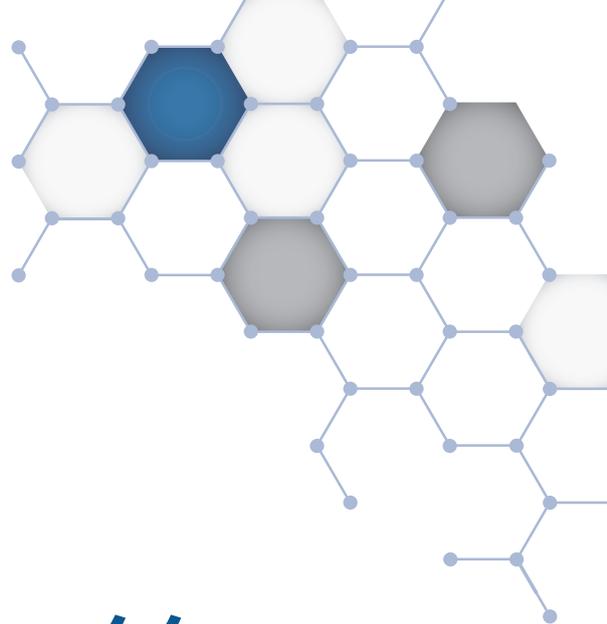




公立大学法人

福島県立医科大学

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY



# 研究シーズ集

## Ver.4

Collection of Research Seeds



神経



細胞・がん



感染・免疫



病態・創薬



社会・疫学



食品科学



理数



技術開発



# 皆さまと「共に」

## 共に**考**えます

私たちは皆さまと共に考え  
最先端の知を追求します。

## 共に**歩**みます

私たちは皆さまと共に社会のニーズに  
寄り添いながら歩みます。

## 共に**育**てます

私たちは皆さまと共に次世代を担う人材を育て、  
産業の芽を育てます。

## 共に**創**ります

私たちは皆さまと共に地域を活性化し  
より安心な医療を創ります。

## CONTENTS

研究シーズ集発行にあたって	3
福島県立医科大学附属病院 臨床研究センター	4
先端臨床研究センター	5
産学連携の取組	6
産学連携関連データ	8
研究シーズ集・「講座の今」	11
氏名五十音順索引	100
大学本部・学部施設配置図、学内MAP	104

## 研究シーズ集発行にあたって

---

福島県立医科大学は、これまで10数年に渡って、まずは医療機器関連、次いで創薬関連の医療産業連携事業を脈々と続けてきました。これらの営みは、平成23年3月の東日本大震災と東京電力福島第一原子力発電所事故を経て、福島復興の一翼を担うという大きな使命を持つに至りました。真の復興は、福島に新たな産業を興すことに他なりません。したがって、本学が愚直に続けてきた医療産業連携事業の目的は、まさに福島に新たな医療関連産業を創出することにあります。2018年3月には、本学元教員が設立した企業に「福島県立医科大学発ベンチャー」の称号を授与するなど、具体的な実績も生まれてきました。そして、今後も、この目標の達成のために、以下の取り組みを行います。



### 1) 研究成果を製品化する

---

医学の研究の成果が患者さんのもとに届けられるには、その研究成果が産業界の皆様の方によって医薬・診断薬・検査薬・診断機器・治療機器として製品化されることが必要です。これらはひとに対して使われるものですから、製品化の最終段階では、企業の皆様と医療機関の連携による臨床研究によって、その効果と安全性を確認しなければなりません。この臨床研究を円滑にすすめるべく、大学と産業界の間に現実問題として確実に存在する「垣根」を取り去るために、本学は愚直ながら「腹を割った本音による対話の継続」を中心に、さまざまな努力を積み重ねております。

### 2) 製品を販売する

---

研究成果を製品化するだけでは、産業化には至りません。それらの製品が売れて収益があがることが必要です。本学は、「売る」ことの重要性和その難しさを認識しています。「売る」ためには、既存の商社等の非製造業企業との連携が必要です。これらの企業の皆様に対して、本学との「協業」の可能性をさまざまな機会をみつけて探っています。

### 3) 新たな事業体を設立する

---

研究成果の製品化とそれらの販売が軌道にのった暁には、事業体として分離・独立することが期待されます。この段階では、それまでの製造・販売という業種に加えて金融業等の新たな連携先を求めることが必要です。本学は、その機会を柔軟に求めています。

### 4) 新たな事業体を求心力に関連業種企業群の集積を図る

---

新たな事業体ができ、その事業が利益を生むとなれば、関連する異業種の企業の皆様の方の福島進出を期待できます。本学は、事業化の初期段階から、福島進出を前提とした関連企業の皆様との連携を探ります。

### 5) 「福島ブランド」を確立して世界へ発信する

---

本学の研究成果をもとに開発・販売される製品とサービスは「オンリーワンであること」をなによりも重視しています。福島以外、他にはないものであることを根本に置きます。まさにこれが「福島ブランド」です。福島の医療関連産業で創出される製品とサービスが「ブランド力」をもって世界へ発信されていくことを目指します。

以上の取り組みを一社でも多くの企業の皆様にご理解いただき、本学との協業に挑戦して下さる産業界の皆様のご登場を心より期待申し上げます。

理事長兼学長 竹之下 誠一



# 福島県立医科大学附属病院 臨床研究センター

基礎から臨床研究・治験、実用化まで一体的にサポートします。



▲センター長  
佐治 重衡

本学では、高度な医療人の集う日本トップレベルの臨床研究・治験拠点となり最先端の医療を県民に提供するとともに、福島県全体の医療水準を向上させる臨床研究・治験ネットワークの中核的研究拠点となることを目標として、2016年4月に、これまでの「治験センター」を改め、基礎から臨床研究・治験、実用化まで一体的にサポートする「臨床研究センター」を立ち上げました。

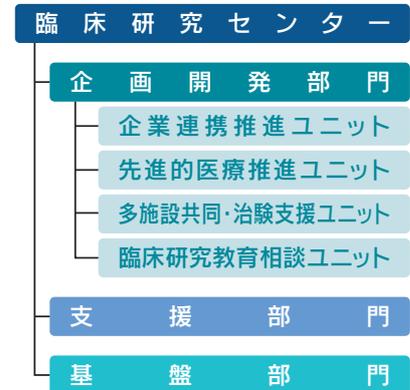
当センターは病院長をトップとする本学治験を含めた臨床研究全般の管理・支援機能を集約した組織であり、従来の企業治験の支援機能から拡大し、特定臨床研究（企業資金等が関わる臨床研究）、先進医療などの準備（企画）、管理、実施に関する支援機能を充実させております。

以下のような事例は、ぜひ臨床研究センターまでお問い合わせください。

（お問い合わせ先：附属病院 臨床研究センター 024-581-5173）

## 臨床研究センター組織図

（平成30年4月1日現在）



- ・本学診療科が主管で多施設共同研究をしたい
- ・医師主導治験、先進医療、患者申出療養に関すること
- ・企業との企画研究を実現したい

- ・臨床研究の契約が分からない、モニタリングが分からない
- ・臨床研究をしたいが、手順が分からない
- ・そもそも臨床研究自体を知りたい etc

## ～地域病院との間で臨床研究に関する連携強化を進めています～



治験や臨床試験の実施・遂行能力の拡大及び活性化により、本県における医療水準の維持・向上及び県民健康福祉の向上を目指し、臨床研究の分野でも県内医療機関との連携強化を推進しています。

その第一弾として、平成29年12月に一般財団法人大原記念財団との間で「臨床研究に関する基本協定」を締結いたしました。

本協定の締結をきっかけに、両院の間で治験及び臨床研究を一体的に実施できるような仕組み作りを始めています。

# 先端臨床研究センター

本学では、平成28年6月に本格稼働した「先端臨床研究センター」にて最先端の機器を使用し、新しい医療技術や新薬の研究を行っています。

地下1階：臨床現場では最高スペックの日本で唯一の  
中型サイクロトロン、5つのホットラボ(GMP対応)を所有。

1階：日本最高クラスのPET/MRI、PET/CT

2階：臨床研究専用ベッド



中型サイクロトロン(MP-30)

臨床用PET/MRI



小動物用  
PET/SPECT/CT装置

## 新たな放射線医学を使った創薬・臨床研究・治験等を担う 国内最先端の研究開発拠点が福島に誕生！

製造から治療までの  
ワンストップ体制  
を実現

中型・小型サイクロトロン、日本第1号機となるPET/MRIを備えた日本唯一の施設です。当センターは、放射性薬剤の製造・合成から非臨床試験、臨床研究・治験、診断治療まで、強固な連携のもと、一体的に実現します。

### 放射性薬剤の 製造・合成

放射性薬剤ユニットではホットラボを5システム有しており、それぞれ、機能別に分割され、薬剤製造に重要な清浄度を向上させる構造です。よって薬剤が決定すれば、GMP対応のレンタルラボとしての運用も可能です。また、2台の異なるサイクロトロンを有しているため、PET4核種(フッ素-18、炭素-11、窒素-13、酸素-15)などの診断に用いる核種や治療用の核種を製造でき、様々な放射性薬剤開発が可能です。

### 非臨床試験

小動物用PET/SPECT/CT装置、発光・蛍光イメージング装置、オートラジオグラフィ装置等を備えるとともに、種々の放射線測定器を有し高精度な測定が可能です。また、200を超えるアイソレーション式飼育ケージを備え、施設全域を微生物学的フリー(SPF)とする等、高度な細胞・動物実験を行える環境を有します。検疫室も有していますので、特殊な実験動物(各種疾患動物、遺伝子改変動物、ヒト化動物等)も利用できます。

### 臨床研究・治験

イメージングプローブを利用した臨床研究・治験を担当します。専用の研究ベッド、検体処理設備、試験薬用の薬局を併設していますので、臨床薬理試験や用量設定試験との併用、マイクロドースを含めた早期探索臨床試験等が実施可能です。専任プロジェクトマネージャー(PM)と一緒に、工程・品質管理を進めます。PMを窓口 feasibility や工期、費用等を短時間に調整し、最短で結果を出せる体制にしております。

### 診断治療

高性能の臨床用PET/MRI、PET/CT装置を用いて、放射性薬剤の体内分布の画像化や定量化を行います。臨床に用いられる<sup>15</sup>Oガスや<sup>18</sup>F標識グルコース等で血流や代謝を定量的に評価して薬効評価や新規薬剤の開発を支援します。また、新規放射性薬剤のマイクロドース試験や薬理試験にも対応します。PET撮像および画像解析の専門技術者の利用も可能です。解析液体クロマトグラフ、質量分析計、紫外可視吸光度計などの分析・測定装置を隣室に備えています。

## ～先端研究事例紹介(標的アイソトープ治療)～



当センターではα線を使った標的アイソトープ治療(RI内用療法)の実用化に向けた研究が進められております。医療用としては日本唯一の中型サイクロトロン(MP-30)を使用し、アルファ線放出核種であるアスタチン211(211At)の試験製造を2016年秋から開始しています。

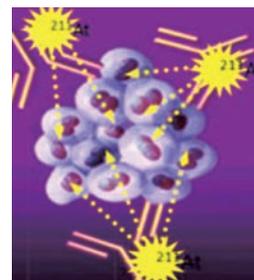
製造精製された211Atは、合成装置の中で『運搬役』となる化合物と連結されます。『運搬役』とは、特定の臓器、特定の細胞の表面タンパクなどを標的にできる化学物質です。これは通常の抗がん剤治療としても使用される抗体医薬品、分子標的薬などと同じです。211Atと『運搬役』を化学的につなげる反応を行い、精製することで、標的アルファ線治療の薬剤が完成するのです。

また、薬剤の標準的な製法を確立させ、一定の安全性基準がクリアできれば、臨床応用研究(医師主導治験)に利用することも可能です。211At利

用を標的アルファ線治療の中心として想定し、製造精製技術、『運搬役』の創出、新規ターゲットタンパクの利用など、国内外の英知を集約し、人材育成をするとともに福島復興に貢献してまいります。



▲多発病変、転移病変に有効



▲がん細胞を効率的に攻撃

# 福島県立医科大学は、医療界と産業界の連携を進め、 新産業創出や雇用創出など、活力ある地域づくりに 貢献してまいります。

## 産学連携の取組

本学では、学内外での産学官連携セミナーの開催のほか、各種展示会への出展、病院見学会など、企業の皆さまとのマッチングの機会を探っております。

こちらから企業の皆さまのもとへ行き、お話をお聞きする企業訪問も行っております。

門戸を広げて各種ご相談をお待ちしておりますので、お気軽にお問い合わせください。

### ★産学官連携セミナー

企業の皆さまと本学との産学官連携を推進するために、医療産業の旬の話題を本学から提供する産学官連携セミナーを開催しております。

終了後は、講師を囲んで、企業の皆さまと本学教員、大学院生等との交流会を開催しています。



▲セミナーの様子



▲交流会の様子

### ★メドテック等

#### 各種展示会への出展

本学の研究成果を各種展示会において発信しております。さまざまな企業関係者と意見交換を実施することで、マッチングの可能性を模索しております。



▲展示会出展の様子▲



### ★病院見学会の開催

医療関連産業への企業の皆さまの参入を促進するため、医療の現場をご見学いただき、医療現場のニーズと企業の皆さまのもつ技術のマッチングを図っております。

見学可能な場所も多岐に渡り、また日程調整も柔軟に対応させていただいておりますので、ぜひ気軽に見学のお申込みをいただければと思います。



▲医療支援用ロボット  
グピンチ Si



▲ドクターヘリの見学



▲看護部の見学

### ★新技術説明会の参加

本学の研究成果（特許）を実用化（技術移転）すべく、企業の知財担当者宛てに直接プレゼンし、産学マッチングの機会をうかがっております。



▲特許シーズ発表風景

### ★企業等研修員の受け入れ

本学では、企業の研究者（主に製薬会社の開発担当）が一定期間、研修員として医療現場を体験できる研修を実施しております。

例えば、外科系の講座では、実際の手術現場を見学いただきます（一部例外あり）。直接現場を見ていただくことで、その後の研究の糧になるものと考えております。

本学では適宜、柔軟なプログラムにより受け入れを行っておりますので、興味のある企業様につきましてはご連絡ください。

#### 外科講座の 受け入れプログラム (とある1日の流れ)

8:30 術前カンファレンス

9:00 回診

9:30 手術見学

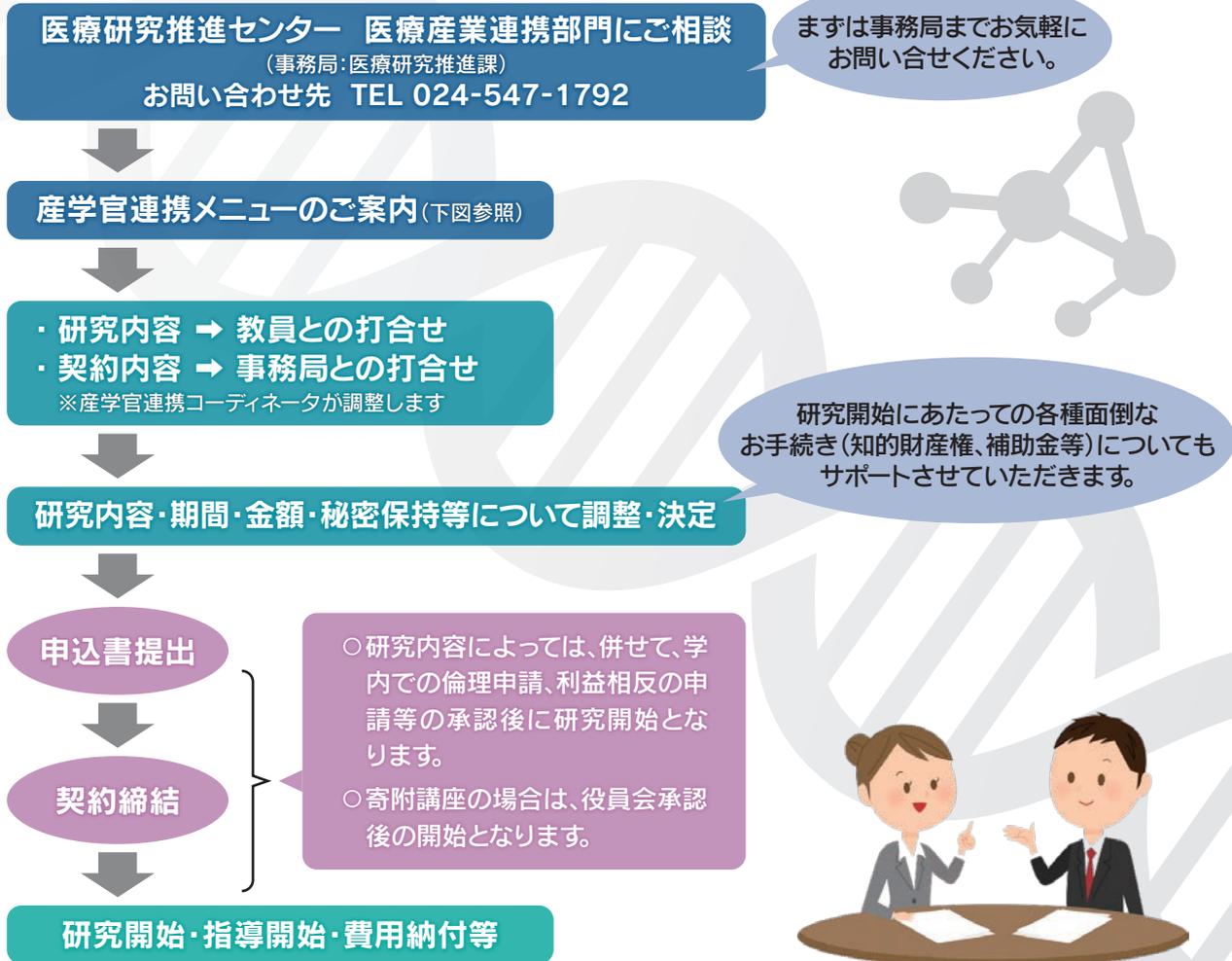
14:00 外来見学

16:00 検査室見学



▲研修風景（術前カンファレンス）

## 産学連携の流れ



## 産学連携メニュー

### 共同研究

共同研究とは、企業等の研究者・技術者と本学の教員が共通のテーマについて研究を行う制度で、次の3つの形態があります。

- 研究に要する経費を受け入れて、本学の研究者が共通の課題について共同で行う研究
- 共同研究員を受け入れて、本学の研究者が共通の課題について共同で行う研究
- 研究に要する経費と共同研究員を受け入れて、本学の研究者が共通の課題について共同で行う研究

### 受託研究

受託研究とは、企業等からの受託により本学の教員が研究や技術指導、人材育成等を行う制度です。研究や事業に必要な経費は、委託者のご負担となります。

### 企業等研修員

企業等研修員制度とは企業等の社員の皆様か、本学の各講座で行われている研究の場で研修を行う制度です。受託研究と違って講座で行われている研究について広く研修できるという特徴があります。

### 奨学寄附金

奨学寄附金とは、教育及び学術研究の奨励に使用されることを目的に、企業、団体、個人等から学術研究に関する経費等の寄附金を受け入れる制度です。

### 産学連携スキーム図

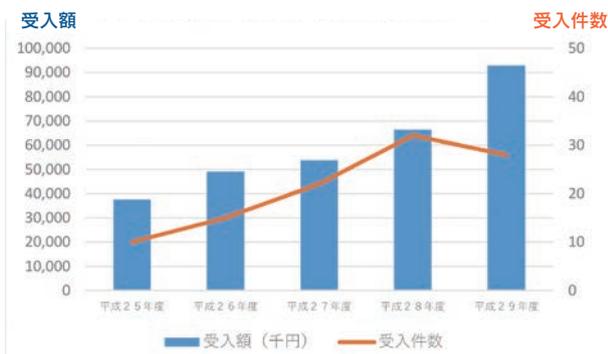
- ① 研究申込
- ② 受入通知、契約書送付
- ③ 契約締結
- ④ 請求書送付
- ⑤ 研究費振込
- ⑥ 研究開始
- ⑦ 研究成果報告

### 寄附講座

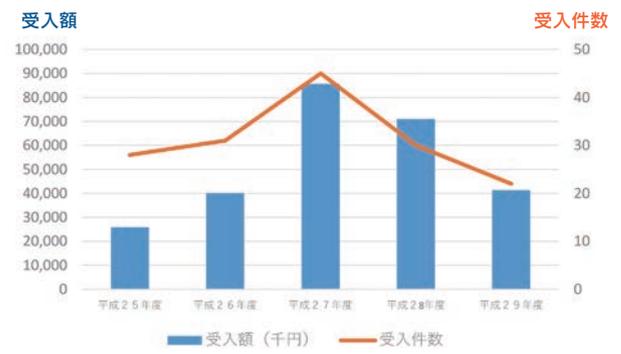
寄附講座とは、産業界とともに特色のある教育・研究活動を展開しその成果を地域に還元することを目的として、企業等の皆さまからの奨学寄附金より講座を設置し、本学の自主性主体性のもとに教育・研究活動を行うものです。

## 目で見える産学連携関連データ

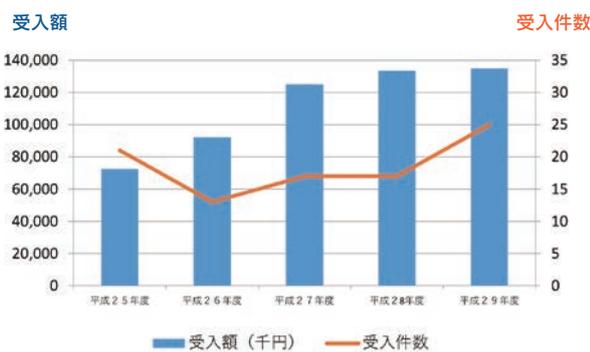
### 共同研究受入実績(平成25年度～)



### 受託研究受入実績(平成25年度～)



### 治験等受入実績(平成25年度～)



### 民間企業からの研究資金等の受入額の推移(平成25年度～)

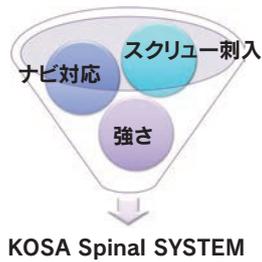


## 公開特許一覧

(平成30年4月1日現在)

公開番号	発明の名称
特開 2012-001543	造血細胞移植に伴う生着症候群の予防及び / 又は治療のための医薬
特開 2013-253848	急性冠症候群のマーカー及びその利用
WO /2014/061647	ブレニルオキシキノリンカルボン酸誘導体
特開 2014-101602	検診用パンツ
特開 2014-211704	回診支援ロボットおよび回診支援ロボットの制御プログラム
WO /2015/030228	医療用多孔プレート及び医療用多孔プレートの製作方法
WO /2015/072265	分離分析用キャピラリーデバイス、分離分析用マイクロ流体チップ、タンパク質又はペプチド分析方法、電気泳動装置、及び分離分析用マイクロ流体チップ電気泳動装置
WO /2015/194603	能動鉗子
特開 2016-013081	浸潤性髄膜腫判別用試薬、及びその判別方法
特開 2016-086678	腎がんの悪性度の検査マーカー及び検査方法
WO /2017/061599	C型肝炎ウイルス感染阻害剤
WO /2017/138627	食道類基底細胞癌罹患鑑別方法
特開 2017-158718	評価装置、出力方法、並びにコンピュータプログラム
特開 2017-214367	悪性リンパ腫の処置用の医薬組成物

**【NewTREND スパイナルシステム (K.O.S.A)】 国内製造販売承認取得 (本学 2 例目)**



【企業名】  
United Biomech Japan 株式会社  
[本学]  
会津医療センター  
整形外科・脊椎外科学講座



県庁での記者発表会風景

産学連携により、脊椎固定インプラントを開発（薬事承認クラスⅢ）。既存製品との差別化を図るため、スクリューのネジ山の間隔、角度を改良。挿入しやすさ、抜けにくさの両方を実現し、日本人の体形に合った製品を開発した。これにより今後は、医師、患者の両方の負担軽減が期待できる。

**Tiハニカムメンブレン**



【企業名】  
林精器製造株式会社(製造)  
株式会社モリタ(製造販売)  
[本学]  
歯科口腔外科

歯槽骨が欠損した患者の歯を再生、造骨するための医療機器。本学初の薬事承認案件。

**SM (導涙) Tube**



5秒で診断！非侵襲！

【企業名】  
エコー電気株式会社  
[本学]  
眼科学講座

ドライアイ等涙液量検査の短時間化を可能にし、患者、医師の負担軽減を目的に、開発された医療機器。本学にて有用性の検証を実施。

**ACLSアプリ**



【企業名】  
株式会社会津ラボ  
[本学]  
循環器内科学講座  
(会津医療センター)

医療従事者向けの二次救命処置トレーニングアプリ。App Storeにて販売中。

**コロマット**



【企業名】  
株式会社伏見製薬所  
[本学]  
放射線科  
(会津医療センター)

主に大腸CT検査にて使用する補助具。本製品は患者並びに検査技師双方の負担を軽減するために開発。

**和氣マクラ**



【企業名】  
有限会社アサマ技研  
[本学]  
リハビリテーションセンター

鏡視下腱板修復術 (ACLR) 施行後の患者が入浴時に患部が断裂するケースがあり、そのリスクを軽減するために開発。

**検診用パンツ**



【企業名】  
日本シーエイチシー株式会社  
[本学]  
器官制御外科学講座 (旧)

子宮癌検診の際の下半身をあらわにすることへの羞恥心を緩和する目的から開発。本学初の特許取得案件。

**低カリウムレタス**



【企業名】  
富士通ホーム&オフィスサービス株式会社  
[本学]  
腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座 (旧)  
一般的なレタスに比べカリウム含有量が約 1/5。本学にて食の安全性、有効性を検証。

**11/19-B1 乳酸菌ヨーグルト**



【企業名】  
東北協同乳業株式会社  
[本学]  
微生物学講座

キウイフルーツ果皮から採取した乳酸菌ヨーグルト。本学にて整腸作用効果、血中コレステロール低下作用効果、アトピー性皮膚炎への有効性を立証。

名称	研究テーマ
プログレッシブDOHaD研究講座	DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) の研究
低侵襲腫瘍制御学講座	消化器癌に対する集学的かつ低侵襲な治療法の開発
神経再生医療学講座	脳出血・脳梗塞患者に対する、脂肪組織由来幹細胞による再生医療治療の開発とその作用機序の解明
先端癌免疫治療研究講座	がん免疫細胞治療法を含む再生・細胞治療の臨床試験、安定供給のための技術開発、培養技術者の育成
腸内環境病態医療学講座	腸内環境とがん・生活習慣病等の病態・予防に関する包括的研究
不整脈病態制御医学講座	不整脈疾患の病態解明と治療法の確立
医療エレクトロニクス研究講座	医療機器の開発・応用を目指す医療エレクトロニクス・生体エレクトロニクスの研究
多発性硬化症治療学講座	多発性硬化症 (MS)、視神経脊髄炎 (NMO) の臨床、画像、病態的解析、及び治療法の開発並びに関連諸科との連携による総合的な医療・ケアシステムの構築
生体機能イメージング講座	PET用生体機能探索プローブの開発とその臨床応用
外傷再建学講座	外傷治療および再建治療に関する研究
スポーツ医学講座	スポーツ外傷・傷害に関する研究
消化器内視鏡先端医療支援講座	消化器内視鏡先端医療の支援、新たな医療機器の開発、門脈血行異常症の研究
外傷学講座	外傷データベースの構築と外傷データベースを用いた外傷治療成績評価法の確立及びPET-CTを用いた骨関節感染症の診断法の確立
地域整形外科支援講座	整形外科四肢外傷の治療に関する研究
疼痛医学講座	慢性の痛みの要因の多面的評価と新たな治療法の開発
東白川整形外科アカデミー	整形外科疾患における効果的・効率的な医療供給体制の確立
生活習慣病・慢性腎臓病 (CKD) 病態治療学講座	CKD並びに生活習慣病の発症・重症化予防のための地域保健医療連携システムと多因子・集約的治療の開発
肺高血圧先進医療学講座	肺高血圧症の基礎研究と福島県内のデータベース構築
白河総合診療アカデミー	総合診療領域の臨床研究 地域住民の疾病発症予防や健康寿命の延伸に資する研究
地域産婦人科支援講座	産婦人科分野における腫瘍及び若年発症の感染症に関する研究
地域救急医療支援講座	地域救急医療体制の基盤強化
災害医療支援講座	災害医療に関する研究、被災地の医療ニーズの研究
周産期・小児地域医療支援講座	周産期・小児医療支援システムの構築と地域密着型後期研究プログラムの研究及び開発
心臓病先進治療学講座	心臓病に合併する睡眠時無呼吸症候群の診療体制の構築



「福島県立医科大学研究シーズ集」は福島県立医科大学の研究成果や研究リソースを産業界等でご活用いただくことを目的に作成しています。共同研究等のテーマ探しなどにご活用ください。

## 研究シーズ集

学内所属の研究者による最新の研究シーズを掲載しております。

全体を研究のテーマ、内容によって「神経」「細胞・がん」「感染・免疫」「病態・創薬」「社会・疫学」「食品科学」「理数」「技術開発」という8ジャンルに分けて掲載しています。さらに、各ジャンルは、研究者の所属講座順（総合科学系、生命科学・社会医学系、医学部付属施設、臨床医学系、先端臨床研究センター、附属病院、寄附講座、会津医療センターの順）に掲載しています。なお、各ジャンルの末尾には、本学医学部の生命科学・社会医学系講座で進められている最新研究の概要（「講座の今」）についても掲載しました。（下記参照）

### 脳と心のメカニズムをニューロンレベルで探る 神経生理学的研究

システム神経科学講座 永福 智志 教授  
浄土 英一 准教授・高橋 和巳 講師

**概要 (特徴・独自性・新規性)**

脳の情報処理における処理基質はシナプスで連結した多数のニューロン（神経細胞）であり、処理基質は活動電位と呼ばれる電気信号です。私たちの講座では覚醒行動下の動物の脳から、直接に活動電位を記録・解析し、脳における情報処理メカニズムを研究しています。主な研究テーマは、①社会的認知（個体間認識）・社会行動の神経機構の解明、②統合失調症動物モデルにおける認知・行動異常発現に関わる神経機構の解明、③嗅覚・視覚の神経機構の解明などが挙げられます。ニューロンレベルでの電気生理学的計測と神経高度解析的手法を組み合わせた研究方法に特徴があり、最近では分子生物学的手法も積極的に導入しています。

**産学連携の可能性と研究室からのメッセージ**

実験動物を用いたニューロンレベルでの脳研究は様々な精神神経疾患の治療開発の基礎研究として極めて重要です。私たちの講座では、以下の研究テーマで産学連携研究の可能性を積極的に模索させて頂いています。

- ① 精神神経疾患等の神経生理学的作用機序の解明と、新薬の電気生理学的評価
- ② 睡眠障害や慢性的な神経生理学的作用機序の解明と、新薬の電気生理学的評価
- ③ 嗅覚・視覚の神経機構の解明
- ④ 発達障害（自閉症スペクトラム）等の社会生活をサポートする認知神経科学的基礎をもつヒューマン・インターフェースの開発

これまで複数の製薬会社との共同研究を行った実績があります。連携研究にご興味ある方はご連絡なくご相談ください。

**研究概要図**

ニューロンレベルでの電気生理学、神経生理学、統合失調症、嗅覚神経学、睡眠障害、嗅覚失調

## 講座の今

学内広報紙「光が丘 NEWS Letter」の連載企画「講座の今」の原稿を掲載しました。現在、講座で進められている研究テーマについて解説した原稿を、本シーズ集掲載にあたり最新の内容に更新しています。

### 神経解剖・発生学講座 神経系の発生の仕組みを明らかにし、 神経機能の再建と再生医療への発展を目指す

主任教授 八木 浩 洋行

当講座では「神経系の機能形態学および発生学」をテーマとして研究を進めています。以下、授業の一部をご紹介します。

図1 小脳顆粒細胞に特化するHox遺伝子発現による細胞特異性  
図2 Hox遺伝子発現による細胞特異性（Hox遺伝子発現による細胞特異性）

**神経・嗅覚サイクルに関する小脳の新たな神経回路の発見**

根本光広学内講師らは、蛍光タンパク質を発現する「嗅覚の分子標的」であるHox遺伝子（脳に広く発現する）と神経に取り込まれ、神経の細胞体や神経線維が蛍光を発します。小脳後葉末部のHox遺伝子発現細胞が、嗅覚神経の末梢に神経線維を伸ばしていることを明らかにしました（図1）(Front Neural Circuits, 2018, 12, 6. DOI: 10.3389/fnirc.2018.00006)。このような神経回路はこれまで報告がなく、新たな神経回路の発見となりました。内嗅野の細胞は、シムンシムンとシムンシムン神経回路に特異的に発現する重要な神経線維であることが知られており、今回の結果は、小脳が嗅覚、睡眠、覚醒に関与する可能性を示唆するものです。実際、小脳が嗅覚に特異的な作用を持つことで、睡眠・覚醒サイクルに高度な調節を行い、睡眠障害（不眠症、日本の精神科疾患、シムンシムン神経回路）を改善することが報告されています。今後、小脳と睡眠との関係を解明するために、光遺伝学的手法（光によって活性化されるタンパク質分子を特定の細胞に発現させ、その細胞で光で操作する技術）などを用いて、機能的な解析を進めたいと考えています。

4657)。嗅覚では、発生過程の間に、嗅覚神経の神経細胞で発生したHox遺伝子が発現することが知られていますが、どのような細胞が関与するのか、なぜ嗅覚だけで起こるのかは不明です。そこで、嗅覚神経細胞にHox遺伝子発現抑制剤を投与してHox遺伝子の発現を抑制し、嗅覚神経の神経細胞を発生させ、その後の嗅覚神経の神経細胞の発現を抑制することを行いました。つまり、上肢支那神経は、一度、嗅覚から上肢の細胞にかけて形成され、その後、嗅覚の細胞が発現するようになる（図2）。次に、この細胞の発生機序を明らかにするために、体幹上の特定の細胞で発生するHox遺伝子群との関連を調べました。すると、Hox5、7、8がHox遺伝子発現細胞であり、これらのHoxが発現しない嗅覚神経細胞が形成されることになりました（図2）。この細胞発現は、神経細胞が「図1」を獲得する過程（嗅覚に「図1」は無く、再生細胞で発生する）で新たに獲得された発生様式であると考えられます。

当講座では、上記に加え、(1) 行動中のHox遺伝子の発現をリアルタイムで記録できるデバイス、(2) 脳の細胞組織を取り出し、培養の中で発生を続けさせる、神経細胞の移動や神経突起の伸長の様子を観察する技術、(3) 胎児を動物から取り出し、特定の神経細胞の発生と観察する技術（図3）などを用いて研究を行っています。

私たちの研究は、神経系の発生の仕組みを明らかにすることはもちろん、発生過程を介した神経系の機能や疾患の理解の進展にも、やがて実用化される神経機能の再建を目指す再生医療の発展に貢献することにも役立つものと考えています。

図3 嗅覚に特異的な運動神経アトラスの形成メカニズムの模式図

**発生過程の初期に起こる運動神経細胞の伸長の抑制**

高田真由美助教は八木浩洋教授から、発生過程の初期で起こる運動神経細胞の伸長において形成細胞の種類、さらに細胞死（アポトーシス）を制御する仕組みを明らかにしました（Development, 2017; 144: 4645-

## 目 次

	神経.....	研究シーズ集 P.14 ~ P.22 講座の今 P.23 ~ P.26
	細胞・がん.....	研究シーズ集 P.28 ~ P.33 講座の今 P.34 ~ P.37
	感染・免疫.....	研究シーズ集 P.39 ~ P.44 講座の今 P.45 ~ P.46
	病態・創薬.....	研究シーズ集 P.48 ~ P.55 講座の今 P.56
	社会・疫学.....	研究シーズ集 P.58 ~ P.62 講座の今 P.63 ~ P.67
	食品科学.....	研究シーズ集 P.69 ~ P.72
	理数.....	研究シーズ集 P.74 ~ P.77
	技術開発.....	研究シーズ集 P.79 ~ P.99

# 神經



# 脳と心のメカニズムをニューロンレベルで探る 神経生理学的研究



システム神経科学講座 永福 智志 教授  
浄土 英一 准教授・高橋 和巳 講師

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

脳の情報処理における処理素子はシナプスで連結した無数のニューロン(神経細胞)であり、処理信号は活動電位と呼ばれる電気信号です。私たちの講座では覚醒行動下の動物の脳から、直接に活動電位を記録・解析し、脳における情報処理メカニズムを研究しています。主な研究テーマは、

- ①社会的認知(個体関係認知)・社会行動の神経機構の解明
  - ②統合失調症動物モデルにおける認知・行動異常発現に関わる神経機構の解明
  - ③覚醒・睡眠の神経機構の解明
- などが挙げられます。

ニューロンレベルでの電気生理学的計測と神経薬理学的手法を組み合わせた研究手法に特徴があり、最近では分子生物学的手法も積極的に導入しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

実験動物を用いたニューロンレベルでの脳研究は様々な精神神経疾患の治療開発の基礎研究として極めて重要です。

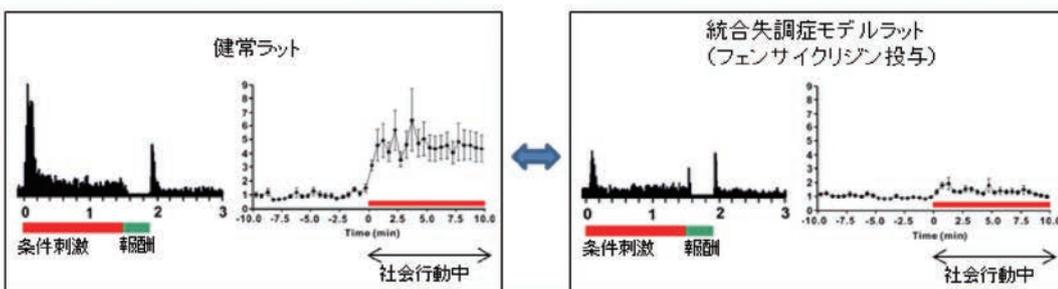
私たちの講座では、以下の研究テーマで産学連携研究の可能性を積極的に模索させていただきます。

- ①抗精神病薬等の神経生理学的作用機序の解明と、新薬の電気生理学的評価
- ②睡眠障害治療薬の神経生理学的作用機序の解明と、新薬の電気生理学的評価
- ③発達障害(自閉症スペクトラム)者(児)の社会生活をサポートする認知神経科学的基礎をもつヒューマン・インターフェースの開発

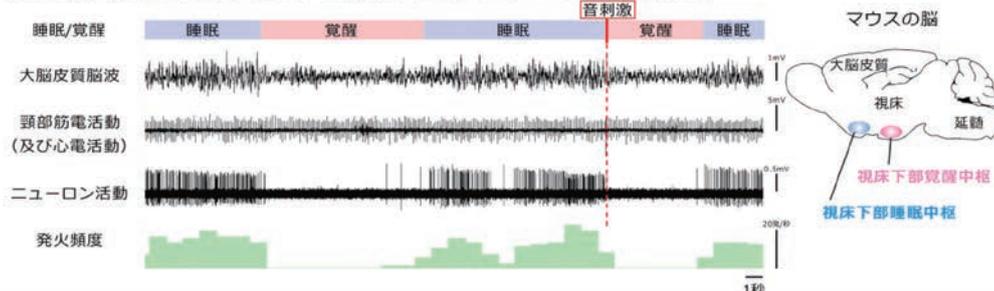
これまで複数の製薬会社との共同研究を行った実績があります。連携研究にご興味ある方はご遠慮なくご相談ください。

## 研究概要図

統合失調症モデルラットにて、報酬系の神経回路(腹側被蓋野)のニューロンの働きが低下していることを観察



覚醒と(浅い)睡眠を繰り返すマウスの睡眠中枢から記録した単一ニューロン活動の例



**キーワード** 🔑 電気生理学、神経薬理学、統合失調症、抗精神病薬、睡眠障害、相貌失認

# 脳神経系への遺伝子導入システムの開発



生体機能研究部門 小林 和人 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私たちの講座では、脳機能の基盤となる神経回路の研究に加え、個体レベルの遺伝子改変技術を利用して、神経疾患モデル動物の作製やその治療法の開発を目指した基礎的な研究を行っています。

最近、高頻度逆行性遺伝子導入(HiRet)ベクターという神経細胞の終末部位から取り込まれて遠方に存在する細胞体に遺伝子導入する新しいタイプのウィルスベクター(遺伝子の運び屋)を開発しました。さらに、神経細胞特異的逆行性遺伝子導入(NeuRet)ベクターというさらに安全性の高いベクターも開発しました。これらのベクターは、脳内の神経細胞に生理活性をもった遺伝子を導入することを可能とし、神経疾患の遺伝子治療のために有益なツールを提供すると期待されています。

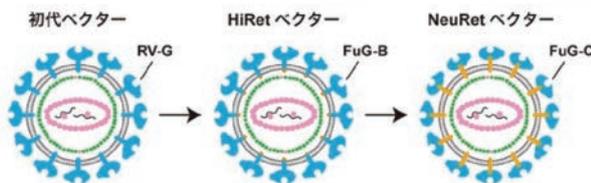
## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

これまでパーキンソン病や運動ニューロン疾患などの神経難病には、神経細胞の変性を抑制する有効な治療法がありませんでした。HiRet/NeuRetベクターは、神経細胞に高頻度に遺伝子を導入する新規のベクター技術であり、これらのベクターを用いて神経細胞の生存を促進する、あるいは、神経細胞死を抑制する遺伝子機能を目的の細胞に付加することが可能になると考えられます。

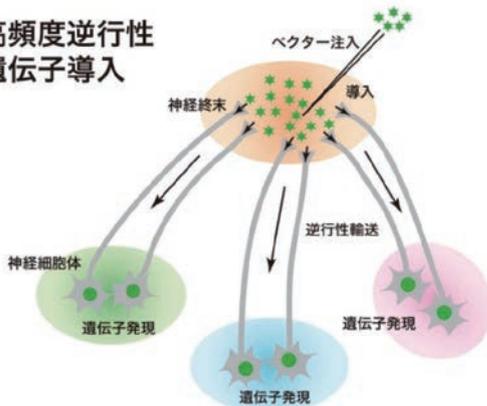
また、神経疾患の研究のためには有益な疾患モデルの開発が必要です。私どものベクター系は、脳内の特定の神経回路の機能を改変する技術にも発展させることができます。特定の回路の除去、機能亢進、阻害などを誘導することにより神経疾患モデルの構築にも取り組んでいます。

## 研究概要図

### ◆ ウィルスベクターの融合糖タンパク質の開発

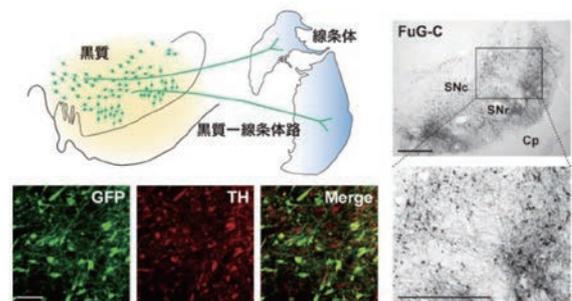


### ◆ 高頻度逆行性遺伝子導入

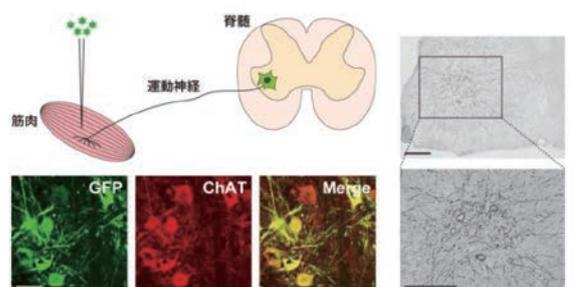


### ◆ 遺伝子導入の例

#### ① 黒質線条体ドーパミン系への導入



#### ② 脊髄運動ニューロンへの導入



**キーワード** 神経疾患、疾患モデル、神経回路、遺伝子導入、ウィルスベクター

# 発達障害の診断的バイオマーカー検索の研究



神経精神医学講座 板垣 俊太郎 准教授  
矢部 博興 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

震災以来、福島県の小児のメンタルヘルスの需要はますます高まっています。また、発達障害患者の受診ニーズも増加の一途をたどっています。例えばADHDは小児期に約10%の有病率であり、成人しても約5%は症状が持続すると言われている非常にありふれた障害です。我々は県内の発達障害者支援センターや地域療育センター、各地の子どものこころ診療センターとも連携を取りながら、診療と研究に当たっています。

臨床研究としては

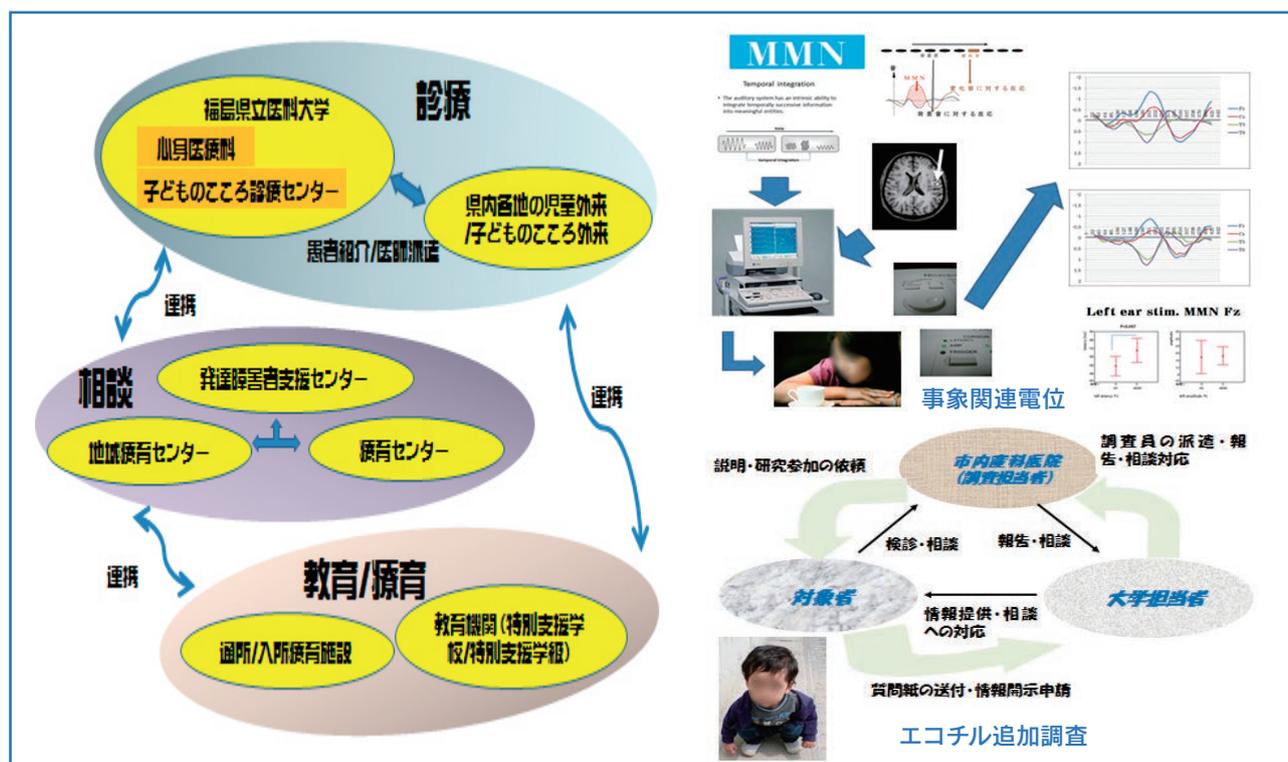
- 1, 生物学的指標 (モノアミン、事象関連電位、脳血流) を用いた発達障害の病因や治療効果の検討
- 2, 環境省のエコチル調査の追加調査として、出生群のコホート群を作成し追跡調査をしています。
- 3, 福島県県民健康調査にこころの健康度生活習慣の専門委員として参加しています。2017年には運動習慣と健康度について報告しました。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

当科は成人発達障害の受診患者数が多いため、成人期ADHDや成人期自閉症スペクトラム障害の研究では多くの参加者を見込めると考えています。そして、将来的には下記の実現を目指しています。

- ① 発達障害の診断的バイオマーカーの作成。画像研究、電気生理学的研究の結果とを統合する
- ② 出生児コホート群を用いた発達障害病因の解明  
→ 病態の解明
- ② 電気生理学的手法を用いた治療効果の判定  
→ 診断・治療

## 研究概要図



**キーワード** 注意欠陥多動障害 (ADHD)、自閉症スペクトラム障害、Mismatch Negativity (MMN)、エコチル

# 認知生理学的アプローチから 精神疾患の脳とこころを解明する



神経精神医学講座 志賀 哲也 博士研究員  
矢部 博興 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

進行性の認知機能低下を引き起こす統合失調症の脳病態を、ミスマッチ陰性電位 (MMN) という事象関連電位 (ERP) をパラメーターとして遺伝子・薬理学的観点から推定することを目的としています。

主な研究テーマは、

- ①MMNに反映される認知機能から推定する、統合失調症薬物治療による神経保護作用についての研究。
- ②関連遺伝子と神経伝達物質から探る統合失調症認知機能。
- ③精神科薬物治療が及ぼす自動的聴覚識別反応に関する研究。
- ④統合失調症の聴覚伝導路におけるNMDA受容体機能の解明。

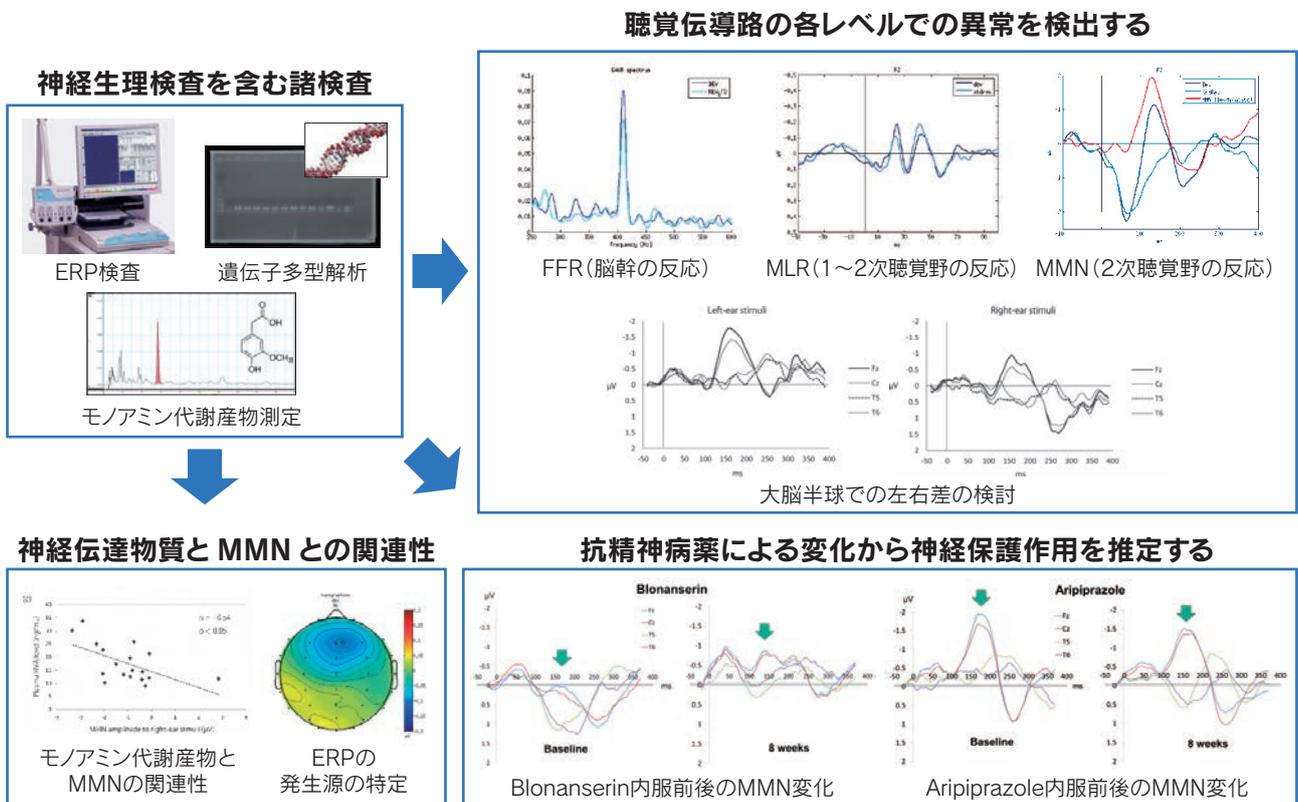
などが挙げられます。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

統合失調症をはじめとする精神疾患の病態解明は、これからの医学における重要なテーマとなっています。検査に特別な課題を必要としないMMNは、認知機能を客観的かつ鋭敏に推定することができるツールです。統合失調症においては病初期からの進行性の減衰が報告されており、病態解明のための中間表現型としての使用にとどまらず、早期発見や診断・治療への応用も期待されています。

当教室ではERPを用いた神経生理学的検査と遺伝子検査・モノアミン代謝産物検査などを組み合わせることにより、脳内の複雑な認知反応を多角的に捉えることが可能となります。

## 研究概要図



**キーワード** 🔑 認知生理学、神経薬理学、モノアミン関連遺伝子、統合失調症、抗精神病薬

# 精神科薬物療法のバイオマーカー、 反応性／副作用予測因子の探究



神経精神医学講座 三浦 至 准教授  
矢部 博興 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私たちは、抗精神病薬や抗うつ薬などによる薬物療法のバイオマーカーの探究、治療反応性予測を目的として、臨床精神薬理学・薬理遺伝学的研究を行っています。主な研究テーマとして、下記のようなことを行っています。

- ①統合失調症における抗精神病薬の治療反応性とモノアミン関連遺伝子、血漿モノアミン代謝産物濃度との関連解析
- ②抗うつ薬の効果発現メカニズムの解明と、臨床上有用なバイオマーカーの開発
- ③抗精神病薬の治療反応性、副作用発現に関するエビデンス構築のためのメタ解析

以上から、精神科実臨床における合理的な薬物療法の開発と実践を目指しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

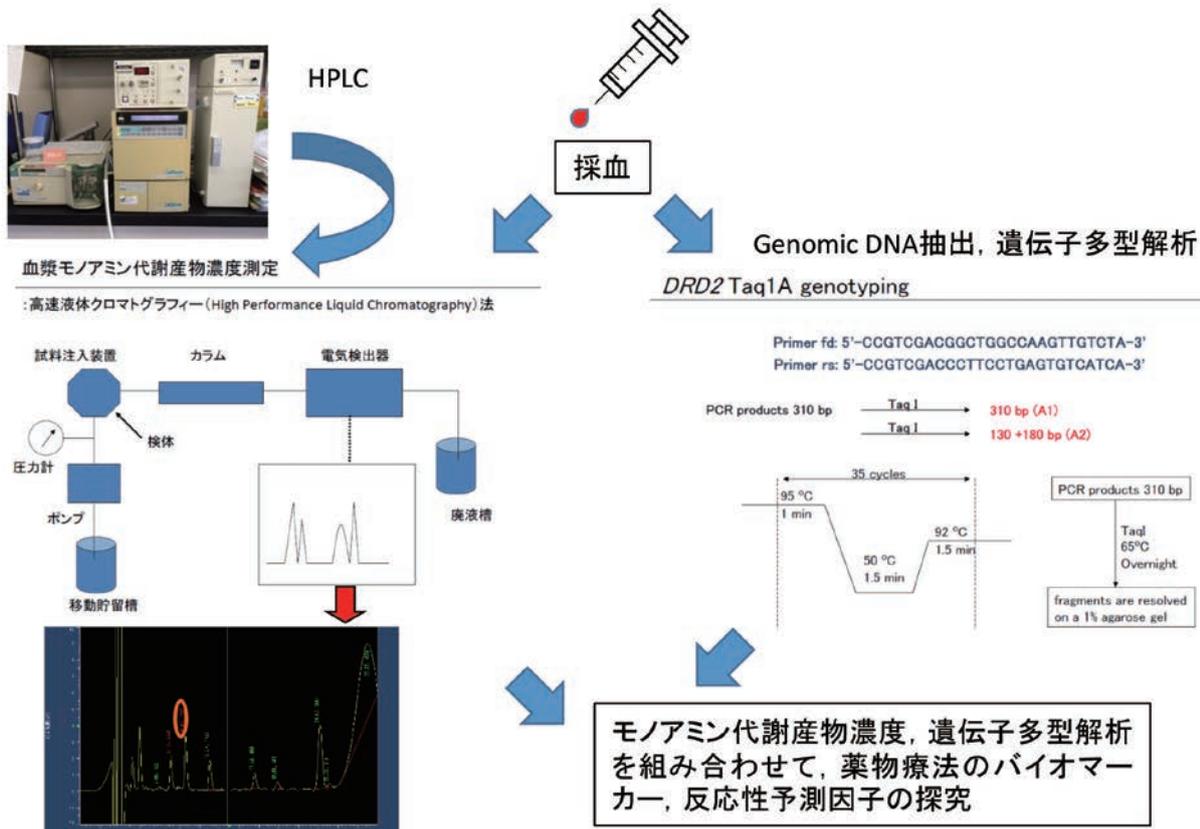
当研究室で測定している、

- ・ Homovanillic acid (ドパミン代謝産物)
- ・ 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (ノルアドレナリン代謝産物)
- ・ 5-hydroxyindoleacetic acid (セロトニン代謝産物)

は、モノアミン神経系の機能を反映し、向精神薬による薬物療法のマーカーとしての有用性が示されています。さまざまな臨床試験や薬剤開発に際しての神経機能の指標として期待されます。

また、当研究室で行っている遺伝子多型解析は、画像や神経生理機能など精神疾患の中間表現型との関連研究を可能とし、他の研究チームとの共同研究も行っていく予定です。

## 研究概要図



**キーワード** 🔑 臨床精神神経薬理学、薬理遺伝学、モノアミン、バイオマーカー

# 脳神経外科手術支援技術開発と 脳内ネットワーク解明



脳神経外科学講座 藤井 正純 准教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

我々は、より安全で正確な脳神経外科手術開発を目的として、①革新的な手術支援プラットフォーム開発と②覚醒下手術による脳機能温存・脳内ネットワーク解明に取り組んでいます。平成29年11月に本邦でも数少ない3テスラ超高磁場術中MRIを導入しました。高度かつ先進的な術中診断・画像誘導手術に大きく貢献することが期待されます。

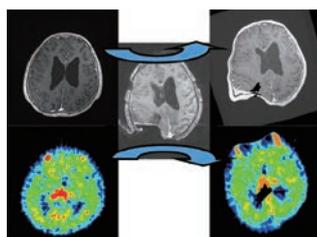
術中の脳変形による精度低下を克服し、かつ通常の術前情報だけでなく術中の光学的情報を統合した4Dナビゲーションは、単なるナビゲーションを超えた手術支援プラットフォームになることが期待されます。一方、覚醒下手術では患者の機能温存だけでなく、脳機能に関する重要な知見をもたらします。術中の正確な位置情報と機能・生理学的情報に加えて、fMRI・拡散画像を利用することで、脳内ネットワークの解明を目指しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

- ①脳変形の克服に利用する非剛体レジストレーション手法や、術中光学的情報と、MRI画像など医用画像との統合、直感的理解を助ける3D表示機能など、基盤技術の開発は、情報科学・工学技術が不可欠です。また、今後の実用化段階も視野に入れると、医工連携および産学連携が重要になると考えています。
- ②覚醒下手術では、患者の機能を守るために高次脳機能を含む脳機能を評価しながら手術を行います。皮質のみならず白質の評価を直接ヒトで行うという意味で、神経科学の進歩にとって極めて貴重な機会でもあります。脳機能に関わる多くの研究者との協力が実りある成果に必須です。ご興味のある方は是非お気軽にご相談ください。

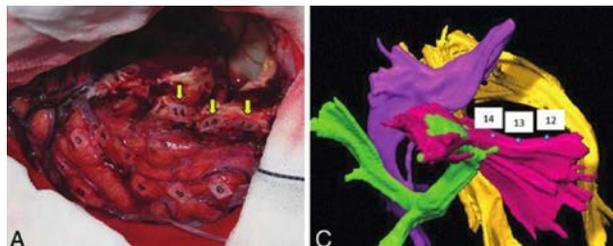
## 研究概要図

### ①革新的な手術支援プラットフォーム開発(変形フュージョン)



上段左は術前のMRI画像。これを中央の術中MRI画像へと非剛体のレジストレーションを行って重ね合わせると、上段右のように、術中の変形を伴った術前画像が新たに生成される。この変形関数を用いることで、下段の術前PET画像を変形して仮想的な術中PET画像が生成される(下段右)。

### ②覚醒下手術による脳機能温存・脳内ネットワークの解明



深部前頭葉白質線維であるFrontal aslant tract (FAT)が言語機能の一部を担うことを、術中MRI/ナビゲーションガイド覚醒下手術により明らかにした。A:術中写真。タグ12・13・14の部で電気刺激を行うといずれも発話停止など言語症状が観察された。C:拡散MRI画像(DTI)によるトラクトグラフィー。ピンク色がFATであり、タグ12・13・14がこの線維上にあることを示す。緑色;SLF 紫色;IFOF 黄色;錐体路

### 最新鋭の超高磁場術中MRI インテリジェント手術室



3テスラ超高磁場術中MRIを中心として最新鋭のナビゲーションシステムにより、手術顕微鏡を含めた高度な画像情報統合・正確な画像誘導手術が可能。さらに進んだ手術支援プラットフォーム開発と脳内ネットワークの解明に大きく貢献すると期待される。

**キーワード** 変形フュージョン、ナビゲーション、覚醒下手術、言語、高次脳機能



# 治療困難な脳腫瘍に対する 治療法の開発



脳神経外科学講座 齋藤 清 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

脳腫瘍には手術、放射線治療、抗がん剤、分子標的薬などが用いられますが、治療が容易ではないことがあります。私たちは、難しい脳腫瘍手術を担当しており、手術を含めた新しい治療法の開発を目指しています。

- ①低侵襲で安全な内視鏡手術の開発：内視鏡手術手技の開発、内視鏡手術のための器機の開発を行っています。
- ②難治性髄膜腫の遺伝子解析：浸潤性髄膜腫や悪性転化、再発に関与する遺伝子を見つけ、診断と治療へ応用します。
- ③神経線維腫症2型に関する研究：神経系に腫瘍が多発する遺伝疾患です。治療指針を策定し、治療法を開発しています。

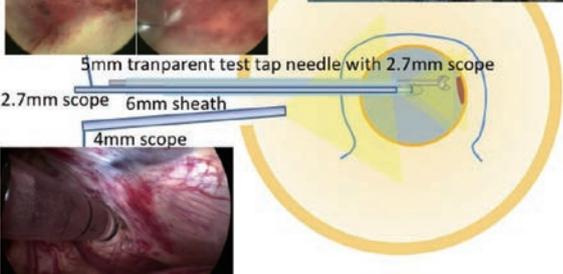
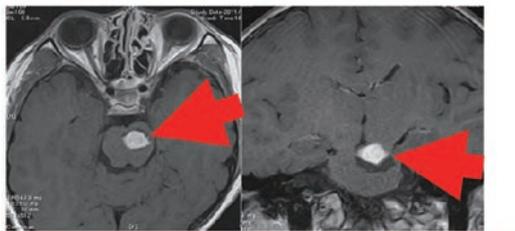
## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

脳神経外科には連携のシーズが数多くあり、共同開発を積極的に行って行きます。

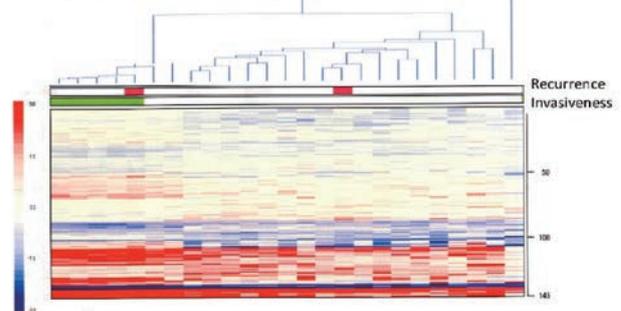
- ①神経内視鏡手術は急速に発展していますが、器機の開発が不十分です。私たちは、企業と協力してバイポラ、自在鉗子、シースなどを開発しています。
- ②これまでに、髄膜腫の浸潤性や悪性転化、再発に関与する遺伝子を同定しました。これらの実用化を目指します。
- ③神経線維腫症2型の腫瘍に抗VEGF抗体が、失った聴力の再建に人工内耳や聴性脳幹インプラントが有効であると報告されています。これらは保険適応がなく、国内での治験や新薬開発が求められています。

## 研究概要図

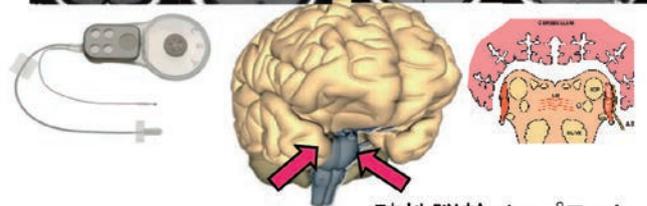
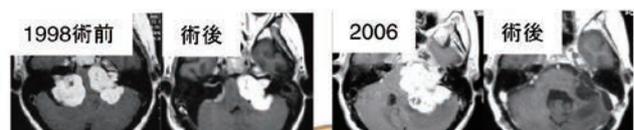
- ①これまで治療できなかった脳幹部腫瘍も、内視鏡手術・器機の開発で安全に摘出できます。



- ②遺伝子発現解析から、髄膜腫の浸潤性に関する遺伝子を同定しました。



- ③難病である神経線維腫症2型の腫瘍を制御し、失った聴力を再建します。



聴性脳幹インプラント

**キーワード** 神経内視鏡器機開発、遺伝子解析、難治性脳腫瘍診断と制御、聴力再建

# 反復磁気刺激を用いた 神経疾患治療法の開発



神経再生医療学講座 宇川 義一 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

これまで神経内科の研究室では、ヒトの脳を頭蓋骨の外から刺激するという手法を用いて、脳に持続的な変化を誘導できる事を証明してきました。簡単に言うと、ヒトの脳を柔軟に変化させる事が磁気刺激でできると言うことになります。その中でも最も効果的に長期的変化を誘導できる方法として4連発単相性磁気刺激 (QPS) を我々が開発しました。この刺激法を使用する事が本開発の一つの独自性です。

反復磁気刺激によるパーキンソン病の治療を試み、その有効性を全国規模の研究で証明しました (Neurology 80: 1400-1405, 2013)。薬物でなく、しかも非侵襲的な刺激法を用いて疾患の治療を試みる点が新規性があり、期待されます。同様な手法を用いて、パーキンソン病以外の疾患の治療を試みるのが本研究です。

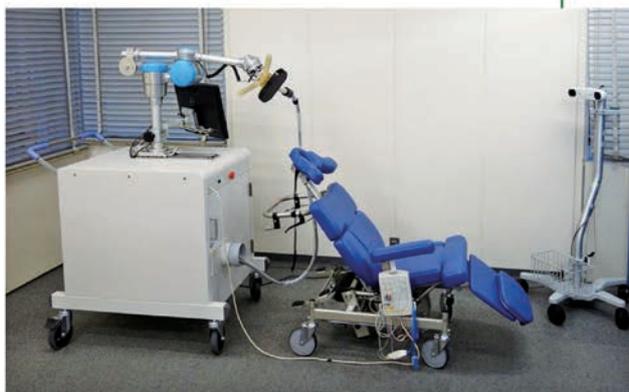
## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

磁気刺激装置の開発に関しては、すでに産学連携をして行っており、ほぼ開発が終了しています。臨床治験の登録は、2016年に終了し、2017年末には結果が出る予定です。パーキンソン病以外の疾患での刺激方法の開発、それを利用した実際の患者の治療という一つのプロジェクトで協力いただけると幸いです。

また、刺激装置そのものはできあがっていますが、刺激コイルの固定装置、コイルと脳の間隔をモニターするシステム、コイルクーリングシステムなど、細かい周辺装置の開発により、更に使いやすい刺激装置ができあがると考えます。このような周辺機器の開発でもご協力いただけることを期待します。

## 研究概要図

### 刺激装置のイメージ

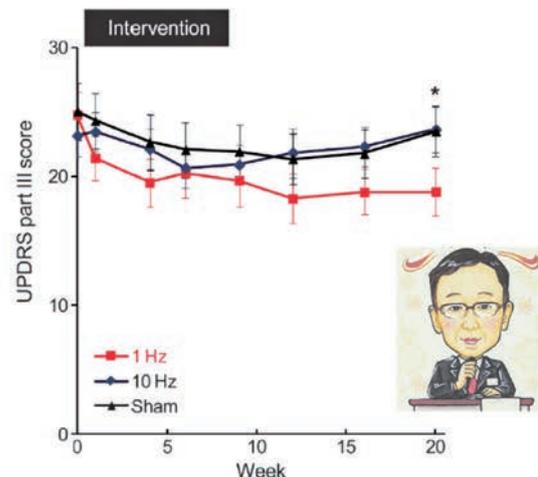


上図のような刺激装置で脳に刺激を与える。臨床的效果を評価するとともに、治療効果の発現機序を推定し、多くの疾患治療応用の道を開いていきます。



### パーキンソン病患者での 刺激による症状の変化

Figure 2 Time course of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III score by treatment group



本刺激により、シャム刺激より有意に症状の改善が認められます。

Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study. Neurology 80: 1400-1405, 2013

キーワード 経頭蓋磁気刺激、パーキンソン病、補足運動野、反復磁気刺激







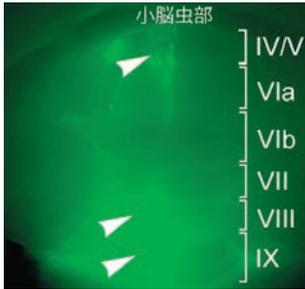
## 神経解剖・発生学講座

# 神経系の発生の仕組みを明らかにし、 神経機能の再建など再生医療への発展を目指す

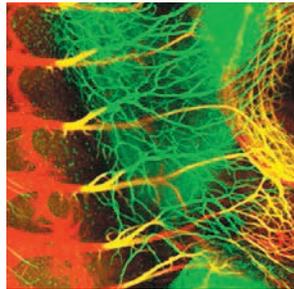


主任教授 八木沼 洋行

当講座では「神経系の機能形態学および発生学」をテーマとして研究を進めています。以下、成果の一部をご紹介します。



(図1) 内側傍小脳脚核に投射する小脳プルキンエ細胞



(図3) 胎子の体壁内を走る肋間神経 (透明化標本による観察)

### 睡眠・覚醒サイクルに関与する小脳の新たな神経回路の発見

橋本光広学内講師らは、蛍光タンパク質を発現する2種類のアデノ随伴ウイルスベクター（脳内に注入されると神経に取り込まれ、神経の細胞体や神経線維が蛍光を発します。）を用いて、小脳後葉虫部のプルキンエ細胞が内側傍小脳脚核に直接神経連絡をしていることを明らかにしました（図1）（Front Neural Circuits. 2018;12:6. DOI: 10.3389/fncir.2018.00006）。このような経路はこれまでに報告がなく、新たな神経回路の発見となりました。内側傍小脳脚核は、レム睡眠とノンレム睡眠の推移制御に関与する重要な神経核であることが知られており、今回の結果は、小脳が直接、睡眠・覚醒に関与する可能性を示唆するものです。実際、小脳が変性する疾患を持つ患者では、睡眠・覚醒サイクルに異常をきたし、睡眠障害（不眠症、日中の過剰な眠気、レム睡眠行動障害）を呈することが報告されています。今後、小脳と睡眠との関係を解明するために、光遺伝学的手法（光によって活性化されるタンパク分子を特定の細胞に発現させ、その機能を光で操作する技術）などを用いて、機能的な解析を進めて行く予定です。

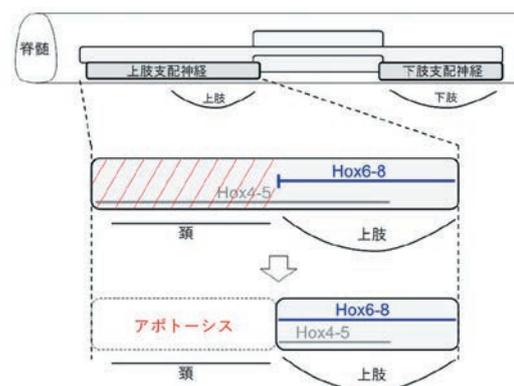
### 発生過程の頸髄に起こる運動神経細胞死の機序の解明

向笠勝貴助教と八木沼洋行教授らは、発生過程の頸髄で起こる運動神経細胞死において死ぬ細胞の種類、さらに細胞死（アポトーシス）を制御する仕組みを明らかにしました（Development. 2017; 144: 4645-

4657）。鳥類胚では、発生過程の一時期に、頸髄運動神経で同調したアポトーシスが起ることが知られていましたが、どのような細胞が死ぬのか、なぜ頸髄だけで起こるのかなどは不明でした。そこで、頸髄運動神経に抗アポトーシス遺伝子Bcl-2を強制発現させて不死化し、生き残った運動神経の特徴を調べました。その結果、生き残った細胞は、上肢支配神経と相同の細胞であることがわかりました。つまり、上肢支配神経は、一度、頸から上肢の範囲にかけて形成され、その後、頸の細胞が除去されると考えられます（図2）。次に、この細胞死の制御機序を明らかにするために、体軸上の特定の範囲で発現するHox遺伝子群との関連を調べました。すると、Hox6, 7, 8はアポトーシス抑制能があり、これらのHoxが発現しない頸髄領域で細胞死が起こることがわかりました（図2）。この細胞死は、脊椎動物が「頸」を獲得する過程（魚類に「頸」は無く、両生類以降発達する）で新たに獲得された発生様式であると思われます。

当講座では、上記以外、(1) 行動中のマウスの脳波をワイヤレスで記録できるデバイス、(2) 胚の脳組織を取り出し、培養皿の中で発生を続けさせ、神経細胞の移動や神経突起の伸展の様子を観察する技術、(3) 胎子を透明化して、特定の神経系の走行を丸ごと観察する技術（図3）などを用いて研究を行っています。

私たちの研究は、神経系の発生の仕組みを明らかにすることはもちろん、高次脳機能を含む神経系の機能や疾患の理解の基盤となり、やがては失われた神経機能の再建を目指す再生医療を発展させることにも役に立つものと考えています。



(図2) 頸髄に起こる運動神経アポトーシスの制御メカニズムの模式図



## システム神経科学講座

# 生存のための脳の情報処理システムを探る



主任教授 永福 智志

本講座は、旧生理学第二講座を基盤として受け継ぎ、2013年7月、私の着任とともに新たに開設された講座です。開設から5年を経た今、本講座では旧講座から続くプロジェクトと共に、新たなプロジェクトがいくつか立ち上がっています。本稿では、本講座の研究の方向性と各プロジェクトの現況を述べます。

ヒトの脳は、千億ものニューロンが千兆個ものシナプスで互いに連結した情報処理マシンです。脳は生存という目的のために、環境内の情報を得、脳内に表現し、変換していくことで、情報処理を実現しています。このような脳内での情報処理を知ることが、私たちの目標になります。私は過去に霊長類であるサルを実験動物とし、単一ニューロン活動記録という手法を武器に、そのような研究に取り組んできました。とくに個体アイデンティティ(“誰なのか”)の情報がどのように表現されているかに関する研究を行ってきました。本講座では現在、ヒトを対象として、機能的脳イメージングという手法を新たな武器に、アイデンティティに関連する脳内情報処理について二つの新しい研究に取り組んでいます。

ひとつめは「同調」という社会心理学的現象に関連した研究です。私たちのアイデンティティの基礎をなすのは「ブレない」という自分の中での行動の一貫性です。ところが私たちは容易に他者の意見に自分の意見を合わせるといった社会的同調をする傾向があります。藤原寿理助教らはこのような社会的同調と行動の一貫性を支える脳内基盤についての研究を行っています。(図1)

もうひとつは、「人物知識」に関する研究です。個人のアイデンティティは単に顔など外観の情報だけでなく、性格など様々な情報から成立します。このような人物情報は、社会的な場面での私たちの認知・行動に大きく影響します。岡本正博助教らは最新の知識工学的技法を駆使し、人物知識の脳内表現様式とそのダイナミックな変換様式に着目した研究を行っています。

さらに本講座では、旧生理学第二講座の時代から、げっ歯類での単一ニューロン活動記録による研究が二つの研究グループで行われています。高橋和巳講師らの研究グループは、覚

醒・レム睡眠・ノンレム睡眠といった状態間の遷移はなぜ、どのように起こるのかを明らかにするため、正常あるいは遺伝子改変したラットやマウスの覚醒・睡眠時における脳ニューロン活動の記録実験を行っています。(図2) また、浄土英一准教授、片山規央学内講師らの研究グループは、ヒトで統合失調症様症状を引き起こすフェンサイクリジン(PCP)という麻薬の生理学的作用メカニズムを様々な動物実験で電気生理学的手法と神経薬理学的手法を組み合わせ検証しています。両グループとも、これまでに国内のみならず国際的に高い評価を受ける成果を多数上げてきました。

ヒトにおける機能的脳イメージングと実験動物による単一ニューロン活動記録はともに、脳内での情報処理を知る強力な手立てであり、お互いに補完し合う実験手法であると言えます。本講座では、私たちと興味を共にし、機能的脳イメージングや単一ニューロン活動記録について学びたい方をいつでも歓迎します。是非お声がけください。

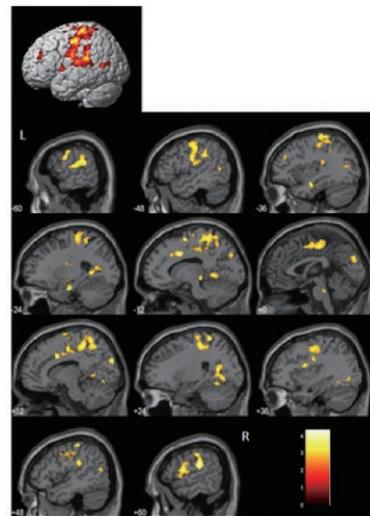


図1：社会的同調と関連する脳内活動 (機能的脳イメージング)

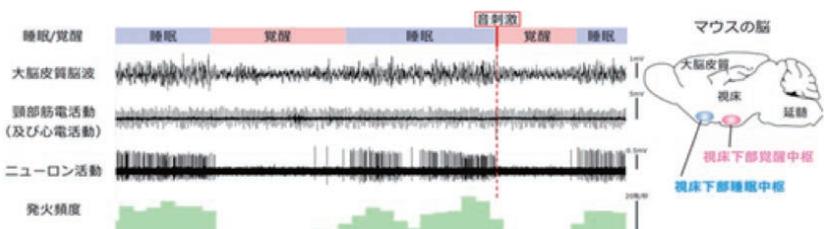


図2：覚醒と(浅い)睡眠を繰り返すマウスの睡眠中枢から記録した単一ニューロン活動の例



## 生化学講座

# 糖鎖バイオマーカーによる特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の鑑別



主任教授 橋本 康弘

### ■はじめに

生化学講座で私たちが取り組んでいる研究の一端を紹介します。

ほとんどの細胞はタンパク質を分泌しますが、その多くは糖鎖修飾を受けています。また、糖鎖修飾は細胞特異的であることが示されています(細胞特異的な糖鎖アイソフォームの存在)(図1)。すなわち、特定の細胞の病的状態をモニターするためには、その細胞が分泌する糖鎖アイソフォームを測定することが重要です。糖鎖アイソフォームは電気泳動上で分離されることがあるので、この場合はウェスタンブロットングによってバンドパターンの差として検出できます。

### ■特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の鑑別診断マーカー

特発性正常圧水頭症(iNPH)は、認知症、歩行障害、尿失禁を示し、脳画像としては水頭症に基づく脳室拡大が特徴的です。認知症と脳室拡大は、アルツハイマー病でも観察される所見であり、両疾患の鑑別診断が重要です。特発性正常圧水頭症(iNPH)は、脳室内に髄液が過剰に溜まることから、脳実質が圧迫され、認知症、歩行障害を示します。本疾患では過剰髄液(30mL)を腰椎穿刺にて除去すると、圧迫が解除され、一時的に症状が良くなります(タップテスト)。タップテストで症状が良くなる症例では、脳室と腹腔をチューブでバイパスし、過剰髄液を恒常的に排出して治療します(シャント手術)。このように、iNPHはシャント手術により治療できる“治る”認知症と考えられます。一方、タップテストは擬陰性が多く、治療可能な症例の半数近くが見逃されていると考えられています。我々は、iNPHの髄液バイオマーカーの探索を行ってきました。iNPHは髄液代謝異常に基づくことから、髄液に特徴的な分子のスクリーニングを行いました。その結果、ユニークな糖鎖修飾を受けたトランスフェリン(Tf)を見出しました。

Tfは鉄の輸送タンパク質であり、肝臓で生合成され血液中に分泌されます。血清中Tfは、ウェスタンブロット上では単一のバンドとして検出されます(図2A)。一方、髄液中には2種類のTfが検出されます。上のバンドは血清Tfと同じ移動度を示します(血清

型Tf-2)が、下のバンドは髄液に特徴的なTfです(脳型Tf-1)。iNPHで両バンドのシグナルを比較したところ、脳型Tf-1が減少していることが示されました(図2B)。因に、血清型Tf-2は症例間で差はありませんでした。プロット間の誤差を補正するために、血清型Tf-2/脳型Tf-1の比率をTfインデックスとし、iNPHとアルツハイマー病で比較したところ、有意差( $p = 0.001$ )が認められ、両疾患の鑑別に有用であることが解りました(図2C)。今後、脳型Tf-1を他の中枢神経系疾患でも測定し、マーカーの疾患特異性を確認する予定です。

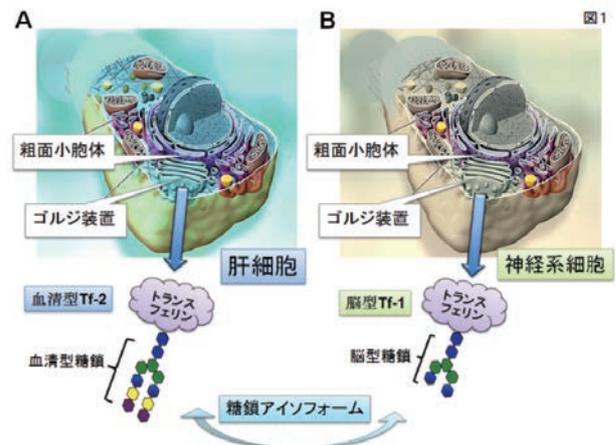


図1. 細胞から分泌されるタンパク質のほとんどは糖鎖修飾を受けますが、その糖鎖構造は細胞種に特異的です。

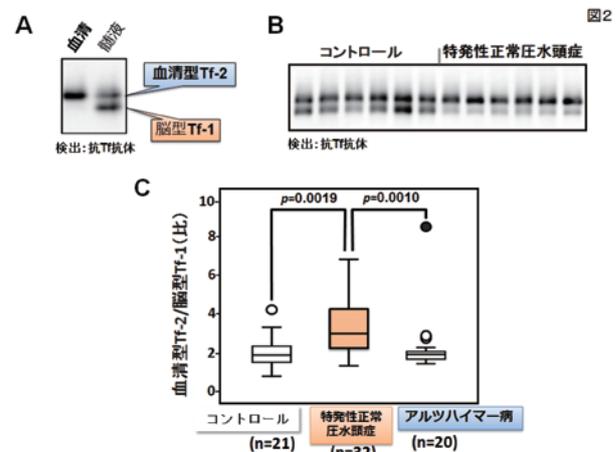


図2. 髄液中には血清中とは異なるユニークなTf(脳型Tf-1)が存在します(図2A)。脳型Tf-1は特発性正常圧水頭症で減少します(図2B)。血清型Tf-2/脳型Tf-1をTfインデックスとして特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病を比較すると有意差があり(図2C)、鑑別診断マーカーとなります(脳型Tf-1に関しては逆数表示となることに注意)。



主任教授 黒田 直人

法医学講座では、医学部附属死因究明センターの業務である剖検（年間約200例）、死後CT撮影（Ai）および死体検案を中心として、死因究明の実務、教育ならびに研究を行っています。研究では、執刀医の剖検技能向上を主眼として、偏りのない症例研究を重視しています。このほかに、甲状腺ラテント癌の疫学ならびに組織病理学的研究、グリコヘモグロビンの死因究明への応用などをテーマにした研究のほか、回転性脳損傷の組織診断学的研究を行っています。今回は回転性脳損傷の研究についてご紹介しましょう。

### 1. 回転性脳損傷とは？

頭部外傷で亡くなった方の剖検では、いろいろな脳損傷に遭遇します。死因となり得る明らかな出血や脳組織破壊がみられる場合には、診断は比較的容易です。しかし、頭部に外傷が加わったらしいのに脳に明確な出血がみられなかった場合、怪我と死因との因果関係の判断が難しくなります。

「乳児揺さぶり症候群」については既にご存じかも知れませんが、鞭を振るように頭部を前後に揺さぶると、脳にダメージを生ずることがあります。このように脳を前後に素早く回転させるような動きは、脳表面と脳の深部との間のズレを生じ、時として脳の神経線維の束をぱっさりと切ってしまうようなとても恐ろしい脳損傷をもたらす場合があります。

このような脳損傷を回転性脳損傷と呼びます。臨床的には、びまん性軸索損傷と呼ばれる致死率の高い外傷です。

### 2. 回転性脳損傷の診断

臨床的に、回転性脳損傷によるびまん性軸索損傷はX線CTでの観察は一般に困難とされていますが、MRIのT2WIやFLAIRで高信号域として観察されることが知られています。不慮の事故のみならず加害行為による外傷が原因であることに加え致死率が高いため、我々のような法医解剖担当医がこの脳損傷の有無を診断しなければならない機会が多くあります。

受傷後の生存期間が数日あったという症例では、損傷した神経線維に軸索変性による所見(axonal retraction ballsが代表例)を見出すことができる場合が多いのですが、受傷から数時間で死亡した場合にはこのような所見

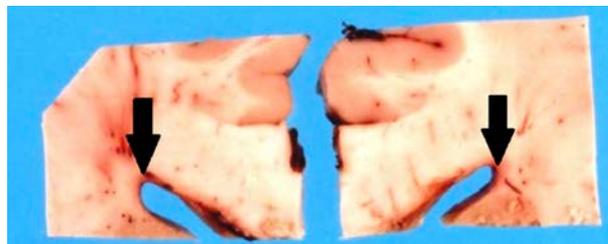


写真1 側脳室前角(矢印)

は出現しません。そのような場合、アルツハイマー病の病理診断に用いられているβ-アミロイド前駆蛋白(β-APP)に対する免疫染色を行ってみると、脳の中心構造付近の白質に束状によく染まる神経線維がしばしば観察されます。軸索輸送の障害によって発現すると考えられているこのβ-APPは、今日、回転性脳損傷の組織病理学的診断に必須の項目となっています。

ところが、ほぼ即死の状態となると、さしもの抗β-APP抗体による免疫染色でも検出できなくなります。そこで我々が調査しているのが側脳室前角上衣下の損傷です。この部の損傷は、即死例でも神経網組織の剥がれと出血に加え、恐らく死後に生じたと考えられる星芒細胞による破綻部神経線維の貪食が顕微鏡下に観察されるというものです。所見は大変わかりやすいのですが、今後検査症例数を増やして、この所見が回転性脳損傷の診断根拠となり得るかどうかを検討してゆく計画です。

外傷と死との因果関係を証明するための法医学的evidenceのひとつを探索するこの旅はまだ始まったばかりです。

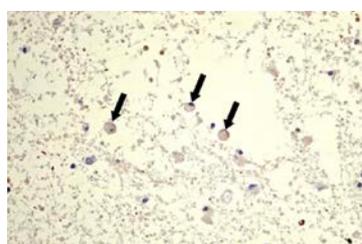


写真2 側脳室前角部の上衣下神経網組織損傷(矢印は星芒細胞)

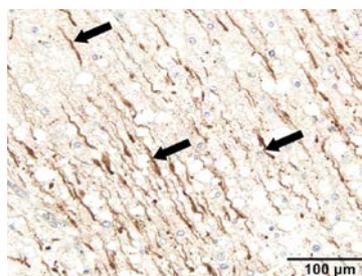


写真3 白質免疫染色(抗β-APP)(矢印は染色陽性像を示す神経線維)

# 細胞 が ん



# 細胞接着分子に着目した疾患の 新規診断・治療法と再生医療の開発



基礎病理学講座 千葉 英樹 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

本講座では、細胞接着分子、核内受容体、幹細胞をキーワードに、独自のアプローチによって以下の研究テーマに取り組んでいます。

- 1) 初期胚幹細胞の上皮分化誘導機構
- 2) 腸上皮幹細胞の新規運命決定機構
- 3) 新規ダイレクト・リプログラミング法の創出
- 4) 間葉系幹細胞の新規マーカーの同定と機能解明
- 5) 過剰な細胞間接着シグナルによるがんの悪性形質促進機構
- 6) 核内受容体とその代謝関連標的分子に着目した難治がん治療法の開発
- 7) 原発性ネフローゼ症候群ポドサイトにおけるタイト結合新生の意義 - 新規診断マーカーと治療標的の同定
- 8) 宿主細胞間接着分子を標的とするC型肝炎に対する新規予防法の開発
- 9) 血液脳関門と脳疾患

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

私たちの講座では、これまでにない全く新しい戦略によって、幹細胞の分化誘導に成功しています。この研究成果は、細胞治療をはじめとする再生医療への応用や、創薬・毒性評価の細胞ツールの確立という観点からも、産学共同研究が可能と考えております。

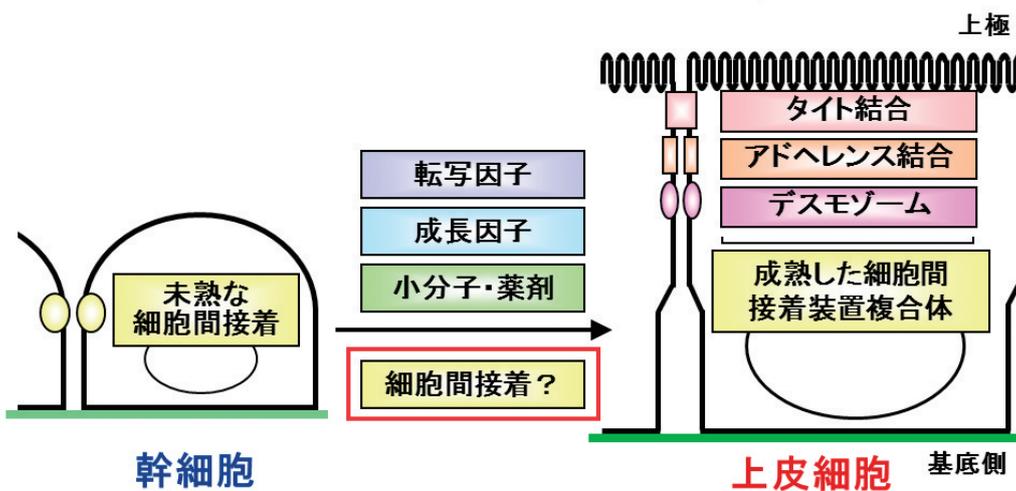
また、腎系球体疾患、がん、感染症、脳変性疾患などのヒト疾患に対する新規診断マーカーや治療標的の発見は、産学連携のシーズになり得ることが期待されます。

病理学は、病気の原因・成立機序・経過を個体・臓器・組織・細胞・分子レベルで理解する学問です。本講座の病理医も何万という症例の病理組織診断を行っており、その経験に根ざした病気へのアプローチが可能です。

当講座の研究テーマに興味のある方は、是非気軽にご相談下さい。

## 研究概要図

### 幹細胞の上皮分化誘導機構



幹細胞の運命決定を制御する細胞内外のシグナルとして、種々の転写因子、成長因子、小分子に焦点を当てた研究が行われています。我々も以前、核内受容体スーパーファミリーに属する転写因子が幹細胞の上皮分化を惹起することを報告しました。最近我々は、たった一つの細胞間接着分子が細胞内シグナルを活性化させ、幹細胞の上皮分化を誘導することを発見しました。

**キーワード** 🔑 細胞間接着、核内受容体、幹細胞、再生医療、細胞運命、がん、血液脳関門、C型肝炎、ネフローゼ症候群、統合失調症、分子標的療法

# 分子イメージング計測を用いた細胞内分子反応の研究



細胞科学研究部門 和田 郁夫 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

生き物はいつ見ても必ず動いています。個体としてだけでなく、体を構成する細胞でも、その細胞を構成する細胞内小器官のレベルでも。死ぬと、そのような動きは止まります。

今では生き物を作る分子のカタログはできています。生き物の動きは、それら分子の信じがたいほど精緻で美しい協奏によって作られているはず。どうやってそれを生き物はたやすく成し遂げているのか、謎だらけです。少なくとも、細胞の中の微小な空間で行われるべき動きが損なわれることで、ときに深刻な病になってしまうことを我々はよく知っています。

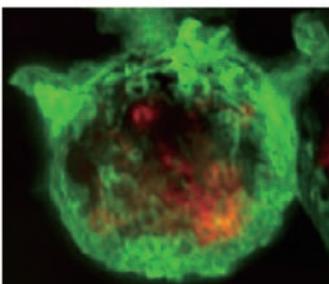
研究には現象を記述することが必要です。動きを捉えて記述することは実は困難な作業ですが、様々な先端計測による定量解析技術をバイオロジーに応用することで、次第に可能になってきました。我々はこのようなアプローチで生まれる新しい細胞生物学を目指しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

生体の現象に結びつくような動きを定量的に捉えるには、ナノスケールの世界が観測できるような技術が必要になります。我々は蛍光イメージングを進めて、世界で初めて、細胞の中で新しく作られて分泌されるタンパク質の単一分子像を捕らえて、その動きの解析を報告しました。このような先端技術は従来の研究手法の問題を際立たせ、新しいイメージングツールの開発につながってきています。さらに、最近可能になってきた、生細胞の中の一つの分子が放つ単一光子を量子的性質を考慮して解析し、統計的に「見る」技術は、新たな次元の情報をもたらすことがわかってきました。

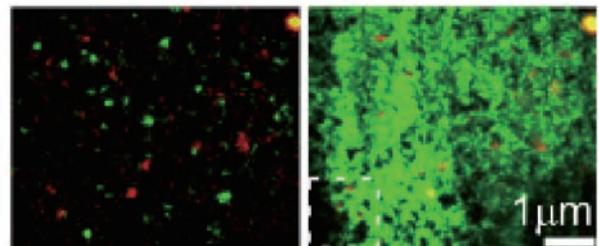
アカデミアの人間の使命として、本研究室では産業界が手がけないナノバイオサイエンスの基盤研究を進めています。新しい顕微鏡計測技術と様々な細胞工学技法をご利用ください。

## 研究概要図

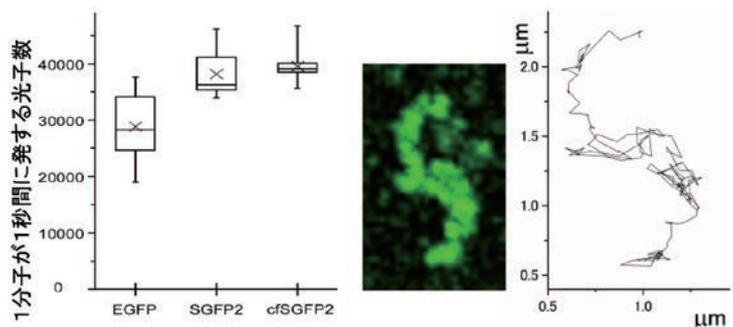


マクロファージの食作用に必要な細胞膜融合因子(緑)と消化装置(赤)の超解像顕微鏡像

細胞内で新たに作られ分泌されるタンパク質単一分子像(左の緑、赤はその輸送部位)とそれらの重ね合わせ(右)



新たに開発した細胞外イメージングのための蛍光蛋白cfSGFP2(右)と、それにより可能となったプリオン分子の細胞膜での346ミリ秒間の動き(分子像と軌跡、下)



キーワード 🔑 分子イメージング、品質管理、細胞内膜輸送、分泌、蛍光タンパク、定量的生物学

# ER陽性乳癌におけるHER3の分解制御機構の解明



腫瘍内科学講座 佐治 重衡 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

エストロゲン受容体(ER)陽性乳癌におけるHER3の分解メカニズムの解明をおこなっています。

HER3を含むタンパク質の分解システムの破綻は、癌や神経変性疾患などの発症原因となることが知られています。

我々は、HER3の分解メカニズムの変化がエストロゲン受容体陽性乳癌細胞の悪性化やERとのクロストークに関わっていると仮説をたてた基礎研究をおこなっています。

これまで、エストロゲンによってHER3の分解が促進すること、分解調節分子Xをノックダウンすると癌細胞の増殖が亢進することを確かめています。現在、分子Xのエストロゲン受容体陽性乳癌における役割について検証をすすめています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

乳癌のバイオマーカー探索や薬物への耐性獲得メカニズムなどの解明を目指した基礎研究をおこなっています。

今後、基礎研究から得られた知見をもとに血液や腫瘍組織などの臨床検体での解析をおこない、副作用が少なく、効果的な次世代癌治療への応用を目指しています。

そのためには、研究所や企業の方々との連携し、基礎と臨床の相互的な研究協力が必要と考えています。

当講座の研究にご興味がある方は、ぜひお気軽にご相談ください。

共同研究者：田中 伸幸

(宮城県立がんセンター研究所 がん先進治療開発研究部)

## 研究概要図

図1. エストロゲンによるHER3分解

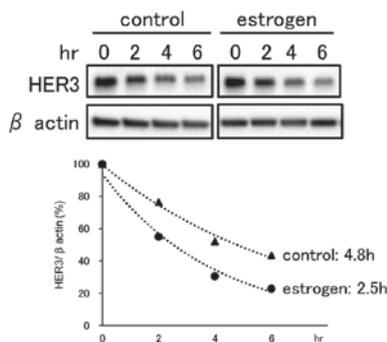


図3. 我々が予測するER陽性乳癌におけるHER3分解メカニズム

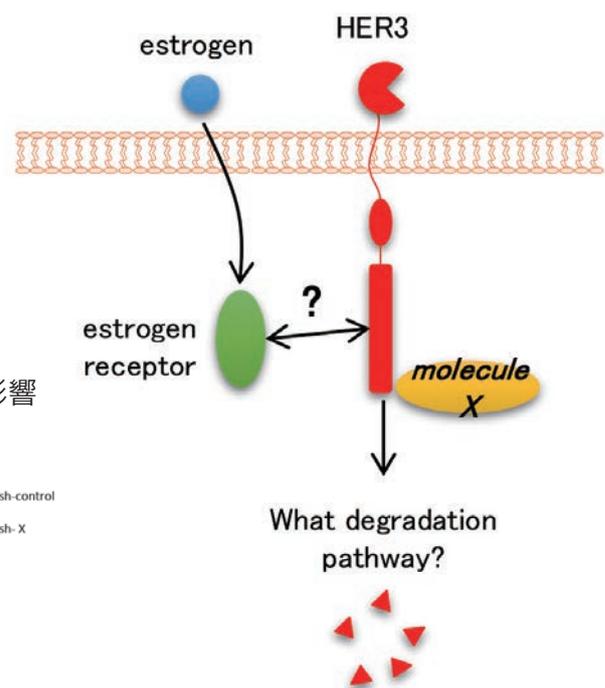
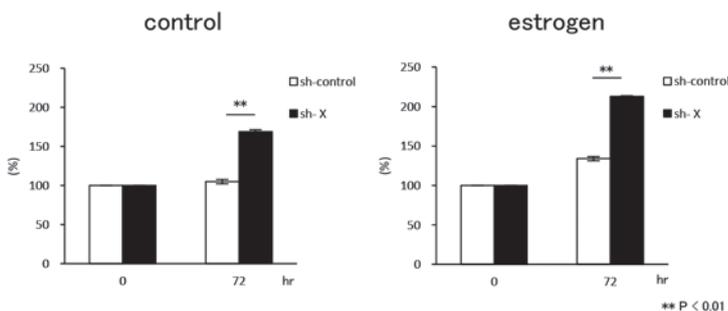


図2. 分子Xをノックダウンした時の癌細胞増殖への影響



**キーワード** ER陽性乳癌、エストロゲン、エストロゲン受容体、HER3、タンパク質分解

# 尿中生理活性物質に着目した 泌尿器癌の新規治療法の開発



泌尿器科学講座 片岡 政雄 助教

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

私達の講座では、泌尿器癌（腎癌、膀胱癌、前立腺癌など）の新しい治療法の開発の研究をしております。

悪性腫瘍（癌）の多くは、原発臓器に局限しているか、周辺臓器へ浸潤あるいは遠隔転移を有するかにより治療方針や予後が大きく異なります。近年、新規抗癌剤や分子標的薬など抗腫瘍効果を狙った新しい薬剤が登場しておりますが、効果は満足できるものではありません。

尿中に存在する生理活性物質による癌細胞の生理機能に着目することで、悪性度の高い癌の早期発見や新規治療薬を開発できる可能性があります。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

尿中の生理活性物質とその受容体には、泌尿器癌の浸潤や転移に密接に関わっているものがあります。

私達の研究結果によると、尿中のリゾホスファチジン酸とその受容体は膀胱癌の浸潤に大きく関与しており、その受容体阻害剤は新規治療薬になり得る可能性があります。また、尿中生理活性物質を測定することは、悪性度の高い癌の早期発見に役立つ可能性があります。

今後も、数多くある尿中生理活性物質の中から尿中バイオマーカーの探索や新規治療薬の標的物質を探索していく必要があり、産学連携が必要と考えております。

## 研究概要図

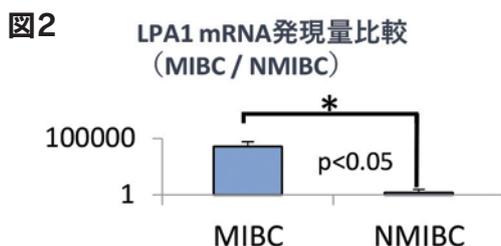
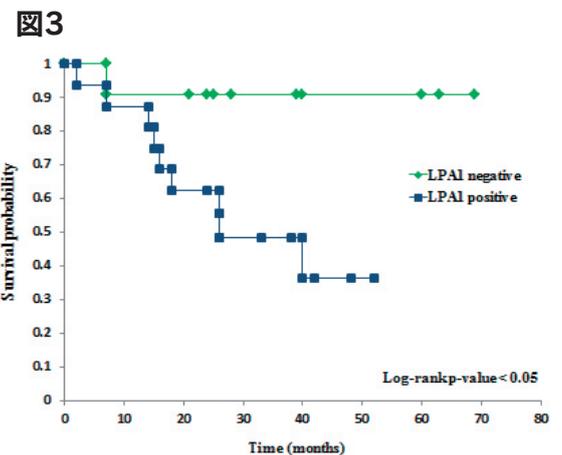
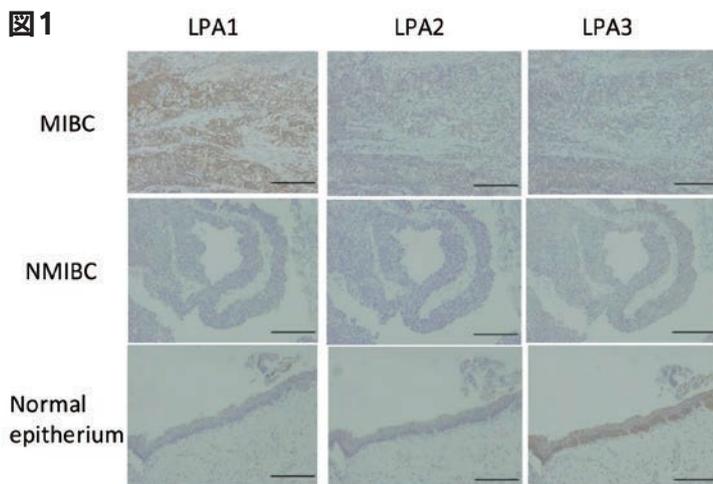


図1、図2：リゾホスファチジン酸受容体1 (LPA1) は筋層浸潤性膀胱癌で高発現している

図3：LPA1陽性群、陰性群での生存曲線

キーワード 🔑 泌尿器癌、尿中生理活性物質、バイオマーカー

# HPV関連中咽頭癌のバイオマーカーとしてのうがい液中HPV DNA検出



耳鼻咽喉科学講座 室野 重之 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

ヒトパピローマウイルス (HPV) は子宮頸癌との関連がありますが、近年では中咽頭癌 (特に扁桃癌) との関連が注目されており、米国ではその発症は今後約2倍に急増すると言われています。HPV関連中咽頭癌は扁桃陰窩深くから発生するため、早期の診断が困難であるだけでなく、病状を反映するマーカーも定かなものではありません。

私たちは、うがい液という、侵襲なく簡便に採取できる検体中のHPV DNAの検出が、HPV関連中咽頭癌の診断や再発を予測するマーカーとならないか研究しています。

- ①発症高リスク患者 (性活動性の高い男性) におけるスクリーニングが可能か。
- ②治療終了後のうがい液中にHPV DNAを検出することは予後予測因子となるか。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

HPV関連中咽頭癌は日本でも今後増え、子宮頸癌患者を超すと予想されます。私たちの研究からは、うがい液はHPVを検出するための検体として有効であると考えられますが、PCRを2回行っており、いかに効率的に検出するかが課題となります。

子宮頸癌では自己採取法によるHPV検査が進んでいます。中咽頭癌においても同様に、簡便に検査用のうがい液を採取するキットや、それを用いてHPV DNAも検出できるキットの開発は非常に有益であると思われ、産学連携が重要であると考えています。

また、うがい液中に回収できた細胞から癌細胞を簡便に検出できるキットが開発されれば、HPV DNA検出以外の新たな方法として有益であると考えます。

## 研究概要図

p16免疫染色はHPV感染の代替マーカーです (図1)。治療開始前のうがい液からp16陽性中咽頭癌の75%においてHPV DNAを検出しますが、p16陰性中咽頭癌からは検出されません (図1、表1、表2)。治療開始前のうがい液中にHPV DNAを検出し、治療前後でうがい液を採取できたp16陽性中咽頭癌8例において、治療後 (全例CR) には1例のみ陽性でした (図3)。

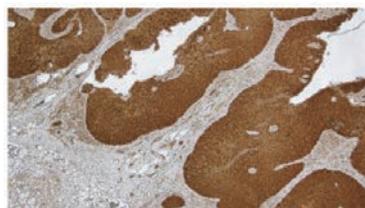


図1 中咽頭癌におけるp16免疫染色

表1 頭頸部癌におけるうがい液および口蓋扁桃擦過検体からのHPV DNA検出

	うがい液	口蓋扁桃擦過
中咽頭癌	9/19 (47.4%)	10/19 (52.6%)
{ 中咽頭以外の 頭頸部癌* }	8/47 (17.0%)	4/47 (8.5%)

\*扁平上皮癌のみ

表2 中咽頭癌におけるうがい液中HPV DNA検出と癌組織におけるp16免疫染色の比較

	p16免疫染色		p値
	+	-	
{ うがい液中 } +	9	0	0.003
{ HPV DNA } -	3	7	

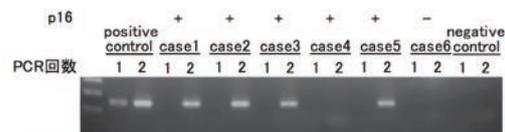
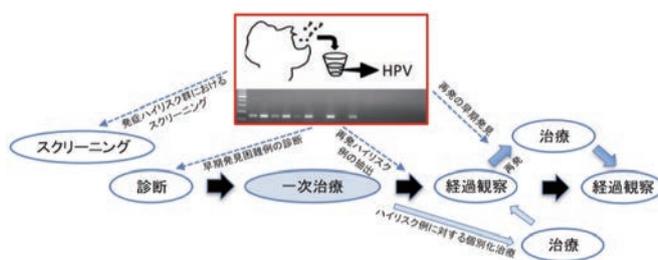


図2 治療開始前のうがい液中HPV DNAの検出

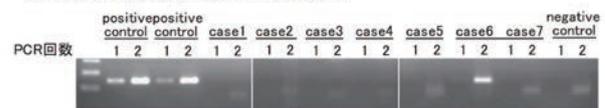
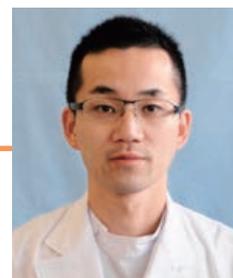


図3 治療開始前のうがい液中にHPV DNAを検出した症例における治療後のうがい液中HPV DNAの検出

**キーワード** ヒトパピローマウイルス、中咽頭癌、バイオマーカー、うがい液

# がん抑制性microRNAを用いた 核酸補充療法に関する基礎検討



消化器内科学講座 鈴木 玲 助教

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

我々は膵癌に対するmicroRNA (miRNA) 補充療法の有効性・安全性を検証するため、細胞及び動物実験を計画しています。

miRNAは約22塩基の小さなRNA配列であり、複数の遺伝子の発現を制御します。我々は、ある種のmiRNAが膵癌の発育や膵癌の抗がん薬耐性機序の一つである膵癌間質反応形成に関与している事を明らかにしました。このmiRNAを投与する事で、膵癌自体の縮小や間質反応形成抑制に伴う抗がん薬の感受性増強が期待できると考えております。

本治療の有用性が証明されれば、抗がん薬、免疫チェックポイント阻害薬と並び新たながん治療法の開発に繋がる可能性が期待できます。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

miRNAを初めとする核酸(補充)療法は従来の化学療法に次ぐ新規の治療として注目を集めています。一方、生体内でのmiRNAの安定性を高め、効率良く標的病変に運搬する技術が必要となります。

当方は膵癌細胞を用いた細胞実験や動物実験の実績がありますので、リポソームや脂質を用いた核酸の封入が可能となれば、実験を進める事が可能となります。

このような試みに興味があり、一緒に仕事をしてくれる企業をお待ちしております。

## 研究概要図

1. 担がんマウスモデルにおけるlet-7d 補充療法の有効性についての検討(図1)  
本研究においては患者由来膵癌組織片皮下移植モデルを採用する。同モデルは人体内における膵癌の微小環境(血管構造や間質反応等)の組織学的特徴を保持している。
2. 担がんマウスモデルによりlet-7d 補充療法の安全性についての検討  
LNPやmiRNA自体が腫瘍組織以外の臓器に障害を来す可能性があり、血液及び主要臓器の障害を評価する必要がある。
3. let-7d補充療法併用化学療法による抗腫瘍効果の比較検討

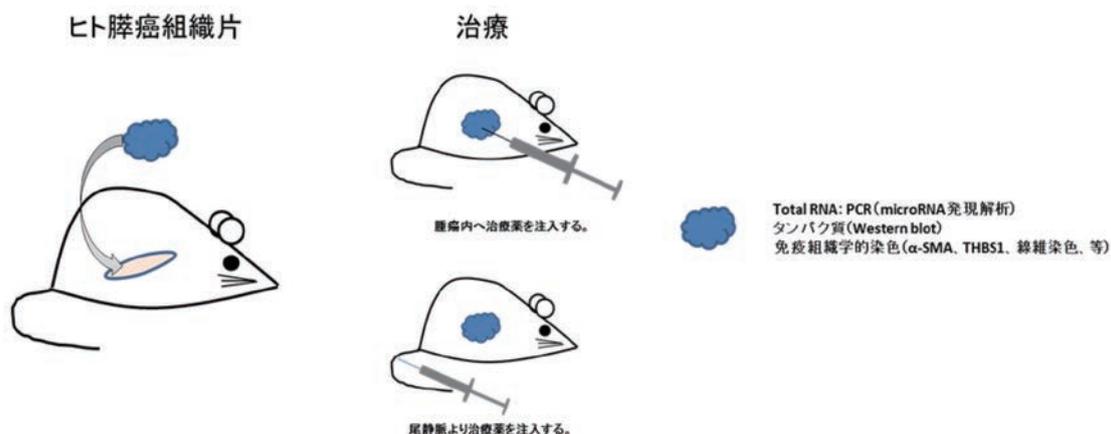


図1. 局所治療モデルにおいては、腫瘍内へPBS、LPN単独、miRNA単独あるいはmiRNA-LPN混合物を局所注入する。  
全身治療モデルにおいては同様にPBS、LPN単独、miRNA単独あるいはmiRNA-LPN混合物を尾静脈より投与する。

キーワード 🔑 膵臓癌、microRNA、核酸医療





# 細胞内のロジスティクスを 顕微鏡解析技術で解きほぐす



主任教授 和栗 聡

体の中の細胞は多様なストレスに適応しながら生きています。そこでは新たな分子を作るだけでなく、要らなくなったものを分解したり、リサイクル利用したりしますが、これを細胞内分解システムと呼びます。この仕組みがおかしくなるとタンパク質や脂質が関係のないところで機能したり、淀んで凝集物となったりして病気を引き起こしてしまいます。私たち解剖・組織学講座では、そのシステムを支える機構として、不必要となった細胞成分を収集する「オートファジー」、そしてリソソーム酵素や分解される成分を運ぶ「メンブレントラフィック」に注目しています。多くの人にとって聞き慣れない言葉かと思いますが、ここでは最新の成果を交えて解説します。

「オートファジー (自食作用)」が絶食により肝臓や筋肉で誘導されることは良く知られています。まず始めに隔離膜が細胞質の一部を取り囲み、直径0.5-1 μmのオートファゴソームになります (図1)。ここにリソソームが融合すると内容物がアミノ酸レベルまで分解され、他の臓器に供給されるわけです。その隔離膜の由来は50年以上謎でしたが、最近私たちは隔離膜が小胞体から細管集合体を介して形成されることを発見し、膜動態の理解に貢献しました (図2; Uemura et al., MCB, 2014)。

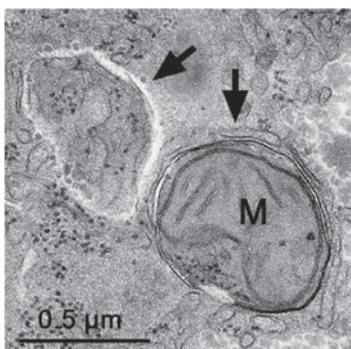


図1: 肝細胞におけるオートファゴソームの電顕像  
細胞質やミトコンドリア(M)が二重膜で囲まれている(矢印)。  
(Kageyama 他, 2014, J Biol Chem, 289:24944より改変)

一方、オートファジーで特異的に分解されるSqstm1タンパク質は、同時にユビキチン化タンパク質を分解に導くアダプターとしても知られています。私たちは共同研究を進める中でSqstm1がKeap1-Nrf2経路という別のストレス応答機構と連動し、癌細胞の生存戦略として重要であることを突き止めました (Ichimura et al., Mol Cell, 2013; Saito et al., Nat Commun, 2016)。

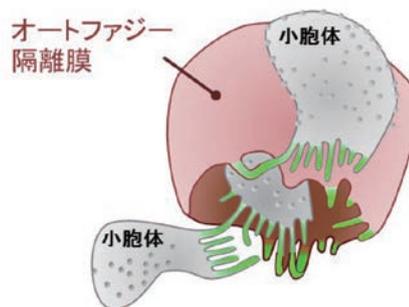


図2: オートファジー隔離膜の生成モデル  
細管集合体(緑部分)を発見した。  
(Uemura 他, 2014, Mol Cell Biol, 34: 1695より改変)

細胞内では直径0.1 μm程度の輸送小胞がオルガネラ間を行き来して、特定の分子を運びますが、この細胞内物流システムを「メンブレ (膜) トラフィック (輸送)」と呼びます。ここで私たちは、分子を小胞に積み込む時に機能するクラスリンアダプターの研究を行っています。この因子がうまく働かないと特定分子の効率的な輸送が妨げられ、その機能も損なわれます。最近、ギガ2 (GGA2) というクラスリンアダプターが上皮成長因子受容体 (EGFR) の分解にも関与し、癌増殖を調節するという新たなメカニズムを発見しました (図3; Uemura et al., Sci Rep, 2018)。

当研究室を特徴づける技術は電子顕微鏡解析です。遺伝子改変技術が進歩したおかげで病態モデルとなる細胞や動物は増加の一途を辿り、常に多数の共同研究プロジェクトが走っています。

私たちは細胞内の営みをオートファジー、メンブレントラフィックの分野で明らかにし、これらに関わる病態とその治療法の糸口発見に貢献したいと考えています。最先端の科学と想像膨らむ電子顕微鏡の世界を堪能してみませんか。

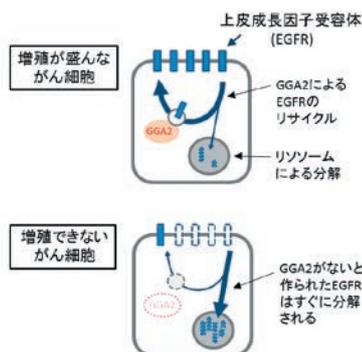


図3: ギガ2 (GGA2) によるがん増殖の新たなメカニズムの発見。



## 細胞統合生理学講座

# 細胞のイオン環境が生死を決定する



主任教授 挟間 章博

当講座は、以前は生理学第一講座という名称でしたが、平成20年から細胞統合生理学講座という名称になりました。すでに一線で活躍されている先生方には、「一生」という呼び方のほうが分かりやすいかもしれません。教育面では、様々な臓器の働きを学ぶ「器官生理学」を担当しており、第2学年の前期に講義、後期に実習を行なっています。既卒の先生方が生理学を学んだ頃は、2年の後期に授業、3年の夏休み前が実習でしたので、半年前倒しになっています。研究面では、細胞機能におけるイオン環境の役割に関する研究を中心に行なっております。

最初に紹介したい研究として、細胞が恒常性を保つために細胞容積を調節する機構においてカリウムチャンネルと塩素チャンネルが重要な役割を果たしており、それらのイオンチャンネルが細胞の生死にも関係することを探求する研究が挙げられます。例えば、細胞がプログラム的な細胞死であるアポトーシスを起こす際に、細胞収縮が認められます。細胞収縮は、細胞内から細胞外へのイオンと水の流出により起きますが、水の移動は、イオンの移動に引っ張られて起こるわけです。ここで、イオンの通り道であるイオンチャンネルを薬物によって塞ぐとイオンの移動が起きなくなるとともに水の移動も止まります。すると、本来はアポトーシスで起こるはずの細胞収縮が起きなくなります。驚くべきことには、このような方法で細胞収縮を抑えてやると細胞死が起こるはずの細胞が生き続けることを見出しました。アポトーシスの際に細胞内のシグナルがどのように働いているか、ということについては、現在、世界中で数多くの研究が行われていますが、この細胞収縮は、アポトーシスのシグナル連鎖の非常に早い段階で起こることが分かってきており、さらなるメカニズムの解明を行おうとしています。一方で、このような仕組みが分かってくるとその応用が期待されます。例えば、本学臓器再生外科学講座と共同で、膵島移植に用いる膵島の状態を塩素チャンネル阻害薬で改善できることを動物実験により示しました。膵島は、消化酵素の塊といってもよい膵臓の中にありますので、膵島を分離する際に傷害を受けやすいわけです。膵島を分離する過程で、塩素チャンネル阻害剤を入れておくと、膵島の傷害が劇的に軽減し、得られた膵島を糖尿病モデル動物に移植すると良好な血糖値改善が得られました。私達は、こ

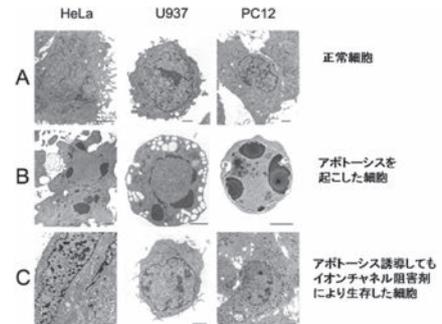


図1: イオンチャンネル阻害剤によりアポトーシスを防げる

のような方法が様々な分野で応用できるのではないかと考えています。

次に、セシウムに関する現在進行中の研究を紹介します。セシウムは震災以後、その名前だけは一般の方々にも知られてきました。本講座の小林大輔助教が本学に着任する前に、青森・六ヶ所村の環境科学技術研究所で植物のセシウムの取り込みの研究を行なっており、本講座では動物細胞におけるセシウム輸送についての研究を実施する計画を立てているところで震災が起きました。アメリカでは、他に治療する方法の無い末期がんの患者に、グラム単位のセシウムを内服させることで病気の進行を抑える代替医療が行われているというのを知り、まずは細胞レベルで調べてみようと考えたわけです。実際に、がん細胞を培養している培地にセシウムを添加すると細胞増殖が抑えられることが分かりました。現在、そのメカニズムについて調べているところです。

本講座では、多くの学生達が研究に参加してくれて、賑やかに活動しています。現在のカリキュラムでは、学生の皆さんが研究に参加できる十分な時間を捻出するのは難しいですが、是非、研究の楽しさを体験していただきたいと考えています。

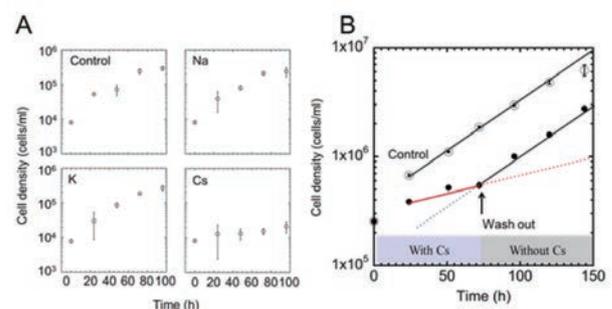


図2: セシウム(Cs)添加により、がん細胞(HeLa)の増殖が抑制される

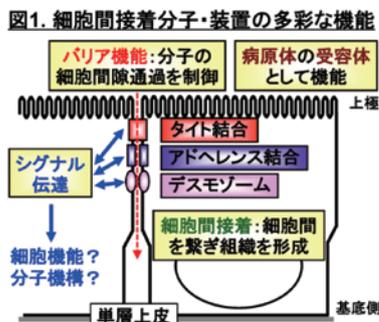


# 細胞間接着分子の新規機能とヒト疾患



主任教授 千葉 英樹

細胞間接着分子・装置は細胞間を繋ぎ止める“糊”として機能し、組織の形成に不可欠です(図1)。またシグナル伝達の“ハブ”として働き、細胞内シグナルを活性化することによって細胞機能を制御していると考えられています。さらに、分子や細胞の細胞間隙通過を制御するバリア機能や、様々な病原体の受容体としての機能も知られています。従って細胞間接着分子・装置は多細胞生物にとって必須であり、多彩なヒト疾患と関連しています。



## 1. 細胞間接着分子Xの過剰シグナルは癌の悪性形質を増強する

我々はこれまでに、細胞間接着分子Xが転写因子とクロストークすることによって、初期胚幹細胞の上皮分化を誘導することを発見しています。そこで、『細胞間接着分子Xの過剰シグナルは転写因子A/Bの活性を亢進させ、癌の悪性形質を増強する』という仮説を立て、研究を進めています(図2)。その結果子宮内膜癌では、分子X高発現症例の5年生存率は30%で無・低発現症例に比べて著しく低いことを見出しています。また臨床病理学的因子のうち、臨床病期、組織型、組織グレード、脈管侵襲、リンパ節・遠隔転移、腹膜播種が、細胞間接着分子Xの発現と強い関連性を示すという特筆すべき結果を得ています。従ってこの分子Xは画期的な予後不良マーカーであり、新規治療標的になり得えます。現在、ゲノム編集等の手法を駆使して、この悪性形質増強機構を解明しています。

## 2. 原発性ネフローゼ症候群のポドサイトでは細胞間接着分子Yが異所性発現している

ポドサイトは足突起によって糸球体係蹄の表面全体を覆っており、足突起を繋ぐ細胞間接着装置スリット膜が糸球体濾過バリアを維持しています。ネフローゼ症候群(NS)のポドサイトでは、足突起の癒合やスリット膜の消失が認められますが、その原因や病態は未だ不明です。

我々は、スリット膜に代わって新生される細胞間接着装置に着目し、原発性NSの各組織病型のポドサイトにおいて、細胞間接着分子Yが異所性発現することを突き止めています(図3)。従って分子Yは原発性NSの診断マーカーとして有用であり、特に光顕レベルの異常がない微小変化群の診断に威力を発揮すると考えられます。またYの異所性発現は寛解後に有意に減弱することから原発性NSは分子Y関連ポドサイトパチーであることが強く示唆されています。現在、分子Yをポドサイト特異的に発現させたノックインマウスの解析を進めています。

## 3. その他の主な研究テーマ

C型肝炎ウイルス(HCV)の感染成立に必須の宿主因子のうち、細胞間接着分子オクルディンを標的とする新規単クローン抗体を作製し、本抗体が培養肝細胞のHCV感染を阻害することを明らかにしています。現在そのメカニズムを明らかにするとともに、動物実験を開始しています。

脳微小血管に特徴的な『神経血管ユニット』による全く新しい血液脳関門(BBB)制御機構を明らかにしています。また、病因・病態の多くが不明である統合失調症において、神経血管ユニットによるBBB制御機構が破綻していることを見出しています。

さらに間葉系幹細胞に発現する細胞間接着分子を同定し、その機能を探っています。

図2. 細胞間接着分子Xの過剰シグナルは癌の悪性形質を促進する

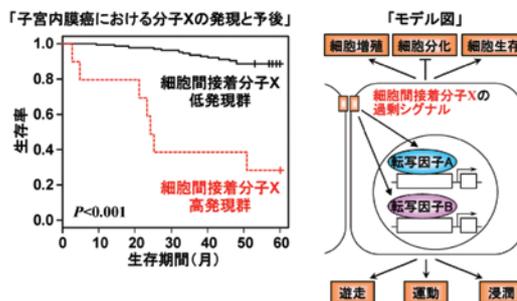
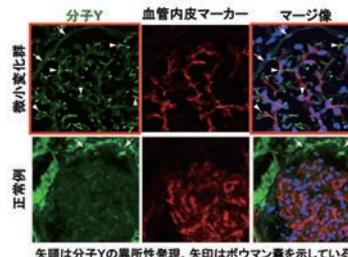


図3. 原発性ネフローゼ症候群のポドサイトでは細胞間接着分子Yが異所性発現している





## 放射線生命科学講座

# Bリンパ球の腫瘍化の機序(特に多発性骨髄腫)の解明に挑む



主任教授 坂井 晃

### ＜当講座の研究テーマ＞

- ・低線量被ばくによる染色体への影響解析と生物学的線量評価
- ・正常Bリンパ球由来iPS細胞 (BiPSC) を用いた多発性骨髄腫の腫瘍起源異常Bリンパ球の解明

高線量被ばくによる人体への影響は、広島・長崎の原爆被爆者の調査研究などから明らかですが、100 mSv以下の被ばくによる人体への影響は確認されていません。日本はX線CT装置の保有数が多いこともあり世界的にも医療被曝の多い国ですが、実際1回のCT検査でも全身CT検査であれば被ばく線量は50mSvを超えます。したがって、化学療法などの影響のない方であれば、CT検査前後での末梢血リンパ球による染色体解析はまさに低線量被ばくによる生体への影響研究に適していると考えます。さらに先天性染色体異常やHIV感染、臓器移植後の後天的な免疫不全状態では、CT検査が小児の白血病などのがん発症の増加に関与していることも疑われています。

そこで我々は、図1に示すような研究結果を報告しました。ただし、これによってCT検査が悪性腫瘍や他の疾患の発症に関与するという意味ではありません。

次に多発性骨髄腫 (MM) は、成熟Bリンパ球において免疫グロブリン鎖 (IgH) 遺伝子の座位する14番染色体を中心とした染色体相互転座が腫瘍化の原因の一つですが、この染色体転座が誘導されるためには放射線障

害等による染色体切断が起こることが必要です。しかし原爆被爆者の疫学調査ではMMや悪性リンパ腫発症の増加は認められていません。したがって成熟Bリンパ球の腫瘍化の原因となる染色体異常を来す要因を解明したいと思います。骨髄の幼若なBリンパ球が腫瘍細胞の起源とされる急性リンパ性白血病では腫瘍起源の研究は造血幹細胞になります。一方でMMは、Mタンパクを産生する機能的な(クラススイッチまで終了した)IgH鎖が存在するため、染色体転座はもう一つのVDJ再構成が完遂されずクラススイッチが起こっていないアレルと他の染色体との相互転座が原因と考えられます。しかし成熟Bリンパ球に染色体転座が生じた程度でその細胞が腫瘍化するとは考え難いため、抗体を産生できる成熟Bリンパ球(または形質細胞)がリプログラミングされた状態(エピジェネティックな変化)で染色体(遺伝子)変化が起こることが骨髄腫細胞の起源と推測します(図2)。我々は現在、リンパ節由来の正常Bリンパ球からiPS細胞(BiPSC)を樹立し、それに活性化誘導シチジンデアミナーゼ(AID)の発現誘導可能なBiPSC-AIDも作製しました。さらにMMで最も頻度の高い染色体転座(11;14)を持つBiPSCを作製中です。今後これらのBiPSCをマウスに移植しBリンパ球系腫瘍ができるか実験計画中です。

また成熟Bリンパ球のリプログラミング化は、慢性関節リウマチなどの自己免疫疾患の原因となるBリンパ球の研究にも繋がると期待します。

図1. 1回のCT検査前後での末梢血リンパ球を用いた染色体解析

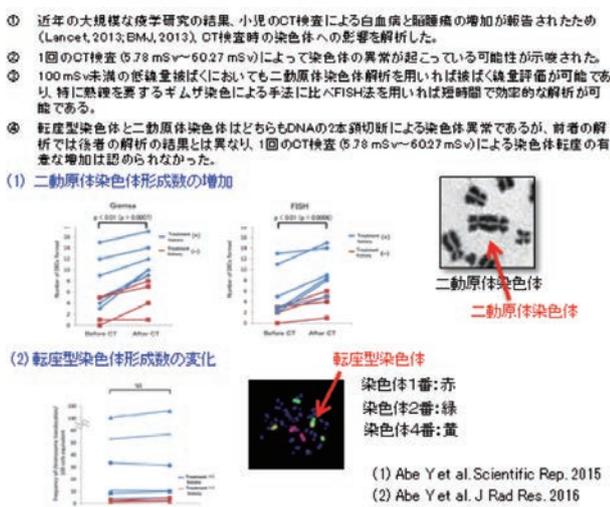
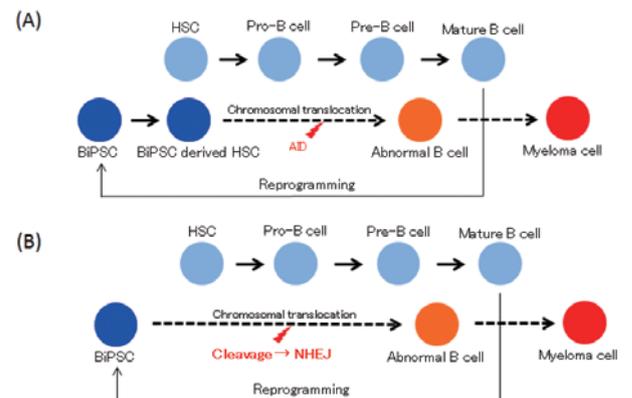


図2. (A)成熟Bリンパ球がリプログラミングされた(BiPSC)後に造血前駆細胞に分化し、その後AIDの作用で染色体転座等の遺伝子異常が起こった異常Bリンパ球が骨髄腫の起源と推測します。(B)またはBiPSCに何かの原因で染色体切断が生じた結果、その修復過程(非同相末端結合: NHEJ)で染色体転座が起こった異常Bリンパ球が骨髄腫の起源と推測します。



# 感染 · 免疫



# 補体・レクチン経路と第二経路の活性化を抑制する新薬の開発



免疫学講座 関根 英治 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

細菌やウイルスなどの病原体から我々の身体を守るしくみを**免疫系**とよび、その重要な一員として**補体**とよばれる蛋白質があります。病原体の侵入に対して補体は活性化して結合し、食細胞への目印となって速やかに貪食処理されます。更に、補体はMACとよばれる構造物を形成し、病原体を破壊します(図1)。

ところが、補体が無秩序に活性化すると自分の身体を攻撃し、さまざまな臓器に障害をひきおこしてしまいます。補体の代表選手を勤める**C3**を活性化するしくみは、レクチン経路・古典経路・第二経路の3つ(図2)がありますが、レクチン経路や第二経路の暴走が臓器障害の原因となるケースがあることがわかってきました。

当研究室では、レクチン経路と第二経路の活性化に**MASP(マスパ)-1/3**という補体因子が必須であることを突き止め、これを全身性エリテマトーデス(SLE)という膠原病のモデル動物で取り除くと、臓器障害が抑えられることを見つけ(図3,4)、MASP-1/3を標的とする新薬の開発に取り組んでいます(図5)。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

補体の活性化が臓器障害に大きく関わる疾患として、関節リウマチやSLEといった膠原病や、クローン病や潰瘍性大腸炎といった炎症性腸疾患があります。また、脳梗塞や心筋梗塞などのように、血流が遮断された臓器に血流が再開されると臓器障害がかえってひどくなる現象(虚血・再還流障害)や、近年増加傾向にある加齢黄斑変性では、レクチン経路と第二経路を通じた補体の活性化によって引き起こされることがわかってきました。

レクチン経路と第二経路の活性化を抑える薬剤の一つとして、当研究室で開発中の**抗MASP-1/3モノクローナル抗体**は生物学的製剤ともよばれ、MASP-1/3に特異的に結合してレクチン経路と第二経路の活性化を抑えます。本研究が成功すると、補体の活性化が引き起こす、さまざまな疾患への応用が期待でき、その中には現在治療が困難な難病も含まれます。そのためには産学でしっかりと連携し、開発に取り組むことが重要です。本研究にご興味のある方は、どうぞ遠慮なくご相談下さい。

## 研究概要図

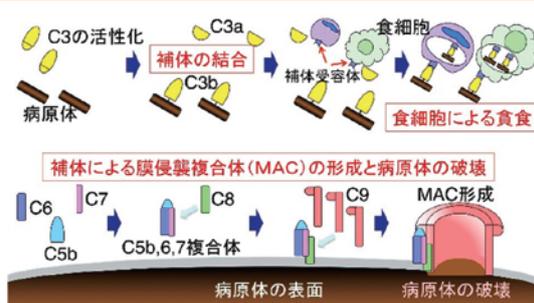


図1. 病原体に対する補体の役割

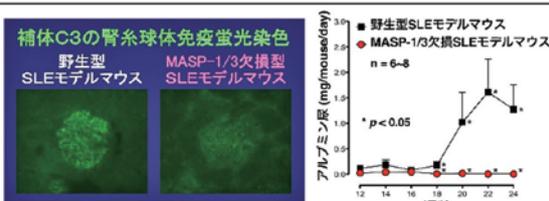


図3. SLEモデルマウスの腎臓への補体C3の沈着(左図)  
図4. アルブミン尿(右図) MASP-1/3の遺伝子を人工的に欠損させた全身性エリテマトーデス(SLE)のモデルマウスでは、C3の腎系球体への沈着量が減少し(左図: 緑色の蛍光色)、腎障害の指標となるアルブミン尿が改善します(右図)。

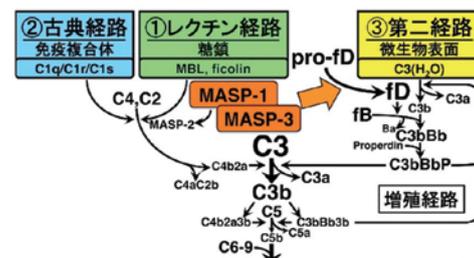


図2. C3を活性化する3つの補体活性化経路とMASP-1/3の役割  
MASP-1/3は、MASP-2を活性化することでレクチン経路を活性化し、さらに未活性型D因子(pro-fD)を活性型D因子(fD)に変換することで第二経路を活性化します。

**抗MASP-1/3モノクローナル抗体**

MASP-1, MASP-3 → 抑制 → pro-fD → ID

**【おもな治療対象疾患】**

- 膠原病(SLE、関節リウマチ)
- 炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎)
- 臓器の虚血・再還流傷害
- 膜性増殖性糸球体腎炎
- 加齢黄斑変性 など

図5. MASP-1/3を標的とする治療戦略(抗MASP-1/3モノクローナル抗体の開発):  
当研究室では、レクチン経路と第二経路の活性化を抑える抗MASP-1/3モノクローナル抗体の開発を目指しています。この開発が成功すると、難病にも指定されているさまざまな炎症性疾患の治療への応用が期待できます。

キーワード 補体、MASP-1/3、臓器障害、抗MASP-1/3モノクローナル抗体、生物学的製剤

# C型肝炎ウイルス感染に対する 新規阻害抗体の開発



基礎病理学講座 富川 直樹 講師

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

現在我が国では、C型肝炎ウイルス (HCV) 感染を起因とする肝硬変や肝癌によって、年2万人以上が死亡しています。近年HCV肝炎に対して、新たな治療薬である直接作用型抗ウイルス剤 (DAAs) が認可・使用され、その奏成功率は90%以上であることが知られています。しかしながら、様々なDAA耐性HCVの存在が既に報告されており、奏成功率が今後どう推移するか不明です。また、DAAsは重度の腎障害患者には禁忌であり、使用出来ません。更に、DAAsはHCV持続感染後のウイルス増殖抑制を作用機序とすることから、HCV感染を予防できませんし、HCVに対するワクチンも開発されていません。

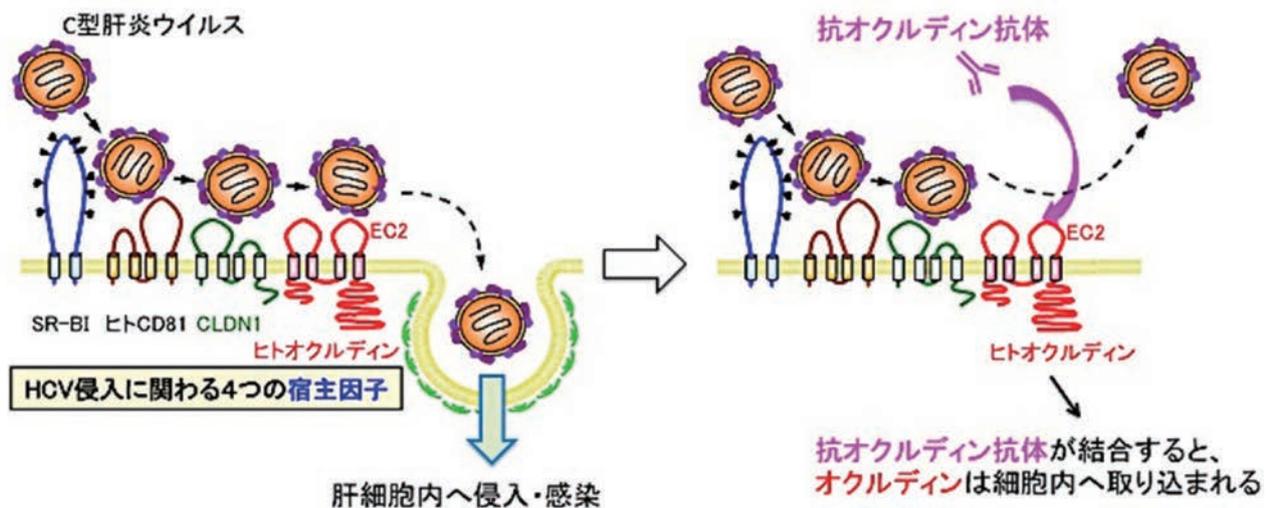
上記の背景から私たちは、HCV侵入に関わる宿主因子を標的とした予防・治療薬の開発を進めてきました。その成果として、HCVの受容体であるオクルディンを標的とし、顕著なHCV感染阻害効果を有する抗オクルジン体を世界で初めて作製致しました。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

現在までに、ヒト分子を標的としたC型肝炎ウイルス感染阻害薬はありません。私たちが開発したHCV感染阻害抗体は、全く新しい作用機序によってHCVの宿主侵入を阻むことから、HCV感染に対する新規予防・治療薬となることが強く期待されます。また、ヒトへの投与が可能なヒト化抗体も作成済みであり、スムーズに臨床への応用に移ることが可能であると考えております。

当講座では、発生生物学や細胞生物学などの基礎的な生物学研究から、産学連携を見据えたがん等ヒト疾患の病態解明や診断・治療に向けた医学研究など、様々なテーマに取り組んでいます。興味のある方は、是非気軽にご相談下さい。

## 研究概要図



C型肝炎ウイルスは、宿主 (ヒト) 肝細胞に発現する4つの分子を介して、肝細胞内へ侵入・感染します。私たちは、この宿主因子の一つであるオクルジンに着目し、C型肝炎ウイルス感染を阻害する新たな抗体を開発しました。この抗体は肝細胞上のオクルジンと結合して、オクルジンを肝細胞内へ取り込ませます。これにより、C型肝炎ウイルスは、肝細胞に感染出来なくなります。

**キーワード** 🔑 C型肝炎ウイルス、感染阻害抗体、宿主因子、細胞間接着、分子標的療法 (抗体医薬)

# PQA誘導体の生物活性解析 —新規免疫抑制剤PQA-18—

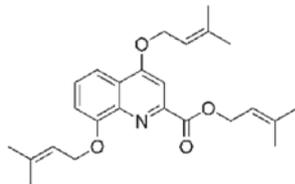


生体物質研究部門 本間 好 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私たちは、細胞性粘菌由来の新規低分子化合物 Ppc-1がミトコンドリア内エネルギー生産系に作用し、活性酸素を産生せずにエネルギー産生効率を下げることを明らかにしました。さらに、Ppc-1誘導体、プレニルオキシキノリンカルボン酸(PQA)が免疫抑制などの各種生物作用を有することを見出しました【PCT/JP2013/077937 プレニルオキシキノリンカルボン酸誘導体】。

PQA-18の構造



PQA-18は強い免疫抑制作用を有し、IL2、IL4、IL6、TNF $\alpha$ などのサイトカイン産生を阻害します。個体レベルではIgMやIgGなどの抗体産生を強く抑制するほか、PQA-18ワセリン軟膏が、アトピー性皮膚炎モデル Nc/Ngaマウスの皮膚症状を著しく改善することを示すことに成功しました。

シグナル伝達解析より、免疫細胞におけるPQA-18の主標的分子がp21-activated kinase 2(PAK2)で、PQA-18がPAK2活性を非拮抗的に阻害することが明らかになっています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

研究室では、エネルギーや活性酸素産生を制御するミトコンドリア内の分子調節機構(リン酸化やアセチル化などのシグナル伝達系)を明らかにすることを目的とし細胞や個体レベルの研究に励んでいます。

東北大学薬学研究科と共同で、細胞性粘菌由来の新規化合物ライブラリーから、ミトコンドリアに作用しエネルギー産生効率を下げる新規化合物を探索し、有望な新規代謝改善薬候補として同定されたのがPpc-1です。実際、Ppc-1をマウスに投与することにより体重増加が抑制されることが確認されています。

PQA化合物はこれら一連の研究から得られた新規化合物で約20種の構造類似体があります。PQA化合物の大きな特徴は、細胞傷害性などの副作用がほとんどない点です。細胞や個体に投与してもマイナス効果が全く認められません。

免疫抑制剤の多くは重篤な副作用が有り、特に長期間の使用には注意が必要とされています。PQA-18は副作用がなく、サイトカインや抗体の産生を抑制する目的で長期間使用できる可能性があります。一方、PQA-18標的分子であるPAKは細胞増殖、運動、生存などに重要なシグナル分子であることから、免疫抑制以外の生物作用についても検討したいと考えています。

## 研究概要図

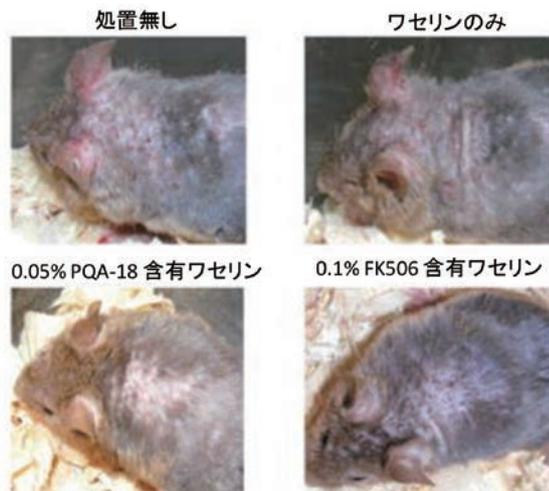
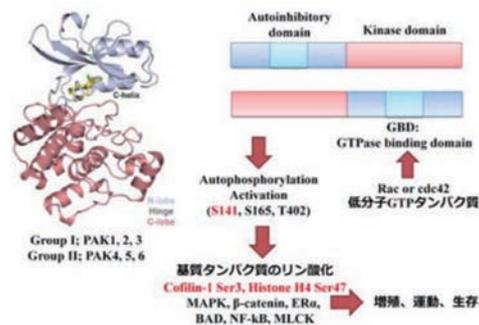


図1. PQA-18ワセリン軟膏によるアトピー性皮膚炎症状の改善(Nc/Ngaモデルマウス)  
<https://www.fmu.ac.jp/home/biomol/HTML/news.html#2016.2>

図2. PAKの活性化機構と機能



キーワード: 免疫抑制薬、サイトカイン、Ig産生、アトピー性皮膚炎、PAK阻害

# 薬剤耐性菌を迅速かつ簡易に検出する 新たな測定キットの開発



感染制御医学講座 金光 敬二 教授

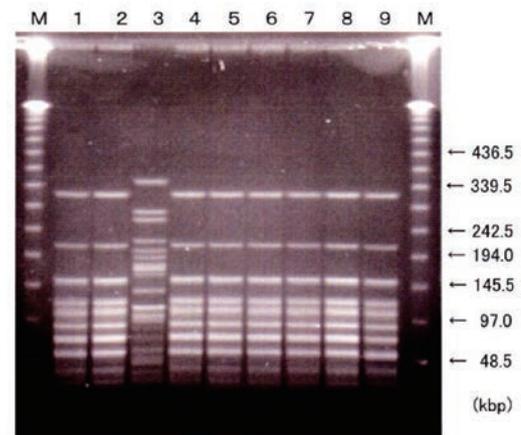
## 概要 (特徴・独自性・新規性)

私たちの講座ではこれまで、敗血症の診断に役立つ新たな検査法の開発を目的として、様々な産学共同研究を行ってきました。既に抗菌薬が使用されている状況では通常の血液培養を行っても、実際の病原菌を検出する事はしばしば困難となります。しかし、好中球や単球といった末梢血の貪食細胞内において細菌の成分を検出する事が出来れば、薬剤使用下においても敗血症の診断が可能となります。その一例として、現在は保険適応となっている *in situ* hybridization法を用いた白血球内の細菌遺伝子の同定 (ハイブリゼップ®) があります。現在、我々はこの評価方法をさらに簡易かつ迅速に行うために、新たな検査法である「核酸クロマトグラフィーを用いた敗血症の診断」のための研究を行っています。

他にも、全国的に薬剤耐性菌が増加しつつある現状を踏まえて、それぞれの耐性菌の特徴をなるべく迅速かつ的確に捉えるために、様々な試みを行っています。耐性の有無を知る事によって不必要な広域抗生剤の長期使用を避ける事が可能です。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

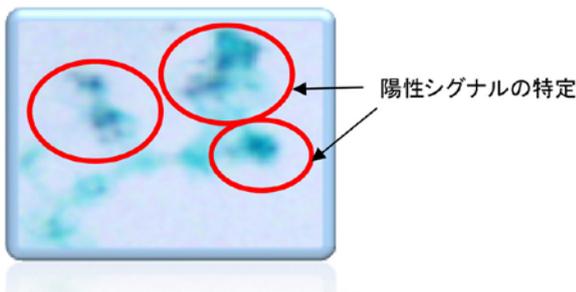
耐性菌によるアウトブレイクの調査では、下に示すような核酸の分析による検査が行われています。当教室では現在これに加えて、新しい簡易型核酸増幅検査を用い、より迅速かつ簡易で、感度的にも優れた耐性菌検出方法について開発を行っています。



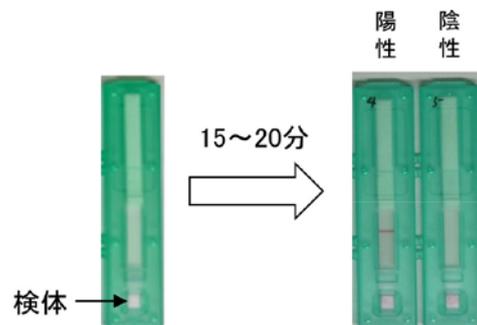
耐性菌によるアウトブレイク調査の一例

## 研究概要図

### <ハイブリゼップ法を用いた検査例>



### <核酸クロマトグラフィー法を用いた検査例>



敗血症患者の白血球を用いた細菌遺伝子の検出

**キーワード** 敗血症、薬剤耐性菌、感染制御、核酸増幅検査

# サイトカイン制御に着目した 泌尿器癌に対する新規治療法の開発



泌尿器科学講座 石橋 啓 准教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私達の講座では泌尿器悪性腫瘍(腎癌を中心に膀胱癌・前立腺癌など)の新しい治療法の開発の研究をしております。

現在も様々な抗がん剤が開発され、臨床応用されるようになってきておりますが、効果の出る方もいれば、あまり薬の効果が現れない方もいるのは事実です。本講座で特に力を入れている腎癌分野では、分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤などの治療法の進歩が著しいですが、その一方薬剤耐性化が大きな問題となっております。

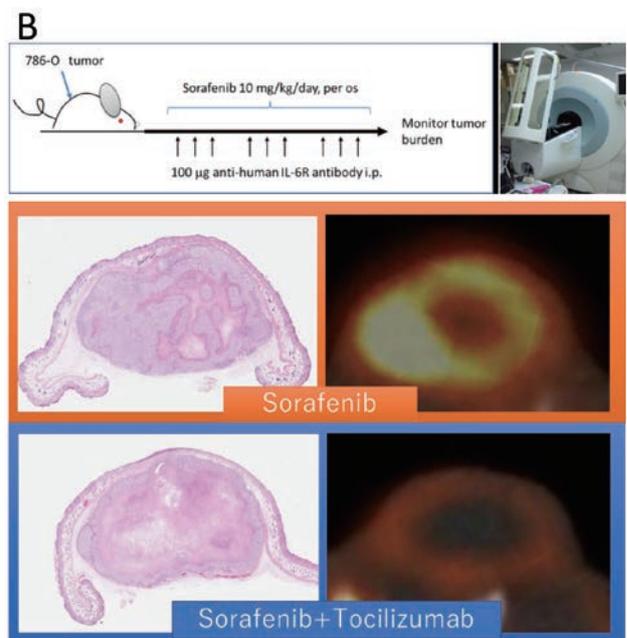
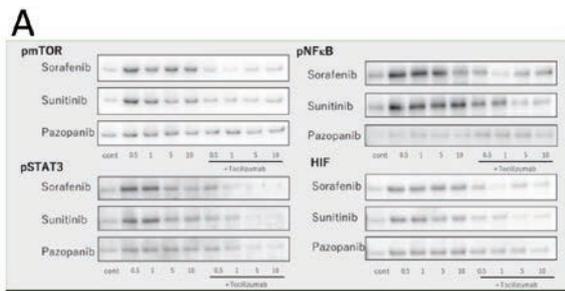
当本講座では薬物耐性のメカニズムの一端を明らかとし、これまで他疾患に用いられてきた薬剤を利用した、薬剤耐性克服法を提案します。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

これまで本学ではTRセンターを中心とした橋渡し研究の一環として、手術で採取された癌組織における遺伝子発現を解析してきました。この研究により私達が癌治療の戦略を考えるのに十分多くのデータが蓄積されました。我々は、これらのデータから、癌遺伝子以外の候補から、数種の遺伝子に注目し癌における役割を解析した結果、癌治療への応用が可能であることを見いだしました。また、本来、癌以外の疾患に用いられている薬の中には、他剤と組み合わせて使用することによって抗癌作用が増強されるものがある事もわかってきました。様々な薬の組み合わせを、特にサイトカイン制御に着目して各種癌細胞、ヌードマウスモデル、マウスにおけるIVISやPET-CT等も利用して、その効果を解析しております。

## 研究概要図

腎癌に対する分子標的薬とリウマチに使用されているトシリズマブとの併用効果



- A: 腎癌細胞に分子標的薬を投与するとmTOR、STAT3、NFκB等の分子が活性化し、細胞は増殖するが、トシリズマブを併用する事でそれらの分子の活性化を抑制する事ができる。分子標的薬の種類によって分子の活性化は反応がやや異なっている。
- B: ヌードマウス皮下移植モデルにおいて分子標的薬とトシリズマブの併用効果を動物用PET-CTで確認することができる。分子標的薬とトシリズマブの併用で、細胞活性が低下しSUV値が低下。腫瘍内には広範な壊死を誘導することができる。

Ishibashi K et al. *Oncotarget*. 2017 Jul 21;8(33):55230

キーワード 🔑 腎癌、泌尿器癌、生物学的製剤、分子標的薬

# 炎症をターゲットにした癌治療の開発



先端癌免疫治療研究講座 柴田 昌彦 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

癌の発生が炎症を伴う組織に出現することは古くから知られています。私たちはより効果的な癌免疫療法を開発するために、健常人や癌患者さんの血液から免疫能、栄養状態の評価を行い、化学療法や手術後の生存期間などとの関連を検討してきました。

その結果、癌患者さんでは好中球/リンパ球比 (NLR) のような炎症のマーカーが高く、栄養状態と細胞性免疫能とは負の相関を示すことを発見しています。また癌化学療法の効果はNLRが低い患者さんで良好であり、これらの患者さんでは生存期間も長いことがわかりました。ここで関連する免疫抑制には骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) や Th17 といった細胞や interleukin-17 のような炎症性サイトカインや VEGF といった蛋白が関わっていることを見出しました。

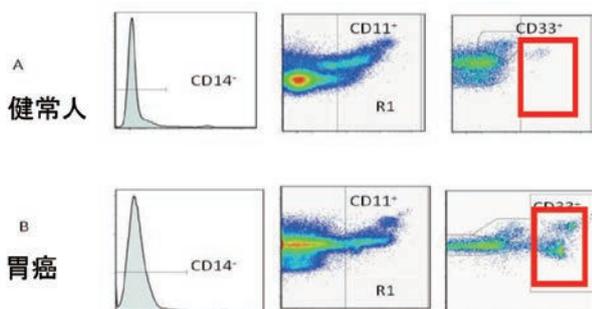
## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

最近進歩が著しい癌免疫療法も細胞性免疫能が低下しては効果がありません。また炎症反応が高い患者さんでは化学療法の効果が弱いことなどを考慮すると、抗炎症療法を化学療法、免疫療法と併用することが効果的であると考えられます。また化学療法を施行している癌患者さんで抗炎症療法を行うことによって栄養状態が改善したり長期間の継続が可能となるなどの効果が期待されます。また、癌検診の一環として炎症反応の検査でスクリーニングをかける、あるいは癌の高リスクな健常人で癌の予防を目的とした抗炎症薬 (NSAIDs) の服用などといった積極的な癌治療、癌の予防対策が可能となります。これまでの研究結果は内外で広く評価され、私たちは本邦では指折りの「癌と炎症」に特化した研究チームと自負しています。このようなテーマに興味のある方は是非ご連絡いただき、共同研究などをご提案させていただければ幸いです。

## 研究概要図

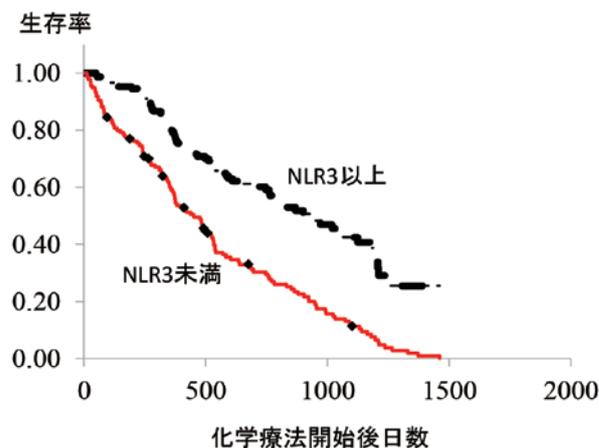
### 末梢血中の骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC)

末梢血のMDSCをフローサイトメトリー法で測定しました。上段Aは健常人、下段Bは癌患者さんです。赤枠の中がMDSCです。胃癌ではこのようにMDSCが増加しています。(Ohki S, Shibata M, et al. Oncol Rep 28: 453-458, 2012)



### 胃癌患者さんの予後と炎症マーカー NLR

胃癌の化学療法開始後の生存率をKaplan-Meier法で解析した結果です。NLR (好中球/リンパ球比) が3以上の患者さんでは明らかに予後が不良でした。(Gonda K, Shibata M, et al. Mol Clin Oncol 7(6) 1073-1078, 2017)



キーワード 🔑 癌と炎症、免疫能、NLR



## 免疫学講座

# 補体活性化メカニズムの解明と抗補体薬の開発に向けた研究



主任教授 関根 英治

### はじめに

免疫学講座では、開講時からの研究テーマである補体活性化のメカニズムの解明や、補体関連疾患に対する抗補体薬の開発、SLEなどの自己免疫疾患における自己抗体産生機序に関する研究を行っています。この場を借りて講座の研究内容をご紹介します。

### 免疫系における補体の役割

ヒトを含む脊椎動物では、自然免疫と獲得免疫の2つの免疫機構を備えています。獲得免疫では、抗体やT細胞が中心となって身体に侵入した病原微生物を排除しますが、その能力が発揮できるようになるまでに数日ないし1週間の時間を要します。それまで対応するのが、食細胞や補体などで構成される自然免疫です。

補体は抗体とともに免疫系を支える重要なタンパク成分です。補体は約30種類の成分があり、補体系という複雑な補体分子の反応系を構成していますが、その役割は3つに集約されます(図1)。

- ①病原微生物に結合し、食細胞による貪食を助ける(オプソニン化)。
- ②食細胞などの白血球を感染局所に呼び寄せる(白血球の招集と炎症の惹起)。
- ③病原微生物に穴を開けて死滅させる(膜侵襲複合体の形成)。

このように、補体系は病原微生物を効率よく排除するために必要な免疫機構で、その原型はウニなどの棘皮動物にも存在します。

### 補体活性化におけるMASP-1とMASP-3の役割と、抗補体薬の開発

補体系で中心的に作用するのはC3という補体成分です。これを活性化する過程を補体活性化経路といい、「古典経路」「レクチン経路」「第二経路」の3つがあります(図2)。当講座では、レクチン経路と第二経路の活性化に関与する2つの酵素「MASP-1」と「MASP-3」に着目し、補体活性化におけるそれぞれの役割の解明に取り組んでいます。

補体は免疫機構の重要な一員ですが、過剰な活性化によりさまざまな炎症性疾患に関与することが知

られております。近年、加齢黄斑変性や虚血・再灌流障害などでは、レクチン経路と第二経路の活性化により臓器障害に至るメカニズムが解明されつつあります。当講座では学内の臨床講座や製薬会社とも連携し、レクチン経路と第二経路の活性化を抑制する抗補体薬(sMAP-fH)(図3)などの開発に取り組んでいます。

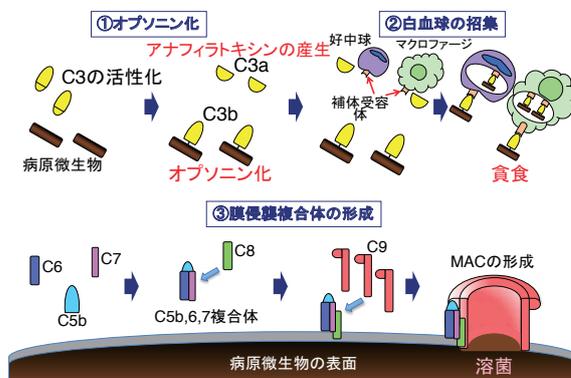


図1.免疫系における補体の役割

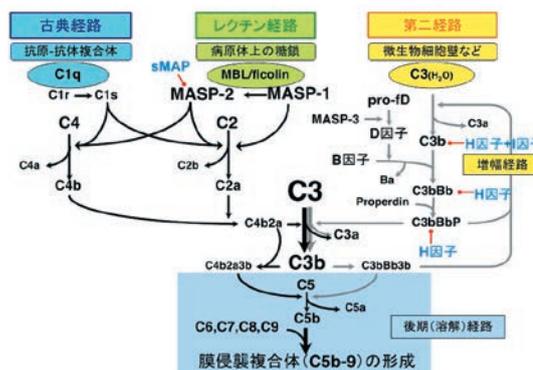


図2.補体の活性化経路

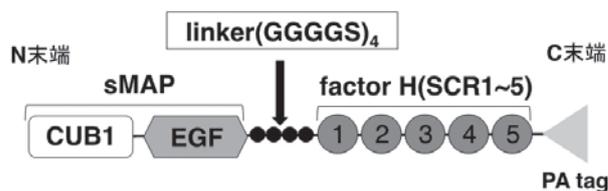


図3.抗補体薬sMAP-fHの基本構造



## 微生物学講座

# 疾患を起こす微生物、健康を守る微生物



主任教授 錫谷 達夫

医学で研究されてきた微生物学は、病原微生物の性質を調べ、疾患の診断法や治療法の開発を目指す病原微生物学でした。しかし、次世代シーケンサーが開発され、私達の体を棲みかとする微生物群（常在菌叢と呼びます）の解析が可能となり、健康を守る微生物の研究もトピックスとなっています。微生物学講座では「疾患を起こす微生物」の研究としてサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus; CMV) を、「健康を守る微生物」として常在菌叢と食品が持つ機能性との関係を研究しています。

### ■先天性サイトメガロウイルス感染の研究

胎児期のサイトメガロウイルス (Cytomegalovirus; CMV) 感染を先天性CMV感染と呼び、日本人の300人に1人が感染者です。この方々にどのような病気が起こるのかは良く分かっていませんでしたが、精神発達遅滞や両側性高度聴覚障害を起こすことが1900年代末、欧米から報告され始めました。

CMVは人類のほとんどのに感染していますが、免疫不全患者 (AIDSや臓器移植の患者さん) や先天感染者でのみ疾患を起こします。皆さんも尿や唾液にCMVを排泄していますし、妊婦さんの膣にも、そして母乳中にも1ml当たり数百万匹ものCMVが分泌されることがあり、日常生活の中で知らないうちにCMVをうつし合っています。従って、「言葉が遅い」とか、「うちの子供は耳が聞こえないのではないか」と気づく生後半年や1歳時に、そのお子さんのCMV感染が先天感染か出生後の感染かはもはや分かりません。この診断の難しさから、先天性CMV感染の研究は大変遅れていました。私達は、日本人が「母子の絆」の証として保管している乾燥臍帯 (図1) が胎児の組織であ

ることに注目し、PCR法で臍帯からCMVを証明する先天性CMV感染の診断法を開発しました。耳鼻咽喉科と共同で県内の聴覚障害を持つ小児を調べたところ、15%が先天性CMV感染による聴覚障害であることを突き止めました。さらに、厚生労働省の班研究として2万人を超える新生児を調べ、先天性CMV感染者の20~30%に何らかの障害が生じること、つまり、日本人の1000人に1人はCMV感染によって障害者になっていることを明らかにしました。マウスCMVを使って、ほぼすべてのマウスを聴覚障害にするモデルの開発にも成功しましたので、発症のメカニズムや予防法、治療法の研究を進めているところです。

### ■健康を増進する食べ物と常在菌叢

様々な食材の抗菌活性や抗ウイルス活性を調べたり、ヨーグルトの効能の臨床研究、マウスを使った味噌の機能性の研究などを進めています。今、特に力を注いでいるのが

- ①味噌がメタボリック症候群を予防し、脂肪肝を予防する優れた機能性を持つことを明らかにしましたので、その機序を明らかにすること
- ②ベリー類 (図2) を使ってイソジンに変わる安全なうがい用、歯周病予防用のトローチを開発したり抗酸化能の高い食品を開発することです。

こういった研究をとおして風評被害に苦しむ福島県の農業や食品産業を応援し、その成果が世界に“健康”を輸出する新たな日本のイノベーションへと発展できればと夢見ています。

微生物学講座では現在7名のMD-PhDの学生と4名の大学院生がそれぞれのペースで研究を楽しんでいます。



図1.乾燥臍帯



図2.野生のカシス

# 病態 · 創藥



# オキシトシンに注目した 抗肥満・抗生活習慣病治療



病態制御薬理医学講座 下村 健寿 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

肥満や生活習慣病は現代社会において大きな問題になりつつあります。

そんな中、オキシトシンは従来は射乳ホルモンとして知られていましたが、近年の研究により脳内における作用が注目されています。社会性に対する作用からオキシトシンの点鼻投与が自閉症に対する治療薬として検討されています。

オキシトシンは脳内の摂食中枢に作用して摂食量の低下、体重の減少を引き起こします。また脂肪肝や耐糖能といったメタボリック症候群に対する治療効果も報告されています。我々の研究室ではこれらオキシトシンの効果に着目し肥満・生活習慣病対策として研究しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

現代社会において肥満や糖尿病などの生活習慣病が問題になっています。来る高齢化社会において糖尿病や肥満の罹患歴を有する患者は脳卒中・認知症や寝たきりなどの状態になりやすいとされています。

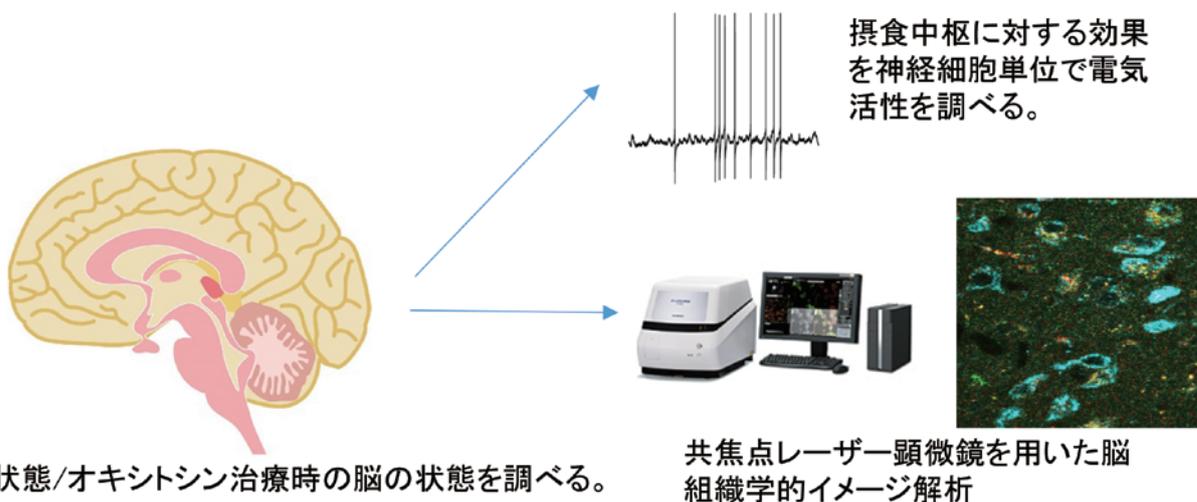
我々は「オキシトシン」と「脳」をキーワードにこれら肥満・生活習慣病の研究をしてきました。

脳の研究には経験と高い技術が要求されます。当研究室では長年の経験に基づくマウスやラットを使った脳研究・行動解析・共焦点レーザー顕微鏡に基づく脳組織観察・脳スライスパッチクランプに基づく電気生理学的検討を行っております。抗肥満・生活習慣病に興味のある方はご相談ください。

## 研究概要図



オキシトシン治療により抗肥満効果だけでなく抗生活習慣病効果も期待できる。



肥満状態/オキシトシン治療時の脳の状態を調べる。

**キーワード** 肥満、オキシトシン、脳スライスパッチクランプ、共焦点レーザー顕微鏡

# ①異所性脂肪・心臓脂肪・サルコペニアの病的意義の解明と新しい診療コンセプトの構築

## ②糖尿病発症因子の臨床・基礎的解析



糖尿病内分泌代謝内科学講座 島袋 充生 教授

### 概要(特徴・独自性・新規性)

我々は、心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニア病態(ミトコンドリア機能低下)が、生活習慣病の発症進展に重要な役割を果たすというコンセプトを着想しました。

当講座ではこのコンセプトを実証し、メカニズム解明をすすめるために、第一に心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアの存在様式が、生活習慣病、心臓血管病の発症・進展におよぼす病的意義を探る、第二に心臓脂肪・異所性脂肪由来の生理活性物質を網羅的に検証し、生活習慣病、心臓血管病の病態に関わる分子メカニズムの解明を計る、第三に、心臓脂肪・異所性脂肪・サルコペニアを考慮した新しい診療コンセプトを構築する、ことを目指しています。

### 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

現在進めているのが、(1)臨床疫学研究の計画、統括、データ収集および解析、これは、基本的な身体・検査情報に加えて、①サルコペニアの指標である握力や10m歩行、②体組成(in-bodyで測定)、③食行動に関するアンケート、④心の健康チェック(K6)、⑤認知症検査(moca-J)などを含まず、(2)遺伝子改変および高脂肪食負荷モデルの作成・病態解析、(3)モデル動物およびヒト組織のマイクロRNAおよびプロテオミクス解析、食行動異常と脳腸連関との関係、脳内報酬と腸内細菌の関連、などです。

当講座の臨床・基礎での実験開発で連携に興味のある方はお気軽にご相談ください。

### 研究概要図

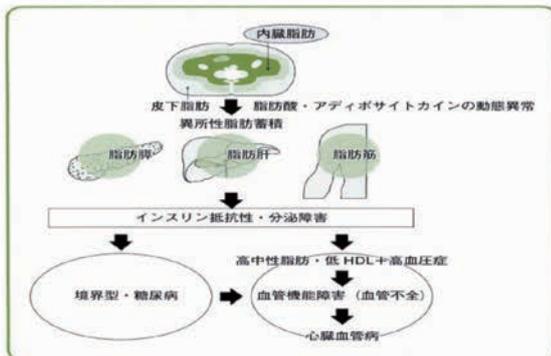


図1 異所性脂肪とメタボリックシンドローム(Diabetes Frontier Vol. 27 No3. 2016より引用)

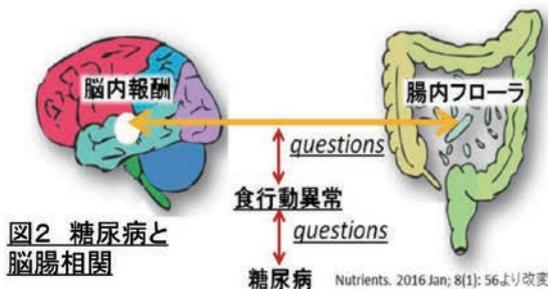


図2 糖尿病と脳腸相関

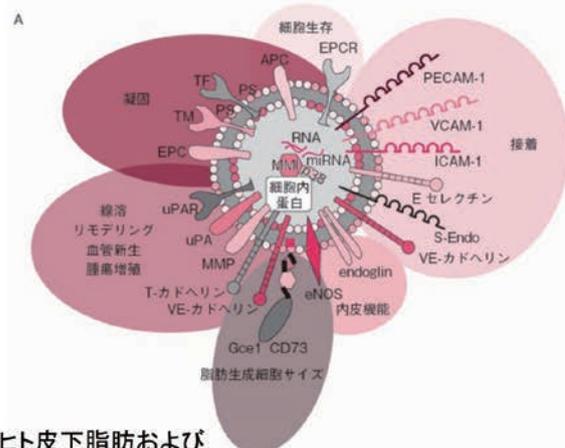


図3:ヒト皮下脂肪および心臓脂肪サンプル採取と生理活性物質の解析

キーワード 🔑 心臓脂肪、異所性脂肪、サルコペニア

# 慢性膀胱虚血に伴う膀胱過活動のRhoA/Rho-kinase経路を介した発症メカニズムの解明と新規治療薬の開発に向けての基礎的研究



泌尿器科学講座 赤井畑 秀則 助手

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

本邦では約810万人が過活動膀胱 (OAB) に罹患しています。OABの重要な病因として、動脈硬化に伴う慢性膀胱虚血が挙げられています。一方で、虚血による血管平滑筋のれん縮にRho-kinase (ROK) の関与が指摘されています。しかしながら、虚血による膀胱平滑筋におけるROK活性について報告した研究はありませんでした。

そこで今回、我々が開発した動脈硬化による慢性膀胱虚血モデルを用いて、慢性虚血膀胱におけるRhoA/ROK経路を介するカルシウム非依存性収縮の変化を検討しました。その結果、慢性虚血膀胱の平滑筋は収縮力が低下するがその収縮が弛緩せずに維持されること、その収縮力の維持にRhoA/ROK経路の活性化が関与している可能性があることが示唆されました。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

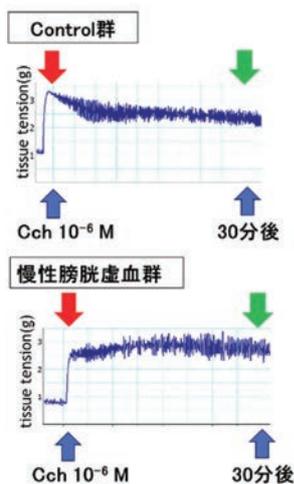
我々が開発した慢性膀胱虚血ラットモデルは膀胱栄養血管に動脈硬化性閉塞性変化を起こすため、慢性膀胱虚血と膀胱が酸化ストレスを介して過活動膀胱に至る過程を研究できる実験モデルです。今回、このラットモデルを用いて、慢性虚血が膀胱平滑筋のRhoA/ROK経路に影響を及ぼすことを初めて証明しました。RhoA/ROK経路の亢進と平滑筋の異常収縮との関連は報告があり、慢性虚血による膀胱過活動にRhoA/ROK経路が関与する可能性が本研究により示唆されました。今後、慢性虚血が引き起こす膀胱過活動の発症メカニズムのさらなる解明に努め、新しい治療薬の開発につなげていきたいと考えます。

## 研究概要図

慢性膀胱虚血群はコントロール群と比べ、膀胱平滑筋のカルバコール (Cch) に対する一過性収縮反応は低下していましたが、一過性収縮に引き続く収縮が減衰せず収縮力を維持しておりました。

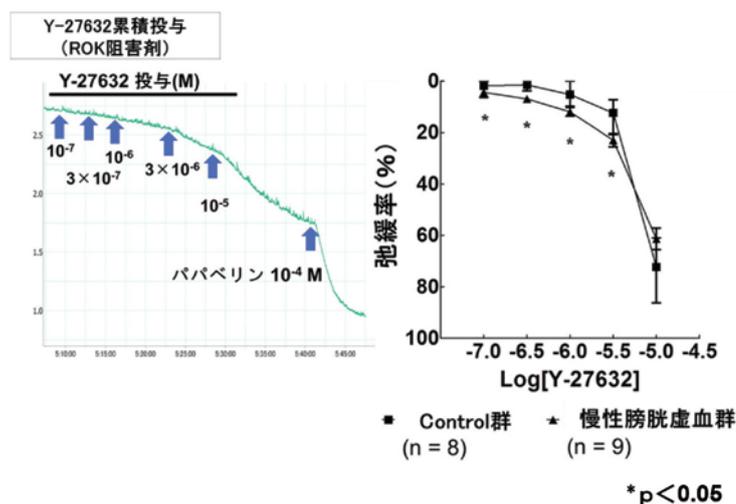
この膀胱平滑筋の持続性収縮へのY-27632 (ROK阻害剤) 累積投与による弛緩反応では、慢性膀胱虚血群がControl群と比較して有意に弛緩していました。

図1. Cchに対する一過性・持続性収縮反応



↓ : 一過性収縮反応    ↓ : 持続性収縮反応

図2. Y-27632 (ROK阻害剤) による弛緩反応



■ Control群 (n = 8)    ★ 慢性膀胱虚血群 (n = 9)

\* p < 0.05

キーワード 過活動膀胱、動脈硬化、慢性虚血、RhoA/Rho-kinase経路

# 前立腺肥大症に対するゲノム薬理学に基づくオーダーメイド医療実現のための技術開発



泌尿器科学講座 小島 祥敬 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

前立腺肥大症は、50歳以上の約50%の中老年男性に発症する疾患で、排尿障害や蓄尿障害などの下部尿路機能障害を引き起こします。生活の質を著しく損なうため、超高齢社会の到来とともに重要な疾患として位置づけられています。

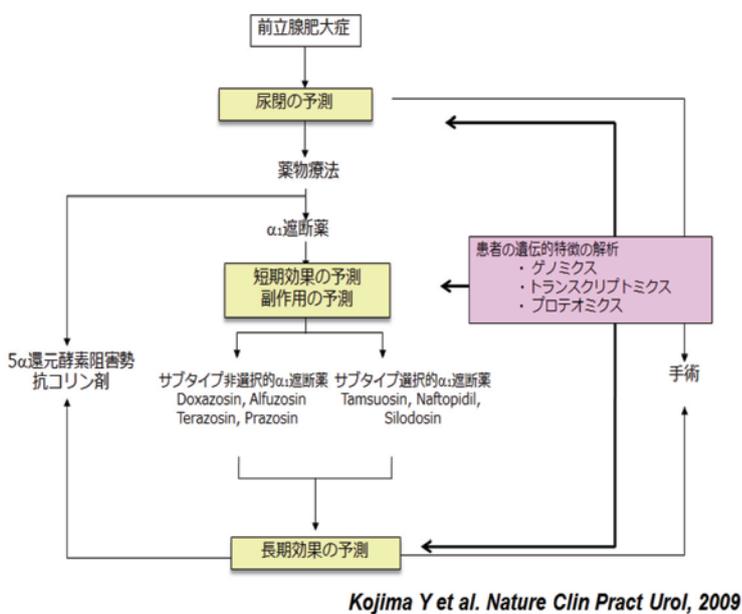
前立腺肥大症に対して $\alpha$ 1遮断薬は効果的で標準的な薬物治療とは言いながら、その薬剤効果には個人差があります。その大きな原因として、薬剤の応答性が遺伝的背景に基づいて個々の症例によって異なる可能性が考えられます。前立腺肥大症はQOL疾患であり、薬剤の効果と副作用を意識して、効率的な薬物の投与が、オーダーメイドに行われることが望まれています。私たちはこの点に着目し研究を行っています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

ゲノム薬理学とは、薬剤効果に患者個人の遺伝的性質がどのように関与するかを研究する学問領域です。私たちはこれまで個別化医療の実現を目指して研究を行い、前立腺組織の受容体の発現量により薬剤効果が規定されることを明らかにしてきました。今日のオーダーメイド医療の中心は、一塩基遺伝子多型 (SNP) です。私たちは、前立腺肥大症薬物治療における適正用量および薬剤効果を服薬前に予測する、より詳細なアルゴリズムを作成し、臨床的実用化に向けた研究を行いたいと考えています。

## 研究概要図

ゲノム薬理学に基づく前立腺肥大症薬物治療におけるオーダーメイド医療の可能性



## 薬理ゲノミクスとオーダーメイド医療

**Genomics**  
DNA: ゲノム解析 (SNP)  
RNA: トランスクリプトーム解析 (マイクロアレイ)

**Proteomics**  
蛋白質: プロテオーム解析

**Metabolomics** 代謝物質

薬剤に対する responder/non-responder を特定

高い臨床効果  
副作用のリスクを軽減

薬物療法の至適個別化  
: The right drug into right patient !!

“オーダーメイド医療の実現”

キーワード 前立腺肥大症、ゲノム薬理学、オーダーメイド医療

# 前立腺肥大症発症機構の解明と 新規創薬開発にむけた基礎的研究



泌尿器科学講座 秦 淳也 助教

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

前立腺肥大症は、50歳以上の約50%の中老年男性に発症する疾患で、排尿障害や蓄尿障害などの下部尿路機能障害を引き起こします。前立腺の腫大が、アンドロゲンが低下する中～高齢者に認められるのは、アンドロゲンのみでその病態を説明できないことを意味しています。前立腺の発育が、胎児期と中年～高齢者に大きくわけて2つの時期に認められることから、中年～高齢者の前立腺の胎生化が前立腺肥大症の発症原因とも考えられ、実際にその概念に則した前立腺間質優位の肥大モデル動物の作成が報告されています。

前立腺肥大症に伴う下部尿路症状に対する薬剤は、多く存在しますが、前立腺の機械的閉塞に対する薬剤は5 $\alpha$ 還元酵素阻害剤のみです。しかし5 $\alpha$ 還元酵素阻害剤はPSA上昇マスクや前述したハイリスク前立腺癌の問題があります。そこで私たちはホルモン非依存性の前立腺肥大症発症メカニズムの解明とそれに伴う新規治療薬の開発を目指した基礎的研究を行っています。

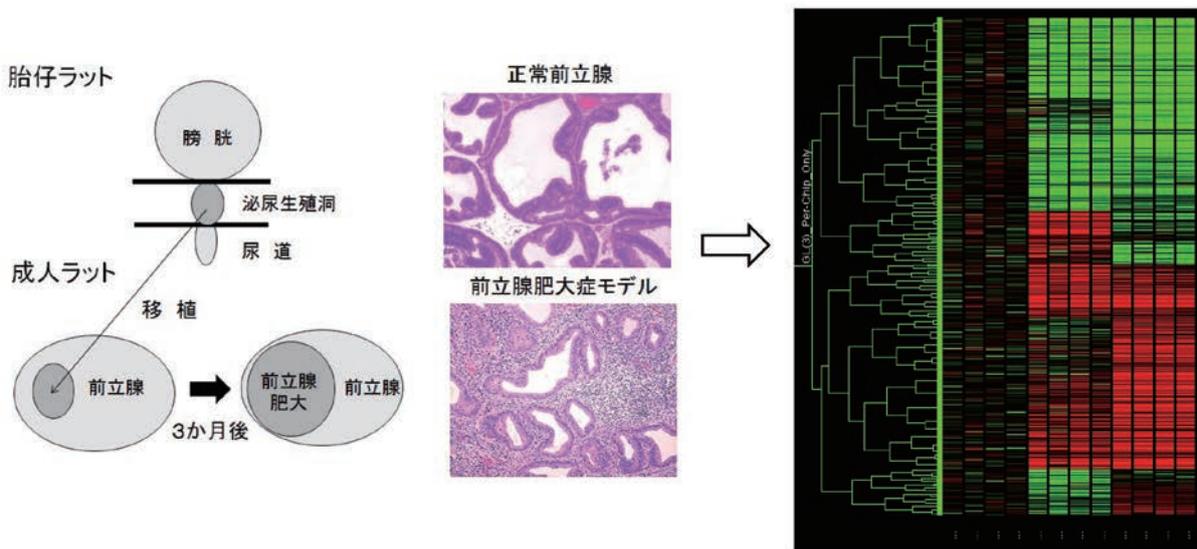
## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

今日の分子生物学の発達により、前立腺肥大症の病態を遺伝子レベルで捉えようとする試みがなされています。特に、マイクロアレイを用いた網羅的な遺伝子発現情報解析から、さまざまな関連遺伝子の同定がなされています。

これまで私たちは、前述の前立腺間質優位の肥大モデル動物を用いてマイクロアレイ解析を行い、Pathway解析とontology解析の結果から、免疫反応に関与する遺伝子の増加が著明であることや、アポトーシスやアンドロゲン関連遺伝子、TGF- $\beta$ シグナル伝達系、細胞接着因子、コレステロール合成経路関連遺伝子の増減が認められることを証明してきました。これら網羅的遺伝子解析により得られたデータをもとに、前立腺肥大症の病態解明と、新しい創薬開発に取り組みたいと考えています。

## 研究概要図

前立腺肥大症の病態解明と新しい創薬開発



キーワード 前立腺肥大症、細胞増殖、創薬開発

# 皮膚線維化、創傷治癒遅延を改善する 創薬の新規発見に向けた解析



皮膚科学講座 山本 俊幸 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

我々の教室では、皮膚という臓器における様々な現象を通して、そのメカニズムに迫る解析を目指しています。

線維化、創傷治癒、癌化のメカニズム、自己免疫などをテーマに、それらを抑える新たな創薬の発見に向けての研究を行っています。

候補となりそうな化合物を有しておられる企業や研究所との共同研究を是非行いたいと考えています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

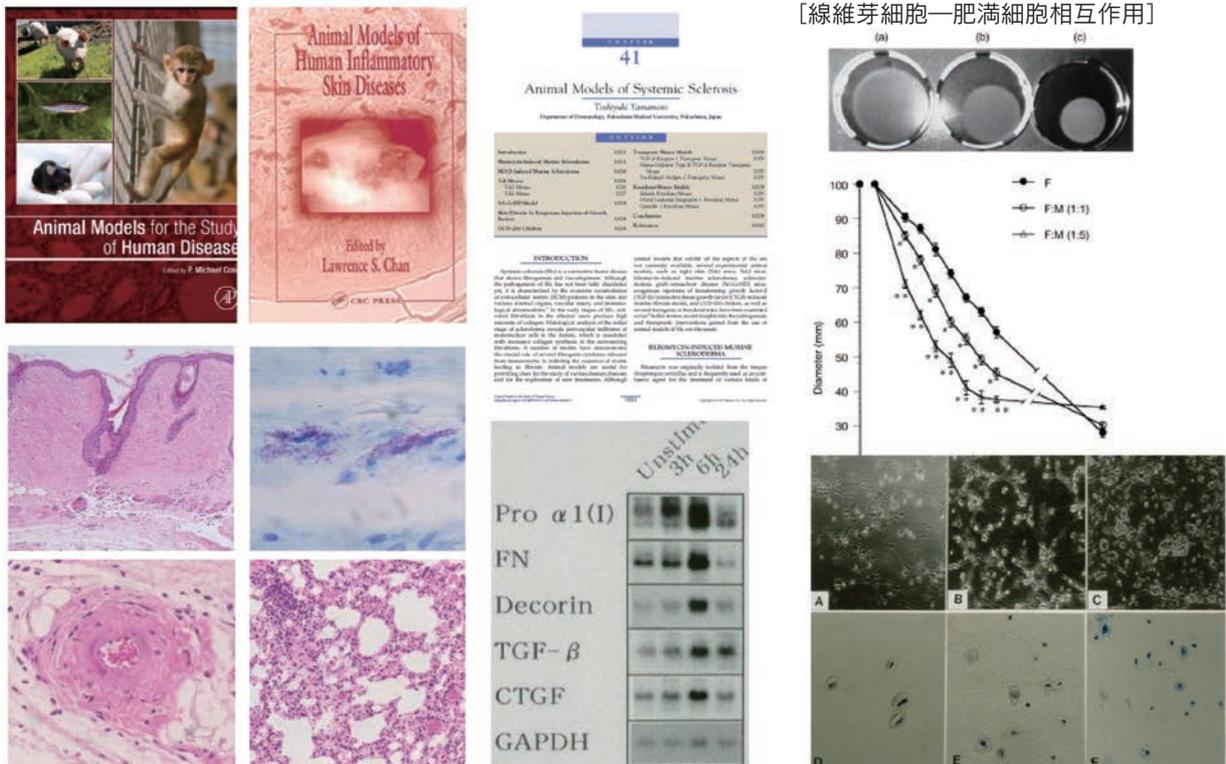
我々の確立した、皮膚硬化モデルは線維化のメカニズムの解析ならびに、抗線維化薬が期待される新たな創薬の開発に欠かせないものとなっており、これまでいくつかの研究所と共同研究やアドバイスをしてきました。今後も、新たな化合物などを有する企業と共同研究を考えています。

さらに、創傷治癒遅延モデルも有しており、創傷治癒を促進する薬剤の効果を試したいと考えています。

最近ではフットケア外来が導入され、リウマチや糖尿病など、足趾の変形に伴い生じる様々な皮膚の変化や足白癬などに対応することができるよう、産学連携にも対応しています。

## 研究概要図

ヒト疾患モデル動物の成書にも、プレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスが掲載されています。



キーワード 皮膚線維化、創傷治癒、創薬、癌化

# 基礎と臨床からの腰痛の病態解明

## 腰椎疾患モデルでの治療標的と多面的プロファイリング解析



整形外科科学講座 紺野 慎一 教授

### 概要 (特徴・独自性・新規性)

腰痛は、自然経過が良好ですが、中には慢性化する症例があります。最近では、慢性化の要因が少しずつ解明されてきています。しかし、腰痛の経過を予測するには、さらに十分な検討が必要です。腰痛の程度が軽度であるにも関わらず、日常生活での障害が強い症例では、心の健康度が低い、ストレスがある、仕事(職場環境、収入、人間関係)への満足度が低いということが判明しています。身体的疾患のみならず、患者背景を多面的に評価することで、多面的な治療が必須といえます。さらに、基礎的研究では、対象背景の多様性に影響されることなく、神経由来の疼痛関連行動を評価することができます。これらの利点を生かし、基礎研究と臨床研究をリンクさせることが、意義のある成果となると考えられます。

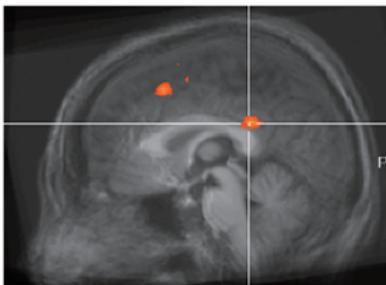
### 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

患者背景を多面的に評価する手段の1つとして、脳イメージングがあります。脳画像法の発展に伴い、疼痛認知に関連する脳活動の研究が盛んに行われています。我々は、慢性腰痛患者での脳活動が健康人と異なることを明らかにしてきました。また、簡便でかつ多面的評価が可能な「整形外科患者に対する精神医学的問題評価のための簡易質問票」(Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients; BS-POP)での評価を組み合わせることで、心理的要因の影響や疼痛の慢性化の機序の解明の基盤になると考えられます。さらには、神経疼痛分野で汎用されている病態モデルではなく、臨床に即した病態を反映した動物モデルを用いて、創薬のターゲットを絞ることや、薬物療法の効果を解析しています。ご興味のある方は、ご相談ください。

### 研究概要図

#### 1、慢性化の究明

- 機能的MRI (fMRI)
- 慢性腰痛の特異的脳賦活部位の検討

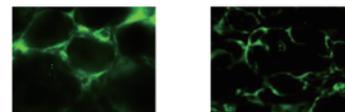


- 心理的評価  
「整形外科患者に対する精神医学的問題評価のための簡易質問票」(Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients; BS-POP)  
他の評価法との組み合わせによる多面的診療
- 評価のための尺度開発

Yoshida Y et al J Orthop Sci 16, 2011  
Kobayashi Y et al Spine 34 2009  
Mastuo Y, et al J Anesth 2017

#### 2、腰椎疾患モデル

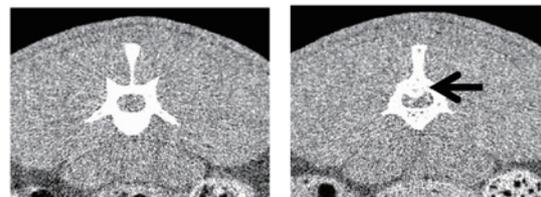
##### a. 髓核留置モデル ～腰椎椎間板ヘルニアを再現～



- 疼痛関連行動の評価
- 神経内の炎症性サイトカインの発現

##### b. ラット馬尾圧迫モデル

##### ～腰部脊柱管狭窄(馬尾型)を再現～



馬尾圧迫なし

馬尾圧迫あり

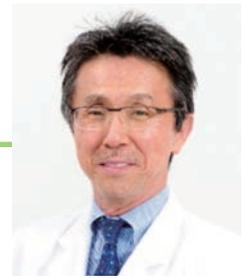
治療標的候補の検索  
薬物の投与効果の検証

Sekiguchi M et al Spine 29, 2004  
Yonetake T, et al Spine 33, 2008  
Wertz K et al Spine 36, 2012

Sasaki N et al Spine 32, 2007  
Otoshi K et al Spine 35, 2010

**キーワード** 慢性腰痛、心理社会的因子、機能的脳画像、腰椎疾患モデル、疼痛関連行動、リエゾン診療

# 脊椎・脊髄疾患に対する保存的 および外科的治療に関する統合的研究



整形外科・脊椎外科 講座  
リハビリテーション科  
(会津医療センター)

白土 修 教授  
半谷 智辰 医療技師  
遠藤 達矢 医療技師

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

私達の講座では、脊椎・脊髄疾患の患者に対する保存的および外科的治療に関する研究を、日々継続し、実施しています。

脊椎疾患の原因は多岐にわたり、乳児から高齢者まで生じ得る病態であり、近年は特発性側弯症や高齢者の脊柱変形(側弯・後弯)に対する治療に力を入れています。

手術療法に関しては、脊柱矯正固定術の成績に関する研究や各脊椎疾患に対する手術術式による違いの検証を進めています。

保存療法に関する研究では、手術前後の身体機能の特徴に関する研究、体幹筋トレーニングやストレッチングの効果に関する検証、各脊椎疾患を有する患者のVICON三次元動作解析装置を用いた歩行分析を進めています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

私達の講座では、年間約700例を数える手術件数があり、脊椎・脊髄疾患の診断から治療に至る様々な分野に貢献できる可能性が示唆されます。

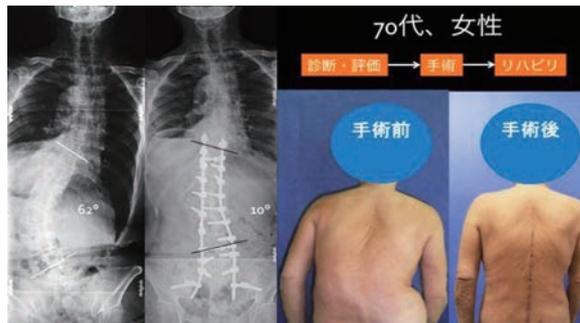
- ・United Biomech Japan株式会社との産学連携によるNew TRENDスパイナルシステム(K.O.S.A)の開発
- ・VICON三次元動作解析装置による客観的な動作分析手法や手術後のADL改善予測法の確立
- ・薬剤の疼痛、骨密度改善効果の検証
- ・新たな体幹装具の開発
- ・リハビリテーション評価・治療器の開発
- ・地域住民への予防的介入

ここに挙げたものはほんの一部に過ぎないと思われます。整形外科の中でも特に、脊椎・脊髄疾患に関して興味のある方は、ご遠慮なくご相談ください。

## 研究概要図



New TREND スパイナルシステム(K.O.S.A)  
国内製造販売承認取得



70代、女性  
診断・評価 → 手術 → リハビリ  
重度の側弯症を伴う腰部脊柱管狭窄症の手術例



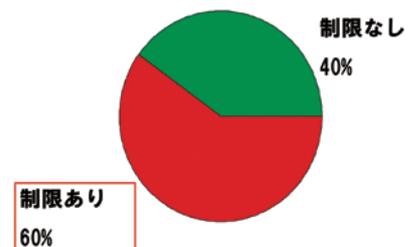
術中リアルタイムCT撮影装置



3次元歩行解析

腰椎後弯角	-0.805
脊柱傾斜角	-0.669
伸展ROM	0.608
腰椎可動域	0.669
伸展筋力	0.428

脊柱変形患者の歩行速度に対する  
各身体機能の相関関係



脊柱変形患者における  
股関節機能制限を有する割合

キーワード 🔑 脊椎・脊髄疾患、脊椎・脊髄手術、脊柱変形、脊柱アライメント、特発性側弯症



## 病態制御薬理医学講座

# 臨床への還元を目指した病態制御のための薬理学研究を推進



主任教授 下村 健寿  
准教授 前島 裕子

講師 三坂 眞元

薬理学講座では、臨床への還元を目指した「病態制御のための薬理学」を目指しています。

### 1. 肥満における病態解明と治療薬の開発

現代社会においては肥満とそれに伴う生活習慣病の発症が大きな社会問題になりつつあります。そこで当講座では脳における摂食の制御、体重の調節機序について研究をすすめています。

特に摂食抑制作用を有するオキシトシンならびにネスファチン1に関する研究を行っています。そのひとつとしてネスファチン1ニューロンの新たな神経回路の発見を行いました(図1)。これらの神経ペプチドを有するニューロンによる神経支配や活性を様々なテクニックを駆使して研究しています。

また概日リズムと摂食・肥満の関連についても積極的に研究しています。

### 2. 新生児糖尿病・DEND症候群の研究

新生児糖尿病は膵臓におけるインスリン分泌を制御するK<sub>ATP</sub>チャネルの遺伝子異常によって発症します。

高血糖だけを呈する場合もありますが重症例ではてんかん、発達障害、低筋力などの極めて重篤な症状を呈します。高血糖に対しては多くの場合において2型糖尿病治療薬であるSU剤が有効であることがわかってきています。しかし、脳神経症状についてはまだ不明の点が多く、決定的な治療法もありません。当講座ではこの治療法の発見のためモデル動物を作成し脳スライスパッチクランプをはじめとした技術を駆使して病態機序ならびに治療法の発見に努めています。

### 3. お茶と薬の相互作用(図2)

私達が日常摂取する食物や飲料の中には薬物の体内での動き(薬物動態)や効果を変化させてしまうものがあります。代表的な例としてグレープフルーツによる薬物の代謝阻害がありますが、私達は特に緑茶に着目し、どのような薬物とどのような相互作用を起こすかについて細胞実験や健康な人を対象とした臨床試験を行って調べています。最近では、緑茶に含まれるカテキンと高血圧の治療薬であるナドロールを同時に服用すると、カテキンがナドロールの吸収を抑制し、血

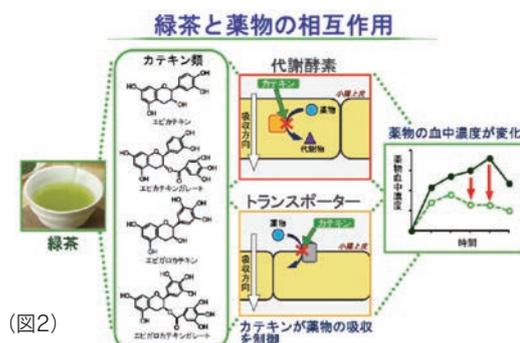
中濃度を有意に低下させることを見出しました。このときのカテキン摂取量は煎茶一杯分に含まれる量と同程度だったことから、実際に高血圧治療のためナドロールを服用している患者さんが普段からお茶を飲んでいた場合、ナドロールの治療効果、つまり血圧を下げ作用が弱まってしまう可能性が示唆されました。このように臨床薬理的な観点から、緑茶と薬物との相互作用の解明を進めています。



(図1)

### 4. 骨格筋萎縮機構の解明と治療薬の開発

健康的な生活に骨格筋量の維持は不可欠です。しかし加齢や長期入院、ガンなどによる筋萎縮から回復するのは容易ではありません。私達は筋萎縮の治療薬開発を目標として骨格筋量調節のメカニズムを研究してきました。最近、私達はある化合物で骨格筋モデル細胞を処理すると、モデル細胞の筋肉への分化促進や筋肥大が起きることを見つめました。またこのとき哺乳類ラバマイシン標的蛋白質(mTOR)という細胞内で蛋白質合成を制御する蛋白質を活性化させていることも見つけました。今後は、この化合物がいかにしてmTORを活性化させているのか、その作用機序の解明を目指しています。この研究から、将来、有望な筋萎縮治療薬が見つかるのではないかと期待しています。



(図2)

# 社会 · 疫学



# 地域高齢者における 余暇活動と認知機能の関連



公衆衛生学講座 岩佐 一 講師

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

認知症はいちど発症してしまうと根治することが難しいのが現状です。そのため、認知症を予防すること(認知症予防)に関心が集まっています。

欧米では、読書やパズルなどの余暇活動を積極的に行う高齢者は、認知症の発症リスクが低いことが報告されています。これらの知見は、日本における「生きがい型」認知症予防(厚生労働省:「認知症予防・支援マニュアル」)の科学的根拠とされています。しかしながら、欧米と日本では、高齢者のライフスタイルが異なっており、欧米の知見をそのまま日本の認知症予防に適用することは適切ではありません。

そこで我々は日本にお住まいの高齢者を対象として追跡調査を行い、余暇活動と認知機能の関連について調べています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

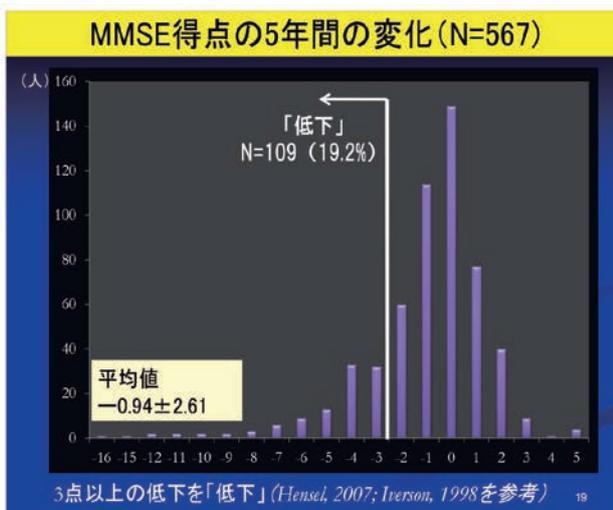
日本の都市部にお住まいの高齢者を対象として、余暇活動(趣味、社会参加、運動習慣)と認知機能低下の関連について追跡研究を行った結果、趣味を行う高齢者は認知機能が低下しにくいことが分かりました。本知見は、今後の日本における「生きがい型」認知症予防の推進に資する研究だと考えられます。

今後は、地域にお住まいの高齢者の健康づくりに役立てていただくために、小冊子を作成したり、一般向け広報を行うことにより、積極的に知見の周知を図っていきたいと考えています。

※本研究は、2013年11月に「三井住友海上福祉財団賞」を受賞しました。

## 研究概要図

余暇活動のうち趣味を行う高齢者は認知機能が低下しにくいことが分かりました。



## 余暇活動と認知機能低下の関連 (N=567)

	オッズ比	P
趣味 (ref. yes)	1.87 (1.16-3.02)	<0.01
社会参加 (ref. yes)	1.45 (0.89-2.34)	ns
運動 (ref. yes)	0.65 (0.63-1.74)	ns

※表中数値は「習慣(有り)」をref.とした場合のオッズ比(95%信頼区間)。(目的変数: 変化量 $\leq$ -3を「低下」、ロジスティック回帰分析)(N=567)。「認知障害無し(MMSE $\geq$ 24)で解析しても同様の結果(趣味: OR=1.65, 95%CI: 1.02-2.68)。

※出典: Iwasa et al. (2012) Journal of Psychosomatic Research 2012; 72(2): 159-164.

**キーワード** 地域高齢者、認知症予防、余暇活動、趣味、認知機能

# 地域・職域におけるメンタルヘルス・自殺対策 —住民・労働者のこころの健康の向上を目指して—



公衆衛生学講座 大類 真嗣 講師

## 概要(特徴・独自性・新規性)

地域でメンタルヘルス、自殺対策を行っていくうえで、鍵となるのが、①現状分析(既存データの分析やスクリーニング)、②普及啓発、③住民リーダーや地域の保健福祉従事者を対象とした人材育成、④多機関ネットワークの構築などがあげられます。これらを取り入れ、65歳以上の高齢者を対象に地域で行ったモデル事業<sup>\*1</sup>では、事業実施群の自殺死亡率が低下した結果が得られています。

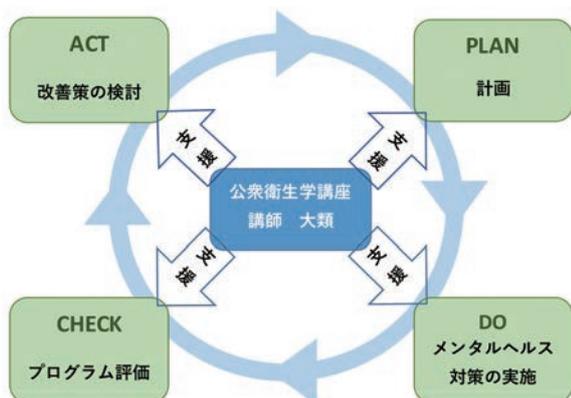
また、職場のメンタルヘルス向上のためには、ストレスを抱えても自分で対処する“セルフケア”が重要になります。現在、東京電力福島第一原子力発電所事故後の避難区域内で勤務する労働者を対象に、震災後の労働環境や生活環境の変化下にあっても精神的健康を保持できるセルフケアの方法について調査<sup>\*2</sup>を行っています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

地域でメンタルヘルス、自殺対策を行う際、どこに焦点を当てて、事業を展開していくかを判断するうえでも、現状分析が必須なのは言うまでもありません。しかし、既存の公的データや既存事業のデータはあるものの、その活用方法や分析方法がわからない場合や、実際の対策の進め方や事業の評価方法がわからない場合があるかと思います。その際にはご遠慮なくご相談ください。

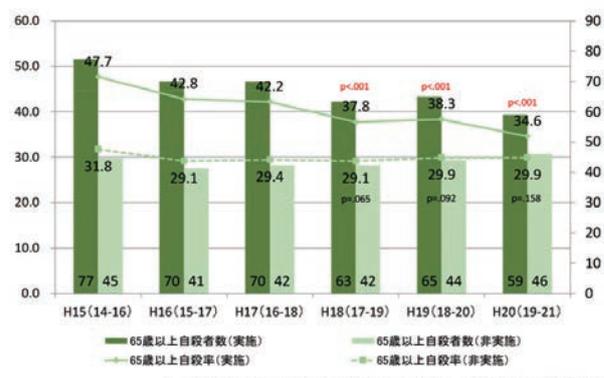
また、職場のメンタルヘルス対策を行うことは、国の定めた自殺総合対策大綱の中にも重要な位置づけをされており、労働者一人ひとりの日ごろからのセルフケアは、結果的に地域全体のこころの健康向上にもつながります。現在進めている調査で得られた成果を基に、事業等でのセルフケアを中心としたこころの健康づくりに役立てていきたいと思っています。

## 研究概要図



地域・職域におけるメンタルヘルス対策のPDCAサイクル

モデル事業実施市町村の自殺率の推移(65歳以上)



※ ベースラインをH15とし、H18・19・20の各年との数値をPoisson分布を仮定した検定を用いた比較  
※ 実施地域：山形県内16市町村

\*1 大類 真嗣, 荒木 京子, 石澤 真由美, 有海 清彦. 地域住民を対象とした山形県うつ病予防対策事業と自殺率低下との関連性についての検討, 2011, 公衆衛生 75(11): 895-9.

\*2 (公財) 福島県労働保健センター産業医学・産業保健調査研究助成制度「東日本大震災および原子力発電所事故後の勤労者の身体的・精神的健康度への影響」調査

**キーワード** 精神保健、自殺、地域・職域、事業評価、衛生行政、職場のメンタルヘルス

# 根拠に基づく 健康づくり事業の開発と評価



公衆衛生学講座 安村 誠司 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

介護予防制度が導入されて以来、要支援・要介護認定の高齢者は増加の一途をたどっています。高齢者が長く自立して生活できるように平成18年から介護予防事業が導入されました。その中でも動くことは、生活が不活発で心身の機能が低下してしまう状態である「生活不活発病(廃用症候群)」を予防するために重要です。

ところで、ご存知のように、太極拳はもともと中国古来から伝わる武術の1つですが、今では健康法として広く普及しています。私たちの研究では、太極拳の特徴的な動きを取り入れた、介護予防の体操を作成し、その効果を検証し、有効性を実証しました。

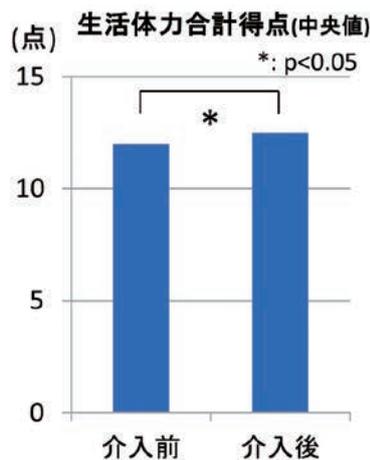
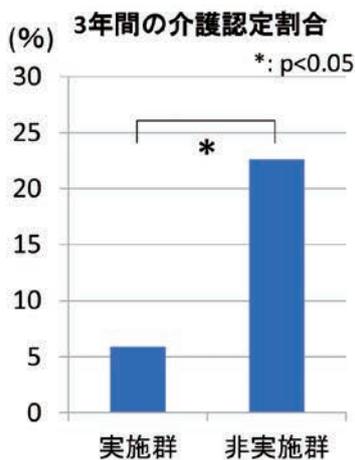
## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

高齢者が「自宅で」、「一人でも」、「楽しく」、「安全に」、「気軽に」、音楽に合わせて、映像を見ながら運動を継続できるように、喜多方市との共同事業として開発した体操のDVDはすでに販売枚数が1万枚を突破しました。数少ない根拠に基づく介護予防体操として、NHK「ためしてガッテン」でも紹介されました。

どのような運動や体操に介護予防の効果があるかについては、十分に明らかになっていません。高齢者の健康づくりに役立つ根拠に基づく運動や体操の開発は強く求められています。運動や体操を含め、健康づくり事業の開発と評価のノウハウがあります。遠慮なく相談頂ければと思います。

## 研究概要図

平成19年度保健事業推進功労厚生労働大臣表彰を受賞しました。



※要支援・要介護認定を受けていない65歳以上、実施群34人、非実施群84人

※体操教室を計15回実施

※出典：日本老年医学会雑誌 Vol.48 (2011) No.6 P699-706

キーワード 高齢者、健康づくり、体操、介入研究、介護予防、評価

# 東日本大震災前後におけるがん罹患動向に関する研究



腫瘍内科学講座 佐々木 栄作 助手

## 概要(特徴・独自性・新規性)

東日本大震災は福島県民に対して原発事故に伴う放射線被曝の他にも、様々なストレス、運動量の低下に伴う生活習慣病の増加などをもたらし、健康への影響は計り知れません。

これまで震災前後の種々の県民健康に関する調査研究の報告はありましたが、がんの罹患動向に関する包括的な報告はありませんでした。

そのため私たちは、福島県の地域がん登録データとがん診療連携拠点病院9病院の院内がん登録のデータを用いて、特に震災前後の動向について調査しています。震災前後で変化を認めたがん種に対しては、その理由について検討しております。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

国際的機関による、被ばくに伴う発がんのリスク上昇は考えにくいとされる報告の一方で、インターネット上では被ばくに伴う健康被害の様々な憶測や独自の解釈などがあふれており、国民の不安を煽っています。

東日本大震災前後でのがん罹患データの変化を詳細に検証し、その関連要因を検証すること、さらに、それを今後の検診・公衆衛生対策等に生かすことは、この未曾有の災害を経験したわが国における重要な課題と考えられます。またこれらの課題は、あるべき検診事業の姿や侵襲・負担の少ない検査によるがん診断ツールの開発などに生かされるものと考えています。

## 研究概要図

東日本大震災前後で各臓器がんの罹患率が実際にどのように変化するのか、また臨床病理学的特性がどのように変化するのかを評価するために、

- ・福島県内の医療施設から集計された地域がん登録データを解析します。
- ・右図の福島県のがん診療連携拠点病院である福島県立医科大学附属病院と地域がん診療連携拠点病院8病院の院内がん登録のデータを解析します。

放射線誘発性がんの潜伏期は5年以上あるとされているため、本研究期間のデータをベースラインとして使用し、今後10~20年間データを蓄積して動的变化を評価していきます。本研究期間内に下記項目を実施します。

- ①がん登録データを本研究に使用できるように変換登録する。
- ②震災前後の動向を評価する。
- ③震災前後にがん罹患動向に変化があるがん種に対しては、その関連要因を解明する。



### 〈福島県内のがん診療連携拠点病院〉

★：がん診療連携拠点病院

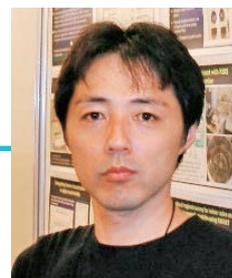
(福島県立医科大学附属病院)

●：地域がん診療連携拠点病院

(郡山市3施設、会津若松市2施設、いわき市2施設、白河市1施設)

キーワード 🔑 がん登録、東日本大震災、がん罹患率、がん検診

# 身の回りの放射線への環境診断



放射線物理化学講座 反町 篤行 准教授  
大森 康孝 助教・石川 徹夫 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私たちは、県民健康調査でカバーされていない線量評価を行うため、自然放射線被ばくに関してデータを収集したり、事故による被ばく線量評価に有用な環境パラメータを収集するための調査研究を進めています。

一般的に、被ばく線量を物理学的に評価するためには、環境から人に至るまでさまざまなパラメータが必要となります。例えば、外部被ばくでは、空間線量率や建物による遮蔽係数、屋内外の滞在時間等です。一方、内部被ばくにおいては環境中の放射性物質濃度や吸入摂取量、体内での放射性物質の代謝速度等です。このようなパラメータの一つ一つに検討を加えつつ、身の回りの放射線による被ばく線量をより正確に評価するための調査研究を行っています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

天然の放射性ガスであるラドンは自然環境中のどこにでも存在し、室内の換気状態や地質によっては居住環境中に高濃度で滞留している場合もあります。WHOの報告書では、ラドンはタバコに次ぐ肺がんの要因と考えられております。日本では全般的に屋内ラドン濃度は低いですが、これまで高濃度の家屋の存在も確認されています。

空間ガンマ線は、サーベイメータ等で比較的簡単に測定可能な一方、ラドンは気体状物質であるため、測定には専用の測定器が必要です。私たちは、ラドン測定や線量評価に関するノウハウを持っており、それらを一般向けの測定サービスとして展開することも可能であると考えます。私たちの身の回りの放射線に対する環境診断技術をご利用ください。

## 研究概要図



図1. 空気中における放射性物質への環境診断

①～③: 電源駆動型ラドン測定器、④: 無電源駆動型ラドン測定器、⑤: ラドン壊変生成物測定器、⑥: 放射性物質サンプラ。内部被ばく評価が可能。



図2. 土中ラドンへの環境診断

写真は電源駆動型ラドン測定器を用いた土中ラドン測定。土中ラドンポテンシャル評価が可能。



図3. 大地からの放射線への環境診断

写真はNaI(Tl)シンチレーションスペクトロメータを用いた測定。外部被ばく評価が可能。

キーワード 環境放射線、線量評価、ラドン、測定サービス



## 衛生学・予防医学講座

### 知恵を蓄積し、「生を衛る」



主任教授 福島 哲仁

衛生とは、「生を衛る」という意味で、古くから「健康や生命を脅かす病気・ケガから逃れるための知恵」として蓄積されたもので、やがてヒポクラテスらによって「衛生学」という学問に高められました。衛生学の英語訳“Hygiene”は、ギリシャ神話の健康の女神“Hygieia”に由来しています。衛生学・予防医学講座では、予防医学（生活習慣病の発症予防など）、環境医学（農薬や化学物質による生体への影響）、産業医学（労働者の健康と職場環境）、病院などにおける臨床疫学研究など多岐にわたる研究と医学部4年生に対する教育を実施しています。今回は、現在、当講座で精力的に行われている「福島県内除染作業員の労働衛生管理に関する研究」と、13年間続けているユニークな医学部4年生の実習を紹介します。

衛生学・予防医学講座では、実験から疫学まで幅広い分野の研究を行っています。

#### ■福島県内除染作業員の労働衛生管理に関する研究

除染開始後4年間の除染作業員の健康管理の現状および課題について検討しているもので、世界的にも類のない研究として注目されています。東京電力福島第一原子力発電所事故により飛散した大量の放射性物質による環境の汚染が、人の健康または生活環境に及ぼす影響を速やかに低減することを目的に、放射性物質の除染作業が開始されました。2013年に行った調査（回答事業所数98）では、産業医の選任が義務付けられている事業所でも産業医の選任は27.8%と低率で、年2回以上実施することが義務付けられている健康診断（特殊健康診断を含め）が年1回のみと回答した事業所は15カ所も存在

しました。また、健診で基準値を超えた社員には医師の意見を元に必要な措置を講ずることが求められています。対応を行っていない事業所は4カ所、非医療資格者が指導を行っているのは1カ所、医療機関受診を促すのみが19カ所と、除染作業員の労働衛生管理の問題を指摘しています。さらに、除染作業員の労働災害についても検討していて、熱中症と蜂等虫刺されが多いことが分かりました。除染作業員の自覚熱中症症状としては発汗、眩暈、筋痙攣、頭痛、全身倦怠感が高率に認められています。現在も研究は進行中で、除染作業員の居住環境やプライバシーなどの問題についても追及し、これらの解決策を関係企業や行政等とタイアップして検討しております。

#### ■家庭健康管理テュートリアル

衛生学・予防医学講座では「家庭健康管理テュートリアル」として実習を始めてすでに13年目となります。この実習は、学生が2人1組になって一般家庭を3回訪問して（図1）「家庭健康管理」を実践で学ぶものですが、多くの発展的学習は「テュートリアル」形式で行われます（図2）。ご協力いただいているご家庭は、福島市内、棚倉町、飯舘村から避難されている方々の仮設住宅と多岐にわたり、学生の評価を各家庭にお願いしており、それをもとに教員から学生にフィードバックを実施し、模擬患者的要素を活かし、教育効果を高めています。最後には、健康や生活問題を解決するための方策を自分たちで考え、3回目の訪問に臨み、いわゆる問題解決を指向した働きかけをし、そのやり取りの相互作用の中で実践的に学んでいます（図3）。



図1



図2



図3



## 公衆衛生学講座

# “ゆりかごから看取りまで”多岐にわたる、“人の健康”に関わる研究を推進



主任教授 安村 誠司

公衆衛生学講座で行っている、教育・研究・地域活動の中で、研究の一例を紹介します。

当講座では、“ゆりかごから看取りまで”と母子保健、成人期における生活習慣病や精神保健、高齢者保健など幅広いライフステージにわたる、様々なテーマを扱っています。各教員が自由な発想に基づく研究を行っているほか、東日本大震災以降は被災された方の支援に関わる調査研究が当講座の中心的なものになっています。

### 生涯を通じた健康づくりに向けて

東京電力福島第一原子力発電所事故（以下、原発事故）は、県民に、大きな心理的ストレスを与えることになり、将来的な子どもの発育環境に影響を及ぼす可能性や成人の心の健康にも影響があります。当講座では、「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」に参加しており、県内の妊産婦の心理的ストレスの現状とその要因を明らかにすることは、有効な支援につながれると考えています。また、福島「県民健康調査」にも携わっており、おもに避難区域の住民の心と身体の健康に関する調査結果を基に、住民の健康の保持・増進に微力ながら関わっています。

### 原子力災害の避難区域における自殺死亡率の動向とその対策

今回の原発事故では、国からの避難指示により現在も避難を強いられ、かつ、避難指示が解除されないため避難がさらに長期にわたる方がいらっしゃいます。その結果的にメンタルヘルスの悪化を来たすことで、地域の自殺死亡率上昇が懸念されます。東日本大震災による地震や津波による被害を受けた地域内では、被災後1-2年経過してから自殺死亡率が上昇したと報告されていますが、原発事故の被害を受けた地域に限定した自殺死亡率の動向については、まだ明らかになっていない状況です。そこで、原発事故が、避難区域内の自殺死亡率にどのような変化をもたらすかを検討し、得られた結果から、必要となる対策を考察し、現在もなお避難されている住民の方々のメンタルヘルスを守るための支援方法につなげていくこととしています。



### 地域高齢者における生活機能測定指標～老研式活動能力指標からJST版活動能力指標へ

高齢者の健康は疾病の有無ではなく、生活機能の自立の程度で評価すべきとされています。特に地域在住高齢者には、身体的自立（ADL）よりも高いレベルの生活機能を測定できる指標が必要です。こうした考えに基づき、1987年に「老研式活動能力指標」（以下「老研式」）が作成されました。「老研式」の発表から25年以上が過ぎ、急速な高齢化や生活環境の変化、高齢者の健康状態、ライフスタイルの変容に応じて、「老研式」を基盤としつつ、より高いレベルの生活機能を測定可能な尺度（「JST版活動能力指標」）（Iwasa H et al: Aging Clinical and Experimental Research, 2018; 30: 383-393）が開発されました（図）。「携帯電話やパソコンのメールができる」、「教育・教養番組を視聴している」等、計16項目から構成され、4つの下位尺度（新機器利用、情報収集、生活マネジメント、社会参加）に各々4項目が含まれます。高齢者の健康状態や社会的な不活発さを「老研式」よりも早く発見することができ、高齢者の生活機能の評価や地域疫学調査等様々な局面で活用され始めています。

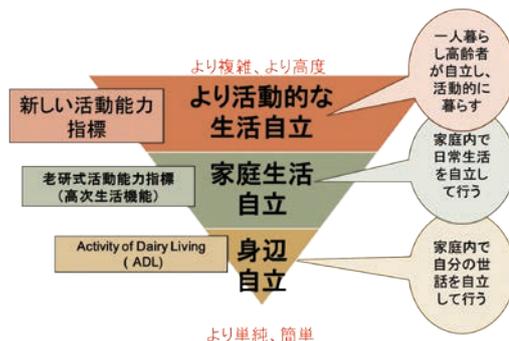


図 地域高齢者の新しい生活機能指標の考え方



## 疫学講座

# 地域住民の健康維持・増進に役立つ疫学研究を实践する



主任教授 大平 哲也

疫学講座では地域に暮らす住民の方の疾病を予防し、健康寿命を延伸するために、様々な研究を行っています。これまで50年以上続く秋田、大阪における地域住民の循環器疾患予防のための疫学調査(Circulatory Risk in Communities Study: CIRCS)、東日本大震災後の避難住民の健康に関わる調査、そして、笑いをを用いた健康教室等により、地域の皆さんの健康維持・増進に関わっています。今回、これらの調査の結果をいくつかご紹介します。

### 日本人の心臓突然死の要因を明らかに

わが国の心臓突然死の実態とその要因を明らかにするために、秋田県、茨城県、大阪府、高知県の地域住民を対象として、1980年以降の心臓突然死の発症率の推移とその危険因子を検討しました。その結果、心臓突然死は1981年から2000年にかけて継続的に減少する傾向がみられましたが、2001年からは上昇に転じていました(Maruyama M, BMJ Open, 2012)。また、健診を受けた26,870人を対象として、心臓突然死の危険因子を検討した結果、高血圧が1.7倍、糖尿病が2.5倍、喫煙が1.6倍、心房細動が2.7倍、心電図上のST-T異常が3.5倍、心臓突然死を起こすリスクを高めることが明らかになりました。そして、高血圧、糖尿病、心電図異常、喫煙の4つの危険因子のうち、3つ以上を有する者は持たない者に比べて心臓突然死のリスクが5.8倍高くなることがわかりました(図1)(Ohira T, et al. J Hypertens, 2012)。さらに、集団寄与危険度を算出した結果、高血圧を正常血圧にして、喫煙者を非喫煙者にするによって、心臓突然死の約4割は予防できる可能性が示唆されました。

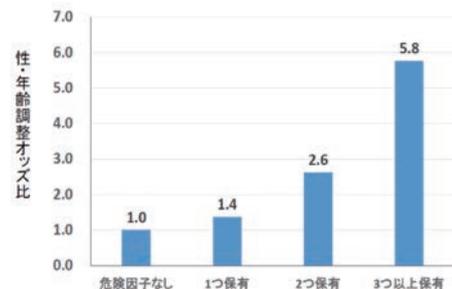


図1. 高血圧、糖尿病、心電図異常、喫煙のいずれかを保有することによる心臓突然死のリスク (危険因子をたくさん持っている者は心臓突然死を発生する危険度が高くなっていました)

では、震災前後で肥満が32%から39%に(Ohira T, et al. Am J Prev Med, 2016)、高血圧が54%から60%に(Ohira T, et al. Hypertension, 2016)、糖尿病が10%から12%に(Satoh H, et al. J Diabetes Res, 2015)、脂質異常が43%から55%に(Satoh H, et al. Intern Med, 2016)、そして肝機能障害が18%から23%にそれぞれ増加していました(Takahashi A, et al. J Epidemiol, 2017)。また、震災後に新たに発症した肥満、高血圧、脂質異常、糖異常に避難生活が及ぼす影響を調べた結果、避難生活がこれらの生活習慣病の発症リスクを1.2倍から1.8倍程度まで増やすことがわかりました(図2)。

### 笑いを増やすと血糖コントロールが良くなる

笑いが健康に良いことは経験的に知られていますが、近年、その科学的根拠が報告されるようになりました。これまで厚生労働省や日本医療研究開発機構(AMED)の研究助成を受けて、阪大病院や本学附属病院の糖尿病患者を対象として、笑いヨガを用いた健康教室を行っています。参加者を笑いヨガによる介入群と通常治療を継続してもらう群に分けて、12週間に8回の健康教室を行った結果、健康教室の参加者では、有意にヘモグロビンA1cの値が低下していました(図3)。現在は、身体機能や腸内細菌への笑いの効果についても検討しています。また、将来的には笑うことが健康寿命を延ばすことを明らかにしたいと思っています。

### 震災後に避難住民において生活習慣病が増えた

東日本大震災の放射線事故により、福島県では多くの住民が避難生活を余儀なくされています。避難生活は食事、運動などの生活習慣にも影響する可能性があります。そこで、避難区域13市町村の住民において、震災前の3年間に健診を受けた41,633人のうち、震災後にも健診を受けた27,486人(追跡率66%)を対象として、生活習慣病の推移を検討しました。その結果、避難住民におい

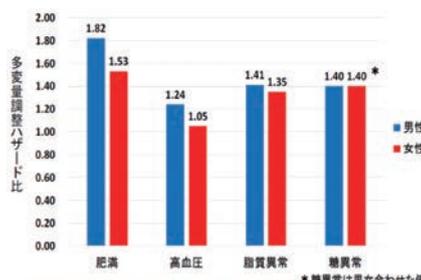


図2. 震災後の肥満、高血圧、脂質異常、糖異常の新規発症に避難が及ぼす影響 (避難することによって、男性では1.24~1.82倍それぞれの発症の危険度が高くなっていました)

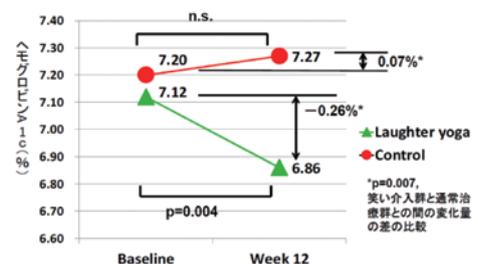


図3. 笑いヨガを用いた健康教室が糖尿病患者のヘモグロビンA1cに及ぼす影響 (笑いヨガを用いた12週間の介入を受けた群は有意にヘモグロビンA1c値が低下していました)



## 放射線物理化学講座

### 身の回りの放射線による被ばくの評価



主任教授 石川 徹夫

放射線は目に見えない、感じないということが放射線に対する不安の一つの要因になっているように思います。ただ放射線は目に見えなくても、測ることはできます。当講座は、身の回りの放射線の測定やモデル評価を通じて、人体への健康影響の目安となる被ばく線量を様々な場面で評価しています。以下、研究と教育から一つずつピックアップを紹介します。

#### －研究－ 自然放射線と人工放射線を見分ける

放射線は、1895年にレントゲン博士によって初めて発見されたと言われていますが、それ以前から自然界には元々放射線は存在していましたし、今でも存在しています。我々は原発事故以前から自然放射線による被ばくを受けてきたということになります。

普通のサーベイメータ等では自然放射線も人工放射線（セシウムなどの事故由来の放射線）も区別せずに一緒に測定しますが、当講座で持っている測定器と解析ソフトを使えば、自然放射線、人工放射線からの線量を分けて評価することができます。

図1は福島市のある建物の内外で、放射線のエネルギーの分布を測定したものです。自然放射線、人工放射線でそれぞれ放射線のエネルギー分布（図1におけるピークの出現する位置）に特徴があります。セシウムはほぼ屋外に存在するため、屋内では建物の遮蔽によってセシウムからの放射線の数が少なくなる様子がわかります。一方で、自然放射線は屋内でも屋外でも存在していることがわかります。図1のような分布を解析した結果、屋外ではセシウムから受ける線量のほうが大きいですが、屋内では自然放射線からの線量のほうがかえって大きいことがわかりました。

#### －教育－ 基礎上級(4年生)における取組み

当講座の教員が担当している医学部の授業は、物理学実験(1年生)、放射線生命医療学(3年)、基礎上級(4年)などです。この中で基礎上級における活動についてご紹介します。2014年度の基礎上級学生が取得したデータを用いて、2016年の福島医学雑誌(62巻1号)に論文を発表しました。これは本学構内の空間線量率を測定してマップを作ったり、積雪によって空間線量率が減少する様子を解析したりしたものです。基礎上級はちょうど一番寒い1月から2月の時期なのです

が、図2のように雪が積もっている中でも学生さんが測定をしてくれたおかげもあって、この学生さんを共著者にした論文を発表することができました。

基礎上級は短期間なので学生が論文を書くのは難しいですが、学生を共著者にして教員が論文や学会発表などの形にまとめることによって、研究の意義・やりがいを少しでも感じてもらえればと考えています。また研究のアプローチや研究発表の技術は、研究の題材が違っても応用できると考えています。その観点から、プレゼンの方法や文献の要約の仕方など基本的な技法を習得してもらえればと考えて教育を行っています。

教員3名の小さな講座ですが、活動の一例を紹介させていただきました。講座の研究・教育の他にも県民全体の被ばく線量調査(福島県委託事業)や、長崎大学との共同大学院(災害・被ばく医療科学共同専攻)の運営にも兼務として携わっています。

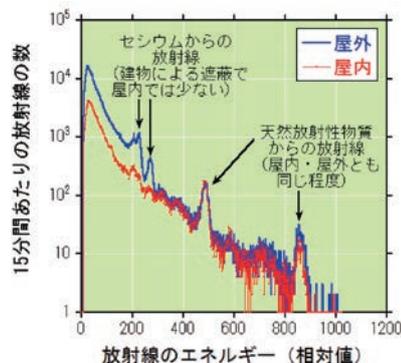


図1 福島市のある建物の内外における放射線のエネルギーの分布



図2 雪の積もった屋外で放射線の測定を行っている様子



准教授 村上 道夫

健康リスクコミュニケーション学講座は、2015年1月に開設された比較的新しい講座です。本講座では、どのような対策を進めて、どのような社会を目指すのか、という社会としての意思決定と、どのような選択をし、どのように生きるのかという個人としての意思決定に資するための学術を研究しています。科学のために社会があるのではなく、社会のために科学がある、ということ強く意識して研究を進めています。

本講座で具体的に行っているのは、主に①マルチプルリスクの評価と諸対策の費用効果分析、②対策などがもたらす不安低減および主観的幸福度向上の評価、③リスク情報の提示とリスクの認知や受容度、信頼感の解明という3つのテーマです。

### マルチプルリスクの評価と諸対策の費用効果分析

東京電力福島第一原発事故がもたらした被ばく、身体的健康リスク、精神的健康リスクについて不確実性を加味しながら定量化し、リスクの大きさや対策による費用効果を比較しています。たとえば、原発事故後、老人施設からの避難によって被ばく回避を上回る大きなリスクが生じたことを報告してきました(図1)。当時、ロジスティックスが破綻しており、避難以外の選択肢はありませんでした。本研究から、原発事故の事前の準備として、避難によるリスクの緩和といったことを進めることが重要であると分かります。このほかにも、福島での生活習慣病やうつなどの健康リスクの定量化と比較など、今後の福島における対策推進の意思決定に資する研究を進めています。

### 対策などがもたらす不安低減および主観的幸福度向上の評価

被ばく対策や帰還などが人々にもたらす不安低減と主観的幸福度向上の関係を明らかにするといった研究を進めています。これまでに、町の除染対策を評価している人が事故からの被ばくに対する不安が低減し、幸福度が高まること、また、交流や環境保全といった事柄を重視する人は町への愛着感が高まり、幸福度が高まることを報告してきました(図2)。これらの研究は、健康リスクを減らすと同時に、人々の幸福度を高めるための対策や町づくりの方針に示唆を与えるものです。

### リスク情報の提示とリスクの認知や受容度、信頼感の解明

どのような情報提示が、どのような人にとって分かりやすく、リスクの大きさを捉えることができ、信頼感の向上につながるのかを明らかにすることを目的に研究をしています。たとえば、被ばくの線量に関する情報だけでなく、発がんリスクとたばこのリスクを提示することが、人々の信頼を損ねることなく、直感的(主観的)および統計的(客観的)なリスクの理解に役立つことなどを報告してきました(表1)。こういった情報提示のあり方を研究することは、人々の選択や意思決定に役立つものです。

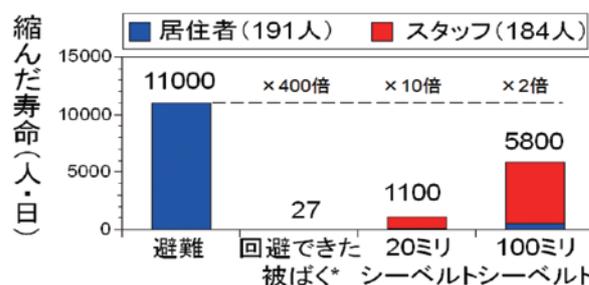


図1 老人施設からの避難と被ばくのトレードオフ。\*実際の避難と90日後に避難した場合と比べた際に回避できた被ばくリスク。Murakami et al. (2015) PLOS ONE, 10, e0137906.

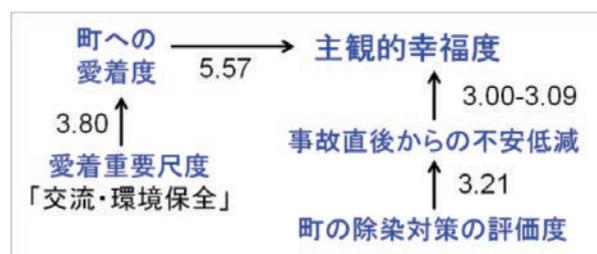


図2 宮城県丸森町の対策と主観的幸福度の関係。数字はオッズ比。Murakami et al. (2017) The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 241 (2), 103-116.

表1 リスクと比較情報の提示の仕方による影響。数字はオッズ比。\* P<0.05 \*\* P<0.01。15のリスク比較情報を検討しているが、このうち、被ばく量のみ(Ref)と発がんリスクと喫煙の結果を示す。Murakami et al. (2016) PLoS ONE, 11 (11): e0165594.

	主観的理解	客観的理解	正確さの認知	反発しやすさ
被ばく量のみ(Ref)	1	1	1	1
発がんリスクと喫煙	2.81	1.55	1.12	0.77

# 食品 科学



# ヘムタンパク質研究の 食品・医療分野への応用



自然科学講座 分子細胞生物学分野 松岡 有樹 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

本講座では主にヘモグロビンやミオグロビンなどのヘムを含む酸素結合タンパク質および酸素センサータンパク質をターゲットとして、種々の分光学や速度論的解析およびX線結晶構造解析を行い、その構造や機能、分子進化に関する研究を進めています。また、ゾウリムシの核分化時に見られるゲノムの再構成についても、分子生物学的手法によって研究しています。

本講座の特徴は、大腸菌やゾウリムシなどの下等な生物から軟体動物、節足動物、脊索動物(魚類、両生類、哺乳類など)などの高等生物まで、幅広い生物種を実験材料に用い、生物物理学や生化学、分子生物学など様々な実験手法を駆使して研究を進めているところです。

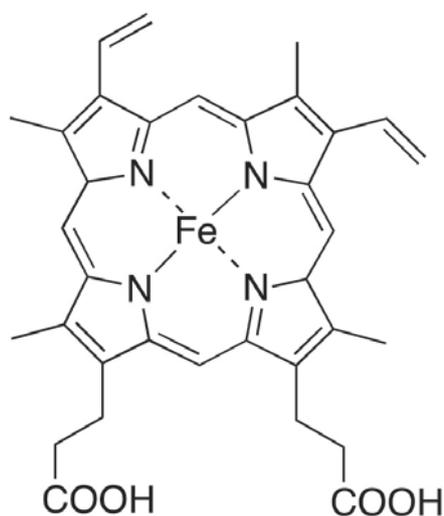
## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

本講座では、「ホキ・ヘモグロビンの構造と機能に関する研究」を食品会社と共同で行った経験があります。これは魚肉の生ぐさ臭や肉質低下の原因であるトリチルアミン-N-オキシドの分解反応に、血液中のヘモグロビンが関与している可能性を初めて示したもので、魚肉の冷凍保存性を向上させる観点から商業的にも重要であると考えています。

また、ヒト・ヘモグロビンの安定性に関する研究も進めていますが、これらの知見は、将来的には人工血液の設計などにも応用が可能であり、医学的な応用面も期待されると思います。

今後もこのような産学協同活動には積極的に関与していきたいと考えています。

## 研究概要図

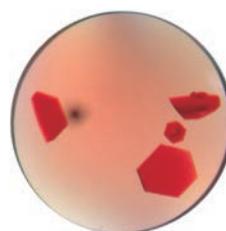
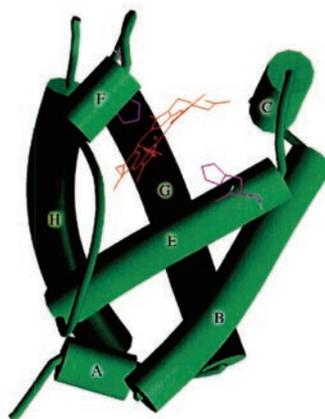
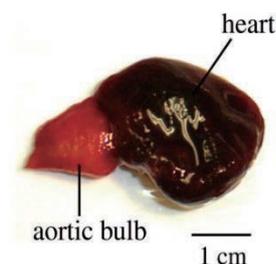


ヘム(鉄-プロトポルフィリンIX)



Photo by Cousseau and Perrotta (1998)

食材として利用される深海魚ホキ(上)  
とその心臓(右下)



原生動物テトラヒメナ・ヘモグロビンの結晶(右上)とその立体構造(左上)

**キーワード** 🔑 ヘム、タンパク質、ヘモグロビン、酸素、活性酸素、立体構造、血液



# 医科微生物学から見た 健康食品や抗菌グッズの開発



微生物学講座 錫谷 達夫 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私たちの講座では疾患の原因となるものを中心に細菌・真菌・ウイルスの研究を行なっています。解析の中心となるのは実際に様々な病原微生物を培養して解析する技術、次世代シーケンサーなど最新の方法を使ってDNA解析から菌種同定や常在菌叢の解析を行う技術、そして宿主動物の免疫を解析する技術です。

現在、我々の健康と腸内細菌との関係が注目されていますが、必ずしも腸内にかかわらず、外界に接する体表面には多数の細菌が棲息し、健康に重要な役割を果たしています。我々の研究室では最新の研究法を駆使しながら、動物実験や人での実験も行うことが可能で、総合的に微生物と我々の健康との関係を解析しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

これまで様々な食品関連の企業と食材の持つ抗菌・抗ウイルス活性の測定や腸内細菌叢に及ぼす作用の解析など産学共同研究として行ってきました。

ただ、微生物の解析が必要なのは食品関連の企業には限りません。同定が困難な微生物の同定や感染予防対策のための資材の開発など微生物が関与する多くの分野に貢献できるものと考えています。

これまで健康食品に関する研究は7社と、環境・衛生関連の微生物に関する研究は4社と、そして感染症に関する研究は11病院と共同研究を行ってきました。医学関連の微生物にご興味のある方はご遠慮なくご相談ください。

## 研究概要図

### ・カシスによる抗ウイルス・細菌効果

上気道感染原因ウイルスへの感染阻止効果(%)

ジュースの希釈	インフルエンザ					RSV	アデノ	単純ヘルペス
	A	B						
	10倍	99.0 ±1.0	100 ±0	95.1 ±1.1	72.9 ±3.4			
200倍	17.2 ±0.9	37.3 ±8.5	96.4 ±0.7	27.5 ±6.6	93.2 ±2.1			

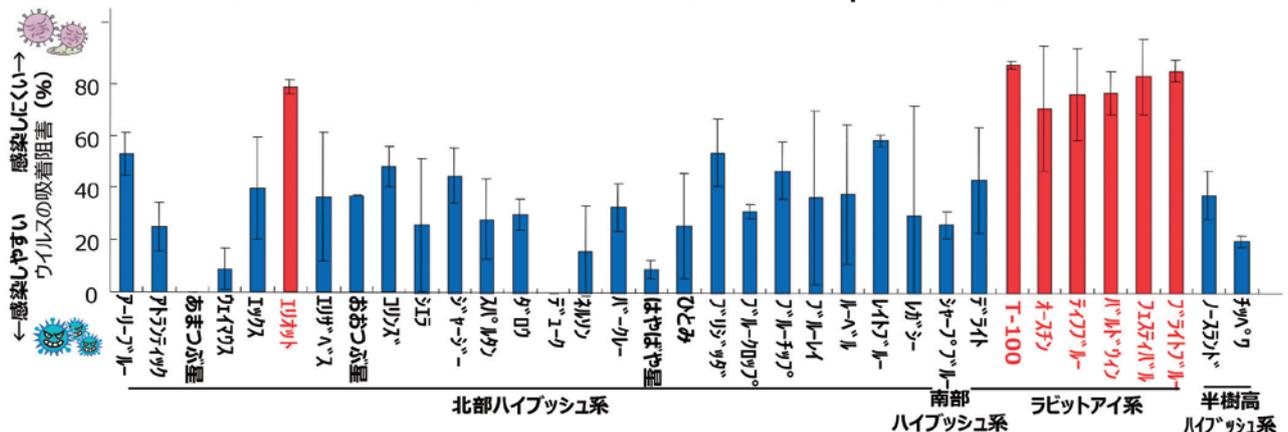
口腔内常在細菌への殺菌効果(%)

ジュースの希釈	インフルエンザ菌	ミュータンス菌
10倍	99.8	0
200倍	84.0	0

ジュースを5分間共存させた時の細胞株への吸着抑制試験

5分間細菌を処理した殺菌試験

### ・ブルーベリー(33倍希釈果汁)によるインフルエンザウイルス(H1N1pdm)感染阻害効果



**キーワード** 菌種同定、抗菌・抗ウイルス活性、正常細菌叢、健康食品、感染対策

# トウモロコシによる老化遅延・生活習慣病予防効果の活用



衛生学・予防医学講座 福島 哲仁 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

これまでの我々の中国における記述疫学の結果から“ナイアシン欠乏状態はパーキンソン病を予防する”という仮説が導き出されました。体内でメチル化されたナイアシンが活性酸素発生の原因となり神経を傷害するというこの仮説を、細胞の老化を背景とした神経以外の組織の病態にもあてはめ、食餌にトウモロコシを加えることによる生体内の活性酸素発生抑制効果を検証します。トウモロコシを多食し主なエネルギー源にしているとナイアシン欠乏症のペラグラを発症します。これは、トウモロコシには人間が利用できないniacytinの状態でナイアシンが存在すること、ナイアシンとともにNAD合成に関与するトリプトファンが少ないこと、このトリプトファンからのNAD合成経路を阻害するロイシンを多く含むためです。おそらくはナイアシン過剰摂取状態にある現代の食生活にトウモロコシを加えることで生体の老化遅延、あるいは糖尿病等細胞の老化を背景とした疾病発症予防にどのような効果が生じるのかを明らかにします。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

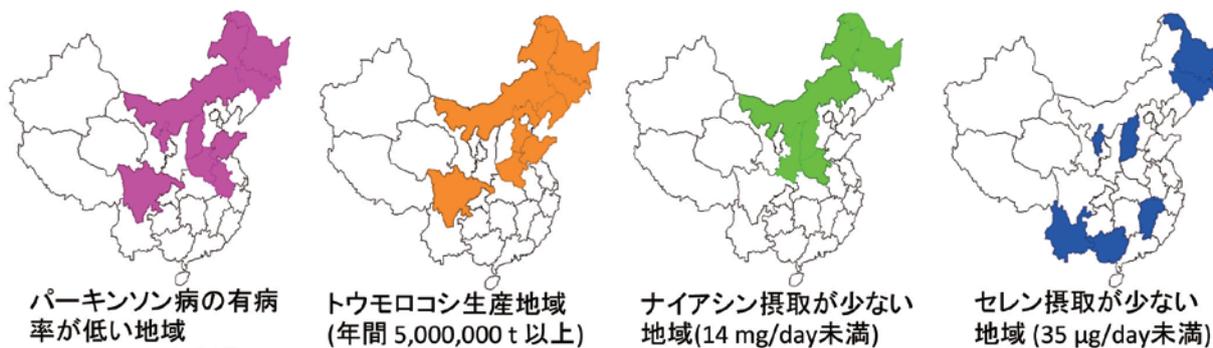
食餌内容を大きく変更したり、よく食する好きな食材を食べないようにしたりといったことは日常生活では難しく、おそらくは長続きしません。日々の食卓に無理のない程度にトウモロコシを追加することで、“飽食”を解消するバランス効果が確認できれば、比較的容易にメタボリック症候群等の予防に役立てることが出来ます。

トウモロコシ自体、あるいは、トウモロコシに含まれるアミノ酸成分としてのロイシンの活用法について検討したいです。

### 関連論文

1. Fukushima T, Moriyama M. Corn might prevent Parkinson's disease. Clin. Nutr. 20; 559, 2001.
2. Fukushima T, et al. Retrospective study of preventive effect of maize on mortality from Parkinson's disease in Japan. Asia Pacific J. Clin. Nutr. 12; 447-450, 2003.
3. Fukushima T. Niacin metabolism and Parkinson's disease. Environ. Health Prev. Med. 10; 3-8, 2005.

## 研究概要図



	パーキンソン病有病率	トウモロコシ生産量	ナイアシン摂取量
トウモロコシ生産量	-0.356*		
ナイアシン摂取量	0.152	-0.463**	
セレン摂取量	0.037	-0.128	0.340*

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

**キーワード** トウモロコシ、ロイシン、パーキンソン病、糖尿病予防、生活習慣病予防、活性酸素



# 機能性食品の開発



細胞統合生理学講座 勝田 新一郎 准教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

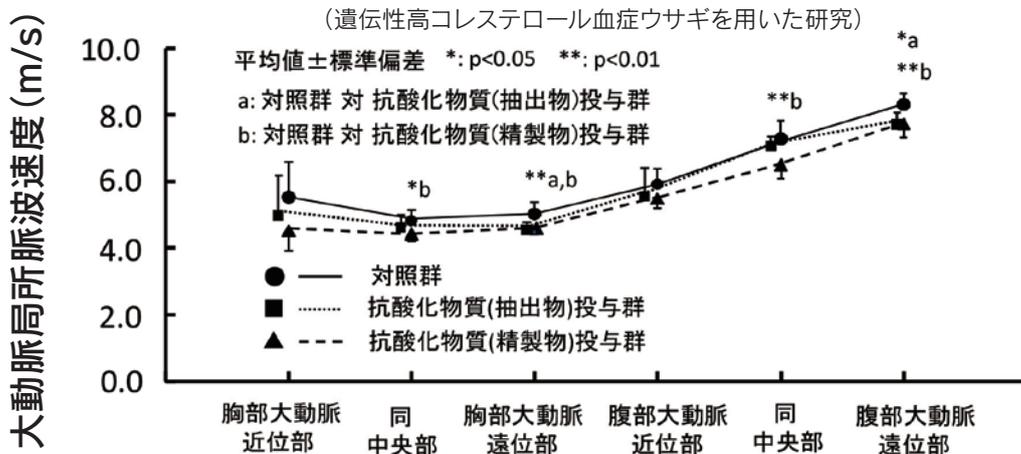
細胞統合生理学講座では、分子生理学領域の研究に加え、疾患モデル動物を用いた動脈硬化や高血圧存在下における循環動態の病態生理学的研究を行っています。その一例として、高コレステロール血症、動脈硬化ならびに軽度高血圧を遺伝的に発症するウサギを用い、血管壁の硬さの直接的指標といわれる大動脈局所脈波速度(local pulse wave velocity: LPWV) や圧脈波に占める反射波成分の割合の指標であるaugmentation index (AI)、血管壁レオロジー特性の加齢変化などを明らかにしました。LPWVは硬化病変の大きさや進行の程度の検出に大変有用であることが明らかになっています。また、その裏付けとなる血管壁伸展性の変化は、血管内エコーを用いて計測しております。本法を用いたin vivo研究は、動脈硬化、高血圧の治療薬や機能的食品素材の開発において、その効果の検証に大きく貢献できると確信しております。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

機能性食品や医薬品の開発に先立ち、In vitro研究で生理活性が明らかになった物質を素材として用いるためには、in vivo試験でその効果を実証することが必要になります。過去の実績としては、大手食品メーカーから受託を受け、抗酸化作用のある機能性食品素材について、動脈硬化抑制および血圧上昇抑制作用をin vivo研究にてLPWVおよびAIを用いて証明しました。これとは別に、伝達関数を用いずに末梢動脈(上腕動脈)圧脈波から中心血圧(上行大動脈血圧)の推定法の開発をはじめ、血管拡張性降圧薬の中心血圧と末梢血圧に対する降圧効果の比較に関する研究を医療機器メーカーや医薬品メーカーからの依頼を受けて行いました。当講座では産学連携による循環器領域のin vivoにおける研究体制が整っており、今後も企業等からの受託研究や共同研究をお受けさせていただきます。

## 研究概要図

抗酸化作用を有する機能性食品素材の動脈硬化抑制作用



大動脈局所脈波速度は動脈硬化が存在する部位における血管壁の硬さを反映します。このグラフは抗酸化作用のある機能性食品素材には動脈硬化抑制効果があることを意味しています。

Katsuda et al, Hypertens Res 2009; 32: 944-944. 一部改変

キーワード 高コレステロール血症、動脈硬化、高血圧、疾患モデル動物、循環動態解析

# 理数



# マルチフラクタルとデジタル和問題・ 確率制御と数理ファイナンス



自然科学講座 数理情報学分野 岡田 達也 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

1. 多項測度と呼ばれる確率測度をモデルとして、マルチフラクタルの数学的な理論の整備を試みています。同時に、この研究で構成したフラクタル関数を用いて、デジタル和の種々の量を具体的な関数で表し、評価しています。  
測度論とデジタル和問題を関連付け、これまで個別の方法で解析されてきた種々のデジタル和関数をフラクタル測度を用いて統一的に扱うことが出来るようになりました。
2. 確率制御理論と確率的ゲーム理論を用いて、色々なタイプの金融派生商品の価格付けと複製について解析を行っています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

サンプリング方法、データ処理、統計解析についての助言を行います。

## 研究概要図

3の倍数を2進展開すると、表のようにビット「1」の個数の偶奇には偏りが観察されます。

3の倍数	3	6	9	12	15	18	21	24	27
2進展開	11	110	1001	1100	1111	10010	10101	11000	11011
1の個数	偶	偶	偶	偶	偶	偶	奇	偶	偶

この偏りを評価するために、自然数  $N$  の関数  $\sum_{n=0}^{N-1} (-1)^{s(3n)}$

を考えます。ただし、 $S(3n)$  は自然数  $3n$  を2進展開したときに表れるビット「1」の個数を表します。

「デジタル和問題」は、このような数表記における様々な問題を扱い、整数論の方面では多くの研究があります。我々は自然数を  $[0, 1]$  区間にマッピングして、その上のマルチフラクタルな確率測度  $\mu_r$  を  $S(n)$  に関連付けました。

図1は  $r=0.75$  の場合であるが、 $r$  が複素数になると  $L(r, x)$  は複素平面上の様々なフラクタル図形になります。ちなみに、上に述べたデジタル和関数はコッホ曲線(図2)を用いて次のように表現されます。

**定理** 自然数  $N$  に対して  $\tilde{t} = \log_4 3N$  とする。また、 $[\tilde{t}]$  を  $\tilde{t}$  の整数部分、 $\{\tilde{t}\}$  を  $\tilde{t}$  の小数部分とします。

$$\sum_{n=0}^{N-1} (-1)^{s(3n)} = \eta + \frac{2}{3} 3^{[\tilde{t}]+1} \operatorname{Re} L\left(r, \frac{1}{4^{1-\{\tilde{t}\}}}\right),$$

ただし、 $r = \left(\frac{1}{3}, -\frac{w}{3}, -\frac{w^2}{3}\right)$  ( $w$  は1の立方根)であり、 $\eta$  はある定数です。

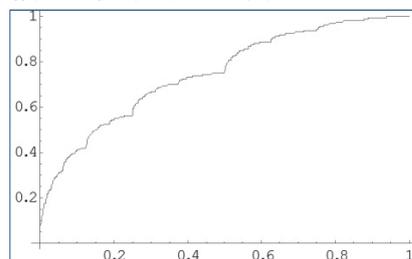


図1:  $\mu$  の分布関数  $L(r, x)$  ( $r=0.75$ )  
(連続でほとんどいたるところ微分ができ、その値が1である狭義単調増加関数)

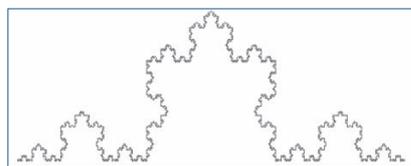


図2:  $L(r, x)$   $r = \left(\frac{1}{3}, -\frac{w}{3}, -\frac{w^2}{3}\right)$   
(The Koch curve on the lower half-plane on  $\mathbb{C}$ )

**キーワード** 🔑 マルチフラクタル、デジタル和問題、数理ファイナンス

# 観測的宇宙論における重力レンズ効果に関する研究



自然科学講座 数理物質科学分野 吉田 宏 准教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

遠方にある光源からの光が重い天体の近くを通ると、その道筋が曲がる、という現象はアインシュタインの一般相対性理論で明らかになりました。この現象に伴って光源が本来の姿とは見かけ上異なった姿として観測されることがあります(場所・明るさ・形が変わったり、分身が見えたりします)。この現象を「重力レンズ効果」といいます。現在までにこの現象は非常に多く報告されています。

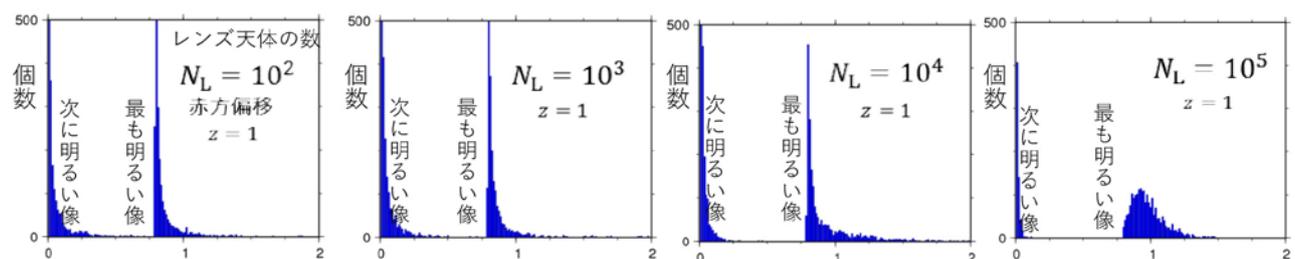
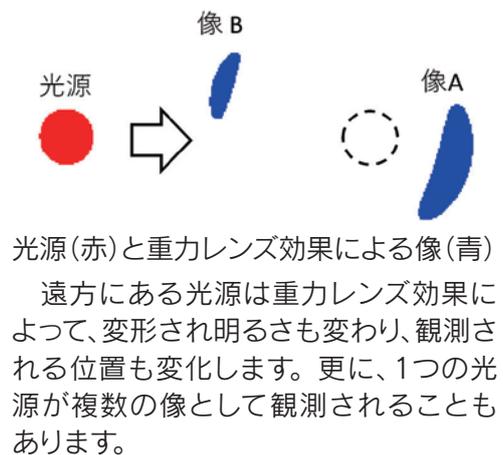
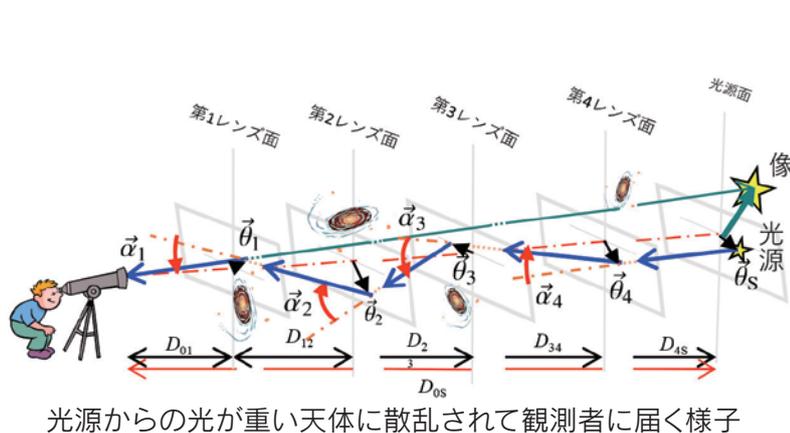
この現象は、宇宙にどれほどの重い天体がどう分布するかなどに大きく左右されます。私たちは、この現象を数値的に実現し、得られたデータを様々な観測条件を想定して1つ1つ疑似的に観測するシミュレーションコードを開発しています。このシミュレーションによって見かけの宇宙ではない、真の宇宙像に迫れるのではないかと考えています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

私たちの研究対象は宇宙であり、この研究が直接産学共同の研究につながるとは考えづらいと思います。しかし、現在私たちが使用している、シミュレーションで得られた天体を1ずつ数えあげその天体の明るさを計算する手法は、浸透理論\*で個々の塊を認識しその数を数えあげ、大きさを解析するアルゴリズムを応用したものです。このように、研究は思いもよらぬ領域と接点を持つことがあります。その時こそ、研究の新たな道が開けるのではないかと思います。私たちが使用している研究手法や考え方は、宇宙物理学・天文学以外の分野にも貢献できるのではないかと考えています。

\*浸透理論(パーコレーション)は森林火災や伝染病の感染等のシミュレーションに用いられている理論です。

## 研究概要図



キーワード 宇宙物理学、重力レンズ効果、数値実験

# パワースペクトル密度と傾きの大きさ度数分布を用いた金属表面形状評価



自然科学講座 数理物質科学分野 小澤 亮 講師

## 概要(特徴・独自性・新規性)

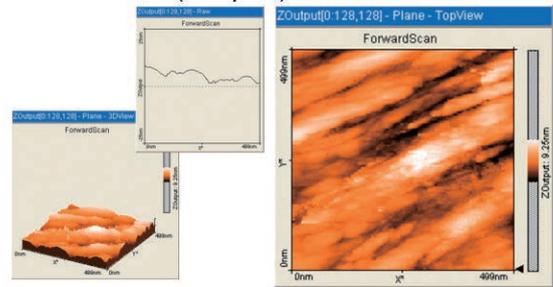
生産業の各分野では様々な材料が用いられますが、私は特に金属について試料のミクロな表面形状とその表面形状に起因する様々な性質との関係を簡便に見積もる研究を行っています。表面形状に起因する性質とは、例えば摩擦・摩耗などです。

試料の表面形状の測定には、近年普及している走査型プローブ顕微鏡を用いています。これは、従来からよく用いられる電子顕微鏡に比べ小型で大気中でも測定可能などの利点があります。加えて高さ方向の情報を正確に取得しやすいところが特徴です。取得したデータからパワースペクトル密度と傾きの大きさ度数分布を求め、その特徴を抽出し表面形状に起因する性質との関連を探っています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

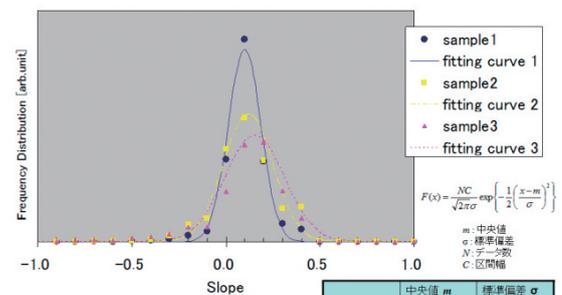
現在は基礎的な研究を行っており、今後様々な表面モロロジーに大きく依存した物性の評価にもこの手法が適用できることを示し、評価法を確立していきたいと考えています。興味を持たれましたらお声かけいただけると幸いです。

### STM トポグラフィ (sample1)



Scan range : 500nm x 500nm (水平方向), 50nm (垂直方向)  
 スキャンモード: constant height mode  
 Gap Voltage: 0.05V  
 スキャン速度: 0.24sec/line

### 傾きヒストグラム



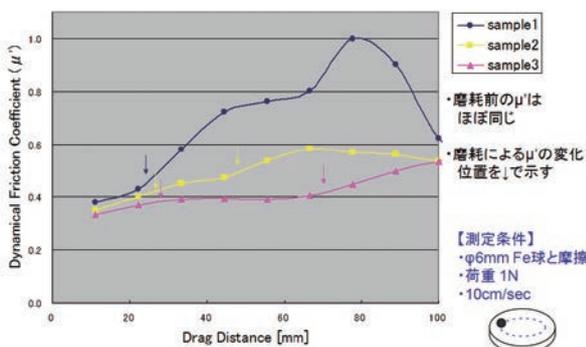
ヒストグラムは正規分布でフィッティングされた。

	中央値 m	標準偏差 σ
sample1	0.099	0.087
sample2	0.118	0.133
sample3	0.152	0.158

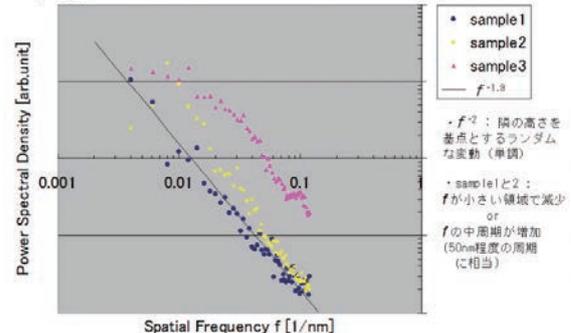
## 研究概要図

表面の粗さが異なる3種類の金属試料(ニッケル)の動摩擦係数変化と、傾きヒストグラムおよびパワースペクトル密度(PSD)との関連。

### 動摩擦係数変化



### PSD



キーワード 🔑 表面物性、パワースペクトル密度、傾きヒストグラム

# 受精の分子生物学



細胞科学研究部門 井上 直和 准教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

連綿と続く次世代への継承は、多様な細胞種の中で唯一、配偶子が担っています。ヒトの場合、一度におよそ1~3億匹の精子が雌性生殖路内に射出され、そのなかで過酷な生存競争に生き残った、たった1匹の精子のみが受精に預かることを許されます。このように、受精に至るまでの過程、特に最終行程である膜融合は、種を超えて共通する精緻かつ確実な仕組みが存在するはずだと考えられています。

我々は、ヒトと同じほ乳類であるマウスをモデル動物として、世界に先駆けて、精子と卵子の融合因子、IZUMO1(縁結びの神様で有名な出雲大社に因んで命名)を同定することに成功しました(Inoue N et al, *Nature* 2005)。現在我々は、この分子を中心に神秘に満ちた受精の分子メカニズムの解明に取り組んでいます。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

現在先進諸国では7組に1組のカップルが不妊症で悩んでいるといわれ、その数は年々増加しています。この数は他の疾患と比較しても非常に高く、世界的に見ても看過できない大きな問題です。生物が長い年月をかけて獲得してきた受精の仕組みを知ることができれば、不妊治療法の開発や避妊ワクチンなどの臨床的な応用の可能性もあり、少子化対策にも繋がってゆくと期待されます。

また我々は、最新の実験技術を駆使することにより新たな受精生物学を提唱することを目指しており、その研究成果は、既存の教科書をアップデートするとともに、畜産業への応用にも波及すると考えられます。

我々の研究にご興味がある方は、是非、ご一報ください。

## 研究概要図



キーワード 受精、融合、精子、卵子、IZUMO1、遺伝子改変動物

# 技術 開発



# プロセスの科学 人材育成プログラムの開発と評価



総合科学教育研究センター 後藤 あや 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

地域の人々の健康を守るより良いシステムをつくるためには、6つの鍵があります：人材、サービス、情報、財政、機材、全体の統制。その中でも人材は、他のどの要素を良くするのにも必要となる要です。

様々な事業を行う上で、人材育成は一つの過程として流されてしまいがちです。私たちの研究では、特に母子保健サービスの向上、情報システムの向上を目的とした人材育成プログラムを開発して実施、そして評価する**プロセスを科学**している点が特徴的です。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

人材育成プログラムの開発、実施、評価を、国際的な視点から2カ国で展開中です。

国	対象	内容
ベトナム	医師	データ管理・分析・公表する技術
日本	保健師	科学的データを分かりやすく伝える技術、事業立案法
日本・ベトナム	医師・助産師・母親	育児を支援する技術、コミュニケーション術

他大学、自治体、NPO、医師会、JICA、そして企業など、多くの機関と協力しています。

## 研究概要図

海外に技術を輸出、そして海外から技術を輸入するプロセスを科学しています。

### ●輸出

ベトナム医師を対象に実施している情報システムの研修は、JICA草の根事業の助成を受け、ホーチミン市医師生涯教育プログラムの認定コースとなりました。ベトナム保健省推薦の教本を公開しています。



※[http://www.fmu.ac.jp/home/public\\_h/ebm/](http://www.fmu.ac.jp/home/public_h/ebm/)  
 ※Japan Medical Association Journal 2014; 57: 49-55.

### ●輸入

育児支援事業は、海外のモデルプログラムを日本とベトナムの保健サービスに適応して、その効果の評価しました。震災後は、健康情報を分かりやすく伝えるヘルスリテラシー研修も米国から日本に輸入し、ツール集を作成しました。



※育児：Health Care for Women International 2010; 31: 636-651. Asia-Pacific Psychiatry 2012; 4: 76-83.  
 ※ヘルスリテラシー：Journal of Health Communication. 2018; 23: 200-206.

**キーワード** 🔑 プログラム開発、人材育成、母子保健、国際保健、疫学、公衆衛生、ヘルスリテラシー



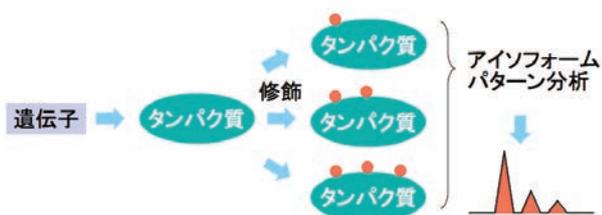
# APCEによるタンパク質 アイソフォーム分析法の開発



自然科学講座 先端化学分野 志村 清仁 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

同じタンパク質でありながら、翻訳後修飾の結果、少しずつ違うアイソフォームが生じます。



アイソフォームのパターン分析から、生理的状態についての重要な情報が得られますが、このパターンを短時間かつ容易に分析する方法は、今のところありません。独自の方法であるAPCE法 (アフィニティープローブキャピラリー電気泳動法) を用いて、10分以内に分析を完了する方法を開発しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

APCE法は実用化に向けて、現在、最終段階に入りました。測定を効率よく、自動的に行うには、専用装置が必要です。小型装置の自動化の技術をもち、タンパク質分析に興味をもっていただけの企業との連携を希望しています。

本装置は今までは簡単に調べることができなかったタンパク質のアイソフォームパターンを容易に明らかにできるため、医学生物学の基礎研究から、診断マーカーの測定など、極めて広い範囲での利用が期待されます。

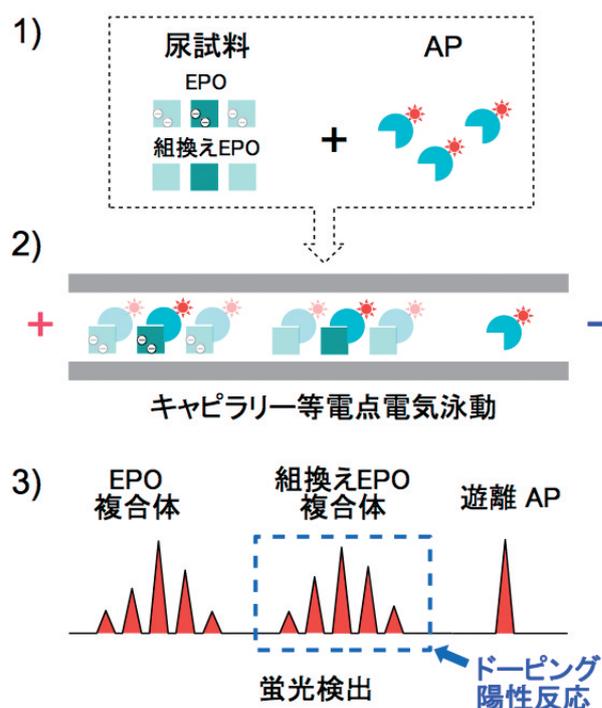
低コストで十分な性能を実現することが重要です。知恵を出し合いながら、工夫を凝らして、ユニークな装置の開発を一緒に進めていきたいと思っています。

## 研究概要図

現在は造血ホルモンであるエリスロポイエチン (EPO) のアイソフォームパターン分析に焦点を絞って研究を進めています。EPOは貧血の治療薬として組換え体が作られています。持久力アップのためのドーピングにも使われています。組換え体はアイソフォームパターンの違いで、天然型と区別できます。現在行われている方法は丸一日以上の時間と手間がかかるものですが、APCEでは10分以内に結果を出すことを目指します。

右図 APCE法によるEPOのドーピング検査

- 1) 蛍光標識した抗体断片をアフィニティープローブ (AP) として尿試料に加えて、EPOとの複合体を作ります。
- 2) 内径50 $\mu$ mのキャピラリー (毛細管) 内で電気泳動を行って複合体を分離します。
- 3) 蛍光検出によって、アイソフォームパターンを読み取ります。



**キーワード** 🔑 キャピラリー電気泳動、等電点電気泳動、免疫化学、翻訳後修飾

# 疾患マーカーとしての糖鎖アイソフォーム



生化学講座 橋本 康弘 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

翻訳後修飾の一つとして糖鎖修飾があげられます。事実、細胞外に分泌されるタンパク質の90%以上が糖鎖修飾を受けています。

重要な特徴は、糖鎖が細胞種に特有なことであります。すなわち、同じタンパク質(X)がA細胞から分泌される時には糖鎖Aが付加されますが、B細胞から分泌される時には糖鎖Bが付加されます。このようにタンパク質部分が共通で糖鎖部分のみが異なる分子を糖鎖アイソフォームと称します(図1)。

応用面で重要な点は、糖鎖Bを持つアイソフォームは、B細胞の異常を反映する特異的な疾患バイオマーカーとなることです。我々はこのコンセプトに基づいて認知症バイオマーカーを見出しました。また、糖鎖アイソフォームの迅速測定法(1 assay/min)の開発を行いました(図3)。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

高齢化社会を迎え、認知症の早期診断と治療は社会的な急務となっています。老人性の認知症の一つとして特発性正常圧水頭症があります。本疾患は、症状がアルツハイマー病と似ており、両者を区別することが難しく、診断のためのマーカーが求められていました。

我々は、髄液中に糖鎖修飾が異なる2種類のトランスフェリンの存在を見出しました。ひとつは肝臓由来で(図2の上のバンド)、もう一方は、脳内で作られています(図2の下バンド)。両者は糖鎖修飾の違いにより分離されています。特発性正常圧水頭症では、脳内で作られているアイソフォームが低下しており、診断マーカーになることが示されました。

我々は既に糖鎖アイソフォーム関連の特許出願を9件行っています。疾患マーカーの探索・実用化に興味がある方はご相談下さい。

## 研究概要図

図1 糖鎖修飾は細胞の種類に特有である

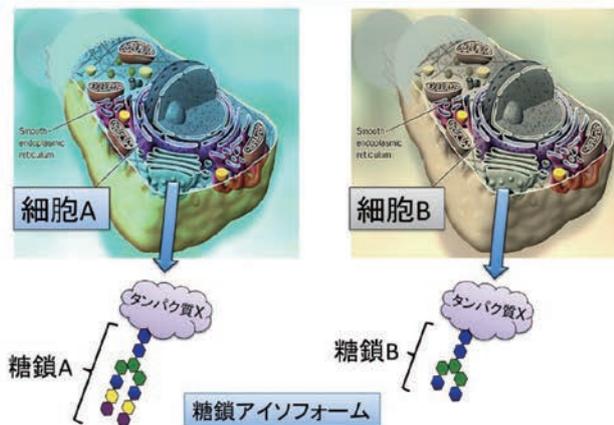


図2 特発性正常圧水頭症における髄液型トランスフェリンの減少 (診断マーカーの発見)

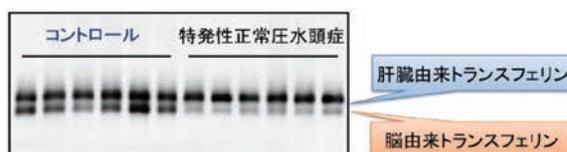


図3 自動分析装置による糖鎖アイソフォームの迅速測定



**キーワード** 認知症、髄液、診断マーカー、糖鎖修飾、糖鎖アイソフォーム、トランスフェリン



# 睡眠時無呼吸症候群 治療用マスクの開発



循環器内科学講座 義久 精臣 教授  
心臓病先進治療学講座

## 概要(特徴・独自性・新規性)

睡眠時無呼吸症候群は、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、心不全、脳血管障害などの原因となりうる疾患です。現在国内で約15万人が治療を受け、潜在的に約250万人の患者が存在し、診療の普及が必要とされています。

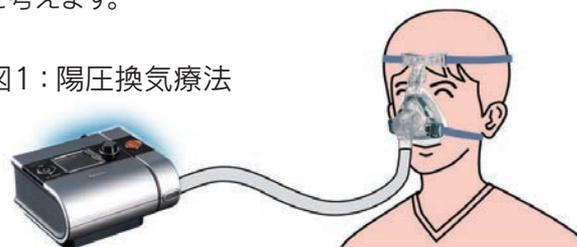
当講座では心疾患と関連する睡眠時無呼吸症候群の診断と治療に関する診療と研究を行っています。経鼻的持続気道陽圧(CPAP)や順応性自動制御換気(ASV)による陽圧換気療法は睡眠時無呼吸症候群患者の心・血管機能や予後を改善させることが期待されています。

しかし、一部の患者では、マスク装着による閉塞感、皮膚炎などから治療継続を断念せざるをえない場合もあります。新たな素材・デザインによるマスクの開発は治療の推進において大変重要です。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

陽圧換気療法は、図1のようにマスクを鼻・鼻口など顔に装着し、陽圧機器本体から送気し、陽圧をかけることにより、気道を広げます。また心不全患者においては、肺を広げ心臓の負担を減少する治療になります。陽圧機器本体の開発にはかなりの費用・時間が必要となりますが、マスクは比較的小さな規模で開発が可能であり、潜在的患者数、診療の拡大を考えるとマスク開発は産学連携にかなうものと考えます。

図1：陽圧換気療法



## 研究概要図

心不全患者の5-8割に睡眠時無呼吸症候群の合併を認めます。睡眠時無呼吸症候群を合併した心不全患者80名による検討では、心臓死・心不全増悪のイベント非発生率は、ASV治療群(n=36)にて高値でした(図2)(J Card Fail 19: 225-232, 2013)。ここで注目したいのは非ASV治療群(n=44)の約3割程度はマスク装着の不快感によりASV治療を行っていないことです。

現在、医療機器会社では、ネーザルタイプ(鼻のみを覆う: 図3左)、ピロータイプ(鼻に直接挿入し顔を覆わないようなタイプ: 図3中)、フルフェイスタイプ(鼻口を覆う: 図3右)など工夫を凝らしています。素材に関しては、シリコン、ラテックスが現在使用されています。また、冬期コンプライアンスの改善の為に、本体には加湿器が、ホースには電熱線の装着が行われているものもありますが、一方で夏場の暑さ、むれ、皮膚炎などに対する対策は充分とはいえません。マスクの改善による陽圧換気療法のコンプライアンス改善は患者予後の改善にも寄与します。

そこで、新規素材、デザインなどによるマスク開発を共同で行い、睡眠時無呼吸症候群診療の拡大を行っていきたく考えています。

図2：睡眠時無呼吸合併心不全患者におけるASV使用の有無による心イベント非発生率

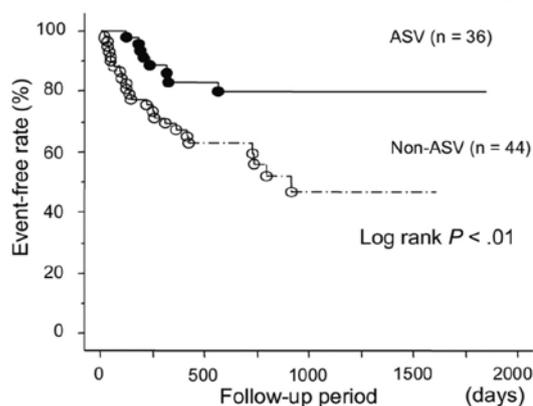


図3：陽圧換気療法用マスク



キーワード 🔑 睡眠時無呼吸症候群、陽圧換気療法、マスク、素材、デザイン

# 低線量域における 被ばく線量モニター開発



放射線生命科学講座 坂井 晃 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

染色体解析による線量評価

二動原体染色体は不安定型染色体であり、この染色体異常を持つ細胞は長期間生存することはなく細胞死に至るといわれていますが、一方で慢性の低線量被ばくにおいても検出可能であり生物学的線量評価に有用との報告もあります。また転座型染色体は安定型染色体異常であり、この染色体異常は放射線障害による確率的影響(悪性腫瘍の発症)と関係します。

我々の講座では、まずCT検査前後の末梢血リンパ球を用いて、二動原体染色体や転座型染色体を指標としたギムザ法やFISH法による染色体解析を行い生物学的線量評価方法の確立を目指しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

染色体解析の精度を上げるためには1サンプル当たりの解析細胞数を1000個以上にする必要があります。したがってギムザ法やFISH法を用いた短時間に解析可能なソフトの開発が必要と考えます。

本研究に関して興味のある企業/団体への学術指導や共同研究を希望します。

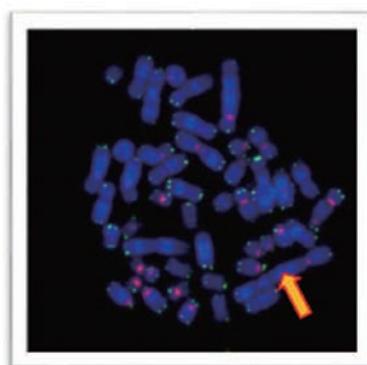
## 研究概要図

染色体解析による線量評価

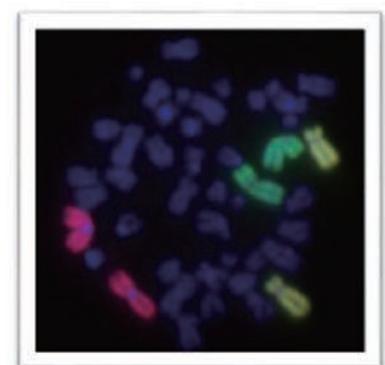
二動原体染色体及び転座による線量評価。矢印( → )は二動原体染色体を示す。



Giemsa法



FISH法



ペインティング法

キーワード 🔑 二動原体染色体、転座型染色体



# 分化途上の遺伝子・蛋白発現を知るための 分化段階別の血球分画採取



医療人育成・支援センター 色摩(亀岡) 弥生 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私達は、高齢者に好発する造血疾患「骨髄異形症候群」の病態解明を目指して研究しています。これは、血球が減少するとともに形や機能もおかしくなり(異形成)、一部の症例が白血病に移行する病気です。発症には老化と遺伝子障害性のストレスが関与すると考えられています。

血球は、骨髄の造血幹細胞が分化したものです。分画採取の容易な幹細胞の遺伝子解析からは、何故異形成が生じるのか手掛りは得られていません。そこで私達は、血球で検出された遺伝子・蛋白発現異常が、分化のどの段階で生じているのか調べるため、白血球、赤血球、血小板の様々な分化段階の雑多な細胞の集合体である骨髄血から、細胞の種類と分化段階毎に細胞を分けて採取する方法を確立しました。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

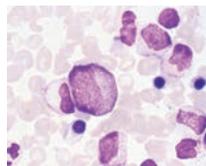
私達は、「好中球」という種類の白血球の前駆細胞を、6段階の分化段階に分けて採取し、遺伝子発現解析をしました。すると、健康人に比べて患者さんでは、分化の中盤を制御する遺伝子増加のタイミングがズれていることや同じ分画における発現も異常に高くなっていることが明らかになりました。更に、プロモーター解析や遺伝子改変動物の表現型から予想されていた転写因子とその標的分子の関係が必ずしも正しくないことがわかり、生体試料を用いて検証することの大切さを確認しました。

この方法は好中球以外の種類の細胞にも応用できます。幹細胞を分化させて特定の細胞を産生する技術開発や、新薬の作用解析等のお役に立てるのではないかと思います。

## 研究概要図

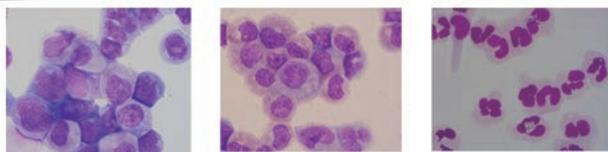
### ヒト骨髄血

骨髄には、多能性造血幹細胞と、分化途上の赤血球、好塩基球、単球、リンパ球の前駆細胞が含まれます。



第一段階： 比重遠心法と抗体カクテルによる好中球前駆細胞の選別

未分化 ← 分化

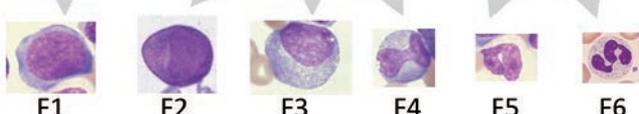


分画 1

分画 2

分画 3

第二段階： 細胞表面の分化抗原に基づくソーティング



F1

F2

F3

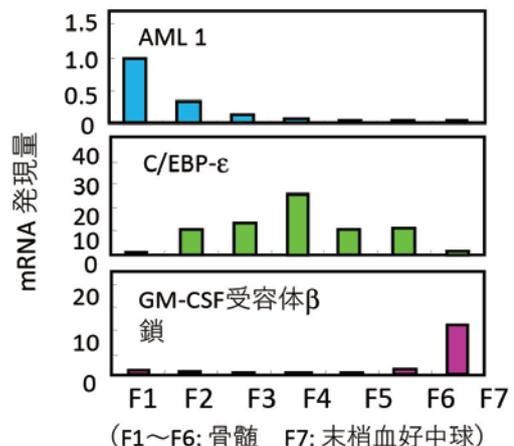
F4

F5

F6

多様な成分からなる集団の間に遺伝子や蛋白の発現の違いがあった場合、構成成分の相違によるのか異常を意味するのか、判断が難しいです。

同一個体の血球でも、分化段階によって、発現遺伝子が異なります(下図)。



この方法によって、分化に伴う変化の解析のみならず、同じ分画での個体間比較が可能となりました。

**キーワード** 骨髄血、分化、血球前駆細胞、分画採取、遺伝子発現

# 実験動物用器材類の開発



実験動物研究施設 関口 美穂 教授  
鈴木 崇斗 医療技師

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私たちの施設は、学内の共同利用施設です。研究動向の変化とともに実験内容も変化することから、利用者の研究は多種多様です。研究内容は、使用動物種に反映され、利用状況の変化するスピードは、年々加速しています。一方で、施設のハード面は、限られたスペースと環境から、その変化に対応しています。私たちは、飼育現場における問題点や課題を詳細に検討し、そこからヒントを得て、身近な材料での工夫と改善により、飼育スペースの確保、飼育水準の清浄度の向上、災害時対策等を行ってきました。これらの取り組みについては、実験動物技術者協会総会や実験動物技術に発表し、実際に、私たちの日々の飼育現場で活用しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

「飼育現場からのアイデアによる実験動物用器材類の工夫」で、第40回実験動物技術者協会総会にて日本実験動物器材協賞を受賞しました。

「吸入麻醉普及のために工夫した小動物用簡易麻醉器具」は、第44回実験動物技術者協会総会にて日本実験動物器材協賞を受賞しました。

現場での課題を反映させた工夫や改善は、多くの動物実験施設にも役立つものがあると思われれます。さらに、実験動物飼育器材関係以外の分野の企業にも参加可能なものも考えています。実験動物飼育器材類にご興味のあるかたは、ご相談ください。

## 研究概要図

### A. 飼育スペース確保の工夫

#### 1. シェアパネルの開発

##### 【開発の経緯】

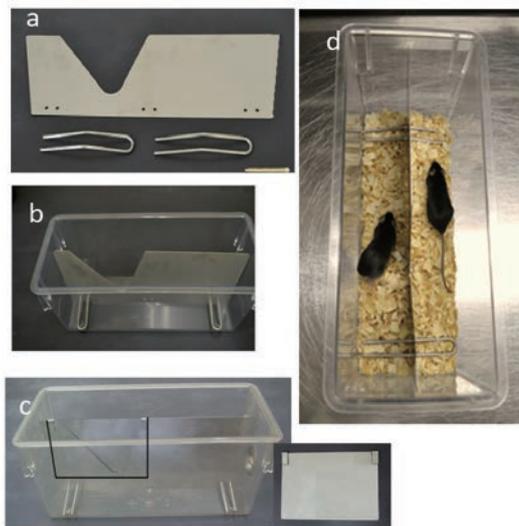
通常飼育にカードケージを使用していますが、飼育スペースの確保や個別飼育のために、小ケージ(カードケージの約半分の大きさ)を使用していました。小ケージは軽いことから、東日本大震災時に架台から落下しました。震災以降は、小ケージをカードケージに切り替えています。しかし、飼育スペースに限りがあることから、動物の収容スペースの確保が課題になりました。

##### 【開発内容】

ケージ内を2区画に仕切るステンレス板と支持具を作製しました(a)。仕切り板は、ケージ内側断面と上蓋の形状に合わせました(b)。上蓋を外した際に、仕切りの切れ込みを乗り越えて動物が移動しないように逃亡防止板も準備しました(c)。このシェアパネルを用いることで、個別飼育が可能となり、飼育スペースの有効利用に寄与できます(d)。

#### 2. 飼育装置の改良

- (1) マウス用ステンレス架台のかさ上げ増設
- (2) マウス用飼育架台としたラット用FRP流水洗浄飼育装置
- (3) ラット用としたウサギ飼育装置
- (4) ウサギ用としたイヌ用飼育ステンレスケージ 他



### B. 器材類の開発

#### 1. 装置の開発

- (1) 小動物用簡易麻醉器具の開発
- (2) 限外濾過式飲水装置と塩素添加装置の一体化装置の開発(UF水スマートラック)

#### 2. その他

- (1) 簡易式ケージ落下防止ロープ
- (2) 動物逃亡防止措置用コンテナの活用

キーワード  動物実験、実験動物飼育器材、飼育ケージ、マウス、ラット

# 肝疾患における爪郭毛細血管異常と病態との関連



消化器内科学講座 大平 弘正 教授

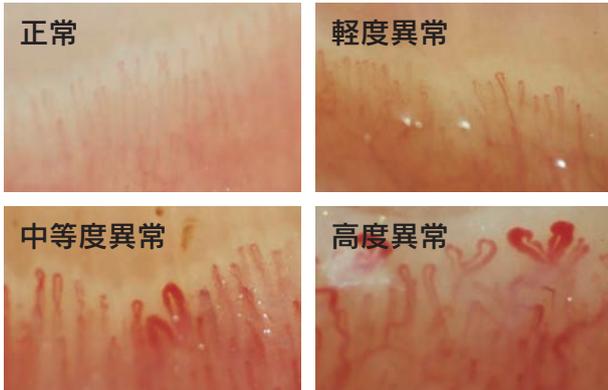
## 概要 (特徴・独自性・新規性)

欧州では、キャピラロスコープによる非侵襲的な爪郭毛細血管観察は、強皮症をはじめとする膠原病において皮膚毛細血管の微小循環障害の評価のみならず、疾患の鑑別診断や予後の評価に広く用いられている検査法です。爪郭毛細血管の異常所見の分類パターンが疾患活動性や早期診断に有用性が示されています。さらに、血管内皮細胞の活性化を示す可溶性E-セレクトリンや酸化ストレスマーカーとの相関も示されています。しかし、わが国においては本手法は普及していないのが現状です。当科では、高感度のデジタルカメラを内蔵したキャピラロスコープを試作し、膠原病や肝疾患患者の観察を行っています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

これまでの研究にて、肝疾患の中で原発性胆汁性胆管炎 (PBC) では、爪郭毛細血管異常と臨床像 (Raynaud現象、抗セントロメア抗体陽性) との関連が見出されています。抗セントロメア抗体の主な対応抗原はCENP-Bとされ、患者血清から抽出した抗CENP-B抗体による血管平滑筋細胞あるいは肝星細胞への影響や血管内皮細胞の障害作用などが確認できれば、PBCにおける門脈圧亢進の要因として直接的な抗セントロメア抗体の関与が示され、新たな病態解明や治療への応用が期待されます。さらに、爪郭毛細血管の異常所見がPBCの特徴であることが確認できれば、非侵襲的検査によって肝疾患の鑑別が可能となります。

## 研究概要図



PBCとPBC以外の肝疾患における爪郭毛細血管異常頻度

爪郭毛細血管所見	PBC (n=70)	PBC以外 (n=57)	P値
正常	32(45.7%)	49(86.0%)	P<0.0001
異常	38(54.3%)	8(14.0%)	
軽度異常	15	7	
中等度異常	18	1	
高度異常	5	0	

PBCにおける爪郭毛細血管異常頻度での臨床像の比較

	正常 (n=32)	異常 (n=38)	P値
性別(男/女)	9/23	5/33	
年齢(歳)	63.4 ± 10.9	64.9 ± 13.1	
Raynaud現象	1	14	0.0004
門脈圧亢進症	7	4	
肝硬変	9	4	
リウマチ疾患の合併	6	9	
抗ミトコンドリア抗体(+)	28	31	
抗セントロメア抗体(+)	3	19	0.0002
抗gp210抗体(+)	9	13	
抗sp100抗体(+)	4	4	

**キーワード** 🔑 Nail fold capillaroscopy、原発性胆汁性胆管炎、血管内皮細胞、抗セントロメア抗体

# 心拍動下冠動脈運動の 3次元解析



心臓血管外科学講座 横山 斉 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

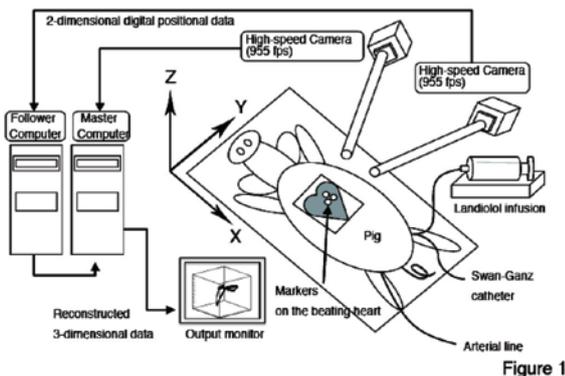
- 人工心肺を用いない心拍動下冠動脈バイパス術 (OPCAB) は1990年代後半から急速に普及し、全冠動脈バイパス術 (CABG) の60%を超える日本の標準手術となりました。
- しかし、運動している冠動脈での吻合の精度やグラフト開存率に対する批判は根強いです。
- 経験の少ない外科医やトレーニング中の研修医が良好な成績を出すためには、OPCAB特有の冠動脈吻合部Stabilizationの重要性が改めて再認識され、あらゆる環境下で理想的な吻合部固定を追求する研究が必要です。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

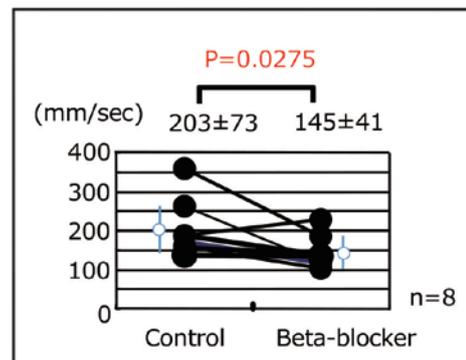
- 各種条件下での最適の固定方法 (機械的、薬物的) が明らかになることで、臨床のOPCAB成績の向上が得られます。
- 心臓や血管の拍動の影響を受ける手術野 (肝臓、肺、小動脈のマイクロサージェリー) など他領域外科全般への波及効果があります。
- 手術野の3次元運動を捕捉する技術は、モーションキャンセリング機能を持ったロボット手術への応用が可能です。
- 本研究による冠動脈運動解析データは、吻合シュミレータ作成時の基礎的データとして活用することが可能であり、より実際に近い運動を再現するシュミレータ作成が可能です。
- いつでもご相談ください。

## 研究概要図

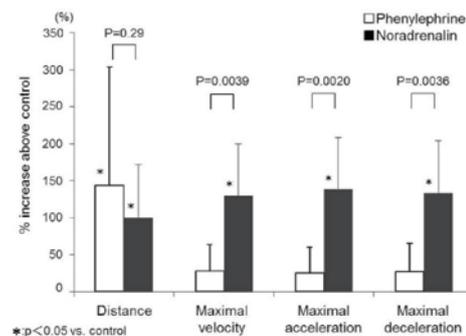
当講座は、拍動心表面冠動脈吻合部の運動解析を目的として世界最高精度の時間分解能と空間解像度を有する高速3次元運動解析システムを開発しました。(Watanabe T, Omata S, Yokoyama H. Three-dimensional quantification of cardiac surface motion: A newly developed three-dimensional digital motion-capture and reconstruction system for beating heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132:1162-71, 2006)



図：2台の高速デジタルカメラとコンピュータを用いた拍動心表面3次元運動解析システム



図：ベータ受容体遮断薬が冠動脈運動に与える影響



図：血管収縮薬が冠動脈運動に与える影響

**キーワード** 🔑 心拍動下冠動脈バイパス術、血流評価、血管吻合シュミレータ



# 腫瘍の硬さ評価と、腫瘍の硬さを術前に推測するための診断法の開発



脳神経外科学講座 佐久間 潤 教授

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

脳腫瘍手術では、手術野の制限や周囲の神経・血管などの重要構造物との関係もあり、腫瘍と硬さによって手術難易度が左右されることも少なくありません。従来からMRIのT2WI法で高信号であれば水分含有量が多く軟らかいとされてきましたが、必ずしもそうではありません。そもそも「硬さ」とは何に由来するのでしょうか？水分含有率、細胞密度、線維成分の量、石灰化成分の多少、など、「硬さ」を構成する要素は多岐に渡ります。

MRIは生体内を低侵襲的にみることが出来るツールです。以前我々は、組織中の水分子の自由度をADC値で代用することで、ある程度腫瘍の硬さを予測できることを見だしています。そこで、今後は様々なMRIのシーケンスを組み合わせることで、術前に腫瘍の硬さを推測することを考えています。また腫瘍部位によっては超音波も有用なツールとなるかもしれません。

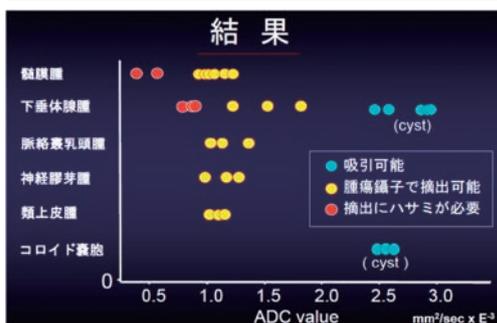
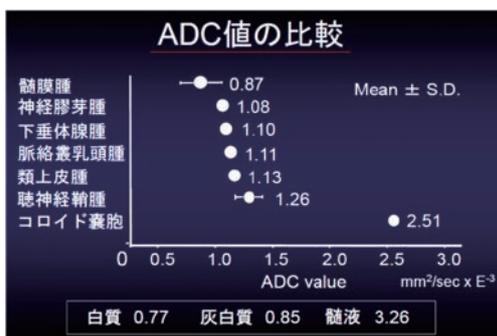
## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

まず「硬さ」をどのように評価するか、ということから研究を開始しています。比較的一塊として摘出できる髄膜腫を対象に、摘出標本を「硬さ計」で測定することから始めていますが、本来であれば生体組織内で「生きている状態」での測定が望まれますが、未だ術中に測定するには至っていません。「硬さ計」のプロベグが大きすぎて、狭い術野には入りにくいことが原因の一つです。まずは術中に測定可能な「硬さ計」の開発について工学系の先生方に研究協力をさせていただきたいと考えています。

次にMRIや超音波測定では、それぞれに専門的な知識が必要です。特に機材やソフトウェアの開発には、工学の専門的知識が必須です。ご興味のある方は、どうぞ遠慮なくご相談いただき、ぜひともご協力いただければ幸いです。

## 研究概要図

1) 脳腫瘍における見かけの拡散係数 (ADC) を用いた腫瘍の硬さの評価 (pilot study)



2) 客観的な「硬さ」の評価法の開発

現在の硬さ測定器は工学的用途に用いられることが多く、ブリネル、ロックウエル、などの硬さ計では生体内の組織の硬さを評価できない。僅かに押し、挟むなどの方法で客観的な「硬さ」を計測する技術の開発を目指したいと考えています。

3) 硬さを規定する要素を、どのような画像検査やシーケンスで検出するか？

水分含有量：T2WI？  
水分子の移動のしやすさ：DWI (ADC map)？  
腎臓や肝臓、筋肉などの体幹の臓器では計測対象を外部から振動させた状態で撮影し、物体内を伝搬する振動波を画像化するMR elastography (MRE)が報告されていますが、頭蓋骨に囲まれた脳ではMREが行えません。

→新しいシーケンスの開発または従来のシーケンスの組み合わせが必要です。

キーワード 脳腫瘍、硬さ、MRI、超音波、画像診断

# レーザー照明装置



脳神経外科学講座 佐藤 拓 講師

## 概要(特徴・独自性・新規性)

顕微鏡用の照明においては、従来は白色ランプが主流となっていますが、より高い信頼性を備え患部が見やすく術者や患者さんの安全にも配慮した照明装置が求められています。

今回、長寿命、高照度、紫外線領域の光がないなど多数のメリットを有し、信頼性が高く、色鮮やかな手術環境を実現する、全色固体レーザーを光源に使用した手術顕微鏡用「レーザー照明装置」を開発しました。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

本研究は、産学官連携の枠組みを利用し、ミズホ株式会社と三菱電機エンジニアリング株式会社と共同で、研究開発を行っております。

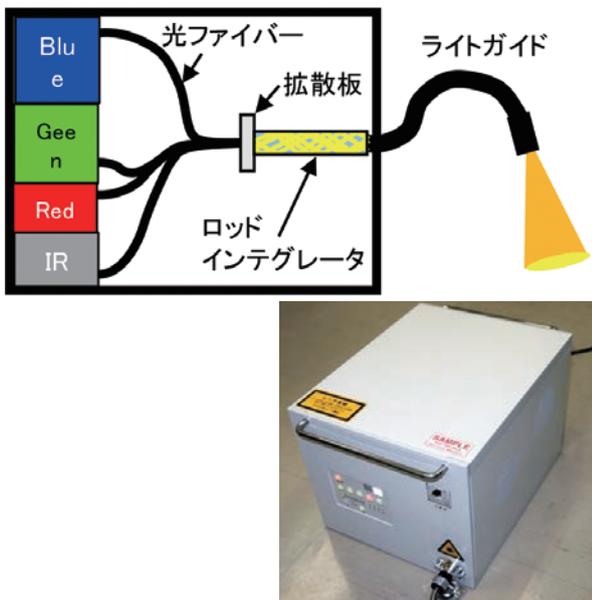
開発したレーザー照明装置は製品化し、販売しております。

当講座では、企業、大学や研究施設など、様々な方面の方との研究において連携しております。

お気軽にご相談いただければと思います。

## 研究概要図

### レーザー照明装置(クラスI)



### 各種光源の比較

	ハロゲン	キセノン	LED	レーザー
直進性	小	小	小	中
演色性	良	良	中	中
色調節性	無	無	中	良
消費電力	大	大	小	小
寿命	短	短	長	長
ランニングコスト	大	大	小	小

4つの波長の光を足し合わせることで、医療用として必要とされる波長域を持ち、従来のランプと同様の術部の観察が可能となりました。

他大学との共同研究により、手術中の顕微鏡の照明として使用しても安全であることを確認しております。臨床例において、術野が鮮明に観察され、長寿命で、紫外線領域の光がなく、発熱が少ないなど様々なメリットがあることを報告しました(PLoS One, 2018)。このレーザー照明装置は、今後さまざまな領域での応用が期待されています。

**キーワード** 🔑 レーザー照明、手術顕微鏡、長寿命



# 遺伝子解析による精子形成障害発症 機序の解明と新規治療法の開発



泌尿器科学講座 小川 総一郎 助教

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

不妊症に悩む夫婦は今や6-8組に1組とも言われ、半数は男性側に原因があります(男性不妊症)。その多くは成熟した精子がうまく作られない精子形成障害で、既知あるいは未知の遺伝子異常が関与していると考えられていますが詳細は明らかにされていません。現在まで、男性不妊症に対する根本的な治療法は存在せず、自然妊娠は諦めているのが実情です。

私たちは男性不妊症に対する様々な治療を行っていますが、同時に、研究に同意をいただいた患者さんからの生体組織を用いて、精子形成障害の研究も行っています。疾患に関与する遺伝的原因の探索、疾患成立機序の解明、新規治療法の開発、疾患予後の予測等につなげることを目標としています。

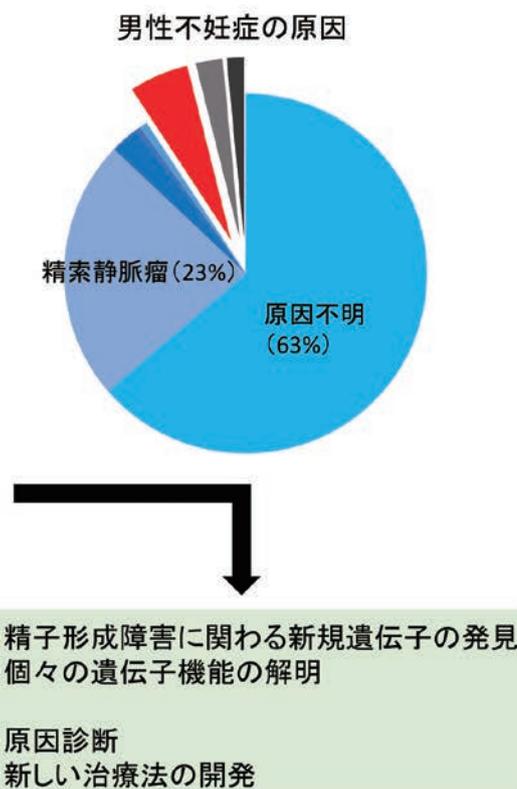
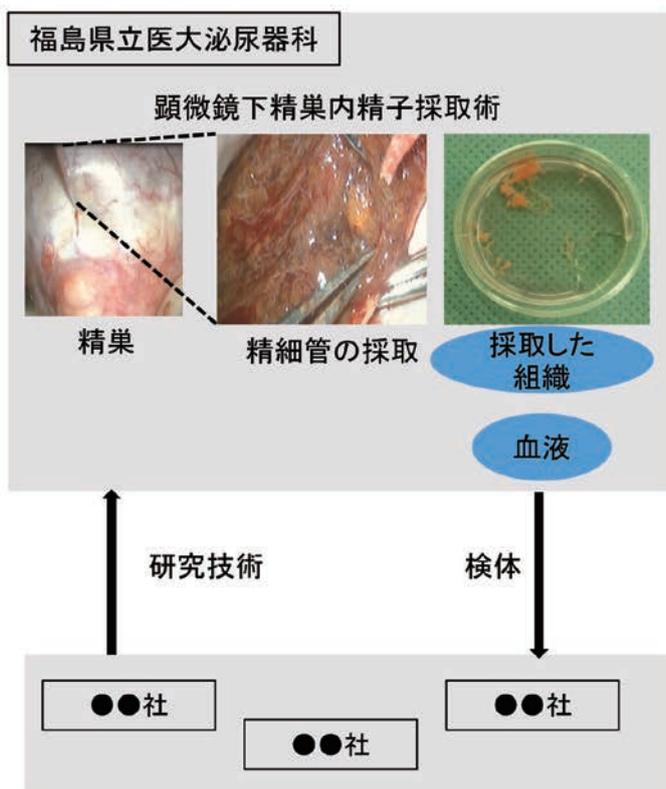
## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

精子形成障害は遺伝子解析に基づく正確な病型分類が必須ですが、現在は遺伝子診断方法が確立されていません。

一方で、遺伝子変異パターンと実際の症状には人種差もあるため、日本人患者さんでの解析が必要です。幸い私たちは、患者さんのご理解を得て組織を入手することができます。

本研究が成功すれば、男性不妊症に対する初めてといてもいい治療薬や、無精子症で悩む患者さんの精子作成技術へとつながる可能性があります。そのためには、産学連携の必要性を実感しています。ご興味のある方は、どうぞお声掛けをお願いいたします。

## 研究概要図



キーワード 🔑 精子形成障害、男性不妊症、遺伝子

# 前立腺がん術後の尿漏れに対する 男性用尿とりパッドの開発



泌尿器科学講座 羽賀 宣博 講師

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

私たちの施設では、前立腺がんに対して、ダ・ヴィンチを使用した前立腺全摘術 (RARP) を年間100例程度実施しています。前立腺全摘術は、癌の根治性のみならず、術後の尿失禁をいかに克服するかということが重要な課題です。

これまで私たちは、RARP術後の尿失禁に対して、術後の尿失禁発症のメカニズムの解明 (Haga et al.: J Endourol. 2014) や、尿失禁防止のための新たな術式の開発 (Kojima et al.: Urology 2014) に取り組んできました。また今回さらに、尿とりパッドの使用法と術後のQOLの関係を世界に先駆けて報告しました (2014年JSE)。これらの経験を生かし、前立腺全摘術後の患者さんに適した、尿とりパッドの開発を行います。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

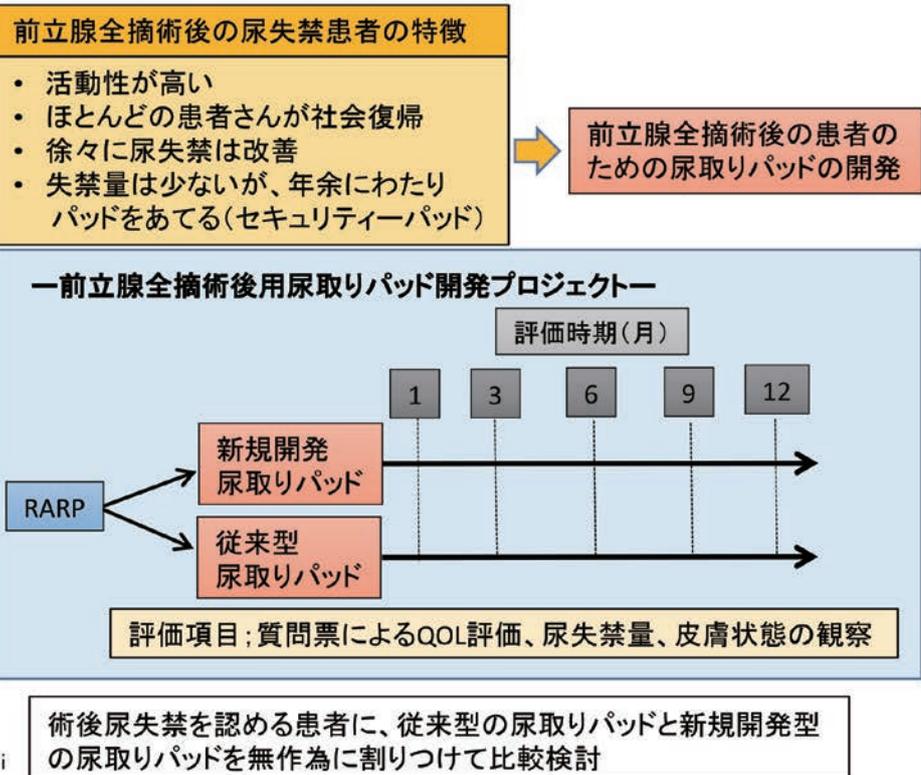
前立腺全摘術後の尿失禁には、ほとんどの患者が経験する最もつらい合併症の1つです。有効な治療手段がないため、尿失禁が改善するまでの一定期間、患者は尿とりパッドを当てて生活せざるを得ません。しかし、市販の介護用のおむつや尿とりパッドでは、青壮年期が治療対象である前立腺がん患者さんに対しては、十分満足が得られるものではなく、術後の患者が対象になる尿とりパッドの開発が急務です。

私たちのこれまでの研究から、尿とりパッドの適切な使用により、QOLの低下が防止できることを証明しました (2014年JSE)。このノウハウを生かして、新たな尿とりパッドの開発を行いたいと考えております。

## 研究概要図



当院で使用しているダ・ヴィンチSi



キーワード 🔑 前立腺がん、前立腺全摘術、ロボット、尿失禁



# 免疫療法同時併用放射線療法 (免疫放射線療法)の開発



放射線腫瘍学講座 鈴木 義行 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私たちの講座では、放射線治療の効果を最大化する新たな併用療法について研究しています。

照射された腫瘍だけでなく、別部位に存在し放射線が照射されていないはずの腫瘍も同時に縮小する、いわゆる“アブスコパル効果”が、稀ではありますが、古くから知られております。私たちは、そのメカニズムの一部として、放射線治療により腫瘍特異的な免疫が活性化することを臨床的に明らかにしました。また、近年では、放射線治療に免疫療法を同時併用すること(免疫放射線療法)で、“アブスコパル効果”が高率に発現することも報告されております。

私たちは、免疫放射線療法の確立のため、“アブスコパル効果”マウス実験系、人体内腫瘍特異的細胞障害性Tリンパ球検出法を開発し、基礎・臨床研究に用いております。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

免疫療法と放射線治療の併用療法は、数十年前より研究が続けられておりますが、昨今の腫瘍免疫学の進歩により新たな可能性が見いだされ、再び、がん治療研究の重要なトピックの一つとなつております。

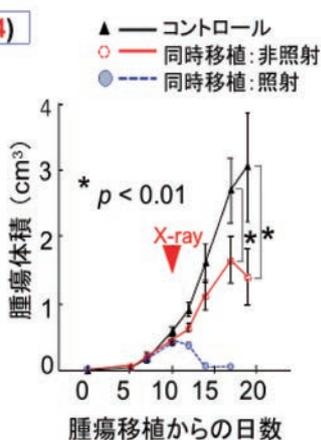
私たちは、これまでの研究、化学放射線治療が施行された食道がん患者における腫瘍特異的細胞障害性Tリンパ球の検出に関する研究(Suzuki Y, Immunogenic tumor cell death induced by chemoradiotherapy in patients with esophageal squamous cell carcinoma, Cancer Res, 2012.)により、第25回日本医学放射線学会・優秀論文賞を受賞するなど、免疫療法と放射線治療の併用療法に関する研究では、国内屈指のチームだと自負しております。この様な研究にご興味がありましたら、御相談いただければ幸いです。

## 研究概要図

### ①“アブスコパル効果”マウス実験系

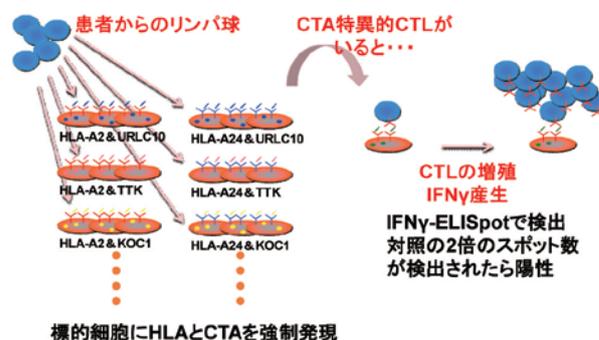
アブスコパル効果が明らかに認識できるモデルとして、私たちは、C57BL/6マウスにEL4(マウス悪性リンパ腫)を移植したモデルを報告しています。

#### 両足に腫瘍移植(EL4)



### ②腫瘍特異的細胞障害性Tリンパ球検出法

ELISpotアッセイにて調査対象から採取した血液中の腫瘍特異的Tリンパ球を検出します。人体では反応が軽微であることが多く、検出には特殊な条件設定が不可欠です。



参考文献: Suzuki Y, Cancer Res, 2012; 72:3967-3976.

参考文献: Yoshimoto Y, Suzuki Y, PLoS One. 2014; 9(3):e92572.

**キーワード** 放射線治療、アブスコパル効果、免疫放射線療法

# 食道アカラシアに対する 経口内視鏡的筋層切開術



内視鏡診療部 中村 純 助手

## 概要(特徴・独自性・新規性)

食道アカラシアは、食道と胃のつなぎ目にある下部食道括約筋(LES)に異常が生じ、LESを緩めることができなくなる病気です。そのため食事の通過障害をきたし、日常生活において著しくQOLが低下します。症状改善にはLESを強制的に緩め、通過をよくする処置が必要となります。

私たちの施設では、本年度より食道アカラシアに対する低侵襲治療として、内視鏡的筋層切開術(peroralendoscopic myotomy: POEM)を導入しました。治療の成否は、病歴の長さも関連しますが、施行する内視鏡医の技術によるところが大きいと考えます。この優れた治療法が普及するため、より安全で簡便に行える処置具や局注剤を研究しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

現在、既存の内視鏡処置具と局注剤を使用して治療しています。しかし、特に進行したアカラシア症例においては、線維化の影響で粘膜下トンネルを作成することが、胃側の切開の終了点を確認することが困難な場合が多く、内視鏡治療に難渋する可能性が高くなります。難渋することで、治療成績悪化に影響を及ぼす可能性があります。

内視鏡処置具である「高周波ナイフ」は、様々なものが開発されてきましたが、この治療方法に適した切開能力と止血能力に優れ、かつ、治療する視野の洗浄作用や局注能力が高いものが望ましいと考えております。新規デバイスの作成を検討しておりますので、興味を持ってくださる企業を求めています。ぜひご相談ください。

## 研究概要図

Fig1.内視鏡的筋層切開術

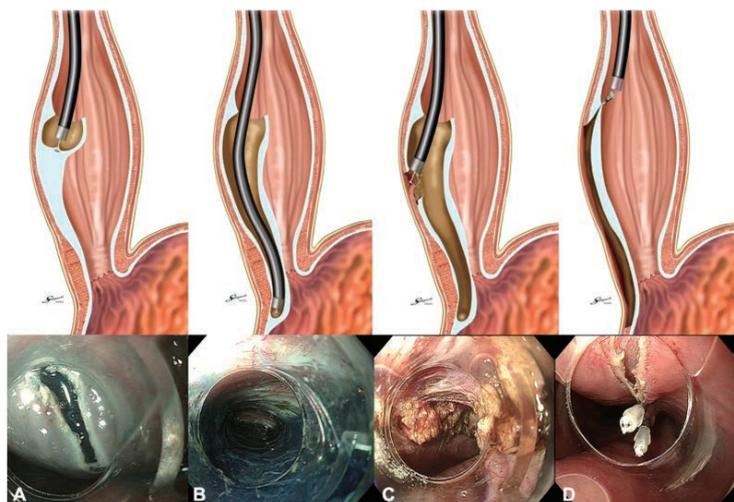


Fig1

- 既存の高周波ナイフ(Fig2)を用いて、約2cmの縦切開を行い粘膜下層トンネルへのentryとする。局注液は生理食塩水を用いる。entryは5時方向に作成している。
- 粘膜下層にスコープを挿入し、固有筋層を露出させる長いトンネルを作成する。十分な筋層切開を行うために、LESから胃側へ約2cmをトンネル終点としている。
- 粘膜下層トンネル内で、高周波ナイフを用いて内輪筋をトンネル内腔側へ持ち上げて切開する。縦隔側への損傷を防止する目的で内輪筋のみの切開としている。
- クリップを用いてentryを完全に閉鎖する。これにより食道内と縦隔との交通は遮断される。

**キーワード** 🔑 食道アカラシア、内視鏡治療、筋層切開術、高周波ナイフ

Fig2.高周波ナイフ



市販されているナイフで、POEMで使用される。



# 消化管腫瘍に対する 新しい局注剤と高周波ナイフを用いた 内視鏡的粘膜下層剥離術



内視鏡診療部 引地 拓人 部長(准教授)

## 概要(特徴・独自性・新規性)

胃がんや食道がんの治療として、内視鏡的粘膜下層剥離術(ESD)が開発された。これは、「胃カメラ」で観察をしながら、腫瘍の下の粘膜下層に特殊な「局注剤」を注入し、専用の「高周波ナイフ」で切除する方法である。筋層を残し、かつ確実な局所切除を行う方法であるため、胃や食道の機能を残した究極の低侵襲手術である。しかし、高い技術を要する治療法であるため、治療の成否や治療時間は、施行する内視鏡医の技術によるものが大きい。この優れた治療法を、もっと安全で簡便に行えるようにするために、われわれは、新しい「局注剤」であるカルボキシメチルセルロースナトリウム(SCMC)を導入したESDを行っている。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

SCMCは、本学倫理委員会で許可を得た後、消化器内科学講座の実験室で作成している。今後は、適切な濃度を検討した後、製品化をして使用したい。また、粘膜下層の剥離の際に血管からの出血を防ぐためには、「局注剤」で粘膜下層の高い膨隆を作ることも重要であるが、「局注剤」自体で血管を圧迫あるいは科学的に凝固させることができれば良い。これまで使用されてきた局注剤やSCMCに、その作用はない。そのような「局注剤」のアイデアもいただきたい。また、「高周波ナイフ」も様々なものが開発されてきたが、より切開能力と止血能力に優れ、かつ、治療する視野の洗浄作用や局注能力が高いものが望ましい。興味を持って下さる企業を求めます。

## 研究概要図

Fig. 1. ESD-SCMC procedure.

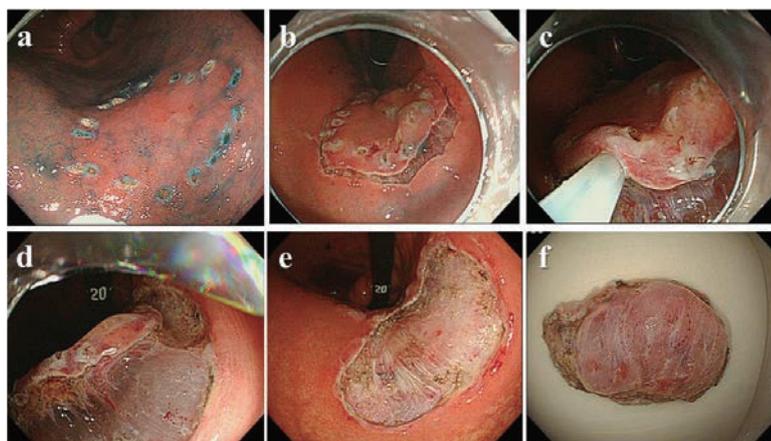


Fig. 1.

- 胃がんの周囲に高周波の凝固波でマークをつける。
- 粘膜下層に局注剤を投与し、マーク周囲の粘膜層から粘膜下層までを、高周波ナイフで切開する。
- 粘膜下層に、さらに局注剤SCMC (Fig. 2)を追加投与し、高周波ナイフで切開・剥離を行う。
- 局注剤で高い隆起をつくり(Fig. 3)、かつ血管を視認できれば、予防的に血管を凝固しながら、粘膜下層の剥離を行える。ただし、予防的に凝固をしなくても、局注剤の物理的・化学的作用で血管を消失させることができれば良い。そのようなものは開発されていない。また、高周波ナイフも、切開・凝固能力が高いものの開発が望まれる。
- 腫瘍の切除後の潰瘍面である。筋層が白いすじの層として残っている。
- 切除した腫瘍。



Fig. 2. 1.5%SCMC



Fig. 3.  
SCMCによる  
粘膜下層の膨隆

**キーワード** 胃がん、食道がん、内視鏡的粘膜下層剥離術、局注剤、高周波ナイフ

# 国内最先端の分子イメージング・標的RI治療の研究開発拠点



先端臨床研究センター 織内 昇 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

国内最大級の放射線医学の先端医療拠点として最先端の分子イメージングならびに新規の標的RI治療の開発を行う

- 加速エネルギーの異なる小型・中型2台のサイクロトロンを保有し、治療用の $\alpha$ 線、 $\beta$ 線を放出する放射性核種 ( $^{211}\text{At}$ 等) を製造できる国内唯一の医療施設
- 放射性核種を扱える管理区域に細胞培養設備、SPF管理のアイソレーション式ケージを備えた動物飼育室があり、小動物用PET/SPECT/CT, MRI, 光イメージング オートラジオグラフィ装置、種々の放射線測定器による高精度な測定が可能
- 空間・時間的に一致した画像情報を取得して病巣局所の生理・生化学的情報と薬物動態の経時的な対比を可能にする臨床用PET/CTおよびPET/MRI装置
- 高用量 ( $^{131}\text{I}$ :37 GBq) まで使用可能な病室を含む9病床で標的アイソトープ治療 (RI内用療法) を行うRI病棟

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

放射性核種の製造から臨床試験までを1か所で実施できるメリットを生かして放射性薬剤の開発を行います。

- 製薬会社レベルの構造設備と環境を維持した5つのホットラボにより臨床応用を目指した放射性薬剤の製造
- 薬効薬理試験による至適投与量探索、薬物動態評価等の創薬支援
- PET/CTおよびPET/MRIを活用した生体での薬物動態解析

上記の設備を活用して製薬企業が創薬等の研究を行う場所とリソースを提供します。

それらを活用した共同研究、委託研究、臨床試験を歓迎します。

企業の人材が施設を利用するレンタルラボにも対応可能です。

リガンド合成支援、医学部のメリットを生かした学内研究者への橋渡し、連携研究機関への橋渡しが容易です。

## 研究概要図



**キーワード** 🔑 放射性核種、サイクロトロン、分子イメージング、PET/MRI、標的RI治療、 $\alpha$ 線



# 疑似胃静脈瘤モデル



消化器内視鏡先端医療支援講座 小原 勝敏 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私たちの講座では、新型の内視鏡および内視鏡鉗子の研究を進めています。こうした内視鏡および鉗子の評価においては、動物実験等を行わずに、機器の機能・性能評価が行える仕組みの要望がありました。こうした要望に応える一事例として、疑似胃静脈瘤を実際の胃モデルに装着して内視鏡および鉗子の評価ができる疑似胃モデルと装着する疑似胃静脈瘤とを、3Dプリンタの技術を利用して、人体組織と同様の特性をもつ材料から製作する試みを行いました。この製作した疑似胃静脈瘤は、疑似血液の流路を持ち、実際に硬化剤の注入による止血処置も擬似的に行う事ができます。また、実際の内視鏡のトレーニングにも利用することができます。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

これまでに産学官連携の枠組を利用した各種研究および研究シーズの実用化を、消化器内視鏡先端医療支援講座では試みており、この疑似胃静脈瘤モデルも産学官連携の研究の結果、新たな製造方法を利用して胃モデルと装着疑似胃静脈瘤を組み合わせる手法を見だし、疑似胃静脈瘤モデルとして製作したものです。

本講座は、学内の他講座、および他大学、および企業との研究連携にも積極的に取り組んでおり、またこのような産学官連携の経験も工学関連分野から、腫瘍関連分野まで、学際的な研究手法・体制の経験も深く、本研究の技術成果をより広い分野に適用・貢献しうるものと考えています。ご興味のある方は、ご遠慮なくご相談下さい。

## 研究概要図

胃モデルと装着疑似静脈瘤モデルの統合イメージと、実際の胃モデルと疑似静脈瘤を以下に示します。(左図が全体イメージ図、右図の写真が装着疑似胃静脈瘤と製作した胃モデル実例)



キーワード 🔑 疑似静脈瘤、胃モデル、内視鏡鉗子

# 医学教育資材の開発



外科学講座 (会津医療センター) 齋藤 拓朗 教授  
(医学教育システム開発センター)

## 概要 (特徴・独自性・新規性)

会津医療センターでは外科学講座が中心となり、医学教育システム開発センターを運営しています。同センターは平成27年5月に開所し、医学生あるいは研修医などを対象として医学教育資材の開発・研究を行っています。

医学教育の分野では、学習者が主体的に取り組めるよう、シミュレーション教育などの手法が注目されています。私たちは、医療の安全性を高め、学習者が興味をもって意欲的に取り組めるような教育資材を産学連携で開発することを目標としています。

当センターでは学生実習あるいは研修医教育を通じて学習者のニーズを把握するとともに教育効果を測定し、新しい教育資材を発信しています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

これまで医学教育用アプリ、手術手技教育用資材の開発などを産学共同研究で行ってきました。その成果として、『ACLS学習アプリ』を作成し、販売までこぎ着けることができました。手術手技教育用資材開発については、平成27年度の科学研究費を獲得し、さらに研究体制が整いつつあります。医学教育資材開発は多くの分野と連携することにより、新たな可能性や手法を発信しようと考えています。

これまでアプリ開発の研究は1社と、手術手技教育用資材開発は3社と、触診技術については1大学と共同研究を行ってきました。医学教育関連の資材にご興味のある方はご遠慮なくご相談ください。

## 研究概要図

### 医学教育システム開発センター

ブタ固定臓器を用いた「いつでも使える消化管吻合モデル」の開発



※新規固定液NVPを使用することにより柔らかい状態で臓器を固定できる

CT画像に基づく肝臓3Dモデル



冠動脈吻合術シミュレーションモデル



学生・研修医の実習に使用

会津医療センターにおける医学教育資材開発計画

「クローバー作戦」



教育効果の測定

医学教育資材の開発

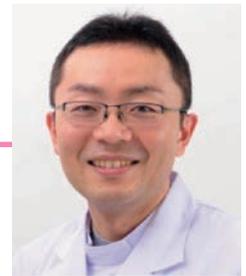
### ACLSトレーニング iPad アプリ



キーワード 医学教育、産学連携、教育資材開発



# 大腸疾患に対する新たな診断機器の実用化に向けての技術開発



小腸・大腸・肛門学講座(会津医療センター) 歌野 健一 准教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

私たちの講座では大腸・小腸疾患の診断のために開発された機器を医療現場で効率的に活用するための技術開発を、内科・外科・放射線科の各領域の専門家の力を結集して取り組んでいます。これまでに、画像強調内視鏡、カプセル内視鏡、MDCTによる大腸の3D画像を取り扱い、全国的に注目されています。

現在、レーザー光を用いた画像強調内視鏡(BLI)による診断学の確立、大腸カプセル内視鏡における前処置法の開発、腸管洗浄液を大幅に減量した大腸3DCT検査の開発、について臨床研究を行っています。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

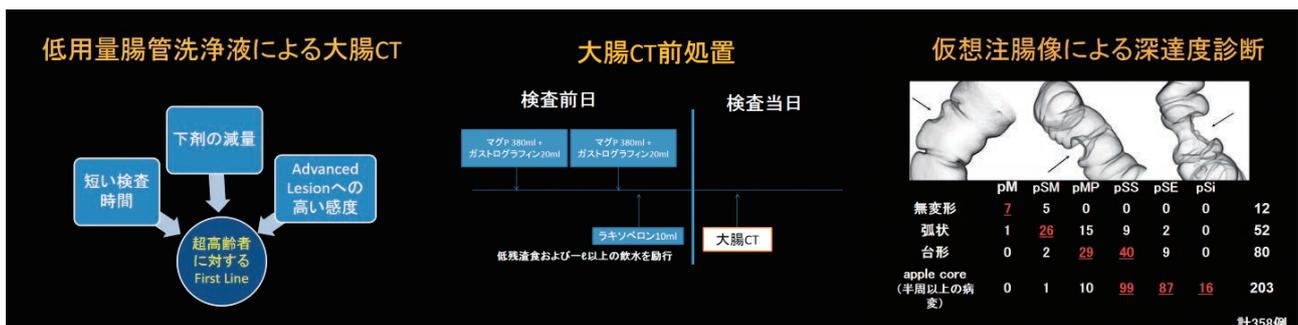
これまで消化器内視鏡機器メーカー・製薬会社と共同研究を計画し、現在、二つの受託研究が現在進行中です。私たちの講座は、臨床医だけから構成されていますが、臨床に直結した内容であれば基礎的な研究にも関わりたいと考えています。小腸・大腸・肛門疾患にご興味のある方はご遠慮なくご相談ください。

## 研究概要図

レーザー光を用いた画像鏡強調内視鏡: Blue Laser Imaging (BLI)



患者さまに優しい大腸検査: 洗浄液服用量を大幅に減らした大腸CT検査



**キーワード** 画像鏡内視鏡、カプセル内視鏡検査、大腸CT検査(CT Colonography)

# 人工知能を用いた大腸内視鏡診断装置の 開発：会津大学との共同研究



小腸・大腸・肛門学講座(会津医療センター) 富樫 一智 教授

## 概要(特徴・独自性・新規性)

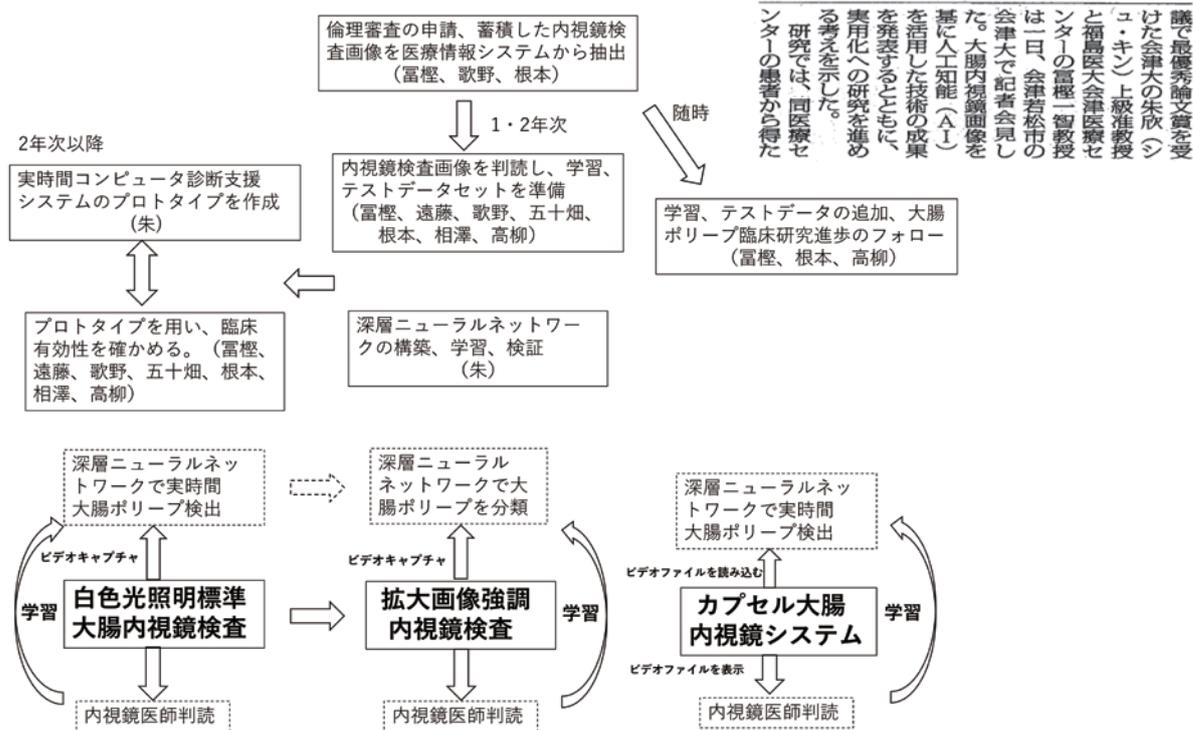
私たちの講座では、大腸・小腸疾患の診断を効率的に行うための技術開発を、内科・外科・放射線科の各領域の専門家の力を結集して取り組んでいます。この研究では、人工知能(AI)の研究者(会津大学 朱欣上級准教授)と共同して、大腸内視鏡検査でのポリープの自動診断装置の開発に取り組んでいます。現在、AIによる深層学習(deep learning)を進めている段階にあり、今後、AIによる診断能の検証、実用化を目指しています。実現できれば、大腸内視鏡検査の効率化・検査受診者の肉体的負担軽減に直結し、内視鏡診断技術の均てん化に繋がることが期待されます。

## 産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

AIは、ここ数年間に急速に進化してきた分野です。精度の高い深層ニューラルネットワークの構築のためには、より多くの画像を深層学習させる必要があります。3年前より研究に着手し、2017年には国際学会で最優秀論文賞を獲得しました。AIを用いた内視鏡診断に興味のある方はご連絡ください。スピード感をもって、一緒に研究しましょう。



## 研究概要図



キーワード 人工知能(AI)、コンピューター自動診断、大腸内視鏡検査、ポリープ診断

# 氏名五十音順索引

	氏名	講座名	テーマ	カテゴリー	ページ数
あ	赤井畑 秀則	泌尿器科学講座	慢性膀胱虚血に伴う膀胱過活動のRhoA/Rho-Kinase経路を介した発症メカニズムの解明と新規治療薬の開発に向けての基礎的研究	病態・創薬	50
い	石川 徹夫	放射線物理化学講座	身の回りの放射線への環境診断	社会・疫学	62
	石川 徹夫	放射線物理化学講座 (講座の今)	身の回りの放射線による被ばくの評価	社会・疫学	66
	石橋 啓	泌尿器科学講座	サイトカイン制御に着目した泌尿器癌に対する新規治療法の開発	感染・免疫	43
	板垣 俊太郎	神経精神医学講座	発達障害の診断的バイオマーカー検索の研究	神経	16
	井上 直和	細胞科学研究部門	受精の分子生物学	理数	77
	岩佐 一	公衆衛生学講座	地域高齢者における余暇活動と認知機能の関連	社会・疫学	58
う	宇川 義一	神経再生医療学講座	反復磁気刺激を用いた神経疾患治療法の開発	神経	21
	歌野 健一	小腸・大腸・肛門学講座 (会津医療センター)	大腸疾患に対する新たな診断機器の実用化に向けての技術開発	技術開発	98
え	永福 智志	システム神経科学講座	脳と心のメカニズムをニューロンレベルで探る神経生理学的研究	神経	14
	永福 智志	システム神経科学講座 (講座の今)	生存のための脳の情報処理システムを探る	神経	24
	遠藤 達矢	リハビリテーション科 (会津医療センター)	脊椎・脊髄疾患に対する保存的および外科的治療に関する統合的研究	病態・創薬	55
お	大平 哲也	疫学講座 (講座の今)	地域住民の健康維持・増進に役立つ疫学研究を実践する	社会・疫学	65
	大平 弘正	消化器内科学講座	肝疾患における爪郭毛細血管異常と病態との関連	技術開発	86
	大森 康孝	放射線物理化学講座	身の回りの放射線への環境診断	社会・疫学	62
	大類 真嗣	公衆衛生学講座	地域・職域におけるメンタルヘルス・自殺対策-住民・労働者のこころの健康の向上を目指して-	社会・疫学	59
	岡田 達也	自然科学講座 数理情報学分野	マルチフラクタルとデジタル和問題・確率制御と数理ファイナンス	理数	74
	小川 総一郎	泌尿器科学講座	遺伝子解析による精子形成障害発症機序の解明と新規治療法の開発	技術開発	90
	小澤 亮	自然科学講座 数理物質科学分野	パワースペクトル密度と傾きの大きさ度数分布を用いた金属表面形状評価	理数	76
	小原 勝敏	消化器内視鏡 先端医療支援講座	疑似胃静脈瘤モデル	技術開発	96
	織内 昇	先端臨床研究センター	国内最先端の分子イメージング・標的Ri治療の研究開発拠点	技術開発	95
か	片岡 政雄	泌尿器科学講座	尿中生理活性物質に着目した泌尿器癌の新規治療法の開発	細胞・がん	31
	勝田 新一郎	細胞統合生理学講座	機能性食品の開発	食品科学	72

	氏名	講座名	テーマ	カテゴリー	ページ数
	金光 敬二	感染制御医学講座	薬剤耐性菌を迅速かつ簡易に検出する新たな測定キットの開発	感染・免疫	42
く	國井 泰人	精神医学講座 (会津医療センター)	精神疾患の死後脳研究	神 経	22
	黒田 直人	法医学講座 (講座の今)	回転性脳損傷のevidenceを求めて	神 経	26
こ	小島 祥敬	泌尿器科学講座	前立腺肥大症に対するゲノム薬理学に基づくオーダーメイド医療実現のための技術開発	病態・創薬	51
	後藤 あや	総合科学教育研究センター	プロセスの科学 人材育成プログラムの開発と評価	技術開発	79
	小林 和人	生体機能研究部門	脳神経系への遺伝子導入システムの開発	神 経	15
	紺野 慎一	整形外科科学講座	基礎と臨床からの腰痛の病態解明 腰椎疾患モデルでの治療標的と多面的プロファイリング解析	病態・創薬	54
さ	齋藤 清	脳神経外科学講座	治療困難な脳腫瘍に対する治療法の開発	神 経	20
	斎藤 拓朗	外科学講座 (会津医療センター)	医学教育資材の開発	技術開発	97
	坂井 晃	放射線生命科学講座	低線量域における被ばく線量モニター開発	技術開発	83
	坂井 晃	放射線生命科学講座 (講座の今)	Bリンパ球の腫瘍化の機序(特に多発性骨髄腫)の解明に挑む	細胞・がん	37
	佐久間 潤	脳神経外科学講座	腫瘍の硬さ評価と、腫瘍の硬さを術前に推測するための診断法の開発	技術開発	88
	佐々木 栄作	腫瘍内科学講座	東日本大震災前後におけるがん罹患動向に関する研究	社会・疫学	61
	佐治 重衡	腫瘍内科学講座	ER陽性乳癌におけるHER3の分解制御機構の解明	細胞・がん	30
	佐藤 拓	脳神経外科学講座	レーザー照明装置	技術開発	89
し	志賀 哲也	神経精神医学講座	認知生理学的アプローチから精神疾患の脳とこころを解明する	神 経	17
	色摩(亀岡) 弥生	医療人育成・支援センター	分化途上の遺伝子・蛋白発現を知るための分化段階別の血球分画採取	技術開発	84
	柴田 昌彦	先端癌免疫治療研究講座	炎症をターゲットにした癌治療の開発	感染・免疫	44
	島袋 充生	糖尿病内分泌代謝 内科学講座	①異所性脂肪・心臓脂肪・サルコペニアの病的意義の解明と新しい診療コンセプトの構築 ②糖尿病発症因子の臨床・基礎的解析	病態・創薬	49
	志村 清仁	自然科学講座 先端化学分野	APCEによるタンパク質アイソフォーム分析法の開発	技術開発	80
	下村 健寿	病態制御薬理医学講座	オキシトシンに注目した抗肥満・抗生活習慣病治療	病態・創薬	48
	下村 健寿	病態制御薬理医学講座 (講座の今)	臨床への還元を目指した病態制御のための薬理学研究を推進	病態・創薬	56
	浄土 英一	システム神経科学講座	脳と心のメカニズムをニューロンレベルで探る神経生理学的研究	神 経	14

	氏名	講座名	テーマ	カテゴリー	ページ数
	白土 修	整形外科・脊椎外科学講座 (会津医療センター)	脊椎・脊髄疾患に対する保存的および外科的治療に関する統合的研究	病態・創薬	55
す	鈴木 崇斗	実験動物研究施設	実験動物用器材類の開発	技術開発	85
	鈴木 義行	放射線腫瘍学講座	免疫療法同時併用放射線療法(免疫放射線療法)の開発	技術開発	92
	鈴木 玲	消化器内科学講座	がん抑制性microRNAを用いた核酸補充療法に関する基礎検討	細胞・がん	33
	錫谷 達夫	微生物学講座	医科微生物学から見た健康食品や抗菌グッズの開発	食品科学	70
	錫谷 達夫	微生物学講座 (講座の今)	疾患を起こす微生物、健康を守る微生物	感染・免疫	46
せ	関口 美穂	実験動物研究施設	実験動物用器材類の開発	技術開発	85
	関根 英治	免疫学講座	補体・レクチン経路と第二経路の活性化を抑制する新薬の開発	感染・免疫	39
	関根 英治	免疫学講座(講座の今)	補体活性化メカニズムの解明と抗補体薬の開発へ向けた研究	感染・免疫	45
そ	反町 篤行	放射線物理化学講座	身の回りの放射線への環境診断	社会・疫学	62
た	高橋 和巳	システム神経科学講座	脳と心のメカニズムをニューロンレベルで探る神経生理学的研究	神経	14
ち	千葉 英樹	基礎病理学講座	細胞接着分子に着目した疾患の新規診断・治療法と再生医療の開発	細胞・がん	28
	千葉 英樹	基礎病理学講座 (講座の今)	細胞間接着分子の新規機能とヒト疾患	細胞・がん	36
と	富樫 一智	小腸・大腸・肛門学講座 (会津医療センター)	人工知能を用いた大腸内視鏡診断装置の開発：会津大学との共同研究	技術開発	99
	富川 直樹	基礎病理学講座	C型肝炎ウイルス感染に対する新規阻害抗体の開発	感染・免疫	40
な	中村 純	内視鏡診療部	食道アカラシアに対する経口内視鏡的筋層切開術	技術開発	93
は	羽賀 宣博	泌尿器科学講座	前立腺がん術後の尿漏れに対する男性用尿とりパッドの開発	技術開発	91
	挟間 章博	細胞統合生理学講座 (講座の今)	細胞のイオン環境が生死を決定する	細胞・がん	35
	橋本 康弘	生化学講座	疾患マーカーとしての糖鎖アイソフォーム	技術開発	81
	橋本 康弘	生化学講座(講座の今)	糖鎖バイオマーカーによる特異性正常圧水頭症とアルツハイマー病の鑑別	神経	25
	秦 淳也	泌尿器科学講座	前立腺肥大症発症機構の解明と新規創薬開発にむけた基礎的研究	病態・創薬	52
	半谷 智辰	リハビリテーション科 (会津医療センター)	脊椎・脊髄疾患に対する保存的および外科的治療に関する統合的研究	病態・創薬	55
ひ	引地 拓人	内視鏡診療部	消化管腫瘍に対する新しい局注剤と高周波ナイフを用いた内視鏡的粘膜下層剥離術	技術開発	94
ふ	福島 哲仁	衛生学・予防医学講座	トウモロコシによる老化遅延・生活習慣病予防効果の活用	食品科学	71

	氏名	講座名	テーマ	カテゴリー	ページ数
	福島 哲仁	衛生学・予防医学講座 (講座の今)	知恵を蓄積し、「生を衛る」	社会・疫学	63
	藤井 正純	脳神経外科学講座	脳神経外科手術支援技術開発と脳内ネットワーク解明	神 経	19
ほ	本間 好	生体物質研究部門	PQA誘導体の生物活性解析 -新規免疫抑制剤PQA-18-	感染・免疫	41
ま	前島 裕子	病態制御薬理医学講座 (講座の今)	臨床への還元を目指した病態制御のための薬理学研究を推進	病態・創薬	56
	松岡 有樹	自然科学講座 分子細胞生物学分野	ヘムタンパク質研究の食品・医療分野への応用	食 品 科 学	69
み	三浦 至	神経精神医学講座	精神科薬物療法のバイオマーカー、反応性/副作用予測因子の探究	神 経	18
	三坂 眞元	病態制御薬理医学講座 (講座の今)	臨床への還元を目指した病態制御のための薬理学研究を推進	病態・創薬	56
む	村上 道夫	健康リスクコミュニケーション学講座 (講座の今)	人と社会の意思決定のための科学を深める	社会・疫学	67
	室野 重之	耳鼻咽喉科学講座	HPV関連中咽頭癌のバイオマーカーとしてのうがい液中HPV DNA検出	細胞・がん	32
や	八木沼 洋行	神経解剖・発生学講座 (講座の今)	神経系の発生の仕組みを明らかにし、神経機能の再建など再生医療への発展を目指す	神 経	23
	安村 誠司	公衆衛生学講座	根拠に基づく健康づくり事業の開発と評価	社会・疫学	60
	安村 誠司	公衆衛生学講座 (講座の今)	“ゆりかごから看取りまで” 多岐にわたる、“人の健康” に関わる研究を推進	社会・疫学	64
	矢部 博興	神経精神医学講座	発達障害の診断的バイオマーカー検索の研究	神 経	16
	矢部 博興	神経精神医学講座	認知生理学的アプローチから精神疾患の脳とところを解明する	神 経	17
	矢部 博興	神経精神医学講座	精神科薬物療法のバイオマーカー、反応性/副作用予測因子の探究	神 経	18
	矢部 博興	神経精神医学講座	精神疾患の死後脳研究	神 経	22
	山本 俊幸	皮膚科学講座	皮膚線維化、創傷治癒遅延を改善する創薬の新規発見に向けた解析	病態・創薬	53
よ	横山 斉	心臓血管外科学講座	心拍動下冠動脈運動の3次元解析	技 術 開 発	87
	吉田 宏	自然科学講座 数理物質科学分野	観測的宇宙論における重力レンズ効果に関する研究	理 数	75
	義久 精臣	循環器内科学講座 心臓病先進治療学講座	睡眠時無呼吸症候群治療用マスクの開発	技 術 開 発	82
わ	和栗 聡	解剖・組織学講座 (講座の今)	細胞内のロジスティクスを顕微鏡解析技術で解きほぐす	細胞・がん	34
	和田 郁夫	細胞科学研究部門	分子イメージング計測を用いた細胞内分子反応の研究	細胞・がん	29







### 公立大学法人 福島県立医科大学

〒960-1295 福島県福島市光が丘1番地



東北自動車道 福島西ICより約13分、福島松川スマート ICより約8分  
※駐車場の位置につきましては、前ページをご参照ください。

JR福島駅東口バス乗り場(5番または6番ポール)より乗車、「医大病院」または「医科大学前」下車(約36分)

### 公立大学法人 福島県立医科大学 会津医療センター

〒969-3492  
福島県会津若松市河東町谷沢字前田21番地2



磐越自動車道 会津若松ICより「喜多方・塩川」方面へ約5分

JR喜多方駅 「喜多方営業所」より乗車、「会津医療センター」下車(約28分)  
JR会津若松駅 「若松駅前ターミナル」より乗車、「会津医療センター」下車(約13分)  
JR会津坂下駅 「坂下営業所」より乗車、「会津医療センター」下車(約20分)

## 問い合わせ先



公立大学法人

# 福島県立医科大学

FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY

**事務局** 医療研究推進課 医療産業連携係

**電話** 024-547-1792

**E-mail** liaison@fmu.ac.jp

**FAX** 024-581-5163

**URL** http://www.fmu.ac.jp