



広島大学

広島大学 大学院医系科学研究科
Graduate School of Biomedical and Health Sciences
Hiroshima University

医学科基礎・社会医学系 研究室紹介冊子

Basic Sciences and Social Medicine

【2024年度版】

目 次

ウイルス学（細菌学）	坂口 剛正 教授	P. 2
疫学・疾病制御学（衛生学）	福間 真悟 教授	P. 7
解剖学及び発生生物学（解剖第一）	池上 浩司 教授	P.11
公衆衛生学（公衆衛生学）	久保 達彦 教授	P.15
神経生物学（解剖第二）	相澤 秀紀 教授	P.19
神経生理学（生理第二）	橋本 浩一 教授	P.22
神経薬理学（薬理学）	酒井 規雄 教授	P.26
生理学及び生物物理学（生理第一）	藤原 祐一郎 教授	P.30
病理学（病理第二）	武島 幸男 教授	P.34
分子細胞情報学（生化第一）	今泉 和則 教授	P.38
免疫学（免疫学）	保田 朋波流 教授	P.42

（研究室名のあいうえお順）

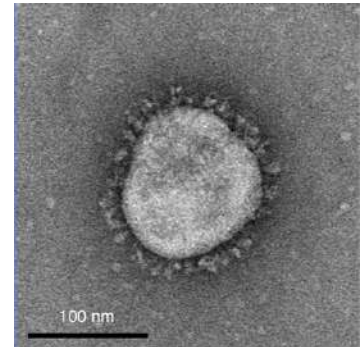
ウイルス学研究室 (旧細菌学教室)

はじめに

感染症は現代においても大きな脅威として存在し続けています。以前は、麻疹、天然痘、インフルエンザなど、原因が不明確で祈祷以外の手段がほとんどありませんでした。しかし、現代では原因微生物の同定、抗微生物薬の開発、伝播経路への対策により感染症の被害は大幅に減少しました。病原ウイルスの増殖、病原性発現機構、治療方法に関する研究は、感染症との戦いそのものです。そのため、ウイルス研究を推進し、病原体を扱うスキルを身につけて、感染症の理解に貢献する医師や院内感染対策の専門家としての進路を考えてほしいと思います(資格として"Infection Control Doctor"があります)。

当研究室では、これまでパラミクソウイルス、インフルエンザウイルス、B型肝炎ウイルスを中心に多くのウイルスを研究してきました。ほぼすべてのウイルスで、cDNAに変異を導入して人工変異ウイルスを作成することができ、ウイルス研究の方法論が進歩しています。同時に、ウイルスの増殖場所である宿主(細胞や個体)に関する研究も進展しており、例えば最近ではウイルスが宿主のインターフェロン系を阻害する機能について詳細な研究を行いました。現在のウイルス学研究には、ウイルス学だけでなく分子生物学、細胞生物学、免疫学など幅広い知識と技術が必要です。

2019年末からは新型コロナウイルスが中国で発生し、世界中に広がり、私たちの生活に大きな影響を与えました。当ウイルス学研究室にはP3実験施設があり、新型コロナウイルスの感染実験を行うことができます。2020年3月には国立感染症研究所から武漢株の提供を受け、その後、広島県で分離された欧州株、さらにその後の変異株を用いて感染実験を行ってきました。

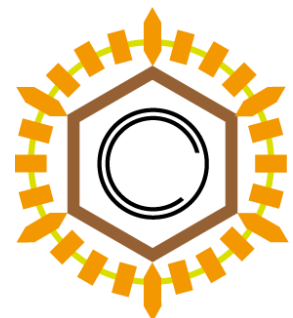


SARS-CoV-2/JP/Hiroshima-46059T/2020 (東浦撮影)

研究室の沿革と研究施設

研究室の歴史について説明します。当研究室は、戦後まもなく広島大学医学部が設立された際に細菌学教室として始まりました。この教室は、占部薫教授と松尾吉恭教授によって主宰され、主に抗酸菌(結核菌、非定型抗酸菌、癩菌)の研究が行われていました。1986年に吉田哲也教授が着任し、ウイルス学の研究がスタートしました。その後、2009年には坂口教授がその役割を引き継いでいます。

研究棟の耐震改修の際、2006年には基礎・社会医学研究棟の6階に当ウイルス学研究室と細菌学研究室(歯学部細菌学教室)を配置し、感染症研究のためのフロアを設けました。また、研究科に付属するP3(物理的封じ込めレベル3)実験室も設置しました。実験室は、居室を除いてほとんどがBiosafety Level 2実験室として使用され、放射性同位元素の取り扱いも可能になっています。別の建物にはP3レベルの動物感染実験が行える「感染区」もあり、ここで遺伝子組換えウイルスなどの動物への感染実験が行われています。DNAシーケンサーやレーザー共焦点顕微鏡などの設備は、自然科学研究開発支援センターのものを使用しています。



B型肝炎ウイルス

メンバー (2023 年 12 月現在)

教授 坂口 剛正

准教授 入江 崇

助教 福士 雅也、東浦 彰史

研究員 山本 旭麻

技術員 川端 涼子、森田 智子

大谷 厚子

秘書 榎木 知佳、平川里絵

研究生等 恵木 慶子

大学院生 Lawal-Ayinde Basirat Mojisola (D4)

黒瀬美羽子 (D2)

Abeer Mohamed Abdelfattah Elsayed (D2)

研究生 佐々木裕明

感染症科 野村俊仁

地域医療システム学 柿本聖樹

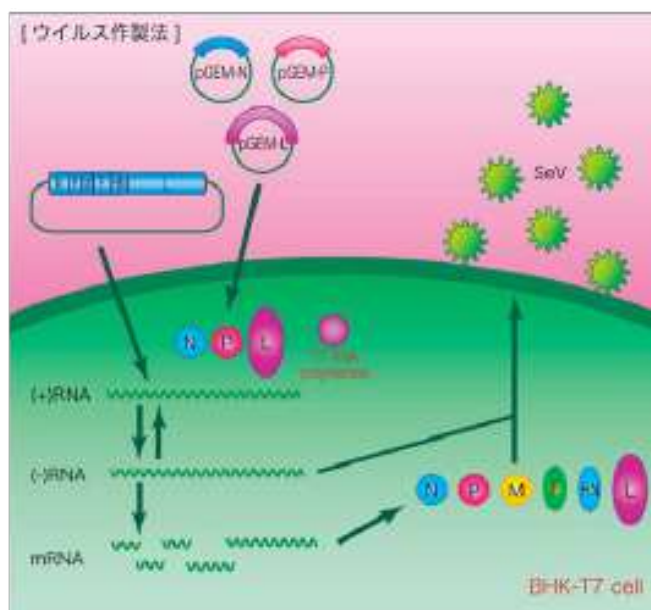


図 1 パラミクソウイルスの人工合成
ゲノム RNA と N, P, L タンパク質を培養細胞内で合成すると、自己増殖するウイルスが生成する

研究の内容

(1) パラミクソウイルスのアクセサリータンパク質(C, V) の機能: 自然免疫から逃れる分子機構

パラミクソウイルスのアクセサリータンパク質である C と V は、ウイルスの増殖には直接必要ではありませんが、存在することでウイルスの増殖効率が上がり、病原性も増強されます。この研究の一環として、インターフェロンのシグナル伝達に関与する重要な転写因子 STAT1 と C タンパク質の結合複合体の立体構造を決定しました(図 2)。これにより、C タンパク質が STAT1 の機能を阻害し、ウイルスに対する自然免疫のインターフェロン系を無効化する分子機構が明らかになりました(図 3)。したがって、インターフェロンが分泌されても、センドライウイルスはその影響を受けずに増殖できます。



図 2 STAT1 N 末端ドメインと C タンパク質 (C 末端側 Y3) 複合体の立体構造

(2) ウイルス RNA 合成の仕組み

ウイルス感染により、通常は存在しない異常な RNA と DNA が生成され、RIG-I、MDA5、cGAS、Sting などの細胞内受容体を介してウイルス感染が検知されます。しかし、ウイルスは異常な RNA を作らないようにしたり、細胞内受容体から隠れるステルス機能を備えて感知を回避したりします。センドライウイルスでは、C タンパク質がポリメラーゼ L タンパク質と相互作用し、異常な RNA 合成を最小限に抑え、RNA 合成を制御していると考えられています。逆に、特定の株ではインターフェロンを強力に誘導することもあります。このメカニズムを解明する研究と、アジュバントとして活用する研究も行っています。

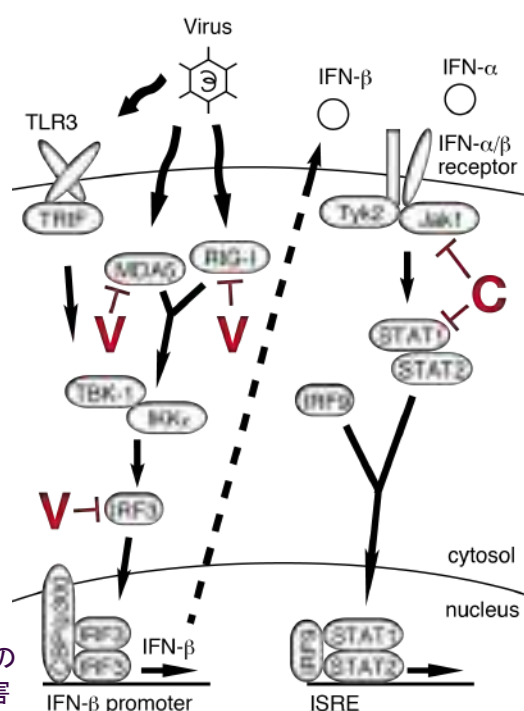


図 3 RNA ウイルスによるインターフェロンの誘導とウイルスタンパク質(C, V)による阻害

(3) ウイルスの集合・粒子形成

エンベロープウイルスの粒子形成と出芽には、ウイルスタンパク質と宿主の機能が関与します。ウイルスタンパク質に関して、センダイウイルスでは通常のウイルスに類似した性質を持つウイルス様粒子を再現するために、複数の構造タンパク質を組み合わせるシステムを確立しました(図4)。現在、B型肝炎ウイルスでも同様の実験を行い、ウイルス粒子形成のメカニズムを研究しています。宿主因子に関しては、レトロウイルスなどの研究から得られた ESCRT(小胞体膜輸送系)や tetherin/CD317/BST2、Alix など調査対象です。これらの研究により、入江崇准教授は 2009 年度の日本ウイルス学会杉浦奨励賞を受賞しました。

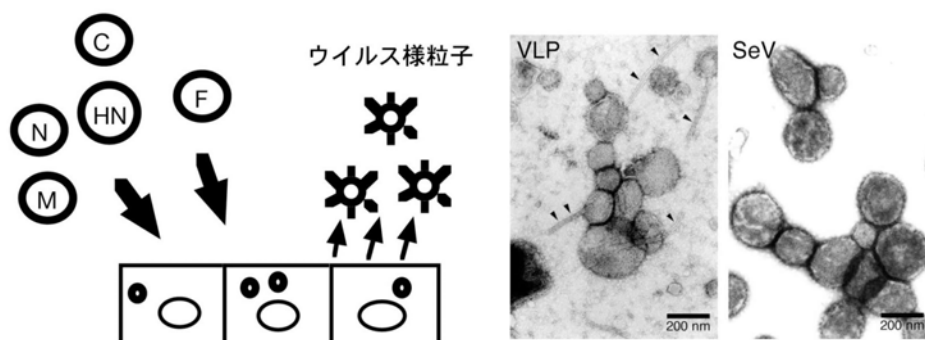


図4 ウイルスタンパク質導入によるウイルス様粒子(VLP)の形成

(4) 抗ウイルス物質の探索

企業や団体と共同でウイルス消毒剤の研究を行っています。特に、「柿渋」という物質に広範な抗ウイルス活性を発見し、それに関する特許取得と商品化を達成しました。さらに、脂肪酸カリウム塩(天然液体石けんの主成分)にも抗ウイルス活性を見出し、シャボン玉石けん株式会社(北九州市)との共同研究を通じて、高い抗ウイルス能力を持つハンドソープ(バブルガード)を開発しました。特に、オレイン酸カリウム(C18:1)は、インフルエンザウイルスのエンベロープ膜ではなく、HA タンパク質と相互作用してウイルスを不活化することを明らかにしました(図5)。

抗ウイルス剤には、ウイルス粒子に対して作用し、ウイルスを不活化する(ウイルス感染を中和する)ものと、ウイルス感染細胞に作用してウイルスの増殖を抑制するもの、さらにはウイルスの細胞からの放出や細胞への侵入を防ぐことで、ウイルスの広がり抑制するものがあります。主に共同研究によって、このような抗ウイルス物質を探索しています。そのために、漢方薬、生薬、および植物抽出物ライブラリーも利用しています。

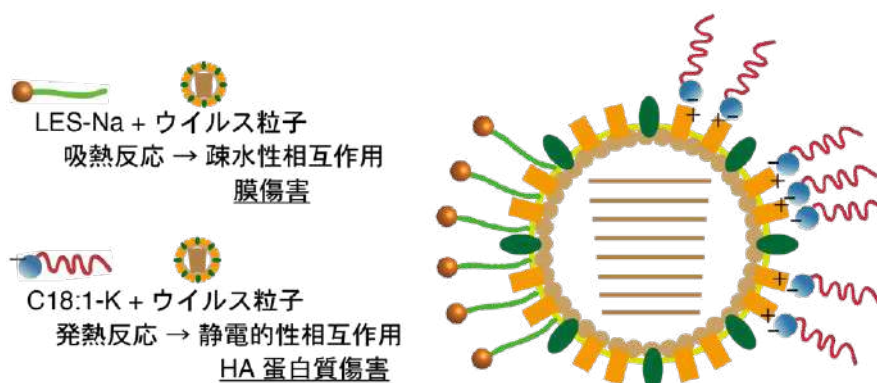


図5 インフルエンザウイルスに対するオレイン酸(18:1)と合成界面活性剤(LES-Na)の作用の違い

(5)立体構造の解明

立体構造解析の技術を持つ教員(東浦、山本)を中心に、新型コロナウイルス N タンパク質と抗体の結合複合体、新型コロナウイルス S タンパク質と治療用中和抗体の結合複合体、D 型肝炎タンパク質など、ウイルス関連のタンパク質の立体構造を解明しています。このために大型放射光施設(SPring-8、兵庫県佐用郡)やクライオ電子顕微鏡(北海道大学、大阪大学など)を積極的に利用しています。単に構造を解析するだけでなく、生物学的な機能を明らかにすることを目指しています。

(6)新型コロナウイルスの研究

2020 年から新型コロナウイルス SARS-CoV-2 の研究を開始し、PCR 検査(野村)およびウイルス培養(野村、柿本、坂口)だけでなく、SARS-CoV-2 タンパク質の発現と立体構造の解析(東浦・山本)、電子顕微鏡観察(東浦・山本)、S タンパク質を発現するセンダイウイルスベクターの作成(入江)、ゲノム DNA から新たなウイルスを作成するリバーシジェネティクス法の開発(入江)、原医研(神沼研)で作成された ACE2 ノックインマウスを用いた動物感染実験(福士)などを行っています。

広島大学では、霞キャンパスの研究室で共同して新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の研究を行う体制を整備しています。ウイルス学研究室では、疫学疾病制御学(田中研)を中心に、広島県および広島市から収集された臨床検体からウイルスの分離培養を行い、薬学分子細胞学(田原研)でゲノム塩基配列を解析し、分子疫学的な解析を実施しています。医化学(浅野研)、移植外科学(大段研)、原医研(谷本先生)との共同で薬剤の開発、免疫学(保田研)と治療用中和抗体の開発、東広島統合生命科学研究科(堀先生)と検査法の開発を推進しており、さらにいくつかの企業とウイルス制御に関する共同研究も行っています。

研究室のスケジュール

論文抄読会あるいはデータ検討会(不定期) 金曜日午前 11 時～12 時など

ウイルス学研究室卒業後の進路

卒業後、学位を活かして感染症関連の研究職に就くことができます。また、医師の場合は臨床医として感染症診療や院内感染症の管理に従事することができます。さらに、海外での留学を早めに検討することをお勧めします。海外での研究は研究活動の活性化に寄与するだけでなく、異なる文化に触れる機会となり、将来の人生に大いに役立つでしょう。

以前の細菌学教室の同窓会は現在も続いており、教室で研究した OB の先生方とは毎年の同門会総会などで交流しています。同窓の先生方は、広島地区の感染症対策の中心である広島県 CDC センター長である桑原正雄先生や、新型コロナウイルス対策で活躍されている感染症科の野村俊仁先生をはじめ、勤務医、開業医、衛生研究所の研究員として感染症に取り組んでいます。また、香川大学医学部教授である藤井豊先生、米国テキサス大学の黄 誠先生、安田女子大学の小田康祐先生など、世界の研究・教育機関で活躍されています。

おわりに

研究室に興味があれば連絡ください。(文責 坂口)

研究室ウェブサイト: <https://isaikin.hiroshima-u.ac.jp>

E-mail: tsaka@hiroshima-u.ac.jp

広島大学大学院医系科学研究科

疫学・疾病制御学 研究室



Department of **Epidemiology Infectious Disease Control and Prevention**,
Hiroshima University Graduate school of Biomedical and Health Sciences.

TEL 082-257-5162 (office) FAX 082-257-5164

e-mail: epi@hiroshima-u.ac.jp (office)

okada-sec@hiroshima-u.ac.jp (教授秘書 岡田)

shingo-fukuma@hiroshima-u.ac.jp (教授：福間真悟)

1. 疫学とはどのような研究領域か

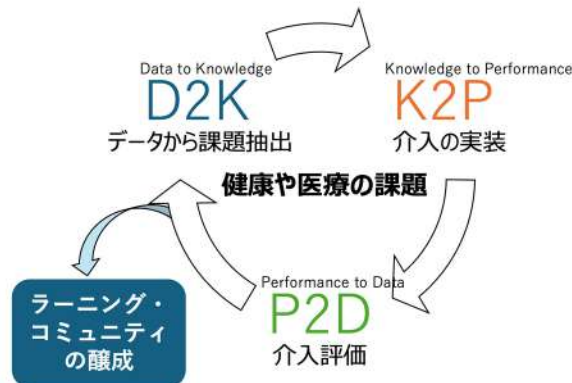
疫学とは、リアルワールドで取得する大規模データを活用して、社会の健康課題を解決する学問です。疫学研究が対象とする健康課題は感染性疾患だけでなく、高血圧、糖尿病、心血管病、腎臓病、癌など、多様な非感染性疾患（Non Communicable Disease）を含みます。疫学研究で評価する対象は、医療（薬剤、手技等）やケアだけでなく、医療の質、患者の行動（受療行動、服薬行動、セルフケアなど）、政策・制度、社会システムなど、多岐にわたります。社会が求める健康課題解決のエビデンスを創出し、社会に還元することが疫学研究の使命です。

これからは『データの時代』です。大規模ヘルスデータの利用が容易となり、機械学習の応用、計算環境の進化によって、疫学研究を取り巻く環境は大きく変革しています。新たな疫学研究は、大規模データを活用するデータサイエンス、介入評価を科学的に行う因果推論を活用し、現在と未来の健康を支えています。

2. どんな研究を行っているか

当研究室のコンセプトは、『ラーニングヘルスシステム』です。

ラーニングヘルスシステムによる健康課題解決



ともすれば疫学研究は、データを分析して発表するだけで終わってしまい、社会に還元されません。ラーニングヘルスシステムでは、データから知識を得て（Data to Knowledge: D2K）、得られた知識に基づき介入を実装し（Knowledge to Performance: K2P）、介入評価し新たなデータを取得する（Performance to Data: P2D）サイクルを形成し、データを起点に健康課題の解決を持続的に行います。具体的には、以下のプロジェクトを行っています。

・医療の質・保健事業・政策の評価研究

保険者（自治体、健保）と連携し、大規模なレセプト・健診データを活用して、医療・保健・政策の評価を行っています。厚労省と行う大規模実証事業では、日本特有の予防制度の評価を行っています。産学連携によるデータを活用した次世代ヘルスシステムの設計にも取り組んでいます。全国協会けんぽ、全国土木建築国保、UCLA、ミシガン大学、国立台湾大学と共同研究を行っています。

・日英バイオバンクを活用したメンデルランダム化研究

SNPsを操作変数としたメンデルランダム化研究（AMED）によって、日本食が健康に与える因果効果を分析しています。京都大学、国立循環器病センター、東京医大、UCLA(米国)、グラスゴー大学（英国）と共同研究を行っています。

・因果推論やデータサイエンスの方法論拡張と応用

科学的な介入評価のための因果推論応用や、大規模データの可能性を拡張するためのデータサイエンス技術の応用を行っています。因果探索プロジェクト（CREST）では滋賀大学データサイエンス、理化学研究所、京都大学と共同研究を行っています。

・ 肝炎撲滅に向けた国際共同研究

当研究室では肝炎の血清疫学研究を行い、国際的な肝炎撲滅活動に貢献してきました。ラボでの測定系開発、フィールドでの検証を両輪として、基礎と疫学のハイブリッド研究の可能性を拡張しています。これまでの帰国後留学生らとのつながりをベースに、若手研究者の国際ネットワーク構築を構築しています。

3. 研究室で何が学べるか

疫学研究・臨床研究のロジックを習得することは、データを分析するすべての医学研究者に必須です。また、医療者として、医療や保健の現場で、情報を取捨選択して、患者さんに最適な選択肢を示すすべての医療者にも必須です。

当研究室に所属する学部生、大学院生、研究生は、ヘルスデータを科学的に分析・解釈する on the job training によって疫学研究、臨床研究の研究デザイン、データ解析、プレゼンテーションに関する知識・スキルを身に着けます。データの時代に必要とされる医療者、医学研究者としての成長をサポートします。

当研究室には留学生が多く在籍し、国際色が豊かです。英語での研究内容のディスカッション、異文化コミュニケーションによって得られる学びも多くあります。所属する大学院生のバックグラウンドも医師、看護師、行政、ヘルステックなど、多様です。国内外の研究機関との連携、産学連携も幅広く行っているため、国際的課題、疫学研究と社会のつながり、社会実装について学ぶことも多くあります。医療や社会の健康課題に問題意識を持つ方が研究室の活動に加わって頂けるとうれしく思います。研究室では、随時、見学やご相談を受け付けています。

WELCOME TO EKIGAKU!!

4. 研究室スタッフ



教授 福間真悟

これからは**データの時代**です。データを正しく活用するための**疫学は全ての医学研究者、医療者に必須のスキル**だと考えています。疫学研究で医療や社会を今より良くしたい、未来の健康を支えたいと思う方、いつでもご連絡ください。



講師 秋田智之

本研究室は、健康に関する課題を、データ分析と実験室での免疫血清・遺伝学的解析の双方のアプローチにより取り組んでいます。国内外のフィールド血清疫学調査や疾病負荷の将来予測など理論疫学研究についても行っています。



講師 杉山文

疫学研究の実践に携わる中、新たなことを学ぶ喜びと感動を日々感じています！多彩な留学生との関わりも、人生を豊かにしてくれる宝だなと思っています。



助教 Ko Ko

My interest is molecular epidemiology, through which I learn to understand disease patterns and host responses, providing evidence for effective strategies for disease control and prevention.



.....

解剖学及び発生生物学研究室

Department of Anatomy and Developmental Biology

(作成 2024 年 2 月 12 日)

【はじめに】

解剖学及び発生生物学研究室はかつて解剖学第一講座と呼ばれ、今村豊教授（1948～1952 年）、澤野十藏教授（1953～1977 年）、安田峯生教授（1977～2001 年）、青山裕彦教授（2001～2018 年）を経て、2018 年 4 月より 5 代目の教授として池上浩司が主宰することになりました。研究室の長い歴史と伝統を引き継ぎつつ、グローバルな視点で世界のトレンドを取り入れた研究を展開していきたいと思っています。

【研究内容】

動物のからだには頭尾、背腹、左右などの方向性（言い換えると『非対称性』）があります。一見すると左右対称に見えるヒトの体も、内臓を見れば左右非対称であることが分かります。これらマクロな視点での方向性は、ミクロな細胞が作る（あるいは持つ）『極性』によって成り立っています。私たちの研究室では、動物の培養細胞や胚を実験材料に、最新の遺伝子操作技術であるゲノム編集や顕微鏡下での微小手術などを用いて対象物に操作を加え、個々の細胞や細胞集団、個体内の組織がどのように変化していくのか、その結果として形態異常としてどのような奇形が生じるのかを、顕微鏡観察を軸に探求しています。現在、主に以下のような研究テーマを設定しています（詳細は次頁以降で紹介）。

1. 一次線毛の新しい形態と機能
2. 翻訳後修飾による微小管極性機能の制御
3. 体壁形成時の側板細胞の動態
4. 時計遺伝子に関する解剖学及び発生学研究

【教育方針】

理系では大学院修了が当たり前の時代になりました。修士に求められるスキル、博士に求められるスキルはそれぞれ異なりますが、私たちの研究室では学位に見合ったスキルを身に付けてもらい、今後 AI やロボットとの競合によって劇的に厳しくなる就労環境でもサバイヴしていける人材を育成します。具体的には以下のスキルを身につけてもらいます。私たちの研究室では、大学院生にとっての研究活動はこれらのスキルを磨くためのツールと考えています。

修士：情報収集能力、文書作成能力、プレゼン能力、行動力、臨機応変力

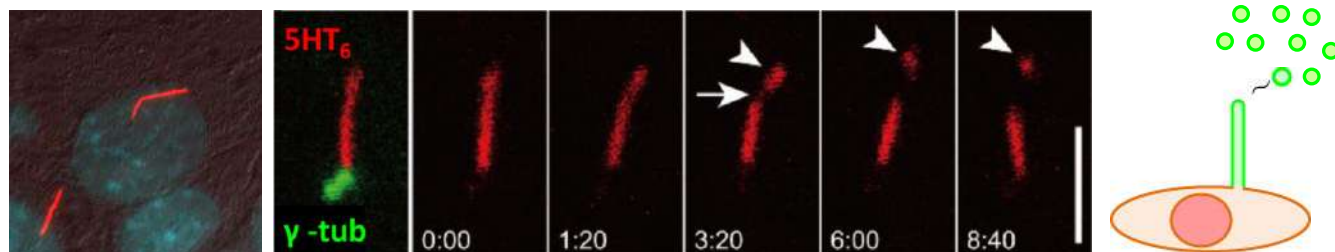
博士：（上記に加え）問題設定力、交渉能力、トラブルシューティング能力、英語力

【研究内容】

1. 一次線毛の新しい形態と機能

ヒトを含む脊椎動物のからだを構成するほとんど全ての細胞には、一次線毛と呼ばれる小さな毛が生えています（下写真）。一次線毛には成長因子やホルモンに対する受容体やイオンチャネルが局在しており、細胞外の情報を受容するアンテナとして機能しています。一次線毛は器官の形成や個体の発生に密接に関わっており、一次線毛の異常は器官の形態異常や個体の奇形の原因となります。近年、線毛の異常を原因とする病気を『線毛病（ciliopathy）』と呼び、世界中の研究者が研究を進めています。私たちは最近、一次線毛の先端がちぎれて細胞外に放

出される現象を発見しました（下連続写真と模式図）。一次線毛から放出された細胞外小胞（extracellular vesicles：EVs）の機能は当然未知です。本テーマでは、この新しい現象と新しい EVs が器官の形成や機能維持にどのように関わるのか、これらの新現象の異常が ciliopathy にどう関わるのかを探究します。特に外部環境や細胞外環境から細胞や組織が受けるストレスに応答した一次線毛や中心体の変化に注目しています。

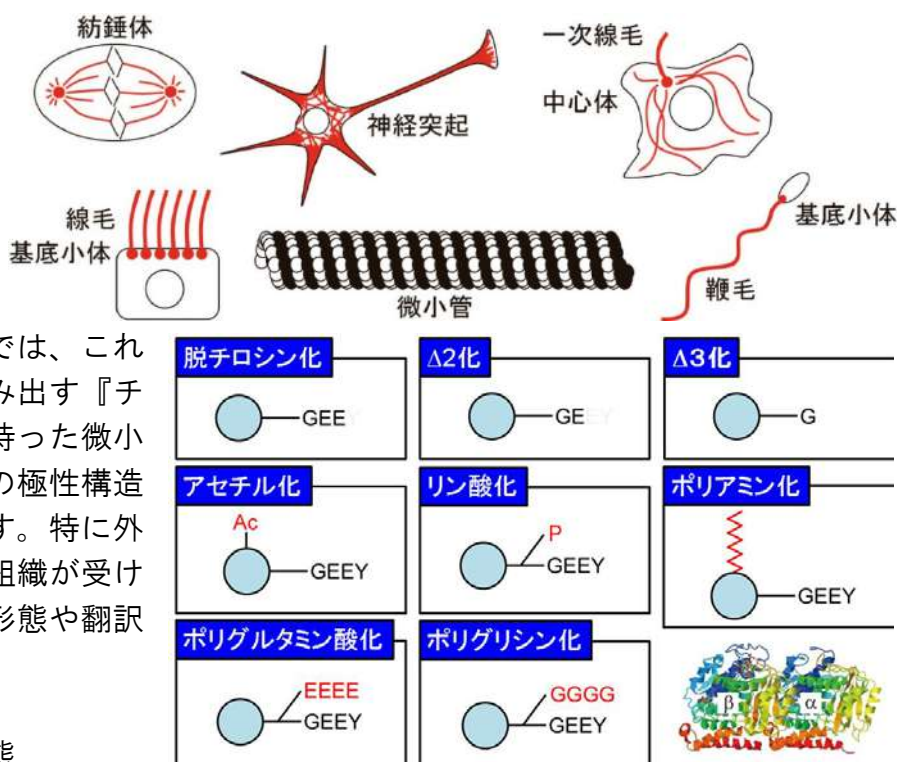


2. 翻訳後修飾による微小管極性機能の制御

細胞骨格の一つである微小管は分子モーターのキネシン・ダイニンに依存した細胞内輸送のレールとして機能しています。

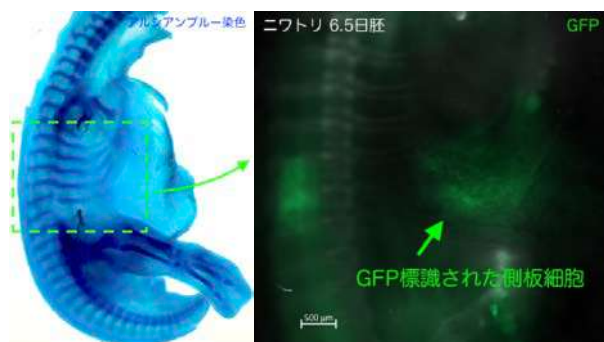
また、線毛や鞭毛の軸系、中心体、紡錘体などの主要構造となっています。微小管を構成するチューブリンは、様々な翻訳後修飾を受け（右図）、分子モーターや MAPs と微小管の相互作用

が制御されています。本テーマでは、これら翻訳後修飾の組み合わせが生み出す『チューブリンコード』が、極性を持った微小管の機能、さらには細胞や組織の極性構造にどう寄与するのかを探究します。特に外部環境や細胞外環境から細胞や組織が受けるストレスに応答した微小管の形態や翻訳後修飾の変化に注目しています。



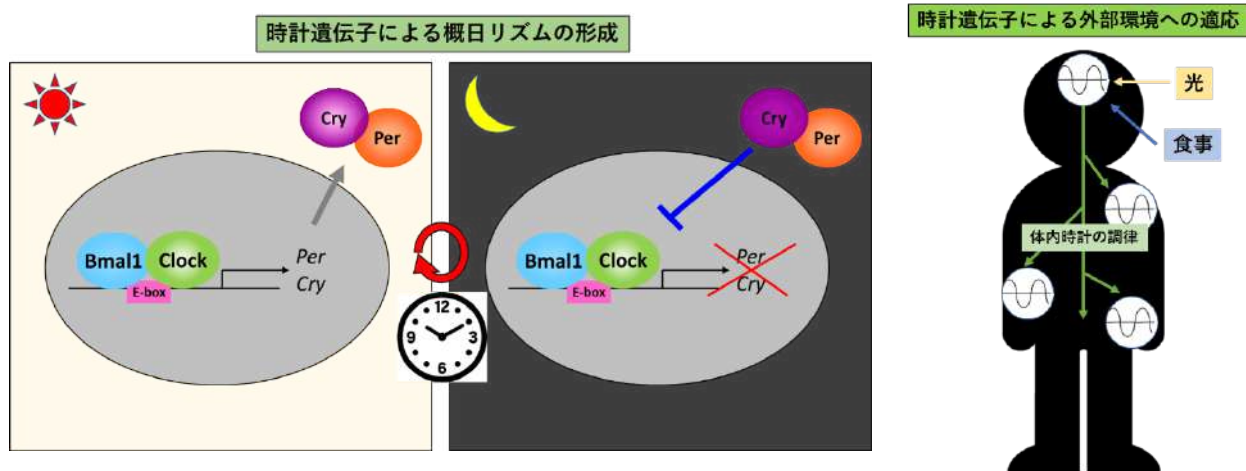
3. 体壁形成時の側板細胞の動態

分節性を持った体節や脊髄神経は、体壁の発生においてその分節性を保ったまま側板に侵入します。体節はその後、胸骨に向かって屈曲しつつ伸長し肋骨を形成しますが、脊髄神経は屈曲せずに伸長します。つまり、両者の分節パターンは外側方に進むにつれずれていくことになります。体節や脊髄神経が侵入した側板は、外側方に広がりながら肋骨周囲の結合組織や胸部の真皮を形成します。ここで、側板は体節と神経のどちらの分節パターンに従うのかという問題が生じます。本テーマでは、蛍光タンパク質 GFP の遺伝子導入によって標識された側板細胞を、組織透明化技術を用いて可視化（右上図）、追跡し上記の問いに答えようとするほか、ゲノム編集によって体節や側板の遺伝子を壊したときに体壁を作る細胞の振る舞いがどのように変わるのかを探究しています。



4. 時計遺伝子に関する解剖学及び発生学研究

睡眠と覚醒、ホルモンの分泌や血圧など、多くの生命現象は約 24 時間周期のリズムを刻むことが知られており、いわゆる「体内時計」の部品となるのが『時計遺伝子』です（左下図）。現代社会においては、文明の発展と共に昼夜を問わない生活サイクルが可能になり、その結果生み出される体内時計とのズレが多くの健康問題を引き起こすことが明らかになり、近年、その機能的役割に注目が集まっています。一方、時計遺伝子は組織の発生や形成と共にリズムを生み出し、母親とのコミュニケーションや外的要因への同調といった、外部環境への順応性獲得において非常に重要な役割を持つことが知られています（右下図）。本テーマでは、時計遺伝子の機能や役割を解剖学および発生学の観点から、特に、外部の情報を受容するアンテナとしても知られる「線毛」や、細胞や組織の極性構造に寄与する「微小管」の構造や機能との関連性に着目し探究します。



5. その他大学院生・学生が行っている研究

- ◆ 一次線毛の形態に対する細胞外浸透圧の影響 ⇒⇒⇒
- ◆ 微小管翻訳後修飾による膵がん細胞増殖制御
- ◆ 一次線毛形成による膵がん細胞悪性化
- ◆ 一次線毛由来小胞による膵がん細胞悪性化
- ◆ 微小管翻訳後修飾に関する神経解剖学的解析
- ◆ 細胞外浸透圧変化に対する微小管応答の分子基盤
- ◆ 創傷部位における一次線毛／中心体の応答



【代表的原著論文】

- ・ Nakazato R*, Matsuda Y, Ijaz F, Ikegami K*. Circadian oscillation in primary cilium length by clock genes regulates fibroblast cell migration. **EMBO Rep** 24:e56870, 2023.
- ・ Phua SC, Chiba S, Suzuki M, Su E, Roberson EC, Pusapati GV, Schurmans S, Setou M, Rohatgi R, Reiter JF, Ikegami K*, Inoue T*. Dynamic Remodeling of Membrane Composition Drives Cell Cycle through Primary Cilia Excision. **Cell** 168:264-279, 2017
- ・ Ijaz F, Hatanaka Y, Hatanaka T, Tsutsumi K, Iwaki T, Umemura K, Ikegami K*, Setou M*. Proper cytoskeletal architecture beneath the plasma membrane of red blood cells requires Ttl4. **Mol Biol Cell** 28:535-544, 2017.
- ・ Nakazato R, Kawabe K, Yamada D, Ikeno S, Mieda M, Shimba S, Hinoi E, Yoneda Y, Takarada T*. Disruption of Bmal1 Impairs Blood-Brain Barrier Integrity via Pericyte

Dysfunction. **J Neurosci** 37:10052-10062, 2017.

- Ikegami K*, Sato S, Nakamura K, Ostrowski LE, Setou M*. Tubulin polyglutamylation is essential for airway ciliary function through the regulation of beating asymmetry. **Proc Natl Acad Sci USA** 107:10490-10495, 2010.
- Ikegami K, Heier RL, Taruishi M, Takagi H, Mukai M, Shimma S, Taira S, Hatanaka K, Morone N, Yao I, Campbell PK, Yuasa S, Janke C, Macgregor GR, Setou M*. Loss of alpha-tubulin polyglutamylation in ROSA22 mice is associated with abnormal targeting of KIF1A and modulated synaptic function. **Proc Natl Acad Sci USA** 104:3213-3218, 2007.

【習得できる技術】

私たちの研究室では以下のような技術を修得することができます。

- ◆ 各種顕微鏡技術（共焦点、超解像、高速ライブ、タイムラプス、電顕）
- ◆ 培養技術（神経細胞初代培養、器官培養、各種株化細胞）
- ◆ ゲノム編集技術（遺伝子破壊、ノックイン、変異導入）
- ◆ 動物胚の操作（ニワトリの胚、ウズラの胚）
- ◆ 個体や器官のホールマウント観察（組織透明化など）
- ◆ 動物個体の取り扱い（マウスやラットへの投与：経血管、経食道など）
- ◆ 抗体作成（ウサギやモルモットなどのポリクロ、マウスモノクロの配列解析）
- ◆ 組織切片作成技術（凍結切片、パラフィン切片）
- ◆ 各種染色法（蛍光免疫染色、酵素発色法、HE 染色など）
- ◆ オミクス（質量分析によるプロテオミクス、二次元電気泳動）
- ◆ *in vitro* 再構成（分子モーターアッセイ、微小管重合など）

【研究室構成員】

教授 池上浩司 博士(理学)（北海道大学）

助教 坂本信之 博士(理学)（東京都立大学）

助教 Faryal IJAZ 博士(医学)（浜松医科大学）

助教 中里亮太 博士(創薬科学)（金沢大学）

大学院生 馬場健太（D4・外科）、大谷拓史（D3・MD-PhD コース・次世代フェロー）

白川健司（D2・外科）、原 鐵洋（D2・外科）・瀬尾 薫（D2・外科）

Qushay Umar Malinta（D1）

学部生 上村宙輝、松田悠生、相京辰樹、楠元海斗、西崎碧生、加藤 朋

研究生 船田奇岑（画家）

【問い合わせ先】

研究や研究室に興味がある方は、気軽に
下記まで連絡あるいは訪問してください。

基礎社会医学棟 3 階 326 号室

E-mail: k-ikegami@hiroshima-u.ac.jp

電話: 082-257-5110（内線の場合は 5110）

アポなし突撃訪問も大歓迎！



(Nakazato et al. EMBO Rep 24:e56870, 2023 の新聞報道) ,

広島大学 大学院医系科学研究科 公衆衛生学
 Department of Public Health and Health Policy,
 Graduate School of Biomedical and Health Sciences,

教授 久保達彦



1. 公衆衛生学とは？

一言でいうと、**健康にかかわる社会システムを創造する学術領域**です。

2. 事例

課題（例）	対応する社会システム
新薬を開発したい	医療研究開発推進事業費補助金 制度 （研究資金を割り当て）
新薬を患者に届けたい	医療保険 制度 （医療費患者負担の軽減）
新薬を適切に処方したい	専門医 制度 （専門医を養成する仕組み）
	↑ ↓ すべて公衆衛生の仕事です。
災害時に被災者の命を救いたい	厚生労働省 -日本 DMAT 活動要領 （厚生労働省で DMAT 制度 を作る） 広島県 -地域防災計画 （県庁で DMAT 運用 計画 を立てる） 保健所 等-保健医療調整本部 （計画を実際に 運用 する） WHO -国際標準 （他国でも役立つ 仕組み を作る）
	↑ ↓ すべて公衆衛生の仕事です。
日本の経済発展に健康管理の観点から貢献したい	産業医制度（大人向け） （働く人々の健康管理）
	こども食堂（子供向け） （未来を担う子供たちの健康・教育）
	健康会計（経営者向け） （企業の健康管理コスト可視化）

* 健康に影響を与えうる社会システムは全て公衆衛生学の対象です。

3. 本教室の研究事例（災害医療分野）

課題：災害医療チームのカルテ様式がバラバラで、患者情報が引き継げない（社会課題）

目的：災害時にも継続的な診療を実現する（作りたい社会）

提案：災害医療チームのカルテ様式を統一する（実行可能な解決策）

解決：日本医師会・日本災害医学会・日本救急医学会・日本診療情報管理学会等と協同して災害時の標準カルテ様式（名称：災害診療記録）を提唱する（社会システム化）

実用：熊本地震（2016）・西日本豪雨（2018）・北海道胆振東部地震（2019）



課題：災害医療チームの被災地での活動状況がわからない（社会課題）

目的：災害医療チームの活動状況を可視化し医療をより効率的に提供する（作りたい社会）

提案：災害医療チームの診療日報様式を統一する（実行可能な解決策）

解決：日本医師会・日本災害医学会・日本救急医学会・日本診療情報管理学会等と協同して災害時の診療日報様式（名称：J-SPEED）を提唱する（社会システム化）

実用：熊本地震（2016）・西日本豪雨（2018）・北海道胆振東部地震（2019）



事例3)

課題：世界の災害現場でも災害医療チームの活動状況がわからない（共通課題）

目的：日本で磨かれた関係技術を海外の被災者救援でも役立てる（作りたい社会）

提案：日本の方式を国際向けに開発しなおし、国際標準化する（実行可能な解決策）

解決：WHOと協同して国際標準様式（名称：EMT MDS）を提唱する（社会システム化）

実用：モザンビーク・サイクロン(2019)ウクライナ軍事紛争(2022)トルコ大地震(2023)



* 社会システムをつくるためには組織との協同と具体的解決策が重要です。

4. 選択のメリット/デメリット

● メリット（やりがい）

- ✓ あなたが気づいた社会課題は、気づいた時点で全て公衆衛生学の対象になり得ます。
- ✓ 大学や病院の外に飛び出して、様々な方々と交流しながら仕事をできます。
- ✓ 社会システムを構築することで、たくさんの人々に影響を与られます。
- ✓ 自身のライフスタイル/ライフイベントを自らコントロールしやすい職種です。

● デメリット（挑戦）

- ✓ 社会課題に気づける感性が必要とされます。
- ✓ 多様な価値観の関係者を合意形成に導くコミュニケーションが求められます。
- ✓ 患者さんから直接、感謝されることはありません（社会システム・制度づくりがうまくいけばいくほど困る人が減るので感謝されなくなります）。
- ✓ 自らの手でキャリアパス自体をつくるガッツが必要です。

福島第一原発事故現場での復旧作業員健康管理支援の様子（2011 年～現在）



モザンビークで起きたサイクロン災害での国際緊急援助隊としての活動の様子（2019 年）



5. メッセージ

ほとんどの若手医師は、臨床医として活躍することを目指して修練を積んでいきます。そのようななか、医師が公衆衛生に取り組む価値は、どこにあるのか。その答えを見つけるためには、一度、大学や病院を飛び出して世の中を見渡してみるとよいでしょう。海外に出てみることも、社会課題に対する認知能力を高めるよい機会に違いありません。その時、フレッシュな視点を持つ皆さんはきっと気づかれることでしょう。“健康問題は一人一人の努力の問題ではなく、社会の構造に根差した問題だ”と。社会の構造、すなわち社会システムを変えることはとても大変で不可能なことに思われるかもしれませんが。しかし現実的に、例えば医療の提供を制御する最も強力な社会システムである医療保険制度は営々とその改善がなされてきています。制度や計画という具体的な仕組みに着目すれば、実際、それは可変なのです。そしてそのような制度設計に医師がかかわることは、人々の健康を保持増進していくうえで、とても大きな意義と効果があります。

臨床医療は尊く素晴らしい仕事です。そのことに疑いの余地はありません。一方、目の前の一人一人の患者に向き合う心はもちつつも、目の前にはいないたくさんの人々を救えないかという思いに駆られたなら、その時が公衆衛生の扉をたたくべき時です。

最近、地域医療に取り組みつつ国際保健にも取り組もうとする若手医師が増えてきているようです。地域医療と国際保健はいずれも“利用可能な資源が限られる中で、いかにによりよい保健医療サービスを提供するか”という課題構造を共有しています。この構造は、私が専門にしている災害医療でも同じです。

地域に興味がある、国際保健に興味がある、災害医療に興味がある。行政官になりたい、企業で働きたい、WHO で働きたい。当教室ではどのような切り口、課題に興味がある方でも歓迎いたします。公衆衛生学を武器に社会システムのあり方を変えるチェンジ・メイカーになりましょう。

公衆衛生学3つの柱

研究	「持続可能な発展を導く科学」を支える基礎研究と先端研究を推進 <ul style="list-style-type: none">➤ 地域の持続可能性を支える実学としての災害医療の学術化➤ 国際比較共同研究を実現する災害時情報管理システムを構築➤ 災害医療へのAIの実装
教育	変動する世界を俯瞰し、国際的にチャレンジする人財の輩出 <ul style="list-style-type: none">➤ 現場主義➤ 自由な発想や自主性を信頼
社会貢献	地域と国際社会が協同して発展する社会連携の強化 <ul style="list-style-type: none">➤ J-SPEED の地域実装を深化➤ 日本発 WHO 国際基準 MDS の各国社会実装リード

広島大学大学院医系科学研究科

神経生物学（代表者：相澤秀紀）

～分子から行動にわたる統合的アプローチ～

はじめに

私達の研究室では、脳の働きを理解することで精神・神経疾患の病態の解明を目指しています。研究は、医学だけでなく理学・工学・農学など様々な背景を持った研究者と協力して進めます。特に魚からヒトまで進化的に共通した脳の働きの作動原理を理解することに重点を置いており、遺伝子改変により個別の神経回路の機能がどのように動物の行動を制御するのかを調べています。

Neuroscience clubで脳の研究入門！

毎週月曜日の夕方に神経科学の基礎知識や研究方法について学部学生と大学院生で勉強しています。議論は日本語・英語で行います。興味のある方はホームページから気軽に問い合わせください（<https://neurobio.hiroshima-u.ac.jp>）。

研究の特色とアプローチ

私達の研究室で習得できる研究技術は、脳の構造と機能を理解する以下の様なものがあります。

- 行動中の動物の神経活動（電気活動、神経伝達物質、血流）をリアルタイムで測定する
- 特定の神経回路をウイルスベクターにより遺伝子操作する
- 神経回路の構造や機能を三次元的に可視化するイメージング技術
- 遺伝子操作が動物の行動に与える影響を定量的に評価する
- 脳活動を測定するツールの開発（電子工作、3Dプリンター、プログラミング）

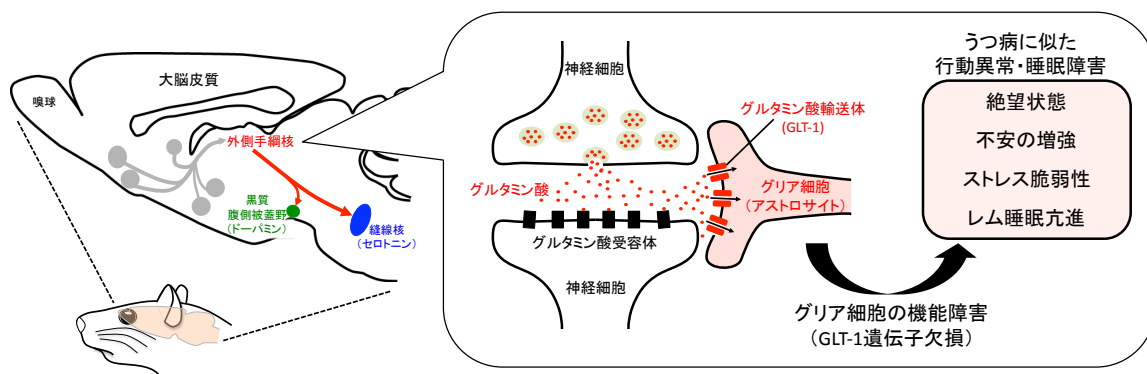
私自身は、精神科で研修後に複雑な脳の機能を理解するため神経解剖学から研究の世界へ踏み出しました。しかし、しだいに脳を理解するには一つの研究分野では不十分で、分子生物学や生理学、計算機理論などの異なった原理を理解する必要があると思うようになりました。実際の研究では各研究分野の垣根は思ったより低く、意欲があればいろんな分野の研究者と協力して研究を進める事が出来ます。

現在行っている研究の紹介

1) うつ病に至る神経回路の機能障害

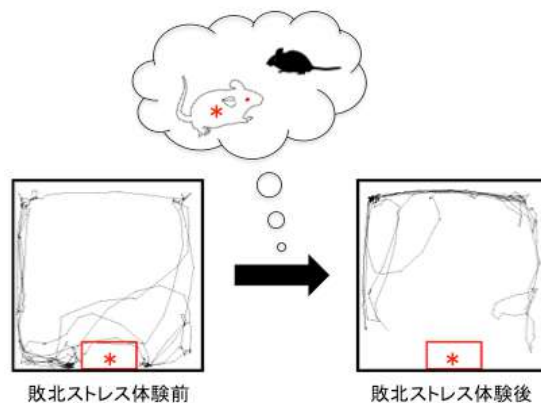
現在の薬物療法によるうつ病の寛解率は約15～40%に留まっており、このような治療抵抗性の難治性うつ病では自殺等のリスクが増加するため、その病態解明は急務です。

私達のグループは近年うつ病の原因病巣の一つとして注目される手綱核という脳部位に注目して研究を進めています。手綱核はセロトニンやドーパミンなどのモノアミン神経系の制御中枢として知られ、私達の研究成果によると手綱核が病的に活性化した動物はうつ病様の行動障害や睡眠障害を引き起こす事が明らかとなってきました。手綱核の病的な活性化は神経細胞の活動変化だけではなく、グリア細胞の機能不全が鍵となって引き起こされる可能性も分かっています。この仮説を検証するためうつ病モデルマウスとしての妥当性について行動学や生理学の手法を用いて研究し、製薬会社との共同研究により新たな抗うつ薬の開発を行なっています (Ito et al., 2020; Nozaki et al., 2019; Aizawa and Zhu, 2019)。



2) ストレスに適応する脳のメカニズム

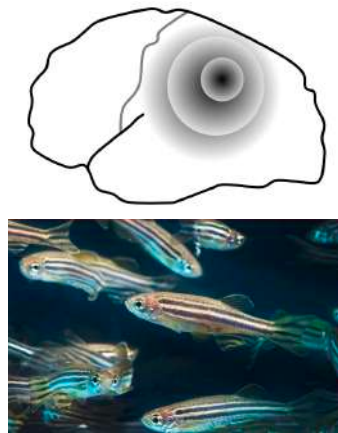
拘束や恐怖等のストレス環境におかれた動物は回避や無動といった受動的行動もしくは攻撃・探索などの能動的行動のいずれかを二者択一的に選択することが知られており、ストレス対処行動と呼ばれています。例えば、本来マウスは他のマウスに対して積極的に近づく探索行動しますが（能動的行動）、大型のマウスから以前に攻撃を受けるなどのストレス経験を経ると、マウスは探索行動から回避行動（受動的行動）へと行動パターンを変化させます。このようなストレス下における行動パターンのシフトは動物が環境へ適応していくのに重要ですが、その神経基盤は未だ不明なままです。



私達はこのようなストレス対処行動がシフトする際の神経回路網の働き及びその障害からの回復機構の解明を目指しています。具体的にはドーパミンやセロトニンなどを産生する脳幹部の神経細胞の働きに注目して、ストレス対処行動におけるこれらの神経伝達物質の動態を明らかにします。また、これらのモノアミン産生細胞を遺伝学的に操作して、ストレス対処行動に与える影響を調べています（Kikutani et al., 2023, 2021; Cui et al., J Neurosci, 2020, 2014）。

3) 脳卒中・片頭痛の増悪を招く興奮性の波とは？

片頭痛の前兆や脳卒中などでは、脳局所の病的興奮が波のように伝搬することがしられ、拡張性脱分極とよばれています。この伝搬波の頻度は神経症状や病気の予後と関連しており、伝搬波の抑制が神経疾患の新たな治療になる可能性が高いと考えられます。この新たな治療法開発のため、我々の研究室ではマウスやゼブラフィッシュを用いて新たな薬剤のスクリーニングを行ったりしています（Terai et al., 2021; Gwedela et al., 2021）。



4) 組織の光学特性に基づく新たな顕微鏡の開発

空間的な広がりをもつ脳の構造や機能を調べるのに、顕微鏡技術は不可欠です。私たちはレーザー光学を専門とする研究者とともに新たな顕微鏡開発を行っています（Kasragod and Aizawa, Sci Rep, 2023）。光の屈折や蛍光の情報をもとに組織を色付け、計算論に基づいて分類します。レンズやカメラだけでなく、電子工作や3Dプリンタなどを使って研究を進めます。



研究室の主なスケジュール

- 月曜日16:30 Neuroscience Club（学生による勉強会）
- 金曜日13:00 Journal Club（研究室メンバーによる最新研究の紹介・議論）
- 金曜日15:00 Progress report（研究室メンバーによる研究進捗報告会）

研究室の最新情報や問い合わせ

URL: <https://neurobio.hiroshima-u.ac.jp>

Email: haizawa@hiroshima-u.ac.jp

大学院医系科学研究科 神経生理学

はじめに

神経細胞は、細い線維(軸索)を伸ばしてお互いに結合し、複雑な**神経回路**を形成しています。神経回路では、コンピューターなどの電気回路と同じように**電気信号**がやり取りされ、「運動」「認知」「情動」などあらゆる脳活動に関わる複雑な信号処理が行われています。

神経生理学教室では、

- ① 生きている神経細胞から電気活動を計測する実験
- ② 動物の行動や学習過程などの解析
- ③ 細胞の形態や機能分子の局在を調べる実験

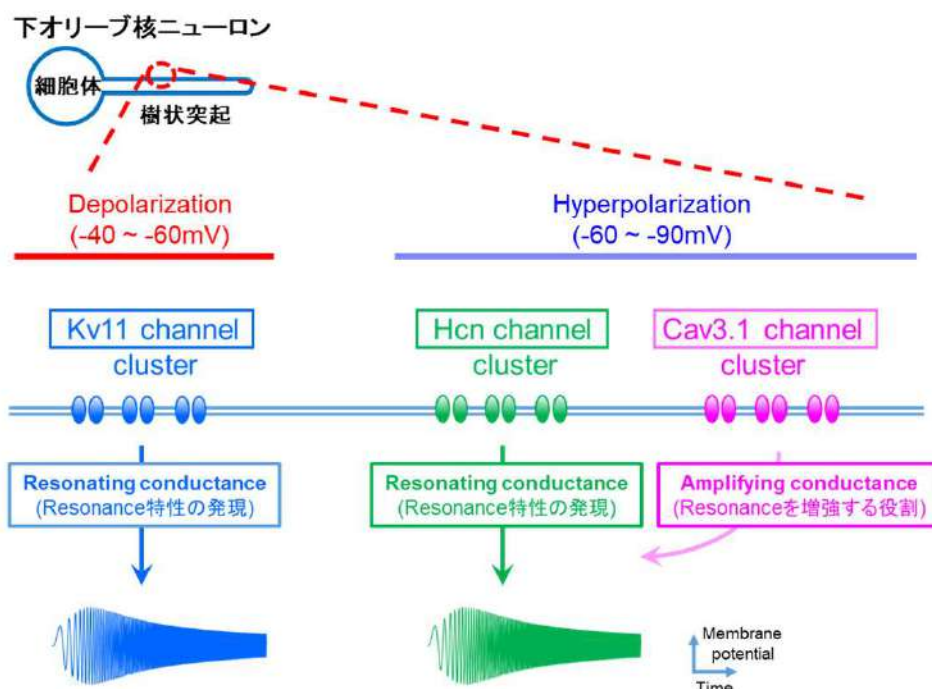
を通じて、脳の機能において神経回路や電気活動が果たす役割を明らかにする研究を行っています。

主な研究内容

神経細胞の周期的膜電位振動の解析

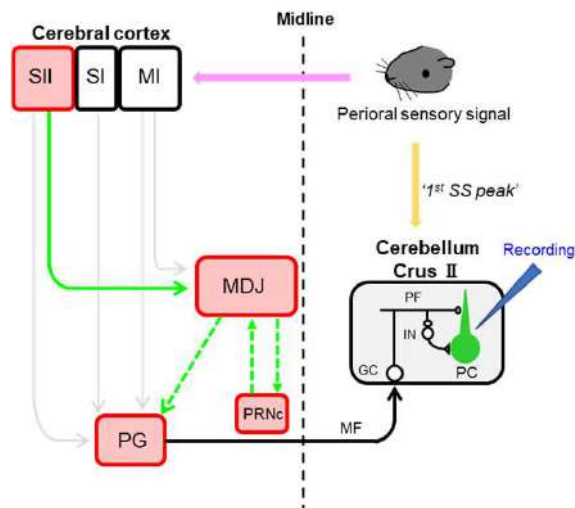
脳は、脳波のような短いものから概日リズムのような長いものまで様々なレベルで周期的なリズムを刻むことが知られています。私たちは延髄の下オリーブ核(inferior olive)を実験系として用いて、細胞が刻む3-10Hzレベルの周期的リズムの発生メカニズムの研究を行っています。

(Matsumoto-Makidono et al., Cell Rep. 2016、Matsuoka et al., J. Physiol., 2020)。



感覚信号伝達経路の解析

触覚や痛覚などの信号伝達経路には様々なものがあり、全てが解明されたとは言いがたい状況にあります。当研究室では、これまで明らかにされていない小脳への感覚信号伝達経路に関する解析を進めています。(Kubo et al., J. Physiol., 2018, Kubo et al., iScience, 2023)。



うつモデル動物の解析

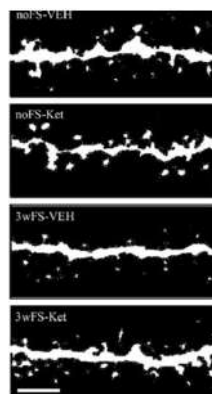
うつ病は遺伝的な要因が薄いとされており、その神経回路レベルでの発生機序の解析が進んできています。当研究室では、学習性無力や社会的敗北ストレスなどを与えたモデル動物の縫線核や手綱核を解析し、うつ誘導に関わる回路レベルでの理解を進めたいと考えています。近年私たちは、幼若期にストレスを受けたラットが呈するうつ様症状がケタミン投与により改善することを見出し、そこに関与するメカニズムを明らかにしました(Aikawa et al., Brain Res. 2020, Hashimoto et al., 2021)。

ストレス無し

ストレス無し-Ketamine

幼若期ストレス

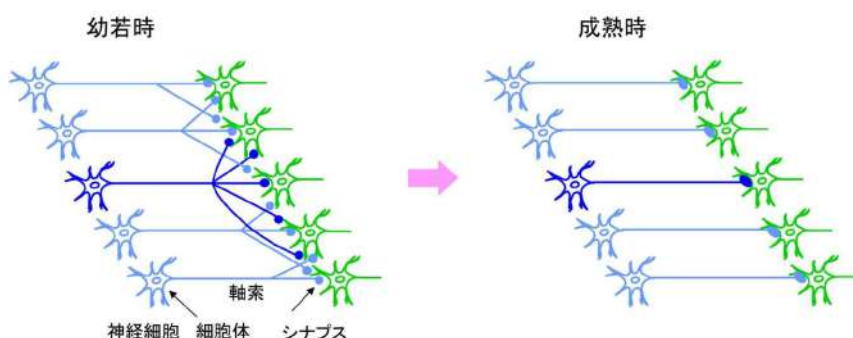
幼若期ストレス-Ketamine



棘突起の密度変化

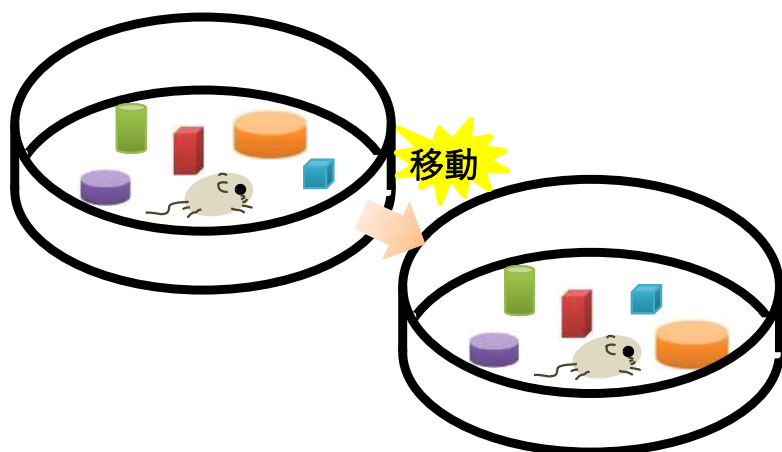
生後発達期シナプスの刈り込み

生まれたばかりの動物では、神経回路は大人にくらべて若干不正確かつ過剰に形成されており、機能的にも未成熟な状態にあります(下左図)。生後の発育の中で、これらの過剰な結合の中から、機能的に必要なものが強化され、不必要なものが除去されていくことにより、次第に機能的な神経回路が形成されていきます(シナプスの刈り込み)(下右図)。私たちは小脳の実験系を用いて、シナプス発達の詳細な機序や、関与する分子メカニズムなどの解析を進めています(Nakayama et al., Nat. Commun., 2018)。



認知柔軟性を担う神経回路に関する解析

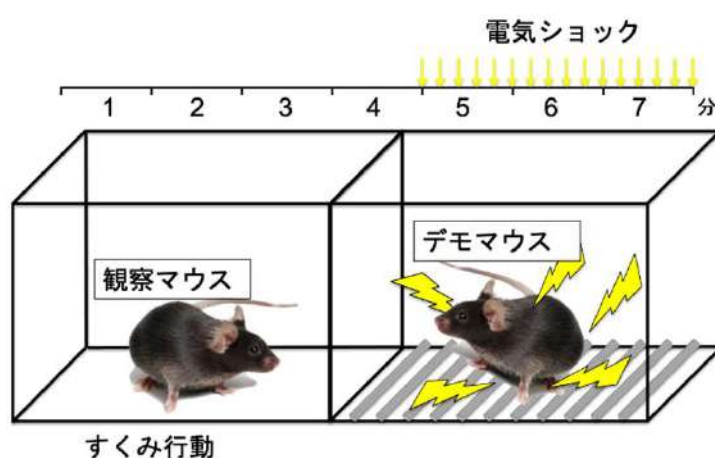
生物が生きていくためには、いちど身に着けた学習や記憶の内容を、自分を取り巻く環境や規則の変更に合わせて、常に変更していく必要があります。この能力のことを認知柔軟性といいます。本研究では、様々な記憶・学習の局面において、認知柔軟性を担う神経回路の動態について解明することを目標にしています。



物体探索課題

観察恐怖学習の解析

共感性とは「他者の感情を自己に置き換えて共有体験すること」であり、他者への理解を深め、円滑な対人関係の形成に重要な情動機能です。一方、負情動に対する過剰な共感の高まりによって、二次的な外傷性ストレスを誘発し得る場面もあります。本研究では観察恐怖学習（負の共感様行動）に関わる中枢神経系の神経回路ネットワークとその基盤となる神経細胞の活動について解明していきます。



観察恐怖学習

主な実験手法

・ 電気生理学的解析

生きている脳から薄い切片を切り出し、スライス上の神経細胞からパッチクランプ記録（ホールセル記録）を行い、電気活動をオンラインで計測します。各種薬剤による神経活動の変化やシナプス可塑性、シナプス結合の変化などを解析することができます。

また、麻酔下の動物から、単一神経細胞の活動を細胞外記録する実験も行っています。ヒゲや皮膚などの感覚刺激で誘発された神経活動や、自発的な神経活動など、より生体に近い神経活動の実態を解析することができます。



脳スライスを用いた計測を行うための実験装置

・ 動物の行動学的解析

マウスやラットの行動学的解析を通じて認知柔軟性や情動などの脳の機能を明らかにします。近年発達してきている「オプトジェネティクス」や「ウイルスによる機能分子の発現」などの最先端の実験手法を駆使し、脳機能に必要な脳部位や機能的因子の解析等を行います。



高架式十字迷路試験



分別課題試験



観察学習試験

・ 細胞の形態や機能分子の分布解析

特異的抗体を用いて機能分子の分布を詳細に解析できます。細胞の機能と形態が持つ関係性を明らかにしていきます。



共焦点レーザー顕微鏡（小脳プルキンエ細胞）

構成員（2023年12月現在）

教授	1名
准教授	1名
助教	2名
大学院生	2名

私たちと一緒に研究をしてみませんか？生理学的な研究のバックグラウンドの有無は問いません。生化学や分子生物学などの研究手法をお持ちの方も大歓迎です。興味がある方は、ぜひ一度下記までご連絡ください。

見学も随時受け付けています！

連絡先

基礎・社会医学棟5階 517号室

Email: hashik@hiroshima-u.ac.jp

ホームページ: <https://physiol2.hiroshima-u.ac.jp/>

広島大学 大学院医系科学研究科

神経薬理学研究室

私達、神経薬理学研究室では神経変性疾患、虚血性脳疾患、うつ病を初めとする精神疾患、神経免疫疾患など、様々な難治性神経疾患の治療方法の糸口を得ることを目的に、次のような研究を行っています。

1) タンパク質リン酸化酵素 PKC に関する研究

PKC について

プロテインキナーゼ C (PKC) は、様々な細胞機能に關与するタンパク質リン酸化酵素で、10種類以上の分子種の存在が知られています。神経系で PKC は、神経可塑性の発現と維持、神経系の発達、神経細胞の突起伸長と極性の形成に關与していると考えられています。

イメージングを駆使した PKC トランスロケーションの研究

PKC の際立った特徴として、細胞が何らかの刺激を受けた際に、PKC が特定の細胞内器官・部位に居場所を変えることが知られており、この現象は、「PKC トランスロケーション」と呼ばれています。我々は PKC とクラゲ由来の蛍光タンパク質である GFP (Green fluorescent protein) を融合させたタンパク質 PKC-GFP を培養細胞に遺伝子導入し、蛍光で光る可視化 PKC を発現させました(図1参照)。共焦点レーザー顕微鏡で観察すると、おもに PKC-GFP は、細胞質に存在し核は黒く抜けて見えるのがわかります。そこで、細胞に存在する受容体を刺激すると PKC は素早く細胞膜の方に移動し、また細胞質に戻ってきます。このように、PKC はトランスロケーションした部位でリン酸化酵素としての働きを発揮すると考えられます。

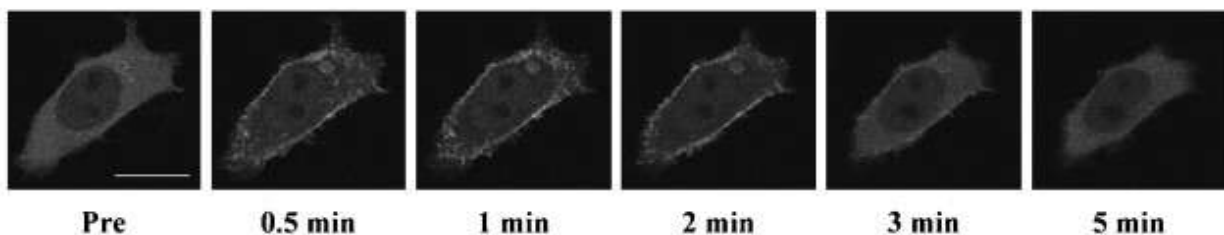


図1 PKC-GFP のトランスロケーションの様子。PKC-GFP を培養細胞(CHO 細胞)に発現させ、CHO 細胞が持つ P2Y 受容体を ATP で刺激した。観察は共焦点レーザー顕微鏡で行った。

薬物により誘発されるによる PKC トランスロケーション

PKC トランスロケーションは薬物でも誘発されます。下の図は静脈麻酔薬のプロポフォールが ϵ PKC-GFP のトランスロケーション起こすことを示しています。プロポフォールの効果、特に副作用の発現には PKC トランスロケーションが關与していることが予想されます(図2)。

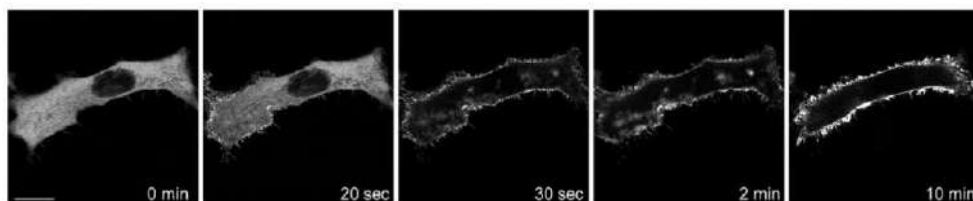


図2 PKC-GFP を HeLa 細胞に発現させて、静脈麻酔薬プロポフォールを投与したところ、PKC-GFP は細胞膜に持続的にトランスロケーションした。プロポフォールが直接 PKC に働いて起こす現象であると予想された。

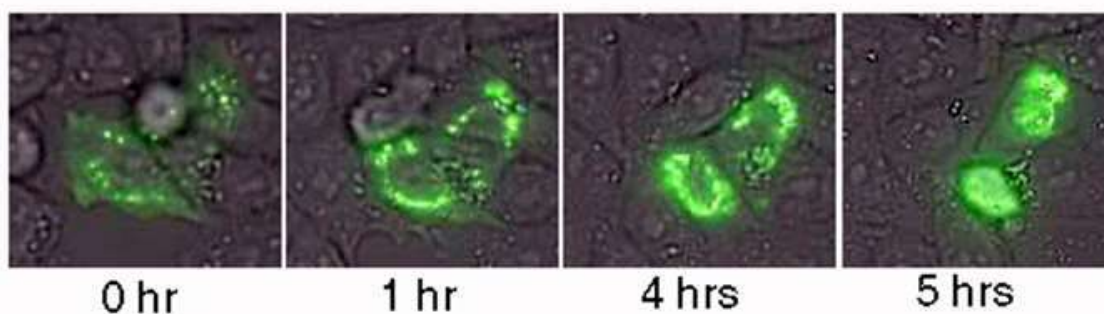
PKC の関与する神経変性疾患の病態解明と治療薬の開発に関する研究

PKC と脊髄小脳変性症

遺伝性脊髄小脳失調症 14 型(SCA14)は PKC の γ 分子種(γ PKC)の遺伝子変異で起こる遺伝性疾患です。そこで、この病気を引き起こす変異 γ PKC の細胞内での特性を明らかにすることで、脊髄小脳失調症をはじめとする神経変性疾患の病態解明を試みています。 γ PKC-GFP を細胞に発現すると、次第に細胞内で凝集体(ぶつぶつ)を形成し、それらが核のほうに集積して、やがて細胞が死ぬことがわかりました(図3))。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では、同様に異常なタンパク質が凝集体を作ることがわかっており、SCA14 の病態を解明していくことが、神経変性疾患全般の病態解明につながると考えています。

また、この凝集体形成を抑制する薬物は、神経変性疾患の治療薬となる可能性があると考え、そのような薬物を探すことに着手しています。糖類でダイエット甘味料のトレハロースが、変異 γ PKC の凝集体形成と細胞毒性を抑制することを見つけました。

図3 変異 γ PKC-GFP が凝集体を形成する様子



2) セロトントランスポーターの機能解析

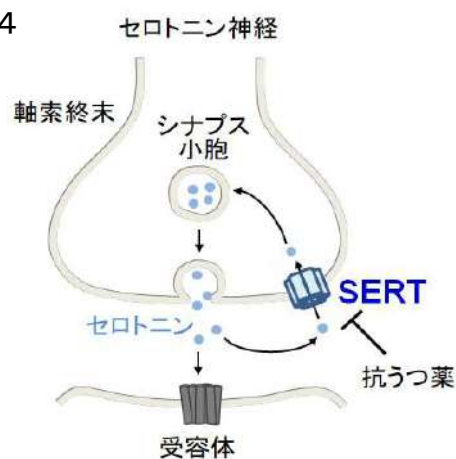
セロトントランスポーターとは？(図4 参照)

セロトニンは、人間の情動(不安・抑うつ)をコントロールする神経伝達物質のひとつです。セロトニンは神経細胞で合成され、神経終末(前シナプス)に運ばれてシナプス間隙に放出され、情報を伝達します。放出されたセロトニンの一部は分解されますが、一部は神経終末に回収され、再利用されます。この神経終末にセロトニンを再回収する役割を担うのがセロトントランスポーター(SERT)です。SERT は、抗うつ薬の作用点として知られています。

膜輸送を介したセロトントランスポーター機能調節と膜輸送促進効果の持つ薬物の検索

SERT は、遺伝子が転写されたのち、小胞体でタンパク質に翻訳され膜に組み込まれます。その後、ゴルジ体を経て形質膜に発現し、初めて細胞外のセロトニンを取り込む機能を発揮できるようになります。その後、エンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ分解されます(図5)。

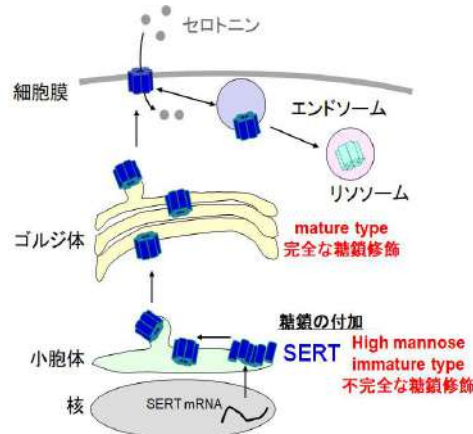
図4



この過程が SERT の一生です。この一生の間、SERT は膜に組み込まれたまま輸送されるので、この過程を SERT の膜輸送と呼んでいます。我々は、この SERT の膜輸送の調節機構に焦点を当てて研究を行っています。SERT 膜輸送を促進、あるいは抑制する薬物は、SERT 発現細胞のセロトニン取り込み能力を変化させることができます。従って、SERT が関与する精神神経疾患の治療薬の候補になる可能性があります。

また、SERT の膜輸送促進効果を持つ薬物は、折りたたみ不全タンパク質の小胞体への蓄積を抑制するので小胞体ストレスの改善薬として、様々な神経疾患の治療薬として期待できるのではないかと考え、そのような薬物を検索しています。また、パルミトイル化による SERT 膜輸送の調節機構の解析にも着手し、世界で初めて、SERT のパルミトイル化部位を同定しました。

図5 SERT の膜輸送と糖鎖修飾



3) 恒常的活性化型受容体機能探索による神経免疫疾患病態理解と治療応用

細胞膜上には様々な受容体が発現していますが、中でも G 蛋白質共役型受容体 (GPR) は受容体の中でも最大のファミリーを構成し、ヒトで約 800 種類の GPR の存在が明らかにされており、創薬の重要なターゲットとなっています。

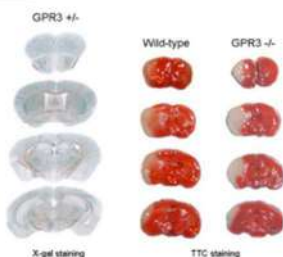
GPR3 は恒常的 Gs 活性化能があるユニークな受容体ですが、研究代表者の田中は、卵母細胞に発現する GPR3 が減数分裂停止維持に関与することを Mehlmann, Jaffe, 佐伯らと共同で解明して以来^{1, 2)}、主に GPR3 の分子基盤や、病態への影響や役割について検討してきました。

その結果、GPR3 が神経細胞に豊富に発現し^{3, 7)}、神経突起伸張^{3, 6, 8, 10)}・分化^{4, 8)}・生存^{5, 10)}など神経細胞恒常性維持に深く関与し、その破綻は脳梗塞を増悪させる⁵⁾ことを解明しました(図 6)。最近では、GPR3 は軸索再生にも寄与し、緑内障病態に関与する¹⁰⁾ことがわかりました(図 7, 8)。その他、GPR3 は多発性硬化症増悪バイオマーカーの可能性が指摘されていますが、T 細胞に発現する GPR3 が、核内受容体 NR4A2 発現制御や、エフェクター T 細胞抑制に寄与することを新たに解明⁹⁾しており、神経免疫疾患の多発性硬化症病態に与える GPR3 の役割について現在検討を進めています。

他の研究者らの GPR3 に関連した報告でも、アルツハイマー病との関連性(Thathiah A et al., Science 2009; Huang Y et al., Sci Transl Med 2015)や、褐色脂肪細胞でエネルギーメタボリズムなど恒常性へ関与が報告されており (Johansen OS et al., Cell 2021)、近年非常に注目を集めている受容体です。

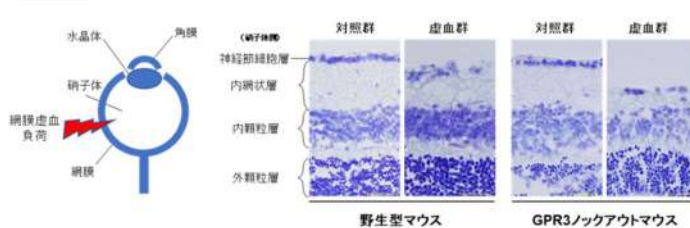
ハイコンテント・超解像共焦点顕微鏡、RNA シークエンスなど最新の研究ツールを活用し、恒常的活性化型受容体を通じた神経・免疫の共通した機能や分子基盤を探り、脳梗塞や多発性硬化症などの神経免疫疾患の病態理解と治療への応用を目指しています。

図6



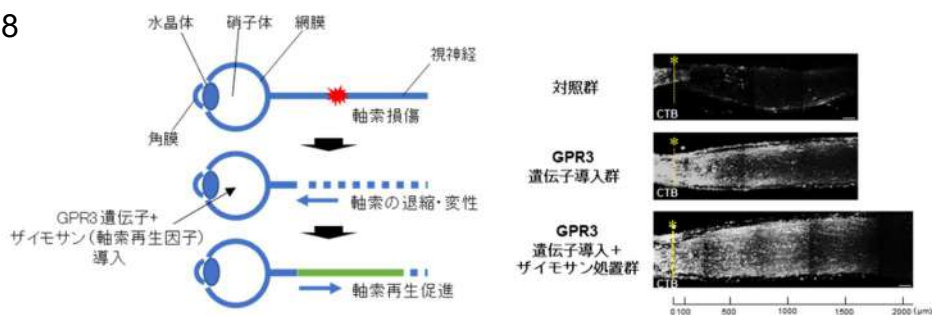
GPR3ノックアウトマウスでは
脳梗塞巣が拡大する

図7



GPR3ノックアウトマウスでは網膜虚血負荷により
神経節細胞死が増大する

図8



マウス網膜へのGPR3遺伝子導入や他の軸索再生因子との併用が軸索再生を促進する

主要関連論文 (*責任著者)

1. Mehlmann LM, Tanaka S et al., Science, 2004.
2. Freudzon L, Tanaka S et al., J Cell Biol, 2005.
3. Tanaka S et al., J Biol Chem. 2007.
4. Tanaka S et al., PLoS One, 2009.
5. Tanaka S* et al., Neurobiol Dis, 2014.
6. Miyagi T, Tanaka S* et al., PLoS One, 2016.
7. Ikawa F, Tanaka S* et al., Brain Res, 2020.
8. Tanaka S* et al., Mol Cell Neurosci, 2022.
9. Shiraki H, Tanaka S* et al., J Pharmacol Sci, 2022.
10. Masuda S, Tanaka S* et al., Neurobiol Dis, 2022.

連絡先

広島大学大学院 医系科学研究科 神経薬理学研究室

酒井規雄

広島市南区霞1-2-3 基礎社会医学研究棟 8階

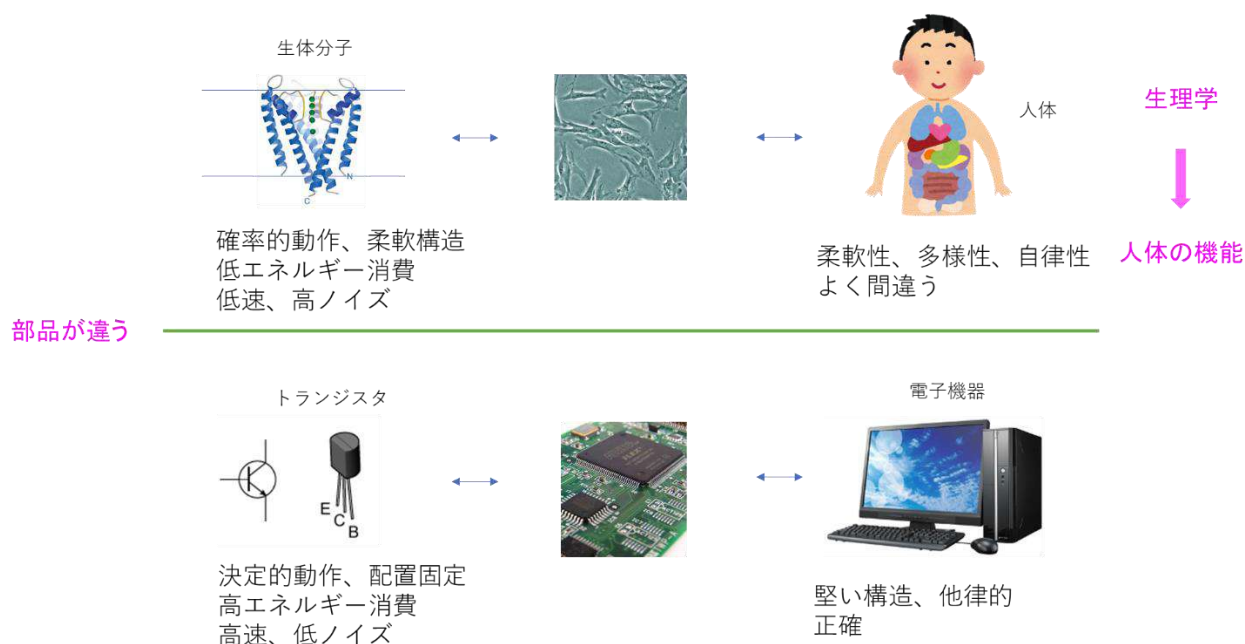
電話082-257-5140

E-mail: nsakai@hiroshima-u.ac.jp

大学院医系科学研究科 生理学及び生物物理学

はじめに 1

人体の機能を探求する学問が生理学です。システム化された人体の機能を、同じくシステム化されている工業機械と比較すると、曖昧で柔らかい機能の特徴が浮かび上がります。なぜ、このような機能の特徴が生まれるのでしょうか？それは、部品の性質が異なるからです。生理学及び生物物理学教室では、部品そのものの性質を理工学系のテクノロジーを導入しオリジナルで新しい解析法を用い探求することを通じて、人体の機能を理解する研究を行っています。



はじめに 2

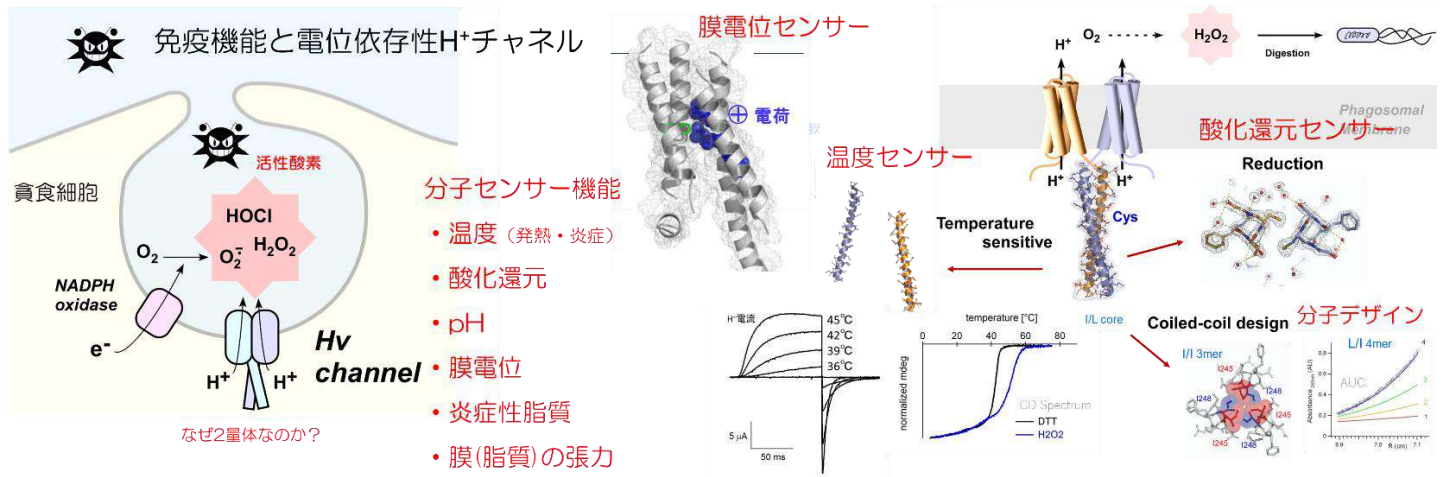
我々のターゲットは生体のセンサー分子です。ヒトを含め生物は外界の環境に適応して生命を維持しています。生命体の内と外を隔てる隔壁が細胞膜であり、その場にセンサー分子が存在します。センサー分子は、外界からの物理・化学的入力を経生物学的出力に変換し生体の活動を惹起します。我々は、膜蛋白質（イオンチャネル・受容体・トランスポーター）のセンサー機構とエネルギー変換機構を研究しています。

生体分子センサーには、電圧、温度、張力、光などの物理的な刺激を受容する物理センサー、pH、酸化還元、化学物質、濃度などを受容する化学物質センサーがあります。学生は何を対象に研究しても構いません。「センサー分子はどうやって刺激を感知して機能するの？」を明らかにします。「人工的にセンサー分子を創ろう！」という野心的な取り組みも行っています。最近の具体例を少し紹介します。

1) 電位依存性 H^+ チャネル

白血球に発現し、ばい菌を退治するための活性酸素の産生を担う電位依存性 H^+ チャネルは、免疫反応に関係する様々な刺激に応答するセンサーチャネルである。 H^+ チャネルは、どのようにこれらのエネルギーを受容して、どのようにチャネルの構造変化（閉→開）を引き起こすのだろうか？

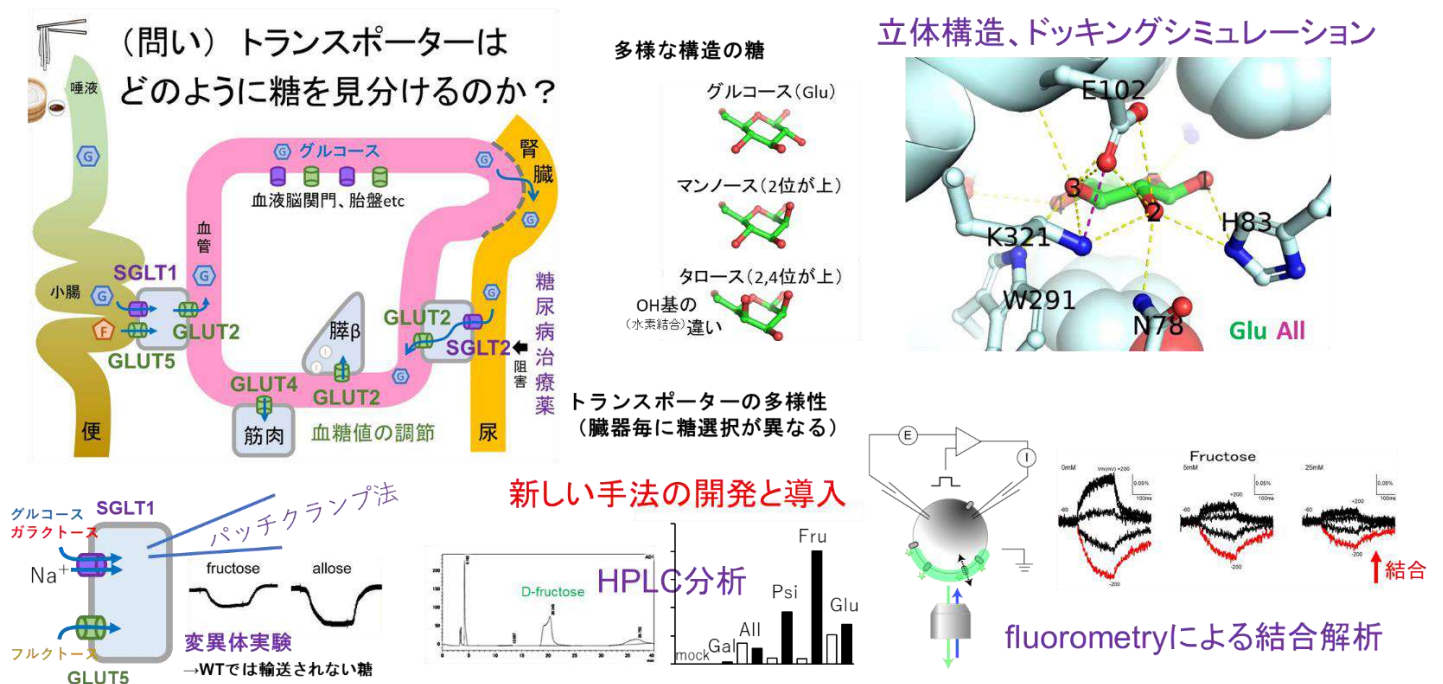
我々は、種々の条件下でチャネルの結晶構造を解析し、温度や膜電位、酸化還元に応答する仕組みを明らかにしました。会合構造の法則性を見つけチャネルのストイキオメトリーや機能をデザインすることに成功しました。膜の張力や脂質分子を感知する仕組みの解明を目指して解析を進めています。



用いた解析手法：X 線結晶構造解析、温度クランプパッチクランプ測定、圧力クランプパッチクランプ測定、Circular Dichroism スペクトロメトリー、分子動力学シミュレーション、分析超遠心、マイクロスケール熱泳動法

2) グルコーストランスポーター

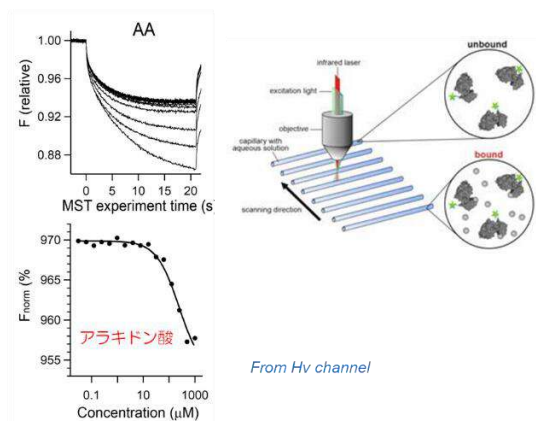
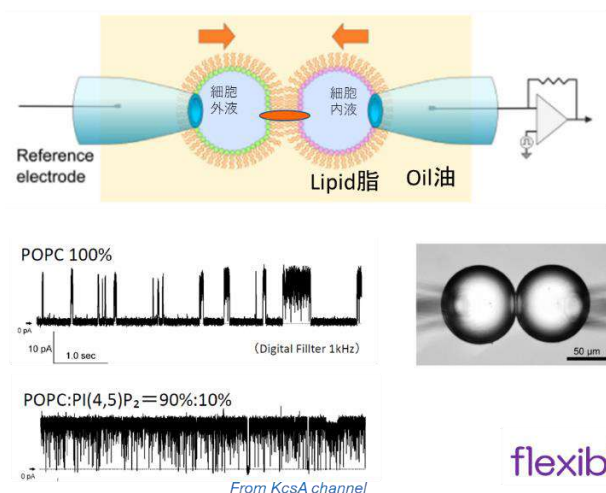
腸管で生体のエネルギー源である糖を吸収し、多様な臓器に発現し体内に糖を再分配するグルコーストランスポーターは、どうやって糖を見分けているのか?を明らかにするため、AI による構造予測を用いてトランスポーターの分子構造モデルを作成し、糖とのドッキングシミュレーションによる解析や電気生理学的機能解析、我々の開発した HPLC による輸送糖分析やトランスポーターに蛍光物質を付けて蛍光強度の変化から糖の結合を測定する Fluorometry 法を用いて解析しています。糖尿病治療やがん治療にもつながる研究です。



用いた解析手法：膜電位固定法、Voltage-clamp Fluorometry、HPLC 分析、AI 構造予測、ドッキングシミュレーション、RI transportation assay

大腸菌を用いて発現し精製した K⁺チャネルを、新しい人工膜電流測定法を用いてとマイクロスケール熱泳動法を駆使して、カリウムチャネルに特定のリン脂質が直接結合することによってチャネルが開くことを見出しました。本手法では、生物の細胞を使わず脂質とチャネル蛋白質と塩水のみで細胞環境と機能を再現しています。人工膜バブル内での蛋白質の発現も可能です。多くの膜蛋白質に適応可能な夢ある実験です。

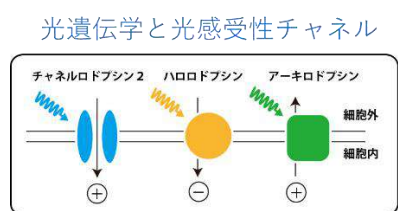
脂質-膜蛋白質相互作用解析 (MST法)



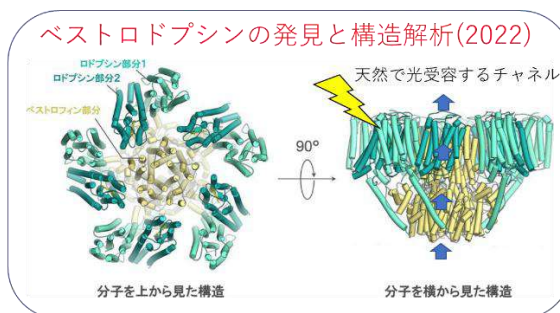
flexibleな膜をrigidに理解する！

用いた解析手法：人工膜測定法（contact bubble bilayer 法）、マイクロスケール熱泳動法

光を受容する膜タンパク質ロドプシンと Cl-チャンネルが合体した新しい分子を見つけ構造解析や機能解析を行いました。光で開くイオンチャンネルは神経科学研究やがん治療などにとって有用性の高い、今ホットな分子です。自分で新しい分子を創れないか？我々は、特定の光波長で高速に構造遷移するアゾベンゼンを用いて、普通のチャンネルに付加することで光に応答して開閉するチャンネルを創っています。光だけでなく、温度や pH などで開くチャンネル、生物が持っていない磁力で開くチャンネルの作成を目指しています。



光で開くイオンチャネルを使って動物を光コントロールする今ホットな領域。



trans

19Å

365 nm
⇌
455 nm

cis

5-12 Å

光に応答しない
受容体チャネル

Q445

照射

二本刺膜電位固定法

青色光 紫外線 青色光 紫外線



用いた解析手法：レーザー照射膜電位固定法、非天然アミノ酸残基導入法

最後に

さて、ここまで読んでくれた賢明な諸君は気がついていることでしょう。我々の研究は、医学部の勉強とはかけ離れたものです。医学部での生物学の勉強は楽しいですか？うちの教室では、みなさんが高校生の頃得意だった物理や化学が活かれます。動物実験はありません、実験につかうサンプル（細胞や蛋白質、遺伝子）は冷凍できるので、時間を見つけて自分のペースで実験を進めることができます。学生時代に論文を発表したい野心的な学生を求めます。実験手法が最先端でオリジナル、何をやっても新規性があります。

連絡先：

藤原 祐一郎（H13 年広大卒：一応皆さんの先輩です。生体分子を使ったパズル解きを生業としています。）

生理学及び生物物理学 教授

082-257-5120(教授室) 082-257-5122(秘書)

fujiwara-yuichiro@hiroshima-u.ac.jp

研究室の場所：霞総合研究棟 7 F

（参考発表論文）

J Physiol. 2023 Sep;601(18):4073-4089. doi: 10.1113/JP284175.

J Biol Chem. 2022 Aug;298(8):102257. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102257.

Nat Struct Mol Biol. 2022 Jun;29(6):592-603. doi: 10.1038/s41594-022-00783-x.

J Mol Biol. 2022 Mar 15;434(5):167464. doi: 10.1016/j.jmb.2022.167464.

EMBO Rep. 2020 Mar 4;21(3):e48671. doi: 10.15252/embr.201948671.

Sci Rep. 2017 Mar 23;7:45208. doi: 10.1038/srep45208.

Cell Res. 2016 Dec;26(12):1288-1301. doi: 10.1038/cr.2016.140.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2016 Apr 26;113(17):4741-6. doi: 10.1073/pnas.1600519113.

Sci Rep. 2016 Apr 5;6:23981. doi: 10.1038/srep23981.

Cell Rep. 2016 Feb 2;14(4):932-944. doi: 10.1016/j.celrep.2015.12.087.

J Biol Chem. 2016 Mar 11;291(11):5935-5947. doi: 10.1074/jbc.M115.666834.

Nat Struct Mol Biol. 2014 Apr;21(4):352-7. doi: 10.1038/nsmb.2783.

J Gen Physiol. 2014 Mar;143(3):377-86. doi: 10.1085/jgp.201311082.

J Biol Chem. 2013 Jun 21;288(25):17968-75. doi: 10.1074/jbc.M113.459024.

J Physiol. 2013 Feb 1;591(3):627-40. doi: 10.1113/jphysiol.2012.243006.

Nat Commun. 2012 May 8;3:816. doi: 10.1038/ncomms1823.

病理学研究室(Pathology)

(ホームページ: <https://pathology.hiroshima-u.ac.jp/>)

研究のメインテーマ

ヒトがんの**正確な病理学的診断・治療につながる**
分子・遺伝子レベルの異常の解明とその臨床応用

研究のコンセプト

1. 病理学のめざす研究とは

病理学とは、“疾患の本態を解明する学問”であり、その基盤として形態学を用います。すなわち、疾病をまず細胞・組織の形態学的変化として把握、その変化の推移を観察して、疾病の発生・進展の経過を認識します。さらにその変化を来す要因を、分子・遺伝子レベルで追究することによって疾患の本態を明らかにしていきます。

2. 病理学は患者さんの診断・治療と密接に繋がる

病理学の研究のはじまりは、疾患の形態像の把握にあるので、病理学の実践はすなわち、疾病の形態学的診断に繋がります。これが“病理診断学”とよばれる分野であり、**現在の医学では“がん”の最終診断は、病理診断学に拠らざるをえません。**よって、本研究室では**がんの正しい診断を行うことに最大の努力を払っています。**その為、様々な病理診断のトレーニングは上級医と十分な時間をかけて**マンツーマン**で行います。



一方、疾患の本態の解明が出来れば新たな治療法の開発に繋がります。“**がん**”の**分子標的治療**がそのよい例であり、がんの増殖・進展に関わる分子や遺伝子の変化が見出せれば、それが治療の標的となります。

3. 病理学教室の研究テーマは臨床に役立つものでありたい

病理学教室の研究テーマはつねに、**臨床において患者の疾病の診断や治療に役立つものでありたい**と考えています。すなわち病理学的診断については、その精度向上や新たな診断マーカーの開発に資するものであること、治療については、将来をみすえて治療法の開発に役立つ疾病の蛋白や遺伝子レベルでの変化を見出す事をめざしています。**特に社会的に問題となっている中皮腫に焦点をあてて研究しています。**

中皮腫研究の実例

アスベスト曝露によって“がん”が生じる

中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生するまれな腫瘍（日本での年間の発生数は 1400 例程度）ですが、その 80～90%がアスベストを扱う職業に従事してきた労働者やアスベスト製品の使用者に発生することが明らかにされ、職業病あるいは公害として社会的関心を集めています。教室では以前からこの腫瘍についての研究を続けてきましたが、**昨今の中皮腫の増加（過去のアスベスト使用量の増加による）**と**社会からの要請**によって、我々の教室が日本における中皮腫の病理学的研究のセンターと位置付けられています。現在行っている研究は先に述べた“病理学的研究のあり方”をふまえて、以下のようにまとめられます。

中皮腫の病理学的診断精度の向上について：

日本の中皮腫の病理診断はその約 15%は誤診であることを明らかにしています。その精度の向上をはかるためには、適切な免疫組織化学的染色を行うことが重要で、そのマーカーとなる抗体の開発研究を行っています。また、中皮腫診断の臨床・病理学的なファンファレンス（年 2 回開催）を通じて、中皮腫の診断精度の向上に寄与しています。

中皮腫の発生要因について：

アスベストによる発がんのメカニズムについては、未だ結論がでていません。DNA マイクロアレイを用いた遺伝子の網羅的解析から、中皮腫の発生・増殖・進展に至る過程に関わる遺伝子・分子の変化を明らかにしようとしています。この中から**診断のマーカー**、**治療の標的**を見出すことをめざしています。すでにいくつかの新しいマーカーを見出し、診断に応用しています。

アスベスト（石綿）とは

珪酸塩を含む一群の鉱物の総称である

蛇紋石族 → クリソタイル（温石綿）

角閃石族 → アモサイト（茶石綿）

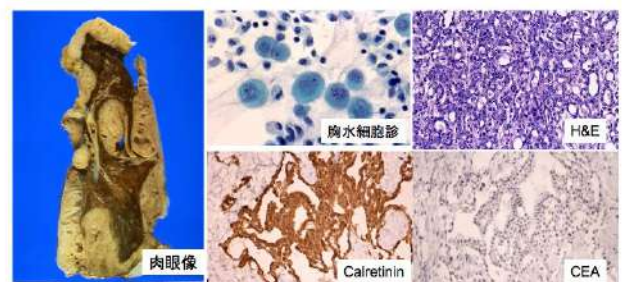
クロシドライト（青石綿）

トレモライト/アクチノライト

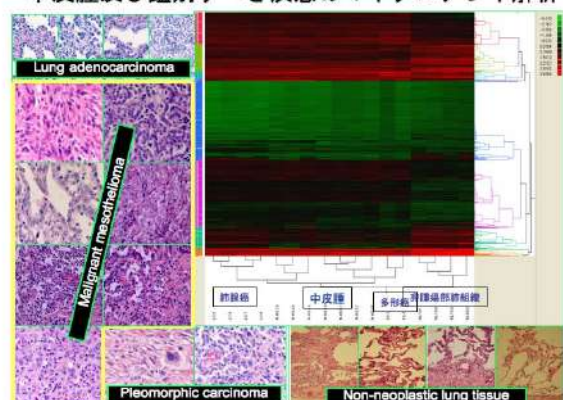
アンソフィライト



中皮腫の形態診断



中皮腫及び鑑別すべき疾患のマイクロアレイ解析



その他の研究の例

1. 肺癌はどのようにおこるのか

- 1) マスタードガスに曝露された傷害者には、中枢型の扁平上皮癌が多く発生しますが、その過程として過形成→dysplasia(異形成)→上皮内癌→浸潤癌という多段階的な発がん過程があること、それらには遺伝子異常の蓄積があること、を明らかにしています。
- 2) 近年急増している肺がんは末梢型の腺癌ですが、その中には AAH(異型腺腫様過形成)→BAC(細気管支肺胞上皮癌)→浸潤型腺癌と進展する例があること、さらにこれらの変化には遺伝子異常の蓄積があることを明らかにしています。
- 3) 肺腺癌、肺扁平上皮癌では各種のがん抑制遺伝子の異常なメチル化が、その発生や進展に関与していることを明らかにしています。

2. バーチャルスライドを用いた診断精度向上のシステム構築に関する研究

最近の技術革新により、診断に用いる標本をスキャナーで取り込み web 上で診断する技術、いわゆるバーチャルスライドが、全国的に普及してきました。病理形態学は、個々の診断医による診断の一致性が必ずしも高くなく、統一的な診断基準作りが急務です。これを克服するためにバーチャルスライドの診断への応用は極めて有用で、そのシステムを構築中です。

入局について

2通りの方法があります。

1) 大学院入局コース(一般・社会人入学とも歓迎します。)

医歯薬保健学研究科の博士課程(4 年)あるいは修士課程(2 年)を受験し、大学院生として広島大学に入学します。在学期間中、卒業要件の単位は講義科目、演習科目を受講して修得し、実験科目では、教員の指導を受けて与えられたテーマでの研究を行います。その結果をもとに学位請求論文を作成して、論文の審査を受けて合格すれば、博士あるいは修士の称号が得られます。

2) 病理専門医コース

日本病理学会が認定する病理専門医は、所定の要件を満たせば受験資格が与えられ、実地を含む試験によってその資格が附与されます。医療機関における病理診断の担当者は、この資格のあることが求められます。これをめざして入局されることも可能ですが、これまで多くの場合、この資格を取得するための研修を、上記大学院入学と並行して行うよう指導しています。その結果、武島指導の大学院生の専門医試験合格率は 100%です。また、**臨床医から病理診断医、病理学研究者への進路変更を考えている医師にも門戸を開いています。**

病理研究者、病理診断医をめざす、いずれの学生さん・医師の入局を歓迎します。**分子病理学教室、大学病院病理診断科との協力関係のもと指導を行います。**

また、県内の多くのがん診療拠点病院が関連病院ですので、各種病理診断関連の**アルバイト**(もちろん指導医のチェックあり)**がありますので、生活には全く困りません。**

当直もなく、**ライフワークバランス**を考えた生活をしたい人にはもってこいの職場です。

スタッフ

***教授 武島幸男** ykotake@hiroshima-u.ac.jp (広島大学出身)

(江田島市生まれ、広島大学附属高校出身)

留学先: Dr. Harris labo., NCI, NIH, USA, 1991-1993.

<https://ccr.cancer.gov/laboratory-of-human-carcinogenesis>

***講師 アマティア V.J.** amatya@hiroshima-u.ac.jp

(ネパール出身)

留学先: IARC, WHO, France 2003-2005



***助教 櫛谷 桂** kkushi@hiroshima-u.ac.jp

(広島大学出身) 病理専門医、呼吸器病理専門

***大学院・博士課程 中桐徹也、青江耕平**

***大学院・MD-PhD コース 遠藤意弘**

***技術センター技師 郷 由香里**

***教授秘書 福原直美**

少人数ながら和気あいあいと仕事していますので、「病理学」に関心のある方は気軽に遊びに来て下さい。**またメールによるお問い合わせ也大歓迎いたします。**

その他の情報は

ホームページ: <https://pathology.hiroshima-u.ac.jp/>

公式 facebook page <https://www.facebook.com/2byouri/>

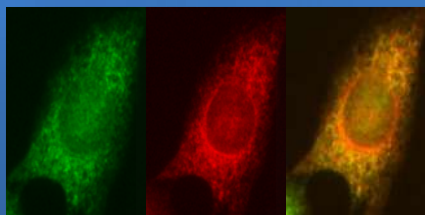
あるいは電話 082-257-5150, or -5152

(武島幸男 ykotake@hiroshima-u.ac.jp) まで。

大学院医系科学研究科

分子細胞情報学

Department of Biochemistry,
Graduate School of Biomedical and Health Sciences



テーマ

小胞体から病気を知る・治す

細胞核、ミトコンドリア、小胞体などのオルガネラは細胞の恒常性維持に重要な働きをするとともに、互いにシグナルを交換しながら細胞機能を調節しています。このようなオルガネラの機能破綻が神経系、心血管系、骨格系疾患を含め様々な病気の発症や癌の発生にも深く関わることがわかってきました。とりわけ小胞体の機能障害は、「小胞体ストレス」と呼ばれる新概念として定着し、疾患発症の要因として注目が集まっています。次世代の難病治療戦略を組み立てていく上で、小胞体を中心とする細胞内イベントを正しく理解し、その破綻のメカニズムを解明していくことは極めて重要になってきています。当教室は小胞体ストレス研究では世界に誇れる研究成果を数多く輩出してきました。これまでの成果を基盤にして小胞体から発信されるシグナルが如何に生体の機能調節に関わるか、またその破綻がどのような機構で病態形成へと導くのかを解き明かすことが次の課題です。新しいバイオロジーを築き、創薬につなげる研究を我々と一緒にチャレンジしてくれる情熱をもった若い研究者、大学院生（修士、博士課程）に是非門を叩いてもらいたいと思います。

遺伝子・タンパク質・細胞から 病気のメカニズムを知る・治す

アルツハイマー病
脳梗塞・虚血
糖尿病
骨粗鬆症など

難治性
疾患

研究

遺伝子レベル
タンパク質レベル
細胞レベル
個体レベル

異常タンパクの蓄積
アポトーシス
オートファジー

小胞体
ストレス

小胞体ストレスとは

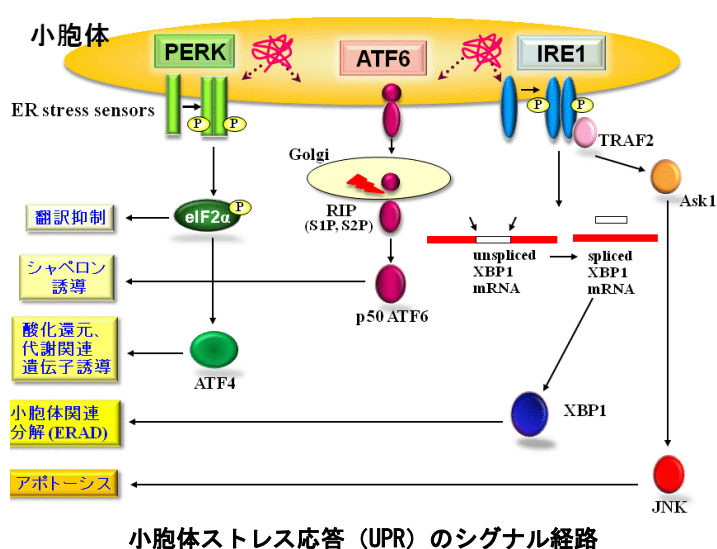
小胞体内腔に不良タンパク質（unfolded proteins）がたまる状態を小胞体ストレスといいます。小胞体ストレスが加わると細胞は直ちにストレスから回避するための防御システムを活性化させます。これがいわゆる小胞体ストレス応答あるいはunfolded protein response（UPR）といわれる応答機構です。このストレス応答系は酵母から哺乳細胞に至るまで真核細胞に広く保存されており、タンパク質の成熟と品質管理を支える重要なシステムであるとともに、非常時に細胞死から身を守るのにも不

可欠な役割を演じています。小胞体膜上に存在する3つの1回膜貫通型タンパク質（PERK, ATF6, IRE1）が小胞体ストレスセンサーとして不良タンパク質の蓄積を感知し、細胞質あるいは核内にシグナルを伝えます。基本的には細胞保護のためのシグナルを活性化させるこのような小胞体ストレスセンサーに加え、特定の細胞や組織に発現する新しいタイプのセンサー（OASISファミリー）も見つけられており、細胞の分化あるいは組織の成熟に関わることがわかりました。当研究室では OASIS ファミリーの5つの分子

を発見し遺伝子改変マウスを作製するなどして生体内での役割を解明してきました。

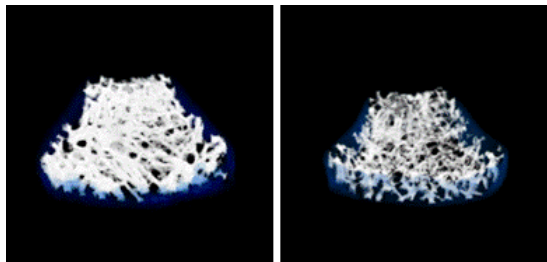
小胞体ストレスに対する防御機構（UPR）の一つに小胞体関連分解（ERAD）があります。ERAD では不良タンパク質を小胞体から排出し、細胞質にあるタンパク質分解酵素複合体プロテアソームによって分解・除去します。ERAD 機構を調節する重要な酵素が小胞体膜に存在するユビキチンリガーゼです。ユビキチンというタンパク質を付加することで標的タンパク質をプロテアソームによる分解に導きます。

（※小胞体ストレスの概要は「知を鍛えるー広大名講義 100 選」の中で今泉教授が解説しています。広大 HP をご覧ください）



研究成果の例

当研究室では世界に先駆けて小胞体ストレス応答の鍵分子である小胞体ストレスセンサー 2 つを発見することに成功しました。そのうちのひとつである OASIS 遺伝子を欠損させたマウスを作成すると、このマウスは骨粗鬆症を起こし、全身の骨がもろくなってしまいます。



大腿骨のマイクロ CT 画像

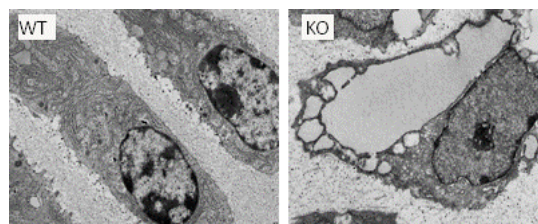
OASIS 遺伝子欠損マウス（右）では骨粗鬆症が起こる。左は正常マウス的大腿骨。

もうひとつの小胞体ストレスセンサー分子である BBF2H7 遺伝子を欠損させると、マウスは軟骨組織をうまく作れず、骨格の低形成を示します。このように小胞体に局在する両分子は骨や軟骨の形成・維持に極めて重要な働きをしていることがわかりました。



アルシアンブルー/アリザリンレッド染色
（赤：骨組織、水色：軟骨組織）
BBF2H7 欠損マウス（右）では軟骨形成が著しく低下している（軟骨形成不全症）。

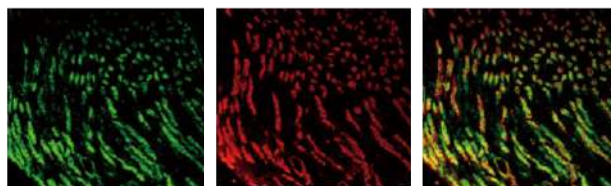
その他にも小胞体機能に関わる遺伝子をなくすか発現を抑えてしまうと、神経系、心血管系、消化器系の多くの臓器・組織で様々な症状を起こすこともわかってきています。



電子顕微鏡写真

BBF2H7 欠損軟骨細胞の小胞体は異常に拡張し、分泌物を貯め込む。

当研究室ではオルガネラ膜上で働く膜貫通型のユビキチンリガーゼをヒトで 37 種同定しました。酵母では数種しか存在しないのですが、ヒトでこれほど多くの遺伝子が存在する理由として、組織あるいは分化・発生段階特異的な機能があると考えています。そこで私たちは、最近開発された CRISPR/Cas9 法という最新のゲノム編集技術を用いてノックアウトマウスやノックインマウスを作製することで、同定したユビキチンリガーゼの生理機能解明を目指しています。

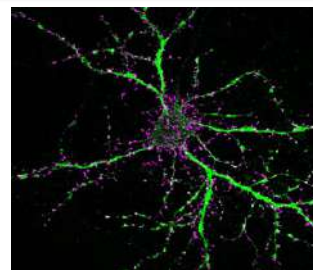


ゲノム編集によるノックインマウスの作製

蛍光タンパク質 GFP をユビキチンリガーゼ RNF183 遺伝子にノックインしたマウスの腎集合管。（緑）GFP と融合した RNF183、（赤）腎集合管特異的に発現するアクアポリン 2。

連携寄附講座（ストレス分子動態学）

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、2016年7月1日に本研究室と連携する形で寄附講座ストレス分子動態学が開設され、一昨年無事終了致しました（齋藤敦准教授，上川泰直助教：2千万円×5年間）。当該寄附講座は、基礎医学の研究成果を臨床医学へと応用・展開するトランスレーショナルリサーチを実践することにより実際に創薬につながる多くの研究成果が生み出されました。特にムコ多糖症治療薬開発のための薬物スクリーニング系構築やがん細胞の増殖を防ぐエピゲノム編集技術を用いた細胞老化促進法の開発は特許申請につながり、臨床応用を目指した研究を加速させています。本研究内容は分子細胞情報学講座に引き継がれ治療薬という形で結実されることが期待できます。



今後の研究展開

小胞体ストレスは、神経変性疾患、糖尿病、心血管系疾患、慢性炎症性疾患などあらゆる疾患の発症に直接あるいは間接的に関わっています。しかしながら小胞体機能からみた疾患研究は端緒についたばかりです。小胞体を制御する薬の開発も遅れています。私たちが積み上げたオリジナリティーに富む研究成果を基盤にして、様々な難病の発症機序解明に取り組みたいと考えています。私たちが切り開く道の先には難病の治療法開発があります。

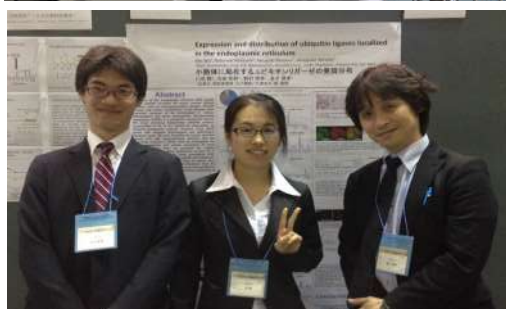
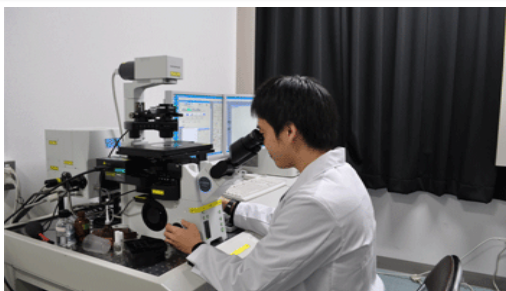
主な研究業績

- 1) Saito A. et al.: *Cell Reports* 42:112479, 2023
- 1) Matsuhisa K. et al.: *FASEB J* 34: 865-880, 2020
- 2) Osaki Y. et al.: *Cell Death & Disease* 9: 808, 2018.
- 4) Saito A. et al.: *Molecular Cell* 53: 127-139, 2014.
- 5) Saito A. et al.: *Nature Communications* 3: 967, 2012.
- 6) Murakami T. et al.: *Nature Cell Biology* 11:1205-1211, 2009.
- 7) Saito A. et al.: *Nature Cell Biology* 11:1197-1204, 2009.
- 8) Kondo S. et al.: *Nature Cell Biology* 7:186-194, 2005.
- 9) Mori Y. et al.: *Nature Neuroscience* 3:1079-1084, 2000.
- 10) Katayama T. et al.: *Nature Cell Biology* 1:479-485, 1999.



論文内容を紹介する記者会見の様子

研究イベントと研究室風景



1. 分子細胞情報学セミナー

不定期に国内外の著名な先生をお招きして最先端研究の紹介をいただいています。学内の先生方や学生さんたちにも自由に参加してもらっています。

2. 講座内セミナー

毎週金曜日の夕方から、ホットなトピックや、各自の研究内容に関連する最新の論文を紹介するという形で講座内セミナーを行っています。毎回のよう、鋭い質問や白熱した議論が飛び交います。

3. 学会発表

研究成果を外部に発信すること、新知見の情報交換を目的に、積極的に学会活動を行っています。主な参加学会は、日本神経化学会、日本生化学会、日本分子生物学会、日本骨代謝学会、日本

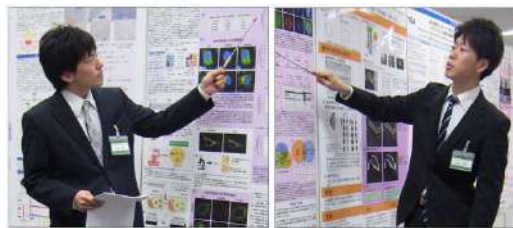
解剖学会、臨床ストレス応答学会、日本薬学会、北米神経科学学会、米国細胞生物学会などです。

4. 医学研究実習

医学部4年生が4月より4ヶ月間、研究室に配属して行われます。学生ごとにテーマが与えられ、最後には研究成果をポスターで発表し、教員と学生の評価を受けます。これまで毎年のように配属した学生が優秀賞やインプレッション賞を獲得しています。

5. 小胞体ストレス研究会

小胞体ストレス研究をリードしてきた国内の研究者が中心となって毎年開催されています。第1回は今泉教授が世話人となり発足し、今年で16回目となりました。毎回時間が超過するほどの熱い討論が繰り広げられます。



研究室メンバー

分子細胞情報学

教授	今泉和則	Ph.D.
准教授	金本聡自	Ph.D.
准教授	齋藤 敦	Ph.D.
助教	上川泰直	Ph.D.
助教	松久幸司	Ph.D.
博士課程（3年）	山崎あかり	
博士課程（1年）	呉 祖倩（留学生）	
学部6年生	伊藤泰智	
研究支援者	津下奈央子	
研究支援者	齋藤 愛	
事務員	鈴木麻利子	



大学院生募集

当研究室では、研究に参加して頂ける修士課程、または博士課程の大学院生を募集しています。「小胞体から病気を知る・治す」というテーマのもと、成果を世界に発信することを念頭において日々研究に励んでいます。あなたも私たちと一緒に、研究者として世界を舞台に活躍してみませんか。他分野からの参画も大歓迎です。電子メールまたはお電話にてご連絡下さい。研究室の見学は随時受け付けています。

問い合わせ先

〒734-8553 広島県広島市南区霞 1-2-3

総合研究棟 6F 分子細胞情報学

今泉 和則

TEL : 082-257-5130

E-mail : imaizumi@hiroshima-u.ac.jp

<http://home.hiroshimau.ac.jp/imaizumi/>

免疫学研究室

免疫を制御し疾患の克服へ

広免 THE IMMUNOLOGY FAMILY

免疫学研究室では抗体をつくる B 細胞や免疫を制御する T 細胞を中心に、“免疫系が働く仕組み”について研究しています。免疫細胞がどのように働くのかを明らかにするだけでなく、免疫機能を制御することで感染症・がん・アレルギー・自己免疫疾患を克服する技術、免疫細胞を体外で生み出す技術、医薬などに有用な抗体の開発、組織の再生や若返りに役立つ技術など疾患克服に向けた研究を精力的に行なっています。新しい知見や技術を柔軟なアイデアで形にして、病気の予防や治療に役立てることを目標としています。

■ 免疫学について

古くからペストや天然痘など一度かかれば二度同じ病にかからない“二度なし現象”が知られており、疫（はやり病）を免れることから“免疫”と呼ばれます。この能力は獲得して得られるため、獲得免疫とも呼ばれます。これに対し、生まれながらにして持っている自然免疫というものも存在します。どちらも色々な種類の免疫細胞が協調的に働く事で免疫がシステムとして成り立っています。

私たちの体は高度に機能分化した無数の細胞から形作られていますが、その中でも血球系に属する免疫細胞は生体防御を担う細胞群であり、体内で唯一全身を縦横無尽に往来し、その場の状況に応じた機能を使い分ける賢い細胞です。また免疫細胞は周囲の細胞を見分ける能力を使って非自己の細胞や病原体、体内に生じたがん細胞を即座に識別して排除することができます。さらに免疫系は一度遭遇した相手の顔をとても長い期間記憶できる能力（免疫記憶）を備えています。免疫細胞に特徴的な働きのお陰で我々の体は外界と自己との境界を保ち、体内で生じた異常な細胞にも侵食されずに済みます。

免疫学とは免疫システムの成り立ちやその破綻によって引き起こされる疾患を科学的に理解し、これまで蓄積された理論と技術が幅広く疾患の予防や治療に役立つ実学問です。

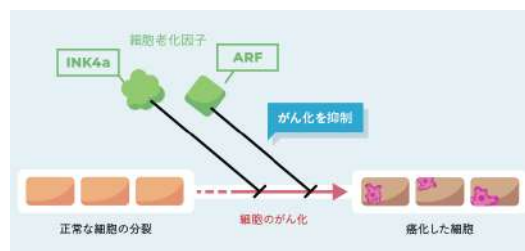
■ 研究プロジェクト

抗原受容体とリンパ球分化 抗体産生を使命とする B 細胞の数はおよそ 1 兆個 (10^{12} 個)にもなると試算され、その一つ一つが独自に抗原を認識する受容体を細胞表面に発現します。B 細胞は骨髄において造血幹細胞から作られますが、そのように極めて多様な抗原受容体を有した細胞集団は遺伝子再編成と細胞増殖を巧妙に組み合わせることで形成されます。私たちは遺伝子再編成と連動した細胞増殖が ERK MAP キナーゼと呼ばれる分子によって制御されており、これによって多様な B 細胞が生み出されていることを世界で初めて明らかにしました。リンパ球が抗原と反応した後にもさらなる多様性を生み出す複数の仕組みが存在し、その全体像解明に向けた研究を推進しています。

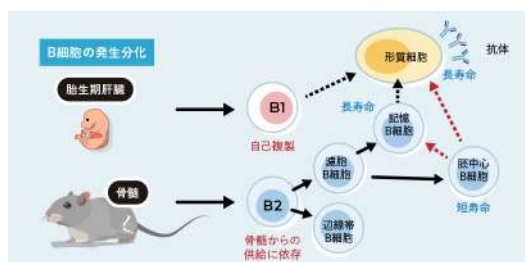


血球の分裂限界と不死化 リンパ球は抗原に遭遇すると細胞分裂を開始し、反応性のクローンを増幅することで病原体に対応しますが、その後適切なタイミングで細胞の増殖を止めなければいけません。それでは細胞分裂を停止するタイミングはどのように決定されているのでしょうか？ 細胞の分裂回数にはそもそも限界があるのでしょうか？興味深いことに細胞の分化誘導と分裂停止は連動する場合

が多く、分化に伴う遺伝子発現転換と細胞分裂停止には紐付いた機構が存在するものと考えられます。特にがん遺伝子と関連する細胞老化因子に着目し、免疫応答後に細胞分裂を終了させる制御機構を調べることで、白血病やリンパ腫といった悪性がんの無限増殖を阻止する方法の開発を目指しています。



血球の寿命制御 血球の寿命は古くから推定を試みられてきましたが技術的な限界もあり正確にはわかっていません。私たちは細胞の誕生から死までをマウス体内で追跡できるシステムを構築することで、リンパ球個々の寿命の違いを検出し、それがどのようにコントロールされているのかを明らかにしようとしています。抗原で活性化されたリンパ球の一部はとても長い寿命を持つ記憶細胞や形質細胞（抗体産生細胞）に分化し、長期に渡る免疫記憶が獲得されます。血球の寿命が決定されるメカニズムや、一部の免疫細胞が長期維持されるメカニズムを分子レベルで明らかにしようとしています。



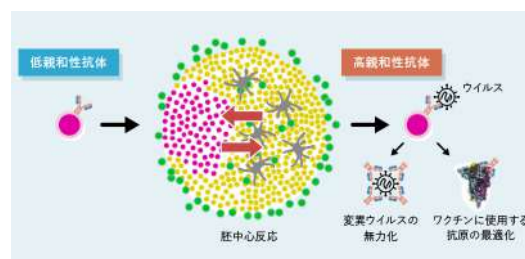
ウイルス感染やがんに対する免疫監視 Epstein-Barr (EB) ウイルスは B 細胞を不死化する腫瘍ウイルスで 90%を超える人類に潜伏感染していますが、通常がんを発症しません。これは免疫系ががん細胞を常時監視して抑制しているからです。私たちは免疫監視を誘導する EB ウイルス遺伝子や免疫監視に重要な細胞を世界に先駆けて明らかにし、腫瘍抗原を標的とした分子医薬の開発などを行っています。



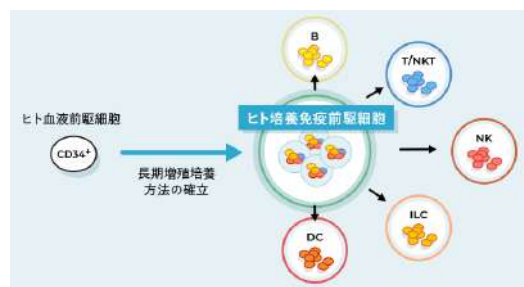
免疫寛容とアレルギー 日本人の 20%以上もの人が何らかのアレルギーに悩まされるほど、アレルギーは身近な問題となっています。当研究室では特に IgG や IgE など抗体を主体として発症するアレルギーのマウスモデルを用いて発症機序の解析を行っています。また特定の蛋白質抗原に対して人工的に免疫寛容を誘導することで疾患治療に役立てる研究も行っています。



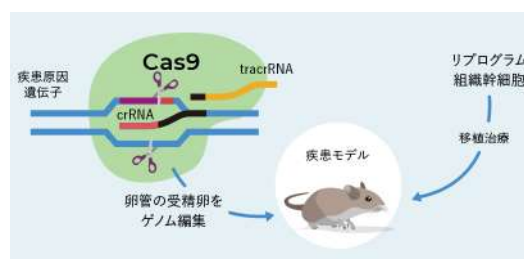
ウイルス感染症に対するワクチンと抗体医薬の開発 ウイルス感染が起こった宿主では病原体を中和する抗体が作られます。これは最初弱くしか結合しない抗体が形を変えながらより強い結合力の抗体へと進化を繰り返すことで強化され、ウイルス変異に対する生体防御で特に重要です。私たちの研究室では B 細胞がリンパ組織の"胚中心"と呼ばれる場所で抗体の結合力を上昇させる仕組みについて研究しており、広域中和抗体を任意に誘導するワクチン開発や有益な抗体遺伝子の医薬応用開発を通して、感染症や疾患治療に役立つ抗原や抗体の研究を行っています。



ヒト免疫細胞の体外大量生産システムの開発 すべての免疫細胞は骨髄や臍帯血中に存在するわずかな造血幹細胞や血球前駆細胞から生涯に渡って作られ続けます。私たちは遺伝子操作を一切しない安全な方法で、多分化能を有した培養共通リンパ球前駆細胞 cCLP を大量培養することに初めて成功しました。この結果をもとに、cCLP の医療応用に向けた基礎研究を行っています。



遺伝子疾患の治療と組織再生 ゲノム編集技術の登場によって先天性遺伝子変異を原因とする難病の遺伝子治療も夢ではなくなってきました。私たちはリンパ球や造血幹細胞、組織幹細胞を標的とした変異修復を行うことで疾患を治療する技術、遺伝子疾患の治療開発を行うための遺伝子改変マウスモデルの作成、損傷組織や加齢組織の再生技術の開発に取り組んでいます。



■ 主要業績

1. Shitaoka K. et al., *Commun. Biol.*, 6, 395, 2023.
2. Azuma H. et al., *Int. Immunol.*, 35, 197, 2023.
3. Tamura Y., Yamane K. et al., *Cancers*, 14, 4118, 2022.
4. Huang S. and Yasuda T., *Front. Immunol.*, 12, 639844, 2021.
5. Sommermann T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 117, 14421-14432, 2020.
6. Kitajima Y. et al., *Front. Cell Dev. Biol.*, 8, 859, 2020.
7. Kawano Y. et al., *Blood*, 131, 2026-2035, 2018.
8. Kitajima Y. et al., *Stem Cell Reports*, 11, 1523-1538, 2018.
9. Wirtz T. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 113, 13821-13826, 2016.
10. Yasuda T. et al., *CSH Symp. Quant. Biol.*, 78, 259-263, 2013.
11. Zhang B. et al., *Cell*, 148, 739-751, 2012.
12. Yasuda T. et al., *Sci. Signal.*, 4, ra25, 2011.
13. Yasuda T. and Kurosaki T., *Cell Cycle*, 7, 3634-3640, 2008.
14. Yasuda T. et al., *Immunity*, 28, 499-508, 2008.
15. Kawano Y. et al., *J. Immunol.*, 177, 2242-2249, 2006.
16. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 200, 1681-1687, 2004.
17. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 196, 51-63, 2002.
18. Yasuda T. et al., *J. Exp. Med.*, 191, 641-650, 2000.

■ 研究方針

抗原を認識する抗原受容体や細胞内で伝達されるシグナル、そしてリンパ球のプログラミングに関わる分子を軸に免疫学の基礎理論だけでなく、感染症、アレルギー、自己免疫、がん、老化など疾患の克服を目指した研究に取り組めます。

「重要な課題は何か？何を知りたいのか？どうやって明らかにするのか？」明確で具体的な目標をもって研究に取り組んでもらいます。好奇心と自由な発想で楽しく研究することが、結果的に良い研究につながると考えています。

■ 研究室メンバー

保田 朋波流 (教授)
河野 洋平 (准教授)
郭 芸 (助教)
北嶋 康雄 (卓越研究員助教)
大木 駿 (育成助教)
埜 美知香 (秘書)
技術職員 1 名 / 研究員 1 名
大学院生 9 名 / 学部生 4 名
共同研究者 3 名
客員准教授 1 名
(2023 年 11 月時点 25 名)



■ 研究室の日常

コアタイム：月曜～金曜 9:00-17:00

月曜ミーティング：全員が集まってラボの情報を共有します。**ジャーナルクラブ**：その時に最もホットで面白い論文を持ち回りで紹介して議論します。質の高い論文を知ることによって論文をどのように書けば良いのか勉強になり、自分の研究を進めていく上でも参考になります。**フライデークラブ**：持ち回りで自分の研究成果を学会発表しながらプレゼンテーションし、質問や意見をぶつけて議論します。アドバイスをラボメンバーからもらう貴重な機会というだけでなく、批判に対して論理的に対抗する能力もここで養います。苦労してとった実験データが生きるも死ぬもプレゼンの出来にかかっていると言っても過言ではありません。**個別ミーティング**：研究の進捗状況と今後の進め方について教授と話し合います。

■ 大学院生の募集

当研究室ではやる気のある大学院生を募集しています。興味をもたれた方は気軽にご連絡下さい。

■ 教授紹介



氏名：保田 朋波流 (やすだ ともはる)

1974 年広島県世羅郡世羅町生まれ。東京大学 医科学研究所 山本雅教授の元で癌抑制遺伝子の研究を行い、博士 (医学 Ph.D.) を取得。東京医科歯科大学 難治疾患研究所・助教(2001-2005)、理化学研究所 免疫アレルギー科学総合研究センター・研究員(2005-2008)、ボストン Harvard Medical School・研究員(2008-2011)、ベルリン Max Delbrück Center・上級研究員(2011-2017)、九州大学 生体防御医学研究所・准教授(2017-2019)などを経て

2019 年 8 月から現職。広い研究の世界と楽しさを山本雅先生から、基礎研究者としての土台を山梨裕司先生から、免疫研究のやり方と厳しさを黒崎知博先生から、科学に妥協しない姿勢と議論を尽くす重要性を Klaus Rajewsky 先生から教わりました。趣味は野球と駅伝です。

■ 問い合わせ先

保田 朋波流 E-mail: yasudat@hiroshima-u.ac.jp
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3 (霞総合研究棟 7 階 713 室)
電話 082-257-5175 (教授室) 082-257-5177 (秘書室)

■ 研究室ホームページ

<https://hiromen.hiroshima-u.ac.jp>