

**所属：**獣医学専攻 獣医薬理学研究室 (3号館 200号室)

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/index.html>

**氏名：**堀 正敏 (Hori, Masatoshi Ph.D., D.V.M.)

**身分：**助教授

## 研究室全体の研究テーマ

炎症性腸疾患における消化管運動機能障害機構と筋層部免疫応答

消化管常在型マクロファージの病態生理機能解析

肥満細胞の脱顆粒機構の解明

肝線維症における肝星細胞の病態機能(Myofibroblast cellsの分子薬理学)

門脈平滑筋の病態生理

## 研究室で所有する実験装置

細胞内 Ca 測定装置 (浜ホト・アクアコスモス)

マイクロダイセクション (ライカ)

冷却 CCD 付き蛍光顕微鏡 (ニコン)

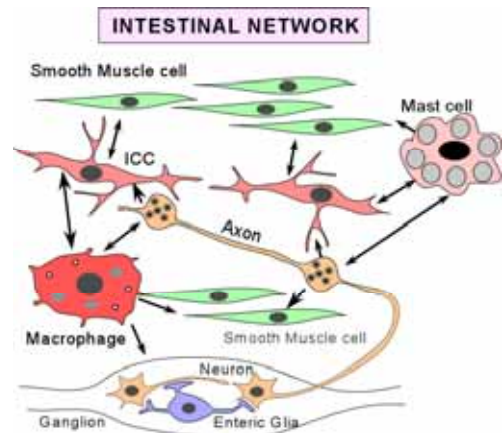
マルチマイクロプレートリーダー (吸光、蛍光、発光)

消化管蠕動反射測定装置

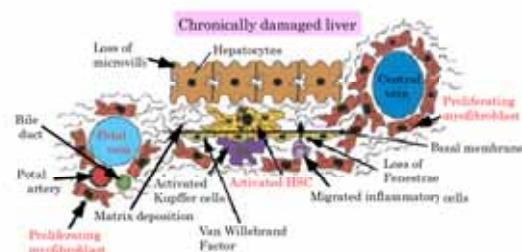
消化管収縮測定装置

## 研究内容

消化管運動は、ペースメーカー細胞であるカハールの介在細胞 (ICC) と神経が協調して平滑筋細胞を制御することによるが、病態時にはマクロファージや肥満細胞などの免疫応答細胞が、関与し複雑なネットワークを形成している。我々は、これらの個々の細胞の情報伝達機構や、相互作用について研究している。



また、腸管と肝臓を結ぶ門脈の免疫応答機構を中心とした病態解析と、腸炎や肝線維症で重要な機能を果たしている Myofibroblast cell の細胞生物学的研究を行っている。



所属：獣医学専攻 獣医薬理学研究室（3号館 200号室）

<http://www.v.m.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/index.html>

氏名：藤澤正彦（Fujisawa, Masahiko）

身分：産学連携研究員

## 自分の研究テーマ

炎症性腸疾患モデルにおけるクローン病原因遺伝子 NOD2 の変化

## 現在行っている実験手技

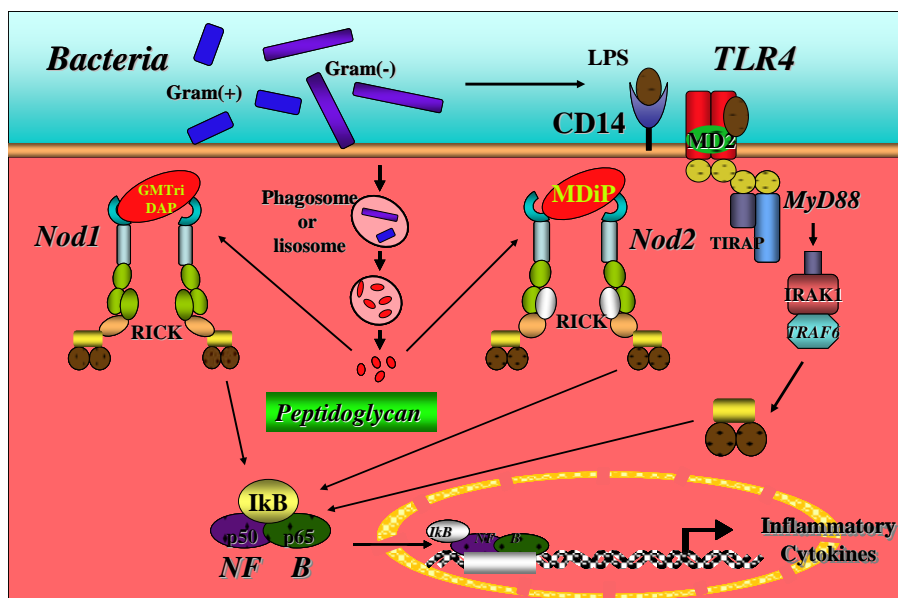
組織学的解析（IHC, ISH, WIHC etc.）

分子生物学的解析（RT-PCR etc.）

## 研究内容や自己 PR

炎症性腸疾患モデル（マウスおよびラット）を作成し、in vivo での解析を中心にしています。

自然免疫系における菌体成分認識分子である TLR4 や NOD2 などの発現やその他の炎症性サイトカイン発現についても見ています。



所属：獣医学専攻 獣医薬理学教室

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/>

氏名：森實 芳仁 (Morizane Yoshihito)

身分：産学官連携研究員

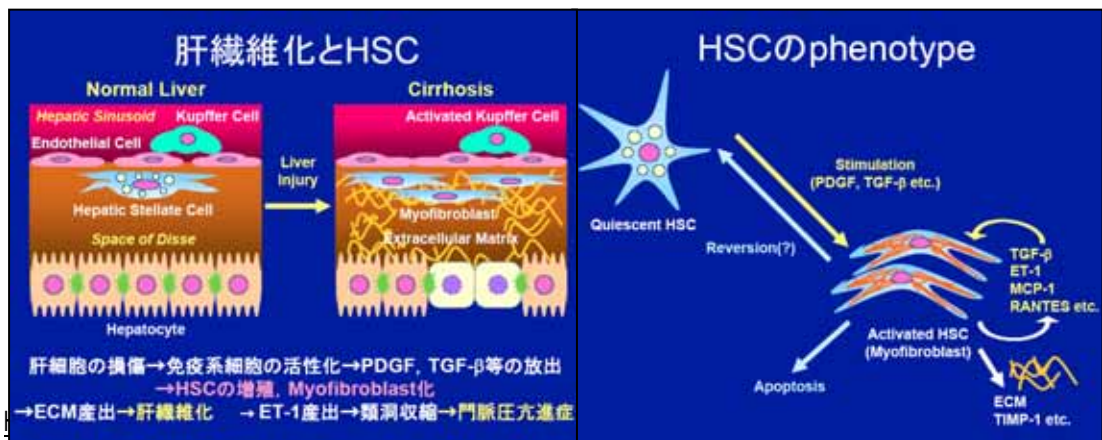
## 自分の研究テーマ

筋線維芽細胞・肝星細胞(Hepatic Stellate Cell: HSC)の生理及び薬理

## 現在行っている実験手技

ライン化細胞(LI90: Human HSC)及びラットの初代培養 HSC を用いた各種アッセイ  
 各種肝繊維化症モデルラット(胆管結紮, ブタ血清投与等)から単離した HSC の解析  
 遺伝子発現プロファイルの解析(DNA チップ, RT-PCR)  
 蛍光指示薬を用いた細胞内 Ca 濃度の経時的変化の測定  
 形態学的解析(免疫染色, 電子顕微鏡)

## 研究内容や自己 PR



各 phenotype の機能特性及び薬剤応答の分子機構の解明

遺伝子発現解析

Ca 情報伝達系(HSC の収縮機序)の解析

Ca 代謝, Rho-ROCK 系, PKC-CPI17 系等に注目

薬理

endothelin 関連, statin, PPAR $\gamma$ , 各種サイトカイン・ケモカイン抗体等

**所属：**獣医学専攻 獣医薬理学研究室

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/>

**氏名：**小比類巻 生 (Fuyu, Kobirumaki)

**身分：**研究員

### 自分の研究テーマ

肝星細胞、肝 myofibroblast cell の細胞伸展刺激による生理機能  
発現パターンの解析

### 現在行っている実験手技

分子生物学的手法全般、細胞培養手技

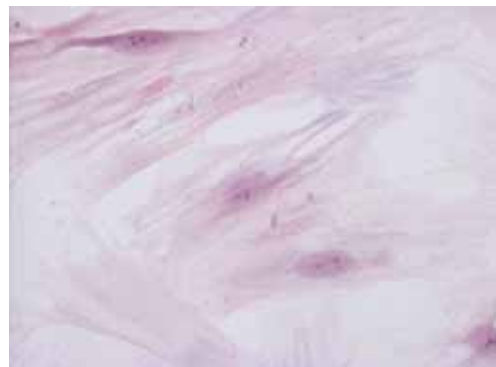
FLEXER-CELL 細胞伸展刺激装置を用いた細胞伸展刺激

### 研究内容や自己 PR

肝臓の線維化は、肝線維化症や肝硬変へと移行する重要な病態生理学的変化であり、線維化に重要な役割を果たしている細胞に肝臓の非実質性細胞である肝星細胞が挙げられる。肝臓に炎症が惹起され肝細胞に障害が現れるとこの肝星細胞は アクチンを発現して筋線維芽細胞(Myofibroblast cell)用の細胞へとフェノタイプが変化し、コラーゲンやサイトカインを産生し、線維化を制御する。近年、この活性化した肝星細胞とは別に Portal myofibroblast cell 自身も肝線維化に関与することがわかってきている。

近年、細胞には伸展刺激を認知する受容器が存在し、細胞は物理的な伸展刺激（実際には血流によるシェアーストレスなど）をこの受容体を介して認知し、様々な情報伝達機構を発現することがわかってきた。肝星細胞や portal myofibroblast cell においても、病態時に線維化や血流による伸展刺激が加わることがわかっているにもかかわらず、これらの細胞における伸展刺激による生理機能発現に関する研究は、全く行われていない。

ラットから単離した肝臓の myofibroblast cell



**所属：**獣医学専攻 獣医薬理学研究室

<http://www.vma.u-tokyo.ac.jp/yakuri/index.html>

**氏名：**桐山 千絵子 (Chieko Kiriyama)

**身分：**技術補佐員

## 自分の研究テーマ

炎症性腸疾患における平滑筋筋層の病理 (形態学からのアプローチ)

GFP 骨髄移植マウスを用いた消化管筋層部常在型マクロファージの寿命

## 現在行っている実験手技

HE 染色

マクロファージ免疫染色

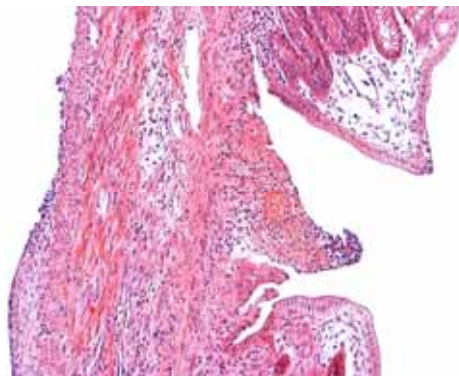
ELISA (サイトカイン産生)

マグヌス法による筋収縮力の測定

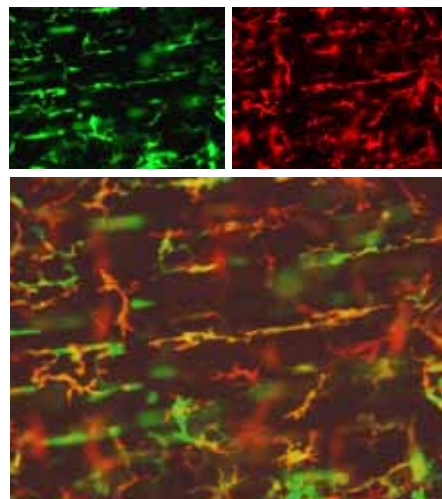
## 研究内容や自己 PR

解剖出身なので形態学を中心に研究しています。

これは TNBS 処置後、腸炎をおこした結腸の HE 染色像です。



GFP 骨髄由来の消化管常在型マクロファージとテキサスレッドデキストランを貪食したマクロファージ



**所属：**獣医学専攻 獣医薬理学研究室

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/>

**氏名：**岡竜也 ( Oka, Tatsuya )

**身分：**博士 4 年

## 自分の研究テーマ

マスト細胞の細胞内 Ca 動態、特に容量依存性 Ca 流入活性化機構  
細胞骨格 (アクチン、チューブリン) の細胞内 Ca 動態への関与について  
マスト細胞の活性化 (脱顆粒) をターゲットとした、アレルギー反応の制御

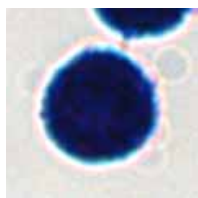
## 現在行っている実験手技

In vitro におけるマスト細胞脱顆粒量測定  
細胞内 Ca 動態の測定 (アクアコスモス使用)  
小胞体内 Ca 動態の測定  
IP<sub>3</sub> 産生量の測定  
細胞内線維状アクチン量の測定  
各種免疫染色  
古典的なマスト細胞の染色 (トルイジンブルー染色、in vitro、in vivo)  
受身皮膚アナフィラキシー反応

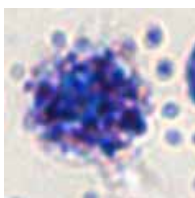
## 研究内容や自己 PR

In vitro における研究がほとんどですが、in vivo におけるマスト細胞の役割を勉強したいと思っています。特に、消化管におけるマスト細胞のことについていろいろ教えていただけたら幸いです。  
最近の興味は、マスト細胞が生理的に持つ、生体にとって有益となる作用を、あれこれ妄想することです。  
望月君の高校の同期です。

脱顆粒前



脱顆粒後



受身皮膚アナフィラキシー反応



所属：獣医学専攻 獣医薬理学研究室

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/>

氏名：大浜 剛 (Ohama Takashi)

身分：博士3年

## 自分の研究テーマ

内因性脱リン酸化酵素阻害タンパク質 CPI-17 を介した回腸炎における  
消化管運動機能障害機序の解明

## 現在行っている実験手技

回腸平滑筋層組織培養法

回腸平滑筋収縮力測定 (マグヌス法)

スキンドファイバー (脱膜化組織標本による  $Ca^{2+}$  感受性測定)

TNBS 誘発腸炎モデルの作成

卵巣摘出マウスの作成

ウェスタンブロットティング

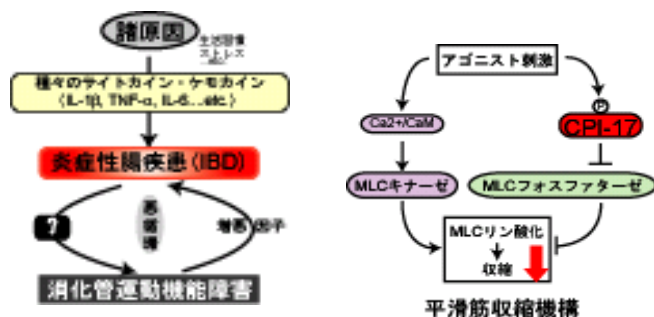
## 研究内容や自己 PR

腸炎研究では、粘膜の炎症に注目が集まり精力的に研究が行われています。しかし、粘膜炎症が進行すると平滑筋層にも炎症が進展し、これが原因となって消化管の運動機能傷害を引き起こされることが知られています。運動機能障害は粘膜炎症の増悪因子となることから平滑筋組織の炎症が、疾患の発症および進行に重要な役割を果たしていると考えられます。

そこで、私は慢性腸炎時の消化管運動機能傷害の分子機序を解明することを目的として研究を行っています。

現在までに *in vitro* の組織培養系、*in vivo* の腸炎モデルを用いて、炎症性サイトカインが、平滑筋収縮に重要な役割を果たす CPI-17 のタンパク質発現量を減少させることが、運動機能障害発症機序の一因となっていることが明らかとなりました (詳細は J. Biol. Chem. 278: 48794-48804, 2003 をご覧ください)。

今後はこの CPI-17 タンパク質発現量低下の機構をより詳細に検討しようと考えています。



所属：獣医学専攻 獣医薬理学研究室

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/index.html>

氏名：田島 剛 (TAJIMA Tsuyoshi)

身分：博士課程3年

### 自分の研究テーマ

消化管常在型マクロファージの生物学

= プロスタグランジン D2 の情報伝達機構 =

### 現在行っている実験手技

消化管平滑筋器官培養

収縮張力測定

ホールマウント免疫染色

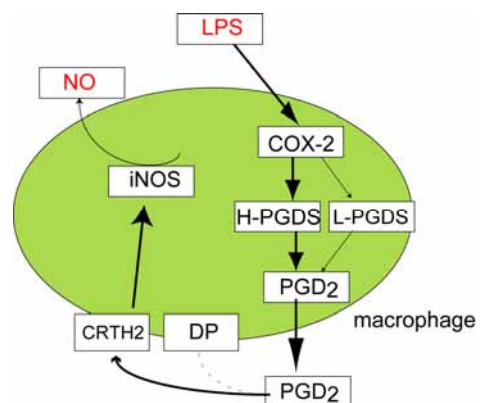
腹腔マクロファージを用いた各種遺伝子発現解析 (RT-PCR など)

### 研究内容や自己 PR

脳や肺、肝臓などの臓器の他に消化管筋層付近にも生理状態でマクロファージが常在していることが知られています。外部からの侵襲を受ける機会が多い消化管において、マクロファージが果たす役割についてはまだ解明されていないことが多くあります。私は消化管常在型マクロファージにおいて、主にプロスタグランジン類、特に PGD<sub>2</sub> を介する情報伝達経路に着目し、炎症時の消化管運動機能障害との関連について研究しています。

<その他自己 PR>

- ・北海道生まれ、酪農学園大学出身
- ・趣味はスキー、パソコン、バイク
- ・東大豊島学寮在住
- ・今年から御殿下でフットサルとジムをはじめました





所属：獣医学専攻 獣医薬理学教室

氏名：岡田 宗善 (Okada, Muneyoshi)

身分：博士 2年



## 自分の研究テーマ

炎症性腸疾患筋層のリモデリングと MMPs

## 現在行っている実験手技

RT-PCR

Western blotting

Zymography

## 研究内容や自己 PR

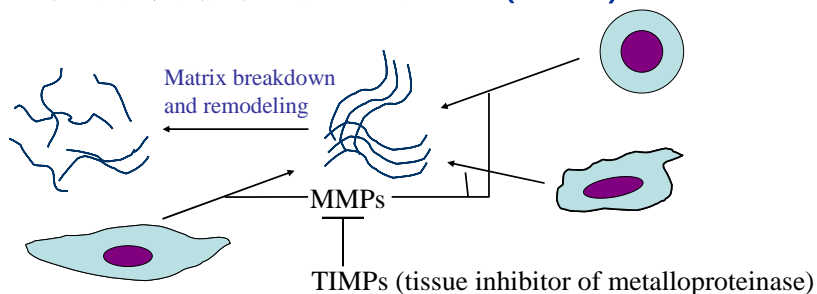
炎症性腸疾患の消化管組織においては、その分解と再構築、すなわちリモデリングが起こっている。

組織は細胞外マトリックス (ECM) によって形作られており、ECM の分解に深くかかわっているマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の炎症性腸疾患の病態への寄与が考えられる。

私は DSS 経口摂取によりマウス腸炎モデルを作成し、その筋層における MMP の関与について検討しています。

## 細胞外マトリックス (ECM)

- ・ 組織の構造支持体
- ・ がんの転移、浸潤などの病態においてその分解、再構築 (リモデリング) が起こる
- ・ ECM リモデリングに関与する ECM 分解酵素  
**マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)**



所属：獣医学専攻 獣医薬理学研究室

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/index.html>

氏名：梶田 昌裕 (Kajita, Masahiro)

身分：博士2年

## 自分の研究テーマ

マクロファージを中心とした門脈平滑筋の免疫応答機構

## 現在行っている実験手技

Real-time RT-PCR

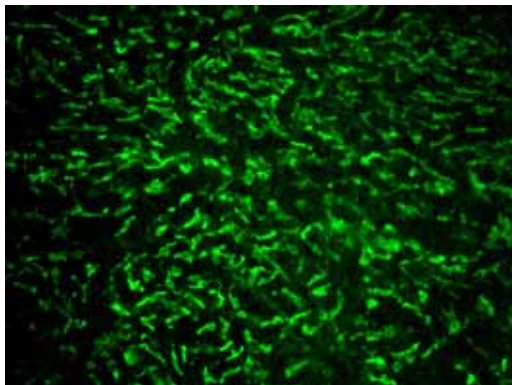
免疫染色 (MΦ など)

## 研究内容や自己PR

消化管において**粘膜免疫**が**第一の砦**とすると、**消化管筋層部の免疫機構**は**第2の砦**である。しかし、この二つの砦で浄化できなかった毒素や化学物質などは体内へと侵入する。しかし、体内では**肝臓**がこれらを解毒する**第三の砦**として機能している。この消化管と肝臓をつなぐバイパスが門脈である。すなわち、**門脈は生体の循環器臓器の中で最も異物の暴露を受ける血管**ということができる。

一方、肝疾患と消化管疾患との間には、密接なつながりがある。アルコール性肝繊維化症では粘膜の破綻から細菌毒素が門脈を経て肝臓のクッパー細胞（マクロファージ）に作用し肝星細胞による繊維化の契機となることが知られている。また、肝繊維化症では門脈圧亢進症を併発することが多い。

このように、門脈は消化管と肝臓をつなぐ重要な臓器として門脈は位置づけられるにもかかわらず、門脈の免疫応答機構などは全くわかっていない。



門脈血管壁にビッシリ分布している多数の常在型マクロファージ  
(ED2 による染色)

**所属**：獣医学専攻 獣医薬理学研究室

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/index.html>

**氏名**：清末 正晴 (Kiyosue Masaharu)

**身分**：博士 2年

## 自分の研究テーマ

炎症性腸疾患における消化管機能障害機構と筋層部免疫応答

- 1) 消化管筋層部における独自の免疫機構の解明
- 2) 炎症時における消化管機能障害機構  
(自発性収縮と筋原性収縮の障害と回復機構)

## 現在行っている実験手技

Real-time RT-PCR

消化管収縮測定

免疫染色 (MΦ、ICC、神経)

MPO 活性

ELISA (サイトカイン産生)

## 研究内容や自己PR

消化管筋層部の免疫応答について、研究しています。消化管に炎症が生じると、運動機能障害が引き起こされることはよく知られた事実です。

消化管免疫と言えば一般的には、粘膜側に着目したものがほとんどですが、近年、筋層部においても免疫応答が認められるといった報告がされています。

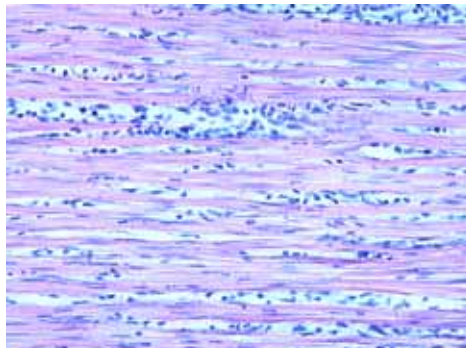
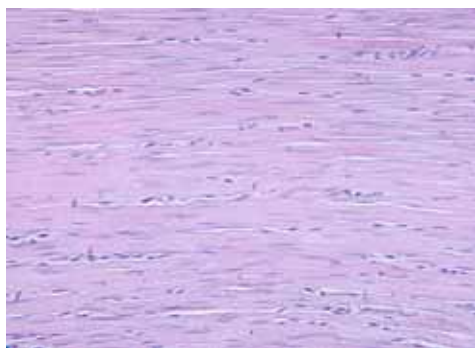
そこで、私は運動機能障害が生じる筋層部においてどのような免疫応答が起こっているかをハプテンを用いたラットモデルで研究に取り組んでいます。

研究の結果、1) 筋層部にも粘膜部と同様にダイナミックな免疫応答 (炎症性サイトカインの増加) が認められました。また、2) 炎症が引き起こされた後の回復期において、自発性収縮の方が筋原性収縮よりも回復力が大きいことが分かりました。

さらなる研究が必要ないように感じられます。

(健常時の筋層間の HE 所見)

(TNBS 2日後の筋層間の HE 所見)



所属：獣医学専攻 獣医薬理学研究室

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/index.html>

氏名：下村 綾 (Shimomura Aya)

身分：学部6年

## 自分の研究テーマ

平滑筋組織培養法を用いた消化管平滑筋運動機能に対するエストロゲンの長期作用

## 現在行っている実験手技

平滑筋組織培養法

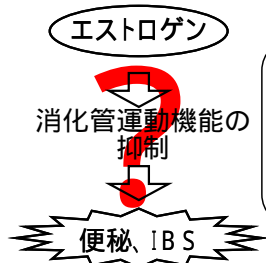
マグヌス法(収縮張力測定)

スキンドファイバー法(収縮タンパク機能測定)

RT-PCR

## 研究内容や自己PR

### 背景



### 目的

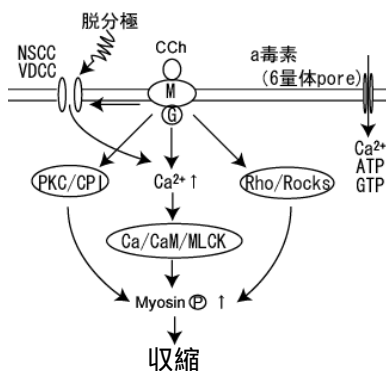
消化管平滑筋の運動機能に対するエストロゲンの生理的かつ長期的な作用を検討し、その分子機構を解明する。

### 方法

**組織培養モデル**  
生理的構造  
直接的作用  
運動機能

回腸平滑筋  
17βEstradiol → 5日培養 → 解析

### 結果と考察



### 生筋の収縮測定

脱分極刺激

カルバコール刺激

消化管運動抑制の要因  
シグナル伝達系の異常?

黄色ブドウ球菌 毒素  
脱膜化標本の収縮測定

Ca<sup>2+</sup>添加

Ca<sup>2+</sup>感受性増加機構への影響?

### 今後の予定

Ca<sup>2+</sup>感受性増加機構に対する作用の検討

卵巣摘出ラットへのE2投与  
1. CCh収縮の抑制の確認  
2. 蠕動運動

### 期待される成果

E2による消化管平滑筋運動機能抑制の原因の特定

便秘やIBSの原因の一つ

所属：獣医学専攻 獣医薬理学教室

<http://www.vm.a.u-tokyo.ac.jp/yakuri/index.html>

氏名：北岡 優佳

身分：学部6年

## 自分の研究テーマ

器官培養モデルを用いた消化管運動機能に対する低酸素負荷の影響

## 現在行っている実験手技

消化管器官培養法

マグヌス法

RT-PCR

免疫染色法

Western blotting

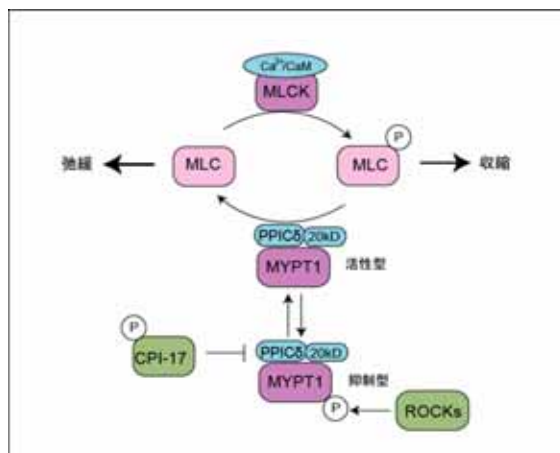
## 研究内容や自己PR

クローン病などの慢性腸炎時において、消化管組織は虚血状態にあり、虚血状態が二次的に病態の悪化を引き起こすと考えられています。

私の研究テーマでは消化管組織を器官培養することで、組織そのものが低酸素でどのような影響を受けるかを検討しています。

これまでの実験では2%酸素下で3日間培養した結果、回腸縦走筋の受容体刺激による発生張力が有意に低下することが分かっています。

そこで今後は、低酸素組織における収縮タンパク発現の変化を中心に解析を進めていこうと考えています。



所属：獣医学専攻 薬理学研究室

氏名：児島 菜摘 (Kojima, Natsumi)

身分：学部 5 年生

### 自分の研究テーマ

肝星細胞におけるエンドセリン刺激情報伝達系の解明と細胞活性化  
(筋繊維芽細胞)に伴う変化

### 現在行っている実験手技

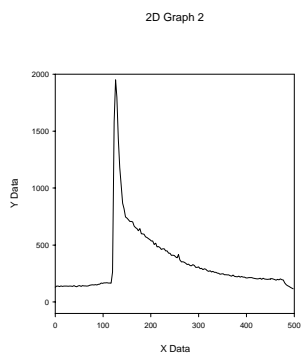
肝繊維芽細胞の初代培養

RT-PCR

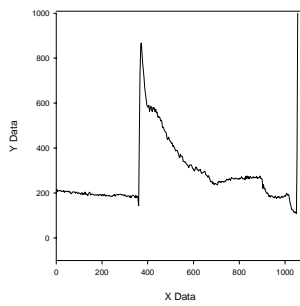
細胞質内 Ca 動態の測定

### 研究内容や自己 PR

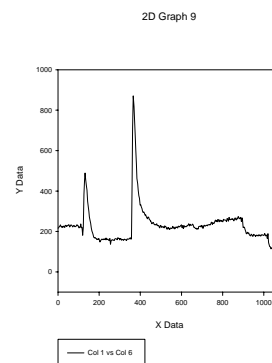
Endothelin 刺激時の細胞内 Ca 濃度の変化



Endothelin 100nm



Endothelin 10nm



Nicardipine 前処置  
Endothelin 10nm

Endothelin は強力な血管収縮作用を持ちます。

肝臓においては 肝の微小循環  
門脈圧亢進症  
肝硬変

今後：細胞の免疫染色を行い Actin 染色  
Actin 発現量を RT-PCR で定量  
増殖・遊走マーカーの発現を見る