

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24380156

研究課題名(和文)自己免疫疾患と不妊症に関する分子解剖学—発症と精子発生チェックポイントとの関連—

研究課題名(英文)Molecular anatomy concerning autoimmune diseases and sterilities -relationship between onset of diseases and spermatogenetic checkpoint-

研究代表者

昆 泰寛 (KON, Yasuhiro)

北海道大学・(連合)獣医学研究科・教授

研究者番号：10178402

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：MRL/MpJマウスは自己免疫疾患および精子発生異常モデルとして知られる。本研究では、このマウスを用いて血液精巣関門(BTB)のチェックポイント機能を解析した。

Claudin3はBTB通過時の精母細胞に局在し、発現を抑制するとBTB通過が抑制された。精巣内卵細胞の責任因子は第1染色体に座位し、自己免疫疾患との関係が疑われる。ビタミンA欠乏実験によって、BTBは精細胞の分化調節を担う構造と考えられた。熱ショックによるBTB破綻耐性因子および石灰沈着緩解因子が第1ならびに第11染色体上にあることを示した。とくに、MRL型1番染色体テロメア領域は重要で、今後は候補遺伝子の同定が急がれる。

研究成果の概要(英文)：MRL/MpJ mouse is known as an autoimmune disease and abnormal spermatogenesis model. In this study, spermatogenetic checkpoint function in the blood testis barrier (BTB) was analyzed by using this mouse.

Claudin3 was located to a spermatocyte at the time of the BTB passage, and the BTB passage was controlled by its expression. As the responsibility gene of testicular oocytes was located to the first chromosome, its relations with the autoimmune disease were doubted. As a result of vitamin A deficiency, the BTB was regarded as structure to take the differentiation adjustment of the spermatogenetic germ cells. It was shown by the heat shock that there were a BTB failure-resistant factor and a calcification remission factor on the chromosomes 1 and 11. Particularly, the telomere domain of MRL chromosome 1 is important, and the identification of the candidate gene is interested in future.

研究分野：獣医解剖学

キーワード：自己免疫疾患 モデルマウス 不妊症 精子形成

1. 研究開始当初の背景

(1) 自己免疫疾患は自己の免疫系が自己に由来する正常な細胞・組織に対して過剰に反応する難治性疾患で、糖尿病や関節リュウマチなど人獣共通疾患として多くの研究がなされているが、治療は対症療法に限られ根治は不可能とされている。自己免疫疾患の発症は生後であることから、エピジェネティック性が関与する可能性がある。

(2) 精子発生の間、不良精細胞は各分化段階で品質チェックがなされ、一定の規格に達しないものはセルトリ細胞によって食食・排除される。精祖細胞チェックポイントは不良精細胞の約 75%を捕捉していると考えられている。さらに精母細胞チェックポイントおよび精子形成チェックポイントでは残りのうち約 20%が排除されている。精祖細胞チェックポイントとそれ以降を分ける構造として血液精巣関門(BTB)がある。精母細胞チェックポイントと精子形成チェックポイントとを分ける構造は明確にされていない。

一般に、チェックポイントとは DNA 修復応答に関連した細胞品質管理機構であり、精細胞に発現する特定の因子をセルトリ細胞が認識することで管理されているが、具体的な因子及び構造について知見が乏しい。血液精巣関門は細胞接装置の構造的転移による選択的細胞間通過装置であり、細胞内外の構造的および生化学的特徴について新発見が続いている。すなわち、チェックポイントの存在については誰も疑う余地はないが、その構造的特性の解明はこれからである。

(3) MRL/MpJ マウスは自己免疫疾患モデルマウスおよび精子減少症モデルマウスとして知られ、過去に全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群の研究に精力的に用いられてきた。とくに後者のモデルとして、我々はこのマウスを用い以下の結果を得ている。

① MRL マウス精巣には多数の減数分裂中期特異的アポトーシスが出現する。その原因遺伝子は第 1 染色体テロメア領域に座位する。

② MRL マウス精巣には初期精母細胞特異的アポトーシスが出現する。その原因遺伝子は第 2 染色体に座位する。

③ MRL マウス精巣には熱ショック抵抗性精母細胞がある。その責任遺伝子は第 1, 11 染色体にある。

④ MRL マウス精巣には卵細胞が出現する。その原因遺伝子の一つは Y 染色体上の Sex determination region of the Chromosome Y (Sry) であることを突き止めたが、他にも責任遺伝子が存在する。

⑤ MRL マウス卵巣には卵巣網由来嚢胞が出現する。その原因遺伝子は第 6 および 14 染色体に存在する。

⑥ MRL マウス第 1 染色体コンジュニックマウスは糸球体腎炎を特異的に発症する。すなわち、自己免疫疾患と精巣内アポトーシスおよび熱ショック耐性精母細胞出現とは共通の遺伝子発現が関与する可能性が高い。

2. 研究の目的

これらの研究結果から、精子発生チェックポイントと自己免疫疾患発症には重要な関連がある。そこで、実験動物としてマウスを用い、精子発生に何らかの機能を持つとされる BTB に着目した。すなわち、生後 15 日前後から減数分裂を開始し、プレプトテン期/レプトテン期精母細胞が基底区画から傍腔区画に移動する場所に密着結合帯である BTB が形成される。教科書的記載では、BTB は傍腔区画内を体内環境から隔離し、減数分裂後の非自己となった精細胞を自己の免疫システムから護る免疫学的障壁として機能すると考えられてきた。しかしながら、BTB を破壊したマウス精巣などにおいて、自己免疫反応は誘導されず、BTB が精子発生に果たす役割とその制御機構については不明である。

本研究では、自己免疫疾患モデルである MRL マウスの BTB 構成蛋白の動態と精細胞分化との関連を、健常マウスのそれらと比較検証し、BTB の機能解明を試みた。併せて、関連研究として MRL の具備する特異的表現型を解析した。

3. 研究の方法

(1) コンジュニックマウスの作出

我々の一連の研究成果から、自己免疫疾患-精巣アポトーシス連関を解く鍵は第 1, 2, 6, 11, 14 および Y 染色体上の原因遺伝子にあることが推測された。そこで、これらの候補アレルを MRL 型に維持したまま、バックグラウンドを C57BL/6 に置換したコンジュニックマウスを作出した。

(2) Claudin3 を中心とした BTB 解析

BTB はセルトリ細胞間に形成され、密着結合蛋白、密着結合関連蛋白等で構成され、現在 20 種類以上がある。組織標本から各因子を蛋白レベルで検出すると共に、電子顕微鏡による形態観察を行った。とくにゲノム不安定性の蓄積した精母細胞が BTB を如何にして通過するかを精査した。

解析を続けるなかで、Claudin3 は体細胞のみならず、精細胞にも局在する可能性があった。そこで *in vivo* RNAi 法を応用し、Claudin3 が BTB に及ぼす影響を解析した。

(3) MRL マウス自己免疫疾患にリンクする精巣内卵細胞解析

MRL マウスは Sry の異常と精子発生チェックポイントの異常から精巣内卵細胞を持つが、それ以外の因子の存在を明らかにするため、連鎖解析を行った。また、精巣内卵細胞と卵巣内卵細胞のメチル化の違いを解析した。さらに、それに関連して MRL 卵巣の持つ特徴を解析した。

(4) ビタミン A 欠乏時の BTB

ビタミン A 欠乏は可逆的に精子発生チェックポイントを活性化、つまり精子形成を停止させることができる。これを利用して、精子発生サイクルを同調させ、first wave と

second wave の新たな精子発生サイクルを惹起し、BTB の動態を解析した。

(5) MRL 因子に由来する自己免疫疾患解析
自己免疫疾患モデルの MRL マウス、BXSb マウスならびにコンジェニックマウスを用いて、外分泌腺ならびに腎臓を解析した。

(6) 熱ショックによる精子形成細胞の耐性と BTB との関係

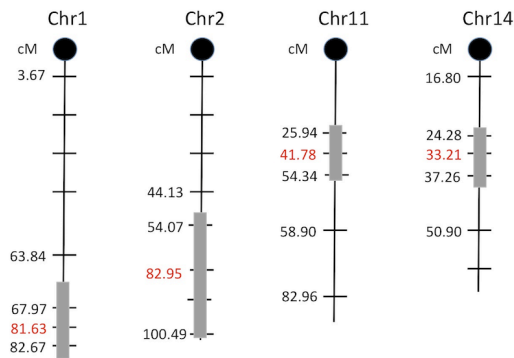
精母細胞は熱ショックによって細胞死を起こす。しかし MRL マウスは耐性を持つことから、各種コンジェニックマウスを用いて腹腔内停留精巣術あるいは一過性陰嚢加温術を施し、BTB に与える影響を検討した。

4. 研究成果

(1) コンジェニックマウスの作出

第 1, 2, 11, 14 染色体のコンジェニックマウスならびに Y 染色体コンソミックマウス作出に成功した (図 1)。

図 1

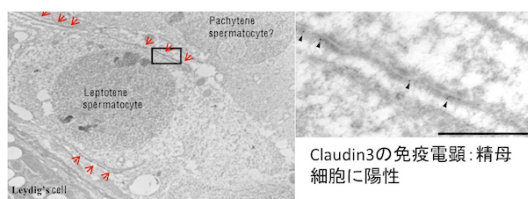


(2) Claudin3 を中心とした BTB

Claudin11, Occludin および ZO1 は、精上皮周期の全ステージにおいて精祖細胞と精母細胞間に線状に観察され、精母細胞が BTB 通過時には基底側と管腔側の両方に観察された。これは、BTB によって傍腔区画が厳密に隔離・維持されていることを示す。一方、Claudin3 は精細胞の BTB 通過時特異的に局在した。このことは、Claudin3 が BTB 通過に重要な役割を果たすことを示す。

Claudin3 は BTB を構築するセルトリ細胞のみならず、プレレプトテン期/レプトテン期精母細胞の細胞膜にも局在した。さらに、in vivo RNAi 法によって Claudin3 発現を抑制すると、BTB 通過が抑制された。これらより、Claudin3 は精細胞分化を調節していることが推測された (図 2)。

図 2



(3) MRL マウス自己免疫疾患にリンクする精巣内卵細胞解析

自己免疫疾患 MRL マウスに出現する精巣内卵細胞の責任因子を特定するため、各種の交雑系を解析した (表 1)。その結果、Sry の座位する Y 染色体以外に第 1, 15 番染色体にも存在することを明らかにした。とくに第 1 染色体 (*mtp*) は自己免疫疾患の原因因子が多数発見される染色体であるため、それらの連鎖を解析した。現在のところ、*mtp* と自己免疫疾患との関係は検索中である。

表 1

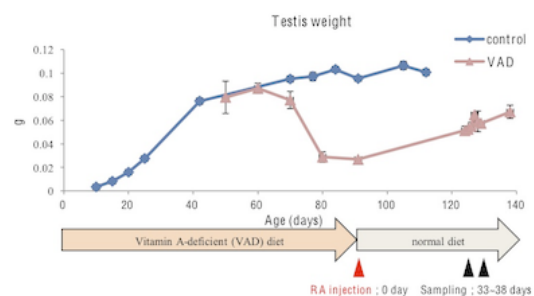
Strain	No. of testes	No. of oocytes	Oocyte score
MRL/MpJ	140	161	1.150
AJMRLF1	80	29	0.363*
B6MRLF1	68	20	0.294*
BALBMRLF1	56	0	0*
C3HHMRLF1	26	38	1.461
DBAMRLF1	34	5	0.147*
B6MRLN2	184	75	0.408*
B6MRLN4	68	14	0.206*
B6MRLN6	352	36	0.102*
B6MRLN8	456	30	0.092*
B6-Y ^{MRL}	330	22	0.067*
MRL-Y ^{B6}	292	6	0.021*
C57BL/6	56	0	0*
MRLB6F1	82	0	0*

* Significant differences between MRL mice (Mann-Whitney U-test, $P < 0.05$)

(4) ビタミン A 欠乏時の BTB

ビタミン A 欠乏マウス精巣において、初回サイクルの精細胞分化に異常は認められなかった。2 回目以降のサイクルで、プレレプトテン期/レプトテン期精母細胞数の減少ならびに BTB の形成遅延が認められた。さらに、性成熟後にビタミン A 欠乏に陥ったマウスでは、精子形成の停止に先行して BTB の崩壊が観察された。また、ビタミン A 投与によって精子発生チェックポイントが復旧した (図 3)。このことから、BTB の形成には精細胞とセルトリ細胞の協調作用が必要であることが考えられた。すなわち、精子発生チェックポイントである BTB を免疫学的障壁と捉えるのではなく、精細胞の分化調節を担う構造と捉え、その破綻が雄性不妊症へ移行すると考えるべきである。

図 3



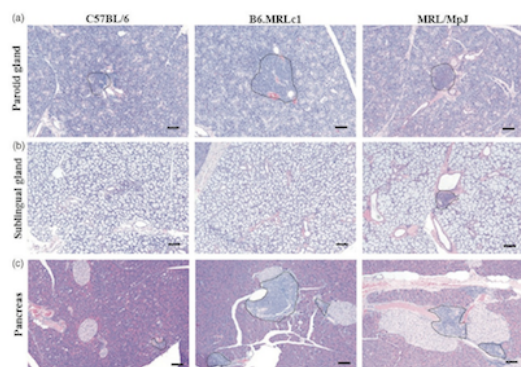
(5) MRL 因子に由来する自己免疫疾患解析

コンジュニックマウス(B6.MRLc1)において、自己免疫疾患が精子発生だけではなく全身性に発症していることを発見した。そこで、自己免疫疾患と不妊症発症とが間接的に関連している可能性を探るため、腎臓と膵臓に着目して研究を続けた。

腎臓において、膜性増殖性糸球体腎炎の像を呈し、メサンギウム増殖、糸球体基底膜の肥厚・免疫複合体沈着、足細胞傷害、糸球体スリット膜関連分子の発現低下ならびに炎症メディエーターの発現増強等を示したことから、自己免疫性糸球体腎炎の発症が確認された。

B6.MRLc1 の膵臓には、単核細胞浸潤像が認められ、自己免疫性慢性膵炎を発症していた(図4)。細胞浸潤の出現頻度と面積の組織計測値はいずれも A/J、AKR/N、B6、MRL、B6.MRLc1 で高く、DBA/1J、DBA/2 では中程度で、BALB/c、C3H/He では細胞浸潤が稀であった。さらに各系統の両計測値は雌で雄よりも高値を示した。B6、MRL、B6.MRLc1 を精査したところ、浸潤細胞は導管と血管周囲に認められ、MRL と B6.MRLc1 では腺房細胞間への浸潤像も観察された。浸潤細胞は主に T 細胞と B 細胞で、一部細胞増殖マーカー PCNA に陽性を示した。細胞浸潤の出現頻度と面積は 6 ヶ月齢以降加齢性に増加・拡大傾向にあり、MRL と B6.MRLc1 の浸潤面積は B6 よりも有意に大きかった。B6.MRLc1 の血中 dsDNA 抗体と LIP の濃度は B6 よりも有意に高値だった。加齢性に出現するマウス膵臓への細胞浸潤は遺伝学的背景に左右され、特に MRL 型 1 番染色体テロメア領域は B6 の自己抗体濃度を高めると共に、膵臓への細胞浸潤様式を変化させ、浸潤巣の拡大や膵機能悪化といった MRL 様の病態を導くと考えられた。

図 4

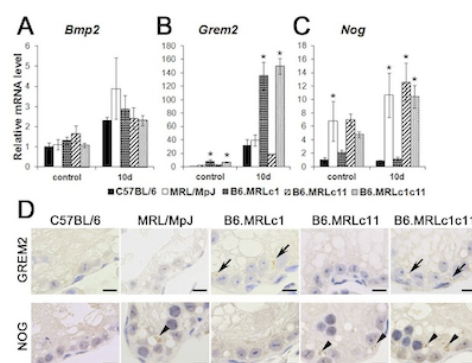


(6) 熱ショックによる精子形成細胞の耐性と BTB との関係

精子発生チェックポイント異常を具備する B6.MRLc1 ならびに B6.MRLc11 コンジュニックマウスを用いて、腹腔内停留精巣術あるいは一過性陰嚢加温術を施した結果、これら 2 種類の熱ショック施術では、異なる影響

を示すことがわかった。とくに後者の施術では B6.MRLc11 が回復傾向を示す時期になっても、B6.MRLc1 ではそれを示さなかった。また、近交系マウスの熱ショックでは精巣内に石灰沈着が認められたが、コンジュニックマウスではそれが認められなかった。これらのことは、熱ショックによる BTB 破綻は MRL マウスでは防御され、その原因因子が第 1 ならびに第 11 染色体上にあることを示す。それとともに、石灰沈着を軽減させる因子も熱ショック耐性因子の近傍(あるいは同一)に存在する可能性が高い。とくに、自己免疫疾患の原因因子が集積する第 1 染色体テロメア領域には、Bmp2 関連因子等が存在し、慢性的炎症を増悪あるいは抑制している可能性がある。

図 5



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 24 件)

- 1) Otsuka-Kanazawa S, Ichii O, Kon Y. 2015. Testicular oocytes in MRL/MpJ mice possess similar morphological, genetic, and functional characteristics to ovarian oocytes. *Mech Dev*, DOI: 10.1016/j.mod.2015.04.002. (査読有り)
- 2) Otani Y, Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Chihara M, Nakamura T, Kon Y. 2015. MRL/MpJ-Fas^{lpr} mice show abnormalities in ovarian function and morphology with the progression of autoimmune disease. *Autoimmunity*, 10, 1-10. DOI: 10.3109/08916934.2015.1031889 (査読有り)
- 3) Yamashita M, Nakamura T, Otsuka-Kanazawa S, Ichii O, Kon Y. 2015. Morphological characteristics observed during early follicular development in perinatal MRL/MpJ mice. *Jpn J Vet Res*, 63, 25-36. DOI: 10.14943/jjvr.63.1.25 (査読有り)
- 4) Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Horino T, Kimura J, Nakamura T, Matsumoto M, Toi M, Kon Y. 2014. Decreased miR-26a expression correlates with the progression of podocyte

- injury in autoimmune glomerulonephritis. *PLoS One*, 9, e110383. DOI: 10.1371/journal.pone.0110383. (査読有り)
- 5) Kimura J, Ichii O, Miyazono K, Nakamura T, Horino T, Otsuka-Kanazawa S, Kon Y. 2014. Overexpression of Toll-like receptor 8 correlates with the progression of podocyte injury in murine autoimmune glomerulonephritis. *Sci Rep.* 4, 7290. DOI: 10.1038/srep07290. (査読有り)
 - 6) Ichii O, Otsuka S, Ohta H, Yabuki A, Horino T, Kon Y. 2014. MicroRNA expression profiling of cat and dog kidneys. *Res Vet Sci*, 96, 299-303. DOI: 10.1016/j.rvsc.2014.01.003. (査読有り)
 - 7) Ichii O, Otsuka-Kanazawa S, Nakamura T, Ueno M, Kon Y., Chen W, Rosenberg AZ, Kopp JB. 2014. Podocyte injury caused by indoxyl sulfate, a uremic toxin and aryl-hydrocarbon receptor ligand. *PLoS One*, 9, e108448. DOI: 10.1371/journal.pone.0108448. (査読有り)
 - 8) Chihara M, Nakamura T, Sakakibara N, Otsuka S, Ichii O, Kon Y. 2014. The onset of heat-induced testicular calcification in mice: involvement of the telomeric locus on chromosome 1. *Am J Pathol*, 184, 2480-2492. DOI: 10.1016/j.ajpath.2014.06.004. (査読有り)
 - 9) Nakamura T, Sakata Y, Otsuka-Kanazawa S, Ichii O, Chihara M, Nagasaki K, Namiki Y, Kon Y. 2014. Genomic analysis of the appearance of ovarian mast cells in neonatal MRL/MpJ mice. *PLoS One*, 9, e100617. DOI: 10.1371/journal.pone.0100617. (査読有り)
 - 10) Okada Y, Nakamura T, Ichii O, Otsuka S, Kon Y. 2014. Pathogenetic role of an autoimmune susceptibility locus derived from MRL/MpJ strain chromosome 1 in chronic pancreas inflammation. *Lupus*, 23, 1112-1123. DOI: 10.1177/0961203314536249. (査読有り)
 - 11) Ichii O, Otsuka S, Ohta H, Yabuki A, Horino T, Kon Y. 2014. MicroRNA expression profiling of cat and dog kidneys. *Res Vet Sci*, 6, 299-303. DOI: 10.1016/j.rvsc.2014.01.003. (査読有り)
 - 12) Elewa Y, Ichii O, Otsuka S, Hashimoto Y, Kon Y. 2014. Characterization of mouse mediastinal fat-associated lymphoid clusters. *Cell Tissue Res*, 357, 731-741. DOI 10.1007/s00441-014-1889-6 (査読有り)
 - 13) Kimura J, Ichii O, Nakamura T, Horino T, Otsuka S, Kon Y. 2014. BXSB-type genome causes murine autoimmune glomerulonephritis: pathological correlation between telomeric region of chromosome 1 and Yaa. *Genes Immun*, 15, 182-9. DOI: 10.1038/gene.2014.4. (査読有り)
 - 14) Nakamura T, Otsuka S, Ichii O, Sakata Y, Nagasaki K, Hashimoto Y, Kon Y. 2013. Relationship between numerous mast cells and early follicular development in neonatal MRL/MpJ mouse ovaries. *PLoS One*, 8, e77246. DOI: 10.1371/journal.pone.0077246. (査読有り)
 - 15) Chihara M, Otsuka S, Ichii O, Kon Y. 2013. Vitamin A deprivation affects the progression of spermatogenic wave and initial formation of the blood-testis barrier resulting in irreversible testicular degeneration in mice. *J Reprod Develop*, 59, 525-535. DOI: org/10.1262/jrd.2013-058. (査読有り)
 - 16) Kimura J, Ichii O, Otsuka S, Sasaki H, Hashimoto Y, Kon Y. 2013. Close relations between podocyte injuries and membranous proliferative glomerulonephritis in autoimmune murine models. *Am J Nephrol*, 38, 27-38. DOI: 10.1159/000353093. (査読有り)
 - 17) Chihara M, Ikebuchi R, Otsuka S, Ichii O, Hashimoto Y, Suzuki A, Saga Y, Kon Y. 2013. Mice stage-specific claudin 3 expression regulates progression of meiosis in early stage spermatocytes. *Biol Reprod*, 89, 1-12. DOI: 10.1095/biolreprod.113.107847. (査読有り)
 - 18) Kosenda K, Ichii O, Otsuka S, Hashimoto Y, Kon Y. 2013. BXSB/MpJ-Yaa mice develop autoimmune dacryoadenitis with the appearance of inflammatory cell marker mRNAs in the lacrimal fluid. *Clin Exp Ophthalmol*, 41, 788-97. DOI: 10.1111/ceo.12083. (査読有り)
 - 19) Otsuka S, Ichii O, Kon Y. 2012. Genomic analysis of the appearance of testicular oocytes in MRL/MpJ mice. *Mamm Genome*, 23, 741-748. DOI: 10.1007/s00335-012-9405-3. (査読有り)
- [学会発表] (計 36 件)
- 1) Otsuka-Kanazawa S, Ichii O, Kon Y. Autosomal causative locus for production of testicular oocytes. The 5th Congress of Asian Association of Veterinary Anatomists. 2015. 2. 12-13. Bali (Indonesia).
 - 2) Chihara M, Otsuka-Kanazawa S, Ichii O, Kon Y. MRL/MpJ mouse-derived loci acting to protect the spermatogenesis under testicular hyperthermia. The 5th Congress of Asian Association of Veterinary Anatomists. 2015. 2. 12-13. Bali (Indonesia).
 - 3) Ichii O, Shiozuru D, Otsuka-Kanazawa S, Kon Y. Interleukin 1 family, member 6 is a useful histopathological diagnostic marker in acute kidney injury. The 5th Congress of Asian Association of Veterinary Anatomists. 2015. 2. 12-13. Bali (Indonesia).
 - 4) Elewa YHA, Otsuka-Kanazawa S, Ichii O,

- Kon Y. A novel mouse mediastinal fat-associated lymphoid tissue and its relationship with autoimmune disease. The 5th Congress of Asian Association of Veterinary Anatomists. 2015. 2. 12-13. Bali (Indonesia).
- 5) 大塚沙織、市居 修、昆 泰寛 MEL/MpJ マウスに出現する精巣内卵細胞のエピゲノム解析. 第 157 回日本獣医学会学術集会. 2014 年 9 月 9 日. 北海道大学 (北海道・札幌市).
 - 6) 木村純平、市居 修、大田 寛、中村鉄平、堀野太郎、大塚沙織、昆 泰寛 Toll-like receptor 8 は自己免疫性糸球体腎炎の足細胞傷害に関与する. 第 157 回日本獣医学会学術集会. 2014 年 9 月 9 日. 北海道大学 (北海道・札幌市).
 - 7) 塩水流大地、市居 修、中村鉄平、大塚沙織、昆 泰寛 腎障害時にみられる MRL/MpJ マウスの特別な修復過程について. 第 157 回日本獣医学会学術集会. 2014 年 9 月 9 日. 北海道大学 (北海道・札幌市).
 - 8) 大谷祐紀、市居 修、大塚沙織、中村鉄平、千原正尚、昆 泰寛 自己免疫疾患モデル MRL/MpJ マウスの卵巣は機能形態異常を示す. 第 157 回日本獣医学会学術集会. 2014 年 9 月 11 日. 北海道大学 (北海道・札幌市).
 - 9) 市居 修、大塚沙織、矢吹 映、堀野太郎、中村鉄平、昆 泰寛 Greb-1 -DNA/2Cr マウスに出現する遠位尿管由来嚢胞の原因遺伝子候補-. 第 157 回日本獣医学会学術集会. 2014 年 9 月 11 日. 北海道大学 (北海道・札幌市).
 - 10) Elewa YHA、市居 修、大塚沙織、昆 泰寛 Characterization of mouse mediastinal fat-associated lymphoid clusters. 第 157 回日本獣医学会学術集会. 2014 年 9 月 11 日. 北海道大学 (北海道・札幌市).
 - 11) 山下由真、市居 修、大塚沙織、昆 泰寛 MRL/MpJ マウスの卵細胞発育を制御する遺伝学的因子. 2013 年 9 月 20 日. 第 156 回日本獣医学会学術集会. 岐阜大学 (岐阜県・岐阜市).
 - 12) 岡田祐樹、市居 修、大塚沙織、昆 泰寛 マウス慢性膀胱炎の系統差に関する研究 -MRL マウス 1 番染色体テロメア領域の影響. 2013 年 9 月 20 日. 第 156 回日本獣医学会学術集会. 岐阜大学 (岐阜県・岐阜市).
 - 13) 市居 修、大塚沙織、矢吹 映、多田 寛、堀野太郎、昆 泰寛 伴侶動物の腎臓に発現する miRNA のデータベース構築 -動物種共通のバイオマーカー開発を目指して-. 2013 年 9 月 20 日. 第 156 回日本獣医学会学術集会. 岐阜大学 (岐阜県・岐阜市).
 - 14) 中村鉄平、市居 修、大塚沙織、坂田侑子、長崎健一、橋本善春、昆 泰寛 MRL マウス肥満細胞は新生子期の卵形成に関与する. 2013 年 3 月 28-30 日. 第 155 回日本獣医学会学術集会. 東京大学 (東京都・目黒区).
 - 15) 千原正尚、市居 修、大塚沙織、橋本善春、昆 泰寛 熱ショック誘導性の精細管腔内石灰沈着の発生機序と抑制因子の解析. 2013 年 3 月 28-30 日. 第 155 回日本獣医学会学術集会. 東京大学 (東京都・目黒区).
 - 16) 市居 修、大塚沙織、中村鉄平、野元由佳、橋本善春、堀野太郎、昆 泰寛 糸球体病変を制御する miRNA の探索-動物種共通のバイオマーカー開発を目指して-. 2013 年 3 月 28-30 日. 第 155 回日本獣医学会学術集会. 東京大学 (東京都・目黒区).
 - 17) 木村純平、市居 修、大塚沙織、佐々木隼人、橋本善春、昆 泰寛 糸球体腎炎モデルマウスにおける足細胞傷害の解析. 2013 年 3 月 28-30 日. 第 155 回日本獣医学会学術集会. 東京大学 (東京都・目黒区).
 - 18) Kimura J, Ichii O, Otsuka S, Sasaki N, Hashimoto Y, Kon Y. Podocyte injury in murine glomerulonephritis. The 4th Congress of Asian Association of Veterinary Anatomists. 2012. 10. 24-26. Phuket (Thailand).
 - 19) Otsuka S, Ichii O, Sasaki N, Hashimoto Y, Kon Y. Initiation of meiosis in fetal testis of MRL mouse to produce testicular oocytes. The 4th Congress of Asian Association of Veterinary Anatomists. 2012. 10. 24-26. Phuket (Thailand).
 - 20) Chihara M, Otsuka S, Ichii O, Hashimoto Y, Kon Y. Analysis of claudin-3 expression and function during the murine spermatogenesis. The 4th Congress of Asian Association of Veterinary Anatomists. 2012. 10. 24-26. Phuket (Thailand).
 - 21) 大塚沙織、市居 修、佐々木宣哉、橋本善春、遠藤大二、昆 泰寛 MRL マウス胎子精巣における卵細胞形成過程の解析. 第 58 回日本解剖学会東北・北海道連合支部学術集会. 2012 年 9 月 22 日. 山形大学 (山形県・山形市).
 - 22) 千原 正尚、市居 修、大塚 沙織、橋本 善春、昆 泰寛 高温曝露後の精巣における減数分裂の進行と精細管腔内に出現する石灰沈着. 2012 年 9 月 16 日. 第 154 回日本獣医学会学術集会. 岩手大学 (岩手県・盛岡市).
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
昆 泰寛 (KON Yasuhiro)
 北海道大学・大学院獣医学研究科・教授
 研究者番号：10178402