

HIROSHIMA UNIVERSITY BioMed News

Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

目次

Preface 巻頭言

「医系科学研究科の教育・研究力強化のために…」

大段 秀樹 1

Greetings ご挨拶

「就任のご挨拶」…………… 奈女良 昭 2

Activities 研究科の活動

「広島大学の新型コロナウイルス研究」…………… 坂口 剛正 3

My Motto 座右の銘

「孜孜不撓」…………… 安井 弥 4

「為せば成る」…………… 茶山 一彰 4

Excellent Paper すぐれた論文

「ペルオキシソーム形成不全症から紐解く一次纖毛へのコレステロール供給機構」…………… 宮本 達雄 5

Research Frontline 研究最前線

「脳の炎症とうつ病 ～マウスによる精神疾患研究～」…………… 相澤 秀紀 6

「予期せぬ放射線被ばくに対する線量評価法の開発研究」…………… 保田 浩志 7

Air Mail 広大から海外へ留学している若手からの便り

「National Institutes of Health (NIH) 留学便り」…………… 内田 宅郎 8

編集後記…………… 藤田 直人 8

医系科学研究科の教育・研究力強化のために…

大学院医系科学研究科長 大段 秀樹



人類は今、蔓延する新型コロナウイルス感染症と闘っています。ペスト、コレラ、結核、そして新型コロナウイルス……。繰り返し人類を襲い、社会を危機に陥れてきたこれらの疫病は、文明の大きな転換点ともなってきました。今、私たちは新たなパンデミックの経験にあって、次の時代を切り開く知恵と創造が求められています。そんな中、医系科学研究科が、教育・研究力強化のために、現在、注力・構想している事は以下の3項目です。構成員の皆様には、是非、ご支援とご協力をお願い申し上げます。

【震動物実験棟の機能強化】

本研究科では、難治性疾患や生活習慣病の病因解明・治療や予防法の確立を目指した研究を推進しており、モデル動物開発が活発化しています。ニーズの拡大に適応した規模の動物実験環境を整備するため、老朽化した震動物実験施設の増改築問題は長年の課題でした。自然科学研究支援開発センターと協働した「疾患動物モデルセンター」構想は、本学における令和3年度概算要求のトッププライオリティに選定されましたので、是非、実現することを願っていますし、そのためには関係各所との連携をとって可能な限りの努力をして参ります。本構想の実現により、独自の創業および医療技術シーズを臨床試験へ橋渡しするモデル動物の開発と非臨床試験が両輪となった医薬品開発研究が加速されます。

【研究者間情報共有システムの構築】

昨年に実施した全研究室との意見交換会で、「研究技術・機器とリソース情報の共有化」を求めるとの要望が多くありました。霞キャンパスには100を超える研究室がそれぞれ創造的な研究を展開していますが、研究室間で互いに共有できる技術やリソース情報の検索が可能になれば、研究環境の改善と共同研究の推進に繋がります。この課題に取り組むため、「研究力強化推進ワーキンググループ」を設置し、ニーズに合わせてカスタマイズした「Lab secretary」を作成いたしました。今後、皆さんにご利用いただき、feedbackを受けながらusefulな「研究リソースの情報共有システム」に成長させたいと考えています。

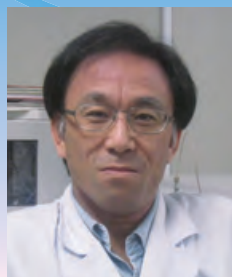
【疾患バイオマテリアル・レポジトリシステム構想】

広島大学病院で診療される難治疾患の生体試料と臨床情報を収集・保管するクリニカルバイオバンクとして「疾患バイオマテリアル・レポジトリシステム」を構想しています。大学病院から提供される臨床情報のデジタルデータと直結した臨床生体試料を、研究科の各研究室をはじめ、様々な施設とグローバルに共有することで、疾患発症メカニズムの解明や、治療・診断法の開発研究が促進可能です。現在、霞地区の各研究室においては、それぞれの研究室がそれぞれの方式で血液、血清、細胞などの生体試料を保存しています。しかし、材料保管の安定性、管理の正確性の観点から、全学的、あるいは研究科単位でバイオバンクとして機能するレポジトリを設置し、そこで厳格な一元管理と迅速な提供が行われなければなりません。



ご挨拶

- ①出身地 ②研究内容
③趣味 ④好きな言葉



就任のご挨拶

奈女良 昭 大学院医系科学研究科 医学分野 法医学 教授

①福岡県 ②薬毒物の簡易検査法開発ならびに質量分析計を利用した生体試料中の薬物定量法開発 ③山野草撮影、トレッキング ④失敗が悪いわけではなく、失敗を隠そうとするのが悪い。

令和2年6月1日付けで、法医学の教授を拝命致しました奈女良 昭（なめら あきら）と申します。この場をお借りしてご挨拶申し上げます。私は広島大学大学院（薬学系）を修了後、企業の研究所にてクローニングによる生薬起源植物の安定供給ならびに生活習慣病治療薬の探索研究を行っていました。その後、本学法医学に助手として赴任し、簡易薬毒物検査法の開発や特許取得、製品開発とともに生体試料中の医薬品・規制薬物の新規分析法の開発に携わってきました。近年は、毛髪中薬物分析による薬物摂取履歴や犯罪の証明、有機溶媒などの生物学的モニタリング法の開発などにも取り組んでおります。

法医学は多岐にわたる分野の知見を総合的に判断することが要求されるため、同法医学の長尾 正崇教授とともに医学教育・研究、社会の安全・安心の維持、貢献できるよう努める所存であります。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。

研究科の活動

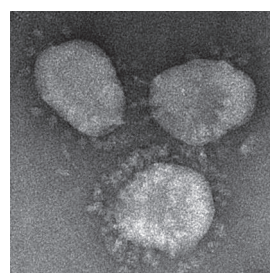
広島大学の新型コロナウイルス研究



坂口 剛正 大学院医系科学研究科 医学分野 ウイルス学 教授

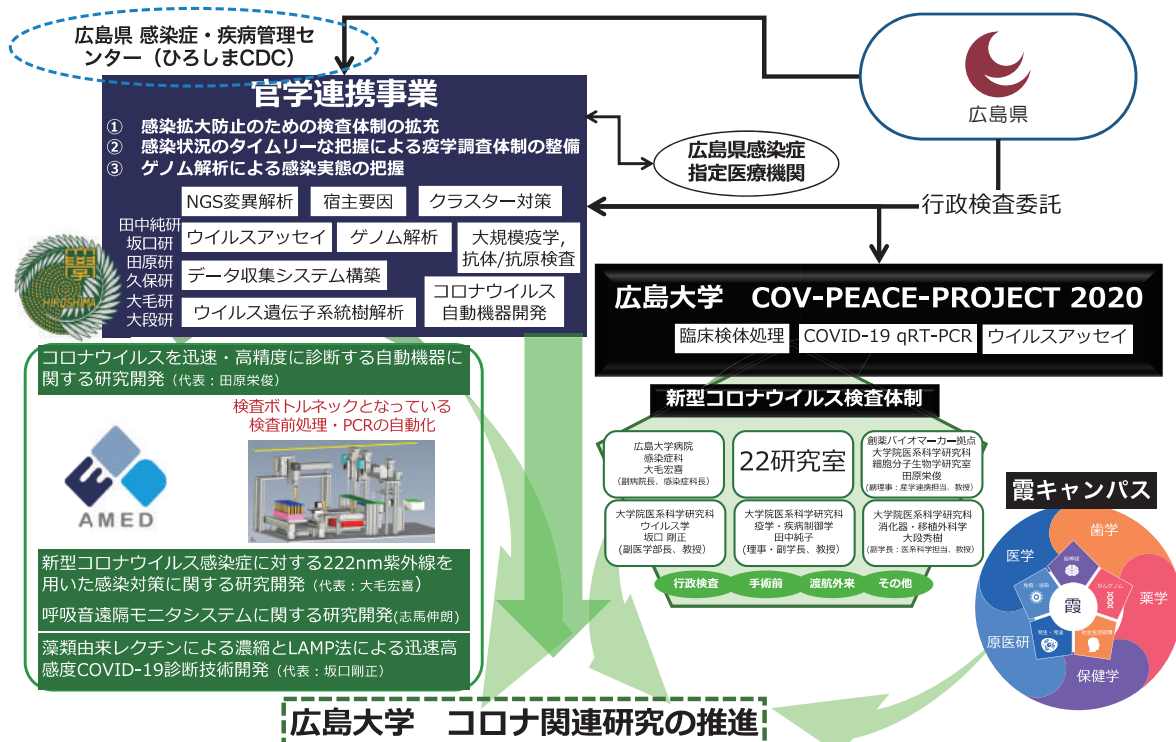
クラスター感染発生時に広島大学内でPCR検査を行うため、霞の研究室を広く募って、PCR検査体制を構築しました（広島大学COV-PEACE-PROJECT）。検査体制構築のための説明会や研修には、非常に多くの研究室の方々にご参加いただき、大変感謝しております。幸い爆発的な流行は起こらず、プロジェクトをフル稼働させるには至っていませんが、広島県依頼の受託検査、院内で必要な検査および渡航外来でのPCR検査等を続けております。

広島大学では多くの研究室が新型コロナウイルスの研究に取り組んでいます。日本医療研究開発機構（AMED）の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）に関する研究開発費に、広島大学から4件の課題が採択されております。これらの内容は多岐にわたりますが（図参照）、それまでの個々の研究を新型コロナウイルス対策にうまく応用できた例であると思います。また、学内からの薬剤の中に非常に高い抗ウイルス能を見出して特許出願に至ったものもあります。他に治療用抗体の開発、あるいは病態に関係する特殊な抗体の検査を行っている研究室もあります。



SARS-CoV-2 広島株の電子顕微鏡像
ウイルス学 東浦 彰史助教撮影

新たな取り組みとして、広島大学と広島県との官学連携事業が始まっており、抗体を用いた大規模疫学調査、検体からのウイルス培養、ウイルス遺伝子系統解析等を行っています。広島県内の病院のPCR検査標準化など、検査における問題の解決にも関与しています。また、官学連携事業では広島県感染症指定医療機関と連携・協力し、PCR検査陽性者の唾液や血液を利用して、抗原・抗体検査による疫学調査、検査精度の向上、自動検査機器の開発および感染者の遺伝子解析から感染に関わる宿主因子の探索を行っています。これらによって新型コロナウイルス制御に寄与する研究成果が得られることを願っています。



座右の銘



孜々不撓

安井 弥 大学院医系科学研究科 医学分野 分子病理学 教授

座右の銘として「不撓不屈」はよく登場します。第65代横綱貴乃花が昇進の口上で「不撓不屈の精神で不惜身命を貫く」と述べたことでも知られています。強い意志を持ってどのような苦境にもくじけないことですが、目的を成し遂げるまで諦めない決意を表すためには、自らを高め続ける行動が伴わなければなりません。「孜々／孜孜」とは、学問、仕事に懸命に励み弛まず努力し続けることです。福翁百話にも、「人間社会自ら義務あり」として「人間は同類に対して関係深きものなれば、我身の果して仙人ならずして社会雑居の一人たることを知る者は、体力を強壯にして精神を活発にし、以て先ず一身一家の生計を営み、身を粉にしても直接に他人の厄介たることなきを謀り、「孜々」勉強すると共に、常にその見る所を広くして社会公共の利害に注意し、等しく事業を営むにも間接に世を利するものを択ぶこそ本意なれ。」として使われています。教授就任時の20年前、書・陶芸家の松村 数範氏から「孜々不撓」の書をいただきました。孜々不撓：弛まぬ努力を続けどのような困難に直面しても屈しないこと、が私の座右の銘です。新型コロナウイルス感染症拡大も大きな困難ですが、輝く未来の分子病理学、広島大学のために頑張りたいと思います。



松村 数範氏の書

為せば成る



茶山 一彰 大学院医系科学研究科 医学分野 消化器・代謝内科学 教授

私は座右の銘というのは嫌いで、自分のものとして持っていたことはありませんでした。というのも、高校を卒業するときに、みんなで寄せ書きを作っていたのですが、初めの方に書いた人が、張り切って立派な格言などをたくさん書き、最後の方に書く人はスペースもあまりなかったのですが、ある尊敬していた先生が小さなスペースに高言美麗（高言は美麗なり、偉そうに大きなことを言うことは美辞麗句、つまり美しい言葉だけを並べ、飾り立てた文句、うわべだけのお世辞などといった意味だということです）と書かれていたので、立派な言葉を大きく言うことに何となく抵抗感を持つようになっていたのです。

しかし、そういうことを全くなしではいけないということに遭遇したこともありました。それは、広島大学の教授選考にアプライしてインタビューを受けた時に、最後の質問として突如「あなたの座右の銘は何ですか？」と聞かれ、「ありません」とか「嫌いです」とか言うことができず、とっさに「為せば成るとか、石の上にも三年とか、がんばればなんとかなると思って自分を励ましてきました。」と答えた時のことです。以来どうしても自分が座右の銘を言うことを求められた時のための私の座右の銘というのは「為せば成る」になりました。今回まさに逃げられない座右の銘を示すことになりましたが、努力すれば何とかなるという感覚は嫌いではありませんし、為さねばならぬも本当だと思います。



ペルオキシソーム形成不全症から紐解く一次繊毛へのコレステロール供給機構

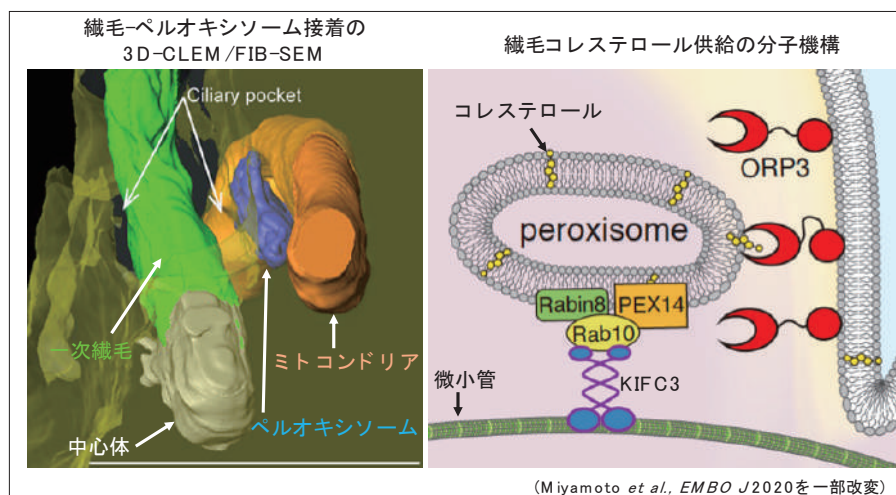
宮本 達雄

原爆放射線医科学研究所 放射線ゲノム疾患研究分野 准教授

ヒト細胞の表面には、一次繊毛と呼ばれる微小管性の突起構造が発達しています。一次繊毛は、気道や卵管など特定の組織に発達して自律的に運動する動繊毛と異なり、全身性に観察される非運動性の構造です。一次繊毛を包む細胞膜（繊毛膜）には、多様な細胞外シグナルに対する受容体が集積しており、一次繊毛は細胞の「感覚器官」として機能します。

今回、私たちは、細胞内小器官ペルオキシソームの形成不全症であるZellweger症候群が、多発性嚢胞腎や網膜色素変性症に特徴づけられる繊毛病を合併することに着想を得て、ペルオキシソームが一次繊毛へコレステロールを供給する新たな機能をもつことを見出しました。本研究成果は、「The EMBO Journal」誌に掲載されましたので、報告させていただきます。

繊毛膜は、他の細胞膜領域に比べてコレステロールが豊富に含まれています。コレステロールは、細胞膜の流動性の低下を介したシグナル伝達制御を担うことによって、一次繊毛の「感覚器官」としての機能を支えています。しかし、どのようにしてコレステロールが一次繊毛に供給されるか？については不明でした。まず、私たちは、Zellweger症候群患者細胞は、健常者細胞に比べて、繊毛コレステロール量が低下しており、コレステロールの補充によって、一次繊毛を起点としたシグナル伝達障害が回復することを実証しました。次に、理化学研究所—広島大学共同研究拠点の岩根 敦子博士との共同研究において、3次元—光・電子相関顕微鏡/集束イオンビーム・走査電子顕微鏡などを駆使して、ペルオキシソームが微小管上を運動して一次繊毛の根元で、動的なオルガネラ間接着を形成することを明らかにしました（図）。さらに、私たちが以前整備した高効率な遺伝子ターゲティング法を活用して、ペルオキシソームによる繊毛へのコレステロール供給を担う分子群を同定しました（図）。



一次繊毛には、市販医薬品の作用点の50%以上を占めるとされるGタンパク質共役型受容体の多くが集積することが知られています。本研究成果は、希少な繊毛病だけでなく、「がん」をはじめとする患者数の多い他の疾患に対する新たな治療標的となることが期待されます。

【論文情報】

雑誌名: The EMBO Journal

論文タイトル: Insufficiency of ciliary cholesterol in hereditary Zellweger syndrome

著者名: Miyamoto T, Hosoba K, Itabashi T, Iwane AH, Akutsu SN, Ochiai H, Saito Y, Yamamoto T, Matsuura S.

DOI番号: 10.15252/emboj.2019103499.

脳の炎症とうつ病 ～マウスによる精神疾患研究～

相澤 秀紀 大学院医系科学研究科 医学分野 神経生物学 教授



うつ病は広く見られる精神疾患であり、世界の全人口の約4%が苦しんでいます。一方で、自殺率や再発率が高いことから、その治療薬や予防薬の開発が社会的な課題です。

うつ病の病態を詳しく調べるために私達の研究グループは、これまであまり研究の進んでいなかった脳深部の微小領域である手綱核に焦点を当てました。手綱核はうつ病の病態に深く関与するセロトニンなどの神経伝達物質の放出を制御する脳部位として近年注目されています (Aizawa and Zhu, Psychiatry Clin Neurosci, 2019)。

慢性的にストレス状態に置かれることでうつ病のような行動を示すマウスの手綱核を調べたところ、免疫細胞の一種である単球が多くみられ、炎症反応を担うサイトカインの産生が増加していました。この炎症反応の背景にある分子を探索するため、次世代シーケンサーを使い遺伝子発現を詳しく調べたところ、うつ病のような行動を示すマウスでは神経細胞がPCSK5遺伝子を多く発現していました (図1)。炎症細胞の活性は細胞をとりまく細胞外基質の分解により促進されます。今回の研究では、PCSK5が細胞外基質の分解酵素MMP14およびMMP2の働きを活発にすることで炎症細胞の動員を促していることもわかりました。さらにマウスのPCSK5遺伝子の働きを阻害したところ、脳内の炎症反応の改善とともに抗うつ効果を示していました。これらの結果から、慢性ストレスにより活性化したPCSK5遺伝子がうつ病のような行動異常を引き起こしたと考えられます (図1) (Ito et al., Neuropsychopharmacology, 2020)。

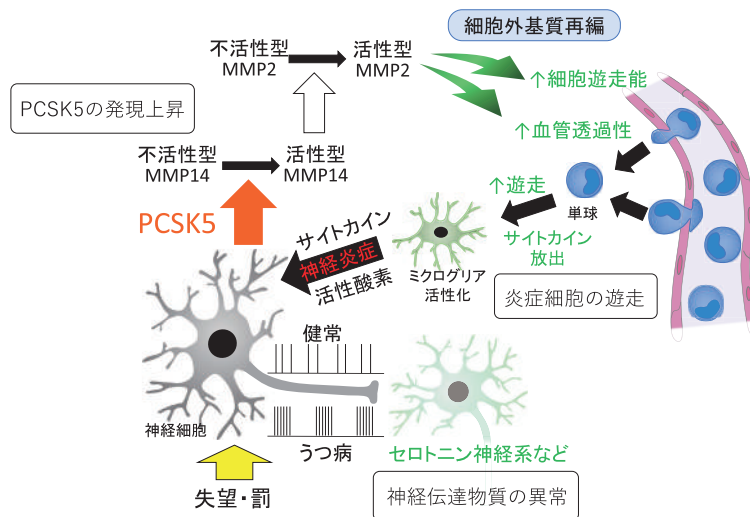


図1：手綱におけるPCSK5の役割を示す模式図

手綱核の細胞は失望を感じたり罰を受けることで活性化します。本研究成果は、このような一時的な手綱核の活性化を炎症性変化により慢性化させることで、うつ病を引き起こす可能性を示しています。最近、小野薬品と共同で脳の炎症を抑える薬剤を調べたところ、マウスの実験で抗うつ効果を持つことがわかりました (Nozaki et al., Neuropsychopharmacology, 2020)。現在この薬理効果に手綱核がどのように関与しているかを調べているところです。

精神疾患の研究分野は、医学だけでなく生物学や心理学、工学など多彩な領域に渡り、幅広い分野の研究者と共同で研究を進める必要があります。今後は学部学科を超えた神経科学者の交流を通して、広島大学の重点領域である神経科学の発展に貢献していきたいと思っています。



予期せぬ放射線被ばくに対する線量評価法の開発研究

保田 浩志 原爆放射線医科学研究所 線量測定・評価研究分野 教授

放射線や放射性核種（放射性線源）は、医療、発電、非破壊検査など、様々な分野で広く利用されています。一方、過失や災害などに伴い、それらの放射性線源から予期せぬ被ばくを受けて健康を損ねる事故が起こってきました。

そうした健康障害の発生を防ぐため、筆者の研究室では、予期せぬ放射線被ばくを迅速に検知して正確な被ばくレベル（線量）を評価し、それから予想される健康影響に応じた適切な医療措置を実現することによって人命を救うための研究に取り組んでいます。そのうちの研究課題を以下に3つほど取り上げて概略を紹介させていただきます。

1. 爪を用いた手指の被ばく線量評価法の実用化に関する研究

過去、放射性線源を用いた透過像撮影などにおいて作業者が四肢を過剰に被ばくする事故が度々起こっています。近年には、インターベンショナルラディオロジー（IVR）の術者などが手指に高い線量を受ける事例が増えてきました。そこで私たちは、放射線によって爪に生じたフリーラジカルを電子スピン共鳴吸収測定で定量することにより、手指の被ばくを詳細に把握するための方法の実用化に取り組み、有望な成果を挙げ始めています（Radiat. Meas., vol.124, 2019; vol.136, 2020）。

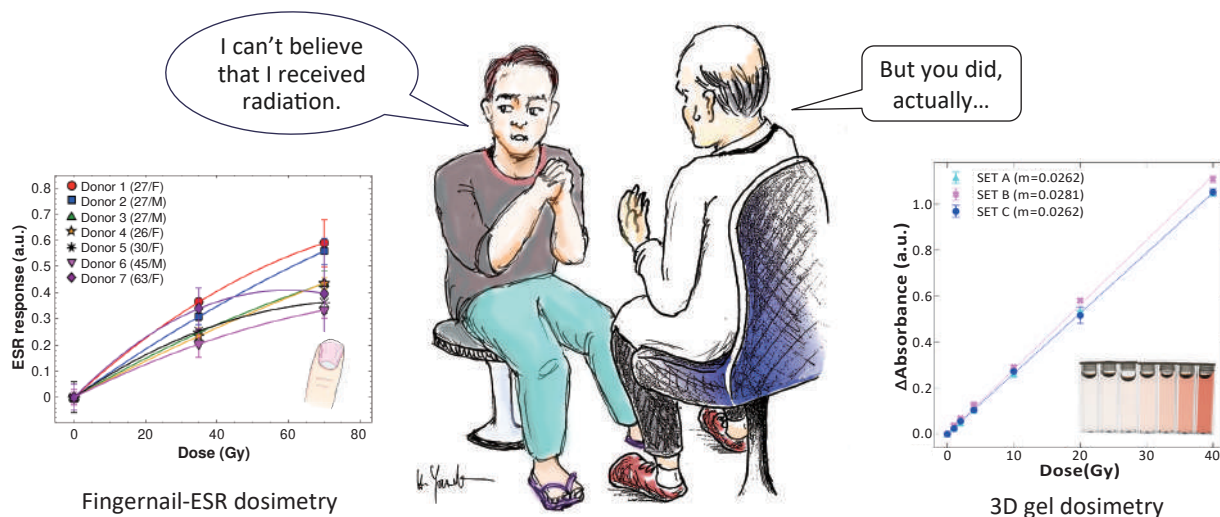
2. 人体内の線量分布の把握に有効なゲル線量計素材の開発

放射線を用いたがん治療では、腫瘍周辺にある正常組織の被ばくを抑えながら、がん細胞だけを効果的に照射することが求められます。これを高度に実現するため、私たちは、患者体内における線量分布を三次元で正確に把握し、腫瘍部への線量集中性の向上に有効な技術の開発に取り組んでいます。具体的には、照射前は透明度や化学的安定性に優れ、照射後は線量に応じて明瞭に着色する、低毒性で再利用可能なゲル線量計素材の開発を進め、先導的な成果を挙げています（Radiat. Meas., vol.135, 2020）。

3. 予期せぬ公衆被ばくを迅速に検知するシステムの開発研究

安全管理上の過失や放射性線源の盗取などを経て、一般の人が知らぬ間に放射線に被ばくする恐れがあります。そうした場合に、詳細な被ばくの情報に基づいて各人に適切な医療措置を施すことを可能にするため、私たちは、長期間安定動作する頑強な線量計の携帯使用で得られる個人線量の連続データとモデル予測の結果を組み合わせることにより、公衆の被ばく状況の詳細な把握を可能にするシステムの開発に取り組んでいます（Radiat. Meas., vol.134, 2020; vol.139, 2020）。

今後も、私たちの研究室では、本学を含む国内外の大学や研究機関等との活発な共同研究を通して、医療や災害対応等に広く応用できる、人命救助を第一目的とした線量評価法の開発研究とその成果の普及に努めて参ります。何とぞご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



広大から海外へ留学している若手からの便り

National Institutes of Health (NIH) 留学便り

内田 宅郎 大学病院 消化器診療科 消化器・代謝内科 助教

私は現在、アメリカ合衆国のワシントンDCに近いベセスダという街に本部を構えるNIHに留学しています。Institutesという名前の通り、NIHは複数の研究所の集合体で、私が所属しているのはNational Institute of Diabetes and Digestive and Kidney DiseasesのLiver Diseases Branchです。Branch内には6つのSectionが存在していて、私はLiver Diseases Virology Sectionで肝炎ウイルスに関連した研究を行っています。ボスのDr. T Jake LiangはBranchのチーフを兼任していて、肝臓領域、特にウイルス性肝炎の領域では世界的に高名な先生です。

NIHには、世界中から若手の研究者がやってきてキャリアアップを目指しています。ミーティングでは積極的に議論が交わされ、皆よく勉強しています。また、住んでいる地域はとても住みやすく、子供ものびのびと成長しています。

公私ともに充実した時間を過ごすことができていましたが、COVID-19の世界的な流行に伴い、自宅待機命令やNIHの閉鎖も経験しました。流行前の生活に戻ることはまだ難しそうですが、2020年8月現在はNIHも段階的に再開しており、限られた時間の中で研究を進めているといった状況です。未曾有のパンデミックをアメリカで過ごすことに最初は不安もありましたが、家族や友人と支え合い、楽しみを見つけながら暮らしています。

最後に、留学の機会を与えて頂いた消化器・代謝内科の茶山 一彰教授に心より感謝を申し上げます。



Liver Diseases Branch集合写真(2019年9月撮影、筆者は最後列右から7番目)

編集後記

本年は、新型コロナウイルス感染症により、我々の生活に様々な影響がありました。皆様方におかれましては、大学病院における診療体制、学部教育、研究科における研究活動など、これまでとは異なった新たな対応に追われた一年になったことと思います。新たな生活様式を構築し、また、それを継続したうえで、広島大学の教育力、及び研究力を更に高めることが新型コロナウイルス感染症の収束につながるよう、努力する必要を感じています。皆で一丸となり、この冬を乗り越え、新たな春を迎えましょう。

ご多忙な状況下において、BioMed News第4号を発刊するにあたり、ご協力いただきました執筆者、編集者、ならびに広報委員の先生方に心から感謝いたします。本号では新任教授のご挨拶、研究科の活動、座右の銘、優れた論文の紹介、研究最前線などを掲載しております。是非、ご愛読をお願いいたします。

2020年11月 広報委員 藤田 直人

2020年（令和2年）11月発行

編集発行：広島大学大学院医系科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

U R L: <https://www.hiroshima-u.ac.jp/bhs>