

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07037

研究課題名(和文)コットンラット：複数疾患を有する実験用齧歯目のヒト併存症モデルへの応用

研究課題名(英文) Cotton rats: novel animal models for comorbidities

研究代表者

中村 鉄平 (Nakamura, Teppei)

北海道大学・獣医学研究院・客員研究員

研究者番号：80786773

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：当研究では、ヒト病原体に感受性を持つ実験用齧歯目「コットンラット」が複数の表現型を併存することを見出し、その表現型を精査した。その結果、コットンラットがヒトで罹患率が上昇しているメタボリックシンドローム及び慢性腎臓病などの素因を複数併存し、ヒト併存症を模倣し得ることが示唆された。さらに、それら表現型には性差が存在するとともに、自己免疫疾患の関与が疑われた。以上、当研究は「コットンラットがヒト併存症モデルである」ことを示し、その相互作用解明に寄与すると結論した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢化社会は「複数疾患を併発する(併存症)」患者を増加させ、併存疾患の相互作用によりそれらの治療方法が複雑化する。ヒトの併存症を再現する実験動物は、その原因究明や治療法開発に極めて有用である。本研究ではコットンラットの表現型を多数発見し、それらの詳細及び相互作用を明らかにした。例えば、コットンラットの慢性腎臓病には子宮蓄膿症や免疫異常、性ホルモンが密接に関連した。加えてそれらの中にはヒトで問題となる慢性疾患が含まれたことから、コットンラットがヒトの疾患モデルとして有用である可能性が高まった。

研究成果の概要(英文)：This study revealed that the experimental rodents with sensitivity to human pathogens "cotton rats" coexisted with multiple phenotypes, and investigated the phenotypes. As a result, cotton rats coexisted with multiple phenotypes such as metabolic syndrome and chronic kidney disease, which are increasing in morbidity in humans, and can mimic human comorbidities. Furthermore, these phenotypes showed sex-differences, and were associated with autoimmune diseases. As mentioned above, this study showed that cotton rats might be a model of human comorbidity and concluded that they contribute to the elucidation of the interaction between individual diseases.

研究分野：実験動物組織学

キーワード：コットンラット 併存症 下咽頭梨状窩瘻 胸腺嚢胞 メタボリックシンドローム 慢性腎臓病 卵母細胞 尾の自切

1. 研究開始当初の背景

マウス/ラット等の実験動物および遺伝子改変技術は、ヒト疾患の原因遺伝子同定や予防・治療法開発に大いに寄与してきた。しかし、ヒトは合併症や併存症等、複数疾患を併発するため、単一遺伝子変異モデルのみではヒトの病態を模倣できない。例えば、糖尿病モデルマウスは、合併症である腎症や網膜変性症を発症しにくい。つまり、現在望まれる実験動物とは、複数疾患を有するヒトを模倣する動物モデルである。

コットンラット(*Sigmodon Hispidus*)とは中南米に生息する齧歯目を実験動物化したものであり、体重約 150~200g とマウスとラットの間サイズの、マウスより血液や全身臓器を採材しやすく、ラットよりも飼育面積を必要としない長所がある(Faithら, Lab. Anim. Sci. 1999)。コットンラットはヒト病原体に感受性を持ち、ヒト感染症モデルとして使用されてきたが、他の表現型の報告は極めて少なかった(Faithら, Lab. Anim. Sci. 1999; Niewieskら, Lab. Anim. 2002)。しかし、申請者は北海道立衛生研究所由来のコットンラットががん、慢性腎臓病、糖尿病、自己免疫疾患等、現代の国民病を有することを見出し、申請者は、コットンラットがヒト併存症のモデル動物であるという着想に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、コットンラットが有する疾患を精査し、これら疾患の相互作用を明らかにすることで、研究、創薬、臨床等の多面的な分野への展開を通じてヒトの疾患の克服に寄与することである。「ヒトの複合疾患を模倣する」ために、2つの事象を解析する。第一はコットンラットが有する疾病素因を明らかにすること、第二はそれらの複合的要因を明らかにすることである。

3. 研究の方法

北海道立衛生研究所にて維持された近交系コットンラット(HIS/Hiph系)を用いた(申請番号 K27-03 及び K30-01)。一部の解析には宮崎大学にて維持された近交系コットンラット(HIS/Mz系)を用いた(申請番号 2014-503 及び 2020-503)。

無処置の雌雄コットンラットをイソフルラン麻酔下で採血、安楽死処置した後、全身諸臓器について肉眼的、組織学的及び血液学的な背景データを収集した。背景データを元に、異常臓器及びコットンラットに固有の特徴をリスト化した。コットンラットの表現型は性特異的であったことから、性ホルモンの関与を証明するために、卵巣又は精巣摘出術を施し、エストロゲン、プロゲステロン又はアンドロゲンが各種表現型に与える影響を評価した。

4. 研究成果

右図は本プロジェクトで明らかにしたコットンラットの表現型を示す。以下に各表現型に関して詳細を解説する。



(1) 脳(水頭症)

正常圧水頭症(NPH)は、脳脊髄液圧が上昇することなく心室が拡張する状態であるが、NPHの発症メカニズムと詳細な病態は完全には理解されていない。申請者らは、HIS/Hiph系コットンラットは**高率で水頭症を有する**ことを明らかにした。水頭症のコットンラット全例で、軽度または中等度であり、重度の個体はいなかった。

拡張は側脳室に限定され、出血、脳室炎、髄膜炎、または腫瘍形成は見られなかった。これらの結果は、コットンラットの水頭症が、特発性NPHと類似していることを示唆する。病理組織学的検査により、水頭症個体では**大脳新皮質が菲薄化**し、内顆粒層および錐体層(IV及びV層)で顕著であった。少数の錐体細胞がFluoro-Jade C(変性神経マーカー)に陽性であり、**ミクログリアが変性ニューロンと接した**ため、水頭症コットンラットは新皮質からの投射が損なわれている可能性が見出された。以上、コットンラットは特発性NPHの病理発生を解明する新しいモデルであると結論した。さらに、コットンラットは、水頭症と他の表現型との併存疾患の研究にも役立つ可能性がある(投稿中)。

(2) 甲状腺(嚔後体/胸腺咽頭管遺残)

哺乳類の咽頭嚔は、特定の派生物に発生する。咽頭嚔の発生が異常である場合、分化した器官又は頸部に嚔胞、嚔管が生じ得る。申請者らは、HIS/Hiph系及びHIS/Mz系コットンラットにおいて梨状陥凹からの管状構造を有し、それぞれ嚔後体及び胸腺咽頭管の遺残物を示唆する管

状構造を発見し、下咽頭梨状窩瘻(PSF)に類似した(Nakamura et al. Histol. Histopathol. 2018)。

しかしながら、ヒト PSF の病理発生や特異的マーカーは知られていない。申請者らは 0 日齢から 10 箇月齢の HIS/Hiph の PSF 上皮を組織学的に精査した。PSF は 0 日齢では**単層立方上皮で内張されたが、加齢性に頭尾方向に重層化**した。成体では甲状腺内で嚢胞又は分岐構造を形成する例が増加し、ヒト甲状腺の細胞充実巣(SCN)と類似した。**PSF 上皮細胞は SCN マーカー全てに陽性**であった。新生子期における PSF 上皮細胞は p63/CK5 陽性細胞と TTF-1/CK8 陽性細胞に区別された。前者は咽頭側に、後者は甲状腺側に多く存在し、TTF-1 陽性細胞の一部は calcitonin を発現した。成体では、p63 陽性細胞が甲状腺側で増加し、p63/TTF-1 共陽性細胞も存在した。TTF-1 陽性細胞は基底側では CK5 を、管腔側では CK8 を強く発現した。以上、HIS/Hiph の PSF 上皮の形態及び細胞マーカー発現の経時的変化を明らかとした(中村ら、第 162 回日本獣医学会学術集会)。

以上、コットンラットは高率に PSF を含む咽頭嚢遺残を有したため、咽頭嚢の発生メカニズムを解明するための新しいモデルであると結論した。

(3) 胸腺(嚢胞)

コットンラットは全身諸器官の炎症像を呈し、咽頭喉頭部に発生学的遺残物を有することから、申請者らは咽頭嚢由来リンパ器官である胸腺に着目し組織学的に精査した。若齢(1-3 箇月齢)の雌性 HIS/Hiph における胸腺重量は HIS/Mz よりも低値を示し、雌雄共に加齢性に減少した。組織学的には、雌性 HIS/Hiph は加齢性に胸腺細胞の減少と胸腺実質の線維化傾向を示し、**胸腺被膜直下には嚢胞構造**がみられた。嚢胞は不規則に配列する細胞に内張され、胸腺上皮マーカー p63 に陽性を示した。若齢群の雌性 HIS/Hiph では、胸腺被膜周囲に集簇する胸腺上皮細胞がみられた。このような**胸腺の表現型はいずれも雄よりも雌で顕著**であり、成熟個体(6-8 箇月齢)に**卵巣摘出を施すと胸腺の嚢胞形成が顕著に抑制**され、嚢胞上皮はエストロゲン受容体、プロゲステロン受容体及びアンドロゲン受容体を発現した。加齢個体(9-14 箇月齢)の雌性 HIS/Hiph における脾臓中の T 細胞/B 細胞比は、同齢の雄及び若齢の雌と比べて有意に低下した。以上、雌性 HIS/Hiph は加齢と共に嚢胞化を伴う胸腺萎縮を呈し、全身の T 細胞/B 細胞バランスに影響を与える事が示唆された。この胸腺表現型には雌雄差や系統差がみられ、特に嚢胞形成には性ホルモンが深く関与すると考えられた(投稿中)。

(4) 消化管(大腸の特徴的形態)

コットンラットは、胃がんを発症することは知られているが、腸管の形態学的特徴は知られていない。ここでは、若齢(1-3 箇月齢)、成熟(4-6 箇月齢)、加齢(10-12 箇月齢)の HIS/Hiph の盲腸と上行結腸(AC)の解剖学および組織学的特徴を明らかにした。HIS/Hiph の大腸(LI)は、盲腸、AC、横行結腸、下行結腸、直腸で構成され、他の哺乳類と同様であった。AC は、二重または三重のスパイラルループのような**屈曲(SLLF)を有して始まり、末端では結合された馬蹄のような屈曲(HSLF)を有した**。単一の縦方向の粘膜のひだ(SLMF)が腸間膜線に沿った AC の始まりで認められ、加齢とともに発達した。さらに、SLMF にはいくつかのリンパ節(LN)が含まれており、消化および免疫機能におけるそれらの役割を示唆した。小型および大型の LN が盲腸および SLLF にそれぞれ見られたのに対し、薄く平らな LN は HSLF および横行結腸にそれぞれ観察された。**成体の雌は雄に比べてはるかに長い AC を持ち、SLLF の数が多かった**。成体の雌は成体の雄と比較して、長い SLMF および高い LN を有した。これら所見は、コットンラットの LI の特徴的形態に性差があることを示す重要な発見である。以上、コットンラットは種特異的な消化管機能や胃腸障害を解明するための重要なモデルとして役立つ可能性がある(Chuluunbaatar et. al. Front. physiol. 2020)。

(5) 膵臓(糖尿病、脂肪膵)

肥満は 2 型糖尿病、高血圧、心血管疾患などの代謝障害を引き起こし、世界的に問題視されている。近年の研究では、非脂肪組織における脂肪の蓄積がメタボリックシンドロームと関連することが示唆されている。申請者らは、HIS/Hiph 系コットンラットにみられる代謝異常の特徴を精査した。血液生化学検査により、主に雄性 HIS/Hiph は、通常食の摂取下で**高インスリン血症、高血糖、および脂質異常症**を発症した。ランゲルハンス島は β 細胞の過形成により肥大し、これは両性の血清インスリン値と関連していたことから、インスリン抵抗性を強く示唆した。HIS/Hiph 系雄ラットでは内臓脂肪肥満を呈さないにも関わらず、 β 細胞に酸化ストレスが、内臓の白色脂肪組織へマクロファージの浸潤が認められ、いずれも血清インスリン値と関連した。対照的に、雌のコットンラットは、雄で報告された組織病理学的変化に乏しかったものの高インスリン血症を発症した。**脂肪細胞が加齢とともに膵臓に蓄積したが、肝臓には蓄積しなかった**。膵臓への脂肪蓄積は、女性でのみ血清インスリン値と関連した。以上、コットンラットは、内臓脂肪肥満を呈さずに内臓脂肪の炎症に関連する代謝障害を発症した。さらに、膵臓の異所性脂肪蓄積も代謝障害の初期段階に関連している可能性が見出された。コットンラットは内臓脂肪の炎症と、非肥満性の膵臓の異所性脂肪蓄積を主徴とする代謝障害という新規のモデルと結論した(Nakamura et al. Cell Tissue Res. 2018)。

(6) 腎臓(慢性腎臓病、貧血)

加齢に関連した慢性腎臓病(CKD)のヒトでの有病率の増加は、世界中で問題視されている。申請者らは、雌の HIS/Hiph が 5-9 箇月齢で慢性貧血および慢性腎臓病の発症を見出した。加齢の HIS/Hiph 腎臓では、エリスロポエチンタンパク質レベルが有意に低下し、貧血と尿細管間質性損傷との間に有意な相関関係が検出された。コットンラットが慢性腎臓病の新しいモデルとして役立つ可能性を報告した(Ichii et al. *Histochem. Cell Biol.* 2016)。

次いで、老齢の HIS/Hiph の腎臓の病理学的特徴とそれらの特徴的な糸球体損傷を調査するために、動物を若齢、生体、加齢、高度な老齢群(1-4、5-8、9-12 及び 13-17 箇月齢)に分け、解析した。血中の**貧血および腎機能障害パラメーターは、老齢の女性よりも高齢の男性で有意に軽度**であった。男性は老年期から尿中アルブミン対クレアチニン比が増加しており、高齢男性は老年女性や若い男性よりも有意に高いレベルを示した。老齢の雌は明確な糸球体損傷を示さなかったが、**高齢の雄は不規則で肥厚した糸球体基底膜(GBM)を特徴とする膜性病変**を示した。特徴的な所見として、GBM から足細胞に向かっていくつかの大きなサイズの突起が観察され、これらの突起を覆う足細胞では足突起が消失した。高度な年齢の男性は、老化に関連した IgG 免疫複合体の沈着を間葉傍領域および GBM に沿って示しました。さらに、ポドサイト分子に対する陽性反応は、GBM に沿って顆粒化された。このように、我々は、高齢化コットンラットの糸球体構造の変化に関連する蛋白尿と、これらの表現型が老化と密接に関連していることを明らかにした。これらのデータは、加齢に伴う糸球体損傷の病因を明らかにするのに役立つ(Ichii et al. *Histochem. Cell Biol.* 2019)。

(7) 生殖器(子宮蓄膿症、卵細胞の形態異常)

過去、申請者らは雌の HIS/Hiph が骨盤結合の離開と子宮頸部の肥大が加齢性に発症し、子宮蓄膿症と強く関連することを発見した。さらに、子宮蓄膿症は慢性腎臓病及び免疫学的異常を増悪させた。これら変化は卵巣摘出により抑制され、腎臓の病変部位ではエストロゲン受容体が強発現したことから、性ホルモンの関与が示唆された(Ichii et al. *Exp. Biol. Med.* 2018)。

しかしながら、コットンラットの生殖器、特に卵巣の特徴や発達には不明な点が多い。申請者らは、HIS/Hiph の卵巣、特に卵母細胞におけるユニークな形態を見出した。6-8 週齢の HIS/Hiph 卵巣の組織像および卵胞形成は他の実験用げっ歯類のものと同様だったが、**多卵性卵胞(MOF)および二核卵胞(DNO)が存在した**。MOF は発育卵胞の全段階で存在したが、その出現頻度は一次および二次卵胞でより多く観察された。一方、DNO は原始卵胞で頻りに観察される傾向がみられた。ほぼ全ての MOF 内の卵細胞およびいくつかの DNO は透明帯を有し、卵母細胞および濾胞上皮細胞の代表的なマーカーである DDX4 及び Foxl2 を発現した。以上、HIS/Hiph 卵巣のユニークな表現型を明らかにした(Islam et al. *J. Reprod. Dev.* 2020)。

次いで、新生子 HIS/Hiph 卵巣の発達に伴う変化、特に卵母細胞の表現型を調査した。出生後(PND) 0、4、7 の HIS/Hiph 新生子卵巣の組織学的特徴および卵胞形成は、他の実験用げっ歯類のそれらと同様だったが、DNOs はすべての発達段階で観察され、原始卵胞で最も高頻度に観察されたが、MOFs は PND4 から原始卵胞でより高頻度で出現した。発育中の卵胞は、卵母細胞と卵胞上皮細胞の代表的なマーカーである DDX4 と Foxl2 を発現した。Ki-67 は、卵母細胞で陰性、顆粒膜細胞で陽性であり増殖活性を示した。さらに、少数の TUNEL 陽性アポトーシス卵母細胞の存在により急速な卵胞形成が示唆され、DNO または MOF の形成が確認された。これらの発見は、新生子 HIS/Hiph のユニークな卵胞発育を明らかにした(Islam et al. *Front. physiol.* 2021)。

上記の表現型がコットンラットに広く保存された表現型かを確認するため、HIS/Hiph と HIS/Mz の卵巣の組織学的特徴、特に卵胞形成を 4 週齢で比較した。MOF と DNO は HIS/Hiph の卵胞の全発育段階で観察されたが、**HIS/Mz では二次卵胞まで MOF が存在し、DNO は認められなかった**。HIS/Mz の総卵胞数は HIS/Hiph の約半分であった。さらに、MOF 中の卵母細胞または DNO で Ki67、PCNA、および p63 の免疫陽性反応に明確な系統差はなかった。これらの卵母細胞では細胞死は観察されなかった。超微形態解析により、HIS/Mz よりも HIS/Hiph の卵母細胞でより豊富な mitochondrial clouds がみられた。以上、コットンラット卵巣の組織形態における系統差が明らかとなった(Islam et al. *Animals. in press*)。

MOF と DNO はヒト不妊患者で観察されるため、コットンラットは卵胞形成および人を含む他の動物における生殖器異常に重要な情報を提供する動物モデルになり得ると結論した。

(8) 尾(自切)

げっ歯類の尾の自切とは、尾を千切ることにより捕食者から逃避する進化的に獲得された表現型である。尾の自切を可能とする組織学的特徴は、動物種によって異なるとされている。コットンラットの尾の皮膚が脆弱であることは報告されていたが、申請者らはコットンラットの尾の自切プロセスを解明するため、HIS/Hiph の尾の組織像を実験用ラットのそれと比較した。HIS/Hiph は、尾の皮膚の消失と尾椎の残存を特徴とする false autotomy を呈した。尾の離断面は表皮の毛包間から真皮まで連続しており、E-cadherin 陽性細胞が整列していた。尾の真皮と尾椎間の皮下組織は、緩く、細く、断片化されたコラーゲン線維で構成されており、明確な裂開面が認められた。さらに、HIS/Hiph の尾が裂ける際は出血に乏しかった。HIS/Hiph の尾動

脈には厚い平滑筋層があり、その内腔はフィブリン凝固を伴う剥離した内膜で満たされており、これは自切後の出血の減少に関連している可能性が見出された。以上、コットンラット固有の尾の自切プロセスに関する組織学的特徴を明らかにし、当動物は尾の自切及び皮膚の脆弱性のメカニズムを解明する新規モデルと結論した(Hosotani et al. Biol. Open 2021)。

以上のように、本プロジェクトではコットンラットがヒトで罹患率が上昇しているメタボリックシンドローム及び慢性腎臓病などの素因を複数併存し、それらの詳細な表現型を明らかにした。さらに、それら表現型の多くには性差が存在するとともに、自己免疫疾患の関与が疑われた。ヒトにおいて、多臓器に疾患が併存する一因として全身性の慢性炎症が疑われている(金子, 日内会誌 2015)。以上、当研究は「コットンラットがヒト併存症モデルである」ことを示し、その相互作用解明に寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Ichii Osamu, Nakamura Teppei, Irie Takao, Otani Yuki, Hosotani Marina, Masum Md. Abdul, Islam Rashedul Md., Horino Taro, Sunden Yuji, Elewa Yaser Hosny Ali, Kon Yasuhiro	4. 巻 153
2. 論文標題 Age-related glomerular lesions with albuminuria in male cotton rats	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Histochemistry and Cell Biology	6. 最初と最後の頁 27～36
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00418-019-01824-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 ISLAM Md. Rashedul, ICHII Osamu, NAKAMURA Teppei, IRIE Takao, MASUM Md. Abdul, HOSOTANI Marina, OTANI Yuki, ELEWA Yaser Hosny Ali, KON Yasuhiro	4. 巻 66
2. 論文標題 Unique morphological characteristics in the ovary of cotton rat (<i>Sigmodon hispidus</i>)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 529～538
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1262/jrd.2020-061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chuluunbaatar Tsolmon, Ichii Osamu, Nakamura Teppei, Irie Takao, Namba Takashi, Islam Md Rashedul, Otani Yuki, Masum Md Abdul, Okamatsu-Ogura Yuko, Elewa Yaser Hosny Ali, Kon Yasuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Unique Running Pattern and Mucosal Morphology Found in the Colon of Cotton Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2020.587214	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Islam Md. Rashedul, Ichii Osamu, Nakamura Teppei, Irie Takao, Masum Md. Abdul, Otani Yuki, Namba Takashi, Chuluunbaatar Tsolmon, Elewa Yaser Hosny Ali, Kon Yasuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Developmental Changes of the Ovary in Neonatal Cotton Rat (<i>Sigmodon hispidus</i>)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1-15
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fphys.2020.601927	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hosotani Marina, Nakamura Teppei, Ichii Osamu, Irie Takao, Sunden Yuji, Elewa Yaser Hosny Ali, Watanabe Takafumi, Ueda Hiromi, Mishima Takashi, Kon Yasuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Unique histological features of the tail skin of cotton rat (<i>Sigmodon hispidus</i>) related to caudal autotomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.058230	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hosotani Marina, Nakamura Teppei, Ichii Osamu, Irie Takao, Sunden Yuji, Elewa Yaser Hosny Ali, Watanabe Takafumi, Ueda Hiromi, Mishima Takashi, Kon Yasuhiro	4. 巻 10
2. 論文標題 Unique histological features of the tail skin of cotton rat (<i>Sigmodon hispidus</i>) related to caudal autotomy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biology Open	6. 最初と最後の頁 1~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1242/bio.058230	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Islam Md. Rashedul, Ichii Osamu, Nakamura Teppei, Irie Takao, Masum Md. Abdul, Otani Yuki, Namba Takashi, Chuluunbaatar Tsolmon, Elewa Yaser Hosny Ali, Kon Yasuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Developmental Changes of the Ovary in Neonatal Cotton Rat (<i>Sigmodon hispidus</i>)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1~15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2020.601927	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Chuluunbaatar Tsolmon, Ichii Osamu, Nakamura Teppei, Irie Takao, Namba Takashi, Islam Md Rashedul, Otani Yuki, Masum Md Abdul, Okamatsu-Ogura Yuko, Elewa Yaser Hosny Ali, Kon Yasuhiro	4. 巻 11
2. 論文標題 Unique Running Pattern and Mucosal Morphology Found in the Colon of Cotton Rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Physiology	6. 最初と最後の頁 1~11
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphys.2020.587214	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 ISLAM Md. Rashedul, ICHII Osamu, NAKAMURA Teppei, IRIE Takao, MASUM Md. Abdul, HOSOTANI Marina, OTANI Yuki, ELEWA Yaser Hosny Ali, KON Yasuhiro	4. 巻 66
2. 論文標題 Unique morphological characteristics in the ovary of cotton rat (<i>Sigmodon hispidus</i>)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Reproduction and Development	6. 最初と最後の頁 529 ~ 538
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1262/jrd.2020-061	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nakamura Teppei, Ichii Osamu, Sunden Yuji, Elewa Yaser Hosny Ali, Yoshiyasu Tomoji, Hattori Hideki, Tatsumi Osamu, Kon Yasuhiro, Nagasaki Ken-ichi	4. 巻 14
2. 論文標題 Slc:Wistar/ST rats develop unilateral thyroid dysgenesis: A novel animal model of thyroid hemiagenesis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0221939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0221939	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura Teppei, Norimura Miyuki, Sumi Kanako, Ichii Osamu, Elewa Yaser Hosny Ali, Kon Yasuhiro, Tatsumi Osamu, Hattori Hideki, Yoshiyasu Tomoji, Nagasaki Ken-ichi	4. 巻 68
2. 論文標題 Slc:Hartley guinea pigs frequently possess duplication of the caudal vena cava	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Experimental Animals	6. 最初と最後の頁 465 ~ 470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1538/expanim.18-0179	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 中村 鉄平、市居 修、Yaser Hosny Ali Elewa、昆 泰寛	4. 巻 71
2. 論文標題 新生子MRL/MpJマウスにおいて卵巣マスト細胞は卵巣-卵巣采結合部の方向に遊走する-局在変化が明らかにするマスト細胞の新たな役割-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 臨床免疫アレルギー科	6. 最初と最後の頁 603-607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 NAKAMURA Teppei, ELEWA Yaser Hosny Ali, ICHII Osamu, HOSOTANI Marina, GHONIMI Wael A. M., TATSUMI Osamu, NAGASAKI Ken-ichi, KON Yasuhiro	4. 巻 80
2. 論文標題 Restricted localization of ultimobranchial body remnants and parafollicular cells in the one-humped camel (<i>Camelus dromedarius</i>)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Veterinary Medical Science	6. 最初と最後の頁 1368 ~ 1372
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1292/jvms.18-0298	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Nakamura Teppei, Ichii Osamu, Irie Takao, Kouguchi Hirokazu, Sotozaki Kozue, Chihara Masataka, Sunden Yuji, Nagasaki Ken-ichi, Tatsumi Osamu, Elewa Yaser Hosny Ali, Kon Yasuhiro	4. 巻 375
2. 論文標題 Cotton rat (<i>Sigmodon hispidus</i>) develops metabolic disorders associated with visceral adipose inflammation and fatty pancreas without obesity	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cell and Tissue Research	6. 最初と最後の頁 483 ~ 492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00441-018-2908-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 中村鉄平、市居修、寸田祐嗣、Yaser Hosny Ali Elewa、服部秀樹、長崎健一、昆泰寛
2. 発表標題 SLC:Wistar/STラットで認めた片側性甲状腺形成不全の解析
3. 学会等名 第65回東北・北海道連合支部学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村 鉄平, 市居 修, 入江 隆夫, 寸田 祐嗣, 細谷 実里奈, 長崎 健一, Ali Elewa Yaser Hosny, 三嶋 隆, 昆 泰寛
2. 発表標題 コットンラットの下咽頭梨状窩瘻を構成する細胞の組織化学的特徴
3. 学会等名 第162回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村鉄平、市居 修、入江隆夫、孝口裕一、寸田祐嗣、堀野太郎、Md. Abdul Masum、辰巳治、Yaser Hosny Ali Elewa、昆 泰寛
2. 発表標題 雄性コットンラット(Sigmodon hispidus)にみられる糸球体病変
3. 学会等名 第11回日本獣医腎泌尿器学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村鉄平、市居修、Yaser Hosny Ali Elewa、細谷実里奈、Wael A. M. Ghonimi、辰巳治、長崎健一、昆泰寛
2. 発表標題 ヒトコブラクダ甲状腺の形態学的特徴 - 嚔後体遺残とC細胞の分布 -
3. 学会等名 第161回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村鉄平、細谷実里奈、市居修、入江隆夫、寸田祐嗣、長崎健一、Yaser Hosny Ali Elewa、三嶋隆、渡邊敬文、植田弘美、昆泰寛
2. 発表標題 コットンラットの尾の組織学的特徴および自切機序の解析
3. 学会等名 第163回日本獣医学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中村鉄平、細谷実里奈、市居修、鷺見嘉奈子、長崎健一、Yaser Hosny Ali Elewa、渡邊敬文、三嶋隆、昆泰寛
2. 発表標題 過脱灰骨標本に適用可能な新規骨染色法の開発
3. 学会等名 第1回獣医解剖アカデミア
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	昆 泰寛 (Kon Yasuhiro) (10178402)	北海道大学・獣医学研究院・教授 (10101)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	市居 修 (Ichii Osamu) (60547769)	北海道大学・獣医学研究院・准教授 (10101)	
連携研究者	入江 隆夫 (Irie Takao) (20753833)	北海道立衛生研究所・感染症部・研究員 (80106)	
連携研究者	近藤 大輔 (Kondoh Daisuke) (90708364)	帯広畜産大学・畜産学部・助教 (10105)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
エジプト	ザグジグ大		