

HIROSHIMA UNIVERSITY BioMed News

Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

目次

Preface 巻頭言		
「研究力強化・国際化のために」……………	丸山 博文	1
Greetings ご挨拶		
「就任のご挨拶」……………	大上 直秀	2
「就任のご挨拶」……………	堀江 信貴	2
「就任のご挨拶」……………	日向 信之	3
Activities 新設講座紹介		
「核酸医薬共同研究講座について」……………	田原 栄俊	3
My Motto 座右の銘		
「流れる水は澱まず濁らず己を知るものは剛し」…	田中 純子	4
「人生、「諸法無我」で行こう！」……………	入船 正浩	4
Excellent Paper すぐれた論文		
「メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症における多発性骨髄炎の発症メカニズムを解明」……………	岡田 賢	5
Research Frontline 研究最前線		
「脳科学から手外科にアプローチする」……………	砂川 融	6
「体細胞クローン技術を活用した新たな放射線影響解析技術の開発」……………	神沼 修	7
Topics		
「原爆放射線医科学研究所 放射線先端医学実験棟 看板除幕式を開催しました」……………	田代 聡	8
編集後記 ……………	中野由紀子	8

研究力強化・国際化のために

大学院医系科学研究科長 丸山 博文



研究科長に就任して約半年が経過しましたが、会議や打ち合わせ、処理する案件の多いことに驚き、大人数での会合がないにもかかわらず「こなすことで時間が過ぎた」というのが正直な印象です。歴代研究科長の方々の研究科運営へのご尽力にただただ頭が下がります。

表題の研究力強化のための取り組みのポイントとして、震動物実験施設の増築、学際的

研究推進部会、広大霞Lab Secretaryの3つが重要と考えます。震動物実験施設の増築部分のSPF (Specific Pathogen Free) 化をどのように運用するかについて、現在ユーザー会を中心に議論いただき、予算も睨みながら実現可能性を検討いただいています。SPFを徹底するとコストが高くなるなどのこともあり、利用利便性とのバランスをどう取るかが課題です。学際的研究推進部会はCOVID-19の影響により、各部会ともWebを利用した活動に制限されています。東広島キャンパスの統合生命科学研究科との連携も模索されていましたが、当面は霞キャンパスのみの活動となりそうです。各部会で若手の研究者にどの様に活動に加わってもらうか試行錯誤されているところです。広大霞Lab Secretaryは、運営委員の皆さんに大変精力的に活動していただき、予算がない中、着実に利便性の向上が図られています。本年4月から毎月、NEWSのメール配信も開始されました。ぜひ研究費獲得に向けた共同研究の提案や研究リソースの共有を進めていただき、研究力向上に活用いただきたいと思います。現在は予算の関係上、ユーザー登録数が制限されているため研究室単位での登録となっておりますが、利用が促進されれば、その範囲を拡大することも視野に入れていきます。

国際化の推進という点では、英語での授業の充実およびWebやオンデマンドの授業の拡大を進めていく必要があります。来年度からは大学院の入試についても外国語の筆記試験は廃止し、「外国語4技能を測定可能な資格・検定試験」を活用することが決定しています。医系科学研究科ではCEFR (Common European Framework of Reference for Languages: Learning, teaching, assessment) のA2以上のレベルであることを求めることとなります。さらに国費留学生の優先配置枠についても計画が複数存在しています。東広島キャンパスのIDEC (International Development and Cooperation) 機構にも参画し、国際化を推進していきたいと思っています。

今後、各研究室のみなさまと意見交換の場を設ける予定です。建設的なご意見を頂戴したいと思いますので、どうか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



就任のご挨拶

大上 直秀 大学院医系科学研究科 医学分野 分子病理学 教授

- ①広島県 ②消化管がんの分子病理学的研究 ③古伊万里・散歩 ④百里を行く者は九十里を半ばとす

このたび令和3年10月1日付で分子病理学教授に就任いたしました大上 直秀（おおうえ なおひで）と申します。平成11年に広島大学を卒業（ヨット部に所属）し、直ちに病理学第一講座（田原 榮一名誉教授）に入局し、安井 弥名誉教授のご指導のもと、一貫して消化管癌の研究を行って参りました。特に診断・治療標的の同定を目的として、胃癌に特異的に発現している遺伝子・分子の探索を行ってきました。現在はこれらの知見をもとに、癌幹細胞の解析を行っています。基礎的な研究というよりは、比較的すみやかに臨床応用できることを念頭に研究を行っています。共同研究も積極的に推進していきたいと考えていますので、こちらでできることがありましたら、なんでもご相談をお願い申し上げます。

甚だ微力ではございますが、皆様の御期待に添うべく一層の努力をいたす所存でございますので、御指導・御鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



就任のご挨拶

堀江 信貴 大学院医系科学研究科 医学分野 脳神経外科学 教授

- ①長崎県 ②脳血管障害の基礎/臨床研究・血管内手術 ③ジョギング（ハーフマラソン）、ワイン ④夢持ち続け日々精進

令和3年10月1日付にて大学院医系科学研究科 脳神経外科学の教授を拝命しました堀江 信貴（ほりえ のぶたか）と申します。この場をお借りしましてご挨拶申し上げます。

私は平成10年に長崎大学医学部を卒業し、長崎大学 脳神経外科教室（柴田 尚武名誉教授）に入局いたしました。関連病院にて脳神経外科診療・手術全般の研鑽を積み、脳神経外科専門医取得後は脳血管障害をサブスペシャリティとして仕事をこなして参りました。脳血管障害の大家でいらっしゃいます二代目教授 永田 泉先生に師事し、低侵襲手術である脳血管内手術を得意としております。また大学院生時代より脳梗塞に対する再生医療・幹細胞移植の研究に従事しており、留学先であるスタンフォード大学 脳神経外科（Gary K Steinberg 教授）に継続的に後輩を派遣し、後進の教育にも力を入れてまいりました。

脳血管障害は我が国におきましても法整備が進んでおり、今後ますます医療体制の変化が進み、その舵取りが求められます。私のこれまでの経験をもとに、教室員と一丸となって脳血管障害、脳腫瘍をはじめとした脳神経外科研究、診療の発展に尽力し、広島から世界へ向けて発信する所存でございます。皆様のご指導ご鞭撻のほど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



就任のご挨拶

日向 信之 大学院医系科学研究科 医学分野 腎泌尿器科学 教授

- ① 愛知県
- ② 泌尿器悪性腫瘍
- ③ 音楽
- ④ 雲外蒼天

2021年10月1日に大学院医系科学研究科 腎泌尿器科学の教授に着任いたしました日向 信之（ひなた のぶゆき）です。私は1998年に神戸大学医学部を卒業し、同大学院を経て関連病院での研鑽の後に2010年からは鳥取大学へ、2012年からは神戸大学に戻り、2015年には米国Roswell Park Cancer Instituteに留学いたしました。2016年からは神戸大学の特命准教授と先端外科医療・内視鏡トレーニングセンター長を兼任して参りました。

私の専門分野は泌尿器悪性腫瘍であり、これまで解剖学的基礎研究と臨床的研究に基づいた先端的術式の開発と臨床応用、次世代医療機器の開発と臨床応用、そして、泌尿器悪性腫瘍に対する集学的治療を目指した基礎・臨床的研究などの研究に携わって参りました。

今後は伝統ある広島大学腎泌尿器科学講座の研究を継承・推進し、産官学・医工をはじめとした他学部との連携や、基礎医学講座を含めた他の講座との連携によって、患者の立場に立った、臨床現場のニーズに基づく研究課題を設定し、Translational researchや国内外との連携による共同研究の推進を行うことにより、学問としての泌尿器科学の進歩への貢献と、臨床応用できる患者にとって有益な研究を行って参ります。

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粉骨砕身頑張る所存です。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。

新設講座紹介



核酸医薬共同研究講座について

田原 栄俊 大学院医系科学研究科 薬学分野 細胞分子生物学 教授
(核酸医薬 共同研究講座担当)

本講座は、核酸医薬の開発に取り組むPURMX Therapeutics社との共同研究講座として、令和3年8月に設置されました。核酸医薬は、低分子医薬、及び抗体医薬では標的にできなかった細胞内分子を標的にできるという特徴を有します。そのため、これまでの医薬品では治療が困難であった難治性疾患などに対する可能性が期待されている次世代医薬です。令和3年5月時点で承認された核酸医薬は世界でまだ15品であり、今後のさらなる研究開発が期待されています。

本講座は、核酸医薬のシーズ育成、及び革新的な新規シーズの発掘により、最先端の革新的核酸医薬を創出すること目的としています。

第一弾として、マイクロRNAを主成分とする革新的核酸医薬シーズMIRX002を用いた、悪性胸膜中皮腫を対象とした医師主導治験（フェーズ I 試験、広島大学で実施）において、PK試験や次世代シーケンシング解析を担い、MIRX002の医薬としてのエビデンスの構築を目指します。同時に、悪性胸膜中皮腫以外の様々ながん患者さんを救うことを目指し、MIRX002の適応拡大のための基礎研究を実施します。

さらに今後、革新的な新規核酸医薬のシーズを発掘していくことで、難治性疾患の患者さんや、アンメットメディカルニーズのある疾患領域の治療法の発展に貢献していきたいと考えております。

座右の銘



流れる水は澱まず濁らず己を知るものは剛し

田中 純子

理事・副学長（霞地区・教員人事・広報担当）
大学院医系科学研究科 医学分野 疫学・疾病制御学 教授

師と尊敬する方にこれまで何人か巡りあってきました。その中のお一人から、小学校を卒業する際に渡された師の写真とともに贈られた言葉です。「流れる水は澱まず濁らず己を知るものは剛し」。当時12歳の私は、全く意味はわかりませんでした。澱まないように、濁らないように、己を知るようにと努めながら、その後も過ごしてきた記憶があります。

大学に入ってもこの言葉は気になっていました。論語や誰かの言葉の引用でないかと調べましたが、これというものは見当りませんでした。しかし、その後公私を含め、困難なこと辛いことがある度に、この言葉を何度も思い出しました。辿り着いた私なりの解釈は、「綺麗な水であっても澱むと腐る、日々歩みを止めず活動することが大事。些細なことで歩みを止めることのないように」。前文はそれでも理解した気がしましたが、後文が難解でした。老子に「知人者智、自知者明」というのがあります。「他人のことをよく知っている人は智者、自分のことをよく知っている人は明知の人」という意味です。他人のことを理解して議論や意見をするのはせいぜい「智」者にとどまる。己を悟り弱さを含めて受け入れ、己をコントロールする力を持つ者が「明智の人」ということのようなようです。12歳でこの言葉を贈られ、長い年月が過ぎましたが、まだまだ座右に置いて精進しなければならない銘だと思っています。



人生、「諸法無我」で行こう！

入船 正浩

大学院医系科学研究科 歯学分野 歯科麻酔学 教授

今年は1年遅れの五輪の年ですが、五輪の歴史の中でも、わずか14歳で金メダルを獲得したアスリートの「今まで生きてきた中で一番幸せ」などの名言が生まれています。名言の中でも数千年前に仏陀の残した言葉は私にとって最高のもの、つまり座右の銘です。「諸行無常」は特に有名で、知らない人はいないでしょう。諸行はあらゆる現象を意味し、それは常に変化しているという真理です。生には必ず死が訪れることを理解しなさいということですが、半数の人が癌になり、これだけコロナが流行していても、身内の死はなかなか受け入れられないものです。「諸法無我」は、あらゆるものは単独で存在することは無く、すべては関係において生じるという考えです。つまり、すべての出来事はそのもの自体（我）では無く、不変の実体はもたないという教えです。即ち、ものは考えよう、ということ。このたった二つのことを受け入れることができれば、この世の苦しみから解放される（涅槃）と仏陀は言っています。諸行無常、諸法無我は人生や研究、すべてのことに当てはまります。物事は移ろいますし、その時々にもものやことに囚われていては善く生きることはできません。生命科学においては、細胞は常に生化学変化を続け、細胞や組織、器官はお互いに関係をもって活動していることがわかっています。もし実験結果が自分の仮説と異なっても気にしない、ものは考えよう、そこから新たな実験を始めましょう！



メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症における多発性骨髄炎の発症メカニズムを解明

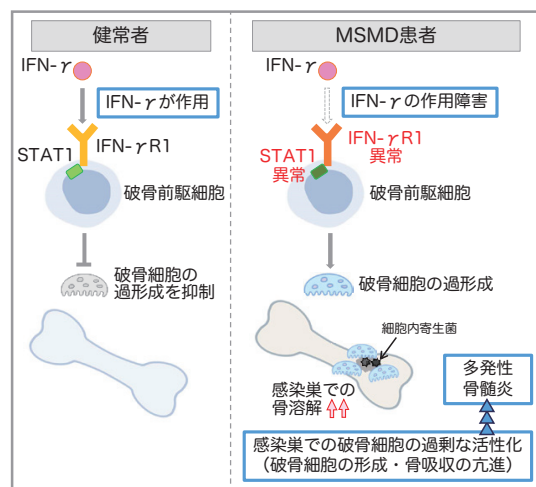
岡田 賢 大学院医系科学研究科 医学分野 小児科学 教授

メンデル遺伝型マイコバクテリア易感染症 (MSMD) は、BCG、非結核性抗酸菌などの細胞内寄生菌による感染症を繰り返す遺伝性の免疫の病気です。IFN- γ の産生や作用に関連する11種類の遺伝子変異によりMSMDが発症することが報告されています。なかでも、IFN- γ の刺激を受け取るIFN- γ 受容体1 (IFN- γ R1) や、IFN- γ の刺激を伝達するSTAT1の異常により発症するMSMD患者では、骨の感染症である多発性骨髄炎を頻発することが知られていましたが、その原因は不明でした。私たちは、多発性骨髄炎の発症機構について研究を行い、その成果が「Journal of Allergy and Clinical Immunology」に掲載されましたので報告させていただきます。

IFN- γ R1やSTAT1異常症の患者において、多発性骨髄炎は溶骨性変化を示唆するレントゲン所見を示します。骨髄炎の病巣部の病理組織から、破骨細胞が多数存在することが判明し、破骨細胞による骨吸収の亢進を疑いました。IFN- γ は、破骨細胞形成の抑制因子として知られています。そのため、MSMD患者における『IFN- γ の作用障害』と、『多発性骨髄炎』との関連性に着目し研究に取り組みました。

IFN- γ R1またはSTAT1異常症の患者の骨髄由来破骨細胞前駆細胞に、RANKLとM-CSFを加えて破骨細胞を形成させました。同時に様々な濃度のIFN- γ を加えて、破骨細胞形成への抑制効果を検討しました。その結果、健常者・患者の両者において、IFN- γ の濃度依存性に破骨細胞形成が抑制されました。しかしながら、健常者では、50 IU/mLのIFN- γ で破骨細胞形成が完全に抑制されたのに対して、患者では、その抑制により高濃度のIFN- γ が必要でした。次に、骨切片上で破骨細胞を形成させ、骨吸収を観察しました。その結果、健常者と比較して患者では、骨吸収の抑制に高濃度のIFN- γ が必要であることが判明しました。一連の結果から、IFN- γ R1やSTAT1の異常によりIFN- γ に対する反応が障害されたMSMD患者では、骨吸収を担う破骨細胞の抑制が障害されており、それにより多発性骨髄炎が頻発すると考えました (図)。

多発性骨髄炎は、MSMDのみならず自己炎症疾患などでも認められます。今回の研究を発展させることで、多発性骨髄炎の病態の理解が深まるとともに、病態に基づく治療法の開発にも繋がることが期待されます。



【論文情報】

雑誌名：Journal of Allergy and Clinical Immunology

論文タイトル：Enhanced osteoclastogenesis in patients with MSMD due to impaired response to IFN- γ

著者名：津村弥来、三木瑞香、溝口洋子、平田修、西村志帆、玉浦萌、香川礼子、早川誠一、小林正夫、岡田賢* (*責任著者)

DOI番号：10.1016/j.jaci.2021.05.018



脳科学から手外科にアプローチする

砂川 融 大学院医系科学研究科 保健学分野 上肢機能解析制御科学 教授

手外科とは整形外科の一専門領域で、究極の目標は損傷あるいは疾病により機能に問題を生じた手を、再び「思い通りに動かせるようにする」ことです。つまり解剖学的に修復するだけでは不十分ということになります。また、人の脳は主に手の動きの発達、単純な握るから道具の作成とその使用、によりその容積を増大してきたと言われています。そこで「思い通りに動かせる手」の獲得のためには脳科学的アプローチが必要と考え、私たちの研究室では以下の研究を行っています。

(1)シナジー解析により手の動きに迫る：私たちは目的を持って手を動かす時に、指を曲げる、あるいは伸ばすという指令を脳から送っているわけではなく、字を書く、あるいは箸を使う、といった動作をイメージすることで手を動かすことができます。つまり、多数の関節あるいは筋肉が共同（シナジー）して動くことにより手はその目的を達成しています。現在、筋電図と三次元動作解析装置を使用し、健常人あるいは患者の課題動作中のデータを取得し（図1）、統計解析（シナジー解析、図2）することで正常なシナジーあるいは異常なシナジーを抽出し、治療に役立てようとしています（J Hand Surg Eur. 2021）。

(2)非侵襲的に脳を刺激し、手のパフォーマンスの向上を図る：一つは映像つまり視覚刺激による脳への介入で、手の動きへの影響について調査しています。成果としてVRを使用することで義手の操作習得が向上することがわかりました（J Neuroeng Rehabil. 2020）。もう一つは経頭蓋直流電気刺激で、これは頭表から微弱な電流を流すことで脳活動を修飾しようとする装置です。この装置の使用で人工的に作成した指の感覚障害が軽減することを証明しました（Muscle Nerve. 2021）。末梢神経障害は治療することが非常に困難な病態で、これまで末梢神経そのものにアプローチする方法しか行われていませんでしたが、中枢神経にアプローチするという新たな治療戦略を加えることでより有効な治療法開発につながると考えています。

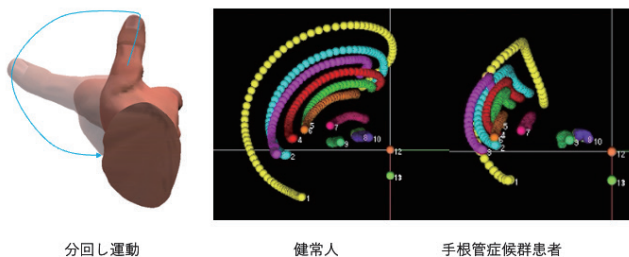


図1. 母指分回し運動中（右手）のマーカーの軌跡。健常人（中）と比較し、手根管症候群患者（右）では奇跡が歪で短縮している。（J Hand Surg Eur, 2021）

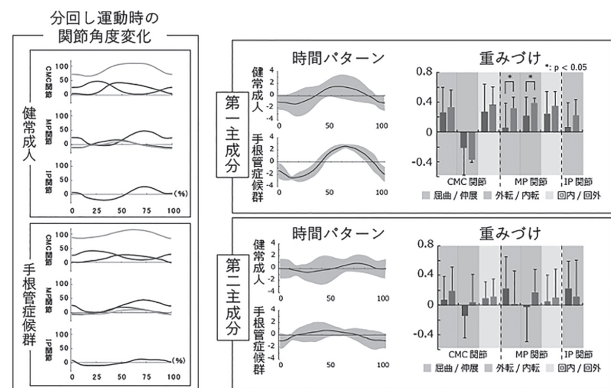


図2. 母指分回し運動中の関節運動シナジー解析。2個の主成分（シナジー）が抽出され、手根管症候群患者ではMP関節運動が健常人と違うことが明らかとなった。

研究最前線



体細胞クローン技術を活用した新たな放射線影響解析技術の開発

神沼 修 原爆放射線医科学研究所 疾患モデル解析研究分野 教授

放射線医学を含めた医学生物学研究において、モデル動物を用いた解析法の有用性は年々高まっています。2020年のノーベル化学賞を受賞し、広島大学でも卓越大学院プログラムや研究拠点を通じて早期からその開発・応用に力を入れてきた「ゲノム編集」技術の普及によって、その傾向は今後さらに強まることが予想されます。放射線影響を研究する分野でも、放射線感受性遺伝子の解析や放射線影響に起因する各種病態モデルを作製する目的で、ゲノム編集技術の応用が進んでいます（J Rad Res, 2021）。私たちも、このゲノム編集技術を活用することに加え、独自の実験技術を開発して、新たな疾患モデルの開発に挑んでいます。

特に、京都大学の山中 伸弥先生と共に2012年のノーベル医学・生理学賞を受賞されたJohn Gurdon先生が開発された「体細胞クローン」技術の応用を進めています。体細胞クローンは、1997年のクローン羊「ドリー」の誕生により一時脚光を浴びましたが、皮膚や臓器など特定の組織に分化した体細胞から、新たに作出した生物個体のことです。これまで、健康な細胞を用いてクローンを作製することにより、絶滅危惧種の維持や農業分野への応用などが試みられてきましたが、私たちはこの技術を、放射線影響の解析に活用したいと考えています。

放射線被ばく事故等によって影響を受けるのは、殆どの場合、人体を構成するごく一部分の細胞の中の、さらにほんの僅かな遺伝子配列でしかありません。それが健康にどのような影響を与えるのか調べるためには、ゲノムを網羅的に解析して影響を受けた領域を特定した上で、さらにそれを再現する必要がある、進展著しいゲノム編集技術をフル活用しても、容易な作業ではありません。しかし体細胞クローン技術を用いれば、一つの細胞に起きた変異を個体レベルに増幅した上で、その影響がどの臓器にどのような型で現れるのか、体系的に調べることができます（図）。

私たちは、この変異細胞に対する体細胞クローン技術応用のモデルケースとして、T細胞受容体（TCR）の遺伝子領域が再構成（変異）した抗原特異的T細胞由来のクローンマウス作製に世界で初めて成功しました（EMBO Rep, 2017）。このマウスのTCR遺伝子はゲノム上で既に再構成されており、ほぼ全てのT細胞が抗原特異的TCRを発現するため、一種類のTCRに由来する微妙な抗原応答性を個体・細胞レベルで増幅して解析できます。しかもこのクローンは、調べたい細胞があれば僅か3週間でマウス個体が得られるので、研究の効率化も期待できます。

私たちは、この体細胞クローン技術と、広島大学の強みであるゲノム編集技術や他の先端技術との融合、国内外機関との共同研究等を通じ、放射線影響・医学研究に応用できる、新たな疾患モデルの開発とその普及に努めて参りたいと考えています。今後も何とぞご指導ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

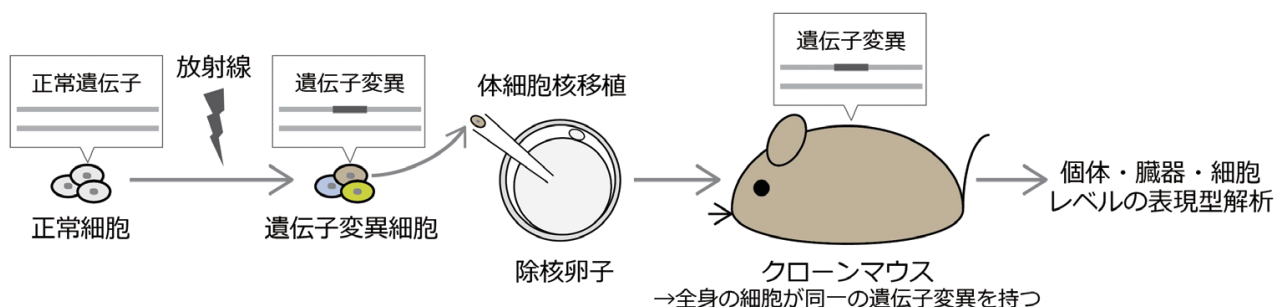


図. 放射線影響解析研究への体細胞クローン技術の応用

原爆放射線医科学研究所 放射線先端医学実験棟 看板除幕式を開催しました

田代 聡

原爆放射線医科学研究所 所長
原爆放射線医科学研究所 細胞修復制御研究分野 教授

1961年に設置された原医研は、本年設立60周年を迎えました。この記念すべき年に「放射線先端医学実験棟」が完成し、5月13日には、原医研玄関ホールにおいて、越智 光夫学長はじめ多くの関係者が見守る中、無事、看板除幕式を開催することができました。

放射線先端医学実験棟は、鉄筋5階建て、延面積約4,000㎡となっており、原医研研究棟に隣接した場所に建てられました。国内外の関連研究者等との共同利用・共同研究などのために放射線実験施設、動物実験施設、遺伝子実験施設を整備し、さらに、放射線災害医療分野の人材育成のための原子力災害トレーニングセンターも設置しました。また、原爆医療関連の資料について、保管、調査、解析を行う附属被ばく資料調査解析部も移転し、その他、セミナーなどを行う講堂や会議室の整備も完了し、本格稼働に至っております。

原医研は、これまで進めてきた被爆医療・医学の実績に基づきながら、新しい方向性を持った放射線影響研究に取り組むとともに、しっかりと被爆者医療の実相を次世代に継承する責務があります。これからは、この放射線先端医学実験棟をフルに活用して、原医研が世界の放射線災害・医科学の教育研究拠点となり、放射線災害・医科学領域の発展に貢献できるように努力していく所存ですので、これからもよろしくお願いいたします。



編集後記

新型コロナウイルス感染症で日常生活がガラッと変わり2年近くが過ぎようとしています。その間オンライン化が進み、時間の節約になった面もありますが、人とのコミュニケーションの機会は極端に減ってしまいました。ふと、研究についてはどのような影響が出ているかなと思いました。現在、予測よりも感染者数が減少している様なので、このまま収束するのを祈るばかりです。

この度、BioMed News第6号を発刊するにあたって、お忙しい中ご協力いただきました執筆者ならびに広報委員の皆様にご心から感謝申し上げます。本号では、巻頭言、霞地区新任教授3名のご挨拶、新設講座紹介、座右の銘、トピックス、すぐれた論文や研究最前線などについて掲載しました。研究においてコミュニケーションツールの一つとしてお役立て頂けると幸いです。

2021年11月 広報委員 中野 由紀子

2021年（令和3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>