日 本 解 剖 学 会

第79回中国・四国支部学術集会

会　期：令和７年10月18日（土），19日（日）
会　場：岡山大学鹿田キャンパス

特別講演1　光受容タンパク質・ロドプシンで生命機能を操る

小島 慧一
岡山大学学術研究院 医歯薬学域 生物物理化学研究室

ロドプシンはヒトを含む幅広い生物に見いだされる光受容膜タンパク質の総称であり、発色団としてビタミン A の誘導体であるレチナールを結合している。 ロドプシンは多様な分子機能 （例：G タンパク質共役型受容体(GPCR)、イオン輸送体）を示すことで、動物の視覚や微生物の光エネルギー産生等を担うことが知られる。そのため、生物の光利用を支える重要な分子群として研究が進められてきた。近年、ロドプシンは生理機能を光で人為的に操作する技術・光遺伝学（オプトジェネティクス）を支える分子としても注目され、その分子理解と応用が進められている。例えば、光遺伝学的手法を神経活動制御へと適用することで、脳神経機能の成り立ちの理解が加速し、脳神経疾患のメカニズムの解明や創薬研究が進んできた。すなわち、生命科学分野で、極めて有用な研究ツールの一つとして利用されている。その一方で、ロドプシンにおける光遺伝学への利用は、神経活動の制御が主流であり、他の生理機能への適用は滞っているのが現状である。私たちはこれまで、多種多様なロドプシン分子を対象に生物物理化学的解析を行うことで、多様な機能・性質を持つ分子が自然界に存在することを明らかにしてきた。 このような研究の過程で、 「多様なロドプシンの分子特性を活用すれば、 神経活動だけではなく幅広い生理機能を対象とした光操作が可能になるのではないか」との思いを抱き、その実証に取り組んできた。本発表では、ロドプシンを用いた細胞死の光操作法を中心に、私たちが取り組んできた光操作法開発の研究成果を紹介するとともに、光を用いた疾患治療法開発の展開についても議論したい。

特別講演2　肉眼解剖学と法医診断

宮石 智
岡山大学学術研究院 医歯薬学域 法医学分野

法医解剖に取り組んでいると、法医学は肉眼解剖学へ回帰するものだと感じられる。ご多分に漏れぬ学生時代の不勉強が祟って、法医診断に際して肉眼解剖学に立ち返らざるを得ないという回帰は枚挙に暇がないが、法医診断上の困難の解決は、しばしば解剖学的な課題解決へと回帰している。そして、演者は、肉眼解剖学の発展と法医診断の精度向上との間には、車の両輪の関係が成り立つのではないかとの私見をもっている。ここでは、講演で取り上げる事例から３つについて概要を紹介し、講演では紹介事例から私見が導かれる理由について言及したい。
事例 1
山中で発見された白骨死体。肋骨と相似形ではあるが極めて小さい骨が含まれていた。岡山大学人体構成学分野の指導により頸肋と判明し、これが当該死体の個人識別の決め手となった。個人識別の決め手となった頸肋を視覚資料とするために骨格の再構築を試みている過程で、 当該個体は８個の頸椎を有していることが判明した。
事例 2
２か月の乳児。授乳後の嘔吐等があり様子をみていたが、母親が５分程度離れた間に死亡していた。解剖では腸間膜に約 180 度の捻転があり、全小腸が虚血性腸炎に陥っていた。上行結腸は後腹膜に固定されておらず、脊柱前面に乗った状態になっており、盲腸は正中より左方に位置していた。
事例 3
ある一族が自らの墓地を掘っていて発見された鋸断開頭済非火葬頭蓋骨。捜査の結果、18 年前に司法解剖されていた親族の若い女性のものである蓋然性が極めて高かったが、諸事情により科学的な個人識別の常法は適用できなかった。このため、頭蓋骨縫合の同一性をもって個人の最終特定とした。

1　Lzts1 による細胞集団動態の制御機序

下向　敦範、杉原　桃香、杉口　和樹、高橋　南、小阪　美津子、川口　綾乃
岡山大学 大学院医歯薬学域 人体構成学分野

細胞の集団移動は、発生時の形態形成で普遍的に観察される現象である。細胞レベルでは、上皮細胞が上皮シートから離脱し、形態の変化と新しい極性を獲得することで開始する移動、いわゆる上皮間葉転換（EMT）がよく知られている。しかし、伸長変形がともなう形態形成過程では、様々な動態が存在し、上皮シートながら流動的に動く、離脱しながら集団で移動するなど、多様な現象が混在する。そのため、EMT のみの視点では十分な理解が難しい。加えて、EMT 以外の誘導メカニズムについての理解は進んでいない。

神経上皮から分化した神経細胞が離脱する現象も、EMT に類似した上皮離脱メカニズムとして知られている。Lzts1 (Leucin zipper putative tumor suppressor 1)は、神経上皮からの離脱を促進する因子として同定された。発生期の各種組織における上皮離脱部位で発現が観察されており、Lzts1 の機能との関連が示唆される。

Lzts１の一般的な作用機序を理解するため、様々な接着性の細胞ラインに導入した。その結果、コンテキスト依存的に多様な興味深い表現型が現れた。これらの結果から、Lzts1 は細胞集団に対して静から動への移行を促す因子である可能性がある。今後、Lzts1 の分子機序、生体での機能の解明と、細胞操作への応用を目指したい。

2　Lzts1 Expression During Pancreatic and Liver Development in Mice

Sandi Myat Noe Oo, Momoka Sugihara, Kazuki Sugiguchi, Minami Takahashi, Ryota Kimura, Atsunori Shitamukai, and Ayano Kawaguchi.
Department of Human Morphology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) is a process in which epithelial cells lose their integrity, acquire motility, and convert into mesenchymal cells. Partial EMT, in which cells do not completely lose their epithelial characteristics, is frequently observed during organogenesis and contributes to the formation of distinct functional structures. Such EMT-like delamination events are exemplified in neural development, where differentiating neurons or neuronal progenitor cells detach from the apical junction of the neuroepithelium.

We previously reported that Lzts1 (Leucine zipper putative tumor suppressor 1), a microtubule-associated protein, functions in this delamination process during neural development by reducing adhesion at the apical junction of differentiating neuronal progenitors and by activating actomyosin systems to initiate their migration.

This raises the question of whether the delamination-inducing function of Lzts1 also operates in other developmental contexts. To address this, we focused on pancreatic endocrine development and liver bud development, both of which are known to involve delamination of cells from the foregut epithelium. Through immunohistochemical analyses, we found that Lzts1 is expressed in endocrine precursors during both the primary and secondary transitions of islet formation in the pancreas, as well as in hepatoblasts undergoing delamination. These findings support the possibility that Lzts1 plays a fundamental role in the delamination processes of these cell types, and we are currently performing functional analyses to test this hypothesis.

3　IL-18 blockage reduces neuroinflammation and promotes functional recovery in a mouse model of spinal cord injury

○Md. Rashel Mahmod, Yuki Fujita
島根大学 医学部医学科 解剖学講座（発生生物学）

The prognosis of spinal cord injury (SCI) is closely linked to secondary injury processes, predominantly driven by neuroinflammation. Interleukin-18 (IL-18) plays a pivotal role in this inflammatory response. In previous work, we developed an anti-IL-18 antibody capable of neutralizing the active form of IL-18. This study evaluated the functional effects of this antibody in a mouse model of SCI. IL-18 expression was significantly upregulated in the spinal cord following injury. In a mouse model of SCI (C57BL/6J strain), mice were administered 150 μg of the anti-IL-18 antibody intraperitoneally. IL-18 inhibition
via antibody treatment facilitated motor functional recovery post-injury. This intervention reduced neuronal death, reactive gliosis, microglia/macrophage activation, and neutrophil infiltration. Additionally, IL-18 inhibition lowered the expression of pro-inflammatory factors, such as IL-1β and the M1 microglia/macrophage marker Ccl17, while enhancing the expression of the M2 microglia/macrophage marker Arginase 1. Collectively, our findings demonstrate that IL-18 inhibition promotes motor recovery and facilitates the polarization of M1 microglia/macrophages to the M2 phenotype, thereby fostering a neuroprotective immune microenvironment in mice with SCI.

4 脳損傷の新たな治療標的としての硬膜リンパ管

小西博之[1,2]、木山博資[2,3]
[1]山口大学大学院医学系研究科　神経解剖学
[2]名古屋大学大学院医学系研究科　機能組織学
[3]四條畷学園大学　リハビリテーション学部

硬膜は、脳を包み保護する膜、あるいは脳脊髄液を容れる膜として、これまで主に物理的な構造物として認識されてきた。しかし近年、脳に存在しないリンパ管が硬膜には存在し、脳脊髄液やそれに含まれる老廃物を脳外へ排出するドレナージとして機能することが明らかとなり、硬膜の機能が再評価され始めている。硬膜はマクロファージなど多数の免疫細胞を含む。そのため、硬膜は脳損傷に応答する可能性が考えられるが、その実態は十分に解明されていない。我々はマウス脳梗塞モデルを用いて解析を行い、脳梗塞後に硬膜が顕著に肥厚し、梗塞巣と癒着することを見出した。リンパ管を可視化した結果、硬膜リンパ管が癒着部位を足場として梗塞巣に侵入し、梗塞巣内でリンパ管網を形成することが明らかとなった。梗塞巣内のリンパ管内腔にはリンパ球に加え細胞残骸が多数観察されたことから、梗塞巣内に形成されたリンパ管網は、梗塞巣に蓄積した細胞残骸を脳外へ排出するドレナージとして機能することが示唆された。脳損傷後に生じた細胞残骸は、ミクログリアなどの貪食細胞により貪食除去されると従来考えられてきたが、それに加え、リンパ管を介した脳外への排出という新たな除去機構が存在する可能性が考えられる。

5 老化マウス脳に出現する p62 陽性クラスター凝集体の組織化学的解析

野﨑 香菜子[1]・濱崎楓子[1]
1 山口大・医・神経解剖学

神経変性疾患患者の脳内では異常タンパク質の蓄積が知られているが、自覚症状のない健常な高齢者においても凝集体の蓄積が報告されている。しかし、その実態や病態的位置づけは十分に理解されておらず、これらが疾患の前兆であるかどうかも明らかでない。我々は老齢マウス脳において、p62/Sequestosome 1（SQSTM1）に対する免疫染色で検出されるクラスター凝集体（granular clusters: GC）に注目した。GC は老齢マウスの海馬で出現することが複数の先行研究で報告され、疾患との関連も示唆されているが、その出現パターンや形成機構は不明な点が多い。そこで本研究では、GC の分布と加齢依存性、ならびに関与する細胞種を明らかにすることを目的とした。C57BL/6 マウス（10 週齢、2 歳齢）の脳を対象に p62 免疫染色を行い、さらに神経細胞やグリア等の各種細胞マーカーとの二重染色を実施した。その結果、GC は海馬だけでなく梨状葉、小脳、最後野など複数の領域に認められ、各領域の特定の層に分布する傾向を示した。また、多くの GC はアストロサイト突起に囲まれる像を呈し、他のグリア細胞との直接的接触は限られていた。さらに、GC は血管周囲に出現する頻度が高く、血管系との関連も示唆された。以上より、GC は加齢依存的に広範な脳領域に出現し、その形成過程にアストロサイトおよび血管系が深く関与することが示唆された。本知見は、老化脳が病態へ移行する過程を理解する上で新たな手掛かりとなると考えられる。

6 Heterogeneity and neuroprotective role of Huntingtin-associated protein 1 in mouse brainstem raphe nuclei

Marya Afrin[1], Md Nabiul Islam[1], Mirza Mienur Meher[2], Mir Rubayet Jahan[3], Kanako Nozaki[1], Koh-hei Masumoto[1], Akie Yanai[2], Koh Shinoda[1,4] ([1]Div. of Neuroanatomy, [2]Dept. of Basic Laboratory Sciences, [3]Dept. of Neurosurgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, [4]School of Human Care Studies, Nagoya University of Arts and Sciences)

Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) is known as a possible neuroprotective interactor with causative proteins for several neurodegenerative diseases. It has been reported that HAP1 is highly expressed in the brainstem, and the raphe nuclei in the brainstem represent the origin of central serotonergic (5-HT), dopaminergic, GABAergic, glutamatergic, and peptidergic projections. Our results revealed that the proportions of HAP1 coexpression with these neurons vary across the different subnuclei of the raphe nuclei, reflecting their specialized functions. In adult mice, about 90–97% of 5-HT neurons exhibited HAP1 immunoreactivity in rostral and caudal clusters of raphe nuclei, suggesting that HAP1 may be essential for modifying or safeguarding serotonin activities. To explain this, we genetically engineered HAP1-KO mice using CRISPR-Cas9-mediated genome editing. Unfortunately, HAP1-KO mice died with unknown etiology within 24 hours of birth. P0 wild mice also showed nearly 96–97% of 5-HT neurons contained HAP1 immunoreactivity in both clusters of raphe nuclei. Despite the absence of significant alterations in the quantity of 5-HT neuron perikarya, the surface area to volume ratio was considerably increased in HAP1-KO mice. Notably, HAP1-KO mice exhibited significantly impaired fiber arborization of serotonergic neurons in raphe nuclei, cortex, striatum, hippocampus, hypothalamus, and amygdala. Even HAP1 hetero mice demonstrated a more reduced 5-HT fiber arborization than P0 wild mice. The protein band ratio of the 5-HT rate-limiting enzyme (TPH2) was decreased in HAP1-KO mice. Consequently, these findings may provide significant insights into unraveling the role of HAP1 as a neuroprotector that may preserve the integrity of 5-HT neuronal functions.

7 Mapping of neuron-specific endogenous huntingtin and its relationships with HAP1 in the adult mouse brain and spinal cord

Md Nabiul Islam[1], Mizuki Maruyama[1], Mir Rubayet Jahan[2], Marya Afrin[1], Mirza Mienur Meher[3], Kanako Nozaki[1], Koh-hei Masumoto[1], Akie Yanai[3], Koh Shinoda[4] ([1]Div. of Neuroanatomy, [2]Dept. of Neurosurgery, [3]Dept. of Basic Lab Sci, Yamaguchi Univ. Grad. School of Med., [4]Nagoya Univ. of Arts and Sciences)

Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) is a neuroprotective interactor of causal agents of neurodegenerative disorders, including huntingtin (HTT) in Huntington's disease. Previous in vitro studies showed that, compared to normal HTT, HAP1 had a higher binding affinity for mutant HTT. However, the detailed in vivo relationships between HAP1 and endogenous HTT remain unclear. The current study examined the detailed distribution of neuron-specific endogenous HTT and its relationship with HAP1 in the adult mouse brain and spinal cord. Our results showed that HTT immunoreactivity was highly present in the striatum, medial septal nucleus (MS), nucleus of the horizontal and vertical limbs of the diagonal band of Broca (HDB, VDB), substantia innominata basal part (SIB), pedunculopontine tegmental nucleus (PPTg), laterodorsal tegmental nucleus (LDTg), autonomic preganglionic neurons, and brainstem/spinal motoneurons. Over 90% of HTT-immunoreactive (ir) neurons in MS, VDB/HDB, SIB, PPTg, LDTg, and autonomic preganglionic nuclei contained HAP1 immunoreactivity. In contrast, HTT-ir neurons in the striatum and motor nuclei did not exhibit HAP1 immunoreactivity. These findings suggest that, due to the lack of HAP1 protection, HTT-ir striatal and motor neurons are more vulnerable to neurodegeneration than other HTT neurons that express HAP1.

8 Neuromolecular mapping of Huntingtin-associated protein 1 in the medial and lateral habenula of adult mouse

Mirza Mienur Meher[1,2], Md Nabiul Islam[2], Akie Yanai[1,2], Marya Afrin[2], Mir Rubayet Jahan[3], Kanako Nozaki[2], Koh-hei Masumoto[2], Koh Shinoda[2,4] ([1]Dept. of Basic Laboratory Sciences, [2]Div. of Neuroanatomy, [3]Dept. of Neurosurgery, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, [4]School of Human Care Studies, Nagoya University of Arts and Sciences)

Huntingtin-associated protein 1 (HAP1) plays critical roles in intracellular trafficking and neuronal function, yet its precise neuroanatomical distribution within the adult mouse habenula has not been systematically characterized. Here, we provide a detailed neuromolecular mapping of HAP1 in the medial (MHb) and lateral habenula (LHb). HAP1-immunoreactive (ir) neurons were selectively localized to LHb, with highest densities in LHbMC and LHbMPc. In contrast, MHb was devoid of HAP1 expression. Double-label immunofluorescence revealed limited co-expression with cholinergic (ChAT) neurons (~17% of HAP1-ir cells), and partial coexpression with neuronal nitric oxide synthase (nNOS) neurons (~30% of HAP1-ir cells). HAP1 was absent in substance P (SP)-expressing neurons, while showing moderate co-localization with CCK (~23% of HAP1-ir neurons) and extensive expression with CGRP (~81% of HAP1-ir neurons). HAP1 also exhibited preferential association with calcium-binding protein-expressing populations: ~42% of HAP1-ir neurons contained calbindin, and ~61% of HAP1 had calretinin immunoreactivity, whereas no coexpression was observed with parvalbumin-positive neurons. These results indicate that HAP1 marks a distinct LHb neuronal cohort enriched in CGRP- and CCK-expressing peptidergic neurons, and associated with specific calcium-binding phenotypes, while largely segregated from SP, parvalbumin, and cholinergic populations. This selective co-expression profile suggests functional specialization of HAP1 in LHb circuits involved in modulatory signaling and homeostasis. Therefore, this study will provide a fundamental basis for future studies to determine how HAP1 contributes to LHb-dependent behavioral and neurophysiological processes.

9 マウス海馬における拡延性脱分極の解剖生理学的解析

半田 高史、杨 尚谕、刘 欣、Deepa Kamath Kasaragod、松股 美穂、相澤 秀紀（広島大学・医・神経生物学）

拡延性脱分極（spreading depolarization, SD）は、病的な興奮性を示す神経組織で見られる現象で、１分以上にわたり持続する脱分極状態が脳内を伝播する。この SD は、片頭痛・てんかん・脳卒中・脳外傷などの多くの神経疾患の病態に関係することが知られている。このような臨床医学的な重要性の一方で、SD に関する研究の多くは、大脳皮質に関するものに限局されており、皮質下構造における SD の役割は不明なままである。

この問題に取り組むために、麻酔下マウスにおいて、背側海馬 CA1 に高濃度塩化カリウムの微量注入による化学刺激で SD を惹起した。両側の背側海馬から局所フィールド電位とマルチユニット活動を in vivo 細胞外記録し、発生前後の神経活動を解析した。化学刺激をした同側背側海馬では、てんかん様活動に続いて SD が起こり、その後数分間神経細胞の発火活動が抑制された。一方、反対側の海馬では、てんかん様活動が見られたが SD は起こらなかった。この結果は、てんかん様活動は経シナプス伝達によって反対側へ伝播するが、その活動では反対側では SD を惹起しない事を示唆した。更に、背側海馬で生じた SD の影響がどの脳領域まで伝播するかを組織学的に解析するため、c-Fos 抗体を用いた免疫組織化学を行った。同側の海馬錐体細胞層と歯状回顆粒細胞層では、反対側と比べ多くの c-Fos 陽性細胞が背側海馬から腹側海馬に至る広範囲にわたって顕著に増加していた。

このように今回の研究成果により、皮質下構造である海馬を対象とした SD の新たな解剖生理学的実験系を確立した。大脳皮質と比較して、海馬における SD は反対側における経シナプス伝達による一過性の興奮を示す一方で、大脳皮質と同様に SD は刺激同側に限局しており、反対側には伝搬していない事が明らかとなった。

10　膨張顕微鏡法によるメダカ視細胞の超解像イメージング

○佐藤 恵太、大内 淑代
岡山大・院医歯薬

脊椎動物の視細胞では、層状の膜構造を持つ外節に視物質や光情報伝達に関わるタンパク質が密に配置されている。これは特殊化した一次繊毛で、結合繊毛を介して内節や細胞本体と連結する。視細胞が光刺激を電気信号へ正確に変換するには、これらのタンパク質は外節へ適切に輸送されなければならない。外節へのタンパク質や膜成分の輸送は結合繊毛が担うため、その機能維持機構を解明するには、結合繊毛の微細構造と機能の解析が極めて重要である。しかし、結合繊毛は直径約 300 nm と微小で、その構造を高解像度で解析するには従来、電子顕微鏡や超解像顕微鏡といった特殊な装置が必要とされてきた。

この課題を克服する手法の一つが、Chen らが 2015 年に報告した膨張顕微鏡法（Expansion Microscopy; ExM）である。ExM は、光の回折限界を超える従来の高分解能観察法とは異なり、試料を親水性ポリマーに包埋し、物理的に三次元等方性で膨張させる。可視化対象の分子をポリマーに共有結合で固定することで、分子間の相対的な位置関係を保ったまま観察スケールを拡大できるため、汎用的な蛍光顕微鏡でも膨張率に応じた超解像画像を取得できる。近年、標的分子（タンパク質、脂質、RNA など）や膨張率が異なる多様なプロトコルが開発されている。

そこで我々は、Klimas らが 2023 年に開発した Magnify 法を導入し、モデル生物であるメダカの視細胞解析に応用した。その結果、アセチル化αチューブリンや Eyes shut homolog など、結合繊毛の機能に関わる複数のタンパク質の局在を高解像度で可視化することに成功した。一方で、ExM は万能ではなく、試料作製や解析の過程で解決すべき課題があることも明らかになった。本発表ではこれらの結果に基づき、視細胞研究における ExM の有用性と今後の展望について議論する。

11　PTPA Localized in the Golgi Apparatus Affects the Stability of Golgi and Modulates ER-Golgi Trafficking

Xingyu Gan,　Yao Weng, Mika Ikegame,　Hirohiko Okamura
Department of Oral Morphology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Introduction:
Protein Phosphatase 2A Phosphatase Activator (PTPA) is specifically localized to the Golgi apparatus in osteoblasts, where it plays a critical role in osteoblast differentiation (Zheng et al., BBRC 748:151329, 2025). Nevertheless, the role of PTPA under BFA-induced inhibition of protein trafficking from the endoplasmic reticulum (ER) to the Golgi apparatus is unknown.
Methods & Results:
An shPTPA expression vector was transfected into MC3T3-E1 pre-osteoblasts to generate PTPA knockdown cells (shPTPA). The study showed that Golgin97, a Golgi marker, was localized in the perinuclear site in both intact and shPTPA cells. Brefeldin A (BFA) was used to inhibit the ER-Golgi protein trafficking activity. After 1 h of BFA treatment, Golgin97 distribution became diffuse, with a more pronounced change in intact cells compared to shPTPA cells. Following BFA washout, Golgin97 localization was restored more rapidly in shPTPA cells than in intact cells.
Discussions & Conclusions:
BFA inhibits ER-Golgi trafficking and causes Golgi disassembly. In this study, Golgi disruption was less severe in shPTPA cells than in intact cells, and recovery after BFA washout was faster. These findings indicate that PTPA suppression attenuates the effect of BFA and may contribute to the stabilization of Golgi morphology under conditions of transport blockade.

12　ROLE OF PTPA IN SPERM CAPACITATION ACTIVITY

Anggun Dwi Andini[1], Yao Weng[1], Tomoko Kawai[2], Mika Ikegame[1], Hirohiko Okamura[1]
[1]Department of Oral Morphology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University, [2]Department of Cell Physiology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

Male infertility remains a major clinical challenge, with sperm motility and capacitation disorders recognized as one of its most relevant causes. Protein Phosphatase 2A (PP2A) is known to be inactivated during capacitation, yet the role of its activator, Protein Phosphatase 2A Phosphatase Activator (PTPA), has not been investigated in sperm. The aim of this study is to determine the localization of PTPA and its potential role in regulating sperm capacitation activity.

For this purpose, the localization of PTPA was studied in male reproductive tissues including testes, epididymis and mature sperm of 12-week-old ICR mice. Immunostaining result showed PTPA was found in the mature sperm both in testes and epididymis. Further examination showed that PTPA was expressed in mature sperm cells mainly in the midpiece region of the sperm tail. To assess subcellular localization of PTPA in the sperm, Golgi apparatus and mitochondria were stained with anti-GM130 and anti-TOMM20 antibodies, respectively. Results showed PTPA co-localized with mitochondria in the midpiece region but not with the Golgi in the head region. Immunogold particle labelling observed under the transmission electron microscope further confirmed the localization of PTPA to the mitochondria in the midpiece area of the sperm.

Mitochondrial function has emerged as a critical determinant of sperm motility and capacitation, given its central role in ATP production and regulation of reactive oxygen species. Our findings suggest that PTPA has a potential role on mitochondrial function, thus regulating sperm motility and fertilization ability.

13　口腔癌由来 Angiogenin の骨病変形成における役割

吉谷菜々[1,2]、寺町順平[3]、池亀美華[2]、岡村裕彦[2]、伊原木聰一郎[1]
1:岡山大学学術研究院医歯薬学域　口腔顎顔面外科学分野
2: 岡山大学学術研究院医歯薬学域　口腔形態学分野
3: 岡山大学学術研究院医歯薬学域　口腔機能解剖学分野

【緒言・目的】口腔癌は頭頸部癌の中で高頻度に発症し、進行例では骨浸潤や骨病変形成を伴うことが多く、治療抵抗性や予後不良の大きな要因となっている。しかし、口腔扁平上皮癌における骨浸潤・骨病変形成の分子基盤や関連因子は十分に解明されていない。我々はこれまでに、口腔癌患者組織において血管新生因子である Angiogenin（ANG）の高発現が骨浸潤の頻度と有意に関連することを見出した。これは ANG が口腔癌の骨病変形成に関与する可能性を示唆している。そこで本研究では、口腔癌細胞由来 ANG による破骨細胞形成促進機構の解明を目的として以下の検討を行った。
【方法・結果】1）マウス初代骨髄細胞および破骨前駆細胞株 RAW264.7 を用いた解析では、リコンビナント ANG（rANG）が RANKL 誘導性の破骨細胞形成を促進した。2）rANG は RAW264.7 細胞において RANK 発現を誘導し、RANKL による細胞内シグナルの活性化をさらに増強した。3）口腔癌細胞培養上清は RANK 発現を促進し、RANKL による破骨細胞形成を増強したが、ANG ノックダウン細胞の培養上清ではこれらの効果は認められなかった。4）マウス口腔扁平上皮癌細胞株 MOC2 を用いた動物モデルにおいても、腫瘍細胞とともに骨浸潤部の腫瘍細胞近傍の破骨細胞にも ANG の発現が認められた。これは当院受診歯肉癌患者臨床サンプルでも同様であった。
【考察】ANG は破骨細胞において RANK 発現を誘導し、RANKL に対する感受性を高めることで破骨細胞形成を促進している可能性が示唆された。さらに、口腔癌骨浸潤部では破骨細胞特異的に ANG 発現が誘導されることが明らかとなった。加えて、ANG は腫瘍の増殖や血管新生にも関与することから、ANG の抑制は腫瘍抑制と骨破壊防止を兼ね備えた新たな治療戦略となり得る。

14　マウス発育期におけるカルシウム代謝からみた腎-骨連関の検討

落合 萌美、兵頭 宗厳、今井 啓之、日下部 健
山口大学共同獣医学部獣医解剖学研究室

【目的】これまでの当研究室の動物組織標本コレクション 6 種計 83 匹の比較により、腎臓は動物種を問わず、出生時には機能的に成熟している可能性を確認した。一方、マウス新生子の骨格は軟骨の割合が高く、出生後に迅速な石灰化を要する。本研究では、腎臓の先行的な成長と、ビタミン D 活性化や Ca 吸収調節に関わる機能に着眼し、発育期のマウスにおける腎臓と骨成長との関連性を検証した。
【方法】0〜56 日齢の ICR マウス 79 匹を用いた。上腕骨と大腿骨についてマイクロ CT 撮影を行い、Fiji の輝度解析で Ca 沈着を評価した。血清を分離し、比色法によって Ca 濃度を測定した。腎臓における Ca 代謝に関わる遺伝子を qPCR で解析した。
【結果】四肢骨への Ca 沈着は 0〜14 日齢と 21〜35 日齢で顕著であった。血清 Ca は出生直後では低値であったが、14 日齢以降に急激に増加した。腎臓の *Cyp27b1* は 0・21 日齢で二峰性に、*Calb1* 及び *Calb3* は 21 日齢で急激に発現が亢進し、特に *Calb1* は、その後も 21 日齢以前より高い発現レベルを維持し続けた。
【考察】0〜14 日齢における骨への Ca 沈着機序には、腎臓の関与は低いと考えられた。一方で、21 日齢には *Cyp27b1・Calb1・Calb3* を介した機能が活発になり、腎臓における Ca 再吸収と、ビタミン D の活性化を介した腸管からの Ca 吸収が促進されている可能性がある。28 日齢以降では、腎臓は主に *Calb1* を介した Ca 再吸収を介し体内での Ca 濃度維持を維持し、骨への Ca 沈着に関与している可能性が示された。

15　悪性黒色腫に対する有機シリカ・放射線セラノスティクス粒子の作製と評価

○中村教泰[1,2]、中村純奈[1,2]、春田知洋[3]
[1]山口大・医・器官解剖学
[2]山口大・細胞デザイン医科学研究所
[3]日本電子株式会社 ソリューション開発センター

悪性黒色腫は進行や転移が速く、治療抵抗性を示す難治がんである。我々は本腫瘍に対する放射線治療効果を増強するため、独自に開発した有機シリカナノ粒子の治療への応用を進めている。有機シリカナノ粒子はシリカ骨格内に有機成分を豊富に含有しているため多機能化に優れ、安全性も高く、医学生物学への応用が期待できる。
本研究では、蛍光色素を含有した蛍光有機シリカ粒子(OS)表面に金ナノ粒子を生成・結合させた金ナノ粒子表面機能化有機シリカナノ粒子（OSAu）を作製した。さらにポリエチレンイミンで表面修飾した粒子（OSAu/PEI）を作製し、材料学的評価を行った。そしてマウス悪性黒色腫細胞株 B16F10 細胞に対する粒子−細胞相互作用評価、WST-1 アッセイおよび蛍光顕微鏡所見に基づくイメージングアッセイにて、粒子は有意な放射線増感効果を示した。さらに B16F10 細胞を OSAu/PEI で処理した後に移植し、作製した担がんマウスに放射線治療を行った結果、腫瘍増殖は有意に抑制された。また治療前後に実施した X 線 CT 撮影では、腫瘍組織内における粒子分布が明瞭に確認された。
以上より、金ナノ粒子表面機能化有機シリカナノ粒子(OSAu)は放射線治療増感効果と X 線 CT 造影能を併せ持つセラノスティクス粒子として有効であり、形態機能学的評価を基盤とした診断・治療一体化によるセラノスティクス医療に資する可能性が示された。

16　HMG-CoA 還元酵素を中心としたメバロン酸経路酵素の発現とスタチン感受性との関連性

田代二朗[1)]、割田友子[2)]、杉浦曜大[1)]、石川拓郎[1)]、割田克彦[1)]
[1)] 鳥取大学 共同獣医学研究科 獣医解剖学研究室 [2)] 関西学院大学 生命環境学部

【背景】スタチンは，コレステロール合成系であるメバロン酸（MVA）経路を阻害することで制がん効果を発揮する。一方，がん細胞にはスタチンが効きやすい“感受性株”と効きにくい“耐性株”が存在し，上皮系がん細胞はスタチン耐性であることが知られている。本研究では，MVA 経路の律速酵素である HMGCR（HMG-CoA 還元酵素）に着目し，スタチン感受性の規定因子を明らかにするとともに，MVA 経路酵素と上皮-間葉の細胞形質との関連性について精査することを試みた。**【方法】**非小細胞性肺がん（NSCLC）細胞株 2 種（HOP-92：感受性，NCI-H322M：耐性）を使用した。HMGCR の発現をウェスタンブロットで解析するとともに，HMGCR の発現抑制がスタチン感受性に及ぼす影響を，siRNA を用いて検討した。また、公共データベースより，NSCLC 細胞 143 株における上皮系マーカー *CDH1* と MVA 経路酵素の発現相関を解析した。**【結果と考察】**HMGCR の発現は，両株でスタチンの濃度依存的に上昇したが，いずれの濃度条件においても NCI-H322M で高値を示した。また，HMGCR の発現抑制は，両株でスタチンによる増殖抑制効果を増強した。これらは，MVA 経路酵素のうち，少なくとも HMGCR の発現がスタチン感受性の規定因子である可能性を示唆している。また， HMGCR を含む複数の MVA 経路酵素において，*CDH1* との間に弱い正の相関が認められ，本経路の酵素発現は上皮系がん細胞で高い傾向にあることがわかった。上皮系がん細胞にスタチンが効きにくい背景として，MVA 経路酵素発現の高さが関与している可能性がある。

17　発生中の低温ストレスは一次線毛の形態異常を引き起こす

坂本　信之、池上　浩司
（広島大学大学院・医系科学・解剖学及び発生生物学）

動物の発生は温度に大きく影響される。哺乳類は温度環境が一定の母体内で発生が進むので、低温ストレスの影響を解析することが難しい。一方、鳥類の発生は体外で起こることから、発生中の温度条件の操作が容易であり、発生における長期的な低温ストレスの影響を調べるのに良い系である。我々はニワトリ胚を用いて、発生時の低温ストレスがどのような形態異常を引き起こすかを解析した。ニワトリ卵を 38 ℃で 3 日間孵卵した後、 33 ℃の低温ストレスを 5 日間与えた結果、低温暴露胚において中腎管腔が拡がる嚢胞腎が観察された。これは線毛病によく似た形態異常である。この線毛病様の中腎の中腎管上皮細胞では先端の膨らんだ（Bulge 状）一次線毛が観察された。孵卵 5.5 日から 33 ℃の低温ストレスを 1 日間与えた短期低温暴露胚においても中腎管上皮細胞の一次線毛に同様の形態異常が起こった。低温暴露胚の Bulge 状一次線毛の先端では一次線毛内輸送タンパク質 IFT88 の蓄積が見られた。これらの結果は、ニワトリ胚発生中の低温ストレスによって、中腎管上皮の一次線毛の線毛内輸送機能が乱され，線毛病様の形態異常が引き起こされたことを示唆している。

18　孤立培養した膵がん細胞における一次繊毛の解析

中里亮太、白川賢司、原鐵洋、上村健一郎、Faryal Ijaz、高橋信也、池上浩司
広島大学大学院医系科学研究科解剖学及び発生生物学研究室
広島大学大学院医系科学研究科外科学

【背景】一次繊毛は細胞外へ突出した 1 本の毛の様な構造体であり、細胞周期の進行を制御することが知られている。膵がん細胞を含む多くのがん細胞において一次繊毛の形成異常が報告されているが、一次繊毛とがんの悪性度との関連性は不明な点が多い。最近、我々はヒト膵がん細胞由来の細胞株である PANC-1 を極めて低密度で培養（孤立培養）すると、PANC-1 における一次繊毛の形成能が亢進することを発見した。本研究では一次繊毛の形成能亢進が PANC-1 に及ぼす影響について検討を行った。【方法】限界希釈法により 1 細胞から培養した PANC-1 のクローン株を作製した。PANC-1 の親株およびクローン株における一次繊毛を免疫染色により可視化した。PANC-1 の親株とクローン株から total RNA を回収し、Real-time qPCR により EMT（上皮間葉転換）関連マーカーの mRNA 発現量を測定した。IFT88 または KIF3A に対する siRNA を PANC-1 へ導入し、一次繊毛形成能を抑制した PANC-1 を用いて解析を行った。【結果】PANC-1 クローン株では親株に比べ一次繊毛の形成能が有意に増加した。また、クローン株では親株に比べ N-Cadherin の mRNA 発現量が増加するとともに、SLUG の mRNA 発現量が有意に低下していた。IFT88 または KIF3A に対する siRNA を導入した PANC-1 では Control siRNA 導入群に比べ一次繊毛の形成能が低下するとともに、細胞塊の形成能が著明に低下した。【考察】以上の結果から、孤立培養により一次繊毛形成能が亢進した PANC-1 では EMT が誘導されるとともに、腫瘍形成能が増加する可能性が示唆された。

19　細胞外環境高浸透圧化に応じた微小管のバンドル化におけるチューブリンΔ3 化の寄与

○西﨑碧生[1]、池上浩司[2]
[1]広島大学医学部
[2]広島大学大学院 医系科学研究科 解剖学及び発生学

細胞は環境変化に応じて細胞骨格ネットワークを再構築し、形態的・機能的恒常性を維持している。微小管については、チューブリンの多様な翻訳後修飾が微小管結合タンパク質に識別され、微小管の構造や性質を特徴づけるという「チューブリンコード仮説」が唱えられているが、環境変化に伴う修飾変化とその機能を解析した研究は限られている。本研究では、高浸透圧ストレス下で細胞周縁部に観察される微小管のバンドル化に注目し、αチューブリン C 末端の翻訳後修飾である Δ3 化の関与を検証した。

細胞外液浸透圧上昇後の経時観察では、細胞周縁部での Δ3 化の亢進が微小管バンドル化に先行した。チューブリン脱グルタミル化酵素 CCP5 の欠損は、外液浸透圧上昇時の Δ3 化と微小管バンドル化を抑制した。一方、CCP5 欠損細胞に対する Δ3 化チューブリンノックインによる Δ3 恒常発現化は、外浸透圧上昇時の微小管バンドル化を回復しなかった。他の脱グルタミル化酵素である CCP1 の欠損は微小管バンドル化に影響せず、CCP1 及び CCP5 両方の欠損は、CCP5 単独の欠損よりも Δ3 化の抑制及び微小管バンドル化抑制効果が弱かった。以上の結果から、細胞外液高浸透圧化に応じた細胞辺縁部での急激な Δ3 化が微小管束化に寄与する可能性が示唆された。

20　スタチンとハイプシン経路阻害薬の併用によるがん細胞の運動抑制に関する研究

鈴木 彰人[1]、石川 拓郎[1]、田代 二朗[1]、割田 克彦[1]
[1]鳥取大学　共同獣医学研究科　獣医解剖学研究室

【背景】がん細胞が示す運動性の亢進は、がんの浸潤や転移の初期段階を形成する重要なステップである。ハイプシン経路は、スペルミジンから合成されるハイプシンが翻訳開始因子 eIF5As に付加される経路であり、アクチン細胞骨格の再編に関わる Rho ファミリー低分子 G タンパクの翻訳を調節する。一方、スタチンはコレステロール合成系のメバロン酸経路を阻害することにより、中間産物であるゲラニルゲラニル二リン酸（GGPP）の産生を阻害し、下流に位置する RhoA の翻訳後脂質修飾（プレニル化）を抑制する。そこで本研究では RhoA の多角的抑制によるがん細胞の運動性制御に焦点を置き、スタチンとハイプシン経路阻害薬の単独および併用による細胞動態の統合的評価を試みた。【方法】RhoA を高発現する MDA-MB-435 細胞株にハイプシン経路阻害薬 GC7、CPX、DFP およびアトルバスタチンを処置し、スクラッチアッセイおよびタイムラプスイメージングを用いて細胞運動性を評価した。また、共焦点レーザー顕微鏡や走査型電子顕微鏡によって細胞骨格を観察し、アクチンリモデリング関連タンパクの発現変動と RhoA タンパク活性を評価した。【結果と考察】スタチンおよび CPX はそれぞれ単独で細胞運動を減弱させ、併用によりさらに強い運動抑制効果をもたらした。また、薬剤併用群ではアクチン線維の減少がみとめられ、細胞の球形化がみられた上に GTP 結合型 RhoA の割合が低下したことから、スタチンと CPX が細胞運動を抑制するメカニズムは、GTP 結合型 RhoA の割合の低下が一因であると推察された。

21　Rit1 は TBC1D10B の局在を制御することによりファゴゾーム形成を調節する

○江上 洋平, 川合 克久, 荒木 伸一, 味八木 茂
香川大・医・組織細胞生物学

Ras ファミリーに属する低分子量 GTPase である Rit1 は、ストレス応答、細胞増殖、がん浸潤など多彩な機能を担うことが報告されているが、マクロファージにおける貪食（ファゴサイトーシス）経路での役割は不明であった。私たちの解析により、Rit1 は RAW264 マクロファージの Fcγ レセプター介在性貪食過程において、オプソニン化ターゲットを取り込む際に形成されるカップ状の偽足（ファゴサイティックカップ）に集積し、貪食を制御することが示された。Rit1 による制御機構を明らかにするため、Rab や Ras に対して GAP 活性をもつ TBC1D10 ファミリー（A、B、C）の局在と機能を検討したところ、特に TBC1D10B がファゴサイティックカップへの顕著な集積と強い貪食抑制作用を示した。さらに、GAP 活性変異体や TBC1D10B 欠損細胞を用いた解析から、TBC1D10B は GAP 活性依存的経路のみならず、非依存的な機構でもファゴゾーム形成を抑制することが明らかとなった。また、Rit1 欠損細胞では TBC1D10B のカップからの脱離が阻害され、貪食も抑制されたが、活性化型 Rit1 を発現させると TBC1D10B は脱離し、貪食抑制が解除された。これらの結果は、Rit1 が TBC1D10B の局在を制御することによりファゴゾーム形成を調節していることを示唆しており、貪食シグナル制御における新たな分子機構を示すものである。

22 ケモジェネティックな mTORC1 の活性化は低酸素下での細胞周期を制御する

小松 直貴、寺井 健太
徳島大学大学院医歯薬学研究部 顕微解剖学分野

mTORC1 は、重要な代謝プロセスと細胞増殖を制御する主要なタンパク質複合体である。しかし、より高解像度な時間スケールでの細胞周期制御における mTORC1 の役割は、不明な点が多い。本研究では、この課題を解決するため、時間的に制御可能な mTORC1 活性化システムを開発し、ライブセルイメージングと組み合わせた。
我々は、まず、上流のシグナル伝達から独立して mTORC1 を活性化できる条件を特定した。細胞膜上における Raptor と恒常的に活性化された Rheb（Rheb*）の共発現が、mTORC1 活性化に必要かつ十分であることを同定した。さらに、SLIPT システムを用いることで、mDcTMP の処理により細胞質中の Raptor-iK6DHFR を膜局在性の Rheb*に局在変化させることにより、誘導可能な mTORC1 活性化を達成した。
このケモジェネティックなアプローチは、低酸素下における mTORC1 活性と細胞周期の進行との間の因果関係を解明するための強力なツールを提供する。本発表では、本手法の詳細と、それを用いて得られた低酸素下での細胞周期制御に関する知見を報告する。

23 「献体解剖倫理指針」についての医学生アンケートの解析

中根裕信、大迫洋治、坂野政之[1]、高橋弘、田中健二朗、日高千晴、Vadim Zinchuk
高知大学医学部 解剖学講座、設備サポート戦略室[1]

医師養成においてご遺体を用いた解剖学教育の重要性は、篤志献体制度の普及に伴い、社会に認知されている。近年、人材育成・医療安全の観点から、ご遺体を用いた臨床医に対する外科手術手技研修（サージカルトレーニング）への解剖学教室の協力・協働の要請がある。一方で、献体の不適切事例に関する報道に接し、不安を感じた献体登録者への対応を、昨年の本会で報告した。これら献体に対する不安を払拭するため、本年、「献体解剖倫理指針」が発出された。礼意教育の一環として、本年度の解剖学のシラバスに同指針の遵守を記載し、医学科 2 年生に「献体解剖倫理指針（抄）」および背景・概要を講義で説明した。指針を理解し礼意ある行動を促すためには、医学生の指針に対する理解度を調べる必要があると考えた。そこで同学生 119 名に対し、同指針を読み難解・理解できない部分を指摘するアンケート調査を実施した。なお、調査対象の学生は、解剖学講義の受講のみで人体解剖学実習を未実施である。約 3 割の学生から「難解・理解できない部分」の指摘があり解析結果を報告する。概要として、礼意ある態度・行動の基盤になる本人の心持ち（誠実・謙虚・感謝）の自覚・認識が不十分であると思われる。そのため、例えば「守秘」や「雑談」の制限の範囲や程度が不明確になると考えられる。また、人体解剖学実習を未実施のため、解剖における「普遍性と個別性」についての理解が難しくなると考えられた。非言語的な礼意教育を、この指針を用いることで、説明や理解の不足部分を見出し、具体例を示し学生と教員間の相互理解を進めることが、礼意ある態度での解剖学実習の実施につながると考えられる。各大学の礼意教育について情報共有させていただき考えていく機会にしたい。

24 大胸筋の一部が上腕骨内側上顆に達する破格の１例

小山友香、椋田崇生、濱崎佐和子、岡崎健治、金川未来、金田華苗、唐澤倖太、河島悠理、海藤俊行
（鳥取大・医・解剖学）

大胸筋は通常、上腕骨の大結節稜に停止する。ごく稀に一部の腱が延長し上腕骨の内側上顆に停止することがあり、chondroepitrochlearis muscle と呼ばれるが、その出現頻度は 0.5%程度と見積もられている。2023 年度鳥取大学の系統解剖学実習において、このような大胸筋停止腱の破格に遭遇した。本破格は実習に用いられた 87 歳男性のご献体で認められたものである。左大胸筋において、鎖骨部、胸肋部は通常通り大結節稜に停止していた。腹部も大部分は大結節稜に停止していたが、尾側の筋束の一部が分岐して延長し、上腕骨の内側上顆に停止していた。分岐した筋束は上腕二頭筋短頭および内側上腕筋間中隔の表層を通りながら細い腱へと移行していた。尺側皮静脈はこの腱の表層を横断していた。また、大胸筋停止腱の背側の一部は下行し、この破格の筋束に合流していた。本症例は、神経の絞扼や腋窩および上腕部の外科的アプローチに影響を与える可能性があるため、解剖学的理解および臨床応用において重要な知見を提供するものである。