹⁾、橋本 弘文¹⁾、安西 尚彦¹⁾

1) 千葉大学大学院医学研究院薬理学

2) 千葉大学大学院医学薬学府

3) 東邦大学理学部分子生物科学科

4) 千葉大学薬学部医療薬学研究室

【背景・目的】腎臓は多くの水溶性薬物とその代謝物を体外へと排出する主要臓器であり、尿中への薬物排出は近位尿細管のトランスポーターが担っている。中でも近位尿細管有機酸トランスポーターOATs は細胞内ジカルボン酸との交換輸送により、 β ラクタム系抗生物質や利尿薬などのアニオン性薬物の排出を行う。尿路結石形成阻害因子であるクエン酸は体内ではジカルボン酸として存在し Na^+ 依存性ジカルボン酸トランスポーターNaDCs によって輸送されており、また同じくジカルボン酸で尿路結石の構成成分であるシュウ酸は CEFX などが輸送する。しかし、これらクエン酸・シュウ酸と OATs との相互作用は未だ検討されていない。本研究では腎臓に発現する有機酸トランスポーターOATs がクエン酸・シュウ酸を輸送する可能性および輸送特性を検討した。

【方法】近位尿細管に発現する有機酸トランスポーターOAT1,3,4 を対象に検討した。OATs の安定発現細胞 S2-OATs, S2-mock を用い、ラジオアイソトープ(RI)で標識した輸送基質の取り込み量を指標としてクエン酸・シュウ酸の基質輸送への影響を評価した。同様に先の実験で基質輸送を阻害したクエン酸の細胞内取り込み量を調べた。また、OAT4 による RI 標識クエン酸輸送の時間依存性、濃度依存性、さらにクエン酸輸送を阻害する物質についても検討を行った。

【結果】管腔側膜に発現する OAT4 は pH6.0 の条件下でクエン酸によって基質輸送が阻害され、RI 標識クエン酸の輸送量が優位に増加した。また、同条件下での OAT4 によるクエン酸輸送は時間依存的な増加を示し、低クエン酸濃度での親和性は高い一方で高濃度では低親和性であった。また、OAT4 の RI 標識クエン酸取り込みはジカルボン酸類似体では阻害されず、OATs によって輸送されるもしくは相互作用のある NSAIDs や利尿薬で阻害された。

【結論】管腔側に発現する OAT4 はクエン酸を輸送することが明らかとなり、これを阻害する物質を検討することで尿路結石再発予防薬として臨床応用できる可能性がある。

キーワード：腎臓，尿路結石，トランスポーター，OAT，クエン酸

R-04

ラットを用いた膀胱機能におけるアンブレラ細胞の役割の検討

○萩田 圭紀¹⁾、堀田 祐志¹⁾、野田 みすず¹⁾、甲賀 大輔²⁾、松本 成史³⁾、日比 陽子¹⁾

1) 名古屋市立大学大学院医学研究科臨床薬剤学分野

2) 旭川医科大学解剖学講座顕微解剖学分野

3) 旭川医科大学研究推進本部

【背景・目的】膀胱の最内層はアンブレラ細胞（UC）で覆われている。UC 層の下には中間細胞層、さらにその下に基底細胞層が存在し、この3種類の細胞で膀胱尿路上皮が形成されている。UC 層のみを喪失させることは困難であり、動物モデルは未だ確立されていない。したがって、UC 層に着目した *in vivo* レベルの研究は少なく、UC の機能的な役割は十分に解明されていない。そこで、本研究では UC 層のみを剥離した動物モデルを作成し、膀胱機能における UC の役割を明らかにすることを目的とした。

【方法】UC を剥離した動物モデル作成の検討として、ラットの膀胱内に 50%DMSO を投与し 15 分間保持させた。Sham 群には精製水を膀胱内投与した。その後、各個体で病理学的評価、排尿機能評価、膀胱平滑筋収縮機能評価、膀胱バリア機能評価を行った。

【結果】50%DMSO の膀胱内投与により、UC 層の部分的な剥離が観察された。そこで、本モデルを用いて排尿機能評価を行ったところ有意な排尿間隔の短縮と 1 回排尿量の減少が認められた。また、経壁電気刺激による膀胱平滑筋収縮反応が有意に増強した。エバンスブルーを用いた膀胱バリア機能評価では、膀胱組織内に浸透したエバンスブルー量が有意に増加した。

【考察】病理学的評価の結果から、50%DMSO の膀胱内投与により、UC 層の一部が損傷し、剥離したと考えられる。また本 UC 剥離モデルは頻尿を呈した。UC の部分的な剥離によって膀胱バリア機能が低下したことが頻尿の一因であると考えられる。経壁電気刺激の結果から、UC の剥離により神経伝達物質の放出に変化が生じ、膀胱平滑筋収縮反応が促され、頻尿が惹起された可能性も考えられる。本研究から、UC は正常な排尿機能の維持と膀胱バリア機能を担うことが示唆された。

キーワード：アンブレラ細胞、排尿機能評価、膀胱バリア機能、頻尿

デキサメサゾン誘発性筋萎縮モデルにおける五苓散の効果検討

○海老 風香¹⁾、船本 雅文²⁾、伊藤 まい¹⁾、今西 正樹¹⁾、池田 康将²⁾、
土屋 浩一郎¹⁾

¹⁾ 徳島大学薬学部医薬品機能生化学分野、²⁾ 徳島大学医学部薬理学分野

【背景・目的】五苓散は、体液の循環や恒常性維持に作用する漢方薬として用いられている。我々はこれまでに、糖尿病性心筋症モデルにおいて、五苓散が骨格筋量の減少を抑制することを見出しており、五苓散が骨格筋萎縮に対して有効である可能性を示唆してきた。骨格筋萎縮は、老化、除神経、悪液質、糖尿病、さらには糖質コルチコイドの長期使用など、複数の要因によって引き起こされる。これらの要因は、タンパク質の合成と分解のバランスを崩し、筋線維の萎縮や機能低下をもたらすことが知られている。特に高齢者ではサルコペニアとの関連も深く、運動機能の低下や転倒リスクの増加、QOL の著しい低下、さらには生命予後にも関与するため、骨格筋萎縮に対する新たな治療戦略の確立が急務である。本研究では、デキサメタゾン（DEX）によって誘導される骨格筋萎縮モデルマウスを用いて、五苓散の筋萎縮抑制効果とその分子メカニズムを検討した。

【方法・結果】C57BL/6J 雄性マウスを用いて、DEX（20 mg/kg）を 10 日間経口投与し、筋萎縮モデルを作製した。五苓散投与は 3%五苓散を混餌した飼料を用いた。11 日目にサンプリングを行い、コントロール群、DEX 群、DEX+五苓散群で比較した。DEX 群における体重および骨格筋重量の減少は、五苓散により抑制された。病理組織では、DEX 群における筋断面積低下は、五苓散群で軽減された。さらに、DEX 群における筋萎縮関連遺伝子 Atrogin-1 および MuRF1 の遺伝子発現の増加は、五苓散投与により抑制された。

【結論】五苓散は、DEX による骨格筋萎縮をユビキチンリガーゼによるタンパク質分解の抑制を介して軽減した。五苓散の骨格筋保護という新たな作用を見出し、将来の治療応用に向けた基盤の基礎となると考えられる。

キーワード：骨格筋萎縮、漢方薬、五苓散

卵巢摘出マウスにおける摂餌時飲水回数と唾液分泌量の変化

○乙訓 貴之、長瀬 春奈、大野 雄太、松岡 涼太、大野 宏樹、柏俣 正典、佐藤 慶太郎

朝日大学歯学部歯科薬理学分野

【要旨】 卵巢の機能が徐々に低下し、月経が永久に停止することを閉経という。ヒトにおいては、閉経の前後5年を更年期とよび、この期間に血中エストロゲン量の減少に起因する様々な症状が現れる。そして日常生活に支障をきたすほどの状態を更年期障害といい、40歳台から50歳台にかけて40%近くの人何らかの自覚症状を訴えている。症状は喉の渇き（口腔乾燥）、ほてり、頭痛、など多岐にわたるが、一つ一つの病態生理は明らかではない。本研究では、更年期モデル動物である卵巢摘出（OVX）マウスを用いて摂餌時の飲水回数と唾液分泌量の変化を解析し、OVXマウスが更年期における口腔乾燥の病態生理解明に応用できるか検討した。

OVX群には4週齢にて卵巢摘出を実施した雌性C57BL6マウスを用いた。対照には同週齢にてSham opeを実施した雌性C57BL6マウス（Sham群）を用いた。両マウスはope後14週にわたり飼育し、体重や摂餌時の飲水回数を解析した。18週齢にて、唾液分泌実験を実施した。三種混合麻酔にて麻酔下においたマウスにムスカリン受容体作動薬ピロカルピンを腹腔内投与した。投与後20分間の唾液分泌量を計測した。

実験の結果、OVX群はSham群に比べ有意な体重増加を認めた。摂餌時の飲水回数を解析すると、Sham群は飼育期間中に変化が認められなかった。一方、OVX群は飼育期間中に有意な飲水回数の減少を認めた。ピロカルピンによって誘発される唾液量を比較すると、OVX群はSham群に比べ有意に減少した。

以上より、OVXマウスは更年期における口腔乾燥の病態生理解明に応用できることが示唆された。飲水回数の減少と唾液分泌量の減少がどのように結びつくのか、さらに検討を進める。

キーワード：唾液分泌、口腔乾燥、飲水行動、更年期障害、OVXモデル

一般演題
(ポスター発表)

8月23日(土) 15:30~16:10

P-01

妊娠期高脂肪食による胎児エピジェネティクスへの影響

○劉 爽、茂木 正樹

愛媛大学大学院医学系研究科薬理学

【要旨】全身性エリテマトーデス（SLE）モデルマウスに妊娠期高脂肪食（HFD）を与えると、その仔マウスにおいて成体期のループス腎炎による腎機能障害が有意に緩和されることが示唆されています。本研究では、この保護効果の分子基盤を明らかにするため、エピジェネティックおよび代謝プロファイルの変動を包括的に解析しました。胎齢 18 日目の胎児肝臓ゲノム RRBS 解析により、約 1,200 箇所の DMR を同定。その中で、SLE 関連経路に属する転写因子候補として Axin2 が抽出された。コントロール群と比較して、母マウスに HFD を投与した群の仔マウスでは、WNT シグナル経路（Axin2 を含む）が有意に下方制御されていた。同じサンプルの RNA-Seq 解析では、HFD 群においてミトコンドリア機能および TCA サイクル関連遺伝子が上方制御され、エネルギー代謝の改善を示唆する発現プロファイルを確認した。胎児羊水メタボローム解析では、HFD 群羊水中にステロイドホルモン代謝産物が増加し、これらは HFD 摂食状況および SLE 発症リスクと相関を示した。妊娠期 HFD は、胎児肝臓における CpG メチル化変化を介して Axin2 を含む WNT シグナル経路を抑制し、さらにミトコンドリア機能や TCA サイクルの強化、ステロイドホルモン代謝環境の変化を引き起こすことで、成体期の SLE 発症リスクを低減させる可能性が示された。今後は、DMR 領域における転写因子結合の実証解析、WNT シグナル伝達機能の定量的評価、およびミトコンドリア活性の詳細な機能検証を行い、これらエピジェネティックおよび代謝機構の因果関係を解明する予定である。

キーワード：妊娠期高脂肪食、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、オミックス解析

P-02 (Rookies)

Prednisolone の投与によるマスト細胞の反応性に着目した SARS-CoV-2 感染に対する影響

○山田 陽菜¹⁾、伊藤 丈勝¹⁾、水谷 天河¹⁾、劉 爽²⁾、茂木 正樹²⁾

1) 愛媛大学医学部医学科薬理学講座

2) 愛媛大学大学院医学系研究科薬理学講座

【背景】サイトカインストームは新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）感染による重症化原因の一つであり、免疫抑制剤である副腎皮質ステロイドの投与は治療に必須である。一方で長期間に亘って副腎皮質ステロイドを連用している患者も多数いるが、長期投与による影響はよくわかっていない。また、マスト細胞の活性化はサイトカインストームの引き金になるとも考えられている。本研究は、副腎皮質ステロイドの投与中患者における SARS-CoV-2 の感染に対する影響を評価するために、副腎皮質ステロイドの投与期間によるマスト細胞へのウイルス侵入状況や感染による活性化を検討した。

【方法】マスト細胞に Prednisolone (PSL) の短期間、及び長期間投与を行い、mRNA を抽出し、網羅的トランスクリプトーム解析を行った。さらに、SARS-CoV-2 擬似ウイルスを作製し、PSL 曝露後の細胞に擬似ウイルスを投与し、ウイルス侵入能の評価とサイトカイン測定による細胞活性の評価を行った。

【結果】トランスクリプトーム解析の結果より、24 時間 PSL 投与の場合、ウイルスの侵入がしやすくなるも、細胞内ウイルス複製は抑制されることが考えられた。さらに、PSL 長期投与（1 ヶ月）の場合、ウイルスは侵入しやすくなり、サイトカイン遊離は増加するが、複製は促進される可能性が見出された。SARS-CoV-2 擬似ウイルスを用いた実験では、PSL 投与によりウイルスの侵入は抑制された。サイトカイン遊離については、PSL 投与によりヒスタミン、アレルギー関連因子(IL-4)、炎症関連因子(IL-6)は抑制された。PSL 長期投与後、中止すると、IL-6 の遊離は亢進した。

【考察】 PSL 投与中はマスト細胞へのウイルス侵入が減少傾向にある。サイトカイン遊離については、PSL 投与中は抑制されるものがあるが、投与を中止すると亢進するものがある。このことから、副腎皮質ステロイドは免疫抑制剤だが、ウイルス感染症が流行している時期に長期投与を急に中止してはいけないと考える。今後はステロイド投与による SARS-CoV-2 感染への影響を組織レベルでの解析を進める予定である。

キーワード：Prednisolone、トランスクリプトーム解析、SARS-CoV-2

P-03 (Rookies)

Prednisolone 投与によるマスト細胞活性化への影響

○伊藤 丈勝、山田 陽菜、水谷 天河、劉 爽、茂木 正樹

愛媛大学医学部薬理学

【背景】高親和性 IgE 受容体 ($FC\epsilon RI$) を介したマスト細胞の活性は、アナフィラキシーショックや喘息、アトピー性皮膚炎等のアレルギー疾患の原因となる。そのため、免疫抑制作用を示すステロイドの投与は治療に不可欠である。しかし、ステロイドがマスト細胞の脱顆粒機構に及ぼす影響は未だ不明であり、その影響は投与期間と濃度によって異なる可能性がある。そこで本研究では、副腎皮質ステロイドの 1 種であるプレドニゾロン (PSL) がマスト細胞の活性化に及ぼす影響を、投与期間、濃度、長期投与後の突然の中止 (ステロイド離脱) など、さまざまな条件下で検討した。

【方法】ラット好塩基球性白血病 (RBL-2H3) 細胞を用いて、短期および長期の PSL 投与による脱顆粒抑制効果を評価した。続けて、 $FC\epsilon RI$ への刺激を介したマスト細胞の活性化に対する PSL の効果を予測するために RNA-seq を行い、さらに抗原抗体複合体実験系を通して、この予測結果を検証した。

【結果】PSL の短期投与は、肥満細胞の脱顆粒を抑制した一方、長期投与は多様な影響を示した。また、長期投与後のステロイド離脱群においては、脱顆粒が亢進した。この実験後に行った RNA-seq からは、長期投与群ではヒスタミン放出が減少し、ステロイド離脱群ではヒスタミン放出と $FC\epsilon RI$ の発現が増加することが予測された。一方、サイトカインや脂質メディエーター産生に対する明確な影響は見られなかった。さらに、抗原抗体複合体実験系を通して、PSL の長期投与によって $FC\epsilon RI$ タンパク質の発現が増加し、その後の突然の投与中止によってさらに発現が増加することが明らかになった。

【考察】PSL の短期投与はマスト細胞の脱顆粒を抑制し、長期投与は様々な影響をもたらしたが、長期投与後の突然の投与中止はマスト細胞の脱顆粒を促進し、重篤なアレルギー反応を引き起こす危険性がある。今後は、サイトカイン産生やヒスタミン放出量への影響、さらには動物実験による生体内への影響を評価していきたい。

キーワード：アレルギー、マスト細胞、脱顆粒、ステロイド、ステロイド離脱

P-04

食物繊維欠損食の給餌が短期間で肝臓への脂肪蓄積を誘発する

○臼田 春樹、岡本 貴行、新林 友美、和田 孝一郎、矢野 貴久

島根大学医学部薬理学講座
島根大学医学部付属病院薬剤部

【背景・目的】食生活の欧米化の影響により食物繊維の摂取量が減少している。食物繊維の摂取不足は炎症性腸疾患などの増悪のほか、糖尿病、肥満、心血管疾患などの生活習慣病に発症リスクとなることが種々の研究で示唆されているが、肝臓への影響についてはほとんど報告がない。本研究では、食物繊維摂取欠乏が肝臓の脂肪蓄積へ及ぼす影響について検討した。

【方法】8～10週齢のC57BL/6Jの雄性マウスを2群に分け、標準飼料食（ND群）、食物繊維を含まない飼料（FFD群）を用いて14日間飼育し、飼育期間中の体重、摂餌量を測定した。肝臓への影響を評価するため、Day14に肝組織を採取し、重量の測定ならびに肝臓1g当たりのトリグリセライド（TG）量およびコレステロール量の定量を行った。また、精巢上体周囲脂肪の重量測定を行い、肝臓外の脂肪蓄積への影響についても併せて検討した。

【結果】摂餌開始から14日目までの各個体の体重増加率はND群とFFD群間で有意な差は認められなかった。また、両群における実験期間中の摂餌量に差はなかった。したがって、本検討の実験期間では、食物繊維の欠乏は体重の増減に影響しないことが示された。しかし、肝臓重量はFFD群においてやや低値を認めた（ $p < 0.05$ ）。また、肝臓組織中のTG量はFFD群において高値を示した（ $p < 0.01$ ）。これに対し、肝臓組織中のコレステロール量は両群間で有意な差を認めなかった。これらの結果から、食物繊維欠乏食は肝臓におけるTGの合成あるいは代謝に影響を与えている可能性が示唆された。また、精巢上体周囲脂肪の重量には有意差がなかったが、FFD群で増加する傾向が認められた。

【結論】食物繊維の欠乏により肝臓におけるコレステロール合成が促進され、脂肪肝の前兆をきたす可能性が示唆された。

キーワード：食物繊維、脂肪肝、トリグリセライド

P-05

ラット脳室内投与プロスタグランジン E₂ は排尿反射を抑制する

○清水 孝洋¹⁾、清水 信貴²⁾、坪内 駿¹⁾、東郷 未緒¹⁾、東 洋一郎¹⁾、
齋藤 源顕¹⁾

1) 高知大学医学部薬理学講座

2) 高知大学医学部附属病院骨盤機能センター

【背景・目的】プロスタグランジン E₂ (PGE₂) は下部尿路組織および脊髄レベルでは排尿促進に関与することが報告されているが、排尿制御における脳内 PGE₂ の役割は不明である。我々は以前ラット脳室内投与(icv)された PGE₂ が交感神経系(SNS)を賦活する事を報告し、SNS が蓄尿促進に関わる事から、本研究では脳室内投与 PGE₂ が排尿機能へ及ぼす影響を SNS との関連で明らかにする事を目的とした。

【方法】ウレタン麻酔下の雄性 Wistar ラットの膀胱へ膀胱内圧測定(CMG)用のカテーテルを挿入した。術後2時間から生食膀胱注を開始してCMGを行い、排尿間隔(ICI, 排尿頻度の指標)、最大排尿圧(MVP, 膀胱収縮性の指標)及び排尿閾値圧(TP, 排尿反射誘発時の膀胱内圧)を評価した。CMG 開始1時間後 PGE₂ を投与(0.1, 0.3 or 1 nmol/rat, icv)し、その後2時間 CMG を継続した。また PGE₂ (1 nmol/rat, icv) の反応に対する各 PGE₂ 受容体サブタイプ(EP₁-EP₄) 選択的遮断薬前処置(100 nmol/rat, icv)の影響を検討した。一部のラットには6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)を3日間連日投与(100 mg/kg/day, ip)して化学的交感神経切除を行い、その翌日 PGE₂ を投与(1 nmol/rat, icv)し、上記 CMG 及び動脈カテーテルを介した血圧測定を行った。

【結果】PGE₂ は有意な ICI 延長及び TP 増加を惹起したが、MVP には影響を与えなかった。またこれら変化は EP₁ 及び EP₂ 遮断薬の前処置により抑制された一方、EP₃ 及び EP₄ 遮断薬前処置の影響はみられなかった。また PGE₂ による有意な平均血圧上昇は 6-OHDA 前処置により消失した。一方、PGE₂ による ICI 延長及び TP 増加は 6-OHDA 前処置の影響を受けなかった。

【結論】ラット脳室内投与 PGE₂ は SNS 非依存的に排尿反射を抑制する事が明らかとなった。

キーワード：プロスタグランジン E₂、排尿反射、脳内受容体、EP₁ 受容体、EP₂ 受容体

P-06

脳梗塞モデルマウスの機能障害と生存率へのオキシトシンの効果

○東 洋一郎、谷 大地、森下 祐介、東郷 未緒、清水 孝洋、齋藤 源顕

高知大学医学部薬理学講座

【緒言・目的】脳卒中は主要な死亡要因の一つである。脳卒中患者の半数以上は脳梗塞であり、死に至らずとも運動障害や感覚障害などの後遺症による QOL の低下が問題となっている。脳内免疫細胞であるミクログリアは脳虚血後に活性化して炎症促進 M1 型または抗炎症 M2 型の表現型が誘導されることから、M1 の抑制と M2 の促進が脳卒中後遺症の治療戦略として有用であると考えられている。しかし、有効な治療薬の開発に至っていない。現在、脳卒中後の機能回復は主にリハビリに委ねられているが、リハビリにイヌなどを介在させる動物介在療法が機能回復を促進させること、さらにイヌとの触れ合いがヒトの血中オキシトシン (OXT) 量を増加させることが報告されている。本研究は OXT の脳梗塞モデルマウスの機能障害に対する有効性を検証することを目的としている。

【方法】雄性 ICR マウスの右側中大脳動脈を永久閉塞して脳梗塞モデルを作成した。モデル作成 3 日後に神経学的重症度スコア (NSS) を測定して神経機能の障害レベルを定量化した。モデル作成 3 日後と 5 日後に OXT あるいは saline を鼻腔内に投与し、7 日後に再度 NSS を用いて障害レベルの回復程度、さらには生存率を評価した。また、脳梗塞周辺の活性化ミクログリアの表現型を検討するため、M1 マーカーである CD16/32 と M2 マーカーである CD206 に対する抗体を用いて免疫染色を行った。

【結果】OXT 投与群は 1 回目の NSS の値より 2 回目の方が有意に低値で機能回復したことを示しており、生存率は明らかに向上していた。また、OXT 投与群では梗塞周辺の CD16/32 免疫陽性が減弱し、CD206 免疫陽性が増強していた。

【結語】OXT の経鼻投与により脳梗塞モデルマウスの神経機能が回復することを示す新しい知見であり、その機序に活性化ミクログリアの表現型に対する調節作用の関与が示唆される。

キーワード：脳卒中後遺症、オキシトシン、ミクログリア

P-07

術前メトロノーム化学療法は、口腔扁平上皮癌患者の生存率を改善する

○喜名 振一郎¹⁾、宮本 昇²⁾、喜名 美香³⁾、筒井 正人¹⁾、小川 将³⁾、横尾 聡³⁾

1) 琉球大学大学院医学研究科薬理学講座

2) 札幌医科大学医学部口腔外科学講座

3) 群馬大学大学院医学系研究科口腔顎顔面外科学講座・形成外科学講座

【要旨】口腔扁平上皮癌(OSCC)患者において遠隔転移を抑制し、生存率を改善させる治療は現在までのところ確立されていない。低用量頻回投与で行う化学療法(メトロノーム化学療法)は、従来の最大耐用量に基づく化学療法と比較して、副作用も少なく、腫瘍周囲の腫瘍血管形成を抑制することで、抗腫瘍効果を発揮している。OSCC に対する術前メトロノーム化学療法が、生存率に与える効果を調べるため、我々は S-1 単独による術前化学療法の有効性について後ろ向きに解析を行った。54 人の患者が術前治療を行わずに手術を受け(手術先行群)、106 人が S-1 単独による化学療法を受けた後に手術が行われていた(術前化学療法群)。5 年生存率は S-1 を用いた術前化学療法群が手術先行群よりも高かった(96% vs 81%, $P = 0.002$)。さらに、術前化学療法は低分化または中分化型腫瘍患者の生存率を有意に改善させたが、高分化型腫瘍患者の生存率は改善しなかった。The Cancer Genome Atlas の頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)患者 523 人分のデータを解析することにより、組織学的分化度に関連する遺伝子変異あるいは欠失を同定した。HNSCC に関連する 5 つのドライバー遺伝子の変異あるいは欠失の頻度は、組織学的分化度と相関しており、その偏りから高分化型 HNSCC において Wnt/ β -カテニン経路が活性化していることが予測された。腫瘍血管マーカー CD31 は腫瘍の分化度が低いほど高発現していた。一方、高分化型 OSCC では、Wnt 経路の活性化によって誘導される抗血管新生因子 LCN2 が高発現していた。本研究により、術前メトロノーム化学療法は低中分化型 OSCC 患者の生存率を改善する可能性があることが示された。その原因として、組織学的分化度依存的に生ずるドライバー変異あるいは欠失に基づく腫瘍血管新生機構の相違が関与しているものと推察された。

キーワード：術前化学療法、メトロノーム化学療法、口腔扁平上皮癌

謝辞

協賛法人および助成金

興和株式会社メディカルアフェアーズ統括部

加藤記念バイオサイエンス振興財団

化研テクノ株式会社

株式会社 羊土社

(順不同、敬称略)

第9回黒潮カンファレンスを開催するにあたり、上記財団および企業各社より、多大なご協賛あるいは広告掲載を賜りました。ご厚意に対し、深甚なる感謝の意を表します。

第9回黒潮カンファレンス

実行委員長 茂木正樹

地域の発展と豊かな環境を目指し、我々は進化します



KAKEN-TECHNO CO., LTD.

化研テクノ株式会社

<https://www.kaken-techno.co.jp>

本 社	〒770-0873	徳島県徳島市東沖洲2丁目27番地1 TEL (088)664-6321(代表)
高松営業所	〒761-0301	香川県高松市林町148-19 TEL (087)815-1111(代表)
松山営業所	〒791-1102	愛媛県松山市来住町1445番1 TEL (089)960-0260(代表)
新居浜営業所	〒792-0050	愛媛県新居浜市萩生545-3 TEL (0897)43-8001(代表)
高知営業所	〒780-0082	高知県高知市南川添21番13号 TEL (088)884-8881(代表)
大阪出張所	〒564-0062	大阪府吹田市垂水町3丁目7番27号 TEL 06-4861-0018 (代表)

取扱品目

試験研究用試薬、一般試薬
輸入試薬、体外診断薬
試験研究用精密分析機器
実験器具及び機材
臨床検査機器
高純度化成品、工業薬品
水産薬品、水処理薬品
医薬品、動物用医薬品



ISO9001 品質マネジメントシステム認証取得



ISO14001 環境マネジメントシステム認証取得

認証範囲：ISO9001 本社、松山営業所
ISO14001 本社、高松営業所、松山営業所

生命を科学する 明日の医療を切り拓く

実験医学

月刊 毎月1日発行 B5判
定価 2,310円(本体 2,100円+税10%)
増刊 年4回発行 B5判
定価 6,740円(本体 6,120円+税10%)

<定期購読のご案内>

母子のみ 定価 30,360円
定価 79,640円
母子+WEB版 定価 35,640円
定価 84,820円

※表示価格は税10%込みです

スマホで読める 実験医学

「実験医学」の記事ごとに購入できる!



月刊
2025年
3月号

特集1:胎盤形成と母児連関 発達を運ぶメカニズム
有馬隆博/編

特集2:次世代のmRNA創薬へ いま知りたい基礎技術
佐高啓史/編

増刊
Vol.43
No.2

創薬の不可能を可能にする
中分子ペプチド医薬

低分子と抗体の利点を兼ね備えた新モダリティで
活性化・細胞障害・分子間相互作用を自在に操る!
菅 裕明/編



カンファレンス参加者へのオススメ関連書!

薬の基本とはたらきがわかる

薬理学

大会長
茂木正樹先生
ご執筆!

柳田俊彦/編

■ 定価 3,300円(本体 3,000円+税10%)
■ B5判 ■ 349頁
■ ISBN 978-4-7581-2169-9



FLASH 薬理学 改訂版

丸山 敬, 漢路健雄/編

■ 定価 3,740円(本体 3,400円+税10%)
■ B5判 ■ 392頁
■ ISBN 978-4-7581-2175-0



医師のための 処方に関わる 薬理学

診療が変わる!
薬の考え方と使い方

佐藤俊之/著

■ 定価 4,400円(本体 4,000円+税10%)
■ A5判 ■ 414頁
■ ISBN 978-4-7581-2417-1



実験医学別冊 改訂版 もっとよくわかる! 幹細胞と 再生医療

長船健二/著

■ 定価 5,280円(本体 4,800円+税10%)
■ B5判 ■ 206頁
■ ISBN 978-4-7581-2215-3



発
行
羊土社
YODOSHA

〒101-0052 東京都千代田区神田小川町2-5-1 TEL 03(5282)1211 FAX 03(5282)1212
E-mail: eigy@yodosha.co.jp
URL: www.yodosha.co.jp

ご注文は最寄りの書店、または小社営業部まで

第9回黒潮カンファレンス
プログラム・抄録集

実行委員長：茂木正樹
事務局長：劉 爽

事務局：愛媛大学大学院医学系研究科薬理学
〒791-0295 愛媛県東温市志津川 454
TEL：089-960-5260 FAX：089-960-5263
E-mail：ehimeyakuri@gmail.com