

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－（平成22年6月－現職）
准教授	堀口 和秀	平成16年4月－（平成26年4月－現職）
助教	尾内 隆行	平成29年6月－
特命助教	橋本 隆	平成26年5月－
特別研究員	堀口 里美	平成22年8月－（平成26年4月－現職）

2. 研究概要

研究概要

私たちは消化管機能なか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の存在を示し、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）を見いだしている。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。加えてc-KitリガンドであるSCFを産生する機能を持つことも明らかにしている。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。

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

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作製し、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線維芽細胞という特殊な細胞を扱っているが、消化管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累積することを目指している。

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）
		2017年分	2017年分
和文原著論文		0	—
英文論文	ファーストオーサー	2	2.759 (2.759)
	コレスポ' ンデ' ィング' オーサー	2	2.759 (2.759)
	その他	3	9.689 (9.689)
	合計	5	12.448 (12.448)

(A) 著書・論文等

(2) 英文：論文等

a. 原著論文（審査有）

1714001 T. Fujii, M. Mashimo, Y. Moriwaki, H. Misawa, S. Ono, K. Horiguchi, K. Kawashima: Physiological functions of the cholinergic system in immune cells, J Pharmacol Sci, 134(1), 1-21, 201705, DOI: 10.1016/j.jphs.2017.05.002, #2.415

1714002 T. Fujii, M. Mashimo, Y. Moriwaki, H. Misawa, S. Ono, K. Horiguchi, K. Kawashima: Expression and Function of the Cholinergic System in Immune Cells, Front Immunol, 8:1085, 201709, DOI: 10.3389/fimmu.2017.01085, #6.429

1714003 T. Mihara, W. Otsubo, K. Horiguchi, S. Mikawa, N. Kaji, S. Iino, H. Ozaki, M. Hori: The anti-inflammatory pathway regulated via nicotinic acetylcholine receptors in rat intestinal mesothelial cells., J Vet Med Sci., 79(11), 1795-1802, 201711, DOI: 10.1292/jvms.17-0304, #0.845

1714004 T. Onai, N. Adachi, S. Kuratani: Metamerism in cephalochordates and the problem of the vertebrate head., Int. Journal. Dev. Biol, 61, 621-632, 201712, DOI: 10.1387/ijdb.170121to, #1.981

1714005 T. Onai: The evolutionary origin of chordate segmentation: revisiting the enterocoel theory, Theory Biosci., 137(1), 1-16, 201802, DOI: 10.1007/s12064-018-0260-y, #0.778

(B) 学会発表等

(2) 国内学会（全国レベル）

d. 一般講演（ポスター）

1714006 飯野 哲、堀口里美、堀口和秀、橋本 隆: c-Kitシグナル異常を持つマウスにおける小腸カハール介在細胞の発生, 第73回日本顕微鏡学会学術講演会, 札幌市, 20170530

1714007 橋本 隆、松田 賢一、吉井 崇喜、飯野 哲、河田 光博: SPSストレス負荷ラットにおける、扁桃中心核および境界状床核のCRH系異常, 第40回日本神経科学大会, 千葉市, 20170722

1714008 橋本 隆、堀口 和秀、堀口 里美、飯野 哲: 成体マウス消化管における転写因子Gli1の局在解析, 第59回日本平滑筋学会総会, 福岡市, 20170825

1714009 飯野 哲、堀口 和秀、堀口 里美、橋本 隆、川原 真代、杉本 京平: 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59回日本平滑筋学会総会, 福岡市, 20170825

1714010 飯野 哲、堀口 和秀、堀口 里美、橋本 隆、川原 真代、杉本 京平: TNBS腸炎モデルマウスを用いた結腸筋層の傷害と回復過程研究, 第49回日本臨床分子形態学会総会・学術集会, 岐阜市, 20170915

1714011 橋本 隆、堀口 和秀、堀口 里美、飯野 哲: 成体マウス消化管におけるGli1陽性細胞の同定, 第58回日本組織細胞化学学会総会・学術集会, 松山市, 20170923

1714012 尾内 隆行: 脊椎動物頭部の形態進化：円口類の中胚葉発生からの洞察, 第123回 日本解剖学会総会・全国学術集会, 武蔵野市, 20180330

1714013 堀口 和秀、堀口 里美、橋本 隆、飯野 哲: TNBS腸炎モデルマウス筋層の炎症回復過程におけるカハール介在細胞増殖, 第123回 日本解剖学会総会・全国学術集会, 武蔵野市, 20180330

1714014

堀口 里美、堀口 和秀、飯野 哲：消化管筋層におけるc-KIT受容体型チロシナーゼ発現による細胞系譜制御の解明，第123回 日本解剖学会総会・全国学術集会，武蔵野市，20180330

1714015

橋本 隆、堀口 和秀、堀口 里美、飯野 哲：成体マウス消化管における転写因子Gli1とGli2の局在解析，第123回 日本解剖学会総会・全国学術集会，武蔵野市，20180330

4. グラント取得

(A) 科研費・研究助成金等

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	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	2017	1950000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	消化管カハール介在細胞の分化・形質転換因子の探索と機能解析	堀口 和秀	堀口 里美	2017	2470000
文部科学省科学研究費補助金	基盤研究(C)	選択的蛍光可視化マウスを用いた腸炎疾患における筋層の障害と再生の分子基盤の解析	堀口 里美	堀口 和秀	2017	2470000
文部科学省科学研究費補助金	若手研究(B)	ヘッジホッグシグナリングに基づく腸管発生と神経コネクティクス	橋本 隆		2017	1040000
学内競争的資金	競争的配分経費・教育	大学教育改革に必要な教員の教育意識向上のためのFD・ワークシヨップ活動の推進	飯野 哲		2017	450000

(B) 奨学寄附金

受入件数	3
受入金額	115000

5. その他の研究関連活動

(B) 学会の実績

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

