

日本解剖学会

第89回近畿支部学術集会

会 期：平成25年11月30日（土）

会 場：奈良先端科学技術大学院大学・バイオサイエンス
研究科大講義室

1 ニューロブシン・ニューレグリン I による海馬パルプアルブミン抑制性ニューロンの制御—解剖学的検討

鈴木春満、田村英紀、塩坂貞夫
奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科

細胞外プロテアーゼ・ニューロブシン (NP) は、神経活動依存的に活性化され、前期長期増強を制御することが電気生理学の実験から報告されている。近年、NP はニューレグリン 1 (NRG1) を切断し、その部分配列が ErbB4 に作用し抑制性神経細胞にシグナルが伝達される新しい経路が明らかとなった。NP 欠損マウスでは錐体細胞への GABA 放出が低下することも示されている。しかし抑制性、錐体細胞間神経回路のどこに異常があるのか不明である。そこで、パルプアルブミン陽性バスケット細胞に着目し、NP の神経回路での役割を組織学的に明らかにすることを目的とした。NP 欠損マウスは野生型と比し、パルプアルブミン免疫陽性細胞の有意な増加が CA3 上昇層でみられ、一方錐体細胞層では減少していた。また、歯状回では歯状回門で増加が認められたが、顆粒層では減少し、層によって陽性細胞の分布に異常が見られたものの陽性細胞の総数としては変化がなかった。しかし、錐体細胞層に分布する陽性終末は NP 欠損マウスで顕著に減少しており錐体細胞への作用障害を裏付ける結果となった。この変化が GABA 作動性バスケット細胞の終末部の減少によるのか、機能障害によるのか考察する。

2 RNA 結合タンパク質 Quaking の神経特異的ノックアウトマウスの解析

高橋勇次、武内章英、和根崎圭子、萩原正敏

京都大学大学院 医学研究科 形態形成機構学研究室

RNA 結合タンパク質 Quaking (Qk) はマウスの発生過程において主に神経系で発現することが知られているが、脳形成における Qk の機能は未だ明らかにされていない。これまでに Qk 欠損マウスおよび Qk 自然変異マウスを用いた解析がされているが、Qk 欠損マウスは発生初期に胎生致死になり、自然変異 Quaking マウスは Parkin 2 や parkin co-regulated gene を含む広範囲の遺伝子発現を有していることから、Qk の機能解析は十分になされていない。脳の発生における Qk の役割を解析するために、組織特異的 Qk コンディショナルノックアウトマウスを作製し、Nestin-Cre マウスを用いて解析した。

Qk の神経特異的ノックアウトマウスから得られた新生児の genotype を確認すると、Qk ホモ変異マウスがメンデル比でコントロールマウスと同比率で得られたことから、Qk ホモ変異マウスは胎生致死とならないことが確認された。8 週齢の Qk ホモ変異マウスは体の大きさがコントロール群に比べ 40% 小さいことが確認され、さらに発育過程を解析すると、出産後 14 日目からコントロール群と比較して有意に体重が低下することが明らかとなった。Qk ホモ変異マウスの脳を調べると、コントロール群と比較して脳実質の萎縮と脳室の拡大が認められた。これらの結果から、Qk は出生後の脳形成に必須なタンパク質であることが明らかとなった。

3 大脳皮質長連合ニューロンの軸索投射の可視化

岡 雄一郎¹⁾、猪口 徳一¹⁾、佐藤 真¹⁾、2)、3)

¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科神経機能形態学、²⁾ 大阪大学大学院連合小児発達学研究所こころの発達神経科学、³⁾ 福井大学子どものこころの発達研究センター

大脳新皮質は多数の機能領域で構成され、それらは皮質内結合によって接続されている。長連合線維は異なる頭葉間に離れて存在する領域を結ぶ神経連絡で、各領域で処理した情報を統合する高次の情報処理に関わっていると考えられている。例えばヒトにおいては、視覚野と感情認識に関わる領域を結ぶ長連合線維である下縦束や下後頭前頭束の損傷と顔の表情に現れる感情の認識不全との間に相関があることが示されている。また、近年では、自閉症と長連合線維異常の関連を示す報告もなされてきている。しかし、長連合線維の形成機構や、その形成異常と機能障害の因果関係は未解明である。我々は、長連合線維の回路構造と形成機構を解析するため、マウスの長連合線維を構成する長連合ニューロンに特異的な遺伝子を同定した。一次体性感覚野の長連合ニューロンと交連ニューロンの遺伝子発現プロファイルを DNA マイクロアレイ法により比較し、得られた候補遺伝子の中で数種類の遺伝子について、in situ hybridization とトレーシングの二重標識によって長連合ニューロンに発現していることが確認できた。また、既知の層特異的遺伝子の中に、長連合ニューロンに発現するものも同定した。現在、これらの遺伝子のプロモータの制御下に蛍光レポータータンパク質を発現させる系を構築している中で、その結果について報告する。

4 終脳特異的に Dab1 を欠損するマウス大脳の組織学的研究

○寺島俊雄¹⁾、今井英明¹⁾、薛富義¹⁾、勝山裕^{1,2)}¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科神経発生学²⁾ 東北大学大学院医学系研究科 創生応用医学研究センター

Reelin は、ニューロンの移動と位置決定に関与するが、統合失調症や躁うつ病とも関連するという報告が散見する。しかし、ヒト・リーリン欠損家系に精神障害の記載は無い (Hong et al., 2000)、リーリンと統合失調症は無関係であるという報告も多い。リーリンと精神障害との関係を明らかにするためには Reelin 欠損マウス・リーラーの行動心理学的研究が重要である。しかしリーラーは小脳性運動失調を呈するので、行動心理学的な研究を行うことができない。今回、Reelin の下流で機能する Dab1 欠損マウス・ヨタリがリーラー変異を示すことに着目して、Cre-loxP システムを用いて終脳特異的に Dab1 を欠損するノックアウトマウス (cKO マウス) を作成した。cKO マウスはリーラーやヨタリに特徴的な転がるような歩行や小脳性振戦は示さなかった。脳のニッスル染色の結果、cKO マウスの小脳は正常化していたが、大脳皮質や海馬の細胞構築はリーラー、ヨタリと同様に異常を示した。大脳皮質浅層マーカー CDP/Cux や深層マーカー Fez1 の免疫組織化学により cKO マウスの大脳皮質の層構造を調べたところ、皮質構築は逆転していた。皮質脊髄路ニューロンを逆行性に標識したところ、cKO マウスではやはりヨタリ同様に異所性に分布した。以上より終脳特異的にリーラー (ヨタリ) 変異を示す cKO マウスは行動心理学的に有益である。

5 マウス大脳皮質ソマトスタチン陽性抑制性細胞の一部はプレプロダイノルフィンを生産する

孫 在隣^{1,2)}、日置 寛之¹⁾、岡本 慎一郎¹⁾、金子 武嗣¹⁾¹⁾ 京都大学大学院医学研究科 高次脳形態学²⁾ (独) 日本学術振興会特別研究員 DC2

ダイノルフィンなどの内因性オピオイドペプチドの前駆物質であるプレプロダイノルフィン (PPD) は、大脳新皮質の一部の細胞に発現していることが先攻研究より知られていた。我々は、マウス大脳新皮質における PPD 発現細胞の特性について、PPD の C 末端 20 アミノ酸配列に対する抗体などを用いた免疫染色法と in situ ハイブリダイゼーション法を組み合わせることによって調べた。PPD 発現細胞はマウス大脳新皮質の 5 層に主に分布し、さらに 2/3 層・4 層にも少なからずみられた。小脳性グルタミン酸輸送体 (VGluT1) やグルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD67) の mRNA 発現との二重染色により、PPD 陽性細胞は抑制性細胞であることが判明した。大脳皮質神経細胞の約 2 割を占める抑制性細胞は、その形態・電気生理学的特性・遺伝子発現などにおいて多様であり、主に遺伝子発現から、(1) パルプアルブミン (PV) 産生細胞、(2) ソマトスタチン (SOM) 陽性細胞、(3) その他 の 3 つに分類されてきた。二重免疫染色により、大脳新皮質 PPD 産生細胞のほとんどは SOM 陽性細胞であり、特に第一次体性感覚野においては SOM 陽性細胞の約半分を占めることがわかった。これら PPD 陽性細胞は、GABA を放出しシナプス後膜に対して過分極を引き起こすだけでなく、神経伝達物質として SOM やダイノルフィンを分泌することで、大脳皮質神経細胞の調節を行っていることが示唆された。

6 精神遅滞関連因子 Xpn/KIAA2022 は PC12 細胞において細胞間・細胞-基質接着に影響し細胞移動を制御する

○馬込卓弥、服部剛志、谷口学、石川淑子、山田浩平、高村明孝、三好耕、松崎伸介、遠山正彌、片山泰一
大阪大学大学院 連合小児発達学研究所 分子生物遺伝学

近年の遺伝学的研究により、他の基質的疾患と広汎性発達障害、精神遅滞、児童期統合失調症、児童期気分障害などの主要な児童期精神疾患においても発症リスクにかかわる脆弱性遺伝子が多数報告されはじめた。そのため、これらの遺伝子による「脳と心の発達」への関与が示唆され始めた。KIAA2022 は X 染色体に存在し重度の精神遅滞患者より同定された X 連鎖精神遅滞関連因子であり、精神遅滞 (Mental Retardation: MR) に関与することが報告された。そこで、本因子に注目し我々のグループは検討を行い、PC12 細胞を用いた実験で KIAA2022 の発現抑制により、NGF 刺激による突起伸張が抑制される事などが明らかとなっている。しかし KIAA2022 の機能は依然として未知な部分が多い。そこで更に詳細な KIAA2022 の機能解析を行うこととした。一方、細胞接着因子群と MR 発症との関連性が報告されていることから、KIAA2022 と細胞接着因子群との関連性について検討を行った。その結果、KIAA2022 は、核に局在し、N-カドヘリンとインテグリン $\beta 1$ の発現を制御、細胞間・細胞-基質接着に影響し、細胞遊走を制御するなどして、MR の発症に関わる可能性が示唆された。それらの本研究結果を報告する。

7 マウス GPR155 陽性線条体ニューロンの共存物質

○山下雄司、丸山正人、ステファン・トリフォノフ、加瀬政彦、杉本哲夫
関西医科大学 大学院医学研究科 脳構築学

線条体外側部には、とくに GAD1 や CB1 を高度に発現する中型有棘(MS)ニューロン集団が存在し、感覚運動皮質からの運動 outflow を特徴づけている。最近、私どもはハンチントン病や自閉症スペクトラム障害での発現変化が知られている GPR155 タンパクに対する抗体を作製し、免疫陽性産物の分布をマウス脳で検討した。その結果、線条体外側部に GPR155 陽性 MS ニューロン集団が存在すること、GPe, GPi, SNr に GPR155 陽性終末が局在することを明らかにした。DARPP-32 をはじめとする細胞マーカーを用いて蛍光二重染色を行い、GPR155 陽性 MS ニューロンの性質を追求した。その結果、GPR155 陽性ニューロンは一部 D1 ニューロンに属すること、一部 D2 ニューロンに属すること、GAD1 を共存すること、一部 Calbindin D28k を共存することが明らかになった。さらに、同様の方法で、MAP2 と Drebrin に対する抗体を用いて蛍光二重染色を行ったところ、GPR155 免疫反応産物が樹状突起と棘にも存在することを示唆する所見が得られた。以上より、GPR155 陽性ニューロンと線系系は線条体外側部から発する遠心系を特徴付ける興味あるニューロン系と考えられた。

8 胎内環境の変化が仔マウスの発達に与える影響

船井翔平、橋本光司、細江さよ子、仙波恵美子

所属：和歌山県立医科大学医学部 第二解剖

発達障害には注意欠陥・多動性障害 (ADHD) や自閉症スペクトラム障害 (ASD) などがある。妊娠中に高脂肪食 (HFD) を摂取したマウスの仔が多動傾向を示すこと、妊娠中に抗てんかん薬バルプロ酸 (VPA) を投与すると子どもの自閉症の発症率が高いことなどが報告され、妊娠中の環境も発達障害の重要な要因と考えられている。そこで我々は、妊娠後期に限定して HFD または VPA を摂取させた親マウス (ICR) から生まれた仔 (それぞれ、HFD 群、VPA 群) について、乳幼児期の身体発育、身体能力、母仔分離による超音波発声 (USV) を中心に観察し、Control 群 (通常餌で飼育したマウスの仔: CON 群) と比較した。近年、USV 発声は齧歯類の高次脳機能の指標として有用であることが示されている。【結果】体重、体長は生後 17 日目まで 3 群とも同じように増加したが、その後は VPA 群のみが有意な増加を示した。起き上がり時間 (righting reflex) は、HFD/VPA 群で生後早期から有意に短縮し、より早期に開眼した。母子分離による USV 発声数は、HFD/VPA 群でより早期にピークに達し、生後 7 日目では、CON 群に対して HFD/VPA 群では 1.5~2 倍の発声が見られた。Scattoni らの波形分類による 1 分間の USV の波形解析では、HFD/VPA 群では Harmonics や Frequency Steps & Complex などのより複雑な波形が多く見られ、質的にも差があることがわかった。【考察】VPA、HFD 群ともに乳幼児期に非定型的な発達を示した。このように加速された発達が、脳機能の正常な発達に何らかの影響を与えるのではないかと考えられる。

9 メタンフェタミンによる FoxO1 の神経細胞内局在変化

安永雅行¹、森科大輔¹、紀戸恵介¹、藤山智子¹、稲垣忍¹、古山達雄²
大阪大学大学院・医学系研究科・保健学専攻・神経生物学研究室、²香川県立保健医療大学)

FoxO(Forkhead box O)転写因子は 4 つのサブタイプ(FoxO1, FoxO3a, FoxO4, FoxO6)から構成され、肝臓や骨格筋、脂肪、膵臓 β 細胞、脳などに発現しており、アポトーシスや細胞分裂、グルコース代謝など様々な生理作用に関連することが報告されている。また、FoxO1 はインスリンや成長因子などのシグナルが受容体に結合すると、PI3K/Akt 経路を介してリン酸化を受けることで細胞質内へ移行し、転写活性が減少することが知られている。脳内における FoxO1 は、特に線条体に強く発現しているが、調節因子や生理機能については不明なままである。線条体は中脳黒質から投射されるドーパミン神経による修飾を受けている。そこで我々は、線条体の FoxO1 がドーパミンによって調節されているのかを検討するために、ドーパミンに関連する薬剤を ICR マウスに腹腔内投与し、免疫染色によって解析を行った。その結果、ドーパミンの放出促進・再取り込阻害によりシナプス内のドーパミン濃度を上昇させる薬剤であるアンフェタミンの投与により、FoxO1 の核内移行が確認された。アンフェタミンはノルアドレナリンなどの放出促進も知られているが、ドーパミン受容体のアンタゴニストの前処置により FoxO1 の核内移行を阻害した。従って、線条体内の FoxO1 の転写調節にドーパミンが関与していることが示唆された。

10 LPS 刺激による脳室周囲器官アストロサイトの STAT3 核内移行

中野洋輔・宮田清司
京都工芸繊維大学大学院応用生物学部門

哺乳類は細菌やウイルスに対する感染防御機構として、マクロファージや樹状細胞などに存在する Toll 様受容体が核酸や Lipopolysaccharide (LPS) を感知する。感知された情報は、求心性の迷走神経または血中のサイトカインによって脳に伝達され、ホルモン分泌、発熱、嘔吐などの生体反応を引き起こす。さらに、LPS は直接的に脳で受容される経路が存在すること、LPS により誘引される細胞のサイトカイン情報伝達には Signal transducers and activator of transcription 3 (STAT3) が関与することが知られている。しかし、感染時における脳の受容および情報伝達機構については未だ不明な点が多い。そこで本研究では、LPS を腹腔内あるいは脳室内投与したマウスを用いて、脳室周囲器官 (CVOs) での情報伝達経路におけるアストロサイトの関与を調べた。その結果、両投与経路とも主としてアストロサイトでの STAT3 の核内移行が観察された。また、ミクログリア活性阻害剤 Minocycline を前投与することでこの反応は概ね抑制傾向を示したが、LPS の濃度および投与経路によりそれぞれ抑制の強度や部位に相違がみられた。このことから、LPS 刺激に対して CVOs アストロサイトを介した情報伝達経路が存在すること、また LPS の濃度と迷走神経系の介在の有無で CVOs アストロサイトがそれぞれ異なる経路を伸介している可能性が示唆された。

11 脳室周囲器官におけるアストロサイト TRPV1 を介した血液由来情報の受容機構

萬成 哲也・宮田清司
京都工芸繊維大学大学院応用生物学部門

哺乳類の成体脳では、血液中一脳実質間での自由な分子の移動を制限する血液脳関門 (BBB) が存在し、血液由来の神経毒性から神経細胞が保護されている。脳室周囲器官 (CVOs) では BBB が存在せず、血液由来の分子を直接受容することができる。本研究では、CVOs でどのように血液由来の神経毒性を避けつつ分子の受容を行っているのかを調べるために温度変化、機械刺激、化学物質など多種類の刺激を受容するカチオンチャネル、TRPV1 に着目して研究を行った。免疫組織化学により CVOs にて特異的な TRPV1 の発現が検出され、この TRPV1 がアストロサイトに発現していることを明らかにした。さらに、TRPV1 陽性のアストロサイトが神経細胞の周囲を覆いつつ、血管周囲領域へ突起を伸ばしている様子が観察された。次に、このアストロサイト TRPV1 が血液由来情報を直接受容しているのかを調べるために、TRPV1 の特異的な agonist である RTX を尾静脈、脳室内へ投与し、c-Fos の発現を調べた。その結果、CVOs において、RTX による c-Fos の発現は CVOs ではアストロサイトに、CVOs と神経連絡のある脳領域では神経細胞において有意な増加がみられた。これらの結果より、CVOs において、アストロサイト TRPV1 が血液由来の分子を直接受容し、その情報を周囲の神経細胞や、他の脳領域へ伝えているという受容メカニズムが考えられる。

12 成体マウスの脳弓におけるオリゴデンドロジェネシス

福島翔平・宮田清司
京都工芸繊維大学大学院応用生物学部門

脳弓は、海馬采、海馬交連、中隔三角核、中隔核外側側部と呼ばれる4部域から構成されており、海馬采には、嗅内皮質-歯状回と海馬台-乳頭体の投射線維、海馬交連には海馬CA3-CA1およびCA3-CA3の交連線維がそれぞれ束状に存在しており左右の海馬間での連絡が密に行われていることが明らかになっている。従来、オリゴデンドロジェネシスは発生過程においてのみ生じていると考えられてきたが、成体でも生じていることが報告されている。しかし、脳弓でのオリゴデンドロジェネシスについてはまったく報告がない。よって、本研究では、脳弓において、オリゴデンドロジェネシスが生じていることを免疫組織化学的手法にて検討した。その結果、脳弓の4つの部位全てにおいて、BrdU陽性増殖細胞の存在が観察され、これらの90%以上が、Olig2陽性オリゴデンドロサイトに分化したことが、S100β陽性アストロサイトやHuC/D陽性神経にはほとんど分化していなかった。また、SSRI型抗うつ剤として知られるフルオキセチンを投与したところ、脳弓におけるオリゴデンドロジェネシスと海馬歯状回の神経新生は増加したが、逆にグラム陰性菌細胞壁外膜の構成成分であるリポポリサッカライドを投与するといずれも減少することが分かった。脳弓は、海馬神経の投射・交連線維束が存在する脳部位であり、海馬の神経新生と脳弓のオリゴデンドロジェネシスは同調して調節されていると考えられる。

13 大脳基底核（淡蒼球）のアストロサイトは自発運動により形態を変化させる

辰巳晃子・奥田洋明・森田晶子・和中明生
奈良県立医科大学・医・第2解剖学講座

成熟した脳においてbHLH型転写因子であるOlig2を発現する細胞が多数存在する。灰白質においてこの細胞の大部分はNG2プロテオグリカンを共発現し、いわゆるオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)の一集団を構成している。私達は成熟脳内におけるOlig2細胞の動態について、Olig2プロモーター下にGAP43-GFP融合蛋白を発現するトランスジェニックマウスを用いて解析を進めてきた。今回我々は、運動制御を司る大脳基底核に注目した。マウスの飼育ケージにrunning wheelを入れてvoluntary exerciseを促すと、大脳基底核の一つである淡蒼球でOlig2細胞はアストロサイトに分化した。GAP43-EGFPで可視化したOlig2由来アストロサイトの形態は、運動量に伴い複雑化し、GFP発現量も有為に増加した。またこのアストロサイトはGABAトランスポーターであるGAT3を発現しており、神経活動に応じて複雑な細胞突起を出しシナプスにおける神経伝達機構に関わっている可能性を示唆している。またその後running wheelを取り出し運動量を制限すると、再びこのアストロサイトのGFP発現量は減少した。本学会では、神経活動に伴うGAP43-EGFPを指標としたアストロサイトの可逆的な形態変化について報告する。

14 脳梗塞時におけるmicroglia機能に対するSema4Dの関与

澤野俊憲¹、渡邊文也¹、石口満津子²、山口航³、古山達雄³、稲垣忍¹ (1大阪大学大学院・医学系研究科・保健学専攻・神経生物学研究室、2大阪大学大学院・歯学系研究科・口腔病態制御学講座・口腔外科第一教室、3香川県立保健医療大学)

Sema4Dとは分泌型・膜貫通型の糖タンパク質である。これまでに様々な生体機能に対する作用が報告されているが、近年、免疫機能への関与が注目されている。脳梗塞は虚血による一時的な損傷の後、炎症によって二次的な損傷もたらされる免疫学的なイベントとして捉えることが可能である。このような環境下では脳内の主要な免疫細胞として知られるミクログリアが活性化し、脳梗塞の病態形成においても重要な役割を果たす。さらに、ミクログリアはSema4Dをリガンドとするレセプター、Plexin B1とCD72の双方を発現しており、Sema4Dがミクログリアの活性化を促進するとの報告も存在する。しかし、脳梗塞時におけるミクログリア活性化に対するSema4D機能の解明は未だ不十分である。そこで我々は野生型マウスとSema4Dノックアウトマウス、それぞれの脳梗塞モデルマウスを作製し比較・検討を行った。その結果、Sema4Dノックアウトマウスでは野生型マウスに比べ、脳梗塞後のミクログリアの形態的な活性化、iNOSの発現が低下していることが確認された一方で、ミクログリアの増殖は増加していた。即ち、脳梗塞環境下においてもSema4Dがミクログリア機能に作用し、脳梗塞の病態形成に関与する可能性が示唆された。

15 恐怖記憶を制御するセロトニン3受容体

近藤 誠 島田昌一
大阪大学大学院医学系研究科 神経細胞生物学講座

The 5-HT₃ receptor, the only ionotropic 5-HT receptor, is expressed in limbic regions, including the hippocampus, amygdala and cortex. However, it is not known whether it has a role in fear memory processes. Analysis of 5-HT_{3A} receptor knockout mice in fear conditioning paradigms revealed that the 5-HT_{3A} receptor is not required for the acquisition or retention of fear memory, but is essential for the extinction of contextual and tone-cued fear. Our data suggest that the 5-HT_{3A} receptor could be a key molecule regulating fear memory processes and a potential therapeutic target for fear disorders.

16 ストレスにより引き起こされる不安症状に対する抑肝散の効果

小林琢磨¹、○宮田信吾¹、清水尚子¹、松村彬世^{1,2}、武田卓²、遠山正彌¹
¹近畿大学 東洋医学研究所 分子脳科学研究部門
²近畿大学 東洋医学研究所 女性医学部門

不安障害やうつ病の発症には環境要因すなわち様々なストレスが大きく関与することが知られているものの、その分子機序や脳の機能的変化はこれまでにほとんど明らかにされていないのが現状である。そこで本研究では、不安様行動を示すマウスの作製を試みると共に、不安惹起時特異的な脳内の応答機構を明らかにし、副作用などの問題の多い既存の抗不安薬に変わる新たな抗不安薬の探索を行った。

まず、マウスを慢性的なストレスに暴露させ、このマウスが持続的な血中グルココルチコイドの上昇を示すことを確認した。次に高架式十字迷路試験および明暗箱試験を行い、不安様行動の評価を行ったところ、どちらの行動試験においても有意に不安様行動を示すことを見出した。近年、漢方薬の抑肝散が認知症の行動心理学的症状(BPSD)に効果を示すという臨床結果が蓄積されている。BPSDには不安症状が含まれていることから、抑肝散による不安障害改善効果の有無について検討を加えた。その結果、抑肝散の持続的投与により不安様行動レベルが有意に改善されると共に、海馬歯状回における不安惹起時特異的な遺伝子発現変化を正常化することを見出したので報告する。

17 Presenilin1/2 キメラ体を用いたγセクレターゼ機能制御領域の検討

松崎 伸介^{1,2,3}、高村 明孝¹、三好 耕¹、石川 淑子¹、馬込 卓弥¹、宮武 祐樹¹、遠山 正彌¹、Paul Fraser³、片山 泰一¹

1: 大阪大・院 連合小児 分子生物遺伝 2: 大阪大・院 医 神経機能形態 3: トロント大 神経変性疾患研究所 (Tanz CRND)

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease (AD)) は慢性進行性の記憶力障害をきたす認知症の1つであり、人口の高齢化に伴いその患者数は増加し、近年の報告では認知症の約半数近くをADが占めるとされている。

ADの神経病理学的特徴としてはamyloid-β蛋白質 (Aβ蛋白質) の凝集、蓄積による老人斑形成と過リン酸化タウ蛋白を含む神経原線維変化が知られている。現在考えられている主な仮説のひとつとして老人斑が形成後、神経原線維変化が誘導され神経細胞死を導くというアミロイド仮説が支持されており、Aβ蛋白質が疾患の発症、進行に重要な役割を担っていると考えられている。そのAβ蛋白質産生経路として、膜貫通蛋白であるアミロイド前駆体蛋白がまずβセクレターゼによりAβ領域のN末で切断され、次いでγセクレターゼが膜内で切断を行うことにより産生されることが知られている。γセクレターゼは、presenilin 1 (PS1) 又はpresenilin 2 (PS2) を活性中心としnicarstrin, anterior pharynx-defective 1 (APH-1)、presenilin enhancer 2 (PEN-2) といった3つの蛋白質が結合した複合体を形成していると考えられており、それら複合体においても、PS1複合体は強力なAPP切断能を有しているがPS2複合体のAPP切断能は弱いとされている。一方で、PS2複合体はNotch切断を主たる機能として有していると考えられ、PS1複合体よりも強い切断能力を有していることが報告されている。そこで、PS1配列内での領域がAPP特異的なγセクレターゼへ機能制御しているのか検討したので、その結果を報告する。

18 マウス下腿後面筋の持久力運動後の形態変化は遠位部で大きい

細江さよ子、仙波恵美子

所属：和歌山県立医科大学医学部 第二解剖

共同筋切除後のラット足底筋の代償性肥大は、遠位部の組成変化が大きいことが報告されているが、運動による筋の組成変化や線維断面積の変化については筋腹中央の切片を使った報告が多く、部位別に観察しているものはない。

我々は、C57BL/KsJ マウスの下腿後面の足底筋、腓腹筋、ヒラメ筋の複合連続切片を作成し、筋長軸の近位、中央、遠位の部位別に、解剖学的な形態、筋線維数、Type I のマーカーである MHCs 抗体を用いて筋組成の違いを観察した。さらに、トレッドミルによる 45 分間の有酸素運動を 4 週にわたって行われた後の変化を、それぞれの部位で観察した。観察筋は、内側腓腹筋、ヒラメ筋とした。

内側腓腹筋の筋線維数は、中央・遠位で多く、近位で少なかった。Type II 線維断面積は、中央で最大を示した。Type I 比は、近位が約 4%、遠位が 0.5% であった。ヒラメ筋では、遠位で線維数が多く、Type I 比は近位 38.5%、遠位 36.3% であった。

運動負荷による変化は、内側腓腹筋では遠位の Type II 線維断面積は肥大率 1.6 と最も大きく、Type I 比が 1.5% に増加した。ヒラメ筋では、両部位で Type I、Type II の線維肥大を認めた。両者の筋で、部位別の筋線維数に変化はなかった。

複合切片による解剖学的な形態特徴と、運動による組成変化を部位別に明らかにした。動物実験の試料採取や作成、臨床実験での筋生検採取部の参考となる結果である。

19 ニホンザルの中足骨の頑丈性

○日暮泰男、後藤遼佑、熊倉博雄（大阪大学大学院・人間科学研究科）

第 1～第 5 中足骨を比較すると、中足骨長や断面積が異なる。したがって、これらの計測値から算出される頑丈性も異なる。本研究の目的は 2 つあった。第一の目的は、ニホンザルの第 1～第 5 中足骨の間にある頑丈性の差異に影響する要因を特定することであった。中足骨の頑丈性は歩行時にその骨にかかる荷重の大きさと対応するという仮説を立て、これを検証するために、骨標本から頑丈性をあらわす数値として total subperiosteal area (TA) を計測し、ニホンザル 2 個体について歩行時の足底荷重の分布を計測した。第二の目的は、ヒトと他の霊長類の間にある中足骨形態の類似点と相違点を明らかにすることであった。このために、本研究で得たニホンザルの中足骨についての知見を、報告されているヒトとアフリカ類人猿の中足骨についての知見と比較した。ニホンザルの第 1～第 5 中足骨を頑丈性の高い順に並べると、 $1 > 3 > 4 > 2 > 5$ であった。歩行時には、第 3 中足骨頭周りに大きい荷重がかかり、第 5 中足骨には小さい荷重がかかった。頑丈性が最も高い第 1 中足骨には比較的小さい荷重がかかる場合と非常に小さい荷重がかかる場合があった。以上の結果から、本研究の仮説は部分的に支持された。ニホンザルにおける中足骨の頑丈性のパターンはチンパンジーやゴリラと類似しているが、第 5 中足骨が比較的頑丈なヒトとは異なるパターンであった。

20 発育・成長期における塩分制限が下顎骨・臼歯の形成に及ぼす影響

乾 千珠子、上田甲寅、中塚美智子、隈部俊二、安 春英、松田哲史、岩井康智
(大阪歯科大学 口腔解剖学講座)

脂質やタンパク質の欠乏によって、顎骨や歯の形成が変化するという。このことから、健やかな体の形成には、必要な栄養素を十分に摂取することが重要であることが伺える。また、ミネラルなど他の栄養素も発育・成長には必須である。本研究では、ミネラルの一つである食塩について、顎骨や歯の形成における塩分の栄養学的意義を明らかにすることを目的とし、発育期における塩分の摂取制限が顎骨や歯の形態に及ぼす影響について検討した。胎生期から出生後 2 ヶ月までの間、通常飼料(通常食群)または低塩分飼料(低塩食群)で飼養された SD 雄性的仔ラットの 1) 下顎骨および下顎頭、臼歯歯冠長など諸径の計測、2) 下顎頭の CT 撮像、3) H-E 染色による下顎頭における細胞形態の観察を行い、それぞれ比較・検討を行った。その結果、1) 低塩食群の下顎骨のオトガイ近心部から下顎頭遠心突出部までの長さ、下顎頭と下顎頭を合わせた長さおよび臼歯近心径が通常食群と比較して短かった。2) CT 画像所見では、低塩食群の骨髄腔の面積が通常食群と比較して大きかった。3) 通常食群と比較して低塩食群の下顎頭の肥大軟骨細胞層が厚く、骨への石灰化の遅延の可能性がみられた。以上の結果から、下顎骨、下顎頭および臼歯の形成に適切な塩分の摂取が重要であるという可能性が示唆された。

21 Homeobox family Hoxc 遺伝子は口蓋形成に関与する

大阪医科大学生命科学講座解剖学教室

○平田あずみ、大槻勝紀

【目的】Homeobox 遺伝子は形態形成の基本メカニズムに関与する重要な遺伝子である。Homeobox family Hoxc 遺伝子は、発生過程において胎芽の前後軸方向の決定に重要な役割を担う。近年、Hoxa2 遺伝子が口蓋形成に関与し、その変異が口蓋裂を誘発することが報告されたが、Hoxc 遺伝子については不明である。本研究では、Hoxc 遺伝子の口蓋形成への関与を明らかにするために、口蓋形成過程における Hoxc 局在について検討した。

【材料と方法】C57BL/6By マウス胎仔を経時的に固定し、パラフィン切片を作成した。抗 Hoxc5 抗体および抗 proliferating cell nuclear antigen (PCNA) 抗体を用いて、口蓋突起におけるそれぞれの局在を検索した。

【結果と考察】胎生 13.5 日では Hoxc5、PCNA 局在ともびまん性に観察された。胎生 14.5 日の口蓋突起は水平位に挙上し、上皮細胞の一部と口蓋突起基部に集積する間葉細胞が Hoxc5、PCNA 局在を示した。口蓋突起癒合期には、上皮トライアングル部に Hoxc5、PCNA 陽性細胞が観察された。生後 0 日には口腔粘膜上皮中間層に Hoxc5 強陽性反応が観察された。これらのことから、Hoxc5 はその局在を間葉系細胞から上皮系細胞へと変化させ、口蓋突起構成細胞の増殖・分化とリンクすることにより口蓋形成に関与することが示唆された。

22 骨髄移植に際して必要な放射線照射が表皮組織に与える影響

岡野純子¹、小島秀人²、樫美和子²、中江由希³、寺島智也³、小川暢弘³、浦部博志³、宇田川潤¹

¹滋賀医科大学解剖学講座生体機能形態学部門、²滋賀医科大学学生化学・分子生物学講座分子遺伝学、³滋賀医科大学内科学講座糖尿病内分泌・腎臓・神経

我々は GFP+骨髄細胞を野生型マウスへ移植することにより、骨髄細胞のトラッキングを可視化するモデルを用いて、骨髄移植に際して必要な操作である放射線照射が、表皮ホメオスタシス機構に与える影響を検討した。表皮はクラテノサイトが 95% を占め、残り 5% はメラノサイトやランゲルハンス細胞 (Langerhans cells: LCs) 等によって構成される heterogenous な組織である。比較対照として、骨髄由来細胞の表皮への遊走を誘導するのに多用される紫外線照射 (1.5 J/cm²) を用いた。

放射線照射 (9Gy) 1 ヶ月以降、表皮内に LCs と考えられる Langerin+MHCII+GFP+細胞を多数認めた。この細胞はクラスターを形成し、骨髄移植後 2 ヶ月をピークとして消失した。対し、骨髄移植後 2 ヶ月以降の表皮 LCs は大部分が Langerin+MHCII+GFP-細胞であった。紫外線照射した表皮も同じ傾向を認めた。

LCs は放射線抵抗性と認識されているが、今回の結果は放射線照射によってホメオスタシス破壊をきたした表皮に、一過性に骨髄由来の LCs が遊走したことを示唆する。最近、LCs は Short-/ Long-term (lived) の 2 種類の集団の存在が提唱され、Short-term LCs は炎症等のトリガーにより、一過性に表皮に出現するとされる。我々の結果はこの概念を強く支持するものであり、文献的考察を加え、報告する。

23 ラット上行結腸における酸性顆粒を有する腸陰窩上皮細胞に関する形態学的研究

万谷洋平¹、高原英一郎¹、河野潤一²、横山俊史³、星信彦³、北川浩¹

1) 神戸大学大学院・農学研究科・応用動物学講座・組織生理学分野
2) 神戸大学大学院・農学研究科・応用動物学講座・感染症制御学分野
3) 神戸大学大学院・農学研究科・応用動物学講座・分子形態学分野

【目的】ラット上行結腸の集合リンパ小節の腸陰窩に出現するパネート細胞様の外分泌細胞 (PLC) について超微形態学的及び組織化学的に調べた。【材料と方法】7 週齢の雄 Wistar 系ラット計 9 匹を用いて上行結腸の集合リンパ小節の腸陰窩を透過型電子顕微鏡下で精査するとともに、上行結腸及び回腸の集合リンパ小節の凍結切片を作成し、PAS 及びアルシアン青染色等の多糖類染色及び lysozyme C, secretory phospholipase A2 (sPLA2), β -defensin-1 及び β -2 に対する抗体を用いた酵素抗体間接法により比較検討した。【結果】上行結腸の集合リンパ小節の腸陰窩、特に濾胞付属腸陰窩の底部には、小腸に存在するパネート細胞と同様の酸性顆粒を有する PLC がみとめられた。超微形態学的には、PLC の細胞質内には大小様々な顆粒が存在し、パネート細胞の顆粒と同様のハローを有する高電子密度の顆粒のみを有する細胞や、杯細胞の顆粒と同様の低電子密度の顆粒が混在した細胞がみとめられ、この 2 種類の顆粒の比率は細胞によって様々であった。PLC の顆粒は小腸のパネート細胞と同じ多糖類染色性を示したが、まれに一部の顆粒が杯細胞に類似した染色性を示した。また、PLC の顆粒は小腸のパネート細胞と同様に lysozyme C 及び sPLA2 陽性であり、 β -defensin-1 及び β -2 陰性であった。【結論】ラット上行結腸の集合リンパ小節の腸陰窩に出現する PLC はパネート細胞であることが明らかになるとともに、パネート細胞の他に杯細胞の顆粒と同様の顆粒を併せ持つことが示唆され、上行結腸の集合リンパ小節の腸陰窩では、パネート細胞と杯細胞の間の分化移行が起こっている可能性が考えられた。

24 セルトリ細胞の成熟に対する細胞接着の影響

横山俊史^{1,2}, 金 聖民¹, Ferhat Ulu¹, 山崎由起子¹¹ Institute for Biogenesis Research, John A. Burns School of Medicine, University of Hawaii, USA, 2 神戸大院 農・形態機能

【緒言】雄特異的な体細胞であるセルトリ細胞は、胎齢 12.5 日において精巢索を形成し、始原生殖細胞 (PGC) の雄性化を誘導する。この雄性化について PGC とセルトリ細胞の凝集培養下で検討した結果、セルトリ細胞による直接的な PGC の雄性化と培養下でのセルトリ細胞の成熟が明らかとなった (Ohta ら, 2012)。この結果より、セルトリ細胞の成熟に細胞接着が必須である事が示唆されたので、培養条件下でセルトリ細胞の成熟との関連について検討を行った。【材料と方法】SOX9-GFP マウスより単離したセルトリ細胞を用い、細胞接着ならびに 3 次元構造の影響を次の 3 条件下で検討した (凝集培養 (3 次元構造, 細胞接着+), 単独培養 (3 次元構造, 細胞接着-), 単層培養 (2 次元構造, 細胞接着-))。また、各条件下における細胞特性和細胞の可塑性について、培養条件を途中で変更することで検討した (単層→凝集, 単層→単独, 凝集→単独, 単独→凝集)。培養後の各細胞を回収し、セルトリ細胞特異的 SOX9 およびその関連因子の発現について解析した (SOX9 誘導因子, SOX9, 幼弱マーカー, 成熟マーカー)。【結果】凝集培養下では全ての SOX9 関連因子が発現したが、単独培養下では成熟マーカーが発現せず、単層培養下では SOX9 誘導因子のわずかな発現のみ見られた。“単層→凝集”下の一部の細胞は成熟マーカーを回復したが、“単層→単独”下では成熟マーカーは発現しなかった。“凝集→単独”下では成熟マーカーの喪失が見られ、“単独→凝集”下の一部の細胞は成熟マーカーを回復した。【考察】細胞接着による細胞間情報伝達はセルトリ細胞の成熟と細胞特性の維持に必須であること、3 次元構造がセルトリ細胞の細胞特性の維持に必須であることが明らかとなった。

25 ラット声帯線維芽細胞に対するステロイドホルモン作用

椋代茂之 松田賢一 河田光博

京都府立医科大学 解剖学教室 生体構造科学部門

線維芽細胞は性ホルモンやグルココルチコイド等のステロイドホルモンの標的であるが、由来臓器によるステロイドホルモンへの反応性の違いやその機序を検討した報告は少ない。我々は、ステロイドホルモンの重要な標的臓器と考えられる声帯 (VFB) とそれに隣接した気管 (TFB)・食道 (EFB) 由来の培養線維芽細胞を用いてステロイドホルモンに対する反応やその機序について検討した。10 週齢雄ラットの VFB・TFB・EFB を培養し、アンドロゲン受容体 (AR), エストロゲン受容体 α (ER α), グルココルチコイド受容体 (GR) の発現を比較した。その結果、AR は VFB で最も高い発現を認めた。次にテストステロン (T), エストラジオール (E2), コルチコステロン (CORT) を 48 時間添加し、細胞増殖能や細胞外マトリックス (コラーゲン type I・III, エラスチン, ヒアルロン酸合成酵素 I) 合成能を比較した。細胞増殖は、すべての群で抑制された。一方、細胞外マトリックス合成能に関しては、特に VFB で T 添加によりコラーゲンの発現が大きく増加した。以上からステロイドホルモンは各臓器の線維芽細胞に受容体を介して作用し、細胞増殖能や細胞外マトリックス合成能に影響を与えることが示された。また、線維芽細胞は由来臓器によりステロイドホルモンに対して様々な反応性を有することが示された。VFB は隣接臓器に比べ AR を多く発現し、アンドロゲンの強い影響を受けている可能性が示唆された。これは思春期に起こる声変わりや変声障害の機序の解明につながるものと考えられた。

26 心臓冠状血管内皮細胞の起源について：鳥類胚を用いた検討

上村竜也, 甲斐理武, 山岸敏之, 中島裕司

大阪市立大学大学院医学研究科器官構築形態学

心外膜原基 (proepicardial organ, PE) は、静脈洞腹側の臓側中胚葉 (visceral mesoderm, VM) に発生するカリフラワー状の組織で、原始心室背側に接着後、心臓表面を広がり原始心外膜を形成する。原始心外膜は上皮間葉移行によって、心外膜下層に冠状血管中膜平滑筋と外膜の前駆細胞を供給する。しかし、冠状血管内皮細胞の起源は PE、静脈洞内皮細胞、心室内皮細胞の説があるが確定していない。本研究では蛍光標識法を用いて冠状血管内皮細胞の起源について検討を行った。ウズラ胚 PE の VM 成分を蛍光色素 CFSE で標識し、器官培養後、ウズラ血管内皮細胞マーカー (QHI) および平滑筋マーカーで免疫染色を行った。その結果、CFSE 陽性かつ QHI 陽性の索条構造が観察された。また平滑筋マーカー陽性細胞は CFSE 陽性であった。次に CFSE 標識したウズラ PE をニワトリ胚に同所性に移植し、再卵卵を行いその行先を追跡した。その結果、円錐動脈幹基部の周囲に CFSE および QHI 陽性の管腔構造が観察された。これらの結果から、PE を構成する VM 由来の細胞は冠状血管内皮細胞に分化することが示唆された。

27 肺胞上皮に及ぼす香気性精油成分の生物活性

日野出 裕也 畿央大学健康科学部健康栄養学科

高野 康夫 畿央大学健康科学部健康栄養学科

【目的】呼吸器に及ぼす「木の香り」の生物活性を検証するために、樹木の心材に含まれる揮発性で独特の香気を有する精油成分を用いて肺胞上皮細胞に及ぼすその活性について検討した。【方法】ラット肺から得られた II 型肺胞上皮細胞に精油成分を暴露し、培養メEDIUM 中の lactate dehydrogenase (LDH) 活性を測定して精油成分による肺胞上皮の細胞傷害作用ならびにその抗酸化能について測定した。【結果】精油成分であるセドロール、ネロリドール、ゲラニオール、メントールは濃度依存的に肺胞上皮細胞を傷害し、その傷害活性は各成分において異質性が認められた。セドロールとネロリドール暴露ではアポトーシスの誘導が形態学的に観察された。また酸化ストレス条件下における Cell-free 系および培養細胞レベルでの各精油成分の抗酸化能を測定すると、オイゲノールは強い抗酸化作用を示した。【考察】精油成分には濃度依存的に肺胞上皮の細胞傷害を有するものや、アポトーシスを誘導するのが認められることより、これらは植物の他感作用として肺機能に影響を及ぼすことが考えられる。一方、オイゲノールは活性酸素に対する肺胞上皮の細胞傷害を抑制し強い抗酸化能を有することから、酸化ストレスによる呼吸器疾患への治療に活用することが期待されるが、今後さらなる検討が必要である。

28 慢性炎症におけるインフラマソームの活性化機序

村上智彦

大阪大学大学院歯学研究科生化学教室

炎症は感染、環境、代謝などの多様なストレスに対する生体防御反応であると考えられている。一方、様々な疾患 (肥満、糖尿病、動脈硬化、神経変性疾患、骨軟骨疾患、がんなど) においてマクロファージなどの炎症細胞の浸潤と慢性的な炎症が観察され、その慢性炎症が組織変性と疾患重症化の重大な要因となることが指摘されている。本来は防御反応である炎症が、なぜ慢性化によって生体に悪影響を引き起こすのかはわかっていない。ここ数年、慢性炎症を伴う各種疾患発症に、インフラマソームと呼ばれるタンパク質複合体が関与することがわかってきた。インフラマソームは炎症性サイトカイン IL-1 β , IL-18 産生に重要である Caspase-1 の活性化を誘導する。興味深いことに、その慢性炎症時に小胞体ストレスも併発している。小胞体ストレスとインフラマソームの関係を解析する中で、カルシウム流動がインフラマソームの活性化に重要であることがわかってきたので、報告する。

29 CF#1 系由来遺伝性白内障マウスに関する研究：形態学的解析

○小藪望¹, 近藤友宏¹, 長井寛明¹, 日下部健², 三野将城¹, 武下愛¹, 岡田利也¹¹ 大阪府立大学・実験動物学教室² 山口大学・獣医解剖学研究室

【背景と目的】白内障は水晶体が混濁する疾患である。様々な原因により発症し、因子によって病理所見も変化するため、数多くの白内障疾患モデル動物の開発が必要であると考えられる。当研究室で維持している CF#1 系由来遺伝性白内障マウス (以下 CF#1/b cac マウス) は出生後、開眼時に既に水晶体が混濁しており、線維細胞の膨化や空洞化、上皮細胞の空洞化が認められる。本研究は、胎生期水晶体発生における本マウス白内障の形態変化を明らかにし、CF#1/b cac マウスを白内障モデルマウスとして確立することを目的とした。【材料と方法】CF#1/b cac マウスおよび ddY 系マウスを使用し、胎生 12.5 日～19.5 日齢、生後 1 日齢の眼球からパラフィン切片を作製、HE 染色を施し光学顕微鏡で観察した。また胎生 16.5 日齢の眼球と生後 1 日齢の水晶体から超薄切片を作製し、電子染色を施し透過型電子顕微鏡で観察した。【結果と考察】胎生 16.5 日齢において、正常個体である ddY 系マウス水晶体の線維細胞辺縁部に見られたエオジン好染の顆粒が、CF#1/b cac マウスでは無秩序に分布していた。さらに CF#1/b cac マウスの生後 1 日齢では大型の滴状物が核領域に観察された。電子顕微鏡による観察では、CF#1/b cac マウスの胎生 16.5 日齢で濃染性の顆粒が線維細胞内に多数観察され、生後 1 日齢では大小様々な球状の顆粒集合物が観察された。以上より、胎生 16.5 日齢における無秩序に分布していたエオジン好染の顆粒が、生後 1 日齢で顆粒集合物を形成し、大型の滴状物となることが考えられ、本マウス白内障は胎生期において水晶体核形成の異常を生じることが示唆された。

30 STZ 糖尿病マウス網膜血管における FOXO1 の機能

宇仁和将¹、香原美咲¹、福本萌¹、古山達雄²、稲垣忍¹ (1 大阪大学大学院・医学系研究科・保健学専攻・神経生物学教室 2 香川県立保健医療大学)

[背景・目的]糖尿病性網膜症は失明にもつながる糖尿病の血管異常の一つである。これまでにいくつかのメカニズム、病態的特徴が明らかになっており、そのメカニズムにペリサイト(血管周皮細胞)の FOXO1 が関係するとされているものの血管内皮においての FOXO1 の in vivo における役割については分かっていない部分がある。そこで今回、ストレプトゾトシン糖尿病マウスを用いて FOXO1 の血管における機能に関して検討を行った。[方法]Tie2-Cre ER による Cre-loxP を用いた血管特異的 FOXO1 KO マウスを使用し、ストレプトゾトシン投与により、正常コントロール、糖尿病コントロール、糖尿病 FOXO1 KO の 3 群を作製した。そして、投与後 1 か月、6 か月のマウス網膜を NG2, desmin, CD31, GFAP 抗体を用いて免疫染色を行った。また、tunel 法を用いてアポトーシスの評価も行った。[結果・考察]投与後 1 か月では糖尿病 FOXO1 KO において血管との接着面の少ない三角形をした NG2 陽性細胞の増加がみられ、血管密度においても増加がみられた。また、投与後 6 か月では糖尿病 FOXO1 KO で血管に対する desmin の被覆率の低下、GFAP の発現上昇がみられた。アポトーシスに関しては糖尿病コントロールと糖尿病 FOXO1 KO において siRNA や vitro により報告されているペリサイトのアポトーシスの減少は認められなかった。以上の結果より、糖尿病 FOXO1 KO において糖尿病網膜症が悪化することが考えられ、糖尿病網膜症に対して FOXO1 が血管内皮細胞とペリサイトが異なる働きをする可能性が示唆された。

31 β細胞特異的転写因子 MafA のリン酸化を介した量的制御機構の役割

●常陰幸乃¹⁾、塩坂貞夫¹⁾、片岡浩介²⁾

1)奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科 神経機能科学研究室
2)横浜市立大学 生命医科学研究科 生体機能医科学研究室

II 型糖尿病の発症・進行の過程で、慢性的な高血糖ストレスにより膵島 β 細胞が機能不全に陥ることが知られている。β 細胞機能不全は、インスリンなどの β 細胞機能に必須な多くの遺伝子群の転写レベルでの発現減少を伴うので、転写制御系の破綻によっておこると推測されているが、そのメカニズムの詳細は不明である。

我々は、インスリン遺伝子の発現に必須な転写因子として MafA を同定し、その機能を解析してきた。MafA は、インスリン遺伝子のみならず β 細胞特異的な遺伝子群の発現を制御し、成熟 β 細胞の機能維持を担っていることが明らかになり、β 細胞の機能低下との関連が強く疑われるようになってきた。

今回、II 型糖尿病モデルマウス *db/db* を用いて糖尿病発症過程における β 細胞特異的転写因子の発現変化を、MafA を中心に解析した。またこれまで、MafA のタンパク質レベルでの制御機構の解析を行ってきたが、MafA のリン酸化がそのタンパク質量を制御することが明らかになってきた。そこで、これらの知見をふまえ、MafA タンパク質の量的制御機構と、β 細胞におけるその役割についても検討を行った。