

# 日本解剖学会

## 第79回九州支部学術集会

会期：令和5年11月11日（土）

会場：産業医科大学

### SL-1 一枚のスライドから ～基礎と臨床の架け橋を目指して～

赤澤 祐子

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科組織細胞生物学

当大学での組織学・発生学の授業は1年生で行われる。この時期にいかにして学生の知的好奇心をつないでいくかが課題であると考えている。組織学・発生学は学問的に重要である一方で、多くの医学生が臨床医を夢見て入学する。自分の臨床や病理時代の体験談と今学んでいる組織・発生をつなげることで、医師になる学生のための組織学・発生学を教えることに重きをおいている。

主な研究テーマは①：消化器疾患におけるアポトーシスの役割 ②：蛍光免疫組織化学的手法による DNA 損傷応答分子の核内局在の可視化をもとにした病理診断補助および疾患予後の予測 ③：組織中の線維化パターンを AI により学習・分析することで臨床・病理学的予後との関連を検討する研究 ④：長崎被爆者癌組織における特異的な遺伝子変異パターン解明に向けた研究を行っている。今後も学内外の専門家と協力し、異なる領域や臓器にまたがるチームでの研究を推進し、基礎と臨床を結ぶ架け橋を築いていくことを目標としている。

### SL-2 アジアにおけるヒトの遺伝適応の謎に迫る

木村 亮介

琉球大学大学院医学研究科 人体解剖学講座

東アジアのヒト集団においては、生理形質として、乾いた耳垢や低いアルコール代謝能などが正の選択を受けてきた。また形態形質においては、平坦な顔貌や、黒くて太くて真っ直ぐな毛髪、シャベル状切歯に代表されるシノドントと呼ばれる歯形態が特徴的である。講演者らのグループはこれまでの研究で、*EDAR* 遺伝子の非同義変異 (V370A) が、東アジアで強い自然選択を受けてきたこと、そして、この遺伝子多型が毛髪の太さや歯根形態と関連することを明らかにしてきた。さらに近年、この多型が歯根形態とも関連していることを明らかにした。ここで興味深いのは、アジア型アレル (370A) が、上顎第1小臼歯および下顎第2大臼歯においては歯根数減少の効果、下顎第1大臼歯においては歯根数増大の効果をもつ点である。*EDAR* 分子の効果は一方向性の単純なものではなく、おそらくは反応拡散ダイナミクスにおいて、それが働く場所や他の分子との相互作用を通して、効果が変わると考えられた。しかしながら、*EDAR* 多型に働いた自然選択については、未だ謎のままである。これまでに *EDAR* 多型は、エクリン汗腺の密度、ひげの濃さ、耳たぶの大きさ、下顎の突出/後退などの形質との関連も示されており、アジアにおけるヒトの表現型に多面的に影響していることが知られている。自然選択を受けた真の形質は何なのか。進化の要因を証明することは容易ではない。しかし、そこにはヒトがアジアの環境に適応してきた鍵が隠されているはずであり、今後もその謎に取り組んでいきたいと考えている。

### SL-3 視床下部-下垂体-生殖腺軸における転写因子 NR5A1 の機能

嶋 雄一

久留米大学医学部解剖学講座 顕微解剖・生体形成部門

核内受容体型転写因子 NR5A1 は、ステロイドホルモン合成酵素の発現調節因子として同定され、その後、副腎や生殖腺の組織形成に不可欠であることが明らかにされた。NR5A1 は副腎皮質や性ホルモン産生細胞で強く発現するのに加えて、視床下部や下垂体ゴナドトロピン産生細胞でも発現する。我々は、*Nr5a1* 遺伝子の組織特異的エンハンサーの探索を行い、これまでに視床下部腹内側核、下垂体、胎仔副腎皮質、および胎仔ライディッシュ細胞のエンハンサーを同定した。さらに、ゲノム編集によりそれぞれのエンハンサーを欠失させたマウスを作出した。

胎仔ライディッシュ細胞エンハンサー (Fetal Leydig Enhancer, FLE) 欠損マウスでは、胎仔期の精巣にライディッシュ細胞が出現せず、胎仔のオス化が阻害されていた。これに加えて、FLE 欠損マウスでは成熟期にもライディッシュ細胞が全く出現しなかった。この結果から、胎仔期と思春期以降に出現するライディッシュ細胞の間に、なんらかの発生的な関連があると推測された。

一方、下垂体エンハンサー (Pituitary Enhancer, PE) 欠損マウスでは、血中の LH や FSH が著しく低下しており、メスでは排卵不全、オスでは出生後の性ホルモン産生の低下を認めた。この結果から、NR5A1 は下垂体ゴナドトロピン産生細胞に発現し、特に出生後の性機能の成熟に関与することが示唆された。

上記のような古典的 HPG 軸に関する知見に加えて、これまで非ステロイド産生組織と考えられてきた組織における NR5A1 の機能が明らかになりつつあることから、本講演ではその一部もあわせて紹介したい。

### S1-1 気管支の分岐様式

中村 唯人

産業医科大学 医学部 医学科

肺がんなどに対する手術手技として、肺区域単位での切除が行われるようになってきている。男女ともに肺がんの死亡率が高い現代において、肺気管支の分岐様式とそれぞれの分岐様式の出現頻度を知ることは大切である。また、左右気管支の分岐を調べることで、肺区域への理解を深めることを目的として、本研究を行った。令和5年度系統解剖学実習における献体10体を対象に左右の気管支を剖出し、分岐様式を分類して出現頻度を調べた。右下葉における区域気管支の分岐様式の出現頻度は、B8, B9+10 が10例中8例、B8+9, B10 が10例中1例、B6+10 が10例中1例となった。左下葉における区域気管支の分岐様式の出現頻度は、B8, B9+10 が10例中7例、B8+9, B10 が10例中3例となった。葉気管支において B6 より遠位で分岐する過剰な区域気管支である B\* の出現頻度は、右肺では10例中3例、左肺では10例中0例となった。また、基本的な分岐にも関わらず、走行異常を起こしている肺が1例見られた。本研究を通して左右の肺で様々な区域気管支の分岐様式が確認された。分葉異常がある肺では、正常な分葉の肺よりも、気管支の分岐様式の変異が多く見られた。より低侵襲な肺切除を行うために、気管支の分岐様式に関する詳細な知識と高度な画像処理技術は必要不可欠であると考えた。

### S1-2 関節外における上腕二頭筋長頭腱周囲の肉眼解剖学的観察

○清水圭悟<sup>1</sup>、田平陽子<sup>2</sup>、原野達也<sup>1</sup>、范 綾<sup>2</sup>、菊地慶士郎<sup>2</sup>、杉形祐登<sup>1</sup>、井上詠子<sup>1</sup>、嵯峨 堅<sup>3</sup>、渡部功一<sup>2</sup>

<sup>1</sup>久留米大学大学院 医学研究科 博士課程 生理系 解剖学 肉眼・臨床解剖分野

<sup>2</sup>久留米大学 医学部 解剖学講座 (肉眼・臨床解剖部門)

<sup>3</sup>久留米大学 医学部 看護学科

上腕二頭筋長頭腱 (以下、LHBT) は、関節上結節から起こり、大胸筋下で結節間溝を走行する。また、大胸筋下の LHBT は tunnel で被覆されていると報告されているが、その構成には様々な説がある。本研究は、その tunnel の解剖学的特徴を明らかにすることを目的とした。久留米大学医学部系統解剖学実習に供された御遺体27体の両側肩関節48肢 (観察不能例6肢を除く) を対象として、LHBT の3部位 (関節内、結節間溝、関節外) の計測と大胸筋下で LHBT を被覆している tunnel の肉眼解剖学的観察を行った。更に、渡部らの方法による解剖 (STD 法)、リンタングステン酸製剤を用いて、micro-CT を1例行い、LHBT 周囲の構造を観察した。関節外 LHBT は、厚さ、幅、断面積が最も細く、扁平率が低かった。tunnel は、48肢中45肢で存在し、tunnel の後壁は、広背筋腱、薄い結合組織性の膜、上腕骨面、前壁は、大胸筋腱、薄い結合組織性の膜、内側壁は、薄い結合組織性の膜、外側壁は、大胸筋腱が位置していた。前壁、後壁、内側壁の構造は、過去の報告と異なっていた。tunnel は、関節外 LHBT の細い部分で被覆し、LHBT の補強をしている。また、関節外 LHBT は、扁平率が低く、長軸方向へ滑走に耐えられる構造となっており、tunnel は、関節外 LHBT に対して、手指の腱鞘のような役割を有していると考えられた。

### S1-3 ストレス脆弱性の加齢変化に対する海馬のオリゴデンドロサイトの関与

岡村歩美、山田純、飯沼今日子、神野尚三  
九州大学 医学研究院 神経解剖学

若年者に比較して、中高年者ではうつ病の患者数や自殺者の数が多いことが報告されている。このことから、ストレス脆弱性に加齢変化が存在する可能性が示唆されるが、その詳細は不明である。本研究で我々は、ストレスによって減少することが報告されている海馬のオリゴデンドロサイトに着目し、ストレス脆弱性の加齢変化との関連を解析した。予備的な条件検討の結果、軽度の拘束ストレス（1回6時間、週3回、計9回）への暴露では、若齢マウスではうつ様行動の増加が起こらないが、加齢マウスではうつ様行動の増加が起こることを確認した。免疫組織化学的解析を行い、拘束ストレスによってうつ様行動を示した加齢マウスでは、海馬のオリゴデンドロサイトの密度が減少していた。RT-qPCRでは、ストレスに暴露した加齢マウスにおいて、海馬のオリゴデンドロサイト関連遺伝子の発現低下が認められた。このような海馬のオリゴデンドロサイトの変化は、若齢マウスでは認められなかった。次に、ストレスに暴露した加齢マウスに、オリゴデンドロサイトの増殖を促進することが報告されているベンズトロンを投与したところ、うつ様行動が減少した。さらに、ミエリン脱殻を起こすリゾホスファチジルコリンを若齢マウスの海馬に局所投与し、ストレスに暴露したところ、うつ様行動が出現した。以上の結果は、ストレス脆弱性の加齢変化にオリゴデンドロサイトが関与していることを示唆したものである。

### S2-1 口唇裂と指趾の形成異常を併発するマウスモデルの新規開発

○中富満城  
産業医大・産業保健・人間情報科学

【背景】将来的な先天異常の予防法や治療法の開発の為に発症機構の正確な理解が必要不可欠である。口唇裂はヒトの顎顔面領域で最も高頻度に発症する先天異常であり、しばしば指趾の形成異常を合併する。しかしながら口唇裂と指趾の異常を併発する実験モデルが不足している為、両者に共通する発症メカニズムについては不明な点が多い。そこで本研究においてマウス実験モデルの新規開発を試みた。【方法】ヒトの口唇口蓋裂の原因遺伝子として知られている *Msx1* 遺伝子の変異マウスを交配し、胎齢10日目から48時間10%酸素濃度下で飼育後、胎齢後期に胎子を抽出して先天異常の有無を解析した。【結果】野生型および *Msx1* ヘテロ欠損型 (+/-) の胎仔には口唇裂は認められなかったが、*Msx1* ホモ欠損型 (-/-) の胎仔に口唇裂と指趾の形成異常を併発する例が観察された。また野生型よりも *Msx1* 欠損の胎仔において有意に高確率に指趾の形成異常を発症した。【考察】本研究の結果から、遺伝的要因としての *Msx1* 変異と環境要因としての低酸素負荷が複合すると遺伝-環境相互作用により口唇裂と指趾の形成異常を同一個体で発症する事が明らかとなった。顎顔面と指趾に共通する形態形成機構の解明に資する有用な実験系が得られたと考えられる。

### S2-2 Identification and characterization of plantaris muscle by dissection in 264 cadavers and by ultrasound imaging in 50 living subjects

Loreto B. Feril, Jr.<sup>1</sup>, Hiroshi Kida<sup>1</sup>, Koichi Ogawa<sup>1</sup>, Yutaka Irie<sup>1</sup>, Hitomi Endo<sup>1</sup>, Yutaro Yamasaki<sup>1,3</sup>, Yoshiro Chijiwa<sup>2</sup>, Eiichi Goto<sup>3</sup> and Katsuro Tachibana<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>福岡大学医学部解剖学 <sup>2</sup>福岡大学病院整形外科 <sup>3</sup>後藤麻酔科クリニック

This study aims to identify and characterize plantaris muscle in cadavers and formulate a protocol for sonography. 264 cadavers used in medical anatomy dissections were examined. Whenever present, the muscle's dimensions and anatomical position were determined. The result showed that plantaris muscle is bilaterally present in 78.0% and unilaterally in 13.3% of cadavers with an average length of 71.9 mm, an average mid-diameter of 12.8 mm, and an average thickness of 4.2 mm. Most of the muscles have their origin within the lateral femoral epicondyle. A few are located above the condyle, while much fewer originate below the epicondyle. The average length of its tendon is 299.3 mm. The average angle parallel to the leg is 16.8 degrees. Guided by the cadaveric findings, the following ultrasound imaging protocol was performed on 50 medical student volunteers. Using the lateral femoral epicondyle as the landmark, the ultrasound probe was positioned directly medial to the long head of the biceps femoris at an angle approximately 15 degrees to the parallel axis of the leg, or 75 degrees medially when viewing the cross-section of the muscle. The muscle's mid-section is located at the epicondyle's lower border level. Plantaris muscle is bilaterally present in 82% and unilaterally in 16% of students' legs with an average mid-diameter of 12.4 mm and mid-thickness of 4.7 mm. The sonographic data are considered in agreement with the cadaveric data. However, further studies involving more subjects are needed to determine this imaging protocol's reliability and clinical usefulness.

### S2-3 Prevalence and Morphometrics of Psoas Minor Muscle in Cadavers

Loreto B. Feril, Jr., Hiroshi Kida, Hitomi Endo, Yutaro Yamasaki, and Katsuro Tachibana,  
Department of Anatomy, Fukuoka University School of Medicine, Fukuoka City, Japan (福岡大学医学部解剖学)

To investigate the prevalence and morphometrics of psoas minor muscle, 264 cadavers were examined. Whenever encountered, the muscle's dimensions were recorded. Our findings revealed that the psoas minor muscle exhibited a bilateral presence in only 36.36% of cadavers, with a unilateral presence in 14.02%. The average muscle belly length measured 96.7 mm, accompanied by an average mid-diameter of 17.9 mm, and an average thickness of 4.8 mm. Additionally, the average length of the tendon was determined to be 135.5 mm. Intriguingly, the absence of this muscle was found to be 3.5 times more likely to occur bilaterally than unilaterally. In males, this muscle is notably longer (101.2 vs. 99.6) and has a larger diameter (19.9 vs. 14.9) than in females, while thickness doesn't differ significantly. The psoas minor tendon is also longer in males, but this difference appears linked to height. When normalized by height, most measurements show no significant differences, except for muscle thickness, which is greater in females (3.4) than in males (2.3). Among individuals with bilateral muscle presence, the muscle displayed significantly greater length (100.4 vs. 78.5), diameter (18.9 vs. 12.9), and thickness (5.1 vs. 3.0) as compared to unilateral presence. However, there were no significant differences in tendon length between these groups. Notably, when present, the muscles on the right and left sides of the body exhibited no significant differences in size and length. These comprehensive insights into the psoas minor muscle's prevalence and morphometrics provide us valuable knowledge.

### S3-1 未分化胃癌細胞株に対する Talaporfin Sodium と非レーザーLED光を用いた光力学ブライミング効果の細胞生物学的検討

○甲斐健吾<sup>1,2</sup>, Narantsog Choijookhuu<sup>1</sup>, 石塚 匠<sup>1</sup>, Fitya<sup>1</sup>, 森竜馬<sup>3</sup>, 松本仁<sup>3</sup>, 樋口和宏<sup>2</sup>, 七島篤志<sup>2</sup>, 白水 慎一郎<sup>4</sup>, 久保田壽樹<sup>4</sup>, 菱川 善隆<sup>1</sup>

<sup>1</sup>宮崎大学医学部解剖学講座組織細胞化学分野, <sup>2</sup>宮崎大学医学部外科学講座, <sup>3</sup>宮崎大学工学部工学科応用物質化学プログラム, <sup>4</sup>宮崎大学医学部感覚運動医学講座顎顔面口腔外科学分野

【背景】光線力学療法 (PDT) は体内に腫瘍親和性物質である光感受性物質 (PS) を投与し、病変部に特異的な波長のレーザー光を照射することで細胞死を誘導する癌治療である。近年、「細胞死を誘導しない低 PS 濃度の PDT が薬剤耐性を軽減させる」という光力学ブライミング効果が報告されている。このため、われわれは未分化型胃癌細胞株を用いて PS と PDT 効果について癌幹細胞発現動態を中心に解析した。

【方法】HGC-27 (未分化型胃癌細胞株) に対して、国内で PS として承認を得ている Talaporfin Sodium (TS) と、当研究室独自で試作した非レーザーLED光照射装置を用いた PDT を実施した。低濃度 PS 下 PDT と抗癌剤 SN-38 の相乗効果を MTT assay で評価した。また、PDT 前後の癌幹細胞マーカー、薬剤排出 ABC トランスポーターの遺伝子発現レベルを RT-qPCR で評価し、耐性軽減効果の機序を検討した。

【結果】HGC-27 に対する TS-PDT 単独治療では、50%阻害濃度は  $13.4 \pm 1.0 \mu\text{M}$  であり、TS  $0 \sim 10 \mu\text{M}$  の範囲では有意な殺細胞効果は示さなかった。TS  $10 \mu\text{M}$  での PDT と SN-38 の併用では、コントロール群と比べて SN-38 の 50%阻害濃度が 1/7 に減少した。PDT 後 3 時間及び 24 時間における癌幹細胞マーカー CXCR4 の発現は、治療前と比較して、それぞれ 47%、20%と有意に低下した。

【結論】未分化胃癌細胞株に対する光力学ブライミング効果の可能性が示され、その機序として癌幹細胞発現低下の関与が示唆された。

### S3-2 *Tmsb10* は一次線毛の形成を制御することにより、胎仔ライディッヒ細胞分化の game changer として働く。

井上 実紀<sup>1</sup>, 馬場 崇<sup>2</sup>, 高橋 史也<sup>2</sup>, 嶋 雄一<sup>1</sup>, 諸橋 憲一郎<sup>3</sup>

1. 久留米大学医学部 解剖学講座 顕微解剖・生体形成部門

2. 九州大学大学院 医学研究院 性差生物学講座

3. 久留米大学医学部 内科学講座 内分泌代謝内科部門

胎仔ライディッヒ細胞はアンドロゲンの産生を通じて胎仔のオス化に重要な役割を果たす。これまでの遺伝子組換え動物の解析により、*hedgehog* や PDGF シグナルが胎仔ライディッヒ細胞の分化を促進することが示された。しかし、胎仔ライディッヒ細胞の前駆細胞は同定されておらず、それらの因子がどのようにライディッヒ細胞の分化を制御するかは不明であった。

我々は胎仔ライディッヒ細胞に GFP を発現するマウスを作成し、GFP 強陽性の胎仔ライディッヒ細胞に加え、その前駆細胞を含む GFP 弱陽性細胞の単離に成功した。これらの細胞の一細胞トランスクリプトーム解析を行なったところ、前駆細胞と推測される細胞集団で *Tmsb10* 遺伝子が高発現していることを見出した。その発現を抑制したところ、*hedgehog* シグナル伝達が阻害され、ライディッヒ細胞の分化が抑制された。さらに、*TMSB10* が RAS に結合し、その下流の ERK を抑制すること、それにより *hedgehog* シグナル伝達に必要な一次線毛の形成を促進することが明らかになった。また、この一次線毛の形成は、PDGF により誘導された PI3K/AKT が ERK を抑制することで、さらに促進されることが示された。

本研究は胎仔ライディッヒ細胞の前駆細胞で一過性に発現する *Tmsb10* の解析を通じて、細胞増殖因子による胎仔ライディッヒ細胞の分化制御機構の一端を明らかにするものである。

### S3-3 脾臓固有の血管構築における NR5A1/AD4BP/SF-1 の役割

○嶋 (宮林) 香奈子<sup>1</sup>, 小野 公嗣<sup>2</sup>, 嶋 雄一<sup>1</sup>

<sup>1</sup>久留米大学医学部 解剖学 (顕微解剖・生体形成)

<sup>2</sup>埼玉医科大学 保健医療学部 臨床検査学科

体内で最大の二次リンパ器官である脾臓は、リンパ管に付属するリンパ節と異なり血管系に付属し、2種類の脾臓固有の血管、脾洞と辺縁洞により、血中の抗原に対する免疫機能と血液の濾過機能の発揮を可能とする。脾洞と辺縁洞を構成する血管内皮細胞には発生初期から転写因子 NR5A1 (別名 AD4BP/SF-1) が発現すること、全身性 *Nr5a1* 遺伝子欠損マウスで脾臓が低形成となることから、NR5A1 の脾臓における重要性が予想されるが、その脾臓における機能は不明である。本研究では、脾臓の血管内皮細胞における NR5A1 の機能を明らかにするために、脾臓特異的に NR5A1 の発現を消失させた *Nr5a1* 遺伝子の脾臓特異的エンハンサー欠損マウスの解析を行った。脾臓特異的エンハンサー欠損マウスでは、脾臓固有の血管系の消失、異常な血管系の出現のみならず、脾臓の矮小化、赤血球の濾過機能の低下、辺縁帯特異的な免疫細胞の消失など、脾臓の機能的な組織構築に顕著な異常が認められた。さらに興味深いことに、異所性の毛細血管様の構造に加え、本来脾臓には存在しない LYVE-1 (リンパ管マーカー) 陽性のリンパ管様構造に加え、リンパ節固有の血管構造である高内皮細静脈様の血管が出現した。以上の結果から、NR5A1 は脾臓固有の血管構築に必須であること、脾臓の機能には脾臓固有の血管構築が重要であることが示唆された。

### S4-1 コカインに対する嗜癖行動の加齢変化と成体海馬神経新生の反応性の差異

前田祥一朗、山田純、飯沼今日子、神野尚三  
九州大学 医学研究院 神経解剖学

アルコールやコカインなどの物質依存症の治療では、薬物に対する強い欲求をコントロールすることができずに、薬物の再使用に至る (再燃) が大きな問題である。近年、中高年者の物質依存症患者は、若齢者と比べて再燃が起こりやすく、治療が難しいことが問題になっているが、その詳細は不明である。本研究では、海馬の神経新生が依存症の病態基盤に関わっている可能性に着目し、加齢変化の検討を行った。実験では、C57BL/6j 系統の若齢マウス (8 週齢) と加齢マウス (52 週齢) に 7 日間のコカイン投与を行った。条件づけ場所嗜好性試験では、加齢マウスと若齢マウスでは、同程度のコカイン嗜癖行動を示した。続いて、5 日間の消去実験を行ったところ、加齢マウスでは若齢マウスより消去学習の成立が遅かった。また、コカイン再投与による再燃実験では、若齢マウスよりも加齢マウスの方が再燃率は高かった。免疫組織化学的解析では、加齢マウスではコカイン投与により海馬の神経新生が促進されたのに対し、若齢マウスでは海馬の神経新生が抑制されていた。RT-PCR による細胞外マトリックス (ECM) 関連分子の遺伝子発現の解析では、若齢マウスではコカインの投与により ECM 分解酵素の発現が増加したのに対して、加齢マウスでは ECM 分解酵素の変動は見られなかった。以上の結果は、コカインによる ECM のリモデリングと海馬の神経新生の反応性の違いが、加齢マウスにおける消去学習の遅れや再燃に関与している可能性を示唆するものである。

### S4-2 統合失調症の新規病態基盤としての一酸化窒素合成酵素陽性 GABA ニューロンと細胞外マトリックスの異常

山田純、東條美織、前田祥一朗、飯沼今日子、神野尚三  
九州大学 医学研究院 神経解剖学

統合失調症は、幻覚や妄想を特徴とする精神疾患である。近年の研究では、海馬のバンプアルブミン陽性 GABA ニューロン (PV ニューロン) や細胞外マトリックス (ECM) の異常が統合失調症に関与するという報告が増えているが、不明な点が多い。本研究では、海馬の PV ニューロン以外の GABA ニューロンが統合失調症の病態に関わる可能性を検討した。最初に、免疫染色によって、ドパミン軸索終末が海馬の一酸化窒素合成酵素陽性 GABA ニューロン (NOS ニューロン) に入力していることを見出した。また、NOS ニューロンの一部はリーパーン陽性のニューログリアフォルム細胞 (NGFC) であり、その周囲は ECM の一種であるパーシカンによるベリニューロネット様の構造が認められた。NMDA 受容体阻害剤 (MK-801) を投与したマウスでは、プレパルス抑制の低下や自発運動量の増加がおり、統合失調症モデルマウスとしての妥当性を確認した。免疫染色では、MK-801 投与マウス海馬の NGFC 周囲のパーシカンの発現低下を認めた。RT-PCR では、MK-801 投与マウス海馬におけるパーシカン関連遺伝子の発現が低下していた。また、NOS の阻害剤 (L-NAME) を与えた MK-801 投与マウスでは、統合失調症様の行動異常の抑制と、パーシカンの発現上昇が認められた。興味深いことに、shRNA によるパーシカンのノックダウン実験では、統合失調症様の異常が認められた。本研究の結果は、海馬の NOS 陽性 GABA ニューロンとパーシカンの異常が統合失調症の病態基盤に関わることを示唆するものである。

### S4-3 ケモプレインモデルマウスにおける海馬のオリゴデンドロサイトの機能不全

越智亮介、田中秀知、大島佑人、飯沼今日子、山田純、神野尚三  
九州大学 医学研究院 神経解剖学

近年、がんや抗がん剤の投与によって生じる認知機能障害は cancer-related cognitive impairment (CRCI) として注目されている。中でも、化学療法中の患者に起こる認知機能障害はケモプレインと呼ばれ、がん治療の大きな障害になっているが、その詳細は不明である。そこで本研究では、記憶・学習への関与が示唆されているグリア細胞の一種であるオリゴデンドロサイトに着目し、ケモプレインモデルマウスの行動学的変化との関連を解析した。実験では、代表的な化学療法剤であるメトトレキサート (MTX; 100 mg/kg、週 3 回、計 9 回) の投与によるケモプレインモデルマウスを作成した。強制水泳試験では、MTX 投与マウスにおいて無動時間が延長し、うつ様行動の増加が認められた。免疫組織化学的解析では、海馬のオリゴデンドロサイト前駆細胞や成熟オリゴデンドロサイトが減少していた。次に、オリゴデンドロサイトの分化を促進することが報告されているクレマスチン (10 mg/kg、週 5 日、計 16 回) をケモプレインモデルマウスに投与したところ、うつ様行動が減少し、海馬のオリゴデンドロサイトが増加する結果が得られた。学術集会上では、オリゴデンドロサイト前駆細胞やオリゴデンドロサイト、ミエリンなどの空間分布様式や、関連遺伝子の発現変動の解析を踏まえ、ケモプレインの病態基盤としてのオリゴデンドロサイトの機能不全とクレマスチンの効果について議論したい。

### S5-1 視床後外側核における皮質下入力への解析

中村悠

久留米大学医学部 解剖学講座 顕微解剖・生体形成部門

齧歯類の視床後外側核 (lateral posterior nucleus, LP) は、外側膝状体と共に視覚情報処理に関わる視床核である。LP 核外側部 (LPI) のニューロンは視覚関連皮質の中間層に密集した投射を示すのに対し、吻内側部 (LPrm) のニューロンは視覚皮質浅層へ広く軸索を展開することが明らかになっている。LPI と LPrm からの皮質投射様式が異なることから、我々は各亜核が受け取る情報にも違いがあるのではないかと考えた。そこで本研究では、LPI と LPrm へ情報を送る皮質下領域の同定を目的とし、逆行性トレーサーであるフルオロゴールド (Fluorogold, FG) を両領域へ注入した。LPI 核へ FG を注入した際には、主に視床網様核、外側膝状体腹側核、視蓋前域の前核とオリブ核で逆行性標識が見られたが、橋、小脳、延髄ではほとんど細胞体が観察されなかった。一方、LPrm 核に FG を注入した際には、間脳から延髄迄の広い範囲において、逆行性標識が認められた。特に上丘深層や中脳水道灰白質で多数の標識が見られた他、下丘、小脳核、三叉神経核、後索核にも多くの標識が観察された。これらの結果から、LPI 核は視覚系と関わりが強い領域から情報を多く受け取る傾向があるのに対し、LPrm 核は運動や聴覚、体性感覚といった、視覚以外の情報も広く受け取っていることが示唆された。

### S5-2 K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共輸送体 2 (KCC2) の発現低下は、損傷脛骨神経の再生を促進し、運動障害を軽減する

安藤博之、清水千草、屋富祖司、小坂祥範、高山千利  
琉球大学大学院医学研究科分子解剖学講座

GABA とグリシン (GABA/Gly) は成熟動物では抑制性神経伝達物質である。一方、幼若期や神経損傷時には興奮性に作用する。この差は、細胞外に Cl<sup>-</sup>を排出する K<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>共輸送体 2 (KCC2) によって決定される細胞内 Cl<sup>-</sup>濃度に依存する。KCC2 発現量が高いと Cl<sup>-</sup>濃度は低く、抑制性に作用するが、KCC2 が低いと興奮性となる。我々は、末梢神経損傷後に KCC2 発現が低下し、軸索再生が完了する時期に正常レベルに回復することを示し、神経損傷後の GABA/Gly の興奮性作用が、軸索の再生を促進するとの仮説を立てた。この仮説を証明するために、KCC2 の発現が半減している KCC2 ノックアウトマウスのヘテロ接合体 (HT) とその野生型 (WT) を用いて脛骨神経の切断・縫合モデルを作製し、両者の機能回復、神経再生の過程を比較した。下肢運動機能、再生有髄線維密度、アセチルコリン合成酵素とともに、HT が有意に高い値を示した。一方、神経変性のマーカーであるガラニンの陽性細胞数は HT が有意に少なく、神経変性が早期に終了することが示唆された。以上の結果から、KCC2 発現が半減している HT において①術後の運動障害が軽度②変性が早期に終了③軸索の再生・髄鞘化の速度が速いことが明らかになり、GABA/Gly の興奮性が神経再生を促進し、脛骨神経損傷後の運動障害を軽減することが示唆された。

### S5-3 ラット三叉神経節ニューロンの3次元マッピング： 逆行性標識法と組織透明化法の組み合わせ

○倉本恵梨子<sup>1</sup>、福島慎<sup>1</sup>、千堂良造<sup>1,2</sup>、大野幸<sup>2</sup>、岩井治樹<sup>1</sup>、山中淳之<sup>1</sup>、杉村光隆<sup>2</sup>、後藤哲哉<sup>1</sup>

1. 鹿児島大学 歯科機能形態学分野
2. 鹿児島大学 歯科麻酔全身管理学分野

三叉神経は感覚神経で、3つの枝に分かれ、それぞれ異なる頭頸部の領域を支配している。三叉神経の細胞体は三叉神経節にあり、その周囲は衛星細胞に取り囲まれる。神経節細胞は衛星細胞を介して、メディアーターやギャップ結合を用いて相互に作用するが、その機能は完全には解明されていない。本研究では、三叉神経節細胞の相互作用の機能を理解するために不可欠な、神経節細胞の3次元局在を明らかにした。逆行性トレーサーである fast blue をラット頭頸部の12領域に注入し、各領域を支配する神経節細胞体を標識した。標識した三叉神経節を3DISCOを用いて透明化し、共焦点レーザー顕微鏡で撮影し、3次元再構成した。第1枝、第2枝、第3枝の領域を支配する神経節細胞は、それぞれ三叉神経節の前背側、中央、後外側と、大まかに分かれて分布していたが、境界領域では分布が高度に重複していた。各枝内の神経節細胞の分布の重なりも非常に高かった。特に第3枝領域を支配する神経節細胞の分布は高度に重複していた。舌と咬筋・側頭筋、上顎・下顎臼歯と咬筋・側頭筋、舌と下顎臼歯の組み合わせで分布の高度の重複が観察された。二重逆行性標識により、これらの組み合わせを支配する神経節細胞の一部が、実際に相互作用が可能ほど近接していることが確認された。以上のデータは、衛星細胞を介した神経節細胞の相互作用の機能を理解する上で不可欠な情報を提供するものである。

### S6-1 マウス結腸近位部杯細胞の粘液糖鎖修飾に関する形態学的解析

國分啓司、馬場良子、中村健太、森本景之  
産業医科大学 医学部 第2解剖学

大腸杯細胞はコアタンパク質 MUC2 に O-結合型糖鎖を高密度に付加したムチンを形成し、粘液として分泌する。糖鎖転移酵素を欠損したマウスにおいて粘膜バリア機能の低下が報告されており、糖鎖修飾がその機能発揮に重要であることが示唆される。これまでに、結腸近位部のレクチン染色で PNA が特徴ある染色パターンを示したことから、杯細胞の粘液産生過程における糖鎖修飾を明らかにする目的で、本研究を行った。

C57BL/6 マウスの結腸近位部を用い、種々のレクチン染色、ゴルジマーカ RCAS1 による免疫染色を行った。また、組織を脱硫化処理後、同様に染色を行って形態学的に解析した。

杯細胞の核上部に存在する大きな粘液果粒は、フコースを認識する UEA1 および GlcNAc を認識する WGA で染色された。Galβ1-3GalNAc を認識する PNA は分泌果粒を下から受けるような半球状を示し、その局在は WGA とは一部一致、RCAS1 とは共局在した。脱硫化により PNA は粘液果粒全域に確認されたが、他のレクチン染色に影響は見られなかった。

以上のことから、マウス結腸近位部の杯細胞において、ムチン結合糖鎖は Galβ1-3GalNAc および GlcNAc を基本構造とし、ゴルジ装置を経た直後に硫酸基をもつシアル酸付加、その後フコース付加を受けることが示唆された。

### S6-2 肝再生過程におけるグアニン四重鎖構造の肝細胞増殖への関与

○石塚 匠<sup>1</sup>、Narantsog Chojookhuu<sup>1</sup>、白水 慎一郎<sup>2</sup>、Fidya<sup>1</sup>、甲斐 健吾<sup>3</sup>、菱川 善隆<sup>1</sup>

<sup>1</sup>宮崎大学医学部解剖学講座組織細胞化学分野、<sup>2</sup>宮崎大学医学部感覚運動医学講座顎顔面口腔外科学分野、<sup>3</sup>宮崎大学医学部外科講座

【背景】DNA は右巻き二重らせん構造に加え、ヘアピン構造や左巻き二重らせん構造 (Z-DNA)、三重鎖、四重鎖 (グアニン四重鎖: G4) など様々な核酸の高次構造を形成する。その中でも G4 構造は転写、複製、ゲノム安定性、エピジェネティック制御などの重要なゲノム機能への関与や腫瘍生物学との関連が明らかとなってきたが、再生過程での意義や制御機構は不明であり、特に *in vivo* における検討の報告はない。

【方法】本研究では、肝再生過程の G4 構造の発現動態について、G4 構造特異的抗体を用い免疫組織化学により解析した。具体的には、マウスに 70% 肝切除を行い、24、36、48、72、120、168 時間後の肝臓を採取し、パラフィン包埋組織切片とした。細胞増殖の指標として、G1/S 期を Cyclin D1、S 期を EdU、G2/M 期を Cyclin A2、M 期をヒストン H3S10 により G4 構造の発現との共局在を検討した。

【結果】G4 構造の発現の経時的変化を検討したところ、切除後 36 時間でピークとなり、DNA 合成期 (S 期) に細胞への取り込まれた EdU と共発現を認めた。

【結論】肝再生過程において、G4 構造の *in vivo* 動態を明らかにした。また、細胞増殖制御に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

### S6-3 ヒト初代茸状乳頭味蕾細胞における甘味・うま味受容体 *TAS1R3* 遺伝子の転写活性化機構の解析

○豊野 孝、松山佳永、片岡真司、瀬田祐司  
九州歯科大学 健康増進学講座 解剖学分野

味蕾において甘味、うま味受容体の発現量は、栄養状態により変化することが報告されている。しかしながら、その転写活性化機構の詳細は明らかになっていない。そこで本研究ではヒト甘味・うま味受容体 *TAS1R3* 遺伝子の転写活性化機構の解析を行った。

ヒト初代茸状乳頭味蕾細胞における *TAS1R3* 遺伝子の転写開始点の決定を 5'-RACE 法を用いて行った。その結果、第一エクソン上流領域において、5カ所の転写開始点を同定した。次に *TAS1R3* 遺伝子プロモーター領域の同定を、レポーターアッセイを用いて行った。その結果、*TAS1R3* 遺伝子開始コドン上流の 226bp においてプロモーター領域が認められた。本領域中には、転写因子 FOXO ファミリーの結合配列、および SP ファミリーの結合配列が存在していた。そこでこれらの配列に変異を導入し、レポーターアッセイを行った結果、変異の導入によりレポーター活性の低下が認められた。次に、SP ファミリーの SP1、SP3、SP4 について siRNA を用いて発現阻害を行い、リアルタイム-RT-PCR 法により発現量を調べた結果、SP1 において *TAS1R3* 遺伝子の発現量の低下が認められた。さらに、味蕾細胞に SP1 mRNA を導入、過剰発現させた結果、*TAS1R3* 遺伝子の発現量の増加が認められた。

以上の結果から、ヒト味蕾細胞において SP1 が *TAS1R3* 遺伝子の転写活性化に関与していることが明らかになった。