

# HIROSHIMA UNIVERSITY BHS NEWS

Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences

## 目次

Preface 巻頭言	
「国際的研究力・教育力の強化と REPUTATIONの向上」	安井 弥 1
Greetings ご挨拶	
「就任のご挨拶」	柿本 直也 2
My Motto 座右の銘	
「患者ファーストの医療を実践すること」	片岡 健 2
Activities 活動	
「米国ワシントン大学留学便りと新講座 「ストレス分子動態学」の紹介」	齋藤 敦 3
「テキサス大学MDアンダーソンがんセンター (MDACC) との姉妹協定 (Global Academic Program: GAP) 締結に向けて」	永田 靖 4
Research Frontline 研究最前線	
「神経細胞のオシレーションに関わる 分子メカニズムの解明」	橋本 浩一 5
「思春期特発性側弯症の 発症メカニズム解明に向けて」	宿南 知佐 6
Excellent Paper すぐれた論文	
「肝臓がん300例の全ゲノムを解読—ゲノム構造異常や 非コード領域の変異を多数同定—」	茶山 一彰 7
Topics 新たな予算獲得	
「新たな共用システム導入支援プログラムに 採択されました」	菅井 基行 8
編集後記	保田 浩志 8

### 国際的研究力・教育力の強化とREPUTATIONの向上

医歯薬保健学研究科長・研究科長 安井 弥



越智学長の就任以来1年半の間に、国際交流に関する大学間協定の締結はすでに42（アジア・オセアニア29、ヨーロッパ7、中東5、中南米1）を数え、総数で約200の大学・研究機関となっています。霞における学部・研究科・病院レベルでの部局間協定も最近大きく数を伸ばしています。これをしつ

かりと国際共同研究、留学生の獲得、海外への留学者の増加につなげる必要があります。国際共同研究の推進のひとつとして、がん研究・診療の最高峰である米国テキサス大学MDアンダーソンがんセンターとのGlobal Academic Program (GAP) のキックオフミーティングとして、本年7月に合同国際シンポジウムを行いました。先方からは、放射線治療で長く世界のトップを走っておられる広島大学出身のRitsuko Komaki先生、GAP担当のOliver Bogler先生ほか計10名が参加し、広島大学からは永田 靖先生をはじめ9名が最新の研究成果を発表しました。今後の共同研究の対象として、放射線治療の他、肺がん、肝がん、消化管がんなどが候補に挙がっています。幸い、向こうには当研究室の出身者がスタッフとして3名、ポスドクとして1名働いており、彼らを通して、具体的な共同研究の検討を始めたところです。また、医学研究実習の医学科4年の学生を本年度初めて派遣しました。関連の先生方のご協力をお願いいたします。

近年、国内学会においても国際化が進んでおり、海外からの演題、参加者は年々増加しています。去る8月に高田 隆先生が主催された日本臨床口腔病理学会は完全英語化で行われ、海外からの参加者が1/3を占めていました。来年3月に広島で開催する日本胃癌学会も主題はすべて英語での発表とし、海外からの一般演題も100近くにおよびます。このような学会開催も海外における広島大学のreputationの向上に貢献するものと考えています。一方で、以前より指摘されている日本の医学生・医師の英語力不足は深刻です。日本語で十分に高いレベルの教育・研究が行われている、日本語でないと細かいニュアンスが伝わらない、との意見もありますが、それではグローバル化した世界では何の情報も発信することはできません。本年度から、学部・大学院ともに講義スライド・資料の英語化を徹底しました。また、12月の研究科FDは学生にも参加を呼びかけ、海外日本人研究者ネットワークの会長である佐々木敦朗先生に、海外で活躍するためのノウハウとサポートについてお話ししていただく予定です。本学は今年4月から、すべての教員募集を国際公募としています。広島大学の教員になるためにも、国際競争を勝ち抜かなければならないということを、学生には十分に認識させる必要があります。



テキサス大学MDアンダーソンがんセンターとのGAP締結に向けた覚書を締結



## ご挨拶



### 就任のご挨拶

**柿本 直也** 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

この度、広島大学大学院医歯薬保健学研究院応用生命科学部門（歯科放射線学）の教授を拝命し、平成28年10月1日付けで着任しました。この場をお借りして皆様にご挨拶申し上げます。

私は大阪の出身で、平成8年に大阪大学歯学部を卒業し、大阪大学大学院歯学研究科に進学し、歯科放射線学教室に入局しました。当時、測端孟先生（現名誉教授）が教室を主宰されており、放射線治療にて癌が治ること、画像診断を行うことで見えないところの病変を指摘できることに驚きと面白さを感じ、毎日のように新しいことに触れる生活を送ることができました。学位取得後は、大阪大学大学院医学系研究科集学放射線治療部（現放射線統合医学講座放射線治療学教室）にもお世話になり、全身治療としての放射線治療を学びつつ、口腔癌に特化した放射線治療の習得に励みました。画像診断と放射線治療の両方に関わることができたことで今日に至ったと感じております。

広島という放射線にとって特別な場所で、放射線分野に携われることは研究者冥利に尽きますし、大きな責任を背負うことと感じております。諸先生方のご指導を賜りながら、在籍されている先生方と協力して、歯科放射線学の臨床、教育、研究、人材育成に励み、研鑽していきたいと思っております。何卒、ご指導ご鞭撻のほど宜しくお願い申し上げます。

## 座右の銘

### 「患者ファーストの医療を実践すること」

**片岡 健** 医歯薬保健学研究院 統合健康科学部門 保健学分野 成人健康学 教授



私のMy mottoは、小池都知事の話ではないですが「患者ファーストの医療を実践すること」です。私は乳腺外科医としても広島大学病院と市内の病院で外来診療を継続しています。乳癌患者の多くは助かりますが、中には手術や放射線照射等による術後変形やリンパ浮腫出現等の合併症、薬剤投与等に起因する副作用で苦しまれる方もいらっしゃいます。2003年に保健学科に移ってからも、様々な分野の教育や研究に触れ、乳腺外科診断・治療へも応用できないかいつも考えて参りました。今では定期的な乳腺外科医、病理医、検査技師の方々と症例検討会や、看護師や薬剤師、リハビリテーションの方々と術前後カンファを行っています。私自身、乳腺手術を終えて患者や医療者から『先生が手術された傷は綺麗で乳房の形も良いですね』と、感謝やお褒めの言葉を頂いた時には、患者ファーストの医療を実践できて良かったと思います。また2008年には数名で広島リンパ浮腫研究会を立ち上げ、ボランティアとして賛同され集まった乳腺外科医や産婦人科医、看護師、リハビリや患者会の方々と協同して、年1～2回患者対象の講習会等を行って参りましたし、元広島大学工学研究科の先生や院生と共同でリンパ浮腫計測用弾性メジャーも開発しました。更に現在、チーム医療に繋がる多職種連携教育（IPE）が推奨され広く実践されてきていますが、霞キャンパスでも2016年4月から1年次生を対象としたIPEを開始することができました。これらはいずれも患者に最善と思える医療を提供することに繋がるでしょう。私はこれからも「患者ファーストの医療実践」を常に念頭に置いて参りたいと思います。

# 活動



## 米国ワシントン大学留学便りと新講座「ストレス分子動態学」の紹介

齋藤 敦 医歯薬保健学研究院 ストレス分子動態学 寄附講座准教授

私は平成26年5月より平成28年6月までの約2年間、米国ミズーリ州セントルイスにあるワシントン大学のDr. Valeria Cavalli研究室に留学していました。ミシシッピ川の畔に広がるセントルイスはアメリカ西部開拓時代の一大拠点であり、現在でも当時の歴史を伝える建築物やモニュメントが街の至る所に見られ、観光都市として大変賑わっています。街の人々は非常に気さくで親切な人ばかりで、私達家族も温かく迎え入れてもらいました。

所属していた研究室は神経細胞における軸索再生の研究を重点的に行っています。私が日本で長年携わってきた、細胞内小器官のひとつである小胞体の機能研究の視点から、神経軸索の再生メカニズムを紐解く研究テーマに取り組んできました。神経系分野の研究に関しては門外漢でしたが、多くの有意義な知識と技術を習得させて頂きました。また、研究室のメンバーはアメリカ人の他にスイス人、スペイン人、フランス人、韓国人、そして日本人である自分で構成されており、非常に多国籍な環境で様々な国の文化に触れることができたのも素晴らしい点だと思っています。

現在は、公益財団法人住友電工グループ社会貢献基金の支援の下、平成28年7月1日に開設されました寄附講座、「ストレス分子動態学」の寄附講座准教授として着任しています。本講座では基礎医学を基盤として積み上げられた研究成果を、臨床医学へと応用・展開していくトランスレーショナルリサーチを実践しています。本講座の研究対象となるのは、低酸素状態や異常タンパク質の発現、虚血状態などのような細胞内外からのストレスに応答して細胞内で産生されるストレス応答性分子（ストレス分子）です。ストレス分子は、神経細胞の樹状突起や軸索のような細胞局所における細胞応答あるいは細胞全体の恒常性に異常を引き起こすことで、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患をはじめとする様々な疾患の重要な発症要因となります。そこで、このストレス分子が神経細胞の樹状突起や軸索の伸長や分岐、シナプス形成に与える影響とその作用メカニズムを解析しています。さらにその産生機序および動態、特性を解明するための研究を基礎医学の視点から展開して、画期的な疾患診断・治療法の開発につなげることを目指して尽力しています。

最後になりましたが、貴重な留学の機会を与えて下さった今泉和則教授ならびに諸先生方、寄附講座開設のご支援を賜った住友電工グループ社会貢献基金に心より御礼申し上げます。



セントルイスのダウンタウン近郊、ミシシッピ川の畔に建設されたゲートウェイアーチ

# 活 動

## テキサス大学 MD アンダーソンがんセンター (MDACC) との 姉妹協定 (Global Academic Program: GAP) 締結に向けて

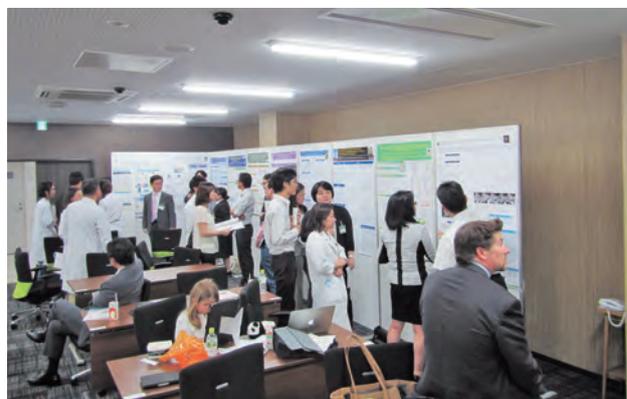
永田 靖 医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 医学分野 放射線腫瘍学 教授

2016年7月22日～23日に広島大学とテキサス大学MDアンダーソンがんセンター (MDACC) は広島大学病院大会議室で合同シンポジウムを開催しました。

本シンポジウムは広島大学とMDACCとの姉妹協定 (GAP) 締結を目指して、両者の研究面での交流を深めるために開催されたものです。現在MDACC放射線腫瘍学には広島大学出身のRitsuko Komaki教授が在籍しておられ、多方面で本姉妹協定締結に向けてご協力頂いています。22日はまずGAPオフィサーである、Dr. Boglerと安井研究院長との間で協定締結に向けた覚書を締結しました。その後、平川病院長の開会の辞の後に、一般講演に移り、MDACCより8人の教授が講演され、本学の医歯薬保健学研究院、原爆放射線医科学研究所からの9人の発表を含めて、消化管がん、トランスレーショナルリサーチ、肺がん、低線量被ばく、肝臓がん、看護等のセッションで熱心な討論が行われました。また、一般ポスターセッションも併催され、19題のポスターが日米から発表されました。23日には両者の代表者によるコア会議が開催され、両大学で共同研究や共同臨床試験を積極的に推進していくことが確認されました。今後、両者で実りある研究成果や臨床成果を挙げることにより、是非とも姉妹協定締結を近年中に実現したいものです。



一般講演の様子



ポスターセッション

### ～ 留学報告記 ～

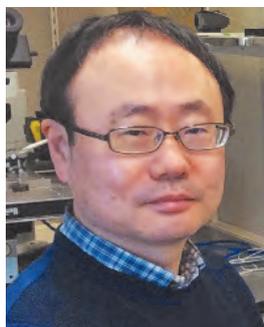
医歯薬学総合研究科 河野 美保

広島大学大学院医歯薬学総合研究科所属の河野美保と申します。現在テキサス州立大学MDアンダーソンがんセンターにて乳癌肺癌の臨床研究を行っております。乳癌は、上野直人教授のもとで、アンドロゲンレセプターの治療上の役割、somatic mutationと転移の関連性、肺癌は、小牧律子教授のもとで、肺小細胞癌に関わる二次癌の発生についての研究に携わっています。Retrospective studyの手法を主に学びながらprospective studyのprotocolの作成にも関わり、一つの臨床試験が出来上がるまでの流れを身を以て経験させて頂いております。このような貴重な機会を下さいました対がん協会、リレー・フォー・ライフの関係者の方々、留学前より多くのアドバイスとともに支えて下さいました血液・腫瘍内科教授の一戸辰夫先生にこの場をお借りして深く感謝申し上げます。



河野美保さん(左)、小牧律子教授(右)

# 研究最前線



## 神経細胞のオシレーションに関わる分子メカニズムの解明

橋本 浩一 医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門 医学分野 神経生理学 教授

### 【背景】

脳は生命活動を営む上において、様々な周期的振動現象を示すことが知られています。脳波に代表される数10Hzの速い電気振動から、概日リズムに代表される日のオーダーの振動まで様々なオシレーションが見られます。ただ、その振動現象の発生メカニズムについては不明な点が多いのが現状です。

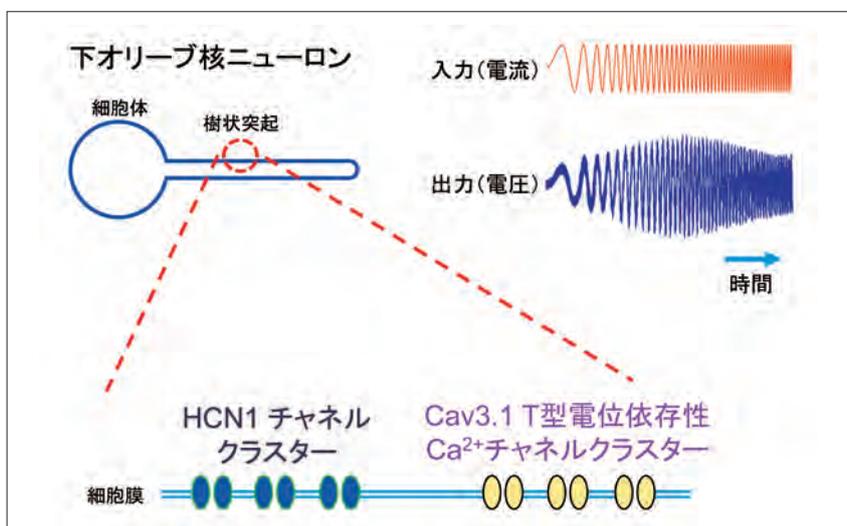
最近私たちの研究室では、神経細胞のオシレーションの発生メカニズムを明らかにする発見をしました。脳内のある種の神経細胞では、細胞レベルではっきりとしたサイン波状の周期的膜電位オシレーションを発生する能力を持つものがあります。オシレーションの発生メカニズムを明らかにする第一歩として、細胞膜が持つresonance特性と呼ばれる電気的特性に注目しました。Resonance特性とは、ある特定の周波数(数ヘルツ)の入力信号を増幅して、大きな電圧変化として出力するという膜特性のことです。この性質を持つ神経細胞では、細胞膜の電位がresonance特性の周波数で振動しやすくなります。Resonance特性は、細胞膜に特定のイオンが透過する孔を形成する、イオンチャネルと呼ばれるタンパク質に依存すると考えられており、実際いくつかの候補チャネルが同定されてきています。しかし、関与するイオンチャネルのサブタイプや機能について詳細な解析はこれまでされていませんでした。

本研究では、神経細胞の膜電位振動の研究でよく使用される、延髄の下オリーブ核ニューロンを実験系とし、神経細胞の電気活動を細胞レベルで解析できるパッチクランプ法を用いて解析を行いました。その結果、HCN1という特殊な陽イオンチャネルが強い周波数依存性を持っており、resonance特性を発現するために必須であることが分かりました。また、T型電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルの一種であるCav3.1チャネルが関与することも分かりました。Cav3.1チャネルは、主に細胞膜電位に反応して開口し、HCN1が作り出したresonance特性をさらに増幅する役割を持つことを明らかにしました。

これまで神経細胞のオシレーションが生体の機能に果たす役割はあまりよく分かっていませんでした。本

研究により、リズム発現の分子メカニズムの一端が明らかになったことで、分子の機能修飾や機能欠損等のモデル動物作成などの解析に道が開けました。今後、神経細胞が刻むリズムの機能的意義の解明が大いに進むことが期待されます。

### 【参考図】





## 思春期特発性側弯症の発症メカニズム解明に向けて

宿南 知佐 医歯薬保健学研究院 基礎生命科学部門 歯学分野 生体分子機能学 教授

脊柱側弯症は、背骨が側方に曲がり多くの場合ねじれを伴う疾患です。進行すると、腰痛・背部痛や肺活量の低下などの呼吸機能障害を起し、装具や手術が必要となるので、患者さんは非常に大きな肉体的、精神的、経済的負担を強いられます。脊柱側弯症の大部分は、原因が良くわかっていない思春期特発性側弯症（AIS: Adolescent idiopathic scoliosis）と呼ばれるタイプです。特に女性に多い疾患で、日本人の約2%に見られます。AISは単一遺伝子が原因で発症するのではなく、複数の疾患感受性遺伝子が関与する、いわゆる多因子遺伝病です。

私達の研究グループは、2013年に私が京都大学再生医科学研究所（現京都大学ウイルス・再生医科学研究所）から広島大学に赴任する以前から、理化学研究所 統合生命医科学研究センターの骨関節疾患研究チームとAISに関する共同研究を行ってきました。2011年に、池川志郎チームリーダーは、ゲノムワイド相関解析によって、AISと強く相関する一塩基多型を見出し、*Ladybird homeobox 1 (LBX1)* がAISに関わる遺伝子であることを報告しました（※1）。次いで、2013年には*G protein-coupled receptor 126*（※2）、2015年には*Basonuclin-2*（※3）もAISに関わる遺伝子であることが明らかになりました。

これまで、私達の研究室では、マウス、ニワトリ、ゼブラフィッシュなどの様々な脊椎動物のモデル生物を用いて、軟骨・腱・靭帯のような筋・骨格系を統合するのに欠かせない間葉組織に関する研究を細胞・個体レベルで行ってきました。背骨に大きな負担がかかる二足歩行のヒトと違って、四足歩行動物であるマウスでは、最初にAISとの関連が報告された*LBX1*の遺伝子改変動物においてAISに関連する表現型は観察されていません。一方、ゼブラフィッシュではしばしば側弯症が見られることから、私達は敢えてこのモデル生物を使って*LBX1*がAISの発症にどのように関わっているのかを解析することにしました。時間はかかりましたが、機能獲得型変異体と機能欠失型変異体を用いた遺伝子機能解析を行いました。広島大学に赴任してからは、理学研究科の山本 卓教授との共同研究も開始し、ゲノム編集ツールを用いてノックアウトゼブラフィッシュも作成しました。解析の結果、*LBX1*の機能亢進がAISだけでなく先天性の側弯症の発症にも関わっている可能性があることが明らかになりました（※4）。*LBX1*による側弯症発症の分子機構の一端が明らかになったことにより、これまで対症療法しか知られていなかったAISに対して、新たな治療法が確立される糸口が掴めたと考えています。

### 参考文献

- ※1. Nature Genetics;43:1237-1240, 2011
- ※2. Nature Genetics;45:676-679, 2013
- ※3. American Journal of Human Genetics;97:337-342, 2015
- ※4. PLOS Genetics;12:e1005802, 2016

## すぐれた論文



## 肝臓がん 300 例の全ゲノムを解読 —ゲノム構造異常や非コード領域の変異を多数同定—

茶山 一彰 医歯薬保健学研究院 応用生命科学部門 医学分野 消化器・代謝内科学 教授

がんはゲノム異常が蓄積することによって発症し進行する病気であり、ゲノム変異を包括的に解析する事は疾患の理解、治療法の開発において非常に重要です。近年のDNA解読技術の飛躍的な進歩に伴い、現在世界中でがんの網羅的ゲノム解析やゲノム情報に基づく薬の開発・個別化医療が精力的に行われています。

今回、私たちと、理化学研究所（理研）統合生命医科学研究センターゲノムシーケンス解析研究チーム、国立がん研究センター、東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターとの共同研究グループは、日本人300例の肝臓がんの全ゲノムシーケンス解析を実施し、それらのゲノム情報を全て解読しました。この研究は、国際がんゲノムコンソーシアム（ICGC）のプロジェクトの一環として行われ、単独のがん種の全ゲノムシーケンス解析数としては世界最大規模となりました。その成果が、国際科学雑誌『Nature Genetics』に掲載されましたので報告させていただきます。

論文タイトル：「Whole-genome mutational landscape and characterization of noncoding and structural mutations in liver cancer」

D O I 番号：10.1038/ng.3547

日本では、年間約4万人が肝臓がんと診断され、3万人以上が亡くなっています。特に、日本を含むアジアで発症頻度が高く、主な原因は肝炎ウイルスの持続感染です。B型（HBV）やC型肝炎ウイルス（HCV）の感染に伴う慢性肝炎から、肝硬変を経て、高い確率で肝臓がんを発症します。治療法にはさまざまな方法がありますが、その効果は十分ではなく、ゲノム情報に基づく発がん分子メカニズムの解明と新たな治療法や予防法の開発が求められています。

今回、私たちは、日本人300例の肝臓がんの腫瘍組織から抽出したDNAと、血球から抽出した正常DNAの全ゲノムの塩基配列情報を次世代シーケンサー（NGS）と東京大学医科学研究所附属ヒトゲノム解析センターのスーパーコンピュータ「SHIROKANE」で解読し、肝臓がんのゲノム変異の網羅的な解析を行いました。データの総量は、約70兆個もの塩基配列情報に上りました。その結果、ゲノム異常は1つの腫瘍あたり平均で約10,000カ所でした。既知のがん関連遺伝子（p16、APC、TERT、CCND1、RB1など）のゲノム構造異常に加え、新規のがん遺伝子（ASH1L、NCOR1、MACROD2、TTC28など）のゲノム構造異常、HBVとアデノ随伴ウイルス（AAV）の肝臓がんゲノムへの組み込み、遺伝子発現に影響を及ぼす可能性のある非コード領域や非コードRNA（NEAT1、MALAT1）の変異も多数検出されました（図1）。

また、臨床背景と相関する新たな変異的特徴（シグネチャー）も同定しました。これらは、肝臓がんの発生や進行に深く関与すると考えられます。また、これらのゲノム情報によって肝臓がんは6つに大きく分類され、肝臓がん術後生存率はこの分子分類によって異なることが分かりました。特に、MACROD2遺伝子の異常を特徴とするシグネチャーのグループは術後無病生存率が有意に良好ということが分かりました（図2）。

本成果は今後、がんのゲノム配列情報に基づいた肝臓がん治療の個別化や新規の治療法・予防法開発への応用が期待されます。

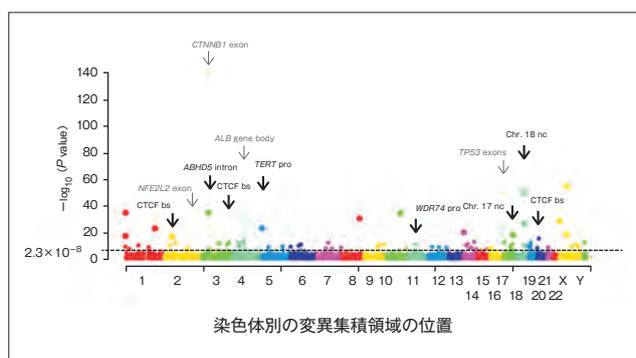


図1 肝臓がんの非コード領域のゲノム変異

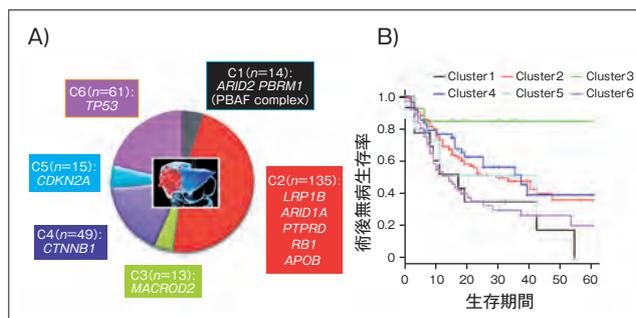


図2

A) 変異的特徴（シグネチャー）による6グループへの分類  
B) 変異的特徴（シグネチャー）別の予後

# 新たな予算獲得

## 新たな共用システム導入支援プログラムに採択されました

生命科学・医科学系研究設備・機器管理運営委員会委員長 菅井 基行

文部科学省の平成28年度先端研究基盤共用促進事業に大学院医歯薬保健学研究院基礎生命科学部門・応用生命科学部門・統合健康科学部門から応募した「新たな共用システム導入支援プログラム」が採択されました。本学からは本研究院を含め3件が採択されています。本事業は、これまでに競争的資金等により導入され、研究室単位で分散管理されていた研究設備・機器群を、研究組織単位のマネジメントの下で一体的に管理・運営する共用システムの導入を支援するもので、システム導入の経費、保守管理費、一部の人件費が支援されます。

今年度においては、霞地区の共用システムを統括する運営委員会を設置し、時限ではありますが、共用機器の操作支援等を行うスタッフを配置したところです。また、歯学部中央研究室に設置しているレーザーマイクロダイセクションシステムのアップグレードを行う予定としており、今後も引き続き多数のユーザーが見込まれる汎用性の高い研究設備等の保守や復活再生等を行う予定としております。

本事業での取組を通して、霞地区の研究設備・機器の共用化を推進していくとともに、共用機器の効率的な維持管理、専任スタッフによる利用支援を行うことにより、霞地区の研究の活性化、研究力強化につなげて参りたいと考えていますので、共用機器の積極的なご利用をお願いします。



今年度アップグレードを予定しているレーザーマイクロダイセクションシステム

### 編集後記

百年後の世界はどうなっているだろう。おそらくどの国でも人口の増加にブレーキがかかって少子化が進み、どこの大学も学生の獲得に苦慮しているに違いない。特に日本では、今のペースだと22世紀には人口が半分になり、その半分近くを高齢者が占めるようになりそうな勢いだ。それに合わせて国内の大学が淘汰されていくのは不可避のようにも思える。こんな状況で広島大学が「100年後にも世界で光り輝く」ためにはどうすればいいのか？それには、海外から多くの若者が魅力を感じて自らやってくる大学になるしかないだろう。幸いヒロシマの国際的な知名度は高い。人類初の原爆で消滅したけれど、国際平和の象徴として力強く復興した都市として。この類まれな魅力を高めて、百年後には平和と自由を希求する世界の優れた若者がこぞって英知を持ち寄る学問の府になれたらいいなと夢見ている。BHS News を読んでくださっている皆様、どうぞ夢叶う良いお年をお迎えください。

2016年11月 広報委員 保田 浩志

2016年（平成28年）11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）

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

URL <http://hiroshima-u.jp/bhs>