

# HIROSHIMA UNIVERSITY BHS NEWS

Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences

## 目次

Preface 巻頭言	
「医歯薬保健学研究科から 医系科学研究科へ」……………	大段 秀樹 1
Greetings ご挨拶	
「就任のご挨拶」……………	吉永 信治 2
My Motto 座右の銘	
「心配するな、なんとかなる」……………	末田泰二郎 2
「C'est la vie」……………	菅野 雅元 3
Activities 研究科の活動	
「研究科附属死因究明教育研究センター 看板除幕式」……………	安井 弥 3
「学際的研究推進部会 (5つの教員グループ)の紹介」……………	田原 栄俊 4
Research Frontline 研究最前線	
「静磁場刺激による非侵襲的な 皮質興奮性の抑制」……………	桐本 光 5
「緊急被ばく医療における再生医療の確立と 血管機能研究」……………	東 幸仁 6
Excellent Paper すぐれた論文	
「ミクログリアによる、 生後発達期神経回路の再編成」……………	橋本 浩一 7
Air Mail 広大から海外へ留学している若手からの便り	
「米国セントルイス・ワシントン大学留学便り」…	浅田 梨絵 8
編集後記……………	高橋 真 8

### 医歯薬保健学研究科から医系科学研究科へ

大学院医歯薬保健学研究科長 大段 秀樹



広島大学では、機能強化に向けた組織再編の一環として、統合生命科学と医系科学の2研究科を2019年春に設置することが決まりました。2020年春には大学院の研究科は現在の11から5に再編され大括り化される予定です。医系科学研究科では、既存の医歯薬保健学研究科における教育・研究のさらなる融合とともに、他の研究分野との横断的なプログラムを提供できる教育課程の編成により、所属する学位プログラムで深い専門性を身に付けるだけでなく、分野を超えた教員の講義を受講することで幅広い知識を修得することが可能となります。また、統合生命科学研究科とも強く連携して、共通の教員で構成される分野横断型の学位プログラムも設置されます。この組織構造は、生産的なグローバル企業に広く採用されている「マトリックス組織（部門編成を網の目のように交差させた形態）」に似ています。マトリックス組織は、専門性を保ちながら迅速に社会実装化・グローバル化する為には、非常に有効な形態です。医学・歯学・薬学・保健学の4分野における縦断的研究の深化を基盤として、ミッションのための横断的な分野間の連携・融合が強化できる組織体制です。横断的な分野間の連携・融合は、現在活動が活性化している学際的研究推進部会「がん・ゲノム医療」、「脳・神経科学」、「再生・免疫・感染・アレルギー」、「老化・高齢者医療・生活習慣病・社会医学」及び「発生・発達・成長期医療」の5つのグループによって実現可能です。

本学は、研究・教育・社会貢献で世界トップクラスを目指す大学として文部科学省が支援する「指定国立大学法人」制度への採択を目指しています。指定には、世界最高水準の教育・研究を展開できる大学であり、特に人材育成と研究力の強化、それを支えるガバナンス・財務基盤があることに加え、社会からの評価を得ていく好循環を生み出せる大学であることが求められます。医系科学研究科では、ユニークな組織の特性を活かし、「指定国立大学」への一翼を担う所存でございます。今後とも、ご支援を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。



# ご挨拶



## 就任のご挨拶

吉永 信治

原爆放射線医科学研究所 放射線影響評価研究部門  
計量生物研究分野 教授

この度、広島大学原爆放射線医科学研究所 計量生物研究分野の教授を拝命し、平成30年9月1日付けで着任いたしました吉永信治と申します。この場をお借りしてご挨拶申し上げます。

私は高知県高知市で生まれ、同市内の土佐高校を卒業後、東京大学理科2類に入学し、同大学医学部保健学科および同大学大学院医学系研究科を経て、平成6年4月に千葉市の放射線医学総合研究所で研究者生活をスタートいたしました。その後、途中1年間の米国国立がん研究所への留学時期を含め、24年以上にわたり放射線被ばくによる健康影響に関わる疫学研究やリスク評価研究などに携わってまいりました。

放射線障害の治療や予防にかかわる研究のメッカと言える広島に移り、伝統ある広島大学の一員として仕事ができることとなったのは、当該分野の研究者の私にとって大変嬉しく、身の引き締まる思いでございます。このような機会を与えてくださった関係者の皆様に厚く御礼を申し上げます。

広島大学では、原爆放射線医科学研究所が蓄積してきた原爆被爆者の資料等に基づいた放射線の健康影響に関する疫学的研究、および関連する統計解析手法の開発と適用に関する研究に携わるとともに、同分野の専門家育成のための教育に精励する所存でございます。新たな環境でまだまだ不慣れなことが多いのですが、広島大学のさらなる発展に貢献出来るよう精一杯頑張りますので、皆様方のご指導・ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。

## 座右の銘

心配するな、なんとかなる

末田泰二郎

医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻 医学講座 外科学 教授



座右の銘を一言書くようにご依頼がありました。私に座右の銘を語る資格があるのか疑問でしたが、敬愛する先生からのご依頼でしたのでお受けしました。座右の銘も年と共に変化します。年を取ってお坊さんの言葉を目にする機会が増えましたが、啓発的な名言より自由奔放に生きた坊さんの言葉に惹かれます。良寛しかり一休しかりです。タイトルは一休宗純の遺文と言われていますが伝記作家が後に創作したとも伝えられます。一休は子供漫画では頓智の一休さんで知られる利発な小坊主でした。後小松天皇の御落胤という説もあります。6歳で臨済宗に入門、受戒しました。少年時よりすぐれた詩才を発揮しましたが師匠の謙翁宗為の死に際し自殺未遂しています。26歳で大悟して臨済宗の印可状を授与されましたが辞退して印可状を火中に投じました。以後は詩、狂歌、書画、風狂の生活を送っています。飲酒、肉食、女犯を行い盲目の女性を深く愛したそうです。当時の仏教界の権威や形骸化を批判、風刺した多くの狂歌を残しています。そんな一休に当時の仏教界や貴族層の風当たりは強かったと思いますが、遺文のごとく「心配するな、なんとかなる」と生きてきたのかと想像します。私も手術の恐怖（心臓手術は失敗すると患者さんが死にます）、権威の圧力に屈せず心臓血管外科医として人生を送ってきましたが内心は不安で一杯でした。この言葉は自分自身の人生への励ましの言葉かも知れません。

# 座右の銘 C'est la vie

菅野 雅元

医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻 医学講座 免疫学 教授



編集者から、「座右の銘は？」と聞かれて、浮かんだのが上記の言葉です。特に「座右の銘」を決めている訳ではないが、今までの研究者人生は、「七転八起」というよりは「七転八倒（七顛八倒）」で、多くの師匠、先輩から受けた言葉の中でも、自分にじっくり来る言葉の一つです。（今までに受けた様々な言葉に関しては、どこかで話す機会があれば、と思っています。）

（1）突然、自分の研究分野が消滅した事件。（2）競争相手の論文との discrepancy が解消できずに、半年以上時間を費やしたが、結局、相手が使用したプラスミドの塩基配列が間違っていた事件。しかし、相手の論文撤回・謝罪なし。

（3）自分たちが発見した遺伝子と、雑誌Cellに載っていた、異なる研究分野から報告されたcDNAの塩基配列が酷似していることを見つけ、新しい遺伝子ファミリーの存在を解析・報告し、CellのEditorに連絡・投稿した。ところが、既に他人が、データベース上で見つけて、たった1ページのLetterを書いてCellに投稿・受理済みであった。我々の論文の方が断然良いが、間に合わず掲載できない、申し訳ないとEditorから謝りの電話があった事件。 など、色々ありましたが、その度に落ち込んで研究人生はやっていけません。どんな事が起きても、「これが人生さ」と言って受け止める、楽観的な・達観した気持ちをフランスの留学先のボスから教わりました。

## 研究科の活動

### 研究科附属死因究明教育研究センター看板除幕式

安井 弥

医歯薬保健学研究科附属死因究明教育研究センター長  
医歯薬学専攻 医学講座 分子病理学 教授

広島大学大学院医歯薬保健学研究科附属死因究明教育研究センターの本格稼働に伴い、本年6月6日、看板除幕式が開催されました。除幕式には、越智光夫学長、死因究明教育研究センター長、粟井和夫医歯薬保健学研究科副研究科長、武田直也広島県健康福祉局医療・がん対策部長、広島県医師会担当理事らが出席しました。センターは、国および地域からの社会的要請を受け、中国・四国地方における死因究明学教育・研究の拠点化を目指し平成29年度に設置されました（概要は本誌第12号にて紹介済み）。このたび死後画像診断装置をはじめ専門設備の整備が完了し、本格稼働に至りました。

式の冒頭で越智学長は「関連機関と連携をとり、当センターの機能を果たし、世界や地域社会で活躍できる人材が育ってほしい」と挨拶されました。続いてセンター長の安井から、死因究明の専門家や関連医療人の育成、死後画像診断学における法医学的・病理学的基盤の確立、身元確認等の歯科医学的研究の推進等を通じてわが国の新たな『死因究明システム』の開発を目指す旨の抱負を述べました。除幕式終了後には、当センターの施設公開が行われ、副センター長の長尾正崇教授、粟井和夫教授らから、死後画像診断用CT装置、解剖装置、歯科用ポータブルX線診断装置等、最先端設備の説明がなされました。これらの様子は当日夕刻のNHKお好みワイドひろしまで7分にわたって紹介された他、多くのテレビ、新聞で報道され、関心の高さがうかがわれました。



# 研究科の活動



## 学際的研究推進部会（5つの教員グループ）の紹介

田原 栄俊

医歯薬保健学研究科 副研究科長（研究担当）

医歯薬学専攻 薬学講座 細胞分子生物学 教授

医歯薬保健学研究科では、平成24年から5年間にわたり、基礎生命科学、応用生命科学、統合健康科学の3部門を置き、共同研究、留学支援、Inter-Professional Education (IPE) の推進を目的に、公開セミナー、留学生による研究発表会、IPE 合同講義の実践を行ない、大きな成果を上げてきました。また、グローバル化の中で、国際的教育、国際協働も推進されつつあります。

これらの背景や各分野からの意見を踏まえ、本研究科における新たな活動組織として平成29年8月に「学際的研究推進部会 (Interdisciplinary Research Section)」を設置しました。学際的研究推進部会は、5つのグループ（①がん・ゲノム医療グループ、②脳・神経科学グループ、③再生・免疫・感染・アレルギーグループ、④老化・高齢者医療・生活習慣病・社会医学グループ、⑤発生・発達・成長期医療グループ）から構成され、新たな研究展開と社会実装を推進する研究活動の基盤整備を担い、学際的研究の推進、協業的研究への発展を目指しています。研究科の基幹講座、協力講座（原爆放射線医科学研究所、病院、自然科学研究支援開発センター）、寄附講座および共同研究講座の教員が対象であり、教授はいずれかのグループに属するものとされており、各研究室の研究紹介、産学連携セミナー、若手研究者のポスター発表会を実施するなど、それぞれのグループごとに活動内容はさまざまですが、それぞれの専門分野からの有益な情報を共有できる有意義な場となっています。なお、1年に数回は横断的な情報共有のため、5グループ合同会議を開催することになっており、本年8月には原爆放射線医科学研究所と合同企画として、大阪大学大学院生命機能研究科 特任教授・理化学研究所放射光科学研究センター副センター長 難波 啓一先生をお招きし、『生体超分子モーターの高効率なエネルギー変換メカニズム』をテーマとした合同セミナーを開催し、多くの方々にご参加いただきました。今後も、各グループでの活動と同時にグループ間の交流も積極的に実施して、大学内の共同研究の推進とともに、グローバルな研究成果につながる取組も積極的に推進して参りたいと思います。

また、本年4月に学内共同教育研究施設として発足したトランスレーショナルリサーチセンター (TRC) との有機的連携も進められており、新たな研究展開と社会実装等の推進を図るため、TRCに所属するURAに適宜参画いただき、研究者へのインタビュー等による研究シーズ調査の実施・分析により、新たな研究プロジェクトの立案や基礎研究で得られた成果を臨床に使える新しい医療技術・医薬品として確立する「橋渡し研究」の推進を目指しています。

今後も、学際的研究推進部会、各グループの活動状況を踏まえ、定期的に見直しや改善を行うとともに、来年4月に設置される大学院統合生命科学研究所とも連携しながら、新たな研究展開と社会実装を推進する研究活動の基盤整備を担い、学際的研究の推進、協業的研究への発展を目指していきたく考えています。



合同セミナーの様子

# 研究最前線



## 静磁場刺激による非侵襲的な皮質興奮性の抑制

桐本 光

医歯薬保健学研究科 保健学専攻  
心身機能生活制御科学講座 感覚運動神経科学 教授

### 静磁場刺激の作用機序

詳細な神経生理学的な機序は十分に解明されていませんが、中等度 (50 mT-1 T) の静磁場環境下では、反磁性異方性により、細胞膜リン脂質の回転や再整列が惹起されることが有力な

仮説となっています。その結果、細胞膜の変形による $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ チャネルの開口速度低下、シナプス後膜における $\text{Ca}^{2+}$ 濃度の増大が生じ、シナプスに対して抑制的に作用することが知られています。これらの性質を利用し、2011年にOliviero医師らが、ヒトの頭皮上にネオジム磁石を10分間留置することで、一次運動野の興奮性を一過性に抑制したと報告したのが経頭蓋静磁場刺激の始まりです。従来の磁気刺激や直流刺激と異なり、市場の工業製品を使用する静磁場刺激は、経済性だけでなく操作性も簡易なため、多くの医療施設、更には在宅でのニューロ・リハビリテーションに活用される可能性があります (図1)。

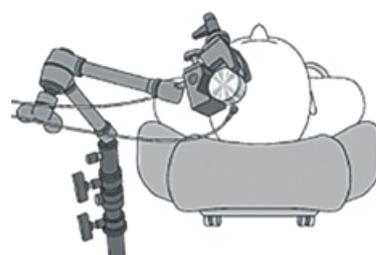
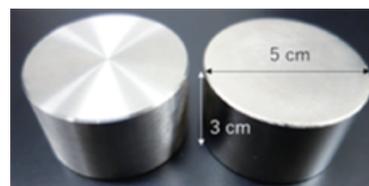


図1 tSMSに用いる非磁性シリンダ (左) とネオジム永久磁石 (右) 及び一次運動野上にネオジム磁石を設置する実験風景

Magnetic field strength

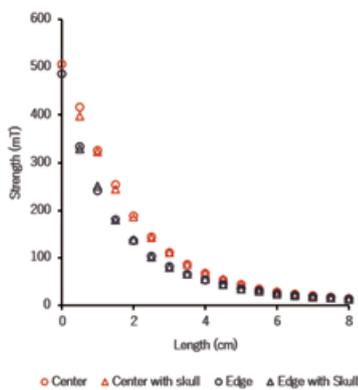


図2 ネオジム磁石の表面からの距離と磁束密度との関係

### 静磁場刺激の安全性

クーロンの法則に従い、静磁場の強度は距離の2乗に反比例します。我々はネオジム磁石表面の磁束密度 (約500 mT) が頭皮-皮質間推定距離である2-3 cmでは100-200 mTに減弱していることを確認しました (Sci Rep, 2016) (図2)。WHOは、1日8時間の就業中に暴露される静磁場環境は、1時間当たり約200 mT以内が望ましいとしています。約200 mTという静磁場強度は3.0 TのMRI室の床面レベルに相当します。また、2時間の経頭蓋静磁場刺激後に24時間モニタリングした結果、神経細胞とグリア細胞の損傷マーカーの血中濃度に異常を認めなかったとの報告もあります。以上のことから、100-200 mT程度の静磁場環境に10-20分間暴露する経頭蓋静磁場刺激の安全性がご理解頂けると思います。

### これまでの研究成果と今後の展開

我々はこれまでに、静磁場刺激によりヒトの体性感覚誘発電位、及び痛覚神経刺激関連電位が減弱することを明らかにしてきました (Brain Stimuli, 2014; Sci Rep, 2016; Front in Hum Neurosci, 2018 (図3))。脳卒中の右半球損傷後に好発する半側空間無視症状の改善には、非損傷半球の過剰な活動を抑制することが奏功するとの報告例があり、我々も今年から臨床介入研究を開始しました。また静磁場刺激の始祖であるOliviero医師 (スペイン国立両麻痺病院) と互いの研究室を訪問しあい、今後の協力体制を構築しました。今後の静磁場刺激研究が順調に進行した結果が、世界トップ100を目指す広島大学の発展の一助となれば幸甚に存じます。

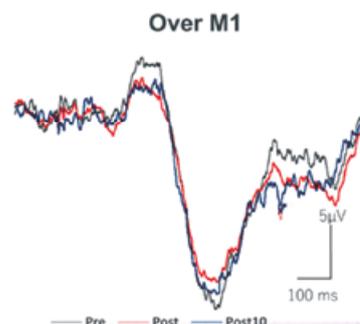


図3 一次運動野に対する静磁場刺激による痛覚誘発電位の減少



## 緊急被ばく医療における再生医療の確立と血管機能研究

東 幸仁

原爆放射線医学研究所 ゲノム障害医学研究センター ゲノム障害病理研究分野 教授  
病院 未来医療センター センター長

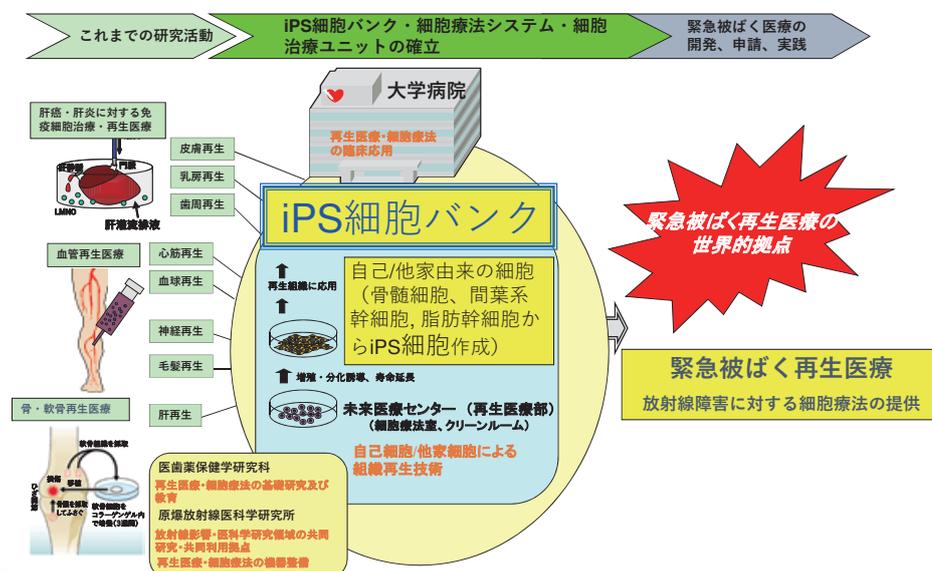
### 1) 緊急被ばく医療における再生医療

緊急被ばく医療開発を目指した細胞療法を戦略的に推進するために、放射線による血管障害に対する現行の再生医療・細胞療法を組織的に有事利用するシステムを構築するとともに、今後の細胞療法に不可欠となる細胞バンクを含めた治療ユニットの整備による緊急被ばく医療体制の確立を目指しています(図)。放射線による高度の血管障害に対する骨髄単核球細胞、間葉系幹細胞、脂肪組織由来幹細胞、iPS細胞などを用いた新しい細胞療法の確立は喫緊の課題です。「緊急被ばく医療に応用可能な細胞療法、組織修復・再生バイオ技術を用いた治療の改良及び治療の開発、研究」、「緊急被ばく医療を担う人材育成」や「緊急被ばく医療ネットワークの構築」を3本の柱として緊急被ばく医療を確立し、被ばくによる放射線障害に対して迅速に対応できる細胞治療システムを構築しています。臨床応用してきた細胞治療(Circulation 2004, 2011等)を、緊急被ばくによる組織障害にも応用可能であると考えています。さらに、放射線による障害におけるゲノム障害修復の分子機構についての研究を加えることにより(PLoS ONE 2013, Stem Cells Trans Med 2018等)、安全かつ有効な細胞療法が可能となります。大学病院としては、未来医療センターを運用することにより、多方面での細胞療法の臨床応用が可能となっています。

### 2) 血管機能研究

これまで、動脈硬化における血管内皮細胞の役割を基礎的、臨床的に検討してきました(New Engl J Med 2002, JACC 2011, Circulation 2012, Sci Rep 2017, Hypertension 2018, JAHA 2018等)。血管内皮細胞/血管内皮前駆細胞の発生、分化、誘導の機序を詳細に解明して、新たな動脈硬化治療の開発を行っています。血管再生における血管内皮細胞ならびに血管内皮前駆細胞の重要性も報告してきました。これらの研究に基づいて、難治性末梢血管疾患に対する細胞移植療法による血管再生を実施しています。さらに、実験的に血管障害に対する間葉系幹細胞を用いた移植治療法を実施し、脂肪幹細胞を用いた移植療法の準備を完了しています。細胞バンク化に向けて、各種幹細胞を安全かつ効率よく培養、増殖、保存する技術確立を目指しています。また、新規血管機能測定装置の開発(JAHA 2016, Sci Rep 2018等)、新規血管再生治療器の開発(IHJ 2015)を行っています。

### - 緊急被ばくに即時対応できる再生医療研究拠点 -



# すぐれた論文



## ミクログリアによる、生後発達期神経回路の再編成

橋本 浩一

医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻  
医学講座 神経生理学 教授

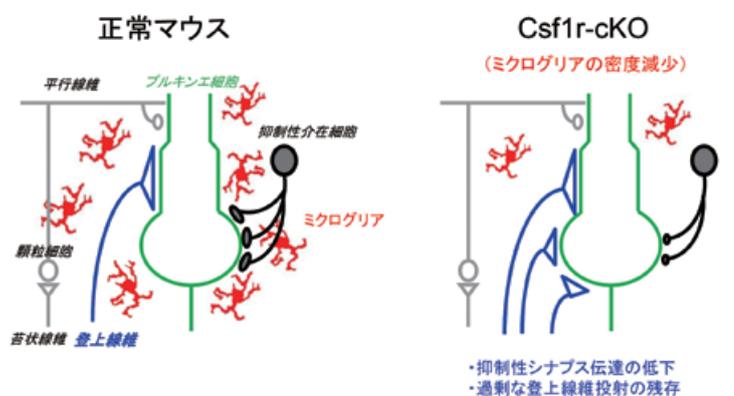
生まれて間もない動物の脳では、大人には見られない過剰な神経の結合（シナプス）が形成されています。生後発達に伴い、過剰なシナプスの中から不要なものが刈り込まれ、機能的な神経回路が構築されていきます。この現象は“シナプスの刈り込み”と呼ばれ、神経回路の成熟に不可欠な過程であると考えられています。近年、脳内の免疫細胞の一種であるミクログリアが、この過程に重要な働きを担うことが明らかとなってきました。

今回私たちは、マウス小脳の登上線維とプルキンエ細胞の間に作られているシナプスの生後発達過程におけるミクログリアの役割を解析しました。生まれたばかりのマウスでは、1個のプルキンエ細胞は複数本の登上線維からシナプス入力を受けていますが、生まれてから3週目までに、1本の登上線維のみを残して他は刈り込まれることが知られています（図、左）。まずミクログリアの脳内での生存に必要なCsf1rをミクログリア特異的に欠損させることにより、生後発達期の脳内でミクログリアがほとんど存在しないマウス（Csf1r-cKOマウス）を作成しました。このマウスを解析したところ、大人のマウスになってもプルキンエ細胞が複数本の登上線維からシナプス入力を受けたままになっており、刈り込みが障害されていることが分かりました（図、右）。

ミクログリアは貪食により異物などを取り除くことができる為、不要な登上線維を貪食して除去しているのではないかと考えました。これを検証するため、ミクログリアと登上線維を可視化する実験を行いました。ミクログリアが登上線維を貪食しているのであれば内部に登上線維の断片が観察されるはずですが、そのような断片はほとんど観察されませんでした。この結果はミクログリアが登上線維を貪食により除去しているわけではないことを示します。

私たちは、Csf1r-cKOマウスの解析を進めるうちに、このマウスにおいて抑制性シナプスの機能不全が起こっていることを見出しました（図、右）。私たちは以前の解析から、登上線維の刈り込みには抑制性シナプス伝達の正常な発達が必要であることを報告していたため、この抑制性シナプスの機能不全が間接的に刈り込みを障害しているのではないかと考えました。この仮説が正しければ、抑制性シナプス伝達を促進することにより登上線維の刈り込みを正常化できるのではないかと考え、抑制性シナプス伝達を増強する薬剤（ジアゼパム）をCsf1r-cKOマウスに投与する実験を行いました。その結果、予想通り障害されていた登上線維の刈り込みが正常化することが確認されました。

今回の結果から、ミクログリアは発達期の小脳において抑制性シナプス伝達の成熟に必須であることが分かりました。またこのミクログリア依存的な抑制性シナプス成熟は、プルキンエ細胞に内在する、抑制性シナプスに依存した登上線維刈り込みのプロセスを間接的に活性化することが明らかとなりました。



図

### 【論文情報】

雑誌名：Nature Communications

論文タイトル：Microglia permit climbing fiber elimination by promoting GABAergic inhibition in the developing cerebellum.

著者名：Nakayama, H., Abe, M., Morimoto, C., Iida, T., Okabe, S., Sakimura, K., Hashimoto, K.

DOI：10.1038/s41467-018-05100-z.

# 広大から海外へ留学している若手からの便り

## 米国セントルイス・ワシントン大学留学便り

浅田 梨絵 医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻  
医学講座 分子細胞情報学 助教

私は現在、米国ワシントン大学セントルイス校医学部のUrano教授が主宰する研究室に留学しております。Urano教授は指定難病の一つであるWolfram症候群の発症メカニズム解明と治療法確立を目指して研究しておられる著名な先生です。現在、私はWolfram症候群の患者から樹立したiPS細胞や臨床検体、遺伝子改変細胞・マウスを使用して、細胞ストレス緩和の観点から治療法確立を目指した研究に従事しています。こちらでは各研究室の専門性が高く、また研究室間の繋がりが強いために大学内で共同研究が活発に行われております。そのため、異なる研究室の人とディスカッションをする機会も多く、研究の進め方や考え方の幅が大きく広がります。また大学には世界中の国から多くの若い研究者が留学しているため、多様な価値観に触れる事ができ、とても刺激的な毎日を送っています。このような留学の機会を与えて頂き貴重な経験をさせてくださっている今泉和則教授ならびに関係者の皆様方に、心より御礼申し上げます。



研究室のある Wohl Building

## 編集後記

BHS NEWS 第14号の発刊に際し、原稿執筆、編集にご協力いただきました皆様に心から感謝申し上げます。今年も各地で自然災害が相次ぎ、平成30年7月豪雨では本学東広島キャンパスの建物も被害を受けました。多くの方々が被災地復興のため様々な形で支援されたことと思います。広島大学病院職員も延べ260人がDMAT、JMAT、災害支援ナースなどの支援活動に関わられたそうです。平成30年9月20日には「広島大学防災・減災研究センター」が設立されました。豪雨災害は今後も起こりえますが、可能な限り被害の発生・拡大を防ぎ、早期復旧・復興に繋がる研究が進むことを強く期待します。

大段研究科長の巻頭言にもありますように、2019年4月には現在の医歯薬保健学研究科から医系科学研究科として、組織再編されます。医学、歯学、薬学、保健学の4分野のさらなる融合とともに、横断的な研究・教育が求められています。このBHS Newsが霞キャンパスの様々な交流のきっかけになれば幸いです。2019年が皆様にとって素晴らしい年になりますことを祈念いたします。

2018年11月 広報委員 高橋 真

2018年（平成30年）11月発行

編集発行 広島大学大学院医歯薬保健学研究科広報委員会

住所 〒734-8553 広島市南区霞一丁目2番3号

電話 (082)257-5013（霞地区運営支援部総務グループ）

E-mail kasumi-soumu@office.hiroshima-u.ac.jp

URL <https://www.hiroshima-u.ac.jp/bhs>