

# HIROSHIMA UNIVERSITY BioMed News

Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences

## 目次

### Preface 巻頭言

「President 5 Initiatives for Peace Sciences」  
..... 丸山 博文 1

### Greetings ご挨拶

「就任のご挨拶」..... 村上 祐司 2  
「就任のご挨拶」..... 坂口 裕和 2

### Topics 霞クラウドファンディング

「卵巣がんにおけるAIを用いた新規診療支援システムの開発研究の進捗報告」  
..... 古宇 家正 3

### My Motto 座右の銘

「事実唯真」..... 岡村 仁 4  
「継続は力なり」..... 東 幸仁 4

### Excellent Paper すぐれた論文

「Split(分割)MutT蛋白質による酸化損傷ヌクレオチドの可視化」  
..... 紙谷 浩之 5

### Research Frontline 研究最前線

「Photon Counting Detector CTによる新たな画像診断へ」  
..... 粟井 和夫 6

「侵襲性歯周炎の病態分子基盤の解明を目指して」  
..... 水野 智仁 7

編集後記..... 峯 裕一 8

## President 5 Initiatives for Peace Sciences

大学院医系科学研究科長 丸山 博文



広島大学のあるべき姿の実現のため、「President 5 Initiatives for Peace Sciences—新しい平和科学（安全・安心を実現する「創る平和」）—」が2023年5月に策定されましたが、改めて皆様にご紹介します。あらゆる分野の研究者が結集する広島大学の強みである「総合知」を活かし、人々に安心をもたらすことを目標に、大きな社会的変革を主導して学際的に取り組む課題として5項目が設定されました。この5課題に取り組むことにより、「平和を希求する精神」を堅持しながら「平和を創る」大学を目指します。このうち霞キャンパスに大きく関係するものが2項目あります。「ワクチン、医薬品開発、再生医療、細胞治療を通じた地球規模の健康安全保障への貢献」と「平和のための総合的な放射線災害管理」です。そのほかの項目（半導体エコシステム、海洋・海事のガバナンス、畜産業改革）については本学のホームページをご覧ください（[https://www.hiroshima-u.ac.jp/about/philosophy/Ochi\\_Initiative](https://www.hiroshima-u.ac.jp/about/philosophy/Ochi_Initiative)）。

田中 純子理事・副学長が取組リーダーの「ワクチン、医薬品開発、再生医療、細胞治療を通じた地球規模の健康安全保障への貢献」では、健康寿命の延伸のための革新的医療に繋がる研究開発に取り組めます。ゲノム編集や医療経済、再生医療など本学実施の先端研究を基盤とした総合知による異分野融合研究の加速をはかります。医療分野のアンメットニーズに対応する研究開発を行う体制を整備し、広島大学発の新たな治療法等革新的医療、イノベーションの創出、「平和科学を基盤とする臨床基礎融合を目指す人材養成イニシアティブ～SPARK! Plan for MED～」による人材育成を行い、ありたい姿「地球規模の健康安全保障への貢献」を目指すものです。放射線影響研究所との連携によるバイオバンクの発展利用やPSI GMP教育研究センターでの3極（日本・米国・欧州）の基準に対応したグローバル人材育成が進められます。（PSI: Peace & Science Innovation Ecosystem, GMP: Good Manufacturing Practice）

東 幸仁原爆放射線医科学研究所長が取組リーダーの「平和のための総合的な放射線災害管理」では、核の脅威が高まっていることを受け放射線災害管理体制の構築が喫緊の課題になっていることから、総合的な放射線災害管理に取り組めます。放射線被ばく医療の体制整備・治療開発と新たな被ばく医療史研究の確立、原子力災害対応リーダー育成、社会安全の確保を目指します。取り組む内容としては包括的な放射線災害のシミュレーションと放射線災害管理のシナリオ作成を行います。放射線災害のシナリオスタディに取り組み、平和を希求するための総合的・国際的な放射線災害管理の基礎を確立し、フェニックスリーダー育成プログラムを通じて放射線災害対応のグローバルリーダーとなる人材育成を進めます。

霞キャンパスの研究者の皆様には、協力可能な部分についての積極的な関与を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

村上 祐司 大学院医系科学研究科 医学分野 放射線腫瘍学 教授

- ①愛媛県
- ②高精度放射線治療技術開発
- ③音楽鑑賞、旅行
- ④神は細部に宿る

この度、広島大学 大学院医系科学研究科 放射線腫瘍学研究室の教授を拝命いたしました、村上 祐司と申します。この場をお借りしまして、ご挨拶申し上げます。

私は1995年に広島大学医学部を卒業後、広島大学病院、三次中央病院、安佐市民病院にて放射線診療に従事し、2003年に広島大学に帰任いたしました。帰学後は、放射線治療医として診療、研究、教育に専心して参りました。近年は、体幹部定位放射線治療や強度変調放射線治療といった高精度放射線治療の臨床導入に尽力し、新規技術の開発および適応拡大にも取り組んでおります。

今後は、さらに高精度放射線治療の発展に寄与するとともに、新規放射性同位元素内用療法技術の開発、人工知能を用いた研究にも取り組んで参ります。併せて、優秀な放射線治療医およびスタッフの育成、多職種連携を通じた診療力の向上、そして世界水準の研究推進に努めて参る所存です。何卒よろしく願い申し上げます。



## 就任のご挨拶

坂口 裕和 大学院医系科学研究科 医学分野 視覚病態学 教授

- ①兵庫県
- ②網膜硝子体疾患に対する手術を主とする治療方法の開発（人工硝子体、徐放剤開発等）
- ③スポーツ観戦
- ④踏み出してこそ、新たな景色が見える

2024年10月1日付けで、木内 良明先生の後任としまして、大学院医系科学研究科 視覚病態学の教授を拝命いたしました、坂口 裕和と申します。1995年に大阪大学医学部を卒業し、同大学眼科に入局しました。大阪大学、ついで、2021年からは岐阜大学にて、一貫しまして、網膜硝子体手術専門に執刀を行い、加えまして、網膜硝子体疾患に関する研究、特に、人工視覚、人工硝子体、徐放剤の開発などを、他大学、企業とも協力しながら、進めて参りました。

この広島大学にて、それらの研究を実際の臨床に応用できるよう、また、さらに、世界に発信できるような臨床に直結した新たな研究ができるよう、精進したいと考えておりますので、皆様方におかれましては、是非ご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

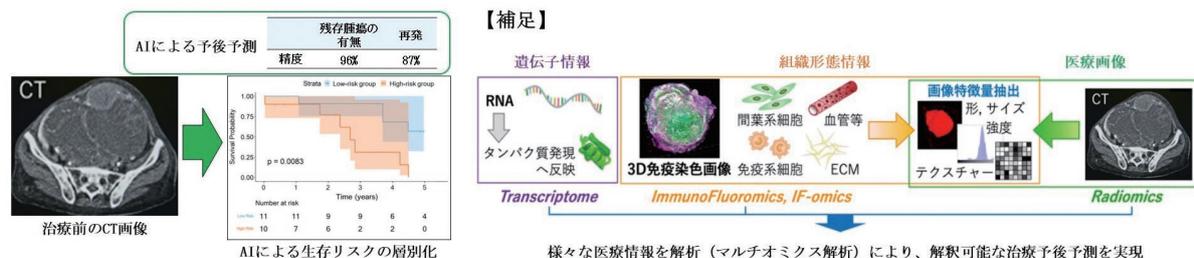
## 卵巢がんにおけるAIを用いた新規診療支援システムの開発研究の進捗報告

古宇 家正 大学院医系科学研究科 医学分野 産科婦人科学 講師

産科婦人科学教室では、2022年2月10日～3月31日にクラウドファンディング「卵巢がんにおける個別化医療の発展を目指して！～AI医療ナビゲーションシステムの開発～」を実施し、全国の皆様から温かい応援と多大なるご支援をいただきました。ご支援いただいた研究費により、本研究科の放射線腫瘍学、細胞分子生物学、そして大学院統合生命科学研究科 基礎生物学プログラムの教員と協力し、広島大学の霞・東広島キャンパスで共同研究を開始することができています。

現在、我々は卵巢がん組織の採取と解析を順次進めながら、まず予測モデルを構築するために、すでに一般的に公開されている情報を使用して、残存腫瘍の予測モデルと再発の予測モデルを構築しました。どちらも治療前のCT画像を用いて、AI（機械学習）によって構築しています。事前検証（海外のデータを利用）として行った予後予測では、残存腫瘍の有無を精度96%という高い確率で、再発の有無を精度87%という確率で予測できるものとなりました。さらに予測モデルを可視化するノモグラムスコアを用いて、低リスク群と高リスク群に分けたところ、有意な生存率の差を認めました。これらの結果について、論文による発表を予定しています。また、この2つの予測モデルの精度は高い結果ですが、その生物学的解析（そのような結果となる理由）を検討していく必要があります。遺伝子発現の特徴を追加した解析などを進めています。

卵巢がんの診断と治療選択には多くの課題があります。医療画像から、本システムを用いて組織学的・生物学的情報を補い、診療支援を行うことが可能となれば、個別化医療の発展が期待され、予後の改善に繋がると考えています。研究成果を生み出せるよう、今後も全力を尽くしてまいります。引き続きご支援を賜りますよう、どうかよろしくごお願い申し上げます。



プロジェクトメンバー（前列右が筆者）

## 座右の銘

## 事実唯真



岡村 仁 大学院医系科学研究科 保健学分野 精神機能制御科学 教授

約100年前、日本で生まれた精神療法の一つである森田療法を提唱した精神科医の森田 正馬（1874～1938年）が治療の中で最も重要視した概念で、「事実は事実として動かさない、事実だけが実体のある真実である、したがって事実をしっかり受け止めることが大切である」ということを意味します。私がこの言葉を最初に知ったのは高校生の時でした。当時、神経症性障害という病気やその治療に興味があり（その理由は話すとき長くなるので省略しますが）、いろいろ調べている中でこの言葉に出会いました。以後、自分自身もあれこれ考え迷ったり不安を感じたりした時には、この「事実唯真」という言葉を思い出し、「気になったり不安になるという自然な気持ちは自分の意のままにならない、という事実をいやいやながらも認め、不安などを無理に抑え込もうとせず、“あるがまま”に受け入れ目の前のことに集中する」ことを自分に言い聞かせながら行動するようになってきました。ある意味、私が精神科医を目指すきっかけとなった言葉とも言え、今でも自分にとってとても大切な言葉になっています。

少し意味は違うのかもしれませんが、「アナと雪の女王」の主題歌のタイトルである“ありのままで”、詩人として知られる相田 みつをさんの作品“そのままがいいがな”、「名探偵コナン」で有名なセリフ“真実はいつもひとつ”などもこの考え方に近いのか、と思ったりもしています。

## 継続は力なり



東 幸仁 原爆放射線医科学研究所 再生医療開発研究分野 教授

血管内皮細胞の代謝・機能の基礎研究・臨床研究を30年以上続けております。また、病態に伴うものだけではなく、放射線障害による血管再生（他臓器の再生）に関しても、あわせて研究しています。中学時代の数学の先生が、よく「継続は力なり」ということを言っていました。この年齢になってやっと、この言葉の意味が少し理解できるようになってきた気がします。不器用なわたくしが、血管内皮細胞のことを研究し始めた時、同様の研究をしている人が周りにおらず、研究は遅々として進まず、大変困った覚えがあります。試行錯誤を繰り返していると、少しずつデータが集積し、一緒に研究してくれる人も少しずつ増えてきて、他大学・他施設の研究者とも知己を得ることができるようになってきました。その時は、意識していませんでしたが、まさに、日々の研究の継続は、「継続は力なり」を実践していたのかも知れません。思い込みかも知れませんが、しっかりと目標を見据えた継続は、きっと何かを生むに違いないと信じています。残りの研究生活を、もう一度、「継続は力なり」を胸に刻んで、頑張りたいと思います。違った良い意味で、継続をストップする勇気も重要だと思います。真の「継続は力なり」かも知れません。座右の銘として「継続は力なり」を。ベタですが、「小さなことから、コツコツと。」



## Split(分割)MutT蛋白質による酸化損傷ヌクレオチドの可視化

紙谷 浩之 大学院医系科学研究科 薬学分野 核酸分析化学 教授

癌化には、遺伝情報の変化である変異の蓄積が大きく関わっていることが知られています。変異の多くはDNAの損傷（化学的修飾）により誘発されますが、化学的修飾はDNAの原料であるヌクレオチドにも生じ、DNAに取り込まれた損傷ヌクレオチドは変異や癌の原因となります。グアニン由来の主要な酸化損傷塩基は8-oxo-7,8-dihydroguanine (8-oxo-G, 8-hydroxy-G) です。大腸菌MutT及びヒトMTH1は8-oxo-Gを持つヌクレオチド(8-oxo-dGTP)を分解する主要な酵素です。一方、癌細胞は活性酸素を多量に産生するため、細胞内に8-oxo-dGTPが蓄積しています。癌細胞がこの毒性を回避するためにはMTH1などによる分解作用が不可欠です。我々は、8-oxo-dGTPの可視化と抗癌剤候補となるMTH1阻害剤のhigh throughput screeningを可能とするシステムの構築を目的として、split(分割)MutTを設計し、その有用性を明らかにしましたので、報告いたします。

まず、立体構造に基づき、MutT蛋白質(8-oxo-dGTP分解能を抑制するためGlu-53をAlaに置換した変異体)を95番目と96番目のアミノ酸の部分で2つに分割しました。その分割断片(Mu95,96tTと命名)に、Ash(assembly helper tag)及びhAG(humanized Azami-Green)を結合させ、8-oxo-dGTPが結合すると蛍光が点(focus)として観察されるようにしました。この人工的な蛋白質(Ash-Mu95とhAG-96tT)を発現するヒトの細胞を作製し、8-oxo-dGTP等で細胞を処理すると、予想通りに蛍光輝点が観察されました(図1)。

さらに、細胞内のMTH1をロックダウンした場合や、既知のMTH1阻害剤を細胞に作用させた場合(図2)、酸化剤で細胞を処理した場合にも蛍光輝点が観察されました。

今回、我々が構築したシステムは、DNAやヌクレオチドを酸化する物質等をモニターするためのバイオマーカーとして利用できます。また、前述したように、8-oxo-dGTPは癌細胞にとってtoxicな物質ですので、MTH1などの働きが生存に不可欠であり、今回の8-oxo-dGTP検出システムを使うことにより、抗癌剤候補となるMTH1阻害剤を効率よく見つけることが可能となります。

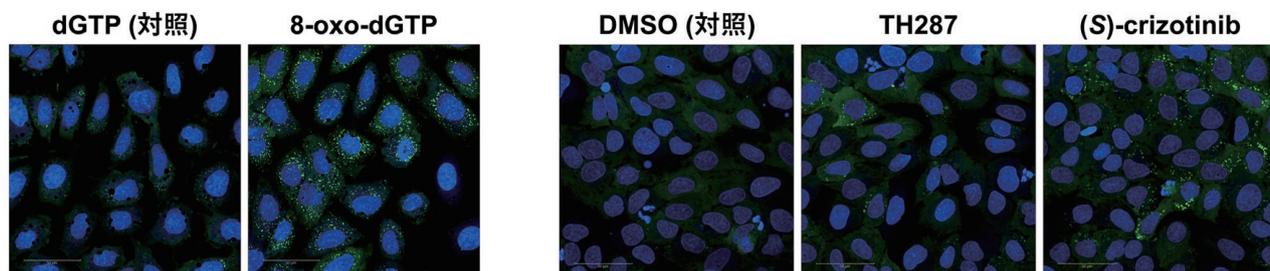


図 1

図 2

### [論文情報]

掲載誌：Nucleic Acids Research

論文タイトル：Visualization of oxidized guanine nucleotides accumulation in living cells with split MutT

著者名：Yoshihiro Fujikawa, Hidehiko Kawai, Tetsuya Suzuki, Hiroyuki Kamiya\* (\*責任著者)

DOI番号：10.1093/nar/gkae371



## Photon Counting Detector CTによる新たな画像診断へ

栗井 和夫 大学院医系科学研究科 医学分野 放射線診断学 教授

2024年4月に、キヤノンメディカルシステムズ（CMS）が開発した Photon Counting Detector CT（PCD-CT）のプロトタイプ装置が広島大学病院に設置され、臨床応用が開始されました（図1）。PCD-CTは次世代CTと言われており、今後20年程度でPCD-CTが従来CTに置き換わることが予想されています。CMSのPCD-CTは、昨年4月に国立がんセンター東病院に1号機が設置され、2号機がオランダのRadboud大学に、そして当院の装置が世界で3台目となります。

従来のCTのX線検出器はシンチレータからなり、シンチレータでX線を可視光に変換した後、フォトダイオードで電気信号に変換します。これに対して、PCD-CTはX線検出器としてCdZnTe（テルル化亜鉛カドミウム）などの半導体を使用しており、X線フォトンが電気信号に直接変換されます。このため、X線の利用効率が向上し、従来のCTよりもX線被ばくが減少することが期待されています。さらに、PCD-CTでは、個々のX線フォトンのエネルギーを2～8段階に分けて計測することが可能です。これにより、従来よりもコントラストノイズ比（CNR）が向上したCT画像が得られるほか、電子密度画像や実効原子番号画像なども作成可能です。また、K-edge imagingという手法を用いることで、従来CTでは困難であったヨードやカルシウムなどの物質弁別（Material Decomposition）が可能となり、造影剤として使用されるヨードの定量精度の向上も期待されています。このK-edge imagingでは、将来的にヨード以外の造影剤（ハフニウム造影剤など）が使用できる可能性があります。さらに、X線検出器素子の最小サイズが従来CTの約1/9程度であるため、空間分解能も向上しています（最小空間分解能は150ミクロン程度）。

私たちの研究室では胸腹部領域を中心にPCD-CTの臨床応用の検討をしています。これらの領域においてはX線フォトンのエネルギー帯域（Energy Bin）ごとに画像信号の荷重係数を最適化することで、肝や脾の腫瘍などの病変検出能が向上する可能性があり、現在、それに関する検討を進めています。また、PCD-CTによる被ばく低減については、構造化ファントムという、人体の各部（例えば心臓）を模倣した模型を使用して、臨床例において画質を損なうことなく、どの程度放射線被ばくを低減できるかについても検討を開始しています（図2）。CTは放射線診断の中でも比較的多くの放射線被ばくを伴う検査ですが、PCD-CTでは従来よりも30～90%程度の低減が見込まれます。



図1 広島大学病院に設置された Photon Counting Detector CT

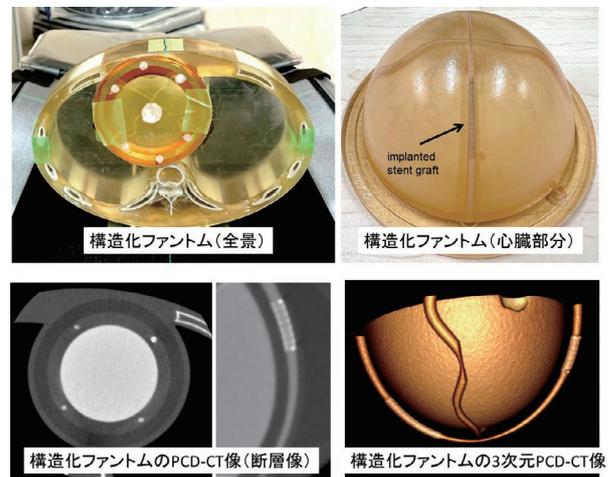


図2 構造化ファントム（心臓）

# 研究最前線



## 侵襲性歯周炎の病態分子基盤の解明を目指して

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

歯周炎は大きく3つに分類されます。慢性歯周炎、侵襲性歯周炎、遺伝疾患に伴う歯周炎です。慢性歯周炎は世間に知られている、プラークコントロールを怠った人が40代くらいから罹患する一般的な歯周炎のことです。遺伝疾患に伴う歯周炎は、パピヨン・ルフェーブル症候群、チェディアック・ヒガシ症候群、およびコーエン症候群等の疾患患者にみられる歯周炎です。侵襲性歯周炎は、①全身的には健康であり、②10代から20代で急速で高度な歯周組織破壊を示し、③家族内集積を認めることを特徴とする歯周炎です。家族内集積を認めることから、遺伝学的な関与が強く疑われていますが、世界的にも責任遺伝子の同定には至っていません。その病態分子基盤はよく理解されておらず、よくわからない疾患として認識されています。歯科領域で仕事をする人であれば誰でも知っている疾患ですが、世間ではあまり知られておらず、歯肉から出血する、あるいは歯肉が腫れるといった症状が出ていても、10代あるいは20代でまさか自分が重篤な歯周炎であるとは思わず、歯科医院を受診した時には何本かの歯を失うといった症例が数多く認められます (図1)。

私共の講座では、家系内に複数の侵襲性歯周炎患者が認められる2つの家系の患者の遺伝情報を解析し、*monocyte to macrophage differentiation associated 2* (*MMD2*) という遺伝子に変異があることを見出しました。詳しく患者の状態を解析すると、これらの家系の患者は好中球の走化能に異常が認められることがわかりました。侵襲性歯周炎患者で認められた遺伝子変異を持つ遺伝子改変マウスを作成したところ、好中球の走化能に異常が認められ、歯周炎を誘発すると高度な歯周組織破壊をすることが示されたことから、*MMD2* が侵襲性歯周炎の責任遺伝子であることが強く示唆されました。今後は*MMD2* に変異が存在すると何故高度な歯周組織破壊がおこなわれるのか、詳細な解析を進めていきたいと思っています。*MMD2* の変異を調べることで予防医療・予知医療を展開するだけでなく、患者由来iPS細胞を用いて侵襲性歯周炎に対する次世代の創薬を目指したいと考えております。

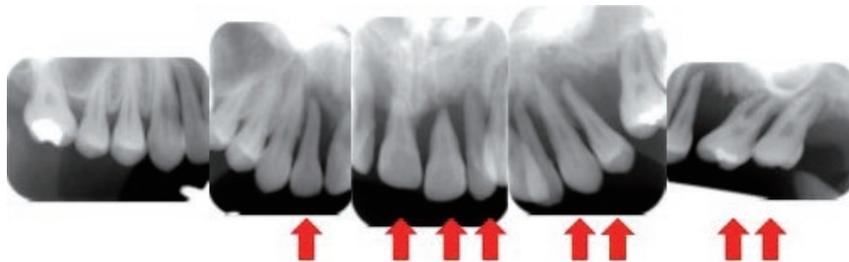


図1 28歳女性の上顎レントゲン写真。赤の矢印は抜歯となり、上顎で保存できた歯牙は4本。J Hum Genet. 2020 Oct;65(10):841-846.

## 編集後記

今年も早いもので晩秋を迎えました。日本各地では例年にも増して長い夏が続き、厳しい暑さに見舞われましたが、11月に入り急に冷え込むようになり、秋が短く感じられる年となりました。季節の移ろいが急であると、体調管理が難しくなるものです。皆様もどうぞご自愛ください。

本号では、2名の新任教授のご挨拶をはじめ、霞クラウドファンディングに関するトピックスなど、多岐にわたる内容を取っております。特にクラウドファンディングは、近年、多くの大学で研究支援や社会貢献活動のための資金調達手段として広まりつつあります。本誌を通じて、こうした取り組みについて知っていただき、少しでも関心を持っていただければ幸いです。『BioMed News』第12号を発売するにあたり、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。

2024年11月 広報委員 峯 裕一

2024年（令和6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