

HIROSHIMA UNIVERSITY BioMed News

Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

目次

Preface 巻頭言		
「医系科学研究科長を拝命して」	丸山 博文	1
Greetings 副研究科長ご挨拶		
「貴重な大学院時代を大切に」	中野由紀子	2
「研究者間の連携強化による研究推進」	古武弥一郎	2
「医系科学研究科のさらなる発展を目指して」	岡村 仁	2
「国際化による研究力強化の推進」	藤井万紀子	2
Greetings ご挨拶		
「就任のご挨拶」	水野 智仁	3
「就任のご挨拶」	檜井 孝夫	3
「教育・研究力のある広島大学AROの構築に向けて」	杉山 大介	4
「医系科学研究科協力講座への参画のご挨拶」	丸山 史人	4
Activities 新設講座紹介		
「寄附講座「睡眠医学」について」	塩見 利明	5
「医療イノベーション共同研究講座について」	茶山 一彰	5
My Motto 座右の銘		
「歴史に学ぶ」	吉栖 正生	6
「求めよ、さらば与えられん」	梯 正之	6
Prize Winner 各賞受賞者紹介		
「令和3年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞(理解増進部門)」を受賞して」	香西 克之・岩本 優子	7
Excellent Paper すぐれた論文		
「慢性蕁麻疹の病態における血液凝固系・補体系の役割解明」	柳瀬 雄輝	8
「リゾリン脂質分解酵素Gdpd3による慢性骨髄性白血病(CML)幹細胞のリポオリシティ制御」	仲 一仁	9
Research Frontline 研究最前線		
「歯周炎は非アルコール性脂肪性肝炎の病態を増悪する」	宮内 睦美	10
「痛みと情動を繋ぐ分子メカニズム -DAMPsを標的とした新たな創薬研究-」	森岡 徳光	11
Topics		
「世界の卓越した女性の看護師・助産師のリーダー100人」に選出されました」	新福 洋子	12
編集後記	吉永 信治	12

医系科学研究科長を拝命して

大学院医系科学研究科長 丸山 博文



このたび、大段 秀樹研究科長の後任として、広島大学 大学院医系科学研究科長を拝命した丸山 博文です。よろしくお願い申し上げます。

本研究科は大段先生の強力なリーダーシップのもと、スムーズに医歯薬保健学研究科から医系科学研究科に発展を遂げました。この間、長年の懸案であった動物飼育施設の増築に目処が付き、研究室間の情報共有・情報交換のWebシステムとして「広大霞Lab Secretary」が開始されました。これらは疾患モデル動物・レンタルラボ・リソースの情報共有をキーワードに運用がなされる予定です。また横断的な分野間の連携・融合を図るべく活動が継続されている5つの学際的研究推進部会については、活動を「見える化」し、霞地区の研究活動を統括するべく研究推進委員会が研究科の組織として2020年度に設置されました。他分野との共同研究も見据えながらこれらを発展させていく必要がありますが、これからまさに運用に工夫を凝らしていく時期となったと思います。今後の発展への期待に私自身、胸を膨らませています。

ただ、この1年はCOVID-19対応で大幅に活動が制限されました。特に留学生の入国・出国には細心の注意が必要な状況です。しかしながらFace to Faceの討論・会議の機会は減少したものの、Web会議になったことで移動の負担が減少し、参加者が増加したというメリットもありました。今まさにワクチン接種が進められていますが、当面この状況は続くと思われ、研究科としてもオンラインでの授業を増加させ、遠隔地での修学が可能となるような取り組みを進めていきたいと考えます。また外国人留学生を積極的に受け入れていますが、それに伴い英語での授業をさらに実質的に拡大させていく必要があると考えています。引き続き、地域に根ざしつつ世界に通用する研究者の育成に努める所存です。

大学全体としては第3期中期目標・中期計画の最終年度にあたり、6年間のまとめと次の第4期中期目標・中期計画へ向けて発展していく時期となります。スーパーグローバル大学創成支援事業(トップ型)の支援も残すところ3年となりましたが、今後はSDGs(Sustainable Development Goals,持続可能な開発目標)についても目配りが必要になります。教員数が全学の約1/4を占める本研究科の使命は大きいものがあります。また人員配置については学術院の基礎領域長・専門領域長と緊密に連携していく必要があります。さらに放射線影響研究所の霞キャンパスへの移転は是非とも実現していただきたい案件です。

私自身は副研究科長・教育委員長を1年務めたのみで、研究科運営の経験が乏しい若輩者にすぎず、医系科学という巨大な研究科は、皆様のご協力がなくては運営できません。各部局との連携を密にし、その発展に精進する所存ですので、どうかよろしくお願い申し上げます。



副研究科長ご挨拶



貴重な大学院時代を大切に 中野 由紀子 副研究科長（教育担当）

この度、医系科学研究科 副研究科長（教育担当）を拝命いたしました。医系科学研究科では医学の知識の深化だけでなく、研究能力や自己表現力を養い、自立した研究者となれる様な教育が必要です。大学は同世代の仲間が集まり、一緒に臨床や研究に携わることができる数少ない施設です。この貴重な時期を大事にして有意義に過ごし、自らを高めて、多くの患者さんを救える臨床医師として、あるいは医学界を牽引する研究者として活躍して欲しいと思います。丸山研究科長を中心に、グローバルな視点で人類の健康増進に貢献できるような研究科教育を目指して行く上で少しでも寄与できるように努力していきたいと思っておりますので、どうかよろしく申し上げます。



研究者間の連携強化による研究推進

古武 弥一郎 副研究科長（研究担当）

大学院医系科学研究科 副研究科長（研究担当）を拝命しました薬学の古武でございます。これまで通り、それぞれの研究者が強みを活かして研究を推進していただくのはもちろんのこと、運用が始まった「広大霞Lab Secretary」を活用することにより研究者間の有機的な連携を強化し、スケールの大きな論文、チームを組んでの組織的な大型研究費の獲得などにつなげるお手伝いをさせていただきたく所存であります。微力ながら丸山研究科長をサポートし、研究科の益々の発展に尽力したいと考えております。どうぞよろしくお願い申し上げます。



医系科学研究科のさらなる発展を目指して

岡村 仁 副研究科長（企画担当）

この度、医系科学研究科 副研究科長（企画担当）を拝命いたしました。大段前研究科長のもとで3年間、副研究科長を務めさせていただき、主として多職種連携教育（Interprofessional Education: IPE）に関わってきました。IPEは徐々に定着してきていますが、新たに採択された感染症医療人材養成事業においても重要な位置づけとなっており、更なる展開が期待されています。丸山研究科長のもと、IPEをはじめ医系科学研究科の特色を活かしたさらなる企画を立案・発展させていきたいと考えています。引き続きご指導賜りますよう、何卒よろしくお願い申し上げます。



国際化による研究力強化の推進 藤井 万紀子 副研究科長（国際担当）

この度、医系科学研究科 副研究科長（国際担当）を拝命致しました。「広島大学国際戦略2022」で示されている、国際共同研究の推進や国際的研究ネットワーク構築は、グローバルな研究の場への参画のみならず、先進的な研究のアイデアや技術へのアプローチを容易にします。日本を含め世界中で行われている研究はいつの時代もどの分野においても夢や希望に溢れております。大学院生や若手の先生方には是非様々な機会を得て海外留学や共同研究に挑戦していただきたいと考えております。本研究科では既に国際化に関する多くの取り組みが行われていますが、より研究力強化に結びつけていけるよう務めさせていただきます。

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

水野 智仁 大学院医系科学研究科 歯学分野 歯周病態学 教授

- ①兵庫県
- ②侵襲性歯周炎の病因病態解明
- ③プロ野球観戦、釣り
- ④質実剛健

令和3年3月1日付で、大学院医系科学研究科 歯周病態学の教授を拝命致しました水野 智仁（みずの のりよし）と申します。この場をお借りしてご挨拶申し上げます。

私は兵庫県淳心学院高等学校を卒業後、広島大学歯学部に入學し、広島大学大学院歯学研究科にて平成12年に博士号を取得しました。広島大学歯周病態学において、原爆放射線医科学研究所の川上 秀史先生およびインディアナ大学の植木 靖好先生のご指導のもと、遺伝学的観点から歯周病を理解することに取り組んできました。特に若年時に発症し急速に歯周組織を破壊する侵襲性歯周炎の家族内集積症例に対し、網羅的遺伝子解析によって新規責任遺伝子を同定し、その機能解析を進めております。

医局員が「歯周医療をととして口腔および全身の健康に貢献する」という共通の目標を持つファミリーとして働ける教室作りに取り組む所存です。皆様方のご指導、ご鞭撻を賜りますよう何卒お願い申し上げます。



就任のご挨拶

檜井 孝夫 大学病院 遺伝子診療科 教授
*協力講座名「遺伝医学」

- ①広島県
- ②がんゲノム医療、遺伝性腫瘍（リンチ症候群、家族性大腸腺腫症）の診療、大腸癌疾患モデルマウスの確立
- ③スポーツ観戦（サンフレッチェ、カープ）、旅行
- ④Take the bull by the horns.

令和3年4月1日付にて広島大学病院 遺伝子診療科 教授を拝命致しました檜井 孝夫（ひのい たかお）です。この場をお借りしてご挨拶を申し上げます。

私は平成元年に広島大学を卒業し、第二外科に入局後、5年間の外科研修を行い、第一生化学にて博士課程を修了しました。その後、米国ミシガン大学で8年間、大腸がん関連遺伝子研究に従事し、平成18年に帰国後、広島大学病院や呉医療センターに勤務しました。

平成31年4月、広島大学病院 遺伝子診療部 特任教授に着任後、がんゲノム医療の体制整備を行い、令和元年9月に「がんゲノム医療拠点病院」に指定されました。

ゲノム情報に基づいた医療は急速に拡大傾向ですが、同時に遺伝子診療リテラシーの醸成は急務であり、今年度より「認定遺伝カウンセラー養成コース（博士課程前期）」を設置し人材育成に着手しています。皆様方からのご指導、ご鞭撻の程よろしくお願い申し上げます。

ご挨拶

- ①出身地 ②研究内容
③趣味 ④好きな言葉



教育・研究力のある広島大学AROの構築に向けて

杉山 大介

トランスレーショナルリサーチセンター 教授

*協力講座名「トランスレーショナルリサーチ（橋渡し研究）」

- ①静岡県 ②橋渡し研究・再生医療・血液学 ③剣道（コロナ禍で中断） ④黙照

日本は、既に欧米で整備されてきた、Academic Research Organization（ARO）と称される機能を日本の各大学へ導入することを推進しています。広島大学もAROの整備に着手しており、教育・研究力向上を目指し、協力講座の設置に至りました。

私は内科医をバックグラウンドとし、フランス・アメリカの留学を経験してから、基礎研究者として2006年より九州大学に奉職しました。生理活性ペプチドの発見を契機に、知財マネジメント、起業、産学連携交渉を経験し、2012年からは九州大学AROに所属し、シーズ発掘・育成、開発コーディネートなどの業務を推進してきました。

橋渡し研究は守備範囲が広く、なんでも取り扱う傾向がありますが、新しいことにチャレンジしやすい領域です。皆様と一緒に、教育・研究力のあるAROの構築へ向けて頑張ります。どうぞよろしくお願い致します。



医系科学研究科協力講座への参画のご挨拶

丸山 史人

学術・社会連携室 教授

*協力講座名「環境遺伝生態学」

- ①神奈川県 ②ゲノム科学を駆使した環境微生物相互作用・動態とヒトとの共存に向けた研究 ③酒都西条の酒蔵めぐりと地域名産発掘 ④幸運は用意された心の中に宿る - Louis Pasteur -

微生物が微生物同士や共生宿主、環境と同相互作用して生息しているのかの解明を実験・ビッグデータ解析の両面から取り組んでいます。特に、バイオエアロゾル（ウイルス、細菌、真菌）の気候変動への影響、居住空間の病原微生物動態、養殖場の抗生物質耐性に着目しています（研究詳細は研究室のホームページを見ていただければと思います）。

これからは、本研究科の協力講座として、治療法の確立していない未知の感染症の予防や対策に資する教育、アウトリーチ、学内外、国内外との学際研究、シチズンサイエンスを含む産官学連携を進めていきたいと思っておりますので、ご指導ご鞭撻のほど、どうぞよろしくお願い致します。

新設講座紹介



寄附講座「睡眠医学」について

塩見 利明 大学院医系科学研究科 睡眠医学 寄附講座教授

広島大学と福山通運株式会社との間には、令和3年2月18日に「睡眠医学に関する覚書」が締結され、大学院医系科学研究科において、令和3年4月1日より寄附講座として中国地方初となる睡眠医学講座が開設されました。睡眠医学講座は、睡眠医療に対する専門性の高い医師や技師の育成、職業運転者が睡眠時無呼吸症候群やその他の睡眠障害を伴う場合の乗務適性の評価方法の確立、並びに職業運転者の居眠り運転や漫然運転の予防に向けた安全管理基準の作成等を目的としています。

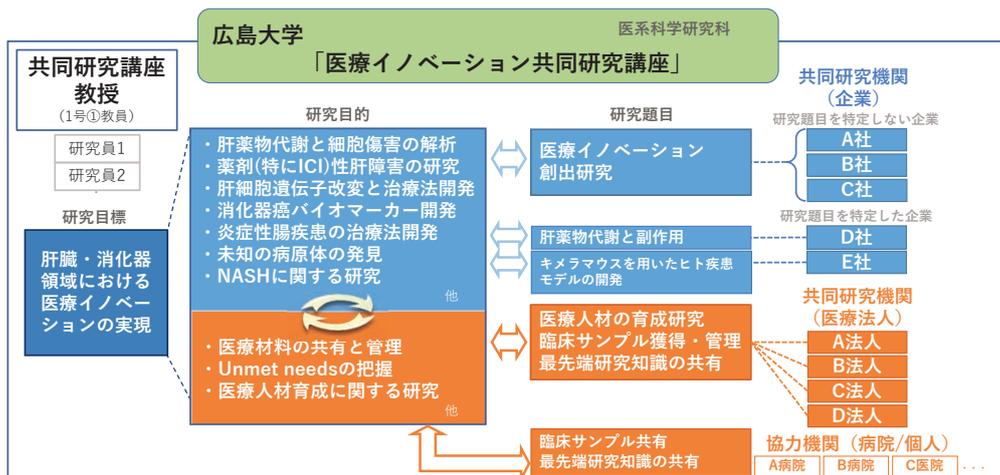
近年、生活様式の多様化、夜型化により睡眠時間が短縮し、それらの結果として睡眠不足による昼間の眠気から交通事故、毎日の就業または勉学における生産能率の低下等が引き起こされています。そうした中、2019年WHO世界保健総会にて採択された「国際疾病分類第11版（ICD-11）」では、睡眠覚醒障害（sleep-wake disorders）が新たに独立した疾患（第7章）に分類されるという画期的な改訂がありました。我が国はまだICD-10のままですが、2022年以降にICD-11への国内適応が実施されるならば、第7章の睡眠覚醒障害に対する専門性の高い教育指導のために、本講座はその魁になるかも知れません。広島大学病院には睡眠医療センターも設置されましたので、広島大学を中心とした中国地方における睡眠医学および睡眠医療の樹立にも微力ながら貢献したいと願っております。



医療イノベーション共同研究講座について

茶山 一彰 大学院医系科学研究科 医療イノベーション 共同研究講座教授

医療イノベーション共同研究講座は4つの企業、4つの医療法人のサポートを得て開設した共同研究講座です。この講座の目的は、未解決の疾患、特に消化器関係の疾患の新規治療法の開発を行うことです。医療法人では大学病院を受診していない症例の診療を行い、臨床材料や情報の獲得と保存を行い、共同研究機関の協力を得て最新の手法を用いて解析を行います。2021年3月まで在籍した消化器・代謝内科学教室では海外も含め多数の研究機関と共同で多くの研究を行ってきました。医療イノベーション共同研究講座においても、本最新の技術を導入して解析を行うのみならず、他施設との共同研究も含め幅広い研究を行っていきたくと考えています。



座右の銘



歴史に学ぶ

吉栖 正生 大学院医系科学研究科 医学分野 心臓血管生理医学 教授

座右の銘とは、端的に言えば、その人の生き方を表す「倫理」だと思います。大学入試の一次試験で、分かりにくい「政経」と、距離感のある「倫社」を捨てて「日本史」と「世界史」の選択に走った自分としては、ずっと無縁の世界でした。だいぶ前に、愛読書を聞かれたことがありました。少々考えて、塩野七生さんの「ローマ人の物語」としました。読んだのは1回だけで新潮文庫版全43巻です。「ローマ人の物語」は、歴史書ではなく小説家としての歴史記述と位置づけられ、歴史だけではなく、文化や宗教、産業や経済など人々の姿が生き生きと描かれています。

トーマス・マンの畢生の講演「ドイツとドイツ人」、中公新書「アデナウアー」、同新書の「チャーチル」などにも感銘を受けました。これらの本は、困難な時代の人間の生き方について、多くの指針を与えてくれます。

と言うわけで、私の場合、座右の銘は、部屋の掛け軸に「自他共栄」といった四字熟語が書かれているイメージではなく、古よりの多くの人々の姿がパッチワークとして縫い合わされたキルトが壁に掛けられているイメージになります。従って、歴史に登場する多くの人たちのありのままの姿に学ぶという意味で、座右の銘は「歴史に学ぶ」とします。なおビスマルクの言ったものがある有名ですが、むしろ古今東西、共通する一般的な表現としての「歴史に学ぶ」になります。



求めよ、さらば与えられん

梯 正之 大学院医系科学研究科 保健学分野 健康情報学 教授

以前のことで、モットーのようなものは何かと問われ、このように答えたことがあります。とはいうものの、本当にそうでしょうか？世の中には、いくら求めようとも手に入らないものがたくさんあるように思われます。それを求め続けて、一生を棒に振りたくないでしょうか？

だが、と思います。全くできそうになかったことを成し遂げた人たちがたくさんいます。彼らが言うのは、諦めなかったからこそ成功したということ。諦めたらそこで終わりだが、続けてゆけば新しい可能性が開けてくる。一方、過去に大きな投資をしたため、損失が出るとわかっているにもかかわらず投資をやめられない心理が働くことは「コンコルド効果」と呼ばれ、間違った考え方だとされています。しかし、失敗を重ねることでどんどん経験を積み賢くなっていくのなら、できる可能性は高まっていく。ならば、求め続けるのが賢明かもしれません。だから、できるか、できないか、その見極めが大切、そして、何を求めるかがもっとも大事といえるかもしれません。文脈から何を求めるべきかが自明であった時代は過ぎ去ったように思います。

私もあと一年足らずで退職の身となり、「少年易老学難成」を実感する日々です。しかし、今や人生100年時代と言われ、老年はなかなか死なない。ならば、「老年死に難く、学成り易し」かもしれない、もう少し求め続けようか、などと思うこの頃です。求めるプロセスそのものが価値あるものとなるのかもしれない。

各賞受賞者紹介

「令和3年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞(理解増進部門)」を受賞して



香西 克之 広島大学 名誉教授

この度、我々のグループは令和3年度文部科学大臣表彰の科学技術賞理解増進部門で「すべての子どもの歯の健康増進を目指す教育活動の理解増進」の活動が認められ受賞いたしました。活動の関係者と推薦していただいた広島大学に心より感謝申し上げます。

一昨年、学長表彰を受賞したカンボジア児童歯科支援活動が今回の受賞につながるようになりましたが、今回の受賞は、これまでの40年にも及び毎年開催してきた親子のお口の健康教室や広島大学小児歯科診療室の設置当初から続けてきた子どもの齲蝕（むし歯）予防の啓発活動、小児科との連携で続けてきた有病児の口腔ケア、一時保護所での被虐待児や保護児童への歯科支援活動や市民への啓発活動が総合的に評価されたものです。小児の齲蝕罹患率が高かった昭和の時代より、齲蝕の原因を細菌学的に解明し、予防方法を開発し、その効率的な指導により、現在の齲蝕予防システムを確立してきました。いま国内では3歳児の齲蝕罹患率は10%未満となり小児齲蝕は激減しました。我々が実践している齲蝕予防方法は、齲蝕が蔓延している開発途上国でも必ず実践できることを確信して、現在はカンボジア児童の歯科支援活動に応用しています。国内でも、重症齲蝕の子どもたちが顕在化しており、背景には経済格差や子どもの貧困問題、ネグレクト、コロナ禍などの成育環境が関係しています。

今回の受賞を励みに今後も活動に貢献したいと思います。



カンボジアにおける歯科健康診断



岩本 優子 大学院医系科学研究科 歯学分野 小児歯科学 助教

国や様々な格差によらない「すべての子どもの歯の健康増進」の実現は、我々小児歯科医の目指すところですが、香西先生の小児歯科マインドの下に続けてきた国内外での啓発活動に対し、この度身に余るご評価をいただく機会に恵まれました。活動に関わった全ての方々に対して表彰いただいたものと認識し、ご指導いただいた多くの先生方、各活動の関係の皆様方に心より感謝申し上げます。

私自身が特に注力して参りましたのは、小児において重度齲蝕が頻発するカンボジアをはじめとした新興国において、地域に根ざした歯科保健指導や歯科健康診断等を通じた齲蝕予防活動を普及啓発することです。単回の治療や寄付のみで終わらない文化的に即した地域融合型の教育実践を目標に掲げて10年あまり、現地の歯科医療従事者や教育関係者との協力体制ができ、訪問先の小学校では歯みがき習慣が確立されて齲蝕の減少を認めたことから、次のステップとして、国全体の学校教育カリキュラムへの導入による自国主導型への移行を促し、さらに多くの子どもの理解増進を図ることを目指しています。

一連の活動は、日本人学生や留学生・国内外の医療従事者・その他一般市民等趣旨にご賛同いただいた多くの方を迎えて継続的に実施しており、教育活動機会の提供による生涯学習・人材育成の場ともなっております。情報発信を続け、中高生や各国からの留学生を含む様々な方に関心を持ってご協力いただけていることを大変嬉しく思います。

今後も、国内外での活動を続け、さらに精進して参りたいと存じます。変わらぬご指導ご鞭撻の程どうぞよろしくお願いいたします。



カンボジア人留学生が主体となった
歯科保健指導



慢性蕁麻疹の病態における血液凝固系・補体系の役割解明

柳瀬 雄輝 大学院医系科学研究科 薬学分野 治療薬効学 准教授

慢性蕁麻疹は明らかな誘因が無く、ほぼ毎日かゆみを伴う膨疹が出没して跡形もなく消失する疾患です。膨疹は皮膚真皮内のマスト細胞や末梢血管内を循環する好塩基球から放出されるヒスタミンが皮膚微小血管に作用して、皮膚組織内に血漿成分が漏れ出る（血管透過性亢進）ことで形成されると考えられています。最近の研究から、慢性蕁麻疹の病態において外因系血液凝固反応が亢進していること、また、抗凝固薬であるヘパリンやワルファリンによって一部の慢性蕁麻疹が緩和されることから、血液凝固反応と慢性蕁麻疹の間に密接な関わりがあると考えられます。また、ウイルス・細菌等の感染も病態の増悪に関与していると考えられています。

これまでの我々の研究では、慢性蕁麻疹の増悪因子であるリポポリサッカライド（LPS）、ヒスタミン、血管内皮増殖因子（VEGF）、腫瘍壊死因子 α （TNF α ）等は、外因系凝固反応の開始因子である組織因子（TF）を血管内皮細胞や末梢血単球に発現させ、局所的な血液凝固反応の駆動と血管透過性亢進に寄与することを明らかにしてきましたが、血液凝固反応の活性化と皮膚マスト細胞・好塩基球の活性化の関係は不明なままでした（図）（Yanase et al., J Allergy Clin Immunol. 2017, Saito R, et al., Allergy. 2020, Kamegashira A et al., J Dermatol.2020）。

今回我々は、ヒト皮膚マスト細胞・末梢好塩基球には、活性化凝固因子（ほとんどがプロテアーゼ）の受容体である、プロテアーゼ受容体（PAR1,2）と補体受容体（C3aR,C5aR）が発現していることを確認しました。しかし、活性化凝固因子であるXa、IIaや、補体成分であるC3、C5単独では、ヒト皮膚マスト細胞・末梢好塩基球が活性化されないことが解りました。一方、XaもしくはIIaと、C5の両方でマスト細胞・好塩基球を刺激すると、細胞の活性化に伴うヒスタミン等の放出が見出しました（図）。さらに、このようにして起こる皮膚マスト細胞・好塩基球の活性化は、セリンプロテアーゼ阻害薬やC5a受容体の拮抗薬によって抑制されることが解りました。これらの結果は、慢性蕁麻疹の病態においては外因系凝固反応が亢進しており、その結果生じる活性化凝固因子がC5を分解してC5aを産生し、C5aRを介して皮膚マスト細胞・好塩基球からのヒスタミン放出を促して、蕁麻疹として認識される膨疹を形成する経路があることを示しています（図）。

今後、血液凝固反応、補体系とマスト細胞・好塩基球のより詳細な関係解明を進めることで、難治性の慢性蕁麻疹発症機序の解明と、より効果的な治療薬の開発に繋がると期待されます。

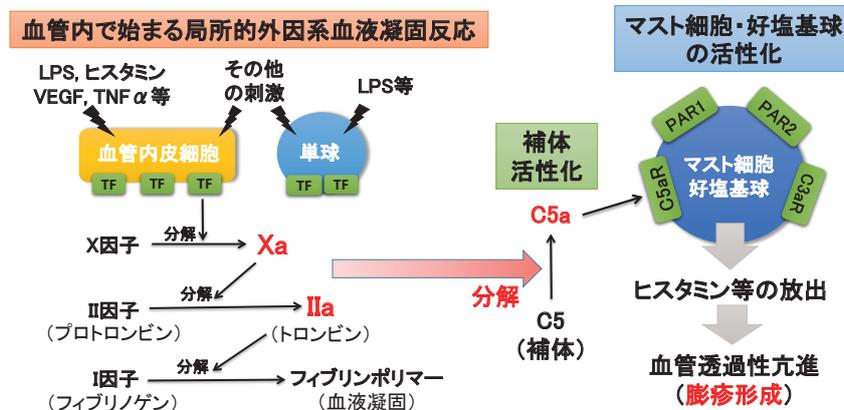


図 外因系血液凝固反応が補体を介してマスト細胞・好塩基球を活性化するモデル

【論文情報】

雑誌名：The Journal of Allergy and Clinical Immunology

論文タイトル：Coagulation factors induce human skin mast cell and basophil degranulation via activation of complement 5 and the C5a receptor

著者名：Yanase Y, Matsuo Y, Takahagi S, Kawaguchi T, Uchida K, Ishii K, Tanaka A, Matsubara D, Ozawa K, Hide M.

DOI番号：10.1016/j.jaci.2020.08.018.

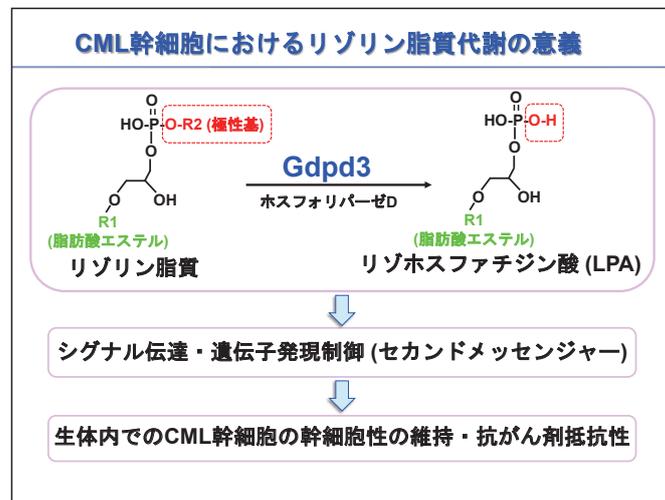


リゾリン脂質分解酵素Gdpd3による慢性骨髄性白血病(CML)幹細胞のリポクオリティ制御

仲 一仁 原爆放射線医科学研究所 幹細胞機能学研究分野 准教授

「リゾリン脂質」という脂質分子をご存知でしょうか？ 私にとって未知の脂質分子が、慢性骨髄性白血病（CML）幹細胞の制御を担っていようとは予想もしていませんでした。CML幹細胞はわずかしこ存在しませんが、非常に多くのCML細胞を生み出すCMLのがん幹細胞です。CML幹細胞から生み出されたCML細胞は活発な増殖能を有しており、増殖活性を標的とする抗がん剤は治療効果を示します。しかし、CML幹細胞自身は細胞増殖を低く抑えることで未分化性を維持しており、抗がん剤が効きにくい特性を有しています。生き残ったCML幹細胞は再発を引き起こす原因となるため、いかにしてCML幹細胞を治療するかが重要な課題となっております。しかし、いわゆる細胞増殖と、幹細胞の未分化性を維持する自己複製（増殖能は低い）は異なっており、その制御メカニズムは明らかではありません。

近年、脂質の種類や量の調節によって様々な生命現象がコントロールされる“リポクオリティ制御”の研究が脚光を浴びています。例えば、細胞の脂質二重膜を構成するリン脂質は2本の脂肪酸エステルと1本の極性基をもつ脂質分子ですが、エネルギー貯蔵や生体バリアなどの新しい機能を担うことも解明されつつあります。しかし、ゲノムにコードされたタンパク質とは異なり、脂質代謝の解明には基質や産物となる脂質分子の同定が必要で、その研究は緒に就いたばかりです。冒頭で申し上げたリゾリン脂質は1本の脂肪酸エステル基を持つ脂質分子であり、リン脂質生合成の中間体と考えられてきました。しかし、リゾリン脂質は親水性が高く、それ自身シグナル伝達や遺伝子発現制御を担うセカンドメッセンジャーとしても注目されています。そして、このリゾリン脂質を加水分解する代謝酵素の一つとしてGdpd3が知られています（下図）。



本論文では、ゲノム編集によりGdpd3のノックアウトマウスを樹立してCML幹細胞におけるGdpd3の役割を解析し、CML幹細胞の自己複製能の維持や抗がん剤抵抗性の獲得に必須な役割を担うことを発見しました。今後、このようなリゾリン脂質代謝の研究は、がん幹細胞におけるリポクオリティ制御を解明するうえで重要な手掛かりになるのではないかと考えております。最後に、本研究におきまして暖かいご支援を賜りました、自然科学研究支援開発センター 外丸 祐介教授、韓国ソウル国立大学校 Seong-Jin Kim教授、獨協医科大学 三谷 絹子教授はじめ、多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

【論文情報】

雑誌名：Nature Communications

論文タイトル：The lysophospholipase D enzyme Gdpd3 is required to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells.

著者名：Kazuhito Naka, Ryosuke Ochiai, Eriko Matsubara, Chie Kondo, Kyung-Min Yang, Takayuki Hoshii, Masatake Araki, Kimi Araki, Yusuke Sotomaru, Ko Sasaki, Kinuko Mitani, Dong-Wook Kim, Akira Ooshima, Seong-Jin Kim.

DOI番号：10.1038/s41467-020-18491-9



歯周炎は非アルコール性脂肪性肝炎の病態を増悪する

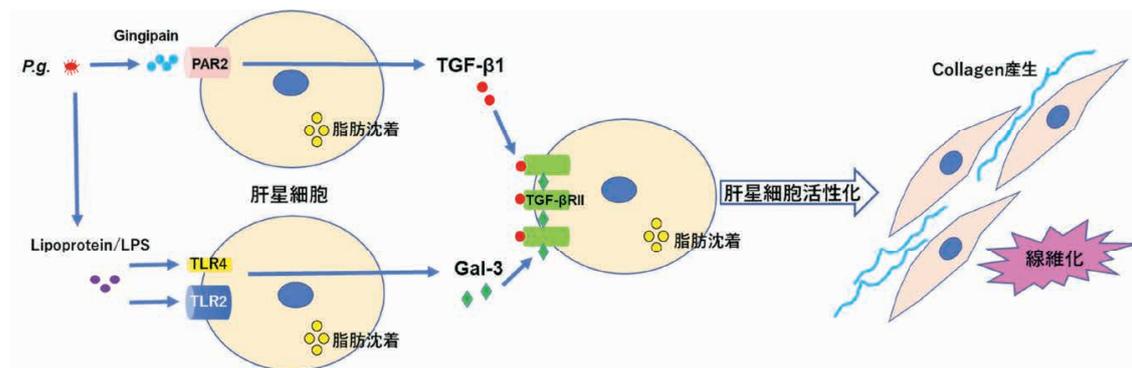
宮内 睦美 大学院医系科学研究科 歯学分野 口腔顎顔面病理病態学 教授

歯周炎は、世界的に最も一般的な感染症です。重症化するまでほとんど症状のない“軽微な慢性炎症”で、全身の疾患に悪影響を及ぼすことが知られています。我々は心血管系の疾患、早産や非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）と歯周炎の関係を研究しています。本稿では主な歯周病原細菌である *Porphyromonas gingivalis* (*P.g.*) 菌性感染とNASHの病態増悪の関係についての最近の研究を紹介します。

これまでに高脂肪食誘導脂肪肝マウスモデルを用いた実験で、*P.g.*を菌性感染させると、口腔から侵入した*P.g.*が肝臓で検出され、肝臓における炎症が増強し、線維化領域が出現すること、NASH患者の肝生検組織で、*P.g.*が検出された症例は線維化がより進行していることを報告しました。そのメカニズムの1つとして、脂肪肝では*P.g.*の病原因子であるLipoprotein/LPSに対する受容体であるTLR2の発現が増加し、*P.g.*のLipoprotein/LPSに対する感受性が高まり、過剰なサイトカインの産生が起こることを報告しています（Furusho et al. J gastroenterol. 2013）。

近年、NASHの病態進行、特に線維化進行機序として、TGF- β 1やGalectin-3（Gal-3）を介した肝星細胞の活性化が注目されています。我々は、菌性感染病巣から肝臓に到達した*P.g.*がTGF- β 1やGal-3の産生を誘導し、線維化を亢進する可能性を考え、*P.g.*が産生する酵素であるGingipainやLipoprotein/LPSがNASHの病態を増悪するメカニズムを検討しました。

Gingipainが、脂肪化に伴って発現増加したProtease activated receptor-2（PAR2）を酵素的に活性化し、肝星細胞や肝細胞からのTGF- β 1の産生を促し、線維化を亢進すること、Lipoprotein/LPSが、肝星細胞のTLR4や脂肪化で増加したTLR2を刺激し、Gal-3の産生を誘導すること、産生されたGal-3はTGF- β 受容体IIの発現を安定化し、TGF- β 1感受性を高めることを明らかにしました（図：Nagasaki et al. Sci Rep. 2020）。



*P.g.*が肝線維化を促進するメカニズム

これらのメカニズムに基づき歯科的治療介入の効果やTGF- β 1やGal-3を標的とする診断、治療の開発に取り組み、既に抗生剤による*P.g.*菌性感染除去が肝の炎症や線維化を軽減することを報告しました（Nagasaki et al. J Clin Periodontol. in press）。今後、Gingipain抑制剤のNASH病態抑制効果についても検討する予定です。

現在、口腔感染症センターを中心としたグループで、歯周炎と全身疾患の関係のmissing linkの基礎的解明を行い、その結果に基づいた疫学研究や前向き介入研究などの医科歯科連携研究を展開しています。全身疾患のリスクとなる口腔細菌を明らかにし、感染確認のための検査方法を確立して、未病状態のうちに口腔環境を健康に戻すことで重大疾患の発症や進行を未然に防ぐ未病医療の確立を目標として、健康長寿社会の実現に向け貢献していきたいと思っています。



痛みと情動を繋ぐ分子メカニズム –DAMPsを標的とした新たな創薬研究–

森岡 徳光 大学院医系科学研究科 薬学分野 薬効解析科学 教授

本邦では約2,300万人が何らかの痛みを有しているといわれており、その数は増加の一途をたどっています。この背景には超高齢化により痛みが多様化していることと、それに伴って既存の鎮痛薬（オピオイド、NSAIDs、ギャバペンチノイド）が奏功しない痛みが頻発していることが関係しています。最近の神経生理学的手法の発展に伴い、痛みの伝達機構については詳細に明らかになってきている一方で、痛みが慢性化するメカニズムについては十分明らかにはなっていません。我々の研究室では、PSNLマウス（坐骨神経を部分損傷して作製した神経障害性疼痛モデル）を用いて、痛みの慢性化メカニズムに基づいた新たな鎮痛薬標的分子の探索に取り組んでいます。これまでの成果の一つとして、PSNLマウスの損傷神経や脊髄後角において内因性炎症誘発物質として知られるDAMPs（ダメージ関連分子パターン）の一つであるHMGB1が著しく増加していることを見出し、このHMGB1が痛みの慢性化に関与していることを明らかにしました。現在、HMGB1及びその受容体を標的とした創薬研究を産学連携で展開しています。

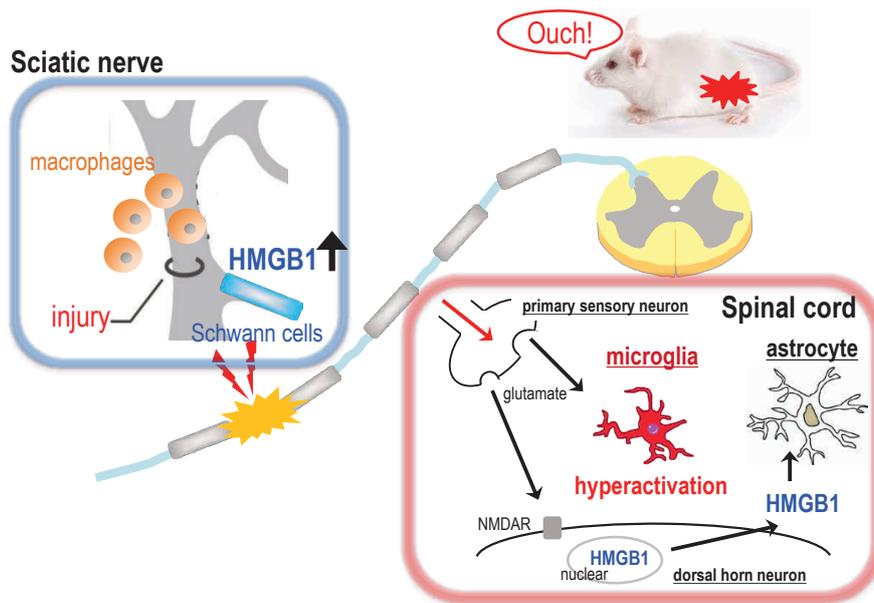


図 神経障害性疼痛モデルマウスにおけるHMGB1による痛み慢性化機序

痛みには感覚だけではなく、不快や嫌悪といった情動的な要素も含まれています。実際に、脳領域での痛みと情動を司る神経ネットワークは密接に繋がっており、慢性疼痛患者は、うつ病などの気分障害を発症しやすいことが知られています。また三環系抗うつ薬などの気分障害治療薬が鎮痛効果を示すことから、感覚系だけではなく情動系にも着目した疼痛研究が重要であり、それらから新たな鎮痛薬標的分子が探索できるのではないかと考えています。我々は、PSNLマウスが示すうつや不安様行動を指標に、痛みと情動異常を繋ぐ脳内の分子メカニズムについても研究を進めています。その成果として、前頭前皮質において持続的な痛みにより脳内炎症細胞のミクログリアが著しく活性化しており、それらを抑制すると情動異常が改善されることを示しました。また持続的な痛みは、脳においてもHMGB1を増加させ、これがミクログリア活性化の一因となっていること、さらにHMGB1の働きを特異的な中和抗体で抑制すると痛みや情動異常が改善することも明らかとなっています。

痛みの創薬研究は基礎・臨床の融合が必要不可欠です。今後は慢性疼痛患者さんの臨床像に即した動物モデルを用いた研究へと展開したいと考えております。ぜひご指導ご助言いただければありがたく存じます。

『世界の卓越した女性の看護師・助産師のリーダー 100人』に選出されました

新福 洋子 大学院医系科学研究科 保健学分野 国際保健看護学 教授

世界保健機関（WHO）は2020年を「看護・助産の年」と位置づけ、その一環として12月下旬に『100 Outstanding Women Nurse and Midwife Leaders（世界の卓越した女性の看護師・助産師のリーダー 100人）』を発表し、その1人に日本人で唯一、新福 洋子教授が選ばれました。

新福教授の受賞理由として、2014年にタンザニアで初となる助産学修士課程の創設に貢献したこと、最近ではタンザニアの助産師のためのスマートフォンアプリを開発しWHOガイドラインに基づく助産ケアを推進していること、国際的な若手科学者団体Global Young Academyの執行役員として国際会議での登壇や政策提言を通し、若手研究者が活躍する基盤づくりに国内外で広く貢献していることなどが挙げられています。

新福教授は「受賞を光栄に思います。何よりも女性たちがより健康に妊娠期を過ごし、適切に出産準備をすることを大切にしてきたこと、また、助産ケアの改善から合併症の予防につながる発想が評価されたのだと思います。今後は、この研究教育活動を、他のアフリカ地域にも広げていきたいと考えています。」と今後の抱負を語っています。



若年妊娠を予防する教育支援の様子

編集後記

キャンパス内の新緑からみなぎる生命力を感じる季節となりました。世界的に猛威をふるっている新型コロナウイルス感染症の終息が見通せない状況が続き、様々な社会活動に大きな制限が課されていますが、日本でもようやく、ワクチン接種が医療従事者や高齢者に対して開始されました。

そんな中、BioMed News第5号の発刊にあたり、ご協力いただきました執筆者および編集者ならびに広報委員の皆様へ心より感謝いたします。「巻頭言」には、本年4月に新たな研究科長に就任された丸山 博文先生が、多分野間の横断的な連携・融合による研究活動のさらなる発展に対する期待と抱負を述べられています。その他にも本号は、4名の副研究科長のご挨拶、4名の新任教授のご挨拶、2つの新設講座紹介、2名の教授の座右の銘など充実した内容となっています。是非、ご愛読をお願いいたします。

2021年5月 広報委員 吉永 信治

2021年（令和3年）5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