

形態機能医科学講座／解剖学分野

1. 領域構成教職員・在職期間

| | | |
|-------|-------|----------------------|
| 教授 | 飯野 哲 | 平成11年6月ー(平成22年6月ー現職) |
| 准教授 | 堀口 和秀 | 平成16年4月ー(平成26年4月ー現職) |
| 助教 | 伊藤 哲史 | 平成13年4月ー |
| 特命助教 | 橋本 隆 | 平成26年5月ー |
| 特別研究員 | 堀口 里美 | 平成22年8月ー(平成26年4月ー現職) |

2. 研究概要

研究概要

私たちは消化管機能なかでも運動を担う消化管筋層において、構成細胞群を組織細胞学的・生理学的・分子生物学的・発生学的に研究している。この研究を通して、正常な消化管運動を担う細胞・分子の働きを明らかにし、また消化管運動障害における病態生理や治療への手掛かりを得ようとする。現在、筋層における神経分布・平滑筋の機能分子発現・カハール介在細胞や間質性細胞の分布と発生および機能分子発現について解析を進めている。また消化管病態として炎症性腸疾患に焦点を当て、急性腸炎モデルにおける筋層構成細胞の再生増殖について検討を進めている。

カハール介在細胞 (interstitial cells of Cajal, ICC) と神経筋伝達能に関しては、同細胞と自律神経終末間のシナプス様構造、興奮性神経伝達物質に対する受容体発現、抑制性神経伝達物質である一酸化窒素NOによる細胞内情報伝達系存在を示し、カハール介在細胞の神経筋伝達における働きを明らかにした。カハール介在細胞の発生・分化・再生に関して、c-Kit遺伝子変異のWミュータントやc-Kit-GFPマウスの解析を行い、特有のカハール介在細胞欠損記載、薬剤による部位特異的カハール介在細胞欠損マウスの作製・解析、カハール介在細胞の発生過程と分子発現変化の解析、炎症性腸疾患モデルマウスによるカハール介在細胞の変化と可塑性について研究を進めている。

また新たな間質性細胞として線維芽細胞 (fibroblast-like cells) を見だしている。同細胞はKチャネルやグアニレートシクラーゼ、PDGF受容体の特異的に発現し、ギャップ結合を有する細胞性ネットワークを形成し、消化管筋層の調節を担う細胞と考えられる。粘膜や漿膜にもPDGF受容体を発現する線維芽細胞を同定しているが、筋層とは異なる表現型を示し、それぞれの場で特有の機能を有する事が示唆されている。私たちは環境で発生する音からさまざまな情報を取り出しており、個々の音を認識する際、抽出された特徴が結び付けられている。内耳で電気信号に変換された音は複数の神経核で特徴が抽出され、ついで上位神経核で結びつけられることで音の認知が起こる。並行処理された音情報が最初に統合されるのが中脳下丘である。情報処理の基盤となる神経回路の形態の解析を行い、下丘で行われている情報処理の原則を明らかにすることを目的としている。

キーワード

消化管運動、カハール介在細胞、線維芽細胞、間質細胞、平滑筋、消化管神経、炎症性腸疾患、下丘、聴覚、GABA、グルタミン酸、局所神経回路、神経解剖学

特色等

生体組織内における特定の細胞の生理機能および病態生理における機能を明らかにするため機能形態学的手法を用いている。特定の細胞分子をイメージングするためのプローブである抗体や核酸プローブを複製し、抗体や遺伝子、トレーサーを用いた多重染色により細胞を可視化し、また、高解像度の電子顕微鏡を用いることで細胞や分子局在を詳細に解析している。加えて遺伝子改変マウスを用い、細胞特性の解析を総合的に進めている。

当分野での研究はカハール介在細胞や下丘という特殊な領域を扱っているが、消化管機能や聴覚機能における主要な要素であり、生体機能を解明し病態理解の上で必須と考えられるものである。これら研究に対して専門学会からの評価も受け、シンポジウムの開催や学会賞受賞などに結びついている。

本学の理念との関係

健全な消化管機能や良好な聴覚機能は、人々が健やかに暮らすための必須の要素であり、私たちの研究は関連分野の正常機能および病態の解明を目指している。消化管機能不全は様々な病態、特に過敏性腸症候群 (IBS irritable bowel syndrome) を含めた機能的消化管障害 (FGID functional gastrointestinal disorder) を引き起こすと考えられ、この一因としてカハール介在細胞・線維芽細胞を始めとする消化管構成細胞の機能変化がある。我々は病態を念頭に置きつつ消化管構成細胞の研究を進め、先端医療の開発につながる知見を集積することを目ざしている。聴覚機能研究は工学部との共同研究を含めた独創的な医学研究であり、in vivo calciumイメージング技法で検出する方法の開発により神経細胞が純音やノイズに対して応答性を持つことを明らかにしている。

3. 研究実績

| 区分 | 編数 | | インパクトファクター (うち原著のみ) | |
|--------|---------------|---|---------------------|---|
| | 2016年分 | | 2016年分 | |
| 和文原著論文 | 1 | — | — | — |
| 英文論文 | ファーストオーサー | 2 | 2.778 (2.778) | — |
| | コレスポンディングオーサー | 0 | 0 (0) | — |
| | その他 | 4 | 14.867 (14.867) | — |
| | 合計 | 6 | 17.645 (17.645) | — |

(A) 著書・論文等

(2) 英文：論文等

a. 原著論文 (審査有)

1614001

T. Saito, T. Ito, Y. Ito, Y. Manabe, K. Sano: Relationship between gustatory function and average number of taste buds per fungiform papilla measured by confocal laser scanning microscopy in humans, *Eur. J. Oral Sci.*, 125(1), 44-48, 201702, DOI: 10.1111/eos.12329. #1.607

1614002

T. Saito, T. Ito, Y. Ito, Yumi, T. Yamada, M. Okamoto, Y. Manabe: Gustatory Dysfunction and Decreased Number of Fungiform Taste Buds in Patients With Chronic Otitis Media With Cholesteatoma, *Ann Otol Rhinol Laryngol.*, 125(9), 704-709, 201611, DOI: 10.1177/0003489416646793. #1.171

1614003

N. Kaji, K. Horiguchi, S. Iino, S. Nakayama, T. Ohwada, Y. Otani, Firman, T. Murata, KM. Sanders, H. Ozaki, M. Hori: Nitric oxide-induced oxidative stress impairs pacemaker function of murine interstitial cells of Cajal during inflammation, *Pharmacol Res.*, 111, 838-48, 201609, DOI: 10.1016/j.phrs.2016.07.030. #4.816

1614004

T. Sasagawa, N. Horii-Hayashi, A. Okuda, T. Hashimoto, C. Azuma, M. Nishi: Long-term effects of maternal separation coupled with social isolation on reward seeking and changes in dopamine D1 receptor expression in the nucleus accumbens via DNA methylation in mice, *Neurosci. Lett.*, 641, 33-39, 201701, DOI: 10.1016/j.neulet.2017.01.025. #2.107

1614005

T. Koderu, H. Arishima, S. Yamada, H. Arai, A. Akazawa, Y. Higashino, R. Kitai, S. Iino, H. Bertalanffy, K. Kikuta.: Orbitozygomatic Craniotomy with Modified Zabramski's Technique: A Technical Note and Anatomic and Clinical Findings., *World Neurosurg.*, 97, 49-57, 201701, DOI: 10.1016/j.wneu.2016.09.085. #2.685

1614006

MS. Islam, K. Horiguchi, S. Iino, N. Kaji, S. Mikawa, M. Hori, H. Ozaki.: Epidermal growth factor is a critical regulator of the cytokine IL-33 in intestinal epithelial cells., *Br J Pharmacol.*, 173(16), 2532-42, 201608, DOI: 10.1111/bph.13535. #5.259

(4) 和文：論文等

a. 原著論文 (審査有)

1614007

橋本 隆、松田 賢一、吉井 崇喜、河田 光博、飯野 哲: PTSDにおける不安増強機構の解明, *Human Developmental Research*, 30, 213-220, 2016

(B) 学会発表等

(1) 国際学会

d. 一般講演 (ポスター)

1614008

C. CHEN, M. CHENG, T. ITO, M. ONO, S. SONG: Cell type specific connectivity and function in auditory midbrain, 北米神経科学学会, サンディエゴ(米国), 201611

(2) 国内学会 (全国レベル)

c. 一般講演 (口演)

1614009

西島 昭彦、法木 左近、稲井 邦博、飯野 哲、島田 一郎、木村 浩彦: Environmental Assessment of the inspection Room during Postmortem Computed Tomography Imagin, 第7回日本放射線技術学会総会学術大会, 横浜市, 201604

1614010

伊藤 哲史: 下丘ニューロンの音応答性と形態との関連, 日本音響学会 聴覚研究会, 豊橋市, 201605

d. 一般講演 (ポスター)

- 1614011** 鈴木 恒也、伊藤 哲史、池田 弘、村瀬 一之: 前部帯状回における痛みの情動的側面と痛覚過敏へのHCNチャネルの関与, 第39回 日本神経科学大会, 横浜市, 201607
- 1614012** 伊藤 哲史: 下丘ニューロンへの興奮性入力空間分布及び生理学的特性との関連, 第122回 日本解剖学会総会全国学術集会, 長崎市, 201703
- 1614013** 堀口 和秀、河原 真代、杉本 京平、堀口 里美、橋本 隆、飯野 哲: TNBS腸炎モデルマウスにおける消化管筋層の傷害と回復過程, 第122回日本解剖学会総会全国学術集会, 長崎市, 201703
- 1614014** 堀口 里美、堀口 和秀、飯野 哲: 胎生期マウス消化管筋層のc-KIT受容体型チロシンキナーゼの発現解析, 第122回日本解剖学会総会全国学術集会, 長崎市, 201703
- 1614015** 橋本 隆、堀口 和秀、堀口 里美、飯野 哲: マウス消化管における転写因子Gli1の局在解析, 第122回 日本解剖学会総会全国学術集会, 長崎市, 201703
- 1614016** 橋本 隆、松田 賢一、吉井 崇喜、河田 光博、飯野 哲: PTSDにおける不安増強機構の解明, 発達科学研究センター ポスターセッション, 東京, 201703

(3) 国内学会 (地方レベル)

c. 一般講演 (口演)

- 1614017** 伊藤 哲史: 中脳における音情報の表現様式について, 日本解剖学会第76回中部支部学術集会, 松本市, 201610

(4) その他の研究会・集会

c. 一般講演 (口演)

- 1614018** 伊藤 哲史: 音の時間分析に必要な内部時間指標の生成機構と地図表現の解明, 新学術領域・「こころの時間学」, 札幌市, 201607

d. 一般講演 (ポスター)

- 1614019** 伊藤 哲史: 音の時間情報を符号化する下丘細胞の形態学的特徴, 新学術領域・「こころの時間学」, 東京, 201612

- 1614020** 伊藤 哲史: 音の時間分析に必要な内部時間指標の生成機構と地図表現の解明, 新学術領域・「こころの時間学」, 札幌市, 201607

4. グラント取得

(A) 科研費・研究助成金等

| 区分 | プロジェクト名 | 研究課題名 | 代表者名 | 分担者名 | 期間 (年度) | 金額 (配分額) |
|---------------|------------------------------------|--|-------------|-------------|---------|----------|
| 区分 | 研究種目 | 課題名 | 代表者名 | 分担者名 | 期間 (年度) | 金額 (配分額) |
| 文部科学省科学研究費補助金 | 新学術領域研究 (研究領域提案型) (継続の研究領域・終了研究領域) | 音の時間分析に必要な内部時間指標の生成機構と地図表現の解明 | 伊藤 哲史 | | 2016 | 3770000 |
| 文部科学省科学研究費補助金 | 基盤研究 (C) | 遺伝的細胞系譜追跡法を用いた消化管間質細胞の機能解析 | 飯野 哲 | 堀口 和秀, 橋本 隆 | 2016 | 1430000 |
| 文部科学省科学研究費補助金 | 基盤研究 (C) | かたちから探る聴覚情報表現 | 伊藤 哲史 | 村瀬 一之 | 2016 | 2470000 |
| 文部科学省科学研究費補助金 | 基盤研究 (C) | 腸炎疾患におけるカハール介在細胞の再生分子メカニズムの解明 | 堀口 里美 | 堀口 和秀 | 2016 | 1560000 |
| 文部科学省科学研究費補助金 | 基盤研究 (S) | 組織修復・再生における間葉系細胞のダイナミズム: 統合型研究 | 尾崎 博 | 飯野 哲 | 2016 | 3900000 |
| 文部科学省科学研究費補助金 | 基盤研究 (S) | 組織修復・再生における間葉系細胞のダイナミズム: 統合型研究 | 尾崎 博 | 堀口 和秀 | 2016 | 1300000 |
| 文部科学省科学研究費補助金 | 基盤研究 (C) | 光遺伝学を応用した下丘聴覚神経路の音情報処理回路の解析 | 小野 宗範 | 伊藤 哲史 | 2016 | 65000 |
| 文部科学省科学研究費補助金 | 基盤研究 (C) | 内因性nAChR活性化蛋白質SLURP-1のT細胞分化に及ぼす作用の薬学 | 川島 紘一郎 | 堀口 和秀 | 2016 | 195000 |
| 学内競争的資金 | ライフセンター 学内共同研究等 | 時間変化する音の脳内表象の解明 | 伊藤 哲史、村瀬 一之 | | 2016 | 500000 |
| 学内競争的資金 | 競争的配分経費・教育 | 初年次から始まる専門教育「人体解剖学」による能動的かつ自主的学修への取り組み推進 | 飯野 哲 | | 2016 | 630000 |

(B) 奨学寄附金

| | |
|------|---------|
| 受入件数 | 5 |
| 受入金額 | 1698000 |

5. その他の研究関連活動

(B) 学会の要職

| 学会の名称 | 役職 | 氏名 |
|---------|------|------|
| 日本解剖学会 | 代議員 | 飯野 哲 |
| 日本平滑筋学会 | 評議員 | 飯野 哲 |
| 日本平滑筋学会 | 編集委員 | 飯野 哲 |