

## 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	尾内 隆行	平成29年6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受容体を持異的に発現し、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集積することを目指している。

## 3. 研究実績

区分	区分別	
	編数	インパクトファクター (うち原著のみ)
	2018年分	2018年分
和文原著論文	0	—
英文論文	ファーストオーサー	1.82 (1.82)
	コレスポンディングオーサー	1.82 (1.82)
	その他	12.629 (12.629)
	合計	14.449 (14.449)

## (A) 著書・論文等

## (2) 英文: 論文等

## a. 原著論文 (審査有)

1814001

Motegi Y, Sato M, Horiguchi K, Ohkura M, Gengyo-Ando K, Ikegaya Y, Fusamae Y, Hongo Y, Suzuki M, Ogawa K, Takaki M, Nakai J: Confocal and multiphoton calcium imaging of the enteric nervous system in anesthetized mice, *Neurosci Res*, S0168-0102(18), 30523-6, 20190219, DOI: 10.1016/j.neures.2019.02.004., #2.277

1814002

Kaji N, Nakayama S, Horiguchi K, Iino S, Ozaki H, Hori M: Disruption of the pacemaker activity of interstitial cells of Cajal via nitric oxide contributes to postoperative ileus, *Neurogastroenterol Motil*, 20180515, DOI: 10.1111/nmo.13334, #3.842

1814003

Jorgensen BG, Berent RM, Ha SE, Horiguchi K, Sasse KC, Becker LS, Ro S: DNA methylation, through DNMT1, has an essential role in the development of gastrointestinal smooth muscle cells and disease, *Cell Death Dis*, 9(5), 474, 20180427, DOI: 10.1038/s41419-018-0495-z, #5.638

1814004

Onai T: Canonical Wnt/ $\beta$ -catenin and Notch signaling regulate animal/vegetal axial patterning in the cephalochordate amphioxus, *Evolution and Development*, 21(1), 31-43, 20181004, DOI: org/10.1111/ede.12273, #1.82

1814005

Matsuda K, Hashimoto T, Kawata M: Intranuclear Mobility of Estrogen Receptor: Implication for Transcriptional Regulation, *Acta Histochem Cytochem*, 51(4), 129-136, 20180805, DOI: org/10.1267/ahc.18023, #0.872

## (B) 学会発表等

## (2) 国内学会 (全国レベル)

## c. 一般講演 (口演)

1814006

飯野 哲、本坊 優吾、橋本 隆、堀口 里美、堀口 和秀: 消化管筋層の線維芽細胞は c-Kit リガンドを産生する, 第60回日本平滑筋学会総会, 東京都, 2018817

1814007

尾内 隆行: Canonical Wnt and Notch signaling regulate animal/vegetal axial patterning in the cephalochordate amphioxus, 第124回日本解剖学会総会・学術集会, 新潟市, 20190329

## d. 一般講演 (ポスター)

1814008

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 Gli の局在解析, 第60回日本平滑筋学会総会, 東京都, 20180817

1814009

飯野 哲、本坊 優吾、橋本 隆、堀口 里美、堀口 和秀: c-Kitリガンドを産生する消化管筋層の線維芽細胞, 第124回日本解剖学会総会・学術集会, 新潟市, 20190328

1814010

堀口 和秀、橋本 隆、堀口里美、飯野 哲: 術後イレウスモデルマウスにおける腸筋層の組織学的解析, 第124回日本解剖学会総会・学術集会, 新潟市, 20190329

1814011

橋本 隆、永野 宏、海野 年弘、飯野 哲: 成体ラット脳におけるムスカリン受容体M2の局在解析, 第124回日本解剖学会総会・学術集会, 新潟市, 20190328, 20190328

1814012

飯野 哲、本坊 優吾: 消化管筋層におけるc-Kitリガンド産生細胞, 日本顕微鏡学会第74回学術講演会, 久留米市, 20180530

## 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)
武田科学振興財団		円口類胚を用いた脊椎動物頭部骨格筋の進化的起源の解明	尾内 隆行		2018	2000000
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	若手研究(B)	ヘッジホックングナリングに基づく腸管発生と神経コネクトミクス	橋本 隆		2018	1560000
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	2018	1170000
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	2018	1170000

## (B) 奨学寄附金

受入件数	5
受入金額	2274000

## 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

## (C) 座長

国内学会	学会名	氏名
一般講演(ポスター)	第60回日本平滑筋学会総会	飯野 哲