

広島大学大学院 医系科学研究科

Hiroshima University

Graduate School of Biomedical and Health Sciences

基礎・社会医学系研究室紹介

[2021年版]



HIROSHIMA UNIVERSITY

Basic Science and Social Medicine

協賛：広仁会（広島大学医学部医学科同窓会）

目 次

医化学教室	(浅野知一郎教授)	P.1
ウイルス学研究室	(坂口剛正教授)	P.5
疫学・疾病制御学研究室	(田中純子教授)	P.9
解剖学及び発生生物学研究室	(池上浩司教授)	P.13
公衆衛生学研究室	(久保達彦教授)	P.17
神経生物学研究室	(相澤秀紀教授)	P.21
神経生理学教室	(橋本浩一教授)	P.24
神経薬理学研究室	(酒井規雄教授)	P.28
心臓血管生理医学教室	(吉栖正生教授)	P.32
病理学研究室	(武島幸男教授)	P.36
分子細胞情報学研究室	(今泉和則教授)	P.40
分子病理学研究室	(大上直秀准教授)	P.44
法医学研究室	(長尾正崇教授)	P.47
免疫学研究室	(保田朋波流教授)	P.51

(研究室名のあいうえお順)

医系科学研究科 医化学教室

広島大学大学院医系科学研究科 医化学教室では、卒業大学、学部を問わず、熱意のある大学院生を募集いたします。

「医化学教室の研究テーマ」

医化学教室では、**糖・脂質代謝異常、さらに癌、筋や神経系疾患の発症に関わる分子機構を解明し、新しい治療方法を開発**することを目標にしています。

メタボリックシンドロームに関しては、耐糖能異常(糖尿病)、高脂血症、内臓肥満、高血圧を併せ持つ病態で、患者は中年期に心筋梗塞や脳梗塞を発症することが多く、直ちに死に至らなくても、種々の障害を残した状態で老後を過ごすことになりがちです。

これは、超高齢化社会を迎えるわが国の医療財政上にも大きな問題となっています。

平成18年の国民健康・栄養調査結果では、糖尿病が強く疑われる人は約820万人、糖尿病の可能性が否定できない人は約1,050万人で、合わせて約1,870万人と報告されています。

現在、**40～74歳の男性では2人に1人、女性では5人に1人が、メタボリックシンドロームあるいは予備群と考えられる、まさに危機的な状況**です。

また、肥満状態では慢性的な炎症が存在していることが広く知られるようになり、動脈硬化等の臓器障害や発癌には、慢性炎症が密接に関与することが近年、注目されています。

そこで、医化学教室では、最先端の分子生物学の手法を取り入れて、

- (1) 糖や脂質の代謝が、どのように調節されているか？
- (2) **メタボリックシンドローム(具体的には、糖尿病や高脂血症、脂肪肝やNASH、動脈硬化の発症(特に粥状硬化巣内の細胞機能))や炎症性腸疾患、癌、神経変性の成因となる分子メカニズムの解明に取り組んでいます。**
- (3) 各種の疾患の発症メカニズムの解明から治療薬剤としての開発までを目標としています。

「医化学教室の簡単な紹介」

医化学教室は、昭和50年4月に創設された生化学第二講座が前身となっています。初代教授は武田誠郎先生、2代目教授は五十嵐和彦先生(現、東北大学医学部)で、平成18年4月に3代目の教授として浅野知一郎が着任しました。今年4月で教室のスタートから3年になりますが、この間に、中津講師、山本屋助教が加わると共に、修士と博士課程を合わせ多数の大学院生が入学し、研究に励んでいます。**医学部卒業者のみではなく、薬学部、理学部、農学部、歯学部を卒業した多彩なメンバー**が加わって、活躍しています。メタボリックシンドロームは既に大きな社会的問題となっており、これを解決する研究の発展は極めて重要です。

私たちの教室は、過度に厳しいわけでもなく、みんな和気あいあいと過ごしています。意欲さえあれば、**実験の経験が無くても丁寧に指導しますので、問題はありません**し、新しい研究の手法を取り入れることを考え、効果的に成果を出せるように協力して進めています。成果をtop journalに発表できれば、すばらしいことと思いますが、**目指すのは、**

「教科書に書き加えられる発見をすること」と「新しい診断や治療に結びつく発見をすること」であると考えています。社会に役に立つ研究を一緒にしましょう！意欲のある方(若干、不安であっても)は、私たちの教室への進学を検討していただければ幸いです。質問等あれば、メール(tasano@hiroshima-u.ac.jp)もしくは電話(082-257-5135)に気楽に問い合わせいただければ幸いです。

「医化学教室の現在のメンバー」

教授: 浅野 知一郎
 講師: 中津 祐介
 助教: 山本屋 武
 助教: 神名 麻智
 技術補佐員: 中西 魅加子
 技術補佐員: 大島 侑乃
 大学院生:

金本 麻裕 (D3)
 内藤 美季 (D3)
 長谷井 俊 (D3)
 水野 優 (D2)
 赤坂 保行 (D2)
 青山 峻也 (M2)
 城戸 裕史 (M1)

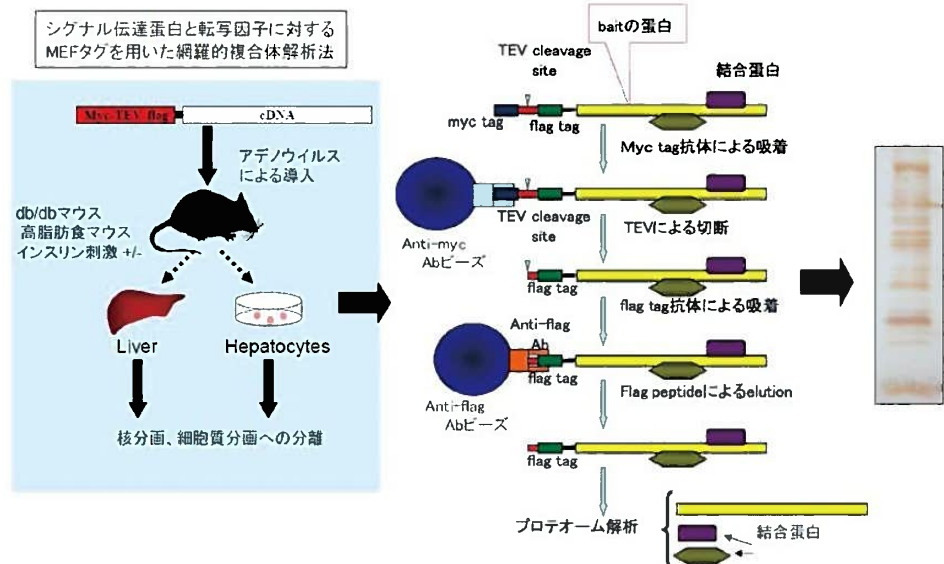


「医化学教室の研究プロジェクトとストラテジー」

現在、私たちの教室での研究手法の一部を以下に紹介します。これらがすべてではありませんし、これからも新規の実験手段を取り入れていきます。

(1) 細胞内複合体解析からの手法——さまざまな細胞現象は、多段階にわたるシグナル伝達や転写因子を介したステップによって誘導されます。この経路を構成するタンパクを網羅的に同定し、さらに病的状態における変化を同定していく方法です。

私たちは、特殊な免疫沈降用タグを取り付けたタンパクを発現させ、これを含むタンパクの網羅的同定を進めています。この中から、インスリン抵抗性状態などで、発現量や複合体形成量に変化が生じるものを取り上げ、その病態における意義を研究しています。



(2) 新規yeast two hybrid法による膜タンパクに対する結合タンパクの同定——細胞膜には受容体やトランスポーターなどの重要なタンパクが多く存在します。このような膜タンパクに対しては、結合するタンパクを同定する効果的な手法がありませんでした。私たちは、膜タンパク全長をbaitに用いる新規のyeast two hybrid systemを取り入れ、未知の結合タンパクを同定し、その役割の解明を進めつつあります。

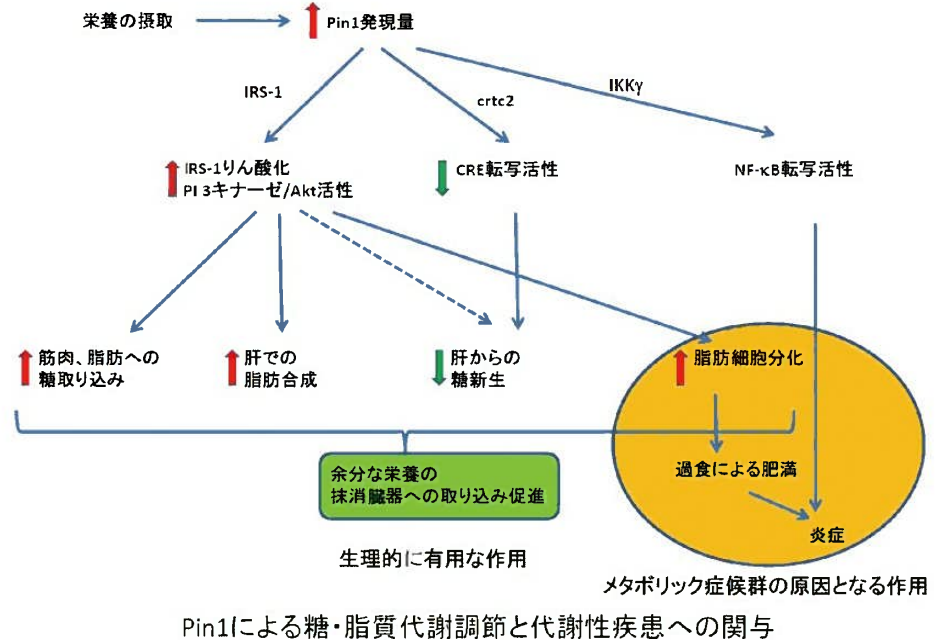
(3) プロリン異性化酵素による代謝調節と病態への関与の解明

プロリン異性化酵素とは、プロリンを含む特定のmotifに結合し、プロリンのcis-trans間での構造変化を触媒する酵素です。私達は、前述の(1)の手法から、代表的なプロリン異性化酵素であるPin1がIRS-1に結合することを見いだしました。Pin1はIRS-1に結合してインスリン作用を増強することや、脂肪細胞の分化に必須であること、さらにCrtc2やCreb1に結合しCRE転写活性抑制を介して肝臓からの糖新生を抑制することを報告してきました。さらに、多くの重要なタンパクがPin1によって活性制御を受けていることを私達は見出しており、培養細胞とKOマウスを用いて詳細な解明を進めています。

また、未だ殆ど研究されていないPin1類似プロリン異性化酵素としてPAR14というタンパクが存在します。

今後、Pin1とPAR14の臓器特異的なKOマウスを掛け合わせるなどし、代謝や肥満、炎症から血管、癌や脳神経機能に至るまで多くの役割を明らかにしていく予定です。

プロリン異性化の反応を細胞内で検知するシステムがないことが、この分野の研究が遅れている原因の一つと思われます。これから多くの発見ができる有望なテーマと楽しみながら、実験を進めています。



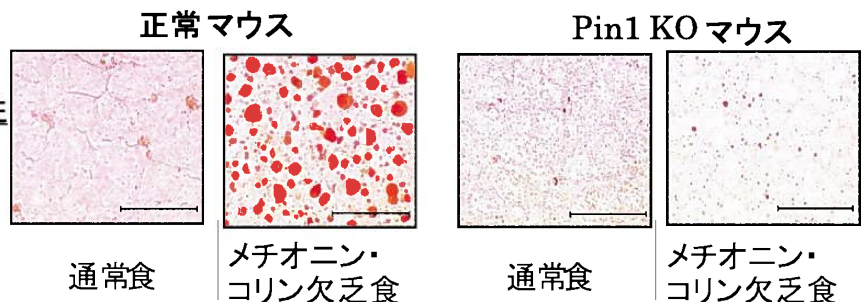
(4) 疾患の分子メカニズム解明から新規治療薬の開発

私達は、高脂肪食負荷によって、肝臓、筋肉、脂肪、膵β細胞内のPin1が顕著に増加する知見を得たことから、疾患との関連に関心を持って研究を進めています。多くの癌ではPin1の発現量が増えており、悪性度と高い関連性があります。また、このような癌はPin1の発現を低下させると、アポトーシスに陥ることも知られています。

一方、私達は、Pin1の臓器ごとの役割を解明するために、世界に先駆けて、Pin1の臓器特異的なKOマウスを樹立しました。まず、Pin1を肝臓で欠失させると、肝機能は正常ですが、高度な脂肪肝や非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)を発症しません(下図はマウスの肝臓における脂肪沈着を示す)。また、Pin1 KOマウスは、高脂肪食を与えても肥満せず、低温環境下で発熱量が高いことも判明しました。

これらを踏まえて、私達は、Pin1阻害薬が、癌やNASHを含むいくつかの疾患の治療薬となる可能性を考えています。

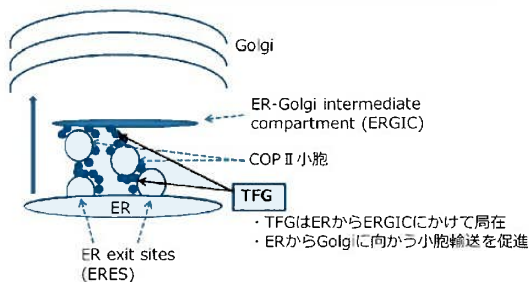
疾患の分子メカニズムの解明から、新しい治療薬の開発へと発展させることが、私達の最大の目標です。



(5) Trk-fused gene (TFG)の代謝調節と神経機能における役割

Trk-fused gene (TFG)は、Trkと融合しキメラタンパクが合成すると、癌遺伝子となることから命名されたタンパクです。ごく最近までTFG自体の機能は不明でしたが、我々は、Pin1に結合すること、肥満マウス(ob/ob)では肝臓、筋肉、脂肪とも発現量が顕著に減少することから、その重要性に着目し、Cre-loxPのシステムによる臓器特異的なTFG KOマウスを作成しました。その後、TFGが遺伝性運動感覚ニューロパチー(HMSN)やCharcot-Marie-Tooth病(CMT)の原因遺伝子であることの報告が他グループよりなされました。従って、TFGは神経機能と代謝調節の両方に重要な役割を有しているようです。私達は、各種臓器におけるTFGの生理的な役割と、TFGの遺伝子異常が生じた場合に細胞内におきる分子機構を解明していきます。

TFGは小胞体 (ER) からGolgi体へのCOP II小胞を介した輸送に重要な役割を担っている



TFG遺伝子変異が神経変性疾患の原因となる

	近位筋優位遺伝性運動感覚ニューロパチー (HMSN-P)	Charcot-Marie-Tooth病 (軸索型)	遺伝性痙性対麻痺 (HSP)
TFG変異部位	p.Pro285Leu (heterozygous)	p.Gly269Val (heterozygous)	p.Arg106Cys (homozygous)
障害神経	主に運動ニューロン	末梢神経	上位運動ニューロン
主要症状	近位筋優位の筋力低下・筋萎縮、線維束性収縮 糖尿病・脂質異常症の合併が多い	四肢遠位部優位の筋力低下・感覚低下	下肢の痙縮、筋力低下
機序	不溶性の凝集形成 TDP-43陽性封入体	不溶性の凝集形成	Oligomer形成障害

(6)慢性炎症の分子メカニズム

肥満では、恒常的な慢性炎症の状況が引き起こされています。これには、肥大した脂肪細胞へのマクロファージの浸潤がメカニズムの1つとして提唱されています。私達は、前述したPin1が、**脂肪細胞の肥大を導き、また熱産生を低下させる**ことを見出しています。さらに、**マクロファージではPin1が炎症を増悪させる**ように働いています。

この代謝異常と炎症の繋がりを改善することで、新規の治療方法を検討しています。

「医化学教室の週間スケジュール」

火曜日 9:30から10:30: 論文抄読会およびデータクラブ

水曜日 17:00から17:40: データの検討や実験の相談

論文抄読会では、最近の注目すべき論文を紹介し、みんなで討論します。また、データクラブでは、毎回1人が研究の進行状況を報告し、意見交換を行います。水曜日の会では、研究進行状況を簡単にチェックして、メンバー全員で協力して実験を進められるように相談します。

「教授からのメッセージ」

みなさんは、既に臨床研修を終えた後、大学院への進学を考えておられると思います。私は、大学を卒業後、ほぼ20年間、代謝や内分泌を中心とした内科診療に関わってきました。患者を診察することは充実感もありましたが、何か、**病気の原因の解明や治療方法のヒントとなる発見をしたいと思うようになったのが、生化学教室へ異動した理由**です。研究は自分のアイデアで計画を企画し、自分のペースで進めることができる点で、楽しみがあります。毎日、夜遅くまで実験をするつらい生活を思い浮かべる人もいますが、むしろ自由度が高く、自分の個性を發揮できる場であると、私は思います。また、若いうちには、新しいことにチャレンジしていかななくては進歩がありませんので、将来的に臨床に戻る方でも、研究の経験は役にたつものと思います。

私たちの教室は、個人の自由をある程度は尊重し、みんな和気あいあいと過ごしています。もちろん、実験の経験がなくても丁寧に指導しますので、問題はありませんし、新しい研究の手法を取り入れることを考え、効果的に成果を出せるように協力して進めています。

あくまで目指すのは、「教科書に書き加えられる発見をすること」と「新しい診断や治療に結びつく発見をすること」であると考えています。ぜひ、意欲のある方(若干、不安であっても)は、私たちの教室への進学を検討していただければ幸いです。質問等あれば、メール (tasano@hiroshima-u.ac.jp) もしくは電話(082-257-5135)に気軽に問い合わせいただければ幸いです。

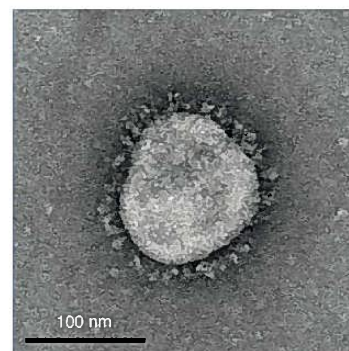
ホームページ: <http://home.hiroshima-u.ac.jp/ikagaku/researches.html>

教室内外でのメンバーの写真: <http://30d.jp/ikagaku/2>

ウイルス学研究室 (旧細菌学教室)

はじめに

感染症は人類の大きな脅威であり続けている。かつては麻疹や天然痘、インフルエンザなどは正体不明の災厄であり、神仏に祈禱するようなことしかできなかった。現代では原因微生物の同定と抗微生物薬の開発、伝播経路への対策によって、感染症の被害は激減した。病原ウイルスの増殖や病原性発現機構、治療方法について研究することは、人類の感染症との戦いそのものである。このために、ウイルス研究の推進ならびに病原体を扱う専門性を身につけて、感染症がわかる医師として教育や院内感染対策に関わることも将来の進路として考えてほしい (Infection Control Doctor という資格がある)。



SARS-CoV-2/JP/Hiroshima-46059T/2020 (東浦撮影)

当研究室では、これまでパラミクソウイルス、インフルエンザウイルス、B型肝炎ウイルスを中心として多くのウイルスを研究してきた。ほぼすべてのウイルスで、cDNAに変異を導入して人工変異ウイルスを作出することが可能になり(図1)、ウイルス研究の方法論が成熟してきた。一方、ウイルス増殖の場である宿主(細胞・個体)の研究も進んでいる。例えば、最近では、ウイルスが宿主のインターフェロン系を阻害する機能をもっていることが詳細に研究されてきた。現在のウイルス学研究には、ウイルス学だけではなく分子生物学や細胞生物学、免疫学などの広い範囲にわたる知識と技術が必要である。

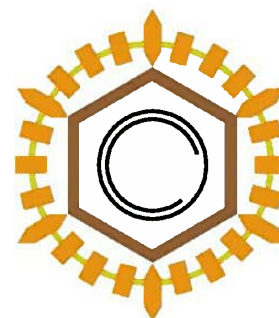
2019年末から新型コロナウイルスが中国で出現し、世界中に広がって、私たちの生活に大きな影響を与えている。再び新たな脅威(新興感染症)が出現したわけである。毎日PCR陽性者数が発表され、どんな変異をもつウイルス変異株が、どのように広がっているかがリアルタイムで明らかになっている。診断技術をはじめテクノロジーが進んだために可能になったことであるが、このようなことは人類始まって以来、初めてのことである。2021年6月現在、集団免疫を目指してワクチン接種が進められている状況である。

ウイルス学研究室にはP3実験施設があるので新型コロナウイルスの感染実験を行うことができる。2020年3月に国立感染症研究所から武漢株の分与を受け、その後は広島県で分離された欧州株を用いて感染実験を行ってきた。今後はさらに新しい変異株を導入する予定である。

研究室の沿革と研究施設

研究室の前身は、戦後まもなく広島大学医学部が設立された際に立ち上がった細菌学教室であり、占部薫教授、松尾吉恭教授が主宰され、主として抗酸菌(結核菌、非定型抗酸菌、癩菌)を研究されていた。1986年に吉田哲也教授が赴任され、ウイルス学の研究が始まった。その後、2009年から坂口が引き継いでいる。

研究棟の耐震改修に際して、2006年、基礎・社会医学研究棟6階に当ウイルス学研究室と細菌学研究室(歯学部細菌学教室)を配置して、ここを感染症研究のフロアとし、研究科付属のP3(物理的封じ込めレベル3)実験室を設けた。また、実験室は居室を除いてほとんどをBiosafety Level 2実験室として、さらに下限数量以下の放射性同位元素も扱えるようにした。別棟の動物実験施設



B型肝炎ウイルス

に、P3レベルの動物感染実験ができる「感染区」があり、ここで遺伝子組換えウイルス等の動物への感染実験を行っている。DNAシーケンサー、レーザー共焦点顕微鏡などは自然科学研究開発支援センターのものを使用している。

メンバー(2021年4月現在)

- 教授 坂口 剛正
- 准教授 入江 崇
- 助教 福士 雅也、小田 康祐
東浦 彰史
- 技術員 川端 涼子、吉元 玲子
山本 旭麻、森田 智子
- 秘書 柎木 知佳
- 研究生等 惠木 慶子
- 大学院生 Tanuza Nazmul (D2)
Lawal-Ayinde Basirat Mojisola (D1)
榎本 耀太(M2)、佐々木 泰知(M2)
狭間 美沙(M2)
- 感染症科助教 野村 俊仁

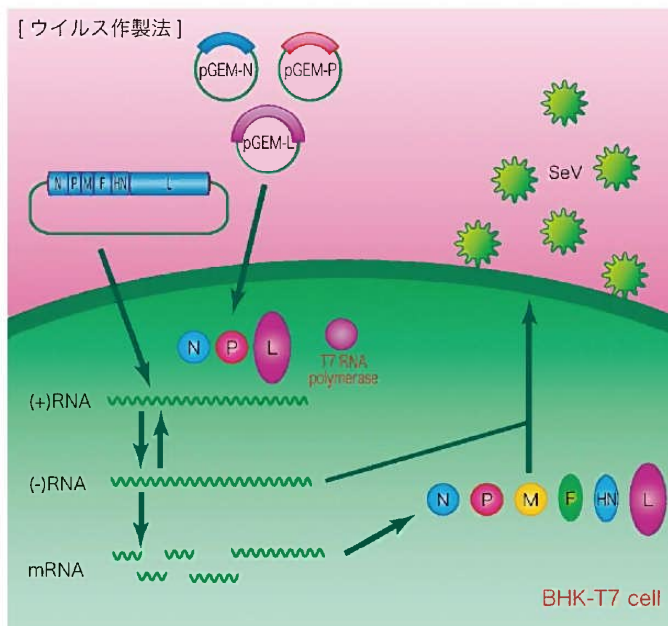


図1 パラミクソウイルスの人工合成
ゲノム RNA と N, P, L タンパク質を培養細胞内で合成すると、自己増殖するウイルスが生成する

研究の内容

(1)パラミクソウイルスのアクセサリータンパク質(C, V)の機能: 自然免疫から逃れる分子機構

パラミクソウイルスのアクセサリータンパク質である C, V と呼ばれるタンパク質は、それ自体は増殖に必須ではないものの、これが存在することでウイルス増殖の効率を上げ、病原性を増強する。この研究の一環として、インターフェロンのシグナル伝達に重要な転写因子 STAT1 と C タンパク質の結合複合体を結晶化して立体構造を決定した(図2)。これによって、C タンパク質が STAT1 の機能を阻害して、ウイルスに対する自然免疫のインターフェロン系を無力化する分子機構を明らかにした(図3)。インターフェロンが仮に分泌されても、センダイウイルスはその影響を受けず、増殖することができる。

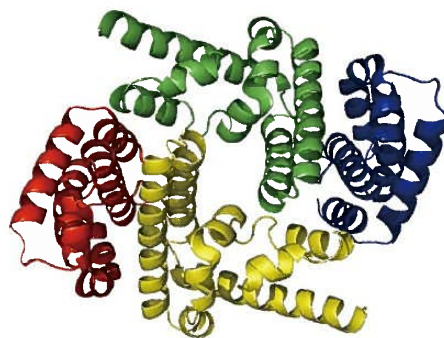


図2 STAT1 N 末端ドメインと C タンパク質 (C 末端側 Y3) 複合体の立体構造

(2)ウイルス RNA 合成の機構

ウイルス感染によって、通常は存在しない異常な RNA, DNA が生じると、RIG-I, MDA5, cGAS, Sting などの細胞内受容体を介して、ウイルス感染を感知する。ウイルスとしては異常な RNA を作らないようにする、あるいは細胞内受容体から隠すというステルス機能で感知されないようにしている。センダイウイルスでは、C タンパク質がポリメラーゼ L タンパク質と相互作用して、異常な RNA 合成を最小化するように RNA

合成を制御していると考えられる。一方、逆にインターフェロンを強く誘導する特殊な株も存在している。この機構を解明する研究とともに、これをアジュバントとして利用する研究も行っている。

(3) ウイルスの集合・粒子形成

エンベロープウイルスの粒子形成と出芽には、Mタンパク質などのウイルスタンパク質と宿主の機能が関与する。ウイルスタンパク質に関しては、センダイウイルスで、いくつかの構造タンパク質を組み合わせることで通常のウイルスに近い性質をもつウイルス様粒子を再現する系を確立した(図4)。現在はB型肝炎ウイルスでも同様の実験を行い、ウイルス粒子形成の機構を研究している。宿主因子に関しては、レトロウイルスなどで明らかになったESCRT(小胞体輸送系)およびtetherin/CD317/BST2、Alixなどを検討している。これに関して、入江 崇 准教授が「エンベロープウイルスの粒子形成・出芽機構の解析」というテーマで2009年度の日本ウイルス学会 杉浦奨励賞を受賞した。

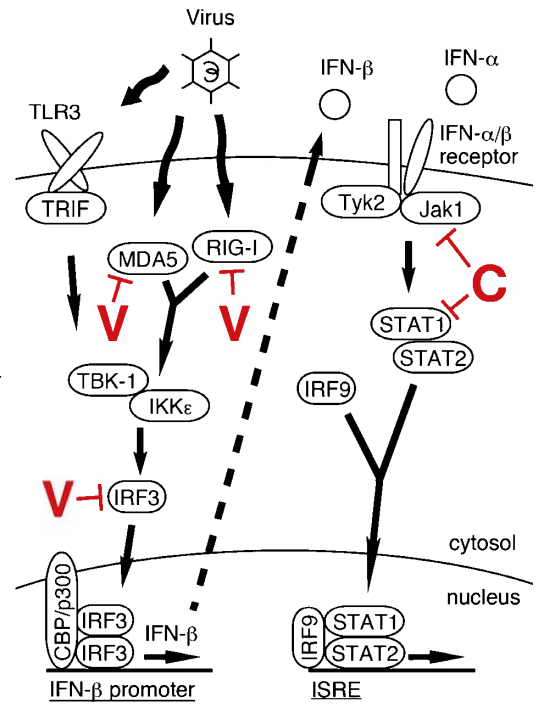


図3 RNAウイルスによるインターフェロンの誘導とウイルスタンパク質(C, V)による阻害

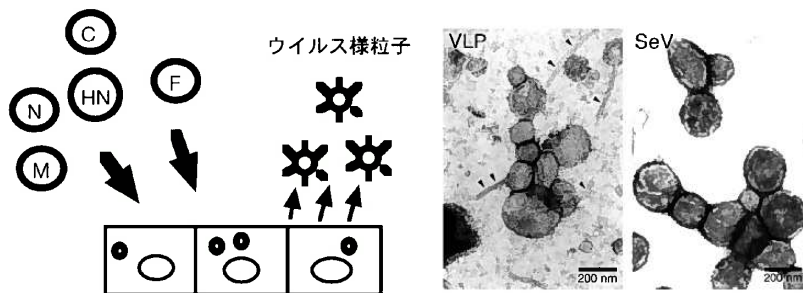


図4 ウイルスタンパク質導入によるウイルス様粒子(VLP)の形成

(4) 抗ウイルス物質の探索

複数の企業・団体と共同で、ウイルス消毒剤の研究を行っている。特に「柿渋」に広いスペクトラムの抗ウイルス活性を見だし、特許取得と商品化に至った。また、脂肪酸カリウム塩(天然液体石けんの主成分)にも抗ウイルス活性を見だし、シャボン玉石けん株式会社(北九州市)との共同研究で、抗ウイルス能の高いハンドソープ(バブルガード)を開発した。その中のオレイン酸カリウム(C18:1)はインフルエンザウイルスのエンベロープ膜ではなく、HAタンパク質と作用してウイルスを不活化することを明らかにした(図5)。

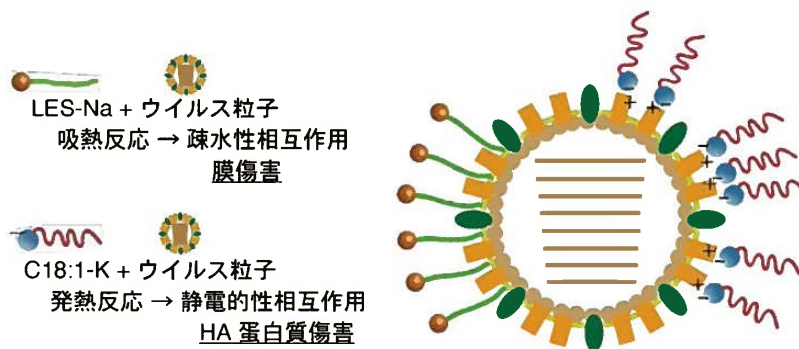


図5 界面活性剤によるインフルエンザウイルスに対する攻撃

抗ウイルス剤にはウイルス粒子に作用して、ウイルスを不活化する(ウイルス感染を中和する)ものと、ウイルス感染細胞に作用してウイルス増殖を抑えるもの、さらにはウイルスの細胞からの放出あるいは細胞への侵入を防いで、ウイルスの広がりを抑えるものがある。主に共同研究によって、このような抗ウイルス物質を探索している。このために漢方薬、生薬、植物抽出物ライブラリーも用いている。

(5)立体構造の解明

タンパク質・ウイルスの立体構造解析の技法をもつ教員(小田、東浦)を中心に、サイズが大きいこともあり、未解明であるパラミクソウイルスのポリメラーゼの立体構造を解析する。また、クロレラウイルスなどの巨大ウイルスの構造を解明する。このためには大型放射光施設(SPring-8, 兵庫県佐用郡)の積極的な利用も考慮する。単に構造を解くだけではなく、構造解明によって生物学的な機能を発揮するためのメカニズムを明らかにし、さらにポリメラーゼ阻害剤等の開発のような応用につなげることを目指している。

(6)新型コロナウイルスの研究

2020年から新型コロナウイルス SARS-CoV-2の研究を急遽開始した。PCR検査(野村)(行政からの委託試験を含む)、ウイルス培養(野村、坂口)の他に、SARS-CoV-2タンパク質発現と立体構造の解析(東浦)、電子顕微鏡観察(東浦)、Sタンパク質を発現するセンダイウイルスベクターの作製(入江)、ゲノムDNAから新たなウイルスを作製するリバーシジェネティクス法の開発(入江)、原医研(神沼研)で作製されたACE2ノックインマウスを用いた動物感染実験(福士)等を行っている。

広島大学では、霞キャンパスの研究室で共同して新型コロナウイルス感染症(COVID-19)を研究する体制を整えている。その中でウイルス学研究室では、疫学疾病制御学(田中研)を中心に収集されている広島県及び広島市の臨床検体からのウイルス分離培養を行い、薬学分子細胞学(田原研)でゲノム塩基配列を解析して分子疫学的解析を行っている。医化学(浅野研)、移植外科学(大段研)、原医研(谷本先生)との共同で薬剤の開発、免疫学(保田研)と治療用中和抗体の開発、東広島統合生命科学研究科(堀先生)と検査法の開発を進めている。他にいくつかの企業とウイルス制御法について共同研究を行っている。

研究室のスケジュール

論文抄読会あるいはデータ検討会(不定期) 金曜日午前11時~12時など

ウイルス学研究室卒業後の進路

卒業後は、学位を活かして感染症関連の研究職に就く。また医師であれば臨床医として感染症診療ならびに院内感染症の管理に従事する。また、機会を捉えて、早めに海外に留学することを勧める。海外で研究することは研究面での活性化をもたらす、生活面でも他の文化に親しむことになり、その後の人生に資すること大である。

前身の細菌学教室の頃からの同門会が現在も連綿と続いており、教室で研究されたOBの先生方と毎年の同門会総会などで交流している。同門の先生方は、広島地区の感染症対策の中心である広島県CDCセンター長 桑原正雄先生、新型コロナウイルス対策で活躍されている感染症科 野村俊仁先生をはじめ、勤務医、開業医、衛生研究所の研究者として、感染症に関わっておられる。また、香川大学医学部教授 藤井豊先生、米国テキサス大学研究員 黄誠君などが外部の研究・教育機関で活躍している。

おわりに

研究室に興味があれば連絡ください。(文責 坂口)

研究室ウェブサイト: <https://isaikin.hiroshima-u.ac.jp>

E-mail: tsaka@hiroshima-u.ac.jp

Department of **Epidemiology Infectious Disease Control and Prevention**,
Hiroshima University Graduated school of Biomedical and Health Sciences

TEL: 082-257-5162 (office) Fax: 082-257-5164

e-mail: eidcp@hiroshima-u.ac.jp (office)

mahofuji7@hiroshima-u.ac.jp (教授秘書 藤原)

jun-tanaka@hiroshima-u.ac.jp (教授: 田中 純子)

- 肝炎・肝臓対策プロジェクト研究センター、
- 疫学&データ解析新領域プロジェクト研究センター を併設しています

【to whom it may concern 研究室に興味のある人へ】

当研究室は、社会医学分野に属します。仕事、研究を通じて広い視野を持つことを一義に考えています。当研究室では、疾病の病態や目的に対応した方法論を用いて疫学研究や臨床疫学研究、統計解析を含む研究を行い、最終的には政策立案の基盤となるデータの提供を行っています。

医学研究はresearch questionに対して仮説を設定するところから開始します。取り扱うデータは、測定された情報、診断された情報を基本としています。疫学的データあるいは臨床データによる統計学的検討や評価を行います。また、仮説を立てるための記述疫学的研究を行うための指導や、研究室で行われている研究に参画することを通じて、指導してまいります(実験室内技術[免疫血清学的・分子生物学的方法]の修得も含む)。基本的には、テーマは相談の上、希望を尊重します。

【大学院生(博士課程・修士(MPH)課程)・研究員・研究生について】

当研究室では、すでに継続・開始している研究課題、これから開始する予定の研究課題があります。疫学・疾病制御学に関して興味がある人、自身の医学・医療分野における疫学的・臨床疫学的研究、血清疫学研究をしたいと思っている人、大学院/社会人大学院で最新の医学医療の講義を聴き研究を継続したい人、医学データ解析等に興味のある人、適宜ご相談下さい。

2015年度から大学院修士課程にMPH(Master of Public Health; 公衆衛生学修士)が開設され、当研究室では「疫学」、「生物統計」コースの授業、研究指導を担っています。

本教育課程の特徴として、公衆衛生領域で活躍する人材育成を目的とする2年コースと、一定の実務経験者を有する医師・歯科医師・薬剤師などを対象とした高度専門職業人の育成を目的とする1年コースを設置しています。また、広島県と本学が共同で設置した「ひろしま社会医学系専門医研修プログラム」(3年間)では、2年目に当該課程に在籍し、3年間の研修修了後は社会医学専門医資格と修士(公衆衛生学)の双方を取得できます。2017年からはJICAの人材育成奨学計画(JDS)により、ウズベキスタンからの大学院生をMPHコースに受け入れています。(田中: jun-tanaka@hiroshima-u.ac.jp)

【現在進行している研究の一部】

◎ **新型コロナウイルスCOVID-19疫学調査研究**

COVID-19パンデミックとなった2020年、官学連携による検査研究体制構築事業として、新型コロナウイルス感染症COVID-19の感染拡大防止対策に活用するための効率的な検査体制を構築するとともに、県内の感染状況を把握するための疫学調査や重症化因子等の学術検証を開始しました。

◎広島県内で検出された新型コロナウイルスの遺伝子学的解析

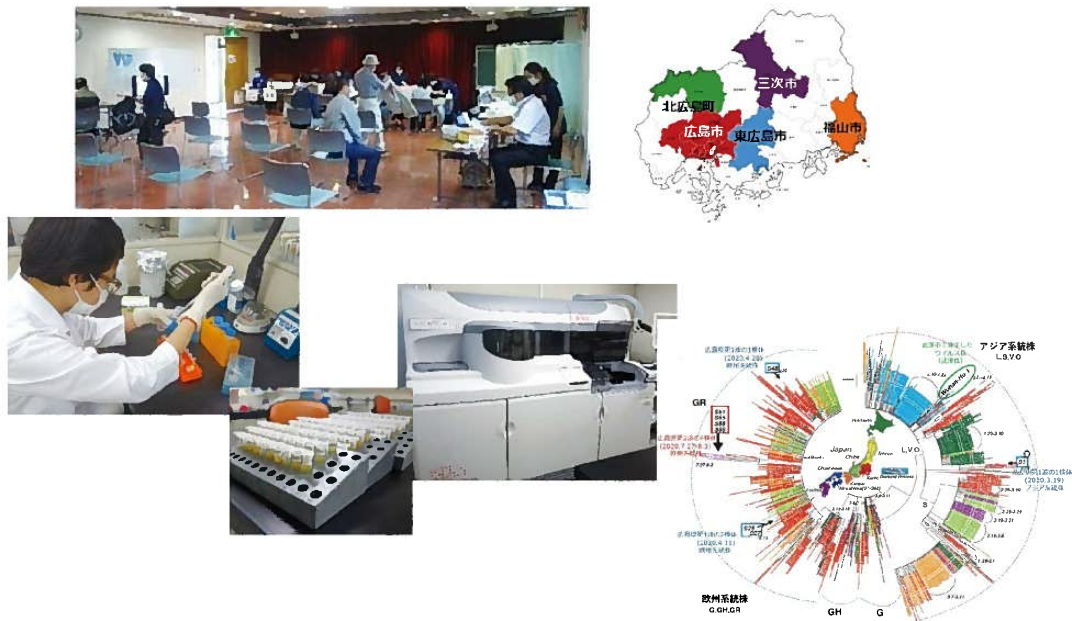
◎無作為抽出一般住民を対象とした抗体保有率調査研究

◎ワクチン接種による抗体動態調査研究

◎広島県内のCOVID-19患者の抗体動態調査研究

◎広島県内のCOVID-19患者の後遺症調査研究

◎広島県内のCOVID-19感染症流行動態シミュレーション研究



◎肝炎ウイルス感染状況の把握および肝炎ウイルス排除への方策に資する疫学研究

我が国の肝がん死亡を減らすことを目的として、病因論に基づいた対策を構築するための肝炎ウイルス感染の疫学研究として、以下に挙げるような研究を行っています。

▶肝炎ウイルス持続感染者の患者数推計

これまでに日本赤十字血液センターの献血者集団の献血時の資料を用いて初回供血者のB型肝炎ウイルス（HBV）陽性率およびC型肝炎ウイルス（HCV）陽性率を算出し、2000年、2005年、2011年のわが国におけるHBVキャリア、HCVキャリア数の推計をそれぞれ行いました。また、一般集団(献血者集団、職域集団) およびhigh risk集団(透析患者集団)におけるHBV感染およびHCV感染の新規発生率を明らかにしました。これらは、肝炎ウイルス感染状況の現状把握の基礎資料であることから、今後も同様の推計を行う予定です。

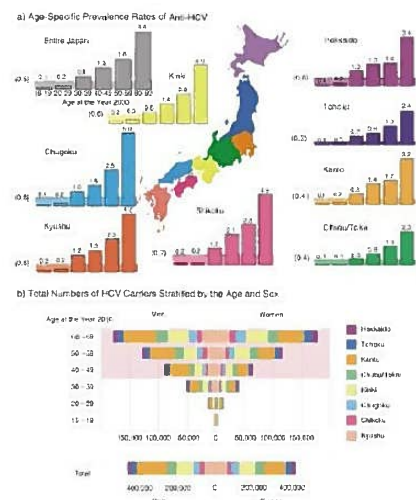
日本に存在する肝炎ウイルス持続感染者（HBV, HCV）数の推定を行い、2000年時点推定300～370万人と比較して2011年には推定210～280万人と減少したが、検査を受検して陽性であったのに医療機関を受診しないままているものが推定50万人以上いることを報告しました。社会における存在状態別に持続感染者の推定を行うことでより具体的な肝炎対策の構築をめざしています。

▶肝炎・肝癌対策に関する研究

肝炎・肝癌に関する疫学研究をさらに推進し、そのEvidenceを元にした対策を構築・提示し、広島大学、国内外の研究者、行政関係者等と一体となって肝炎対策を推進していくことを目的に、2012年12月に「肝炎・肝癌対策プロジェクト研究センター」を設置しました。

<https://epivh01.hiroshima-u.ac.jp/>

▶肝炎ウイルス持続感染による病態推移に関する研究



—HCVキャリアおよびHBVキャリアの自然病態や治療予後の数理モデルをもちいた予測—
 献血や検診で見いだされたHCVキャリア・
 HBVキャリアや病院受診者を対象とした
*prospective cohort study*をもとに数理モデル
 (Markov model)によるNatural courseや治療
 導入予後の解析を行っています。同様のモデルに
 基づくC型肝炎患者への抗ウイルス治療導入に関
 する費用対効果についての検討も行っています。

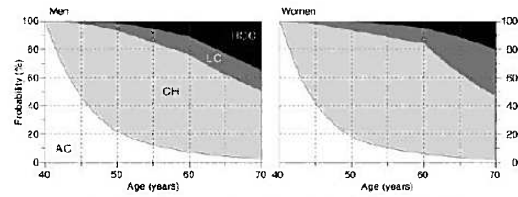


Fig. 1. Natural course of HCV infection in hypothetical cohorts of men and women who were asymptomatic seropositive aged 40 years until they reach 70 years of age.

▶ **National Data Base (NDB)解析** によるウイルス性肝疾患患者数の推計

NDB(National Data Base)解析によりウイルス性肝疾患患者数推計、患者数の将来推計、肝炎施策に要する医療経費の推移予測等を行っています。2019年4月には「疫学&データ解析新領域プロジェクト研究センター」を新たに設置しました。疫学、理論疫学、血清疫学、臨床疫学、分子血清疫学とNDBに代表されるレセプト（診療報酬明細書）や特定健診などの医療ビッグデータの解析、AIの活用によりビッグデータに埋もれている仮説の抽出を融合することにより、疫学・データ解析の新領域における研究を行っています。

<https://epimd.hiroshima-u.ac.jp/>

▶ **カンボジア・ブルキナファソでの疫学調査研究**

◇カンボジア全国調査 Cambodia Nation-wide Survey (2016-)

カンボジア健康科学大学、カンボジア保健省、WHO西太平洋地域事務局（WPRO）、WHOカンボジア、米国CDCの参画を得て、国際共同研究プロジェクト（代表：田中純子）を構築し、2017年にカンボジア全土で小児と母親を対象としたB型肝炎ウイルス感染状況に関する大規模血清疫学調査を行いました。この研究成果によって、WHO/WPROはカンボジア王国の目標達成（5歳児のB型肝炎ウイルス陽性率1%以下）を正式に認定するに至りました。



◇SDGs目標のウイルス肝炎排除を目指したアジア地域の共同開発研究（2018-）

カンボジア保健省、WHOカンボジアと協力し、HBV母子感染対策として妊婦のHBVスクリーニングシステムの開発に取り組んでいます。

◇アフリカ・ブルキナファソにおける肝炎ウイルス感染状況に関する血清疫学研究（2018-）

Nanoro地区の母児を対象にDried Blood Spot(DBS)を用いてHBVの感染状況調査を行い、肝炎ウイルスマーカーの測定、sequence解析によるgenotype解析を行っています。

◎ **新たなアプローチ方法による献血推進方策と血液製剤の需要予測に資する研究**

少子高齢化社会を迎え、献血可能年齢人口が減少する一方、輸血用血液製剤や血漿分画製剤の大半は、高齢者に使用されているため、将来の献血不足が危惧されています。本研究室ではこれまでに、マルコフモデルや将来推計人口に基づく総献血本数（供給）と血液製剤（需要）の将来推計を行っています。さらに血漿分画製剤の使用実態調査や若年層への献血推進のための教材作成なども含めた、時代に即応し将来を見据えた献血推進方策と血液製剤の需要予測に関する研究を行っています。

【その他】

- ◎地域に基づいた疫学研究、臨床疫学研究、血清疫学研究
- ◎医学統計解析、医学研究のデザイン
- ◎勉強会を月に1回、疫学-Reading seminar(輪読会)を月に2回行っています。

【共同研究施設】 ◎国内国外若干数。研修など可能。研究の進捗による。

疫学・疾病制御学研究室メンバー

(2021年4月現在)

教授：	田中 純子
講師：	秋田 智之
助教：	杉山 文
育成助教：	永島 慎太郎 Ko Ko
特任助教：	栗栖 あけみ
特任助教（クロスアポイントメント 2-3 か月）：	Malika Khodjaeva Evgeniya Kazakova Lindsey Hiebert
研究員：	大久 真幸 高橋 和明 小山 富子 荒谷 千登美
研究協力者：	片山 恵子 松尾 順子
博士課程 大学院生：	Ouoba Serge(D2) E Bunthen(D2) Hussain MD.Razeen Ashraf(D1) 阿部 夏音(D1) 今田 寛人(D1)
修士課程（MPH コース）：	Rakhimov Anvarjon(M2) Tychiev Sherzad(M2) Akhmedova Sayyora (M1) Saipova Hilola (M1) 椋 清美(M1) 松田 悠平(M1) 新原 菜香(M1)
教育研究補助職員（総務）：	藤原 真保子 若尾 美穂
研究補佐員（派遣スタッフ）：	瀬戸 薫 中杉 なぎ砂 河村 葵

【教授プロフィール】

◎新しいことを知る、複雑なことを解明するという「科学」への興味を断ち切ることが出来ず、科学の統合分野である医学研究に足を踏み入れることになり、昭和 56 年広島大学医学部衛生学に。霞で on the job training を重ね、米国 Minnesota 大学公衆衛生学部生物統計学での経験も含め、医学研究の方法論、疫学研究、エビデンスに基づいた評価に関する仕事に従事。平成 21 年 3 月から教授。

◎学内外および多分野の研究者や行政官との仕事や交流を通じて、社会医学としての衛生学に含まれる多岐にわたる分野に関わってきた。特に疫学研究と疾病制御に関しては、C 型肝炎ウイルスがクローニングされた 1989 年以後、肝炎ウイルス感染をターゲットとして血清疫学を中心に免疫血清学的・分子疫学的研究、理論疫学研究、肝がん対策の施策に資するエビデンスの提示に関わっている。日本の経験をベースとした国外（ベトナム、カンボジア、ウズベキスタンなど）の疫学調査を開始している。

◎非感染症を含む多様な疾患に関する疫学研究、臨床疫学研究、行政評価にも関わっている。

◎次世代を担う個性的な集団と気の抜けない仕事をしながら、世界に通じる研究を担う人材育成を行うことが課された課題と思っています。



【研究室HP】 広島大学医学部 研究室別HP <https://eidcp.hiroshima-u.ac.jp/>

解剖学及び発生生物学研究室

Department of Anatomy and Developmental Biology

【はじめに】

解剖学及び発生生物学研究室はかつて解剖学第一講座と呼ばれ、今村豊教授（1948～1952年）、澤野十藏教授（1953～1977年）、安田峯生教授（1977～2001年）、青山裕彦教授（2001～2018年）を経て、2018年4月より5代目の教授として池上浩司が主宰することになりました。研究室の長い歴史と伝統を引き継ぎつつ、グローバルな視点で世界のトレンドを取り入れた研究を展開していきたいと思っています。

【研究内容】

動物のからだには頭尾、背腹、左右などの方向性（言い換えると『非対称性』）があります。一見すると左右対称に見えるヒトの体も、内臓を見れば左右非対称であることが分かります。これらマクロな視点での方向性は、ミクロな細胞が作る（あるいは持つ）『極性』によって成り立っています。私たちの研究室では、動物の培養細胞や胚を実験材料に、最新の遺伝子操作技術であるゲノム編集や顕微鏡下での微小手術などを用いて対象物に操作を加え、個々の細胞や細胞集団、個体内の組織がどのように変化していくのか、その結果として形態異常としてどのような奇形が生じるのかを、顕微鏡観察を軸に探求しています。現在、主に以下のような研究テーマを設定しています（詳細は次頁以降で紹介）。

1. 一次線毛の新しい形態と機能
2. 翻訳後修飾による微小管極性機能の制御
3. 体壁形成時の側板細胞の動態
4. 時計遺伝子に関する解剖学及び発生学研究

【教育方針】

理系では大学院修了が当たり前の時代になりました。修士に求められるスキル、博士に求められるスキルはそれぞれ異なりますが、私たちの研究室では学位に見合ったスキルを身に付けてもらい、今後AIやロボットとの競合によって劇的に厳しくなる就労環境でもサバイヴしていける人材を育成します。具体的には以下のスキルを身につけてもらいます。私たちの研究室では、大学院生にとっての研究活動はこれらのスキルを磨くためのツールと考えています。

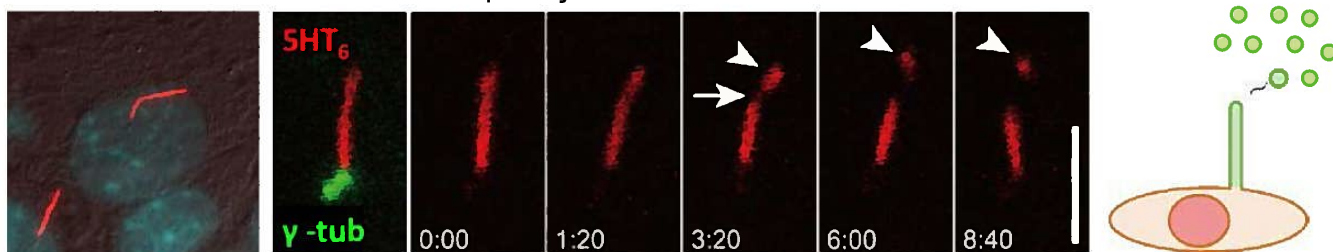
修士：情報収集能力、文書作成能力、プレゼン能力、行動力、臨機応変力

博士：（上記に加え）問題設定力、交渉能力、トラブルシューティング能力、英語力

【研究内容】

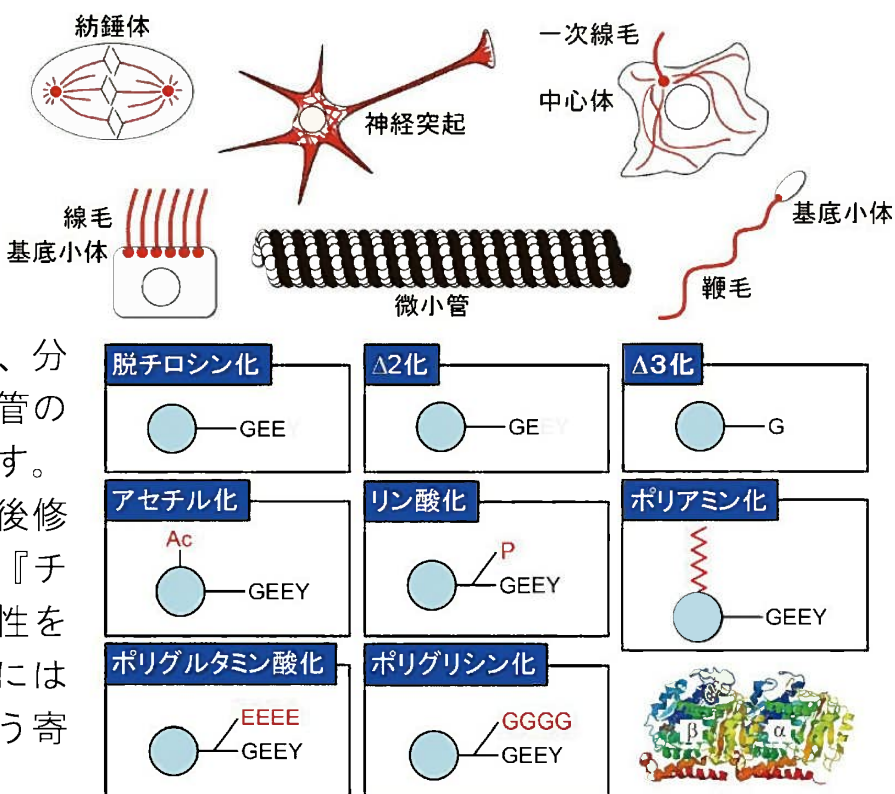
1. 一次線毛の新しい形態と機能

ヒトを含む脊椎動物のからだを構成するほとんど全ての細胞には、一次線毛と呼ばれる小さな毛が生えています（下写真）。一次線毛には成長因子やホルモンに対する受容体やイオンチャネルが局在しており、細胞外の情報を受容するアンテナとして機能しています。一次線毛は器官の形成や個体の発生に密接に関わっており、一次線毛の異常は器官の形態異常や個体の奇形の原因となります。近年、線毛の異常を原因とする病気を『線毛病 (ciliopathy)』と呼び、世界中の研究者が研究を進めています。私たちは最近、一次線毛の先端がちぎれて細胞外に放出される現象を発見しました（下連続写真と模式図）。一次線毛から放出された細胞外小胞 (extracellular vesicles : EVs) の機能は当然未知です。本テーマでは、この新しい現象と新しいEVsが器官の形成や機能維持にどのように関わるのか、これらの新現象の異常が ciliopathy にどう関わるのかを探究します。



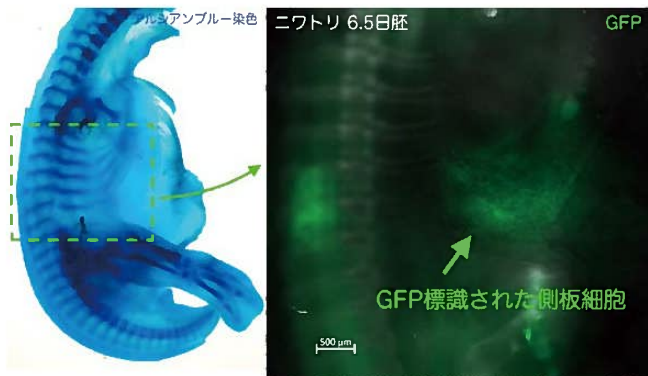
2. 翻訳後修飾による微小管極性機能の制御

細胞骨格の一つである微小管は分子モーターのキネシン・ダイニンに依存した細胞内輸送のレールとして機能しています。また、線毛や鞭毛の軸系、中心体、紡錘体などの主要構造となっています。微小管を構成するチューブリンは、様々な翻訳後修飾を受け（右図）、分子モーターや MAPs と微小管の相互作用が制御されています。本テーマでは、これら翻訳後修飾の組み合わせが生み出す『チューブリンコード』が、極性を持った微小管の機能、さらには細胞や組織の極性構造にどう寄与するのかを探究します。



3. 体壁形成時の側板細胞の動態

分節性を持った体節や脊髄神経は、体壁の発生においてその分節性を保ったまま側板に侵入します。体節はその後、胸骨に向かって屈曲しつつ伸長し肋骨を形成しますが、脊髄神経は屈曲せずに伸長します。つまり、両者の分節パターンは外側方に進むにつれずれていくことになります。

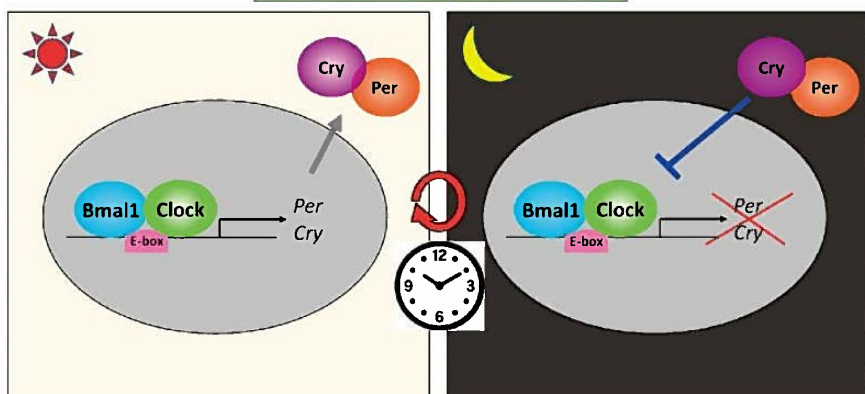


体節や脊髄神経が侵入した側板は、外側方に広がりながら肋骨周囲の結合組織や胸部の真皮を形成します。ここで、側板は体節と神経のどちらの分節パターンに従うのかという問題が生じます。本テーマでは、蛍光タンパク質 GFP の遺伝子導入によって標識された側板細胞を、組織透明化技術を用いて可視化（右上図）、追跡し上記の問いに答えようとするほか、ゲノム編集によって体節や側板の遺伝子を壊したときに体壁を作る細胞の振る舞いがどのように変わるのかを探究しています。

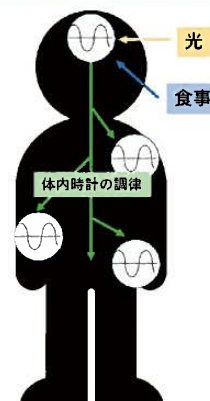
4. 時計遺伝子に関する解剖学及び発生学研究

睡眠と覚醒、ホルモンの分泌や血圧など、多くの生命現象は約 24 時間周期のリズムを刻むことが知られており、いわゆる「体内時計」の部品となるのが『時計遺伝子』です（左下図）。現代社会においては、文明の発展と共に昼夜を問わない生活サイクルが可能になり、その結果生み出される体内時計とのズレが多くの健康問題を引き起こすことが明らかになり、近年、その機能的役割に注目が集まっています。一方、時計遺伝子は組織の発生や形成と共にリズムを生み出し、母親とのコミュニケーションや外的要因への同調といった、外部環境への順応性獲得において非常に重要な役割を持つことが知られています（右下図）。本テーマでは、時計遺伝子の機能や役割を解剖学および発生学の観点から、特に、外部の情報を受容するアンテナとしても知られる「線毛」や、細胞や組織の極性構造に寄与する「微小管」の構造や機能との関連性に着目し探究します。

時計遺伝子による概日リズムの形成



時計遺伝子による外部環境への適応



5. その他大学院生・学生が行っている研究

- ◆ 一次線毛の安定性に対する各種環境要因の影響 →→→
- ◆ チューブリン翻訳後修飾による膀胱癌細胞の増殖制御
- ◆ チューブリン翻訳後修飾と微小管の安定性
- ◆ 鼻腔粘膜上皮の線毛に関する組織化学的研究
- ◆ 広島大学における戦後 50 年間の献体記録の調査



【習得できる技術】

私たちの研究室では以下のような技術を修得することができます。

- ◆ 各種顕微鏡技術（共焦点、超解像、高速ライブ、タイムラプス、電顕）
- ◆ 培養技術（神経細胞初代培養、器官培養、各種株化細胞）
- ◆ ゲノム編集技術（遺伝子破壊、ノックイン、変異導入）
- ◆ 動物胚の操作（ニワトリの胚、ウズラの胚）
- ◆ 個体や器官のホルマウント観察（組織透明化など）
- ◆ 動物個体の取り扱い（マウスやラットへの投与：経血管、経食道など）
- ◆ 抗体作成（ウサギやモルモットなどのポリクロー、マウスモノクローの配列解析）
- ◆ 組織切片作成技術（凍結切片、パラフィン切片）
- ◆ 各種染色法（蛍光免疫染色、酵素発色法、HE 染色など）
- ◆ オミクス（質量分析によるプロテオミクス、二次元電気泳動）
- ◆ *in vitro* 再構成（分子モーターアッセイ、微小管重合など）

【研究室構成員】

教授 池上浩司 博士(理学) (北海道大学)
助教 坂本信之 博士(理学) (東京都立大学)
助教 Faryal IJAZ 博士(医学) (浜松医科大学)
助教 中里亮太 博士(創薬科学) (金沢大学)
大学院生 嘉陽礼文 (D4)、川住知弘 (D2・耳鼻科)、馬場健太 (D2・外科)
大谷拓史 (D1・MD-PhD コース)
学部生 二宮昌彦、神垣里菜、山内玲佳
研究生 船田奇岑 (画家)

【問い合わせ先】

研究や研究室に興味がある方は、気軽に下記まで連絡、訪問してください。

基礎社会医学棟 3 階 326 号室

E-mail: k-ikegami@hiroshima-u.ac.jp

電話: 082-257-5110 (内線の場合は 5110)

教授 久保達彦



1. 公衆衛生学とは？

一言でいうと、**健康にかかわる社会システムを創造する学術領域**です。

2. 事例

課題	対応する社会システム
新薬を開発したい	医療研究開発推進事業費補助金 制度 (研究資金を割り当て)
新薬を患者に届けたい	医療保険 制度 (医療費患者負担の軽減)
新薬を適切に処方したい	専門医 制度 (専門医を養成する仕組み)
	↑↓すべて公衆衛生の仕事です。
災害時に被災者の命を救いたい	厚生労働省 -日本 DMAT 活動要領 (厚生労働省で DMAT 制度 を作る) 広島県 -地域防災計画 (県庁で DMAT 運用 計画 を立てる) 保健所 等-保健医療調整本部 (計画を実際に 運用 する) WHO -国際標準 (他国でも役立つ 仕組み を作る)
	↑↓すべて公衆衛生の仕事です。
日本の経済発展に健康管理の観点から貢献したい	産業医制度 (大人向け) (働く人々の健康管理)
	こども食堂 (子供向け) (未来を担う子供たちの健康・教育)
	健康会計 (経営者向け) (企業の健康管理コスト可視化)

*健康に影響を与える社会システムは全て公衆衛生学の対象です。

3. 本教室の研究事例（災害医療分野）

課題：災害医療チームのカルテ様式がバラバラで、患者情報が引き継げない（社会課題）

目的：災害時にも継続的な診療を実現する（作りたい社会）

提案：災害医療チームのカルテ様式を統一する（実行可能な解決策）

解決：日本医師会・日本災害医学会・日本救急医学会・日本診療情報管理学会等と協同して災害時の標準カルテ様式（名称：災害診療記録）を提唱する（社会システム化）

実用：熊本地震（2016）・西日本豪雨（2018）・北海道胆振東部地震（2019）



課題：災害医療チームの被災地での活動状況がわからない（社会課題）

目的：災害医療チームの活動状況を可視化し医療をより効率的に提供する（作りたい社会）

提案：災害医療チームの診療日報様式を統一する（実行可能な解決策）

解決：日本医師会・日本災害医学会・日本救急医学会・日本診療情報管理学会等と協同して災害時の診療日報様式（名称：J-SPEED）を提唱する（社会システム化）

実用：熊本地震（2016）・西日本豪雨（2018）・北海道胆振東部地震（2019）



事例3)

課題：世界の災害現場でも災害医療チームの活動状況がわからない（共通課題）

目的：日本で磨かれた関係技術を海外の被災者救援でも役立てる（作りたい社会）

提案：日本の方式を国際向けに開発しなおし、国際標準化する（実行可能な解決策）

解決：WHOと協同して国際標準様式（名称：EMT MDS）を提唱する（社会システム化）

実用：モザンビーク・サイクロン災害（2019）



*社会システムをつくるためには組織との協同と具体的解決策が重要です。

4. 選択のメリット/デメリット

● メリット（やりがい）

- ✓ あなたが気づいた社会課題は、気づいた時点で全て公衆衛生学の対象になり得ます。
- ✓ 大学や病院の外に飛び出して、様々な方々と交流しながら仕事をできます。
- ✓ 社会システムを構築することで、たくさんの人々に影響を与られます。
- ✓ 自身のライフスタイル/ライフイベントを自らコントロールしやすい職種です。

● デメリット（挑戦）

- ✓ 社会課題に気づける感性が必要とされます。
- ✓ 多様な価値観の関係者を合意形成に導くコミュニケーションが求められます。
- ✓ 患者さんから直接、感謝されることはありません（社会システム・制度づくりがうまくいけばいくほど困る人が減るので感謝されなくなります）。
- ✓ 自らの手でキャリアパス自体をつくるガッツが必要です。

福島第一原発事故現場での復旧作業者健康管理支援の様子（2011年～現在）



モザンビークで起きたサイクロン災害での国際緊急援助隊としての活動の様子（2019年）



5. メッセージ

ほとんどの若手医師は、臨床医として活躍することを目指して修練を積んでいきます。そのようななか、医師が公衆衛生に取り組む価値は、どこにあるのか。その答えを見つけるためには、一度、大学や病院を飛び出して世の中を見渡してみるとよいでしょう。海外に出てみることも、社会課題に対する認知能力を高めるよい機会に違いありません。その時、フレッシュな視点を持つ皆さんはきっと気づかれることでしょう。“健康問題は一人一人の努力の問題ではなく、社会の構造に根差した問題だ”と。社会の構造、すなわち社会システムを変えることはとても大変で不可能なことに思われるかもしれませんが。しかし現実的に、例えば医療の提供を制御する最も強力な社会システムである医療保険制度は営々とその改善がなされてきています。制度や計画という具体的な仕組みに着目すれば、実際、それは可変なのです。そしてそのような制度設計に医師がかかわることは、人々の健康を保持増進していくうえで、とても大きな意義と効果があります。

臨床医療は尊く素晴らしい仕事です。そのことに疑いの余地はありません。一方、目の前の一人一人の患者に向き合う心はもちつつも、目の前にはいないたくさんの人々を救えないかという思いに駆られたなら、その時が公衆衛生の扉をたたくべき時です。

最近、地域医療に取り組みつつ国際保健にも取り組もうとする若手医師が増えてきているようです。地域医療と国際保健はいずれも“利用可能な資源が限られる中で、いかにによりよい保健医療サービスを提供するか”という課題構造を共有しています。この構造は、私が専門にしている災害医療でも同じです。

地域に興味がある、国際保健に興味がある、災害医療に興味がある。行政官になりたい、企業で働きたい、WHOで働きたい。当教室ではどのような切り口、課題に興味がある方でも歓迎いたします。公衆衛生学を武器に社会システムのあり方を変えるチェンジ・メイカーになりましょう。

公衆衛生学3つの柱

研究	「持続可能な発展を導く科学」を支える基礎研究と先端研究を推進 <ul style="list-style-type: none">➤ 地域の持続可能性を支える実学としての災害医療の学術化➤ 国際比較共同研究を実現する災害時情報管理システムを構築➤ 災害医療へのAIの実装
教育	変動する世界を俯瞰し、国際的にチャレンジする人財の輩出 <ul style="list-style-type: none">➤ 現場主義➤ 自由な発想や自主性を信頼
社会貢献	地域と国際社会が協同して発展する社会連携の強化 <ul style="list-style-type: none">➤ J-SPEEDの地域実装を深化➤ 日本発WHO国際基準MDSの各国社会実装リード

広島大学大学院医系科学研究科

神経生物学（代表者：相澤秀紀）

～脳機能の解明により精神・神経疾患の新規治療法を目指す～

はじめに

私達の研究室では、神経回路の観点から脳の働きを理解することで精神・神経疾患の病態の解明を目指しています。最新の遺伝子改変技術を武器に神経回路操作することでうつ病などの精神疾患の病態解明と治療法開発を行います。

広島大学からの最近のプレスリリース：

- ・ 脳深部の炎症を引き起こすうつ病関連遺伝子 PCSK5 を発見（2020年）
- ・ 片頭痛の前兆に関与する遺伝子をマウスで発見（2020年）
- ・ 脳の炎症に作用する 新たな抗うつ薬候補を発見（2019年）

私達の研究室で習得できる研究技術は、以下の様なものがあります。

- マウスモデルによるうつ病様の異常の行動解析
- 行動中の動物の神経活動（電気活動、神経伝達物質、血流）をリアルタイムで測定する
- 特定の神経回路をウイルスベクターにより遺伝子操作する
- 神経回路の構造や機能を三次元的に可視化するイメージング技術

私自身は、精神科で研修後に神経解剖学から研究の世界へ踏み出しました。最近の神経科学では、ウイルスベクターによる特定の神経回路操作が容易になり研究のアイデアを実験的に検証できる好機に恵まれています。皆さんが持っている疑問や観点は、自分だけのオリジナルアイデアかもしれません。私達のもつ研究リソースと皆さんの持つ興味や関心が新たな研究成果を生み、治療の難しい精神・神経疾患を理解するmissing linkになると期待しています。

Neuroscience Clubで脳の研究へ入門！

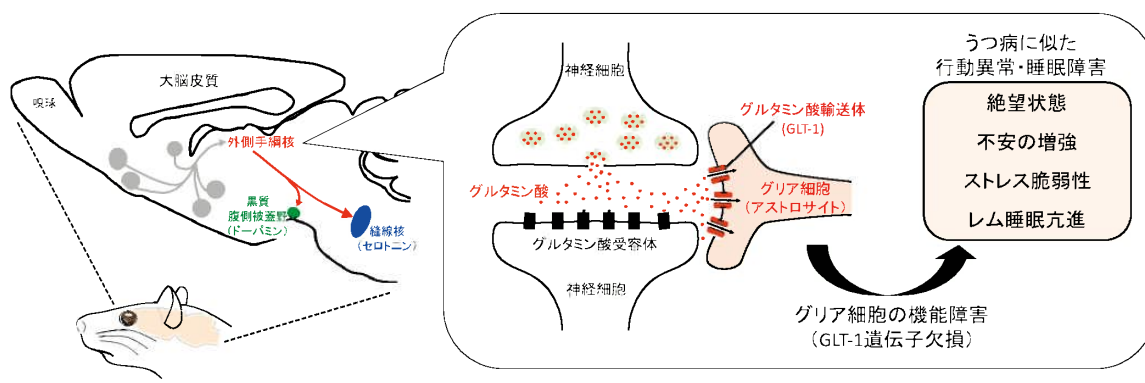
毎週木曜日に研究室もしくはオンラインで脳科学やその最新の研究について議論しています。脳科学を学んだことのない学生間の議論が中心ですので学部学生の参加も歓迎です。議論は英語・日本語で行います。詳しくは相澤（E-mail: haizawa@hiroshima-u.ac.jp）へご連絡いただくか、研究室ホームページ（<https://neurobio.hiroshima-u.ac.jp>）を御覧ください。

現在行っている研究の紹介

1) うつ病モデル動物の開発と病態の解析

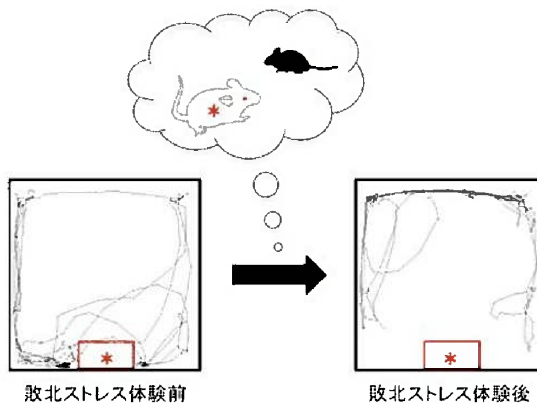
現在の薬物療法によるうつ病の寛解率は約15~40%に留まっており、このような治療抵抗性の難治性うつ病では自殺等のリスクが増加するため、その病態解明は急務です。

私達のグループは近年うつ病の原因病巣の一つとして注目される手綱核という脳部位に注目して研究を進めています。手綱核はセロトニンやドーパミンなどのモノアミン神経系の制御中枢として知られ、私達の研究成果によると手綱核が病的に活性化した動物はうつ病様の行動障害や睡眠障害を引き起こす事が明らかとなってきました。手綱核の病的な活性化は神経細胞の活動変化だけではなく、グリア細胞の機能不全が鍵となって引き起こされる可能性も分かっています。この仮説を検証するためうつ病モデルマウスとしての妥当性について行動学や生理学の手法を用いて研究し、製薬会社との共同研究により新たな抗うつ薬の開発を行なっています (Ito et al., Neuropsychopharmacology, 2020; Cui et al., J Neurosci, 2014; Aizawa and Zhu, 2019)。



2) ストレス下の動物が適応行動を選択する脳内機構

拘束や恐怖等のストレス環境におかれた動物は回避や無動といった受動的行動もしくは攻撃・探索などの能動的行動のいずれかを二者択一的に選択することが知られており、ストレス対処行動と呼ばれています。例えば、本来マウスは他のマウスに対して積極的に近づき探索行動しますが（能動的行動）、大型のマウスから以前に攻撃を受けるなどのストレス経験を経ると、マウスは探索行動から回避行動（受動的行動）へと行動パターンを変化させます。このようなストレス下における行動パターンのシフトは動物が環境へ適応していく



のに重要ですが、その神経基盤は未だ不明なままです。私達はこのようなストレス対処行動がシフトする際の神経回路網の働き及びその障害からの回復機構の解明を目指しています。具体的にはドーパミンやセロトニンなどを産生する脳幹部の神経細胞の働きに注目して、ストレス対処行動におけるこれらの神経伝達物質の動態を明らかにします。また、これらのモノアミン産生細胞を遺伝学的に操作して、ストレス対処行動に与える影響を調べています (Cui et al., J Neurosci, 2020, 2014; Aizawa et al., J Neurosci, 2013; Aizawa et al., Front Hum Neurosci, 2013)。

3) 組織の光学特性に基づく新たな顕微鏡の開発

空間的な広がりをもつ脳の構造や機能を調べるのに、顕微鏡技術は不可欠です。私たちはレーザー光学を専門とする研究者とともに新たな顕微鏡開発を行っています。光の屈折や蛍光の情報をもとに組織を色付け、計算論に基づいて分類します。レンズやカメラだけでなく、電子工作や3Dプリンタなどを使って研究を進めます。ものづくりに興味のある人におすすめです (Kasaragod et al., BioRxiv, 2020)。



4) 遺伝子改変技術による疾患モデルの開発

精神・神経疾患の病態を分子レベルで理解するには、モデル動物を使った研究が必須ですが、長い研究期間と高いコストがボトルネックになっています。我々の研究室では遺伝子操作の容易なゼブラフィッシュやマウスを用いてヒト疾患の遺伝子変異を再現したり、神経活動を光情報として



観察可能な魚を使って新たな薬剤のスクリーニングを行ったりしています (Aizawa et al., GLIA, 2020; Aida et al., BMC Genomics)。CRISPR/Cas9によるゲノム編集や新規薬剤の探索をやってみたい人におすすめです。

5) 集中治療後の精神医学的続発症の研究

COVID-19などによる重症敗血症ではICUでの集中治療が必要ですが、ICUからの生還者は、不安や抑うつ、集中力低下などの精神症状に苦しむ例がみられます。この社会的課題について救急医学・集中治療医学講座と共同で研究を進め、脳のミクログリアが引き起こす神経炎症の役割とそこで働く鍵分子TSPOを発見しました (Giga et al., SHOCK, 2021; Kikutani et al., Neurochem Int, 2020)。これらを発展させ集中治療後症候群の新たな治療法開発を行います。

大学院医系科学研究科 神経生理学

はじめに

神経細胞は、細い線維(軸索)を伸ばしてお互いに結合し、複雑な**神経回路**を形成しています。コンピューターなどの電気回路と同じく、神経回路においても**電気信号**がやり取りされ、「運動」「認知」「情動」などあらゆる脳活動に関わる複雑な信号処理が行われています。

神経生理学教室では、

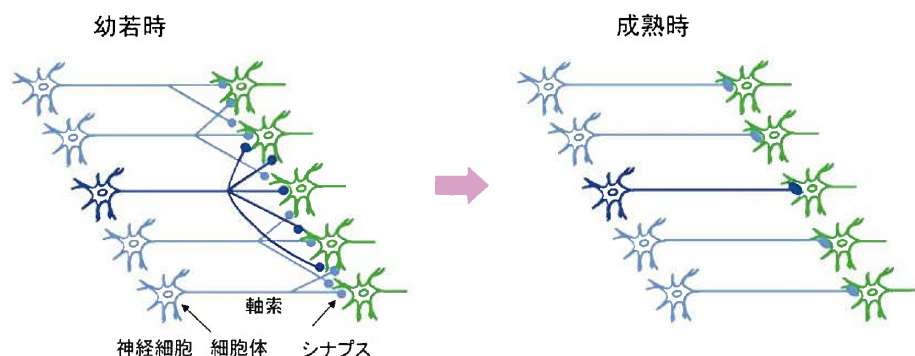
- ① 生きている神経細胞から電気活動を計測する実験
- ② 動物の行動や学習過程などの解析
- ③ 細胞の形態や機能分子の局在を調べる実験

を通じて、脳の機能において神経回路や電気活動が果たす役割を明らかにする研究を行っています。

主な研究内容

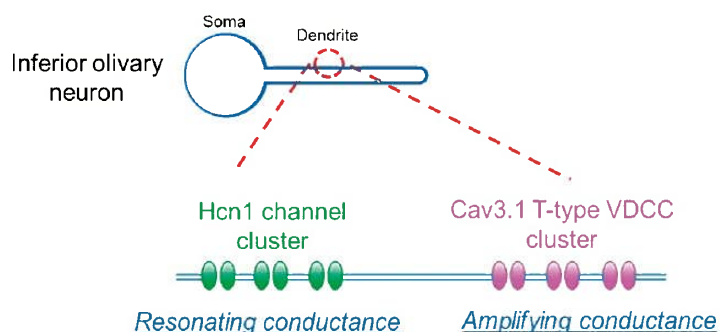
生後発達期シナプスの刈り込み

生まれたばかりの動物では、神経回路は大人にくらべて若干不正確かつ過剰に形成されており、**機能的にも未成熟な状態にあります**(下左図)。生後の発育の中で、これらの過剰な結合の中から、機能的に必要なものが強化され、不必要なものが除去されていくことにより、次第に機能的な神経回路が形成されていきます(**シナプスの刈り込み**) (下右図)。私たちは小脳の実験系を用いて、シナプス発達の詳細な機序や、関与する分子メカニズムなどの解析を進めています(Nakayama et al., Nat. Commun., 2018)。



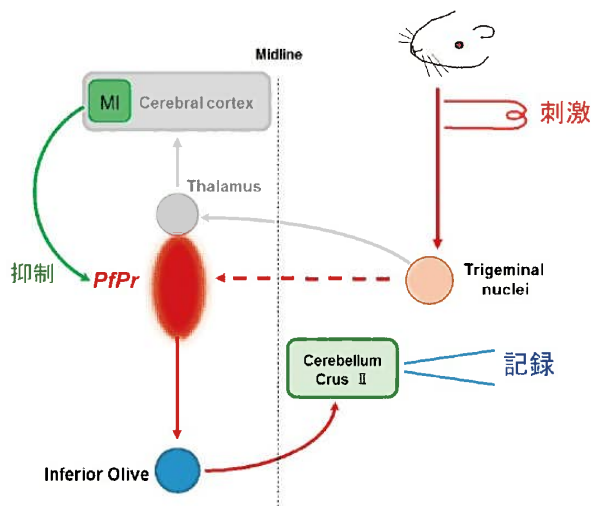
神経細胞の周期的膜電位振動の解析

脳は、脳波のような短いものから概日リズムのような長いものまで様々なレベルで周期的なリズムを刻むことが知られています。私たちは延髄の下オリーブ核 (inferior olive) を実験系として用いて、細胞が刻む3-10Hzレベルの周期的リズムの発生メカニズムの研究を行っています。(Matsumoto-Makidono et al., Cell Rep. 2016、Matsuoka et al., J. Physiol., 2020)。



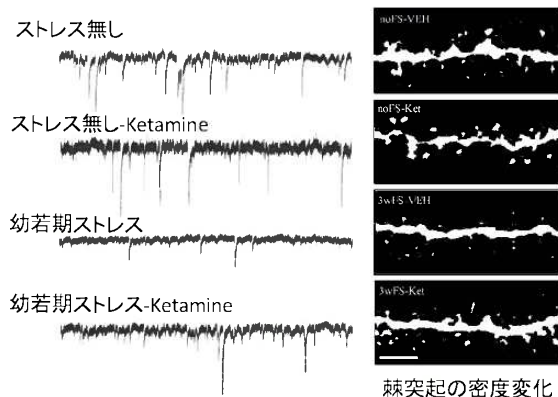
感覚信号伝達経路の解析

触覚や痛覚などの信号伝達経路には様々なものがあり、全てが解明されたとは言いがたい状況にあります。当研究室では、これまで明らかにされていない小脳への感覚信号伝達経路に関する解析を進めています。(Kubo et al., J. Physiol., 2018)。



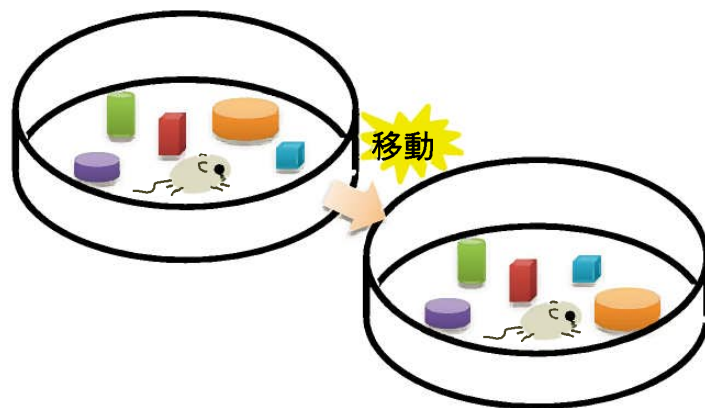
うつモデル動物の解析

うつ病は遺伝的な要因が薄いとされており、その神経回路レベルでの発生機序の解析が進んできています。当研究室では、学習性無力や社会的敗北ストレスなどを与えたモデル動物の縫線核や手綱核を解析し、うつ誘導に関わる回路レベルでの理解を進めたいと考えています。近年私たちは、幼若期にストレスを受けたラットが呈するうつ様症状がケタミン投与により改善することを見出し、そこに関与するメカニズムを明らかにしました (Aikawa et al., Brain Res. 2020)。



認知柔軟性を担う神経回路に関する解析

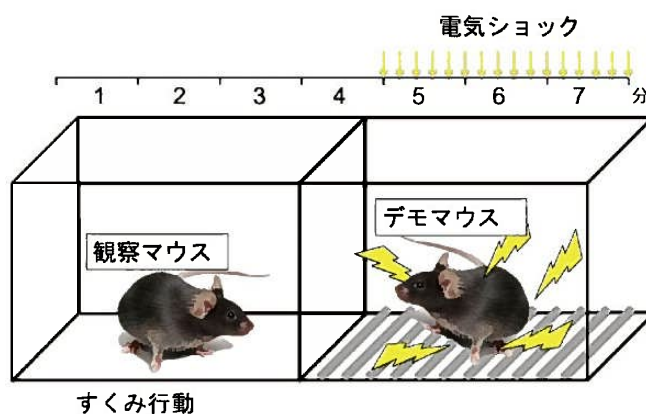
生物が生きていくためには、いちど身につけた学習や記憶の内容を、自分を取り巻く環境や規則の変更に合わせて、常に変更していく必要があります。この能力のことを認知柔軟性といいます。本研究では、様々な記憶・学習の局面において、認知柔軟性を担う神経回路の動態について解明することを目標としています。



物体探索課題

観察恐怖学習の解析

共感性とは「他者の感情を自己に置き換えて共有体験すること」であり、他者への理解を深め、円滑な対人関係の形成に重要な情動機能です。一方、負情動に対する過剰な共感の高まりによって、二次的な外傷性ストレスを誘発し得る場面もあります。本研究では観察恐怖学習(負の共感様行動)に関わる中枢神経系の神経回路ネットワークとその基盤となる神経細胞の活動について解明していきます。



観察恐怖学習

主な実験手法

・ 電気生理学的解析

生きている脳から薄い切片を切り出し、スライス上の神経細胞からパッチクランプ記録(ホールセル記録)を行い、電気活動をオンラインで計測します。各種薬剤による神経活動の変化やシナプス可塑性、シナプス結合の変化などを解析することができます。

また、麻酔下の動物から、単一神経細胞の活動を細胞外記録する実験も行っています。ヒゲや皮膚などの感覚刺激で誘発された神経活動や、自発的な神経活動など、より生体に近い神経活動の実態を解析することができます。



脳スライスを用いた計測を行うための実験装置

・ 動物の行動学的解析

マウスやラットの行動学的解析を通じて認知柔軟性や情動などの脳の機能を明らかにします。近年発達してきている「オプトジェネティクス」や「ウイルスによる機能分子の発現」などの最先端の実験手法を駆使し、脳機能に必要な脳部位や機能的因子の解析等を行います。



高架式十字迷路試験



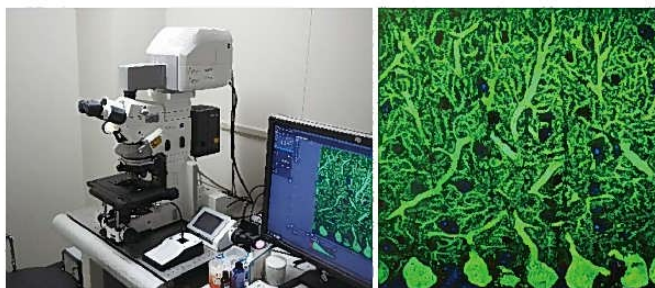
分別課題試験



観察学習試験

・ 細胞の形態や機能分子の分布解析

特異的抗体を用いて機能分子の分布を詳細に解析できます。細胞の機能と形態が持つ関係性を明らかにしていきます。



共焦点レーザー顕微鏡(小脳プルキンエ細胞)

構成員 (2021年4月現在)

教授	1名
准教授	1名
助教	1名
研究員	1名

私たちと一緒に研究をしてみませんか？生理学的な研究のバックグラウンドの有無は問いません。生化学や分子生物学などの研究手法をお持ちの方も大歓迎です。興味がある方は、ぜひ一度下記までご連絡ください。

見学も随時受け付けています！

連絡先

基礎・社会医学棟5階 517号室

Email: hashik@hiroshima-u.ac.jp

ホームページ: <https://physiol2.hiroshima-u.ac.jp/>

広島大学 大学院医系科学研究科

神経薬理学研究室

私達、神経薬理学研究室では神経変性疾患、虚血性脳疾患、うつ病を初めとする精神疾患など、様々な難治性神経疾患の治療方法の糸口を得ることを目的に、次のような研究を行っています。

1) タンパク質リン酸化酵素 PKC に関する研究

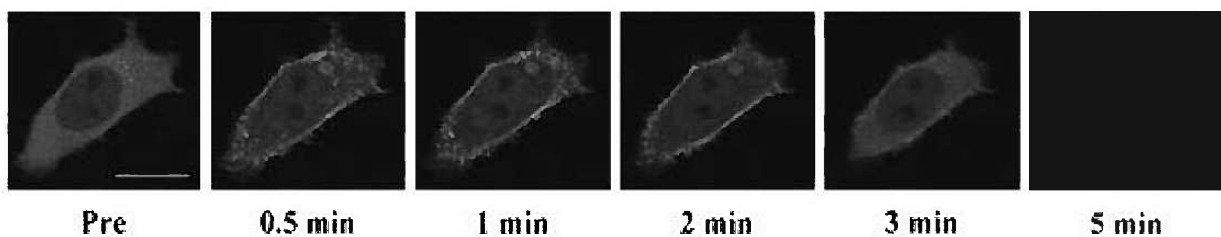
PKC について

プロテインキナーゼ C (PKC) は、様々な細胞機能に関与するタンパク質リン酸化酵素で、10種類以上の分子種の存在が知られています。神経系で PKC は、神経可塑性の発現と維持、神経系の発達、神経細胞の突起伸長と極性の形成に関与していると考えられています。

イメージングを駆使した PKC トランスロケーションの研究

PKC の際立った特徴として、細胞が何らかの刺激を受けた際に、PKC が特定の細胞内器官・部位に居場所を変えることが知られており、この現象は、「PKC トランスロケーション」と呼ばれています。我々は PKC とクラゲ由来の蛍光タンパク質である GFP (Green fluorescent protein) を融合させたタンパク質 PKC-GFP を培養細胞に遺伝子導入し、蛍光で光る可視化 PKC を発現させました(図1参照)。共焦点レーザー顕微鏡で観察すると、おもに PKC-GFP は、細胞質に存在し核は黒く抜けて見えるのがわかります。そこで、細胞に存在する受容体を刺激すると PKC は素早く細胞膜の方に移動し、また細胞質に戻ってきます。このように、PKC はトランスロケーションした部位でリン酸化酵素としての働きを発揮すると考えられます。

図1 PKC-GFP のトランスロケーションの様子。PKC-GFP を培養細胞(CHO 細胞)に発現させ、CHO 細胞が持つ P2Y 受容体を ATP で刺激した。観察は共焦点レーザー顕微鏡で行った。



薬物により誘発されるによる PKC トランスロケーション

PKC トランスロケーションは薬物でも誘発されます。下の図は静脈麻酔薬のプロポフォールが ϵ PKC-GFP のトランスロケーション起こすことを示しています。プロポフォールの効果、特に副作用の発現には PKC トランスロケーションが関与していることが予想されます(図2)。

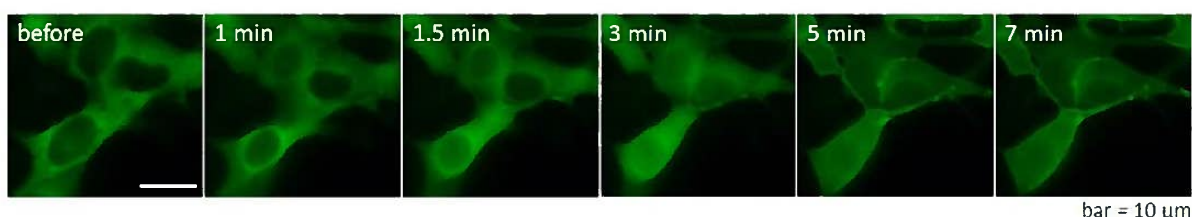


図2 ε PKC-GFP を SH-SY5Y 細胞に発現させて、静脈麻酔薬プロポフォールを投与したところ、ε PKC-GFP は非常に複雑なトランスロケーションを示した。プロポフォールが直接 PKC に働いて起こす現象であると予想された。

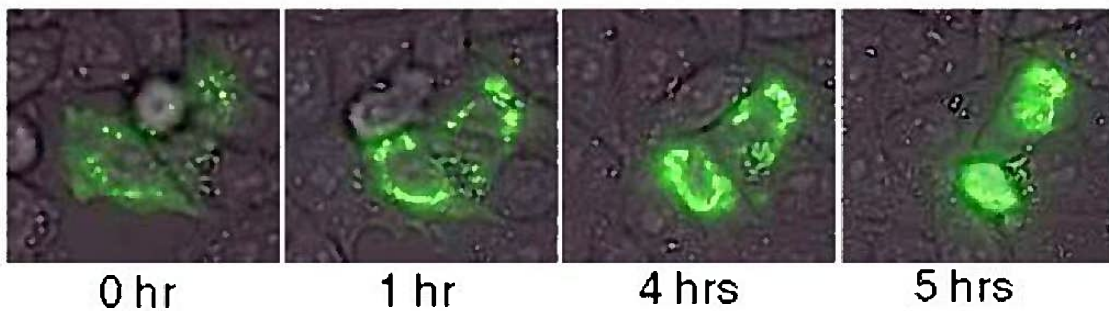
PKC の関与する神経変性疾患の病態解明と治療薬の開発に関する研究

PKC と脊髄小脳変性症

遺伝性脊髄小脳失調症 14 型(SCA14)は PKC の γ 分子種 (γ PKC) の遺伝子変異で起こる遺伝性疾患です。そこで、この病気を引き起こす変異 γ PKC の細胞内での特性を明らかにすることで、脊髄小脳失調症をはじめとする神経変性疾患の病態解明を試みています。 γ PKC-GFP を細胞に発現すると、次第に細胞内で凝集体(ぶつぶつ)を形成し、それらが核のほうに集積して、やがて細胞が死ぬことがわかりました(図3))。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患では、同様に異常なタンパク質が凝集体を作ることがわかっており、SCA14 の病態を解明していくことが、神経変性疾患全般の病態解明につながると考えています。

また、この凝集体形成を抑制する薬物は、神経変性疾患の治療薬となる可能性があると考え、そのような薬物を探すことに着手しています。糖類でダイエット甘味料のトレハロースが、変異 γ PKC の凝集体形成と細胞毒性を抑制することを見つけました。

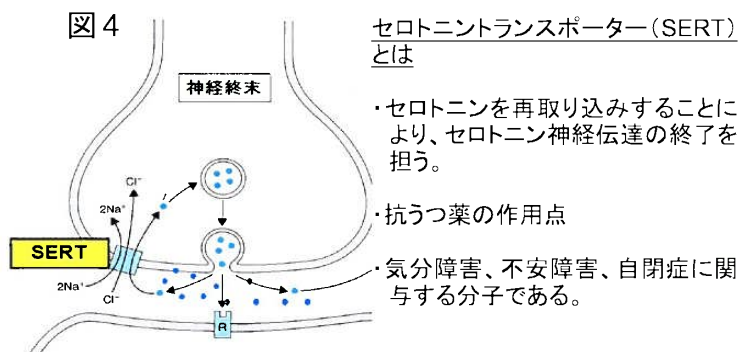
図3 変異 γ PKC-GFP が凝集体を形成する様子



2) セロトントランスポーターの機能解析

セロトントランスポーターとは?(図4参照)

セロトニンは、人間の情動(不安・抑うつ)をコントロールする神経伝達物質のひとつです。セロトニンは神経細胞で合成され、神経終末(前シナプス)に運ばれてシナプス間隙に放出され、情報を伝達します。放出されたセロトニンの一部は分解されますが、一部は神経終末に回収され、再利用されます。この神経終末にセロトニンを再回収する役割を担うのがセロトントランスポーター(SERT)です。SERT は、抗うつ薬の作用点として知られています。



膜輸送を介したセロトントランスポーター機能調節と膜輸送促進効果の持つ薬物の検索

SERT は、遺伝子が転写されたのち、小胞体でタンパク質に翻訳され膜に組み込まれます。その後、ゴルジ体を経て形質膜に発現し、初めて細胞外のセロトニンを取り込む機能を発揮できるよ

うになります。その後、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ分解されます。この過程が SERT の一生です。この一生の間、SERT は膜に組み込まれたまま輸送されるので、この過程を SERT の膜輸送と呼んでいます。我々は、この SERT の膜輸送の調節機構に焦点を当てて研究を行っています。SERT 膜輸送を促進、あるいは抑制する薬物は、SERT 発現細胞のセロトニン取り込み能力を変化させることができます。従って、SERT が関与する精神神経疾患の治療薬の候補になる可能性があります。また、SERT の膜輸送促進効果を持つ薬物は、折りたたみ不全タンパク質の小胞体への蓄積を抑制するので、小胞体ストレスの改善薬として、様々な神経疾患の治療薬として期待できるのではないかと考え、そのような薬物を検索しています。また、パルミトイル化による SERT 膜輸送の調節機構の解析にも着手しています。

3) 神経修復のキープレイヤー、ミクログリアに関する研究

ミクログリアの生理的なはたらき

ミクログリアは脳の免疫系をになう細胞で、感染や神経傷害時には異物や死細胞を貪食して除去し、また、その際、様々な神経栄養因子を放出して、脳組織の恒常性維持や神経保護に重要な役割を果たすことが知られています。しかし、いったん過剰にミクログリアが活性化されると神経傷害因子を放出し、炎症や神経細胞死を誘導し、神経傷害的にも作用します。また、神経系の発達時にミクログリアはシナプスの剪定を調節し、この機能がおかしくなると自閉症が起こると考えられています。このように、神経系の機能維持に多彩に働くミクログリアの機能調節機構を解析して、どのようにすれば、神経系の恒常性維持の方向に働くのかを見極めたいと思っています。

神経疾患の治療へのミクログリアの応用

ミクログリアは、適度に活性化されると神経保護的に作用することを明らかにしています。脳梗塞や神経変性疾患で傷害を受けた神経細胞の周りでは、ミクログリアが活動しています。では、ミクログリアはどのような働きを持っているのでしょうか？最近我々は、ミクログリアに発現する Toll 様受容体 4 を刺激すると、一部のミクログリアが長期生存することを明らかにしました。また、この長期生存するミクログリアは、神経保護的な作用を持つことを支持する研究結果が得られています。また、ミクログリアの貪食機能は細胞外の ATP により、プリン受容体の P2Y 受容体を介して制御していることも明らかにしました。現在、ミクログリアが長期生存するメカニズムとその性質、さらには貪食のメカニズムを明らかにし、神経保護的なミクログリアを介して脳梗塞や神経変性疾患、発達障害などの難治性神経疾患の治療に応用できないか、模索しています。

4) 虚血性脳疾患の新規治療法の開発を目指したトランスレーショナルリサーチ

脳梗塞治療研究の現状

脳卒中は単一臓器の致命的疾患としては、臓器別の悪性腫瘍より多いことが知られ、いまだ国民病であり続けています。障害を受けた神経細胞に対する保護療法や再生療法、またそれらを促す薬物療法はいまだ確立されておらず、新たなブレイクスルーが期待されています。

オルファン G タンパク質共役型受容体 GPR3 GPR6 GPR12 について

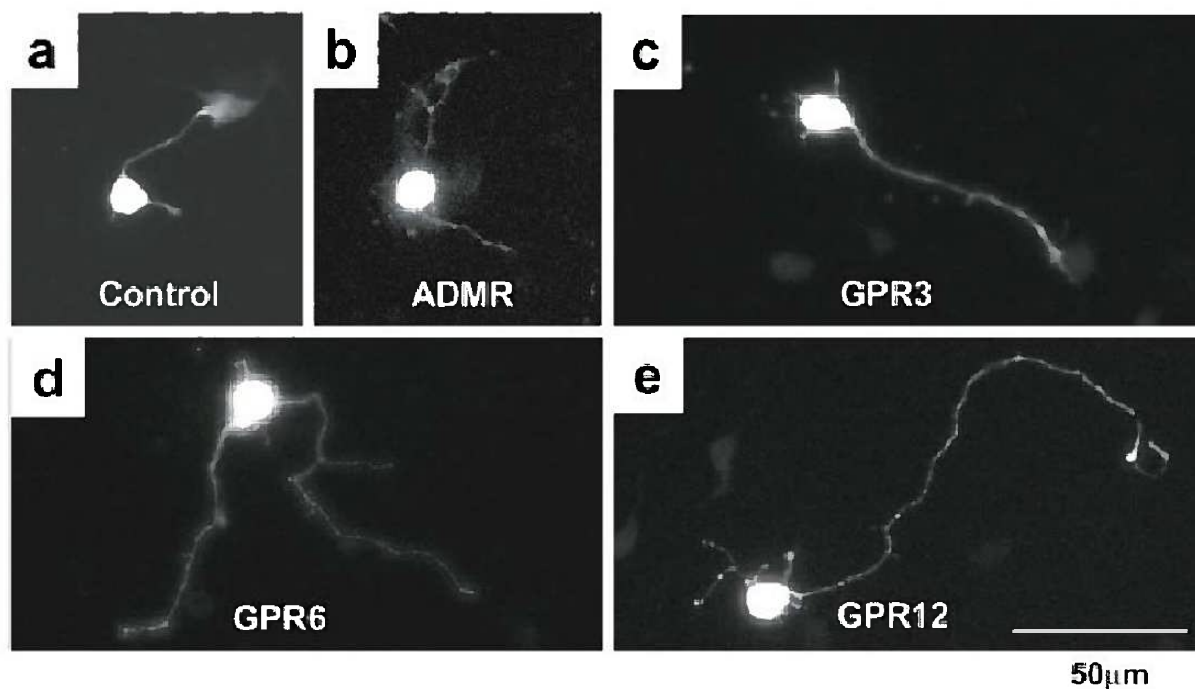
G 蛋白質共役型受容体ファミリー(GPCR)は様々な細胞内伝達物質の活性化や抑制に関わっています。その中でも GPR3, GPR6, GPR12 は中枢神経系に豊富に発現し、恒常的に Gs と結合し細胞内 cAMP レベルを上昇させる非常にユニークな機能を持つ受容体です。さらに、これら受容

体は脳梗塞の障害部位である大脳皮質、線条体に豊富に発現し、突起伸長作用を有し(図4)、神経細胞生存、神経細胞分化・成熟、神経細胞の極性化に関わることを明らかにしました。また、GPR3による神経突起伸長作用は、細胞体で翻訳された GPR3 が突起先端部に運ばれて、そこで cAMP の濃度を上昇させることで惹起していることも明らかになりました。

また、GPR3 は T 細胞や肥満細胞などの免疫担当細胞でも発現しており、これらの細胞を介して脳梗塞の発症・症状の進展に関与する可能性があります。

図 5 GPR3, 6, 12 を初代培養小脳顆粒細胞に遺伝子導入し発現させると神経突起の長さが伸長する。

ADMR: ネガティブコントロール実験で遺伝子導入したアドレノドモデュリン受容体



GPR3 GPR6 GPR12 の脳梗塞治療への展開

我々は GPCR(GPR3 GPR6 GPR12)の神経突起伸長作用と神経保護作用に注目して、これらの性質を応用して、脳虚血の新たな治療の開発に寄与できないか模索しています。また免疫担当細胞に発現する GPR3 も脳梗塞治療の作用点になりうると考えています。将来的には、これらを脳内に遺伝子導入することにより、あるいは、これら GPCR をコントロールする薬物を見出して脳梗塞の治療を目指すことを考えています。そのために、神経系での GPR3 の詳細な発現部位の同定、T 細胞、肥満細胞において GPR3 がどのような機能を発揮しているのかを研究しているところです。

連絡先

広島大学大学院 医系科学研究科 神経薬理学研究室

酒井規雄

広島市南区霞1-2-3 基礎社会医学研究棟 8階

電話082-257-5140

E-mail: nsakai@hiroshima-u.ac.jp

大学院医系科学研究科

心臓血管生理医学

Department of Cardiovascular Physiology and Medicine

【教室の沿革】

心臓血管生理医学教室は、循環器の機能について分子から個体までを統合する制御機構に関する教育・研究を目的として作られました。生理学のマインドを持ち、様々な手法で循環器疾患を対象とした研究を行う研究室です。

【研究概要】

私たちは、循環器疾患（心臓・血管の疾病）の病態生理、及びその基盤となる分子機構の解明と、診断および予防・治療への発展を目指して、基礎医学（分子生物学・生化学・病理形態学）的手法・臨床生理学、さらには医工連携の枠組みを駆使して研究を行っています。特に、ゲノム損傷、発生学、医工連携のようなキーワードに表されるように originality の高い研究を目指しています。



1. 腹部大動脈瘤発症・進展の分子メカニズム

血管は、炎症や加齢により、「石灰化」を伴った硬化性の変性が見られ、手術やカテーテル治療などの大きな障壁となります。最近では、石灰化は石灰成分の受動的な沈着というより、むしろ血管の細胞において骨代謝に類似したカスケードが活性化されることによって生じるということが示され、骨代謝関連因子の制御機構に関心が高まっています。我々は骨代謝における破骨細胞の分化を抑制する作用をもつ osteoprotegerin (OPG) は血管石灰化を含めた血管病変に抑制作用を持つことを見だし、その動脈壁の保護作用を研究しています。

2. ゲノム損傷と動脈硬化・心肥大

動脈硬化の危険因子である高脂血症、糖尿病、高血圧、喫煙などは活性酸素種の生成やそれによる酸化ストレスを介して病態を進行させているとの報告があります。酸化ストレスはDNA損傷を誘発しDNAの安定性を脅かす最大の脅威です。また、ゲノム修復機構の障害がその本態である早老症は、若年における動脈硬化が特徴であること、原爆被爆者は動脈硬化性疾患罹患率が高いことなどから、私たちは、血管細胞が酸化的塩基損傷、一本鎖切断、二本鎖切断などのDNA損傷をうけ、それが蓄積することにより老化や老化に伴う各種疾患が発症するとの仮説のもと研究を行っています。特に、動脈硬化の発症におけるDNA損傷の意義に注目し、DNA損傷に引き続く広い意味での損傷応答が、動脈硬化の主病態である炎症に至るメカニズムを明らかにしています。実際に私たちはヒトの動脈硬化巣に酸化的塩基損傷や二本鎖切断が生じていることを報告しました(図1)。また動脈硬化の危険因子の喫煙が血球細胞核に二本鎖切断を生じさせること、禁煙によって減少することも報告し(PLoS One. 2014、図2)、喫煙による動脈硬化発症のメカニズムの解明も試みています。さらに、ゲノム損傷に対する修復機構に異常があると細胞の肥大が起こる可能性を報告し(EMBO J. 2004; Nucleic Acid Res. 2006)、心肥大発症との関連も検討しています。これらの解明は疾患の予防・診断・治療に役立つと考えます。

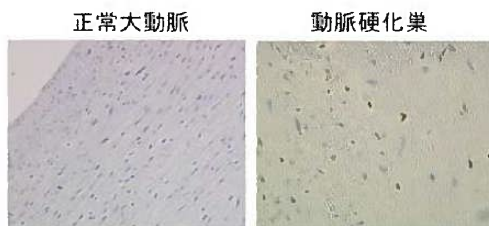


図1: 正常大動脈及び動脈硬化巣における二本鎖切断の存在を γ H2AX免疫染色にて検討。正常組織は染色陰性だが動脈硬化巣において核に染色陽性(茶色の染色)の細胞を認めた。

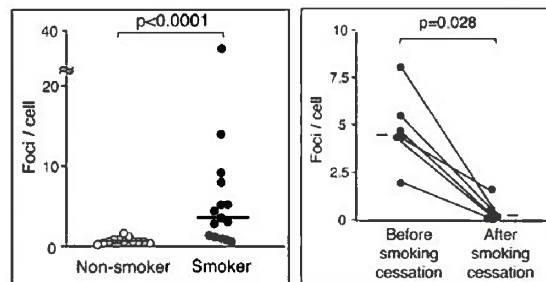


図2: 喫煙者と非喫煙者単核球内のDNA二本鎖切断量の比較。喫煙者は禁煙後DNA二本鎖切断量が減少する。

PLoS One. 9:e103993, 2014より改変

3. 心筋の発生・分化の分子メカニズムの解析

心臓は最も初期に形成され、血液の体循環に必須の器官です。そのため、不整脈や心筋梗塞や心筋症など心筋組織の傷害は生命の重篤な危機をもたらします。そこで、傷害した心筋領域や洞房結節に、iPS や ES 細胞から誘導した心筋細胞やペースメーカー細胞を充当し、低下した心機能やペースメイキング機能を回復させる、いわゆる再生医療の開発が待望されています。iPS や ES 細胞から心筋細胞を誘導するためには、発生過程において心臓がどのように形作られるのか、特に血流を生み出す駆動力となる心筋や心筋の動きを制御する刺激伝導系がどのように発生・分化してくるのか、この課題にアプローチすることが重要となります。



Mesp1 遺伝子を発現した細胞は心臓血管系構築に寄与していく

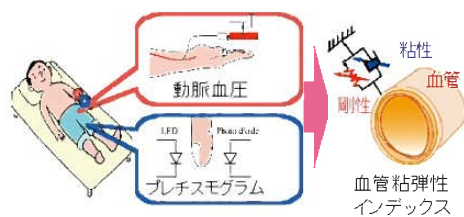
Mesp1Cre X RFP レポーターマウス
(胎生 9.5 日)

これまでに我々は、*Sfrp5* 遺伝子が一過的に発現する細胞群が右心室以外の心臓を構成し、発現を継続した細胞がやがて洞房結節へと分化していく細胞群を含む静脈洞へと分化することを見出し、*Sfrp5* 遺伝子の発現によって新たな心臓前駆細胞を同定した (Nature commun. 2017)。現在、その細胞群の性質を明らかにすることで、心室や刺激伝導系を構成する心筋細胞へと分化するメカニズムを明らかにすると共に、得られた知見から新たな心筋細胞の誘導法を確立し、臨床応用へと発展させたいと考えています。



4. 医学部・工学部の連携研究【医工連携】

「血管の硬さを触らずに診る」というテーマで、麻酔科の河本昌志教授とともに、工学部の辻敏夫教授と医工連携研究を行っています。またその研究グループに加わっている企業との共同研究も行っています。(メカに興味のある人、コンピュータに強い人等、募集中)



【研究室メンバー】

教授	吉栖正生	MD/PhD
准教授	石田万里	MD/PhD
講師	小久保博樹	PhD
助教	坂井千恵美	
院生 (D4)	藤田悦則	
院生 (D4)	三木里美	
院生 (D2)	唐崎航平	
院生 (D2)	上田桂太郎	
院生 (M2)	董安琪	
秘書	川崎友紀子	



【連絡先】 [082-257-5122]
<cv4423pm@hiroshima-u.ac.jp>

病理学研究室(Pathology)

(ホームページ: <https://pathology.hiroshima-u.ac.jp/>)

研究のメインテーマ

ヒトがんの**正確な病理学的診断・治療につながる**
分子・遺伝子レベルの異常の**説明とその臨床応用**

研究のコンセプト

1. 病理学のめざす研究とは

病理学とは、“疾患の本態を解明する学問”であり、その基盤として形態学を用います。すなわち、疾病をまず細胞・組織の形態学的変化として捉え、その変化の推移を観察して、疾病の発生・進展の経過を認識します。さらにその変化を来す要因を、分子・遺伝子レベルで追究することによって疾患の本態を明らかにしていきます。

2. 病理学は患者さんの診断・治療と密接に繋がる

病理学の研究のはじまりは、疾患の形態像の把握にあるので、病理学の実践はすなわち、疾病の形態学的診断に繋がります。これが“病理診断学”とよばれる分野であり、**現在の医学では“がん”の最終診断は、病理診断学に拠らざるをえません。**よって、本研究室では**がんの正しい診断を行うことに最大の努力を払っています。**その為、様々な病理診断のトレーニングは上級医と十分な時間をかけて**マンツーマン**で行います。



一方、疾患の本態の解明が出来れば新たな治療法の開発に繋がります。“**がん**”の**分子標的治療**がそのよい例であり、がんの増殖・進展に関わる分子や遺伝子の変化が見出せれば、それが治療の標的となります。

3. 病理学教室の研究テーマは臨床に役立つものでありたい

病理学教室の研究テーマはつねに、**臨床において患者の疾病の診断や治療に役立つものでありたい**と考えています。すなわち病理学的診断については、その精度向上や新たな診断マーカーの開発に資するものであること、治療については、将来をみすえて治療法の開発に役立つ**疾病の蛋白や遺伝子レベルでの変化を見出す事**をめざしています。**特に社会的に問題となっている中皮腫に焦点をあてて研究しています。**

中皮腫研究の実例

アスベスト曝露によって“がん”が生じる

中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生するまれな腫瘍(日本での年間の発生数は 1400 例程度)ですが、その 80~90%がアスベストを扱う職業に従事してきた労働者やアスベスト製品の使用者に発生することが明らかにされ、職業病あるいは公害として社会的関心を集めています。教室では以前からこの腫瘍についての研究を続けてきましたが、**昨今の中皮腫の増加(過去のアスベスト使用量の増加による)**と**社会からの要請**によって、我々の教室が**日本における中皮腫の病理学的研究のセンター**と位置付けられています。現在行っている研究は先に述べた“病理学的研究のあり方”をふまえて、以下のようにまとめられます。

中皮腫の病理学的診断精度の向上について:

日本の中皮腫の病理診断はその約 15%は誤診であることを明らかにしています。その精度の向上をはかるためには、適切な免疫組織化学的染色を行うことが重要で、そのマーカーとなる抗体の開発研究を行っています。また、中皮腫診断の臨床・病理学的なファンファレンス(年 2 回開催)を通じて、中皮腫の診断精度の向上に寄与しています。

中皮腫の発生要因について:

アスベストによる発がんのメカニズムについては、未だ結論がでていません。DNA マイクロアレイを用いた遺伝子の網羅的解析から、中皮腫の発生・増殖・進展に至る過程に関わる遺伝子・分子の変化を明らかにしようとしています。この中から**診断のマーカー**、**治療の標的**を見出すことをめざしています。すでにいくつかの新しいマーカーを見出し、診断に応用しています。

アスベスト(石綿)とは

珪酸塩を含む一群の鉱物の総称である

蛇紋石族 → クリソタイル(温石綿)

角閃石族 → アモサイト(茶石綿)

クロシドライト(青石綿)

トリモライト/アクチノライト

アンソフィライト

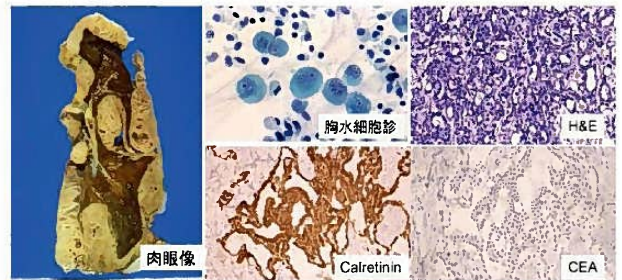


クロシドライト

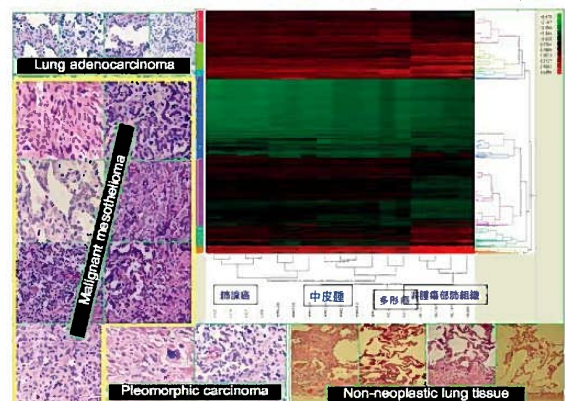


クリソタイル

中皮腫の形態診断



中皮腫及び鑑別すべき疾患のマイクロアレイ解析



その他の研究の例

1. 肺癌はどのようにおこるのか

- 1) マスタードガスに曝露された傷害者には、中枢型の扁平上皮癌が多く発生しますが、その過程として過形成→dysplasia(異形成)→上皮内癌→浸潤癌という多段階的な発がん過程があること、それらには遺伝子異常の蓄積があること、を明らかにしています。
- 2) 近年急増している肺がんは末梢型の腺癌ですが、その中には AAH(異型腺腫様過形成)→BAC(細気管支肺胞上皮癌)→浸潤型腺癌と進展する例があること、さらにこれらの変化には遺伝子異常の蓄積があることを明らかにしています。
- 3) 肺腺癌、肺扁平上皮癌では各種のがん抑制遺伝子の異常なメチル化が、その発生や進展に関与していることを明らかにしています。

2. バーチャルスライドを用いた診断精度向上のシステム構築に関する研究

最近の技術革新により、診断に用いる標本をスキャナーで取り込み web 上で診断する技術、いわゆるバーチャルスライドが、全国的に普及してきました。病理形態学は、個々の診断医による診断の一致性が必ずしも高くなく、統一的な診断基準作りが急務です。これを克服するためにバーチャルスライドの診断への応用は極めて有用で、そのシステムを構築中です。

入局について

2通りの方法があります。

1) 大学院入局コース(一般・社会人入学とも歓迎します。)

医歯薬保健学研究科の博士課程(4年)あるいは修士課程(2年)を受験し、大学院生として広島大学に入学します。在学期間中、卒業要件の単位は講義科目、演習科目を受講して修得し、実験科目では、教員の指導を受けて与えられたテーマでの研究を行います。その結果をもとに学位請求論文を作成して、論文の審査を受けて合格すれば、博士あるいは修士の称号が得られます。

2) 病理専門医コース

日本病理学会が認定する病理専門医は、所定の要件を満たせば受験資格が与えられ、実地を含む試験によってその資格が附与されます。医療機関における病理診断の担当者は、この資格のあることが求められます。これをめざして入局されることも可能ですが、これまで多くの場合、この資格を取得するための研修を、上記大学院入学と並行して行うよう指導しています。その結果、武島指導の大学院生の専門医試験合格率は100%です。また、**臨床医から病理診断医、病理学研究者への進路変更を考えている医師にも門戸を開いています。**

病理研究者、病理診断医をめざす、いずれの学生さん・医師の入局を歓迎します。**分子病理学教室、大学病院病理診断科との協力関係のもと指導を行います。**

また、県内の多くのがん診療拠点病院が関連病院ですので、各種病理診断関連の**アルバイト(もちろん指導医のチェックあり)がありますので、生活には全く困りません。**

当直もなく、**ライフワークバランス**を考えた生活をしたい人にはもってこいの職場です。

スタッフ

*教授 武島幸男 ykotake@hiroshima-u.ac.jp (広島大学出身)

(江田島市生まれ、広島大学附属高校出身)

留学先: Dr. Harris labo., NCI, NIH, USA, 1991-1993.

<https://ccr.cancer.gov/laboratory-of-human-carcinogenesis>

*講師 アマティア V.J. amatya@hiroshima-u.ac.jp

(ネパール出身)

留学先: IARC, WHO, France 2003-2005



*助教 櫛谷 桂 kkushi@hiroshima-u.ac.jp

(広島大学出身)病理専門医、呼吸器病理専門

*大学院・博士課程 神原貴大、中桐徹也

*大学院・MD-PhD コース 藤井祐太郎、遠藤意弘

*技術センター技師 郷 由香里

*教育研究補助職員 中川達也

*教授秘書 福原直美

少人数ながら和気あいあいと仕事していますので、「病理学」に関心のある方は気軽に遊びに来て下さい。**またメールによるお問い合わせも大歓迎いたします。**

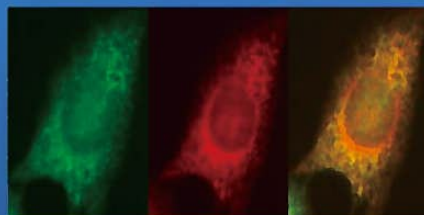
その他の情報は

ホームページ: <https://pathology.hiroshima-u.ac.jp/>

公式 facebook page <https://www.facebook.com/2byouri/>

あるいは電話 082-257-5150, or -5152

(武島幸男 ykotake@hiroshima-u.ac.jp)まで。



テーマ

小胞体から病気を知る・治す

細胞核、ミトコンドリア、小胞体などのオルガネラは細胞の恒常性維持に重要な働きをするとともに、お互いにシグナルを交換しながら細胞機能を調節しています。このようなオルガネラの機能破綻が神経系、心血管系、骨格系疾患を含め様々な病気の発症や癌の発生にも深く関わることがわかってきました。とりわけ小胞体の機能障害は、「小胞体ストレス」と呼ばれる新概念として定着し、疾患発症の要因として注目が集まっています。次世代の難病治療戦略を組み立てていく上で、小胞体を中心とする細胞内イベントを正しく理解し、その破綻のメカニズムを解明していくことは極めて重要になってきています。当教室は小胞体ストレス研究では世界に誇れる研究成果を数多く輩出してきました。これまでの成果を基盤にして小胞体から発信されるシグナルが如何に生体の機能調節に関わるか、またその破綻がどのような機構で病態形成へと導くのかを解き明かすことが次の課題です。新しいバイオロジーを築き、創薬につなげる研究を我々と一緒にチャレンジしてくれる情熱をもった若い研究者、大学院生（修士、博士課程）に是非門を叩いてもらいたいと思います。

遺伝子・タンパク質・細胞から病気のメカニズムを知る・治す

アルツハイマー病
脳梗塞・虚血
糖尿病
骨粗鬆症など

難治性
疾患

研究

遺伝子レベル
タンパク質レベル
細胞レベル
個体レベル

異常タンパクの蓄積
アポトーシス
オートファジー

小胞体
ストレス

小胞体ストレスとは

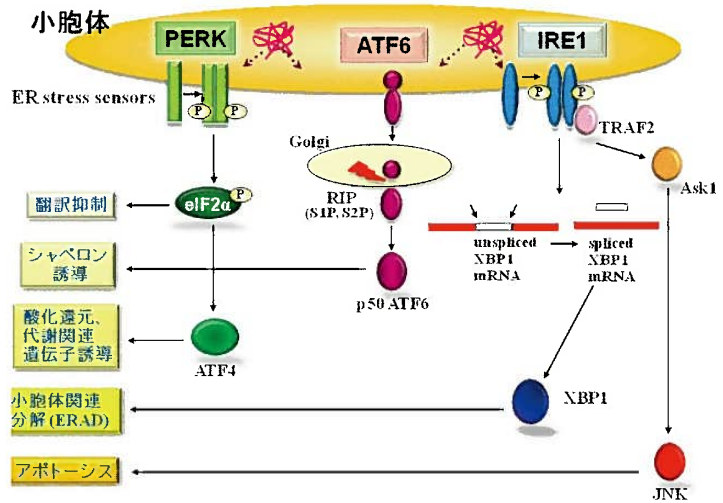
小胞体内腔に不良タンパク質（unfolded proteins）がたまる状態を小胞体ストレスといいます。小胞体ストレスが加わると細胞は直ちにストレスから回避するための防御システムを活性化させます。これがいわゆる小胞体ストレス応答あるいはunfolded protein response（UPR）といわれる応答機構です。このストレス応答系は酵母から哺乳細胞に至るまで真核細胞に広く保存されており、タンパク質の成熟と品質管理を支える重要なシステムであるとともに、非常時に細胞死から身を守るのにも不

可欠な役割を演じています。小胞体膜上に存在する3つの1回膜貫通型タンパク質（PERK, ATF6, IRE1）が小胞体ストレスセンサーとして不良タンパク質の蓄積を感知し、細胞質あるいは核内にシグナルを伝えます。基本的には細胞保護のためのシグナルを活性化させるこのような小胞体ストレスセンサーに加え、特定の細胞や組織に発現する新しいタイプのセンサー（OASISファミリー）も見つけられており、細胞の分化あるいは組織の成熟に関わることがわかりました。当研究室では OASIS ファミリーの5つの分子

を発見し遺伝子改変マウスを作製するなどして生体内での役割を解明してきました。

小胞体ストレスに対する防御機構（UPR）の一つに小胞体関連分解（ERAD）があります。ERADでは不良タンパク質を小胞体から排出し、細胞質にあるタンパク質分解酵素複合体プロテアソームによって分解・除去します。ERAD機構を調節する重要な酵素が小胞体膜に存在するユビキチンリガーゼです。ユビキチンというタンパク質を付加することで標的タンパク質をプロテアソームによる分解に導きます。

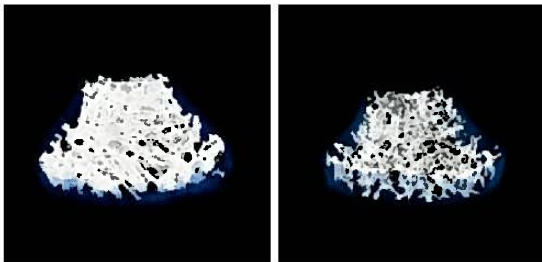
（※小胞体ストレスの概要は「知を鍛えるー広大名講義 100 選」の中で今泉教授が解説しています。広大 HP をご覧ください）



小胞体ストレス応答（UPR）のシグナル経路

研究成果の例

当研究室では世界に先駆けて小胞体ストレス応答の鍵分子である小胞体ストレスセンサー 2 つを発見することに成功しました。そのうちのひとつである OASIS 遺伝子を欠損させたマウスを作成すると、このマウスは骨粗鬆症を起こし、全身の骨がもろくなってしまいます。



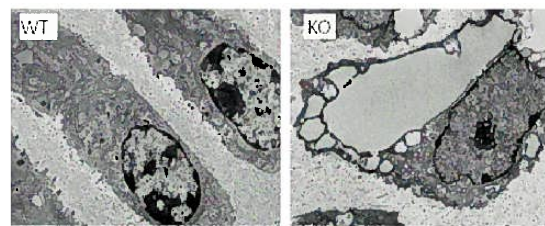
大腿骨のマイクロ CT 画像
OASIS 遺伝子欠損マウス（右）では骨粗鬆症が起こる。左は正常マウス的大腿骨。

もうひとつの小胞体ストレスセンサー分子である BBF2H7 遺伝子を欠損させると、マウスは軟骨組織をうまく作れず、骨格の低形成を示します。このように小胞体に局在する両分子は骨や軟骨の形成・維持に極めて重要な働きをしていることがわかりました。



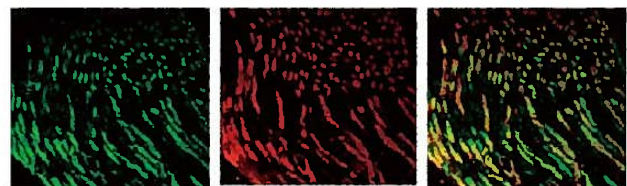
アルシアンブルー/アリザリンレッド染色
（赤：骨組織、水色：軟骨組織）
BBF2H7 欠損マウス（右）では軟骨形成が著しく低下している（軟骨形成不全症）。

その他にも小胞体機能に関わる遺伝子をなくすか発現を抑えてしまうと、神経系、心血管系、消化器系の多くの臓器・組織で様々な症状を起こすこともわかってきています。



電子顕微鏡写真
BBF2H7 欠損軟骨細胞の小胞体は異常に拡張し、分泌物を貯め込む。

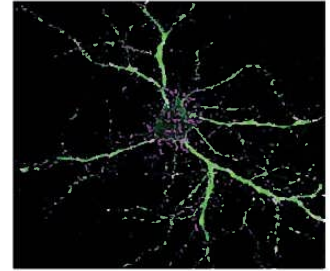
当研究室ではオルガネラ膜上で働く膜貫通型のユビキチンリガーゼをヒトで 37 種同定しました。酵母では数種しか存在しないのですが、ヒトでこれほど多くの遺伝子が存在する理由として、組織あるいは分化・発生段階特異的な機能があると考えています。そこで私たちは、最近開発された CRISPR/Cas9 法という最新のゲノム編集技術を用いてノックアウトマウスやノックインマウスを作製することで、同定したユビキチンリガーゼの生理機能解明を目指しています。



ゲノム編集によるノックインマウスの作製
蛍光タンパク質 GFP をユビキチンリガーゼ RNF183 遺伝子にノックインしたマウスの腎集合管。（緑）GFP と融合した RNF183、（赤）腎集合管特異的に発現するアクアポリン 2。

連携寄附講座（ストレス分子動態学）

公益財団法人住友電工グループ社会貢献基金の支援の下、2016年7月1日に本研究室と連携する形で寄附講座ストレス分子動態学が開設され、今年無事終了致しました（齋藤敦准教授，上川泰直助教：1億円×5年間）。当該寄附講座は、基礎医学の研究成果を臨床医学へと応用・展開するトランスレーショナルリサーチを実践することにあります。実際に創薬につながる多くの研究成果が生み出されました。特にムコ多糖症治療薬開発のための薬物スクリーニング系構築やがん細胞の増殖を防ぐエピゲノム編集技術を用いた細胞老化促進法の開発は特許申請につながり、臨床応用を目指した研究を加速させています。本研究内容は分子細胞情報学講座に引き継がれ治療薬という形で結実されることが期待できます。



今後の研究展開

小胞体ストレスは、神経変性疾患、糖尿病、心血管系疾患、慢性炎症性疾患などあらゆる疾患の発症に直接あるいは間接的に関わっています。しかしながら小胞体機能からみた疾患研究は端緒にすぎません。小胞体を制御する薬の開発も遅れています。私たちが積み上げたオリジナリティーに富む研究成果を基盤にして、様々な難病の発症機序解明に取り組みたいと考えています。私たちが切り開く道の先には難病の治療法開発があります。

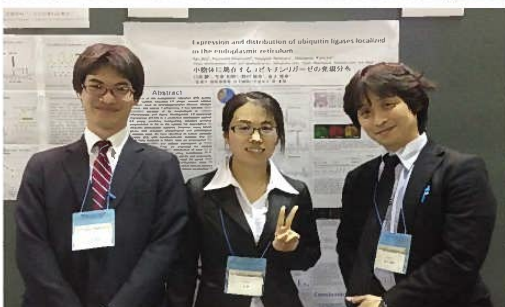
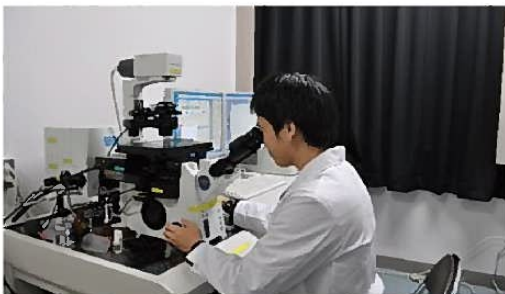
主な研究業績

- 1) Matsuhisa K. et al.: *FASEB J* 34: 865-880, 2020
- 2) Osaki Y. et al.: *Cell Death & Disease* 9: 808, 2018.
- 3) Asada R. et al.: *Scientific Reports* 5: 16580, 2015.
- 4) Saito A. et al.: *Molecular Cell* 53: 127-139, 2014.
- 5) Saito A. et al.: *Nature Communications* 3: 967, 2012.
- 6) Murakami T. et al.: *Nature Cell Biology* 11:1205-1211, 2009.
- 7) Saito A. et al.: *Nature Cell Biology* 11:1197-1204, 2009.
- 8) Kondo S. et al.: *Nature Cell Biology* 7:186-194, 2005.
- 9) Mori Y. et al.: *Nature Neuroscience* 3:1079-1084, 2000.
- 10) Katayama T. et al.: *Nature Cell Biology* 1:479-485, 1999.



3) の論文発表の記者会見の様子

研究イベントと研究室風景



1. 分子細胞情報学セミナー

不定期に国内外の著名な先生をお招きして最先端研究の紹介をいただいています。学内の先生方や学生さんたちにも自由に参加してもらっています。

2. 講座内セミナー

毎週金曜日の夕方から、ホットなトピックや、各自の研究内容に関連する最新の論文を紹介するという形で講座内セミナーを行っています。毎回のよう、鋭い質問や白熱した議論が飛び交います。

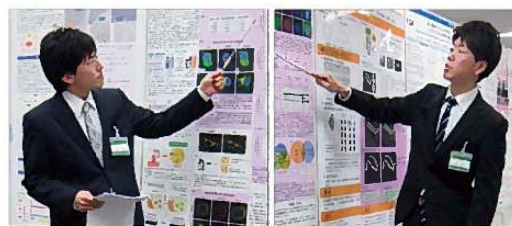
3. 学会発表

研究成果を外部に発信すること、新知見の情報交換を目的に、積極的に学会活動を行っています。主な参加学会は、日本神経化学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本骨代謝学会、日本

解剖学会、臨床ストレス応答学会、日本薬学会、北米神経科学学会、米国細胞生物学会などです。

4. 医学研究実習

医学部4年生が4月より4ヶ月間、研究室に配属して行われます。学生ごとにテーマが与えられ、最後には研究成果をポスターで発表し、教員と学生の評価を受けます。これまで毎年のように配属した学生が優秀賞やインプレッシブ賞を獲得しています。



5. 小胞体ストレス研究会

小胞体ストレス研究をリードしてきた国内の研究者が中心となって毎年開催されています。第1回は今泉教授が世話人となり発足し、今年で16回目となりました。毎回時間が超過するほどの熱い討論が繰り広げられます。



研究室メンバー

分子細胞情報学

教授	今泉和則	Ph.D.
准教授	齋藤 敦	Ph.D.
助教	上川泰直	Ph.D.
助教	松久幸司	Ph.D.
博士課程（1年）	山崎あかり	
修士課程（2年）	車 王	（留学生）
修士課程（1年）	陳 氷瀚	（留学生）
修士課程（1年）	呉 祖倩	（留学生）
研究支援者	津下奈央子	
研究支援者	齋藤 愛	
事務員	鈴木麻利子	



大学院生募集

当研究室では、研究に参加して頂ける修士課程、または博士課程の大学院生を募集しています。「小胞体から病気を知る・治す」というテーマのもと、成果を世界に発信することを念頭において日々研究に励んでいます。あなたも私たちと一緒に、研究者として世界を舞台に活躍してみませんか。他分野からの参画も大歓迎です。少しでも興味を持たれた方は、まず電子メールまたはお電話に研究室の見学は随時受け付けています。

問い合わせ先

〒734-8553 広島県広島市南区霞 1-2-3
 総合研究棟 6F 分子細胞情報学
 今泉 和則
 TEL : 082-257-5130
 E-mail : imaizumi@hiroshima-u.ac.jp
<http://home.hiroshimau.ac.jp/imaizumi/>

分子病理学研究室 Molecular Pathology

適時的確な病理診断を実践する・病理専門医を育成する 癌の新しい診断治療開発に向けた先進的研究を行う



病理学は疾病の原因・病態を究める統合の医科学であり、医学・医療の根幹をなしています。分子病理学研究室（旧第一病理）では、1）診療科として診断の要である病理診断を実践し、病理専門医を育成するとともに、2）基礎医学として病態に根ざした先進的・探索的・応用的研究を行っています。

形態の分子基盤を知ることにより病因・病態に基づいた深い病理診断、治療に直結する診断が可能となり、一方で病理組織を通してみた病気の実像から新たな医科学研究の展開が生まれてきます。さらに NGS 解析等から得られるゲノム情報と病理組織診断を統合した分子病理診断を担う分子病理医はゲノム医療において欠くことのできない存在です。

● 適時的確で心ある病理診断の実践と病理専門医の育成

病理診断は、適正な医療の要であり、医療の高度化によって高い精度・詳細な診断情報が求められています。さらに、分子標的治療・ゲノム医療の時代になり、その診断と精度管理を担う病理学の重要性はますます高まっており、分子病理専門医制度も開始されました。

病理を取り巻く環境も飛躍的に改善されてきており、H19年には「病理診断科」が標榜科として承認され、H20年には保険診療の項目として「病理診断」が独立しました。病理診断の診療報酬も大幅に上昇しています（H18年以前255点→H22年500点→H24年400+320点）。

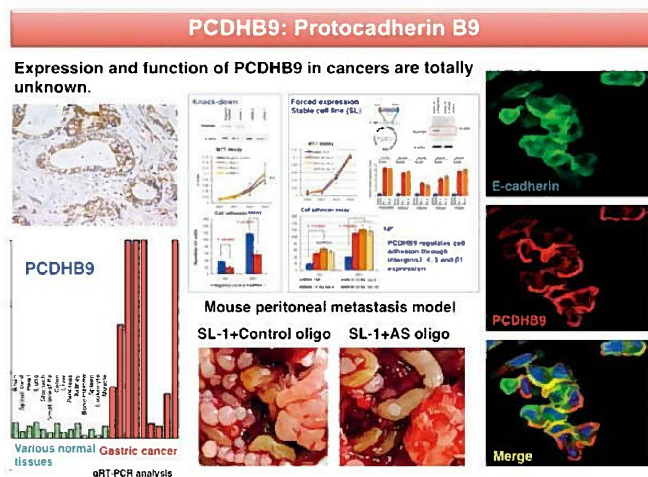
私たちの教室では、20以上の関連病院の病理診断を担当し、最近5年間では5名の病理専門医を輩出しており、広島地域の病理医育成の中核となっています。現在教室には、3名の病理専門医、2名の病理専門医研修指導医、3名の細胞診専門医が在籍しており、とても充実した環境にあります。

● Transcriptome解析による新規がん診断治療標的の同定

Transcriptome dissection の方法として、SAGE 法と CAST 法を主に用いてきました。SAGE 法では、世界最大規模の胃癌 SAGE ライブラリーを作成、NCBI の web サイトを通じ全世界に公開しています。CAST 法は、診断治療標的として最適な膜蛋白あるいは分泌蛋白を網羅的に解析する方法です。

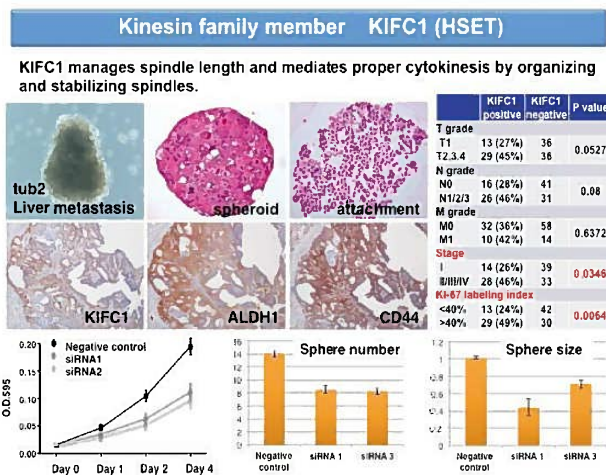
私たちが新しい診断・治療の標的候補として見つけた代表的な遺伝子に、SCP18、REGIV、OLFM4、PCDHB9 等があります。

PCDHB9 は、胃癌細胞にほぼ特異的に発現しており、PCDHB9 陽性は予後予測因子となることが分かりました。細胞生物学的検討とマウスモデルを用いた実験で、PCDHB9 はインテグリンを介して癌細胞の腹膜転移に関与することも示すことができました。食道癌、大腸癌や泌尿器癌でも同様のことを確認しています。



● スフェロイド Spheroid バイオロジーを用いたがん幹細胞性制御因子の探索

癌幹細胞は、自己再性能を持ち、低酸素環境での生存、活性酸素除去能の亢進、DNA 修復能の亢進、アポトーシスの回避などの性質から、癌転移や治療抵抗性に関わることが知られています。そのひとつの特性である spheroid 形成を指標として、胃癌細胞を対象に網羅的遺伝子発現解析を行い、spheroid 形成細胞塊に特徴的に高発現するものとして、KIFC1, KIF11, KIF2C, KIF23 等の kinesin 遺伝子群を同定しました。その内、KIFC1 は、分裂前中期の紡錘体の安定化に関与し、その消失で多極分裂が惹起されます。胃癌臨床検体において KIFC1 の発現は 37% (41/114) で認められ、癌の進行度に相関し、KIFC1 陽性例は予後不良の傾向にありました。さらに、既知の癌幹細胞マーカーの CD44 および ALDH1 と有意な相関を示し、KIFC1 のノックダウンにより、増殖ならびに spheroid 形成が抑制されました。現在 KIFC1 阻害剤の治療薬としての有効性を検討しています。KIF11, KIF23 についても同様の傾向を見いだしました。治療抵抗性を克服する鍵となる可能性があり、さらに研究を進めています。



● 研究成果の臨床への橋渡し –個別化治療からプレジジョンメディシンへ–

臨床検体を用いた詳細な遺伝子発現情報やオルガノイドバイオロジーを用いた実験から、がんの分子基盤を明らかにし、新しい診断治療開発を行なうことにより、分子標的治療を含む個別化医療に展開します。プレジジョンメディシンでは、AI を活用してゲノムデータと臨床情報・病理形態情報を合わせることで、個人の最適治療選択のみならず疾病の個別化予防へと導くことができる可能性があると考えています。

● 私たちの姿勢

病理学的研究から得られた基盤情報は、がんの診断・治療・予防の新しい展開に大きく貢献しています。「ゲノム・形態・臨床の架け橋」の担い手である分子病理学は、日常の病理診断に加えて、イノベティブな研究とゲノム解析の質保証とともに、がんゲノム医療のなかではデータ翻訳者としての役割も重要であると思っています。



ここでは主に研究について紹介しましたが、

教室では診療科としての病理診断の実践と病理専門医の養成を行っています。

みなさんの参画により病理を通じて明るい未来の医療を築いていきたいと考えています。

● 研究室メンバー 2021年5月現在

准教授 大上直秀 (H11 広島大医卒)
講師 仙谷和弘 (H13 広島大医卒)
助教 谷山大樹 (H24 長崎大医卒)
特任助教 勝矢脩嵩 (H27 三重大医卒)
(死因究明教育研究センター)
大学院生 D4 城戸 綾 (H28 広島大医卒)
大学院生 D4 馬場崎隆志 (H24 長崎大医卒)
大学院生 D3 藤木佑斗 (H29 広島大医卒)
大学院生 D3 丸山諒太 (H27 広島大医入学, MD-PhD コース)
大学院生 D1 福井崇史 (H31 広島大医卒)
秘書：藤岡 笑、技術センター職員：法村真一、実験補助/事務補佐：黒河友美子

◎ 詳しくは HP をご覧ください <http://home.hiroshima-u.ac.jp/byori/>

● 代表論文

Kobayashi G, Sentani K, Babasaki T, Sekino Y, Shigematsu Y, Hayashi T, Oue N, Teishima J, Matsubara A, Sasaki N, Yasui W: Claspin overexpression is associated with high-grade histology and poor prognosis in renal cell carcinoma. *Cancer Sci*, 111(3):1020-1027, 2020.
Oue N, Sentani K, Sakamoto N, Uraoka N, Yasui W: Molecular carcinogenesis of gastric cancer: Lauren classification, mucin phenotype expression, and cancer stem cells. *Int J Clin Oncol*, 24(7):771-778, 2019.
Sekino Y, Oue N, Koike Y, Shigematsu Y, Sakamoto N, Sentani K, Teishima J, Shiota M, Matsubara A, Yasui W: KIFC1 Inhibitor CW069 Induces Apoptosis and Reverses Resistance to Docetaxel in Prostate Cancer. *J Clin Med*, 8(2):225, 2019.
Hattori Y, Sentani K, Shinmei S, Oo HZ, Hattori T, Imai T, Sekino Y, Sakamoto N, Oue N, Niitsu H, Hinoi T, Ohdan H, Yasui W: Clinicopathological significance of RCAN2 production in gastric carcinoma. *Histopathology*, 74(3):430-442, 2019.
Kobayashi G, Sentani K, Hattori T, Yamamoto Y, Imai T, Sakamoto N, Kuraoka K, Oue N, Sasaki N, Taniyama K, Yasui W: Clinicopathological significance of claspin overexpression and its association with spheroid formation in gastric cancer. *Hum Pathol*, 84:8-17, 2019.
Pham QT, Oue N, Sekino Y, Yamamoto Y, Shigematsu Y, Sakamoto N, Sentani K, Uraoka N, Yasui W: TDO2 Overexpression Is Associated with Cancer Stem Cells and Poor Prognosis in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Oncology*, 95(5):297-308, 2018.
Imai T, Oue N, Yamamoto Y, Asai R, Uraoka N, Sentani K, Yoshida K, Yasui W: Overexpression of KIFC1 and its association with spheroid formation in esophageal squamous cell carcinoma. *Pathol Res Pract*, 213(11):1388-1393, 2017.
Mukai S, Oue N, Oshima T, Imai T, Sekino Y, Honma R, Sakamoto N, Sentani K, Kuniyasu H, Egi H, Tanabe K, Yoshida K, Ohdan H, Yasui W: Overexpression of PCDHB9 promotes peritoneal metastasis and correlates with poor prognosis in patients with gastric cancer. *J Pathol*, 2017 Sep;243(1):100-110, 2017.
Taniyama D, Taniyama K, Kuraoka K, Zaito J, Saito A, Nakatsuka H, Sakamoto N, Sentani K, Oue N, Yasui W: Long-term follow-up study of gastric adenoma; tumor-associated macrophages are associated to carcinoma development in gastric adenoma. *Gastric Cancer*. 20(6):929-939, 2017
Sekino Y, Oue N, Shigematsu Y, Ishikawa A, Sakamoto N, Sentani K, Teishima J, Matsubara A, Yasui W: KIFC1 induces resistance to docetaxel and is associated with survival of patients with prostate cancer. *Urol Oncol*, 35(1):31.e13-31.e20, 2017.
Imai T, Oue N, Nishioka M, Mukai S, Oshima T, Sakamoto N, Sentani K, Matsusaki K, Yoshida K, Yasui W: Overexpression of KIF11 in Gastric Cancer with Intestinal Mucin Phenotype. *Pathobiology*, 84(1):16-24, 2017.
Mukai S, Oue N, Oshima T, Mukai R, Tatsumoto Y, Sakamoto N, Sentani K, Tanabe K, Egi H, Hinoi T, Ohdan H, Yasui W: Overexpression of Transmembrane Protein BST2 is Associated with Poor Survival of Patients with Esophageal, Gastric, or Colorectal Cancer. *Ann Surg Oncol*, 24(2):594-602, 2017.

● 連絡先

大上直秀 naoue @hiroshima-u.ac.jp (082-257-5146)
仙谷和弘 kzsentani @hiroshima-u.ac.jp (082-257-5146)

法医学研究室

教授 長尾 正崇
教授 奈女良 昭
助教 村田 和大
特任助教 石内 直樹

[法医学とは]

法医学は、医と法との多数の接点において、医学的見地からこれらに対し公正に判断を下し、基本的人権を擁護するなかで、民主的法治国家の安全に寄与していく学問です。また、臨床医学の進歩、および社会制度の変遷にともないその対象範囲を拡張し、新たな問題点を発掘し、これらの問題に積極的に関わり得られた新知見を基に新たな科学的な提言を行っていくことが求められています。したがって、法医学の研究領域は広く、さらに、時代の進展に伴う専門分化のために、その奥行きも益々深くなっています。医学領域では基礎医学から臨床医学の全ての領域が法医学の関連領域であると言っても過言ではありません。法医学は、「法医解剖、すなわち死体を扱う医学」ではなく、基礎医学と臨床医学の境界に位置する法医学の立場からの先端医療・終末期医療に携わる臨床各科への指摘・提言を通して、その発展に積極的に寄与すべきもので、**法医学が健全に機能している社会こそが民主主義国家**であるといえます。

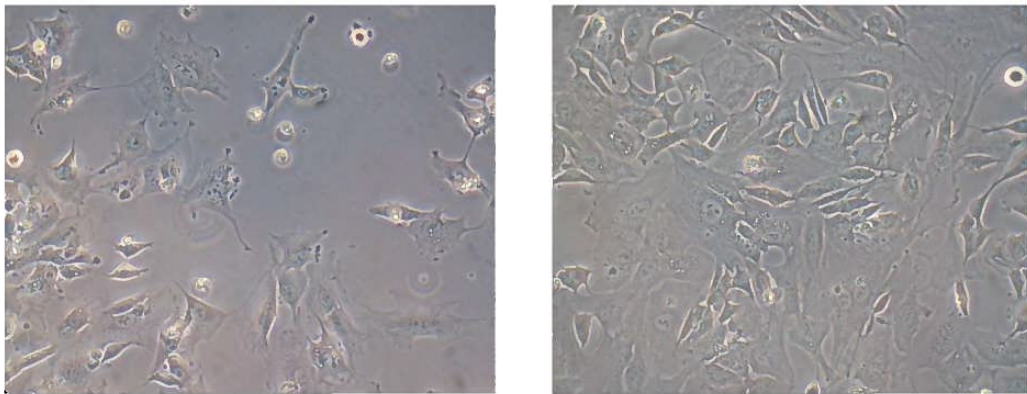
[研究の概要]

研究活動は、主としてサリン、ソマン類似物質を中心とする神経剤、パラコート、ジクワットなどのアルキルジピリジリウム塩系農薬を対象とした中毒病態生理学および薬毒物の迅速検査法開発に関する研究、薬毒物の摂取履歴証明に関する研究、臨床法医学的研究が進められています。

(1) 神経剤の非コリン性毒性発現機構

1995年3月に発生した地下鉄サリン事件では、12名の死者と5000人を超える急性中毒患者を出した未曾有の大惨事となりました。当時は法医学の領域では、サリン中毒の司法解剖例の報告は無く、辛うじて前年に松本サリン事件の3例の解剖例があったのみでした。松本の事例では散布されたサリンの濃度が高かったため、3例のうち2例の血液中からサリンの加水分解産物であるイソプロピルメチルフォスホン酸が検出されましたが、地下鉄サリン事件ではこの加水分解産物は12例中2例しか検出できず、犠牲者の病院搬入時の臨床記録と現場からサリンが検出された事実から死因を推定することしかできない状況にありました。そこで、遺体からサリンを検出・証明することによって急性サリン中毒の確定診断を行うために、赤血球アセチルコリンエステラーゼに結合したサリンのリン酸基をアルカリフォスファターゼにより酵素的に分解、検出することにより、被害者の死因を急性サリン中毒と確定しました(*Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 144:198-203)。また、サリン・ソマンと同じリン酸基を持つ新しい有機リン剤[bis (isopropyl methyl) phosphonate (BIMP), bis (pinacoyl methyl) phosphonate (BPMP)]を合成し(*J Chromatogr B* 1997; 701:9-17)、こ

れらをラットに投与したところを全身性の痙攣が生じ、ラットから剔出した脳の細胞質画分と膜画分における phospholipase C (PLC) 活性の経時的変化を観察したところ、アセチルコリン受容体とリンクしない PLC γ 活性の亢進が認められ (Toxicol Appl Pharmacol 1999; 156:64-69)、さらに、*in vitro* においてラット培養アストロサイトに BIMP、BPMP を投与したところアストロサイトに形態変化が観察され、神経剤の毒性発現機構に非コリン性毒性作用が関与している可能性が示唆されました (Toxicol Appl Pharmacol 2003; 193:383-392)。さらに、DNA 傷害を引き起こしているのではないかと考え、サリンが細胞にもたらす影響について分子生物学的手法を用いて詳細に解析しているところです。このように神経剤の毒性機序を様々な側面から検討し、これらの毒性機序を明らかにすることにより、今後の地下鉄サリン事件被害者の健康管理に寄与していくことを目的としています。



(図) 0.3mM BIMP 添加 (左) および非添加 (右) で 48 時間培養したヒト株化神経細胞の顕微鏡像。

また、2010 年からは、地下鉄サリン事件被害者の慢性期における健康被害に関して疫学的研究を始めています。被害者の方の長期的な病態把握、今後の健康管理のための情報を得ることを目的に、被害者を対象に健康診断を行っている NPO 法人リカバリー・サポートセンターから検診データの提供を受け、疫学・疾病制御学研究室との共同研究の形で進めています。

(2) パラコート耐性ラットのパラコート耐性メカニズム

パラコートなどのアルキルジピリジリウム塩系農薬は安価で即効性のある除草剤として広く使用されており、その経済効果は年間約 400 億円とされています。安全性の面からパラコートは医薬用外毒物に指定されていますが、毎年自殺や他殺、あるいは誤飲などによる事故が報告され、法医学領域では重要な農薬の一つです。我々はこれまでのパラコート中毒に関する研究過程で、Wistar ラットの中にパラコートの毒性に対して強い耐性を有する個体の存在を見出しました。これらの個体に大量のパラコートを投与すると、耐性群では血液中パラコート濃度の低下が野生群に比べ著しく速やかであり、また、耐性ラットの肝臓細胞質画分にはパラコート、ジクワットに対する代謝活性が認められ、特にジクワットの代謝活性は高いものでした。このジクワット代謝酵素の部分精製に成功しており、さらに、このパラコート耐性ラット系の確立も進めてきましたが、その過程で、先天性交通性水頭症・眼球網膜の形態異常を発症する系と眼球を欠損する系が派生してきました。我々は、眼球の形態異常についてその発生分化の機構についてエピジェネティックな修飾に異常があるのではないかと考え、ES 細胞または iPS 細胞を用いて、これらの形態異常

において眼の分化に関係する新たな調節因子を同定していくとともに、詳細な分子メカニズムを解明しようとしています。また、薬物がエピジェネティック修飾に与える影響についても検討していく予定です。

(3) 薬毒物の迅速検査法開発に関する研究・薬毒物の摂取履歴証明に関する研究

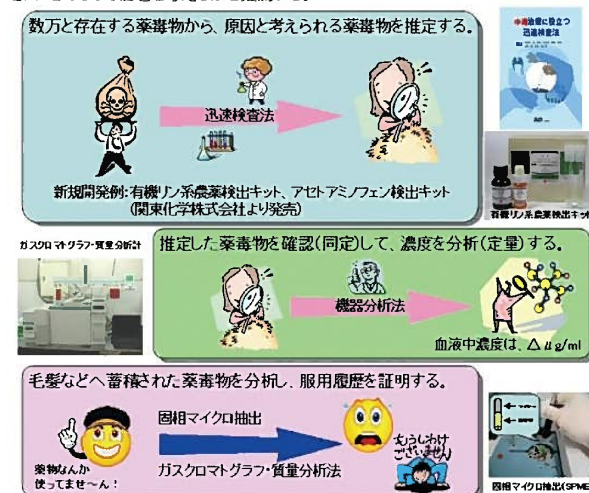
死因や中毒の起因物質を判断するうえで、法医学解剖例や救命センターに搬送された患者から得られた試料（尿、血液など）中の薬毒物を推定、薬毒物濃度を分析（定量）する必要があります。膨大な数の薬毒物を特定することは非常に困難であり、まずはどのような薬物群であるかの検討を付けた上で特定することが望まれます。これまでは、尿や血液中の薬物や化学物質を簡便に検査できる方法が少なかったことから、目視的かつ迅速に判断できる方法を開発、キットとして製品化することを試みています。また、中毒起因物質の特定には、検査試料中に多量に含まれるタンパクや脂質を取り除き、中毒起因物質を抽出、精製、濃縮する必要がありますが、煩雑で手間のかかる作業です。そこで、既存の手法に創意工夫を加える他に、ジーエルサイエンス(株)と共同でモノリスシリカを利用した MonoSpin®を開発しました。この MonoSpin®を使用して、検査試料中の麻薬や覚せい剤など数多くの薬物の抽出に応用できることを検証し、他分野での前処理の活用に期待が持たれています。さらに毛髪中に蓄積された薬毒物の分布を解析することにより、薬毒物の摂取履歴を証明することも試みており、薬物乱用防止対策の一助になることが期待されます。

(4) 臨床法医学的研究

臨床法医学的研究の一環として、司法解剖例から得られた貴重な知見を基に、平成 13 年から虐待通告があった事例に対して、愛知県・名古屋市各児童相談所と連携して虐待事例の早期発見・早期介入に協力しており、これまでに 90 件を越える写真鑑定、5 件の意見書の作成、11 回の講演を依頼されています。これらの子ども達の安全は確保され、なかには親子関係の再統合に成功した事例や虐待の事実を否定しえた事例も存在しています。現在は愛知県・名古屋市に加え、広島県こども家庭センター・広島市児童相談所の扱う虐待事例に関しても協力させていただいており、さらに、名古屋市経営アドバイザーとして名古屋市の虐待防止・子育て支援にかかわる施策に協力させていただいています。これらの活動を通じて子どもたちの安全の確保に寄与することにより社会に貢献していきたいと思っております。

生体試料中の薬毒物分析法開発と鑑定実務への応用

法医学解剖例や救命センターの搬送された患者から得られた試料(尿、血液、その他)中の薬毒物を推定、確認後、薬毒物濃度を分析する。また、得られた薬毒物濃度、ヒトにどのような影響を与えるかを推測する。



中毒および災害発生時の情報提供



(5) 間葉系幹細胞を用いた有機リン剤中毒への治療応用に関する研究

間葉系幹細胞: Mesenchymal Stem Cell (MSC) は骨髄、臍帯血、脂肪組織等から単離される多能性細胞であり、多分化能と自己再生能を有しております。さらに MSC は paracrine effect により、障害された組織の修復に寄与していることが報告されており、世界中で多くの疾患に対して臨床研究が行われております。本研究では、MSC が有機リン剤による神経系の細胞毒性を軽減することができるかを検討するとともに、毒性軽減のメカニズムを分子レベルで解明していく予定です。

[大学院修了後の進路]

大学院進学後は、医師免許取得後初めて解剖に従事した時から 2 年以上の法医学の研究歴があり、かつ直近の 5 年以内に 20 体以上（副執刀 5 体以上、主執刀 15 体以上）の解剖経験を有すれば死体解剖資格を申請できます。また、大学院修了後には検案認定医あるいは法医認定医の受験資格が得られます。

法医学は車の部品で言えばライトでありワイパーであり、バンパーです。すなわち、晴れた昼間に舗装された道路を走行している場合には必要性は感じませんが、雨天時の夜間に悪路を走行しようとするとき必要不可欠な物です。日常の診療業務中に死亡診断書・死体検案書の作成等の法医学的問題が発生したり、時には法医学者がいない場合で異状死体の検案、傷害事件被害者の成傷器の推定等の純粋に法医学的活動を要請されることもあります。すなわち、すべての医師にとって法医学に無縁ではあり得ないということになります。これこそが「法医学は医師にとっての基礎的教養」であると言われる所以です。

大学院の修了者がすべて法医学者の道を志す必要はありません。大学院修了後は臨床医学に転じ、警察医として各都道府県医師会警察医会で指導的な役割を果たすことも可能ですし、臨床医学に転じた後に再び法医学に戻ることも可能です。また、機会があれば東京都監察医務院で常勤監察医として死因究明に従事する道も開かれています。もちろん、努力次第では、大学の法医学研究室で教員として教育・研究・実務に従事し教授として研究室を主宰する道も広く開かれています。

我が国の免疫学は東京大学医学部血清学教室から始まっており、血清学教室初代教授は東京大学医学部法医学教室助教授であった三田定則先生（東京大学医学部法医学教室第二代教授）であり、Bence Jones タンパク(BJP)を発見した Bence Jones は法医学者でした。司法解剖に対して真摯に取り組むことが大前提ではありますが、法医学の研究領域は基礎科学・基礎医学から臨床医学・社会科学までのあらゆる領域を包含しています。是非、皆さんの若い感性で民主主義国家の証である法医学に新しい methodology を積極的に導入し、大きく発展させて頂くことを願っています。

免疫学研究室では“抗体をつくる B 細胞を中心に、免疫系が働く仕組み”について研究しています。免疫細胞がどのように働くのかを明らかにするだけでなく、免疫機能を制御することでがんやアレルギーを克服する技術、免疫細胞を体外で作ったり反応させたりする技術、医薬などに有用な抗体を取り出して人工的に作成する技術、免疫細胞を組織の再生に役立てる技術など疾患の治療に向けた研究を精力的に行なっています。こうした新しい技術を柔軟なアイデアで形にして、病気の予防や治療に役立てることを目標としています。

■ 免疫学について

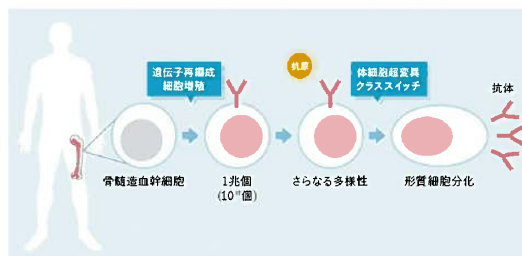
古くからペストや天然痘など一度かかれば二度同じ病にかからない"二度なし現象"が知られており、疫（はやり病）を免れることから"免疫"と呼ばれます。この能力は獲得して得られるため、獲得免疫とも呼ばれます。これに対し、生まれながらにして持っている自然免疫というものも存在します。どちらも色々な種類の免疫細胞が協調的に働く事で免疫がシステムとして成り立っています。

私たちの体は高度に機能分化した無数の細胞から形作られていますが、その中でも血球系に属する免疫細胞は生体防御を担う細胞群であり、体内で唯一全身を縦横無尽に往来しその場の状況に応じた機能を使い分ける賢い細胞です。また免疫細胞は周囲の細胞を見分ける能力を使って非自己の細胞や病原体、体内に生じたがん細胞を即座に識別して排除することができます。さらに免疫系は一度遭遇した相手の顔をとても長い期間記憶できる能力（免疫記憶）を備えています。免疫細胞に特徴的な働きのお陰で我々の体は外界と自己との境界を保ち、体内で生じた異常な細胞にも侵食されずに済みます。

免疫学とは免疫システムの成り立ちやその破綻によって引き起こされる疾患を科学的に理解し、知識や技術を応用することで病気の予防や治療に役立つ実学問です。

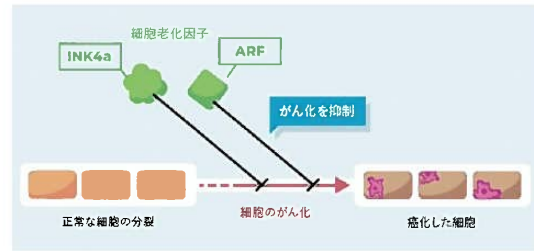
■ 研究プロジェクト

抗原受容体とリンパ球分化 抗体産生を使命とする B 細胞の数はおよそ 1 兆個 (10^{12} 個)にもなると試算され、その一つ一つが異なる抗原を認識する受容体を細胞表面に発現します。B 細胞は骨髄において造血幹細胞から作られますが、そのように極めて多様な抗原受容体を有した細胞集団は遺伝子再編成と細胞増殖を巧妙に組み合わせることで形成されます。私たちは遺伝子再編成と連動した細胞増殖が ERK MAP キナーゼと呼ばれる分子によって制御されており、これによって多様な B 細胞が生み出されていることを世界で初めて明らかにしました。リンパ球が抗原と反応した後もさらなる多様性を生み出す複数の仕組みが存在し、その全体像解明に向けた研究を推進しています。

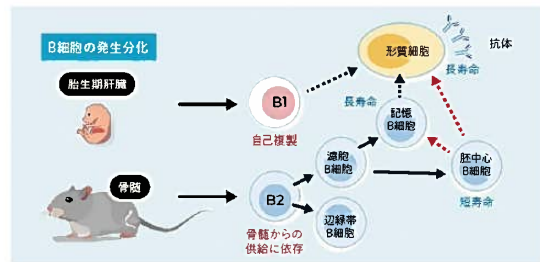


血球の分裂限界と不死化 リンパ球は抗原に遭遇すると細胞分裂を開始し、反応性のクローンを増幅することで病原体に対応しますが、その後適切なタイミングで細胞の増殖を止めなければいけません。それでは細胞分裂を停止するタイミングはどのように決定されているのでしょうか？ 細胞の分裂回

数にはそもそも限界があるのでしょうか？興味深いことに細胞の分化誘導と分裂停止は連動する場合があります。分化に伴う遺伝子発現転換と細胞分裂停止には共通する機構があると考えられます。特にがん遺伝子と関連する細胞老化因子に着目し、免疫応答後に細胞分裂を終了させる分子機構を調べることで、白血病やリンパ腫といった悪性がんの無限増殖を阻止する方法の開発を目指しています。



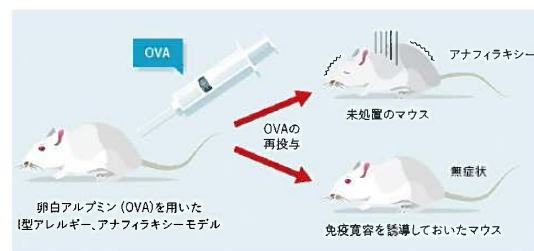
血球の寿命制御 血球の寿命は古くから推定を試みられてきましたが技術的な限界もあり正確にはわかっていません。私たちは細胞の誕生から死までをマウス体内で追跡できるシステムを構築することで、リンパ球個々の寿命の違いを検出し、それがどのようにコントロールされているのかを明らかにしようとしています。抗原で活性化されたリンパ球の一部はとても長い寿命を持つ記憶細胞や形質細胞（抗体産生細胞）に分化し、長期に渡る免疫記憶が獲得されます。血球の寿命が決定されるメカニズムや、一部の免疫細胞が長期維持されるメカニズムを分子レベルで明らかにしようとしています。



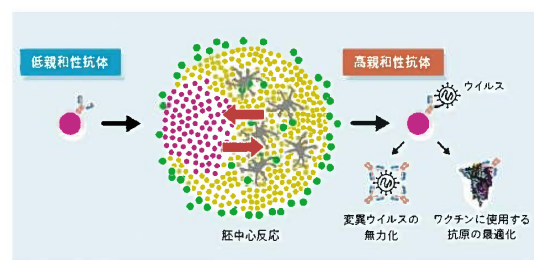
ウイルス感染やがんに対する免疫監視 Epstein-Barr (EB) ウイルスは B 細胞を不死化する腫瘍ウイルスで 90% を超える人類に潜伏感染していますが、通常がんを発症しません。これは免疫系ががん細胞を常時監視して抑制しているからです。私たちは免疫監視を誘導する EB ウイルス遺伝子や免疫監視に重要な細胞を世界に先駆けて明らかにし、腫瘍抗原を標的とした分子医薬の開発などを行っています。



免疫寛容とアレルギー 日本人の 20% 以上の方が何らかのアレルギーに悩まされるほど、アレルギーは身近な問題となっています。当研究室では特に IgG や IgE など抗体を主体として発症するアレルギーのマウスモデルを用いて発症機序の解析を行っています。また特定の蛋白質抗原に対して人工的に免疫寛容を誘導することで疾患治療に役立つ研究も行っています。

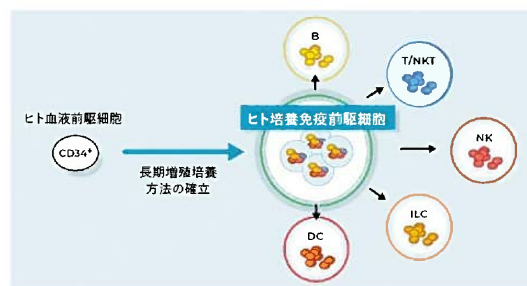


ウイルス感染症に対するワクチンと抗体医薬の開発 ウイルス感染が起こった宿主では病原体を中和する抗体が作られます。これは最初弱くしか結合しない抗体が形を変えながらより強い結合力を持った抗体へと進化を繰り返すことで時間と共に強化され、変異を繰り返すウイルスに対する生体防御において特に重要です。私たちの研究室では B 細胞がリンパ組織の胚中心と呼ばれる場所で抗体の結合力を上昇させる仕組みについて研究しており、中和抗体が誘導されるワクチン開発、有益な抗体遺伝子を取り出し作成する技術開発、免疫反応を人工的に体外で起こす技術

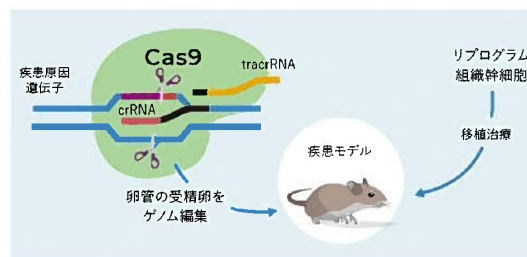


開発など抗体を医薬品に応用する研究を行っています。

ヒト免疫細胞の体外大量生産システムの開発 すべての免疫細胞は骨髄や臍帯血中に存在する、造血幹細胞を含まずかな血液前駆細胞から生まれます。私たちは遺伝子操作を一切しない安全な方法で、あらゆる免疫細胞を作り出せるマウス培養免疫前駆細胞 cCLP の開発に成功しました。この結果をもとに、現在私たちはヒト培養免疫前駆細胞の開発を目指しています。



遺伝子疾患の治療と組織再生 ゲノム編集技術の登場によって先天性遺伝子変異を原因とする難病の遺伝子治療も夢ではなくなってきました。私たちはリンパ球や造血幹細胞、組織幹細胞を標的とした変異修復を行うことで疾患を治療する技術、遺伝子疾患の治療開発を行うための遺伝子改変マウスモデルの作成、損傷組織や加齢組織の修復技術の開発などに取り組んでいます。



■ 主要業績

1. Yasuda T. et al., *Sci. Rep.*, 11, 5524, 2021.
2. Huang S. and Yasuda T., *Front. Immunol.*, 12, 639844, 2021.
3. Sommermann T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 117, 14421-14432, 2020.
4. Kitajima Y. et al., *Front. Cell Dev. Biol.*, 8, 859, 2020.
5. Kawano Y. et al., *Blood*, 131, 2026-2035, 2018.
6. Kitajima Y. et al. *Stem Cell Reports*, 11, 1523-1538, 2018.
7. Wirtz T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 113, 13821-13826, 2016.
8. Yasuda T. et al., *CSH Symp. Quant. Biol.*, 78, 259-263, 2013.
9. Zhang B. et al., *Cell*, 148, 739-751, 2012.
10. Yasuda T. et al., *Science Signal.*, 4, ra25, 2011.
11. Yasuda T. and Kurosaki T., *Cell Cycle*, 7, 3634-3640, 2008.
12. Yasuda T. et al., *Immunity*, 28, 499-508, 2008.
13. Kawano Y. et al., *J. Immunol.*, 177, 2242-2249, 2006.
14. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 200, 1681-1687, 2004.
15. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 196, 51-63, 2002.
16. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 191, 641-650, 2000.

■ 研究方針

抗原の識別に重要な抗原受容体や細胞内で伝達されるシグナル、そしてリンパ球のプログラミングに関わる分子を軸に免疫学の基礎理論だけでなく、免疫不全、アレルギー、自己免疫、がんなど難治疾患の克服を目指した研究に取り組めます。

「重要な課題は何か、何を知りたいのか、どうやって明らかにするのか」

シンプルかつ明確な目標をもって研究に取り組んでもらいます。好奇心と自由な発想で楽しく研究することが、結果的に良い研究につながると考えています。

■ 研究室メンバー

保田 朋波流 (教授)
河野 洋平 (准教授)
郭 芸 (助教)
下岡 清美 (育成助教)
北嶋 康雄 (卓越研究員助教)
大木 駿 (育成助教)
吉川 菜穂子 (秘書)
大学院生 5名 / 学部生 2名



■ 研究室の日常

コアタイム：月曜～金曜 9:00-17:00

全体ミーティング：全員が集まってラボの情報を共有します。**ジャーナルクラブ**：その時に最もホットで面白い論文を持ち回りで紹介して議論します。質の高い論文を読むことで論文をどのように書けば良いのか勉強になり、自分の研究を進めていく上でも参考になります。**フライデークラブ**：持ち回りで自分の研究成果を学会発表しながらにプレゼンテーションし、質問や意見をぶつけて議論します。アドバイスをラボメンバーからもらう貴重な機会というだけでなく、批判に対して論理的に納得させる能力もここで養います。せっきくの研究成果が生きるか死ぬかはプレゼンの出来にかかっていると言っても過言ではありません。**個別ミーティング**：研究の進捗状況と今後の進め方について教授と話し合います。

■ 大学院生の募集

やる気のある大学院生を募集しています。
興味を持たれた方は、ぜひ気軽にご相談下さい。

■ 教授紹介



氏名：保田 朋波流 (やすだ ともはる)

1974年広島県世羅郡世羅町生まれ。東京大学 医科学研究所 山本雅教授の元で癌抑制遺伝子の研究を行い、博士 (医学 Ph.D.) を取得。東京医科歯科大学 難治疾患研究所・助教(2001-2005)、理化学研究所 免疫アレルギー科学総合研究センター・研究員(2005-2008)、ボストン Harvard Medical School・研究員(2008-2011)、ベルリン Max Delbrück Center・上級研究員(2011-2017)、九州大学 生体防御医学研究所・准教授(2017-2019)などを経て2019年8月から現職。広い研究の世界と面白さを山本雅先生から、研究者としての土台を山梨裕司先生(現 東京大学医科学研究所 所長)から、免疫研究の醍醐味と厳しさを黒崎知博先生(現 大阪大学免疫学フロンティア研究センター 教授)から、科学に妥協しない姿勢と議論を尽くす重要性を Klaus Rajewsky 先生からそれぞれ教わりました。趣味は野球と駅伝。

■ 問い合わせ先

保田 朋波流 E-mail: yasudat@hiroshima-u.ac.jp
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 (霞総合研究棟 7階 713室)
電話 082-257-5175 (教授室) 082-257-5177 (秘書室)

■ 研究室ホームページ

<https://hiromen.hiroshima-u.ac.jp>