

HIROSHIMA UNIVERSITY BioMed News

Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

目次

Preface 巻頭言

「プレゼンス向上のために」……………丸山 博文 1

Greetings ご挨拶

「就任のご挨拶」……………藤田 直人 2

「就任のご挨拶」……………藤原祐一郎 2

「就任のご挨拶」……………岡本 渉 3

Topics 霞キャンパスニュース

「令和5年 防災功労者内閣総理大臣表彰」を受賞しました」
……………久保 達彦 3

My Motto 座右の銘

「夢みて行い、考えて祈る」……………今泉 和則 4

「素直であれ」……………服部 登 4

Excellent Paper すぐれた論文

「LRP12のCGGリピート伸長は筋萎縮性側索硬化症の原因となる」
……………川上 秀史・久米 広大 5

Research Frontline 研究最前線

「精神疾患・発達障害の病態分子基盤の解明と次世代創薬を目指して」
……………吾郷由希夫 6

「インドでの抗菌薬耐性に関する研究 ～やはり日本とは違います～」
……………黒田 照夫 7

Air Mail 広大から海外へ留学している若手からの便り

「ロンドン大学留学便り」……………齋藤 怜 8

編集後記……………吉永 信治 8

プレゼンス向上のために

大学院医系科学研究科長 丸山 博文



月刊「東京人」の「広島大学」特集号をご覧になったでしょうか？全ページにわたり広島大学のことが記載され、9月増刊号として販売されています。霞地区に関しては、キャンパス紹介のほか、脳・こころ・感性科学研究センター、創薬ベンチャー（株）PURMX Therapeutics、医学資料館所蔵の身幹儀（星野木骨）などが取り上げられました。冒頭で越智学長は「広島大学はトップレベルの研究および教育、社会貢献に取り組んでいる大学でありながら、（中略）全国ではその実力に見合った評価を得られていない」と述べています。医系科学研究科においても優れた研究成果が得られていますが、その発信力という意味では十分ではないと認識しています。まずは、各研究室で論文を発表する際に、より広く内容を発信していただき、特にQ1論文（その分野でベスト25%以内にランクされるジャーナルに掲載された論文）に該当する場合は、プレスリリースなどで積極的にアピールしていただきたいと思います。

学内での情報共有の一環として、研究力強化専門委員会では広大霞LabSecretaryの運用改善に努め、隔月で構成員の皆さんに広大霞LabSecretary NEWSをメール配信しています。加えてこの6月から霞ヴィオラダイニングのメニュー横にデジタルサイネージを設置しました。すでにご覧になっている方もいらっしゃると思いますが、まだの方は一度ご覧ください。現在はプレスリリースされた研究成果や、講演会の案内などを掲示しています。デジタルサイネージに掲載する原稿を募集していますので、ご希望の方はご連絡ください。霞全体の取り組みとして「霞キャンパスの将来構想」が2016年以来7年ぶりに改定されました。また、霞地区共用研究機器検討WGで機器のニーズについて情報共有していただいていたおかげで、令和5年度学長裁量経費の募集に際して的確に応募することが可能となり、「小動物用広領域・超高分解能マイクロCT」が導入（部局負担あり）されることになりました。関係者のご尽力に感謝申し上げますと共に、今後の意見集約にも引き続きご協力ください。

来年は広島大学創立75周年ですが、すでにG7広島サミットレガシーイベントとしてもその記念事業が開始されています。霞キャンパスでは4月16日に「核兵器の廃絶に向けて一放射線災害への備え」が、5月28日には「認知症を考える～共生社会とイノベーションを日本から～」(主催：日本医療政策機構／協力：広島大学)が開催されました。ご参加・ご視聴いただいた方にお礼を申し上げます。加えて11月11日には、霞部局合同ホームカミングデーのイベントとして、カドヘリンを発見された理化学研究所 名誉研究員の竹市 雅俊先生をお招きし、特別講演を開催しました。多数の皆様のご参加、誠にありがとうございました。

研究を発展させることはもちろんのことですが、実力に見合った評価を得るためにも、皆様の積極的な広報活動へのご協力を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

藤田 直人 大学院医系科学研究科 保健学分野 生体環境適応科学 教授

- ①兵庫県 ②運動、骨格筋代謝、肥満関連健康障害
③野球観戦 ④準備を大切にする

2023年7月1日付けで、大学院医系科学研究科 生体環境適応科学の教授を拝命しました。1999年に甲南大学文学部を卒業後、理学療法士の免許を取得し、大阪や神戸での臨床勤務を経て、2010年、神戸大学 大学院医学系研究科にて博士の学位を取得いたしました。その後、神戸大学での勤務を経て、2013年に広島大学へ着任し、教育並びに研究に取り組んでまいりました。

理学療法士としての臨床にて、思い通りに回復が得られないケースなどから、リハビリテーションの難しさを度々経験しました。新規リハビリテーション治療を考える上で、各種の病態における運動の影響をマクロからミクロレベルで検証する必要性を痛感し、研究の道を志しました。現在は、2型糖尿病などの肥満関連健康障害における運動の機序解明に取り組んでいます。今後とも、皆様方のご指導とご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。



就任のご挨拶

藤原 祐一郎 大学院医系科学研究科 医学分野 生理学及び生物物理学 教授

- ①広島県 ②膜蛋白質の動作原理・構造機能関連研究、生体分子センサー
③テレビ、ネットで卓球観戦、旨いものを作って食べる
④迷わず行けよ、行けばわかるさ

令和5年10月1日付けで、吉栖 正生名誉教授の後任として大学院医系科学研究科の教授に着任いたしました藤原 祐一郎と申します。11月より教室名を「生理学及び生物物理学」に改めました。私は平成13年に広島大学 医学部を卒業し、すぐに東京医科歯科大学大学院の生理学教室に進学しました。学位取得後、生理学研究所、米国UCSFに留学、大阪大学の生理学講座にて助教、准教授を経て、平成30年から香川大学にて生理学の教授を務め、この度、22年ぶりに広大に帰ってきました。

人体の生理機能はその部品である生体分子の機能的特性を反映します。私は、イオンチャネル・受容体・トランスポーター分子の動作原理を解明することを目標に、生物物理学的な手法を用いて研究を行っております。歴史ある当教室にて、将来の広島大学、日本の医学を支えてくれる強い基礎医学研究者を育成したいと願っております。皆様のご支援とご指導をよろしくお願いいたします。

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

岡本 渉

大学病院 がん化学療法科 教授
*協力講座名 「がん化学療法科学」

- ①愛媛県 ②臨床腫瘍学、腫瘍内科学、がん薬物療法の臨床開発、バイオマーカー
③音楽鑑賞 ④御縁 御恩

令和5年10月1日付で広島大学病院 がん化学療法科 教授を拝命いたしました岡本 渉と申します。平成14年に愛媛大学を卒業後、消化器・一般内科の診療に従事していましたが、平成16年より勤務した広島市立舟入病院で原発不明癌患者を担当したことを契機に、平成18年より近畿大学 医学部 腫瘍内科でがん薬物療法を学び始めました。国立がん研究センター東病院を経て、平成31年より本院がん治療センターに赴任し、原発不明癌・希少癌・消化器癌の薬物療法、バイオマーカーに基づくがん薬物療法の臨床開発のほか、遺伝子診療科 檜井 孝夫教授御指導のもと、がんゲノム医療体制整備にも携わりました。令和5年4月より本院がん治療センター長及び化学療法室長、10月よりがん化学療法科 教授を前任の杉山 一彦名誉教授より引き継がせていただくこととなりました。広島大学や地域医療の発展に貢献すべく、診療・研究・教育に尽力して参りたいと存じます。何卒ご指導ご支援の程、お願い申し上げます。

電キャンパスニュース

「令和5年 防災功労者内閣総理大臣表彰」を受賞しました

久保 達彦 大学院医系科学研究科 医学分野 公衆衛生学 教授

この度、大学院医系科学研究科 医学分野 公衆衛生学の久保 達彦教授が、「令和5年 防災功労者内閣総理大臣表彰」を受賞しました。災害医療分野における健康データの収集方法に関する国内の標準手法および国際標準様式の樹立や、国内外の災害被災地での活動などの功績が認められ、今回の受賞となりました。久保教授は4月にも「令和5年度 文部科学大臣表彰 科学技術賞（開発部門）」を受賞しており（BioMed News 第9号掲載）、それに続く快挙となります。

今回の受賞にあたり久保教授は、「東日本大震災の教訓化を目指した取り組みとして、災害医療活動に命がけで取り組んでいる国内外の多くの仲間と一丸となって創出してきた成果が、このようなご評価をいただけたことを嬉しく思います。突発的な国内外への災害派遣は周囲からの強い支えがあって実現されてきています。これまで全面的な理解とバックアップサポートをいただいている広島大学の先生方、事務担当の皆さまにも深く感謝いたします。」とコメントしています。



表彰式の様子（久保教授は最前列左から2番目）



BioMed News
第9号
掲載記事はこちら

座右の銘

夢みて行い、考えて祈る



今泉 和則 大学院医系科学研究科 医学分野 分子細胞情報学 教授

大学人として私が大切にしている言葉は、山村 雄一先生（元大阪大学総長）が残された名言、「夢みて行い、考えて祈る」です。基礎医学研究を阪大で本格的に始めた頃に耳にしました。ノーベル賞学者も、大記録を達成したプロ野球選手も、夢をもつことの大切さを若者に伝えています。その通りだと思いますし、夢がないとモチベーションを維持するのは至難の業です。大きな夢をもった上で研究を始め、実行するのは。あれこれ考えるよりは行動（実験）し、結果を正確に見ながら考え進めて行く。その先は神のみぞ知り、「至誠天に通ず」と祈るしかありません。私はこのスタイルでどんなに小さな研究テーマにも取り組んできました。結果として、夢の数だけ打ちのめされ失望を味わう苦い思い出ばかりです。しかし、失意の中からわかってくる真実も確かにあります。成功するにせよ、失敗するにせよ、行動しないことには新しい発見は生まれません。夢と行動をもって立ち向かうこと、それが研究の成功に導く唯一の、そして普遍的なアプローチではないでしょうか。

夢を見て研究に邁進する一方で、私たち大学人は人を育てる大切な任務も担っています。人を残してこそ一流と言われるように、研究者としての集大成は、次代の科学を担える人材育成なのかもしれません。退職まで1年余りに迫った私の大学人としての最後の夢は、山村先生の名言を体現できる研究者を一人でも多く残すことです。

素直であれ



服部 登 大学院医系科学研究科 医学分野 分子内科学 教授

大阪にある北野病院での研修医時代、私が臨床の師とも仰いでおりました当時の呼吸器内科部長から「素直な人は伸びます。服部君も素直な人でいてください。」との言葉をかけられました。当時はその言葉の意味を理解できませんでした。「素直な人」とは、人の意見をすぐに肯定できて、それに追従できるような人、すなわち所謂「イエスマン」のような人なのだろうと勝手に思い描いておりました。しかしながら、今は「素直な人」と「イエスマン」は、全く違う姿勢を持つ人のことなのだと実感しています。

「イエスマン」は相手の意見を肯定するだけであるのに対し、「素直な人」は自分の意見を持ちつつ相手の意見も尊重し、そして自分の意見が誤っていると判断すればそれを修正できるのです。ちなみに、「素直ではない人」は自分の意見しか尊重せず、相手の意見を無視します。これまで「素直ではない人」の周りを「イエスマン」が取り入っている組織をいくつも目の当たりにしてきました。それらは、「素直ではない人」の意見だけで一時的にはうまく運営されたとしても、結局は硬直化して発展性を欠くことがほとんどでした。私は、素直でなければ、医療の現場、研究のフィールド、そして組織においても、最適な解を導くための健全な議論は行えないと確信しています。

素直であることの大切さを悟った今でも、座右の銘として、自分自身に、そして若い医師・研究者たちに「素直であれ」と言い聞かせています。

LRP12のCGGリピート伸長は筋萎縮性側索硬化症の原因となる

川上 秀史 原爆放射線医科学研究所 分子疫学研究分野 教授
久米 広大 原爆放射線医科学研究所 分子疫学研究分野 准教授



筋萎縮性側索硬化症（ALS）は、運動神経の変性により、筋力低下、呼吸筋麻痺をきたす神経変性疾患です。これまでに我々が2010年に同定したOPTN（ALS12）をはじめ20個以上の原因遺伝子が報告されていますが、まだ同定されていない原因遺伝子は多く存在すると考えられており、ALSの病態も完全には解明されていません。私達は、ALSの新規原因変異（ALS28）としてLRP12の5'非翻訳領域のCGGリピート伸長を同定しましたのでご報告します。

家族性ALSの2家系を対象にロングリードシーケンサーによる全ゲノム解析を行い、ALS発症者がLRP12のCGGリピート伸長を有していることを見出しました。このリピート伸長をALS患者に対してスクリーニングを行い、家族性ALS3家系、孤発例2例にリピート伸長を認めました。このCGGリピート伸長は眼咽頭遠位型ミオパチー（OPDM）の原因であり、OPDM患者では通常100リピートを超えるとされていましたが、ALS患者のCGGリピート長は100リピート以下でした。リピート長による病態の違いを明らかにするために、筋とiPS細胞由来運動神経を用いた解析を行いました。ALS患者の筋では、LRP12のRNA発現量は増加する傾向にあり、筋およびiPS細胞由来運動神経では、ALSがOPDMより多くのRNA fociを形成していました（図1）。また、ALS患者由来の運動神経のみに細胞質内のリン酸化TDP-43を認めました。一方、OPDM患者由来の筋では、筋の機能維持に重要と考えられているMBNL1タンパクがリピートRNAと共に蓄積していました。以上のようにLRP12のCGGリピートは、リピート長の違いにより、異なる病態でALS、OPDMを引き起こすことを明らかにしました（図2）。

本研究で同定したLRP12のCGGリピート伸長に対する遺伝子治療の開発を行うことにより、ALSの一部が治療可能となる可能性があります。

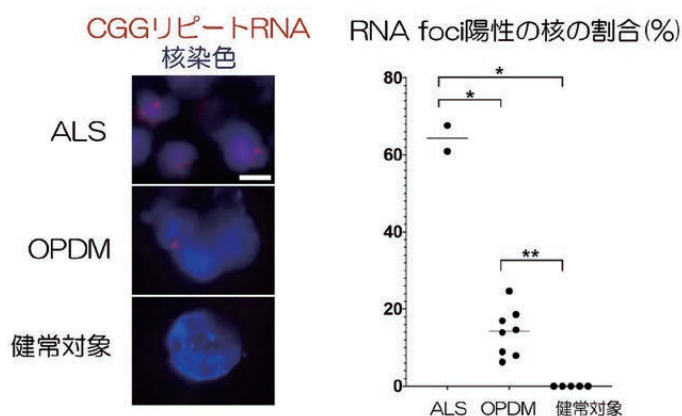


図 1

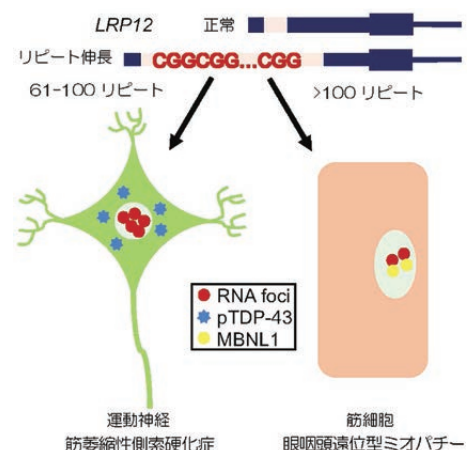


図 2

[論文情報]

雑誌名: American Journal of Human Genetics

論文タイトル: CGG repeat expansion in LRP12 in amyotrophic lateral sclerosis

著者名: Kodai Kume*, Takashi Kurashige*, Keiko Muguruma*, Hideshi Kawakami**, et al.

(*共同筆頭著者、**責任著者)

DOI番号: 10.1016/j.ajhg.2023.05.014.



精神疾患・発達障害の病態分子基盤の解明と次世代創薬を目指して

吾郷 由希夫 大学院医系科学研究科 歯学分野 細胞分子薬理学 教授

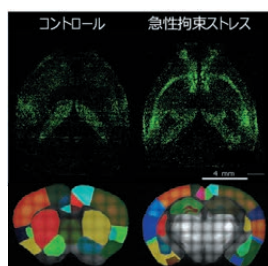
精神疾患が障害調整生存年の上位を占め、その総社会負荷は甚大ながら、新規治療薬の開発は難航しています。厚生労働省が発表している最新の患者調査についてみると、令和2年（2020年）の気分〔感情〕障害（躁うつ病を含む）の国内総患者数は約172万人、統合失調症は約88万人と報告されています。現在、様々な生命工学技術や脳活動計測法等の発展から、精神疾患の成因・病態機構の詳細が少しずつ明らかになってきているものの、創薬研究への応用に達している例は少ない状況にあります。私たちの研究室では、高次脳・精神機能に作用する分子・神経回路と薬の仕組みの解明を目標とし、様々な行動薬理学・分子生物学・神経化学・情報科学的手法を用いて研究を行っています。

1. ケタミンの薬理作用機序に関する研究

これまでに、解離性麻酔薬ケタミンの即効かつ持続的な抗うつ作用が見いだされ、光学異性体の一つである（S）-ケタミン（esketamine）の点鼻薬が、治療抵抗性うつ病および希死念慮/自殺企図を有する大うつ病の治療薬として米国で承認されています。興味深いことに、一部の基礎研究においては、（R）-ケタミンが（S）-ケタミンよりも抗うつ作用が強く持続的であることが示唆されています。私たちは、ケタミンやケタミンの代謝物について、複数のうつ様モデルでの効果や持続的な抗うつ作用の有無を検討するとともに、全脳イメージングと神経活動操作による解析から、（R）-ケタミンによる抗うつ作用の発現に島皮質の活性化が必要であることを発見しました。島皮質の活性化は（S）-ケタミンの抗うつ作用には関与しなかったことから、各ケタミン光学異性体の抗うつ作用には異なるメカニズム、神経基盤が存在していると考えられます。

2. 統合失調症の新しい創薬に向けた神経ペプチド受容体VPAC2阻害薬の開発

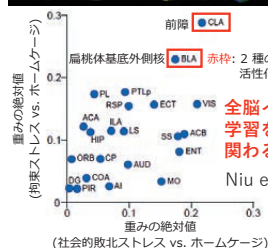
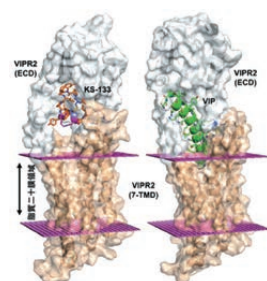
血管作動性腸管ペプチド（VIP）ならびに下垂体アデニル酸シクラーゼ活性化ポリペプチド（PACAP）の受容体の一つであるVPAC2受容体は、臨床研究から、その遺伝子重複が統合失調症や自閉スペクトラム症と強く関連することが示されており、本受容体を阻害する物質は精神疾患の新たな治療薬となる可能性が考えられます。私たちは、分子生物学的な検討に、AIや分子動力学シミュレーションを取り入れ、強力かつ選択的なVPAC2受容体阻害作用を示す人工ペプチドを創製しました。今後さらに、VPAC2受容体アンタゴニストの新規統合失調症治療薬としての開発研究を進めながら、精神疾患におけるVPAC2受容体遺伝子重複の意義と脳の各領域・細胞種毎のVPAC2受容体の役割を、マウスモデルを使つての解析や重複をもつ患者由来iPS細胞を活用した研究により明らかにしていきたいと思っています。



◆ 脳疾患の病態神経基盤解明、新規治療法の創出と臨床展開
◆ 脳画像/AI/MDシミュレーションの融合による薬理学的新たな領域を開拓

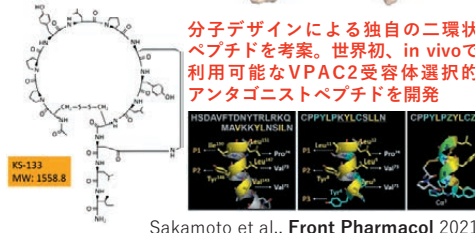
AlphaFold2と分子動力学シミュレーションを用いたリガンド/受容体複合体モデルの構築によって、新たな機能的S-S結合を発見

Sakamoto et al., BBRC 2022



全脳イメージング解析と機械学習を用いてストレス応答に関わる新たな脳領域を同定

Niu et al., Sci Adv 2022



Sakamoto et al., Front Pharmacol 2021

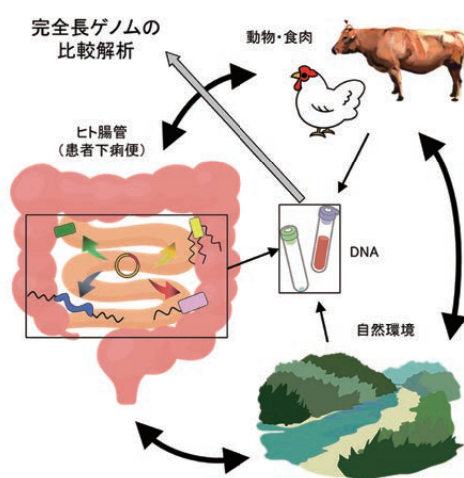
研究最前線



インドでの抗菌薬耐性に関する研究 ～やはり日本とは違います～

黒田 照夫 大学院医系科学研究科 薬学分野 微生物医薬品開発学 教授

抗菌薬耐性菌は、一昔前は先進国だけの問題でしたが、近年では開発途上国でも増えておりグローバルな課題です。耐性菌は抗菌薬の無秩序な使用によって増加することが懸念されています。日本では医療現場の皆様のご尽力により、抗菌薬の適正使用がかなり進んできていますが、開発途上国を中心として依然としてあまり制御ができていません。しかも抗菌薬の処方を含めた医療体制が国ごとに異なるので、効果的な対策もかなり異なります。すなわちグローバルでありながらローカルな事情をふまえた対策を立てる必要があります、きわめて複雑な問題といえます。そのような中、我々の研究室では日本医療研究開発機構（AMED）の新興・再興感染症研究基盤創生事業からの支援を受け、耐性菌や耐性遺伝子の伝播に着目した研究をインドで進めています。インド・コルカタ市はインド国内では3位、世界でも19位の都市圏人口を誇る世界屈指のメガシティである一方で、コレラに代表される下痢症が多く、耐性菌が大きな課題となっています。ここには岡山大学が感染症の海外拠点を設けており、現地のインド国立コレラ及び腸管感染症研究所（NICED）とは協力関係にあります。我々はこの拠点を活用させていただき、研究を進めています。



図：インドでの研究の概略

これまでに、NICEDにおいて下痢症患者から分離されたカンピロバクター属細菌や毒素原性大腸菌 (ETEC) に関して、新型シーケンサーを用いた完全長ゲノム解析を進めてきました。その結果、カンピロバクターについては、インド分離株は日本分離株や世界流行株とは異なる系統を示し、耐性遺伝子が多い傾向を示しました。インドでは他地域とは異なる独自の株が拡大していることが示唆されます。またETECについては、インド分離株は日本のヒト由来株よりも動物由来株と系統的に近いものを含むことがわかりました。このことはインド分離株がヒトだけでなく動物にも病原性を示しうることを示唆しています。インドは日本とは異なり、食肉用あるいは農耕用の生きた家畜とヒトとの距離が近いことがその原因ではないかと考えています。現在は上記2菌種に加え、シゲラ属細菌やコレラ菌についても解析を進めています。今後、インドの家畜由来株や河川などの環境由来株と比較していくことで、細菌そのものの伝播と抗菌薬耐性遺伝子の伝播を明らかにしていきたいと思っています。

広大から海外へ留学している若手からの便り

ロンドン大学留学便り

齋藤 伶 大学病院 皮膚・運動器診療科 皮膚科 医科診療医

2021年8月から2023年7月までイギリス ロンドンにあるUniversity College London, Department of Cell and Developmental Biology の Sandip Patel教授の研究室にお世話になりました。細胞内酸性オルガネラのカルシウムシグナルを研究しているラボで、リソソームのTow pore channelというイオンチャンネルの機能解析を行っていました。生物学の研究室で医学や病態と離れた内容の研究をすることは新鮮で、有意義な日々を過ごすことができました。

ロンドンはヨーロッパ随一の国際都市で、様々な国からの移住者や滞在者が居り、職場やプライベートで関わる人々からいつも刺激を受け、楽しい日々を過ごすことができました。建築や美術館、イベントなどの見どころも多く、移住者による各国料理のレストランも充実しており、研究以外にもたくさんの新しいことに触れることができました。

留学での学びや発見を今後の研究に活かしていきたいと思っております。最後になりましたが、留学の機会を与えてくださった皮膚科 秀道広名誉教授、田中 暁生教授、ならびに医局の先生方に心より御礼申し上げます。



University College London キャンパスにて

編集後記

早いもので今年も残り2か月足らずとなりました。今年の夏は真夏日や猛暑日が連日観測されるなど、平均気温が日本各地で統計開始以降最高を記録しました。そんな異常気象が影響したエサ不足のせいか、今年は日本各地で人がクマに襲われる被害が相次ぎ、過去最悪の被害となっています。また、新型コロナに加え、今年は夏が終わる前から異例とも言える早さで、インフルエンザの感染が急増しています。猛威を振るう野生生物とウイルス、全く性質が異なる2つですが、私たち人間は被害を最小化しつつ、いかにそれらと共生するかが重要だと考えています。

この度、BioMed News第10号を発刊するにあたり、お忙しい中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から感謝申し上げます。本号では、巻頭言、新任教授3名のご挨拶、トピックス（霞キャンパスニュース）、座右の銘、すぐれた論文や研究最前線などが掲載され、充実した内容となっております。是非、ご愛読をお願いいたします。

2023年11月 広報委員 吉永 信治

2023年（令和5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