

---

# 山手丈至先生

## 業績集

---

2026年3月30日

大阪公立大学 獣医病理学教室

# 目次

お礼のことば.....	5
ACVP からの感謝状.....	7
カナダグエルフ大学のオンタリオ獣医科大学 LaMarre 先生からのメッセージ.....	10
ご経歴.....	13
著書.....	17
外部資金.....	21
科研費獲得業績.....	22
受託研究等.....	28
支援して頂いた共同研究・教育奨励研究等.....	31
大学院生学術振興基金.....	33
ポスドク・外国人招へい事業.....	34
論文業績.....	35
A) 腫瘍モデルの確立とその細胞生物学的特性に関する研究.....	36
B) マクロファージ機能に基づいた線維化の病理発生に関する研究.....	40
C) 幹細胞病理学：筋線維芽細胞の特性解明と幹細胞認識抗体を用いた病態解析に関する研究.....	47
D) 毒性発現解析やバイオマーカー探索を中心とした毒性病理学に関する基盤研究.....	52
E) 遺伝性疾患モデルを用いた神経病理学の病態解析に関する研究.....	62
獣医学への思い.....	73
獣医学への思い.....	74
多様性とは（多種多様な多様性を考える）！.....	74
バランスとは（バランス、その徒然なるままに）！.....	75
獣医学・・・Beyond Biology！.....	77
獣医学への思い（図1～3）.....	79
研究概要.....	83
1. ラット可移植性腫瘍モデルの確立とその病理学的特性の解明.....	84
(1) 間葉系細胞の分化様式の解明.....	84

(2) サイトカイン産生腫瘍.....	85
(3) ホルモン産生腫瘍.....	85
(4) 性ホルモン依存性腫瘍.....	86
(5) 腫瘍関連マクロファージの特性解明.....	86
まとめ.....	86
2. 線維化モデルの確立と、マクロファージ-筋線維芽細胞との係わりを基軸としたその病理発生機序の解明.....	86
2-1. マクロファージと線維化.....	86
2-2. 「幹細胞病理学」の展開と応用：体性幹細胞を基軸とした万能細胞由来腫瘍の組織発生と線維化関連筋線維芽細胞の特性の解明.....	88
3. 薬物誘発モデルを用いた毒性病理学的評価手法の緻密化と展開.....	90
3-1. 実験病理学、その歩み.....	90
3-2. 毒性病理学の継承とその学術的意義.....	93
Inheritance of Toxicologic Pathology: Its Academic Significance and the significance ....	95
(1) Significance of toxicologic pathology.....	95
(2) Studies on aging changes in laboratory animals.....	95
(3) Densification of safety evaluation and its development of novel methods.....	96
Conclusion.....	96
4. 研究に関する総説2編.....	96
マクロファージ病理学.....	99
第1回：マクロファージの基礎知識.....	100
はじめに.....	100
1. マクロファージの発見.....	100
1-1. 歴史.....	100
1-2. 系統発生と分類.....	101
1-3. マクロファージ系細胞.....	101
2. 病変部位に出現するマクロファージの機能特性と形態.....	102
2-1. 貪食能・遊走能.....	102
2-2. 感染症におけるマクロファージ機能.....	103
3. M1/M2型マクロファージ分極化.....	103
4. 動物のマクロファージ系細胞由来の増殖性疾患.....	104
まとめ.....	105
第2回：創傷治癒とマクロファージ.....	105
はじめに.....	105
1. 皮膚の創傷治癒とは！.....	105
2. 皮膚の創傷治癒モデルに出現するマクロファージ.....	106

2-1. M1/M2 型マクロファージの特性 .....	106
2-2. MHC クラス II と galectin-3 を発現するマクロファージ .....	108
2-2-1. MHC クラス II 発現マクロファージ .....	108
2-2-2. Galectin-3 発現マクロファージ .....	108
2-3. 上皮化、血管新生と筋線維芽細胞の形成に係わるマクロファージ .....	108
2-3-1. 上皮化 .....	108
2-3-2. 血管新生 .....	109
2-3-3. 筋線維芽細胞 .....	109
2-4. 皮膚硬化症モデルに出現するマクロファージ .....	109
2-5. 「創にキズあり、傷にキズなし」 .....	110
3. 心筋の創傷治癒モデルに出現するマクロファージ .....	111
まとめ .....	111
第3回：マクロファージと肝毒性（その1） .....	112
はじめに .....	112
1. 肝発生過程の肝マクロファージの特性 .....	113
2. 肝クッパー細胞と恒常性維持 .....	113
3. 化学物質誘発肝障害に出現するマクロファージの特性 (図 10) .....	114
3-1. チオアセトアミド (TAA) 誘発ラット肝障害 .....	114
3-1-1. M1/M2 型マクロファージの出現 .....	114
3-1-2. 「門脈 - 肝関門」と肝毒性 .....	114
3-1-3. マクロファージ枯渇条件下での肝障害 .....	115
3-1-4. ダメージ関連分子パターン (DAMPs) と肝毒性 .....	115
3-2. アセトアミノフェン (APAP) 誘発ラット肝障害 .....	116
3-2-1. APAP 投与による肝障害 .....	116
3-2-2. M1/M2 型マクロファージの出現 .....	117
3-2-3. HMGB-1 (ダメージ関連分子パターンの一種) とオートファジー .....	117
3-2-4. APAP 誘発ラット肝障害の発現機序 .....	117
4. プロメテウスの肝 (肝再生力の象徴) .....	118
5. 肝毒性評価手法の緻密化 (図 9) .....	119
まとめ .....	119
第3回：マクロファージと肝毒性（その2） .....	120
はじめに .....	120
1. 肝毒性病変の発現に係わる肝マクロファージの役割 .....	120
1-1. デキサメサゾンあるいはガドリニウムクロライド処置の TAA 誘発肝毒性への影響 .....	120
1-2. 低用量リポポリサッカライド (LPS) の TAA 誘発肝毒性への影響 .....	121
1-2-1. 低用量 LPS の肝マクロファージへの影響 .....	122

1-2-2. 低用量 LPS 前処理の TAA 誘発肝毒性への影響 .....	122
1-3. ガラクトサミン (D-GalN) 誘発肝障害の発現機序.....	123
1-4. 肝障害に係わるクッパー細胞と LPS の影響に関する一考察.....	124
2-1. TAA の長期反復投与により作出した肝硬変におけるマクロファージの特性.....	125
2-1-1. 線維性架橋の形成に係わるマクロファージの特性.....	125
2-1-2. 胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P) を発現する偽小葉 (前腫瘍性病変) の形成に係わるマクロファージの特性.....	126
3. $\alpha$ -naphthylisothiocyanate (ANIT) 誘発の胆管周囲線維症に係わるマクロファージの特性.....	126
まとめ.....	127
第 4 回: マクロファージと腎線維化.....	128
はじめに.....	128
1. 腎臓の組織発生に出現するマクロファージの特性.....	128
2. イヌの腎線維化病変に出現するマクロファージの特性.....	129
3. シスプラチン誘発ラット腎線維化に出現するマクロファージの特性.....	130
3-1. 実験的誘発ラット腎線維化モデル.....	130
3-2. 出現するマクロファージの特性.....	131
3-2-1. CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型のマクロファージ (図 27) ...	131
3-2-2. MHC クラス II 発現マクロファージと T リンパ球.....	131
3-3. 腎線維化におけるマクロファージの機能的役割に関する一考察.....	132
3-4. 腎線維化における筋線維芽細胞の起源.....	133
3-4-1. Thy-1 (CD90) 発現の腎髄質間質細胞と血管周皮細胞由来の筋線維芽細胞.....	134
3-4-2. 不完全な再生尿細管の上皮-間葉転換 (EMT:epithelial mesenchymal transition) を介した筋線維芽細胞の形成.....	134
3-4-3. 腎線維化の軽減実験.....	135
まとめ.....	136
謝辞とメッセージ.....	136
マクロファージ病理学 (図 1~4 1) .....	137
学位取得に向け一緒に研究させていただいた研究者 (敬称略) .....	156

お礼のことば

## お礼のことば

2025年11月11日 山手丈至

皆さんからの心のこもった寄稿文を読ませていただき、一緒に過ごした教室での思い出が走馬灯のごとく蘇りました。なにやら嬉しく、なにやら恥ずかしく、照れ臭くもあり、時には吹き出しそうになりました。私の宝物になります。

本当にありがとうございます。

1981年4月に東京都青梅市にある(財)日本生物科学研究所に職を得て11年間、その後1992年4月にこの大阪府立大学(現:大阪公立大学)に着任し29年間、40年に亘り獣医病理学に関する教育・研究に携わることができました。

良き指導者・同僚(教員・技師の方々)に恵まれ、さらに、意気軒昂な学生、留学生や大学院生、また多くの共同研究者からご協力を得ることができ、自分なりの研究を進めることができました。改めて感謝申し上げます。

さて、寄稿文には「私の病理学の授業を受講し、病理学に興味を持ち始めました。」・・・私にとってこれほど嬉しい言葉はありません。ただ実は私は、学生時代、病理学はどちらかというととっつき難い好きとはいえない学問でした。やたらと専門用語が古臭く難解であることに加え、これは「・・・の炎症」だとか、「・・・の腫瘍」だと、それでチャンチャンと、まさに尻切れトンボのように終わり、参加した学会においても深い議論がなされていませんでした。なぜ、そのような炎症が起きるのか?なぜ、マクロファージが浸潤するのか?なぜ、腫瘍が発生するのか⇒その組織発生は?など。メカニズムに関する議論が、極めて乏しい時代でした。「これでは進歩がないな～」との思いでした。逆に言えば「病理学の思考を変えてみてやろう・・・」と、ひねくれ感情(反骨心)によるチャレンジ精神が燃え上がったのかもしれない・・・。このようにして、いつのまにか病理学が私の天職になっていました。

私達生き物は「生老病死」を避けることはできません。これは生命の摂理といえども、そこには科学的な原理・原則があると思います。「獣医学(医学を含め)の基本は様々な動物の病の本質(原因と発症メカニズム)を追究し、その応用として臨床・治療・予防+福祉に関する学術領域が成り立つ」・・・その基軸(背骨)となるのが病理学(比較病理学)であるとの想いで、この道を歩んできました。

5年前に退職し、この10月28日に古希を迎えました。退職後は、近隣の大学や専門学校で病理学に重点を置いた授業や市民向けの公開講座を行っています。老体に鞭打ちながらももう少し「病理学の未来に向けた道筋をつけるべく(少し言い過ぎかもしれませんが・・・)」頑張るつもりです。

何年か先には、実家のある広島の田舎で野菜でも作りながら暮らそうかなと思っています。実家の写真を載せていますが、タヌキ、鹿、サル、イノシシやクマなど野生動物と共存する必要がありますが・・・。

最後になりますが、本来なら皆さま方に直接お会いしお一人おひとりにお礼を述べるべきですが、コロナ禍で最終講義を行うことができず、この紙面をお借りし「お礼の言葉」とさせていただきます。ご容赦願います。


皆さんのご活躍を心より楽しみにしています。健康にご留意ください。

(最後に、「記念誌」の作成ありがとうございます。)



# ACVP からの感謝状

ACVP 編集委員を務めたことにより届いた感謝状

**ACVP**  
AMERICAN COLLEGE OF  
VETERINARY PATHOLOGISTS  
*Ingenuity in Action*  
www.acvp.org

2424 American Lane | Madison, WI 53704 | P (608) 443-2466 | F (608) 443-2478 | info@acvp.org

Susan J. Tornquist  
DVM, PhD  
PRESIDENT  
Oregon State University  
Corvallis, OR

Dorothee Bienzle  
DVM, PhD  
IMMEDIATE PAST-PRESIDENT  
University of Guelph  
Guelph, ON Canada

Amy C. Durham  
MS, VMD  
SECRETARY / TREASURER  
University of Pennsylvania  
Philadelphia, PA

Mark R. Ackermann  
DVM, PhD  
PRESIDENT-ELECT  
Oregon State University  
Corvallis, OR

Kirstin F. Barnhart  
DVM, PhD  
COUNCILOR  
Enrigo  
Alice, TX

Jerry Ritchey  
DVM, PhD  
COUNCILOR  
Oklahoma State University  
Stillwater, OK

Anne Provencher  
DVM, MSc, DECVCP, FIATP  
COUNCILOR  
Charles River Laboratories  
Quebec, ON Canada

Lauri Diehl  
DVM, PhD  
COUNCILOR  
Gilead Sciences  
Foster City, CA

Amy T. Overby  
EXECUTIVE DIRECTOR  
Madison, WI

June 8, 2020

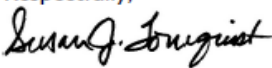
Dr. Jyoji Yamate  
Professor  
Veterinary Pathology  
Osaka Prefecture University

Dear Dr. Yamate:

On behalf of the American College of Veterinary Pathologists, please accept this letter offering appreciation and gratitude for your service on the editorial team.

The journal is a valuable focus for the veterinary pathology community across the globe, and an important collaboration between the American, Japanese and European colleges. We thank you for the leadership you have provided, and for promoting the journal among veterinary pathologists in Japan.

Few people know the work that goes on "behind the scenes" to produce our high-quality journal. We thank you so much for your effort in assuring that Veterinary Pathology remains one of the crown jewels of publications in the veterinary sciences.

Respectfully,  


Susan J. Tornquist DVM, MS, PhD, DACVP  
President, American College of Veterinary Pathologists  
Professor of Clinical Pathology and Lois Bates Acheson Dean,  
Carlson College of Veterinary Medicine  
Oregon State University  
Magruder Hall 200B  
200 SW 30<sup>th</sup> Street  
Corvallis, OR 97331



## VETERINARY PATHOLOGY

The Official Publication of the American College of Veterinary Pathologists, the European College of Veterinary Pathologists, and the Japanese College of Veterinary Pathologists

### EDITOR-IN-CHIEF

Jeff L. Caswell  
University of Guelph, ACVP

### EDITORS

Andrea Gröne  
Utrecht University, ECVP

Jyoji Yanai  
Osaka Prefecture University, JCVP

### MANAGING EDITOR

Jill Findlay  
vetpathjournal@puflink.com  
Tel: 919-793-4777

### ASSOCIATE EDITORS

**ONCOLOGY**  
Paola Rocchiccioli  
University of Milan

F. Yvonne Schulman  
Zoetis Reference Labs

### INFECTIOUS DISEASE

Patricia Pasavento  
University of California-Davis

Jens P. Teifke  
Friedrich-Loeffler-Institut

### DEGENERATIVE AND IMMUNE-MEDIATED DISEASES

Makoto Shibutani  
Tokyo University of  
Agriculture and Technology

### CLINICAL PATHOLOGY

Jennifer Johns  
Oregon State University

### DOMESTIC ANIMALS

Monika Hilbe  
University of Zurich

Andrew D. Miller  
Cornell University College of Veterinary Medicine

### LABORATORY ANIMALS

Jerrold M. Ward  
Global Vet Pathology

### NONDOMESTIC, EXOTIC, WILDLIFE AND ZOO ANIMALS

Dalen Agnew  
Michigan State University

Francesca Origi  
University of Bern

### ANIMAL MODELS OF HUMAN DISEASE

Hebert Adjem  
National Institutes of Health

### PHARMACEUTICAL PATHOBIOLOGY

Eric Blomme  
AbbVie Laboratories

### DIAGNOSTIC CHALLENGE

Charles Bradley  
University of Pennsylvania

Dan Risi  
University of Georgia

### IMAGE CHALLENGE

Fernanda Castillo-Alcala  
Mazzy University

Linden Craig  
University of Tennessee

Ingeborg Langohr  
Louisiana State University

### IMAGES

Deborah M. Gillette

Hannah Bender  
Tasmania Conservation Society Australia

Silvia Ferro  
University of Padova

Linda Herold  
Em&En Designs

### COVERS

Diane Gunson

### REVIEWS

Krista La Perle  
Ohio State University

Christiane Lühr  
Oregon State University

### BOOK REVIEWS

Piper Treuting  
Seagen, Inc.

### PAST EDITORS

Carl L. Allen (2008-2013)

Eva A. Sartia (2004-2007)

Donna F. Kusewitt (2000-2008)

James F. Zachary (1994-1999)

M. Donald McGavin (1989-1993)

Norman F. Cheville (1986-1988)

John A. Shadlock (1980-1985)

David C. Dodd/L. Schulz (1971-1979)

Charlie N. Barron/Paul Cohen (1967-1970)

Paul Cohen/Leon Z. Saunders (1964-1966)

## EDITORIAL BOARD

Anibal Aronin  
CAHPS, University of California-Davis

Wolfgang Baumgartner  
University of Veterinary Medicine  
Hannover

Amanda Beck  
Albert Einstein College of  
Medicine

Ingrid Bergin  
University of Michigan-Ann  
Arbor

Rachel Candolo  
The Ohio State University

Nathaniel Collins  
Celgene Corporation

Timothy K. Cooper  
Charles River Laboratories/NIH

Lorna Death  
University of Guelph

Amy Deham  
University of Pennsylvania

Sören Elmén  
Swedish University of Agricultural  
Sciences

Joy Gary  
Centers for Disease Control and  
Prevention

Katharine Gibson-Coxley  
Vanderbilt University

Kathleen Kelly  
Penn State University

Takashi Kimura  
Hokkaido University

Anja Klipar  
University of Zurich

Thijs Koolen  
Erasmus University Medical Centre

Ronal Kalper  
Karolinska Institute

Elisa LaDonnar  
Joint Pathology Center

Keith Lindor  
North Carolina State University

Eric Lombardini  
US Army Veterinary Corps

David Meyerholz  
University of Iowa

Elizabeth Moulden  
University of Pennsylvania

Yukihito Mouri  
Tohoku University

Alvin Ni  
Schlagbaum Corporation

Alessandra Pierighi  
Weill Cornell Medicine

Brian Porter  
Texas A&M University

Horst Pothmann  
University of Bern

Simon Priestnall  
The Royal Veterinary College

Erica Radbill  
University of Pennsylvania

Jose Ramon-Vaz  
Purdue University

Lorenzo Renzi  
University of Liverpool

Hiroki Sakai  
Gifu University

Kelly Santangelo  
Colorado State University

Sara Santagostino  
Genentech

Chandra Saravanan  
Novartis Pharmaceuticals

Giuseppe Sarti  
University of Bologna

Robert Sills  
National Institute of Environmental  
Health Sciences

Leonardo Soto  
University of Guelph

Leonid Teleshin  
University of Wisconsin

Kazuyuki Uchida  
The University of Tokyo

Eric Vidal-Rada  
IRTA-CReSA

Peter Vogel  
St. Jude Children's Research  
Hospital

Jonas Webster  
Genentech

Kurt Williams  
Michigan State University

Vakutina Zapallu  
University of Padua

*Veterinary Pathology* publishes basic and applied research involving domestic, laboratory, and zoo animals, wildlife, poultry, and other animals. The scope includes novel descriptions of pathologic changes and clinical-pathologic correlations for natural and experimental diseases of animals, investigations of the molecular and cellular mechanisms of disease and other aspects of pathogenesis, descriptions and use of animal models of human disease, and studies of pharmaceutical and environmental hazards.

### ACVP Executive Offices

2424 American Lane  
Madison, WI 53704

Phone: (608) 443-2466  
Fax: (608) 443-2474

E-mail: [journal@acvp.org](mailto:journal@acvp.org)  
Website: [www.acvp.org](http://www.acvp.org)

### ECVP Office

Irini Thanou  
269 Mesogeion Avenue  
Chalandri  
Athens- Attica  
152 31 GR

E-mail: [admin@ecvpath.org](mailto:admin@ecvpath.org)  
Website: <http://www.ecvpath.org/>

### JCVP Executive Office

Daiichi Sankyo Co. Ltd.  
1-16-13 Kita-Kasai, Edogawa,  
Tokyo 134-8630 Japan

E-mail: [jcvp\\_office@daichisankyo.co.jp](mailto:jcvp_office@daichisankyo.co.jp)  
Website: <http://jvsp.jp/en/index.html>

**COVER ILLUSTRATION:** Bolin and colleagues characterize the lesions of severe arytenoid chondritis, a performance-limiting condition of racehorses, to identify characteristics of cases amenable to conservative surgical resection. The cover image shows osseous metaplasia in the lateral aspect of an arytenoid cartilage, stained with safranin O and viewed under polarized light.

カナダグエルフ大学の  
オンタリオ獣医科大学  
LaMarre 先生からのメッセージ

カナダグエルフ大学のオンタリオ獣医科大学の LaMarre 先生からのメッセージ



Jonathan LaMarre <jlamarre@ovc.uoguelph.ca>

2021/04/01 (木), 23:23

山手 丈至 ✎

Dear Jyoji,

First of all, I would like to congratulate you most profoundly for a wonderful career in science and for the outstanding work you have done in Veterinary Pathology for the past 40 years. Your investigation into the pathogenesis of cancer, fibrosis and inflammation has provided all of us with a very interesting and important body of knowledge. I hope you are very proud of your many accomplishments, because I think your work is truly excellent - I have been proud and happy to be a collaborator with you over all these years. I would also like to congratulate you for the many excellent students you have trained during your career. Your patient and supportive mentorship and supervision has been deeply appreciated by the many students who I have met.

Second, I want to thank you deeply for your friendship and guidance over the many years we have known each other. Your enthusiasm for our work together and your tireless efforts to obtain funding and publications has provided me with the most productive and interesting collaboration of my entire career and I deeply appreciate you for that.

I also think it is most important for me to say that, in addition to our scientific work together, I have always considered you to be a true friend of mine. My memories of the many times we have shared together in Japan and Canada, sharing meal and beautiful sites while visiting places with our families and colleagues, make me very happy. I often look at the photographs that we have taken together during these voyages to remind me of all those times we shared. I also hope you will extend my warm greetings to Keiko, your daughters, and grandchildren and tell them how I smile to remember the times that we enjoyed together and Keiko's hospitality when we visited your home.

Jyoji, I will never forget the extraordinary friendship and support that you have so kindly extended to me over the many years that we have known each other. I hope that we will get a chance to meet again in Japan or Canada or some place in between. If your email address is different once you leave the Osaka Prefecture University, could you please tell me.

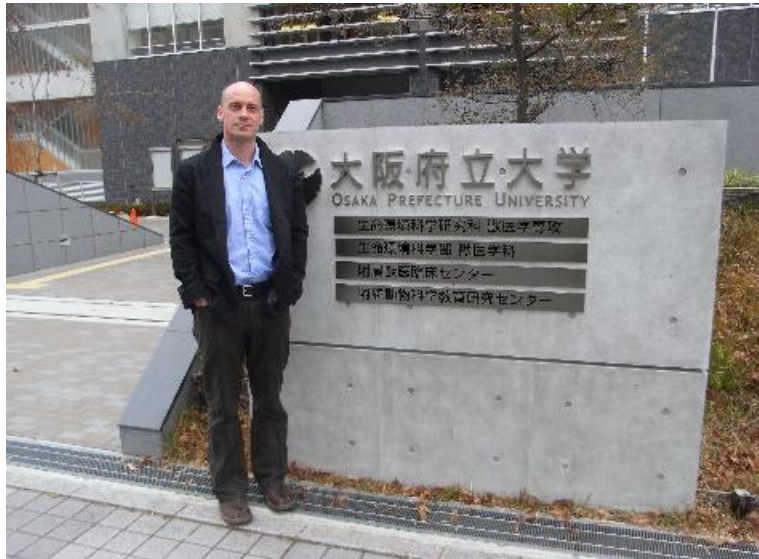
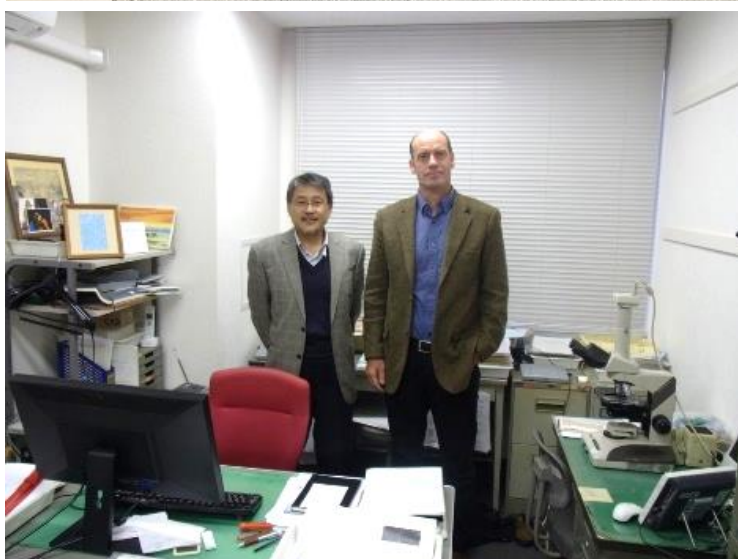
Congratulations again Jyoji.

With my very warmest regards,

Jon

University of Guelph

LaMarre 先生は山手先生の留学先で 25 年近くの共同研究者：本学に 5 回招へい



# ご経歴

## 山手 丈至 (やまて じょうじ)

1955年10月28日生

資格・学位：獣医師・博士（農学）



【2021年4月ご退職時】

### 略歴：

1974年3月 広島市立基町高等学校 卒業

1979年3月 山口大学農学部獣医学科 卒業（学士）

1981年3月：山口大学農学研究科獣医学専攻修士課程 修了（修士）

1981年4月：（一般財団法人）日本生物科学研究所 入所

1991年9月：東京大学大学院農学系研究科より論文博士（農学）取得

1992年4月：大阪府立大学獣医学専攻着任 助手

1995年2月： 同 講師

1997年6月：カナダグエルフ大学オンタリオ獣医科大学留学 在外研究員

（1998年7月まで）

2000年10月：大阪府立大学 農学生命科学研究科 助教授

2005年4月：公立大学法人 大阪府立大学 生命環境科学研究科獣医学専攻 助教授

2007年4月：公立大学法人 大阪府立大学 生命環境科学研究科獣医学専攻 准教授

2009年4月：公立大学法人 大阪府立大学 生命環境科学研究科獣医学専攻 教授

2013年4月：公立大学法人 大阪府立大学 学長補佐・国際交流推進機構副機構長

生命環境科学研究科副研究科長

2017年4月：公立大学法人 大阪府立大学 副学長（研究担当）

研究推進機構の機構長/本部長（定年まで）

2021年3月：定年退職

2021年4月：公立大学法人 大阪府立大学 名誉教授・客員研究員（現在に至る）

### 資格：

獣医師（1979年5月）

日本獣医病理学専門家（JCVP；1991年4月）

日本毒性病理学専門家（JSTP；1993年1月）

### 受賞（主なもの）：

日本獣医師会会長賞（成績優秀者）受賞（1979年3月）

日本獣医学会賞（第88号）受賞（2000年4月）

日本学術振興会優秀審査員賞 受賞（2010年10月）

大阪府獣医師会中村賞 受賞（2016年5月）

日本獣医学会越智賞（第31号）受賞（2020年9月）

学会活動（役職）：

日本獣医学会 評議員・理事

日本獣医病理学専門家協会 JCVP 評議員・理事・理事長・名誉会員

日本毒性病理学会 評議員・理事・監事・名誉会員

国際毒性病理学アカデミーIATP 副理事長・理事長

実験病理組織技術研究会 顧問

学会開催：

2015年3月：第2回日本獣医病理学会専門家協会 JCVP 学術集会大会長

2017年1月：第33回日本毒性病理学会総会及び学術集会年会長

所属学会一覧（これまでに所属した学会）

日本獣医学会（継続）

日本獣医病理学専門家協会（継続）

日本病理学会

日本癌学会

日本毒性病理学会（継続）

日本実験動物学会

関西実験動物研究会

ヒトと動物との関係学会

日本獣医腎泌尿器学会

日本トキシコロジー学会・毒科学会（継続）

日本野性動物医学会

国際毒性病理学アカデミー（IATP）

学術誌編集委員

日本獣医学会誌 The Journal of Veterinary Medical Science

日本トキシコロジー学会/毒科学会誌（継続） Journal of Toxicological Science

ヨーロッパ毒性病理学会誌 Experimental and Toxicologic Pathology

アメリカ獣医病理学会（ACVP） Veterinary Pathology：編集委員

食品安全委員会雑誌（継続） Food Safety

日本獣医師会雑誌（継続）

公職：

- 厚生労働省 薬事・食品衛生審議会専門委員 (PMDA)
- 農林水産省 獣医事審議会専門委員
- 公益財団法人 大学基準協会 獣医学教育評価委員会委員
- 日本学術振興会 (科研費)・国立研究開発法人科学技術振興機構評価委員
- 内閣府 食品安全委員会農薬専門調査会専門委員/専門参考人(継続)
- 大阪地方裁判所及び大阪高等裁判所所属専門委員(継続)

公開講座の講師 (主な講座)：

- ・わたしたちの知らない獣医学の世界  
-動物の病を通して大切な生命 (いのち) と向き合う- (一般対象)
- ・動物病理学のすゝめ (一般対象)
- ・生物学×獣医学=1,000 倍おもろい生命科学 (高校生対象)
- ・毒性病理学講座 (一般対象)
- ・未来の博士育成ラボラトリー (小中学生対象)  
多細胞生物、その神秘に迫る！-宇宙、ミトコンドリア、細胞、そしてネコ
- ・ワンちゃんとネコちゃんの病理学 (一般対象)
- ・比較病理学と健康社会 (一般対象)

非常勤講師等

- ・近畿大学生物理工学部 生物学
- ・神戸三田医療福祉専門学校三田校 病理学
- ・大阪大学医学部附属病院未来医療センター 毒性病理学基礎講座

(2025 年 11 月 15 日現在)

# 著書

## 著 書

著 書 名	発行所名	発行年月 (西暦)	著者、分担執 筆者等
1. Translational 生物学 －病から学ぶ生命のしくみ－	朝倉書店 (単著)	2025 年 4 月	山手丈至
1. 獣医外科学 第 7 章 泌尿器系の外科疾患 泌尿器系の解剖と生理、ならびに腎不全 の病態病理	朝倉書店 (共著)	2024 年 1 月	山手丈至
2. 動物病理カラーアトラス第 2 版 食道、胃の病変・胃癌、皮膚の好酸球 性肉芽腫・糸状菌症・その他の真菌症.	文永堂 日本獣医病理学会 編集 (共著)	2018 年 1 月	山手丈至
3. The skin and subcutis (Chapter 19). <i>In</i> Boorman's Pathology of the Rats; Reference and Atlas (Second Edition),	Andrew W, Suttie (Editor). Academic Press (Elsevier), (共著)	2018 年 1 月	Yamate J.
4. 新毒性病理組織学 第 4 章 泌尿器系	西村書店 日本毒性病理学会 (共著)	2017 年 3 月	山手丈至
5. 肉の機能と科学 －食物と健康の科学シリーズ：有害物 質に関する安全性：有害物質の安全性評 価・食品に残留する恐れのある農薬等の 化学物質の評価方法・生肉に残留する恐 れのある有害物質の特徴・加工/調理中 における有害物質の生成・食品素材による アレルギー：初版	朝倉書店 松石昌典 他 (共 著)	2015 年 4 月	山手丈至
6. 動物病理学総論 第 4 章 適応と修復 A.細胞増殖のメカニズム	文永堂 日本獣医病理学会 編集 (共著)	2001 年 4 月 (2 版) 2013 年 4 月 (3 版)	山手丈至
7. マクロファージと筋線維芽細胞の機能的 特性に基づいた皮膚創傷治癒のメカニ ズム	日本獣医病理学会 JCVP スライドセ ミナーテキスト	2012 年 3 月	Vetnizah J, 山手丈至

8. 動物病理学各論 第5章 消化器 F.胃 8.胃炎 9.腫瘍 10.寄生虫 第12章 外皮 A.皮膚 12.皮膚腫	文永堂 日本獣医病理学会 編集（共著）	1998年7月 （初版） 2010年3月 （2版）	山手丈至
9. 獣医内科学全書：犬と猫の疾患 1巻・2巻 178~189章：化学療法の基本・実践的 化学療法・実践的放射線療法・造血器系腫瘍・皮膚の腫瘍・軟部組織肉腫・血管肉腫・骨と関節の腫瘍・肥満細胞腫・犬と猫の組織球性疾患・泌尿生殖器および乳腺の腫瘍・腫瘍随伴病変	New All Publisher （共著訳本）	2010年6月	山手丈至
10. 産官学連携の研究開発 第9章 獣医学が目指す癌撲滅に向けた基礎研究 ーラット腫瘍モデルの確立と応用ー	中央経済社・大阪府立大学産官学 （共著）	2009年5月	山手丈至
11. 新獣医学辞典 潰瘍性大腸炎, 菌状息肉症, 筋線維芽細胞, 増殖性糸球体腎炎, 尿細管壊死, 末期腎, リモデリング	チクサン出版社 （共著）	2007年12月	山手丈至
12. 獣医病理カラーアトラス（初版） 第10編 運動器系 10-10.滑膜肉腫 第11編 皮膚（乳腺を含む） 11-39.悪性線維性組織球腫	文永堂 日本獣医病理学会 編集（共著）	2007年2月	山手丈至
13. 獣医病理学実習マニュアル 第1章 概論 2.病理学的検査における心構えと注意点 3.剖検を行う際の獣医病理学における倫理 4.病理学的診断の流れ 第3章 病理組織標本作製と病理学的検査法 8.特殊検査法 9.病理組織学的検査を始める前に 10.臓器別検査法と基本病変	学窓社 日本獣医病理学会 編集（共著）	2004年3月	山手丈至

10-5.泌尿器系			
14. 獣医病理学実習提要 第1章 概論 2.病理学的検査における心構え と注意点 3.剖検を行う際の獣医病理学に おける倫理 4.病理学的診断の流れ 第3章 病理組織標本作製 8.特殊検査法	学窓社 日本獣医病理学会 編集（共著）	2001年10月	山手丈至

# 外部資金

# 科研費獲得業績

研究代表者：山手丈至

**体性幹細胞を起点とした難治性線維化に関与する「上皮－間葉」転換の病理学的基盤研究**

研究種目：基盤研究(B)

研究代表者：山手 丈至

研究分担者：桑村 充, 井澤 武史

研究期間 (年度)：2019-04-01 – 2023-03-31

配分額：16,770 千円 (直接経費: 12,900 千円、間接経費: 3,870 千円)

**マクロファージ－筋線維芽細胞を基軸とした難治性線維化の臓器横断的発生機序の解明**

研究種目：基盤研究(B)

研究代表者：山手 丈至

研究分担者：竹中 重雄, 桑村 充, 井澤 武史, 秋吉 秀保

研究期間 (年度):2014-04-01 – 2018-03-31

配分額：15,600 千円 (直接経費: 12,000 千円、間接経費: 3,600 千円)

**マクロファージの機能特性に基づいた胆管線維症の病理発生の解明と治療戦術**

研究種目：特別研究員奨励費

受入研究者：山手 丈至

外国人特別研究員：HOSSAIN MD. Golbar, HOSSAINMD. Golbar

研究期間 (年度)：2012 – 2013

配分額：2,300 千円 (直接経費: 2,300 千円)

**線維化の増悪に係る「上皮－間葉転換」の形成機序の解明と病理学的・臨床学的意義**

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究代表者：山手 丈至

研究分担者：桑村 充, 竹中 重雄, 井澤 武史

研究期間 (年度)：2011 – 2013

配分額：3,770 千円 (直接経費: 2,900 千円、間接経費: 870 千円)

**マクロファージと筋線維芽細胞を基軸とした慢性腎臓病の進展機序の解明と治療戦術**

研究種目：基盤研究(B)

研究代表者：山手 丈至

研究分担者：桑村 充, 竹中 重雄, 秋吉 秀保, 井澤 武史

研究期間（年度）：2010-04-01 – 2014-03-31

配分額：19,240 千円（直接経費: 14,800 千円、間接経費: 4,440 千円）

#### **間葉系多能性幹細胞モデルの確立と再生医療研究に向けた応用性の探索**

研究種目：萌芽研究

研究代表者：山手 丈至

研究分担者：熊谷 大二郎

研究期間（年度）：2006 – 2008

配分額：3,100 千円（直接経費: 3,100 千円）

#### **マクロファージ-筋線維芽細胞を基軸とした腎線維化の病理発生の解明と治療法の確立**

研究種目：基盤研究(B)

研究代表者：山手 丈至

研究分担者：桑村 充, 竹中 重雄, 岩崎 忠

研究期間（年度）：2006 – 2009

配分額：17,450 千円（直接経費: 15,200 千円、間接経費: 2,250 千円）

#### **腎線維化に係わるマクロファージ群の多面的機能の解明と治療戦略**

研究種目：基盤研究(B)

研究代表者：山手 丈至

研究分担者：桑村 充, 塚本 康浩 (塚本 康弘), 熊谷 大二郎

研究期間（年度）：2003 – 2005

配分額：9,900 千円（直接経費: 9,900 千円）

#### **腎線維化に係わるマクロファージ群の機能的役割の解明**

研究種目：基盤研究(C)

研究代表者：山手 丈至

研究分担者：塚本 康弘 (塚本 康浩), 桑村 充, 岡田 利也

研究期間（年度）：2000 – 2002

配分額：4,000 千円（直接経費: 4,000 千円）

#### **正常妊娠過程における母子境界領域の免疫応答**

研究種目：国際学術研究

研究代表者：山手 丈至, 木曾 康郎

研究分担者：LAMARRE Jona, 太田 光明, ANNE Croy B, CROY B.anne, CROY B.Anne

河南 有希子, 山手 丈至, LAMARRE Jon, CROY B. Ann

研究期間（年度）：1996 – 1998

配分額：6,900 千円（直接経費: 6,900 千円）

**悪性線維性組織球腫(MFH)の組織発生の解明、特に MFH 構成細胞の多分化能の証明**

研究種目：基盤研究(C)

研究代表者：山手 丈至

研究分担者：田島 朋子, 木曾 康郎

研究期間（年度）：1995 – 1996

配分額：2,000 千円（直接経費: 2,000 千円）

**ラットにおける間葉系細胞由来の可移植性腫瘍の組織発生の解明**

研究種目：奨励研究(A)

研究代表者：山手 丈至

研究期間（年度）：1991-04-01 – 1992-03-31

配分額：700 千円（直接経費: 700 千円）

**ラットの可移植性腫瘍の確立とその応用**

研究種目：奨励研究(A)

研究代表者：山手 丈至

研究期間（年度）：1987-04-01 – 1989-03-31

配分額：900 千円（直接経費: 900 千円）

研究分担者：山手丈至

**ミエリン変性疾患解明に向けたミエリンとニューロンの新たな相互関係の解明**

研究種目：基盤研究(B)

研究代表者：桑村 充

研究分担者：井澤 武史, 山手 丈至

研究協力者：庫本 高志

研究期間（年度）：2015-04-01 – 2019-03-31

配分額：16,640 千円（直接経費: 12,800 千円、間接経費: 3,840 千円）

**ミエリン変異ラットを用いたミエリン修復・再生ダイナミックスの解明と治療戦略の構築**

研究種目：基盤研究(B)

研究代表者：桑村 充

研究分担者：山手 丈至

連携研究者：庫本 高志

研究期間（年度）：2011-04-01 – 2015-03-31

配分額：18,330 千円（直接経費: 14,100 千円、間接経費: 4,230 千円）

#### **ミエリン形成・維持に関わるグリア細胞の新規機能の解明**

研究種目：基盤研究(C)

研究代表者：桑村 充

研究分担者：山手 丈至

研究期間（年度）：2008 – 2010

配分額：4,810 千円（直接経費: 3,700 千円、間接経費: 1,110 千円）

#### **ドーパミンニューロンの発達・維持における Lmx1a および アトラクチンの役割**

研究種目：基盤研究(C)

研究代表者：小谷 猛夫

研究分担者：桑村 充, 山手 丈至

研究期間（年度）：2007 – 2008

配分額：4,290 千円（直接経費: 3,300 千円、間接経費: 990 千円）

#### **ミエリン異常ミュータントラットを用いたミエリン再生メカニズムの解明**

研究種目：基盤研究(C)

研究代表者：桑村 充

研究分担者：竹中 重雄, 山手 丈至

研究期間（年度）：2005 – 2007

配分額：3,800 千円（直接経費: 3,500 千円、間接経費: 300 千円）

#### **アトラクチン(Atrn)欠損ミュータント mv ラットを用いた Atrn の機能解析**

研究種目：基盤研究(C)

研究代表者：熊谷 大二郎

研究分担者：小谷 猛夫, 山手 丈至, 桑村 充

研究期間（年度）：2003 – 2005

配分額：3,700 千円（直接経費: 3,700 千円）

#### **間葉系幹細胞の分化メカニズムと病変形成に係わる機能的役割の解明**

研究種目：基盤研究(C)

研究代表者：小谷 猛夫

研究分担者：山手 丈至, 杉浦 喜久弥, 桑村 充, 熊谷 大二郎

研究期間（年度）：2003 – 2005

配分額：3,600 千円（直接経費: 3,600 千円）

#### **放射線発癌感受性を支配する遺伝子の解析**

研究種目：基盤研究(C)  
研究代表者：森 展子  
研究分担者：奥本 正昭, 山手 丈至  
研究期間（年度）：2002 – 2004  
配分額：3,000 千円（直接経費: 3,000 千円）

#### **アポトーシス感受性の遺伝学的解析と遺伝子の同定**

研究種目：基盤研究(C)  
研究代表者：森 展子  
研究分担者：奥本 正昭, 山手 丈至  
研究期間（年度）：1998 – 2000  
配分額：2,500 千円（直接経費: 2,500 千円）

#### **悪性線維性組織球腫(MFH)の組織発生の解明、特に間葉系細胞の分化様式との係わり**

研究種目：基盤研究(C)  
研究代表者：桑村 充  
研究分担者：河南 有希子, 山手 丈至  
研究期間（年度）：1997 – 1999  
配分額：3,300 千円（直接経費: 3,300 千円）

#### **妊娠子宮におけるサイトカインの役割に関する生殖免疫学的研究**

研究種目：基盤研究(B)  
研究代表者：木曾 康郎（木曾 康郎）  
研究分担者：岡田 利也, 山手 丈至, 牧田 登之, 向本 雅郁, 河南 有希子  
研究期間（年度）：1997 – 1999  
配分額：13,800 千円（直接経費: 13,800 千円）

#### **新たに発見された白内障マウスの遺伝解析とヒト疾患のモデルとしての評価**

研究種目：基盤研究(B)  
研究代表者：江崎 孝三郎（江崎 幸三郎）  
研究分担者：山手 丈至, 森 展子, 奥本 正昭  
研究期間（年度）：1996 – 1997  
配分額：3,600 千円（直接経費: 3,600 千円）

#### **腎線維化に係わるサイトカインの解明及びアポトーシスの役割**

研究種目：基盤研究(B)  
研究代表者：佐久間 貞重

研究分担者：代田 欣二, 岡田 利也, 山手 丈至, 大橋 文人

研究期間 (年度)：1996 – 1998

配分額：7,500 千円 (直接経費: 7,500 千円)

**着床・胎盤形成過程における子宮 NK 細胞の走化因子**

研究種目：一般研究(C)

研究代表者：木曾 康郎

研究分担者：山手 丈至

研究期間 (年度):1994

配分額：2,100 千円 (直接経費: 2,100 千円)

**下垂体前葉細胞の生後発育に対する GHRH 並びに GH の作用機構**

研究種目：一般研究(B)

研究代表者：佐々木 文彦

研究分担者：山手 丈至, 木曾 康雄 (木曾 康郎 / 木曾 康郎), 太田 光明, 塩田 邦郎

研究期間 (年度)：1993 – 1995

配分額：7,100 千円 (直接経費: 7,100 千円)

# 受託研究等

## アカデミア創薬における薬物動態・安全性評価基盤の構築：M1/M2 マクロファージ分極化に基づいた新規肝毒性発現機序の評価手法構築

助成金名等：医療研究開発推進事業費補助金 創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事  
大阪大学 AMED

研究代表者：大阪大学大学院薬学研究科 中川 晋作

大阪府立大学 分担責任者：山手丈至

大阪府立大学 分担共同研究者：桑村充・井澤武史（退職後代表者）

研究期間（年度）：2017-04-01 – 2022-03-31

配分額：47,000 千円（直接経費: 47,000 千円）

## 肝マクロファージの機能特性に基づいた肝毒性の新規評価手法の構築と緻密化

助成金名等：食品健康影響評価技術研究

研究代表者：山手丈至

分担研究者：桑村充・井澤武史

研究期間（年度）：2014-04-01 – 2015-03-31

配分額：12,070 千円（直接経費: 12,070 千円）

## 即時型/遅延型アレルギー介在肝毒性の発現メカニズムの解明、並びに薬効薬理学的評価系への応用性と治療戦術

助成金名等：第2回（平成25年度）（公財）小林国際奨学財団 研究助成

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2013-04-01 – 2015-03-31

配分額：9,000 千円（直接経費: 9,000 千円）

## 毛の発育を規定する新規蛋白質の機能特性の解明と応用

助成金名等：研究成果最適展開支援事業 フィージビリティスタディ（FS ステージ）

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2010-10-01 – 2011-03-31

配分額：1,300 千円（直接経費: 1,300 千円）

## サル類の正常及び病変組織におけるマクロファージ群の分布と機能的役割の解明

助成金名等：京都大学霊長類研究所（自由研究）

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2011-4-01 – 2012-03-31

配分額：140 千円（直接経費: 140 千円）

#### **新奇生体幹細胞標識抗体とその認識蛋白の機能特異性の解明と再生医学への応用**

助成金名等：重点地域研究開発推進プログラム（シーズ発掘試験）

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2009-8-01 – 2010-03-31

配分額：2,000 千円（直接経費: 2,000 千円）

#### **大阪府立大学学部長裁量経費**

助成金名等：大阪府立大学生命環境科学研究科平成 19 年度業績反映助成

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2007-4-01 – 2008-03-31

配分額：300 千円（直接経費: 300 千円）

#### **医薬品開発における有用な腎線維化モデルのシーズ開発と実用化**

助成金名等：大阪府立大学生命環境科学研究科平成 18 年度シーズ発掘・育成助成

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2006-12-01 – 2007-03-31

配分額：500 千円（直接経費: 500 千円）

#### **サル類の加齢に伴う自然発生病変の病理学的解析**

助成金名等：京都大学霊長類研究所 計画研究

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2006-4-01 – 2009-03-31

配分額：360 千円（直接経費: 360 千円）

#### **多分化能間葉系幹細胞モデルの確立と再生医療に向けた応用性の確立**

助成金名等：(独) 科学技術振興事業 シーズ育成試験研究

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2005-12-01 – 2006-03-31

配分額：2,000 千円（直接経費: 2,000 千円）

#### **ヒト類似 II 型糖尿病発症マウス(BKS.Cg-Lepr+db/Lepr+db)の病態・遺伝子解析**

助成金名等：大阪府立大学大学院平成 16 年度奨励特別研究費 特別研究 B

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2004-4-01 – 2005-03-31

配分額：3,120 千円（直接経費: 3,120 千円）

**犬・猫の腎線維化の病理発生の解明と治療法の探索**

助成金名等：平成 16 年度大阪府立大学獣医臨床研友会 50 周年記念研究助成

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2004-4-01 – 2005-03-31

配分額：600 千円（直接経費: 600 千円）

**悪性腫瘍随伴高 Ca 血症の新奇モデル動物の病態解析とその有効利用の探索**

助成金名等：佐川がん研究助成

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2002-11-01 – 2003-10-31

配分額：1,000 千円（直接経費: 1,000 千円）

**サル類の正常及び病変組織におけるマクロファージ群の分布と機能的役割の解明**

助成金名等：京都大学霊長類研究所 自由研究

研究代表者：山手丈至

研究期間（年度）：2001-4-01 – 2004-3-31

配分額：410 千円（直接経費: 410 千円）

# 支援して頂いた

## 共同研究・教育奨励研究等

研究代表者：山手丈至

・生検・剖検材料の病理学的解析に基づいた犬・猫を中心とした様々な動物の疾病の調査研究

期間：2016年4月～2021年3月

・動物疾患の病理診断学の確立と臨床への応用

期間：2005年4月～2021年3月

・悪性線維性組織球腫（MFH）認識抗体に関する研究

期間：2007年4月～2020年3月

・各種疾患モデル動物に特異的に発現するマイクロRNAの網羅探索・各種疾患・毒性モデル動物の病態解析および特異的に発現するマイクロRNA探索

期間 2013年3月～2017年7月

・病態モデル動物に関する形態病理学と毒性評価への応用

期間：2011年4月～2014年3月

・薬効・薬理的評価モデルの開発とその病理発生機序に基づいた新たな毒性病理学的評価手法の構築

期間：2013年4月～2018年3月

・コンパニオンアニマルの病理診断学に関する基礎研究

期間：2004年4月～2008年3月

・ラットを用いた免疫毒性評価法の確立

期間：2003年4月～2004年3月

・薬物誘導によるモデル病変の作出とその病理発生に関する研究

期間：1999年4月～2009年3月

・ラット肺腺癌移植モデルの病態解析と抗 PTHrP 抗体の薬効解析/ラット肺腺癌移植モデル並びに骨転移モデルの病態解析と抗 PTHrP 抗体の薬効

期間：2001 年 4 月～ 2004 年 3 月

・ PTHrP 産生ラット肺腺癌モデル動物の確立と惹起される悪性高カルシウム血症の病態解析

期間：2000 年 4 月～2001 年 3 月

# 大学院生学術振興基金

研究代表者：山手丈至

- ・薬剤性肝障害の進展機序の解明；特に，起炎因子が免疫細胞の発現と機能に与える影響（倉持瑞樹）

期間：2018年4月～2020年3月

- ・新奇体性幹細胞標識抗体 A3 の生物学的特性と毛の発生・病態における機能的役割の解明（市川智彩）

期間：2013年4月～2016年3月

- ・鯨類のマクロファージの分布と機能的役割に関する研究（川島牧）

期間：2004年4月～2006年3月

- ・肝線維化に係るマクロファージ群の機能的役割の解明（井手美佳）

期間：2001年4月～2002年3月

# ポスドク・外国人招へい事業

受け入れ研究者：山手丈至

・ Pathology of Animal Infections in Indonesia (Vetnizah Juniantito 博士)

期間：2018年11月（短期）

・ M1 /M2 マクロファージ分極化介在性 miRNA とオウトファジーによる肝毒性発現  
(Jonathan LaMarre 博士)

期間：2017年1月（短期）

・ Autophagy pathology in acute and chronic hepatotoxicity in rats as a novel pathogenesis  
(Mohammad Rabiul Karim 博士)

期間：2017年4月～2018年3月

・ レクチン-3の線維化における役割と意義 (Vetnizah Juniantito 博士)

期間：2016年10月～2016年11月

・ 難治性線維化に関わるガレクチン-3の機能特性（特に、細胞内シグナル機構）の解明と  
治療戦術の構築 (Vetnizah Juniantito 博士)

期間：2013年9月～2013年12月

・ マクロファージの機能特性に基づいた胆管線維症の病理発生の解明と治療戦術  
(Hossain Md. Golbar 博士)

期間：2012年4月～2014年3月

・ 線維化におけるマクロファージと筋線維芽細胞の機能的役割と治療戦術 (Jonathan  
LaMarre 博士)

期間：2011年1月（短期）

・ 細胞周期 G1 期の調節遺伝子の肝細胞発癌機序の解明 (Jonathan LaMarre 博士)

期間：2009年12月（短期）

・ 進行性線維化（肝硬変および腎線維化）におけるマクロファージ群の機能的役割の解明  
(Jonathan LaMarre 博士)

期間：2003年11月（SARS パンデミックにより 2003年5月から変更）

# 論文業績

## A) 腫瘍モデルの確立とその細胞生物学的特性に関する研究

1. Bondoc A, Golbar HM, Pervin M, Katou-Ichikawa C, Tanaka M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Participation of tumor-associated myeloid cells in progression of amelanotic melanoma (RMM tumor line) in F344 rats, with particular reference to MHC class II- and CD163-expressing cells. *Cancer Microenviron* 10(1–3):9–24, 2017. <https://doi.org/10.1007/s12307-017-0193-x>.
2. Bondoc A, Katou-Ichikawa C, Golbar HM, Tanaka M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Establishment and characterization of a transplantable tumor line (RMM) and cell line (RMM-C) from a malignant amelanotic melanoma in the F344 rat, with particular reference to galectin-3 expression in vivo and in vitro. *Histol Histopathol* 31(11):1195–207, 2016. <https://doi.org/10.14670/hh-11-748>.
3. Mito K, Sugiura K, Ueda K, Hori T, Akazawa T, **Yamate J**, Nakagawa H, Hatoya S, Inaba M, Inoue N, Ikehara S, Inaba T. IFN  $\{\gamma\}$  markedly cooperates with intratumoral dendritic cell vaccine in dog tumor models. *Cancer Res* 70(18): 7093–7101, 2010. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-0600>.
4. **Yamate J**, Sakamori M, Kuwamura M, Kotani T. Neoplastic and non-neoplastic cell lines from a malignant peripheral nerve sheath tumour of the cervix of a rat. *J Comp Pathol* 137(1):9–21, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.03.004>.
5. **Yamate J**, Fumimoto S, Kuwamura M, Kotani T, LaMarre J. Characterization of a rat subcutaneous malignant fibrous histiocytoma and its tumor lines, with reference to histiocytic features. *Vet Pathol* 44(2): 151–160, 2007. <https://doi.org/10.1354/vp.44-2-151>.
6. Chang LS, Jacob A, Lorenz M, Rock J, Akhmametyeva EM, Mihai G, Schmalbrock P, Chaudhury AR, Lopez R, **Yamate J**, John MR, Wickert H, Neff BA, Dodson E, Welling DB. Growth of benign and malignant schwannoma xenografts in severe combined immunodeficiency mice. *Laryngoscope* 116(11):2018–26, 2006. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000240185.14224.7d>.
7. **Yamate J**, Yokoyama Y, Kumagi D, Tsukamoto Y, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Tumour lines from a spontaneous rat endometrial stromal sarcoma, showing dendritic cell-like and myofibroblastic cell-like phenotypes. *J Comp Pathol* 131(1): 38–51, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2004.01.003>.
8. Nakanishi M, Sawamoto O, Kawashima M, Kuwamura M, **Yamate J**. Morphological changes in the parathyroid gland of rats with humoral hypercalcaemia of malignancy. *J Comp Pathol* 131(1): 92–97, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2004.01.002>.
9. **Yamate J**, Yasui H, Benn SJ, Tsukamoto Y, Kuwamura M, Kumagai D, Sakuma S, LaMarre J. Characterization of newly established tumor lines from a spontaneous

malignant schwannoma in F344 rats: nerve growth factor production, growth inhibition by transforming growth factor-beta1, and macrophage-like phenotype expression. *Acta Neuropathol (Berl)* 106(3): 221–233, 2003. <https://doi.org/10.1007/s00401-003-0723-0>.

10. Tsunenari I, **Yamate J**, Iwaki M, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Angioarchitecture of tumors induced by two different cloned cell lines established from a transplantable rat malignant fibrous histiocytoma. *Microsc Microanal* 9(6): 532–541, 2003. <https://doi.org/10.1017/s1431927603030289>.
11. Nakanishi M, Kuwamura M, Ueno M, Yasuda K, **Yamate J**, Shimada T. Pulmonary adenocarcinoma with osteoblastic bone metastases in a cat. *J Small Anim Pract* 44(10): 464–466, 2003. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00107.x>.
12. Nakanishi M, Ide M, Kawashima M, Kuwamura M, Kumagai D, Sawamoto O, **Yamate J**. Establishment of a transplantable rat pulmonary carcinoma-derived cell line (IP-B12) as a new model of humoral hypercalcemia of malignancy and bone metastasis. *Tumour Biol* 24(2): 70–6, 2003. <https://doi.org/10.1159/000071079>.
13. Kawashima M, Ide M, Nakanishi M, Kuwamura M, Kumagai D, **Yamate J**. Immunophenotypical changes of neoplastic cells and tumor-associated macrophages in a rat dendritic cell sarcoma-derived transplantable tumor line (KB-D8). *Virchows Arch* 442(2): 141–150, 2003. <https://doi.org/10.1007/s00428-002-0716-8>.
14. Katamoto H, Kumagai D, Kouzai N, Takigami S, Kuwamura M, **Yamate J**, Kotani T. Space-occupying leiomyoma in the pelvic canal of a dog. *J Small Anim Pract* 44(6): 277–279, 2003. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00156.x>.
15. **Yamate J**, Kuriyama T, Kawashima M, Nakanishi M, Ide M, Kuwamura M, Tsukamoto Y, Kotani T, Nakatsuji S. Establishment and characterization of transplantable tumor line (KB) and cell lines (KB-P and KB-D8) from a rat thymus-derived dendritic cell sarcoma. *Virchows Arch* 440(6): 616–626, 2002. <https://doi.org/10.1007/s00428-001-0595-4>.
16. Tsunenari I, **Yamate J**, Sakuma S. Three-dimensional angioarchitecture in transplantable rat fibrosarcomas. *J Comp Pathol* 126(1):66–70, 2002. <https://doi.org/10.1053/jcpa.2001.0505>.
17. Nakanishi M, **Yamate J**, Nakatsuji S, Ide M, Sawamoto O, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Establishment of a transplantable tumor line (IP) derived from rat pulmonary carcinoma, developing humoral hypercalcemia of malignancy in IP-bearing rats. *Virchows Arch* 440(2): 195–204, 2002. <https://doi.org/10.1007/s004280100484>.
18. **Yamate J**, Maeda M, Tsukamoto Y, Benn SJ, Laithwaite JE, Allan A, Kannan Y, Ide M, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S, LaMarre J. Macrophage-like cell line (HS-P) from a rat histiocytic sarcoma. *J Comp Pathol* 124(2–3):183–91, 2001.

- <https://doi.org/10.1053/jcpa.2000.0452>.
19. **Yamate J**, Maeda M, Benn SJ, Laithwaite JE, Allan A, Ide M, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S, LaMarre J. Effects of lipopolysaccharide on a macrophage-like cell line (HS-P) from a rat histiocytic sarcoma. *J Comp Pathol* 125(1): 15–24, 2001. <https://doi.org/10.1053/jcpa.2001.0472>.
  20. Nakanishi M, **Yamate J**, Ide M, Sawamoto O, Kuwamura M, Kotani T, Nakatsuji S. Humoral hypercalcemia of malignancy in female F344 rats implanted with a transplantable rat pulmonary carcinoma line (IP). *J Vet Med Sci* 63(10): 1135–1138, 2001. <https://doi.org/10.1292/jvms.63.1135>.
  21. Kumagai D, **Yamate J**, Tajima T, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Malignant fibrous histiocytoma (MFH) cells and macrophages/histiocytes have a common antigen recognized by a monoclonal antibody risen against a rat MFH-derived cloned cell line. *J Vet Med Sci* 63(3): 333–335, 2001. <https://doi.org/10.1292/jvms.63.333>.
  22. Tsunenari I, **Yamate J**, Sharmal KD, Kawauchi M, Sakuma S. Expressions of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in tumors induced by two different cloned cell lines established from transplantable rat malignant fibrous histiocytoma. *J Vet Med Sci* 62(7): 699–705, 2000. <https://doi.org/10.1292/jvms.62.699>.
  23. **Yamate J**, Tsujino K, Kumagai D, Sato K, Tsukamoto Y, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S, LaMarre J. Influence of progesterone and oestrogen on growth and morphology of a transplantable rat uterine smooth muscle tumour (SMT-Y). *J Comp Pathol* 119(4): 443–457, 1998. [https://doi.org/10.1016/s0021-9975\(98\)80038-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9975(98)80038-8).
  24. **Yamate J**, Iwaki M, Nakatsuji S, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Lysozyme-containing renal tubular hyaline droplets in F344 rats bearing a rat fibrosarcoma-derived transplantable tumor. *Toxicol Pathol* 26(5):699–703, 1998. <https://doi.org/10.1177/019262339802600517>.
  25. **Yamate J**, Tsujino K, Kumagai D, Nakatsuji S, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Morphological characteristics of a transplantable histiocytic sarcoma (HS-J) in F344 rats and appearance of renal tubular hyaline droplets in HS-J-bearing rats. *J Comp Pathol* 116(1):73–86, 1997. [https://doi.org/10.1016/S0021-9975\(97\)80045-X](https://doi.org/10.1016/S0021-9975(97)80045-X).
  26. **Yamate J**, Iwaki M, Kumagai D, Tsukamoto Y, Kuwamura M, Nakatsuji S, Tsunenari I, Kotani T, Sakuma S. Characteristics of a rat fibrosarcoma-derived transplantable tumour line (SS) and cultured cell lines (SS-P and SS-A3-1) showing myofibroblastic and histiocytic phenotypes. *Virchows Arch* 431(6):431–40, 1997. <https://doi.org/10.1007/s004280050120>.
  27. Tsujino K, **Yamate J**, Tsukamoto Y, Kumagai D, Kannan Y, Jippo T, Kuwamura M, Kotani T, Takeya M, Sakuma S. Establishment and characterization of cell lines derived

- from a transplantable rat malignant meningioma: morphological heterogeneity and production of nerve growth factor. *Acta Neuropathol* 93(5): 461–470, 1997.  
<https://doi.org/10.1007/s004010050640>.
28. **Yamate J**, Tajima, M, Shibuya, K, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma, S, Takeya M. Heterogeneity in the origin and immunophenotypes of "histiocytic" cells in transplantable rat malignant fibrous histiocytoma. *J Vet Med Sci* 58(7): 603–609, 1996.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.58.603>.
  29. **Yamate J**, Tajima M, Shibuya K, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Phenotypic modulation in cisplatin-resistant cloned cells derived from transplantable rat malignant fibrous histiocytoma. *Pathol Int* 46(8): 557–567, 1996. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1996.tb03654.x>.
  30. **Yamate J**, Tajima M, Shibuya K, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Phenotypic changes in lipopolysaccharide-treated cloned cells derived from transplantable rat malignant fibrous histiocytoma. *J Vet Med Sci* 58(10): 1017–1020, 1996.  
[https://doi.org/10.1292/jvms.58.10\\_1017](https://doi.org/10.1292/jvms.58.10_1017).
  31. Shibuya K, Tajima M, Saitoh T, Shibuya N, Kizaki H, **Yamate J**, Nunoya T. Establishment and characterization of cell lines, MeMS and MeFS, derived from spontaneous rat mesotheliomas. *J Vet Med Sci* 58(7): 693–697, 1996.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.58.693>.
  32. Shibuya K, Kizaki H, Tajima M, Shibuya N, **Yamate J**, Nunoya T. Establishment and characterization of a cell line (NB-YK) derived from a transplantable rat nephroblastoma. *J Vet Med Sci* 57(6): 1117–1120, 1995.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.57.1117>.
  33. **Yamate J**, Tajima M, Shibuya K, Saitoh T. Enhancement of lipid phagocytosis by cloned cells derived from rat malignant fibrous histiocytoma under hyperlipemic conditions. *Pathol Int* 44(10-11): 735–744, 1994. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1994.tb02920.x>.
  34. **Yamate J**, Tajima M, Saitoh T, Shibuya K. Biological behaviour and morphological characteristics of a transplantable tumour (MM-KMY) derived from a malignant meningioma in an F344 rat. *J Comp Pathol* 111(3): 243–257, 1994.  
[https://doi.org/10.1016/s0021-9975\(05\)80003-9](https://doi.org/10.1016/s0021-9975(05)80003-9).
  35. **Yamate J**, Tajima M, Shibuya K, Sannai S. Biological behaviour and morphological characteristics of a transplantable tumour derived from a uterine smooth muscle tumour in the F344 rat. *J Comp Pathol* 109(4): 371–383, 1993.  
[https://doi.org/10.1016/s0021-9975\(08\)80300-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9975(08)80300-3).
  36. **Yamate J**, Tajima M, Shibuya K, Saitoh T, Kizaki H. Morphological characteristics of a transplantable nephroblastoma (NB-Y) in F344 rats and the relation of tumour growth

to hyper-renaemia in NB-Y-bearing rats. *J Comp Pathol* 107(1): 59–72, 1992.

[https://doi.org/10.1016/0021-9975\(92\)90096-d](https://doi.org/10.1016/0021-9975(92)90096-d).

37. **Yamate J**, Tajima M, Togo M, Shibuya K, Ihara M, Kudow S. Heterogeneity of cloned cell lines established from a transplantable rat malignant fibrous histiocytoma. *Jpn J Cancer Res* 82(3): 298–307, 1991. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1991.tb01846.x>.
38. **Yamate J**, Tajima M, Shibuya K, Saitoh T, Ihara M, Kudow S. Transplantable mononuclear cell leukemia in F344 rat with particular reference to nodular tumor developing at the transplant site. *J Vet Med Sci* 53(4): 585–592, 1991. <https://doi.org/10.1292/jvms.53.585>.
39. **Yamate J**, Tajima M, Togo M, Shibuya N, Shibuya K, Kudow S. Characteristics of cis-diamminedichloroplatinum-selected in vitro passaged cells derived from a transplantable rat malignant fibrous histiocytoma. *Acta Pathol Jpn* 40(8): 554–561, 1990. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.1990.tb01599.x>.
40. **Yamate J**, Tajima M, Togo M, Shibuya N, Shibuya K, Kudow S. Characteristics of in vitro passaged cells derived from a rat transplantable malignant fibrous histiocytoma. *Nihon Juigaku Zasshi* 51(5): 861–869, 1989. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.51.861>.
41. **Yamate J**, Tajima M, Shibuya K, M Ihara M, Kudow S. Morphologic characteristics of a transplantable tumor derived from a spontaneous malignant fibrous histiocytoma in the rat. *Nihon Juigaku Zasshi* 51(3): 587–596, 1989. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.51.587>.
42. **Yamate J**, Tajima M, Saitoh T, Togo M, Shibuya K, M Ihara M, Kudow S. Glycosaminoglycans in transplantable rat malignant fibrous histiocytoma. *Nihon Juigaku Zasshi* 51(6): 1251–1254, 1989. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.51.1251>.
43. Inoue M, **Yamate J**, Sato A. Establishment of a melanin-producing cell line derived from a canine malignant melanoma. *Nihon Juigaku Zasshi* 42(6): 695–702, 1980. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.42.695>.

## B) マクロファージ機能に基づいた線維化の病理発生に関する研究

44. Rahman N, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Participation of autophagy in D-galactosamine-induced acute rat liver injury. *J Vet Med Sci* 87(8): 881–886, 2025. <https://doi.org/10.1292/jvms.25-0131>.
45. Kuramochi M, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. High mobility group box1 as a danger signal inducing the infiltration of neutrophils and macrophages in thioacetamide-induced rat liver injury. *Toxicol Pathol* 38(1):49–58, 2024. <https://doi.org/10.1293/tox.2024-0055>.

46. Takami Y, Tanaka M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. The effect of lipopolysaccharide on liver homeostasis and diseases based on the mutual interaction of macrophages, autophagy, and damage-associated molecular patterns in male F344/DuCrI rats. *Vet Pathol* 60(4):461–472, 2023. <https://doi.org/10.1177/03009858231173364>.
47. **Yamate J**, Izawa T, Kuwamura M. Macrophage pathology in hepatotoxicity. *J Toxicol Pathol* 36(2):51–68, 2023. <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0112>.
48. Nakagawa M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Analyses of damage-associated molecular patterns, particularly biglycan, in cisplatin-induced rat progressive renal fibrosis. *J Toxicol Pathol* 36(3):181–185, 2023. <https://doi.org/10.1293/tox.2022-0148>.
49. Pervin M, Karim MR, Kuramochi M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Possible Cytoprotection of Low Dose Lipopolysaccharide in Rat Thioacetamide-Induced Liver Lesions, Focusing on the Analyses of Hepatic Macrophages and Autophagy. *Toxicol Pathol* 50(3):353–365, 2022. <https://doi.org/10.1177/01926233221076758>.
50. Kuramochi M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Involvement of neutrophils in rat livers by low-dose thioacetamide administration. *J Vet Med Sci* 83(3):390–396, 2021. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0581>.
51. Nakagawa M, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunophenotypical Characterization of M1/M2 Macrophages and Lymphocytes in Cisplatin-Induced Rat Progressive Renal Fibrosis. *Cells* 10(2):257 1–15, 2021. <https://doi.org/10.3390/cells10020257>.
52. Koga M, Karim MR, Kuramochi M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Appearance of Heterogeneous Macrophages During Development of Isoproterenol-Induced Rat Myocardial Fibrosis. *Toxicol Pathol* 49(5):1048–1061, 2021. <https://doi.org/10.1177/0192623320982526>.
53. Matsuyama S, Pervin M, Nakagawa M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Properties of macrophages and lymphocytes appearing in rat renal fibrosis followed by repeated injection of cisplatin. *J Vet Med Sci* 83(9):1435–1442, 2021. <https://doi.org/10.1292/jvms.21-0341>.
54. Hada N, Kuramochi M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Effects of dexamethasone on hepatic macrophages in normal livers and thioacetamide-induced acute liver lesions in rats. *J Toxicol Pathol* 33(4):237–246, 2020. <https://doi.org/10.1293/tox.2020-0016>.
55. Tsuji Y, Kuramochi M, Golbar HM, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Acetaminophen-Induced Rat Hepatotoxicity Based on M1/M2-Macrophage Polarization, in Possible Relation to Damage-Associated Molecular Patterns and Autophagy. *Int J Mol Sci* 21(23):8998 1–23, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21238998>.
56. Hashimoto A, Karim MR, Kuramochi M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**.

Characterization of macrophages and myofibroblasts appearing in dibutyltin dichloride-induced rat pancreatic fibrosis. *Toxicol Pathol* 48(3):509–523, 2020.

<https://doi.org/10.1177/0192623319893310>.

57. Rahman N, Pervin M, Kuramochi M, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. M1-/M2-macrophage polarization-based hepatotoxicity in D-galactosamine-induced acute liver injury in rats. *Toxicol Pathol* 46(7):764–776, 2018.  
<https://doi.org/10.1177/0192623318801574>.
58. Pervin M, Karim MR, Kuramochi M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Macrophage populations and expression of regulatory inflammatory factors in hepatic macrophage-depleted rat livers under lipopolysaccharide (LPS) treatment. *Toxicol Pathol* 46(5):540–552, 2018. <https://doi.org/10.1177/0192623318776898>.
59. Matsuyama S, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunohistochemical analyses of the kinetics and distribution of macrophages in the developing rat kidney. *J Toxicol Pathol* 31(3):207–212, 2018. <https://doi.org/10.1293/tox.2018-0002>.
60. Kuramochi M, Izawa T, Pervin M, Bondoc A, Kuwamura M, LaMarre J, **Yamate J**. Attenuation of thioacetamide-induced hepatocellular injury by short-term repeated injections associated with down-regulation of metabolic enzymes and relationship with MHC class II-presenting cells. *Exp Toxicol Pathol* 69(8):589–597, 2017.  
<https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.05.005>.
61. Golbar HM, Izawa T, Bondoc A, Wijesundera KK, Tennakoon AH, Kuwamura M, **Yamate J**. Attenuation of alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced biliary fibrosis by depletion of hepatic macrophages in rats. *Exp Toxicol Pathol* 69(4):221–230, 2017.  
<https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.01.005>.
62. **Yamate J**, Izawa T, Kuwamura M. Histopathological analysis of rat hepatotoxicity based on macrophage functions: in particular, an analysis for thioacetamide-induced hepatic lesions. *Food Safety* 4(3):61–73, 2016. <https://doi.org/10.14252/foodsafetyfscj.2016012>.
63. Wijesundera KK, Izawa T, Tennakoon AH, Golbar HM, Tanaka M, Kuwamura M, **Yamate J**. M1-/M2-macrophage polarization in pseudolobules consisting of adipophilin-rich hepatocytes in thioacetamide (TAA)-induced rat hepatic cirrhosis. *Exp Mol Pathol* 101(1):133–42, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2016.07.005>.
64. Pervin M, Golbar HM, Bondoc A, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunophenotypical characterization and influence on liver homeostasis of depleting and repopulating hepatic macrophages in rats injected with clodronate. *Exp Toxicol Pathol* 68(2–3):113–24, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2015.11.003>.
65. Pervin M, Golbar HM, Bondoc A, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Transient effects of empty liposomes on hepatic macrophage populations in rats. *J Toxicol Pathol*

- 29(2):139–144, 2016. <https://doi.org/10.1293/tox.2015-0082>.
66. Golbar HM, Izawa T, Wijesundera KK, Bondoc A, Tennakoon A, Kuwamura M, **Yamate J**. Depletion of hepatic macrophages aggravates liver lesion induced in rats by thioacetamide (TAA). *Toxicol Pathol* 44(2):246–58, 2016. <https://doi.org/10.1177/0192623315621191>.
67. Wijesundera KK, Izawa T, Tennakoon AH, Golbar HM, Tanaka M, Kuwamura M, **Yamate J**. M1-/M2-macrophages contribute to the development of GST-P-positive preneoplastic lesions in chemically-induced rat cirrhosis. *Exp Toxicol Pathol* 67(9):467–75, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2015.05.002>.
68. Wijesundera KK, Izawa T, Tennakoon AH, Murakami H, Golbar HM, Katou-Ichikawa C, Tanaka M, Kuwamura M, **Yamate J**. M1- and M2-macrophage polarization in rat liver cirrhosis induced by thioacetamide (TAA), focusing on Iba1 and galectin-3. *Exp Mol Pathol* 96(3):382–92, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2014.04.003>.
69. Wijesundera KK, Izawa T, Murakami H, Tennakoon AH, Golbar HM, Kato-Ichikawa C, Tanaka M, Kuwamura M, **Yamate J**. M1- and M2-macrophage polarization in thioacetamide (TAA)-induced rat liver lesions: a possible analysis for hepato-pathology. *Histol Histopathol* 29(4):497–511, 2014. <https://doi.org/10.14670/hh-29.10.497>.
70. Wijesundera KK, Juniantito V, Golbar HM, Fujisawa K, Tanaka M, Ichikawa C, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Expressions of Iba1 and galectin-3 (Gal-3) in thioacetamide (TAA)-induced acute rat liver lesions. *Exp Toxicol Pathol* 65(6):799–808, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2012.11.006>.
71. Juniantito V, Izawa T, Yuasa T, Ichikawa C, Yano R, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunophenotypical characterization of macrophages in rat bleomycin-induced scleroderma. *Vet Pathol* 50(1):76–85, 2013. <https://doi.org/10.1177/0300985812450718>.
72. Golbar HM, Izawa T, Juniantito V, Ichikawa C, Tanaka M, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunohistochemical characterization of macrophages and myofibroblasts in fibrotic liver lesions due to Fasciola infection in cattle. *J Vet Med Sci* 75(7):857–65, 2013. <https://doi.org/10.1292/jvms.12-0536>.
73. Golbar HM, Izawa T, Ichikawa C, Tanaka M, Juniantito V, Sawamoto O, Kuwamura M, **Yamate J**. Slowly progressive cholangiofibrosis induced in rats by  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate (ANIT), with particular references to characteristics of macrophages and myofibroblasts. *Exp Toxicol Pathol* 65(6):825–35, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2012.12.001>.
74. Golbar HM, Izawa T, Murai F, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunohistochemical analyses of the kinetics and distribution of macrophages, hepatic stellate cells and bile duct epithelia in the developing rat liver. *Exp Toxicol Pathol* 64(1–2):1–8, 2012.

- <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.05.011>.
75. Juniantito V, Izawa T, Yamamoto E, Murai F, Kuwamura M, **Yamate J**. Heterogeneity of macrophage populations and expression of galectin-3 in cutaneous wound healing in rats. *J Comp Pathol* 145(4):378–89, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2011.01.012>.
  76. Golbar HM, Izawa T, Yano R, Ichikawa C, Sawamoto O, Kuwamura M, LaMarre J, **Yamate J**. Immunohistochemical characterization of macrophages and myofibroblasts in  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate (ANIT)-induced bile duct injury and subsequent fibrogenesis in rats. *Toxicol Pathol* 39(5):795–808, 2011. <https://doi.org/10.1177/0192623311413790>.
  77. Fujisawa K, Miyoshi T, Tonomura Y, Izawa T, Kuwamura M, Torii M, **Yamate J**. Relationship of heat shock protein 25 with reactive macrophages in thioacetamide-induced rat liver injury. *Exp Toxicol Pathol* 63(6):599–605, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.04.014>.
  78. Juniantito V, Izawa T, Yamamoto E, Kuwamura M, **Yamate J**. The kinetics and distribution of different macrophage populations in the developing rat skin. *Histol Histopathol* 25(8): 985–994, 2010. <https://doi.org/10.14670/hh-25.985>.
  79. Mori Y, Izawa T, Takenaka S, Kuwamura M, **Yamate J**. Participation of functionally different macrophage populations and monocyte chemoattractant protein-1 in early stages of thioacetamide-induced rat hepatic injury. *Toxicol Pathol* 37(4): 463–473, 2009. <https://doi.org/10.1177/0192623309335634>.
  80. Sato S, Mukai Y, **Yamate J**, Kato J, Kurasaki M, Hatai A, Sagai M. Effect of polyphenol-containing azuki bean (*Vigna angularis*) extract on blood pressure elevation and macrophage infiltration in the heart and kidney of spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 35(1):43–9, 2008. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2007.04743.x>.
  81. Nishimura K, Sakakibara S, Mitani K, **Yamate J**, Ohnishi Y, Yamasaki S. Inhibition of interleukin-12 production by *Trypanosoma brucei* in rat macrophages. *J Parasitol* 94(1):99–106, 2008. <https://doi.org/10.1645/ge-1322.1>.
  82. **Yamate J**. Heterogeneity of Macrophage Populations and Myofibroblasts Appearing in Rat Renal Interstitial Fibrosis. *J Toxicol Pathol* 20(4):185–195, 2007. <https://doi.org/10.1293/tox.20.185>.
  83. **Yamate J**, Machida Y, Ide M, Kuwamura M, Kotani T, Sawamoto O, LaMarre J. Cisplatin-induced renal interstitial fibrosis in neonatal rats, developing as solitary nephron unit lesions. *Toxicol Pathol* 33(2): 207–217, 2005. <https://doi.org/10.1080/01926230490523978>.
  84. Sato S, **Yamate J**, Hori Y, Hatai A, Nozawa M, Sagai M. Protective effect of polyphenol-containing azuki bean (*Vigna angularis*) seed coats on the renal cortex in

- streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem* 16(9):547–53, 2005.  
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.02.003>.
85. Sato S, Hori Y, **Yamate J**, Saito T, Kurasaki M, Hatai A. Protective effect of dietary azuki bean (*Vigna angularis*) seed coats against renal interstitial fibrosis of rats induced by cisplatin. *Nutrition* 21(4):504–11, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2004.07.019>.
  86. Ide M, Kuwamura M, Kotani T, Sawamoto O, **Yamate J**. Effects of gadolinium chloride (GdCl<sub>3</sub>) on the appearance of macrophage populations and fibrogenesis in thioacetamide-induced rat hepatic lesions. *J Comp Pathol* 133(2–3): 92–102, 2005.  
<https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2005.01.011>.
  87. **Yamate J**, Machida Y, Ide M, Kuwamura M, Sawamoto O, LaMarre J. Effects of lipopolysaccharide on the appearance of macrophage populations and fibrogenesis in cisplatin-induced rat renal injury. *Exp Toxicol Pathol* 56(1–2): 13–24, 2004.  
<https://doi.org/10.1016/j.etp.2004.04.008>.
  88. Kawashima M, Nakanishi M, Kuwamura M, Takeya M, **Yamate J**. Immunohistochemical detection of macrophages in the short-finned pilot whale (*Globicephala macrorhynchus*) and Risso's dolphin (*Grampus griseus*). *J Comp Pathol* 130(1): 32–40, 2004. [https://doi.org/10.1016/s0021-9975\(03\)00066-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9975(03)00066-5).
  89. Kawashima M, Nakanishi M, Kuwamura M, Takeya M, **Yamate J**. Distributive and phagocytic characteristics of hepatic macrophages in five cetaceans belonging to Delphinidae and Ziphiidae. *J Vet Med Sci* 66(6): 671–680, 2004.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.66.671>.
  90. Kawashima M, Kuwamura M, Takeya M, **Yamate J**. Morphologic characteristics of pulmonary macrophages in cetaceans: particular reference to pulmonary intravascular macrophages as a newly identified type. *Vet Pathol* 41(6): 682–686, 2004.  
<https://doi.org/10.1354/vp.41-6-682>.
  91. Sawamoto O, **Yamate J**, Kuwamura M, Kotani T, Kurisu K. Macrophage populations in L-cysteine-induced rat sperm granulomas. *J Comp Pathol* 129(4): 308–312, 2003.  
[https://doi.org/10.1016/s0021-9975\(03\)00043-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9975(03)00043-4).
  92. Ide M, **Yamate J**, Machida Y, Nakanishi M, Kuwamura M, Kotani T, Sawamoto O. Emergence of different macrophage populations in hepatic fibrosis following thioacetamide-induced acute hepatocyte injury in rats. *J Comp Pathol* 128(1): 41–51, 2003. <https://doi.org/10.1053/jcpa.2002.0603>.
  93. Hori Y, Sato S, **Yamate J**, Kurasaki M, Nishihira J, Hosokawa T, Fujita H, Saito T. Immunohistochemical study of macrophage migration inhibitory factor in rat liver fibrosis induced by thioacetamide. *Eur J Histochem* 47(4): 317–324, 2003.  
<https://doi.org/10.4081/842>.
  94. **Yamate J**, Sato K, Ide M, Nakanishi M, Kuwamura M, Sakuma S, Nakatsuji S.

- Participation of different macrophage populations and myofibroblastic cells in chronically developed renal interstitial fibrosis after cisplatin-induced renal injury in rats. *Vet Pathol* 39(3): 322–333, 2002. <https://doi.org/10.1354/vp.39-3-322>.
95. Sato S, **Yamate J**, Saito T, Hosokawa T, Saito S, Kurasaki M. Protective effect of taurine against renal interstitial fibrosis of rats induced by cisplatin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 365(4): 277–283, 2002. <https://doi.org/10.1007/s00210-001-0524-8>.
  96. Ide M, **Yamate J**, Machida Y, Sawamoto O, Nakanishi M, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Macrophage populations, myofibroblastic cells, and extracellular matrix accumulation in chronically-developing rat liver cirrhosis induced by repeated injection of thioacetamide. *J Toxicol Pathol* 15(1): 19–29, 2002. <https://doi.org/10.1293/tox.15.19>.
  97. **Yamate J**, Maeda M, Benn SJ, Laithwaite JE, Allan A, Ide M, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S, Lamarre J. Differential effects of transforming growth factor-beta1, a fibrogenic factor, on macrophage-like cells (HS-P) and myofibroblastic cells (MT-9) in vitro. *Toxicol Pathol* 29(4): 483–491, 2001. <https://doi.org/10.1080/01926230152500103>.
  98. Ide M, **Yamate J**, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S, Takeya M. Immunohistochemical analysis of macrophages and myofibroblasts appearing in hepatic and renal fibrosis of dogs. *J Comp Pathol* 124(1): 60–69, 2001. <https://doi.org/10.1053/jcpa.2000.0429>.
  99. **Yamate J**, Yoshida H, Tsukamoto Y, Ide M, Kuwamura M, Ohashi F, Miyamoto T, Kotani T, Sakuma S, Takeya M. Distribution of cells immunopositive for AM-3K, a novel monoclonal antibody recognizing human macrophages, in normal and diseased tissues of dogs, cats, horse, cattle, pigs, and rabbits. *Vet Pathol* 37(2): 168–176, 2000. <https://doi.org/10.1354/vp.37-2-168>.
  100. **Yamate J**, Sato K, Machida Y, Ide M, Sato S, Nakatsuji S, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Cisplatin-induced rat renal interstitial fibrosis: a possible pathogenesis based on the data. *J Toxicol Pathol* 13(4): 237–347, 2000. <https://doi.org/10.1293/tox.13.237>.
  101. **Yamate J**, Kumagai D, Tsujino K, Nakatsuji S, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S, LaMarre J. Macrophage populations and apoptotic cells in the liver before spontaneous hepatitis in Long-Evans Cinnamon (LEC) rats. *J Comp Pathol* 120(4): 333–346, 1999. <https://doi.org/10.1053/jcpa.1998.0282>.
  102. Laithwaite J E, Benn S J, **Yamate J**, FitzGerald D J, LaMarre J. Enhanced macrophage resistance to *Pseudomonas* exotoxin A is correlated with decreased expression of the low-density lipoprotein receptor-related protein. *Infect Immun* 67(11): 5827–5833, 1999. <https://doi.org/10.1128/iai.67.11.5827-5833.1999>.
  103. **Yamate J**, Okado A, Kuwamura M, Tsukamoto Y, Ohashi F, Kiso Y, Nakatsuji S, Kotani

- T, Sakuma S, Lamarre J. Immunohistochemical analysis of macrophages, myofibroblasts, and transforming growth factor-beta localization during rat renal interstitial fibrosis following long-term unilateral ureteral obstruction. *Toxicol Pathol* 26(6): 793–801, 1998. <https://doi.org/10.1177/019262339802600612>.
104. Nakatsuji S, **Yamate J**, Sakuma S. Macrophages, myofibroblasts, and extracellular matrix accumulation in interstitial fibrosis of chronic progressive nephropathy in aged rats. *Vet Pathol* 35(5): 352–360, 1998. <https://doi.org/10.1177/030098589803500504>.
105. Nakatsuji S, **Yamate J**, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. In vivo responses of macrophages and myofibroblasts in the healing following isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *Virchows Arch* 430(1): 63–69, 1997. <https://doi.org/10.1007/bf01008018>.
106. **Yamate J**, Ishida A, Tsujino K, Tatsumi M, Nakatsuji S, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Immunohistochemical study of rat renal interstitial fibrosis induced by repeated injection of cisplatin, with special reference to the kinetics of macrophages and myofibroblasts. *Toxicol Pathol* 24(2): 199–206, 1996. <https://doi.org/10.1177/019262339602400208>.
107. Noda S, Masumi S, Moriyama M, Kannan Y, Ohta M, Sugano T, **Yamate J**. Population of hepatic macrophages and response of perfused liver to platelet-activating factor during production of thioacetamide-induced cirrhosis in rats. *Hepatology* 24(2): 412–418, 1996. <https://doi.org/10.1053/jhep.1996.v24.pm0008690413>.
108. **Yamate J**, Tatsumi M, Nakatsuji S, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Immunohistochemical observations on the kinetics of macrophages and myofibroblasts in rat renal interstitial fibrosis induced by cis-diamminedichloroplatinum. *J Comp Pathol* 112(1): 27–39, 1995. [https://doi.org/10.1016/s0021-9975\(05\)80087-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9975(05)80087-8).
109. Nakatsuji S, **Yamate J**, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Proliferating cell kinetics in healing following isoproterenol-induced myocardial injury. *J Toxicol Pathol* 7(3):345–351, 1994. <https://doi.org/10.1293/tox.7.345>.

### C) 幹細胞病理学：筋線維芽細胞の特性解明と幹細胞認識抗体を用いた病態解析に関する研究

110. **Yamate J**. Stem cell pathology: histogenesis of malignant fibrous histiocytoma and characterization of myofibroblasts appearing in fibrotic lesions. *J Vet Med Sci* 85(9):895–906, 2023. <https://doi.org/10.1292/jvms.23-0225>.
111. Rahman N, Kuramochi M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Characterization of Immature Myofibroblasts of Stellate Cell or Mesenchymal Cell Origin in D-Galactosamine-Induced Liver Injury in Rats. *Vet Pathol* 58(1):80–90, 2021.

- <https://doi.org/10.1177/0300985820963097>.
112. Katou-Ichikawa C, Nishina H, Tanaka M, Takenaka S, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Participation of Somatic Stem Cells, Labeled by a Unique Antibody (A3) Recognizing both N-glycan and Peptide, to Hair Follicle Cycle and Cutaneous Wound Healing in Rats. *Int J Mol Sci* 21(11):3806,2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21113806>.
113. Nishina H, Kato-Ichikawa C, Kuramochi, M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Participation of somatic stem cells, recognized by a unique A3 antibody, in mucosal epithelial regeneration in dextran sulfate sodium (DSS)-induced rat colonic lesions. *Toxicol Pathol* 48(4):560–569, 2020. <https://doi.org/10.1177/0192623320906817>.
114. Nishina H, Katou-Ichikawa C, Kuramochi M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. The localization and distribution of cells labeled by a somatic stem cell-recognizing antibody (A3) in rat colon development; possible presence of a new cell type forming intestinal stem cell niche. *J Toxicol Pathol* 32(1):37–48, 2019. <https://doi.org/10.1293/tox.2018-0037>.
115. Koga M, Kuramochi M, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunohistochemical characterization of myofibroblasts appearing in isoproterenol-induced rat myocardial fibrosis. *J Vet Med Sci* 81(1):127–133, 2019. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0599>.
116. Terada N, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Expression of  $\beta$ -catenin in regenerating renal tubules of the cisplatin-induced kidney failure in rats. *Clin Exp Nephrol* 22(6):1240–1250, 2018. <https://doi.org/10.1007/s10157-018-1583-1>.
117. Terada N, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunolocalization of beta-catenin, E-cadherin and N-cadherin in neonate and adult rat kidney. *J Vet Med Sci* 79(11):1785–1790, 2017. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0439>.
118. Hashimoto A, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunophenotypical analysis of pancreatic interstitial cells in the developing rat pancreas and myofibroblasts in the fibrotic pancreas in dogs and cats. *J Vet Med Sci* 79(12):1920–1926, 2017. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0423>.
119. Yano R, Golbar HM, Izawa T, Sawamoto O, Kuwamura M, **Yamate J**. Participation of bone morphogenetic protein (BMP)-6 and osteopontin in cisplatin (CDDP)-induced rat renal fibrosis. *Exp Toxicol Pathol* 67(2):99–107, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2014.10.002>.
120. Tennakoon AH, Izawa T, Wijesundera KK, Murakami H, Katou-Ichikawa C, Tanaka M, Golbar HM, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunohistochemical characterization of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-expressing cells in a rat liver cirrhosis model induced by repeated injections of thioacetamide (TAA). *Exp Toxicol Pathol* 67(1):53–63, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2014.09.008>.

121. Tennakoon AH, Izawa T, Wijesundera KK, Katou-Ichikawa C, Tanaka M, Golbar HM, Kuwamura M, **Yamate J**. Analysis of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-expressing ductular cells in a rat liver cirrhosis model induced by repeated injections of thioacetamide (TAA). *Exp Mol Pathol* 98(3):476–85, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2015.03.010>.
122. Tennakoon AH, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Pathogenesis of Type 2 Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) in Renal and Hepatic Fibrosis. *J Clin Med* 5(1):4, 2016. <https://doi.org/10.3390/jcm5010004>.
123. Kotera T, Ichikawa-Katou C, Tennakoon A, Tanaka M, Tanaka N, Izawa T, Kuwamura M, Ochi S, **Yamate J**. Rat malignant fibrous histiocytoma (MFH)-derived cloned cell lines (MT-8 and MT-9) show different differentiation in mesenchymal stem cell lineage. *Exp Toxicol Pathol* 67(10):499–507, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2015.07.004>.
124. Izawa T, Horiuchi T, Atarashi M, Kuwamura M, **Yamate J**. Anti-fibrotic role of miR-214 in thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *Toxicol Pathol* 43(6):844–51, 2015. <https://doi.org/10.1177%2F0192623315573587>.
125. Anayama H, Fukuda R, and **Yamate J**. Adipose progenitor cells reside among the mature adipocytes: Morphological research using an organotypic culture system. *Cell Biology International* 39(11):1288–98, 2015. <https://doi.org/10.1002/cbin.10503>.
126. Yuasa T, Yano R, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Calponin expression in renal tubulointerstitial fibrosis induced in rats by cisplatin. *J Toxicol Pathol* 27(1):97–103, 2014. <https://doi.org/10.1293/tox.2013-0048>.
127. **Yamate J**, Gamou K, Izawa-Ogata K, Kotera T, Izawa T, Takenaka S, Sawamoto O, Kuwamura M. Characterization of rat testicular teratoma and its derived cell lines, with particular reference to possible mesenchymal differentiations. *Histol Histopathol* 29(9):1201–16, 2014. <https://doi.org/10.14670/hh-29.1201>.
128. Kashiwagi E, Tonomura Y, Kondo C, Masuno K, Fujisawa K, Tsuchiya N, Matsushima S, Torii M, Takasu N, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Involvement of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and osteopontin in renal tubular regeneration and interstitial fibrosis after cisplatin-induced renal failure. *Exp Toxicol Pathol* 66(7):301–11, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2014.04.007>.
129. Golbar HM, Izawa T, Wijesundera KK, Tennakoon AH, Katou-Ichikawa C, Tanaka M, Kuwamura M, **Yamate J**. Expression of nestin in remodelling of  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate-induced acute bile duct injury in rats. *J Comp Pathol* 151(2–3):255–63, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.05.003>.
130. Yuasa T, Juniantito V, Ichikawa C, Yano R, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Thy-1 expression, a possible marker of early myofibroblast development, in renal

- tubulointerstitial fibrosis induced in rats by cisplatin. *Exp Toxicol Pathol* 65(5):651–9, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2012.07.005>.
131. Tennakoon AH, Izawa T, Wijesundera KK, Golbar HM, Tanaka M, Ichikawa C, Kuwamura M, **Yamate J**. Characterization of glial fibrillary acidic protein (GFAP)-expressing hepatic stellate cells and myofibroblasts in thioacetamide (TAA)-induced rat liver injury. *Exp Toxicol Pathol* 64(7–8):1159–71, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2013.05.008>.
132. Nishimura T, Hatoya S, Kanegi R, Sugiura K, Wijewardana V, Kuwamura M, Tanaka M, **Yamate J**, Izawa T, Takahashi M, Kawate N, Tamada H, Imai H, Inaba T. Generation of functional platelets from canine induced pluripotent stem cells. *Stem Cells Dev* 22(14):2026–35, 2013. <https://doi.org/10.1089/scd.2012.0701>.
133. Juniantito V, Izawa T, Yuasa T, Ichikawa C, Tanaka M, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunophenotypical analysis of myofibroblasts and mesenchymal cells in the bleomycin-induced rat scleroderma, with particular reference to their origin. *Exp Toxicol Pathol* 65(5):567–77, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2012.05.002>.
134. Ichikawa C, Izawa T, Juniantito V, Tanaka M, Hori M, Tanaka K, Takenaka S, Kuwamura M, **Yamate J**. Rat hair follicle-constituting cells labeled by a newly-developed somatic stem cell-recognizing antibody: a possible marker of hair follicle development. *Histol Histopathol* 28(2):257–68, 2013. <https://doi.org/10.14670/hh-28.257>.
135. Hori M, Juniantito V, Izawa T, Ichikawa C, Tanaka M, Tanaka K, Takenaka S, Kuwamura M, **Yamate J**. Distribution of cells labelled by a novel somatic stem cell-recognizing antibody (A3) in pulmonary genesis and bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *J Comp Pathol* 148(4):385–95, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2012.09.003>.
136. Nishida H, Shoji Y, Nakamura M, Hatoya S, Sugiura K, **Yamate J**, Kuwamura M, Kotani T, Nakayama M, Suzuki Y, Ide C, Inaba T. Evaluation of methods for cell harvesting and the biological properties at successive passages of canine bone marrow stromal cells. *Am J Vet Res* 73(11):1832–40, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2012.09.003>.
137. Juniantito V, Izawa T, Yuasa T, Ichikawa C, Yamamoto E, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunophenotypical analyses of myofibroblasts in rat excisional wound healing: possible transdifferentiation of blood vessel pericytes and perifollicular dermal sheath cells into myofibroblasts. *Histol Histopathol* 27(4):515–27, 2012. <https://doi.org/10.14670/hh-27.515>.
138. Yuasa T, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Thy-1 expressing mesenchymal cells in rat nephrogenesis in correlation with cells immunoreactive for  $\alpha$ -smooth muscle actin and

- vimentin. *J Toxicol Pathol* 23(1): 1–10, 2010. <https://doi.org/10.1293/tox.23.1>.
139. Yamamoto E, Izawa T, Juniantito V, Kuwamura M, Sugiura K, Takeuchi T, **Yamate J**. Involvement of endogenous prostaglandin E2 in tubular epithelial regeneration through inhibition of apoptosis and epithelial-mesenchymal transition in cisplatin-induced rat renal lesions. *Histol Histopathol* 25(8): 995–1007, 2010. <https://doi.org/10.14670/hh-25.995>.
140. **Yamate J**, Ogata K, Yuasa T, Kuwamura M, Takenaka S, Kumagai D, Itoh K, Lamarre J. Adipogenic, osteogenic and myofibrogenic differentiations of a rat malignant fibrous histiocytoma (MFH)-derived cell line, and a relationship of MFH cells with embryonal mesenchymal, perivascular and bone marrow stem cells. *Eur J Cancer* 43(18): 2747–2756, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.10.021>.
141. **Yamate J**, Kotera T, Kuwamura M, Kotani T. Potential osteogenic differentiation of cisplatin-resistant rat malignant fibrous histiocytoma-derived cell lines. *Exp Toxicol Pathol* 58(5): 299–309, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2006.11.008>.
142. **Yamate J**, Kuribayashi M, Kuwamura M, Kotani T, Ogihara K. Differential immunoexpressions of cytoskeletons in renal epithelial and interstitial cells in rat and canine fibrotic kidneys, and in kidney-related cell lines under fibrogenic stimuli. *Exp Toxicol Pathol* 57(2): 135–147, 2005. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2005.07.001>.
143. Ide M, Kuwamura M, Kotani T, **Yamate J**. Immunophenotypical changes of myofibroblasts appearing in thioacetamide-induced hepatic fibrosis in rats. *J Toxicol Pathol* 17(4): 231–238, 2004. <https://doi.org/10.1293/tox.17.231>.
144. Kumagai D, **Yamate J**, Tajima T, Tsukamoto Y, Yasui H, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Distribution of cells labelled by a monoclonal antibody (A3) against a cloned cell line derived from a rat malignant fibrous histiocytoma. *J Comp Pathol* 123(2–3): 77–87, 2000. <https://doi.org/10.1053/jcpa.2000.0389>.
145. Tsukamoto Y, Taira E, Kajimura K, **Yamate J**, Kotani T, Amin H, Kohama K, Sakuma S, Miki N, Sasaki F. Involvement of gicerin, a cell adhesion molecule, in development and regeneration of oviduct and metastasis of oviductal adenocarcinomas of the chicken. *Exp Cell Res* 247(2): 329–338, 1999. <https://doi.org/10.1006/excr.1998.4367>.
146. Tsukamoto Y, Matsumoto T, Taira E, Kotani T, **Yamate J**, Takaha N, Tatesaki R, Namikawa T, Miki N, Sakuma S. Adhesive activity of gicerin, a cell-adhesion molecule, in kidneys and nephroblastomas of chickens. *Cell Tissue Res* 292(1): 137–142, 1998. <https://doi.org/10.1007/s004410051043>.
147. Nakatsuji S, **Yamate J**, Sakuma S. Relationship between vimentin expressing renal tubules and interstitial fibrosis in chronic progressive nephropathy in aged rats. *Virchows Arch* 433(4): 359–367, 1998. <https://doi.org/10.1007/s004280050260>.
148. Tsukamoto Y, Taira E, **Yamate J**, Nakane Y, Kajimura Y, Tsudzuki M, Kiso Y, Kotani

- T, Miki N, Sakuma S. Gicerin, a cell adhesion molecule, participates in the histogenesis of retina. *J Neurobiol* 33(6): 769–780, 1997. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-4695\(19971120\)33:6%3C769::aid-neu%3E3.0.co;2-7](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-4695(19971120)33:6%3C769::aid-neu%3E3.0.co;2-7).
149. Tsukamoto Y, Matsumoto T, Kotani T, Taira E, Takaha N, Miki N, **Yamate J**, Sakuma S. The expression of gicerin, a cell adhesion molecule, in regenerating process of collecting ducts and ureters of the chicken kidney following infection with a nephrotropic strain of infectious bronchitis virus. *Avian Pathol* 26(2): 245–255, 1997. <https://doi.org/10.1080/03079459708419209>.
150. Tsukamoto Y, Taira E, Kotani T, **Yamate J**, Wada S, Takaha N, Miki N, Sakuma S. Involvement of gicerin, a cell adhesion molecule, in tracheal development and regeneration. *Cell Growth Differ* 7(12): 1761–1767, 1996.
151. **Yamate J**, Tatsumi M, Nakatsuji S, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Immunohistochemical observations of macrophages and perisinusoidal cells in carbon tetrachloride-induced rat liver injury. *J Vet Med Sci* 55(6): 973–977, 1993. <https://doi.org/10.1292/jvms.55.973>.

#### D) 毒性発現解析やバイオマーカー探索を中心とした毒性病理学に関する基盤研究

152. Hassan J, Hinenoya A, Hatanaka N, Awasthi SP, Manjunath GB, Rahman N, **Yamate J**, Nakamura S, Motooka D, Nagita A, Faruque SM, Yamasaki S. A plasmid-mediated type III secretion system associated with invasiveness and diarrheagenicity of *Providencia rustigianii*. *mBio* 15(10):e0229724, 2024. <https://doi.org/10.1128/mbio.02297-24>.
153. Inai Y, Izawa T, Kamei T, Fujiwara S, Tanaka M, **Yamate J**, Kuwamura M. Difference in the Mechanism of Iron Overload-Enhanced Acute Hepatotoxicity Induced by Thioacetamide and Carbon Tetrachloride in Rats. *Toxicol Pathol* 52(1):55–66, 2024. <https://doi.org/10.1177/01926233241235623>.
154. Fujiwara S, Izawa T, Mori M, Atarashi M, **Yamate J**, Kuwamura M. Dietary iron overload enhances Western diet induced hepatic inflammation and alters lipid metabolism in rats sharing similarity with human DIOS. *Sci Rep* 12(1):21414, 2022. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25838-3>.
155. Inai Y, Izawa T, Mori M, Atarashi M, Tsuchiya S, Kuwamura M, **Yamate J**. Analyses of hemorrhagic diathesis in high-iron diet-fed rats. *J Toxicol Pathol* 34(1):33–41, 2021. <https://doi.org/10.1293/tox.2020-0004>.
156. Mori M.; Izawa T, Inai Y, Fujiwara S, Aikawa R, Kuwamura M, **Yamate J**. Dietary Iron Overload Differentially Modulates Chemically-Induced Liver Injury in Rats. *Nutrients* 12(9):2784, 2020. <https://doi.org/10.3390/nu12092784>.

157. Wijesekera DP, Yuba E, De Silva NH, Watanabe S-I, Tsukamoto M, Ichida C, Izawa T, Itoh K, Kanegi R, Hatoya S, **Yamate J**, Inaba T, Sugiura K. Manipulation of the tumor microenvironment by cytokine gene transfection enhances dendritic cell-based immunotherapy. *FASEB BioAdvance* 2(1): 5–17, 2019. <https://doi.org/10.1096/fba.2019-00052>.
158. Nishimoto Y, Nagashima S, Nakajima K, Ohira T, Sato T, Izawa T, **Yamate J**, Higashikawa K, Kuge Y, Ogawa M, Kojima C. Carboxyl-, sulfonyl-, and phosphate-terminal dendrimers as a nanoplatfrom with lymph node targeting. *Int J Pharm* 576:119021, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119021>.
159. Sabry R, **Yamate J**, Favetta L, LaMarre J. MicroRNAs: potential targets and agents of endocrine disruption in female reproduction. *J Toxicol Pathol* 32(4):213–221, 2019. <https://doi.org/10.1293/tox.2019-0054>.
160. Horikawa A, Yoneda T, Yaoita E, Yamaguchi K, Shigenobu S, Kuramochi M, **Yamate J**, Inui T, Ishibashi O. A novel splicing variant of small nucleolar RNA host gene 4 is a podocyte-selective non-coding RNA upregulated in response to puromycin aminonucleoside-induced podocyte injury. *J Biochem* 165(5):447–454, 2019. <https://doi.org/10.1093/jb/mvy118>.
161. Atarashi M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. The role of iron overload in the progression of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Folia Pharmacol Jpn* 154(2):61–65, 2019. <https://doi.org/10.1254/fpj.154.61>.
162. Yamaguchi T, Kato Y, Okuda T, Rokushima M, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Visualization of specific collagen-producing cells by Col1-GFP transgenic mice revealed novel type I collagen-producing cells other than fibroblasts in systemic organs/tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 505(1):267–273, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.09.082>.
163. Watanabe-Takahashi M, Yamasaki S, Murata M, Kano F, Motoyama J, **Yamate J**, Omi J, Sato W, Ukai H, Shimasaki K, Ikegawa M, Tamura-Nakano M, Yanoshita R, Nishino Y, Miyazawa A, Natori Y, Toyama-Sorimachi N, Nishikawa K. Exosome-associated Shiga toxin 2 is released from cells and causes severe toxicity in mice. *Sci Rep* 8(1):10776, 2018. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29128-9>.
164. Nakamura R, Makino T, Hanada T, Terakawa M, Nagahira K, **Yamate J**, Shiraishi H, Motomura M. Heterogeneity of auto-antibodies against nAChR in myasthenic serum and their pathogenic roles in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 320:64–75, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.04.014>.
165. Mitori H, Izawa T, Kuwamura M, Matsumoto M, **Yamate J**. Gene expression profile in retinal excitotoxicity induced by L-glutamate in neonatal rats. *J Toxicol Pathol* 31(4):301–306, 2018. <https://doi.org/10.1293/tox.2018-0026>.

166. Kato Y, Masago Y, Kondo C, Yogo E, Torii M, Hishikawa A, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Comparison of acute gene expression profiles of islet cells obtained via laser capture microdissection between alloxan- and streptozotocin-treated rats. *Toxicol Pathol* 46(6):660–670, 2018. <https://doi.org/10.1177/0192623318783957>.
167. Caswell JL, Bassel LL, Rothenburger JL, Gröne A, Sargeant JM, Beck AP, Ekman S, Gibson-Corley KN, Kuiken T, LaDouceur EEB, Meyerholz DK, Origgi FC, Posthaus H, Priestnall SL, Ressel L, Sharkey L, Teixeira LBC, Uchida K, Ward JM, Webster JD, **Yamate J**. Observational Study Design in Veterinary Pathology, Part 1: Study Design. *Vet Pathol* 55(5):607–621, 2018. <https://doi.org/10.1177/0300985818785705>.
168. Caswell JL, Bassel LL, Rothenburger JL, Gröne A, Sargeant JM, Beck AP, Ekman S, Gibson-Corley KN, Kuiken T, LaDouceur EEB, Meyerholz DK, Origgi FC, Posthaus H, Priestnall SL, Ressel L, Sharkey L, Teixeira LBC, Uchida K, Ward JM, Webster JD, **Yamate J**. Observational Study Design in Veterinary Pathology, Part 2: Methodology. *Vet Pathol* 55(6):774–785, 2018. <https://doi.org/10.1177/0300985818798121>.
169. Atarashi M, Izawa T, Mori M, Inai Y, Kuwamura M, **Yamate J**. Dietary iron overload abrogates chemically-induced liver cirrhosis in rats. *Nutrients* 10(10):1400, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10101400>.
170. Atarashi M, Izawa T, Miyagi R, Ohji S, Hashimoto A, Kuwamura M, **Yamate J**. Dietary iron supplementation alters hepatic inflammation in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis. *Nutrients* 10(2):175, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10020175>.
171. Makino T, Nakamura R, Terakawa M, Muneoka S, Nagahira K, Nagane Y, **Yamate J**, Motomura M, Utsugisawa K. Analysis of peripheral B cells and autoantibodies against the anti-nicotinic acetylcholine receptor derived from patients with myasthenia gravis using single-cell manipulation tools. *PLoS One* 12(10):e0185976, 2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185976>.
172. Kato Y, Masuno K, Fujisawa K, Tsuchiya N, Torii M, Hishikawa A, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Characterization of pancreatic islet cell tumors and renal tumors induced by a combined treatment of streptozotocin and nicotinamide in male SD rats. *Exp Toxicol Pathol* 69(7):413–423, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.03.007>.
173. Kasamoto S, Masumori S, Tanaka J, Ueda M, Fukumuro M, Nagai M, **Yamate J**, Hayashi M. Reference control data obtained from an in vivo comet-micronucleus combination assay using Sprague Dawley rats. *Exp Toxicol Pathol* 69(4):187–191, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.01.002>.
174. De Silva NH, Akazawa T, Wijewardana V, Inoue N, Oyamada M, Ohta A, Tachibana Y, Wijesekera DPH, Kuwamura M, Nishizawa Y, Itoh K, Izawa T, Hatoya S, Hasegawa T, **Yamate J**, Inaba T, Sugiura K. Development of effective tumor immunotherapy using a novel dendritic cell-targeting Toll-like receptor ligand. *PLoS One* 12(11):e0188738,

2017. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188738>.
175. Ogata K, Kushida M, Miyata K, Sumida K, Takeda S, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Alteration of microRNA expressions in the pons and medulla in rats after 3,3'-iminodipropionitrile administration. *J Toxicol Pathol*. 29(4):229–236, 2016. <https://doi.org/10.1293/tox.2016-0019>.
176. Mitori H, Izawa T, Kuwamura M, Matsumoto M, **Yamate J**. Developing Stage-dependent Retinal Toxicity Induced by l-glutamate in Neonatal Rats. *Toxicol Pathol*. 44(8):1137–1145, 2016. <https://doi.org/10.1177/0192623316676424>.
177. Kuramochi M, Izawa T, Pervin M, Bondoc A, Kuwamura M, **Yamate J**. The kinetics of damage-associated molecular patterns (DAMPs) and Toll-like receptors during thioacetamide-induced acute liver injury in rats. *Exp Toxicol Pathol* 68(8):471–7, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2016.06.005>.
178. Kokoshima H, Yamada N, Doi T, Tsuchitani M, **Yamate J**, Histopathological and immunohistochemical characterization of spontaneous pituitary tumors in dwarfs derived from Wistar Hannover GALAS rats. *Exp Toxicol Pathol* 68(2–3):191–196, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2015.11.001>.
179. Yuba E, Kanda Y, Yoshizaki Y, Teranishi R, Harada A, Sugiura K, Izawa T, **Yamate J**, Sakaguchi N, Koiwai K, Kono K. pH-sensitive polymer-liposome-based antigen delivery systems potentiated with interferon- $\gamma$  gene lipoplex for efficient cancer immunotherapy. *Biomaterials* 67:214–24, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.07.031>.
180. Suzuki Y, Yamaguchi I, Myojo K, Kimoto N, Imaizumi M, Takada C, Sanada H, Takaba K, **Yamate J**. Histopathological characterization of renal tubular and interstitial changes in 5/6 nephrectomized marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*). *Exp Toxicol Pathol* 67(1):41–51, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2014.09.007>.
181. Ogata K, Sumida K, Miyata K, Kushida M, Kuwamura M, **Yamate J**. Circulating miR-9\* and miR-384-5p as Potential Indicators for Trimethyltin-induced Neurotoxicity. *Toxicol Pathol* 43(2):198–208, 2015. <https://doi.org/10.1177%2F0192623314530533>.
182. Nishimura Y, Kondo C, Morikawa Y, Tonomura Y, Torii M, **Yamate J**, Uehara T. Plasma miR-208 as a useful biomarker for drug-induced cardiotoxicity in rats. *J Appl Toxicol* 35(2):173–80, 2015. <https://doi.org/10.1002/jat.3044>.
183. Yamaguchi I, Myojo K, Sanada H, Takami A, Suzuki Y, Imaizumi M, Takada C, Kimoto N, Saeki K, **Yamate J**, Takaba K. Five-sixth Nephrectomy in Female Common Marmosets (*Callithrix jacchus*) as a Chronic Renal Failure Model: -A Longitudinal Course of Serum Biochemical, Hematological and Histopathological Changes-. *J Toxicol Pathol* 27(3–4):183–95, 2014. <https://doi.org/10.1293/tox.2013-0055>.
184. Uehara T, Horinouchi A, Morikawa Y, Tonomura Y, Minami K, Ono A, **Yamate J**,

- Yamada H, Ohno Y, Urushidani T. Identification of metabolomic biomarkers for drug-induced acute kidney injury in rats. *J Appl Toxicol* 34(10):1087–95, 2014.  
<https://doi.org/10.1002/jat.2933>.
185. Kasamoto S, Mukai D, Masumori S, Suzuki K, Tanaka R, Torous DK, **Yamate J**, Hayahsi M. Flow cytometric analysis of micronuclei in rat peripheral blood: an interlaboratory reproducibility study. *Mutat Res* 762:39–42, 2014.  
<https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2014.02.001>.
186. Izawa T, Murakami H, Wijesundera KK, Golbar HM, Kuwamura M, **Yamate J**. Inflammatory regulation of iron metabolism during thioacetamide-induced acute liver injury in rats. *Exp Toxicol Pathol* 66(2–3):155–162, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2013.12.002>.
187. Uehara T, Kondo C, Morikawa Y, Hanafusa H, Ueda S, Minowa Y, Nakatsu N, Ono A, Maruyama T, Kato I, **Yamate J**, Yamada H, Ohno Y, Urushidani T. Toxicogenomic biomarkers for renal papillary injury in rats. *Toxicology* 303:1–8, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.012>.
188. Uehara T, Ainslie GR, Kutanzi K, Pogribny IP, Mushkelishvili L, Izawa T, **Yamate J**, kosyk O, Shymonyak S, Bradford BU, Boorman GA, Bataller R, Rusyn I. Molecular mechanisms of fibrosis-associated promotion of liver carcinogenesis. *Toxicol Sci* 132(1):53–63, 2013. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfs342>.
189. Taketa Y, Inoue K, Takahashi M, **Yamate J**, Yoshida M. Differential morphological effects in rat corpora lutea among ethylene glycol monomethyl ether, atrazine, and bromocriptine. *Toxicol Pathol* 41(5):736–743, 2013. <https://doi.org/10.1177/0192623312464305>.
190. Suzuki Y, Yamaguchi I, Onoda N, Saito T, Myojo K, Imaizumi M, Takada C, Kimoto N, Takaba K, **Yamate J**. Differential renal glomerular changes induced by 5/6 nephrectomization between common marmoset monkeys (*Callithrix jacchus*) and rats. *Exp Toxicol Pathol* 65(5):667–676, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2012.08.001>.
191. Mecklenburg L, Kusewitt D, Kolly C, Treumann S, Adams ET, Diegel K, **Yamate J**, Kaufmann W, Müller S, Danilenko D, Bradley A. Proliferative and non-proliferative lesions of the rat and mouse integument. *J Toxicol Pathol* 26(3 Suppl):27S–57S, 2013. <https://doi.org/10.1293/tox.26.27s>.
192. Fujisawa K, Yabuuchi C, Izawa T, Kuwamura M, Takasu N, Torii M, **Yamate J**. Expression patterns of heat shock protein 25 in carbon tetrachloride-induced rat liver injury. *Exp Toxicol Pathol* 65(5):469–476, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2012.02.001>.
193. Awasthi SP, Asakura M, Chowdhury N, Neogi SB, Hinenoya A, Golbar HM, **Yamate J**, Arakawa E, Tada T, Ramamurthy T, Yamasaki S. Novel cholix toxin variants, ADP-

- ribosylating toxins in *Vibrio cholerae* non-O1/non-O139 strains, and their pathogenicity. *Infect Immun* 81(2):531–541, 2013. <https://doi.org/10.1128/iai.00982-12>.
194. Yamamoto E, Izawa T, Sawamoto O, Juniantito V, Kuwamura M, **Yamate J**. Amelioration of cisplatin-induced rat renal lesions by a cyclooxygenase (COX)-2 selective inhibitor. *Exp Toxicol Pathol* 64(6):625–631, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2010.12.005>.
195. Taketa Y, Yoshida M, Inoue K, Takahashi M, Sakamoto Y, Watanabe G, Taya K, **Yamate J**, Nishikawa A. The newly formed corpora lutea of normal cycling rats exhibit drastic changes in steroidogenic and luteolytic gene expressions. *Exp Toxicol Pathol* 64(7–8):775–782, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2011.01.015>.
196. Minowa Y, Kondo C, Uehara T, Morikawa Y, Okuno Y, Nakatsu N, Ono A, Maruyama T, Kato I, **Yamate J**, Yamada H, Ohno Y, Urushidani T. Toxicogenomic multigene biomarker for predicting the future onset of proximal tubular injury in rats. *Toxicology* 297(1–3):47–56, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.03.014>.
197. Kondo C, Aoki M, Yamamoto E, Tonomura Y, Ikeda M, Kaneto M, **Yamate J**, Torii M, Uehara T. Predictive genomic biomarkers for drug-induced nephrotoxicity in mice. *J Toxicol Sci* 37:723–37, 2012. <https://doi.org/10.2131/jts.37.723>.
198. Kobayashi K, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Dysferlin and animal models for dysferlinopathy. *J Toxicol Pathol* 25(2): 135–147, 2012. <https://doi.org/10.1293/tox.25.135>.
199. Yamamoto E, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Immunohistochemical Expressions of Main PGE(2) Biosynthesis-related Enzymes and PGE(2) Receptor in Rat Nephrogenesis. *J Toxicol Pathol* 24(4):257–61, 2011. <https://doi.org/10.1293/tox.24.257>.
200. Uehara T, **Yamate J**, Torii M, Maruyama T. Comparative nephrotoxicity of Cisplatin and nedaplatin: mechanisms and histopathological characteristics. *J Toxicol Pathol* 24(2):87–94, 2011. <https://doi.org/10.1293/tox.24.87>.
201. Uehara T, Kondo C, **Yamate J**, Torii M, Maruyama T. A toxicogenomic approach for identifying biomarkers for myelosuppressive anemia in rats. *Toxicology* 282(3):139–45, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.01.027>.
202. Taketa Y, Yoshida M, Inoue K, Takahashi M, Sakamoto Y, Watanabe G, Taya K, **Yamate J**, Nishikawa A. Differential stimulation pathways of progesterone secretion from newly formed corpora lutea in rats treated with ethylene glycol monomethyl ether, sulpiride, or atrazine. *Toxicol Sci* 121(2):267–78, 2011. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr062>.
203. Taketa Y, Inomata A, Hosokawa S, Sonoda J, Hayakawa K, Nakano K, Momozawa Y,

- Yamate J**, Yoshida M, Aoki T, Tsukidate K. Histopathological characteristics of luteal hypertrophy induced by ethylene glycol monomethyl ether with a comparison to normal luteal morphology in rats. *Toxicol Pathol* 39(2):372–80, 2011. <https://doi.org/10.1177/0192623310388429>.
204. Kobayashi K, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. Comparative Gene Expression Analysis in the Skeletal Muscles of Dysferlin-deficient SJL/J and A/J Mice. *J Toxicol Pathol* 24(1):49–62, 2011. <https://doi.org/10.1293/tox.24.49>.
205. Yamamoto E, Izawa T, Juniantito V, Kuwamura M, **Yamate J**. Relationship of Cell Proliferating Marker Expressions with PGE(2) Receptors in Regenerating Rat Renal Tubules after Cisplatin Injection. *J Toxicol Pathol* 23(4): 271–275, 2010. <https://doi.org/10.1293/tox.23.271>.
206. Kobayashi K, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. The distribution and characterization of skeletal muscle lesions in dysferlin-deficient SJL and A/J Mice. *Exp Toxicol Pathol* 62(5): 509–517, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2009.06.009>.
207. Hasegawa M, Ide M, Kuwamura M, **Yamate J**, Takenaka S. Metabolic fingerprinting in toxicological assessment using FT-ICR MS. *J Toxicol Pathol* 23(2):67–74. 2010. <https://doi.org/10.1293/tox.23.67>.
208. Sato S, Mukai Y, **Yamate J**. Beneficial effects of azuki bean (*Vigna angularis*) extract: Anti-oxidant, anti-hypertension, and treatment for renal damage. *Current Nutrition and Food Science* 5(3):217–222, 2009. <http://dx.doi.org/10.2174/157340109789007117>.
209. **Yamate J**, Ishimine S, Izawa T, Kumagai D, Kuwamura M. Macrophage populations and expressions of regulatory proinflammatory factors in the rat meninx under lipopolysaccharide treatment in vivo and in vitro. *Histol Histopathol* 24(1): 13–24, 2009. <https://doi.org/10.14670/hh-24.13>.
210. Sato S, Mukai Y, **Yamate J**, Norikura T, Morinaga Y, Mikame K, Funaoka M, Fujita S. Lignin-derived lignophenols attenuate oxidative and inflammatory damage to the kidney in streptozotocin-induced diabetic rats. *Free Radic Res* 43(12):1205–13, 2009. <https://doi.org/10.3109/10715760903247264>.
211. Kondo C, Minowa Y, Uehara T, Okuno Y, Nakatsu N, Ono A, Maruyama T, Kato I, **Yamate J**, Yamada H, Ohno Y, Urushidani T. Identification of genomic biomarkers for concurrent diagnosis of drug-induced renal tubular injury using a large-scale toxicogenomics database. *Toxicology* 2655(1–2): 15–26, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.09.003>.
212. Uehara T, Tsuchiya N, Masuda A, Torii M, Nakamura M, **Yamate J**, Maruyama T. Time course of the change and amelioration of nedaplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Appl Toxicol* 28(3):388–98, 2008. <https://doi.org/10.1002/jat.1292>.

213. Uehara T, Miyoshi T, Tsuchiya N, Masuno K, Okada M, Inoue S, Torii M, **Yamate J**, Maruyama T. Comparative analysis of gene expression between renal cortex and papilla in nedaplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Hum Exp Toxicol* 26(10):767–80, 2007. <https://doi.org/10.1177/0960327107084069>.
214. Hasegawa M, Takenaka S, Kuwamura M, **Yamate J**, Tsuyama S. Urinary metabolic fingerprinting for amiodarone-induced phospholipidosis in rats using FT-ICR MS. *Exp Toxicol Pathol* 59(2):115–20, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2007.04.001>.
215. Hasegawa M, Ide M, Takenaka S, **Yamate J**, Tsuyama S. Urinary metabolic fingerprinting for thioacetamide-induced rat acute hepatic injury using fourier transform-ion cyclotron resonance mass spectrometry (FT-ICR MS), with reference to detection of potential biomarkers for hepatotoxicity. *Toxicol Pathol* 35(4):570–5, 2007. <https://doi.org/10.1177/0192623308323622>.
216. Uehara T, Tsuchiya N, Torii M, **Yamate J**, Maruyama T. Amelioration of nedaplatin-induced nephrotoxicity by continuous infusion in rats. *J Toxicol Pathol* 20(3):141–147, 2007. <http://dx.doi.org/10.1293/tox.20.141>.
217. Uehara T, Watanabe H, Itoh F, Inoue S, Koshida H, Nakamura M, **Yamate J**, Maruyama T. Nephrotoxicity of a novel antineoplastic platinum complex, nedaplatin: a comparative study with cisplatin in rats. *Arch Toxicol* 9(8):451–60, 2005. <https://doi.org/10.1007/s00204-005-0648-6>.
218. Sawamoto O, **Yamate J**, Kuwamura M, Kotani T, Kurisu K. Development of sperm granulomas in the epididymides of L-cysteine-treated rats. *Toxicol Pathol*. 31(3): 281–289, 2003. <https://doi.org/10.1080/01926230390204315>.
219. Sawamoto O, **Yamate J**, Kuwamura M, Kotani T. Age-dependent Decrease in Incidence of Rat Sperm Granulomas Induced by L-Cysteine. (Age-dependent decrease of rat sperm granulomas.) *J Toxicol Pathol* 16(2): 123–127, 2003. <https://doi.org/10.1293/tox.16.123>.
220. Sawamoto O, Kurisu K, Kuwamura M, Kotani T, **Yamate J**. Relationship of interstitial edema with L-cysteine-induced sperm granulomas in the pubertal rat epididymis. *Exp Toxicol Pathol*. 55(2–3): 121–127, 2003. <https://doi.org/10.1078/0940-2993-00316>.
221. Mori N, **Yamate J**, Umesako S, Hong DP, Okumoto M, Nakao R. Preferential induction of mammary tumors in p53 hemizygous BALB/c mice by fractionated irradiation of a sub-lethal dose of X-rays. *J Radiat Res (Tokyo)*. 44(3): 249–254, 2003. <https://doi.org/10.1269/jrr.44.249>.
222. Mori N, Matsumoto Y, Okumoto M, Suzuki N, **Yamate J**. Variations in Prkdc encoding the catalytic subunit of DNA-dependent protein kinase (DNA-PKcs) and susceptibility to radiation-induced apoptosis and lymphomagenesis. *Oncogene* 20(28): 3609–3619, 2001. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204497>.

223. Mori N, Okumoto M, **Yamate J**. A susceptibility locus for radiation lymphomagenesis on mouse chromosome 16. *J Radiat Res* 41(4): 367–372, 2000. <https://doi.org/10.1269/jrr.41.367>.
224. Mizuno T, Kannan Y, Tokunaga M, Moriyama M, Kiso Y, Kusakabe K, **Yamate J**, Kiyomiya K, Sugano T. Role of hypothermia induced by tumor necrosis factor on apoptosis and function of inflammatory neutrophils in mice. *Am J Physiol* 278(1): R157–165, 2000. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2000.278.1.r157>.
225. Mori N, **Yamate J**, Stassen A P, Oka S, Okumoto M, Tsubura A, Akamatsu T, Sakuma S, Demant P. Modulations of glucocorticoid-induced apoptosis linked to the p53 deletion and to the apoptosis susceptibility gene Rapop1 (Radiation-induced apoptosis 1). *Oncogene* 18(29): 4282–4285, 1999. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202719>.
226. Benn SJ, Allan A, Laithwaite JE, Tsukamoto Y, **Yamate J**, Kirby G, LaMarre J. Effect of extracellular matrix on gene expression and mRNA stability in primary rat hepatocytes. *J Toxicol Pathol* 11(4):219, 1998. <https://doi.org/10.1293/tox.11.219>.
227. Mori N, van Wezel T, van der Valk M, **Yamate J**, Sakuma S, Okumoto M, Demant P. Genetics of susceptibility to radiation-induced apoptosis in colon: two loci on chromosomes 9 and 16. *Mamm Genome* 9(5): 377–380, 1998. <https://doi.org/10.1007/s003359900773>.
228. Song C W, Okumoto M, Mori N, **Yamate J**, Sakuma S, Kim J S, Han S S, Hilgers J, Esaki K. A new hereditary cataract mouse with lens rupture. *Lab Anim* 31(3): 248–253, 1997. <https://doi.org/10.1258/002367797780596338>.
229. Shibuya K, Tajima M, **Yamate J**, Saitoh T, Nunoya T. Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity enhances the development of pulmonary foam cells in rats fed a cholesterol-cholic acid diet. *Toxicol Pathol* 25(5): 487–494, 1997. <https://doi.org/10.1177/019262339702500510>.
230. Ohashi F, Shimada T, Sakurai M, Ishihara S, Kuwamura M, **Yamate J**, Ota M. The production of arthritis in beagles by an immunological reaction to bovine serum albumin. *Exp Anim* 45(4): 299–307, 1996. <https://doi.org/10.1538/expanim.45.299>.
231. Tsunenari I, **Yamate J**, Kuwamura M, Kotani T, Sakuma S. Morphology of arteriosclerosis in aged rats loaded with vitamin D2 and cholesterol. *J Toxicol Pathol* 8(4): 325–331, 1995. <https://doi.org/10.1293/tox.8.325>.
232. Shibuya K, Tajima M, Saitoh T, **Yamate J**, Nunoya T. Suppressive effect of beta-carotene on the development of pulmonary foam cells in rats with hyper beta-lipoproteinemia. *Toxicol Pathol* 23(1): 47–55, 1995. <https://doi.org/10.1177/019262339502300106>.
233. Ihara M, Tajima M, **Yamate J**, Shibuya K. Morphology of spontaneous Harderian gland tumors in aged B6C3F1 mice. *J Vet Med Sci* 56(4): 775-778, 1994. *J Vet Med Sci*

- 56(4): 775–778, 1994. <https://doi.org/10.1292/jvms.56.775>.
234. Hirokawa E, Kotani T, **Yamate J**, Kuwamura M, Sakuma S. Myocardiopathy and expression of atrial natriuretic peptide in rats with monocrotaline-induced pulmonary hypertension. *J Vet Med Sci* 56(4): 651–655, 1994. <https://doi.org/10.1292/jvms.56.651>.
235. Shibuya K, Tajima M, **Yamate J**, Saitoh T, Sannai S. Genesis of pulmonary foam cells in rats with diet-induced hyper beta-lipoproteinaemia. *Int J Exp Pathol* 72(4): 423–435, 1991.
236. **Yamate J**, Tajima M, Kudow S, Sannai S. Background pathology in BDF1 mice allowed to live out their life-span. *Lab Anim* 24(4): 332–340, 1990. <https://doi.org/10.1258/002367790780865976>.
237. Shibuya K, Tajima M, **Yamate J**. Histological classification of 62 spontaneous mesotheliomas in F344 rats. *Nihon Juigaku Zasshi* 52(6): 1313–1317, 1990. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.52.1313>.
238. Shibuya K, Tajima M, **Yamate J**, Ihara M, Kudow S. Influence of cholesterol administration and aging on the development of pulmonary foam cells in F344 rats. *Nihon Juigaku Zasshi* 51(5): 1017 – 1024, 1989. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.51.1017>.
239. **Yamate J**, Tajima M, Ihara M, Shibuya K, Kudow S. Spontaneous vascular endothelial cell tumors in aged B6C3F1 mice. *Nihon Juigaku Zasshi* 50(2): 453–461, 1988. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.50.453>.
240. **Yamate J**, Tajima M, Nunoya T, Kudow S. Spontaneous tumors of the central nervous system of Fischer 344/DuCrj rats. *Nihon Juigaku Zasshi* 49(1): 67–75, 1987. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.49.67>
241. **Yamate J**, Tajima M, Maruyama Y, Kudow S. Observations on soft tissue calcification in DBA/2Ncrj mice in comparison with CRJ:CD-1 mice. *Lab Anim* 21(4): 289–298, 1987. <https://doi.org/10.1258/002367787781363309>.
242. **Yamate J**, Tajima M, Kudow S. Comparison of age-related changes between long-lived CRJ:CD-1 (ICR) and CRJ:B6C3F1 mice. *Nihon Juigaku Zasshi* 48(2): 273–284, 1986. *Nihon Juigaku Zasshi* 48(2): 273–284, 1986. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.48.273>.
243. **Yamate J**, Kudow S, Tajima M. Morphology of spontaneous cardiac tumors in Fischer 344 rats. *Nihon Juigaku Zasshi* 46(3): 381–384, 1984. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.46.381>.
244. **Yamate J**, Shinoda S, Kudow S, Maruyama Y, Takehara K, Tajima M, Nose T, Aoyama T. Subacute toxicity and recovery studies on lenampicillin hydrochloride (KBT-1585) in rats. *CHEMOTHERAPY* 32(8): 35–56, 1984. [https://doi.org/10.11250/chemotherapy1953.32.Supplement8\\_35](https://doi.org/10.11250/chemotherapy1953.32.Supplement8_35).

## E) 遺伝性疾患モデルを用いた神経病理学の病態解析に関する研究

245. Nure J, Hasan MM, Tokuno H, Tanaka M, Izawa T, **Yamate J**, Kuwamura M. Aberrant alpha-smooth muscle actin expression in the lateral ventricle of Ccdc85C knockout rats. *Vet Pathol* 62(3):364–370, 2025. <https://doi.org/10.1177/03009858241312611>.
246. Takeda S, Hoshiai R, Tanaka M, Izawa T, **Yamate J**, Kuramoto T, Kuwamura M. Myelin lesion in the aspartoacylase (Aspa) knockout rat, an animal model for Canavan disease. *Exp Anim* 73(3):347–356, 2024. <https://doi.org/10.1538/expanim.23-0089>.
247. Hasan MM, Konishi S, Tanaka M, Izawa T, **Yamate J**, Kuwamura M. Disrupted neurogenesis, gliogenesis, and ependymogenesis in the Ccdc85c knockout rat for hydrocephalus model. *Cells Dev* 175:203858, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2023.203858>.
248. Hasan MM, Konishi S, Tanaka M, Izawa T, **Yamate J**, Kuwamura M. Expression of CCDC85C, a causative protein for hydrocephalus, and intermediate filament proteins during lateral ventricle development in rats. *Exp Anim* 1(1):100–108, 2022. <https://doi.org/10.1538/expanim.21-0132>.
249. Numakura Y, Uemura R, Tanaka M, Izawa T, **Yamate J**, Kuramoto T, Kaneko T, Mashimo T, Yamamoto T, Serikawa T, Kuwamura M. PHF24 is expressed in the inhibitory interneurons in rats. *Exp Anim* 70(1):137–143, 2021. <https://doi.org/10.1538/expanim.20-0105>.
250. Konishi S, Tanaka N, Mashimo T, Yamamoto T, Sakuma T, Kaneko T, Tanaka M, Izawa T, **Yamate J**, Kuwamura M. Pathological characteristics of Ccdc85c knockout rats: a rat model of genetic hydrocephalus. *Exp Anim* 69(1):26–33, 2020. <https://doi.org/10.1538/expanim.19-0005>.
251. Kuwamura M, Tanimura S, Hasegawa Y, Hoshiai R, Moriyama Y, Tanaka M, Takenaka S, Nagayoshi H, Izawa T, **Yamate J**, Kuramoto T, Serikawa T. Downregulation of aspartoacylase during the progression of myelin breakdown in the dmy mutant rat with mitochondrial magnesium channel MRS2 defect. *Brain Res* 1718:169–175, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.05.017>.
252. Tanaka N, Izawa T, Takenaka S, Akiyoshi H, **Yamate J**, Kuwamura M. Expression of Ccdc85C, a causative protein for murine hydrocephalus, in the mammary gland tumors of dogs. *Histol Histopathol* 32(4):397–403, 2017. <https://doi.org/10.14670/HH-11-806>.
253. Kuwamura M, Tanimura S, Hasegawa Y, Hoshiai R, Moriyama Y, Tanaka M, Takenaka S, Nagayoshi H, Izawa T, **Yamate J**, Kuramoto T, Serikawa T. Downregulation of aspartoacylase during the progression of myelin breakdown in the dmy mutant rat with

- mitochondrial magnesium channel MRS2 defect. *Brain Res* 1718:169–175, 2019.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.05.017>.
254. Tanaka N, Izawa T, Takenaka S, **Yamate J**, Kuwamura M. Ccdc85C, a causative protein for hydrocephalus and subcortical heterotopia, is expressed in the systemic epithelia with proliferative activity in rats. *Histol Histopathol* 30(7):823–32, 2015.  
<https://doi.org/10.14670/hh-11-589>.
255. Tanaka M, Izawa T, **Yamate J**, Franklin RJM, Kuramoto T, Serikawa T, Kuwamura M. The VF rat with abnormal myelinogenesis has a mutation in *Dopey1*. *Glia* 62(9):1530–42, 2014. <https://doi.org/10.1002/glia.22698>.
256. Tanaka M, Soma K, Izawa T, **Yamate J**, Franklin RJM, Kuramoto T, Serikawa T, Kuwamura M. Abnormal myelinogenesis in the central nervous system of the VF mutant rat with recoverable tremor. *Brain Res* 1488:104–12, 2012.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2012.09.037>.
257. Mori N, Kuwamura M, Tanaka N, Hirano R, Nabe M, Ibuki M, **Yamate J**. Ccdc85c encoding a protein at apical junctions of radial glia is disrupted in hemorrhagic hydrocephalus (hhy) mice. *Am J Pathol* 180(1):314–27, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2011.09.014>.
258. Kuwamura M, Inumaki K, Tanaka M, Shirai M, Izawa T, **Yamate J**, Franklin RJM, Kuramoto T, Serikawa T. Oligodendroglial pathology in the development of myelin breakdown in the dmy mutant rat. *Brain Res* 1389:161–8, 2011.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.03.009>.
259. Izawa T, **Yamate J**, Franklin RJM, Kuwamura M. Abnormal myelinogenesis both in the white and gray matter of the attractin-deficient mv rat. *Brain Res* 1312: 145–155, 2010.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.11.027>.
260. Izawa T, **Yamate J**, Franklin RJM, Kuwamura M. Abnormal iron accumulation is involved in the pathogenesis of the demyelinating dmy rat but not in the hypomyelinating mv rat. *Brain Res* 1349: 105–114, 2010.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.06.030>.
261. Izawa T, Takenaka S, Ihara H, Kotani T, **Yamate J**, Franklin RJM, Kuwamura M. Cellular responses in the spinal cord during development of hypomyelination in the mv rat. *Brain Res* 1195: 120–129, 2008.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.12.022>.
262. Kuwamura M, Muraguchi T, Matsui T, Ueno M, Takenaka S, **Yamate J**, Kotani T, Kuramoto T, Guenet JL, Kitada K, Serikawa T. Mutation at the *Lmx1a* locus provokes aberrant brain development in the rat. *Dev Brain Res* 155(2): 99–106, 2005.  
<https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2004.12.009>.
263. Kuwamura M, Kinoshita A, Okumoto M, **Yamate J**, Mori N. Hemorrhagic

- hydrocephalus (hhy): a novel mutation on mouse chromosome 12. *Dev Brain Res.* 152(1): 69–72, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.devbrainres.2004.05.006>.
264. Kuwamura M, Kanehara T, Tokuda S, Kumagai D, **Yamate J**, Kotani T, Nakane Y, Kuramoto T, Serikawa T. Immunohistochemical and morphometrical studies on myelin breakdown in the demyelination (dmy) mutant rat. *Brain Res.* 1022(1–2): 110–116, 2004. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.007>.
265. Kuwamura M, Ando Y, Takada A, Kanehara T, **Yamate J**, Kotani T, Takeshita S, Kanbori M, Kitada K, Serikawa T. Rat mutations cvd and hob with cerebellar malformations map to chromosome 2. *Exp Anim.* 53(1): 21–26, 2004. <https://doi.org/10.1538/expanim.53.21>.
266. Kuwamura M, Maeda M, Kuramoto T, Kitada K, Kanehara T, Moriyama M, Nakane Y, **Yamate J**, Ushijima T, Kotani T, Serikawa T. The myelin vacuolation (mv) rat with a null mutation in the attractin gene. *Lab Invest.* 82(10): 1279–1286, 2002. <https://doi.org/10.1097/01.lab.0000032375.70196.26>.
267. Kuwamura M, Shiota A, Takada A, **Yamate J**, Kotani T, Sakuma S. Spontaneous and ethyl-nitrosourea-induced medullomyoblastomas in cerebellar vermis defect (CVD) mutant rats. *Acta Neuropathol* 99(3): 285–288, 2000. <https://doi.org/10.1007/pl00007439>.
268. Kuwamura M, Morikawa T, **Yamate J**, Kato K, Kotani T, Sakuma S. Glial pathology in development of cerebellar dysplasia in the hereditary cerebellar vermis defect (CVD) rat. *Acta Neuropathol* 99(3): 305–309, 2000. <https://doi.org/10.1007/pl00007442>.
269. Kannan Y, Moriyama M, Sugano T, **Yamate J**, Kuwamura M, Kagaya A, Kiso Y. Neurotrophic action of interleukin 3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on murine sympathetic neurons. *Neuroimmunomodulation* 8(3): 132–141, 2000. <https://doi.org/10.1159/000054273>.
270. Kuwamura M, Shiota A, **Yamate J**, Kotani T, Sakuma S. Analysis of aberrant neuronal migrations in the hereditary cerebellar vermis defect (CVD) rat using bromodeoxyuridine immunohistochemistry. *Acta Neuropathol* 95(2): 143–148, 1998. <https://doi.org/10.1007/s004010050778>.
271. Kuwamura M, Ishida A, **Yamate J**, Kato K, Kotani T, Sakuma S. Chronological and immunohistochemical observations of cerebellar dysplasia and vermis defect in the hereditary cerebellar vermis defect (CVD) rat. *Acta Neuropathol* 94(6): 549–556, 1997. <https://doi.org/10.1007/s004010050749>.
272. Kuwamura M, Yoshida T, **Yamate J**, Kotani T, Sakuma S, Tsudzuki M. Perivascular external granule cells in hereditary cerebellar vermis defect rat: pathogenesis of cerebellar cortical dysplasia. *J Vet Med Sci* 58(9): 875–879, 1996. <https://doi.org/10.1292/jvms.58.875>.
273. Kuwamura M, Yoshida T, Ishida A, Tsudzuki M, **Yamate J**, Kotani T, Sakuma S.

Cerebellar vermis defect: a new neurological mutation in the rat. *J Hered* 87(2): 161-162, 1996. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a022976>.

274. Kuwamura M, Yoshida T, **Yamate J**, Kotani T, Sakuma S. Hereditary cerebellar vermis defect in the Lewis rat. *Brain Res Dev Brain Res* 83(2): 294–298, 1994. [https://doi.org/10.1016/0165-3806\(94\)00167-7](https://doi.org/10.1016/0165-3806(94)00167-7).
275. Shibuya K, Tajima M, **Yamate J**, Sutoh M, Kudow S. Spontaneous occurrence of pulmonary foam cells in Fischer 344 rats. *Nihon Juigaku Zasshi* 48(2): 413–417, 1986. <https://doi.org/10.1292/jvms1939.48.413>.

#### F) 伴侶動物や実験動物等の貴重な症例の病態解析に関する研究

276. Takami Y, Tanaka M, Morita M, Maruno T, Anai N, Sudo T, Kezuka C, Izawa T, **Yamate J**, Kuwamura M. Pleural mesothelioma in a California sea lion (*Zalophus californianus*). *J Vet Med Sci* 85(9):1030–1033, 2023. <https://doi.org/10.1292/jvms.22-0457>.
277. Kaneguchi A, Izawa T, Tanaka M, Suzuki H, Tani H, Kuwamura M, **Yamate J**. Systemic Anaplastic Large T-Cell Lymphoma with Initial Presentation of Dysuria in a Dog. *J Comp Pathol* 189:26–30, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2021.09.006>.
278. Minakawa T, Shumoto G, Kezuka C, Izawa T, Sasaki K, Yamaguchi S, Kamezaki N, **Yamate J**, Konno T, Sano A, Itano EN, Wada S, Willson C, Ueda K. Seroprevalence of Antibodies Against *Paracoccidioides* Spp. in Captive Dolphins from Three Aquaria in Japan. *Mycopathologia* 185(6):1013–1020, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11046-020-00501-5>.
279. Takami Y, Izawa T, Tanaka M, Hatoya S, Nabetani T, **Yamate J**, Kuwamura M. Hepatocellular necrosis with prominent regenerative reactions in a zonisamide administrated dog. *J Vet Med Sci* 82(6):704–706, 2020. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0045>.
280. Morita C, Tanaka M, Noguchi S, Shimamura S, Wada Y, Izawa T, **Yamate J**, Kuwamura M. An aortic body carcinoma with sarcomatoid morphology and chondroid metaplasia in a French Bulldog. *J Vet Med Sci* 82(5):576–579, 2020. <https://doi.org/10.1292/jvms.20-0016>.
281. Kuramochi M, Izawa T, Mori M, Shimamura S, Shimada T, Kuwamura M, **Yamate J**. Diffuse leiomyomatosis with circumferential thickening of the gastrointestinal wall, resembling human diffuse leiomyomatosis, in a young miniature dachshund. *J Vet Med Sci* 82(2):139–142, 2020. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0453>.
282. Tsuji Y, Kuramochi M, Izawa T, Akiyoshi H, **Yamate J**, Kuwamura M. Hepatic myoepithelial carcinoma in a dog: immunohistochemical comparison with other canine hepatic carcinomas. *Vet Pathol* 56(6):889–894,

2019. <https://doi.org/10.1177/0300985819854439>.
283. Rahman N, Kezuka C, Higashiguchi N, Kosaka N, Izawa T, **Yamate J**, Kuwamura M. Spontaneous peripheral neuritis in two electric eels (*Electrophorus electricus*). *J Vet Med Sci* 81(5):744–746, 2019. <https://doi.org/10.1292/jvms.18-0751>.
284. Mori M, Izawa T, Sasaki H, Sonoyama J, Nishimura S, Shimamura S, Shimada T, Hasegawa T, Kuwamura M, **Yamate J**. A case of feline t-cell lymphoma with tropism for striated muscle and peripheral nerve. *J Comp Pathol* 168:8–12, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2019.02.002>.
285. Ioannidis M, Tanaka M, Yasui S, Kezuka C, Oyamada M, Hasegawa T, Izawa T, **Yamate J**, Kuwamura M. Late onset of cerebellar cortical degeneration in a Magellanic penguin (*Spheniscus magellanicus*). *J Vet Med Sci* 81(5):750–752, 2019. <https://doi.org/10.1292/jvms.19-0089>.
286. Tanaka N, Izawa T, **Yamate J**, Kuwamura M. Spontaneous nephroblastoma with striated muscle differentiation in an F344 rat. *J Toxicol Pathol* 30(3):231–234, 2017. <https://doi.org/10.1293/tox.2017-0004>.
287. Tanaka M, Yamaguchi S, Akiyoshi H, Tsuboi M, Uchida K, Izawa T, **Yamate J**, Kuwamura M. Ultrastructural features of canine neuroaxonal dystrophy in a Papillon dog. *J Vet Med Sci* 79(12):1927–1930, 2017. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0487>.
288. Nishina H, Izawa T, Ozaki M, Kuwamura M, **Yamate J**. Unilateral luteoma of the ovary in a pregnant Risso's dolphin (*Grampus griseus*). *J Vet Med Sci* 79(10):1749–1752, 2017. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0172>.
289. Kuramochi M, Izawa T, Nishimura S, Shimada T, Kuwamura M, **Yamate J**. Pleomorphic adenoma of the labial gland, characterized by reticular pattern of myoepithelial cells in a dog. *J Vet Med Sci* 79(7):1163–1166, 2017. <https://doi.org/10.1292/jvms.17-0117>.
290. Karim MR, Izawa T, Pervin M, Sasai H, Kuwamura M, **Yamate J**. Cutaneous histiocytic sarcoma with regional lymph node metastasis in a Netherland Dwarf rabbit (*Oryctolagus cuniculus*). *J Comp Pathol* 156(2–3):169–172, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.10.009>.
291. Pervin M, Izawa T, Ito S, Kuwamura M, **Yamate J**. Metastatic Liposarcoma in a South African Fur Seal (*Arctocephalus pusillus*). *J Com Pathol* 155(1):72–75, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2016.05.008>.
292. Minakawa T, Ueda K, Tanaka M, Tanaka N, Kuwamura M, Izawa T, Konno N, **Yamate J**, Nakagawa Itano E, Sano A, Wada S. Detection of multiple budding yeast cells and a partial sequence of 43-kda glycoprotein coding gene of *Paracoccidioides brasiliensis* from a case of lacaziosis in a female pacific white-sided dolphin (*Lagenorhynchus obliquidens*). *Mycopathologia* 181(7–8):523–529,

2016. <https://link.springer.com/article/10.1007/s11046-016-9988-4>.
293. Katou-Ichikawa C, Izawa T, Sasai H, Kuwamura M, **Yamate J**. Multiple histiocytic foam cell nodules in the tongue of miniature dachshund dogs. *Vet Pathol* 53(3):625–8, 2016. <https://doi.org/10.1177/0300985815594850>.
294. Sasai H, Fujita D, Tagami Y, Seto E, Denda Y, Hamakita H, Ichihashi T, Okamura K, Furuya M, Tani H, Sasai K, **Yamate J**. Characteristics of bone fractures and usefulness of micro-computed tomography for fracture detection in rabbits: 210 cases (2007–2013). *J Am Vet Med Assoc* 246(12):1339–44, 2015. <https://doi.org/10.2460/javma.246.12.1339>.
295. Kuramochi M, Izawa T, Hori M, Kusuda K, Shimizu J, Iseri T, Akiyoshi H, Ohashi F, Kuwamura M, **Yamate J**. Chordoma of the thoracic vertebrae in a Bengal tiger (*Panthera tigris tigris*). *J Vet Med Sci* 77(7):893–5, 2015. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0658>.
296. Iseri T, Shimizu J, Akiyoshi H, Kusuda K, Hayashi A, Mie K, Izawa T, Kuwamura M, **Yamate J**, Fujimoto Y, Ohashi F. Computed tomography and magnetic resonance imaging of thoracic chordoma in a Bengal tiger (*Panthera tigris tigris*). *J Vet Med Sci* 77(7):857–60, 2015. <https://doi.org/10.1292/jvms.14-0694>.
297. Tanaka N, Izawa T, Kuwamura M, Higashiguchi N, Kezuka C, **Yamate J**. Phaeochromocytoma and hepatocellular carcinoma with nuclear glycogenation of the hepatocytes in a predatory carp, *Chanodichthys erythropterus* (Basilewsky). *J Fish Dis* 37(4):411–4, 2014. <https://doi.org/10.1111/jfd.12137>.
298. Tanaka N, Izawa T, Kuwamura M, Higashiguchi N, Kezuka C, Kurata O, Wada S, **Yamate J**. The first case of infectious spleen and kidney necrosis virus (ISKNV) infection in aquarium-maintained mandarin fish, *Siniperca chuatsi* (Basilewsky), in Japan. *J Fish Dis* 37(4):401–5, 2014. <https://doi.org/10.1111/jfd.12134>.
299. Tanaka M, Izawa T, Kuwamura M, Ozaki M, Nakao T, Ito S, **Yamate J**. A case of meconium aspiration syndrome in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) calf. *J Vet Med Sci* 76(1):81–4, 2014. <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0227>.
300. Golbar HM, Izawa T, Kuwamura M, Fujita D, Sasai H, **Yamate J**. A collision tumour consisting of malignant trichoblastoma and melanosarcoma in a rabbit. *J Comp Pathol* 151(1):63–6, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.03.002>.
301. Bondoc A, Izawa T, Hirata S, Hasegawa T, Kuwamura M, Golbar HM, **Yamate J**. Myoepithelioma of the gland of the third eyelid in a dog. *J Comp Pathol* 151(2–3):186–9, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2014.04.011>.
302. Wijesundera KK, Izawa T, Tanaka M, Kuwamura M, **Yamate J**. Pulmonary dystrophic oxalosis and its possible relation to fibrosis in an aged Gentoo Penguin (*Pygoscelis papua*). *J Vet Med Sci* 75(3):365–8, 2013. <https://doi.org/10.1292/jvms.12-0342>.

303. Wijesundera KK, Izawa T, Fujita D, Denda Y, Seto E, Sasai H, Kuwamura M, **Yamate J**. Spontaneous extraskeletal osteosarcoma in a rabbit (*Oryctolagus cuniculus*): histopathological and immunohistochemical findings. *J Toxicol Pathol* 26(3):309–12, 2013. <https://doi.org/10.1293/tox.26.309>.
304. Ueda K, Sano A, **Yamate J**, Itano E, Kuwamura M, Izawa T, Tanaka M, Hasegawa Y, Chibana H, Izumisawa Y, Miyahara H, Uchida S. Two cases of leishmaniasis in bottlenose dolphins (*Tursiops truncatus*) in Japan. *Case Report Vet Med*(1):318548, 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/318548>.
305. Tennakoon AH, Izawa T, Fujita D, Denda Y, Seto E, Sasai H, Kuwamura M, **Yamate J**. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma in a yellow-headed amazon (*Amazona aoratrix*). *J Vet Med Sci* 75(11):1507–10, 2013. <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0192>.
306. Tanaka N, Izawa T, Kashiwagi-Yamamoto E, Kuwamura M, Ozaki M, Nakao T, **Yamate J**. Primary cerebral T-cell lymphoma in a sea otter (*Enhydra lutris*). *J Vet Med Sci* 75(12):1667–9, 2013. <https://doi.org/10.1292/jvms.13-0331>.
307. Gal A, **Yamate J**, Golbar HM, Spoerer K, Fredrickson R. Littoral cell angiosarcoma in a dog. *J Comp Pathol* 149(2–3):221–4, 2013. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2013.01.003>.
308. Tanaka M, Izawa T, Kuwamura M, Nakao T, Maezono Y, Ito S, Murata M, Murakami M, Sano A, **Yamate J**. Deep granulomatous dermatitis of the fin caused by *Fusarium solani* in a false killer whale (*Pseudorca crassidens*). *J Vet Med Sci* 74(6):779–82, 2012. <https://doi.org/10.1292/jvms.11-0421>.
309. Izawa T, Tanaka M, Aoki M, Ohashi F, **Yamate J**, Kuwamura M. Incidental synovial myxoma with extensive intermuscular infiltration in a dog. *J Vet Med Sci* 74(12):1631–3, 2012. <https://doi.org/10.1292/jvms.12-0207>.
310. **Yamate J**, Murai F, Izawa T, Akiyoshi H, Shimizu J, Ohashi F, Kuwamura M. A rhabdomyosarcoma arising in the larynx of a dog. *J Toxicol Pathol* 24(3):179–82, 2011. <https://doi.org/10.1293/tox.24.179>.
311. Izawa T, Murai F, Akiyoshi H, Ohashi F, **Yamate J**, Kuwamura M. Encapsulating peritoneal sclerosis associated with abnormal liver development in a young dog. *J Vet Med Sci* 73(5):697–700, 2011. <https://doi.org/10.1292/jvms.10-0503>.
312. Hatoya S, Kumagai D, Takeda S, Yamamoto E, Nakanishi M, Kuwamura M, Sugiura K, Sasai H, **Yamate J**, Inaba T. Successful management with CHOP for pulmonary lymphomatoid granulomatosis in a dog. *J Vet Med Sci* 73(4):527–30, 2011. <https://doi.org/10.1292/jvms.10-0301>.
313. Golbar HM, Izawa T, Yano R, Kuwamura M, Okamura K, Fujita D, Tagami Y, Sasai H, **Yamate J**. A collision tumor consisting of granular cell tumor and adenocarcinoma in the uterus of an aged djungarian hamster. *J Toxicol Pathol* 24(4):233–7, 2011. <https://doi.org/10.1293/tox.24.233>.

314. Golbar HM, Izawa T, Kuwamura M, Fujita D, Okamura K, Yamazaki R, Tagami Y, Sasai H, **Yamate J**. Cardiac hamartoma in a young squirrel monkey who died suddenly. *Vet Pathol* 48(5):970–4, 2011. <https://doi.org/10.1177/0300985810386466>.
315. Golbar HM, Izawa T, Kuwamura M, Ito S, **Yamate J**. Uterine adenocarcinoma with prominent desmoplasia in a geriatric miniature pig. *J Vet Med Sci* 72(2): 253–256, 2010. <https://doi.org/10.1292/jvms.09-0372>.
316. **Yamate J**, Izawa T, Kuwamura M, Mitsunaga F, Nakamura S. Vasoformative disorder, resembling littoral cell angioma of the spleen in a geriatric Japanese Macaque (*Macaca fuscata*). *Vet Pathol* 46(3): 520–525, 2009. <https://doi.org/10.1354/vp.08-vp-0228-y-cr>.
317. Kuwamura M, Nakagawa M, Nabe M, **Yamate J**, Inoue M, Satoh H, Yamato O. Neuronal ceroid-lipofuscinosis in a Japanese domestic shorthair cat. *J Vet Med Sci* 71(5): 665–667, 2009. <https://doi.org/10.1292/jvms.71.665>.
318. Kuwamura M, Murai F, Nishioka S, Aoki M, Ohashi F, **Yamate J**, Kotani T, Summers BA. Late onset cerebellar cortical degeneration in a koala. *Aust Vet J* 87(8): 342–344, 2009. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.2009.00463.x>.
319. Juniantito V, Izawa T, Kuwamura M, Yonezawa M, Ito S, **Yamate J**. Gastrointestinal candidiasis in an Aldabra Giant Tortoise (*Geochelone gigantea*). *J Vet Med Sci* 71(9): 1269–1272, 2009. <https://doi.org/10.1292/jvms.71.1269>.
320. Golbar HM, Izawa T, Kuwamura M, Yonezawa M, Ito S, **Yamate J**. Malignant seminoma with multiple visceral metastases in a Guinea Fowl (*Numida Meleagris*) kept in a zoo. *Avian Diseases* 53(1): 143–145, 2009. <https://doi.org/10.1637/8460-082808-case.1>.
321. Kuwamura M, Okajima R, **Yamate J**, Kotani T, Kuramoto T, Serikawa T. Pancreatic metaplasia in the gastro-achlorhydria in WTC-*dfk* rat, a potassium channel *kcnq1* mutant. *Vet Pathol* 45(4): 586–591, 2008. <https://doi.org/10.1354/vp.45-4-586>.
322. Izawa T, **Yamate J**, Takeda S, Kumagai D, Kuwamura M. Cutaneous rhabdoid tumor in a cat. *Vet Pathol* 45(6): 897–900, 2008. <https://doi.org/10.1354/vp.45-6-897>.
323. **Yamate J**, Yamamoto E, Nabe M, Kuwamura M, Fujita D, Sasai H. Spontaneous adenocarcinoma immunoreactive to cyclooxygenase-2 and transforming growth factor- $\beta$ 1 in the buccal salivary gland of a Richardson's ground squirrel (*Spermophilus richardsonii*). *Exp Anim* 56 (5), 379–384, 2007. <https://doi.org/10.1538/expanim.56.379>.
324. **Yamate J**, Tomita A, Kuwamura M, Mitsunaga F, Nakamura S. Spontaneous peritoneal malignant mesothelioma in a geriatric Japanese macaque (*Macaca fuscata*). *Exp Anim* 56(2):155–9,2007. <https://doi.org/10.1538/expanim.56.155>.

325. Sugiura T, Matsuyama S, Akiyosi H, Takenaka S, **Yamate J**, Kuwamura M, Aoki M, Shimada T, Ohashi F, Kubo K. Expression patterns of the BRCA1 splicing variants in canine normal tissues and mammary gland tumors. *J Vet Med Sci* 69(6):587–92, 2007. <https://doi.org/10.1292/jvms.69.587>.
326. Kuwamura M, Sawamoto O, **Yamate J**, Aoki M, Ohnishi Y, Kotani T. Pulmonary vascular proliferation and lungworm (*Stenurus ovatus*) in a bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *J Vet Med Sci* 69(5):531–3, 2007. <https://doi.org/10.1292/jvms.69.531>.
327. **Yamate J**, Izawa T, Ogata K, Kobayashi O, Okajima R, Kuwamura M, Kotani T, Aoki M. Olfactory neuroblastoma in a horse. *J Vet Med Sci* 68(5): 495–498, 2006. <https://doi.org/10.1292/jvms.68.495>.
328. **Yamate J**, Aota M, Kuwamura M, Kotani T, Shimada T. Synovial sarcoma of the tendon and tendon sheath in a dog. *J Vet Med Sci* 68(9): 983–986, 2006. <https://doi.org/10.1292/jvms.68.983>.
329. Tanno T, Tanaka Y, Sugiura T, Akiyoshi H, Takenaka S, Kuwamura M, **Yamate J**, Ohashi F, Kubo K, Tsuyama S. Expression patterns of the slit subfamily mRNA in canine malignant mammary tumors. *J Vet Med Sci* 68(11): 1173–1177, 2006. <https://doi.org/10.1292/jvms.68.1173>.
330. Kuwamura M, Ide M, **Yamate J**, Shiraishi Y, Kotani T. Systemic candidiasis in a dog, developing spondylitis. *J Vet Med Sci* 68(10): 1117–1119, 2006. <https://doi.org/10.1292/jvms.68.1117>.
331. Nakanishi M, Kuwamura M, **Yamate J**, Fujita D, Sasai H. Gastric adenocarcinoma with ossification in a ferret (*Mustela putorius furo*). *J Vet Med Sci* 67(9): 939–941, 2005. <https://doi.org/10.1292/jvms.67.939>.
332. Kuwamura M, Kotera T, **Yamate J**, Kotani T, Aoki M, Hori A. Cerebral ganglioneuroblastoma in a golden retriever dog. *Vet Pathol* 41(3): 282–284, 2004. <https://doi.org/10.1354/vp.41-3-282>.
333. Aoki M, Kim T, Shimada T, Kuwamura M, **Yamate J**, Ohashi F. A primary hepatic plasma cell tumor in a dog. *J Vet Med Sci*. 66(4): 445–447, 2004. <https://doi.org/10.1292/jvms.66.445>.
334. Shibazaki A, Yamashita M, Shin T, Kinoshita A, Kuwamura M, **Yamate J**, Katamoto H, Nomura K. Surgical correction of double extrahepatic portosystemic shunts in a dog. *Nihon Juishikai Zasshi* 56(8): 531–534, 2003. <https://doi.org/10.12935/jvma1951.56.531>.
335. Kuwamura M, Hattori R, **Yamate J**, Kotani T, Sasai K. Neuronal ceroid-lipofuscinosis and hydrocephalus in a chihuahua. *J Small Anim Pract*. 44(5): 227–230, 2003. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00148.x>.
336. Kumagai D, Shimada T, **Yamate J**, Ohashi F. Use of an incontinent end-on colostomy

- in a dog with annular rectal adenocarcinoma. *J Small Anim Pract.* 44(8): 363–366, 2003. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2003.tb00169.x>.
337. Nakanisi M, Kuwamura M, **Yamate J**, Aoki M, Uchida T. Calcifying epithelial odontogenic tumor in a dog. *J Toxicol Pathol* 15(3): 171–173, 2002. <https://doi.org/10.1293/tox.15.171>.
338. Kuwamura M, Adachi T, **Yamate J**, Kotani T, Ohashi F, Summers BA. Necrotising encephalitis in the Yorkshire terrier: a case report and literature review. *J Small Anim Pract.* 43(10): 459–463, 2002. <https://doi.org/10.1111/j.1748-5827.2002.tb00014.x>.
339. Kuwamura M, Morikawa T, Yasui H, **Yamate J**, Kotani T. Dandy-Walker like malformation in a Fischer-344 rat. *Toxicol Pathol* 28(5): 694–696, 2000. <https://doi.org/10.1177/019262330002800509>.
340. Kuwamura M, Kanehara T, **Yamate J**, Shimada T, Kotani T. Amyloid-producing odontogenic tumor in a Shih-Tzu dog. *J Vet Med Sci* 62(6): 655–657, 2000. <https://doi.org/10.1292/jvms.62.655>.
341. Kuwamura M, Ide M, Kuribayashi M, **Yamate J**, Nomura K, Kotani T. Malignant melanoma with cartilaginous formation in a dog. *J Toxicol Pathol* 13(4): 269–270, 2000. <https://doi.org/10.1293/tox.13.269>.
342. Kotani T, Wada S, Tsukamoto Y, Kuwamura M, **Yamate J**, Sakuma S. Kinetics of lymphocytic subsets in chicken tracheal lesions infected with infectious bronchitis virus. *J Vet Med Sci* 62(4): 397–401, 2000. <https://doi.org/10.1292/jvms.62.397>.
343. Kotani T, Shiraishi Y, Tsukamoto Y, Kuwamura M, **Yamate J**, Sakuma S, Gohda M. Epithelial cell kinetics in the inflammatory process of chicken trachea infected with infectious bronchitis virus. *J Vet Med Sci* 62(2): 129–134, 2000. <https://doi.org/10.1292/jvms.62.129>.
344. Sawamoto O, **Yamate J**, Kuwamura M, Hagiwara R, Kurisu K. A canine peripheral nerve sheath tumor including peripheral nerve fibers. *J Vet Med Sci* 61(12): 1335–1338, 1999. <https://doi.org/10.1292/jvms.61.1335>.
345. Kuwamura M, Yoshida H, **Yamate J**, Kotani T, Ohashi F, Sakuma S. Urinary bladder rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) in a young Newfoundland dog. *J Vet Med Sci* 60(5): 619–621, 1998. <https://doi.org/10.1292/jvms.60.619>.
346. Kuwamura M, **Yamate J**, Kotani T, Takeuchi T, Sakuma S. Canine peripheral nerve sheath tumor with eosinophilic cytoplasmic globules. *Vet Pathol* 35(3): 223–226, 1998. <https://doi.org/10.1177/030098589803500309>.
347. Kuwamura M, Shirota A, **Yamate J**, Kotani T, Ohashi F, Sakuma S. C-cell adenoma containing variously sized thyroid follicles in a horse. *J Vet Med Sci* 60(3): 387–389, 1998. <https://doi.org/10.1292/jvms.60.387>.
348. Tsunenari I, **Yamate J**, Sakuma S. Poorly differentiated carcinoma of the parotid gland

- in a six-week-old Sprague-Dawley rat. *Toxicol Pathol* 25(2): 225–228,1997.  
<https://doi.org/10.1177/019262339702500213>.
349. Miyamoto T, Wakizaka S, Matsuyama S, Baba E, Ohashi F, Kuwamura M, **Yamate J**, Kotani T. A control of a golden retriever with renal dysplasia. *J Vet Med Sci* 59(10): 939–942,1997. <https://doi.org/10.1292/jvms.59.939>.
350. Kuwamura M, Kajimura K, **Yamate J**, Kotani T, Tatesaki R, Sakuma S. Renal disease in young Japanese black cattle. *J Comp Pathol* 116(1): 101–106,1997.  
[https://doi.org/10.1016/s0021-9975\(97\)80048-5](https://doi.org/10.1016/s0021-9975(97)80048-5).
351. Shoda T, Kuramoto S, Shinohara M, Watanabe K, Shimamura K, **Yamate J**, Sakuma S. A spontaneous epithelial thymoma with extensive collagen development in a young female sd rat. *J Toxicol Pathol* 8(4): 441–444, 1995. <https://doi.org/10.1293/tox.8.441>.
352. Kuwamura M, Iwaki M, **Yamate J**, Kotani T, Sakuma S, Yamashita A. The first case of equine motor neuron disease in Japan. *J Vet Med Sci* 56(1): 195–197, 1994.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.56.195>.
353. Shibuya K, Tajima M, **Yamate J**. Multicystic peritoneal mesothelioma in a Fischer-344 rat. *Toxicol Pathol* 21(1): 87–90, 1993. <https://doi.org/10.1177/019262339302100111>.
354. Shibuya K, Tajima M, **Yamate J**. Unilateral atrophy of the optic nerve associated with retrograde and anterograde degenerations in the visual pathways in Slc: Wistar rats. *J Vet Med Sci* 55(6): 905–912, 1993. <https://doi.org/10.1292/jvms.55.905>.
355. Shibuya K, Tajima M, **Yamate J**. Unilateral optic nerve aplasia in an F344 rat with special reference to pathomorphological changes of the optic nerve pathways. *J Vet Med Sci* 54(3): 571–574, 1992. <https://doi.org/10.1292/jvms.54.571>.
356. Shibuya K, Tajima M, **Yamate J**, Kudow S. Idiopathic glomerulopathy in a young ICR mouse. *J Comp Pathol* 103(1): 107–111, 1990. [https://doi.org/10.1016/S0021-9975\(08\)80141-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9975(08)80141-7).
357. Shibuya K, Tajima M, **Yamate J**, Kudow S. Unilateral optic nerve aplasia in two young Slc:Wistar rats. *Vet Pathol* 26(6): 518–520, 1989.  
<https://doi.org/10.1177/030098588902600611>.
358. **Yamate J**, Goto N, Sato A. The presence of B type virions in trichoepithelioma of a mouse. *Nihon Juigaku Zasshi* 43(5): 777–781, 1981.  
<https://doi.org/10.1292/jvms1939.43.777>.

# 獣医学への思い

## 獣医学への想い

2025年10月28日

山手丈至

獣医師を目指し大学に入学し、獣医師の資格を得て46年になります。獣医学に関する教育・研究を進める中で、生命科学の領域が大きく変革していると感じています。私が感じたその変革を「**図1**」のポンチ絵にしてみました。社会情勢、科学技術や価値観など、皆さんが今歩んでおられる獣医師としての立場においても、多様な変化が生じているのではないかと思います。その変革を「キャッチし、生かす⇒Catch and Utilize」・・・時代に即し自分を恒常的に Step Up させるためにはこの意識が重要かと思っています。

獣医師は、ヒト以外の全ての動物を対象とする学際領域です。そんな中、やはり、動物に対する意識改革がここ20年急速に進んだと思います。「動物達とヒトが共に豊かに暮らせる社会を！」・・・「動物愛護」の視点で、これを実践することが求められています。この概念を「**図2**」としてまとめてみました。私としては、得られた研究成果は可能な限り論文として発表することを一つのモットーとしてきました。その成果は、将来に続く更なる研究や応用に生かされると思います。皆さんには、動物に携わる責任（Responsibility）を加えた「4Rs」を意識していただきたいと思っています「**図2**」。これまで教育や研究で犠牲となった動物達に感謝したいと思います。また、環境破壊や気候変動が進むなか、地球保全の観点から「生態系と多様性」に関する研究領域も獣医学において一つの重要な学問分野となってきました。さらには、2000年代に入りiPS細胞の作製を契機に「再生医療と幹細胞」が注目され始めました。「線維化」を誘導する「筋線維芽細胞」の一部は体性幹細胞に由来すると思っています。病理学の一つの分野として「幹細胞病理学」は、これから進展するユニークな研究領域になると考えています。


「記念誌」ということですので、これまで獣医学に関する教育・研究を進めてきた立場として、いくつかの雑誌に投稿を依頼された原稿を少々修正し、「多様性とは！」「バランスとは！」「獣医学・・・Beyond Biology！」について、獣医師の立場として私の想いを以下に記載しました。暇つぶしに読んでみてください。

### 多様性とは（多種多様な多様性を考える）！

「多様性」は、この地球の姿そのものとみなすことができます。生物のみならず社会の営みにおいても基本的な概念であると考えています。

おおかた30年前になりますが、カナダダゲルフ大学オンタリオ獣医科大学（OVC）に留学した際に、大学敷地内に保育所があることに驚きました。男女共同参画基本計画のもと、今や日本でも、大学や企業に保育所を設けることは普通になりつつありますが、子育てをしながら学び・働くことが日本ではまだまだであると感じています。マイノリティと称されるLGBT（あるいはSOGI）の人々に対する意識も、現在は、国際社会においては当然の権利

として確立されつつあります。大学院で指導したインドネシアからの元留学生（チト）の誘いで、学会を兼ねてジャカルタ郊外にあるボゴール農科大学を訪問したことがあります。しばしば耳にした言葉が「Unity in Diversity（多様性の中の和合）」です。私の好きな言葉になりました。インドネシアは世界最大のムスリムの人口を有していますが、仏教、キリスト教など多宗教であり、かつ約 300 の民族が暮らしています。学生たちもそれぞれの宗教・民族色に合わせた生活をし、違和感なく社会が受け入れています。それはパンチャシラのイデオロギーに基づいています。「Unity」という言葉に限れば、アメリカ第 46 代大統領（前大統領）のジョー・バイデン氏はその就任式典での挨拶で unity（結束）を多用し、分断が進みつつあるアメリカ社会が抱えるさまざまな課題に対して、国民がひとつになることで共に前に向かって歩む強い姿勢を示しています。国を問わず老若男女、すべての人々が「息苦しくない生活を営むことのできる多様性のあるグローバル社会」が求められています。多様性のある国際社会がいつか創世されることを願っています。

そのような社会の構築を目指す視点として「Biodiversity（生物多様性）」も重要なと思います。地球上の動物、植物、微生物などのいかなる生命体も、それぞれが相互に複雑に係わり合うことで生きているとの概念です。すなわち、人類もその一部であり、自分一人、ただ一種だけで生きていくことはできません。1992 年に発出されたリオ地球サミット、その後の愛知目標(2010 年)、COP21（2015 年パリ協定）や COP30（2025 年ブラジル・ベレン宣言）の達成に向けて、あらゆる国が生物多様性に与える悪影響を最小限にとどめる方策を検討する必要があると思います。これまでの学問領域である工学、農学、理学、文学、経済学などを基幹とし、それぞれの領域を横断的に包括し、深化させる「分野融合型」の学際的領域の研究が大学では進みつつあります。またここ数年は DX や AI による情報科学に関する教育・研究が構築されようとしています。SDGs17 の目標（個人的には SDGs18: )にある持続可能な社会の構築に向けて、グリーンエネルギーの開発、環境負荷の低減や環境リスクの管理などが重要になります。すなわち、脱炭素社会を実現するための科学技術イノベーションを構築する土壌には「多様性」の意識が必須であり、獣医学を含めた分野融合型の新たな学際領域は、将来、その醸成に寄与するものと信じています。

田舎育ちの私は、身近なところに多くの生き物が棲息し、野山を駆け回っていました。終戦後の社会情勢が未だ厳しい時代に育ちましたが、身なりや生活状態で人を判断してはいけないことを親から学びました。「Nature」を重んじ、「**多文化主義政策**」を世界で初めて導入した多民族国家であるカナダでそれを体現しました。獣医学は、多様な動物を対象にするとの観点から、この「多様性」をまさに感じとることのできる学識分野であり、将来ますます進化すると考えています。

### バランスとは（バランス、その徒然なるままに）！

食物連鎖は生命誕生後脈々と築かれてきた見事なまでの生態系のバランスといえます。環境の汚染・破壊、そして、残念ながら今も続くウクライナ戦争やあ

ちこちで絶えない民族間の紛争など、バランスを欠く人間のエゴは地球規模での生態系を壊しつつあるといえます。地道ではありますが、SDGs17の目標（個人的にはSDGs18: **図3**）に向け個々人の意識の持ち方や取り組みが重要になると感じています。インバランスを断ち切る叡智の結集が、今この時代には、求められていると思います。

「山路を登りながら、こう考えた。智に働けば角が立つ。情に棹させば流される。意地を通せば窮屈だ。とかくに人の世は住みにくい。」・・・夏目漱石の著書「草枕」の冒頭文である。人生哲学が込められています。この10月で古希となった私にとってこの意味するところは、拙い人生経験ではあるが、それとなく分かります。「知性」「感情」「意志」という3つの精神、それらのバランス感覚を保つことの重要性が説かれていると思います。では、どのように生きればよいのでしょうか・・・。「・・・住みにくいと悟った時、詩が生れて、画（え）が出来る。人の世を作ったものは神でもなければ鬼でもない。矢張り向う三軒両隣りにちらちらする唯（ただ）の人である。」と漱石は続けている。芸術や文学、そして人とのつながりや何気ない会話が、豊かな潤いのある人生を作りだすと解釈できます。このような創造力や想像力は、人類が進化の過程で発達させた大脳新皮質が司ると考えています。まさに、人が人らしい所以です。

転じて、私たち多細胞生物は、細胞個々の相互のコミュニケーションにより、体内外からの攪乱作用（ストレス）を受けても最小限の影響に留め、健全な生理的状态を保つバランス機能が備わっています。これが「ホメオスタシス（恒常性）」です。私見ですが「知性」「感情」「意志」は、それぞれ生体の調和に係わる「自律神経」「内分泌」「免疫」と置き換えることが出来るかもしれません。この3つのシステムの司令塔が「脳の高次機能」だと思います。ユニークな創造力を生み出し、他人を思う想像力を育む原動力は、恒常的な精神活動による思惟力に依拠すると考えています。あながち外れていないと思うのですが・・・。

しかし、私たちの生体機構において時にバランスの乱れが生じることがあります。退職後高校生を対象にした公開講座（タイトル：生物学×獣医学＝1,000倍おもしろい生命科学）を依頼され、生物の多様な生命現象の「おもしろさ」について話すとともに、私が専門とする獣医学、特に病理学とからめて、病の成り立ちについて解説しています。細胞へのストレスによりタンパク質の立体構造が壊れると小胞体ストレスが生じアポトーシスが誘導されたり、時にアルツハイマー病などの神経変性疾患の発症と関連すること。また、肝機能障害では黄疸や肝性脳症が、そして慢性腎臓病では尿毒症、線維性骨異栄養症や転移性石灰沈着症が生じるなど・・・。その際、聴講していた生徒さんは背筋を伸ばし、前を向き、眼が輝きはじめます。「細胞の正常と異常」の概念を加えることにより、生物の授業がより楽しくなるのかもしれません。

そこで、やはり重要となる考えが「正常から異常（病）の、異常から正常のメカニズムを追究する力」・・・まさに、それを根幹とする病理学には生命の神秘を科学する醍醐味があると思います。すなわち、病理学の基本は、生体イベントである「生老病死」の機序を明ら

かにし、生命現象の真理（原理・原則）をみつけ、有用な活用方法を探究する学術領域と捉えることができます。生物学に基づいた病理学には無限の広がりがあると感じています。生命はまだまだ不可思議に満ち溢れています。「生態学的バランスとは？」自問しながらあるべき未来の地球（多様性のある平和な地球）を創りだして欲しいと思っています。ぜひとも、John Lennon の「Imagine」を口ずさみながら・・・若い皆様の意欲に期待しています。

### 獣医学・・・Beyond Biology！

ひとりの獣医師として、獣医学の研究・教育に携わり 46 年。ほぼ半世紀、多くの方に支えていただき歩んできました。恩師、同僚、友人、学生、家族、そして動物達に感謝したいと思います。特に、長く共に歩んだ桑村充先生と井澤武史先生にはお礼を申し上げます。

「Beyond Biology」・・・獣医学は、まさにこの言葉にあるように生物学のその先にある包括的な動物医科学であることを認識しました。高校の「生物」では、動物の特性と機能、そして恒常性について学びますが、その生物で習得した知識の延長線上に病の発症メカニズムを理解・解明するヒントがあり、それに基づいて動物の疾病の「診断・治療・予防+福祉（健康社会）」を確立する学術分野としての獣医学があると思っています。生物で学ぶタンパク質の立体構造、その構造異常による病気がプリオン病やアミロイド症、またアルツハイマー病などの神経変性疾患です。「細胞の正常と異常」の視点で高校生を対象にセミナーをすると、皆さん眼が輝きはじめます。「病のメカニズムを知る」ことは、生物の授業がより魅力的に映るようです。

「日本獣医学の祖」・・・時重初熊博士（1859～1913 年）は馬の伝染病の研究で知られています。馬医に始まった獣医学は、これまで「動物」と名のつく領域で着実に歴史を刻んでいます。産業動物、伴侶動物、エキゾチックアニマル、動物園動物、野生動物、実験動物、AI 動物（？）など（[図 1](#)）。当然、ヒト医学の知識も必須です。さらに「生物と非生物的環境」から構成される「生態系」の保全や多様性も獣医学が寄与すべき大きな分野になっています。この地球に「動物」が生息する限り、これまで誰も手を出すことのなかったニッチ的な学術分野を獣医学が確実に埋めています。多くの獣医師の活躍がその裾野を広げていると考えています。「Beyond Biology」- 生物学から獣医学へ、そしてさらなる進化と深化。このプロセスにこそ生命の神秘を探究する醍醐味があると思います。

「Unity in Diversity（多様性の中の和合）」・・・先にも書きましたが大学院の留学生であったチトに呼ばれてインドネシアの大学を訪問した際に、しばしば耳にした言葉です。人々は多様な宗教・民族色に合わせた独自の生活をしつつ、一方で互いに認め合うことで調和の取れた社会をパンチャシラのイデオロギーの下で、それを構築しています。「Nature」を重んじ、世界で初めて「**多文化主義政策**」を導入したカナダに留学した際にも、この多様性のある社会の重要性を体験しました。常に変化する遺伝子多型に基づいて、多種多様な生物が命を繋ぎ進化し続けています。ヒトもそうです。「多様性こそが命の連鎖」と言えます。ま

さに、生命を育む地球の姿そのものではないでしょうか……。このような思考に至ったのは、やはり様々な「動物」を研究対象とする獣医学の道を歩んできたからこそと思っています。

「生老病死」……命あるものの宿命です。病理学は病の本質（病の原因と成り立ち）を追究する学問です。「いかなる病にも必ず科学的に説明できる病理発生機序がある。」と思っています。しかし「難病や難治性疾患」は未だ存在しています。研究すべきことはまだまだあります。動物は多細胞生物です。「マクロファージ」「筋線維芽細胞」「線維化」「がん」「幹細胞」をキーワードとして研究を進めてきました。病はまさに異常となった細胞や細胞群の連携の乱れによることが分かりました。いまさらながらですが……。これはまさにウイリヒョウの「細胞病理学説」に帰結すると思っています。生きる上で必須である水（水中毒）や酸素（活性酸素種による酸化ストレス）でさえも毒となります。身の周りにある農薬や医薬品など様々な化学物質に加え、ウイルスや細菌などにも毒作用があります。その意味で「毒性病理学」の必要性も説いてきました。その根底には「外挿＝比較病理学」があります。また、「ラットの可移植性腫瘍モデルの確立」に関する実験病理学を展開し腫瘍細胞の特性を明らかにすることで、臨床症例の一例ごとの診断病理学の精度向上に努めてきたつもりです。診断病理学と実験病理学は表裏一体です。そこにも比較病理学的な思考が必要です。

動物達の「生き様（生老病死）」から多くのことを学び、心を打たれることもありました。研究なくして新たな教育は深化しないと思っています。「動物達と共に豊かに暮らせる社会を！」(図3)……。獣医学がなすべき究極的な目標であり、進むべき道と考えています。獣医学、そして比較病理学の神髄とは……。一緒に考え続けたいと思います……。

2015年度卒業 谷村聡美さん作：記念として大事にしています。

そっくりな絵、ありがとうございます。



## 獣医学への思い（図1～3）

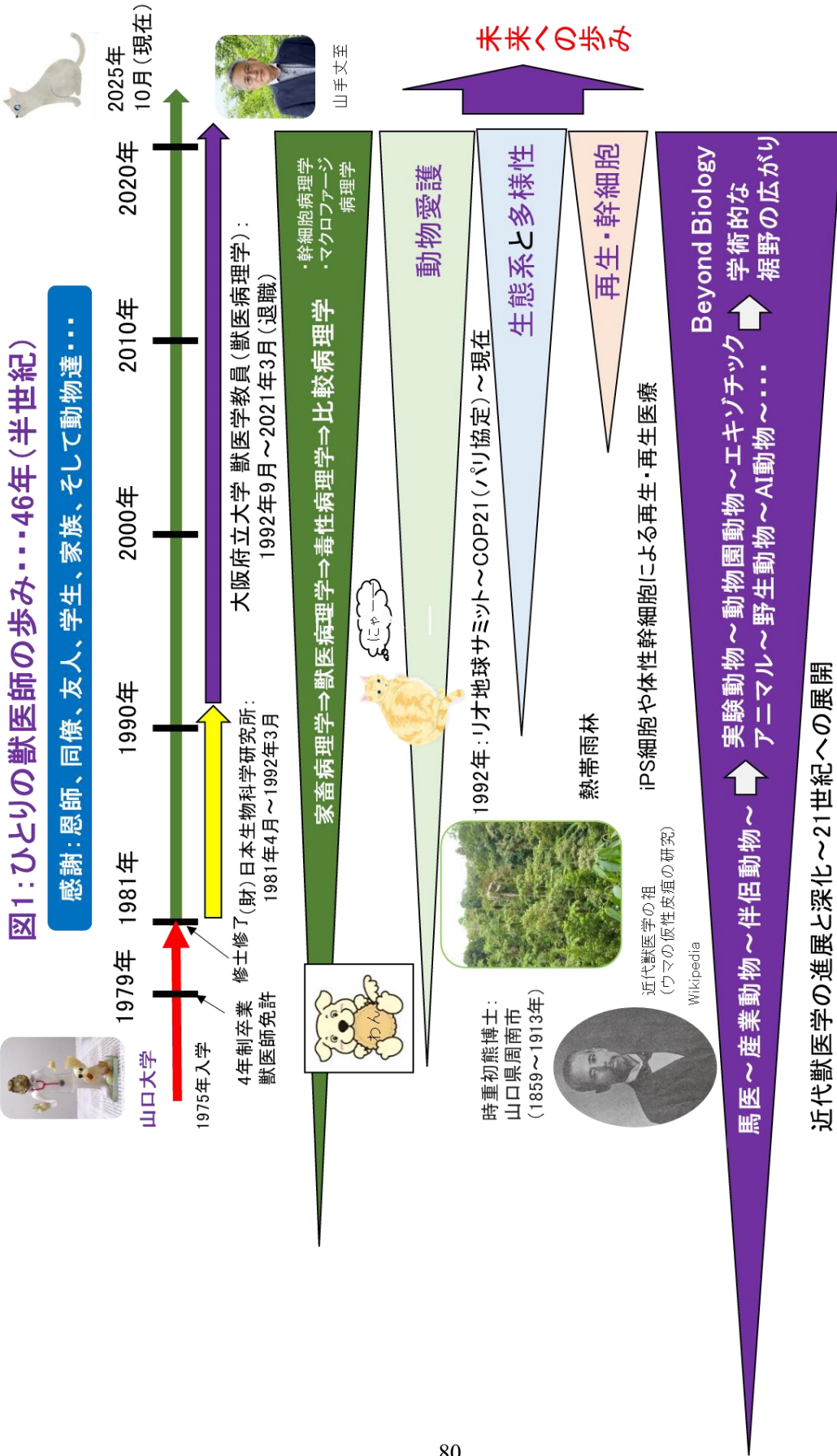


図2:動物の愛護及び管理に関する法規(動物愛護管理法)

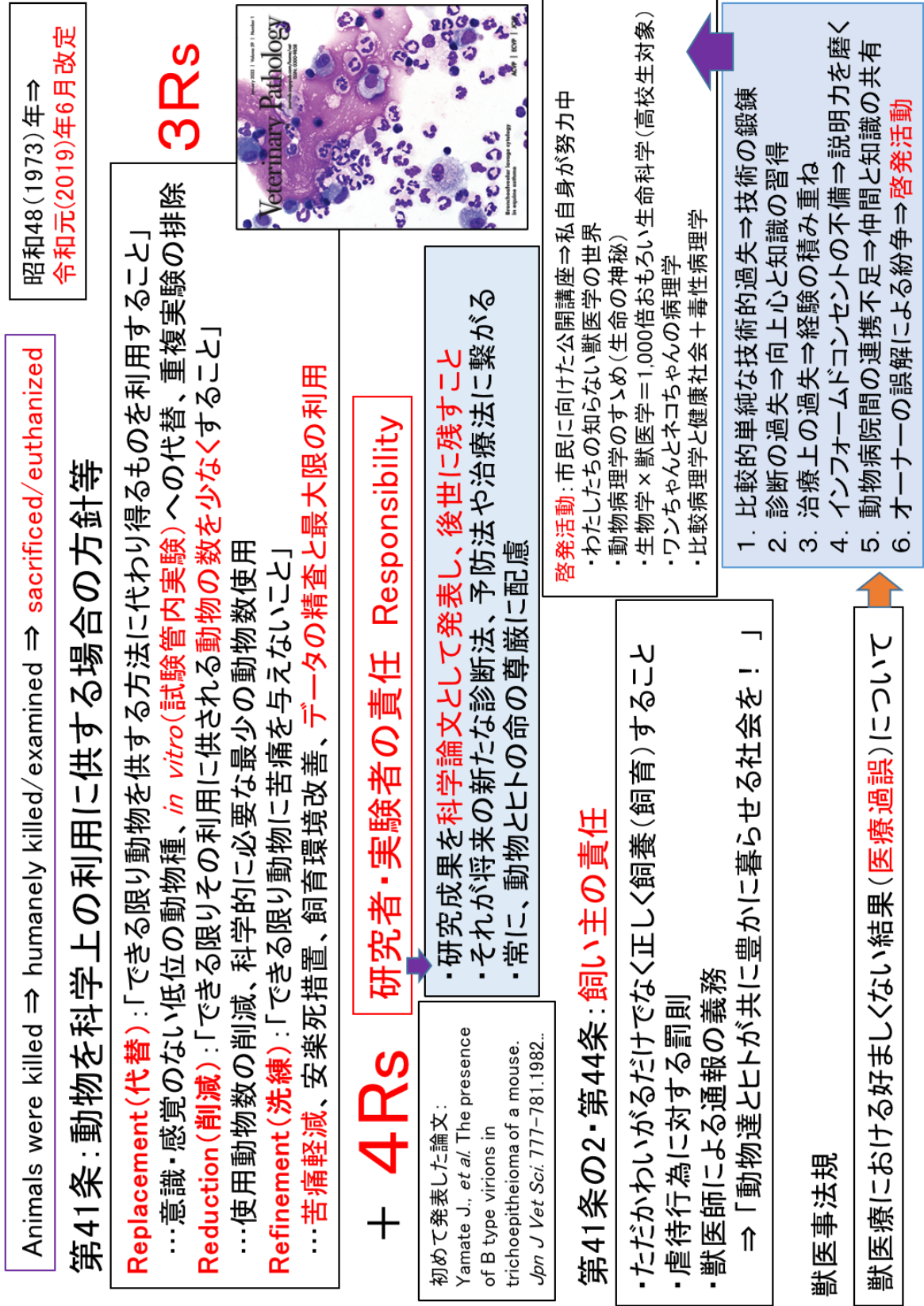


図3: 比較病理学の目標

SDGs; Sustainable Development Goals

- ・持続可能な開発目標
- ・誰一人取り残さない

<b>1</b>	貧困をなくそう	<b>2</b>	飢餓をゼロに	<b>3</b>	すべての人に健康と福祉を	<b>4</b>	質の高い教育をみんなに	<b>5</b>	ジェンダー平等を実現しよう	<b>6</b>	安全な水とトイレを世界中に
<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>
エネルギーをみんなにそしてクリーンに	働きがいも経済成長も	産業と技術革新の基盤をつくろう	人や国の不平等をなくそう	住み続けられるまちづくりを	つくる責任つかう責任	気候変動に具体的な対策を	海の豊かさを守ろう	陸の豊かさも守ろう	平和と公正をすべての人に	パートナーシップで目標を達成しよう	動物達と豊かに暮らせる社会を

ヒトのみならず、イヌやネコなどの様々な「動物達と共に豊かに暮らせる社会を！」  
⇒「18」を追加⇒ SDGs18…山手案

# 研究概要

## 研究概要

2025年12月2日

山手丈至

1981年4月(財)日本生物科学所(日生研)に入所し、その後1992年4月に大阪府立大学に赴任、そして2021年3月に大学を退職するまで、獣医病理学教室の学生、大学院生、そして教員、さらには共同研究者の方々、本当に多くの方に支えられ研究を進めることができました。40年間の研究生活において私が進めてきた主要な研究課題を **図1** のポンチ絵にしてみました。

病理学の研究を進める上で・・・「診断病理学」からの疑問を「実験病理学」で検証しつつ、得られた成果を診断病理学に還元し、そして、この相互の循環をさらに展開させることで、病の本質(原因とメカニズム)を追究する・・・「比較病理学」⇒これが私の基本姿勢であり、それを実践してきたつもりです。

研究課題：

1. ラット可移植性腫瘍モデルの確立とその病理学的特性の解明
2. 線維化モデルの確立と、マクロファージ-筋線維芽細胞との係わりを基軸としたその病理発生機序の解明
3. 薬物誘発モデルを用いた毒性病理学的評価手法の緻密化と展開

それぞれの課題について、学会等で講演を依頼され、その際にまとめた要旨をベースに、一部変更していますが、その内容をここに整理してみました。

これらの研究成果は、学生、大学院生、教員、そして多くの共同研究者の方々のご支援の賜物です。改めて、感謝の意を込めて記念誌に残しておきたいと思います。

時間のある時に一読してみてください。

### 1. ラット可移植性腫瘍モデルの確立とその病理学的特性の解明

がん研究において動物モデルの果たす役割は大きい。長期飼育したF344ラットに自然発生した腫瘍から同系ラット可移植性腫瘍株の確立とさらに培養細胞株を樹立することで、腫瘍細胞の特性を追究してきた。

(1) **間葉系細胞の分化様式の解明**：悪性線維性組織球腫(MFH)は、storiform状に配列する線維芽細胞様細胞と組織球様細胞、そしてそれらに加え未分化間葉系細胞の混在から成る肉腫で、動物では稀であるが、ヒトでは最も多い軟部組織の腫瘍である。なお、MFH

は、現在は未分化多型肉腫と呼称されている。確立したラットの可移植性 MFH からクローン細胞株を分離し、微小環境因子（分化誘導因子、リポポリサッカライド（LPS）や抗がん剤などの影響）に依存し骨芽細胞、脂肪芽細胞、筋線維芽細胞/平滑筋様細胞、組織球様細胞など様々な間葉系構成細胞に、さらには神経系の特徴を有する細胞にも分化することが分かった。この研究は、MFH の組織発生の解明に繋がり、加えて体性幹細胞からの間葉系細胞の分化様式に新しい知見を提示した。さらに MFH 以外にも、線維肉腫株、子宮内膜間質肉腫株や悪性神経鞘腫株なども確立し、これらの細胞株を比較することで間葉系腫瘍の特性をさらに明らかにした。この一連の研究成果は、イヌやネコに発生する間葉系腫瘍の組織学的診断を行う上での精度向上に繋がっている。さらに、線維芽細胞から筋線維芽細胞への形質転換において vimentin、desmin、 $\alpha$  平滑筋アクチン（ $\alpha$ -SMA）などの細胞骨格が多様に変化することも明らかにし、その成果は、その後進めた「線維化に係る筋線維芽細胞の特性解明」の研究課題に繋がっている。

**（2）サイトカイン産生腫瘍：**悪性髄膜腫と悪性神経鞘腫の細胞株は神経成長因子（NGF）を産生し、これらの細胞株が、神経系組織構成細胞の発生・分化・再生の研究において有用であることを示した。また、子宮内膜間質肉腫の細胞は、線維原性因子である TGF- $\beta$ 1 を産生し autocrine/paracrine を介し筋線維芽細胞へ分化することを明らかにした。子宮内膜間質細胞の細胞特性は不明な点が多く、それ故にこの細胞株は子宮内膜の間葉系細胞の病態生理学的な特性を追究する上で有用である。組織球性肉腫から分離した細胞株（HS-P）は、緑膿菌の外毒素の影響により、また LPS 刺激下で TNF- $\alpha$  を産生することなど、マクロファージの特性を現すことを示した。ヒトやマウス由来のマクロファージ系細胞株はいくつか知られているが、ラットでのマクロファージ由来細胞株の樹立はこの HS-P が世界で初めてである。また、胸腺原発の肉腫（樹状細胞肉腫）から培養細胞株を確立し、この細胞株が電子顕微鏡学的/免疫組織化学的解析により樹状細胞の特性を有すること、また TGF- $\beta$ 1 を産生することを示した。樹状細胞は、抗原提示能を有し、獲得免疫において中心的な細胞であることから、複雑な免疫機序を追究する上でこの細胞株は有用であると考えている。

**（3）ホルモン産生腫瘍：**小児がんには、後腎芽から発生する Wilms 腫瘍（腎芽腫）がある。Wilms 腫瘍の患者の約半数で高レニン血症が生じることが知られている。ラット腎芽腫から確立した移植株とその培養細胞株はレニンを産生することを明らかにした。この成果は Wilms 腫瘍の病態生理を理解する上で有用な知見を提示している。肺腺癌から確立した細胞株は上皮小体ホルモン関連タンパク質（PTHrP）を産生しており、そのために担腫瘍ラットには、PTHrP 刺激による破骨細胞の増加と、その結果骨から溶出したカルシウムにより悪性高カルシウム血症が惹起されることが分かった。また、悪性高カルシウム血症に伴い、骨質が脆くなるとともに、肺、胃、腎や心筋などに転移性石灰沈着が生じることが示された。ヒトやイヌでは、PTHrP を産生することで悪性高カルシウム血症を誘起する悪性腫瘍の存在が知られている。ラット肺腺癌由来細胞株は、腫瘍随伴病変である悪性高カルシウム血症の病態とそのメカニズムを追究する上で有用であると考えている。

(4) **性ホルモン依存性腫瘍**: 子宮平滑筋肉腫から確立した移植腫瘍モデルは女性ホルモンの影響を受けることが分かった。すなわち、プロゲステロンでは増殖が促進されるが、エストロゲンの影響下では、細胞が空胞状に変性し、アポトーシスが生じることで、増殖が抑制された。

(5) **腫瘍関連マクロファージの特性解明**: ラットの無色素性悪性黒色腫から樹立した移植細胞株を用いて、腫瘍免疫に係るマクロファージの動態を解析した。その結果、腫瘍増殖に対して抑制的に働く M1 型マクロファージと、促進的に作用する M2 型マクロファージが出現することを明らかにした。特に、MHC クラス II 発現のマクロファージは腫瘍の周辺部に局在しており機能的には M1 型マクロファージに、一方、腫瘍組織内に散在性にみられる CD163 発現マクロファージは M2 型マクロファージに分極化していることを明らかにした。悪性黒色腫は悪性度の高い腫瘍であることから、確立したこの移植腫瘍モデルは、腫瘍免疫の特性や免疫機能を利用した治療法探索の研究に有用と考える。

**まとめ**: 「がん幹細胞」理論からすると、腫瘍細胞は、幹細胞から分化する過程において微小環境因子に依存し多彩な細胞特性を現すことになる。それ故に、ヒトや動物の多種多彩な腫瘍の細胞特性を比較病理学的に解析することはがん細胞の研究において重要と考える。ラット由来の移植腫瘍株/培養細胞株の確立に関するこの一連の研究で用いた F344 ラットは、SD ラットなどのクローズドコロニー (outbred) とは異なり、近交系 (inbred) であることから、同系移植が可能である。これが最大の利点であり、それ故に腫瘍の特性や随伴病変を解明する上で再現性の高い実験系となり得る。この研究課題で確立した MFH、腎芽腫、肺腺癌、悪性神経鞘腫、子宮平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫、組織球性肉腫、樹状細胞肉腫、悪性髄膜腫や無色素性悪性黒色腫からの腫瘍モデルは、ほとんどが世界で初めて確立された移植株/培養細胞株であり、よってその利用はがん研究に寄与することが期待される。なお、樹立した培養細胞株のいくつかは理化学研究所細胞バンクに寄託しており、様々な分野の研究者が利用可能となっている。

**付記**: ラット可移植性 MFH に関する研究は 5 編の論文として国際雑誌に掲載され、その成果により「Pathological Studies on the Histogenesis of Malignant Fibrous Histiocytoma in the Rat (ラットの悪性線維性組織球腫の組織発生に関する病理学的研究)」の題目で 1992 年 9 月 11 日 東京大学大学院農学系研究科より論文博士 (農学) (第 10311 号) を授与された。

## 2. 線維化モデルの確立と、マクロファージ-筋線維芽細胞との係わりを基軸としたその病理発生機序の解明

### 2-1. マクロファージと線維化

マクロファージは、高い遊走能を有するアメーバーと活発な貪食活性を示すゾウリムシの双方の特徴を備えた多細胞生物における最も原始的、かつ基本となる免疫細胞である。ク

クッパー細胞やミクログリアなどは生体の恒常性維持に必須である一方、格子細胞や類上皮細胞などのようにマクロファージはその形態と機能が病態により変幻自在に変化するのが特徴である。これほどユニークな細胞はない。まるでピエロのようである。

肝マクロファージの特性を中心に、線維化に関与するマクロファージの病理学的な役割について記載する。⇒併せて「マクロファージ病理学」の総説も参照してください。

(1) 肝マクロファージの特性と病変への関与：肝機能の指標である AST と ALT は、リポソーム投与によりクッパー細胞を活性化させると低下し、一方クロドロネート投与によりクッパー細胞を枯渇させると増加する。クッパー細胞はこれら酵素のクリアランスを介し肝機能の恒常性に寄与していると考えられる。

成体では、単球由来マクロファージ、組織固着マクロファージ (肝クッパー細胞など)、抗原提示マクロファージ/樹状細胞に大別されるが、病変部位では、その由来に拘わらず「浸潤マクロファージ」として一括して表現される。この浸潤マクロファージは、高い貪食能を有し、起炎因子や活性酸素種などを産生することで傷害を助長する M1 型マクロファージと、炎症の抑制や線維化に係る M2 型マクロファージに分けて評価できる (M1/M2 型分極化)。

チオアセトアミド (TAA) 投与によるラットでの急性肝障害モデルでは、M1 型の機能に関わる IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 と、M2 型誘導に関わる IL-4 の発現が、組織傷害に先立ち増加しており、これに続いて、CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型が肝小葉中心の傷害部位に誘導されるとともに、傷害組織の修復に係わる TGF- $\beta$ 1 や IL-10 が上昇する。肝細胞傷害部位において、MHC クラス II と Iba1 発現マクロファージは M1 型に、CD204 と galectin-3 発現マクロファージは M2 型に分極化する。また、傷害初期に出現する肝マクロファージの誘導と機能は、傷害された肝細胞から放出される HMGB1 (ダメージ関連分子パターン (DAMPs) の一種) やオートファゴソームにより影響を受ける。

クロドロネート投与により肝マクロファージを枯渇させその後 TAA を投与すると、M1 型による細胞残屑の貪食・排除と M2 型による修復性線維化の機能がともに失われることで、肝細胞の凝固壊死が遷延し、異栄養性石灰沈着が生じ、結果として肝障害が増悪する。一方、低用量 (肝障害を引き起こさない程度の量) の LPS を事前投与しておくとならば肝マクロファージ (主にクッパー細胞) と肝細胞のオートファジーが効率よく機能しており、その後投与する TAA による肝障害がむしろ軽減する。このように肝病変の形成 (修飾) は、肝マクロファージ (浸潤 M1/M2 型マクロファージやクッパー細胞) の機能に依存していることを明らかにした。

(2) 線維化に係るマクロファージ：線維化は組織傷害後に生じる合目的的修復機転であるが、進行すると肝硬変や萎縮腎などの難治性疾患に陥る。その機序は「組織傷害⇒マクロファージの反応と線維原性因子 (主に TGF- $\beta$ 1) の放出⇒筋線維芽細胞の誘導と細胞外基質の蓄積」である。実験的に作製したラットモデルにおいて、肝病変では M1 型と M2 型が組織傷害部位にほぼ同時だが機能的に分極化して出現することで線維化が生じ、皮膚線維化と臍線維化では M1 型の発現にやや遅れて M2 型の出現があり、心筋線維化と腎線維化で

は初期に M1 型が後期に M2 型が持続的に増加することが分かった。線維化病変において臓器ごとに出現のタイミングにある程度の違いはあるが、一過性の組織傷害部位においては M1/M2 型分極化が効率よく機能することで、傷害部位が修復される。一方、肝硬変や皮膚硬化症では、M1 型と M2 型が、どちらも高い頻度で持続的に出現しており、分極化が起こらず、その結果慢性的な線維化病変が形成され難治となることが分かった。

M2 型マクロファージから産生される線維原性因子（主に TGF- $\beta$ 1）により誘導される筋線維芽細胞は、肝線維化では肝星細胞、膵線維化では膵星細胞、皮膚線維化では血管周皮細胞や毛根周囲結合組織細胞、心筋線維化では血管周皮細胞や間質細胞から形成される可能性が示された。また、腎線維化での筋線維芽細胞は、TGF- $\beta$ 1 の影響下で後腎芽細胞由来の髄質間質細胞や血管周皮細胞、そして不完全な再生尿管に生じる上皮 - 間葉転換（EMT）を介し形成される可能性が示された。なお、筋線維芽細胞の由来となるこれらの細胞の一部は未分化な間葉系の体性幹細胞の特徴を有していた。すなわち、M2 型マクロファージにより誘導される筋線維芽細胞は、体性幹細胞を含め、傷害部位の多彩な細胞から生じる可能性が分かった。

まとめ：1892 年 Metchnikoff は貪食活性のある細胞をマクロファージ（大食細胞）と命名した。その後 130 年、マクロファージは多様な機能と形態を現すことで様々な病変形成に関与することが明らかとなった。マクロファージの特性の追究は、病の正確な診断と新たな治療法の探索に資すると考える。「マクロファージ病理学」を確立するが重要性である。

## 2-2. 「幹細胞病理学」の展開と応用：体性幹細胞を基軸とした万能細胞由来腫瘍の組織発生と線維化関連筋線維芽細胞の特性の解明

幹細胞は、多分化能を有し自己複製を繰り返しても、その分化万能性を維持している細胞群とされる。体性幹細胞を基軸とした病理学的研究は乏しい。間葉系万能細胞由来腫瘍であるラットの悪性線維性組織球腫（MFH）の組織発生の解明を試み、その過程で開発した体性幹細胞株（MT-8とMT-9）とその認識抗体A3を用いて線維化の形成に係る筋線維芽細胞の特性を追究した。

（1）悪性線維性組織球腫（MFH）の組織発生:MFH は、未分化多型肉腫とも称され、その起源は不明であった。MFH からクローン株を誘導した。

（1）-1.クローン株の多分化能：2種のクローン株（MT-8とMT-9）の細胞特性を比較解析した。細胞小器官は、MT-8は未熟で、MT-9は良く発達していた。同系ラット誘発腫瘍において、MT-9は、MT-8より細胞分化に関わる遺伝子群の発現がより多く認められた。また、MT-9はいわゆるMFHの組織像を呈し、腫瘍組織には幹細胞マーカー（CD90、nestin、CD34）に加え、筋系、骨系、神経系、組織球系の分化マーカーに陽性の細胞が混在していた。一方、MT-8には分化した細胞は認められず、未分化肉腫の組織像を呈した。それぞれの分化誘導因子をMT-9培養細胞に添加すると骨芽細胞、脂肪芽細胞、筋線維芽細胞に分化した。以上より、MT-9は多分化能幹細胞（万能細胞：pluripotential stem cells）であり、

MT-8 は分化方向が未だ決定していないより未熟な幹細胞 (uncommitted stem cells) と考えられた。MFH は多分化能を有する幹細胞に由来すること、かつ得られた成果は「がん幹細胞説」の概念に帰結することが示された。

(1) - 2. **体性幹細胞認識抗体 A3**: MT-8 クローン株を抗原としてモノクローナル抗体 A3 を作製した。A3 認識エピトープは 75-100 kDa の N 型糖鎖で、免疫電顕で主に細胞膜に局在していた。A3 は、ラットの胎仔の未分化間葉系細胞と、成体では骨髄幹細胞や血管周皮細胞などの間葉系の体性幹細胞を認識した。さらに、A3 は発生過程の毛芽/毛栓や毛包 bulge の supra-basal 細胞 (上皮系細胞)、そして結腸陰窩のニッチ構成細胞や粘膜の潰瘍を被覆する上皮系 rescue 細胞を標識した。A3 は、ラットにおいて、間葉系のみならず上皮系にも分化し得る多能性幹細胞を認識する新たな抗体である。

(2). **筋線維芽細胞の細胞特性**: イヌやネコの肝、腎、脾の線維化病変を解析し、膠原線維を産生する筋線維芽細胞が線維化の形成に重要であることが分かった。ラットを用いて実験的に誘発した線維化病変における筋線維芽細胞の特性を解析した。

(2) - 1. **肝線維化**: 肝線維化において、線維原性因子 (TGF- $\beta$ 1) の増加に伴い vimentin、desmin や  $\alpha$  平滑筋アクチン ( $\alpha$ -SMA) 発現の筋線維芽細胞が出現した。肝星細胞は GFAP を発現するが、線維化部位において、GFAP 発現細胞に vimentin、desmin や  $\alpha$ -SMA を共発現する細胞が認められ、さらに A3 や nestin を共発現する未分化な GFAP 発現細胞も混在していた。肝線維化部位で miR-214 の発現がみられ、MT-9 培養細胞に miR-214 を過剰発現させたところ、筋線維芽細胞への分化が抑制された。肝線維化での筋線維芽細胞は未分化 GFAP 発現肝星細胞から生じ、miR-214 はその形成を抑制することが示された。

(2) - 2. **腎線維化**: 尿細管傷害後の腎線維化において、TGF- $\beta$ 1 の増加に伴い vimentin、desmin や  $\alpha$ -SMA を発現する筋線維芽細胞が出現した。その特性を「体性幹細胞」と「上皮 - 間葉転換」の観点から追究した。**体性幹細胞起源**: 後腎芽組織由来の髄質間質細胞は CD90 (Thy-1) を、血管周皮細胞は A3 と CD90 を発現していた。MT-9 に TGF- $\beta$ 1 を添加すると、CD90 の発現が低下し、 $\alpha$ -SMA の発現が増加した。**BMP-6 が腎線維化部位で発現しており、BMP-6 を MT-9 に添加すると  $\alpha$ -SMA 発現の筋線維芽細胞が誘導された。****腎線維化では、髄質間質細胞や血管周皮細胞などの体性幹細胞が筋線維芽細胞に分化する可能性が示された。****上皮 - 間葉転換 (EMT)**: 線維化部位において不規則に再生する尿細管 (不完全再生尿細管) に  $\alpha$ -SMA が発現していた。そこで、ラット (NRK-52E) とブタ (LLC-PK1) の尿細管由来培養細胞株に TGF- $\beta$ 1 を添加すると EMT を介した  $\alpha$ -SMA 発現がみられ、かつ NRK-52E ではオステオポンチン (OPN) を産生した。MT-9 に OPN を添加すると  $\alpha$ -SMA 発現が誘導された。不完全な再生尿細管は、TGF- $\beta$ 1 の影響により EMT を介した筋線維芽細胞の形成と、OPN 産生による体性幹細胞からの筋線維芽細胞の誘導に係ることが示された。一方、NRK-52E に TGF- $\beta$ 1 と PGE<sub>2</sub> レセプターである EP<sub>4</sub> のアゴニスト 11-deoxy-PGE<sub>1</sub> を同時添加すると  $\alpha$ -SMA 発現が減じた。 $\beta$ -カテニンは、細胞増殖の指標である Ki67 に陽性の良好に再生しつつある尿細管に発現しており、 $\alpha$ -SMA 陽性の異常な不完全再生尿細管にはみられなかった。PGE<sub>2</sub> と  $\beta$ -カテニンは EMT を介した腎線維化

の増悪を抑制している可能性がある。

(2) - 3. **臓器横断的解析**：肝と腎に加えて、膵、心筋、肺そして皮膚に化学物質を投与することで線維化病変を作製した。出現する筋線維芽細胞は、肝・膵線維化では、それぞれ未分化な肝星細胞と膵星細胞から、腎線維化では不完全な再生尿細管の EMT に加え、後腎芽組織由来の髄質間質細胞や血管周皮細胞から、心筋・肺・皮膚線維化では未分化な間質細胞や血管周皮細胞から、加えて皮膚線維化では毛根鞘周囲幹細胞（毛根周囲結合組織鞘細胞）から生じる可能性が示された。なお、筋線維芽細胞の一部には A3 により標識される体性幹細胞の特性を有する細胞が存在していた。このように筋線維芽細胞は多様な細胞に由来することから mysterious cells と形容される。

**まとめ**：病理総論に記述される「再生・修復・線維化」、「上皮-間葉転換」、「がん幹細胞」などの生命現象の一端を明らかにする研究成果を提示した。この研究は「**幹細胞病理学**」の新たな展開と応用に資することが期待される。



肝線維化における筋線維芽細胞の特性を精力的に研究してくれたスリランカからの大学院留学生 Anusha Tennakoon さんが描いてくれた若き日(?)の私の似顔絵

### 3. 薬物誘発モデルを用いた毒性病理学的評価手法の緻密化と展開

#### 3-1. 実験病理学、その歩み

診断病理学と実験病理学は表裏一体であるべきであり、それが比較病理学の根幹をなすと考えます。私が歩んできた「実験動物病理学」の歴史を記します。「へ～、そういう時代があったんだ～」と感じていただければ幸いです。

(1) **実験動物病理学の黎明期**：1980年代、SPFのSD、WistarやF344ラット、そしてICR、BDF<sub>1</sub>やB6C3F<sub>1</sub>マウスなどが開発され、GLPに基づいた精度の高い非臨床試験がはじまりました。大学院修士課程を修了し1981年4月に入所し11年間勤めた(財)日本生

物科学研究所で、その当時、2年近く飼育する発がん性試験のみならず、これら実験動物の背景データを得る目的で2~3年に及ぶ生涯飼育試験に携わることができました。多くの実験動物を剖検する機会があり、利き手の右親指にハサミ胼胝ができた思い出があります。ラットやマウスのさまざまな自然発生病変をみることができ、動物達に感謝の気持ちです。その当時は実験動物に関する病理学は大学では教えておらず、かつ病理組織診断は未だ確立されていませんでした。勉強の機会といえば、実験発がんに関連する国際生命科学協会(ILSI Japan)のセミナーとか、獣医系大学を中心に年1回開催される「獣医病理学研修会」でした。ただ、「研修会」では、提出される標本の多くが産業動物を中心とした感染症でした。そこで、実験動物を用いた化学物質の毒性試験に携わる若手の研究者の育成と、得られた研究成果を発表する場が必要であるとの趣旨で、1985年「日本毒性病理研究会」が、その後1988年改名された「日本毒性病理学会」が創設されました。「獣医学は、多様な動物の比較動物医学であり、この分野は将来重要になるよ・・・」と、当時指導を受けていた獣医病理学の大御所から助言を受け、日本毒性病理研究会に入会しました。さらには、受託機関や製薬会社の安全性研究所の研究者を中心に実験動物病理学に関する意見交換の場が必要ではと「交見会」が立ち上がったと聞いています。1980年代は、このように、まさに実験動物病理学の黎明期といえます。その後、1991年4月に日本獣医病理学専門家(JCVP)の、1993年1月に日本毒性病理学専門家(JSTP)の資格認定制度がスタートし、この分野の研究が加速されました。どちらの資格制度においても開始時からの創設メンバーとなり、実験動物病理学の勉強をさらにより深く進めることができました。

私は、その当時、長期飼育されたマウスやラットの組織標本を観察し、自然発生病変のうち貴重と思える症例はノートに記録し、時間のある時に、文献を読みつつ見直し、解析した思い出があります。ユニークな病変、特に腫瘍については、いくつか論文にしました。勉強と研究に飢えていた、私の若き時代の経験です。

**(2) F344 ラットと移植腫瘍：**1980年代から1990年代においてF344ラット(Fischerラット)が発がん性試験に繁用されたことは、私にとっては幸いでした。このラットは近交系であることから、自然発生した腫瘍から同系ラットへの移植が可能で、移植株や培養細胞株を確立する実験を開始しました。この移植腫瘍に関する研究は、大学院修士時代のマウス肥満細胞腫の移植株に関する実験がヒントになっています。その当時、ラットの移植腫瘍はほとんどなく、またラットに自然発生する腫瘍の起源や組織発生は不明なものが多く、得られるデータはことごとく論文になりました。この研究は、1992年4月、私が大阪府立大学に赴任してからも継続し、悪性線維性組織球腫(MFH：現在は未分化多型肉腫と呼称)、悪性髄膜腫、悪性神経鞘腫、子宮内膜間質肉腫、単核細胞白血病、子宮平滑筋肉腫、胸腺樹状細胞肉腫や肺腺癌、最近では無色素性悪性黒色腫などユニークな腫瘍の細胞特性を、研究を開始した当時の(財)日本生物科学研究所の研究者/技師の方々、そしてその後は大阪府立大学の学生、大学院生、そして教員/研究生の協力を得て進めることができました。精力的に研究を展開した結果、2000年4月に「ラット腫瘍モデルの確立とその細胞生物学的特性に関する病理学的研究」の課題で、日本獣医学会賞を授与されました。獣医学会においては産

業動物の感染症の研究が主体であったことから、実験動物の腫瘍病理学に関しては、ほとんど関心が向けられていなかったのですが、その重要性がやっと認識され始めた時代になります。



移植腫瘍株確立に用いたトロカール針と無菌操作用の弁当箱

**(3) 苦労した MFH の組織発生の解明：**学会や研修会においてもっとも良く議論され、未だ意見が噴出し、まとまらないのがラットやマウス、そして伴侶動物の軟部組織由来の肉腫だと思えます。MFH は、ヒトにおいては良く知られ、1980 年代は、MFH に関する論文が病理学系国際雑誌に頻繁に掲載され、研究のはながたでした。当時、MFH は、電顕観察を中心に解析され、線維芽細胞様細胞と組織球様細胞の混在から成る storiform 様増殖を特徴とする腫瘍と定義されていました。しかし、多様な細胞が出現することから、由来が良く分からない mystery tumor とも形容されていました。私はラット MFH の移植腫瘍とクローン培養細胞株を確立することによりこの腫瘍は多種多様 (heterogeneous) な分化状態の間葉系細胞から成り、その起源は多分化能幹細胞では・・・」と考察し、1990 年前後、いくつか論文を発表しました。その当時「造血幹細胞はあるが、間葉系の幹細胞など成体にはない。」とされ、私の考えは否定的でした。その後、時代は進み、2000 年代、多彩な分化マーカーとなる抗体の開発、iPS 細胞や幹細胞による再生医療の研究が進み、生体には体性幹細胞が存在することが認識され始めました。MFH は、今では未分化多形肉腫と称され、間葉系分化系列の起点となる未分化多能性幹細胞 (万能細胞) に由来し、増殖する微小環境に依存し多様な高分化型の間葉系細胞に分化し得る未熟な間葉系細胞から成る腫瘍と考えられています。さらに、ラット MFH 特異抗体 A3 を作製し、骨髄幹細胞や血管周皮細胞が MFH の起源であり、起源となる万能細胞は間葉系細胞以外にも条件によっては上皮系細胞や神経系細胞にも分化し得る可能性があることを提示しました。25 年以上に亘るラット MFH の研究でこの結論に至りました。MFH を構成する細胞の基本的な特性は「がん幹細胞説」に帰結すると考えています。

なお、ラット MFH の移植株から樹立した培養細胞株は、培養開始当初は試験管内での増殖速度が極めて遅く、その後の操作として必要となる希釈することで得た一つの細胞から

のクローン株のさらなる確立には2年近くの歳月を要しました。今考えるとよく諦めずにクローン株を分離することができたと思っています。その当時培養技術を教えていただいた(財)日本生物科学研究所の共同研究者の方には感謝いたします。

Sarcoma NOSの診断がありますが、やはりさまざまな手段を用いて、その腫瘍の特徴や起源をとことん追究する姿勢を忘れてはならないと思います。腫瘍細胞は周囲の微小環境条件により特性が変幻自在に変貌します。上皮系細胞が間葉系細胞に変化することは20数年前までは否定されていましたが、今では「上皮-間葉転換(EMT)」現象が認識されています。多細胞生物には不可思議な生命現象が生じると考えるべきであり、同時にそこには原理・原則が存在するはずで、それを生命科学の観点で追究すべきです。私たち動物の身体の仕組みはまだ10%も解明されていないと思います。研究すべき生命現象の不可思議な仕組みは山積しています。

**おわりに：**鏡検していると多くの疑問が湧き上がってきます。「なぜ、マクロファージが出現しているのだろうか?」「マクロファージの機能はどのように変化しているのだろうか?」「間葉系腫瘍の起源は?」「なぜ、免疫染色で染まる腫瘍細胞とそうでない腫瘍細胞があるのだろうか?」「なぜ、扁平上皮癌に膠原線維の増生や好中球の浸潤があるのだろうか?」。1枚のHE染色のスライドから多くの疑問を抱き、議論することで問題点をクローズアップし、そしてそれを研究課題として追究し、発展させる。「問題提起能力・問題解決能力」がそこにはあります。そのためには、多くの症例を日々鏡検し、経験を積み、かつ文献等で情報を集め、そして議論することが重要になります。それは、「右脳の機能を用いて集積している形態学的な組織像を引き出し、そして集めた情報を基に左脳で論理的に組織診断を構築する」・・・右脳と左脳のバランスのよい働きが診断病理学の基本となり、実験病理学へのヒントとなります。逆も然りです。病理学は「正常と異常(病)を理解し、病の本質を追究する学問」であると捉えています。診断病理学は、AIによる平面的な機械的評価が難しい、やはり人間の脳を使わざるを得ない深淵な研究領域であり、まだまだ深化し、そして進化する学問であると思っています。

### 3-2. 毒性病理学の継承とその学術的意義

「全ての物質は毒であり、毒でないものなど存在しない」・・・16世紀スイスの化学者パラケルススの金言である。医薬品や農薬などの開発において、生体に取り込まれた際の負の影響を、実験動物を用いて科学的に事前に把握しておくことは言うに及ばず重要である。毒性病理学は、私たちの身の周りにある全ての物質が引き起こす生体反応を主として形態学的手法で追究する学問と捉えることができる。もし、用途や生活環境において懸念すべき悪影響があるならば、人類や動物の健康を守るために、法を作り、それを適切に運用するよう行政に提言する責任も担う。

1985年日本毒性病理研究会として発足し、その後1988年日本毒性病理学会と名称を変更したこの学会は将来重要な学術領域になることを先達から説かれ、発足時から入会した。

40年に亘る研究生活になるが、毒性病理学に関する研究は私の一つの大きな柱となった。この学会では、実に多くの有意義な研究成果が発表され、着実にこの分野の歴史が刻まれている。

**(1) 毒性病理学の背景と学術的意義：**サリドマイド薬禍は医薬品の安全性試験の必要性を、レイチェル・カーソンの「沈黙の春」は農薬の残留性・生物濃縮のリスクを教えてくれた。また、水俣病やイタイイタイ病など昭和時代の負の遺産（公害）から重金属が蓄積する恐ろしさを学んだ。毒科学、法医学、環境保全学や栄養科学など多岐にわたる学術分野で、まさに毒性病理学はその評価の根幹を成すと言える。さらに、感染症においても、細菌が産生する内毒素・外毒素や、ウイルス感染による核酸やタンパク質の合成阻害は、細胞に負の影響を与える。これらも細胞毒性の観点から捉えることができる。

**(2) 実験動物の「生老病死」に関する研究：**1980年代半ばGLPの施行にともない、SPFマウスやラットを長期間飼育し、系統特有の背景病変を確立する研究の必要性が生じた。加齢性病変は、時に被験物質の毒性評価を惑わせることがある。そのために、腫瘍性・非腫瘍性の自然発生病変の本質を病理学的に見極めておくことは、たとえ稀有な症例であっても重要となる。また、飼育期間中に遺伝子多型により偶然発見されるミュータントを疾患モデルとして開発する機会にも繋がる。代表例として神経系疾患モデルや内分泌障害モデルなどがある。「生老病死」の探究は、実験動物病理学の基本となる研究領域である。

**(3) 毒性評価の緻密化と新たな評価法の開発：**非臨床試験において、得られた毒性変化がヒトにおいて生じるのか否かの判断は、最も苦心惨憺する。動物種ごとの毒作用のメカニズムの追究は、比較病理学における「外挿」の観点から極めて重要である。雄ラットの $\alpha 2u$ グロブリン腎症と腎腫瘍、ペルオキシソーム増生作用と肝腫瘍、フェノバルビタール肝細胞肥大と甲状腺腫瘍などはヒトに外挿できないとされる。また、バイオマーカーとしてのマイクロRNAの探索や、M1/M2型マクロファージ分極化を介したpatho-biological reactionによる肝毒性修飾作用に関する研究など、毒性評価の緻密化に関する研究はますます重要となる。

**まとめ：**病理診断能力の向上は日々私たちに求められている。動物実験における3Rsの遵守と、責任responsibilityを加えた4Rsは研究者において必須の指針である。個体を用いない代替試験法の開発は着実に進んでいる。得られた研究成果を科学論文として世に公表すること、そして最先端の手法を用いた精度の高いリスク評価による安全・安心な社会の構築は毒性病理学者の責務と言える。「毒性病理学の継承とは・・・！」⇒「未来の安全・安心を担保する基幹となる学術分野、その継続的な展開」といえる。

(英文)

### **Inheritance of Toxicologic Pathology: Its Academic Significance and the significance**

"Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift" said Switzerland chemist "Paracelsus", the 16th-century. In the development of chemicals such as pharmaceuticals and agrochemicals, when taken into the body, it is important to scientifically grasp the negative effects (side effects) in advance using laboratory animals. Toxicologic pathology can be regarded as an academic field that pursues reactions caused in body by all substances around us, particularly based on histopathology. If there is an effect that should be concerned in the use or living environment, it is also responsible for recommending to the government to make laws and apply them appropriately in order to guard the human health.

Some predecessors told me that toxicologic pathology would become an important academic field in future, and I joined the JSTP since its founding. During a period of nearly 40 years, in the society, very useful research articles have been published. I would like to introduce what I think is "Inheritance of Toxicologic Pathology" and, some of "Key Knowledge".

#### **(1) Significance of toxicologic pathology:**

The thalidomide tragedy taught us the need for safety tests, and "Silent Spring" by Rachel Carson indicated the importance for the residue and biological concentration of agrochemicals. In addition, we have learned the horror of the accumulation of heavy metals as pollution in Showa-Era, such as Minamata and Itai-Itai diseases. In a wide range of academic fields such as toxicology, forensic medicine, environmental conservation, and nutrition science, toxicologic pathology can be said to be the basis for the evaluation. Even in infectious diseases, endotoxins/exotoxins produced by bacteria and inhibition of nucleic acid/protein synthesis due to viral infection give negative effects on cells.

#### **(2) Studies on aging changes in laboratory animals:**

In 1980's, under enforced GLP, it was essential to establish the species specific-background data of SPF animals. Aging lesions can sometimes confuse toxicologic assessment of test substances. Therefore, it is important to clarify the pathological characteristics of spontaneous neoplastic and non-neoplastic lesions occurring with age, even in rare cases. Such studies should also lead to opportunity to develop mutants due to genetic polymorphism as animal models; these mutants have been accidentally discovered, as examples including

cerebellar vermis defect and dwarf rats.

### (3) **Densification of safety evaluation and its development of novel methods:**

In non-clinical studies, determining whether toxic changes also occur in humans is the most difficult. The investigation of mechanisms for toxic effects in each animal species is extremely important from the viewpoint of comparative pathology, in terms of the extrapolation.  $\alpha 2u$ -globulin nephropathy/renal tumors in male rats, peroxisome proliferation/liver tumors, and phenobarbital hepatocyte hypertrophy/thyroid tumors cannot be extrapolated to humans. Toxicologic evaluation is being densified more, including such cases as the search for microRNAs as biomarkers and the mechanism of hepatotoxicity modification by patho-biological reaction via M1/M2 macrophage polarization.

#### **Conclusion:**

Improving capacity for pathological diagnosis is required to us every day. Compliance with 3Rs (in addition, 4Rs for the responsibility) in animal experiments and development of alternative evaluation systems that do not use animals are steadily advancing. Toxicologic pathologists are responsible for publishing the obtained research results and for building a safe/secure society through highly accurate risk assessment using cutting-edge methods (responsibility=4Rs) . Hopefully, my aforementioned opinions would give an opportunity for JSTP members to think together about the responsibilities of toxicologic pathology in their respective work-areas, while being aware of SDGs. What is “Inheritance of Toxicologic Pathology”? (= that is, the continuous development of academic research field as the axis responsible for future safe/secure society) .

## **4. 研究に関する総説 2 編**

私のこれまでの研究を総括する形で「**2 編の総説**」を公表していますので、以下参照願います。

### **4-1. マクロファージと肝毒性に関する総説 :**

Macrophage pathology in hepatotoxicity.

**Yamate J, Izawa T, Kuwamura M. J Toxicol Pathol. 2023 Apr;36 (2) :51-68. doi: 10.1293/tox.2022-0112. Epub 2022 Nov 29. PMID: 37101958**

#### 4 - 2. 幹細胞病理学に関する総説：

Stem cell pathology: histogenesis of malignant fibrous histiocytoma and characterization of myofibroblasts appearing in fibrotic lesions.

**Yamate J.** J Vet Med Sci. 2023 Sep 1;85 (9) :895-906. doi: 10.1292/jvms.23-0225. Epub 2023 Jul 17. PMID: 37460298

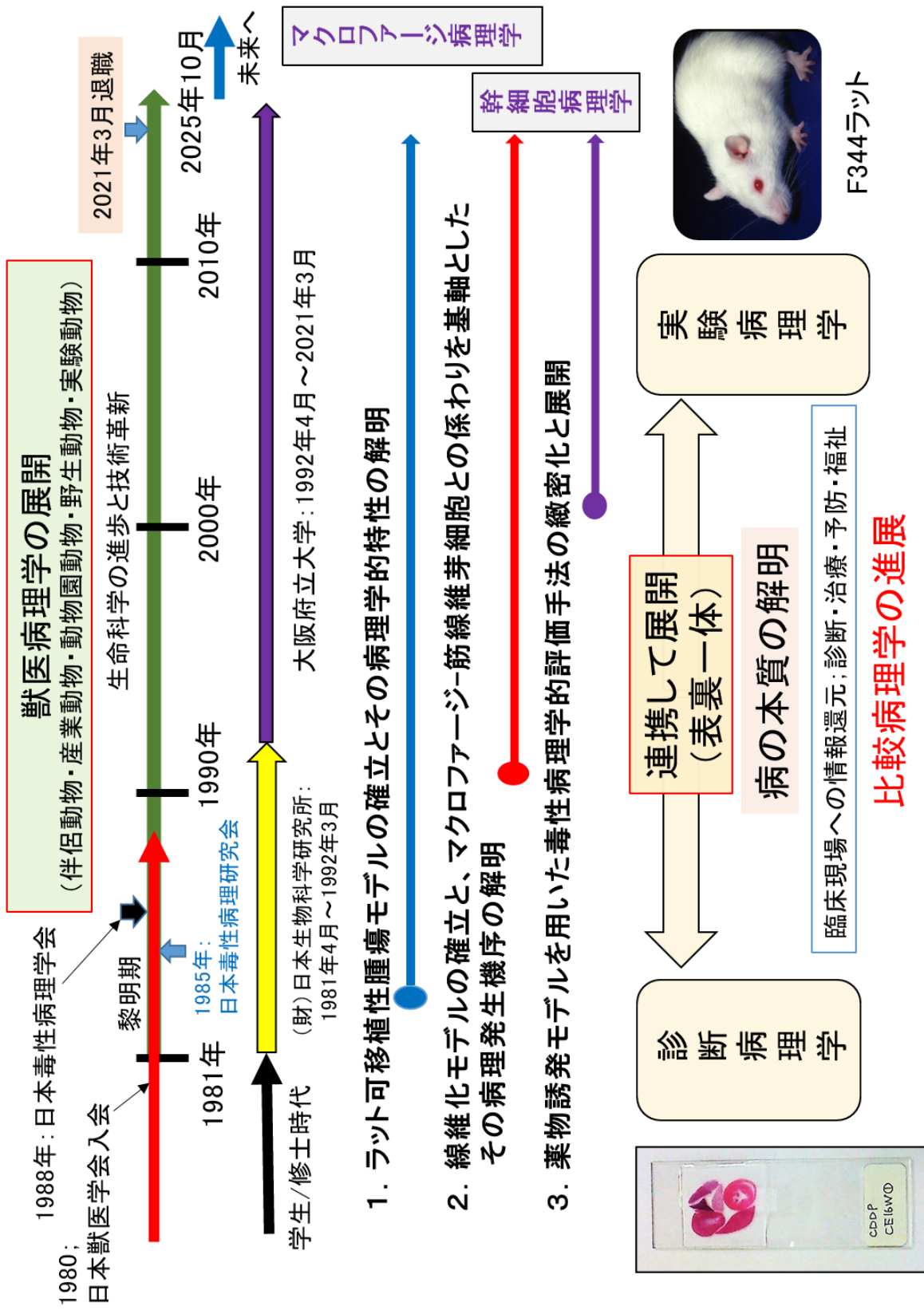


図1: 主要な研究課題

# マクロファージ病理学

# マクロファージ病理学

2025年12月11日

山手丈至

## 第1回：マクロファージの基礎知識

### はじめに

「マクロファージの浸潤」・・・この所見のみでは病変の全貌を読み解くことはできません。マクロファージは、多種多様な形態と機能を有することから、その出現意義については深く考察する必要があります。そこに病理学の醍醐味があります。

獣医病理学教室に着任し、学生/大学院生、教員、そして共同研究者の方々の支援を得て進めてきた「マクロファージ」に関する研究成果をここに記載させていただきます。40年近い研究生活の一つの区切りとして退職したこの機会に自分なりに整理した総説になります。文章を進めるにつれ、教室で過ごした皆さんとの色々な思い出が蘇ってきました。改めて感謝申し上げます。なお、少々長文になりますので、時間のある時に「のんびり」、かつ

「気合を入れて」読んでみてください。



第1回では「マクロファージの基礎知識」と題し、マクロファージの歴史と教科書的な基本的な特性について紹介しています。なお、第2回では「創傷治癒とマクロファージ」を、第3回では「マクロファージと肝毒性」に関し（その1）と（その2）に分けて、そして第4回では「腎線維化とマクロファージ」と題し、整理してみました。

■ マクロファージの壁掛け（作製 by Jyoji）

## 1. マクロファージの発見

### 1-1. 歴史

von Recklinghausen は、1863年、日本では幕末の動乱期に、脊椎動物の結合組織にアメーバ様の単核性細胞を見つけた。1892年 Metchnikoff は、このような貪食能がある細胞をマクロファージ（大食細胞）と命名した。マクロファージは、高い遊走能を示すアメーバと活発な貪食能を有するゾウリムシの双方の特徴を備えた細胞とみなすことができ、無脊椎動物から脊椎動物に共通して存在する最も原始的な細胞と考えられる。2012年の

Veterinary Pathology に掲載された論文に、クラゲの傘に生じた潰瘍病変に単核の amoebocyte が浸潤していたとの記載がある。クラゲにもマクロファージ様細胞がある。

## 1-2. 系統発生と分類

1920年代、Aschoff-清野学説とも呼ばれる「細網内皮系」の概念がマクロファージを含む貪食能のある細胞に対して提唱された。これは、リチオンカルミンによる生体染色陽性の食作用のある細胞群を細網内皮系としたことによる。これに代わり1970年 Langevoortらにより、滲出マクロファージのみならず固定型や遊離型マクロファージ全て、骨髄の単球系列の細胞に由来するとする「単核性食細胞系 (MPS) 学説」が唱えられ、これは von Furthらによっても主張された。しかし、一部の組織球やミクログリアは、胎児期の卵黄嚢から発生したと考えられており、よって全てのマクロファージ系細胞の系統発生を MPS 学説で説明し得るものではない。

現在、生体に存在するマクロファージ系細胞は、おおきく3種に分けることができる(図1)。血中単球由来マクロファージ、組織常在の固着マクロファージ(組織球、クッパー細胞、ミクログリア)、そして高い抗原提示能を有する樹状細胞/抗原提示マクロファージである。骨髄からは、単球由来マクロファージと樹状細胞系列のマクロファージが発生し、一方固着マクロファージは胎子期の卵黄嚢に由来するとされている。しかし、炎症細胞として浸潤するこれらマクロファージ系の細胞を明確に区別することは困難である。

## 1-3. マクロファージ系細胞

多種多彩なマクロファージ系の細胞群が存在し、生体の恒常性維持に係っている(図2)。その中で、イルカには、肺血管内マクロファージ (PIM) が存在することを報告した。PIM は、肺泡マクロファージとは異なり、肺胞壁の毛細血管の内皮に沿って分布する。肝クッパー細胞の特性に類似し、病原体などの異物の除去に関与していると考えられる。イルカは、海面に浮上した際に、空気を一気に大量に吸い込むことから、肺での浄化作用が発達しているのではと考察している。しかし、陸棲哺乳類であるウシ、ヒツジやブタにも PIM が存在しており、クッパー細胞同様に内毒素のリポポリサッカライド (LPS) に対し感受性が高いとされる。海棲と陸棲の哺乳類の PIM の役割の違いや、肺病変形成への係わりは興味がある。また、骨梁に接して存在する多核の破骨細胞は、酒石酸抵抗性酸ホスファターゼ陽性となることで、マクロファージ由来の他の多核巨細胞とは区別される。破骨細胞は、上皮小体産生のパラソルモンの影響により活性化することから、上皮小体の過形成/腫瘍による一次性、あるいは腎機能低下による二次性の上皮小体機能亢進症では、骨質が吸収されることで線維性骨異栄養症が誘起され、その結果悪性高カルシウム血症 (HHM) が引き起こされる。ラットの肺腺癌から上皮小体関連タンパク質 (PTHrP) を産生する同系可移植腫瘍株を確立し、その担腫瘍個体では、破骨細胞が活性化され HHM が生じることを明らかにした。

HHM を随伴する PTHrP 産生腫瘍としては、イヌでは肛門嚢アポクリン腺癌や一部のリンパ腫が、ヒトでは乳癌や肺癌で知られている。

## 2. 病変部位に出現するマクロファージの機能特性と形態

### 2-1. 貪食能・遊走能

マクロファージの主たる機能は、清掃細胞とも呼ばれるように、異物（壊死組織残屑、アポトーシス小体、色素成分、外来性異物など）を貪食し、消化・無害化することである。取り込まれた物質によりマクロファージの様相が変化する。その特徴により、泡沫細胞、脂肪顆粒細胞（格子細胞）、ヘモジデリン貪食マクロファージなどと呼称される（**図 2**）。泡沫細胞は、高齢個体では胸膜近くの肺胞に集簇して偶然に発見されることがある。黄色腫は、泡沫細胞の皮膚結節病変である。粥腫では、コレステロールの沈着を伴った泡沫細胞の集簇が生じ、その結果動脈硬化症に進展する。泡沫細胞は、スカベンジャー受容体を介して酸化 LDL（低密度リポタンパク質）などの変性 LDL を細胞内に取り込むことで泡沫化する。よって、食餌性に誘導された高  $\beta$ -リポタンパク血症では高頻度でそのような泡沫細胞の出現をみる。ダックスフンドの舌裏には泡沫マクロファージが肉芽腫様に集簇するユニークな病変が形成される。この発生機序は不明であるが、犬種特有の病変の可能性もある。また、遺伝性疾患であるニーマンピック病などの脂質蓄積症では、神経細胞など実質細胞の泡沫化に加え、末梢血における泡沫マクロファージの出現が特徴的である。脂肪顆粒細胞（細胞質が泡沫状で格子細胞とも形容される）は、崩壊した髓鞘を貪食することで生じ、脳軟化や脱髓病変に出現する。アポトーシス小体貪食マクロファージは、胸腺では、生理的現象として自己反応性 T 細胞を除去する所見として観察され、また、リンパ腫では starry sky 像として描出される。出血部位では、ヘモジデリン貪食マクロファージの出現をみる。高度うっ血した肺胞に観察されるヘモジデリン貪食マクロファージは、心臓病細胞とも呼ばれ、左心室の機能不全により生じる。ビタミン E 欠乏に起因するネコの黄色脂肪症ではセロイドを貪食したマクロファージが皮下組織にみられる。秋田犬に好発するとされるメラニン色素に対する自己免疫性疾患であるフォークト - 小柳 - 原田症候群様疾患では、崩壊したメラニン細胞を貪食したマクロファージ（メラノファージ）が眼球ブドウ膜に特徴的に出現する。塵肺症やアスベスト肺では、外来性異物が経気道性に吸引されると肺胞マクロファージに取り込まれる。その際、鉄イオンが含まれていると肺胞マクロファージ内ではフェントン反応が生じ、強力な活性酸素種（ROSs：特にフリーラジカル）が生成され、組織や DNA が損傷される結果、肺線維症や発がん（肺癌や悪性中皮腫）に至ることがある。

また、マクロファージは高い遊走能を有することでも知られ、特に、脳では、病変に向かって遊走しているミクログリアを桿状細胞と呼び、特にウイルス感染による非化膿性脳炎ではミクログリアによるグリア結節の形成と神経食現象が特徴的所見とされる。小脳分子層では、変性したプルキンエ細胞の樹状突起に沿ってグリア灌木林と形容される神経食現

象をみる。

## 2-2. 感染症におけるマクロファージ機能

病原体に対し、感染局所に存在（固着マクロファージ/組織球）する、あるいは遊走してきたマクロファージは、好中球やNK細胞など他の炎症細胞と協調することで、一次的には自然免疫による感染防御に係る。その際に、マクロファージは、殺作用がある ROSsなどを放出することで病原体を攻撃するとともに、ファゴソームを介し病原体を細胞内に捕食（貪食作用/ファゴサイトーシス）し、そのファゴソームが消化酵素を有する活性化したリソソームと融合することにより病原体を分解・無毒化する。しかし、抗酸菌、トキソプラズマやクラミジアなどの消化抵抗性のある病原体や、ウイルス性疾患、例えば、猫伝染性腹膜炎、アフリカ豚熱やイヌジステンパーのウイルスはマクロファージに取り込まれ増殖し、遠隔の臓器や器官に感染が広がる。マクロファージの肺葉全体への浸潤を特徴とする豚繁殖・呼吸障害症候群（PRRS）では、マクロファージに発現している CD163 (scavenger receptor cysteine-rich 5 domain) が受容体となり感染が成立し、全身臓器に拡散するとされる。豚サーコウイルス感染症やオウム・インコ類の嘴羽毛病では、ウイルスがマクロファージ系細胞で増殖する結果、細胞質にブドウの房状の封入体が形成される特徴がある。

## 3. M1/M2 型マクロファージ分極化

マクロファージは、炎症の早期から終息に係るまで持続的に出現する細胞である。初期には、プロテアーゼなどの酵素、ロイコトリエンなどのアラキドン酸代謝産物、そしてサイトカインである IL-1、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  などの起炎・組織傷害因子を産生するが、その後においては、bFGF や VEGF などの血管新生に係わる因子や、TGF- $\beta$ 1 や PDGF など組織修復に関与する因子を産生する。出現するマクロファージは、MCP-1 などの走化因子により誘導される。このような病変部位における「浸潤マクロファージ」は、「1-2」に記載する3種のマクロファージ系細胞のどの細胞が、どの時期に、どのように係るのか、全く区別できない（図 1）。俗に言えば、「ごちゃまぜ状態」であり、よって「マクロファージの浸潤」の一言で片付けられてしまう。そこで、2000 年代後半に、マクロファージの機能特性を M1 型と M2 型に分けて考える概念が提唱された（M1/M2 型マクロファージ分極化：図 3）。

M1 型は、IFN- $\gamma$  により誘導され、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 や ROSs などを産生し抗菌・抗ウイルス活性を有するとともに、炎症の誘導や組織傷害を惹起する。この型は、貪食活性が高く、古典的な基本的なマクロファージであるとされ、古典的活性化マクロファージ classically activated macrophages、あるいは前炎症性マクロファージ pro-inflammatory macrophages と呼ばれる。M2 型は、IL-4 により誘導され、IL-10、IGF-1、TGF- $\beta$ 1 などを産生し抗炎症作用や組織修復に係わるとされる。よって、M2 型を、修復マクロファージ reparative macrophages、あるいは M1 型に対する表現として、M1 対峙活性化マクロファ

ージ alternatively activated macrophages と呼ばれる。この M1 型と M2 型は、Th1（細胞性免疫）と Th2（液性免疫）の免疫機能とそれぞれ対応するとされる（図 3）。

ラングハンス型や異物型の多核巨細胞は、マクロファージに由来する類上皮細胞の融合により形成される。ラングハンス型巨細胞は、結核結節などの免疫型肉芽腫で、一方、異物型巨細胞は、寄生虫の死滅虫体や痛風結節（尿酸塩結晶）などの不要物に対する異物型肉芽腫で見られる。マクロファージの培養実験では、IFN- $\gamma$  はラングハンス型の、IL-4 は異物型の巨細胞を誘導するとされる。結核結節では、類上皮細胞・ラングハンス型巨細胞を取り囲むリンパ球層に IFN- $\gamma$  を産生する CD4<sup>+</sup>T リンパ球が存在する。この結核結節では、中心の乾酪壊死で増殖する結核菌を常に攻撃する必要があることから M1 型が優位になると考えられる。異物型肉芽腫は、不要物を処理し、傷ついた組織を線維化により修復するために M2 型がより強く機能していると考えられる（図 3）。肉芽腫性炎は複雑な病変であることから一面的には評価できないが、M1 型あるいは M2 型の優位性を解析することで、その病変の成り立ちや意義を明らかにすることができる。

腫瘍組織には、腫瘍随伴マクロファージ (TAM) が出現する（図 3）。M1 型 TAM には、IFN- $\gamma$  により増強された ROSs や活性化されたリソソーム酵素により殺腫瘍効果があるとされる。しかし、進行した腫瘍では TAM の多くは M2 型とされる。M2 型は、血管新生や免疫抑制を誘導することで、腫瘍形成を促進し、その出現程度は悪性度に相関するとされる。F344 ラット由来の可移植性悪性無色素性黒色腫株を用いて、担腫瘍個体での TAM の特性を解析したところ、出現する TAM は、単球系列の腫瘍関連骨髓細胞 (TAMC: 要するに単球由来マクロファージ) であること、さらに MHC クラス II 発現 TAMC は腫瘍の周辺部に存在し機能的には M1 型であること、さらに腫瘍組織に浸潤する CD163 発現 TAMC は M2 型に分極していることが分かった。

#### 4. 動物のマクロファージ系細胞由来の増殖性疾患

イヌでは、若齢個体に好発する皮膚ラングハンス細胞に由来する組織球腫（イヌの皮膚組織球腫）が知られている。この腫瘍は自然退縮する良性の腫瘍とされる。一方、悪性腫瘍である組織球性肉腫は、関節や内臓器に原発する限局性組織球性肉腫と、脾臓、肝臓や肺を中心に様々な臓器に広くび漫性に増殖する播種性組織球性肉腫がある。前者はゴールデン・レトリバーなどの大型犬に、後者はバーニーズ・マウンテン犬に好発するとされる。また、高い赤血球貪食能を有する血球貪食性組織球性肉腫も知られている。実験動物であるラットやマウスにおいても肝臓や脾臓原発の組織球性肉腫が知られている。ラットの肝原発の組織球性肉腫からラットでは唯一と考えられるマクロファージ系の培養株 (HS-P) を樹立し、この株が菌毒素（外毒素・内毒素）に対するマクロファージ機能を解析する上で有用な実験系であることを示した。また、免疫機能の研究に有用と考えられるラットの胸腺原発の樹状細胞肉腫の培養細胞株も樹立した。胸腺の樹状細胞は、自己反応性の T 細胞を negative selection により除去する役割を担うとされる。

## まとめ

生体には多様な機能や様々な形態学的特性を備えたマクロファージ系細胞が分布し、恒常性維持や病変形成に係っている。その特性を解析することで、病変の発生機序を解明することができると思う。特に、マクロファージの M1/M2 型分極化の解析は、炎症のみならず腫瘍に対しても、その病態を知る上で有用な手段と考える。

## 第2回：創傷治癒とマクロファージ

### はじめに

マクロファージは、損傷組織において、破壊された細胞の残屑や、外部から侵入する病原体などを、好中球とともに、貪食し排除する機能を有する。損傷組織や病原体の排除には、マクロファージから産生される消化酵素や殺菌作用（活性酸素種 ROSs など）のある因子が係わることから、結果的に周囲組織の傷害や炎症が誘起される。一方で、生体には損傷された組織を修復する機能も備わっている。その中心的な役割を演じる細胞もやはりマクロファージである。すなわち、マクロファージには、組織の傷害と修復の相反する二面性の機能が備わっている。「ジキル博士とハイド氏」、あるいは「ピエロのような細胞」とも形容できる。

マクロファージの複雑な機能を理解する上で M1/M2 型分極化の概念が提唱された。M1 型マクロファージは、CD68 を発現し、貪食能が高く、組織の傷害と炎症を助長する一方、M2 型マクロファージは、CD163 を発現し抗炎症作用を有し、組織の修復・線維化に係わる（図 3）。第 2 回においては、傷害から修復に至る一連の病態を観察することができるラットの皮膚と心筋の創傷治癒モデルを用いて、マクロファージの出現動態と特性について解析した研究成果を紹介する。

### 1. 皮膚の創傷治癒とは！

皮膚深くに及ぶ創は、治るのに時間を要する。この受け身の病変である皮膚の損傷は、炎症細胞の反応と、それに続く組織の線維化により修復される。この過程を創傷治癒と称する。創傷治癒は、病理学的には、炎症相⇒増殖相⇒修復相と推移する（図 4）。損傷の広がりや深さの程度、細菌汚染や栄養状態など二次的な影響により異なるが、治癒するには受創後半月程度か、それ以上の期間を要する。

**炎症相**は、受創後の急性反応期で、損傷血管からの出血と血管反応（炎症性水腫や充血など）、血小板やフィブリンによる血液凝固反応、炎症細胞浸潤、そして表皮の再生（上皮化）

が生じ始める。血管反応である血管透過性の亢進により遊走してきたマクロファージなどの炎症細胞は、汚染微生物や異物に対する防衛反応と創部の浄化に働くとともに、さらなる炎症細胞の滲出と遊走に関与する。**増殖相**では、創面での表皮の再生がさらに進む。その下方の創床では、傷害された組織を補填するように肉芽組織が形成される。それ故に、増殖相は肉芽組織相とも呼ばれる。肉芽組織は、炎症細胞、新生血管、線維芽細胞と筋線維芽細胞、そして膠原線維（主にI型コラーゲン）から成る。炎症細胞としては、炎症相から続く好中球もみられるが、増殖相ではむしろマクロファージが主体となる。この時期からリンパ球が散見される。肉芽組織の形成により、上皮化が進む創面は、肉眼的に不規則で凹凸状となり、新生血管によりその色調は赤みを帯びる。一見「肉様」にみえ、かつ軽い接触でも出血しやすい状態となる。これが、肉芽組織と呼ばれる所以である。**修復相**では、増殖相で形成された肉芽組織が徐々に消退し、修復性の線維化が生じ組織が復元される。よって、再形成相とも呼ばれる。肉芽組織の構成成分である新生血管の内皮細胞、線維芽細胞/筋線維芽細胞などは役割を終えアポトーシスにより消退する。アポトーシスに陥った細胞はマクロファージにより貪食され排除される。増殖相から修復相の過程を器質化とも呼ぶ。なお、膠原線維は基質分解酵素などにより融解され、創傷部位が元の組織に復す。これを第一次治癒（完全治癒）と呼ぶ。一方、創傷が広範囲で深く、微生物の汚染や異物混入などコンディション不良下で形成されると膠原線維が残存した癒痕組織となり、傷跡（癒痕収縮/癒痕拘縮）として残る。この状態を第二次治癒（不完全治癒）と呼ぶ。ケロイドは、上皮化や肉芽組織の形成が不良で、かつ膠原線維の吸収も不完全となった病的な癒痕組織である。なお、組織の再構築（修復性線維化）は、膠原線維などの細胞外基質の分解に係わるマトリックスメタロプロテナーゼ(MMP)と、その機能を阻害するメタロプロテナーゼの組織インヒビター(TIMP)の絶妙な機能バランスにより調整されている（図4）。

## 2. 皮膚の創傷治癒モデルに出現するマクロファージ

ラットの皮膚にパンチ創傷を作製し、創傷後1日から26日の治癒過程におけるマクロファージの挙動を解析した。炎症相は1-3日、増殖相は5-12日、その後15-26日は修復相で、26日までに創傷はほぼ治癒した。もちろん、各相は明確に区別できるものではなく、炎症相と増殖相、増殖相と修復相は、それぞれ相互にある程度重なり合っている。なお、肉芽組織の形成は9-12日が最も顕著であり、表皮の再生は15日までに完了した。

### 2-1. M1/M2型マクロファージの特性

CD68発現M1型マクロファージは受創後1日と3日の炎症相においてすでに最も増加しており、その後増殖相と修復相において徐々に減少するものかなりの出現数が維持されていた。CD163発現M2型マクロファージは、受創後5日と7日の増殖相において増加する特徴があった。CD68抗原は、リソソーム膜に位置し、その発現の増加は貪食活性の指標と

され、よってCD68発現細胞は傷害組織の貪食と排除、そして炎症誘導に係わると考えられている。CD68発現M1型マクロファージの多くにはヘモジデリンを貪食する像が観察された。CD163抗原は、ヘモグロビン-ハプトグロブリン複合体のスカベンジャーレセプターで、その発現の増加は炎症抑制と修復性線維化に係わる因子の産生に関連すると考えられている(図5)。皮膚の創傷治癒モデルでは、M1型は、M2型より先行して出現し、傷害組織残屑の除去と炎症の助長に、M2型は傷害された組織の修復に必要な肉芽組織の形成に関与している可能性が示された。

なお、二重免疫染色によりCD68とCD163を共発現するマクロファージが15%程度存在していた。このようなM1型とM2型の双方の特性を有するマクロファージは、M1型からM2型へ、あるいはその逆のシフトが起きている可能性が示唆された。

単球/マクロファージの増殖・活性化因子として知られるCSF-1の発現は、受創後7日と9日のM2型の出現時期に一致した。CSF-1は肉芽組織形成に係わるM2型の誘導・活性化に関与するのかもしれない。また、マクロファージの誘導・遊走に係わるMCP-1(CCL2)は、創傷後の早期である受創後3日の炎症相と7日と9日の増殖相において増加し、それはM1型とM2型の出現時期と一致していた。MCP-1は、受創後早期におけるマクロファージの遊走と活性化に係わることを示唆された。そこで、ラットの培養マクロファージ株HS-PにMCP-1を添加したところCD68とCD163の発現が増加した。MCP-1は、M1型やM2型マクロファージの活性化に係わることが分かった。さらにMCP-1を添加したHS-P細胞からは強力な線維原性因子であるTGF- $\beta$ 1の産生が増加した(図5)。

線維化での膠原線維を産生する筋線維芽細胞はTGF- $\beta$ 1により誘導されることが知られている。皮膚創傷治癒モデルにおけるTGF- $\beta$ 1の発現は、受創後3日の炎症相から受創後12日の増殖相の間で著しく増加していた。 $\alpha$ 平滑筋アクチン( $\alpha$ -SMA)を発現する筋線維芽細胞の出現はTGF- $\beta$ 1の発現にほぼ一致した。すなわち、M1型とM2型の誘導に係わるMCP-1は、マクロファージからのTGF- $\beta$ 1の産生を促すこと、さらに産生されたTGF- $\beta$ 1は筋線維芽細胞の誘導を促進することで肉芽組織における線維化に係わることを示された。なお、TGF- $\beta$ 1をHS-P細胞に添加するとCD68とCD163の発現が減じた。受創後3日の炎症相から受創後12日の増殖相までの間でTGF- $\beta$ 1が増加していたことから、CD68発現M1型が炎症相で最も増加しその後徐々に減少する所見や、CD163発現M2型が増殖相で増加し、その後減少する事象には、炎症の抑制に係わるTGF- $\beta$ 1が関与していると考えられた。なお、TGF- $\beta$ 1は、M2型からの主要な産生因子で、抗炎症作用と修復性の線維化を導くとされる。

皮膚の創傷治癒に出現するマクロファージの特性を図5に示した。

## 2-2. MHC クラス II と galectin-3 を発現するマクロファージ

### 2-2-1. MHC クラス II 発現マクロファージ

MHC クラス II 発現マクロファージは、受創後 3 日の炎症相からその後の増殖相、さらには修復相の 26 日まで恒常的に増加していた。特に、受創後 15 日の増殖相で最も増加していた。二重免疫染色を行ったところ、CD68 あるいは CD163 発現マクロファージに、MHC クラス II を共発現する細胞が存在していた。MHC クラス II 発現マクロファージは、抗原提示能に加え M1 型と M2 型の特性を併せ持つことが示された。なお、CD68/MHC クラス II 共発現細胞は約 40%で、CD163/MHC クラス II 共発現細胞は約 15%であり、MHC クラス II 発現マクロファージは M1 型により分極化する傾向にあった。

MHC クラス II 発現細胞は MHC クラス II 分子を介し T 細胞に抗原を提示することで、複雑な免疫機能の誘導に係わる。慢性病変にはリンパ球の浸潤がみられることから、傷害組織の残屑を貪食する MHC クラス II 発現マクロファージの慢性病変形成への係わりは今後興味ある研究課題である。

### 2-2-2. Galectin-3 発現マクロファージ

Galectin-3 は、レクチンファミリーに属する糖結合タンパク質で、様々な細胞から産生されるが、炎症部位では浸潤マクロファージに発現するとされる。皮膚の創傷治癒モデルにおいて、galectin-3 発現細胞は、受創後 1 日の炎症相ですでに著しく増加しており、その後増殖相から修復相にかけて徐々に減少するものの、その発現は高いレベルで維持されていた。この出現パターンは CD68 発現 M1 型とほぼ一致した。二重免疫染色を行ったところ galectin-3 発現細胞の 80%以上が CD68 を共発現していた。Galectin-3 は、血中単球からのマクロファージへの分化誘導や貪食活性に係わる以外に、TGF- $\beta$ 1 介在性の筋線維芽細胞の形成や膠原線維の産生を促すことで線維化において重要な役割を演じるとされる。創傷治癒モデルにおける galectin-3 の恒常的な発現は、皮膚受創後の炎症相、増殖相、そして修復相に係わるマクロファージの機能全般を俯瞰的に規定している可能性がある。

## 2-3. 上皮化、血管新生と筋線維芽細胞の形成に係わるマクロファージ

### 2-3-1. 上皮化

損傷した表皮の創縁に存在する基底細胞が基底膜を介した結合織との結合を弛めて、創床面に向かって遊走・増殖・分化することで、表皮が再生する。また、このような上皮化には、創床近接の毛包のバルジに存在する毛上皮の幹細胞も係わるとされる。すなわち、バルジの上皮幹細胞が毛包の狭部から漏斗部を経て傷害された創面を遊走し、分化しつつ創床を覆い表皮が再生すると考えられる。上皮化には、EGF（上皮増殖因子）が重要な因子である。EGF は、通常は唾液腺から分泌される因子であるが、傷害部位に浸潤したマクロファ

ージなどの炎症細胞からも産生されると考えられている。

### 2-3-2. 血管新生

肉芽組織の構成成分である新生血管は、組織修復に係わる炎症細胞の誘導や栄養成分の供給において重要である。傷害された血管の断端から、基底膜に沿って毛細血管の芽が生じ、分裂・増殖しつつ、遊走することで、新たな血管腔が構築される。bFGF（塩基性線維芽細胞増殖因子）と VEGF（血管内皮増殖因子）は、そのレセプターを有する内皮細胞を誘導することで新生血管の形成に係わる重要な因子である。腫瘍免疫においては、腫瘍の悪性化に係わる血管新生は M2 型が関与するとされる。CD163 発現 M2 型は、増殖相（肉芽組織相）に一致して増加していたことから、血管新生に係わる因子は M2 型から産生されると考えられる。なお、新生血管の内皮/周皮細胞は体性幹細胞の特性があり、これら細胞から筋線維芽細胞が誘導されている可能性を示した（後述）。

### 2-3-3: 筋線維芽細胞

肉芽組織の構成成分である筋線維芽細胞は膠原線維を産生することで修復性の線維化に係わる（図 6）。それには M2 型から産生される TGF- $\beta$ 1 が最も強力な線維原性因子とされる。血液凝固に係わる血小板由来の増殖因子である PDGF は、筋線維芽細胞の形成において TGF- $\beta$ 1 の作用を増強させる。また、NGF（神経成長因子）は、既存の線維芽細胞を増殖させることで、筋線維芽細胞の誘導に係わるとされる。この NGF は既存の線維芽細胞から産生されるが、唾液にも含まれており、よって動物が傷口を舐める行為は、その修復においてある意味理にかなっているのかもしれない。筋線維芽細胞は  $\alpha$ -SMA を有することから拘縮細胞とも呼ばれ、創口に対して直角に配列することで、傷口を力学的に収縮させるように、広がらないように、まさに巾着袋の口のように機能している。

皮膚の創傷治癒モデルにおいて、筋線維芽細胞は、既存の線維芽細胞に加え、間葉系幹細胞マーカーである Thy-1（CD90）や A3 抗原を発現する新生血管の周皮細胞/内皮細胞や、創床周囲の毛根周囲結合織鞘細胞に由来する。

### 2-4. 皮膚硬化症モデルに出現するマクロファージ

抗がん剤であるブレオマイシンは、肺線維症のモデル動物の作製に使用されている。そこで、ブレオマイシンを 4 週間に亘り連日皮下投与することでラット皮膚硬化症モデルを作製した。初回投与後 1、2、3、4 週と経時的に病変を採取した。ブレオマイシン投与 1 週間より、皮下組織には、炎症細胞の出現を伴い束状あるいは波状に、かつ肥厚した膠原線維が不規則に配列しつつ、徐々に増加し始めた。興味ある所見として、ブレオマイシンの毒性として毛根構成細胞はアポトーシスに陥り萎縮し、そのような毛根周囲に膠原線維が異常に

増加していた。さらに、3週や4週後では膠原線維の増加により病変部位は硝子化し、一見ケロイドのような癬痕組織となった(図7)。傷害された毛包は、脱毛し、その周囲には、アポトーシスに陥った細胞を貪食排除するマクロファージが数多く出現していた。マクロファージの動態を解析したところ、CD68発現M1型とCD163発現M2型は、どちらも投与後1週から4週の間恒常的に増加していた。なお、マクロファージの誘導・活性化に係わるMCP-1とCSF-1や、膠原線維の形成に係わるTGF- $\beta$ 1などの因子も投与期間常に増加していた。ブレオマイシン誘発の皮膚硬化症モデルでは、M1型マクロファージによる組織傷害と同時にM2型マクロファージによる線維化が進展するものの、それが慢性的に持続するために、傷害から治癒に至る相互の巧みな連携が破綻し、その結果不完全治癒であるケロイド様の癬痕病変(癬痕拘縮)が惹起されたと考えられた。

この皮膚硬化症モデルでは、MHCクラスII発現マクロファージは、投与後2週から4週の間増加し続け、特に癬痕化しつつある毛根周囲に分布する特徴があった。さらに、galectin-3発現細胞は投与後1週から4週の間恒常的に増加していた。Galectin-3発現細胞は創傷治癒モデルではCD68発現M1型に限られていたが、皮膚硬化症モデルでは、CD68、CD163、そしてMHCクラスII発現のほぼ全てのマクロファージに、さらに筋線維芽細胞にもgalectin-3の発現が見られた。Galectin-3は、マクロファージ機能の活性化や膠原線維の産生に関与することから、ケロイドのような難治性の皮膚硬化症の形成には、多様な細胞から発現しているgalectin-3が重要な役割を演じているのかもしれない。

なお、ブレオマイシン誘発皮膚硬化症モデルでは、創床部位の血管周皮細胞と毛根周囲結合織鞘細胞に幹細胞マーカー(Thy-1やA3)の強い発現(陽性となる細胞が増加した状態)があり、その発現程度は創傷治癒モデルよりもより高度であった。これは、間葉系幹細胞から筋線維芽細胞がより強力に分化・誘導されている所見と考えられた。難治性の皮膚硬化症のケロイド様病変を誘導する機序として、M1/M2型マクロファージ分極化の機能破綻に加え、間葉系幹細胞による筋線維芽細胞を介した膠原線維の異常な増生が深く関与していることが示された。

## 2-5. 「創にキズあり、傷にキズなし」

皮膚に生じる深い創は創傷と称され、その治癒過程に係わるマクロファージについては「創傷治癒」として前述した。一方、擦り傷や切り傷などの軽度の皮膚のキズならば、漏れ出た血液が凝固し痂皮(かさぶた)を形成し、その下方で周囲の基底細胞が進展することで表皮が再生する。その際、皮膚常在の細菌が凝固した血液を栄養として増殖することがある。そのような病原体は、フィブリンによる被包化(締め付け効果)や好中球によるネトーシス(NETosis)によるトラップ効果を受けたり、さらには好中球やマクロファージなどの食細胞から産生される活性酸素種(ROS)により無毒化されたり、補体関与のオプソニン化を受けることでファゴサイトーシスにより貪食されリソソーム内で分解される。皮膚の軽度のキズに出現するマクロファージの多くは自然免疫の機能を有するM1型と考えられる。

### 3. 心筋の創傷治癒モデルに出現するマクロファージ

広範囲の心筋傷害や、刺激伝導系に影響を与えるような心筋傷害であれば急性心不全で死に至る。一方、そうでなければ、心筋に生じる傷害は皮膚の創傷治癒と同様の経過をたどる。イソプロテレノールを投与されたラットでは、その毒性変化として左心室内膜下の心筋に凝固壊死が生じ、投与後1日より水腫と炎症細胞の浸潤がみられ、3日と5日では炎症細胞の浸潤がより顕著となり血管新生や筋線維芽細胞の形成を伴い肉芽組織が生じ始める。その後、投与後7日ごろから、肉芽組織に膠原線維が増生し修復性線維化が進む(図8)。膠原線維の増生は投与後14日に最も高度となる。その後投与後21日と28日にかけては、細胞成分が徐々に消失し、瘢痕化する。程度にもよるが、傷害部位は心筋に置き換わることなく、瘢痕組織として残る。これを心筋胼胝と呼ぶ。ヒトの虚血性心筋梗塞は、イソプロテレノール投与の実験モデルと同じ創傷治癒の経緯をたどると考えられる。

このモデルにおけるマクロファージの特性を解析した(図5)。その結果、CD68発現M1型マクロファージは、投与後1日ですでに著しく増加しており、3日でピークとなり、それは7日まで続き、その後急に減少した。一方、CD163発現M2型マクロファージは、投与後7日から出現し始め、その後28日まで持続的に増加した。M2型の出現は傷害組織の肉芽組織・線維化・瘢痕形成の時期に一致していた。マクロファージの誘導に係わるMCP-1と単球系マーカーであるCCR2の増加が、CD68発現M1型が増加し始める時期と一致していた。これは、血中単球が遊走することでM1型が誘導・活性化されることを示唆する。なお、CD68とCD163を共発現するマクロファージは3%以下と極めて少なかった。心筋の創傷治癒では、傷害早期にM1型マクロファージが出現し、入れ替わるようにその後M2型マクロファージが出現することが分かった。明らかなM1/M2型分極化があった。

なお、MHCクラスII発現マクロファージは投与後3日から7日にかけて、galectin-3発現マクロファージは投与後3日に一過性に増加した。皮膚創傷治癒では、これらのマクロファージは損傷から治癒まで恒常的に増加しており、その出現動態は心筋の創傷治癒とは異なっていることが示された。皮膚と心筋の創傷治癒におけるMHCクラスIIとgalectin-3発現マクロファージの機能的な役割の違いについては今後の検討課題である。

#### まとめ

皮膚の創傷治癒では、CD68発現M1型マクロファージは、傷害後早期に出現し、炎症相において炎症の進展に重要な役割を演じること、CD163発現M2型マクロファージはその後遅れて増殖相において出現し、肉芽組織の形成に係わることが分かった(図5)。また、心筋の創傷治癒においても、M1型が早期の炎症時に、そして入れ替わるようにM2型が遅れて出現し肉芽組織や線維化の形成に関与することが示された(図5)。皮膚と心筋の組織傷害後の治癒過程においては明確なM1/M2型分極化が存在した。また、免疫誘導に係わる

MHC クラス II や、線維化に係わる galectin-3 を発現するマクロファージの関与も示された。創傷治癒は合目的な生命現象である。そこには、M1 型と M2 型マクロファージが、それぞれが持つ機能を効果的に発揮しつつ、かつ巧みな連携プレイを演じることで治癒を導いていることが示された。まさに多細胞生物の神秘である。一方、皮膚硬化症では、M1 型と M2 型のマクロファージの機能的な連携が破綻した難治性線維化の病態と捉えることができる。

### 第 3 回：マクロファージと肝毒性（その 1）

#### はじめに

「毒性」とは、農薬や医薬品などの化学物質による生体への負の影響と考えがちであるが、細菌やウイルスによる細胞傷害も「毒作用」である。細菌は、ボツリヌス毒素やジフテリア毒素などの外毒素、また LPS（リポポリサッカライド）のような内毒素を産生することで、そしてウイルスは、細胞に侵入・増殖することで化学物質と同じように感染細胞のタンパク質や核酸の機能を障害/破壊することで細胞毒性を示す。すなわち、化学物質のみならず病原体による身体への影響も毒作用と捉えることができる。

さて、化学物質による、細胞毒性は、母化合物やその中間代謝物により細胞の膜、核酸、小器官などの構成成分が傷害されることで生じる（図 9）。細菌やウイルスなどの微生物では、感染するとまず自然免疫が、その後獲得免疫による液性免疫と細胞性免疫が働き、感染防御が機能する。それには、微生物由来の PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) が重要な役割を演じる。化学物質によっても、その暴露により、傷害された細胞から、DAMPs (damage-associated molecular patterns) が放出される。DAMPs は自然免疫を誘導することで炎症反応を導く。さらには、その機序は未だ不明な点が多いが、化学物質によっては「薬物アレルギー」を発症させる可能性がある。特に、ペニシリン系やセフェム系の抗生物質はハプテンとなり、獲得免疫に係わるアナフィラキシーを誘起するリスクがある。微生物や化学物質が引き起こすこのような免疫応答は、傷害局所のみならず、さらには、全身に悪影響をもたらすことがある。マクロファージは、自然免疫にも獲得免疫にも係わる細胞群で、その係わり方により多様な病態を導く。

肝臓には約 20% の肝固有のマクロファージ（クッパー細胞やグリソン鞘間質樹状細胞）が存在し、解毒、異物除去、そしてサイトカインなどを産生することで、生体の恒常性維持に係わっている。化学物質の多くは、肝臓で代謝されることから、肝固有のマクロファージの機能異常は恒常性の破綻を招く。しかし、肝毒性の研究の多くは、化学物質の母化合物（図 9 の①）やその中間代謝物（図 9 の②）の毒作用に焦点が置かれ、化学物質と生体が織りなす病態現象（patho-biological reaction）、すなわち肝マクロファージ（肝固有マクロファージ）

ジや浸潤マクロファージ) が係わる生命現象 ( 図 9 の③ ) に基づいた肝毒性の発現機序に関する研究は乏しい。

化学物質による肝毒性に関与するマクロファージの機能特性を、M1/M2 型分極化の観点で解析した研究成果を紹介する。

## 1. 肝発生過程の肝マクロファージの特性

組織 ( 個体 ) 発生のモデリングと傷害された組織のリモデリングには類似性があるので、ラットの肝発生過程に出現するマクロファージの特性を解析した。

その結果、胎仔では、CD68 発現 M1 型マクロファージ ( いわゆる原始/胎生マクロファージ ) が数多く出現し、肝造血で役割を終えたアポトーシス小体を貪食することで、肝の組織形成に係わることが分かった。また、生後においては、M1 型は減じるが、代わって CD163 発現 M2 型マクロファージが出現し始め、肝組織が完成する生後 15 日ごろまで増加した。組織の形成に伴い CD163 発現マクロファージは類洞に沿って配列しており、いわゆるクッパー細胞として機能し始めると考えられた。なお、クッパー細胞には脂質代謝と関連する CD204 の発現も認められた。また、MHC クラス II 発現マクロファージも生後出現し始めるが、その増加は一過性で、肝の組織形態が完成するに伴い減少し、成体肝ではそのほとんどがグリソン鞘に分布した。これは間質樹状細胞として機能すると考えられた。なお、新生子期に出現するマクロファージは CSF-1 や IGF-1 を産生することで細胞分化や組織の成熟を促すとされる。

以上要するに、肝発生過程で出現するマクロファージは、胎生期には貪食活性の高い CD68 発現 M1 型が、新生子期には、クッパー細胞となる CD163 発現 M2 型と、樹状細胞として機能する MHC クラス II 発現抗原提示細胞が機能し、肝のモデリングが完成することが示された。肝臓の発生過程に依存し異なるマクロファージが機能していることが分かった。

## 2. 肝クッパー細胞と恒常性維持

ラットに毒性のないリポソームを投与すると、それを貪食した CD163 発現クッパー細胞は増数し、細胞質が肥大した。一方、リポソーム包含クロドロネートを投与するとそれを貪食したクッパー細胞は、クロドロネートの毒性でアポトーシスにより枯渇した。興味ある所見として、肝逸脱酵素である AST と ALT 値は、リポソームによるクッパー細胞活性化状態では低下し、クロドロネート投与による枯渇下では増加した。どちらの状態 ( クッパー細胞の活性あるいは枯渇 ) においても、肝細胞には形態学的な異常はみられなかったことから、肝マクロファージ、特にクッパー細胞は、肝逸脱酵素のクリアランスに関与することが示された。肝クッパー細胞は肝臓の機能的な恒常性維持において重要である。

### 3. 化学物質誘発肝障害に出現するマクロファージの特性 (図 10)

#### 3-1. チオアセトアミド (TAA) 誘発ラット肝障害

TAA は、薬物代謝酵素である CYP2E1 や flavin-containing monooxygenase-3 (FMO3) により生成された中間代謝物が肝毒性を惹起する。投与後 10 時間では異常はみられないが、投与後 1 日で肝小葉中心性の凝固壊死を誘起 (図 11) し、1 日と 2 日で炎症細胞が浸潤し、3 日と 5 日には線維化が生じ、7 日までには肝細胞は再生した。

##### 3-1-1. M1/M2 型マクロファージの出現

この病変推移において、CD68 発現 M1 型 (図 12) と CD163 発現 M2 型 (図 13) マクロファージは、どちらも投与後 1 日と 2 日で増加した。TAA 誘発肝障害では、M1 型と M2 型がほぼ同時に出現し、増加していた。M1 型は炎症誘導に係わり、M2 型は抗炎症作用と修復性線維化に関与する (図 10)。

さらに、傷害部位に出現するマクロファージの機能特性を二重免疫染色で解析したところ、MHC クラス II と Iba1 を発現するマクロファージは M1 型に、CD204 と galectin-3 発現マクロファージは M2 型に、それぞれ優位に分極していることを見出した。MHC クラス II 発現は抗原提示能と関連し、Iba-1 はアクチン架橋に基づくマクロファージの遊走能に係わる。また、CD204 抗原はスカベンジャーレセプタータイプ A で、マクロファージの泡沫化 (脂質の取り込みと代謝) に係わるとされ、galectin-3 はレクチンファミリーに属する糖結合タンパク質で、マクロファージへの分化誘導や、TGF- $\beta$  介在性の筋線維芽細胞の形成と膠原線維の産生を促すとされる。M1 型あるいは M2 型のマクロファージには多彩な機能が備わっていること、そしてその機能特異性は免疫組織化学的に評価できることが示された。

##### 3-1-2. 「門脈 - 肝関門」と肝毒性

TAA 誘発肝障害では、投与後 1 日で小葉中心部に肝細胞の凝固壊死が誘起されるが、投与後 10 時間では組織学的な異常は未だ生じていない。しかし、この 10 時間のポイントにおいて、詳細な解析を進めたところ大きなイベントがグリソン鞘を中心に生じつつあることが分かった。それは、グリソン鞘と門脈周囲領域において、CD68 発現 M1 型や CD163 発現 M2 型マクロファージの増加はないものの、既存の MHC クラス II 発現マクロファージと CD204 発現マクロファージ、さらに granzyme B 発現の NK 細胞 (肝固有のピット細胞) が、顕著に増加し活性化していることが示された。また、M1 型と M2 型の誘導に係わるそれぞれ IFN- $\gamma$  と IL-4 の発現が、投与後 10 時間のポイントですでに有意に増加していることも分かった。肝臓の血行動態において、門脈血はグリソン鞘にある小葉間静脈を経て、類洞を經由し、中心静脈に流入する。すなわち、投与された化学物質は、グリソ

ン鞘とその周辺にある既存の間質樹状細胞（MHC クラス II 発現）や CD204 細胞、そしてピット細胞によりまず異物として認識されている可能性が示された。その結果、活性化されたそれら細胞から IFN- $\gamma$  や IL-4 が産生され、その後（投与後 1 日と 2 日）に続く小葉中心性の肝細胞傷害部位に CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型のマクロファージがそれぞれ誘導されるのではと考えられた（図 10）。

グリソン鞘に常在する MHC クラス II 発現マクロファージやピット細胞(NK 細胞)は、「門脈 - 肝関門」として自然免疫として機能していると考えられた（図 9）。また、投与後 10 時間では、M1 型因子である TNF- $\alpha$  や IL-6 もすでに増加しており、MHC クラス II 発現マクロファージが M1 型として機能しはじめている可能性がある。一方、抗炎症作用や線維化に係わる M2 型因子である TGF- $\beta$  1 や IL-10 の発現は、CD163 発現 M2 型の増加に伴い投与後 2 日と 3 日に上昇しており、その後の修復性の線維化を誘導していると考えられた（図 10）。TAA 誘発肝病変においては、小葉中心性肝細胞傷害部位には CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型のマクロファージが投与後 1 日と 2 日にほぼ同時に出現していたが、M1 型関連因子（IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  や IL-6）は投与後 10 時間に、M2 型関連因子（TGF- $\beta$  1 や IL-10）は遅れて投与後 2 日と 3 日に増加していた。すなわち、TAA 誘発肝病変の形成において M1/M2 型マクロファージの機能的な分極化が関与していることが示された。

### 3-1-3. マクロファージ枯渇条件下での肝障害

クロドロネートの投与は、クッパー細胞やグリソン鞘間質樹状細胞、そして浸潤マクロファージなど肝マクロファージのほとんどを枯渇させる。クロドロネート前処置による肝マクロファージの枯渇状態での TAA 誘発肝障害の病態を解析した。その結果、TAA により生じる肝小葉中心性の凝固壊死が遷延し、その部位に出現すべき CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型のマクロファージは、どちらもほとんど観察されなかった。すなわち、クロドロネート投与により傷害部位の炎症細胞の反応が抑制されていた。さらには、遷延した凝固壊死部位に異栄養性石灰沈着が生じ、肝細胞は再生できず元の組織に復することはなかった（図 14）。これは M1 型の枯渇による傷害組織の除去作用の欠失と、M2 型が機能していないことによる線維原性因子の産生低下による修復性線維化の欠如が、肝細胞傷害後の修復を阻害していると考えられた。すなわち、M1 型と M2 型のマクロファージが適切な時期に効果的に機能することが肝細胞傷害後の組織修復において重要であることが示された。これは、また、マクロファージ機能に依存し肝毒性の病態が修飾されることを意味する（図 9 の③）。

### 3-1-4. ダメージ関連分子パターン（DAMPs）と肝毒性

DAMPs は、生理的状態の細胞内に存在する低分子の総称で、細胞が傷害されることで細

胞外に放出され Toll 様受容体 (TLRs) などの自然免疫に関わる受容体を介して炎症を誘導すると考えられている。DAMPs には high mobility group box (HMGB-1 と -2)、S100 proteins や heat shock proteins (HSPs) などがある。そこで、TAA 誘発肝障害で増加することを確認した HMGB-1 に注目して解析したところ、正常肝細胞では HMGB-1 は核内に位置しているが、TAA 投与後 10 時間においては核から細胞質に移行しはじめ、投与後 1 日では傷害された肝細胞の細胞質に数多く認められた。また、TLR-4 の発現増加も確認された。これら所見は、放出された HMGB-1 が TLRs を介して炎症誘導に係わっていることを示唆する (図 10)。

そこで、TAA 投与直後に、HMGB-1 中和抗体を処置することで TAA 誘発の肝毒性の病態を解析したところ、中和抗体投与群において、TAA 投与の中和抗体非投与群に比較し、肝逸脱酵素の低下、マクロファージ反応の軽減、M1 型炎症性サイトカイン (IL-6) の減少がみられ、さらには、初期の炎症細胞として誘導される好中球やその遊走因子であるケモカイン CXCL1 の発現も抑制されていた。すなわち、HMGB-1 中和抗体の投与により炎症反応が減じることで TAA 誘発肝障害の程度が軽減されたことが示された。傷害肝細胞から放出される HMGB-1 は炎症誘導のトリガーとして機能していることが分かった (図 9・図 10)。

### 3-2. アセトアミノフェン (APAP) 誘発ラット肝障害

上述するように TAA 誘発肝障害の形成には肝マクロファージが重要な役割を演じること、そして、M1/M2 型マクロファージ分極化によりその病態を評価できることを明らかにした。そこで、肝毒性を有する別の化学物質である APAP を用いてマクロファージ機能のさらなる解析を加えた。

#### 3-2-1. APAP 投与による肝障害

APAP は解熱鎮痛剤として臨床的に広く用いられているが、誤って過剰に摂取すると肝障害を惹起する。APAP は、CYP2E1 により代謝された中間代謝物の *N*-アセチル-*p*-ベンゾキノニンイミン (NAPQI) がタンパク質成分と共有結合することで肝細胞傷害を惹起する。NAPQI はグルタチオンの欠乏状態で毒性が増強することから、グルタチオン機能が低下する絶食状態のラットに APAP を投与することで肝障害を誘発することに成功した。これまで、APAP 肝障害は感受性の高いマウスモデルが利用されていたが、ラットで有用な肝病変を作製できた。

APAP 投与によるラットの肝病変は、投与後 10 時間では著変はないが、投与後 1 日に肝逸脱酵素 (ALT と AST) の上昇を伴う小葉中心性の肝細胞凝固壊死と炎症細胞浸潤がみられ、2 日には炎症反応がさらに進み、投与後 3 日では修復性線維化が生じ、5 日までには肝細胞は再生した。肝小葉に生じる病態の推移は TAA 誘発肝病変と同様であった。

### 3-2-2. M1/M2 型マクロファージの出現

APAP 誘発肝障害において、CD68 発現 M1 型マクロファージは投与後 1 日と 2 日に、M1 型関連因子 (IFN- $\gamma$ 、MCP-1、TNF- $\alpha$ 、IL-6) の増加を伴い出現した。CD163 発現 M2 型マクロファージは投与後 2 日と 3 日に増加した。M2 型は M1 型よりやや遅れて増加していたが、M2 型関連因子である IL-4、IL-1 $\beta$  と TGF- $\beta$ 1 は投与後 1 日と 2 日にすでに増加していた。これは、上述する TAA 誘発肝障害と同様に、APAP 誘発肝障害においても、M1 型と M2 型のマクロファージの機能的な作用はほぼ同時に作動していることを示す。また、CD68 発現 M1 型は、そのほとんどが CCR2 (単球系マーカー) を共発現しており、かつそのリガンドである MCP-1 (CCL2) や CCL7 の増加があった。一方、CD163 発現 M2 型では、CCR2 を共発現する細胞は少なく、CD163 発現 M2 型の多くは元来 CD163 を発現するクッパー細胞に由来すると考えられた。なお、二重免疫染色により、TAA 誘発肝障害と同様に、MHC クラス II と Iba-1 発現マクロファージは M1 型に、CD204 発現マクロファージは M2 型に分極していた。

### 3-2-3. HMGB-1 (ダメージ関連分子パターン的一种) とオートファジー

ダメージ関連分子パターンである HMGB-1 は、通常は核内に存在するが傷害された肝細胞では細胞質に数多く出現する。APAP 誘発肝障害において、HMGB-1 の発現は投与後 10 時間で増加した。実際、投与後 10 時間と 1 日では肝細胞の核から細胞質に移行する HMGB-1 の微細顆粒が観察された。DAMPs の受容体としてよく知られている TLR-2 と TLR-4 には大きな変動はなかったが、投与後 10 時間において、TLR-9 と、TLRs のシグナル系列のアダプターである MyD88 の発現が増加した。TAA 誘発肝障害と同様に HMGB-1 が起炎因子として起動していることが示された。オートファジーは、細胞内に生じた DAMPs 等の不要物を処理することで、細胞の恒常性維持に係わる。そこで、APAP 誘発肝障害でのオートファジーの特性を解析した。その結果、投与後 10 時間において、オートファゴソームのマーカーである LC3B と、HMGB-1 をリガンドとしてオートファジーを促進する受容体 RAGE (糖化最終産物受容体) が増加していた (図 9)。また、LC3B 免疫染色陽性のオートファゴソームは、通常は肝細胞質において微細顆粒状に検出されるが、傷害肝細胞では大型で空胞状の異様な形態のオートファゴソームが散見された。これは、オートファジーの機能破綻を示唆すると考えられた。オートファジーの機能障害は、肝細胞からの DAMPs の細胞外放出につながり炎症のトリガーとなる。

### 3-2-4. APAP 誘発ラット肝障害の発現機序

TAA と同様に、APAP 誘発肝障害においても、肝小葉中心性に生じた凝固壊死部位に、CD68 発現 M1 型マクロファージが出現し傷害細胞の貪食と炎症誘導が、そして CD163 発現 M2 型マクロファージによる抗炎症作用と修復性線維化が進むことで、肝組織が再生し

た (図 10)。また、これらマクロファージの出現に先立ち HMGB-1 とその受容体である TLR-9 と RAGE の発現上昇がみられた。HMGB-1 は、TAA 誘発肝障害と同様に炎症のトリガーとして機能している可能性がある。また、HMGB-1 の出現に伴い、オートファジーが起動していることが分かった。神経変性疾患や免疫疾患など様々な病態においてオートファジーは重要な役割を担うことが報告されている。肝毒性の初期誘導におけるオートファジーの詳細な役割はさらなる解析が必要であるが、異常な形態を示すオートファゴソームが観察されたことから、「DAMPs (HMGB-1) - オートファジー - M1/M2 型マクロファージ分極化」を基軸とした生体反応が、APAP 誘発肝毒性の発現メカニズムに関与していると考えられた (図 9・図 10)。

#### 4. プロメテウスの肝 (肝再生力の象徴)

ギリシャ神話に登場するプロメテウスは、人々に火を与えた知恵の神として知られるが、人は火を用いて武器を作った。人間に「火」だけはやってはいけないと言いつけていた最高神ゼウスの怒りをかうことになり、プロメテウスは岩山で磔の刑に処せられた。その際に鷲エトンに生きながらにして肝臓を啄まれるが、不死である彼の肝臓は夜中には再生したとされる。肝組織の強い再生力は紀元前より知られていたようである。

皮膚と心筋の創傷治癒では、組織傷害後 M1 型がまず現れ、その後数日遅れて M2 型が誘導されるとともに肉芽組織が形成されはじめ、その後線維化が生じつつ構成細胞がアポトーシスにより減じ、組織が修復される。傷害の程度や範囲にもよるが、皮膚と心筋の創傷治癒の過程には数週間を要する。この過程で、M1 型と M2 型のマクロファージは、出現時期に応じ、明確な役割分担 (分極化) (図 10) を担い、それらが効果的に機能することで組織が復する。今回紹介した TAA と APAP 誘発の肝障害では、「細胞傷害⇒炎症⇒線維化⇒修復」が数日以内で完了した。まさに「プロメテウスの肝」である。これは、肝細胞傷害部位に、クッパー細胞や単球から動員される CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型が、瞬時に効率よく出現し、かつ相互に効果的に機能シフトすることで良好なりモデルングが成立しているのではと考えられた (図 5・図 10)。

なお、25 年前の研究になることから詳細なマクロファージの機能特性は解析できていないが、ヒトの Wilson 病のモデル動物とされる肝細胞内の銅代謝の遺伝的な異常により進行性の肝炎を発症する LEC (Long-Evans Cinnamon) ラットの肝臓の初期病変 (肝細胞にアポトーシス病変が出現し始める時期) の解析においても、ED1 (CD68) 発現 M1 型と ED2 (CD163) 発現 M2 型のマクロファージがほぼ同時に出現することを見出している。これは、TAA と APAP 誘発肝病変での M1/M2 型マクロファージの動態 (分極化) と同じ現象である。

以上要するに、肝細胞傷害においては、皮膚の創傷治癒や心筋傷害モデルと異なり、M1 型と M2 型マクロファージが同時に出現する特徴があった。しかし、結果としては、皮膚、心筋と肝臓におけるこのような一過性の組織傷害では M1/M2 型マクロファージが分極化

し効果的に機能しており、その結果組織が元に復することが分かった。

## 5. 肝毒性評価手法の緻密化 (図9)

化学物質の多くが肝臓で代謝される。クッパー細胞は肝逸脱酵素のクリアランスに係わっていることから、肝細胞自体に影響を与えない化学物質であっても、クッパー細胞に直接的な影響を及ぼし、その結果肝逸脱酵素が変動する可能性がある。化学物質の特性として、クッパー細胞への影響があるのか否かを把握する試験が必要となる。また、これまでの毒性試験では、母化合物 (図9の①) やシトクローム P450 などの薬物代謝酵素により生成される中間代謝物 (図9の②) により惹起される肝細胞への毒作用のみが研究対象とされてきた。しかし、クロドロネート前処置により M1 型と M2 型のマクロファージを枯渇させると TAA 誘発肝病変が増悪したように、化学物質による病態は、出現するマクロファージの状態 (機能) により大きく修飾される (図9の③)。この M1/M2 型マクロファージの病変部位への誘導には「門脈-肝関門」として機能しているグリソン鞘既存の間質樹状細胞 (MHC クラス II 発現) やピット細胞が係わっている可能性がある。また、傷害された肝細胞から放出される DAMPs、特に HMGB-1 が炎症のトリガーとなっている可能性も示され、かつそれを処理するオートファジー機能の重要性も示された (図10)。生体反応 (patho-biological reaction) としての「DAMPs (HMGB-1) -オートファジー-マクロファージ M1/M2 型分極化」を基軸とした新たな解析手法の構築は、肝毒性評価の緻密化に繋がると考える。

### まとめ

肝マクロファージ (肝固有マクロファージや浸潤マクロファージ) は、肝の組織発生や恒常性維持に重要であること、そして化学物質誘発の肝病変はマクロファージの M1/M2 型分極化に基づいて評価できることを示した。また、傷害肝細胞から放出される DAMPs、特に今回紹介した HMGB-1 は、炎症のトリガーとしてマクロファージ反応の起動に関与している可能性がある。このような肝マクロファージの反応には自然免疫が係わっている。しかし、この過程で抗原性を獲得するような物質 (非自己) が生じれば、獲得免疫が誘導され、薬物性アレルギーが惹起される可能性がある (図9)。肝マクロファージは、多種多様な機能を有することから、肝毒性に係わるマクロファージの機能特性についてはさらなる解析が必要である。

### 第3回：マクロファージと肝毒性（その2）

#### はじめに

肝臓は、体内に取り込まれた様々な化学物質を代謝し解毒する最も重要な器官である。それ故に、化学物質の毒作用により肝障害が生じるリスクが常にある。毒作用に基づいた化学物質の肝障害の発生機序については広く研究されている。一方、肝障害は、肝在住のマクロファージ（クッパー細胞やグリソン鞘間質樹状細胞など）や傷害部位に出現する炎症性の浸潤マクロファージ（M1/M2型マクロファージ）により多様に修飾される（図9）。このような生体反応に基づいた肝毒性の発現機序に関する研究は少ない。

「マクロファージと肝毒性」の（その2）では、肝マクロファージ（クッパー細胞と浸潤マクロファージ）を介した肝毒性のさらなる解析結果と、肝硬変や胆管周囲線維症などの慢性病変に出現するマクロファージの特性について追究した研究成果を紹介する。

#### 1. 肝毒性病変の発現に係わる肝マクロファージの役割

化学物質誘発肝障害モデルとして広く利用されているチオアセトアミド（TAA）は、薬物代謝酵素により生成される中間代謝物が肝毒性を惹起する。ラットに TAA を投与すると、投与後1日で肝小葉中心性の凝固壊死を誘起し、1日目と2日目では炎症細胞が浸潤し、3日目と5日目には炎症細胞が減じつつ修復性線維化が生じ、7日目までには肝細胞が再生し元の組織に復する。炎症細胞の多くは CD68 発現 M1 型（炎症誘導）と CD163 発現 M2 型（抗炎症作用）のマクロファージである。クロドロネート前処置により肝マクロファージを枯渇させると、TAA 誘発肝細胞傷害は遷延し、異栄養性石灰沈着が生じた。すなわち、組織傷害の助長と貪食活性の高い M1 型と、抗炎症作用と修復性線維化に係わる M2 型の機能が欠失することで、TAA 誘発肝障害が増悪する。M1/M2 型マクロファージの効果的な出現が肝細胞傷害後の組織修復において重要である。「第3回：マクロファージと肝毒性（その1）を参照」

そこで、肝毒性発現に係わる肝マクロファージの影響についてラット肝障害モデルを用いてさらに解析した。

##### 1-1. デキサメサゾンあるいはガドリニウムクロライド処置の TAA 誘発肝毒性への影響

デキサメサゾンは抗炎症薬として広く利用されている。デキサメサゾンの臨床適用量を正常なラットに投与すると、類洞に沿って存在する CD163 発現クッパー細胞が7割程度減少した。組織学的な異常はみられなかったが、肝逸脱酵素の AST と ALT の値が増加した。なお、投与中止4日後にはクッパー細胞は8割程度回復し、かつ AST と ALT の値も対照群レベルに戻った。デキサメサゾンはクッパー細胞を減少させること、またクッパー

細胞が肝逸脱酵素のクリアランスに係わることが改めて示された。

そこで、デキサメサゾンを前処置し、その後 TAA を投与する実験を行った。その結果、TAA 単独投与群では投与後 1～3 日に肝細胞傷害部位に CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型のマクロファージが多数出現したが、デキサメサゾン処置後に TAA を投与した群では、M1 型は投与後 1～7 日まで常に 7 割程度、M2 型は投与後 1～3 日に 5 割程度減少した。なお、M2 型は投与後 5 日と 7 日では正常レベルまで回復した。興味ある所見として、TAA 投与による肝細胞傷害後の修復性線維化は投与後 2～5 日に生じるが、その程度はデキサメサゾン前処置群においてかなり軽減していた。デキサメサゾン処置により炎症を助長する M1 型の誘導が抑制され組織傷害が減じた結果、線維化の程度も軽減したと考えられた。また、デキサメサゾン処置によりクッパー細胞が減数していたことから、M1 型の誘導抑制にはクッパー細胞の機能低下も係わると考えられた。さらに、デキサメサゾン処置で M2 型も減少していたが、M1 型よりもより早く回復していたことから、M2 型による修復性の線維化が良好に機能したとも考えられた。

ガドリニウムクロライドは、マクロファージに取り込まれることで機能を低下させる。そこで、デキサメサゾンと同様に、ガドリニウムクロライドを事前に処置し、その後 TAA を投与したところ、M1 型と M2 型マクロファージはともに半分程度減数し、かつ肝細胞傷害部位の線維化も軽減した。

「マクロファージと肝毒性 (その 1)」で紹介したクロドロネート処置では、ほとんどの肝マクロファージが長期に亘り枯渇することから、M1/M2 型のマクロファージの機能がほとんど喪失し、その結果肝細胞の傷害部位に異栄養性石灰沈着が生じるなどの TAA 誘発肝障害が増悪した。一方、臨床適用量のデキサメサゾンやガドリニウムクロライド処置によるマクロファージの適度の機能抑制は、反応マクロファージの浸潤をある程度抑制し、その結果肝病変 (凝固壊死) が軽減し、かつ修復機転である線維化が改善したと考えられた。傷害部位に出現するマクロファージの機能をある程度抑制することは、肝線維化の改善に繋がる可能性が示された。

## 1-2. 低用量リポポリサッカライド (LPS) の TAA 誘発肝毒性への影響

グラム陰性菌の細胞壁の外膜構成成分である LPS は、大腸菌症等の際に肝臓へ多量に流入することで肝障害を惹起する。正常なラットに低用量 LPS を投与した際の肝マクロファージへの影響と、LPS 前処置による TAA 誘発ラット肝障害への効果を検討した。なお、予備実験により、AST や ALT などの肝逸脱酵素値に影響が生じることなく、かつ肝細胞傷害が惹起されない用量を LPS 低用量として設定した。この低用量では、肝臓には病理学的な変化は認められない。

### 1-2-1. 低用量 LPS の肝マクロファージへの影響

低用量 LPS を正常なラットに投与すると、CD163 発現クッパー細胞が活性化して腫大する (図 16)。腫大したクッパー細胞には、M2 型マクロファージに発現する CD204 の増加があり、かつ抗炎症作用のある M2 型因子の IL-10 や TGF- $\beta$  1 が増加していた。なお、MCP-1、IL-1 $\beta$  や TNF- $\alpha$  などの炎症性因子の増加があったが、CD68 発現 M1 型の浸潤マクロファージの反応は極軽度であった。クッパー細胞は、微小環境条件に依存し M1 型あるいは M2 型のマクロファージの特性を現すと考えられるが、低用量 LPS の刺激では M2 型の機能がより優位になることが示された (図 15)。興味ある所見として、低用量 LPS 投与により肝細胞における LC3B 抗体陽性のオートファゴソームが増数していた (図 17)。また、クロドロネート前処置によるクッパー細胞枯渇下での低用量 LPS 投与では、オートファゴソームの誘導が抑制された。すなわち、低用量 LPS により刺激されたクッパー細胞は、肝細胞内のオートファジーの誘導にも係わることが示された。

以上より、低用量 LPS の正常ラットへの投与は、クッパー細胞を活性化することで M2 型マクロファージの機能が誘導され、かつ肝細胞のオートファジーを亢進することが分かった (図 15)。

### 1-2-2. 低用量 LPS 前処理の TAA 誘発肝毒性への影響

TAA 投与前 24、12、6 及び 2 時間のポイントで低用量 LPS を投与しておく、TAA 単独投与群 (LPS 前処置なし) に比べ、LPS 前処置群で TAA 誘発肝障害が軽減した。特に、24 と 12 時間前に低用量 LPS を投与した群では顕著であり、時間依存性に TAA 誘発肝病変が軽減することが分かった。そこで、低用量 LPS の 24 時間前処置の TAA 誘発肝毒性への影響をより詳細に解析した。その結果、肝細胞傷害と炎症反応が最も顕著となる TAA 投与後 1 日と 2 日において、低用量 LPS 前処置群でその病変が 8 割程度も軽減され、同時に TAA 単独投与群で増加した AST と ALT の値も低用量 LPS の前処置で低下していた。さらに、TAA 単独群に比較し、低用量 LPS 前処置群では、CD68 発現 M1 型マクロファージは投与後 2 日に減少し、かつ M1 型が産生する炎症誘導・組織傷害に係わる MCP-1 と IL-1 $\beta$ 、そして M2 型誘導に係わる IL-4 が低下していた。IL-4 の低下に関連し、実際、低用量 LPS 前処置群では、投与後 2 日に CD163 発現 M2 型マクロファージも減少していた。また、低用量 LPS 前処置群では、傷害部位周囲の肝細胞に LC3B 抗体陽性のオートファゴソームの増数があった。一般的には、TAA により傷害された肝細胞内では、核内から細胞質に移動する HMGB-1 (high mobility group box-1) などの DAMPs (damage-associated molecular patterns) が、細胞外に放出されることで炎症が誘起される。この起炎因子となる DAMPs が、オートファジーにより効果的に処理されれば炎症が抑制される。低用量 LPS で刺激されたクッパー細胞は M2 型マクロファージの抗炎症作用を現し、かつ

肝細胞内で増数したオートファゴゾームは TAA 投与の傷害で生じた DAMPs (特に HMGB-1) を効果的に処理することで、TAA 誘発肝障害の病変 (凝固壊死と線維化) が軽減したと考えられた (図 15)。

### 1-3. ガラクトサミン (D-GalN) 誘発肝障害の発現機序

D-GalN は、コンドロサミンとも呼ばれ、糖タンパク質や粘液多糖の主成分で、ガラクトースがアミノ化されたアミノ糖である。D-GalN 誘発肝障害は、TAA やアセトアミノフェン誘発の肝小葉中心性の肝細胞傷害病変とは異なり、肝小葉全体に散在する多巣性の病変を形成する。D-GalN をラットに投与すると、投与後 1 日と 2 日に、AST と ALT の値が増加し、肝小葉内に多巣性病変が形成された (図 18)。その病巣は、数個の肝細胞の変性・アポトーシス、あるいは凝固壊死から成り、同時に炎症反応を伴っていた。加えて、病巣には膠原線維を産生する筋線維芽細胞が増生し修復性線維化も並行して生じていた。投与後 3 日と 5 日ではこれら病変は急激に消失し肝細胞が再生した。「変性-細胞死-炎症-再生-修復」が同時に生じるこのような巣状病変の組織像は、ヒトの急性ウイルス性肝炎のそれに類似するとされる。

D-GalN 誘発肝巣状病変において、投与後 2 日に CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型のマクロファージが増加し、二重免疫染色により CD68 と CD163 を共発現するマクロファージが実に約 80% もあった。また、投与後 1 日と 2 日において、M1 型 (IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-6) と M2 型 (IL-4、IL-10、TGF- $\beta$ 1) の因子が共に増加していた。D-GalN 誘発肝障害では、刺激されたクッパー細胞から TNF- $\alpha$  などの細胞傷害因子が産生され、肝細胞にアポトーシスや凝固壊死を引き起こすことで、肝小葉内に多巣性の病変が形成されると考えられている。低用量 LPS に刺激され誘導された M2 型機能を現すクッパー細胞とは異なり、D-GalN 誘発肝障害でのクッパー細胞は M1 型の機能が優位に作動していると考えられた (図 15)。実際、今回の D-GalN 誘発肝障害においては、元来 CD163 を発現するクッパー細胞は投与後 1 日で腫大・増数し活性化していた。すなわち、D-GalN により刺激されたクッパー細胞が M1 型機能を現すことで、その後に M1 型と M2 型の双方の機能を現す浸潤マクロファージが肝小葉内の巣状病変に瞬時に誘導され「変性-細胞死-炎症-再生-修復」がほぼ同時に進行したのと考えられた。なお、D-GalN 誘発肝障害では、投与後 1 日と 2 日において傷害肝細胞において、異常な形態 (空胞状) の LC3B 抗体陽性のオートファゴソームが観察された (図 19)。これは細胞内で処理出来なかった DAMPs が細胞外に放出され、その後の M1 型と M2 型の浸潤マクロファージを誘導する起炎因子 (トリガー) として働いている可能性を示す。実際、電顕観察で、空胞状に大型化したオートファゴソーム内に多彩な残屑物の存在が観察された (図 20)。

以上より、D-GalN 誘発肝障害では、クッパー細胞は M1 型マクロファージの機能が優位となるために、異常なオートファジーが誘導され放出された DAMPs がトリガーとなり (図 15)、その結果肝小葉内に M1/M2 型マクロファージの浸潤を伴った特徴的な多巣性病変を形成す

と考えられた。なお、M1/M2型マクロファージは機能的に分極化しており、それ故にTAAやAPAP誘発肝障害病変と同様に傷害された肝細胞は即座に再生すると考えられた。やはり「プロメテウスの肝」である。

#### 1-4. 肝障害に係わるクッパー細胞と LPS の影響に関する一考察

腸管微生物が産生する LPS などの PAMPs (pathogen-associated molecular patterns) は、門脈を介し、TLRs を発現するクッパー細胞や類洞内皮を、肝障害が惹起されない程度に、通常は刺激していると考えられる。特にクッパー細胞は、炎症誘導に係わる M1 型のサイトカイン (TNF- $\alpha$ 、MCP-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6)、あるいは M2 型の抗炎症性サイトカイン (IL-10 や TGF- $\beta$ 1 など) を、LPS の血中濃度に依存して産生している可能性がある (図 15)。

すなわち、上述したように、低用量 LPS 前処理により TAA 誘発肝障害が軽減された。その現象は、M2 型の抗炎症作用が優位に機能したためと考えられる。また、LPS そのものがオートファジーを誘導することが報告されているが、低用量 LPS 前処理により刺激されたクッパー細胞を介してもオートファジーがさらに亢進されることが分かった。オートファジーは、細胞内の DAMPs などの不要物を処理し、細胞の恒常性維持に係わっている。すなわち、低用量 LPS は、肝細胞保護作用を示すことで肝障害を軽減すると考えられた (図 15)。

そこで、高用量の LPS 投与により生じる肝臓の病態を解析した。高用量 LPS は、AST と ALT の値が異常に増加し、かつ肝細胞に凝固壊死を惹起する用量とした。その結果、やはりクッパー細胞は腫大し活性化するが、肝組織には CD68 発現 M1 型の出現とその関連因子である TNF- $\alpha$  や IL-1 $\beta$  が増加していた。さらに、傷害されつつある肝細胞では、HMGB-1 の核内から細胞質への移行が顕著にみられ、かつ LC3B 抗体陽性の空胞状の異常な形態を示すオートファゴソームが散見された。これらの所見から判断すると、高用量 LPS 投与により活性化したクッパー細胞は M1 型機能を現すことで、TNF- $\alpha$  などの因子を産生し肝細胞に壊死を誘起させるとともに、肝細胞に異常なオートファジーが誘導され HMGB-1 などの DAMPs を処理することができず細胞外に放出し、その結果、DAMPs が起炎因子となり、M1 型の浸潤マクロファージが誘導され肝障害がさらに助長されると考えられた。すなわち、高用量 LPS は肝細胞の傷害促進作用を現す (図 15)。上述したように D-GalN 誘発肝障害においてもクッパー細胞は M1 型として機能しており、かつ異常なオートファジーがその病変形成に係わっていることが示された。D-GalN/LPS 併用投与実験では、D-GalN 単独投与よりも肝小葉内の肝細胞により広範な壊死と炎症反応が生じることが報告されている。それは、LPS で刺激されたクッパー細胞が TNF- $\alpha$  などの細胞傷害因子を過剰に産生するためと考えられる。この D-GalN/LPS 併用投与は、ヒトの薬剤性やウイルス性の急性肝不全 (劇症型肝炎) の病態モデルとして用いられている。

以上のように、肝在住マクロファージであるクッパー細胞は、微小環境、特に門脈から

流入する LPS の血中濃度に依存し M1 型（傷害促進作用）、あるいは M2 型（細胞保護作用）の二面性の機能を現す可能性がある。肝毒性病変の形成において、その炎症反応に対し前者では促進的に、後者では抑制的に作用すると思われる（**図 15**）。化学物質誘発の肝毒性病変は、そのようなクッパー細胞の機能状態に依存し多様に修飾される可能性があることから、毒性試験を実施する際に、LPS を産生する腸内細菌叢の状態とその血中濃度を把握し評価することは今後重要になるかもしれない。

実際、重篤な副作用として知られているヒトの薬剤性肝障害では、腸内細菌叢から放出されている LPS により刺激されたクッパー細胞の機能が、大なり小なり、その病理発生に係っているのではないかと考察されている。また、腸内細菌叢は、肝疾患のみならず、神経変性疾患やがんなど様々な病態の形成に係わる可能性も考えられていることから、「腸内細菌叢-肝クッパー細胞/マクロファージ機能-各臓器の多様な病変形成」の関連性に関する研究は今後さらに重要になると考える。

## 2. 化学物質誘発の肝臓の慢性病変（肝硬変と胆管周囲線維症）における M1/M2 型マクロファージの特性

炎症促進と高い貪食活性を有する M1 型マクロファージと、抗炎症作用と線維化を誘導する M2 型マクロファージが効果的に出現し連携することで、傷害された組織が良好に修復する。一方、難治性の皮膚強皮症モデルであるブレオマイシン誘発の皮膚硬化症では、M1 型と M2 型の出現が分極化することなく持続するために、これらマクロファージの相互連携が破綻する結果、不完全治癒であるケロイド様の瘢痕拘縮が惹起される。そこで、難治性の線維化とされる肝硬変と胆管周囲線維症のラットモデルを作製し、出現するマクロファージの特性を解析した。

### 2-1. TAA の長期反復投与により作出した肝硬変におけるマクロファージの特性

TAA の低用量を週 2 回 25-32 週間に亘り反復投与することで肝硬変の病態を作出することができる。このモデルでは、15 週以降に、中心静脈とグリソン鞘の間、中心静脈と中心静脈の間、グリソン鞘とグリソン鞘の間を繋ぐように線状に膠原線維が増生することで、いわゆる線維性架橋（線維化）が形成される。その架橋に囲まれた肝細胞の集団が偽小葉となる。その後、膠原線維がさらに増生することで線維性架橋の幅が太くなり線維化が進み、かつ肝細胞の傷害と再生が繰り返し生じることで偽小葉がより明瞭となる。TAA 誘発肝硬変では、肉眼的に大小の結節病変が形成されることから、ヒトの小結節性肝硬変に類似するとされる。

#### 2-1-1. 線維性架橋の形成に係わるマクロファージの特性

線維性架橋には  $\alpha$  平滑筋アクチン ( $\alpha$ -SMA) を発現する筋線維芽細胞が出現する (**図**

21)。筋線維芽細胞は、TGF- $\beta$ 1 を産生する M2 型マクロファージにより誘導される。線維性架橋部位には、15 週ごろより CD68 発現 M1 型 (図 22) と CD163 発現 M2 型 (図 23) のマクロファージが数多く出現し始め、その後も持続的に増加していた。その架橋部位をマイクロダイゼクションで抽出し、発現因子を解析したところ、M1 型因子である IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  と、M2 型因子である TGF- $\beta$ 1、IL-4、IL-10 がどちらも増加していた。特に、線維化に係わる TGF- $\beta$ 1 の発現は、肝硬変の進行に伴い増加した。ブレオマイシン誘発の皮膚硬化症モデルと同様に、M1 型による組織傷害と同時に出現する M2 型による線維化が慢性的に持続することで、線維性架橋が形成され、進展することが分かった。すなわち、線維性架橋部位においても、M1 型と M2 型の効果的な機能連携が破綻しており、その結果難治性の線維化である肝硬変の病態が進展することが示された。

### 2-1-2. 胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ (GST-P) を発現する偽小葉 (前腫瘍性病変) の形成に係わるマクロファージの特性

肝細胞がんは肝硬変を背景に生じることが知られている。TAA の反復投与で作製したラットの肝硬変において、GST-P を発現する偽小葉と発現しない偽小葉があることが分かった (図 24)。GST-P を発現する肝細胞は前腫瘍性病変と考えられている。そこで、GST-P 陽性と陰性の偽小葉におけるマクロファージの特性を解析した。GST-P 陽性偽小葉では、CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型のマクロファージの出現が、GST-P 陰性偽小葉に比べどちらも有意に増加していた。興味ある所見として、MHC クラス II 発現マクロファージの出現は、GST-P 陰性偽小葉に比較すると GST-P 陽性偽小葉で有意に減少していた。

腫瘍組織に出現する腫瘍随伴マクロファージ (TAM) には、活性酸素種などの細胞傷害因子を産生することで殺腫瘍効果 (抗腫瘍免疫) を示す M1 型と、栄養供給に係わる血管新生や免疫を抑制することで腫瘍形成を促進する M2 型がある (図 3)。M2 型 TAM の出現は腫瘍の悪性度と関連する。CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型のマクロファージが、GST-P 陽性偽小葉において混在していたが、これは GST-P 陽性偽小葉は前腫瘍性病変であることから抗腫瘍性機能のある M1 型と腫瘍促進作用のある M2 型が鎬を削っている像と考えられた。また、M1 型の機能を有するとされる MHC クラス II 発現マクロファージの出現が GST-P 陽性偽小葉で有意に減っていたが、これは GST-P 陽性偽小葉は腫瘍の特性を備えつつある前腫瘍性病変 (抗腫瘍免疫が抑えられつつある状態) として捉えることができる。GST-P 陽性の偽小葉に出現する TAM の特性解析は、肝硬変を背景として生じる肝細胞がんの病理発生機序の解明に繋がると考える。

### 3. $\alpha$ -naphthylisothiocyanate (ANIT) 誘発の胆管周囲線維症に係わるマクロファージの特性

ANIT は、胆管上皮を傷害することで胆汁うっ滞型の肝毒性を誘発する。ANIT を週 2

回 19 週間に亘ってラットに反復投与した。投与開始後 7 週ごろから、総ビリルビン値が増加し始め、グリソン鞘の小葉間胆管上皮が傷害され、その周囲に水腫・炎症を伴い線維化が形成され始めた。線維化は投与後 13 週頃からより顕著となり、その後は小胆管（偽胆管）の増生を伴い進展した（図 25）。傷害されたグリソン鞘において、CD68 発現 M1 型マクロファージは投与後 7 週ごろから出現し、観察期間を通じ増加し続けた。CD163 発現 M2 型マクロファージは線維化が顕著となる投与後 13 週ごろから増加した。また、CD163 発現 M2 型の出現に伴い線維原性因子である TGF- $\beta$ 1 が増加した。すなわち、肝硬変での線維性架橋（上述）にみられるように、炎症と組織傷害を誘導する M1 型と線維化を導く M2 型が相互に複雑に関連することで、小葉間胆管周囲に進行性の線維化（胆管周囲線維症）が生じることが分かった。

興味ある所見として、MHC クラス II 発現細胞が、投与初期から観察期間を通じ常に高頻度で出現していた（図 26）。MHC クラス II 発現細胞は、ANIT の単回投与によるグリソン鞘の小葉間胆管上皮の急性傷害とその後の線維化においても、CD68 発現 M1 型や CD163 発現 M2 型よりもより早く出現する特徴があった。グリソン鞘には、元来 MHC クラス II を発現する間質樹状細胞が存在する。この細胞は、クッパー細胞と同様に肝固有のマクロファージである。クッパー細胞は肝小葉内で自然免疫として機能することで肝細胞傷害を誘導する（図 15）。ANIT による小葉間胆管上皮の傷害では、グリソン鞘に在住する MHC クラス II 発現間質樹状細胞が即座に応答することで機能し、グリソン鞘に病変が形成されると考えられた。さらに、グリソン鞘間質樹状細胞には抗原提示能があることから、獲得免疫が起動する可能性がある。ヒトの原発性胆汁性胆管炎は、アレルギー介在性の自己免疫性肝疾患とされる。ANIT 誘発胆管上皮傷害後のグリソン鞘の線維化に特徴的に出現する MHC クラス II 発現間質樹状細胞の機能特性の解明は、アレルギー性の原発性胆汁性胆管炎の発症機序を追究する上で興味がある。

## まとめ

肝固有マクロファージ（クッパー細胞やグリソン鞘間質樹状細胞）は、肝病変の形成において自然免疫や獲得免疫として重要な役割を演じている可能性がある。特にクッパー細胞は、腸内細菌叢から産生され門脈から流入する LPS の血中濃度に依存し M1 型、あるいは M2 型のマクロファージの二面性の機能を現す可能性が示された。前者では、肝病変を増悪（傷害促進作用）させ、後者では軽減（細胞保護作用）させると考えられる（図 15）。また、グリソン鞘に常在する MHC クラス II 発現間質樹状細胞は、胆管上皮細胞の傷害に対し即座に、かつ長期に亘り影響を与え獲得免疫として機能することで、グリソン鞘に生じるアレルギー介在性の原発性胆汁性胆管炎のような複雑な病変形成に係わる可能性が示された。また、肝硬変においては、線維性架橋は M1 型と M2 型のマクロファージの機能的な連携が破綻することにより進行すること、そして GST-P 陽性の前腫瘍性病変では M1/M2 型マクロファージが鎬を削る TAM（腫瘍関連マクロファージ）として作動してい

ることが分かった。

以上要するに、「マクロファージと肝毒性（その1）と（その2）」において紹介したように、肝臓の病変は、肝固有のマクロファージ（クッパー細胞やグリソン鞘間質樹状細胞）の状態と、浸潤する M1/M2 型マクロファージの分極化の特性を踏まえ評価する必要がある。

「肝腎なことは忘れないように・・・」と子供のころよく言われたものである。「第4回」では「マクロファージと腎線維化」について紹介する。

## 第4回：マクロファージと腎線維化

### はじめに

腎線維化は、糸球体や尿細管の傷害後に生じる細胞外基質の異常な蓄積として特徴付けられる。慢性腎臓病（CKD: chronic kidney disease）は、組織学的には、その腎線維化の病態で、線維化の程度により CKD の進行が評価できるとされる。糖尿病や高血圧症は CKD の代表的な素因である。CKD は、現在、日本国内では、1,330 万人いるとされ、透析が必要な患者数は 33 万人とされる。予備軍を含め多くの患者がいることから、国民病とも称される。CKD は、進行すれば萎縮腎（終末腎・末期腎）に至り、尿毒症が生じる。

組織が傷害されると、早期に細胞残屑を貪食する M1 型マクロファージが浸潤し、続いて出現する M2 型マクロファージにより線維原性因子が放出されることで膠原線維を産生する筋線維芽細胞が誘導され線維化が導かれる（図3）。治癒を導く修復性線維化には、マクロファージの M1/M2 型分極化の効果的な作動が重要である。肝臓では、マクロファージ系細胞であるクッパー細胞や、筋線維芽細胞に形質転換できる肝星細胞が常在するが、一方、腎臓にはそのような細胞は存在しない。

第4回においては、腎臓の組織発生に加え、腎線維化に係わるマクロファージの細胞特性を M1/M2 型分極化の観点で解析した成果と、筋線維芽細胞の起源を追究した研究内容を紹介する。

### 1. 腎臓の組織発生に出現するマクロファージの特性

哺乳類の腎臓は後腎芽から発生する。後腎組織を構成する後腎芽細胞は、間葉系の細胞で、この細胞は腎臓の構築に伴い糸球体足細胞や尿細管などの上皮系細胞に分化する。これは間葉-上皮転換（MET: mesenchymal epithelial transition）と呼ばれ、腎臓の組織発生における重要な生命現象である。ラットでは、胎子期の後半において後腎芽から未熟な糸球体（S 字体）や尿細管が形成され始め、生後 21 日の 3 週齢ごろには成熟した腎臓組織が

ほぼ完成する。

ラットの 18 日齢の胎子から 21 日齢の新生子の発生過程の腎組織と、5 週齢以降の成体の腎組織を用いてマクロファージの出現を解析した。その結果、CD68 発現 M1 型マクロファージは、胎生期においてすでに数多く出現し、その後さらに増加し続け、生後 8 日の新生子においてピークとなった。その後は生後 21 日まで減少した。一方、CD163 発現 M2 型マクロファージは胎子期にはほとんど観察されず、生後 8 日の新生子から出現し始め増加し、生後 15 日にピークとなった。その後は減少するものの組織構築が完成する生後 21 日まで認められた。なお、CD68 と CD163 発現マクロファージはラットの成体腎ではほとんどみられない。

CD68 発現 M1 型は、原始/胎生マクロファージの特性があり、高度の貪食活性を示す。腎臓の発生において、胎生期には組織を構築する上で不要となった細胞がアポトーシスで消退するが、CD68 発現 M1 型にはアポトーシス小体を貪食する像が観察された。一方、生後の組織構築には、マクロファージから産生される IGF-1 や CSF-1 等の因子が細胞の分化や成熟に係わるとされる。これらの因子は胎子期に比べると生後の新生子期に増加していた。生後増加し始めた CD163 発現 M2 型はこれら因子を産生することで、腎構成細胞の分化・成熟に係わっている可能性が示された。腎組織発生過程においてマクロファージの M1/M2 型分極化が機能していることが示された。

すでに上述するように、肝臓の発生過程においてもマクロファージの M1/M2 型分極化に基づいて肝臓の組織構築が進むこと、加えて、生後の新生子期において、CD163 発現 M2 型マクロファージの動態と同調するように MHC クラス II 発現マクロファージが出現する。そこで、腎臓の組織発生における MHC クラス II 発現マクロファージの動態を観察したところ、やはり CD163 発現 M2 型と同様に、胎子期では認められず、生後に出現した。それは、生後 4 日以降に増加し始め、生後 21 日まで認められた。MHC クラス II 発現マクロファージも腎臓の分化と成熟に係わっている可能性が示された。

腎臓と肝臓の組織発生（モデリング）において、マクロファージの M1/M2 型分極化が機能していることが分かった。皮膚の創傷治癒（リモデリング）では、貪食活性のある M1 型がまず出現し、修復性線維化を促す M2 型が遅れて現れることで、M1/M2 型分極化が効果的に機能し治癒する。モデリングとリモデリング、どちらにおいてもマクロファージの M1/M2 型分極化が重要な役割を演じていることが分かった。

## 2. イヌの腎線維化病変に出現するマクロファージの特性

15 例のイヌの腎線維化の剖検例を用いて、出現するマクロファージの特性を解析した。腎線維化は、その膠原線維の蓄積状態によりグレード 1（軽度）、2（中等度）、3（高度）に分けて評価した。線維化部位には  $\alpha$  平滑筋アクチン ( $\alpha$ -SMA) 陽性の筋線維芽細胞が出現しており、グレードに伴い増加した。この研究成果を発表した 2001 年、イヌのマクロファージを認識する有用な抗体が存在していなかったことから、単球由来浸潤マクロファ

ージや組織在住マクロファージが有するリソソーム酵素であるリゾチームに対する抗体を用いて免疫組織化学的に解析したところ、線維化の進行に伴い、リゾチーム陽性のマクロファージが増加することが分かった。また、当時ヒトのマクロファージを抗原として開発された抗体 AM-3K がイヌのマクロファージに適応できることを確認し、その抗体を用いてイヌの腎線維化病変を解析したところ、腎線維化のグレードに伴い AM-3K 陽性のマクロファージも増加することが分かった。その後の研究で AM3-K が認識するマクロファージは M2 型であることが示された。

以上より、イヌの腎線維化において、グレードが進むにつれてリゾチームを発現する M1 型マクロファージが増加するとともに、線維原性因子を産生する AM-3K 認識 M2 型マクロファージが出現し線維化の進展に係わることが分かった。

### 3. シスプラチン誘発ラット腎線維化に出現するマクロファージの特性

#### 3-1. 実験的誘発ラット腎線維化モデル

シスプラチンは、プラチナムを有する抗がん剤で、タンパク質や DNA を傷害することで腫瘍細胞に対し細胞毒性を発揮する。また、シスプラチンは、腎臓の近位尿細管の P3 セグメントの上皮細胞を傷害することで、副作用として腎障害を誘起する。

シスプラチンをラットに単回投与し、投与後 1 から 20 日の観察期間に得た材料を解析に用いた (図 27)。シスプラチン投与後 1 日と 3 日において皮髄境界部の尿細管上皮に核変性 (濃縮、膨化、そして断片化などアポトーシス様変化) が現れ、投与後 5 日と 7 日においては、尿細管の上皮細胞は壊死・剥離し、尿細管腔に脱落した (図 28 挿入図)。投与後 9 日以降において、傷害の程度により尿細管は様々な大きさに嚢胞状に拡張したり、時には萎縮していた (図 28)。この時期、傷害を受けた尿細管には、扁平から立方状を呈する上皮が形成され再生が始まった。また、傷害された尿細管の管腔やその周囲の間質には炎症細胞が認められ、線維化が生じ始めた。この線維化は、投与後 12 日以降さらに増加し、投与後 15 日と 20 日では腎組織の本来の構築が消失するまでに増悪しており、膠原線維の蓄積による癒痕化も観察された (図 29)。なお、腎機能障害の血清マーカーである BUN とクレアチニンの値は投与後 3 日以降に有意に増加し、その後投与 20 日まで正常に復することはなかった。また、腎尿細管の傷害マーカーとして知られている Kim-1 (Kidney injury molecule-1) は、投与後 5 日以降傷害された尿細管上皮に発現が認められた。

以上のように、シスプラチン誘発の腎病変は、投与後 1-7 日では尿細管が傷害され、投与後 9 日においては傷害された尿細管に不規則な再生上皮が認められ始め、周囲の間質には線維化が生じた。その線維化の程度は投与後 20 日まで進展することが分かった (図 27)。この病態は、尿細管傷害後の CKD のモデルとして利用できる。

## 3-2. 出現するマクロファージの特性

### 3-2-1. CD68 発現 M1 型と CD163 発現 M2 型のマクロファージ (図 27)

シスプラチン誘発腎線維化モデルにおいて、CD68 発現 M1 型は、尿細管の上皮が壊死・剥離し、傷害が顕著となる投与後 5 日から有意に増加し始め、その後 9 日でピークとなり投与後 20 日まで徐々に減少した。M1 型のサイトカインである IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、そして IL-6 は CD68 発現 M1 型が出現し始めた時期にほぼ一致し投与後 5 日と 7 日に増加した。すなわち、CD68 発現 M1 型は、傷害組織の貪食・処理や、さらなる炎症誘導に係わることが示された。実際、CD68 発現 M1 型は傷害された尿細管の管腔内に数多く出現しており (図 30)、細胞質が泡沫状を呈し細胞残屑を貪食していると思われた。一方、筋線維芽細胞は、CD163 発現 M2 型が産生する TGF- $\beta$  1 により誘導される。シスプラチン誘発腎線維化モデルでは、CD163 発現 M2 型は投与後 5 日以降に増加し始め、投与後 9 日にピークとなり、投与後 20 日までその高い出現数は維持されていた。また、TGF- $\beta$  1 は投与後 7 日以降に、 $\alpha$ -SMA 発現の筋線維芽細胞は投与後 9 日以降に、それぞれ増加し始め、投与後 20 日まで高い出現が維持されていた。すなわち、「CD163 発現 M2 型マクロファージ出現⇒TGF- $\beta$  1 産生⇒筋線維芽細胞の誘導⇒線維化の進行」の関連性が示され、M2 型が腎線維化の形成に重要な役割を演じていることが明らかとなった (図 27)。

皮膚の創傷治癒におけるマクロファージの M1/M2 型分極化では、CD68 発現 M1 型は早期に出現し、一方、CD163 発現 M2 型は、M1 型に遅れ分極して出現することで修復性の線維化を誘導する。シスプラチン誘発の腎線維化においても、上述のように M1 型は尿細管傷害時に、遅れて M2 型が線維化の進展時期に出現しており、マクロファージの M1/M2 型分極化が機能していた。しかし、シスプラチン誘発腎線維化モデルでは、皮膚創傷治癒や肝線維化に生じる線維化とは異なり、病態が改善することなく、線維化が進行した。これは、線維化を誘導する CD163 発現 M2 型が消失することなく持続して出現することと、後述するように MHC クラス II 発現マクロファージと、MHC クラス II 発現マクロファージにより誘導される CD4<sup>+</sup>や CD8<sup>+</sup>の T リンパ球が深く係わっていることが考えられた (図 27)。

なお、投与後 12 日以降において、傷害された尿細管周囲の線維化部位に、CD34 を発現する内皮細胞から成る新生血管が認められ始めた。新生血管は、炎症反応において炎症の場 (炎症細胞の浸潤と栄養的なサポート) を提供する上で重要である。腎線維化の進展に係る M1 型と M2 型マクロファージの浸潤と血管新生との係わりが示された。

### 3-2-2. MHC クラス II 発現マクロファージと T リンパ球 (図 27)

肝線維化や皮膚の創傷治癒における線維化において、MHC クラス II 発現マクロファージが観察されている。そこで、シスプラチン誘発腎線維化においても MHC クラス II 発現マクロファージの特性を解析した。MHC クラス II 発現マクロファージは、投与後 1-7 日ではほとんど観察されなかったが、線維化が生じ始める投与後 9 日に急に出現し、その高い出現数は投与後 20 日まで続いた。その出現数は、CD68 発現 M1 型や CD163 発現 M2

型マクロファージに比べると数倍多かった。興味ある所見として、CD68 発現 M1 型は細胞残屑を貪食するために拡張した尿細管の管腔内 (図 30) に、CD163 発現 M2 型は膠原線維を産生する筋線維芽細胞を誘導するために拡張あるいは萎縮した尿細管周囲の間質や線維化部位に散見された (図 31) のに対し、MHC クラス II 発現マクロファージは傷害された尿細管周囲の線維化が顕著な部位にび漫性に、時に集簇して出現する特徴があった (図 32)。このような分布から、MHC クラス II 発現マクロファージは、CD68 発現 M1 型あるいは CD163 発現 M2 型のマクロファージよりも、腎線維化においてより中心的であり、重要な役割を演じている可能性が示された。

MHC クラス II 発現マクロファージは抗原提示細胞として T 細胞に作用することから、リンパ球の動態を観察した。その結果、CD20<sup>+</sup>B 細胞の出現数は極めて僅かで、特異的な変化なかったが、CD4<sup>+</sup>T リンパ球 (ヘルパー T 細胞) は投与後 3 日以降に観察され、特に投与後 9 日から MHC クラス II 発現マクロファージと同様に急に増加し始め、線維化が進行する投与後 20 日までその高い出現数が維持された (図 27)。さらに、CD8<sup>+</sup>T リンパ球 (キラー T 細胞) は、CD4<sup>+</sup>T リンパ球ほどには出現数は多くはなかったが、やはり投与後 9 日以降増加し始め、投与後 20 日まで増加し続けた (図 27)。CD4<sup>+</sup> (図 33) と CD8<sup>+</sup> (図 34) の T リンパ球の分布は、MHC クラス II 発現マクロファージと同様に、傷害された尿細管周囲の線維化が顕著な部位に散在性に、長期観察した慢性病変 (シスプラチンの反復投与により作製) では時に集簇 (図 35・図 36) して出現する傾向にあった。これらの所見から、MHC クラス II 発現マクロファージと、CD4<sup>+</sup>と CD8<sup>+</sup>の T リンパ球は相互に関連して出現していると考えられた。

なお、このようなリンパ球の浸潤とリンパ濾胞形成部位ではポドプラニン陽性の内皮により内張りされた新生リンパ管の形成が顕著であった (図 37)。マクロファージの浸潤に係る血管新生に加え、リンパ濾胞の誘導に係る新たなリンパ管の形成は、腎線維化の増悪に深く係っている可能性が示された。

### 3-3. 腎線維化におけるマクロファージの機能的役割に関する一考察 (図 27)

シスプラチン誘発ラット腎線維化において、マクロファージの M1/M2 型分極化が機能していることが分かった。特に、CD68 発現 M1 型は、傷害組織の残屑を貪食することで自然免疫として働いていると考えられた。加えて、上述するように、MHC クラス II 発現マクロファージが、この腎線維化の進展に深く係わることが示された。二重蛍光免疫染色では、MHC クラス II 発現マクロファージの 10%程度が CD163 を共発現していたのに対し、CD68 を共発現する MHC クラス II 発現マクロファージは投与後 12 日で 30%、投与後 20 日では 80%にも達した。MHC クラス II 発現マクロファージは、M1 型として機能することが知られているが、腎線維化では、それが顕著であった。

獲得免疫において、抗原提示能を有する樹状細胞やマクロファージは、CD4<sup>+</sup>T リンパ球を導き、その結果 CD4<sup>+</sup>T リンパ球はヘルパー T 細胞として機能することで細胞傷害性のある CD8<sup>+</sup>T リンパ球 (キラー T 細胞) を誘導する。尿細管傷害後に自然免疫として機能し

ていた CD68 発現 M1 型の多くが、その後 MHC クラス II を発現する抗原提示能を有するマクロファージへと機能がシフトし、その結果獲得免疫が作動することで CD4<sup>+</sup>と CD8<sup>+</sup>の T リンパ球が誘導されたと考えられた。すなわち、投与後 9 日以降の腎線維化は、CD163 発現 M2 型マクロファージが組織を修復するために機能しているものの、一方で MHC クラス II 発現マクロファージの介在による CD4<sup>+</sup>ヘルパー T 細胞誘導の CD8<sup>+</sup>キラー T 細胞が強い細胞傷害性を示し、M2 型マクロファージと対峙することで、不完全な修復状態が続き、その結果腎線維化の病態が徐々に増悪すると考えられた (図 27)。

実際、細胞傷害性の CD8<sup>+</sup>キラー T 細胞は抗炎症作用のある M2 型マクロファージに抗うよう作動するとの報告がある。また、CD8<sup>+</sup>キラー T 細胞を誘導する CD4<sup>+</sup>ヘルパー T 細胞の出現は、腎線維化を増悪させる重要な細胞とみなされている。シスプラチンをラットに 7 週間に亘り反復投与することで作製したより重度な腎線維化 (慢性モデル) では、リンパ球の集簇がしばしば観察される (図 35)。そこには MHC クラス II 発現マクロファージとともに、CD4<sup>+</sup>ヘルパー T 細胞と CD8<sup>+</sup>キラー T 細胞 (図 36) が集簇している。それでは、なぜ、T リンパ球の誘導に係わる MHC クラス II 発現の抗原提示能のあるマクロファージが腎線維化病変に特異的に出現するのかが重要となる。それには、おそらく、傷害された腎組織から放出されるダメージ関連分子パターン (DAMPs: damage-associated molecular patterns) が係わっていると考えている。DAMPs は炎症や線維化を誘導する内在性因子である。シスプラチン誘発腎病変では、線維化の進展時期に、細胞外基質である laminin、fibronectin や biglycan などが DAMPs として放出され、加えて Toll 様受容体である TLR-4 の発現増加も観察されている。さらなる解析が必要であるが、CD4<sup>+</sup>と CD8<sup>+</sup>の T リンパ球を導く MHC クラス II 発現マクロファージが有する抗原提示能の獲得には、このような DAMPs が内因性リガンドとして関与しているのかもしれない。

腎組織は、再生力の乏しい臓器である。糸球体や尿細管が一端傷害されると進行性の線維化となり、結果 CKD に至る。シスプラチン誘発ラット腎線維化モデルに出現するマクロファージとリンパ球の特性解析により、進行する CKD の病態の一端が、上述するように明らかにできたと考えている。

### 3-4. 腎線維化における筋線維芽細胞の起源

筋線維芽細胞は、M2 型マクロファージが産生する強力な線維原性因子である TGF- $\beta$ 1 により誘導される。その形成過程において、ビメンチン、デスミンや  $\alpha$ -SMA などの細胞骨格を種々の割合で発現する。その中でも  $\alpha$ -SMA を発現する筋線維芽細胞が最も分化した状態と考えられている。これらに加え、腎線維化における筋線維芽細胞は、細胞収縮に係わるカルポニンも発現する。筋線維芽細胞は、一般的には、間質の線維芽細胞から形成されるが、肝線維化では肝星細胞、膀胱線維化では膀胱星細胞、皮膚では毛包周囲結合組織鞘細胞、また新生血管の血管内皮/周皮細胞などの間葉系細胞、加えて骨髄由来の体性幹細胞にもその起源があるとされる。まさに、「mysterious cells」である。腎線維化における筋線維

芽細胞の起源について追究した。

### 3-4-1. Thy-1 (CD90) 発現の腎髄質間質細胞と血管周皮細胞由来の筋線維芽細胞

Thy-1 は、骨髄の間葉系幹細胞や血管周皮細胞などの体性幹細胞に発現する。シスプラチン誘発腎線維化において、ビメンチンやデスミン発現の筋線維芽細胞の多くは Thy-1 を発現していたが、一方、 $\alpha$ -SMA 発現の筋線維芽細胞には Thy-1 の発現はほとんどなかった。そこで、Thy-1 を発現する血管周皮細胞の特徴があるラットの未分化間葉系細胞株 MT-9 に TGF- $\beta$ 1 を添加したところ、Thy-1 の発現が低下し、逆に  $\alpha$ -SMA の発現が増加した。また、ラットの腎間質細胞株 NRK-49F に TGF- $\beta$ 1 を添加したところ  $\alpha$ -SMA の発現が増加した。成体のラット腎では、Thy-1 は、髄質間質細胞と血管周皮細胞に発現している。腎発生過程の後腎芽細胞は Thy-1 を発現しており、よって、この髄質間質細胞は、血管周皮細胞と同様に体性幹細胞の特徴があると考えられる。なお、血管周皮細胞は、Thy-1 により認識されることに加え、私たちが作製したラット体性幹細胞標識抗体 A3 にも陽性を示すことを確認している (図 38)。

要するに、腎線維化に出現する筋線維芽細胞は、このような髄質間質細胞や血管周皮細胞などの間葉系の体性幹細胞の特徴を有する細胞に由来すると考えられた。Thy-1 も A3 (図 39) も骨髄の間葉系の体性幹細胞を認識することから、線維化病変を形成する筋線維芽細胞の一部はそのような骨髄体性幹細胞から動員されている可能性もある。余談であるが、近年、そのような体内にある体性幹細胞はミューズ細胞 (Muse cells; Multi-lineage differentiating Stress Enduring cells) と称され、多分化能があり、血中を循環することで損傷された組織に動員され多様な組織構成細胞に分化する可能性があると考えられている。ミューズ細胞を用いた損傷組織に対する再生医療の展開も検討され始めている。

なお、腎線維化においては TGF- $\beta$ 1 以外に、オステオポンチンや骨形成タンパク質 (BMP) である BMP-6 が高発現しており、これらの因子も筋線維芽細胞を誘導する重要な線維原性因子となることを明らかにした。

### 3-4-2. 不完全な再生尿細管の上皮-間葉転換 (EMT:epithelial mesenchymal transition) を介した筋線維芽細胞の形成

ラット (NRK-52E 株) やブタ (LLC-PK1 株) の尿細管上皮由来の培養細胞株に TGF- $\beta$ 1 を添加すると、上皮細胞の特性である E-カドヘリンの発現が減じ、代わって  $\alpha$ -SMA を発現する筋線維芽細胞へと形質転換する。シスプラチン誘発腎病変において、傷害された尿細管の上皮は、壊死やアポトーシスに陥り脱落するが、その後再生が始まる。順調な再生過程にある尿細管上皮には、増殖活性があり、加えて上皮細胞の増殖・分化を規定する Wnt シグナルを介した細胞内伝達に関与する  $\beta$ -カテニンの発現も観察される。一方、増殖活性に乏しく  $\beta$ -カテニンが発現していない再生尿細管は、E-カドヘリンの発現が低下しており、

代わって  $\alpha$ -SMA が発現する (図 40)。尿細管の再生能は、基底膜の破壊の程度に依存するとされる。EMT は基底膜が破壊された不完全な再生状態にある尿細管に生じていると考えられた。

発生段階の後腎芽細胞は、Thy-1 を発現する体性幹細胞の特徴に加え、ビメンチンや  $\alpha$ -SMA (図 41) を発現する筋線維芽細胞の特性をすでに兼ね備えている。この後腎芽細胞が腎発生において MET (間葉-上皮転換) により尿細管へと分化・成熟する。転じて考えると、腎線維化における不完全再生の尿細管の EMT は、後腎芽細胞への遡及現象と捉えることができるかもしれない。

なお、シスプラチン誘発腎線維化では、シクロオキシゲナーゼ (主に COX-1) の発現増加により誘導される PGE<sub>2</sub> が EP4 レセプターを介して傷害された尿細管上皮のアポトーシスや EMT を抑制することで、尿細管に良好な再生を促す可能性があることを報告した。腎臓は再生し難い臓器とされるが、再生医療において傷害された尿細管を良好に再生させる技術の開発は、腎線維化の進行の軽減に繋がると考える。

### 3-4-3. 腎線維化の軽減実験

再生能力に乏しい腎臓に生じる線維化は進行性と考えられる。そこで、少しでも腎線維化を軽減できる方法がないか検討した。

糸球体ろ過機能を有する腎臓は、血圧負荷 (高血圧状態) により線維化の病態が増悪するとされる。そこで、シスプラチン誘発の慢性腎線維化モデルを用いて、降圧作用のあるアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害剤) であるエナラプリルの効果を検討した。非投与群に比べて、エナラプリルの投与により、腎線維化の初期において炎症性水腫の軽減と CD68 発現 M1 型マクロファージの浸潤が低減しており、その後の線維化の進展が抑制されていた。なお、CD162 発現 M2 型マクロファージの出現にエナラプリル投与の影響はなかった。

次に、抗炎症作用を有するデキサメサゾンの効果を腎線維化の慢性モデルを用いて検討した。その結果、非投与群に比べると、デキサメサゾンを複数回投与することにより、線維化病変の初期において BUN やクレアチニン値の上昇が抑制され、さらに CD68 発現 M1 型マクロファージや  $\alpha$ -SMA 発現の筋線維芽細胞の出現数が減じる傾向にあることが分かった。その結果、その後に生じる線維化が軽減されていた。なお、CD163 発現 M2 型マクロファージにはデキサメサゾン処置による顕著な影響は観察されなかった。また、興味ある所見として、TGF- $\beta$ 1 の処置により  $\alpha$ -SMA の発現が増加する MT-9 (ラットの血管周皮細胞の特徴がある細胞) と NRK-49F (ラットの尿細管間質細胞) の培養細胞株にデキサメサゾンを添加すると  $\alpha$ -SMA 発現が抑制されていた。デキサメサゾンは、炎症誘起に係る M1 型マクロファージの浸潤を軽減することに加え、筋線維芽細胞の起源細胞に直接作用することで、その形成を抑制することが示された。デキサメサゾンは、このような作用により軽度ではあるが腎線維化の進行を抑制したのではないかと考えられた。

以上の成果は、炎症誘起や組織傷害に係る M1 型マクロファージの出現を抑制することが、その後の腎線維化の進展を幾分か改善できる可能性を示唆している。

## まとめ

腎線維化では、早期に CD68 発現 M1 型マクロファージが出現し尿細管の傷害と炎症を助長し、その後 CD163 発現 M2 型マクロファージが出現することで線維化が生じる。マクロファージの M1/M2 型分極化は組織傷害後の線維化の合目的な生命現象である。しかし、腎線維化では、CD163 発現 M2 型の出現時期に一致し、抗原提示能のある MHC クラス II 発現マクロファージとそれにより誘導される CD4<sup>+</sup>ヘルパーT 細胞と CD8<sup>+</sup>キラーT 細胞が特徴的に現れることが分かった。特に、CD8<sup>+</sup>キラーT 細胞には細胞傷害性があることから、CD163 発現 M2 型の修復機能と対峙することで、腎線維化の病態の増悪に関与していると考えられた。M1/M2 型マクロファージ分極化に加え、MHC クラス II 発現マクロファージと CD4<sup>+</sup>ヘルパーT 細胞/CD8<sup>+</sup>キラーT 細胞の役割、そして膠原線維を産生する筋線維芽細胞の起源の追究は、CKD（慢性腎臓病）の病態である腎線維化を改善する新たな手法の開発に資すると考える。

## 謝辞とメッセージ

40 年に亘り続けてきたマクロファージに関する研究成果を「マクロファージ病理学」として文献等を参照しつつ整理してみました。結構なボリュームになりました。この研究に関し、長く共同研究者として支援していただいた桑村充先生と井澤武史先生、そしてこの課題に興味を抱き参加していただいた学生/大学院生、そして共同研究者の方に感謝申し上げます。

「マクロファージの浸潤」・・・この所見のみでは病変の全貌を読み解くことはできません。これが私からの最後のメッセージです。

# マクロファージ病理学 (図1~41)

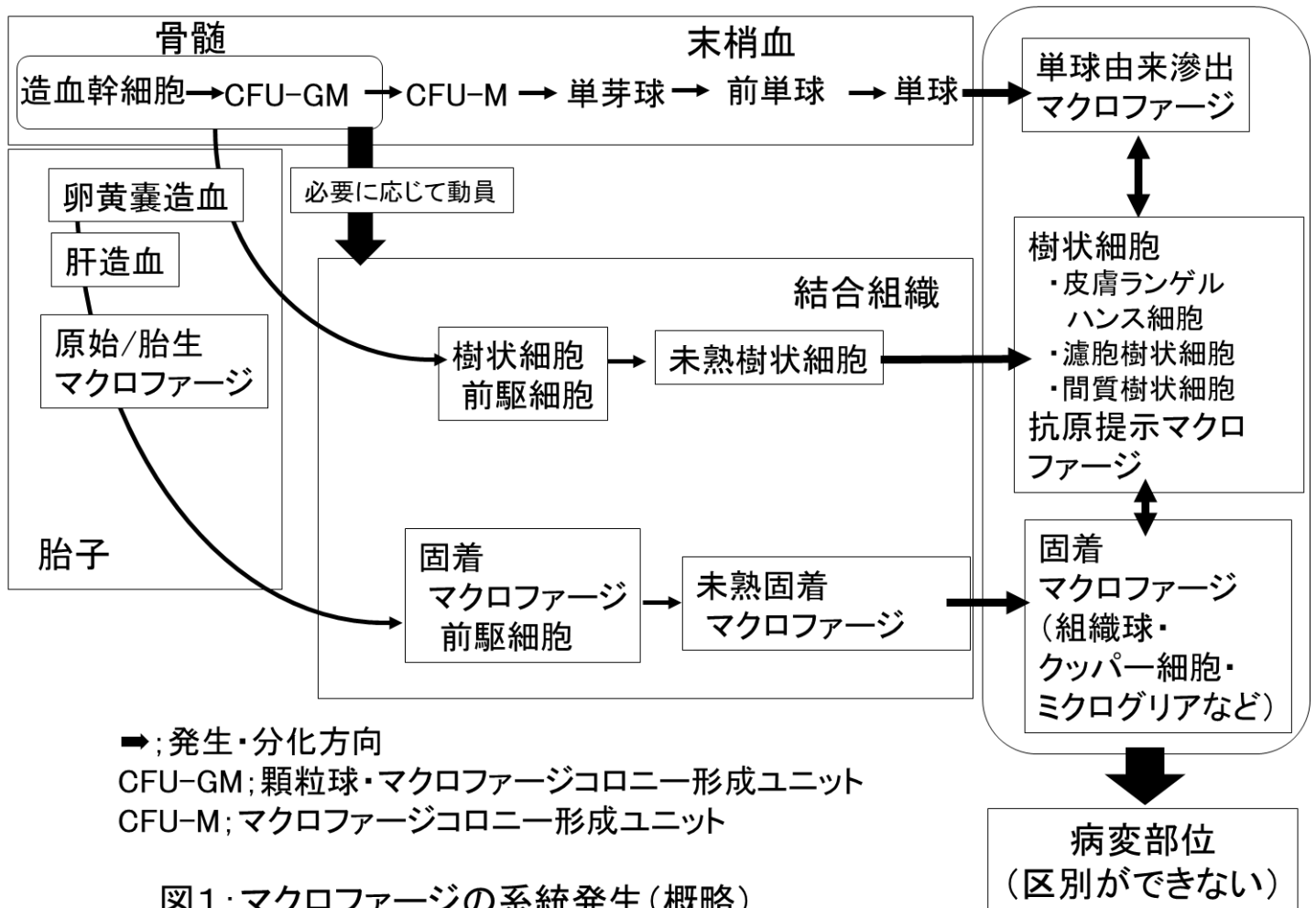


図1: マクロファージの系統発生(概略)

## 正常組織

血液:単球

結合組織:組織球(組織マクロファージ)、間質樹状細胞

肝:クッパー細胞、グリソン鞘間質樹状細胞

脾・リンパ節:遊離型・固定型マクロファージ、濾胞樹状細胞、指状陥入樹状細胞

肺:肺胞マクロファージ、肺血管内マクロファージ(PIM)

漿膜面:腹腔・胸腔マクロファージ

皮膚:ランゲルハンス細胞、間質樹状細胞、組織球

骨:破骨細胞

神経組織:ミクログリア、髄膜マクロファージ、分岐マクロファージ

滑膜:A細胞

胎子:原始/胎生マクロファージ

## 病変部位

浸潤マクロファージ:

清掃細胞

泡沫細胞

脂肪顆粒細胞/格子細胞

ヘモジデリン貪食マクロファージ

桿状細胞

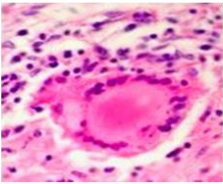
肉芽腫:

類上皮細胞

多核巨細胞(ランゲルハンス型・異物型)

図2: 正常と病変部位における代表的なマクロファージ系細胞

ラングハンス型巨細胞



Th1:IFN- $\gamma$

M1型

TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ,  
IL-6, IL-1 $\beta$ ,  
ROSs(活性酸素種)

炎症誘起  
貪食活性  
組織傷害  
(抗腫瘍効果)

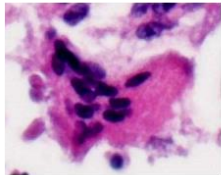
マクロファージ  
(M0型)

Th2:IL-4

M2型

IL-10, IL-4,  
IGF-1,  
TGF- $\beta$  1

炎症抑制  
修復/線維化  
(腫瘍増殖促進効果)



異物型巨細胞

( ) : 腫瘍随伴マクロファージ(TAM)の機能

図3:M1/M2型マクロファージ分極化の概念(本文参照)

損傷 → 炎症相 → 増殖相 → 修復相

- ・血管反応
- ・血液凝固反応  
血小板、フィブリン
- ・炎症細胞反応  
M1型マクロファージ  
好中球 など
- ・上皮化

- ・肉芽組織  
血管新生  
炎症細胞  
M2型マクロファージ  
リンパ球 など  
線維芽細胞/筋線維芽細胞

- ・第一次治癒  
(完全治癒)
- ・第二次治癒  
(不完全治癒)  
(瘢痕拘縮)

線維化:

- ・膠原線維の産生と分解  
⇒MMP vs. TIMP
- ・肉芽組織構成細胞の  
アポトーシスによる消退

図4: 皮膚の創傷治癒(本文参照)

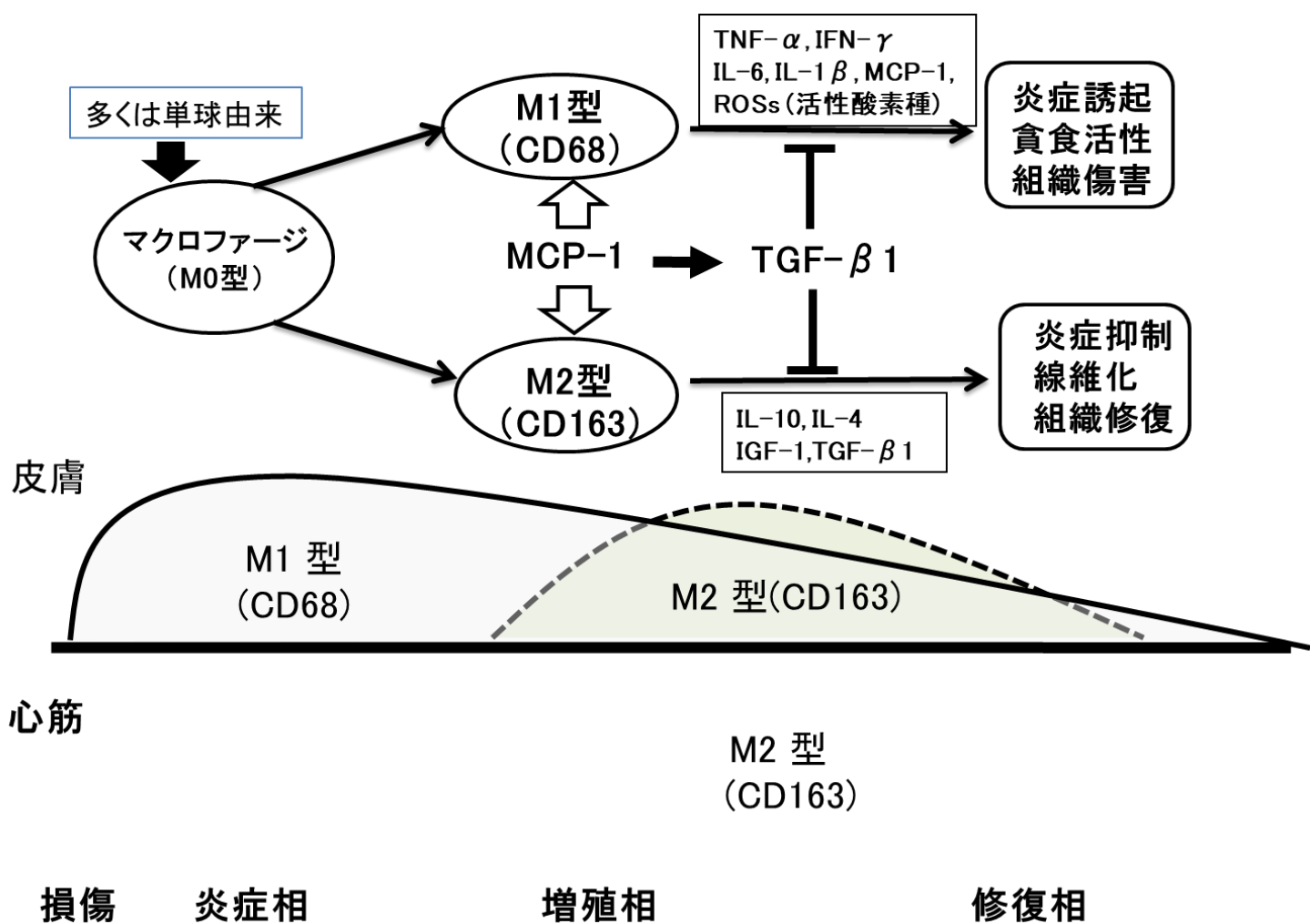


図5: 皮膚と心筋の創傷治癒におけるマクロファージの動態 (本文参照)

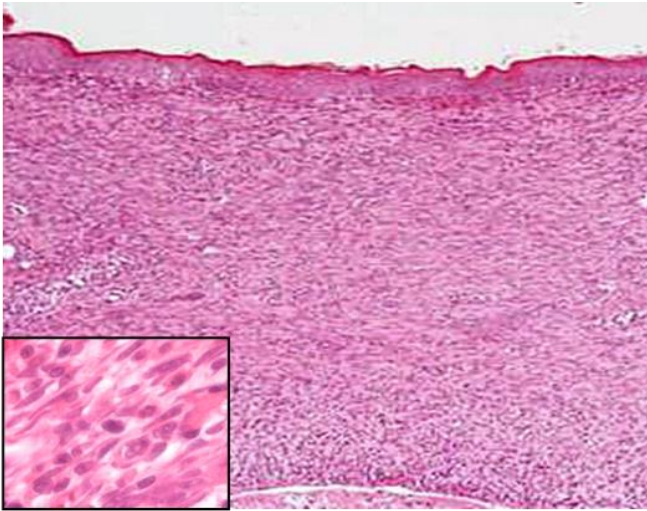


図6:皮膚の創傷治癒の肉芽組織

挿入図:増殖する筋線維芽細胞

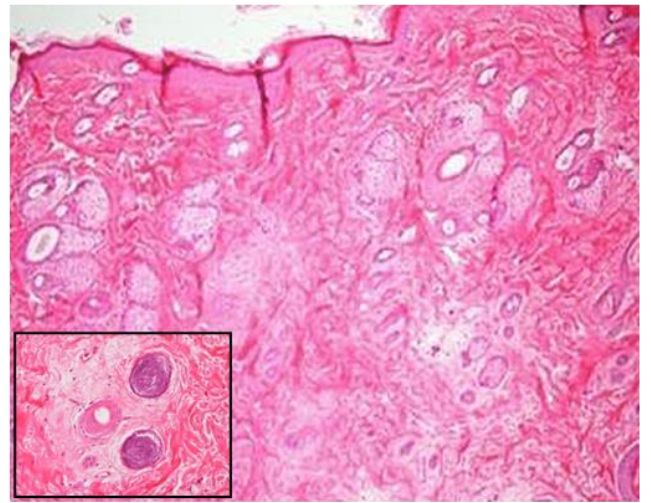


図7:ケロイド様の皮膚病変

挿入図:萎縮した毛根周囲の瘢痕拘縮

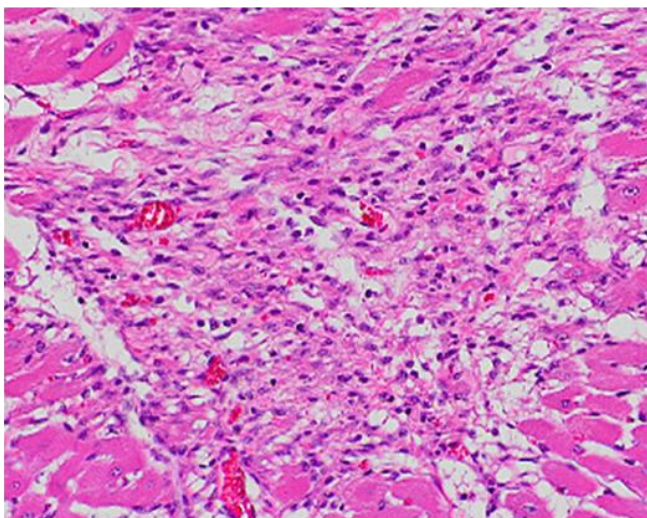


図8:心筋傷害部位の肉芽組織

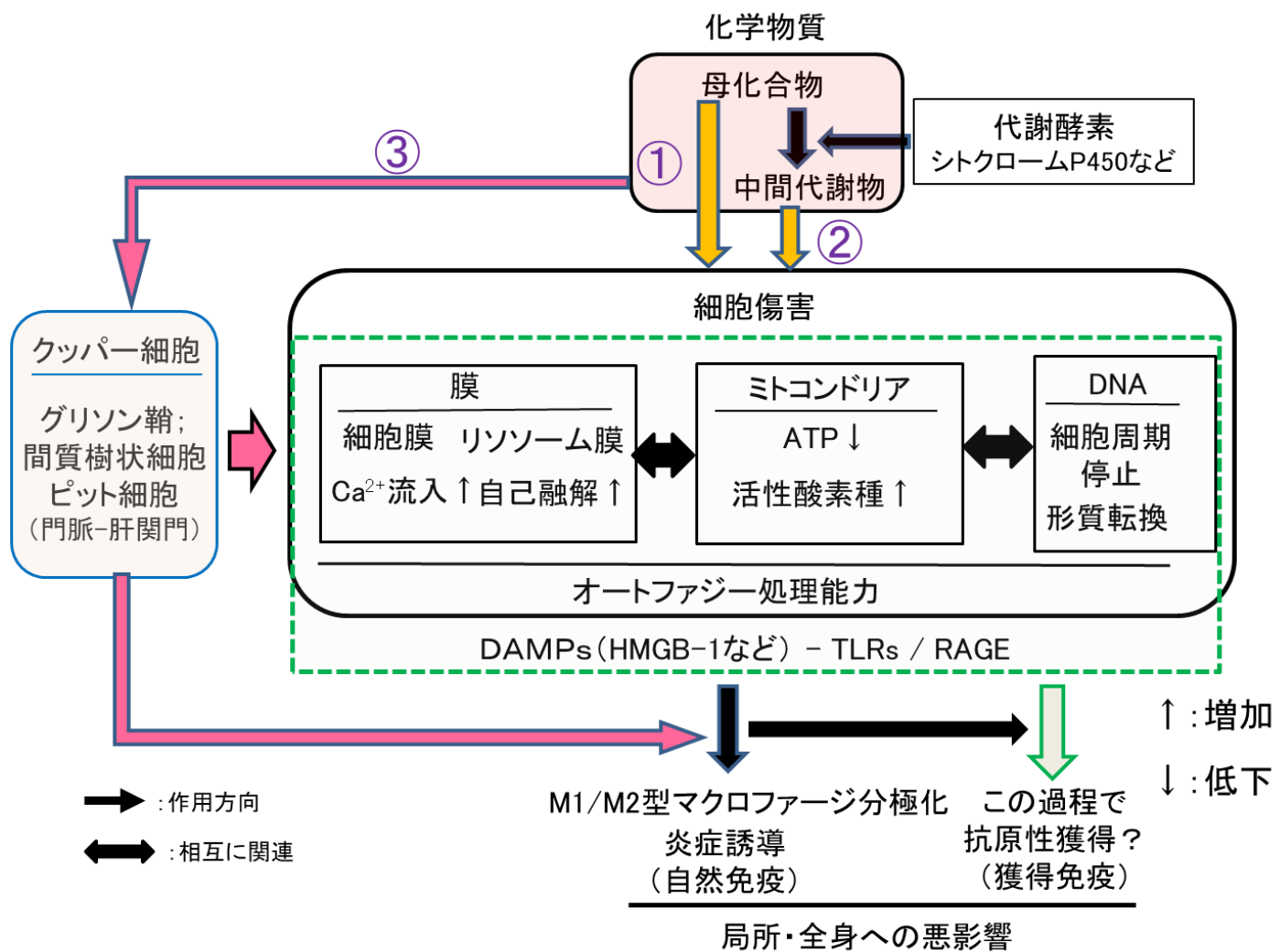


図9: 化学物質誘発肝毒性の発現メカニズム(本文参照)

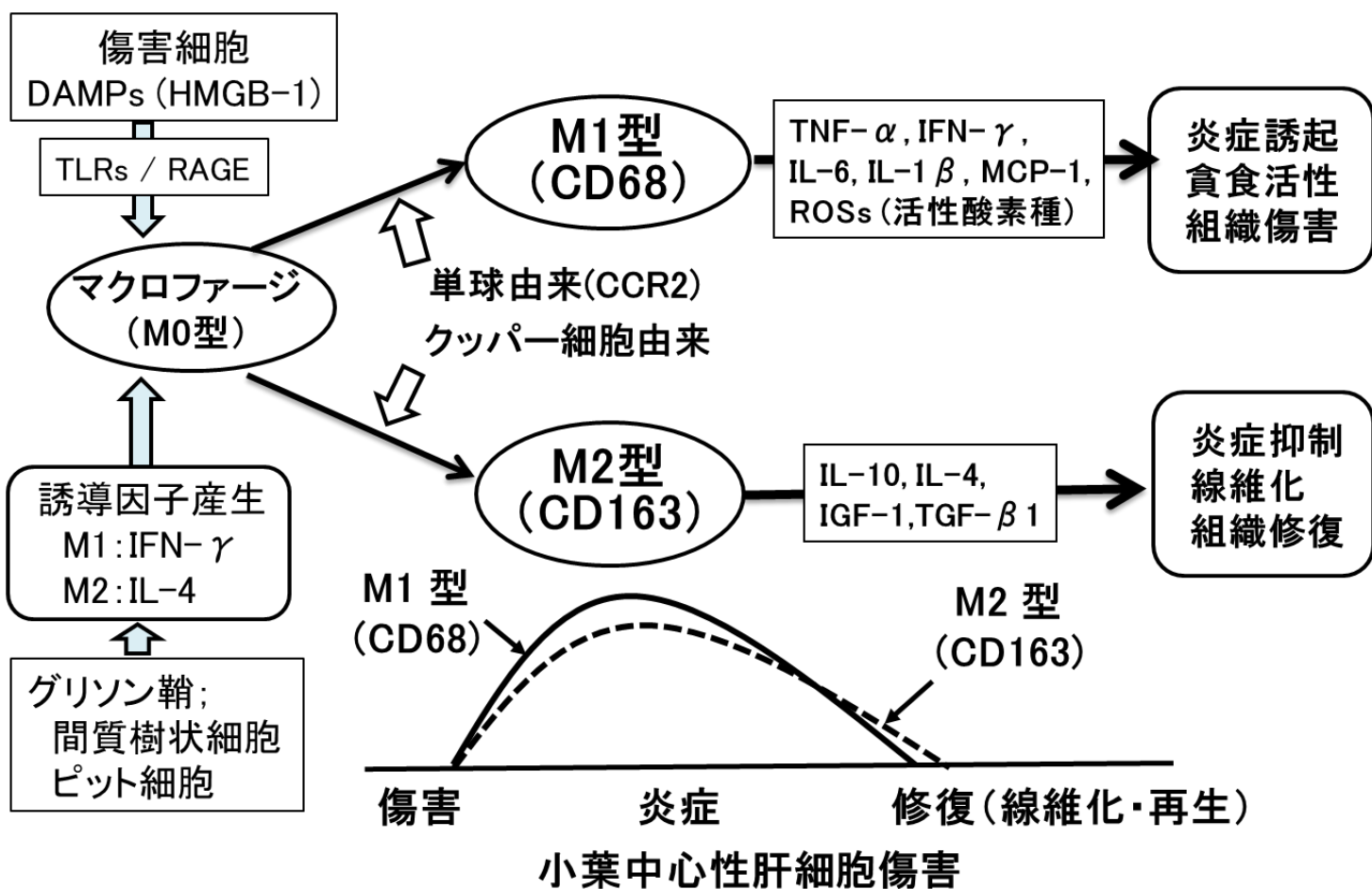


図10: 小葉中心性肝細胞傷害部位に出現するマクロファージの特性(本文参照)

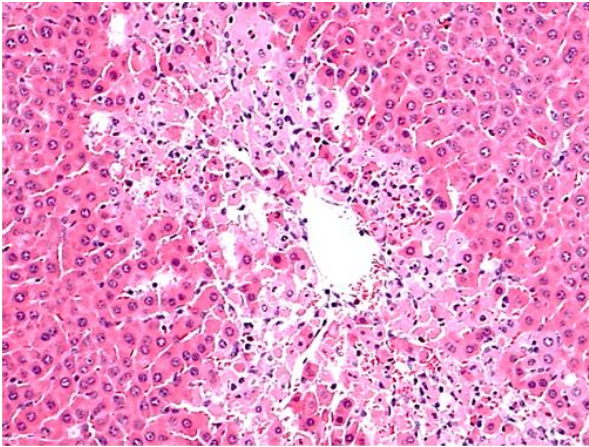


図11: 肝小葉中心性凝固壊死

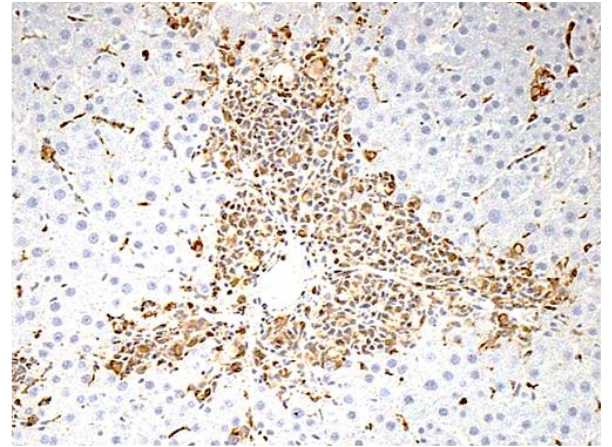


図12: 肝小葉中心性凝固壊死部位におけるCD68発現M1型マクロファージ

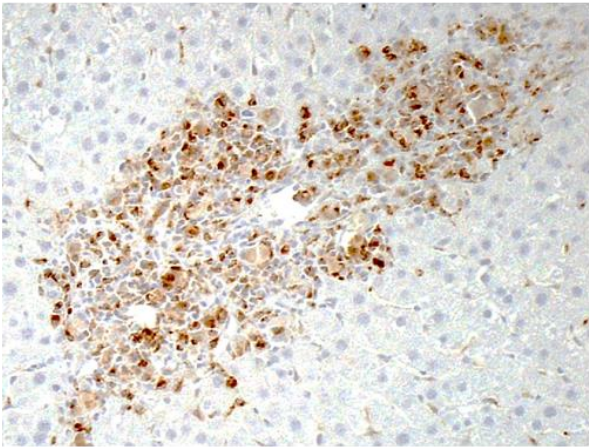


図13: 肝小葉中心性凝固壊死部位におけるCD163発現M2型マクロファージ

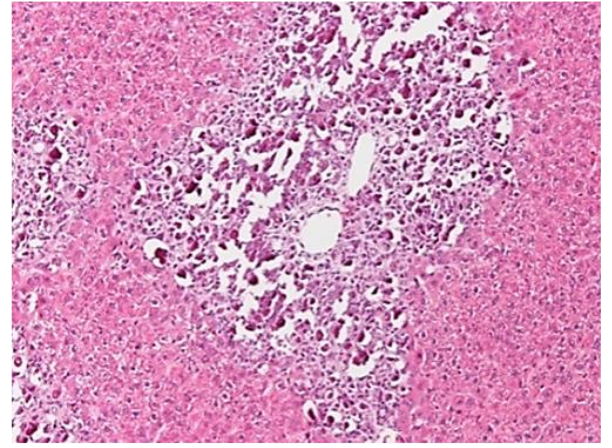


図14: 肝細胞の凝固壊死部位に生じた異栄養性石灰沈着

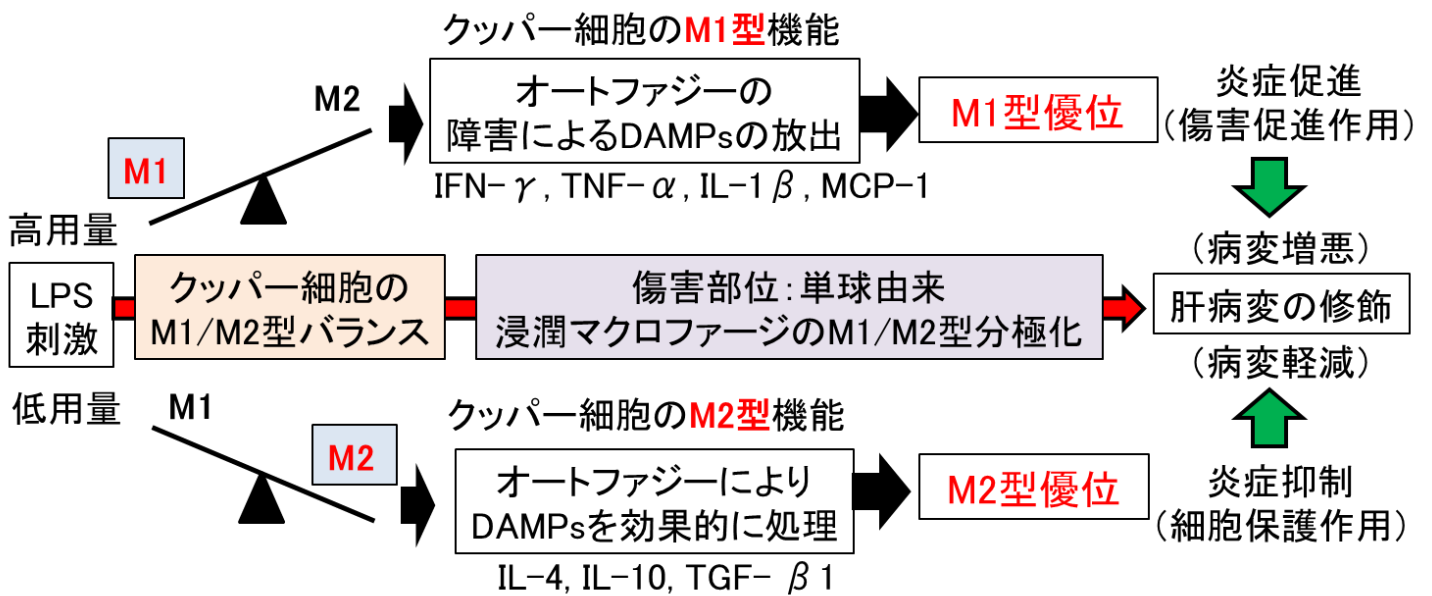


図15: LPS刺激によるクッパー細胞の機能の二面性に基づいた肝病変への影響(本文参照)

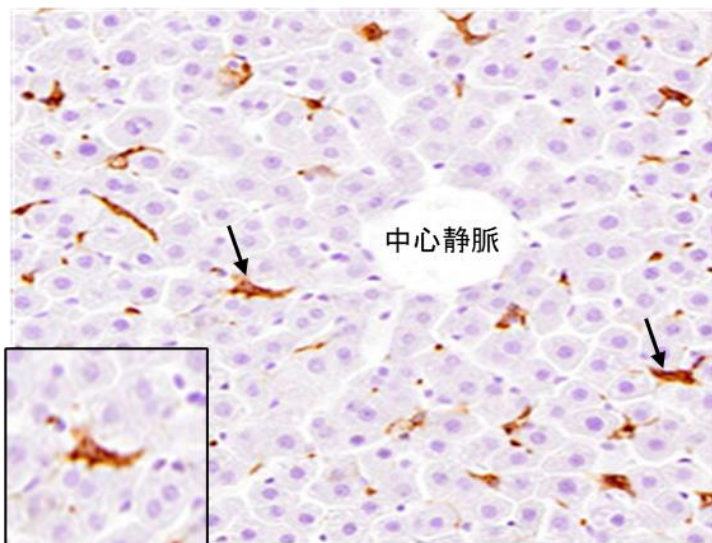


図16: 低用量LPSにより活性化したCD163発現肝クッパー細胞(矢印); 挿入図: クッパー細胞の拡大像

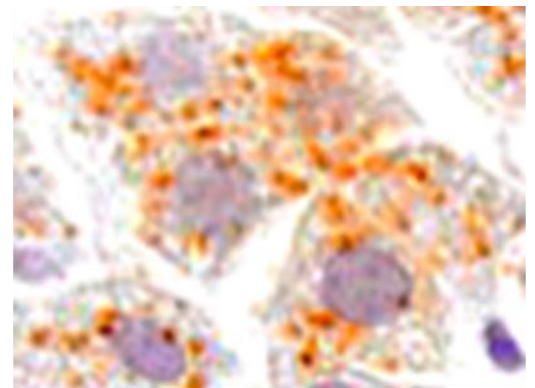


図17: 低用量LPSにより誘導された肝細胞内のLC3B免疫陽性のオートファゴソーム

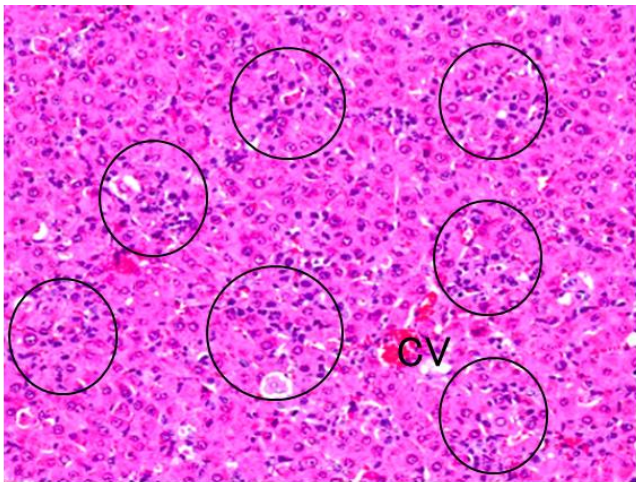


図18: ガラクトサミン誘発の肝小葉内巣状病変(サークル)

CV: 中心静脈

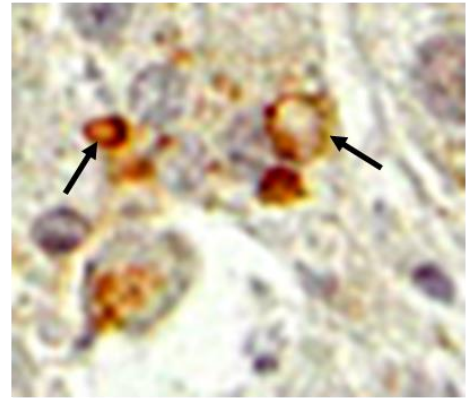


図19: 肝細胞内のLC3B陽性の空胞化した異常なオートファゴソーム(矢印)

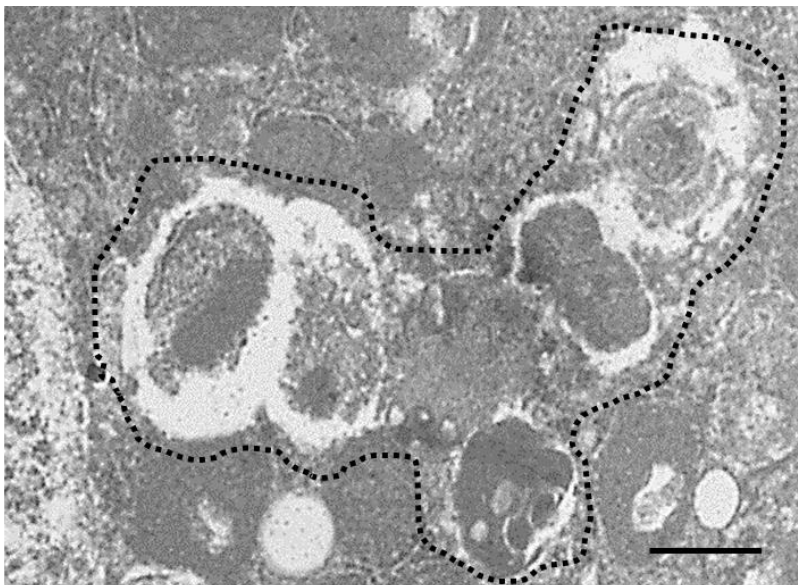
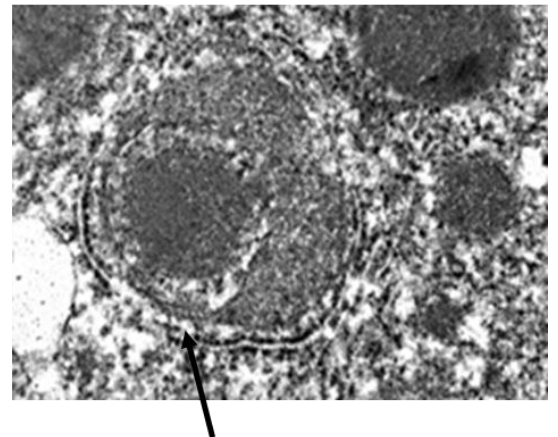


図20: 肝細胞の異常なオートファゴソームの電顕像: 処理出来ない残屑を含んでいる(点線内)



正常なオートファゴソーム

二重の生体膜に囲まれた正常なオートファゴソーム

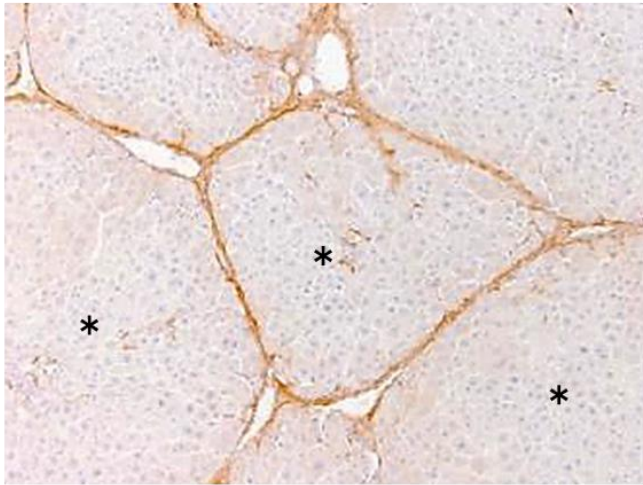


図21:肝硬変の線維性架橋における  
 $\alpha$ 平滑筋アクチン免疫陽性の  
筋線維芽細胞と偽小葉(\*)

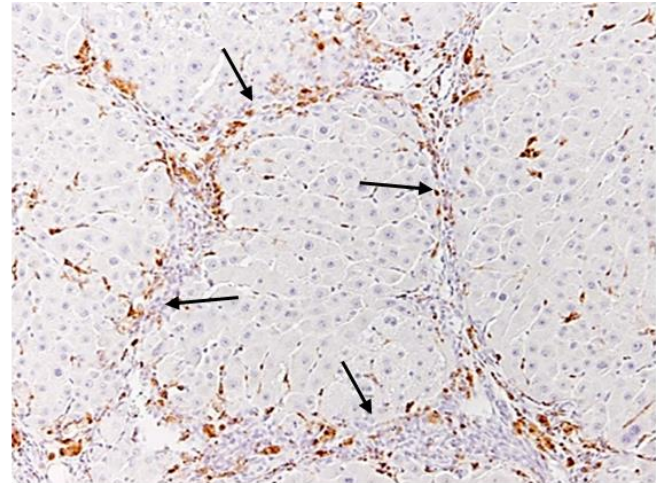


図22:肝硬変の線維性架橋(矢印)における  
CD68発現M1型マクロファージ

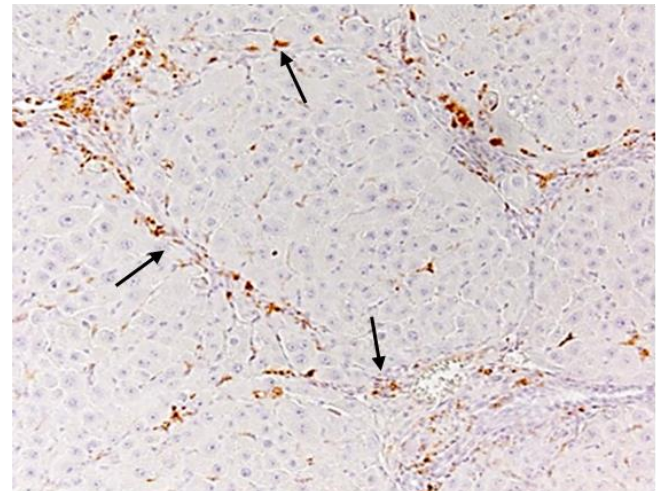


図23:肝硬変の線維性架橋(矢印)における  
CD163発現M2型マクロファージ

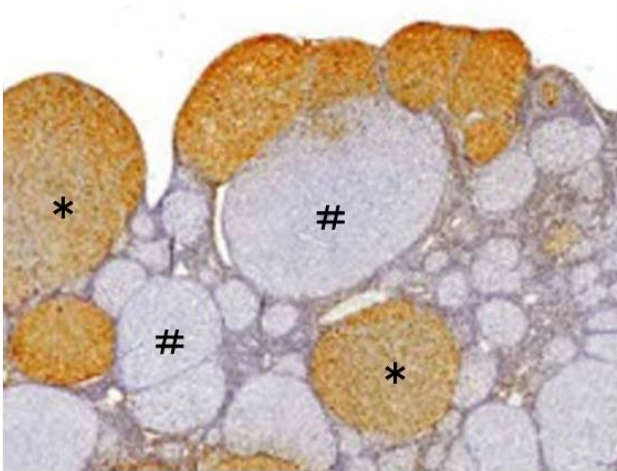


図24: 肝硬変のGST-P免疫陽性(\*)と陰性(#)の偽小葉

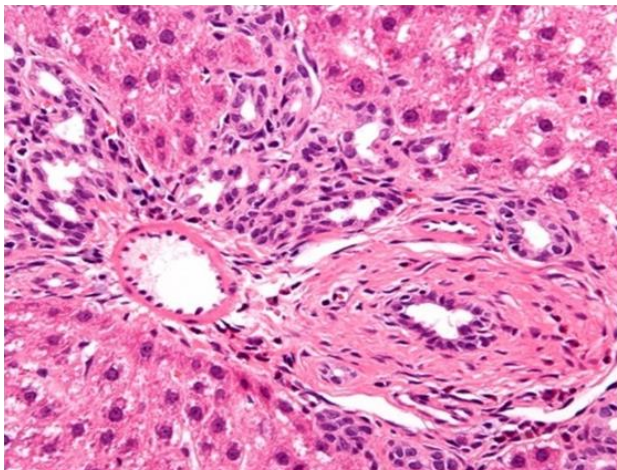


図25:  $\alpha$ -naphthylisothiocyanate (ANIT) 投与によるグリソン鞘における炎症細胞反応と小胆管の増生を伴った胆管周囲線維症

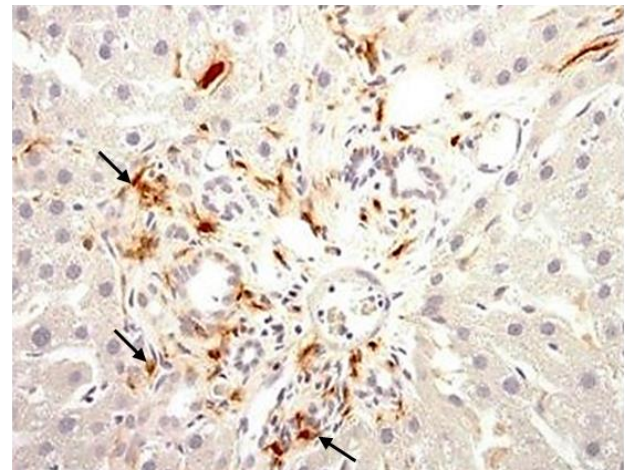


図26: ANIT投与によるグリソン鞘の胆管周囲線維症におけるMHCクラスII発現間質樹状細胞(矢印)

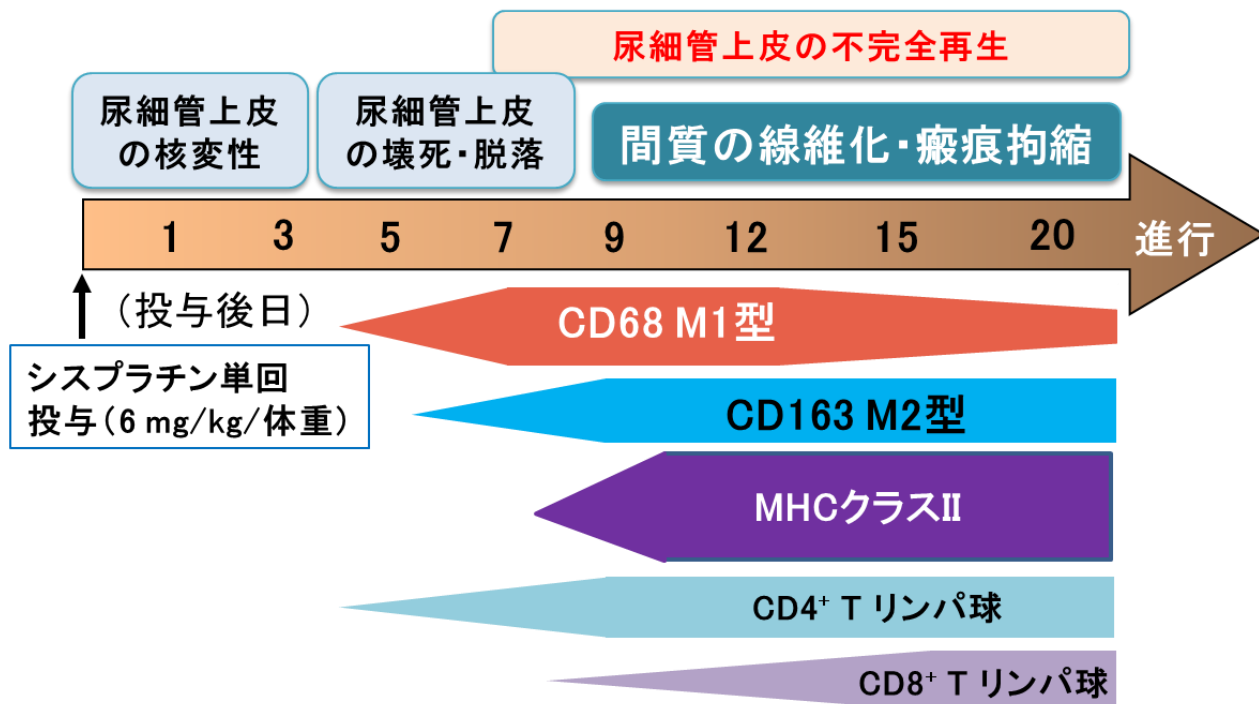


図27: シスプラチン単回投与誘発ラット腎線維化の推移とマクロファージ・リンパ球の動態(本文参照)

CD4<sup>+</sup>Tリンパ球⇒ヘルパーT細胞    CD8<sup>+</sup>Tリンパ球⇒キラーT細胞

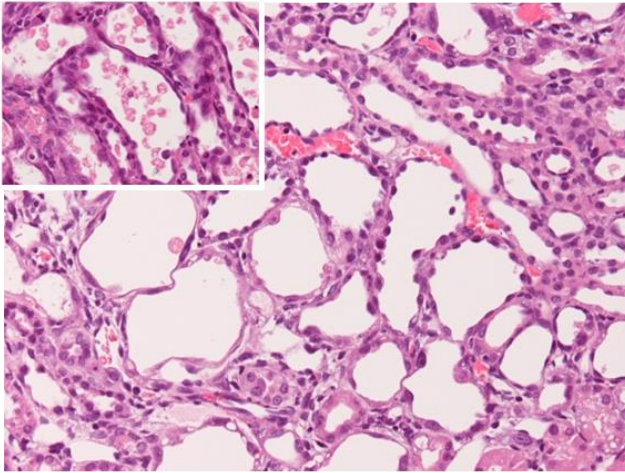


図28: 傷害された尿細管の拡張と扁平から立方状の尿細管上皮の不規則な再生、そして間質に生じつつある線維化  
 挿入図: 尿細管内に認められる壊死し脱落した尿細管上皮

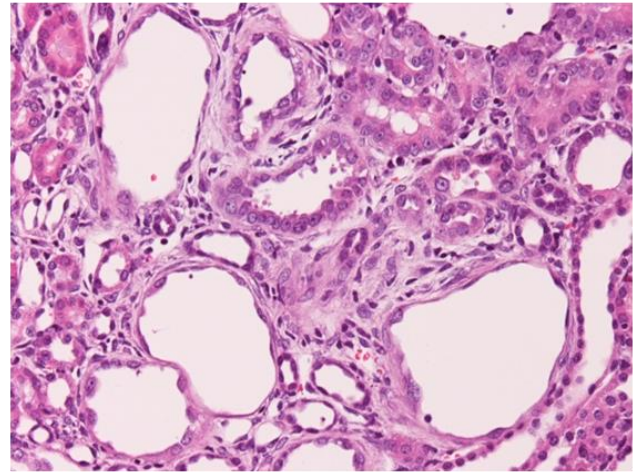


図29: 傷害され不規則に再生する尿細管周囲に生じつつある高度の線維化(瘢痕病変)

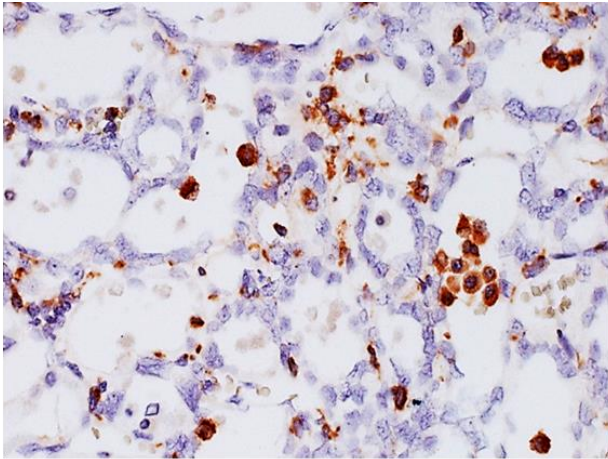


図30: 傷害され拡張した尿細管の管腔に認められるCD68発現M1型マクロファージ

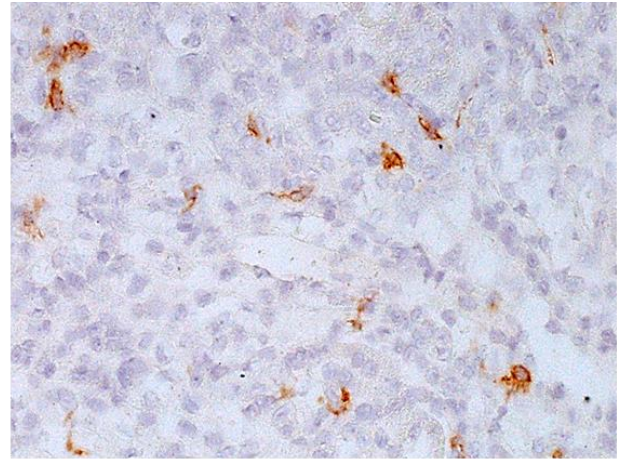


図31: 傷害された尿細管周囲の線維化部位に散見されるCD163発現M2型マクロファージ

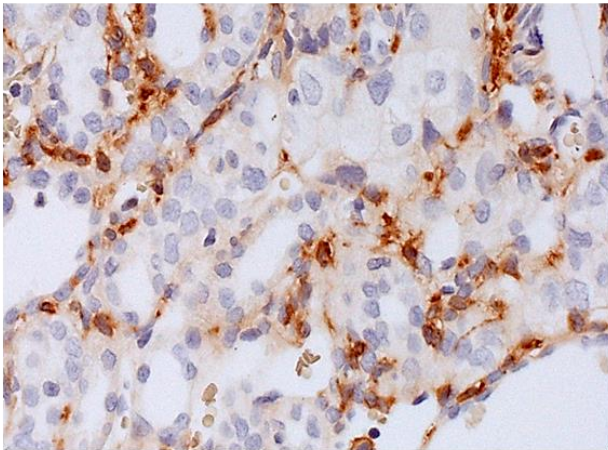


図32: 傷害された尿細管周囲の線維化部位に数多く認められるMHCクラスII発現マクロファージ

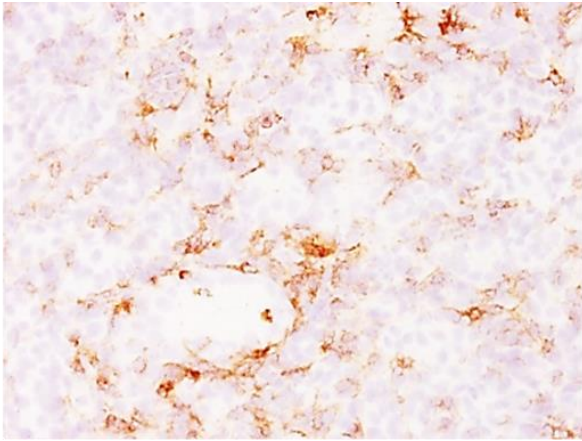


図33: 傷害された尿細管周囲の線維化部位  
に集簇するCD4<sup>+</sup>ヘルパーT細胞(リンパ球)

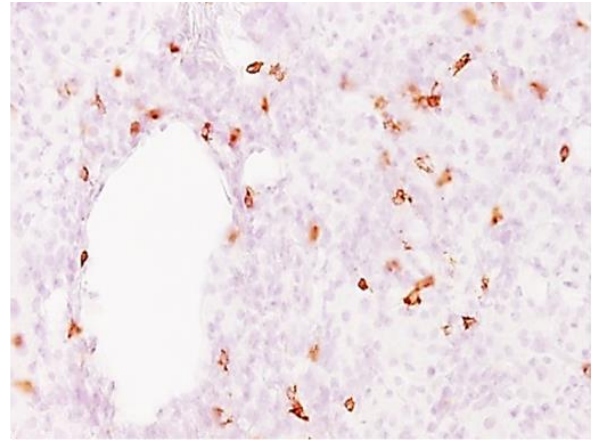


図34: 傷害された尿細管周囲の線維化部位  
に出現するCD8<sup>+</sup>Tリンパ球(キラーT細胞)

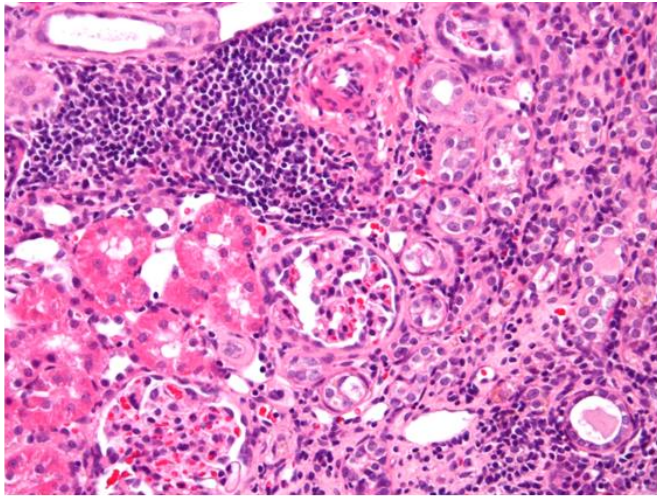


図35: 腎線維化の高度に進行した慢性病変に見られた濾胞状に集簇するリンパ球

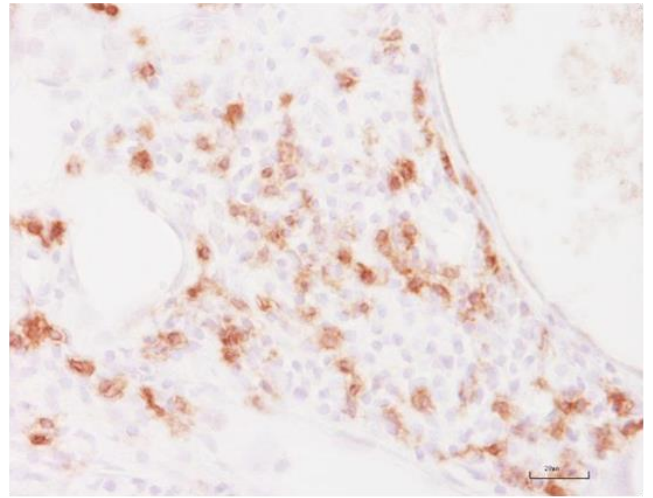


図36: 図35に示す集簇したリンパ球に見られるCD8<sup>+</sup>キラーT細胞

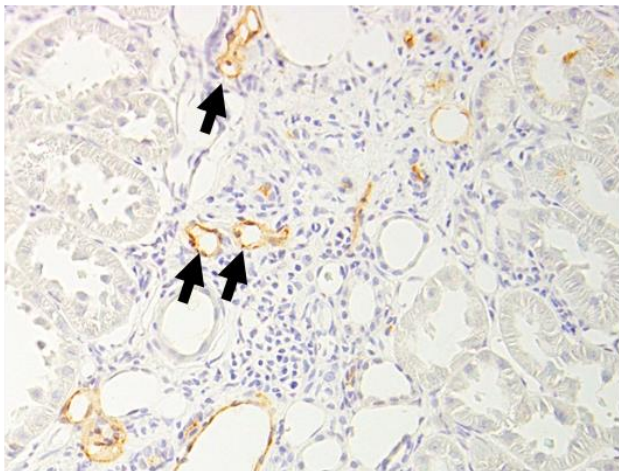


図37: 図35に示すリンパ球の集簇部位に形成されたポドプラニン陽性の内皮により内張りされた新生リンパ管(矢印)

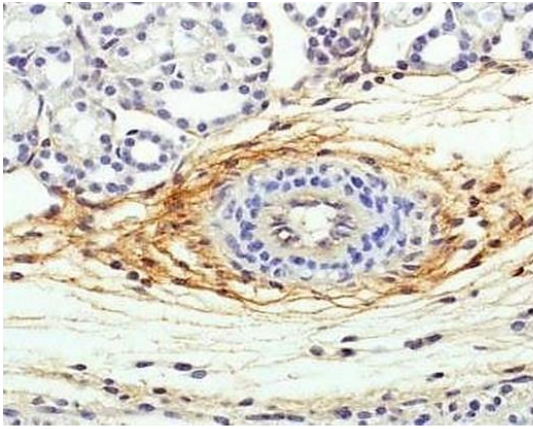


図38: ラット腎臓の血管周皮細胞のA3抗体陽性所見

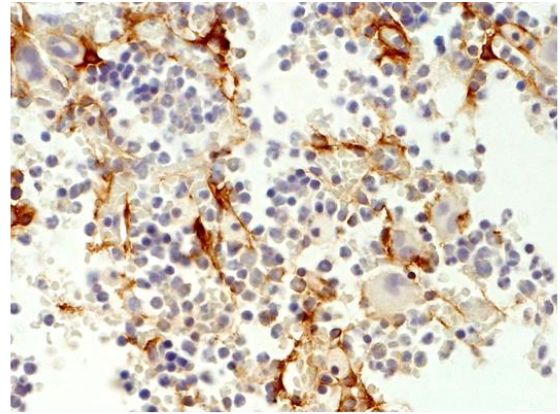


図39: ラット骨髄のA3抗体陽性の体性幹細胞

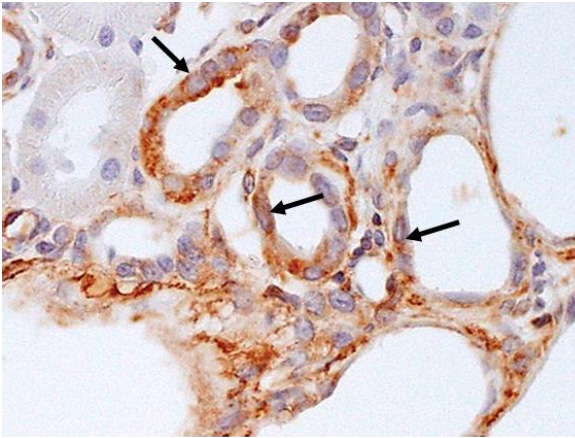


図40: 傷害され不完全に再生する尿細管上皮の  
 $\alpha$ 平滑筋アクチン陽性所見(矢印)  
⇒上皮-間葉転換(EMT)(本文参照)

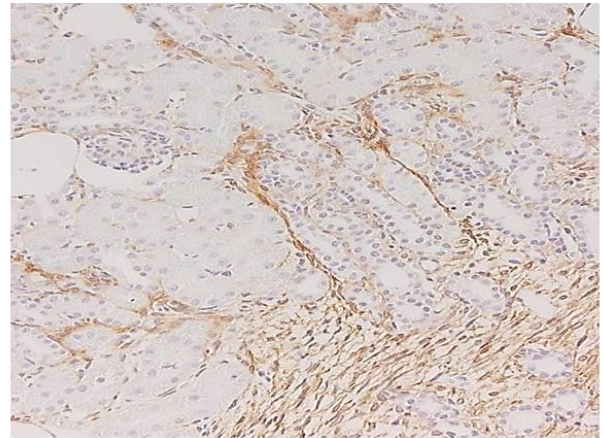


図41: 後腎芽組織の $\alpha$ 平滑筋アクチン陽性の  
間質細胞: 筋線維芽細胞の特性を有する  
髄質間質細胞⇒腎線維化に関与(本文参照)

学位取得に向け一緒に研究させて  
いただいた研究者（敬称略）

## 学位取得に向け一緒に研究させていただいた研究者(敬称略)

### 1998年

・仲辻 俊二

Studies of the pathogenesis of myocardial and renal fibrosis in rats

(ラットの心筋および腎線維化の病理発生に関する研究)

### 2001年

・恒成 一郎

Studies of the angio-architecture in rat disease models with the scanning electron microscope

(走査型電子顕微鏡を用いたラット病態モデルの血管構築に関する研究)

### 2002年

・井手 美佳

Studies on the pathogenesis of hepatic fibrosis, with special reference to the appearance and functional roles of macrophage population and myofibroblasts

(肝線維化の病理発生に関する研究：特にマクロファージ群と筋線維芽細胞の出現と機能的役割)

### 2003年

・澤本 修

Pathological studies on toxicity induced by L-cysteine in rats: investigation into the pathogenesis of neuronal death and sperm granuloma

(ラットにおけるL-システインの毒性に関する病理学的研究：神経細胞死と精子肉芽腫の病理発生の解明)

### 2004年

・中西 雅子

Establishment of rat pulmonary carcinoma-derived cell lines, and pathological studies on the induced humoral hypercalcemia of malignancy and bone metastasis models

(ラット肺癌由来細胞株の確立、および惹起される悪性高カルシウム血症ならびに骨転移モデルの病態解析)

## 2005 年

・川島 牧

Studies on biological characteristics of macrophages in cetaceans: particular reference to distribution and morphological features of pulmonary and hepatic resident macrophages in *odontoceti*

(鯨類のマクロファージの生物学的特性に関する研究：特にハクジラ亜目における肺と肝臓の在住マクロファージの分布と形態学的特徴)

## 2008 年

・上原 健城

Toxicological studies on an antineoplastic platinum complex nedaplatin in rats

(ラットにおける抗腫瘍性白金錯体ネダプラチンの毒性学的研究)

## 2010 年

・井澤 武史

Pathological studies of the cell characteristics and roles of glial cells in myelin mutant rats

(ミエリン疾患ミュータントラットにおけるグリア細胞の特性と役割に関する病理学的研究)

・小林 欣滋

Molecular pathological study on inter-strain differences in the skeletal muscle lesions between dysferlin-deficient SJL and A/J mice

(Dysferin を欠損する SJL および A/J マウスにおける骨格筋病変の系統差に関する分子病理学的研究)

・藤澤 可恵

Toxicologic pathological study on expression patterns of heat shock protein 25 and adipophilin in different rat hepatic failure models

(異なるラット肝障害モデルにおける Heat shock protein 25 と Adipophilin の発現動態に関する毒性病理学的研究)

## 2011 年

・Vetnizah Juniantito (インドネシア)

Pathological studies on macrophage properties in developing skin and cutaneous fibrosis in rats, with particular relation to myofibroblasts

(ラットの皮膚の発生と線維化におけるマクロファージ特性に関する病理学的研究；特に筋線維芽細胞との関連性について)

## 2012年

・ Hossain Md. Golbar (バングラデシュ)

Pathological studies on the biliary fibrosis with special reference to macrophage properties in relation to myofibroblast development

(胆管線維症に関する病理学的研究：特に筋線維芽細胞形成との関連におけるマクロファージの特性について)

・ 武田 賢和

Pathological studies on the property changes of corpora lutea during incomplete estrous cycle and the luteal effects of ovarian toxicants in rats

(ラットの不完全発情周期における黄体の特性変化および卵巣毒性化学物質の黄体に及ぼす影響に関する病理学的研究)

## 2013年

・ 近藤 千晶

Studies on toxicity biomarker research and usability validation based on toxicogenomic technologies: particular reference to drug-induced nephrotoxicity and myelosuppressive anemia

(トキシコゲノミクス手法を用いた毒性バイオマーカーの探索と有用性評価に関する研究：特に薬剤誘発性腎障害及び骨髄抑制性貧血について)

## 2014年

・ 柏木 絵美

Pathological studies on regenerating renal tubules in cisplatin-induced rat renal failure, with particular references to prostaglandin E<sub>2</sub>, neutrophil gelatinase-associated lipocalin and osteopontin

(シスプラチン誘発ラット急性腎障害における再生尿細管に関する病理学的研究；特にプロスタグランジン E<sub>2</sub>、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン及びオステオポンチンの役割について)

・ 湯浅 隆宏

Pathological studies on thy-1-expressing cells in rat renal interstitial fibrosis, with particular relation to myofibroblast development

(ラットの腎間質線維化における Thy-1 発現細胞に関する病理学的研究：特に筋線維芽細胞形成との関連について)

・ Rajapaksa Rathnayaka Mudiyansele Kavindra Kumara Wijesundera (スリランカ)

Pathogenesis of thioacetamide-induced rat hepatic fibrosis based on heterogeneous functions of macrophages

(マクロファージの多様な機能特性に基づいたチオアセトアミド誘発ラット肝線維化の病理発生)

## 2015 年

・ 西村 陽子 (森 陽子)

Studies on establishment of cardiotoxicity biomarkers in rats based on toxicogenomic technologies

(トキシコゲノミクス手法を用いたラットにおける心筋毒性バイオマーカーの構築に関する研究)

・ 田中 美有

Pathological and genetical studies on the novel myelin mutant VF rat

(新規ミエリン異常ミュータント VF ラットの病理学的・遺伝学的研究)

・ Tennakoon Mudiyansele Anusha Hemamali Tennakoon (スリランカ)

Pathological studies on myofibroblast properties in thioacetamide-induced rat liver fibrosis and cirrhosis with special emphasis on glial fibrillary acidic protein expression

(グリア線維性酸性蛋白質の発現に重点を置いたチオアセトアミド誘発ラット肝線維化と肝硬変における筋線維芽細胞の特性に関する病理学的研究)

・ 鈴木 唯

Pathological study on the 5/6 nephrectomy renal failure model using common marmoset monkey (*Callithrix Jacchus*)

(コモンマーモセットを用いた 5/6 腎摘出による腎障害モデルの病理学的研究)

## 2016 年

・ 穴山 久志

Studies on distribution and differentiation of adipose progenitor cells in rat adipose tissue

(ラット脂肪組織における前駆脂肪細胞の局在と分化に関する研究)

・ 小寺 喬

Pathological studies on histogenesis of stem cell-derived rat tumors, with particular references to cellular properties of malignant fibrous histiocytoma and malignant teratoma

(ラットの幹細胞由来腫瘍の組織発生に関する病理学的研究：特に、悪性線維性組織球腫と悪性奇形腫の細胞生物学的特性について)

・田中 夏樹

Functional analyses of Ccdc85c, a causative gene for genetic hydrocephalus  
(遺伝性水頭症の原因遺伝子 Ccdc85c の機能解析)

・井澤 敬子 (緒方 敬子)

Studies on histopathological characteristics and alterations of miRNA expression in chemically induced rat neurotoxicity models  
(化学物質誘発性神経障害ラットモデルの病理組織学的特徴および miRNA 発現変動に関する研究)

・爰島 洋子

Pathological studies on dwarf rats derived from Wistar Hannover GALAS rats, with particular reference to thyroid, pituitary and bone  
(Wistar Hannover GALAS ラット由来侏儒症ラットの病理学的研究：特に甲状腺、下垂体及び骨について)

## 2017 年

・Bondoc Alexandra Ioana (ルーマニア)

Characterization of rat amelanotic melanoma-derived homotransplantable tumor line and cultured cell lines, with particular reference to tumor microenvironments  
(ラットの無色素性黒色腫の同系可移植腫瘍株と培養細胞株の特性、特に腫瘍微小環境について)

・加藤 智彩 (市川 智彩)

Studies on the epitope of rat somatic stem cell-recognizing antibody (A3), and the participation of labeled cells in hair follicle formation and cutaneous wound healing  
(ラット体性幹細胞認識抗体 A3 のエピトープと、毛包形成及び皮膚創傷治癒におけるその標識細胞の関与に関する研究)

## 2018 年

・Pervin Munmun (バングラデシュ)

Pathological study on liver homeostasis and hepatotoxicity based on macrophage functions and autophagy in rats

(マクロファージ機能とオートファジーに基づいたラットの肝恒常性と肝毒性に関する病理学的研究)

・笠本 佐和子

Basic studies on the strategy for simultaneous detection of multiple-endpoint in genotoxicity  
(遺伝毒性の複数エンドポイントを同時検出するための試験戦略に関する基礎研究)

・橋本 愛

膵線維化におけるマクロファージ及び筋線維芽細胞の免疫表現型に関する病理学的研究

・見鳥 光

Studies on pathogenesis of retinal excitotoxicity in neonatal rats  
(新生児ラットにおける網膜興奮毒性の病理発生に関する研究)

・加藤 祐樹

Toxicological pathology of chemically induced injuries and tumors in rat islet based on global gene expression analysis  
(網羅的遺伝子発現解析に基づいたラット膵島における薬剤誘発性傷害及び腫瘍の毒性病理学的研究)

## 2019 年

・中村 隆一

Identification of novel pathogenic auto-antibodies of myasthenia gravis and pathologic analysis of experimental autoimmune myasthenia gravis  
(重症筋無力症の病原性自己抗体の同定及び実験的自己免疫性重症筋無力症モデルの病態解析)

・古賀 真昭

マクロファージと筋線維芽細胞の特性に基づいたラット心筋線維化の病理発生に関する研究

・山口 達弘

Generation of visualizing mice of type I collagen-producing cells and application on renal fibrosis  
(1型コラーゲン産生細胞可視化マウスの作製と腎線維化における応用)

・ Rahman Nahid (バングラデシュ)

Pathogenesis of D-galactosamine-induced rat liver failure with special emphasis on macrophages and myofibroblasts

(マクロファージと筋線維芽細胞に基づいたガラクトサミン誘発ラット肝障害の病理発生機序)

## 2020 年

・ 倉持 瑞樹

Pathological studies on characteristics of macrophages and damage-associated molecular patterns (DAMPs) in thioacetamide-induced rat liver injury

(チオアセトアミド誘発ラット肝障害に関与するマクロファージの特徴とダメージ関連分子群に関する病理学的研究)

## 2021 年

・ 新 真智

Pathological studies on the modulation of chronic liver diseases by dietary iron overload using rat experimental models

(ラット実験モデルを用いた食餌性鉄過剰による慢性肝疾患の病態修飾に関する病理学的研究)

## 2022 年 (退職後の学位取得者)

・ 仁科 嘉修

Pathological studies on characteristics of rat somatic stem cell-recognizing antibody (A3)-labeled cells; in particular, the analyses of organogenesis and fibrogenesis of the colon

(ラット体性幹細胞認識抗体 A3 標識細胞の特性に関する病理学的研究、特に結腸の発生と線維化病変における解析)