日 本 解 剖 学 会

第101回近畿支部学術集会

会　期：令和７年11月15日（土）
会　場：関西医科大学医学部枚方学舎

1-1 ゴルジ体の構築および糖鎖合成酵素の局在とダイナミクスの解明

原田彰宏
大阪大学医学系研究科細胞生物学

ゴルジ体は数層の扁平な膜 (cisternae) から構築される細胞小器官である。ゴルジ体において、タンパク質や脂質の糖鎖修飾が行われ、それが個体の発生や機能などに必須であることが知られている。しかし、糖鎖修飾を司る糖鎖合成酵素の発現が低いこと、酵素に対する免疫染色に適した抗体が少ないことから、糖鎖修飾を受けるタンパク質や脂質がどこで修飾を受けるかについての知見は乏しかった。我々は CRISPR/Cas9 法を用いて糖鎖合成酵素の C 末に tag を導入し、内在性発現のままの糖鎖合成酵素の局在を可視化することに成功し報告した（Nat.Comn 2024）。今回、超解像顕微鏡および免疫電顕法を用いたゴルジ体の微小構造の解明、およびその中における糖鎖合成酵素の分布とライブイメージングによる動態解析の最近の成果について発表したい。

1-2 プロトカドヘリン 8（PAPC）の抑制はゼブラフィッシュ脊索形成における細胞運動の促進に必要である

甲斐理武、近藤誠
大阪公立大学大学院医学研究科 脳神経機能形態学

形態形成を司る細胞運動には、隣り合う細胞同士の入れ替わり（neighbor exchange; NE）を必要とするものがある。例えば、ゼブラフィッシュ の軸中胚葉においては、収斂・伸長運動（convergence and extension; C&E）と呼ばれる、NE を必要とする細胞運動が軸索の形成を促進する。NE が効率的に起こるためには、個々の細胞が発揮する力（cell-size stress; CSS）が、組織から個々の細胞にかかる力（supracellular stress; SCS）を上回る必要があることが提唱されている。しかしながら、これらの力を制御する分子メカニズムについては不明な点が多い。本研究でわれわれは、プロトカドヘリン・ファミリーに属する Pcdh8/PAPC という分子に着目した。これまでの研究から、PAPC は盛んな C&E が開始される場所（脊索）と時期（原腸胚初期）特異的に、mRNA およびタンパク質レベルで抑制されることが分かっていた。PAPCΔC（細胞内領域を欠失した変異型の PAPC）をゼブラフィッシュ 胚に強制発現すると、PAPCΔC タンパク質は抑制を受けることなく形成中の脊索においても発現を継続し、さらに胚の形態形成異常を引き起こした。脊索中の PAPCΔC 発現細胞の間では、NE 効率の低下が確認された。細胞間に油滴を挿入することで、形成中の脊索における CSS および SCS を評価したところ、PAPCΔC 発現によって CSS は変化がなかったものの、SCS の方向性が安定化することが明らかとなった。これらの結果から、脊索における PAPC の抑制は、SCS を変動させることで NE が効率的に起こる条件を整え、形態形成に必要な細胞運動を促進することが示唆された。

1-3 MDCK 細胞 3 次元培養モデルにおける基底膜形成のライブイメージング

二木杉子、近藤洋一
大阪医科薬科大学 医学部 解剖学教室

基底膜は上皮や血管内皮の基底側に接する薄膜状の細胞外マトリックスで、上皮細胞の接着や組織の形態・機能の維持に関わる。胚発生や器官形成期には基底膜の形成・分解や組成がダイナミックに変化するが、哺乳類組織では基底膜の動的変化の実態やその制御機構のほとんどが明らかになっていない。我々は哺乳類組織で基底膜を可視化するために、基底膜蛋白質であるヒト Nidogen-1（Nid1）に蛍光蛋白質などの標識を付加した発現系を構築し、標識 Nid1 発現系がマウス生体や培養細胞で基底膜標識に有用であることを示した（Futaki et al., Matrix Biol Plus. 2023）。本発表では、Madin-Darby Canine Kidney (MDCK)細胞の 3 次元培養系を用いて、in vitro での上皮・基底膜形成過程のライブ観察について紹介する。MDCK 細胞をコラーゲンゲル中で培養すると基底膜をもつ単層上皮の中空構造（シスト）を形成する。そこで MDCK 細胞に対し、HaloTag®標識蛋白質を付加した Nid1 発現系（Nid1-HaloTag）を導入した。HaloTag®に結合する蛍光基質を培地に添加することで、MDCK 細胞が発現する Nid1-HaloTag を任意のタイミングで蛍光標識できる。培養 7 日目の MDCK シストに蛍光基質を添加したところ、Nid1-HaloTag 蛍光はシスト周囲の基底膜領域に集積することが示された。さらに、コラーゲンゲル中のシストが回転や移動などのダイナミックな運動性を示すこと、このとき基底膜領域の Nid1-HaloTag 蛍光はシストの運動と必ずしも協調しないことがライブ観察で明らかとなった。このことから、MDCK シスト基底膜領域に集積する Nid1-HaloTag は、上皮細胞との結合が弱く、主に周囲のコラーゲン基質に沈着していることが示唆された。さらに、HaloTag 蛍光基質の種類を途中で変えることで Nid1-HaloTag の新規合成と分解の追跡観察を行った。これにより MDCK シスト基底膜領域では Nid1-HaloTag のターンオーバーがあることも示唆された。以上から、MDCK シストで形成される基底膜に含まれる Nid1-HaloTag は、細胞との強い結合はないものの、一定の合成・分解（ターンオーバー）制御をうけていると考えられる。

1-4 創薬基盤技術を目指した神経筋接合部の分化誘導法の開発

元野誠、近藤洋一
大阪医科薬科大学医学部生命科学講座解剖学教室

神経筋接合部（neuromuscular junction; NMJ）は外胚葉由来の運動神経（motor neuron;MN）と中胚葉由来の骨格筋の間に形成される高度に組織化された化学的シナプスであり、筋収縮に関わる重要な部位である。NMJ の開発の当初は動物種の異なる MN と骨格筋を共培養して作製されていた。ES 細胞や iPS 細胞が開発されてからは、MN や骨格筋を分化誘導して共培養することで作製することが可能となった。しかし、MN は脊髄の発生部位を示す HOX 遺伝子発現から発生部位を特定して分化誘導されているが、骨格筋は発生部位を特定して分化誘導しているわけではない。したがって、このような MN と骨格筋の共培養によって作製された従来の NMJ モデルは発生部位が異なるもので構成されている可能性がある。特定の神経筋疾患の病態メカニズムの解明には疾患に関与する NMJ の構成要素が時間的にも空間的にも生体内に存在する状態で再現することが必須である。そこで、脊髄 MN と骨格筋という系譜の異なる細胞を同一の培養系で誘導する方法を開発することを目指した。まず、初期胚の後方部位から発生し、脊髄 MN と骨格筋の共通の前駆細胞である神経中胚葉に着目し、この前駆細胞を分化誘導する条件を検討し、この細胞の分化マーカーの SOX2 と TBXT が共発現する細胞の誘導に成功した。次に、脊髄の前後軸を誘導する条件を検討した。さらに、神経系と中胚葉系に誘導する条件を検討し、脊髄運動領域（OLIG2、HOXC9）、骨格筋前駆細胞（PAX3）の発現誘導に成功した。その後は自然発生的に長期間の培養を行ったところ、筋収縮を認める NMJ モデルを作製することに成功した。将来的には開発した NMJ モデルを使って、創薬研究における新薬探索や毒性試験の基盤技術として利用することを目指していきたい。

2-1 消化管における交感神経と免疫の作用および内臓痛への影響

段韶琪 、戴毅
兵庫医科大学 解剖学神経科学部門

【背景】神経-免疫ネットワークが痛みの調節において重要な役割を担うことが報告されています。ストレスの影響を強く受ける交感神経系（SNS）は、免疫細胞に直接または間接的に影響を及ぼします。しかし、消化管における交感神経-免疫相互作用の詳細は依然として十分に解明されていません。
【方法】本研究では、早期ストレスモデル（母子分離モデル）を用いて、交感神経活動、腸管における免疫変化、ならびに内臓痛の関与を検討した。DBH-cre マウスに対する AAV ベクター感染を介して交感神経を特異的に制御し、好酸球浸潤と内臓痛との因果的関連性を直接的に解析した。
【結果】母子分離モデルは SNS の過剰活性化、大腸好酸球浸潤および内臓痛が観察されました。 6 -OHDA を投与して SNS を抑制すると、好酸球浸潤と内臓痛が抑制された。DBH-cre マウスと AAV 感染により特異的に SNS を興奮し、腸管好酸球の集積と内臓痛が確認された。メカニズムとして、SNS の過剰活性化がエオタキシン-1 の放出を促進し免疫反応を調節し、内臓過敏症に寄与することを明らかにした。
【結論】交感神経の過剰活性化が腸管免疫を介して内臓痛の病態形成に関与することが示唆された。

2-2 ラット舌および食道における定着細菌組成の日内変動に関する研究

島田晨香、横山俊史、万谷洋平
神戸大学大学院 農学研究科

【目的と方法】動物の消化管粘膜表面には多様な細菌が定着することが知られている。我々はラットの腸管における定着細菌の量と組成が日内変動を示すことを明らかにしてきた。舌〜胃の上部消化管についても細菌量の日内変動を報告してきたが、その細菌組成の日内変動は明らかでない。そこで本研究では、16S rRNA アンプリコンシーケンス解析を用いて、上部消化管のうち、舌および食道における定着細菌組成の日内変動を解析した。【結果】まず、食道における解析部位を詳細に選定するため、食道を三領域（近位部、中部、遠位部）に分け、各領域の定着細菌量を Zeitgeber time（ZT；明期／暗期の開始時刻を ZT0／ZT12 とする表記）0 および 12 で採材したラットを用いて比較した結果、定着細菌量は両 ZT で食道遠位部に多く観察されたため、この領域を優先的に解析することとした。次に、舌および食道遠位部の定着細菌組成を解析した。各領域における α 多様性指数（Shannon index）を ZT 間で比較すると、舌では異なる傾向は認められなかったが、食道遠位部では ZT12 より ZT0 で高値を示した。各領域における β 多様性指数（weighted UniFrac 距離）を ZT 間で比較すると、舌で有意な差は認められなかったが、食道遠位部では ZT 間で有意に異なっていた。さらに、定着細菌組成を各分類レベルで比較すると、舌では両 ZT で Streptococcus 属、Rothia 属が優占しており、ZT 間で細菌組成に大きな違いはなかった。一方、食道遠位部では ZT0 に Ligilactobacillus 属、ZT12 に Ligilactobacillus 属および Rothia 属が優占的であった。また、種レベルでは Lactobacillus intestinalis, Lactobacilus johnsonii の相対量が ZT0 で ZT12 より有意に多いことが示された。【結論】舌の定着細菌組成は 1 日の中で安定的である可能性が示された。一方、食道遠位部の定着細菌組成は、ZT0 における L. intestinalis, L. johnsonii の相対量の増加を特徴とした日内変動を示すことが示唆された。

2-3 一次感覚神経細胞の in vivo 単一細胞内記録・標識による形態解析およびそれに付随した新たな形態

村本大河 1、小池太郎 2、北田容章 2、古田貴寛 3、榎原智美 1
1 明治国際医療大学 解剖学教室、2 関西医科大学医学部 解剖学講座、3 大阪大学大学院歯学研究科 系統・神経解剖学講座

ラットやネコの顔面ヒゲには主に 5 種類の機受容器が密に終末している。ラットはヒゲを能動的にはたつかせることで外界から多くの情報を受容している。麻酔下ラットの人工ヒゲばたつかせ運動と単一軸索内記録・標識法を組み合わせ、棍棒状終末はヒゲが空振り中に全く反応を示さず障害物に当たった時にのみ反応するのは、付随する特殊なコラゲンリッチな構造物が制振機能を担うためとみられた（Muramoto et al.,2025）。
ここでは、末梢と中枢を結ぶ最長級ニューロンを単一で観察する目的で、同手法を後根神経節（DRG）細胞に応用し、ラット L 5 の DRG から単一細胞内記録・標識法を行った。手動による竹串、金属性の接触鍼（触れる・押す）刺激では細胞によって単発または持続性の異なる発火特性を示した。手動による鍼灸針（刺入）刺激に反応した細胞では、刺激の刺入方向の動きの際にのみ発火した。トレーサがフェードアウトして末梢の終末形態を同定することはできず、標識中枢枝は L6 から L1 に限られたが、後角に終末する側枝を多数可視化することができた。発火特性を同定した単一細胞の全貌の可視化や、標識単一側枝のシナプス後ニューロンの計測等、課題は山積している。
上記実験の過程で偶然、２例の DRG において、標識された大型神経節細胞体の主軸索から、無髄の細い sprouting 様の突起が認められた。それらは無髄のまま DRG 内を蛇行しつつ長い突起を伸ばして付近の数個の細胞に終末していた。共焦点顕微鏡で撮像後、標本を樹脂包埋し、連続超薄切片を SEM で当該軸索を観察すると、終末の肥厚部分と大型神経細胞体との間には、サテライトグリアの薄い細胞質が介在していた。マウスの馬尾から、AAV PHP.S CMV-EGFP を注入し、標識された DRG を観察したが、同様の形態は認められなかった。３例以上の再現性はなく、引き続き検討が必要である。

2-4 ラット上行結腸における粘膜下神経節の生後変化に関する組織学的研究

由田健人 1、森下理奈子 1、久保田直人 2, 3、Sika Zheng2,3,4、横山俊史 1、星信彦 1、万谷洋平 1
1 神戸大院・農、2University of California, Riverside, School of Medicine, Division of Biomedical Sciences、3University of California, Riverside, Center of RNA Biology and Medicine、4University of California, Riverside, Interdepartmental Neuroscience Program

【背景と目的】腸管神経系は、主に筋層間神経節と粘膜下神経節（SMG）の 2 つの神経節と、それらから伸長する神経ネットワークにより構成され、腸管の恒常性維持に重要な役割を担っている。我々はこれまでに生後のラット回腸における SMG の形成が腸間膜側優先的に進行することを明らかにしてきた。一方で、粘膜ヒダと呼ばれる特異な隆起構造を持つ上行結腸では、独自の様式で SMG 形成が起こると予想されるが、その形成過程や分子メカニズムの詳細は不明である。本研究では生後発達期におけるラット上行結腸 SMG 形成過程を組織学的に明らかにするとともに、その形成に関連する遺伝子を探索した。
【方法と結果】生後 0 日齢（P0）、1 週齢（1wk）、2 週齢（2wk）、4 週齢（4wk）のラット上行結腸より 4 μm 厚の凍結切片を作製し、汎神経細胞マーカーである Tubulin beta Ⅲに対する蛍光抗体法を用いて神経細胞を可視化・定量した。その結果、2wk の上行結腸では粘膜ヒダによって隆起した領域（粘膜ヒダ内）に SMG が多く認められ、その他の領域（粘膜ヒダ外）と比較して有意に多くの SMG が認められた。また、1wk においても同様に、統計的有意差は見られなかったものの、粘膜ヒダ内において多く SMG が認められた。一方、P0 では粘膜下組織に神経細胞はほとんど確認されず、4wk では粘膜ヒダ内・外における SMG の分布に偏りは認められなかった。次に、粘膜ヒダ優位な SMG 形成の分子メカニズムに関与する遺伝子群を探索するため、P0 および 1wk のラット上行結腸および粘膜ヒダを持たない横行結腸においてトランスクリプトーム解析を実施した。その結果、1wk の上行結腸でのみ発現上昇する遺伝子群には、グリア新生、神経突起形成、細胞発達などに関連する遺伝子群が含まれていた。
【結論】ラット上行結腸において、SMG は生後 2 週齢までの間に粘膜ヒダ内で優先的に形成されることが示唆された。さらに、このヒダ内優先的な SMG 形成メカニズムに関与する遺伝子群の候補が示された。

3-1 twist 遺伝子はイベリアトゲイモリ Pleurodeles waltl の脊髄損傷時に発現上昇する

新長倫之助 1、佐藤勇輝 1、林真一 1、関亮平 1、大江総一 1、小池太郎 1、中野洋輔 1、岩下洸 1、平原幸恵 1,2、北田容章 1
1 関西医科大学医学部解剖学講座、2 関西医科大学看護学部基礎看護領域

哺乳類において脊髄が損傷すると再生が困難であるため、重篤な運動・知覚機能の喪失につながる。対照的に、イモリをはじめとする有尾両生類は、損傷した脊髄を再生させる顕著な能力を持つ。イモリの再生メカニズムの解明は、ヒトの脊髄損傷治療へ応用可能な知見をもたらす可能性を秘めており、再生医療の発展に大きく貢献すると期待される。また、アホロートルのような両生類では上衣細胞が上皮間葉転換によって損傷部位に移動し、脊髄再生に深く関与していることが、報告されている。本研究では、イモリの脊髄損傷における上皮間葉転換に関連する遺伝子群 twist-family に注目した。近年公開されたイモリゲノムを用いた synteny 解析の結果、イモリには twist1 と twist3 の存在が確認された。発生過程において twist1 は神経胚初期から発現量が増大し、twist3 は尾芽胚において発現量が増大した。成体内の神経組織では twist1 の発現が認められたが、twist3 は認められなかった。これらのことから twist3 は成体内の神経組織では機能していないが、発生期において働いていると考えられる。さらに、twist3 の脊髄損傷下における発現解析を行った結果、非損傷個体では発現は見られなかったが、損傷後２週間個体では明らかな発現が見られた。本研究から twist3 が脊髄再生に重要な役割を果たす可能性が示唆される。

3-2 LncRNA MANCR cKO グリオーマ幹細胞の樹立と in vivo 解析

日髙麻衣 1、大江総一 1、佐藤輝英 1、林美樹夫 2、埜中正博 3、林真一 1、小池太郎 1、関亮平 1、中野洋輔 1、佐藤勇輝 1、岩下洸 1、平原幸恵 4、北田容章 1
1 関西医科大学医学部解剖学講座、2 関西医科大学医学部生理学講座、3 関西医科大学医学部脳神経外科学講座、4 関西医科大学看護学部基礎看護領域

神経膠腫（グリオーマ）は最も発生頻度の高い原発性脳腫瘍でありそのグレード 4 であるグリオブラストーマは 5 年生存率が 10%以下の難治性がんである。その予後不良の原因として放射線治療や化学療法に抵抗性を示すグリオ―マ幹細胞（GSC）の存在が注目を集めている。われわれはこれまでに、GSC において lncRNA MANCR が高発現し、その発現抑制により GSC の増殖抑制、浸潤抑制、アポトーシス亢進を引き起こすことを明らかにしている。現在、in vivo でのグリオーマ進展における MANCR の意義を明らかにするために MANCR 発現抑制細胞の樹立を進めている。まず、CRISPR/Cas9 を用いて MANCR の exon1 にポリ A 付加シグナル(PAS)を挿入し転写を停止させる MANCR ノックアウト GSC 細胞を樹立した。この細胞では MANCR 発現レベルが約 32%に減少し、増殖能が優位に低下した。この細胞をマウス脳に移植し生存日数を解析したところ野生型 GSC 細胞と有意な差が見られなかった。そこで、コンディショナルノックアウト細胞として、MANCR プロモーターflox/flox;CMV-ERT2-Cre-ERT2 GSC 細胞の樹立を進めている。これまでに約 3kb の MANCR のプロモーター領域を同定し、現在 CPISPR/Cas9 を用いた loxP 配列挿入を進めている。また、flox(PAS2T6)-MANCR shRNA; CMV-ERT2-Cre-ERT2 の安定発現によるコンディショナルノックダウン（cKD）細胞の樹立を進めている。MANCR 発現を顕著に抑制する shRNA 配列を同定しその上流に loxP で挟まれた転写停止シグナル（PAS2T6）を挿入することでタモキシフェン誘導 cKD 細胞を樹立する。これらの細胞樹立後にマウス脳移植実験、生存日数解析、腫瘍進展解析等をおこなう予定である。

3-3 外頚静脈が内頚静脈と合して総頚静脈を形成する一例

西山歩希 1、南野遥都 1、難波萌花 1、元木唯斗 1、真田祥彌 2,3、甲斐理武 2、近藤誠 2
1 大阪公立大学医学部医学科 脳神経機能形態学、２大阪公立大学院医学研究科 脳神経機能形態学、３大阪公立大学医学部付属病院卒後臨床研修センター

外頚静脈（EJV）は頚部皮静脈のひとつであり、教科書的な記載では胸鎖乳突筋の外側面を下って多くは鎖骨下静脈（SV）に注ぐ。一方で内頚静脈（IJV）は頭蓋腔の静脈のほぼすべてを集めて頚部を下る深静脈で、SV と合して腕頭静脈となる。2025 年度の大阪公立大学における系統解剖実習中に、90 歳女性（死因：虚血性心疾患）の両側で、両静脈に関する破格をみとめた。ここでは、EJV が胸鎖乳突筋の外側縁で IJV に注ぐことで、両者が合した「総頚静脈」と呼ぶべき静脈が形成されていた。右および左側の「総頚静脈」はそれぞれ 60.1 mm と 40.0 mm にわたって存在し、SV に合していた。右／左の各静脈の外周長は、合流部における IJV と EJV はそれぞれ 17.7／20.3 mm と 10.0／13.9 mm であり、「総頚静脈」の初部は 21.4／22.7 mm、終末部は 17.2／19.8 mm であった。また右側では、顔面静脈が EJV に注いでいた。胸管は左の「総頚静脈」と SV でつくられる静脈角に注いでいた。EJV が IJV に注ぐ例については、文献において記載が確認されるものの、その性状の詳細や頻度については知見が乏しい。本報告は著明な症例を詳細に記載することを試みたものである。IJV は中心静脈カテーテルや頚静脈孔へのアプローチとして用いられる。また、EJV はその怒張が中心静脈圧亢進のサインとして観察されるほか、損傷により大出血や空気塞栓症を生じる場合もある。したがって、本症例が示すような静脈の破格に関する知見を得ることは臨床的にも重要である。

3-4 グリオーマがん幹細胞における CD44 発現制御機構の解明

佐藤輝英 1、大江総一 1、日髙麻衣 1、林美樹夫 2、埜中正博 3、林真一 1、小池太郎 1、関亮平 1、中野洋輔 1、佐藤勇輝 1、岩下洸 1、平原幸恵 4、北田容章 1
1 関西医科大学医学部解剖学講座、2 関西医科大学医学部生理学講座、3 関西医科大学医学部脳神経外科学講座、4 関西医科大学看護学部基礎看護領域

Long non-coding RNA (lncRNA) はタンパク質をコードしない 200 塩基以上の長鎖 RNA であり、遺伝子の転写、RNA 安定性、翻訳等を制御する事が知られている。われわれは最も発生頻度の高い原発性脳腫瘍である神経膠腫に着目し,その再発・転移に大きく寄与する間葉型グリオーマ幹細胞（MES-GSC）において特異的に高発現する lncRNA を探索した。その結果、lncRNA MANCR が MES-GSC で顕著に高発現する事を明らかにし、MANCR 発現抑制により MES-GSC の増殖抑制、浸潤抑制、アポトーシス亢進を誘導することを見出している。さらにその分子メカニズムとして MANCR ががん悪性化因子である CD44 の RNA 安定性を正に制御することを明らかにしている。現在、MANCR による CD44 発現制御機構として RNA アデノシン N6 位メチル化（m6A）を介した mRNA 安定化機構に着目し、MANCR ノックダウンによる発現変化、、RNA-タンパク質相互作用等の解析を進めている。これまでに、MANCR ノックダウンにより m6A 結合タンパク質 IGF2BP2 および m6A 脱メチル化酵素 FTO の発現が低下する事、IGF2BP2 が CD44 mRNA と MANCR に結合する事、MANCR 発現抑制による CD44 mRNA 安定性低下が IGF2BP2 過剰発現により回復する事等を明らかにしている。これらの結果は、MANCR による RNA の m6A 修飾制御が CD44 発現を介した MES-GSC の増殖・浸潤・生存に重要である事を示唆している。

4-3 Base editor を用いたクラッベ病モデルマウスに対する遺伝子治療の試み

田中義久、近藤洋一
大阪医科薬科大学 医学部 生命科学講座 解剖学教室

クラッベ病は、ガラクトセレブロシダーゼ（galactocerebrosidase; GALC）遺伝子の変異により、重度の脱髄を呈する致死性遺伝性疾患である。現行の治療法として骨髄移植や臍帯血移植が試みられているが、その効果は限定的であり、新たな遺伝子治療法の開発が求められている。本研究では、twitcher マウス（GALC 変異を有するクラッベ病モデルマウス）に対して、一塩基編集技術（base editing）を応用した根本的治療の可能性を検討した。まず、in vitro 実験として twitcher マウス由来のシュワン細胞株（TwS1）に base editor を導入した結果、標的とする GALC 遺伝子の変異を高効率（55.8%）で修復できた。修復細胞では GALC mRNA 発現量の増加と酵素活性の有意な回復が認められた。次に、in vivo 実験として、split-intein 法を用いて二分割型 base editor を搭載した AAV ベクターを構築し、AAV9 を新生仔マウスの側脳室に投与した。予備的に EGFP 搭載 AAV9 を用いた投与実験では、脳の広範囲にわたって強い蛍光発現が観察された。さらに、base editor 搭載 AAV9 を新生児 twitcher マウスに投与したところ、通常約 45 日で死亡する twitcher マウスの寿命が平均で約 20 日延長した。以上の結果は、base editor による GALC 遺伝子修復が機能的改善をもたらすことを初めて実証したものであり、クラッベ病に対する遺伝子治療の新たな可能性を示すものである。

4-1 抗がん剤によるラット海馬のミクログリアに対する鍼通電刺激の影響－海馬長軸直行断を用いた形態学的解析－

平岩慎也 1、村本大河 2、榎原智美 2、福田文彦 1
1 明治国際医療大学 鍼灸学講座、2 明治国際医療大学 解剖学教室

抗がん剤パクリタキセル(PTX)を投与した通常飼育ラット(SD, 雄性, 11 週齢)で生じた新規物体認識試験での識別指数低下と、強制水泳試験での静止時間増加を鍼通電刺激が有意に回復させることを、昨年度の解剖学会総会(APPW,2025)で報告した。本研究では、その作用機序を探るため、認知・情動機能と関連する海馬に着目し、脳内炎症に関わるミクログリアの動態を形態解析して追究した。
立体的に吻尾側に変則的な C 字型を呈する海馬の、背側-腹側に並ぶ CA1、CA3, DG 領域を、均等に観察・計測・評価するため、灌流固定直後に摘出した海馬組織を平坦化し、長軸直行断による連続切片を作成する手法を用いた(本研究では本田法と呼ぶ cf. Honda et al.,2004)。これにより海馬背側-腹側までの各領域をサンプル間でほぼ一定に比較することが可能となった。50μm 厚で作成した連続切片のうち、吻尾端の数枚を除く、海馬の明瞭な層構造を呈する一連の切片から、前半から 10 枚置きの 3 切片を背側海馬、後半から 3 切片を腹側海馬と定義して観察した。ミクログリアを、Iba1 をマーカーとして蛍光免疫組織化学にて標識し、共焦点レーザー顕微鏡画像を撮像後、ImageJ を用いて 2 値化・スケルトン化し、スケルトン解析によって突起の数と長さを定量した。
ミクログリアは、炎症等により活性化するとその突起数が減少することが知られている（cf. Savage et al.,2019)。本研究では、PTX 投与群において各領域、突起の数と長さが減少傾向にあり、特に背側海馬の DG で有意差が認められ、ミクログリアの活性化が示唆された。また、鍼通電刺激群では突起の数が有意に回復した。一方、腹側海馬では、突起の数と長さにおいて、各群有意差は認められなかった。鍼通電刺激が PTX による背側海馬 DG のミクログリアの活性化を抑制することが示唆された。

4-4 DEAD-box 型 RNA ヘリカーゼ Ddx20 によるオリゴデンドロサイトの分化および恒常性維持機構の解明

備前典久 1、Anna Simankova2、竹林浩秀 1
1 京都大学 大学院医学研究科 附属総合解剖センター、2 生理学研究所 電子顕微鏡室

オリゴデンドロサイト（oligodendrocyte: OL）は、中枢神経系におけるグリア細胞の一種であり、神経軸索に脂質に富むミエリン鞘を形成することで、跳躍伝導による神経伝達の高速化を可能にし、同時に軸索の構造的・機能的保護にも寄与している。したがって、OL の分化やミエリン化の障害、あるいは脱髄は神経機能に深刻な影響を及ぼし、アルツハイマー病や多発性硬化症など、様々な難治性神経疾患の病態形成に関与すると考えられている。我々はこれまでに、OL 発生に必須である basic helix-loop-helix 型転写因子 Olig2 の新規結合因子として、DEAD-box 型 RNA ヘリカーゼ Ddx20 を同定し、この分子が OL の発生および分化・成熟において重要な機能を担うことを明らかにしてきた。しかしながら、Ddx20 が OL の分化・成熟および恒常性維持に果たす分子機構の全貌については、未だ明らかにされていない点が多い。本研究では、OL において Ddx20 を欠損させたマウス(Mbp-Cre; Ddx20 cKO マウス)を用い、脳梁領域における RNA-seq 解析をコントロールマウスと比較して実施し、OL における網羅的な転写およびスプライシングの変動を解析した。その結果、Ddx20 欠損マウスでは、コレステロール生合成経路に関与する多数の遺伝子群の発現が著しく抑制されていることが判明した。加えて、細胞内代謝関連遺伝子群においてもスプライシング異常が広範に認められ、これらの分子変化は OL 分化の停滞に加えて、一部老化に類似した分子的特徴を誘導する可能性が示唆された。さらに、OL における Ddx20 の欠損が、ニューロンの脱落や軸索変性を誘導することが明らかとなり、Ddx20 が OL-ニューロン間の機能的相互作用の維持にも重要な役割を果たしていることが示唆された。以上の結果より、Ddx20 は OL における代謝制御および細胞内恒常性維持に不可欠な分子であり、その欠損は神経回路全体の恒常性を破綻させる可能性があることが明らかとなった。

4-2 マウス胎仔脳におけるオリゴデンドロサイト最終分化機構解明に向けた新規ペプチドの有用性の検証

池澤泉 1,2、備前典久 1、竹林浩秀 1
1 京都大学大学院医学研究科附属総合解剖センター、2 新潟大学大学院医歯学総合研究科脳機能形態学分野

オリゴデンドロサイト（OL）は中枢神経系にて軸索周囲にミエリンを形成し、正常な神経活動を支えている。したがってミエリン形成不全や、ミエリンの崩壊（脱髄疾患）が生じると、深刻な神経疾患を引き起こす。これらの疾患の治療法開発には、ミエリン形成を制御する詳細な分子機構の理解が重要であるが、未だ不明な点が多い。そこで我々は、DEAD-box 型 RNA ヘリカーゼの一種であり、ミエリン形成に必須の Ddx20 という因子に着目した。Ddx20 は C 末端領域で、OL 系譜細胞の発生・分化に必須の転写因子である Olig2 と結合するため、この領域が OL のミエリン形成の責任領域であると考えた。そこで、Ddx20 の C 末端領域のみを切り出したポリペプチド(Ddx20C)を作製して、ミエリン形成機構への関与を調べ、本機構の解明に対する有用性を検証した。子宮内電気穿孔法を用いて、妊娠 14.5 日目のマウス胎仔の大脳皮質の神経上皮細胞に Ddx20C を導入し、妊娠 17.5 日目に組織解析を行なった。その結果、Ddx20C 導入細胞にて、一部のミエリン関連タンパクの mRNA の発現上昇が認められた。これらの遺伝子の発現は通常は出生後に始まることから、 Ddx20C は複数のミエリン関連因子に対して強い発現亢進作用があると考えられる。さらに興味深いことに、完全長 Ddx20 を導入しても、いずれのミエリン関連 mRNA も発現は認められなかった。これらの結果は Ddx20C が完全長 Ddx20 とは異なる、独自のミエリン関連遺伝子発現亢進機能を持つことを示しており、OL のミエリン形成分子機構解明に寄与する新たなツールとなる可能性がある。

5-1 ペプチドニューロン可視化におけるコルヒチン中枢投与経路の比較

橘本渚 1、高浪景子 2
1 奈良女子大学大学院人間文化総合科学研究科心身健康学専攻、2 奈良女子大学研究院生活環境科学系生活健康学領域

コルチコトロピン放出ホルモン（CRH）は、ストレス応答、摂食行動、不安などに関与する、41 個のアミノ酸からなるペプチドホルモンである。免疫組織化学法により抗 CRH 抗体を用いて脳内の CRH ニューロンを可視化する際、コルヒチン処理を行わない条件では、視床下部室傍核や分界条床核、扁桃体などの領域において軸索は検出されるものの、細胞体の可視化は困難である。しかし、これらの領域ではコルヒチン処理を行うことで、CRH ニューロンの細胞体の可視化が可能となる。コルヒチンの投与法には、側脳室投与と大槽内投与の 2 種類があり、側脳室投与は脳定位装置を用いる必要があり、時間を要する一方、大槽内投与は脳定位装置を必要とせず、短時間で投与が完了する。そこで本研究では、CRH ニューロンの細胞体を効率的に可視化するために、これら 2 つの投与法の効果を比較検討した。両投与法において同量のコルヒチンを投与し、灌流固定を行い、免疫組織化学法により CRH ニューロンの細胞体を可視化した。その結果、視床下部室傍核に発現する CRH ニューロンは、側脳室投与および大槽内投与のいずれにおいても、同程度に細胞体が検出された。分界条床核においても、両投与法ともに背外側部および腹側部で CRH ニューロンの細胞体が可視化された。一方、扁桃体中心核における CRH ニューロンの細胞体は、両投与法で検出可能であったが、側脳室投与の方が大槽内投与よりも明瞭に可視化される傾向がみられた。以上の結果から、視床下部室傍核や分界条床核における CRH ニューロンの細胞体を効率よく可視化するには、短時間で投与可能な大槽内投与が有用であると考えられる。一方、扁桃体における細胞体の明瞭な可視化には、側脳室投与の方が適している可能性が示唆された。

5-2 成体マウス脳室周囲器官および延髄中心管のタニサイト様上衣細胞の特徴解析

益野亮登 1、古部瑛莉子 2、岡本明洋 1、宮田清司 1、吉村亮一 1
1 京都工芸繊維大学 応用生物学、2 旭川医科大学 医学部 解剖学講座 機能形態学

タニサイトは視床下部の正中隆起（ME）と弓状核（Arc）に存在し、細胞体から脳実質まで伸びる長い放射状突起を有する脳室上衣細胞のサブタイプの一つである。タニサイトは他の脳室上衣細胞とは異なり、神経幹細胞の特徴を有し、脳室と脳実質間のトランスサイトーシスに関与することが知られている。最近の研究で、脳室周囲器官である終板脈管器官（OVLT）、脳弓下器官（SFO）や延髄中心管（CC）においても、タニサイトと同様の形態的特徴を有する脳室上衣細胞の存在が報告されているが、タニサイトとして位置づけられるかは明確ではない。
本研究では、OVLT、SFO および CC の上衣細胞がタニサイトとして定義可能かを、形態・分子・輸送機能の観点から検討した。マウスの ME、Arc、OVLT、SFO、CC において、Vimentin を基軸とした二重蛍光免疫染色（Nestin、GFAP、Connexin43、Glycogen synthase 1、Pax6、Ki67）を実施し、幹細胞性マーカーの発現を評価した。また、蛍光トレーサーの脳室内投与により、OVLT、SFO、CC の上衣細胞において、脳室側から実質側へのトランスサイトーシス様高分子輸送が示唆された。さらに、電子顕微鏡(TEM)を用いて、CC 上衣細胞の微細構造を観察したところ、管腔側の多数の微絨毛と基底側に伸びる突起内のミトコンドリアの集積が確認され、物質輸送活性の高いタニサイト様構造を有していた。
以上の結果から、OVLT、SFO、CC での上衣細胞の多くは、ME や Arc のタニサイトと同様の神経幹細胞特性を有し、これらの領域の上衣細胞の一部はタニサイトとして位置づけられる可能性が示された。

5-3 脳梗塞後の海馬歯状回においてミクログリアは樹状突起スパイン数を減少させる

岡田桃花、中澤秀真、髙橋瞳、山口菜摘、中谷仁、澤野俊憲、田中秀和
立命館大学大学院 生命科学研究科 薬理学研究室

ミクログリアは、神経活動依存的にシナプスを貪食することで、機能的な神経回路の形成に寄与する。我々の作製する中大脳動脈閉塞（MCAO）マウスの海馬歯状回（DG）では、手術後数時間以内に神経活動の過剰な亢進が認められる。過剰興奮が神経細胞に生じると、興奮性シナプス入力を受ける樹状突起スパインが退縮することが報告されており、この現象にミクログリアが関与している可能性がある。そこで我々は、MCAO 後に DG 顆粒細胞の樹状突起スパイン数の変化にミクログリアが関与するかを評価した。MCAO マウスでは術後 6 時間において、スパイン密度が Sham 群と比べて低下していた。しかし、PLX3397 によりミクログリアを除去すると、MCAO 後のスパイン減少は見られなかった。しかし、ミクログリア内に含まれる PSD95 陽性樹状突起スパインの数は、MCAO 群と Sham 群で差がなかった。先行研究では、PSD95 陰性樹状突起スパインの存在が示唆されている。このことから、MCAO 後にミクログリアが PSD95 陰性スパインを選択的に貪食し、それが全体の樹状突起スパイン数減少に寄与していると考えている。

6-1 発生中の B6N-XYPOS マウスにおける生殖道形成の破綻機序に関する組織学的研究

河合穂香 1、横山俊史 1、犬塚千尋 1、倉本幸佳 1、星川矢一 1、万谷洋平 1、三木崇範 2、星信彦 1
1 神戸大学、2 香川大学

【緒言】哺乳類の雄では、10.5 dpc（days post-coitum）頃に精巣決定因子である Sex determining region of the Y chromosome（Sry）が Sry-box9（Sox9）を活性化して、未分化性腺内の支持細胞前駆細胞をセルトリ細胞に分化させる。セルトリ細胞は集合して精索を形成し、精細管および Rete cord は 15.5 dpc 頃に中腎内のウォルフ管と接続する。B6N-XYPOS マウスは、野生型 B6N-XY マウスよりも Sry および Sox9 の発現が遅延し［Umemura et al., 2015］、14.5 dpc において精索形成が野生型より劣っている［Yamamoto et al., 2018］。成獣の B6N-XYPOS マウスにおいては、卵精巣や卵巣を有する個体も出現し、精子のみを含む精細管や水腫化した子宮が多数出現している［Umemura et al., 2015］。その背景として、精細管と精巣網の接続が不完全であることや、子宮の遠位側の閉鎖が推測されたため、破綻機序について検討した。
【材料と方法】胎子および生後の B6N-XYPOS マウスおよび野生型 B6N-XY マウスを用い、ザンボニ固定パラフィン連続切片を作製した。精細管の形成程度や精巣網との接続，精巣における間質部の割合、ミュラー管の閉鎖の有無について、HE 染色および免疫組織化学染色により検討した。
【結果と考察】E15.5 において、精細管は精巣の浅層に多く認められ精細管内には核の濃縮と断片化を伴う変性した細胞が存在し、抗 ssDNA 抗体に陽性を示した。その陽性細胞は B6N-XYPOS マウスでは野生型と異なる局在を示した。精巣面積は野生型と有意な差が無い一方で、間質細胞面積割合は野生型よりも有意に小さかった。P1 において、精巣網の内腔が拡張している個体が出現した（n=1）。成獣の精巣において、性腺の頭側および尾側で卵巣化領域が確認された。水腫化した子宮を有する成獣マウスにおいては、閉鎖領域が認められた。発生初期においてはミュラー管の閉鎖は認められていないため、発生後期以降に閉鎖することが推測された。

6-2 自閉スペクトラム症モデルにおける眼球運動異常メカニズムの解析

入江浩一郎 1,2、原田祥太郎 1,3、今井貴夫 3,4, 土井 美幸 1,5、島田昌一 1,5,6、臼井紀好 1,5,6,7
1 阪大 院医 神経細胞生物学、2 阪大 院医 共同研、3 阪大 院医 耳鼻・頭頸外科、4 奈良医大医 耳鼻頭頸外、5 大阪精神医療セ こころの科学 依存

自閉スペクトラム症（Autism Spectrum Disorder; ASD）は社会的コミュニケーション・対人的相互反応の障がい、限定された反復行動・興味を呈する神経発達症である。これまでに ASD を含む神経発達症者において眼球運動の異常が報告されているが、眼球運動の異常を引き起こすメカニズムは未だ解明されておらず、また眼球運動と社会性行動との関係は不明のままである。
本研究では ASD における眼球運動異常の発症メカニズムの解明および眼球運動と社会性行動の相関関係を明らかにすることを目的とした。眼球運動の評価を行なったところ、ASD モデルマウスにおいて眼球運動数の減少および速度の低下が観察された。眼球運動に関連する組織の組織学的解析を行なったところ、ASD モデルマウスでは眼球運動に関わるいつかの脳領域における神経細胞数の減少が観察された。次に眼球運動と社会性行動との関係を調べた結果、コントロールマウスにおいて眼球運動の回数と社会性行動に正の相関が見られたが、ASD モデルマウスにおいてはその相関が破綻していることが明らかとなった。
これらの結果より、ASD モデルマウスにおける眼球運動の異常は関連組織の発達異常によって生じ、この関連組織の発達異常は眼球運動と社会性行動との相関を破綻させる可能性が示唆された。

6-3 ラット椎間板穿刺モデルの椎間板変性に運動負荷が与える影響

竹浦信明、外村仁、山田俊児、清水佑一、松田賢一、田口勝敏、小泉崇、梅田浩市、森田尚宏、石橋秀信、長江将輝、田中雅樹、高橋謙治
京都府立医大大学院 運動器機能再生外科学（整形外科）、生体構造科学

【目的】椎間板変性は脊椎疾患の主要な原因の一つであり、力学的刺激が椎間板の恒常性維持に重要であるが、椎間板にとって最適な運動条件は未解明である。本研究は、ラット椎間板穿刺モデルを用いて異なる強度のトレッドミル運動が椎間板変性に与える影響を評価し、椎間板変性に有効な運動強度について検討することを目的とした。
【方法】10 週齢の Sprague-Dawley 系雄ラット 40 匹を 5 群（各 8 匹）に分け、Sham 群、安静群、軽度（10m/min）、中等度（14m/min）、高強度（18m/min）の運動群とした。安静群および運動群では L5/6 椎間板の穿刺処置を行った後、運動群は異なる強度のトレッドミル運動を 8 週間実施した。MRI 撮影により椎間板の Disk Height Index（DHI）および T2WI シグナル強度を測定した。また、椎間板の組織学的評価として Safranin-O 染色を行った後、椎間板変性の程度を Itzel のスコアリングシステムを用いて評価した。
【結果】DHI は中等度運動群(0.132)が安静群(0.119)と比較して有意に高値を示した。T2WI シグナル強度は中等度運動群(1.03)が最も高く、安静群(0.78)および高強度運動群(0.84)と比較して有意差を認めた。また、組織学的スコアは中等度運動群(14.2)で最も低く、安静群(25.3)と比較して有意に低値を示した。
【考察】本研究は、椎間板変性動物モデルを用いて異なる運動負荷が椎間板に与える影響を評価した初の研究である。中等度の運動は細胞数の維持と細胞外基質の産生を促進し変性を抑制する一方、高強度の運動は変性を加速させる可能性が示唆された。過去の in vitro 研究では適度な機械的刺激が同化作用を促進し、過度な機械的刺激が異化作用を促進することが示唆されており、本研究も運動強度の違いによる椎間板細胞へのメカニカル刺激の違いが椎間板変性の進行に影響した可能性があると考えた。
【結論】椎間板変性動物モデルにおいて中程度の運動が椎間板変性抑制に有効であった。

6-4 視覚教材にある解剖掛図と美術解剖掛図の比較研究－旧大阪帝国大学と旧京都府立医学専門学校、旧東京美術学校にある教育用掛図の接点について－

高田嘉宏
大阪大学大学院 人文学研究科 芸術学専攻 アートメディア論

本発表では、医学科で使用された解剖掛図と、美術解剖掛図との類似点と差異について論じる。医学科の解剖学と美術教育の交点にあるのが、美術解剖学 “artistic anatomy” と言われている。これは芸術家が人体表現の精度を高めるために発展してきた技術(技法)である。
美術史では、古代ギリシア・ローマ以来、彫刻家や画家たちが、人体の筋や骨格の理解に基づき、理想的な身体表現を追求してきた。医学史においては、アンドレアス・ウェサリウス(1514-1564)が、解剖図像を掲載した『ファブリカ』(1543)を刊行している。これは、解剖学と芸術家の共同研究の成果として描かれた。そして、近世フランスのアカデミー美術学校(École des Beaux-Arts)では、美術解剖学が芸術教育の上で基礎・基盤となった。
解剖掛図は、18 世紀末から、ヨーロッパの出版社で医学用の解剖掛図が盛んに作成された。特にドイツやフランスでは銅版画やリトグラフを大判に印刷したものが、学校機関で使用された。19 世紀後半には、高等美術学校で美術解剖学が定着すると、芸術家の教育に特化した美術解剖学の掛図が登場し、医学系の解剖掛図から独立していった。
日本では、明治以降、1876 年創設の工部美術学校(現・東京藝術大学、1887 年創立)や、大学東高・東京医学校(1872-1877、現 東京大学医学部)などで、海外から輸入された掛図が使用され、その後、画家(画工)たちによって、手描きによる「美術解剖学・人体解剖学」掛図が制作されている。
以上のように、掛図の歴史から医学史と美術史には関連が深いことがわかる。また、この関係は明治以降においても継続して行われていたことが、近代医学史の視覚教材からも確認できる。

7-1 Slc22a23 ノックアウトラットの表現型解析

内村康寛 1、篠原正和 2、真下知士 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 神戸大学、3 東京大学

胎生期の低栄養ストレスが、成長後の行動異常を引き起こす分子メカニズムを明らかにするため、ラットをモデル動物に用いた研究を行なっている。我々は、胎生期初期の低栄養ストレスにより solute carrier 22 family member 23 gene (Slc22a23)が、ラットの脳において、不可逆的に高発現することを見出した。Slc22a23 は、細胞膜に発現する輸送体をコードするが、基質は同定されておらず、生体内の機能の詳細が不明であった。このため、ノックアウトラットを作製し、表現型の解析を行った。ノックアウトラットは、痩せ・オープンフィールドでの自発的運動量の増加・脳重量、特に海馬体積の減少を示した。次に、Slc22a23 がコードする輸送体の機能を解明するため、ノックアウトと野生型ラットの血漿を比較する質量分析を行った。Lysophosphatidylcholine C20:4 (LPC 20:4)が、ノックアウトラットの血漿で特異的に減少していた。このため、LPC 20:4 を SLC22A23 輸送体の基質候補物質と考え、LPC 20:4 をノックアウトと野生型ラットに静注し、表現型に及ぼす効果を調べた。SLC22A23 輸送体を発現する野生型ラットでは、LPC 20:4 の静注によって、オープンフィールドでの自発的運動量の減少・モーリス水迷路での標的到達時間の減少などが、ノックアウトラットよりも顕著に示された。この結果は、LPC 20:4 の静注によって、血中の LPC 20:4 濃度が増加し、輸送体を発現する野生型ラットでは、ノックアウトラットよりも効率的に LPC 20:4 が脳に運ばれ、脳の神経細胞に取り込まれることで、学習効果が高まった結果を示していると考えられた。

7-2 結節性硬化症におけるリン酸化酵素 SGK1 の意義

井上浩一 1、張峻銘 1、植木孝俊 2
1 奈良県立医科大学解剖学 1、2 名古屋市立大学 医 統合解剖学

結節性硬化症では神経系や血管系の細胞の結節性増殖が起こり、自閉症やてんかんなどの精神神経疾患を引き起こす。原因遺伝子のひとつである TSC2 の関与する mTOR シグナル経路にリン酸化酵素 SGK1 が存在するが、近年、結節性硬化症での SGK1 の過活性化の可能性が報告されている。我々は神経系における SGK1 の意義の研究を続けており、本研究では結節性硬化症において神経幹細胞での TSC2 の異常とそれに伴う SGK1 の活性変化が幹細胞の腫大化と細胞周期に与える影響について検証した。まず、shRNA による TSC2 のノックダウンを mRNA、タンパクレベルで確認した。TSC2 のノックダウンにより SGK1 の潜在的な活性上昇と形態的な細胞腫大とが示唆されたため、フローサイトメトリーによる細胞容積の検討を行った。その結果、有意な細胞容積の増大が見いだされた。この細胞の腫大化は SGK1 の活性抑制により増大されたことから、TSC2 の異常による SGK1 の活性化が細胞の腫大化に関与する可能性が示唆された。また、TCS2 異常による細胞周期の変化を検討したが、この細胞周期への影響は SGK1 の阻害による有意な変化は検出できなかった。これらのことから、TSC2 の機能低下により細胞の腫大化が起こるが、細胞腫大化には SGK1 が関与する一方で、細胞周期の遅延化には関与しない可能性が示唆された。

7-3 NAD 分解酵素 CD38 による興奮毒性制御機構の解明

服部剛志 1、Nguyen Huong Ly2、Alimire Ababaikeri1,2、東田陽博 3、岡本宏 4、辰巳晃子 1、堀修 2
1 奈良医大 医 2 解剖、2 金沢大 医 神経解剖、3 金沢大 子どものこころ、4 東北大 医 生化学

興奮毒性はグルタミン酸受容体の過剰刺激により神経細胞死を引き起こし、てんかん、脳虚血、脳外傷などの病態悪化の一因となる。CD38 は NAD^+ を分解して環状 ADP リボースを生成する酵素である。我々は、CD38 の欠損が LPS 誘導性神経炎症モデルにおいて神経炎症を軽減することを報告してきた。(Roboon et al., J Neurochem, 2021)。しかしながら、CD38 欠損の神経障害に対する効果は依然不明であるため、本研究では、CD38 が神経細胞死に与える直接的な影響を検討した。

野生型（WT）および CD38 ノックアウト（KO）マウス由来の培養神経細胞にグルタミン酸を処理し、細胞死を比較した結果、KO 神経細胞では細胞死が有意に減少した。アポトーシスマーカーである切断型カスパーゼ 3 の発現も KO 神経細胞で低下していた。次に、CD38 欠失により NAD^+ レベルが上昇することから、NAD^+ 前駆体であるニコチンアミドリボシド（NR）およびニコチンアミドモノヌクレオチド（NMN）処理をおこなったところ、グルタミン酸誘導性のアポトーシスが抑制されることを確認した。

さらに、グルタミン酸受容体アゴニストであるカイニン酸を側脳室に注入し、神経特異的 CD38 ノックアウト（cKO）マウスにおける海馬の興奮毒性を評価したところ、cKO マウスでは神経損傷が顕著に軽減されていた。

以上の結果より、CD38 が神経細胞内の NAD^+ レベルを介して興奮毒性の制御に関与することが示唆される。