様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　６ 年　６ 月 ２５ 日現在

機関番号：１０１０１
研究種目：基盤研究(B)（一般）
研究期間：2019～2023
課題番号：１９Ｈ０３１１３

研究課題名（和文）ウシのリンパ陰部輪の発見 ―粘膜ワクチン投与部位としての有効性―

研究課題名（英文）Finding of bovine lymphatic genital ring -Efficacy as mucosal vaccine administration site-

研究代表者

昆　泰寛（Kon, Yasuhiro）

北海道大学・獣医学研究院・教授

研究者番号：１０１７８４０２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　13,400,000円

研究成果の概要（和文）：鼻咽頭、腸管、気管などの外界と接する部位には粘膜関連リンパ組織が存在し、病原体を含む異物に対し粘膜免疫を活性化させ、さらに全身の免疫反応制御に深く関わっている。我々は、ウシ外陰部・膣前庭粘膜領域をリング状に取り囲むリンパ組織を発見した。これを「ワルダイエルのリンパ咽頭輪」に因み「リンパ陰部輪」と呼ぶ。形態・分布、各種免疫細胞の特徴、被蓋上皮の性格、動物種差を明らかにし、リンパ咽頭輪との違い・類似性を明らかにした。さらにリンパ陰部輪への異物投与が、全身の免疫活性化に与える影響を明らかにし、粘膜ワクチン投与部位としての有効性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
粘膜関連リンパ組織(MALT)は粘膜免疫を誘導する部位として知られるものの、尿生殖器に係るMALTの報告は少なく、我々の研究グループではその存在を発見するところから、研究を企図した。結果、腎臓では腎盤陥凹周囲に散在性リンパ組織を発見し、 UTALSと命名した。生殖器におけるそれは、通常の実験動物である齧歯類での発見が難しく、大動物での検索を続けたところ、ウシにおいて外陰部・膣前庭領域にリンパ組織(GOALT)を発見し、その存在様式が管を囲むリング状であったことから、「ワルダイエルのリンパ咽頭輪」に因み「リンパ陰部輪(lymphatic genital ring)」と名付けた。

研究成果の概要（英文）：Mucosa-associated lymphoid tissues are present in the nasopharynx, intestinal tract, and trachea, and are deeply involved in activating mucosal immunity against foreign substances, including pathogens, as well as in regulating systemic immune responses. We have discovered lymphoid tissue surrounding the bovine vulvar and vaginal vestibular mucosa in the form of a ring. We call this "lymphatic genital ring" after the "lymphatic pharyngeal ring of Waldeyer. The morphology, distribution, characteristics of various immune cells, capsular epithelium, and species differences were clarified, and the differences and similarities with the lymphatic pharyngeal ring were elucidated. Furthermore, we clarified the effect of administration of foreign substances to the lymphatic genital ring on systemic immune activation, and demonstrated its effectiveness as a site for mucosal vaccine administration.

研究分野：獣医解剖学

キーワード：リンパ陰部輪　粘膜関連リンパ組織

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

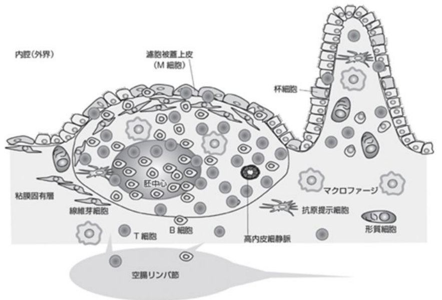
様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１（共通）

１．研究開始当初の背景

我々の研究グループでは、古くより粘膜関連リンパ組織(mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)における局所免疫機構の研究を継続している[1, 2, 3]。近年では「自己免疫疾患と尿生殖器系疾患との関わり」に着目し、疾患モデルマウスの自己免疫疾患原因遺伝子を探索してきた[4, 5, 6]。自己免疫疾患では、全身各所のリンパ組織の活性化、尿生殖器系での免疫細胞の増加と尿細管破壊、卵巣嚢腫や早期閉経ならびに卵管ピックアップ機能の減弱、さらには精子数減少を報告してきた[7, 8, 9, 10, 11]。これらの所見から、自己免疫疾患は慢性腎臓病、雌雄の不妊症に深く関わることを見出してきた[12, 13, 14]。

MALT として消化管(GALT)、鼻咽頭(NALT)、気管支(BALT)がよく知られている。MALT は病原体を含む異物に対し局所の粘膜免疫を誘導すると共に、遠隔リンパ節を介して全身の免疫反応活性化に深く関連する[15, 16]。

その組織学的な構成要素として、1) 集合リンパ小節、2) 濾胞被蓋上皮、3) 高内皮細静脈があげられ、扁桃などの高度に発達したリンパ組織では 4) 小窩、さらに 5) 外分泌腺を共存させている（図１）。さらに、機能的に MALT を統括する 6) 遠隔リンパ節をその構成要素として取り入れる場合もある。また、ワルダイエルのリンパ咽頭輪では咽頭扁桃、口蓋扁桃、舌扁桃、耳管扁桃が咽頭をリング状に取り囲み、異物侵入関門を形成している[17, 18, 19]。



MALT の構造は①集合リンパ小節(胚中心、T 細胞、B 細胞、抗原提示細胞、マクロファージ)、②濾胞被蓋上皮(異物認識に機能する M 細胞)、③高内皮細静脈(固有層の濾胞間領域に存在)が挙げられ、扁桃などの高度に発達したリンパ組織では④小窩(粘膜上皮の大きく陥入した構造)、さらに⑤外分泌腺(小窩に導管が開口)を共存させている。さらに、機能的に MALT を統括する⑥遠隔リンパ節を含む場合がある。GALT では空腸リンパ節や結腸リンパ節がそれにあたる。

図１　MALT の模式図(GALT を例にして)

MALT は、主に 2 種類の形態を持つリンパ組織から構成されている[20]。１つは MALT の固有層において、免疫細胞が周囲の結合組織と明確な境界をもたず散在性に認められるもので、散在性リンパ組織（DLT）と呼ばれる。もう１つは、免疫細胞の集積が周囲組織から明確な境界で分離されて、リンパ濾胞（LF）を形成している場合である[21]。MALT は B 細胞、CD4+／CD8+ T 細胞、抗原提示細胞（APC）、マクロファージ、時には肥満細胞や好酸球も含み、粘膜上皮を通過する抗原に遭遇した時点で、免疫反応を開始するのに適した位置に配置されている[22]。

その研究の途中、鼻咽頭 MALT、結膜 MALT を含む局所リンパ組織が自己免疫疾患時に大きく増殖し、生体の免疫系にアンバランスを誘導している事実を発見した[23]。MALT は粘膜免疫を誘導する部位として知られるものの、尿生殖器に係る MALT の報告は少なく、我々の研究グループではその存在を発見するところから、研究を企図した。結果、腎臓では腎盤陥凹周囲に散在性リンパ組織を発見し、urinary tract – associated lymphoid structure : UTALS と命名した[24]。生殖器におけるそれは、通常の実験動物である齧歯類での発見が難しく、大動物での検索を続けたところ、ウシにおいて外陰部・膣前庭領域にリンパ組織(genital organ-associated lymphoid tissue: GOALT)を発見し、その存在様式が管を囲むリング状であったことから、「ワルダイエルのリンパ咽頭輪」に因み「リンパ陰部輪(lymphatic genital ring)」と名付けた[25]。

２．研究の目的

鼻咽頭、腸管、気管などの外界と接する部位には粘膜関連リンパ組織が存在し、病原体を含む異物に対し粘膜免疫を活性化させ、さらに全身の免疫反応制御に深く関わっている。我々は、ウシ外陰部・膣前庭粘膜領域をリング状に取り囲むリンパ組織を発見した。これを「ワルダイエルのリンパ咽頭輪」に因み「リンパ陰部輪」と呼ぶ。形態・分布、各種免疫細胞の特徴、被蓋上皮の性格、動物種差を明らかにし、リンパ咽頭輪との違い・類似性を明らかにする。さらにリンパ陰部輪への異物投与が、全身の免疫活性化に与える影響を明らかにし、粘膜ワクチン投与部位としての有効性を証明する。

３．研究の方法

健常な実験用ウシ成体を安楽死後、解剖・採材し各種組織染色によってリンパ陰部輪の特徴を明らかにした。電子顕微鏡観察（SEM）、免疫染色（T 細胞、B 細胞、マクロファージ、樹状細胞、高内皮細静脈、濾胞被蓋上皮）を実施し、MALT の各要素の存在を検討した。これらは必要最小限の頭数にとどめ、ワクチン投与に有効な部位の特定につなげた。そのため、無害な色素塗布によって簡便にリンパ陰部輪を描出することに努めた。

血管・リンパ管樹脂注入法ならびに模倣抗原投与法によってリンパ陰部輪における脈管の重要性を解明し、遠隔リンパ節としての候補を同定した。遠隔リンパ節として肛門直腸リンパ節（ウシウイルス性下痢・粘膜病と関連）、浅および深鼡径リンパ節（乳房炎と関連）あるいは坐骨リンパ節（子宮蓄膿症と関連）が疑われる。血管・リンパ管構築を明らかにし、リンパ陰部輪の粘膜免疫システムが全身免疫賦活化に果たす役割を考察した。

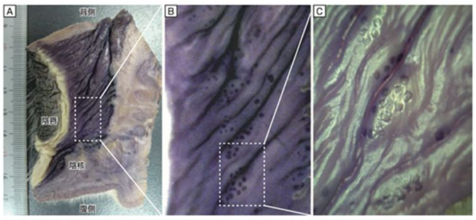
加えて、ヤギ、ブタ、イヌのリンパ陰部輪の存在を検討した。

４．研究成果

ウシのリンパ陰部輪の肉眼的特徴

哺乳類の雌性生殖器は外部環境と密接に接しており、上皮バリア、抗菌物質の産生、上皮細胞から分泌されるサイトカイン、および免疫細胞によって構築された自然免疫系と適応免疫系を維持している[26, 27]。ヒトを含めた各種動物の生殖器において、薬剤投与実験や疾患特異的にMALTが出現することが報告されている[28, 29, 30]。さらに、誘発性の外陰痛患者では、膣前庭局所の変化に起因するMALTが観察されている[31]。

ウシでは、消化管および呼吸器のMALTは、多くの研究報告がある[32, 33, 17]。ウシの 膣前庭におけるリンパ組織は、これまでにも示唆されていたが、詳細な形態的情報は得られていなかった[34, 35, 36]。陰核や膣前庭に存在するMALTは、ウシの生殖器病原体の感染時に出現することから、免疫誘導部位として重要な役割を担う。膣前庭・外陰部粘膜でリンパ組織を肉眼的に検出する方法として、ホールマウント・ヘマトキシリン(WH)染色が有効である（図２）。



A：牛の膣前庭・外陰部を縦断した左側固定標本のWH染色像。左側陰唇ならびに陰核が見られる。陰核から写真右に折り畳まれた陰核亀頭の縦断面が見られる。
B：図Aの破線四角枠の拡大像。青みがかった小さな斑点が多数観察される。これらはリンパ組織(GOALT)で，膣前庭の腹側中央線に位置する領域に比較的多くの斑点が配列している。
C：図Bの破線四角枠の拡大像。青斑点の集合している箇所はヒダの盛り上がった位置に一致し，やや腫大しているように見える。

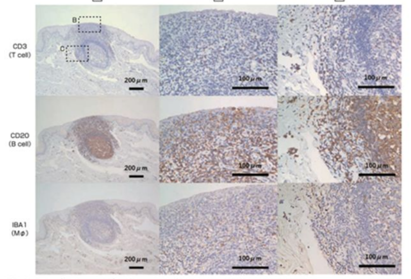
図2　膣前庭・外陰部標本を用いた粘膜のWH染色

ウシの膣前庭（外尿道口〜腹側陰唇交連）は約**7〜11㎝の長さで[37, 38]、WH染色を施すと、青みがかった小さな斑点が多数観察される。組織学的に確認されたことであるが、これらはリンパ組織で比較的限局した染色性を示すことから、多くは胚中心を持ち重層上皮層にリンパ球を遊走させている過程と判断できる。詳細なGOALT**の局在を検討すると、外尿道口〜陰核〜腹側陰唇交連を結**ぶ膣前庭の腹側中央線に位置する領域に比較的多くのスポットが配列している。このような抗原（尿や糞便）曝露とGOALT局在との関係は、他のMALTで抗原量依存性に発達するという報告にも一致する[39, 40, 41]。**

ウシ膣前庭粘膜で発見されたGOALTの組織学的観察

非角化重層扁平上皮に覆われたGOALTは、主に膣前庭固有層に分布し、組織切片上ではLFとDLTの2種類が認められる。LF内には膠原線維、細網線維ともに発達が悪いが、DLTでは豊富な膠原線維と細網線維を認める。LFについては、その形態から3つのタイプが観察される；1）完全に結合組織で囲まれかつ完全な上皮構造を持つ孤立型、2）リンパ球が二次小節冠と上皮間に多数分布し、さらに膣前庭上皮内にも部分的に浸潤している上皮浸潤型、そして3）上皮の多くが消失し、LFが膣前庭内腔に露出している露出型である。ほとんどのLFは単独まれに複数の胚中心を有し、リンパ球の活性化、増殖、形質細胞の分化、抗体産生を含む一連の事象が開始されていることを示している[21]。

膣前庭粘膜では、組織切片上、LFが35%、DLTが65%を占め、さらに、LFは上皮浸潤型、孤立型、露出型がそれぞれ51%、37%、12%であった。また、DLTの形状は、無定形、楕円形、C形、三角形がそれぞれ57%、30%、9%、4%を占めた。これらはGOALTの活性化段階の違いを反映するだろう。GOALTの細胞構成をみると、LFではCD20+ B細胞が多数を占め、胚中心内や二次小節冠と上皮との間、さらには上皮内にも多数分布していた（図３）。CD3+ T細胞は、胚中心内や上皮内に散在性に分布するとともに、濾胞周囲域に比較的密集する傾向があった。IBA1+マクロファージとMHCII+APCもT細胞の分布に類似していた。PNAd+の高内皮細静脈は、濾胞周囲域ならびに二次小節冠と上皮間に局在していた。DLTでも類似の傾向があり、マウスの脾臓、パイエル板、単離LF、ウシとウサギのGALTを含む他の研究データと一致する[33, 42, 43, 44]。



A列：上からCD3⁺T細胞，CD20⁺B細胞およびIBA1⁺マクロファージ低倍像。
B列：図A内のB枠拡大像。上からCD3⁺T細胞，CD20⁺B細胞およびIBA1⁺マクロファージ。
C列：図A内のC枠拡大像。上からCD3⁺T細胞，CD20⁺B細胞およびIBA1⁺マクロファージ。

図3　各種関連細胞検出のための免疫染色

ウシGOALTの免疫細胞の種類は、他のMALT（GALTおよびワルダイエルの咽頭輪）のものと近い類似性を示した[45]。MALTにおける最も重要な細胞成分のひとつがAPCである。DLTとLFの周囲で、APCが胚中心、二次小節冠、粘膜下組織、重層扁平上皮内など、粘膜のあらゆる領域で見いだされた。これらの戦略的に配置された分布は、免疫反応の開始と局所的寛容の維持に重要な役割を担っていると考えられる[46]。

GOALTを覆う上皮細胞の特徴

膣前庭粘膜は重層扁平上皮で覆われており、MALT に見られる特徴的な濾胞被蓋細胞は確認されない。特徴的なこととして、LF を覆う上皮の厚さがリンパ組織の発達に従って薄くなり、巨大なLFでは、上皮が消失し多数のリンパ球や赤血球を外界に直接露出させている。基底膜がほとんど不連続となり、上皮が薄くなる点は結膜に存在するMALTと同様である[47]。一般の上皮細胞間ではOccludin+反応が観察されるが、LFを覆う上皮には見られない。マウス小腸M細胞に特

異的に結合するレクチンであるUEA-1は、膣前庭上皮に広く分布するが、上皮の消失するLFのみでUEA-1の局在を見ない[48, 49]。

GOALT表面を走査型電子顕微鏡で観察すると、GOALTを覆う上皮はいくつかの領域で部分的に欠如している（図４）。すなわち、これらの領域では、多角形の上皮細胞が剥がれ落ち、結合組織とともにリンパ球や赤血球が外界に直接露出している。大きさの異なる上皮が消失し、剥離スポットが融合し、複雑な裂け目を形成している。これらは、LFへの抗原の直接曝露と、外界への免疫細胞の通過を可能としている。

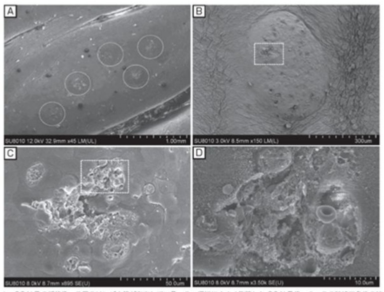

A：GOALTの低倍像。５個のリンパ小節が存在している。B：極端に大きく膨隆したGOALT像。C：Bの破線四角枠の拡大像。D：Cの破線四角枠の拡大像。上皮の欠如部分では，結合組織とともにリンパ球や赤血球が外界に直接露出している。
文献 25より引用・改変

図４ GOALTの走査電子顕微鏡像

ウシのリンパ陰部輪における毛細血管と毛細リンパ管の分布

一般に、異物が侵入する経路には血管系とリンパ管系があり、両者は重要な感染防御ゲートを形成している[50]。ウシのリンパ陰部輪の連続切片を観察し、上皮からLFに至る血管とリンパ管の走行に注目した（図５）。毛細リンパ管は、固有層乳頭（真皮乳頭）に入らないため、上皮直下では不明瞭で、細胞間隙が不規則に開いた構造をしている。毛細リンパ管は数本集まり、LFに侵入してリンパ洞に接続している。一方、毛細血管は固有層乳頭（真皮乳頭）の中心を走行している。 吻合された毛細血管は、二次小節冠を通過し、胚中心部も網の目のように走行する。

二次小節冠では表皮側とLF側の毛細血管ルートが吻合している。 これらの血管の一部はおそらく高内皮細静脈と思われる。 重層扁平上皮とLF間の固有層にはリンパ球の集簇があり、そこには毛細リンパ管ではなく、毛細血管が主に分布する。

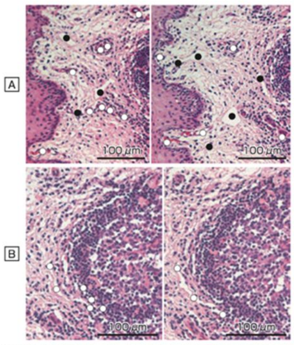

A：固有層の連続切片組織像の一部。毛細血管（○）は固有層乳頭の中央を貫き，上皮に向かって深く侵入している。毛細リンパ管（●）は上皮直下では不明瞭で，固有層の細胞間隙に不規則に開いた構造をしている。毛細リンパ管は固有層乳頭内へは侵入しない。
B：胚中心近傍の連続切片組織像の一部。毛細リンパ管（○）は数本が集まりリンパ小節内に侵入し，リンパ洞へ連絡する。

図５ GOALTの連続切片組織像

多数のリンパ球が浸潤した上皮層では，重層扁平上皮の基底層は比較的正常な構造を保っているが、基底層以外では細胞間隙が開き，その間に多数のリンパ球が浸潤している。 上皮へのリンパ球浸潤は、固有層乳頭（真皮乳頭）の領域で起こりやすい。

他の動物のリンパ陰部輪

リンパ陰部輪の存在をブタ、ヤギ、イヌ、マウス、ラット、コットンラットで検討した（図６）。ブタ、ヤギ、イヌではウシと類似したGOALTを膣前庭で確認できるが、齧歯類では認められない[51]。これはそもそも、齧歯類は膣前庭を欠如しているからである。ブタならびにヤギで膣前庭上皮内にランゲルハンス細胞の出現が認められるが、両者の分布が異なる。マウスにおいて、特定のペプチドで膣内免疫を行うと、膣粘膜にMALT様構造（三次リンパ組織）が出現するという報告がある[52]。これらを総合すると、異物への反応には動物種差が存在している可能性がある。ヤギを用いた観察で、９月に採取した動物では、膣前庭に出血斑が認められたが、12月の動物では出血斑は認められなかった。 また、WH染色後にLFの存在を示す青斑の直径を測定したところ、９月のヤギでは約0.3㎜であったが、12月のヤギでは0.06㎜だった。これらの結果は、生殖のための季節変動によりリンパ陰部輪の発達も変動することを示しているのかもしれない。

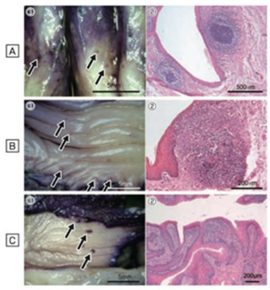

A：山羊膣前庭のWH染色像（A①），組織切片のHE染色像（A②）。
B：豚膣前庭のWH染色像（B①），組織切片のHE染色像（B②）。
C：犬膣前庭のWH染色像（C①），陰核窩組織切片のHE染色像（C②）。

図６ 山羊，豚ならびに犬のリンパ陰部輪

ワクチン投与を模した墨汁投与実験

リンパ陰部輪はワクチン投与部位としての候補に挙げられる。その有用性を確認するためには遠隔リンパ節に異物が移動するか否かが重要である[53]。候補のリンパ節として肛門直腸リンパ節（ウシウイルス性下痢・粘膜病と関連）、浅および深鼡径リンパ節（乳房炎と関連）あるいは坐骨リンパ節（子宮蓄膿症と関連）が疑われる。そこで、ヤギを用いワクチン投与を模した異物（カーボン粒子）投与実験を実施した（図７）。異物暴露後、浅鼡径リンパ節、深鼡径リンパ節、内腸骨リンパ節、仙骨リンパ節および腸骨下リンパ節を観察した結果、一部の上皮にカーボン粒子が取り込まれ、数は少ないが深鼡径リンパ節にカーボン粒子が検出された。このことは、ワクチン接種部位としてリンパ陰部輪の重要性を伺わせる。

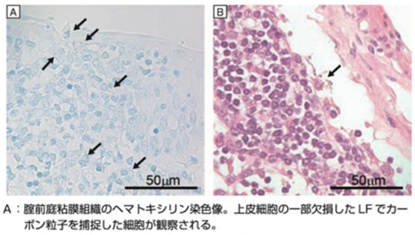

A：膣前庭粘膜組織のヘマトキシリン染色像。上皮細胞の一部欠損したLFでカーボン粒子を捕捉した細胞が観察される。
B：深鼡径リンパ節辺縁洞のHE染色像。カーボン粒子を捉えた細胞が迷入している。

図７ カーボン粒子投与実験

おわりに

我々は GOALT の正常な組織形態を調査したが、残念ながら発情周期とリンパ陰部輪との関係を見出せなかった。重要なことは、雌性生殖器における免疫系は、性ステロイドホルモンであるエストラジオールとプロゲステロンによって正確に影響を受け、制御されているということである。発情周期を通じて、免疫細胞は雌性生殖器の固有層と上皮にかなりの数で存在し、その数は変動する[54, 55]。さらに、様々な上皮バリアは、強力な物理的障壁の維持、粘膜への抗体の伝達、抗菌物質の生成、免疫細胞の誘導によって免疫学的保護を提供しているが、これらはすべてホルモンの影響を受ける[56, 57]。

以上、本研究では、リンパ陰部輪を構成するウシの膣前庭および外陰部における GOALT を形態学的・組織学的に評価した。これらは家畜粘膜ワクチン接種による治療戦略の開発に貢献すると考えられる。

引用文献

1) Arai N, Hashimoto, Kitagawa H, et al.: Jpn J Vet Sci, 50, 183-192(1988)
2) Kato A, Hashimoto, Kon Y, et al.: J Vet Med Sci, 54, 999-1006(1992)
3) Kahn MZI, Hashimoto Y, Konno A, et al.: Cell Tissue Res, 284, 317-325(1996)
4) Kon Y, Horikoshi H, Endoh D: Cell Tissue Res, 296, 359-369(1999)
5) Namiki Y, Endoh D, Kon Y: Mol Reprod Dev, 64, 179-188(2003)
6) Ichii O, Konno, Sasaki N, et al.: Kidney Int, 74, 339-347(2008)
7) Chihara M, Otsuka S, Ichii O, et al.: Mol Reprod Develop, 77, 630-639(2010)
8) Ichii O, Otsuka S, Hashimoto Y, et al.: Lab Invest, 90, 459-75(2010)
9) Lee SH, Ichii O, Otsuka S, et al.: J Anat, 219, 743-755(2011)
10) Yamashita M, Nakamura T, Otsuka-Kanazawa S, et al.: Jpn J Vet Res, 63, 25-36(2015)
11) Hosotani M, Ichii O, Nakamura T, Kon Y, et al.: Lupus, 27, 82-94(2018)
12) Ichii O, Kamikawa A, Otsuka S, et al.: Lupus, 19, 897-905(2010)
13) Otani Y, Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, et al.: Autoimmunity, 10, 1-10(2015)
14) Chihara M, Nakamura T, Otsuka-Kanazawa S, et al.: Andrology, 3, 991-999(2015)
15) Forchielli ML, Walker WA: Br J Nutr, 93, S41-S48(2005)
16) Knop N, Knop E.: Dev Ophthalmol, 45, 23-39(2010)
17) Manesse M, Delverdier M, Abella-Bourges N, et al.: Anat Histol Embryol, 27, 179-185(1998)
18) Hellings P, Jorissen M, Ceuppens J: Acta Otorhinolaryngol Belg, 54, 237-241(2000)
19) Liebler-Tenorio E, Pabst R: Vet Res, 37, 257-280(2006)
20) Brandtzaeg P, Kiyono H, Pabst R, et al.: Mucosal Immunol, 1, 31-37(2008)
21) Wojciech P, Ross MH: Histology, A Text and Atlas, With Correlated Cell and Molecular Biology, 8th ed, Wolters Kluwer, Philadelphia (2020)
22) Cesta MF: Toxicol Pathol, 34, 599-608(2006)
23) Kosenda K, Ichii O, Otsuka S, et al.: Clin Exp Ophthalmol, 41, 788-97(2013)
24) Ichii O, Hosotani M, Masum MA, et al.: J Am Soc Nephrol, 33, 88-107(2022)
25) Chuluunbaatar T, Ichii O, Masum MA, et al.: Res Vet Sci, 145, 147-158 (2022)
26) Hickey DK, Patel MV, Fahey JV, et al.: J Reprod Immunol, 88, 185-194(2011)
27) Mair KH, Sedlak C, Käser T, et al.: Dev Comp Immunol, 45, 321-343(2014)
28) Blazquez NB, Batten EH, Long SE, et al.: Res Vet Sci, 43, 239-242(1987)
29) Lehner T, Panagiotidi C, Bergmeier LA, et al.: Adv Exp Med Biol, 371, 357-365(1995)
30) Kathrine E, Steen J: Vet Res, 46, 1-13(2011)
31) Tommola P, Bützow R, Unkila-Kallio L, et al.: Am J Obstet Gynecol, 212, 476e1-476e8(2015)
32) Anderson ML, Moore PF, Hyde DM, et al.: Res Vet Sci, 41, 211-220(1986)
33) Parsons K., Howard CJ, Jones BV, et al.: Vet Pathol, 26, 396-408(1989)
34) Hammond J: Nature, 120, 37-39(1927)
35) Cole HH: Am J Anat, 46, 261-301(1930)
36) Blazquez NB, Batten EH, Long SE, et al.: Br Vet J, 143, 328-337(1987)
37) Budras KD, Habel ER: Bovine Anatomy, 1st ed, Schlutersche, Hannover (2003)
38) Konig H, Liebich H: Veterinary Anatomy of Domestic Mammals: Textbook and Colour Atlas, 3rd ed, Schattauer, New York (2007)
39) Pollard M, Sharon N: Infect Immun, 2, 96-100(1970)
40) Jericho KWF, Derbyshire JB, Jones JET: J Comp Pathol, 81, 1-11(1971)
41) Chuluunbaatar T, Ichii O, Nakamura T, et al.: Front Physiol, 11, Article 587214(2020)
42) Schneider P, Takatsuka H, Wilson A, et al.: J Exp Med, 194, 1691-1697(2001)
43) Hamada H, Hiroi T, Nishiyama Y, et al.: J Immunol, 168, 57-64(2002)
44) Komban RJ, Strömberg A, Biram A, et al.: Nat Commun, 10, 1-15(2019)
45) Owen R, Jones A: Gastroenterology, 66, 189-203(1974)
46) Miller H, Zhang J, Kuolee R, et al.: J Gastroenterol, 13, 1477-1486(2007)
47) Crespo-Moral M, García-Posadas L, López-García A, et al.: PLoS One, 15, Article e0227732 (2020)
48) Clark MA, Jepson MA, Simmons NL, et al.: J Histochem Cytochem, 4, 1679-1687(1993)
49) Mach J, Hshieh T, Hsieh D, et al.: Immunol Rev, 206, 177-189(2005)
50) Li M, Wang Y, Sun Y, et al.: Immunol Lett, 217, 116-125(2020)
51) Chuluunbaatar T, Ichii O, Masum MA, et al.: Vet Sci, 10, Article 51(2023)
52) Wang Y, Sui Y, Kato S, et al.: Nat Commun, 6, Article 6100(2015)
53) Ding Y, Li Z, Jaklenec A, et al.: Adv Drug Deliv Rev, 179, Article 113914(2021)
54) Bulmer JN, Earl U: Immunology, 61, 207-213(1987)
55) Hunt JS: Biol Reprod, 50, 461-466(1994)
56) Russell MW, Mestecky J: Microbes Infect, 4, 667-677(2002)
57) Ochiel D, Fahey J, Ghosh M, et al.: Curr Womens Health Rev, 4, 102-117(2008)

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計2件（うち査読付論文　2件／うち国際共著　2件／うちオープンアクセス　1件）

１．著者名 Chuluunbaatar Tsolmon、Ichii Osamu、Masum Md. Abdul、Namba Takashi、Kon Yasuhiro	４．巻 10
２．論文標題 Morphological Characteristics of Genital Organ-Associated Lymphoid Tissue in the Vaginal Vestibule of Goats and Pigs	５．発行年 2023年
３．雑誌名 Veterinary Sciences	６．最初と最後の頁 51～51
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/vetsci10010051	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 Chuluunbaatar Tsolmon、Ichii Osamu、Masum Md. Abdul、Namba Takashi、Islam Md. Rashedul、Otani Yuki、Elewa Yaser Hosny Ali、Kon Yasuhiro	４．巻 145
２．論文標題 Genital organ-associated lymphoid tissues arranged in a ring in the mucosa of cow vaginal vestibules	５．発行年 2022年
３．雑誌名 Research in Veterinary Science	６．最初と最後の頁 147～158
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.rvsc.2022.02.011	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 該当する

〔学会発表〕　計14件（うち招待講演　2件／うち国際学会　5件）

１．発表者名 Tsolmon Chuluunbaatar、市居　修、難波　貴志、Md. Abdul Masum、Yaser Hosny Ali Elewa、昆　泰寛
２．発表標題 Genital organ associated lymphoid tissue comparison in vaginal vestibule of goat and pig
３．学会等名 第165回日本獣医学会学術集会
４．発表年 2022年

１．発表者名 Tsolmon, CHULUUNBAATAR, Osamu, ICHII, Takashi, NAMBA , Md. Abdul, MASUM, Yaser Hosny Ali, ELEWA, Yasuhiro, KON
２．発表標題 Comparison of genital organ associated lymphoid tissue in vaginal vestibule of goat and pig
３．学会等名 The 10th Sapporo summer symposium for one health (SaSSOH)（国際学会）
４．発表年 2022年

１．発表者名 Tsolmon Chuluunbaatar, Osamu Ichii, Takashi Namba, Md. Abdul Masum, Yaser Hosny Ali Elewa, Yasuhiro Kon
２．発表標題 Genital organ associated lymphoid tissue characteristics in cow, goat, and pig vaginal vestibule
３．学会等名 The 8th Congress of Asian Association of Veterinary Anatomists（国際学会）
４．発表年 2022年

１．発表者名 Rubel MZU, Ichii O, Namba T, Masum MA, Kon Y.
２．発表標題 Pathological role of hedgehog signaling in maintenance of the murine oviductal ciliated epithelium
３．学会等名 The 8th Congress of Asian Association of Veterinary Anatomists（国際学会）
４．発表年 2022年

１．発表者名 Chuluunbaatar Tsolmon（指導：昆泰寛）
２．発表標題 Genital Lymphoid Ring” found in the vaginal vestibule of goat
３．学会等名 第38回北海道三大学獣医解剖学合同セミナー
４．発表年 2021年

１．発表者名 Tsolmon Chuluunbaatar, 市居　修, Md. Abdul Masum, Yaser Hosny Ali Elewa, 昆　泰寛
２．発表標題 Genital Lymphoid Ring found in the vaginal vestibule of cow
３．学会等名 第164回日本獣医学会学術集会
４．発表年 2021年

１．発表者名
Tsolmon CHULUUNBAATAR, Osamu ICHII, Yuki OTANI, Md. Abdul MASUM, Yaser Hosny Ali ELEWA and Yasuhiro KON

２．発表標題
Mucosa associated lymphoid tissues found in the bovine vaginal vestibule

３．学会等名
The 9th Sapporo summer symposium for one health (SaSSOH)

４．発表年
2021年

１．発表者名
Tsolmon Chuluunbaatar、市居修、中村鉄平、入江隆夫、Yaser Hosny Ali Elewa、昆泰寛

２．発表標題
Unique morphology found in the ascending colon of cotton rats

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
Tsolmon Chuluunbaatar、市居修、Md. Abdul Masum、Yaser Hosny Ali Elewa、昆泰寛

２．発表標題
Genital lymphoid ring found in vulva/vaginal vestibule of animals

３．学会等名
第1回日本獣医解剖アカデミア

４．発表年
2021年

１．発表者名
Chuluunbaatar Tsolmon, Ichii Osamu, Nakamura Teppei, Irie Tako, Okamatsu-Ogura Yuko, Elewa Yaser Hosny Ali, Kon Yasuhiro

２．発表標題
Species specific differences of large intestinal pattern and its unique mucosal morphology in the Cotton rats

３．学会等名
The 8th Sapporo Summer Symposium for One Health（国際学会）

４．発表年
2020年

１．発表者名
山下 渚、市居 修、大谷 祐紀、Masum Md.Abdul、Yaser Hosny Ali Elewa、昆 泰寛

２．発表標題
加齢マウスの尿生殖器における局所リンパ組織の探索

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
Yasuhiro Kon

２．発表標題
Analysis of gonad abnormalities in autoimmune disease model MRL/MpJ mice.

３．学会等名
The 7th Congress of Asian Association of Veterinary Anatomists（招待講演）（国際学会）

４．発表年
2019年

１．発表者名
昆 泰寛

２．発表標題
自己免疫疾患モデルMRL/MpJマウスの生殖腺異常に関する解析

３．学会等名
日本解剖学会 第65回東北・北海道連合支部学術集会（招待講演）

４．発表年
2019年

１．発表者名
市居 修，中村 鉄平，堀野 太郎，山下 渚，細谷 実里奈，Yaser Hosny Ali Elewa，昆 泰寛

２．発表標題
動物の尿生殖器関連リンパ組織

３．学会等名
第12回日本獣医腎泌尿器学会学術集会

４．発表年
2019年

〔図書〕　計2件

1．著者名	4．発行年
昆　泰寛	2023年
2．出版社 学窓社	5．総ページ数 439
3．書名 獣医組織学 第九版「第1章細胞学」「第12章泌尿器」「第19章家禽の組織学」	

1．著者名	4．発行年
日本獣医解剖学会（昆泰寛、市居修他）	2020年
2．出版社 学窓社	5．総ページ数 416
3．書名 獣医組織学第8版	

〔産業財産権〕

〔その他〕

北海道大学大学院獣医学研究院 解剖学教室
https://www.vetmed.hokudai.ac.jp/organization/anat/
北海道大学大学院獣医学研究院 解剖学教室
https://www.vetmed.hokudai.ac.jp/organization/anat/
北海道大学大学院獣医学研究院・獣医学部解剖学教室ホームページ
https://www.vetmed.hokudai.ac.jp/organization/anat/index.html
北大・獣医・解剖学教室ホームページ
https://www.vetmed.hokudai.ac.jp/organization/anat/index.html

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	市居　修 (Ichii Osamu) (60547769)	北海道大学・獣医学研究院・准教授 (10101)	

６．研究組織（つづき）

	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	中村　鉄平 (Nakamura Teppei) (80786773)	北海道大学・獣医学研究院・准教授 (10101)	
研究分担者	エレワ　ヤセル (Erewa Yaseru) (30782221)	北海道大学・獣医学研究院・助教 (10101)	2023年度は分担者から削除

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