

HIROSHIMA UNIVERSITY BHS NEWS

Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences

目次

Preface 巻頭言	
「適切な研究を遂行するために」……………太田 茂	1
Greetings ご挨拶	
「就任の御挨拶」……………相澤 秀紀	2
「就任の御挨拶」……………志馬 伸朗	3
「広島大学歯学部の新なる国際化をめざして」 ……………藤井万紀子	4
「就任の御挨拶」……………保田 浩志	5
My Motto 座右の銘	
「現在に満足し、明日への最善を尽くせ」 ……………谷本 啓二	6
Research Frontline 研究最前線	
「生体のエネルギー代謝や脂肪分解を 制御する新たな分子」 ……………兼松 隆	7
「実用抗生物質を産生する大腸菌の創生と プロバイオティクス創薬への挑戦」 ……………杉山 政則	8
Excellent Paper すぐれた論文	
「RORC遺伝子異常による原発性免疫不全症の発見」 ……………岡田 賢	9
Prize Winner 各賞受賞者紹介	
「紫綬褒章を受章して」……………越智 光夫	10
Air Mail 広大から海外へ留学している若手の日記	
「米国国立衛生研究所留学便り」……………中村 優子	11
編集後記……………花岡 秀明	12

適切な研究を遂行するために

医歯薬保健学研究院・副研究院長 太田 茂

高血圧治療薬ディオバンの臨床研究に関する不正や昨年当初に発表された理化学研究所におけるSTAP細胞発見にまつわる不正など、最近になって論文の捏造、改ざん、盗用といった研究不正問題が社会でも大きく取り扱われ、科学に対する信頼性が損なわれる危機といっても良い状況になっていると思います。

これに対して文部科学省は昨年8月に「研究活動における不正行為への対応等に関するガイドライン」を発表しています。従来研究活動における不正行為への対応は研究者個人の責任に委ねられている側面が強かったのですが、このガイドラインにおいては大学等の研究機関が責任を持って不正行為の防止に関わるよう求められています。研究活動における不正行為は研究活動とその成果発表の本質に反するものであり、科学そのものに対する背信行為であるといえます。また個々の研究者はもとより、大学等の研究機関も不正行為に対して厳しい姿勢で臨む必要があると定められています。大学においては管理責任体制を明確にしなければなりませんし、積極的に不正行為の事前防止に取り組む必要が生じています。

大学の対応としては、不正行為の告発受付、事案の調査、不服申し立て、調査結果の公表等について具体的に取り決め、文部科学省に報告をする必要があります。この際、調査は迅速に行う必要がありますし、調査委員会のメンバーも半数以上は外部有識者で構成することが求められています。

また不正行為と認められた場合は競争的資金の返還、競争的資金への申請の制限のみではなく、大学に対しても間接経費の削減等の措置が行われる場合もあります。

不正行為の事前防止のための具体的な取り組みとして、研究倫理教育の実施による研究者倫理の向上が挙げられます。教員や大学院生(修士課程、博士課程)は研究倫理教育を受講しなければなりません。競争的資金を得る場合には研究倫理教育を受講した証明が必要となります。これを受けて医歯薬保健学研究院においても12月15日、12月21日に対象者全員に対して研究倫理に関するFDを開講します。

更に、今後論文等を発表する際には、実験ノート等の研究データの保存が義務づけられます。原則として論文発表後10年間です。また試料については、不安定なもの等保存が困難な場合を除いて、5年間の保存となります。

このような取り組みは研究者(教員・学生等)にとってかなり厳しい(手間のかかる)ものであることは間違いありません。私達が「科学者」としての信頼を回復するためには、一人一人が「科学者」として自覚を持って誠実に日々の研究活動を行うことが求められている事は言うまでもありませんが、そのことに加えて、これらの新しいルールを守り、社会から見える形で行動することも必要であると思います。是非とも「研究不正防止」に対する取り組みに関してご理解をお願い致します。



ご挨拶



就任の御挨拶

相澤 秀紀 医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門 医学分野 神経生物学 教授

この度、医歯薬保健学研究院神経生物学（旧第2解剖学）教授を拜命し、平成27年6月1日付けで着任いたしました。これまで東京医科歯科大学で動物モデルを用いた精神神経疾患の病態研究を専門として活動してきましたが、リサーチユニバーシティ広島大学では、最先端の研究を展開される諸先生と協調し、さらなる研究の展開を目指す所存であります。

また、当研究室は、医学部・大学院で組織学および神経解剖学の教育を担当しています。効率的な医学教育が求められる中、膨大な解剖学の知識体系を前にした学生に寄り添える体制を整えて参りたいと存じます。

私自身は、山形大学医学部を卒業後、千葉大学での精神科研修医を経て、千葉大学第二解剖の湯浅茂樹先生のもとで神経解剖学の世界へ入門いたしました。大脳辺縁系の機能に興味を持っていた私は、大学院では扁桃体などの大脳辺縁系の神経回路の発達について学びましたが、正直哺乳動物の脳構造は私の想像を超えてはるかに複雑でした。そんな状況の中、次第にシンプルな神経系を持つ動物を解析する事により脳を多面的に理解したいと考えるようになりました。

その後、湯浅先生の勧めで理化学研究所脳科学総合研究センターでゼブラフィッシュ及びマウス・ラットを用いた比較解剖学の研究をスタートさせました。これらの動物は、一見脳の形はかなり違うのですが、大学生時代に習った手綱核という領域を調べてみると、驚く程共通点が多く見わかりました。また、それぞれのモデル動物の利点を活かすと、解剖学だけでなく分子生物学、生理学、行動学など複数の解析技術を組み合わせる事で、脳の働きが多面的に理解できることがわかりました。

2011年に東京医科歯科大学に准教授として赴任後は、手綱核がドーパミンやセロトニンなどのモノアミン神経系の高次中枢である事に注目し、手綱核の遺伝子操作によりうつ病の動物モデルの開発に携わりました。広島大学では、脳の特定の神経回路の異常がどのようにしてうつ病に似た症状に至るのか、その機構について研究して参ります。

私で6代目となります当研究室の歴代教授は、いずれも素晴らしい御業績を残されている先生方ばかりであり、諸先生が確立された広島大学の高い教育・研究水準を前に、身の引き締まる思いです。今後とも皆様の御指導を賜りますよう、何卒よろしくお願いたします。

ご挨拶



就任の御挨拶

志馬 伸朗 医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 医学分野 救急医学 教授

このたび、2015年9月1日付にて広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門救急医学・教授を拝命致しました、志馬伸朗（しめ のぶあき）と申します。馬、を“め”と呼ぶのは、“駿馬（しゅんめ）”“神馬（しんめ）”など、というポジティブな意味合いが籠もっていると聞き及んでおります。

私は、京都北部の福知山という町で生まれ、医師生活の大半を京都にて過ごして参りました。この度、広島大学に受け入れて頂くこととなりましたが、ほとんど縁故や土地勘のない場所での勤務となることから、皆様方には様々な御迷惑やご不便をおかけすることがあろうかと存じます。焦らずに徐々に慣れて参りたく存じますので、どうか温かく見守って頂ければ幸甚でございます。

救急医学あるいは救急医療の範疇は、初期診療、入院集中治療から、病院前救護、あるいは災害対応まで極めて幅広くなっております。当部門は、これら全ての救急部門に対応可能な、全国の国立大学病院の中でも類い希な充実した部門として確立されています。これは、谷川前教授および教職員が、人、システム、ハードウェアをしっかりと作り上げてこられた結果であると思います。このすばらしい遺産を崩さないように維持しながら、さらに少しでも改善、発展できる道を模索して参りたいと考えております。

私は、広い救急医学分野の中でも、敗血症、急性呼吸不全、あるいは感染免疫といった内科的救急・集中治療をどちらかと言えば専門として参りました。また、長らく小児重症患者の集中治療にも携わって参りました。これらの領域を中心に、関連診療科あるいは基礎医学教室とのシームレスな連携をとり、高い質の臨床、教育、研究成果を生み出せるよう努めて参ります。

私は、救命救急・集中治療医に必要な資質を、4つのS (Speed, Skill, SmartそしてSmile)として表現しております。急性期重症患者に対して、素早く、上手に、賢く対応できることは何よりも重要です。最も重要なのは最後のSで、どんな苦境においても笑顔を忘れないこと、回りの全てのスタッフと仲良くすることが大事だと思っています。このモットーのもとに、当部門の構成員がそれぞれの持ち場で力を発揮し、その結果として大学・病院の一中央部門として各診療科の診療サポートが出来るよう、鋭意努力して参ります。

今後とも、一層の御指導、御鞭撻と、御愛顧を御願ひいたく存じます。

ご挨拶



広島大学歯学部の新なる国際化をめざして

藤井 万紀子 医歯薬保健学研究院 統合健康科学部門 歯学分野
国際歯科医学連携開発学 教授

この度、広島大学大学院医歯薬保健学研究院・統合健康科学部門・国際歯科医学連携開発学研究室教授を拝命し、平成27年9月1日付けで着任致しました。紙面をお借りして皆様にご挨拶申し上げます。

私は平成4年に広島大学歯学部を卒業し、東京医科歯科大学歯学部口腔外科学第二講座に入局しました。歯科医師および口腔外科医として臨床経験を積みつつ、翌年同大学歯学研究科博士課程に進学し、口腔外科学第二講座の榎本昭二教授（現名誉教授）、故鎌田伸之先生（元広島大学歯学部教授）、東京大学医科学研究所がん細胞学教室の黒木登志夫教授（日本学術振興会学術システム研究センター相談役、前岐阜大学長、東京大学名誉教授）の指導のもとでヒト扁平上皮がんの研究を行い、歯学博士を取得しました。

学位取得後は（財）癌研究会癌研究所生化学部に嘱託研究員として3年間勤務し、宮園浩平部長（現東京大学大学院医学系研究科教授）のもと、骨芽細胞、軟骨細胞の分化におけるBMPおよびTGF- β シグナルの分子生物学的機能について研究を行いました。その後平成12年より米国NCI/NIHのCell Regulation and Carcinogenesis研究室のDr. Anita B. Robertsのもとで客員研究員として5年間に亘る研究生を送りました。Dr. Roberts はTGF- β を最初に発見した研究者の一人で、残念ながら平成18年に逝去しましたが、研究業績のみならず、各国から集まった研究員に対する素晴らしいメンターシップを間近で見ることができ、私にとって非常に幸運な研究留学となりました。帰国した後、自治医科大学医学部病態生化学講座の富永慎一教授のもと講師として2年間教育研究に携わり、その後愛知県がんセンター研究所分子腫瘍学教室の主任研究員として、関戸好孝部長のもとで8年間悪性中皮腫の研究を行って参りました。

長年に亘り基礎研究活動に没頭して参りましたが、今回、新たに歯学部の新なる国際化を推進する大役を担うこととなり、身の引き締まる思いであります。広島大学歯学部では、現在2か国語で授業を行い、東南アジア、ブラジルの連携大学からの留学生と共に歯学教育を受ける歯学研究人材育成プログラム（国際歯学コース）が既に開始されております。非常に素晴らしいプログラムで、これまで携わってきた多くの先生方のご苦勞や想いを感じております。今後は各国の事情や現地での状況等をできるだけ早く把握することに努め、ジョイントディグリーやダブルディグリーの設置を推進することにより海外連携大学との効率的且つ効果的な学部および大学院教育、臨床教育ができる体制を整えていきたいと考えています。口腔外科診療や一般診療を行い、国内外で基礎研究に精力的に取り組んだ経験をもとに、基礎分野と臨床分野にわたる総合的な視点での国際教育プログラム作りにとり組みたいと思います。

ご挨拶

就任の御挨拶

保田 浩志 原爆放射線医学研究所 放射線影響評価研究部門
線量測定・評価研究分野 教授



↑自画像
(趣味は絵を描くことです)

このたび平成27年10月1日付で原医研の教授（線量測定・評価研究分野）に任ぜられました保田浩志です。生まれ育った兵庫県神戸市と同じ瀬戸内にある広島は、とても住みやすく落ち着くところで、広島大学で働ける幸運を日々感じています。

これまで、私は、一貫して、環境に存在する放射線が人の健康にもたらす影響を明らかにするという狙いに立って、人の被ばく線量を測定・評価するための研究に

携わってきました。放射線管理に用いられる物理学的な線量は、性能の良い測定器と精密なプログラムがあれば、正確に知ることができます。しかしながら、人の身体に現れる影響は、本質的に確率的な分布を持つことに加え、年齢や遺伝的要因等によって変わる複雑な現象であることが分かっています。

そこで、今後は、物理的な線量を精密に測ることのみならず、放射線の健康影響のメカニズムに関する最新の知見を物理的・化学的な情報と組み合わせて解析することにより、より信頼性の高いテラーメイドの健康リスク評価を行えるようにしたいと考えています。そして、その成果を、被爆者や福島原発事故で被災した人々の健康増進や安心感の醸成また、より効果の高い放射線診療の実現等に広く役立てたいと望んでいます。

そうした研究に取り組む上で、被爆地・広島に在り被爆者の方々の膨大なデータを有する本大学は最適なところであり、大きな飛躍をもたらしてくれると確信しています。

並行して、広島大学が取り組んでいる緊急時対応に係る放射線防護のための体制整備にもできる限り寄与したいと考えています。大規模な原子力災害が発生した際に人的被害を最小限に留めるための有効な方策は、救急救命医療に携わる医師、看護師・技師、医学物理士、放射線の線量・リスク評価の専門家、それらの専門家と密に連携協力できる十分な知識と経験を持った消防隊員や自治体職員等が必要な場所にいつも存在し、いざという時に一元的な体制の下で迅速的確に活動できる体制を構築し堅持することです。その社会的に重要な取組みに、放射線防護の専門家として一定の貢献をし続けたいと考えています。

大規模な原子力災害は国境を越えて広く影響を及ぼしますので、それに備えて国際原子力機関（IAEA）等の国連専門機関を含むグローバルな人的ネットワークを形成することも重要です。これについても、国連科学委員会（UNSCEAR）事務局において3年間プロジェクトマネジメントに従事した経験を活かし、本大学が緊急時対応における日本の拠点として国際的にも広く認知されるよう、積極的に取り組んでいきたいと考えています。

世界が知る広島の地にあり優れた研究・教育環境を有する本大学で働ける幸運に感謝しつつ、本大学を放射線防護・安全の分野においてもCenter of Excellenceとするべく、教育と研究に持てる力を尽くしたいと考えています。ご指導ご鞭撻のほど何とぞよろしくお願いいたします。

座右の銘

「現在に満足し、明日への最善を尽くせ」

谷本 啓二

医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 歯学分野 歯科放射線学 教授



僕の父は、呉市で小さなパン工場を経営していました。小さなパン工場なので社長兼職人です。とても酒の好きな人で（しっかり僕に遺伝していますが）夜遅く、いわゆる午前様になって帰ることも時々ありました。パンの仕込みは早朝4時から行います。夜遅く帰宅して車庫で眠るほど沢山飲んで帰った父は、それでも、翌朝4時に起床してパンの仕込みをしていました。僕はそんな父を尊敬していました。その父がいつも、晩酌の時に、僕に「現在に満足し、明日への最善を尽くせ」と、言い聞かせ続けたので、僕の頭の中にはこの言葉が定着しました。でも中学生の頃の僕は「この言葉は変だ。現在に満足したら、明日に向かって最善を尽くす必要がなくなる。」だから変だと思っていたのです。現在に満足することができなければ、満足できるような状態にするために努力できる、だから、現在に満足してはいけないと思っていました。月日が経つと、大人になっていきます。世の中との関わりも深くなっていきます。そのうち、「そうか。現在に満足せず、不満ばかり持っていたのでは、最善を尽くす気にもならないんだ」ということに気づきます。こうして、僕はまた、父の言葉が好きになりました。現在に満足した上でさらに努力して明日への最善を尽くせるような人間になれたらいいなと思うようになりました。今では、これが僕にとって座右の銘なんだなと思うようになりました。

実はもう一つ高校生の時から好きな言葉があります。それは、ミュージカル映画「マイフェアレディ」の中のことばです。皆さんはこの映画をご存知ですか？この映画は、言語学者のHiggins 教授（Rex Harrison）が、下品な英語（Cockney English）を話すEliza（Audrey Hepburn）というロンドンの下町の花売り娘の言葉を矯正し、うまくLadyに仕立て上げることができるかどうかPickering大佐と賭けをする物語です。Cockney Englishはオーストラリア英語に似ていて、Today を/tədaɪ/と発音したり、/h/の発音をしなかったり、独特の発音をします。/ei/を/ai/というのを矯正するのに、「The rain in Spain stays mainly in the plain.」という文が用いられたり、/h/を発声させるために口ソクの灯が用いられたり、様々な工夫が紹介され、なるほどと思わせるとても楽しいものでした。その中で、Higgins教授が感情的になっている時、Pickering大佐が冷静になって彼女をちゃんと扱うようにアドバイスする場面があり「Higgins! Be reasonable!」と言っていました。この言葉が印象的で、それ以来、いろんな筋の通らない場面で、心の中で『Be reasonable!』と思うようになりました。英語が嫌いな人がいたら一度この映画を見て下さい。英語学習が楽しくなるかも知れませんよ。

私の専攻する歯科放射線学では、筋の通らない解釈をすると誤診してしまいます。診断においても治療においても「Be reasonable!」は最も大切なことです。これからも、この気持ちだけは大切に生きていきたいです。皆さんもよろしければ一緒に「Be reasonable!」で生きましょう。一生、後悔せずにすみませよ。

研究最前線



生体のエネルギー代謝や脂肪分解を制御する新たな分子

兼松 隆 医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門 歯学分野 細胞分子薬理学 教授

肥満は、脂肪の蓄積と消費のバランスの崩れによって引き起こされ、糖尿病や高血圧などの生活習慣病の発症リスクを高めて病態の進展を助長します。よって、脂肪細胞における脂肪の蓄積や分解の分子メカニズムを明らかにすることは、複雑な生体のエネルギー代謝の理解に役立ちます。脂肪細胞は、長らく余剰エネルギーの単なる貯蔵庫と考えられ厄介者扱いされてきました。しかし、21世紀に入りアディポカインの産生などを介して、身体の恒常性維持に多様な機能を発揮する重要な臓器だと分かってきました。

脂肪細胞には、生体の過剰なエネルギーを脂肪として蓄える白色脂肪細胞と逆に消費する褐色脂肪細胞があります。褐色脂肪細胞とは、ミトコンドリアにおける非ふるえ熱産生系を介して余分なエネルギーを熱として放散させる体熱産生に特化した細胞です。最近、その活性制御と肥満との関係が重要だと注目されましたが、ヒト成人では、褐色脂肪細胞は首筋や肩甲骨の周囲、脇や鎖骨の下などにわずかにしか存在しないため、この褐色脂肪細胞を活性化させても果たしてダイエットに役立つのかとの疑問があります。そんな中、白色脂肪組織の中に褐色脂肪細胞様の第3の脂肪細胞（ベージュ脂肪細胞）が報告されました。ベージュ脂肪細胞は、寒冷刺激などによって白色脂肪組織の中から分化してくる新たな体熱産生細胞として注目されています。脂肪細胞はまだまだ分からないことがある魅力的な細胞と言えます。

我々は、ある分子の機能解析から、この分子が脂肪細胞に蓄えられた脂肪の分解や生体の熱産生を調節していることを見出しました。この分子は、全く別の研究から見出され、その構造的・機能的特徴から phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP) と名付けました。PRIP遺伝子をマウスで欠損させたところ、白色脂肪組織が野生型マウスよりも小さいことに気が付きました。そこで、その原因を解析したところ、PRIPは白色脂肪細胞に蓄積した脂肪を分解するリパーゼ酵素の脱リン酸化過程を制御して、脂肪分解を調節していることが分かりました (PLOS ONE, 2014)。さて、PRIP遺伝子が欠損したマウスでは脂肪分解系が亢進しているのですが、分解された脂肪は他の臓器に蓄積しないことから、このマウスではエネルギー代謝系の亢進も起こっていると示唆されました。そこで、PRIP遺伝子欠損マウスに高脂肪食を与えたところ、白色脂肪組織は小さく、このマウスは太らない表現型を示し、体温も高く、褐色脂肪細胞におけるエネルギー代謝の亢進がみられました (投稿中)。すなわち、PRIPは生体の脂肪分解やエネルギー産生系を調節する新たな分子と言えます。今後は、寒冷刺激などで誘導されるベージュ脂肪細胞とPRIP分子の関係を明らかにしていこうと考えています。

研究最前線



実用抗生物質を産生する大腸菌の創生とプロバイオティクス創薬への挑戦

杉山 政則 薬学部長
医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 薬学分野 遺伝子制御科学 教授

感染症治療薬として使われる「抗生物質」は、もともとは微生物によってつくられる物質です。私たちはその微生物の培養液から精製したものを医薬品として利用しています。他方、その物質の化学構造が明らかになれば、有機化学の手法を駆使して化学合成医薬品として市場に登場することもあります。

私の研究室では、抗生物質の7割以上をつくる微生物「放線菌」の抗生物質生合成メカニズムを明らかにすべく研究を推進しています。最近の話題としては、既存の薬剤耐性を示す結核菌に対して、二次選択的に用いる抗結核薬「D-サイクロセリン (D-CS)」の生合成遺伝子クラスターの取得に成功しました。そこで、D-CS生合成経路上にあるすべての酵素のX線結晶構造解析による立体構造の決定と、生合成遺伝子クラスターの発現制御機構の解明を進めています。具体的には、D-CSを生産する放線菌 *Streptomyces lavendulae* から、D-CS生合成遺伝子クラスターをクローニングし、かつ、その生合成経路上にある酵素を明らかにしました。ごく最近、これらの遺伝子群を大腸菌の細胞内に導入することにより、親株であるD-CS生産菌 *S. lavendulae* のD-CS産生能力を超える大腸菌を遺伝子工学的に育種することに成功しました。

他方、「プロバイオティクス」という言葉が近年よく聞かれるようになってきました。これは「ヒトの健康維持に有益な働きをする、人体への安全性が保障されている微生物」のことで、乳酸菌や麹菌はプロバイオティクスの代表です。

私の研究室では、自然界の植物に特化して乳酸菌を探索分離してきました。これまでに分類学的に同定された植物乳酸菌は600株を超えています。この植物乳酸菌ライブラリーから、必要に応じて、保健機能性を有する乳酸菌をスクリーニングしています。その中で、動物実験やヒト臨床試験を通じて、 γ -GTP値を有意に下げる植物乳酸菌 *Lactobacillus plantarum* SN13Tや、インフルエンザウイルスの増殖阻害が期待できる物質を産生する *Lactobacillus plantarum* SN35N、脂肪肝の改善と体内脂肪の蓄積抑制に有効な *Pediococcus pentosaceus* LP28の取得に成功し、現在、その優れた保健機能性を物質レベルおよび遺伝子レベルで調べています。特に、*Pediococcus pentosaceus* LP28については既に全ゲノムの解読を完了し、DNAデータバンクに登録する作業も終了しました。特許申請書と原著論文が受理され次第、その情報は公開される予定です。さらに、特許申請の関係で詳しくは述べることはできませんが、麹菌の一種を特定条件下で固体培養すると、腐敗細菌や敗血症の原因菌に対する新奇抗菌物質を産生することを見出し、現在、その化学構造の決定を急いでいます。それに加えて、麹菌 *Aspergillus oryzae* を特定条件下で培養すると、歯周病の主な原因菌である *Porphyromonas gingivalis* の産生する毒素gingipainの活性を阻害する物質をつくることを発見しました。*P. gingivalis* は嫌気性細菌なので、歯と歯茎の奥深く侵入し、gingipainで歯周組織を破壊しながら血管に侵入します。その結果、その毒素がTNF- α の過剰生産を促すことで、インスリンの働きを阻害し、糖尿病の発症や増悪化させることがわかっています。また、血流にのった *P. gingivalis* が肝臓に到達すると肝炎を起こすことが報告されています。私の研究室では、麹菌の産生するgingipain阻害剤を医薬品にするための研究を推進しています。

このように、薬学領域に籍を置く者として、構造生物学や分子生物学の技術を駆使しながら、革新的医薬品の開発をめざしています。

すぐれた論文



RORC遺伝子異常による原発性免疫不全症の発見

岡田 賢 医歯薬保健学研究院 統合健康科学部門 医学分野 小児科学 講師

ヘルパー T細胞のサブセットの一つであるTh17細胞は、2005年に最初に報告された細胞群で、インターロイキン17 (IL-17) やIL-22の産生を介して、自己免疫疾患や炎症性腸疾患の発症に関与しています。IL-17は、カンジダに対する免疫反応にも重要であり、IL-17シグナル伝達が先天的に障害された患者は、慢性の皮膚粘膜カンジダ感染 (CMC: Chronic Mucocutaneous Candidiasis) を発症することが知られています。本研究で我々は、Th17細胞のマスター転写因子であるRORC遺伝子 (ROR γ T、ROR γ をコード) の機能が先天的に欠損した原発性免疫不全症患者 (3家系7症例) を世界で初めて同定し、その病態を明らかとすることに成功しました。

RORC遺伝子異常が認められた3家系は全て近親婚家系で、患者ではホモ接合性変異が認められました。機能解析で同定されたRORC遺伝子変異は、完全機能喪失型の変異であることが明らかとなりました。RORC遺伝子の機能を完全に喪失した (RORC^{-/-}) 患者7症例のうち6症例は、乳幼児期にCMCを発症していました。RORC^{-/-}患者ではTh17細胞の著減、IL-17産生障害が認められ、CMCの発症原因と考えられました。この所見は、Rorc遺伝子を欠損した (Rorc^{-/-}) マウスと一致した表現系でした。

一方で驚いたことに、全てのRORC^{-/-}患者でマイコバクテリアによる重症感染症が認められました。過去にRorc^{-/-}マウスでマイコバクテリアに対する易感染性は報告されていなかったため、この表現系に注目して研究を進めました。マイコバクテリアに対する宿主の感染防御にインターフェロン γ (IFN- γ) が重要であるため、IFN- γ に着目して解析を行いました。その結果、RORC^{-/-}患者ではマイコバクテリア感染により誘導されるIFN- γ 産生が障害されていることが明らかとなりました。さらにRorc^{-/-}マウスに対する感染実験で、結核菌、BCGに対する易感染性が証明され、マイコバクテリアに対する易感染性は、ヒトとマウスに共通した表現系であることが明らかとなりました。

これら一連の研究結果から、ヒトにおいてカンジダに対する粘膜免疫、マイコバクテリアに対する全身性免疫応答にRORC遺伝子が必須であることを明らかとしました。さらに、マイコバクテリアに対する易感染性はIFN- γ 産生障害に基づいており、IFN- γ 投与がRORC^{-/-}患者のマイコバクテリア感染に有効である可能性が示されました。

本研究は、ロックフェラー大学に留学した際に発見し、帰国後に小林教授の指導の下で研究を継続することで、論文発表に至りました。ご指導頂きましたJean-Laurent Casanova教授、小林正夫教授、ロックフェラー大学で研究を引き継いだポストクのJanet Markleにこの場を借りてお礼申し上げます。

【論文情報】

雑誌名: Science

論文タイトル: Impairment of immunity to *Candida* and *Mycobacterium* in humans with bi-allelic RORC mutations

著者名: Okada, S. et al.

DIO番号: 10.1126/science. aaa4282

各賞受賞者紹介



紫綬褒章を受章して

越智 光夫 広島大学長
医歯薬保健学研究院 統合健康科学部門 医学分野 整形外科学 教授

「自家培養軟骨の開発」にかかる発明改良功績により、平成27年春の紫綬褒章を受章しました。思いもよらなかったことですが、私のアイデアの社会実装が可能になったのも広島大学、島根大学医学部、企業の皆さん、そして何より臨床研究・治験に快くご協力くださった患者さんのおかげであり、今回の受章はそうした全員に贈られたものと受け止めております。

自家培養軟骨は日本発としては初めての再生医療等製品であり、日本の成長戦略に合致するとともに、生活の質を向上するうえで役立てていただけるものと確信しております。

スポーツ外傷などで起きる膝関節の軟骨欠損症の根治療法として、海外では欠損部に骨膜のパッチを当てたうえで、体外で培養した自身の軟骨細胞を液体の状態での部に注入移植する方法が試みられてきました。しかし、その方法では移植した培養軟骨が患部から漏れ出るなどの問題がありました。

そこで「足場」となる材料として美容外科領域でしわ取りコラーゲンとして使われており、安全性が担保されていたアテロコラーゲンに着目し、これを支持体として混合培養する「自家培養軟骨移植術」を考案しました。適切な濃度などの実験を踏まえ、島根医科大学（現島根大学医学部）で1996年から、世界に先駆けて臨床研究を始めました。

この培養技術は愛知県蒲郡市に本社を置くバイオベンチャー企業のジャパン・ティッシュ・エンジニアリング（J-TEC）に技術移転し、2012年に製造販売承認を取得、2013年4月から保険適用になりました。現在、全都道府県の200を超える病院で移植治療を受けることができるようになっています。

さらに、より侵襲の少ない新しい治療法として、今年2月から、自家骨髄間葉系細胞を用いた磁気ターゲティングによる関節軟骨欠損修復の臨床研究を世界で初めて開始いたしました。

MRIで用いられている造影剤（鉄粉）を取り込ませた間葉系幹細胞を膝関節内に注射し、体外から磁場をかけて、細胞を欠損部に集中させることで軟骨を修復する治療を目指しています。細胞に取り込まれた鉄粉は2週間ではほぼ排出され、血中に取り込まれ、ヘモグロビン産生に使用されます。一回の使用量はMRIの使用量の半量です。この方法も考案から実施までに幾多の実験と多くの時間を要しました。

アイデアのもとになったのはセルソーティングの原理と広島大学で行われていたリポソームに磁性体をつけて必要な場所に薬剤を運ぶドラッグデリバリーシステムでした。

科学の世界では、ニュートンのリンゴと万有引力のエピソードに代表されるようなserendipity（思いがけないものを発見する能力）がしばしば話題になります。私もそうした数々の事例が科学の発展に貢献したことはよく承知しています。

私の場合は、新たな情報をキャッチできるように高くアンテナを張り巡らし、「患者さんにより良い治療を提供するために、応用できる技術はないか」と常に考えることをモットーとしてきました。研究で最も大事なことは、以前この冊子の「My Motto 座右の銘」でも書きましたが、問題意識をもって考え続けることだと思っています。何も無いところから急にアイデアは生まれません。

「突如として啓示を受けることはある。しかしそれは無意識下で思索的研究がずっと継続していたことを示していることなのである」。数学者、物理学者として有名なポアンカレのこの言葉と、本学の前身である広島文理科大学の助教授を一時期務めた数学者、岡潔の「トンネルを抜けて眼下に海が広がっているのが見えたとき、問題が解けた」という言葉には、相通ずるものがあると思います。



広大から海外へ留学している若手の日記

米国国立衛生研究所留学便り

中村 優子 広島大学病院 放射線診断科 助教（当時）

私は現在、米国国立衛生研究所 National Institutes of Health (NIH) の小林久隆先生の研究室に留学しております。NIHは1887年に設立された合衆国でもっとも古い医学研究の拠点機関で、Institutesと複数形であるように、さまざまな組織によって構成されており、私はそのうちの一つである国立癌研究所（National Cancer Institute：NCI）で研修を積ませていただいております。

NIHがあるベセスダはワシントンD.C.の中心地へわずか20分の距離に位置しており、非常に治安のよい都市としても有名で、過ごしやすい町です。ただ冬の寒さは厳しく、積雪もまれではありません。

小林久隆先生は先日日本の新聞でも取り上げられていた「近赤外光線免疫療法（Near Infrared Photoimmunotherapy：NIR-PIT）」を開発された著名な先生です。NIR-PITの作用機序ですが、まず癌細胞の表面にある特異的タンパク質を認識するモノクローナル抗体と特定の波長（近赤外線）の光に曝露されると急激に細胞を破壊する分子である光線感作物質を結合させます。この光線感作物質はモノクローナル抗体によって標的とする癌細胞に運ばれ、近赤外線を照射することによって光線感作物質とモノクローナル抗体の結合体が癌細胞のみを選択的に死滅させる治療法です。近赤外線そのものには毒性はないため、周囲の正常組織を傷つけることなく癌細胞のみを治療することができ、非常に有望視されている治療法で、米国ではすでに治験が開始されています。私は画像診断医であるので、この治療による画像変化を主に検討しており、顕微鏡やMRIを用いながら、日々細胞やマウスと格闘を繰り返しています。また小林先生は光イメージングをはじめとした分子イメージングの大家でもあり、癌細胞をターゲットとした光イメージングにも挑戦させていただいています。渡米前は言葉としてしか知らなかった光イメージングというあらたな画像の可能性に触れることができる毎日は非常に刺激的です。

最後になりましたが、私に留学の機会を与えていただき、貴重な経験をさせてくださっている広島大学放射線診断学 栗井和夫教授ならびに医局の先生方にこの場を借りまして厚くお礼申し上げます。



私が現在お世話になっているNIH building10の外観

編集後記

暑い暑いと言っておりましたが、あっという間に紅葉の時期を過ぎ、年の瀬を感じる頃となりました。今年、霞キャンパスのある広島市は被爆70周年という節目の年を迎え、改めて平和の尊さを市民全体で考える年となっております。この時期の広島風物詩として、平和大通りを中心に行われているイルミネーションが市民に親しまれていますが、今年は平和という言葉から連想される「優しさ・未来・希望」をキーワードにして装飾されているそうです。周囲に目を向けると、世界規模で起こる自然災害や気候変動、そして地域紛争などがあり、国際化が進む中で、私達はこうした問題に直面していると言えます。おそらく、ここを訪れる多くの市民が、例年以上に平和の尊さについて、思いを寄せることになるでしょう。

広島大学は、基本理念の1つとして「平和を希求する精神」を掲げており、授業を通じて、絶えず平和について考える機会を持つとされています。今後、これまで以上に国際平和都市ヒロシマにある広島大学から平和を希求する優れた人材を育成することが重要になり、また期待されていると思われまます。学長がメッセージで述べられているように、広島大学は「100年後にも世界で光り輝く大学」を目指しており、こうした基本理念を大切にしながら、各部門では更なる成果を生み出し、その成果を発信されておられると存じます。私も、日々努力を積み重ねなくてはと思っています。

今号から、BHS NEWSはこれまでよりスリム化し、デザインを一新しました。本誌は、研究科の意志及び研究科の活動等新しい情報を発信すべく編集しており、これからも皆様に親しみやすい広報誌となるよう、努めてまいります。

2016年が構成員の皆様にとって、良い年となりますよう、祈念いたします。

2015年12月 広報委員 花岡 秀明

2015年（平成27年）12月発行

編集発行 広島大学大学院医歯薬保健学研究院・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）

FAX (082) 257-5615

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

URL <http://www.hiroshima-u.ac.jp/bimes>

印刷 株式会社ニシキプリント

研究院長・研究科長 安井 弥

□広報委員会委員（○委員長）

- 坂口 剛正（医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門 教授（医学分野））
- 酒井 規雄（医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門 教授（医学分野））
- 松浪 勝義（医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門 教授（薬学分野））
- 花岡 秀明（医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 教授（保健学分野））
- 松原 昭郎（医歯薬保健学研究院 統合健康科学部門 教授（医学分野））
- 竹本 俊伸（医歯薬保健学研究院 統合健康科学部門 教授（歯学分野））
- 大瀧 慈（原爆放射線医科学研究所 放射線影響評価研究部門 教授）
- 大上 直秀（医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門 准教授（医学分野））
- 岡本 泰昌（医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 准教授（医学分野））
- 吉川 峰加（医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 准教授（歯学分野））
- 的場 康幸（医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 准教授（薬学分野））
- 高橋 真（医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 講師（保健学分野））
- 藤本紗央里（医歯薬保健学研究院 統合健康科学部門 講師（保健学分野））