visceral sensory system. Neuroscience 2007 ; 150 (4) : 905-14.

III. 学会発表

1) 岡田知明，太城康良，河合良訓．ラット延髄孤束核のシナプス発達と圧受容器反射の獲得．第113回日本解剖学会全国学術集会．大分，3月．
2) 太城康良，岡田知明，河合良訓．ラット延髄孤束核における軸索細胞体型シナプスの発達．第113回日本解剖学会全国学術集会．大分，3月．
3) Negishi Y, Kawai Y. Expression of neurocan in the rat nucleus of tractus solitarius during postnatal development. 第30回日本神経科学会大会．横浜，9月．［Neurosci Res 2007 ; 58(Suppl. 1) : s206］
4) Yasura T, Kawai Y. Activity-dependent glial coverage in the rat nucleus of tractus solitarius during postnatal development. 第30回日本神経科学会大会．横浜，9月．［Neurosci Res 2007 ; 58(Suppl. 1) : s80］

V. そ の 他

1) 河合良訓監修，原島広至著．骨単 map & 3D．東京：エヌ・ティー・エス．2007.
2) 岡田友明，太城康良，河合良訓．ラット延髄孤束核のシナプス発達と圧受容器反射の獲得．慈恵医大誌 2007 ; 122(6) : 242.

解 剖 学 講 座
組 織 ・ 発 生

教　授：岡部　正隆　　解剖学・発生学
准教授：橋本　尚詞　　形態学・細胞生物学
講　師：立花　利公　　解剖学・微細形態学
講　師：重谷　安代　　神経発生学・進化発生学

教育・研究概要

I. 肺とウキブクロの進化発生学的研究

哺乳類の肺と魚類のウキブクロは空気を貯めるための器官で，両者とも消化管からの突起物として発生する。肺と魚類のウキブクロは古くから相同器官であると推測されてきたが，解剖学的な相違点も多い。例を挙げると，肺は消化管の腹側に位置するのに対し，ウキブクロは背側に位置する。肺は左右一対であるのに対し，ウキブクロは単一の袋である。内臓は化石に残らない組織であるため，この仮説は進化学的な証拠に乏しく，十分に検証されているとは言えない。本研究では分子進化発生学の手法を用いてこの仮説を検証した。*NKX2.1*，*FGF10*，*TBX4* および *TBX5* は哺乳類の肺発生に関わる重要な遺伝子である。それらの相同遺伝子は，ゼブラフィッシュのウキブクロにおいても特異的な発現が確認された。モルフォリーノを用いて *FGF10*，*TBX4*，*TBX5* の遺伝子機能を阻害するとウキブクロが形成されなかった。この結果は肺とウキブクロの発生の分子メカニズムが進化的に保存されていることを示し，相同器官仮説を強く支持するものである。

II. 副甲状腺をモデルとした新奇器官獲得プロセスの解析

ヒトを含む脊椎動物は副甲状腺を含む様々なカルシウム調節器官を有するが，進化の過程でどのような発生プログラムの変化が新しいカルシウム調節器官を生み出したのかは明らかでない。我々は副甲状腺の発生に必要な *Gcm2* 遺伝子が，真骨魚であるゼブラフィッシュでは副甲状腺の起源である鰓以外に体表塩類細胞でも発現していることを明らかにした。また，組織特異的な *Gcm2* 誘導機構を明らかにするために，ゼブラフィッシュ *Gcm2* のエンハンサー解析を行い，*Gcm2* 遺伝子翻訳開始点上流 8kb 付近，下流 37kb 付近の二か所に体表塩類細胞特異的エンハンサーが存在することを見出した。同定した二か所のエンハンサー領域と四足動物の *Gcm2* 周辺配列について比較解析をしたが，四足動物で保

存された配列を見出すことができていない。これらの結果は，進化過程における二か所のエンハンサー領域の獲得が，真骨魚独自の新奇カルシウム調節器官である体表塩類細胞の出現に寄与した可能性を示唆する。

III. ニワトリ胚を用いたヒト腎臓再生の基礎的研究

解剖学的に複雑な腎臓を，シャーレの中で幹細胞から分化誘導することは極めて困難である。そこで我々は，初期胚の操作が可能なニワトリ胚内で，ヒト間葉系幹細胞（hMSC）を尿管芽由来である尿管・集合管の細胞に分化させることを試みている。そのためにはまず，hMSC を初期胚の頸胸境界部に存在する尿管芽原基に移植した後に発生を継続させて，尿管芽に分化させる必要がある。これまで，尿管芽原基に発現する遺伝子である Pax2 を導入した hMSC を尿管芽原基に移植すると，尾側に移動してウォルフ管に分化することを確認していたが，尿管芽原基に移植された hMSC が，尿管芽の形成部位であるウォルフ管の尾端まで移動することは極めて稀であった。そこで今年度は，*Pax2* を導入した hMSC における遺伝子の発現パターンを移植前に検討したところ，ウォルフ管や尿管芽の発生に関与する主要な遺伝子がすべて発現するも，*Lim1* の発現のみが見られなかった。今後は，*Lim1*（および *Pax2*）を導入した hMSC を移植することにより，尿管芽，さらには尿管・集合管の細胞にまで分化させることを目指す。

IV. マウス胎仔結腸における陰窩と血管網の発達

蛍光標識ゼラチン法とラミニンの免疫蛍光染色を施したマウス胎仔結腸を共焦点レーザー顕微鏡で観察し，陰窩の形成と血管網の発達の関連性を検索した。また，組織学的観察には 1 μm の横断樹脂切片を用いた。妊娠 13 日目の胎仔結腸は単純な管で，間葉組織深部に疎らな血管叢が認められた。15 日目以降，結腸尾側端で，上皮が陥入を始めて陰窩の形成が始まり，次第に吻側でも形成が始まった。深部血管叢は上皮間葉間境界から離れたままであるが，重層化していた。伸長しつつある陰窩は浅部の血管叢内に入り込み，陰窩間の血管は垂直方向の新たな血管叢を形成する一方で，深部の血管叢は単層かつ疎らになっていった。陰窩間の血管叢は垂直方向の血管と横走する血管で構成されていたが，妊娠 18 日目でも成獣の結腸のような，陰窩開口部を取り囲んだ蜂の巣状の構造は完成していなかった。結腸における陰窩と血管網の完成には，さらに生後数週間を要するようである。

V. 骨格筋特異的 Mn-SOD 欠損マウスの研究

骨格筋に対する酸化ストレスを病理学的検討するために骨格筋特異的 Mn-SOD（manganese superoxide dismutase）欠損マウスを作成した。この変異マウスは肉体的な活性は顕著に障害されていたが，筋肉の萎縮は生じていなかった。組織学的，組織化学的検索で，変異マウスは骨格筋線維に核が集中的に存在し，ミトコンドリアの呼吸鎖複合体における酵素活性が選択的に失活していた。さらに酸化による DNA ダメージが増加し，骨格筋の ATP 量が減少していた。本研究は，東京都老人総合研究所・老化ゲノムバイオマーカー研究チームと共同で行っている。

VI. 三叉神経発生の分子メカニズムの研究

三叉神経は，顔面の知覚と顎の咀嚼運動を司り，脊椎動物全般の頭部において最も重要な機能を果たす。三叉神経の発生は，ニワトリ胚で最も良く解析されており，感覚神経プラコードと神経堤細胞によって構成されることが知られているものの，分子的実体は明らかにされていない。そこで，FGF8 を始めとする既知分泌因子の役割の検証と，頭部外胚葉の EST 解析を行い未知関連遺伝子の同定と解析を試みた。予定三叉神経領域の頭部外胚葉直下に FGF8 タンパク質をしみ込ませたビーズを移植すると，三叉神経プラコード特異的マーカー *Brn3a* の発現が抑制された。またこの結果は，FGF8 経路で抑制的に働く *Sprouty2* のドミナントネガティブ型コンストラクトをエレクトロポーレーション法により強制発現させた実験によっても支持された。EST クローンには形態形成や遺伝病の原因遺伝子，その共働遺伝子などが単離されており，現在機能解析を進めている。

VII. カラーユニバーサルデザインの普及啓発活動

先天赤緑色覚異常は，日本人男性 5%，女性 0.2% に観られ，日本には 300 万人以上，世界には 2 億人以上がこれに該当する。インターネットの普及やカラー印刷コストが安価になることにより，近年急激に色の違いによる情報提供が増えたが，色覚が他の人と異なることにより，情報がきちんと伝わらないことが多く見受けられるようになった。こうした色覚の違いに配慮して情報がきちんと伝わるようにつくられたデザインをカラーユニバーサルデザイン

(CUD) と呼ぶ。本研究室は NPO 法人カラーユニバーサルデザイン機構とともに CUD の普及啓発活動を行っている。

「点検・評価」

今年度より解剖学講座第 1 と解剖学講座第 2 が統合され解剖学講座（大講座制）となった。解剖学講座（組織・発生）は解剖学講座第 2 の流れを汲む。4 月 1 日分子神経生物学研究部講師であった岡部正隆が講座担当教授として着任した。6 月 1 日東京大学海洋研究所より重谷安代講師が着任した。9 月 1 日分子神経生物学研究部の近藤周助手が転任し，同月末日をもって留学のため辞職した。今年度前半は教育活動を行いつつ，新体制での研究をスタートさせるために必要な講座内研究施設の改装を行った。特に分子生物学実験を行うための P1 レベル遺伝子組換え実験室の設置，水棲動物室（P1A レベル）ならびに水棲動物研究室（P1 レベル）の設置を行った。さらに，既存の動物室を遺伝子組換え動物の飼育が可能な P1A レベルの遺伝子組換え実験施設に，培養室を P1 レベル実験室として申請し承認を受けた。新体制では，解剖学講座第 2 時代から培われてきた，共焦点レーザー顕微鏡等の光学顕微鏡を用いた組織学研究法，透過型電子顕微鏡を用いた微細形態学研究法，ならびに組織細胞培養法を用いた研究・技術と，DNA 医学研究所分子神経生物学研究部（器官発生研究室）で培われてきた分子生物学的手法を用いた発生生物学の研究・技術を融合させ，より発展性のある形態学研究を行う基盤が整った。また，解剖学講座（組織・発生）における研究の活性化，ならびに学内外との共同研究を推進するためにホームページを開設した（http://www.okabelab.jp）。今年度は，新しい体制における教育研究活動のあり方を検討する一年であった。

故大井聡助教は 5 月 4 日に逝去された。ご冥福をお祈りする。

研 究 業 績

I. 原著論文

1) Ohi S. Characterization, anticancer drug susceptibility and atRA-induced growth inhibition of a novel cell line (HUMEMS) established from pleural effusion of alveolar rhabdomyosarcoma of breast tissue. Hum Cell 2007 ; 20(2) : 39-51.
2) Shigetani Y, Itasaki N (MRC Natl Inst Med Res). Expression of Wise in chick embryos. Dev Dyn 2007 ; 236(8) : 2277-84.
3) Matsuno M[1], Kose H[1], Okabe M, Hiromi Y[1] ([1]Nath Inst Genet). TFIIH controls developmentally-regulated cell cycle progression as a holocomplex. Genes Cells 2007 ; 12(11) : 1289-300.
4) Jin S. Novel method for the establishment of cardiomyocytes derived from rat embryonic stem cells *in vitro*. Hum Cell 2007 ; 20(4) : 111-8.
5) Ito T, Ohi S, Tachibana T, Takahara M, Hirabayashi T, Ishikawa H (Nihon Dental Univ), Kusakabe M (Tokyo Univ), Hashimoto H. Development of the mucosal vascular system in the distal colon of the fetal mouse. Anat Rec (Hoboken) 2008 ; 291(1) : 65-73.
6) Hashimoto H, Kusakabe M (Tokyo Univ), Ishikawa H (Nihon Dental Univ). A novel method for three-dimensional observation of the vascular networks in the whole mouse brain. Microsc Res Tech 2008 ; 71(1) : 51-9.
7) Ohi S, Takahashi N, Ninomiya K, Nakajima M, Hashimoto H, Tachibana T, Yanaga K, Ishikawa H (Nihon Dental Univ). Establishment and characterization of a cisplatin-resistant cell line (IGSK-1) from a poorly differentiated gastric adenocarcinoma. Hum Cell 2007 ; 20(1) : 15-22.
8) Ohi S, Takahashi N, Hashimoto H, Tachibana T, Hirabayashi T, Sugiyama K, Yanaga K, Ishikawa H (Nihon Dental Univ). Establishment and characterization of an IGSK-2 cell line derived from ascitic fluid of recurrent hCG and somatostatin secreted adenocarcinoma of the stomach. Hum Cell 2007 ; 20(2) : 52-61.
9) Ninomiya K, Ohi S, Tabei I, Jin S, Tachibana T, Yamashita S, Yanaga K, Hashimoto H. Establishment and characterization of a cell line (BTIC) including HER-2-positive cells derived from pleural effusion of recurrent breast invasive ductal carcinoma, scirrhous type. Hum Cell 2007 ; 20(3) : 85-90.

II. 総 説

1) Shimizu H (Nath Inst Genet), Okabe M. Evolutionary origin of autonomic regulation of physiological activities in vertebrate phyla. J Comp Physiol A Neuroethol Sens Neural Behav Physiol 2007 ; 193(10) : 1013-9.
2) Yokoo T, Fukui A, Matsumoto K, Okabe M. Stem cells and kidney organogenesis. Front Biosci 2008 ; 13 : 2814-32.

III. 学会発表

1) 岡部正隆. ポストゲノム時代の形態学. 第50回日本形成外科学会総会・学術集会. 東京, 4月.

2) Fukui A, Yokoo T, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Identification of ureteric bud progenitors—using chicken embryos—. World Congress of Nephrology 2007. Rio de Janeiro, Apr.

3) Kondo S, Murata Y[1], Takahashi S[2], Asashima M[2] ([2]Univ of Tokyo), Joss JM (Macquarie Univ), Tanaka M[1] ([1]Tokyo Inst Tech), Okabe M. Molecular evidence that the lungs and the swimbladder are homologous organs. 日本発生生物学会第40回大会. 福岡, 5月.

4) 城所比奈子[1], 岡部正隆, 田村宏治[1] ([1]東北大学). ニワトリ心臓形態形成における左右非相称性. 第4回東北大学バイオサイエンスシンポジウム. 仙台, 6月.

5) Kidokoro H[1], Okabe M, Ide H[1], Tamura K[1] ([1]Tohoku Univ). Left-right asymmetry and cardiac looping fot heart morphogenesis in the chick embryo. 日本発生生物学会第40回大会. 福岡, 5月.

6) Kurusu M[1], Maruyama Y[2], Okabe M, Suzuki E[1] ([1]Nath Inst Genet), Furukubo-Tokunaga K[2] ([2]Univ of Tsukuba). Tailless maintains neural stem cell renewal by activating cell-cycle genes and repressing Prospero in the Drosophila brain. ショウジョウバエ研究会第8回研究集会. 淡路, 7月.

7) Kondo S, Murata Y[1], Takahashi S[2], Asashima M[2] ([2]Univ. of Tokyo), Joss JM (Macquarie Univ), Tanaka M[1] ([1]Tokyo Inst Tech), Okabe M. Molecular evidence that the lungs and the swimbladder are homologous organs. 8th International Congress of Vertebrate Morphology. Paris, July. [J Morphol 2007 ; 268(12) : 1134]

8) Smith MM (KCL), Johanson Z (Nat Hist Mus London), Okabe M, Joss J (Macquarie Univ). Building the marginal dentition of lungfish in a stereotypic osteichthyan pattern. 8th International Congress of Vertebrate Morphology. Paris, July. [J Morphol 2007 ; 268(12) : 1135]

9) Sakamoto K[1], Munakata K[1], Okabe M, Tanaka M[1] ([1]Tokyo Inst Tech). Heterochronical shift of shh expression in fin buds of a cartilaginous fish implies sequential events in vertebrate limb evolution. 8th International Congress of Vertebrate Morphology. Paris, July. [J Morphol 2007 ; 268 (12) : 1094]

10) Shigetani Y. Embryonic analysis of wise, a wnt modulation factor in trigeminal ganglion formation. 8th International Congress of Vertebrate Morphology. Paris, July.

11) 田部井功, 中原　貴[1], 大山晃弘[1], 橋本尚詞, 立花利公, 石渡　勇 (石渡産婦人科病院), 石田祐一, 矢永勝彦, 石川　博[1] ([1]日本歯科大学). ヒト羊膜幹(未分化)細胞の肝細胞への分化と肝不全ラットへの移植によるその機能評価. 第25回日本ヒト細胞学会学術集会. 東京, 8月.

12) 近藤　周, 村田有美枝[1], 高橋秀治[2], 佐藤矩行 (京大), Joss JM (マクワリー大), 浅島　誠[2] ([2]東大), 田中幹子[1] ([1]東工大), 岡部正隆. 脊椎動物の肺の獲得プロセスに関する進化発生学的研究. 日本進化学会第9回大会. 京都, 8月.

13) 田部井功, 中原　貴, 大山晃弘, 橋本尚詞, 立花利公, 石渡　勇, 石田祐一, 矢永勝彦, 石川　博. ヒト羊膜幹(未分化)細胞の肝細胞への分化と肝不全ラットへの移植によるその機能評価. 第25回日本ヒト細胞学会学術集会. 都市センターホテル, 8月.

14) 重谷安代, 板崎伸栄 (MRC Natl Inst Med Res, UK). Wnt調節因子WISEのニワトリ外胚葉組織における発現. 日本動物学会第78回大会. 弘前, 9月.

15) Kurusu M[1], Maruyama Y[2], Okabe M, Suzuki E[1] ([1]Nath Inst Genet), Furukubo-Tokunaga K[2] ([2]Univ of Tsukuba). Tailless maintains neural stem cell renewal by activating cell-cycle genes and repressing Prospero in the Drosophila brain. 第30回日本神経科学大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2007 ; 58 (Suppl.1) : S32]

16) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. Developing embryos of heterogeneous animals as a human organ factory —Trial of generating the collecting ducts and the ureters—. 分子腎臓研究会第13回研究発表会. 東京, 9月.

17) Negishi Y, Kawai Y. Expression of neurocan in the rat nucleus of tractus solitarius during postnatal development. 第30回日本神経科学会大会. 横浜, 9月. [Neurosci Res 2007 ; 58(Suppl. 1) : 206]

18) Fukui A, Yokoo T, Matsumoto K, Kawamura T, Hosoya T, Okabe M. To determine conditions for differentiation of human mesenchymal stem cells into the collecting ducts and the ureters in chicken embryos—Identification of the ureteric bud progenitors—. The American Society of Nephrology Renal Week 2007. San Francisco, Oct.

19) 岡部正隆. 脊椎動物上陸の進化発生学 ～肺の獲得に関する一考察～. 日本発生生物学会秋季シンポジウム. 岡崎, 11月.

20) 福井　亮, 横尾　隆, 松本　啓, 川村哲也, 細谷龍男, 岡部正隆. ヒト間葉系幹細胞を尿管に分化させる試

み―ニワトリ胚を臓器工場として―．第 8 回腎不全病態治療研究会．東京，12 月．
21) 重谷安代．三叉神経堤細胞を伴う形態形成について―Wnt 経路の三叉神経節形成．第 30 回日本分子生物学会年会／第 80 回日本生化学学会大会合同大会．横浜，12 月．
22) Ichihara YG (Kogakuin Univ), Okabe M, Iga K[1), Tanaka Y[1) ([1]CUDO), Musha K (Musha design), Ito K (Univ of Tokyo). Color universal design the selection of four easily distinguishable colors. 日本視覚学会 2008 年冬季大会．東京，1 月．
23) Ichihara YG (Kogakuin Univ), Okabe M, Iga K[1), Tanaka Y[1) ([1]CUDO), Musha K (Musha Design), Ito K (Univ of Tokyo). Color universal design —the selection of four easily distinguishable colors for all color vision types—. IS & T/SPIE Electronic Imaging 2007. San Jose, Jan.
24) 那須優則[1)，中原 貴[1)，岩永健裕[1)，井出吉昭[1)，橋本尚詞，立花利公，石川 博[1) ([1]日本歯科大学)．ミニブタ胎児の歯胚由来血管内皮細胞の再生医療に向けた血管新生評価．第 7 回日本再生医療学会．名古屋，3 月．[再生医療 2008；7(2)：206]
25) 岡部正隆．脊椎動物上陸の進化発生学．第 113 回日本解剖学会総会・全国学術集会．大分，3 月．[Acta Anat Nippon 2008；83(Suppl.)：130]
26) 立花利公．電顕技術の基礎の基礎「どうしたらうまく固定・脱水・包埋ができるの？」．日本顕微鏡学会・関東支部講演会．東京，3 月．

分子生理学講座

教　授：馬詰　良樹　　筋生理学・体力医学
准教授：竹森　　重　　筋生理学・体力医学
講　師：山口　眞紀　　筋生理学・体力医学

教育・研究概要

I. 細胞内の水の状態を決める要因の検索

MR 画像の素となる細胞内の水の状態の違いが何を反映しているのかを，筋節という小さな構造の単純な繰り返しと看做せる骨格筋の中の水に着目して調べている。名取のスキンドファイバーは細胞膜の拡散障壁がなく，細胞内液環境を人工制御するのにはうってつけである。スキンドファイバーを異なるイオン組成を持つ人工細胞内液に浸し，そのときの細胞体積と収縮力を調べた。その結果高いコロイド塩析能力を示す I^- が，Cl^- やメタンスルホン酸よりもはるかに強いファイバー膨潤効果と収縮抑制効果を示すことを見出した。両効果は，Cl^-イオンやメタンスルホン酸イオンにおいてイオン強度を上げたときにみられる効果と同じである。イオン強度による静電遮蔽効果から期待されるのとは逆のファイバー膨潤効果を示すことは，筋フィラメントの配列間隔が静電反発力とファンデルワールス引力のバランス点にあるという通説を否定する。強い塩析効果をもつイオンほどイオン強度効果が強いことは，筋フィラメントの配列間隔がその間の水の状態との相互作用で決まるというこれまでの我々の仮説を支持する。

II. MRI 解析からみた細胞内水の分類と組織・細胞機能

Magnetic Resonance Imaging (MRI) は腫瘍と正常組織の水プロトン緩和時間の相違を基に発展しその有用性から医療現場に急速に広がってきた。しかし緩和時間が異なる理由はいまだ解明されていない。

NMR (核磁気共鳴法) を用いた我々の最近の研究では，カエル骨格筋組織水は 4 成分に分解される。この観点から，ヒト骨格筋，前立腺，脳梁，精巣の MRI を再検討した。

1.5 テスラの MRI システム (Philips, Achieva) を用いて single slice 32 echo pulse sequence で目的とする横断面を撮像し T_2 緩和経過を得た。各組織の T_2 緩和経過は，水道水ボトルの T_2 緩和経過が単一指数関数になるような修正を加えた後に Matlab