



公立大学法人

福島県立医科大学

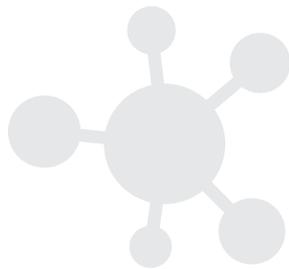
FUKUSHIMA MEDICAL UNIVERSITY



研究シーズ集

2019 (Ver.5)

Collection of Research Seeds



神経



細胞・がん



感染・免疫



病態・検査・創薬



生殖



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」	12
氏名五十音順索引	124
大学本部・学部施設配置図、学内MAP	130

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継続してきました。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、本学が愚直に継続し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月の本学元教員が設立した企業への「福島県立医科大学発ベンチャー」の称号授与を皮切りに、2019年4月には第3号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。

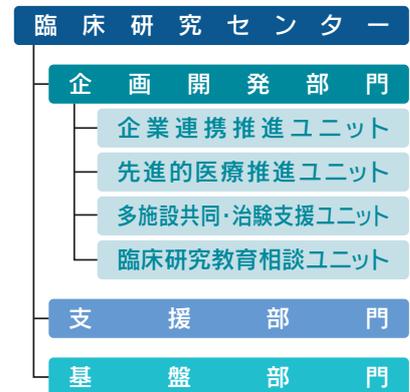
当センターは病院長をトップとする本学治験を含めた臨床研究全般の管理・支援機能を集約した組織であり、従来の企業治験の支援機能から拡大し、特定臨床研究（企業資金等が関わる臨床研究）、先進医療などの準備（企画）、管理、実施に関する支援機能を充実させております。

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31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、患者申出療養を企画したい
- ・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。

B1F: 臨床現場では日本で唯一、 α 粒子を加速できる
 中型サイクロトロン、5つのホットラボ(一部、GMP対応)を所有
 1F: 日本最高クラスのPET/MRI、PET/CTを所有



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!

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、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

当センターではホットラボを5システム有しています。GMP対応が可能なラボもあり、様々な用途に対応が可能です。
 また、サイクロトロンは小型と中型の2台を有しているため、PET4核種 ^{18}F 、 ^{11}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O などの診断に用いる核種の他、治療用の α 線放出核種アスタチン-211 (^{211}At)も製造でき、様々な放射性薬剤の研究・開発が可能です。
 特に近年治療薬として注目されている ^{211}At を使用した薬剤の研究を進めており、 ^{211}At を用いた内用療法の臨床研究拠点として大いに期待されています。

非臨床試験

小動物用PET/SPECT/CT装置や小動物用MRI装置、発光・蛍光イメージング装置、最新型のオートラジオグラフィを備えるとともに、最先端のセルソーラーシステム、ケルミ撮影装置、全自動血球計数機、血液生化学検査装置等を有し、高精密な測定解析が可能です。
 また、凍結切片・パラフィン切片作成用マイクローム装置や高性能病理組織の画像解析用顕微鏡システムも備えています。
 更に、240個の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特定病原体フリー(SPF)としているため、細胞から小動物までの非臨床試験を一つの施設内で実施可能です。

臨床研究・治験

臨床用PET/MRIやPET/CT装置を用いてPET用放射性薬剤の体内分布の画像化や定量を行うことができ、PETを用いた臨床研究や治験等を実施することができます。
 PET用放射性薬剤の院内製造が可能のため、 ^{11}C のような半減期が短い核種を用いたPET用放射性薬剤にも対応可能です。
 また、附属病院内のR病棟との連携により、放射性薬剤による内用療法の臨床研究や治験等も実施可能であり、非臨床試験から臨床研究・治験まで一つの施設で実施することができます。

～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ヘリウム原子核を加速できる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 (^{211}At)の試験製造を2016年

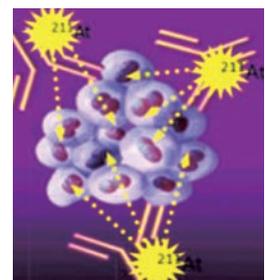
秋から開始しています。現在は、毎週500MBq~1GBqの ^{211}At を安定的に製造することが可能です。

製造精製された ^{211}At 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。 ^{211}At 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

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。 ^{211}At 利用を標的アルファ線治療の中心とした製造精製技術、『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、医療技術の進歩・人材育成、強いては福島復興に寄与することを目的に日々研究を進めております。



▲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

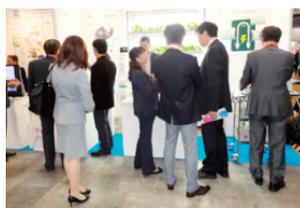


▲交流会の様子

★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

医療研究推進センター 医療産業連携部門にご相談
(事務局: 医療研究推進課)
 お問い合わせ先 TEL 024-547-1792

まずは事務局までお気軽にお問い合せください。

産学官連携メニューのご案内(下図参照)

- ・ 研究内容 → 教員との打合せ
 - ・ 契約内容 → 事務局との打合せ
- ※産学官連携コーディネータが調整します

研究開始にあたっての各種面倒なお手続き(知的財産権、補助金等)についてもサポートさせていただきます。

研究内容・期間・金額・秘密保持等について調整・決定

申込書提出

- 研究内容によっては、併せて、学内での倫理申請、利益相反の申請等の承認後に研究開始となります。
- 寄附講座の場合は、役員会承認後の開始となります。

契約締結

研究開始・指導開始・費用納付等



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。

寄附講座

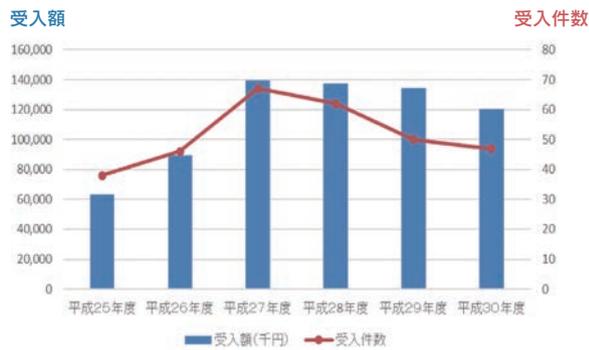
寄附講座とは、産業界とともに特色のある教育・研究活動を展開しその成果を地域に還元することを目的として、企業等の皆さまからの奨学寄附金より講座を設置し、本学の自主性主体性のもとに教育・研究活動を行うものです。

産学連携スキーム図

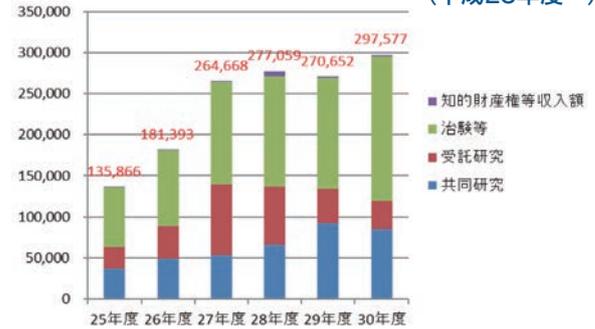


目で見える産学連携関連データ

★共同・受託研究受入実績(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

(令和元年5月1日現在)

特許番号または公開番号	発明の名称
5908827	検診用パンツ
6093943	急性冠症候群のマーカー及びその利用
6405549	急性冠症候群のマーカー及びその利用(分割出願)
6348845	プレニルオキシキノリンカルボン酸誘導体
6137924	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
6082816	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
6422131	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 - 214367	悪性リンパ腫の処置用の医薬組成物
WO/2018/181988	相互依存症の特定方法
5924611	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
WO/2018/070521	補体の活性化経路を阻害する融合ポリペプチド
WO/2019/027034	新規ポリペプチド及びその用途
WO/2019/049829	大腸がんの予後バイオマーカー
WO/2017/195778	認知症の診断マーカー及びそれを用いた認知症罹患鑑別方法
特開 2019 - 24330	組織細切器及び組織細切方法

産学連携 マッチング事例紹介

～本学と共同で開発・検証した商品一覧～

スパイナルシステム (K.O.S.A)



関連シーズ:p61

【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
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。

ボニーテンドンピッカー/Bony Tendon Picker



【企業名】
株式会社マイステック
[本学]
整形外科科学講座

人工股関節置換術に外閉鎖筋腱がついた状態で骨を切除するために使用する医療機器。

Tiハニカムメンブレン



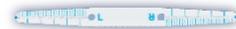
【企業名】
林精器製造株式会社(製造)
株式会社モリタ(製造販売)
[本学]
歯科口腔外科

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

SMTube®
ストリップメニスコメトリ チューブ®

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。

段ボール救急救命室



【企業名】
神田産業株式会社
[本学]
ふたば救急総合医療支援センター

災害時に簡単に運搬・設置ができる救急救命室。災害現場での初期治療を充実させたい思いで開発。

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株ヨーグルト。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。

タンパク質マイクロアレイに特化したタンパク質の調製および 試薬販売を行っています



勝倉代表取締役(写真中央)

- 1 企業名** 福島プロテインファクトリー株式会社
(所在地: 福島県福島市栄町9番18号)
- 2 代表者名** 代表取締役 勝倉 由樹
(元 本学医療-産業トランスレーショナルリサーチセンター 教員)
- 3 事業の概要**
本学の医療-産業トランスレーショナルリサーチセンターでは、1回の実験で数千から数万種類のタンパク質を網羅的に解析するためのツールとして、タンパク質マイクロアレイシステムを独自に開発しております。このシステムで重要なのは、スライドガラス上にタンパク質を高密度・高効率に固定化させることです。そのために最適なタンパク質を調製する必要があり、私たちはこの技術を有しています。そして、この技術を元に、合成タンパク質や市販の標品タンパク質、生体組織、細胞等のタンパク質の調製サービスについて事業化しました。2018年度の実績は、19,584サンプルでした。また、タンパク質マイクロアレイ用試薬の製造販売も行っています。
- 4 連絡先** TEL: 024-572-3370

キャピラリー等電点電気泳動がタンパク質分析を新たな光で照らします



全自動キャピラリー等電点電気泳動装置

- 1 企業名** エースバイオアナリシス株式会社
(所在地: 福島県福島市光が丘1番地
福島県立医科大学 10号館2階リエゾン1)
- 2 代表者名** 代表取締役 志村 清仁
(元 医学部自然科学講座 先端化学分野 教授)
- 3 事業の概要**
タンパク質は遺伝子の情報に基づいて、20種類のアミノ酸が繋がってつくられます。繋がるアミノ酸の数と種類が違うため、タンパク質は分子の大きさ(分子量)と、電気的な性質(等電点)に違いがあります。分子量の違いに基づく分離分析法は広く普及していますが、等電点の違いに基づく方法は余り普及していません。元福島医大教授で、当社の代表を務める志村は、約30年にわたり毛細管(キャピラリー)内で行う等電点電気泳動法の研究を進めてきました。その成果を元に、全自動キャピラリー等電点電気泳動装置を福島市の日栄工業株式会社と共同開発し、等電点電気泳動法の普及を目指しています。タンパク質分析に興味がある方はお気軽にご連絡ください。
- 4 連絡先** TEL: 024-547-1694 E-mail: shimurak@aceba.jp

創薬支援業務や検査業務の受託サービスを提供します



社員一同

- 1 企業名** 富士フィルム和光バイオソリューションズ株式会社
(富士フィルム和光純薬(株)の100%子会社)
(所在地: 福島県福島市光が丘1番地
福島県立医科大学 災害医学・医療産業等408号)
- 2 代表者名** 代表取締役 社長 藤原 淑記
- 3 事業の概要**
当社は、試薬などの製造販売を手掛ける富士フィルム和光純薬(株)の100%子会社として設立された、創薬支援業務や検査業務の受託サービスを専門に行う会社です。展開するサービスは、従来親会社が手掛けてきたエンドキシン測定、エクソソーム単離など受託サービスに加え、TRCが開発した抗がん剤評価サービスの提供も行います。特に、抗がん剤評価サービスは、特殊培養によりヒト臨床評価と相関性の高いデータを獲得することができ、抗がん剤の原薬の薬効を評価するツールとして非常に注目されています。今後、当社はTRCの人材や技術と連携を強化していき、受託ビジネスの更なる拡大を図り、地元福島の産業や雇用の創出にも貢献して参ります。
- 4 連絡先** TEL: 024-573-6751 E-mail: makoto.amano@fujifilm.com

寄附講座名称	研究テーマ
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修プログラムの研究及び開発
地域救急医療支援講座	地域救急医療体制の基盤強化
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
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長寿の延伸に資する研究
肺高血圧先進医療学講座	肺高血圧症の新たな診断法と病態解明に関する研究
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
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
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
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
外傷再建学講座	外傷治療および再建治療に関する研究
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
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
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
心臓調律制御医学講座	不整脈疾患の病態解明と治療法の確立
心臓病先進治療学講座	心血管病・睡眠時無呼吸症候群の包括的診療体制の構築
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
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
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
プログレッシブDoHaD研究講座	DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease)の研究
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
肥満・体内炎症解析研究講座	肥満と体内炎症解析、及びオキシトシンとの関連の研究
運動器骨代謝学講座	骨粗鬆症に関する研究



「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・検査・創薬」「生殖」「社会・疫学」「食品科学」「理数」「技術開発」という9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（臨床医学系、生命科学・社会医学系、総合科学系、先端臨床研究センター、医学部附属施設、附属病院、会津医療センター、寄附講座の順）に掲載しています。なお、各ジャンルの末尾には、各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）

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。

なお、学生にも配布している広報紙のため、一部、学生向けの表現があります。

治療困難な脳腫瘍に対する治療法の開発

脳神経外科講座 齋藤 清 教授

概要（病態・診断性・治療性）
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多いため、私たちは、難しい脳腫瘍手術を担当しており、手術を余った新しい治療法の開発を目指しています。

①広範囲で安全な内視鏡手術の開発：内視鏡手術手術の発展、内視鏡手術のための腫瘍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化、再発に際する遺伝子をもつ、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。治療指針を特定し、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います。

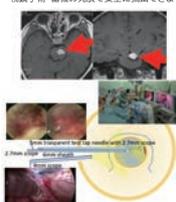
①神経内視鏡手術は急速に発展していますが、器械の開発が不十分です。私たちは、企業と協力してバイポーラ、自在鉗子、シースなどを開発しています。

②これまでに、髄膜腫の浸潤性や悪性化、再発に際する遺伝子を用いました。これらの実用化を目指します。

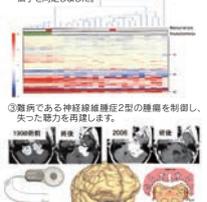
③神経線維腫症2型の腫瘍に抗VEGF抗体が、失った膠力の再建に人工内骨や悪性転移インプラントが有効であると報告されています。これらは保険適応がなく、国内での治療や新薬開発が求められています。

研究概要図

③これまで治療できなかった脳幹腫瘍も、内視鏡手術・器械の開発で安全に摘出できます。



③難病である神経線維腫症2型の腫瘍を制御し、失った膠力を再建します。



キーワード 神経内視鏡手術開発、遺伝子解析、難治性髄膜腫診断と治療、膠力再建

神経精神医学講座 統合失調症の病態解明を目指して、統合的研究を展開

主任教授 矢野 博典

当講座は、生物学的精神医学と心理社会的アプローチのバランスを考えたから、精神科臨床と精神医学研究を行ってまいりました。つまり、精神科臨床は脳機能の常態であるという考えから、神経生理学的、神経薬理学的、組織病理学的（死後）、神経遺伝学的の研究を行うと同時に、異質な精神状態や「社会生活能力の低下」によって発症する精神医学を明らかにすることを目的としています。さらに、心理士、作業療法士、社会福祉士、看護士などの多職種連携での活動を大膽に、児童発達障害科、てんかん、認知症、リハビリテーション科など多様な領域で展開されています。

身体医学と同様に精神医学でも正確な診断のために多様な検査を施行しますが、血液検査も、脳波検査も、経頭蓋CTやMRI、fMRI、NIRS、脳波、脳磁図等、いずれも様々な診断精度の高い検査を得意とでき、集約することが可能です。脳波、脳磁図、遺伝性精神障害の経頭蓋CT-MRI、てんかん精神科の脳波、脳磁図などの例はあつたものの、診断バイオマーカー不足、欠陥は精神医学の大きな課題です。上述した生物学的な研究も、同じ精神科臨床、精神医学の臨床に統合的に活用することによって、精神医学の診断や診断バイオマーカーの開発に取り組みしていきます。

以下に、当講座が行っている統合失調症に関する統合的な研究の一つとして上野健治プロジェクトをご紹介します。

精神医学的研究では、認知機能低下を示す統合失調症で異常が報告されているミトコンドリア機能低下 (MMN) を研究しています。特に、認知機能低下を特徴とする統合失調症の病態を反映するMMNは、発生過程や生体機能の発達、環境感受性、心理療効果が不十分であることから臨床応用が期待されています。Newcastle大学の共同研究では、神経学的な変化に対する脳機能低下の病態を反映する能力が特異的に高いことを明らかにしました (Todd, Yabe, 2007)。これは、以前から当講座が研究しているTM (神経統合失調症) (Yabe, 1997, 1998) (Abe, 2015) (Shiga, 2011) によって説明できます。特に、持続性MMNは精神科発症危険因子 (ARIS) から統合失調症発症への転換を予測するバイオマーカーとなることが期待されています (Yoshida, Shiga, Yabe, 2015)。

精神医学研究では、NMDA受容体結合薬によってMMNが著しく減少することからNMDA受容体機能を反映することが明らかにされています。当講座

では遺伝子、薬理学的観点からMMNを研究していますが、薬理学的観点からMMNを研究するために神経線維腫症2型に関する研究を行いました (Shiga, Yabe, 2017)。

脳磁図研究では、MMNは生体の上野健治にある一次神経野に由来すると考えられています。当講座では、Newcastle大学の共同研究で発生過程で持続性MMNを有する上野健治自覚減少が有意な関係を示すことを明らかにしました (Miche, Yabe, 2008)。

脳磁図研究では、当講座が運営している脳磁図検査室「脳磁図センター」で開発しているシステムを用いて、脳磁図学的研究やゲノム、エピゲノム、タンパク質解析やオミックス研究を行っています。これまでの研究結果では上野健治は注目されてきたが、当講座では、上野健治でバイポーラと統合失調症に関する研究 (Yoshida, Shiga, Yabe, 2011; Wada, Yabe, 2017)。

脳磁図研究では、近年発達障害に関する研究の進展に利用されるようになりました。中でも脳磁図検査による認知改善は大変興味深いものですが、この影響の背後で持続性MMNが一過性の脳機能低下を示すことを見出しました (Osama, Yabe, 2017)。

以上のように、MMNという精神医学の現象と薬理、組織、画像、遺伝学的な統合的に進めて統合失調症の病態を明らかにすることを目的としています。



目 次

	神経.....	研究シリーズ集 P.14 ~ P.21 講座の今 P.22 ~ P.25
	細胞・がん.....	研究シリーズ集 P.26 ~ P.32 講座の今 P.33 ~ P.44
	感染・免疫.....	研究シリーズ集 P.45 ~ P.48 講座の今 P.49 ~ P.51
	病態・検査・創薬.....	研究シリーズ集 P.52 ~ P.61 講座の今 P.62 ~ P.76
	生殖.....	研究シリーズ集 P.77 ~ P.78 講座の今 P.79
	社会・疫学.....	研究シリーズ集 P.80 ~ P.83 講座の今 P.84 ~ P.92
	食品科学.....	研究シリーズ集 P.93 ~ P.94 講座の今 P.95
	理数.....	研究シリーズ集 P.96 ~ P.97 講座の今 P.98 ~ P.100
	技術開発.....	研究シリーズ集 P.101 ~ P.117 講座の今 P.118 ~ P.123

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。

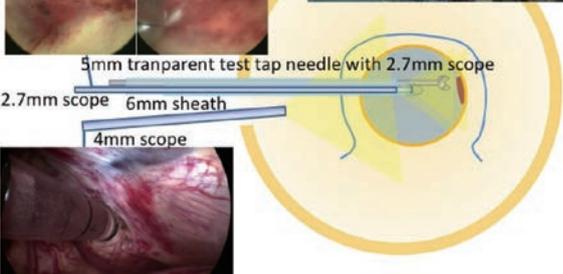
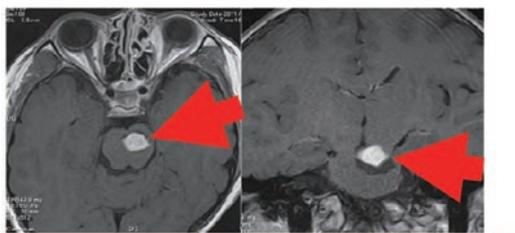
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

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います。

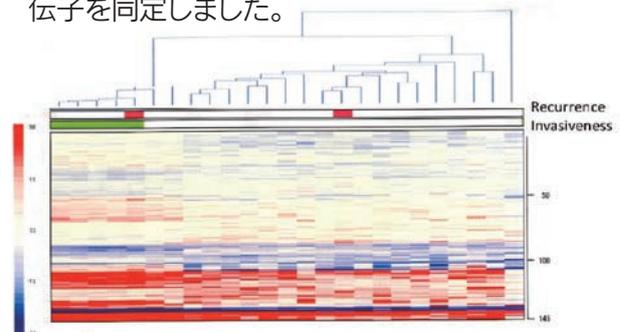
- ①神経内視鏡手術は急速に発展していますが、器機の開発が不十分です。私たちは、企業と協力してバイポラ、自在鉗子、シースなどを開発しています。
- ②これまでに、髄膜腫の浸潤性や悪性転化、再発に関与する遺伝子を同定しました。これらの実用化を目指します。
- ③神経線維腫症2型の腫瘍に抗VEGF抗体が、失った聴力の再建に人工内耳や聴性脳幹インプラントが有効であると報告されています。これらは保険適応がなく、国内での治験や新薬開発が求められています。

研究概要図

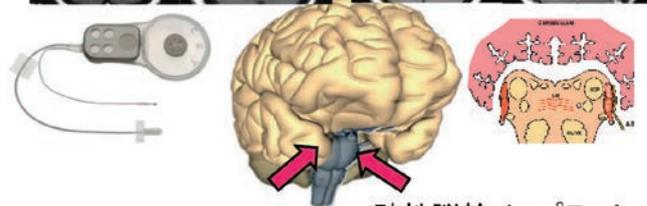
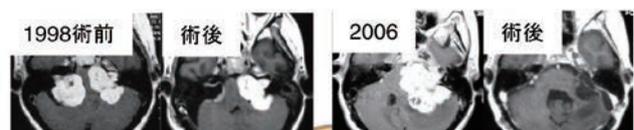
- ①これまで治療できなかった脳幹部腫瘍も、内視鏡手術・器機の開発で安全に摘出できます。



- 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

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 (MORI)、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。

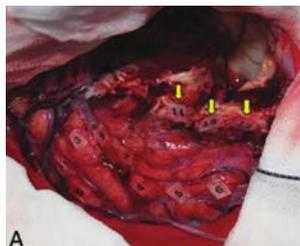
研究概要図

①革新的な手術支援プラットフォーム開発 (MORI)



Multimodal Optico-Radiological Image Integration (MORI) : 手術顕微鏡など光学系画像と、MRI、CTなど放射線画像とを統合する高度な画像を開発し、これを次世代の有機的手術記録・ナビゲーション発展させるよう技術開発を行っています。

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、MORI、覚醒下手術、言語、高次脳機能



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

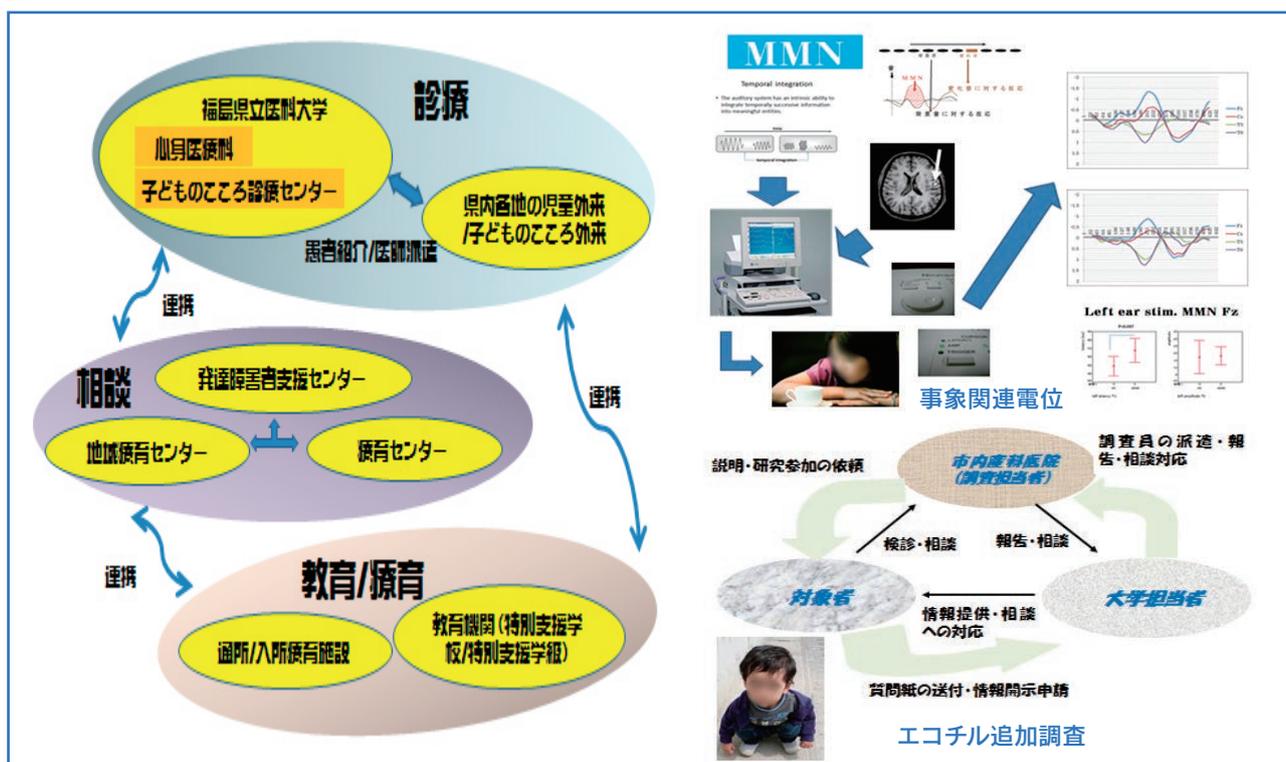
- ①生物学的指標 (モノアミン、事象関連電位、脳血流) を用いた発達障害の病因や治療効果の検討
- ②環境省のエコチル調査の追加調査として、出生群のコホート群を作成し追跡調査を行いました。
- ③福島県県民健康調査のこころの健康度生活習慣の専門委員として2017年には運動習慣、2018年には睡眠習慣と子どもの健康度について報告しました。

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

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、主に抗精神病薬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。

- 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抗精神病薬が脳機能画像、神経生理機能に与える影響
- 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
- ④抗精神病薬の血中濃度測定
- ⑤オキシトシン投与がヒトの社会認知に与える影響についての検討

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

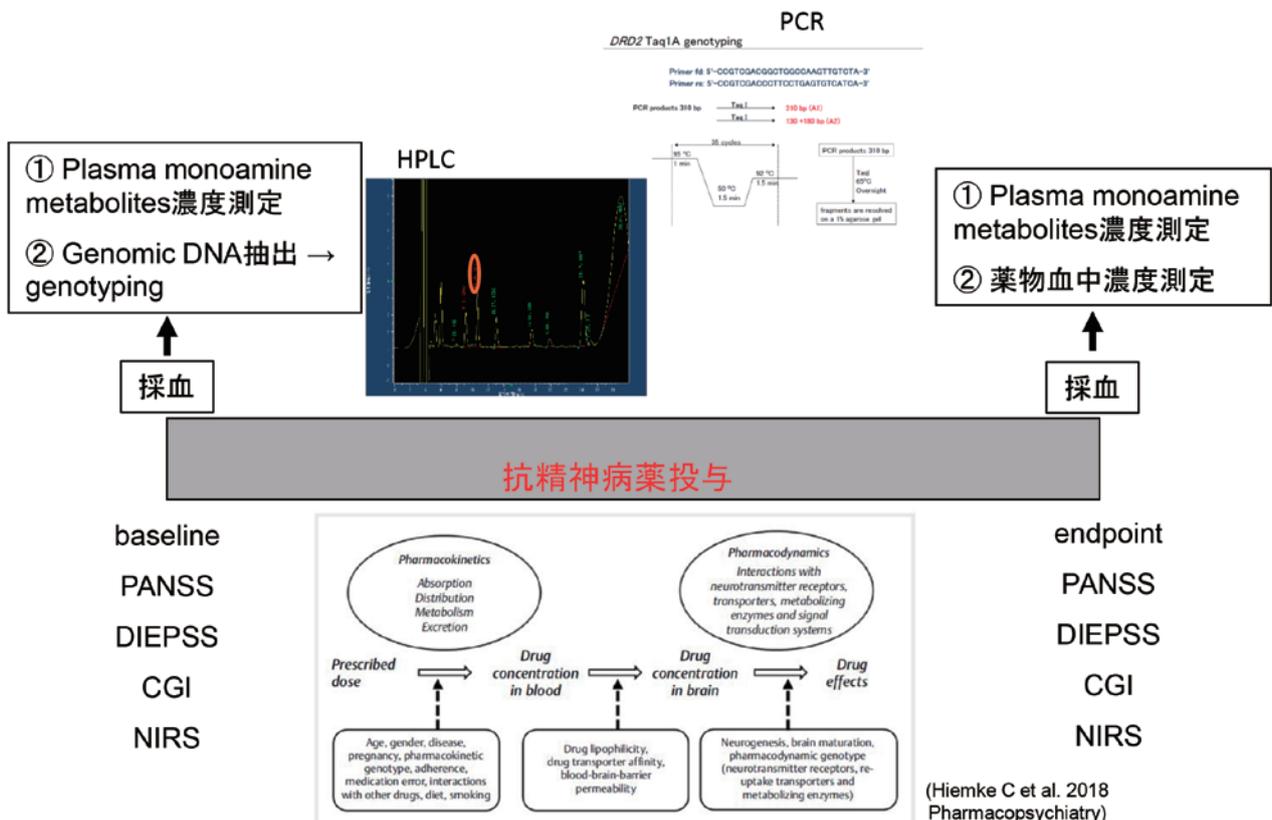
当研究室で測定している、

- ・ 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)

は、モノアミン神経系の機能を反映し、抗精神病薬治療のマーカーとしての有用性が示されており、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、遺伝子多型解析や薬物血中濃度測定と、脳機能画像や神経生理機能など精神疾患の中間表現型を組み合わせることで、抗精神病薬が及ぼす様々な影響について明らかにすることを目的としています。

研究概要図



キーワード 臨床精神神経薬理学、薬理遺伝学、薬物血中濃度、バイオマーカー

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 助教
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。

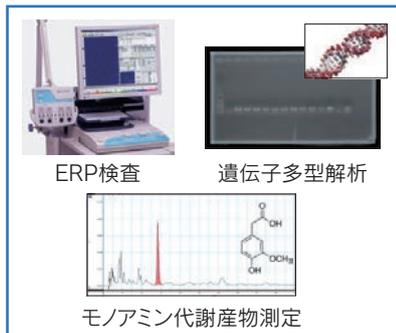
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

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。

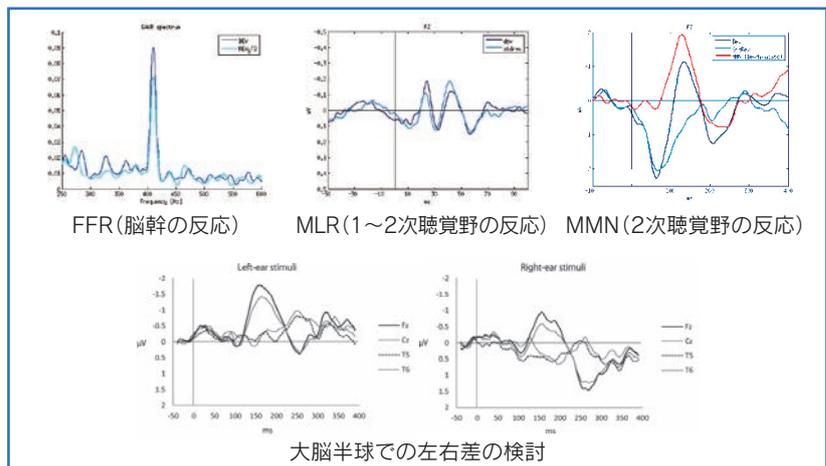
当教室ではERPを用いた神経生理学的検査と遺伝子検査・モノアミン代謝産物検査などを組み合わせることにより、脳内の複雑な認知反応を多角的に捉えることが可能となります。

研究概要図

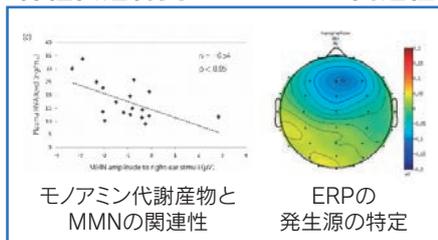
神経生理検査を含む諸検査



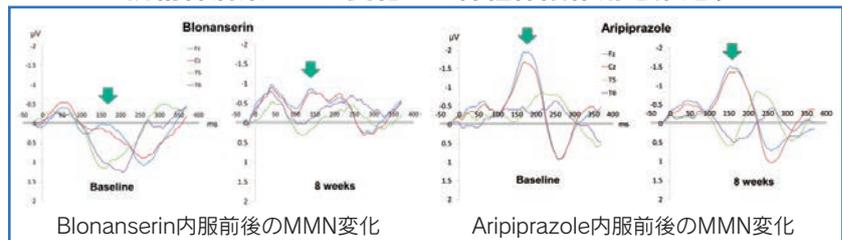
聴覚伝導路の各レベルでの異常を検出する



神経伝達物質とMMNとの関連性



抗精神病薬による変化から神経保護作用を推定する



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

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。

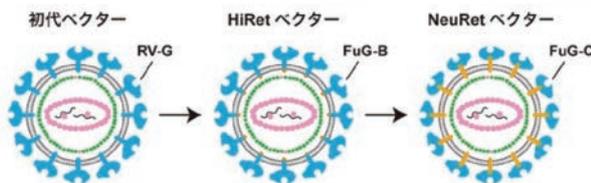
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

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。

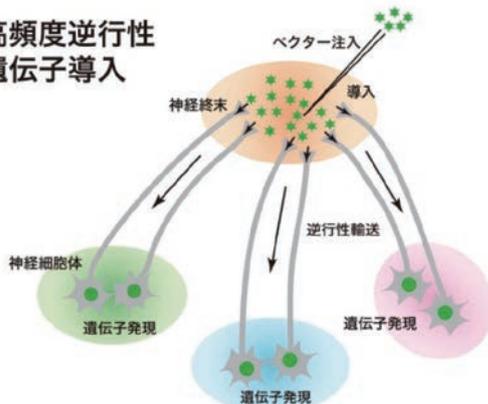
また、神経疾患の研究のためには有益な疾患モデルの開発が必要です。私どものベクター系は、脳内の特定の神経回路の機能を改変する技術にも発展させることができます。特定の回路の除去、機能亢進、阻害などを誘導することにより神経疾患モデルの構築にも取り組んでいます。

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

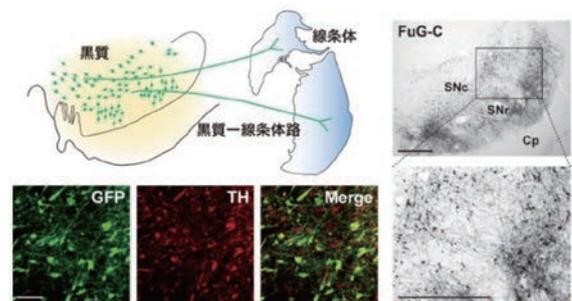


◆ 高頻度逆行性遺伝子導入

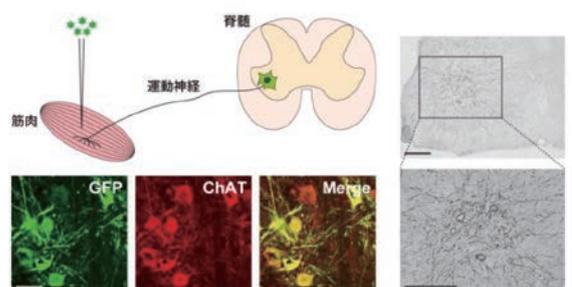


◆ 遺伝子導入の例

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





神経変性疾患の生理学的 バイオマーカーの検討 発症前治療の開発に向けて



神経再生医療学講座 宇川 義一 教授

可塑性誘導は神経機能の再生である

概要 (特徴・独自性・新規性)

これまで我々の研究室では、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(可塑性)を誘導できる事を証明してきた。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る。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)**を我々が開発した。本研究でこの刺激法を使用する事が独自である。

近年神経変性疾患では、症状発現以前から神経系に様々な変化が出現している事が判明している。そして、疾患本来の治療は症状発現以前から開始すべきであると主張されている。そこで、臨床症状発現以前から病気の重症度を反映する客観的な指標(**バイオマーカー**)が必要である。多くの疾患の障害の始まりは、可塑性の異常であり、QPSを用いて早期の病態を反映するバイオマーカーとしての可塑性異常を発見する事が本研究の目的であり、独創的である。

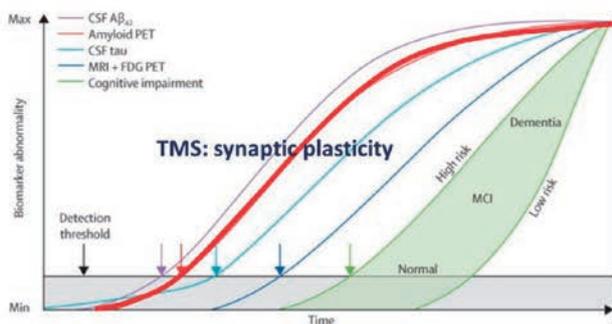
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

ヒトの脳を頭蓋骨を開けずに刺激できる磁気刺激と言う手法は、とても画期的な手法で、30年前に発明された。その後、多くの研究が行われ、検査機器として確立され、近年は治療機器としての応用も提案されつつある。本研究室では、30年間研究を継続しており、刺激装置そのもの、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は既に終了している。更に**精密な刺激装置の周辺機器の開発**に協力いただければ、幸いである。

また、検査機器としての応用として**バイオマーカー**の検討、特に**アルツハイマー病、パーキンソン病**を対象とした研究が進行中で、結果がでていいる。さらに、**治療機器**として、対麻痺患者での**歩行誘導**で結果が出ていいる。

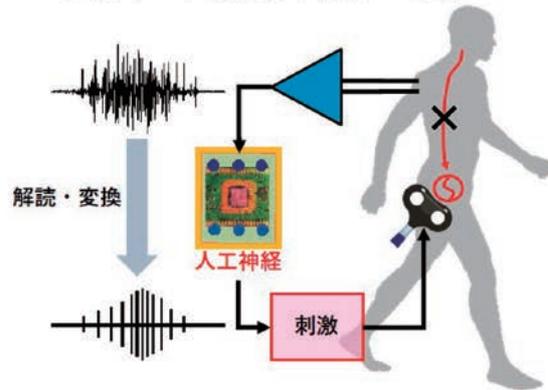
研究概要図

アルツハイマー病でのバイオマーカー



アルツハイマー病では、記憶障害などの臨床症状が発現する何年前からMRI変化、更にそれより前からアミロイド沈着などがある。記憶は、海馬の可塑性の障害であるが、QPSの検査を行うと、アミロイド異常所見と同様な時期から機能障害を発見できる。同様なことがパーキンソン病にも当てはまり、症状発現前から、大脳基底核での可塑性障害が存在する。鳥取大学・神経内科の村上丈伸先生、介護施設天生の榎本博之施設長との共同研究である。

対麻痺の反復磁気刺激の治療



脊髄損傷などの脊髄疾患患者での一番の問題は、歩行ができない事である。腰髄には脊髄歩行中枢が存在し、外部からの刺激により、腰髄の中枢を使って歩行を誘導できる可能性がある。腰椎部の磁気刺激により、歩行様運動を誘発する事に成功している。対麻痺患者さんが歩行可能となれば、行動範囲が広がり、社会的にも、効果の大きな治療となる。東京都医学総合研究所の西村幸男先生との共同研究である。

キーワード 経頭蓋磁気刺激、反復磁気刺激、アルツハイマー病、パーキンソン病、歩行誘導





神経精神医学講座

統合失調症の病態解明を目指して、 統合的研究を展開



主任教授 矢部 博興

当講座は、生物学的精神医学と心理社会的方法論の双方のバランスを考えながら、精神科臨床と精神医学研究を行ってまいりました。つまり、精神現象は脳機能の産物であるという考えに立ち、精神生理学的、精神薬理学的、組織病理学的(死後脳)、神経画像などの研究を行うと同時に、異常な精神状態が心理・社会的要因との相互作用によって発現する機序を明らかにすることを目指しています。さらに、心理士、作業療法士、社会保健福祉士、看護師などとの多職種共同での活動を大切にして、児童思春期精神疾患、てんかん、認知症、リエゾン精神医学など多様な診療や研究活動を発展させています。

身体医学と同様に精神医学でも正確な診断のために多種の検査を施行しますが、血液検査も、髄液検査も、頭部CTやMRI、fMRI、NIRS、脳波、脳磁図等、いずれも残念ながら診断確定的な所見を提供できない事が少なくありません。脳炎の髄液検査、器質性精神障害の頭部CT・MRI、てんかん精神病の脳波・脳磁図などの例外はあるものの、診断バイオマーカーの不足、欠落は精神医学の大きな問題です。上述した生物学的的手法を、同一の精神疾患、精神医学的現象に統合的に適用することによって、精神医学の解明や診断バイオマーカーの開発に取り組んでおります。

以下に、当講座が行っている統合失調症に関する統合的な研究の一つとして上側頭回プロジェクトをご紹介します。

精神生理学的研究では、認知機能低下を示す統合失調症で異常が報告されているミスマッチ陰性電位(MMN)を研究しています。様々な音変化を無意識的に自動的に検出する神経機構を反映するMMNは、発生源や発生機構の同定、環境安定性、心理課題が不要であることから臨床応用が期待されております。Newcastle大学との共同研究では、持続長の音変化に対するMMNが統合失調症の異常を検出する能力が特異的に高いことを明らかにしました(Todd, Yabuら, 2007)。これは、以前から当講座が提唱しているTWI(時間統合窓理論)(Yabuら, 1997, 1998; Asanoら, 2015; Shigaら, 2011)によって説明できます。特に、持続長MMNが精神病発症危険状態(ARMS)から統合失調症発症への転換を予測するバイオマーカーとなることが期待されています(Näätänen, Shiga, Yabuら, 2015)。

精神薬理学研究では、NMDA受容体拮抗薬によってMMNが著しく減衰することからNMDA受容体機能を反映することが明らかにされています。当講座

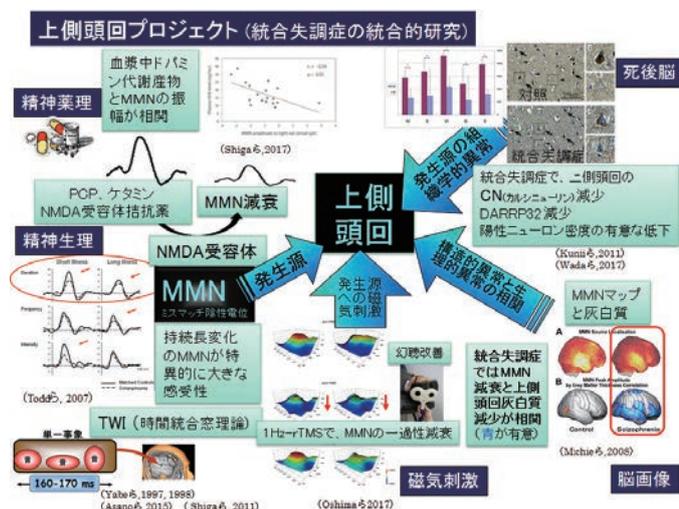
では遺伝子・薬理学的観点からもMMNを研究していますが、薬剤変更時の血漿中ドパミン代謝産物HVAと持続長MMNの振幅が相関することを見出しました(Shiga, Yabuら, 2017)。

脳画像研究では、MMN発生源が上側頭回にある一次聴覚野近傍に同定されています。当教室では、Newcastle大学との共同研究で統合失調症では持続長MMN減衰と上側頭回灰白質減少が有意な相関を示すことを明らかにしました(Michie, Yabuら, 2008)。

死後脳研究では、当講座が運営している福島精神疾患死後脳バンクに集積されているリソースを用いて、細胞組織化学的研究やゲノム、エピゲノム、タンパク解析などオミックス研究を行っております。これまでの死後脳研究では上側頭回は注目されてきませんでしたが、当講座では、上側頭回でドパミン-グルタミン酸系神経伝達に関わるCN(カルシニューリン)やDARPP-32陽性ニューロンや陽性グリア密度の有意な低下を見出しました(Kunii, Yabuら, 2011; Wada, Yabuら, 2017)。

磁気刺激研究では、近年磁気刺激がうつ病や幻聴の治療に用いられるようになりました。中でも低頻度磁気刺激による幻聴改善は大変興味深いものですが、この刺激の前後で持続長MMNが一過性の振幅減衰を示すことを見出しました(Oshima, Yabuら, 2017)。

以上のように、MMN変動という精神生理学的現象と薬理、組織、画像、磁気刺激などを統合的に適用して統合失調症の病態を明らかにすることを目指しております。





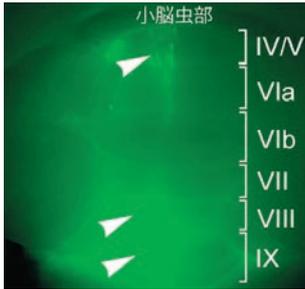
神経解剖・発生学講座

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

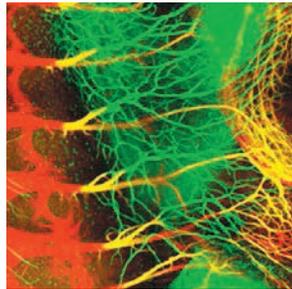


主任教授 八木沼 洋行

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) 内側傍小脳脚核に注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、新たな神経経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。

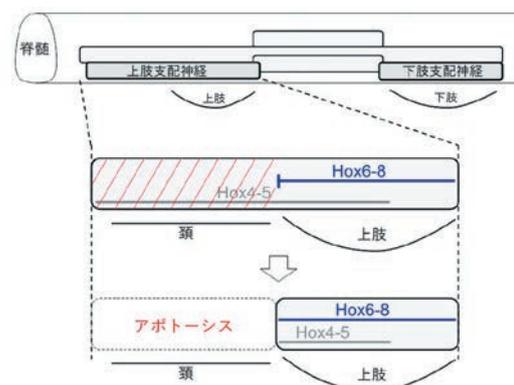
発生過程の頸髄に起こる運動神経細胞死の機序の解明

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

認知・行動の脳内情報処理過程を探る



主任教授 永福 智志

ヒトの脳は、総数千億個もの神経細胞(ニューロン)を処理素子とする超高次並列情報処理マシンとみなすことが可能です。脳における情報処理は、多数のニューロンがシナプスと呼ばれる構造を介して互いに連結した神経回路を、活動電位と呼ばれる処理信号が伝わっていくことで実現されています。この活動電位の時間列の中に、環境の情報が表現され、神経回路の中で、情報表現の変換が行われていくことが、脳における情報処理過程と考えられています。本講座では、ヒトを対象とした機能的磁気イメージング(functional MRI: fMRI)と、実験動物(とくにげっ歯類)でのニューロン活動記録という実験手法を用い、様々な認知・行動の基礎となる脳内情報処理過程の研究に取り組んでいます。

ヒトを対象としたfMRIによる研究は、社会的認知・社会行動に関わる脳内情報処理過程に関して、現在、二つのプロジェクトが進行中です。ひとつは「社会的同調(conformity)」という社会心理学的現象に関連した研究です。私たちは、集団の中に置かれると、容易に他者の意見に自分の意見を合わせてしまう、すなわち、社会的同調をする傾向があります。その一方で、私たちは、自らの考えの一貫性を保とうと振舞うこともあります。藤原寿理助教らはこのような社会的同調や行動の一貫性の脳内機構についての研究を行っています(図1)。

もうひとつは、「人物印象(traits perception)」に関する研究です。私たちは、日常の様々な場面で、他者の性格特性(traits)に基づいて他人の行動や意図の予測・類推を行っています。岡本正博助教らは最新の知識工学的技法・データマイニング技法を駆使して、このような人物印象の脳内情報処理過程の研究を行っています。

また、げっ歯類でのニューロン活動記録による研究では、三つのプロジェクトが進行しています。高橋和巳講師は、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、主に視床下部・脳幹のニューロン活動の記録実験を行っています(図2)。浄土英一准教授は、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)という麻薬の脳への作用メカニズムを、げっ歯

類の主に前頭前野と海馬に注目し、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。高橋講師、浄土准教授のプロジェクトは本講座の前身である旧神経生理学講座から受け継がれたものであり、これまでに国際的に高い評価を受けています。さらに、昨年秋より本講座に加わった中園智晶助教は、最新の多数同時ニューロン活動記録手法を駆使し、海馬における時間認知・記憶の情報処理機構について新たな研究を開始しています。

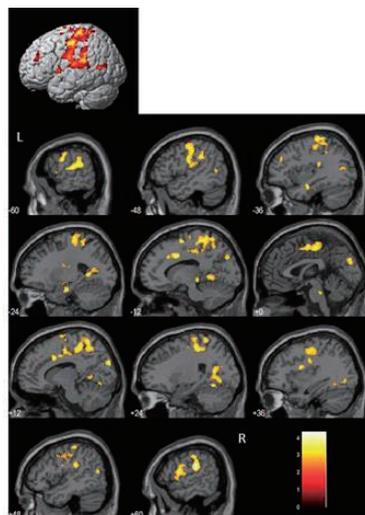


図1: 社会的同調と関連する脳内活動 (機能的脳イメージング)

ヒトにおける機能的磁気イメージングと実験動物によるニューロン活動記録はともに、脳内での情報処理過程を知るための非常に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、機能的磁気イメージングや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。

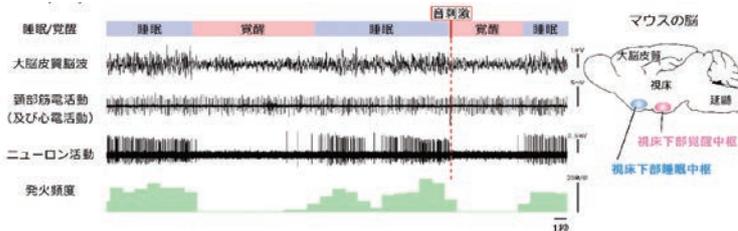


図2: 覚醒と(浅い)睡眠を繰り返すマウスの睡眠中枢から記録した単一ニューロン活動の例



法医学講座

備えるための研究



主任教授 黒田 直人

法医学講座では、死因究明や受傷機序を題材とした研究のほかに、多数の遺体が発生するような事故や災害に備えて、死因や身元を確認する災害対応訓練に参加して技術研鑽を行っています。東日本大震災以来、災害時を想定した死体検案訓練の質の向上が求められているのです。

1.法医学の災害対応訓練では何を行っているのか？

広域緊急援助隊(広緊隊)という組織があります。広緊隊は、全国の都道府県警察本部に設置されている災害警備活動を行う部隊のことで、①被害情報、交通情報等の収集、②救出救助、③緊急交通路の確保および④検視、被災者等への安否情報の提供が主な業務です。

このうち④の「検視」は、通常警察官によって行われますが、死因究明だけでなく個人識別も行います。特に、死者が多数発生する災害や事故では、迅速で確実な個人識別が求められます。

2.死因究明と個人識別の重要性

災害や事故の際の死因究明では、周囲で何が起こったのかを素早く判断することが、新たな犠牲者を出さないために重要です。原発廃炉作業などで今後危惧される放射能汚染を伴う遺体が発生した場合、被曝を恐れて死因究明が難航すれば、その後の廃炉作業が滞るという自体も招きかねません。そのために、除染方法や防護具などの使用に慣熟した死因究明作業の開発研究が求められます。

ご遺体が誰なのかを特定する作業が「個人識別」です。個人識別は、顔貌、口腔内所見、血液型およびDNA検査などによって行います。では、巨大災害時に個人識別を急がなければいけない理由は何でしょうか？実は、災害で多数の方が亡くなると、行方不明の家族を捜すため、他の家族は避難出来なくなってしまいます。どこかに避難しているのではという思いを残して自分たちだけが避難することは、被災者にとって大きな心理的不安です。災害時の個人識別は、被災者の心理的・物理的負担を軽減するために一刻を争う作業なのです。



図1 化学テロを想定した死体検案訓練

3.法医学講座が訓練に関与することの学術的意義

危機管理の重要性が高まる昨今、法医学は解剖室での業務に留まらず、発災現場に出かけて行く場合もあります。防災訓練についても、危機管理情報をどのように発掘・受領し、適切に分析したうえでの確かな判断を下すというプロセスを研究する必要があります。訓練は終了すればそれで終わりではなく、事件や災害が発生した場合への備えとしてどのような知識整理をすればよいのかを学術的な考察を行い、得られた情報を発信するのです。

4.通信の確保

東日本大震災の後、全国で各種の訓練が盛んに行われるようになりました。しかし、広域通信が遮断される事態を想定しての訓練はまだかなり限られています。電話やネットワーク通信に強く依存する現代社会では、通信手段を喪失した場合に備えた訓練も緻密に実施しなくてはなりません。

当法医学講座では、平成29年から「アマチュア無線を利用した福島県東北・相双地域における防災医療情報ネットワークの開発研究」を開始し、法医学講座内に大学のアマチュア無線社団局(JE7ZEI)およびD-STAR中継局(JP7YFF)を設置し、通信手段の多様性確保の観点から、災害に備える試みについて研究しています。

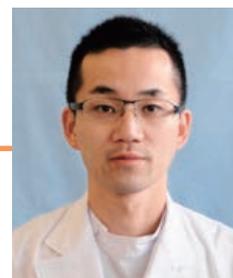


図2 保護具やスーツを揃えるのも訓練の一環



図3 福島県立医大のアマチュア無線局(下の機器は中継局装置)

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、一緒に仕事をさせて頂け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

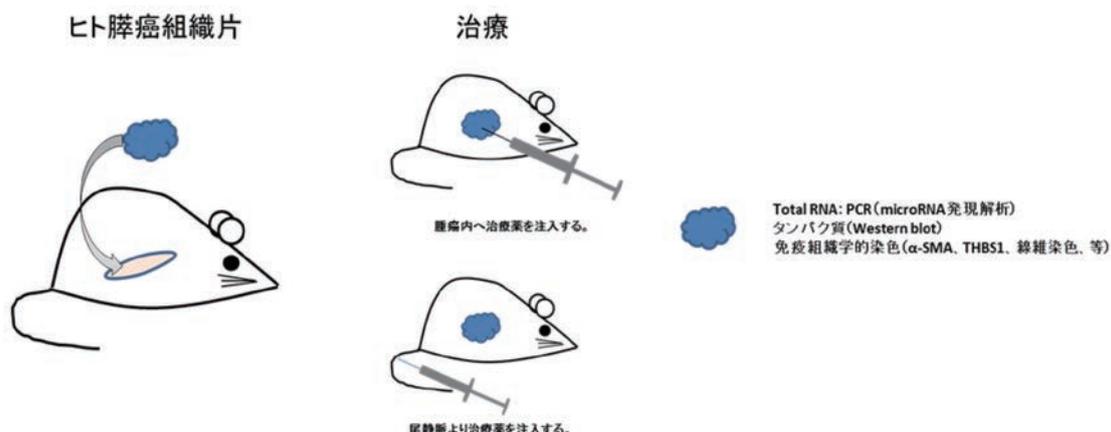


図1. 局所治療モデルにおいては、腫瘍内へPBS、LPN単独、miRNA単独あるいはmiRNA-LPN混合物を局所注入する。
全身治療モデルにおいては同様にPBS、LPN単独、miRNA単独あるいはmiRNA-LPN混合物を尾静脈より投与する。

キーワード 膵臓癌、microRNA、核酸医療

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 講師

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、尿中のリゾフォ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

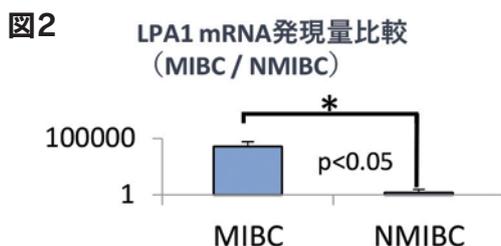
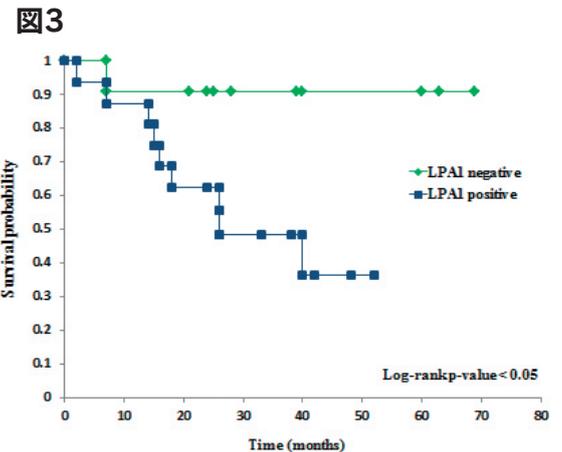
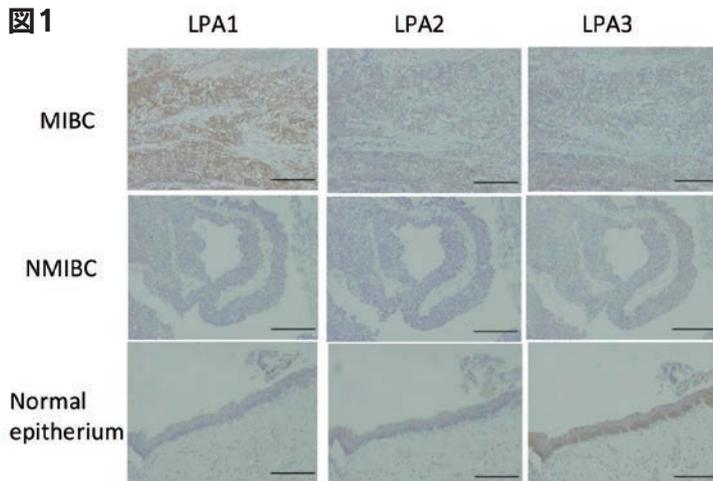


図1、図2：リゾフォスファチジン酸受容体1 (LPA1) は筋層浸潤性膀胱癌で高発現している

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)。

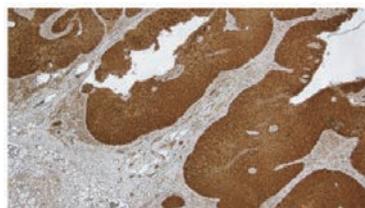


図1 中咽頭癌におけるp16免疫染色

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HPV DNA}	+	9 0	0.003
	-	3 7	

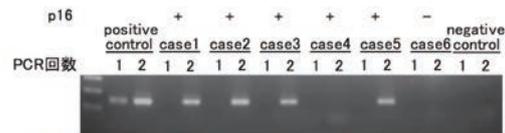
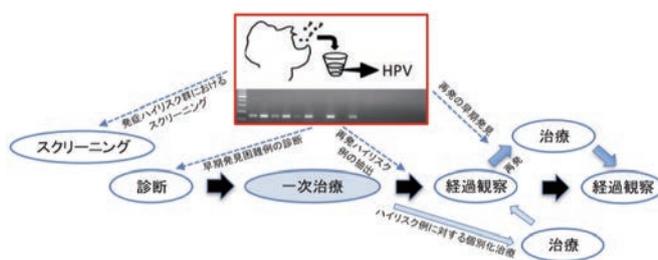


図2 治療開始前のうがい液中HPV DNAの検出

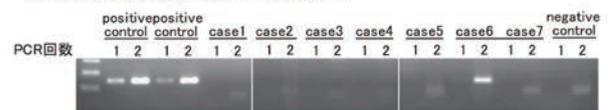


図3 治療開始前のうがい液中にHPV DNAを検出した症例における治療後のうがい液中HPV DNAの検出

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

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

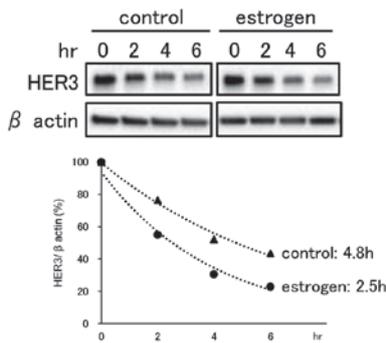


図3. 我々が予測するER陽性乳癌におけるHER3分解メカニズム

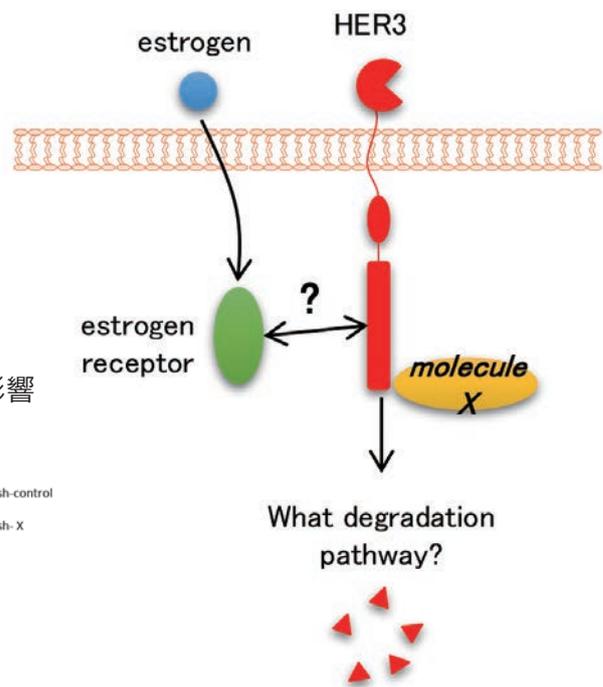
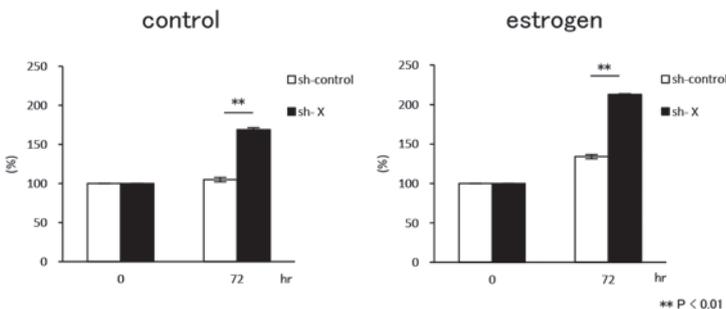
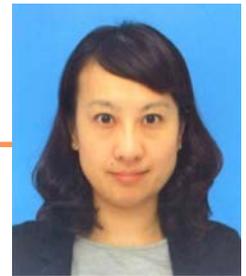


図2. 分子Xをノックダウンした時の癌細胞増殖への影響



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

ER陽性乳癌における各種薬物療法の治療効果予測因子の探求



腫瘍内科学講座 徳田 恵美 講師

概要(特徴・独自性・新規性)

乳癌の薬物療法は、癌細胞に発現するエストロゲンレセプター(ER)とHER2蛋白の有無によりサブタイプ分類し選択します。なかでもER陽性HER2陰性進行再発乳癌の薬物療法は、内分泌療法や化学療法、細胞周期や細胞内シグナル伝達経路を標的とした分子標的治療薬の有効性が検証され、数多くの臨床試験が行われています。しかし治療効果予測因子の同定や耐性獲得機序の解明を目的とした基礎研究は臨床試験より遅れており、それらは未だ十分に解明されていません。

私たちは、ER陽性再発乳癌の治療個別化を目指し、多くの治療薬から最も有効な治療シーケンスを提示するために以下の研究を行っています。

- ①ER陽性再発乳癌を模倣した細胞株を用い、各種薬剤の治療効果因子と耐性機序の解明
- ②臨床検体を用い、病理学的・遺伝学的に薬物療法の治療効果予測因子の解明

産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

患者さんの血液検体や組織検体を用い、副作用の少ない治療でも治療効果があるか、強い副作用のある化学療法が必要か、がん細胞に対する薬剤の感受性を治療前に予測できるシステムを構築することを目標としています。

1例として、治療薬剤に標識を付け、腫瘍に取り込まれたことを視覚的に評価し、薬剤を取り込んだ細胞を採取、迅速に細胞の細胞学的・遺伝学的特徴を検索できるためのツールの開発、などの臨床的実用化に向けた研究を行いたいと考えております。

本研究に関して興味をお持ちの方々との共同研究を希望します。

研究概要図

図1: ER陽性乳癌細胞株がPaclitaxelに耐性を獲得すると、エストロゲンへの感受性が上昇するとともに、ERとHDAC6の発現が上昇する
 ⇒Paclitaxelの治療耐性にERとHDAC6の発現が関与している可能性が示唆された
 Tokuda.E et al,BCRT, 2012, Vol.133, Issue 2, pp 427-436

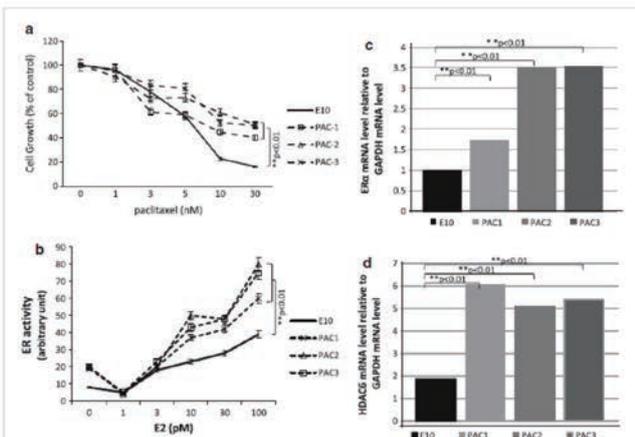
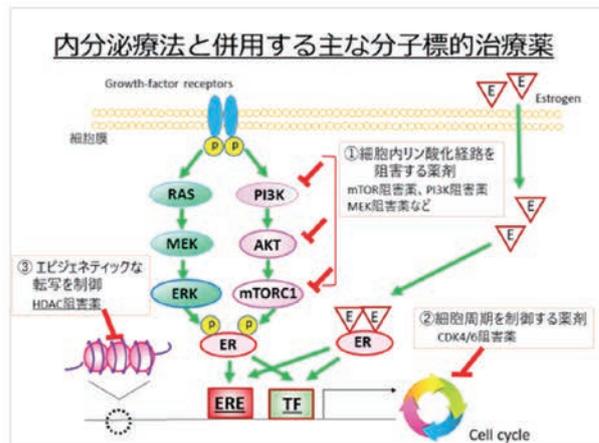


図2: 現在ER陽性再発乳癌を模倣した細胞を用い、おもに①から③に示された薬剤における治療効果予測因子の解明について、東北大学大学院医学系研究科 林慎一教授のグループと共同研究を行っています。



キーワード ER陽性乳癌、薬物療法、治療効果予測因子、耐性機序の解明

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。

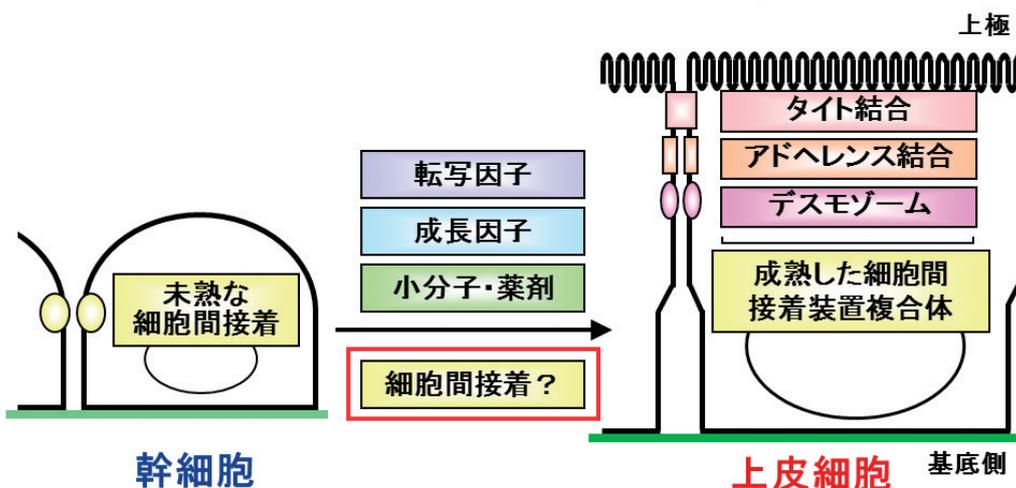
また、腎系球体疾患、がん、感染症、脳変性疾患などのヒト疾患に対する新規診断マーカーや治療標的の発見は、産学連携のシーズになり得ることが期待されます。

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。

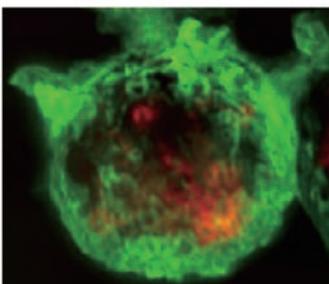
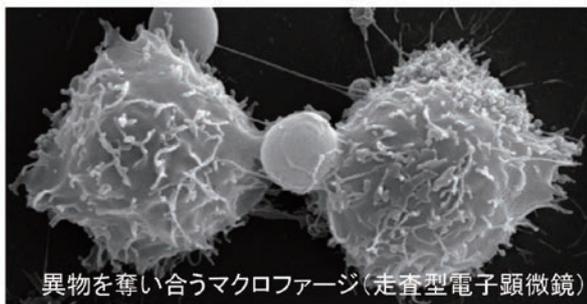
研究には現象を記述することが必要です。動きを捉えて記述することは実は困難な作業ですが、様々な先端計測による定量解析技術をバイオロジーに応用することで、次第に可能になってきました。我々はこのようなアプローチで生まれる新しい細胞生物学を目指しています。

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。

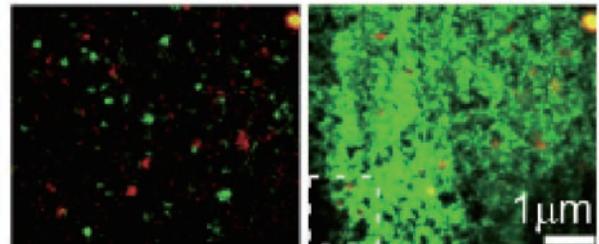
アカデミアの人間の使命として、本研究室では産業界が手がけないナノバイオサイエンスの基盤研究を進めています。新しい顕微鏡計測技術と様々な細胞工学技法をご利用ください。

研究概要図

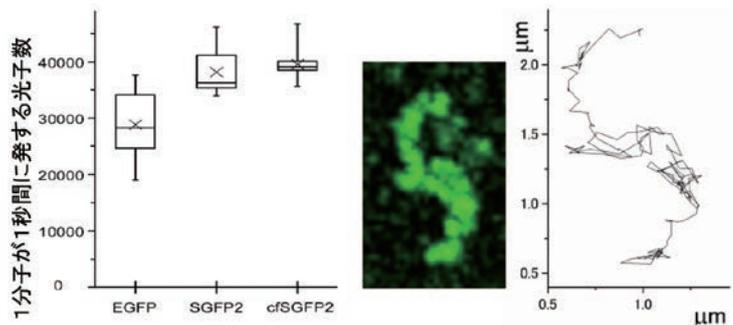


マクロファージの食作用に必要な細胞膜融合因子(緑)と消化装置(赤)の超解像顕微鏡像

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



血液内科学講座

Globalに活躍できる医師の育成を目指して



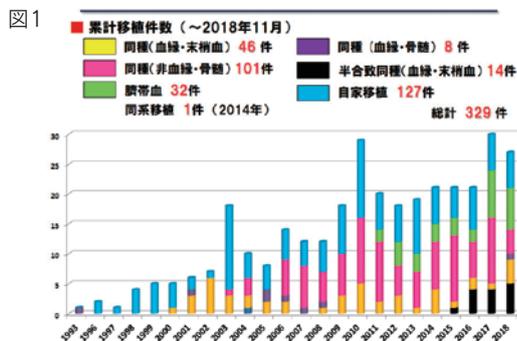
主任教授 池添 隆之

私たちの血液内科では、悪性リンパ腫や急性白血病を代表とする血液がんの治療を専門として診療を行っています。さまざまな分子標的薬や抗体薬が登場して、慢性骨髄性白血病や急性前骨髄球性白血病など、一部の造血器腫瘍の予後は劇的に改善しましたが、未だ多くの血液がんは難治性であることに変わりはありません。私たちはそれらの治療成績を改善すべく臨床と基礎の両面から研究を推進しているのでその一端をご紹介します。



図2 血液内科病棟の無菌エリア内のラウンジ

より安全な移植医療を目指して



造血細胞移植は難治血液がんの治療をもたらす究極の治療法です。私たちの科では1993年に血縁者間骨髄移植を開始し、これまでに合計約330件の造血細胞移植を行ってきました(図1)。2003年からは骨髄バンク移植を、2011年からは臍帯血バンク移植を開始し、近年はHLAが半分しか一致していない血縁ドナーからの移植(ハプロ移植)にも積極的に取り組んでいます。現在、多施設共同試験の中でその安全性と有効性を検討しています。

当院は2016年12月に新たにみらい棟を開設し、血液内科はその4階西病棟に移転しました。移植に対応可能な無菌病棟の拡充が果たされ、移植後感染症の抑止効果が期待されます。また病棟には移植患者さんが自由に出入りできるラウンジやシャワー室を設置するなど患者さんが快適に治療を受けられる環境整備も行いました。さらには、ラウンジにエアロバイクを設置し、移植患者さんの早期の筋力回復と社会復帰を促進する取り組みも行っています(図2)。

残念ながら移植医療は未だ完璧とは言えません。移植片対宿主病(GVHD: graft versus host disease)、肝類洞閉塞症候群(SOS: sinusoidal obstruction syndrome)や移植関連血栓性微小血管症(TA-TMA: transplant associated-thrombotic microangiopathy)などの移植関連合併症を発症しお亡くなりになる患者さんもいます(図3)。特にSOSやTA-TMAは有効な治療法が存在せず、重篤化すると非常に致死率が高い合併症です。私たちはSOSやTA-TMAは血管内皮細胞障害に起因して発症するため、血液凝固検査をモニタリングすることでこれらの発症を予知できることや、抗凝固治療を行う

ことで患者予後を改善できる可能性を報告してきました。移植前処置に使用する抗がん剤や放射線照射から内皮細胞を保護することでこれら合併症を予防可能ではないかと考え、現在製薬企業と共同で特許を出願し、新規血管内皮細胞保護薬の開発に取り組んでいます。

白血病細胞の根治を目指して

いくら強力な抗がん剤治療や造血細胞移植を行っても再発する白血病患者さんがいます。このような難治白血病と戦うには白血病細胞の性質をもっとよく知る必要があります。私たちは、今年もアジア第一位の座を獲得したシンガポール国立大学と共同研究を行い、血液がん細胞の全遺伝子解析を行いその特徴を明らかにすることを通して、新規治療標的分子の探索を行っています。また、本学のTRセンターとも共同研究を行い、さまざまな血液がんの遺伝子発現プロファイルを作成して予後予測マーカーや新規治療標的分子の探索に努めています。

学生諸君にひとこと!

血液内科で移植治療を経験すれば輸液管理、感染症対策や免疫抑制剤の使い方など多くのことを学ぶことができます。また、UCLA、シンガポール国立大学や中国徐州医科大学とも共同研究や人事交流を行っており、海外留学も積極的に推奨しています。将来globalに活躍することを夢見ているあなた!是非見学にお越し下さい!

図3 造血細胞移植後の合併症の多くは血管内皮障害に起因する→血管内皮症候群

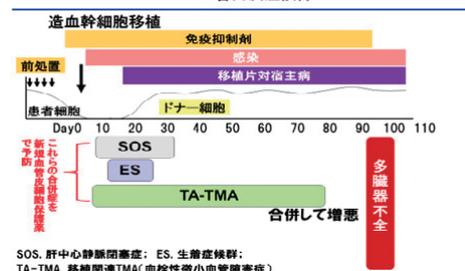


図3の説明 移植後には様々な要因で血管内皮障害が生じ、患者さんはSOS、ESやTA-TMAを合併する危険にさらされます。私たちは新規な作用機序を持つ血管内皮保護薬を開発して、これらの合併症を予防する研究を行っています。



消化管外科学講座

癌に対する集学的治療の成績向上のための Translational Research



主任教授 河野 浩二

消化管外科学講座は、食道から肛門までの消化管疾患の外科治療を専門とする講座で、患者さんの98%は癌患者さんです。したがって、最適な外科手術を提供することが第一ですが、同時に、抗癌剤、放射線照射、免疫療法を駆使した集学的治療を展開し、癌治療の向上を命題としております。そのため、癌の病態を詳しく理解し、最適な集学的治療に直結できるようなTranslational Research (TR) を展開しています。具体的には、手術摘出検体などの臨床検体を対象とし、腫瘍免疫学+分子生物学+Bioinformaticsの手法を駆使し、下記の重点テーマでTRを実践しております。

①消化器癌における癌免疫療法の開発

近年の免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) を用いた癌免疫療法の進歩は著しく、癌治療体系を変えるインパクトを与えています。そこで、我々の研究室では、ICIの標的分子であるPD-L1の、消化器癌における発現調節機構を解明すべく、IFN-gammaなどの免疫応答の観点、Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) の観点、microRNAの調節機構の観点 (2017年癌免疫外科研究会奨励賞受賞、写真1) から、腫瘍免疫学と分子生物学の手法を用いて、多方面の観点で深く掘り下げています。その結果は、ICIの作用機序の解明、効きやすいsubgroupの同定に還元され、臨床成績の向上に役立ちます。

また、さらなる免疫療法の向上のため、複合的免疫療法の構築を行っており、放射線照射とICIの併用療法の作用機序 (Immunogenic tumor cell Death、図1) の解明を行い (放射線腫瘍学講座鈴木義行教授との共同研究)、新規治療体系の開発を行っております。すなわち、放射線照射とICIの併用という胃癌では世界初の臨床試験 (サーキット試験) を実施しており、本学発のオリジナルな癌免疫療法の臨床試験、臨床研究を展開中です。

Immunogenic tumor cell death induced by chemoradiation

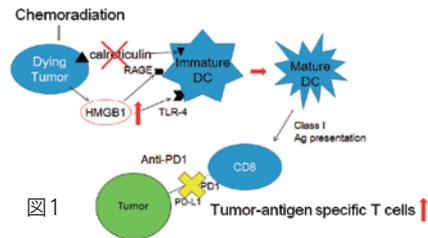


図1

②大腸癌の予後バイオマーカーの同定

病期II、IIIの大腸癌では、術後再発予防目的のアジュバント化学療法の適応に未解決の問題も多く、特に抗癌剤投与が必要な再発高危険群の同定が必要です。すなわち、病期IIとIIIにおける再発高危険群の絞り込み、個別化が必要と言えます。そこで、我々の研究室では、Bioinformaticsの手法により、Public databaseから、絞り込みに有用なバイオマーカー候補を検索し、さらに、分子生物学手法によりその候補分子の機能解析を行い、さらに、実際の手術摘出標本を用いて、個別化の実証性を検討するPipelineが完成しております。このPipelineにより、有力なバイオマーカーが数種類同定されており、実用化を目指しております (特許出願準備済み)。

上記に加え、「食道癌の術前化学療法中、あるいは手術時における血中遊離癌細胞 (CTC) の臨床的意義」「腸内フローラと腫瘍浸潤リンパ球の相関」など、すべての研究テーマは、臨床の問題を基礎的手法で検討し、再び臨床に還元するTRを実践しております。豊富な海外ネットワークを利用し、国際共同研究や海外留学 (2名) を積極的に行っており、世界を視野にいれた臨床研究を目指しております。

外科医にとって、高度な手術を提供することがすべてに優先されることであり、その修練に全精力を注ぐことに論を待たない。と同時に、外科治療は、論理的に物事を考え、実践するアカデミズムに基づくことが必要であり、我々はAcademic Surgeonになるべく修練しております (写真2)。



写真1



写真2



呼吸器外科学講座

胸部悪性腫瘍に対する新たな診断、治療法の開発 福島から世界へ



主任教授 鈴木 弘行

呼吸器外科学講座は、肺がんを中心とした胸部悪性腫瘍に対する治療学を専門としており、先端的外科治療法の開発に加え、腫瘍免疫、人工知能といったキーワードに関連する先進的な研究を行っております。

新たな免疫療法の開発

昨今、急激に発展を遂げるがんに対する免疫療法に古くから取り組み、世界的にも評価される研究を行ってきました。

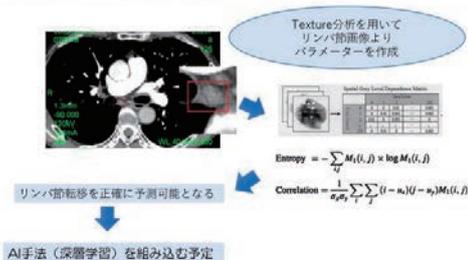
当講座では、1990年代からがんの転移と免疫の関連性について研究を開始し、CD55という免疫に関連する分子の異常が肺がんの転移に関連することを明らかにし、米国がん学会の関連雑誌に発表しました。また、がん患者さんの免疫抑制状態の解明についても検討を行っております。さらに、日本では数少ない先進医療認定施設として、肺がんに対する樹状細胞療法の臨床研究を行ってきました。最近では希少がんであり難治がんの代表である胸腺がんに対して新たな樹状細胞療法の開発に取り組んでおります。本研究は当講座が日本の中心となり多施設共同の先進医療として行う予定です。

また、近年注目されるオプジーボなどの免疫チェックポイント阻害剤のバイオマーカー研究にも着手し、世界的な注目を浴びております。日本のがん免疫研究の中心となる学会である日本バイオセラピー学会で当講座の研究が研究奨励賞に選出されました(図1)。加えて、新たな薬剤開発のため、世界でも限定された施設で行われるハイレベルなグローバル研究にも中心的立場で参加しております。

人工知能(AI)を組み込んだ新規画像診断法の開発

スウェーデンのLinköping大学と共同で新しい画像解析の手法であるテクスチャー解析を用いた画像解析を開発しております。本手法を用いることで肺がんの縦隔リンパ節転移を高精度に予測可能となり、学会でも高い評価を受け(図2)、

新規画像解析技術を用いたリンパ節転移診断—人工知能(AI)を組み合わせたソフトウェアの開発
外科学会 Young Investigator Award 2017 受賞



権威の高い欧文誌に掲載されました。現在、AIを組み込んだ診断技術の開発にも着手しており、近い将来報告できる見込みです。今後これらの技術を使った新たなソフトウェア開発にも取り組んでいく予定です。本研究はまさに世界の最先端であり、若い先生のフレキシブルな頭脳にぜひとも参加して頂きたいと考えております。

胸部悪性腫瘍領域へのロボット手術の導入、そしてその他の先進的研究

当科では3年前からロボット手術の導入についても準備を進め、ようやく実施にこぎつけるところまで進んでいます。その他、肺がん、胸腺腫瘍の分子標的探索研究や、匂いによる肺がん診断、企業と連携した医療機器開発なども積極的に行っております。

海外連携施設、および留学先

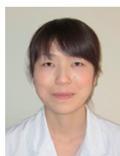
先述のLinköping大学を始め、腫瘍免疫では世界のトップであるPittsburgh大学免疫学講座や、Weill Cornell大学(現在留学中)など、世界有数の施設と連携しております。

留学希望の先生はぜひご相談ください(フェイスブックを介してのご連絡も大歓迎です 図3)。

図1 研究成果情報・学会等表彰 (学会等表彰)

第29回 日本バイオセラピー学会 奨励賞 (平成28年12月受賞)

非小細胞肺癌における分子免疫プロファイル解析
～免疫チェックポイント阻害薬の新たなバイオマーカー抽出の可能性～



大和田 有紀
(おわだ ゆき)
医学部呼吸器外科学講座 助手

●研究グループ
大和田有紀¹ 井上卓哉¹ 渡邊謙¹ 福原光朗¹ 山浦匠¹ 武藤哲史¹ 松村真輝¹ 長谷川剛生¹ 樋口光徳¹ 田中大輔² 菅野亮² 伊藤恵美² 七富英明² 今井順一² 磯貝隆夫² 渡辺慎哉² 和栗聡² 鈴木弘行¹

図3 講座のフェイスブックにお立ち寄りください





乳腺外科学講座

次世代の乳癌個別化医療に挑む



主任教授 大竹 徹

乳腺外科学講座では診療、教育の他、次世代の乳癌個別化医療を目指し、基礎・臨床研究を行っています。以下にその一部を紹介します。

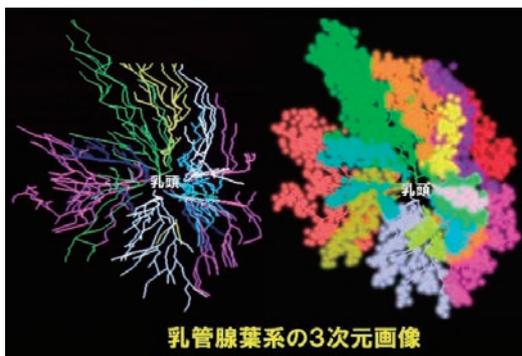
乳腺専門医の育成

乳腺外科学は乳癌の診断、手術、薬物療法、放射線療法などを通じて癌の集学的治療を学べる分野です。年間約1,000例の乳癌手術症例を有する本学および関連施設全体の運営を通じて優れた乳腺専門医の育成を加速しています。

乳癌の乳管内進展メカニズムの解明

乳癌は末梢乳管や小葉の上皮から発生し乳管に沿って乳管内を進展します。乳癌は乳管を破って浸潤癌というしこりをつくりますが、かなり離れた乳管にまで乳管内癌進展が拡がる場合もあります。この乳管内癌進展が乳房温存手術後の癌局所再発の主因です。私たちは乳癌手術材料から世界で初めて乳房内すべての乳管腺葉系を3次元病理解析し、腺葉間に介在する乳管吻合が癌進展拡大に関与することを報告しました(図1)。本研究成果は現在でも乳腺画像診断における重要な基礎資料となっています。

図1



乳管腺葉系の3次元画像

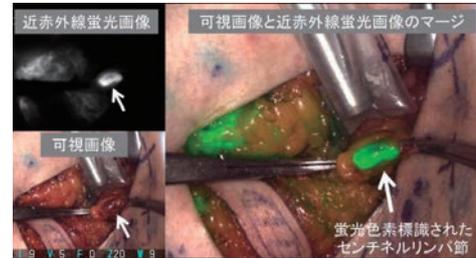
次世代画像診断によるナビゲーションサージェリー

センチネル(見張り)リンパ節生検に、ハイビジョン近赤外光カメラシステムによるインドシアニングリーン蛍光法と放射性医薬品を用いたラジオアイソトープ法を併用することで同定率などの精度を向上する研究をおこなっています(図2)。腋窩リンパ節郭清を省略することで入院期間や社会復帰までの期間が大幅に短縮し、術後上肢リンパ浮腫が回避できるなど生活の質が格段に向上しています。

癌の個性に合わせたオーダーメイド治療

乳癌の手術後は、全身への微小転移に対して薬物療法を行

図2



い癌の再発を予防します。中でも抗癌剤は厳しい副作用や二次発癌の問題からその必要性の判断は最重要課題となります。私たちは乳癌の手術サンプルから約32,000個の遺伝子プロファイルを取得し、多遺伝子発現解析により予後を予測する分子マーカーを開発しています(図3)。抗癌剤を省略できる乳癌を正確に選別し、癌の個性に合わせた至適治療を確立することが目標です。

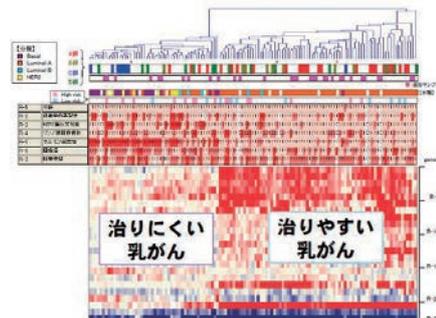
トリプルネガティブ乳癌の化学予防

乳癌治療で最も治療抵抗性があるトリプルネガティブ乳癌(TNBC)では、Wnt/ β -cateninシグナルが発癌の極めて初期段階に顕著に活性化します。私たちは非ステロイド系消炎鎮痛剤やある種の天然有機化合物など臨床的に忍容性の高い薬剤がWnt/ β -cateninシグナルを抑制しTNBC発癌抑制につながると考えています。網羅的データ解析と乳癌発癌モデル細胞システム、TNBC細胞株を用いて、Wnt/ β -cateninシグナルが誘導する炎症関連分子を特定するとともに薬剤による阻害効果を検証し、TNBCの化学予防の可能性を追求しています。

海外連携施設・留学、男女共同参画

MDアンダーソン癌センターやロズウェルパーク癌センター(現在当講座から留学中)など最先端の癌研究を行う施設と連携しています。また、女性外科医が結婚後もワークライフバランスを保ちながら安心して働けるよう、子育てをしながらのキャリアパスの形成を教室が一丸となって取り組んでいます。ご興味のある方はどうぞお気軽にお問い合わせください。

図3





耳鼻咽喉科学講座

基礎研究から難治性疾患の 新たな治療を探る!



主任教授 室野 重之

耳鼻咽喉科学講座では、耳科学・鼻科学・口腔咽喉科学・喉頭科学・頭頸部外科学・頭頸部腫瘍学の多岐にわたる領域の臨床および研究を行っていますが、ここでは最近主に取り組んでいる「ウイルスと癌」に関する研究の一部を紹介します。

中咽頭癌とHPV

頭頸部癌のリスクファクターは一般に喫煙・飲酒であることが知られています。一方、近年、中咽頭癌とヒトパピローマウイルス (HPV) の関連が非常に注目され、新たなリスクファクターとして認識されています。

私たちは、HPV関連中咽頭癌の腫瘍特性を解明する基礎研究を行うとともに、臨床へ応用可能なバイオマーカーの開発も試みており、非侵襲的に採取できるうがい液に注目しています。うがい液中にHPVを検出することが診断に役立つことを見出したのみならず、治療終了後のうがい液中のHPVが病勢を反映することも見出しました。現在は、治療終了後のうがい液中のHPVを予後予測因子として層別化治療を目指すための研究をさらに進めています。



写真1 中咽頭癌患者のうがい液からHPV DNAを検出

上咽頭癌とEBV

上咽頭癌は日本では頻度の低い癌ですが、高転移性であることが特徴です。上咽頭癌の発癌にはEpstein-Barrウイルス (EBV) が関与し、癌細胞にはEBVが潜伏感染しており発現するウイルス蛋白質は限られています。

私たちは、ウイルス蛋白質のうち潜伏膜タンパク1 (LMP 1) に注目して、EBV関連腫瘍である上咽頭癌がなぜ高転移性であるのかを解明しています。LMP 1は転写因子であるNF- κ Bを活性化しMMP-9などの細胞外基質分解酵素や、VEGFなどの血管新生因子を誘導する、あるいはE-カドヘリン発現を減弱させるなど、転移を促進の方向へ働かせる作用を有することが判明しました。これらのシグナル伝達経路を抑制する薬剤により転移能を抑えることができないか、研究を進めています。

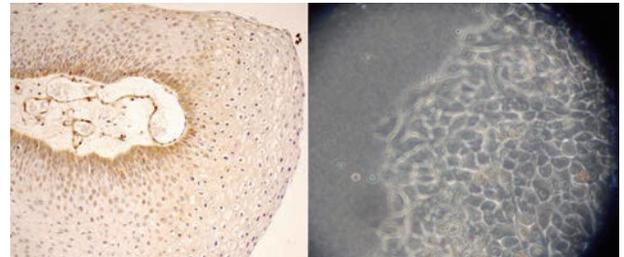


写真2 喉頭乳頭腫の毛細血管周囲にVEGFが発現(左) 培養細胞モデルはできるか? (右)

再発性喉頭乳頭腫

再発性喉頭乳頭腫は低リスク型のHPVが関与する良性腫瘍ですが、臨床的には再発をくり返す非常にやっかいな疾患です。手術では限界があり、補助療法が望まれますが、決定的なものはないのが現状です。

私たちは、喉頭乳頭腫は血管新生が目立つことに注目し、血管新生因子であるVEGFを標的とした治療の導入を検討しています。その礎として、喉頭乳頭腫の組織において腫瘍中心部の毛細血管の周囲にVEGFが発現していることを確認しました。現在、VEGF発現に関わるHPVのウイルス蛋白の同定を試み、創薬の一助となるよう努めています。また、新たな薬物療法を探索するために、喉頭乳頭腫の培養細胞モデルやpatient derived xenograftモデルの作成にも取り組んでいます。

センチネルリンパ節

ウイルス関連ではありませんが、口腔癌のセンチネルリンパ節に関する研究も行っています。センチネルリンパ節とは癌がはじめて転移するリンパ節のことですが、癌が転移してくるよりも先に免疫寛容状態が誘導され、免疫学的な前転移ニッチを形成しているとの仮説をたて検証しています。免疫寛容環境を解除する治療戦略への発展が期待されます。

当講座は、研究はもちろん臨床に興味のある方も、その他の活動(懇親会など)で雰囲気を楽しみたい方も、いつでもウェルカムです。お気軽に連絡ください。

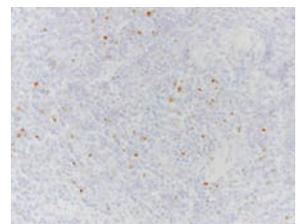


写真3 舌癌のセンチネルリンパ節におけるFOXP3 (制御性T細胞の指標) 免疫染色



輸血・移植免疫学講座

造血幹細胞：基礎から臨床へ



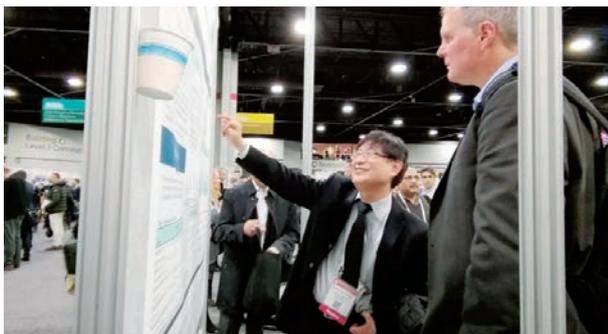
主任教授 池田 和彦

移植とは、健全なドナーから細胞や臓器を採取して、患者さんの体内に補充、または置き換える治療法です。輸血は血液の成分を補充する治療であり、最も日常的に行われている移植といえます。私たちは輸血、造血幹細胞移植、臓器移植、様々な細胞治療の開発や安全性と効率性の向上を目指し、免疫検査・遺伝子検査などの検査法、細胞採取・保存・管理・輸注の準備、移植や治療後の免疫反応、血液細胞の源になる造血幹細胞の性質など、臨床から基礎まで、幅広いテーマで研究しています。研究成果は本学附属病院の輸血・移植免疫部のみならず、世界的にも診療に活かされており、輸血・移植検査の基幹ラボとしての地位も確立しています。研究の一部を紹介します。

幹細胞の自己複製

幹細胞は自己複製能と多分化能を持ちます。胎生期の幹細胞は自己複製能も増殖能も強いのですが、成体の幹細胞はあまり増殖せず、自己複製が優位です。私たちの研究によって、本来は胎生期にのみ発現しているHMGA2を成体のマウスに発現させると、その成体の造血幹細胞は自己複製能を保ちつつ増殖も盛んになることがわかり (Blood. 2011;117:5860-5869)、HMGA2が胎生期と成体の幹細胞における違いの鍵を握ることも報告されています。

私たちは、骨髄増殖性腫瘍など、腫瘍性の幹細胞とHMGA2の関連などを調べています (Brit J Haematol.2015; 168:338-49, Blood Adv.2017; 1:1001-1015)。それに向けて、様々なマウスモデルを保有して研究を進めています。これらを将来、幹細胞の増殖を補助するツールとして活かしたいと考えています。



造血幹細胞輸注に関する全国研究の発表
(米国血液学会 2017年12月 アトランタ)

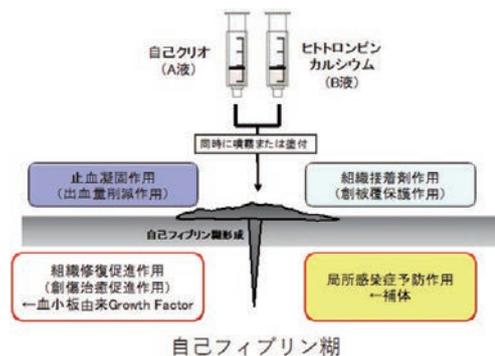
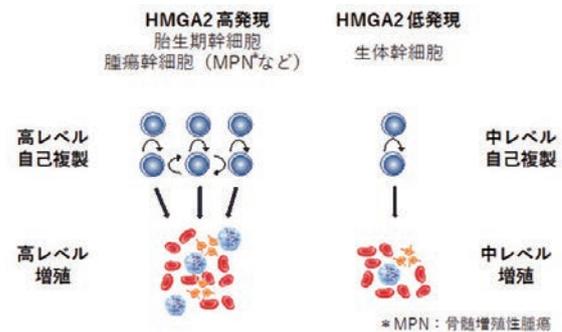
幹細胞の採取と輸注

造血幹細胞は骨髄内に多く存在し、末梢血にはほとんどありません。しかし、G-CSFやCXCR4ケモカイン受容体拮抗剤を投与すると、末梢血に大量の造血幹細胞が動員されます。これを利用して末梢血から幹細胞を採取できます。私たちは末梢血幹細胞の採取方法を研究し、安全で効率的な採取や、新たな細胞採取装置の開発に役立っています (Transfusion. 2016;56:2839-284など)。

末梢血幹細胞移植のほか、骨髄移植、臍帯血移植があり、移植に用いられる細胞製剤は多彩です。私たちは、こうした細胞製剤についての前向き全国調査を行い、様々な有害事象を明らかにしました (Transfus Med Rev. 2018;32:186-194)。今後は長期予後との関連なども調査したいと考えています。

自己血成分の利用

細胞の採取として、私たちは自己血貯血も行っています。自己血から、自己フィブリン糊の合成を開始しています。圧迫止血が困難な手術の際、止血に役立つと期待しています。自己血の新たな利用法として注目されます。



自己フィブリン糊
虎の門病院 牧野茂義先生作図



甲状腺内分泌学講座

国内唯一の内科外科合同の甲状腺専門講座



主任教授 鈴木 眞一

本講座は東日本大震災後、本学に新設された放射線災害関連講座の1つとして、2013年3月に誕生いたしました。長期にわたり実施する「県民健康調査」甲状腺検査を指導、支援する人材を育成する講座として、本邦初の内科外科合同、かつ内分泌もカバーする講座として、さらに昨年からは、以前、寄附講座であった多機能幹細胞学講座が合併し、多機能幹細胞ユニットとして日々最新の研究を行い、医局員全員で研究成果につき毎週議論をしています(図1)。

本講座の特徴は、甲状腺、副甲状腺、副腎疾患を満遍なく担当し、本邦では少ない本格的な内分泌外科医局であるということです。本講座で行っている数々のトピックスのうち今回は3つにつきご紹介いたします。

1. 内視鏡甲状腺手術

首に創が残らない手術として本講座で独自に開発した甲状腺内視鏡手術を国内で1、2位を争う時期から導入し、数多くの症例を経験しています。これは腋窩(わきの下)と乳輪に約0.5から1cmの皮膚切開を3、4か所おいて手術を行う方法であり、頸部には創が全くつかずに整容性にすぐれた手術方法です(AAA-ETS、トリプルエーエッツと呼ぶ)(図2)。私たちは先進医療Aの承認を受け、先進医療と保険診療の併用で治療を行ってきましたが、2016年4月から、甲状腺、副甲状腺の良性疾患において、2018年4月からは甲状腺悪性疾患に関して内視鏡手術の保険収載が認められています。これにより患者さんの経済的負担を少なく治療することが可能な、全国でも数少ない認定施設となっており、附属病院の診療科には他県から患者さんの紹介を数多くいただいています。



図2 内視鏡下甲状腺切除 (AAA-ETS)

故後の手術例から小児・若年性甲状腺癌の遺伝子変異解析し、チェルノブイリ事故後の小児甲状腺癌の遺伝子異常と大きく異なっていることを解明しました。一方、手術前の穿刺吸引細胞診では診断をつけることが困難な甲状腺濾胞癌についても私たちは網羅的遺伝子発現解析をおこなうことにより、重要な鑑別マーカーの候補を発見しており、臨床に応用できる日も近づいていると考えています。

3. 多能性幹細胞研究ユニットの研究紹介

iPS細胞(人工多能性幹細胞)は、初期胚で発現する数種類の遺伝子群を体細胞に導入し、人を構成するほぼ全ての細胞に分化できる分化万能性と自己複製能を持たせた細胞のことです。我々は、このiPS細胞を起点とした、遺伝性疾患に関する創薬モデルの確立とゲノム修復治療を目的とした研究を行っています。これまでに甲状腺に関連した家族性腫瘍の患者様から疾患特異的なiPS細胞を多数樹立しました(図3-1)。それと平行して甲状腺を構成する機能細胞群をiPS細胞から分化誘導する手法を開発しています(図3-3)。また昨年度からは疾患の原因となる遺伝子変異をiPS細胞の段階でゲノム編集ツールを用いて正常化させる研究を始めています(図3-2)。この手法を確立することで、様々な疾患のゲノム修復治療(図3-6)が可能になることが期待できます。



図1

2. 甲状腺癌の分子メカニズムの解明

甲状腺癌のBRAF、RAS遺伝子変異について本邦でも他の研究機関に先駆けて報告してきました。さらに、福島原発事

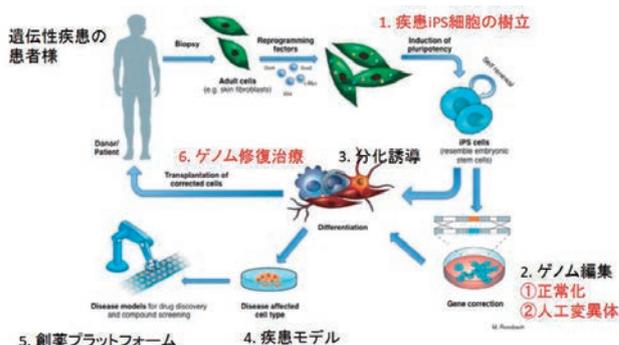


図3 疾患iPS細胞を用いた創薬とゲノム修復治療



腫瘍内科学講座

新しいがん薬物治療を切り拓く



主任教授 佐治 重衡

腫瘍内科学講座は2014年9月に誕生した全く新しい講座・診療部門です。

佐治が前任の京都大学から、木村礼子先生が京都府立医科大学から福島に異動してこの講座がスタートしました。漫画「ブラックジャックによろしく」(佐藤秀峰)にもできますが、欧米諸国や韓国などでは抗がん剤や分子標的治療薬などの薬物療法を専門に扱う、腫瘍内科医という専門医がいます。内科医が研修医のときに外科を研修したとしても、自分で胃癌の手術をすることはなく、同じように、外科専門医が、複雑な抗がん剤治療や分子標的治療まで全てを高いレベルで担うことはおそらく不可能です。もちろん「ではのかみ」(アメリカでは…)は本質的な意味をなさないで、米国と同じ方法をとる必要はありませんし、実際、外科医が診断から終末期までの治療全般をカバーしてきた日本では、外科医も薬物療法の経験をしっかり積んで診療にあたっています。

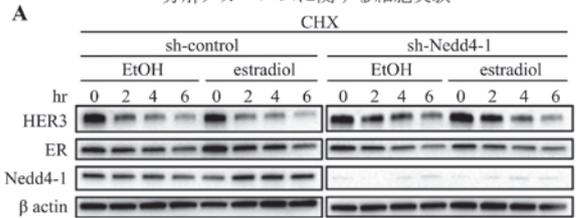
一方、日本人の2人に1人はなんらかのがんに罹患し、毎年10種類以上の複雑な作用メカニズムを持つ新しい抗がん薬が増えていく現代医療では、薬物療法を専門的に扱う腫瘍内科医のニーズは年々高まっています。日本臨床腫瘍学会の腫瘍内科専門医(がん薬物療法専門医)も1,000名をこえ、やっと患者さんにもその存在が認知され始めるようになりました。とはいえ、福島県には数人の専門医しかいませんが。

少ない専門医で、幅広い需要に対応するために、主科となる様々な診療科の先生と併診の形で患者さんの治療を



「ブラックジャックによろしく」より引用
著作：佐藤秀峰

乳癌の新規治療標的HER3の分解メカニズムに関する細胞実験



須賀 淳子 (大学院) BBR, 2018.

行う、複雑な合併症をもつ患者さんや血管肉腫、NET、原発不明癌などの稀な腫瘍に関してはできるだけ主となって治療を行うなど工夫をしています。新規抗がん薬の開発治療では、未知の有害事象への対応などで専門的なノウハウが必要であり、しています。また、これら新規薬剤の開発と併行しながら、その作用メカニズムを解明する基礎研究をわたくしたちのラボでおこなっています。

2人ではじまったこの講座は、東京都立駒込病院化学療法科から佐々木栄作先生、本学血液内科学講座から野地秀義先生、さらに放射線治療専門医でもある阿左見祐介先生が薬物療法の研鑽のために加わりました。専攻医としては、製薬企業の開発部門に在籍したこともある名取穰先生が本講座の仲間となりました。順天堂大学の乳腺外科医である徳田恵美先生も2018年から講師として加わり、診療・研究活動が活発になってきました。みんな全く違う背景と得意分野をもつ寄せ集め集団で(失礼)、大学院生・研究生も臨床検査技師、薬剤師、国立がん研究センター医師と、バラエティに富んだ人材が集まりました。

歴史をひもとくと、新しい時代は既存の概念から離れて新たな価値観を生み出すことにより訪れます。この福島の地で、新しいがん薬物治療を切り拓いていきます。





解剖・組織学講座

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)。

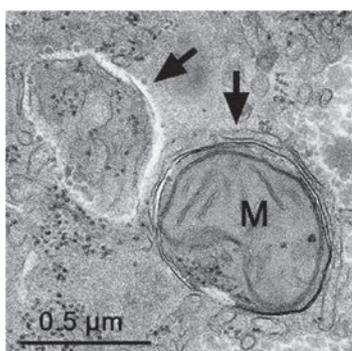


図1: 肝細胞におけるオートファゴソームの電顕像
細胞質やミトコンドリア(M)が二重膜で囲まれている(矢印)。
(Kageyama 他, 2014, J Biol Chem, 289:24944より改変)

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)。

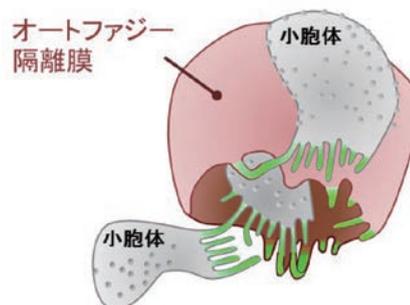


図2: オートファジー隔離膜の生成モデル
細管集合体(緑部分)を発見した。
(Uemura 他, 2014, Mol Cell Biol, 34: 1695より改変)

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。

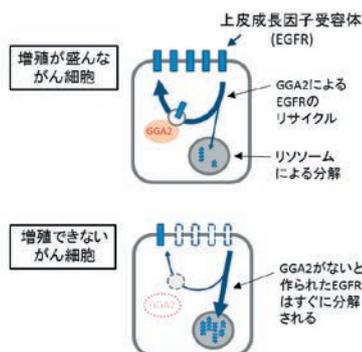


図3: ギガ2 (GGA2) によるがん増殖の新たなメカニズムの発見。



細胞統合生理学講座

細胞の生死・分化とイオン環境



主任教授 挾間 章博

当講座は、私が着任した当時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わ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」を担当しており、第2学年の前期に講義、後期に実習を行っています。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、半年の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、とくに細胞の生死に対するクロライド・イオンの関与についての研究を行ってきました。

最近では、iPS細胞を用いたいくつかのプロジェクトをスタッフと共に進めています。たとえば、iPS細胞が分化するに従って細胞膜の存在するチャンネル・トランスポータの発現が変化し、分化によって形成されるそれぞれに器官の機能を担うこととなります。これらのチャンネル・トランスポータの働きが分化そのものに影響を与える可能性があります。また、チャンネル・トランスポータ系の働きを調節することにより再生医療に用いるiPS細胞をより良い状態に維持できる可能性があります。このような可能性について検証する研究を行っているところです。iPS細胞は様々な臓器研究に有用ですが、特に気道上皮に着目し、吉江進助教を中心として研究を行っています。気道上皮においては、粘膜表面における線毛運動とともに適度なイオン・水輸送が起きることが正常機能を果たす上で重要です。それらの機能を担うのがチャンネル・トランスポータです。図1に示すとおり、iPS細胞から分化させた気道上皮細胞においても、正常な気道上皮と同じようなイオンチャンネル・水チャンネル・トランスポータの発現が認められます。中でもクロライド・イオンチャンネルであるCFTRは、欧米で極めて多い遺伝性疾患である嚢胞性線維症と直接的に関連する分子として注目を集めています。iPS細胞より分化させた気道上皮細胞はそのような疾患研究においても役立つこととなります。今後、さらに研究を進め、チャンネル・トランスポータの分化における役割を明らかにしていこうと考えています。

次にセシウムに関する研究について紹介いたします。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着任

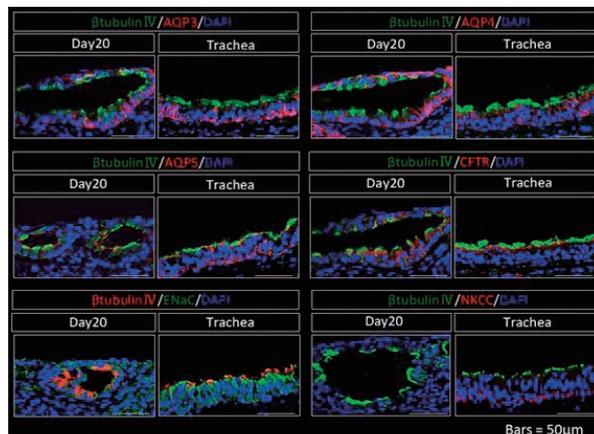


図1: iPS細胞より分化させた気道上皮細胞におけるチャンネル・トランスポータの発現

前に青森県六ヶ所村の環境科学技術研究所で植物におけるセシウム取り込みのメカニズムに関する研究を行っており、本講座で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患者にグラム単位の塩化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ことを知り、まずは細胞レベルで研究を行おうとしていました。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がん細胞の増殖が抑制されることが分かりました(図2)。そのメカニズムとして細胞内のアルカリ化が起こることも明らかになり、さらに研究を進めているところです。

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。

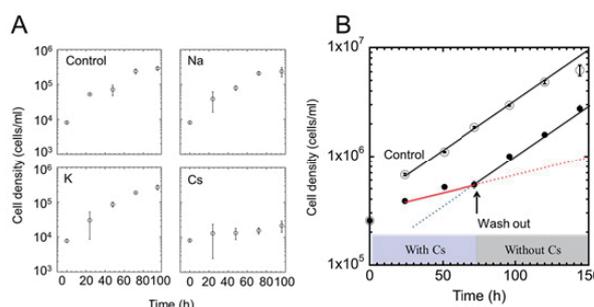


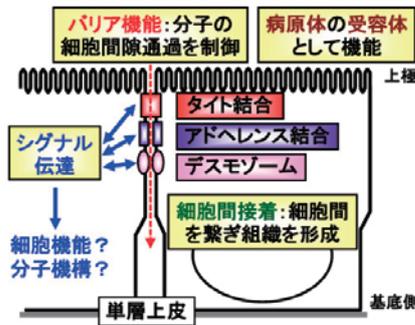
図2: セシウム(Cs)添加により、がん細胞(HeLa)の増殖が抑制される



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。

図1. 細胞間接着分子・装置の多彩な機能



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の発現と有意な正の相関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. 新規診断マーカー分子の探索

細胞間接着分子は、がんを含めた様々な疾患で発現が増加または減少することが分かっています。

我々は、短時間かつ高効率で高品質なモノクローナル抗体を作成できるラットリンパ節法を用いて、様々な細胞間接着分子に対するラットモノクローナル抗体の作成を行っています。現在、作成した抗体を用いて、がん等の疾患に対して診断と予後予測に利用できる細胞間接着分子の探索を進めています。

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。

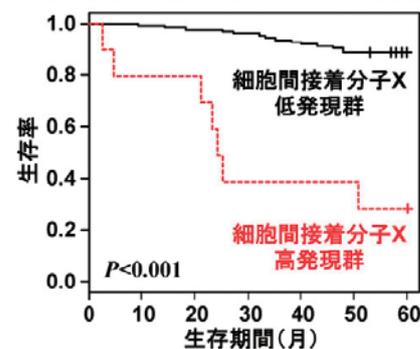
脳微小血管に特徴的な『神経血管ユニット』による全く新しい血液脳関門(BBB)制御機構を明らかにしています。また、病因・病態の多くが不明である統合失調症において、神経血管ユニットによるBBB制御機構が破綻していることを見出しています。

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。

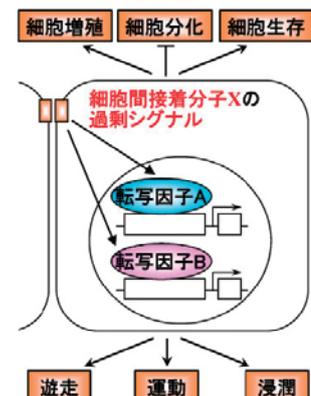
ゲノム編集技術を用いて、細胞間接着分子のノックアウト細胞、ノックアウトマウスの作製を行っています。これらの細胞株とマウスを用いて、生物における細胞間接着の機能解明を進めています。

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

「子宮内膜癌における分子Xの発現と予後」



「モデル図」





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H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t(11;14)を持つBiPSCをCRISPR/cas9システムを用いて作製しました。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

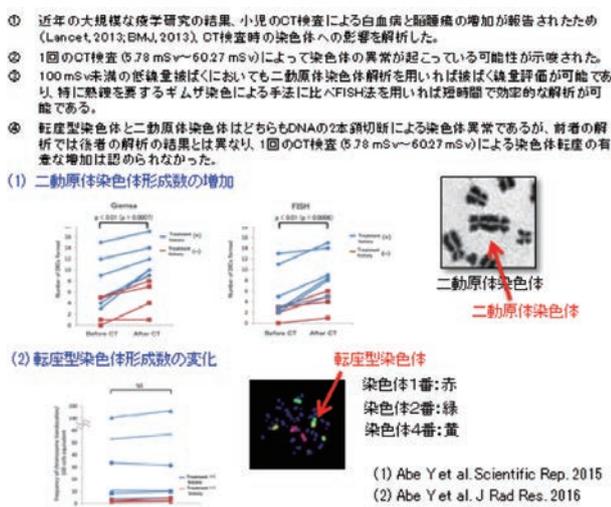
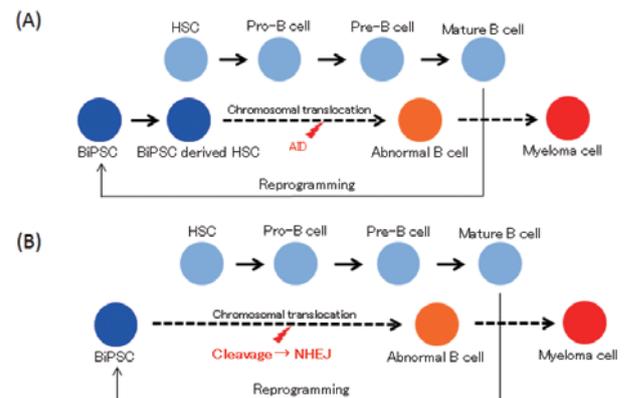


図2. (A) 成熟Bリンパ球がリプログラミングされた (BiPSC) 後に造血前駆細胞に分化し、その後AIDの作用で染色体転座等の遺伝子異常が起こった異常Bリンパ球が骨髄腫の起源と推測します。(B) またはBiPSCに何かの原因で染色体切断が生じた結果、その修復過程 (非相同末端結合: NHEJ) で染色体転座が起こった異常Bリンパ球が骨髄腫の起源と推測します。



インフラマソームの異常に起因する免疫疾患の病態解明と治療法の開発



リウマチ膠原病内科学講座 右田 清志 教授

概要(特徴・独自性・新規性)

これまでリウマチなどの免疫疾患は、自己免疫疾患と考えられてきましたが、2000年代からリウマチ疾患の多くが自己炎症のメカニズムで発症することがわかってきました。つまり、自然免疫系の細胞において、インフラマソームが活性化され、IL-1 β 等の炎症性サイトカインの誘導により、さまざまな炎症病態が生じることが明らかになりました。当講座では、これらインフラマソームの異常に起因する自己炎症疾患の病態解明・治療法の開発を目指し、研究を行っています。主な研究テーマは、下記の通りです。

- ①さまざまな自己炎症疾患で原因に直結するインフラマソーム関連遺伝子のゲノム異常を同定する。
- ②自己炎症疾患におけるサイトカインプロファイル、シグナル伝達異常を明らかにし、自己炎症疾患のバイオマーカーを同定する。
- ③同定されたゲノム異常、サイトカインプロファイル、シグナル伝達異常に基づく新たな分子標的治療を開発する。

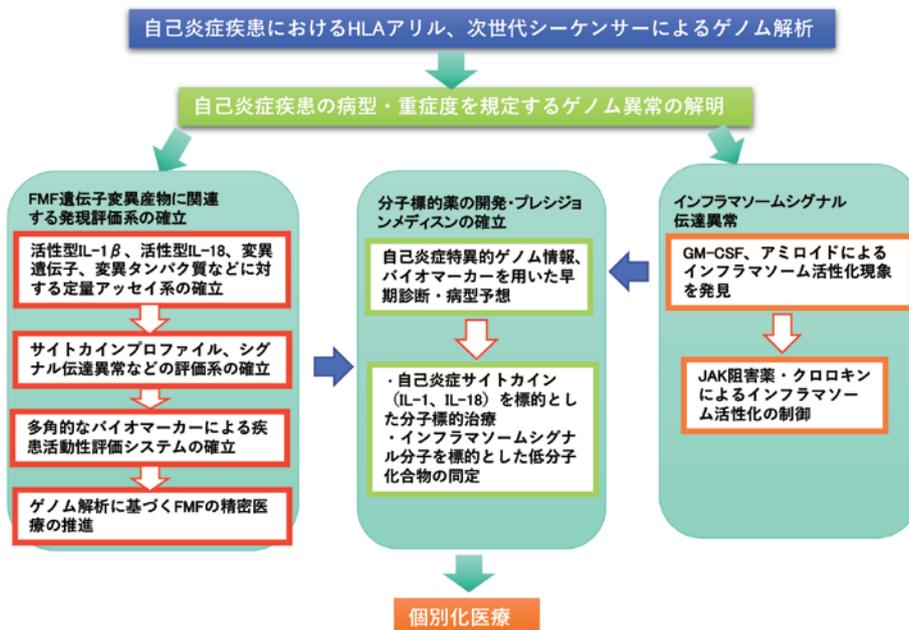
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

これまでに、長崎大学第一内科、島根大学病態生化学講座との共同研究にて、本分野で以下の点を明らかにしてきました。私たちの講座では、今後も産学連携の可能性を積極的に模索させていただきます。

- ①成人発症スティル病(AOSD)、家族性地中海熱(FMF)の発症・病型に関与するゲノム異常を同定
- ②自己炎症疾患のバイオマーカーである活性型IL-18、活性型IL-1 β の検出方法を開発。
- ③自己炎症疾患の治療標的として、IL-6、ヤヌスキナーゼ(JAK)を見出した。

これまでの複数の製薬会社との研究を行った実績があります。連携研究について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



キーワード 🔑 自己炎症疾患、インフラマソーム、IL-1 β 、ヤヌスキナーゼ



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

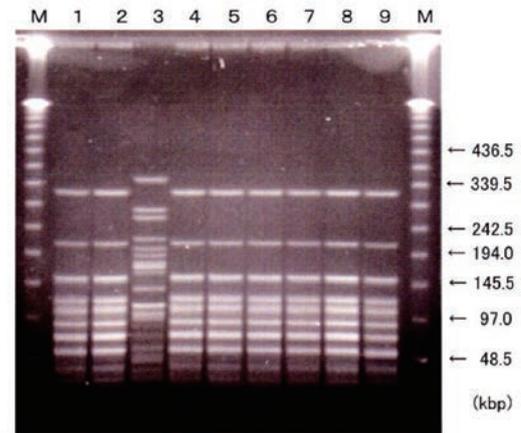
概要(特徴・独自性・新規性)

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

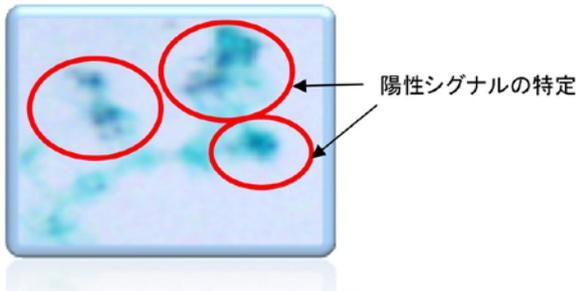
耐性菌によるアウトブレイクの調査では、下に示すような核酸の分析による検査が行われています。当教室では現在これに加えて、新しい簡易型核酸増幅検査を用い、より迅速かつ簡易で、感度的にも優れた耐性菌検出方法について開発を行っています。



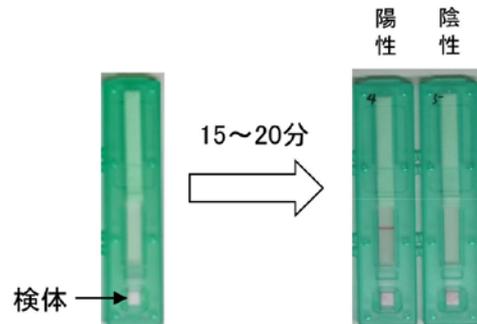
耐性菌によるアウトブレイク調査の一例

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

PQA誘導体の生物活性解析 — 新規免疫抑制剤PQA-18 —

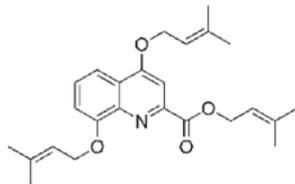


生体物質研究部門 本間 好 教授

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 α 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

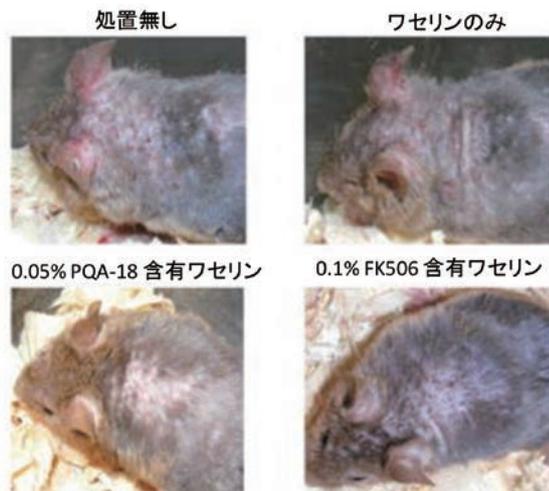
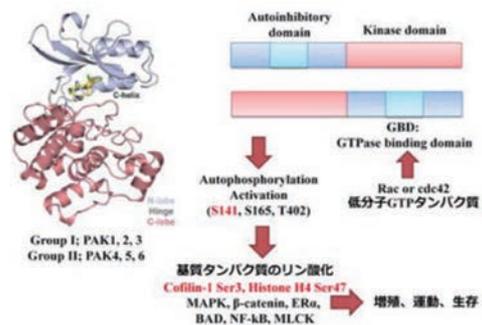


図1. PQA-18ワセリン軟膏によるアトピー性皮膚炎症状の改善 (Nc/Ngaモデルマウス)
<https://www.fmu.ac.jp/home/biomol/HTML/news.html#2016.2>

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

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。

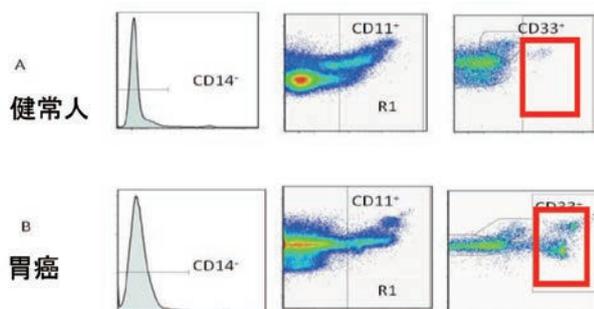
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

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

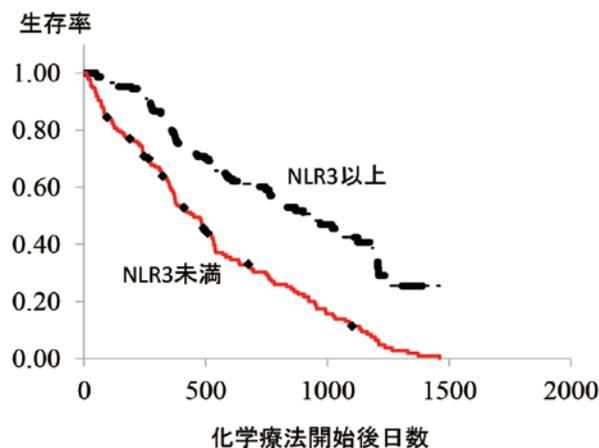
末梢血中の骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)

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



感染制御医学講座

多角的なアプローチで感染制御を目指す

主任教授 金光 敬二

感染制御医学講座は教授、3名の教官、臨床検査技師1名、大学院生3名、及び学外研究員で構成されています。基本的には附属病院内の感染制御部で感染対策チームとして活動し、感染対策や症例についてのコンサルト業務を行っていますが、当講座における最近の研究内容の一部についてご紹介させていただきます。

●感染症アウトブレイクの解析

我々は院内の感染制御業務に加えて、福島県内の他の医療機関で発生したアウトブレイクについても調査解析を行います。アウトブレイクの発生要因には多くの因子が関与しますが、それらを客観的に解析し、効果のある対策を検討します。これまで当講座で行った調査解析が、*Journal of Hospital Infection*、*American Journal of Infection Control* 等の感染対策に関して評価の高いジャーナルに掲載されています。また最近、カルバペネマーゼ産生菌に関するスクリーニング法についての報告を行いました (Saito K, et al. *Jpn J Infect Dis.* 2019)。耐性菌の早期発見につながることを期待されます。

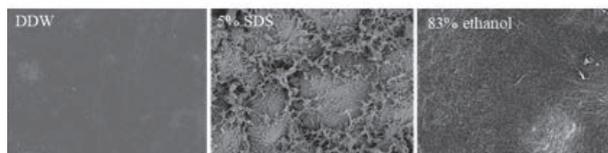
●抗菌薬併用療法の有効性に関する検討

この研究テーマは当講座で本年度より新しく取り組むものです。現在、様々な耐性菌が問題となっており、それらにはメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、基質拡張型βラクタマーゼ (ESBL) 産生菌、前述のカルバペネム耐性腸内細菌科細菌などが存在します。これらの治療においては抗菌薬併用療法が用いられることがありますが、その有効性を検討した報告は殆どありません。当講座では血中薬物濃度シミュレーターを2台設置し、本年度よりこの研究を開始することとなりました。大学院の研究として本テーマを行う人材を現在広く募集しています。

●手指消毒薬による皮膚障害性についての検討

現在、医療従事者の手指衛生として多くの場合にアルコール性手指消毒薬が使用されていますが、頻回の使用により手荒れの問題を抱えている方は少なくありません。我々はこの点にも着目し、消毒薬と皮膚細胞ダメージとの関係や、より刺激性の少ない手指消

毒法の開発研究を行っています。下の画像は、皮膚細胞の消毒薬作用後の変化について、電子顕微鏡にて観察しています。コントロールの蒸留水 (DDW) と比較して、石鹼に含まれる界面活性剤 (5% SDS) やエタノールでは明らかなダメージが起こります。

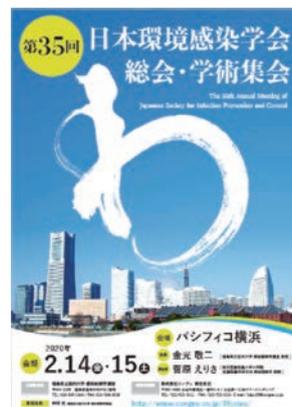


<お知らせ>

当講座が主幹となり以下の2つの学術集会が開催されます。

- ①第68回日本感染症学会東日本地方学術集会・第66回日本化学療法学会東日本支部総会 合同学術集會
開催日時：2019年10月16～18日
開催場所：仙台国際センター (仙台市)
- ②第35回日本環境感染学会総会・学術集會
開催日時：2020年2月14～15日
開催場所：パシフィコ横浜 (横浜市)

いずれも全国レベルの学術集会のため、参加規模の問題から福島市以外での開催となります。これらを通じて感染制御、感染症臨床、感染症領域の研究について当講座は広く社会に貢献します。当講座への大学院進学、あるいは感染症専門医取得等に興味のある方はどなたでも気軽にお声がけ下さい。





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の1つで、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、それぞれの遺伝子を欠損したマウスを作成しました。解析の結果、MASP-3は補体の活性化を増幅する作用がある第二経路の活性化に大きく関与することが分かってきました。

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。

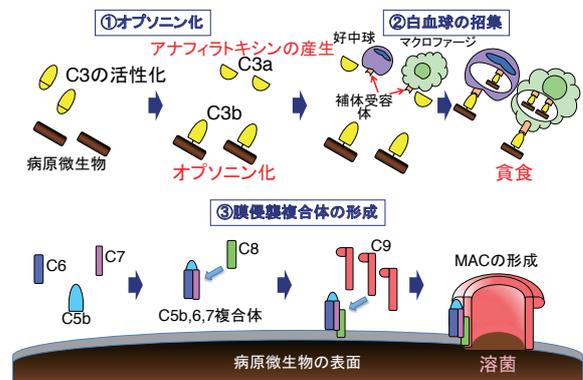


図1. 免疫系における補体の役割

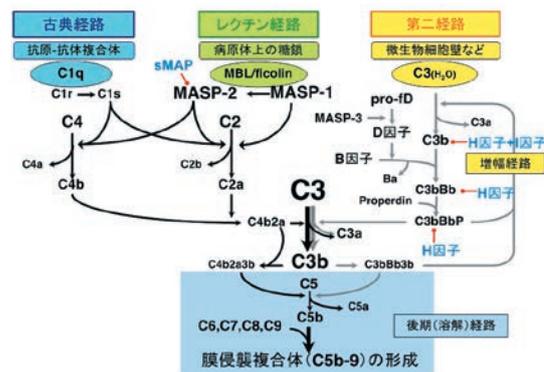


図2. 補体の活性化経路

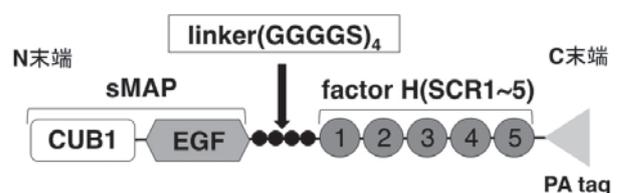


図3. 抗補体薬sMAP-fHの基本構造



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5名のMD-PhDの学生と6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

造血幹細胞移植後の治療関連合併症の病態解明



血液内科学講座 大河原 浩 准教授

概要(特徴・独自性・新規性)

当血液内科講座では、造血器腫瘍の病態解明や治療標的やバイオマーカーの探索、血液凝固異常の病態解明、造血幹細胞移植後に生じる様々な合併症の病態解明や治療法の探索など、さまざまな研究を行っています。私たちは実臨床から研究のヒントを得ながら、臨床への還元を常に意識した研究テーマ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

同種移植後の様々な合併症の病態解明、造血器悪性腫瘍の新たな治療標的やバイオマーカーの探索、発作性夜間血色素尿症(PNH)や骨髄異形成症候群(MDS)の骨髄造血幹細胞から作製したiPS細胞を用いたモデルマウスの作成に着手しています。今後の研究を発展させ、さらには臨床への応用を目標とするには産学連携が必要不可欠と考えています。当講座の研究に興味のある企業は是非ご相談ください。

研究概要図

今回は造血幹細胞移植後に生じる治療関連合併症の病態解明に関する研究内容をご紹介します。

■ 移植片対宿主病および移植関連微小血管症におけるGas6/Merシグナルの役割

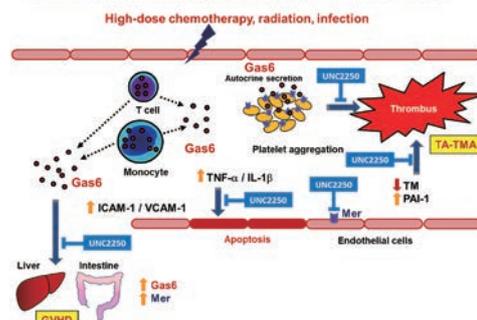
同種造血幹細胞移植(HSCT)は、化学療法や免疫抑制療法だけでは治すことが難しい造血器悪性腫瘍や造血障害の完治を期待できる唯一の治療法です。しかしながら、HSCTでは移植片対宿主病(GVHD)や類洞閉塞症候群(SOS)、移植関連微小血管症(TA-TMA)、様々な病原微生物による感染症や原疾患の再発などにより死に至るケースも多く、その治療成績は未だ十分とはいえません。移植関連の合併症はその治療に難渋することが多く、特にSOSやTA-TMAなどのHSCTに関連した血栓性疾患は、未だ有効な治療法に乏しく予後不良です。受容体型チロシンキナーゼであるTAM受容体(Tyro3, Axl, Mer)は自己免疫疾患などの炎症病態のみならず、悪性腫瘍の発症機序に関与します。TAM受容体のリガンドはプロテインCの補因子であるgrowth arrest-specific gene 6(Gas6)およびプロテインSです。近年、Gas6欠損マウスをレシピエントとした同種移植マウスで、肝GVHDが重症化しないことが報告されました。我々の研究グループは、HSCT後患者の血清Gas6値がHSCT後21日から35日に経時的に増加すること、グレード2以上の急性GVHD患者で有意に高値であることを見出しました。免疫組織染色では腸管及び皮膚のGVHD組織でGas6とMerの発現が有意に増加することを発見しました。また、Gas6値はLDH、Dダイマー、PICなどの血液凝固マーカーと相関関係を示しました。培養血管内皮細胞を用いたin vitro実験では、rGas6が内皮細胞のトロンボモジュリン発現低下、PAI-1発現を増加させ、選択的

的Mer阻害剤UNC2250はそれら蛋白発現の変化を抑制しました。同種移植マウスを用いたin vivo実験では、同種移植マウスの血清Gas6値は有意に増加し、病理組織学的検討では肝臓のGVHDによる線維化と腎臓の微小血管内血栓の増加を発現増加を認めました。この同種移植マウスにUNC2250を静脈内投与すると、肝臓の線維化と腎臓の血管内血栓が著明に抑制されることを見出しました。

研究の総括

- 同種移植後に血清Gas6濃度が有意に高値であった症例はGVHD(グレード2以上)及び生着症候群を認めた症例だった。
- 腸管及び皮膚GVHD組織において、Gas6及びMerの発現が亢進していた。
- 選択的Mer阻害剤はGVHD/TA-TMAの共通病態である内皮機能障害を抑制した。
- 選択的Mer阻害剤はGVHD/TA-TMAの共通病態である内皮機能障害を抑制した。
- 同種移植マウスモデルの実験で、選択的Mer阻害剤がGVHD及びTA-TMAを抑制した。Gas6-MerシグナルがGVHD及びTA-TMAの治療ターゲットとなる可能性が示唆された。

GVHD及びTA-TMAの病態におけるGas6-Merの関与



キーワード 同種造血幹細胞移植(HSCT)、移植片対宿主病(GVHD)、移植関連微小血管症(TA-TMA)

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)などを含みます、(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、食行動異常と脳腸関連との関係、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

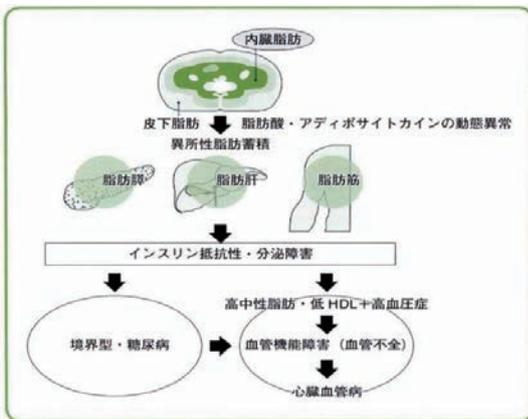


図1 異所性脂肪とメタボリックシンドローム (Diabetes Frontier Vol. 27 No3. 2016より引用)

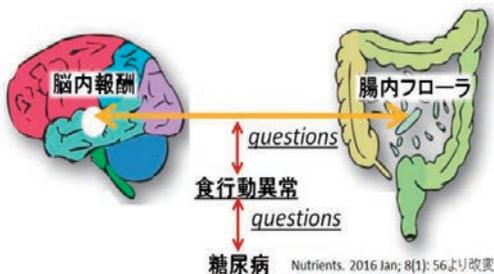


図2 糖尿病と脳腸相関

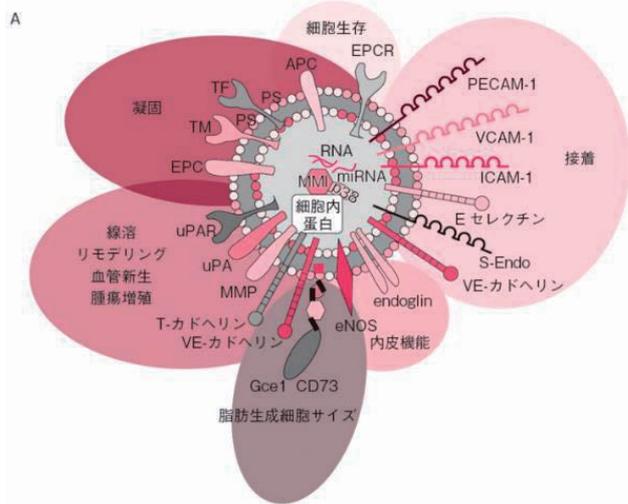


図3 ヒト皮下脂肪および心臓脂肪サンプル採取と生理活性物質の解析

キーワード 心臓脂肪、異所性脂肪、サルコペニア

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

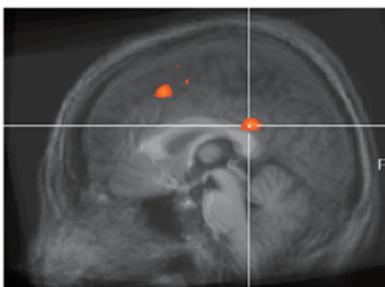
患者背景を多面的に評価する手段の1つとして、脳イメージングがあります。脳画像法の発展に伴い、疼痛認知に関連する脳活動の研究が盛んに行われています。我々は、慢性腰痛患者での脳活動が健康人と異なることを明らかにしてきました。また、簡便でかつ多面的評価が可能な「整形外科患者に対する精神医学的問題評価のための簡易質問票」(Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients; BS-POP)での評価を組み合わせることで、心理的要因の影響や疼痛の慢性化の機序の解明の基盤になると考えられます。さらには、神経疼痛分野で汎用されている病態モデ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



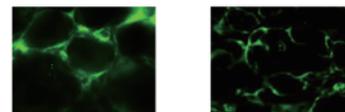
- 心理的評価
- 「整形外科患者に対する精神医学的問題評価のための簡易質問票」(Brief Scale for Psychiatric Problems in Orthopaedic Patients; BS-POP)
- 他の評価法との組み合わせによる多面的診療

- 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

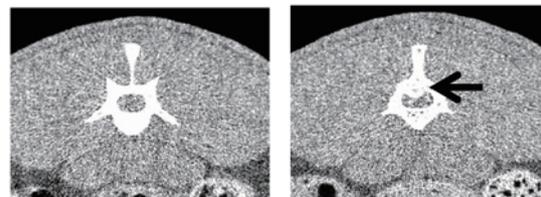
a. 髓核留置モデル ~腰椎椎間板ヘルニアを再現~



- 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

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。

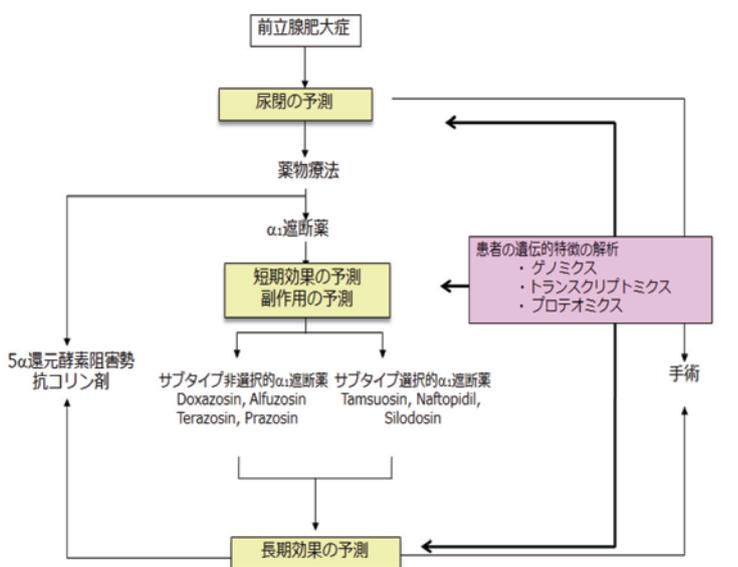
前立腺肥大症に対してα1遮断薬は効果的で標準的な薬物治療とは言いながら、その薬剤効果には個人差があります。その大きな原因として、薬剤の応答性が遺伝的背景に基づいて個々の症例によって異なる可能性が考えられます。前立腺肥大症はQOL疾患であり、薬剤の効果と副作用を意識して、効率的な薬物の投与が、オーダーメイドに行われることが望まれています。私たちはこの点に着目し研究を行っています。

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



Kojima Y et al. Nature Clin Pract Urol, 2009

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

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 講師

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

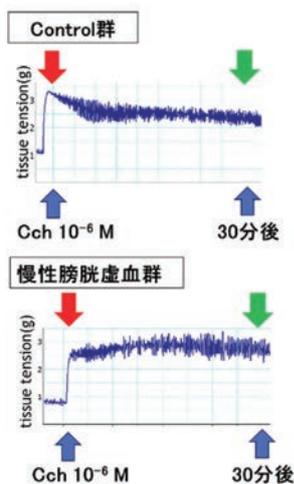
我々が開発した慢性膀胱虚血ラットモデルは膀胱栄養血管に動脈硬化性閉塞性変化を起こすため、慢性膀胱虚血と膀胱が酸化ストレスを介して過活動膀胱に至る過程を研究できる実験モデルです。今回、このラットモデルを用いて、慢性虚血が膀胱平滑筋のRhoA/ROK経路に影響を及ぼすことを初めて証明しました。RhoA/ROK経路の亢進と平滑筋の異常収縮との関連は報告があり、慢性虚血による膀胱過活動にRhoA/ROK経路が関与する可能性が本研究により示唆されました。今後、慢性虚血が引き起こす膀胱過活動の発症メカニズムのさらなる解明に努め、新しい治療薬の開発につなげていきたいと考えます。

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。

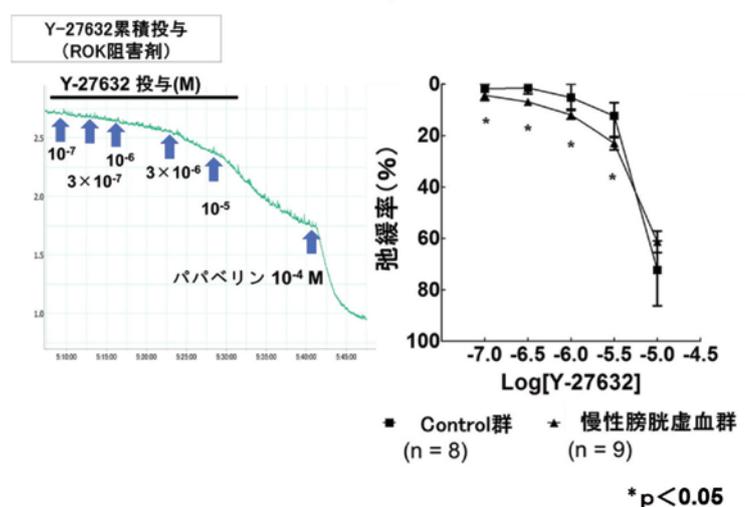
この膀胱平滑筋の持続性収縮へのY-27632 (ROK阻害剤) 累積投与による弛緩反応では、慢性膀胱虚血群がControl群と比較して有意に弛緩していました。

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 学内講師

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 α 還元酵素阻害剤のみです。しかし5 α 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。

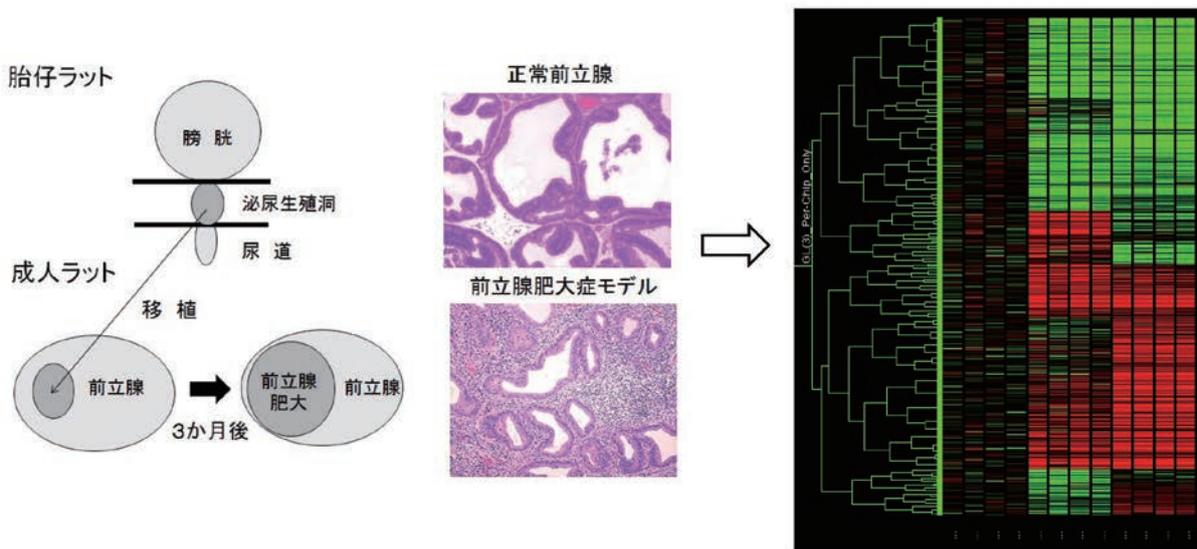
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

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- β 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

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。

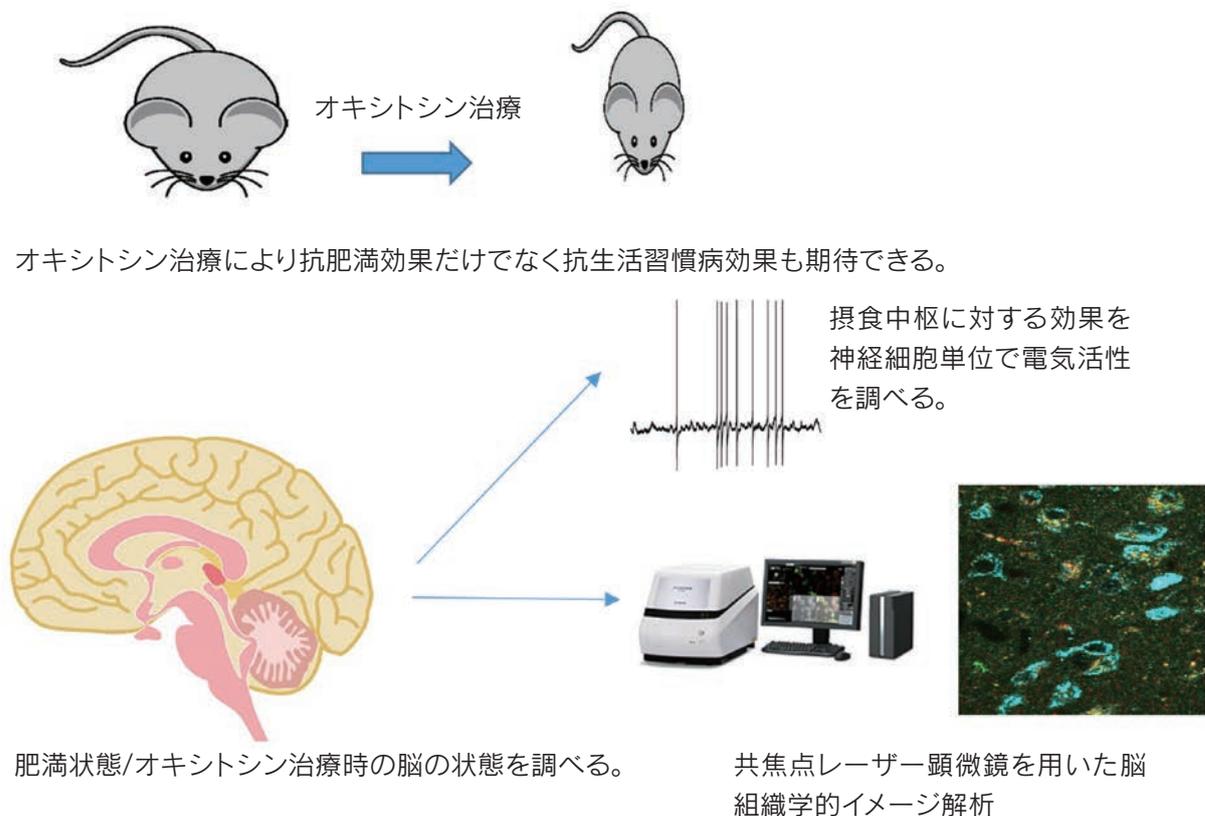
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

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



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



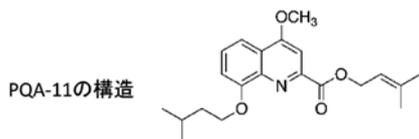
プレニルオキシキノリンカルボン酸(PQA) 誘導体の生物活性解析 新規神経保護剤PQA-11



生体物質研究部門 小椋 正人 講師
本間 好 教授

概要(特徴・独自性・新規性)

私たちは、細胞性粘菌に由来する新規低分子化合物Ppc-1がミトコンドリア内エネルギー産生系に作用し、活性酸素種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)が神経細胞保護作用等の各種生物活性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-11は強力にアポトーシス経路を阻害し、グルタミン酸、アミロイドβ およびMPP+誘導性神経細胞死を抑制します。個体レベルでは、パーキンソン病モデルの一つであるMPTP誘導性黒質ドパミン神経細胞死を著しく改善することを見出しています。

シグナル伝達解析を行い、神経細胞におけるPQA-11の標的分子がMitogen-activated protein kinase 4 (MKK4)であり、MKK4活性を阻害することを明らかにしました。

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種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等のシグナル伝達系)を明らかにすることを目的として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。この化合物の最大の特徴は、細胞傷害性等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傷害性が全く認められません。

神経変性疾患に対する有効な治療薬は未だ一つもありません。PQA-11は、血液脳関門を通過し、神経細胞死を抑制するので、変性疾患治療薬として応用できる可能性があります。今後は、様々な神経変性モデルを用いてPQA-11の有効性を検討したいと考えています。

研究概要図

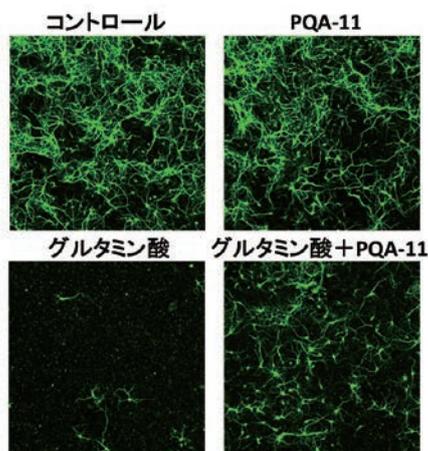


図1. PQA-11によるグルタミン酸神経細胞死の抑制 (マウス海馬由来初代培養神経細胞)

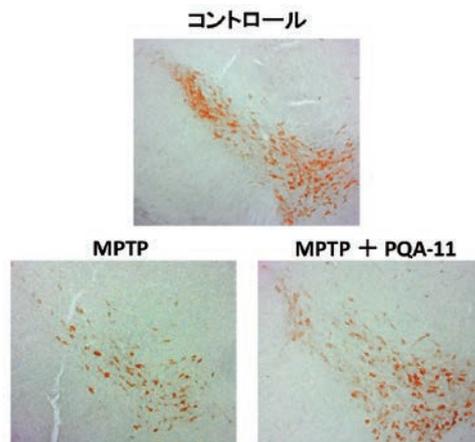


図2. PQA-11によるMPTP誘導性ドパミン神経細胞死の抑制 (マウス黒質)

キーワード 神経細胞死抑制薬、アポトーシス、神経変性疾患、MKK4阻害

脊椎・脊髄疾患に対する手術および リハビリテーション機器の設計と開発



整形外科・脊椎外科学講座
リハビリテーション科
(会津医療センター)

白土 修 教授・岩淵 真澄 准教授
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・脊髄疾患に対する手術とリハビリテーションに関する先進的な研究を行い、臨床に応用しています。

脊椎・脊髄疾患は、乳児から高齢者まで多岐にわたり、非常に患者数が多いのが特徴です。近年では、思春期特発性側弯症や高齢者脊柱変形(側弯・後弯)の診断・治療を重点的に研究しています。手術では、最新の脊椎インストルメントを独自に開発し、様々な脊椎疾患に応用しています。その他、各脊椎疾患に対する手術術式による相違の検証を進めています。リハビリテーションでは、骨粗鬆症に対するリエゾンアプローチ(OLS)、腰痛患者さんの体幹筋特性やストレッチングの効果に関する生体力学的研究、手術前後の身体機能の変化に関する研究、三次元動作解析装置を用いた歩行・運動解析などを精力的に行っています。

産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

私達の講座では、脊椎・脊髄疾患に対して、年間約400例の手術件数があります。診断から治療に至る様々な分野で、産学連携が期待できます。御遠慮なく、是非、お問い合わせ下さい。具体例を以下に記します。

- 1) 新しい脊椎手術器具の開発 ; 生体親和性を有する生体材料の応用。低侵襲手術機器の設計・作成。
- 2) 骨粗鬆症患者に対するOLSの応用 ; 各種薬剤、リハビリテーション、その他の治療の発展。現在進行形。
- 3) 新しい脊椎リハビリテーション器具の開発 ; 所有の三次元動作解析装置から得られたデータを応用。側弯症治療用の新しい体幹装具開発の実績あり(某企業との合同開発)
- 4) エラストグラフィー(超音波画像診断装置; 2019年度新導入)による筋解析

研究概要図



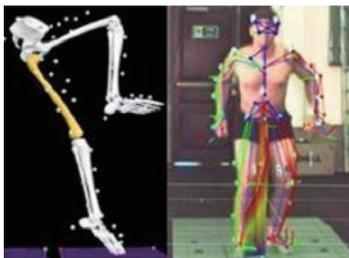
脊椎手術用New TREND
スパイナルシステム
(K.O.S.A)
国内製造販売承認取得



70代、女性
重度の後側弯症を伴う
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



三次元歩行解析装置(VICON®)

腰椎後彎角	-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(Stepwise法)



超音波画像診断装置; 筋の力学的
特性(弾性)イメージング可能

キーワード 脊椎・脊髄疾患、手術/リハビリテーション、高齢者脊柱変形、特発性側弯症





循環器内科学講座

日々、新しい診断法、治療法、予防法の開発に臨む



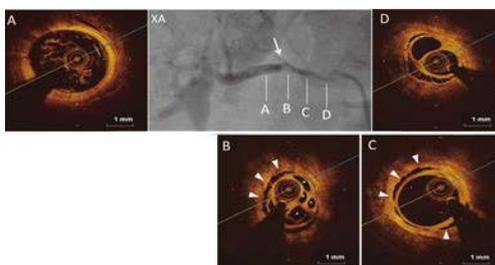
主任教授 竹石 恭知

循環器内科学講座では、日々の診療とともに、心臓・血管系疾患における新しい治療法の開発や疾患予防をめざし、臨床・基礎研究を行っています。以下に、その一部を紹介します。

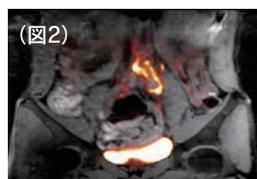
血管内光干渉断層法、PET/MRIによる心血管疾患の画像解析

血管内超音波検査と比べて解像度が10-15 μ mと約10倍の高い分解能を有する血管内光干渉断層法(OCT)は、血管の動脈硬化病変の詳細な評価に優れています。当講座では、このOCTを用いて冠動脈や腎動脈病変の病態解明を行っています(図1)。

2016年に学内にサイクロトロンが導入されました。当講座ではサイクロトロンで合成された¹³N-アンモニア製剤を用いたPETによる心疾患の病態評価を開始しています。アンモニアによる心筋血流PETは時間・空間分解能に優れ、心筋局所血流量の定量評価が可能です。このため、複雑な冠動脈病変の虚血診断に有用です。また¹⁸F-FDG PET/MRIを使用し、サルコイドーシスの心病変、腸骨動脈領域の動脈硬化イメージング(図2)、心筋症の病態、虚血性心疾患のバイアピリティ評価などを行っています。



(図1) 腎高血圧を呈した右腎動脈狭窄の光干渉断層法所見
血管造影(XA)では明らかでないが、光干渉断層法(A~D)にて内膜と中膜の解離(▽)、蓮状の血栓構造(*)がみられる。
Circ J. 2017 Feb 28. [Epub ahead of print] より引用



(図2) Leriche症候群(血栓性大動脈分岐閉塞症) FDG PET/MRI所見。腹部大動脈から両側腸骨動脈に動脈閉塞があり、その部位に一致してFDGの強い集積を認める。
J Nucl Cardiol. 2016 Sep 20. [Epub ahead of print] より引用

カテーテルアブレーションによる心房細動研究

近年、難治性不整脈に対してカテーテルを用いた心筋焼灼術(アブレーション)が行われています。当講座では従来の高周波法に加えて、昨年より冷凍焼灼(クライオ)法を導入しました。心房細動に対する肺静脈隔離術を通じて、心房細動の電気生理学的特徴の把握やアブレーションによる心房背面にある食道への影響、アブレーションと高血圧の関係等の解明を行っており、多施設大規模臨床試験への参加により不整脈に関するエビデンス構築に尽力しています。

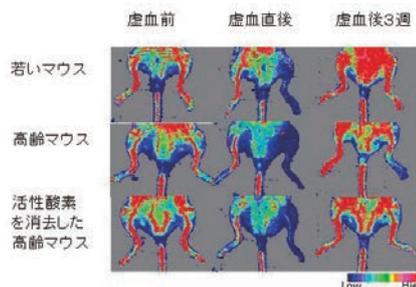
心不全

心不全患者さんは、心疾患のみならず高血圧や糖尿病、脂質代謝異常症、慢性腎臓病など複数の疾患を合併していることが多々あります。このような患者さんを基にした臨床研究は、複数の施設からの患者さんを対象とすることで、結果の信頼性と意義が向上します。当講座では、慢性心不全患者さんを対象として、高尿酸血症や糖尿病、慢性閉塞性肺疾患との関連に関する、多施設共同研究を行っています。さらに、心臓病先進治療学講座と共同で、心不全に合併する睡眠呼吸障害に対する陽圧換気療法の効果について研究を進めています。

基礎研究

実験動物、細胞・組織培養系を用いた基礎研究は、新しい疾患モデルの開発や複雑な生態系の遺伝子・分子相互作用の変化の把握には不可欠であると思われます。当講座でも、大学院生を中心に、抗老化蛋白SMP30や動脈硬化に関係するApoEの遺伝子欠失マウス、肺高血圧や糖尿病、膠原病などの疾患モデルマウスを用いて、心血管疾患における新しい治療法の開発を念頭に研究を進めています(図3)。

多忙な日々の循環器病診療の中で、私達が行っている研究の一部を紹介させていただきました。循環器病は死に直結する疾患が多い反面、適切な治療を迅速に行えば劇的に病態が改善する疾患でもあります。当講座では、臨床・基礎研究を通じて疾患の治療や予防に貢献すべく日々研鑽を積んでおり、広く海外に向け情報発信を行っています(図4)。興味のある方はいつでも講座を訪ねてみてください。



(図3) 高齢マウスでの、虚血後の副血行路発達障害はミトコンドリア由来活性酸素種を消去することで、若年マウスと同等のレベルまで回復する。
Free Radic Biol Med. 2016; 94: 66-73. Coron Artery Dis. 2017; 28: 33-43.より改変・引用



(図4) 2016年米国心臓協会年次学術集会にて大学院生の口演発表



消化器内科学講座

“よく学び体得し、次へ飛躍せよ”をモットーに



主任教授 大平 弘正

消化器内科学講座では、最新の医療技術を取り入れながら患者さんに役立つ基礎・臨床研究を行っています。研究テーマは、消化器がんの病態解明、低侵襲性診断・治療法の確立、消化器関連の免疫病態の解明を柱としています。

スパイグラスDSを用いた胆道疾患の診断と治療

手術や化学療法などの治療前には病理学的診断による確証が必須です。胆道領域ではX線撮影下の盲目的な生検や胆汁細胞診となり、これまで正診率は60-80%程度でした。当講座では、ディスプレイデジタル胆道鏡(スパイグラスDS)を導入し、診断能向上の検討を行っています。直接胆道内を観察しながら生検することも可能であり、また電気水圧衝撃波胆管結石破碎装置(EHL)を用いて結石を破碎することも可能となりました(図1)。より安全に高度な医療を提供できるように日々研鑽しています。

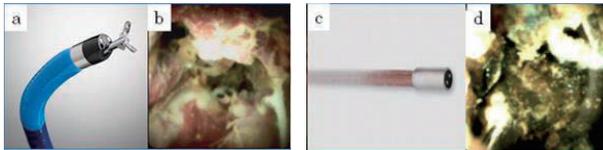


図1 スパイグラスDSによる総胆管内視鏡治療
a.スパイグラスDS scope b.胆管腫瘍画像
c.EHL probe d.胆管結石画像

MRエラストグラフィーを用いた肝線維化評価

MRエラストグラフィ(MRE)は非侵襲的に肝線維化の程度を弾性率として測定します。肥満や腹水の有無に影響されず繰り返し検査が可能で、高い診断能であることから、侵襲的な肝生検に変わり得る肝病態評価法です(図2)。当講座では、肝線維化の評価のみならず、腹水や静脈瘤、肝癌の出現を予測する有用性について検討を進めています。今後、MREが広く普及し、多くの患者さんに利用されることを期待しています。

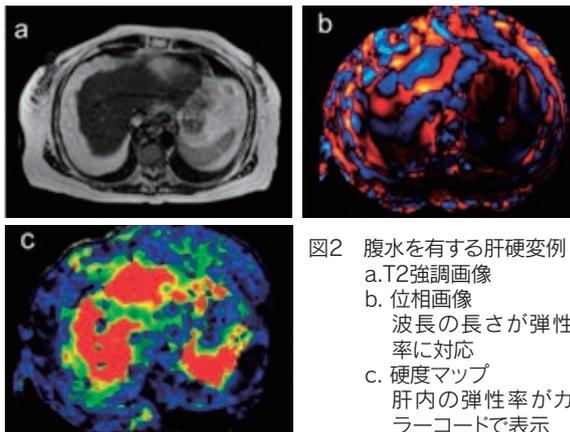


図2 腹水を有する肝硬変例
a.T2強調画像
b.位相画像
波長の長さが弾性率に対応
c.硬度マップ
肝内の弾性率がカラーコードで表示

非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)における心の状態の評価

食事の過量摂取や運動不足による体重増加は、NAFLDの原因となります。我々は短時間睡眠がNAFLD発症の危険因子となることを報告しました(Obes Facts 2015)。精神的ストレスは不眠の主原因の一つであり、うつ状態とNAFLDの関連を検討しています。近年、うつ病の診断に近赤外光を利用した光トポグラフィー装置(NIRS)が用いられ、無侵襲で低拘束的な脳血流評価が行われています。心身医療科との共同研究でNAFLD患者をNIRSで解析し、語流暢課題中の前頭葉領域で脳血流が低下することを発見しました(図3)(PLoS One 2017)。NAFLDでは認知機能が低下していることを示唆しており、最近の疫学研究を支持する結果です。

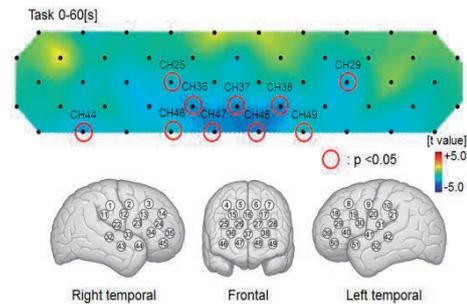


図3 光トポグラフィーの測定領域と脳血流のトポグラフィックイメージ
NAFLDでは健康人に比べ、前頭葉領域で血流が低下している

基礎研究

消化器癌を対象に他研究機関との共同研究を進め、糖鎖解析やliquid biopsyを用いた複数の知見を得る事に成功しています。最近では、肝線維化マーカーである糖鎖修飾異性体WFA⁺-M2BPが膵癌患者血清で有意に高値であり、かつ転移を有する症例で陽性例が多く予後と関連する事を明らかとしました。術後の再発予測などのマーカーとして利用できる可能性があります(図4.Pancreatology 2016)。現在、がん患者血液内の腫瘍細胞の同定や微量microRNAの検出に取り組み、がんの早期診断と新たな治療法の開発を目指しています。

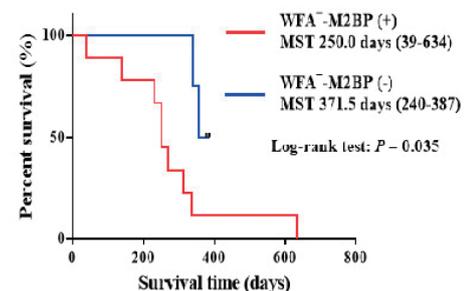


図4 膵癌患者におけるWFA⁺-M2BPと予後との関連



リウマチ膠原病内科学講座

分子標的薬が導入されて治療成績が向上



主任教授 右田 清志

リウマチ膠原病内科は旧第二内科から独立した新しい治療科ですが、旧第二内科で培われた「全身が診れるリウマチ内科医」の姿勢を忘れることなく、診療、研究に従事しています。各スタッフが臨床現場で見出した研究シーズをもとに、臨床への還元を目標に臨床研究を展開しています。

関節リウマチ診療における関節エコーの有用性

関節リウマチ (RA) 診療においてレントゲン検査に加えて、関節エコーを用いた画像診断の重要性が指摘されています。活動性が高いRA患者の関節をエコーで観察すると、Gray scaleモードによる関節の滑膜肥厚、Power Doppler法による異常血流シグナルが見出されます (図1)。こうした所見は血清CRP値など血液検査で異常が見られないような早期RA患者でも検出される事があり、早期加療に非常に有用です。また、関節エコーで観察される構造は滑膜のみならず、皮膚・皮下結合組織・腱・腱鞘・神経・筋・靭帯・軟骨および血管と非常に多岐にわたります。図1に関節症性乾癬 (PsA) 患者の足趾DIP関節伸筋腱付着部の異常血流シグナル、SAPHO症候群患者に見られた骨炎を反映しての骨不整像・腱炎による異常血流シグナル (2017年日本リウマチ学会で公表) を示します。



このようにエコーによる体表からの観察はレントゲンやMRI検査に比べて情報量が多く得られることがあり病態把握に役立つことが多い手技です。しかし関節エコーを行う術者の数はまだまだ不足しており、当科では医師・検査技師を対象に関節エコーを広める啓発活動に取り組んでおります。



図1 関節エコー検査

神経精神全身性エリテマトーデスにおける抗トリオースリン酸イソメラーゼ抗体の検出とその臨床的特徴

全身性エリテマトーデス (SLE) は原因不明の自己免疫疾患であり、さまざまな臓器障害を起こします。その中でも中枢神経病変は精神神経SLE (NPSLE) と呼ばれSLEの重症合併症です。我々はNPSLE患者さんに特異的な疾患マーカー (自己抗体) を研究しており、2004年に抗トリオースリン酸イソメラーゼ (TPI) 抗体を発見しました。その後ヒトの血清、髄液や動物モデル (マウス) を使用して中枢神経での作用機序などについて検討してきました。今年、抗TPI抗体陽性NPSLEにおける臨床的特徴をまと

め、海外誌に報告することができました (図2A, Clin Rheumatol 2017)。今後、NPSLEの早期診断、治療が可能となるよう努力を続けていきたいと考えております。

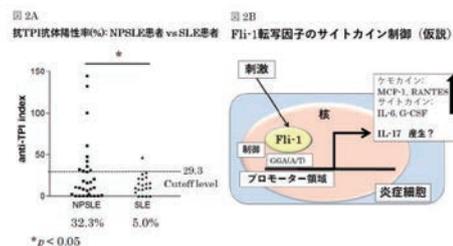
SLEの病態解明

SLEには様々な因子が複雑に絡み合って病態を形成しています。我々はFli-1という転写因子に着目し、どのようにSLEの病態に関与しているかを検討しています。Fli-1の機能を精力的に研究している南サウスカロライナ医科大学よりトランスジェニックマウス (Fli-1ヘテロ) を譲り受け、SLEにおけるFli-1による炎症性サイトカインの制御について解析しています。ループスマデルマウスで、Fli-1の発現を減少させるとループス腎炎の活動性が低下することが分かっています。Fli-1は様々なサイトカイン、ケモカインの制御 (MCP-1, RANTES, IL-6など) に関与していると考えられており (図2B)、当科ではIL-17に着目し動物モデルでFli-1とIL-17の関係を解析しています。SLEの病態をさらに詳細に検討し、新たな治療薬や治療戦略につなげていきたいと思っております。

IgG4関連疾患におけるIgG4の構造的解析 (消化器内科学講座との共同研究)

IgG4関連疾患とは、血清のIgG4上昇と、病変部位におけるIgG4陽性形質細胞の浸潤と線維化を特徴とし、全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患群です。IgG4関連疾患患者において、30~50%の患者が低補体血症を示すことが報告されています。私たちのこれまでの研究で、①低補体血症を示すIgG4関連疾患患者のIgG4がC1qに結合すること、②免疫複合体を構成するIgGサブクラスはIgG4がメインであること、③患者から分離した免疫複合体を加えた正常血清では補体活性が著明に低下していることがわかりました。現在、低補体血症を呈するIgG4関連疾患患者よりIgG4を分離し、そのCH2領域のアミノ酸配列および糖鎖構造について解析を進めております。

リウマチ膠原病領域では分子標的薬が導入されて治療成績は向上していますが、未だに原因、治療法が確立されていない難病が残されています。難病に対する取り組みとして、当科では自己炎症疾患の病態解明、治療開発を目標としたAMEDの基礎研究、医師主導治験にも積極的に参加しています。リウマチ膠原病の基礎から、診療、治療に興味のある方は、お気軽に声をかけてください。





糖尿病内分泌代謝内科学講座

肥満と脳内分子メカニズムの連関の解明が導く 生活習慣病への新戦略 次世代へ移行するMetabolic Disorderに向けた Epigenetic Intervention



主任教授 島袋 充生

「肥満者の脳は変調している。」近年注目されているこの「脳の変調」は肥満による動脈硬化に起因する脳卒中で見られる広範囲な神経脱落の病態を指すのではなく、肥満による脳内分子の変化が脳内ネットワークを攪乱し脳機能が変調してしまう病態を意味しています。

例えば、肥満者の脳内報酬系システムは機能不全に陥っており、報酬系が正常に機能しないことで食後の満足感を十分に得られず、満足を得るまで食べ続けてしまいます。過食はさらに脳変調を増悪し悪循環が形成されます。この肥満と脳変調の悪循環は、肥満のエスカレーションを脳科学的に捉えた憂うべき光景です。

本研究は、食行動に関する脳内メカニズムを解析し肥満につながる原因を明確にする研究として実用性に富む新しい試みになっています。

遂に**世界のBMI30以上の肥満者は推定7億人**を超えました。肥満は個人の生活の質を低下されるだけでなく社会へ大きく影響します。肥満が及ぼす世界経済の損失額は実に年間200兆円にのぼり、喫煙や戦争・紛争に続いて3番目に大きいとされます。この200兆円という数字は日本の国家予算が年間100兆円(税込60兆円)であることを鑑みると、先進国の数カ国分のビッグ予算が毎年損失していることが想像されます。この現状を踏まえて、肥満がもたらす報酬系に関わる脳内分子の変調や生活習慣に与えるインパクト及びその治療法の検証に期待が集まっています。我々の研究室では**食行動と報酬系に関わる脳分子メカニズムの解明**を若年期や成獣期

に分けて詳細に解析しております。具体的にはマウスに高脂肪餌やニコチンをインデューサーに用いて脳内のmRNA、蛋白発現、DNAシーケンスによる脳内エピゲノム解析を行っています。まず最初の目的は**脳内分子メカニズムと食行動や肥満の連関を明らかにして治療ターゲットを導き出す**ことです。引き続いて**マウスにおいて治療ターゲットへの介入の効能を脳内分子メカニズム的に証明**します。並行して治療ターゲットに即した簡便な介入方法(食事療法・運動療法等)を臨床試験を用いた検証を計画し、肥満の新規治療戦略やそのコンセプトを構築していきます。

世界規模の肥満増加は、健康寿命に直接的に悪影響を及ぼすため、本研究は健康増進する環境作りという視点において社会的な意義があります。最近の研究において親の生活習慣病がエピゲノムによって次世代へのりうつることが示唆され始めエピゲノムや脳科学を見据えた介入が注目されています。世界は今、本年のダボス会議でも重要議題となりましたAIの社会進出が現実迫っています。**医療においては特に大きな転換期**といわれ、介入ツール(食事やアプリケーションの開発、エピゲノムの迅速定量、エピゲノムを調節できる運動ツール)の開発に期待が高まり幅広い発展性が期待されます。

当講座の研究・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。

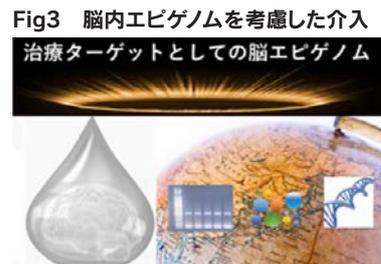


Fig1, 2) 山崎聡、尾形絵美、益崎裕章、総説「肥満症の治療 食事・運動療法」臨床消化器内科(2019年4月号特集 in press)より引用改変
Fig3) 山崎聡、尾形絵美、島袋充生、益崎裕章、総説「肥満と脳科学」臨床と研究(2019年6月号特集 in press)より引用改変

担当研究者: 福島県立医科大学 医学部 糖尿病内分泌代謝内科学講座 山崎聡、尾形絵美、工藤明宏、島袋充生
共同研究者: 琉球大学 大学院 医学研究科内分泌代謝・血液・膠原病内科学講座(第二内科) 益崎裕章教授、岡本土毅先生



呼吸器内科学講座

呼吸器疾患研究のエキスパート集団



主任教授 柴田 陽光

当講座は平成11年に開設され、県内の呼吸器内科医師育成に取り組んでおります。研究では主に肺癌、気管支喘息、間質性肺炎に関する研究に取り組んでおりますが、平成29年12月より講座教授に小生が着任し、慢性閉塞性肺疾患（COPD）の研究計画も開始予定になっております。それぞれの研究グループの活動を紹介します。

■肺がんグループ

肺がん診療は診断から治療、そして緩和ケアに至るまで全人的医療の実践の場となっています。当科では、国内の臨床研究グループに数多く参加し、新しい治療法の開発にも協力しています。治療の進歩をリアルタイムで実感でき、これからの新しい展開にもっともワクワクできる分野の一つと言えます。多くの若い先生方には、社会の高齢化とともに増加するがん患者と向き合う診療を通して人間的にも成長していただければと思います。当科では、肺がん患者の治療方針を決める上で欠かせない気管支鏡検査の実施数も県内随一の多さを誇り、研究分野の異なる呼吸器内科医師同士のチームワークの良さを育てております。

■喘息グループ

血液、喀痰、呼気などの非侵襲的手法を用いて簡便かつ鋭敏に呼吸器疾患を診断する方法の開発を行っています。当科では呼気一酸化窒素濃度が喘息患者で上昇すること、喘息のスクリーニング診断、管理に応用可能であることを数多く報告してきました。またCOPDや難治性喘息に認められる好中球性気道炎症

の指標として、血液・喀痰・呼気を用いた硫化水素濃度測定法を新たに確立しました。これまで、COPD、難治性喘息患者で上昇し、その急性増悪（発作）の予測指標として臨床応用可能であることを報告してきました。他にも、呼吸器診療で最も多い症状である咳嗽を客観的に評価する方法を日本で初めて臨床導入しました。喘息患者と非喘息患者の咳嗽には異なる特徴がある事を発見しております。今後、上述の検査法が広く普及し、より正確かつ簡便な呼吸器疾患の診断・管理につながることを目指してまいります。

■間質性肺炎グループ

特発性肺線維症、膠原病など種々の原因による間質性肺炎、サルコイドーシスを中心に肺胞蛋白症、リンパ脈管筋腫症やランゲルハンス細胞組織球症などの稀少疾患に対しても最新のエビデンスに基づいた診療を行っております。厚労省びまん性肺疾患調査研究班の一員として全国多施設と臨床研究を共同で進め、東北地方ではトップクラスの実績をあげています。また、これら難治性疾患の病態を明らかにするために、主に細胞外マトリックスに着目して、細胞株や遺伝子欠損マウスを使用した基礎的な研究を行い、結果を国内外に積極的に発信しています。

■COPDグループ

COPD患者における肺・循環動態に関連した臨床研究を近日中に開始する予定です。一緒に研究してくれる人材を募集しています。





肝胆膵・移植外科学講座

脳死肝移植の実施施設にも認定



主任教授 丸橋 繁

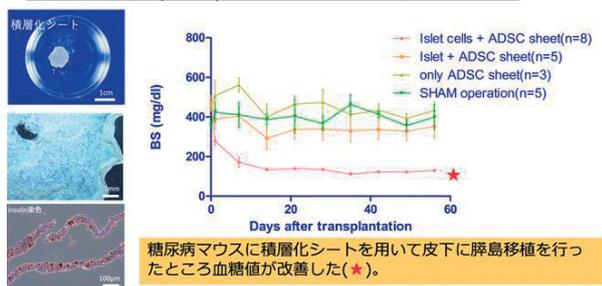
肝胆膵・移植外科学講座は臨床では専門性の高い肝胆膵・移植外科分野の最先端の治療を行うこと、教育では若手消化器外科医を育成し十分な医療の提供を確立すること、研究では次世代へ繋がる創造的な研究を行っていくことを目指しています。

本稿では当講座において行っている研究内容の一部を紹介します。

膵島移植に関する基礎研究

現在、糖尿病の先端治療として、インスリンを分泌する膵島を患者に移植する膵島移植というものがあります。臓器移植と比較し侵襲が低いことがメリットですが、門脈内へ膵島を移植するため、移植された多くの細胞が免疫反応によって短時間で死滅するので複数回の移植が必要です。また出血や塞栓といった合併症や癌化の際に回収できないなどの問題があります。現在、我々は膵島を皮下へ移植する方法に注目して研究を行っており、移植効率を上げるためにこれまで脂肪由来幹細胞(ADSC)を用いて積層化シート状の膵島細胞移植グラフトを作成しました。この膵島グラフトは糖尿病マウスへの皮下移植により、実際に血糖値を改善させることに成功しております。人体への応用を目指して今後も研究を積み重ねていきます。

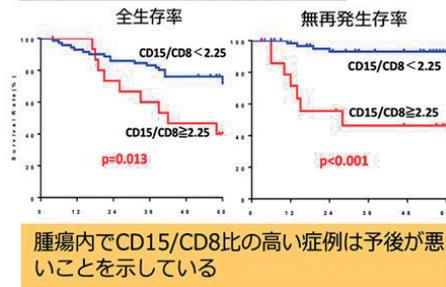
脂肪由来幹細胞(ADSC)および膵島細胞の積層化シート移植



腫瘍浸潤好中球の臨床的意義に関する研究

腫瘍を取り巻く微小環境は癌の進展や振る舞いに重要です。免疫細胞は、癌細胞を直接排除あるいは抗腫瘍免疫反応を誘導する一方で、腫瘍の成長や進展を助長することも知られています。癌患者において好中球リンパ球比(NLR)が予後に関連するという報告が注目されていますが、その機序は明らかではありません。当講座では腫瘍浸潤好中球の臨床的意義を明らかにする研究の1つとして腫瘍組織を好中球マーカーとしての抗CD15

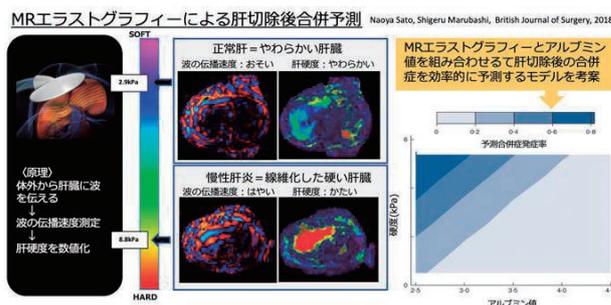
腫瘍内CD15/CD8比と予後の関連



抗体とリンパ球マーカーとしての抗CD8抗体で免疫組織化学染色し、腫瘍内の各々の陽性細胞を評価しました。臨床病理学的特徴と予後との関連を調べ、これまで特定の癌種において高いCD15/CD8比が独立した予後不良因子となっていることを明らかにしました。本結果を進展させることで至適な個別化治療などに結びつけることができ予後延長に寄与することが期待できます。

肝切除後の合併症予測法の開発

慢性肝炎により肝線維化を来した患者さんへの肝切除は、正常な肝臓の患者さんと比較して、術後合併症の頻度が高いことが知られております。しかし、これまで肝線維化診断には侵襲的な肝生検を必要とし、術前に十分評価することができませんでした。福島医大では全国に先駆けMRIを用いたエラストグラフィが導入され、この技術により非侵襲的な肝線維化診断が可能となりました。当教室では2018年にMRエラストグラフィによって測定された肝硬度(肝線維化の程度)が、肝切除術後合併症の発生予測に有用であることを世界で初めて報告(Naoya Sato, British Journal of Surgery, 2018)しました。さらに従来より実施しているICGを用いた肝機能評価、肝受容体アジアロシンチによって得られたデータも組み合わせることで、さらに精度の高い合併症予測法の開発を目指しています。





整形外科科学講座

自らを律し、患者さんの「痛み」を理解して 対応できる整形外科医を育成



主任教授 紺野 慎一

あらゆる整形外科サブスペシャリティを実習可能

整形外科科学講座では、12の専門クリニック(脊椎、骨軟部腫瘍、股関節、膝関節、リウマチ、小児、肩関節、スポーツ手外科、重度四肢外傷、麻痺・末梢神経、足の外科)を設けて診療を行っており、幅広い分野の実習が可能です。年間の手術件数は1,000件に達しており、コンピューター支援の脊椎手術や人工関節置換術、および切断四肢に対する再接着術など、最先端の手術が行われています。

世界をリードする福島の「慢性腰痛」研究

当講座では、古くから、慢性腰痛を主たる研究テーマとしています。椎間板、椎間関節、神経根、および脊髄など、様々な組織に注目した基礎研究を行い、国際腰椎学会での最優秀賞を含む数々の研究成果を発表してきました。

一方、近年は、慢性腰痛に関わる脳神経回路網における解剖学的、機能的変容に対する研究まで、そのテーマを広げています。当講座は、世界で初めて、慢性腰痛患者では、痛みに対する不快な情動がより強く生じ、下行性疼痛抑制系の機能低下が生じていることを証明しました(図1)。

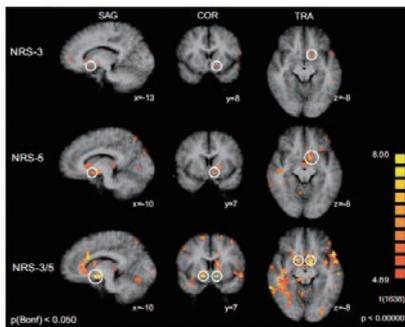


図1 慢性腰痛患者における脳活動(白丸;疼痛抑制に関わる側坐核)

患者さんに接する学生実習

5年次のPrimary courseでは、手術参加や骨折に対する副子固定実習などを通して、整形外科の基本手技を経験していただきます。

一方、6年次のAdvanced courseでは、病棟チームの一員として、患者さんに密に接していただきます。指導医とともに、担当患者さんに対する、診察/評価、診断、手術、および手術後の経過フォローを1ヶ月の実習期間で経験します。また、希望者には、学会発表も行つていただきます。当講座の医局員が、研究のデザインから、口演発表・質疑応答まで指導を行いますので、興味のある学生さんは、ぜひ挑戦していただきたいと思ひます。

スポーツ医学への取り組み

当講座では、病院の中から実際のスポーツの現場に出て行って、各種スポーツの関連団体と協同して、スポーツ障害の予防や早期発見を目的としたスポーツ検診を行ったり、練習や試合中のケガの手当を行うためのメディカルサポートを実施したりしています。また、東北楽天ゴールデンイーグルスや福島ユナイテッドFCなど、プロ・スポーツチームとも医療サポート協定を結んでおり、Advanced courseの希望者には、スポーツ現場での実習を行う場合があります(写真1)。医局員のスポーツ活動も盛んであり、各種学会で開催されるスポーツ大会では、優勝を目指して奮闘しています(写真2)。

多彩なメンバーとキャリア・パス

当講座に在籍中の医師の出身大学は、他大学出身者も少なくありません。本学のほかに12の大学出身者が所属しています。出身大学や出身地を意識することなく、和気あいあいとみんなで協力し合つて、一緒に仕事ができるような雰囲気と環境が整っています。また、これまでに国内外の様々な研究機関(国内23施設、海外5施設)への医師派遣実績があり、海外施設との共同研究も数多く行つています。現在、当講座に勤務する教員のうち約9割が国内外の他施設への1年以上の留学を経験しており、様々な文化・経験を積極的に吸収し、福島に持ち帰つています。



写真1 スポーツ現場での活動
(2017年BSL advanced course 第1班)

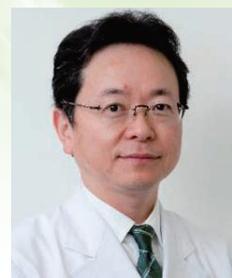


写真2 2016年日本整形外科学会学術総会
スポーツ大会(3on3バスケットボール)



小児科学講座

基礎的研究をもとに 新たな治療法の開発を目指す

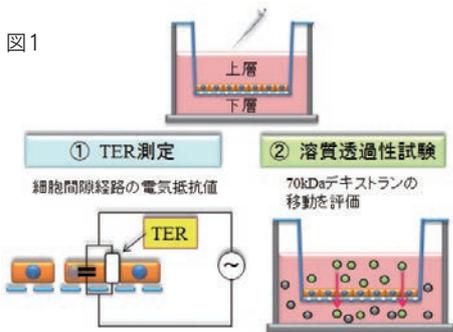


主任教授 細矢 光亮

小児科学講座は、広範な小児内科疾患を診療、研究、教育する講座です。そのすべての領域において、「独創的研究をもとに新たな予防・治療法を創出する」ことを目標に掲げ、基礎・臨床研究を行っています。以下にその一部を紹介します。

脳炎・脳症

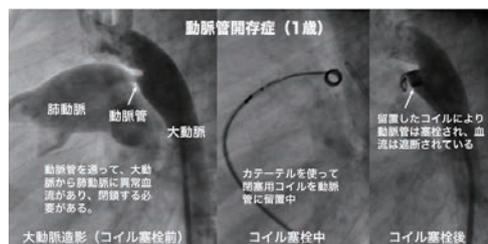
ウイルス感染症に伴う急性脳症は、ウイルス感染後に急激な意識障害や痙攣を伴って発症する予後不良の疾患で、有効な治療法の確立が望まれています。その主病態は炎症性サイトカインによる脳血管透過性亢進と考えられています。そこで、臍帯静脈内皮細胞を単離培養し、細胞リアルタイムモニタリングシステム(図1)を用いた経内皮細胞電気抵抗(TER)測定、および溶質透過性試験による血管透過性の動的・機能的評価系を確立し、急性脳症病態モデルを作成しました(Pediatr Res. 81:942-947, 2017.)。現在、この3次元血管内皮細胞培養モデルを用いて、新たな治療法の開発に取り組んでいます。亜急性硬化性全脳炎(SSPE)は、麻疹ウイルスが変異したSSPEウイルスによる遅発性ウイルス感染症です。抗ウイルス薬であるリバビリンの脳室内持続輸注療法の効果を検証しています(Pediatr Infect DisJ.2018)。



慢性腎疾患

IgA腎症や紫斑病性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎などの慢性糸球体腎炎や難治性ネフローゼ症候等の発症・進展の病態解明を目的に、マウスやラットを用いて腎糸球体の障害・再生過程と硬化性病変進展過程におけるM1・M2マクロファージの役割と再生・硬化促進因子の解明、これら腎障害の発症・進展過程におけるDAMPsの役割とその制御システムの解析に取り組んでいます(Nephrol Dial Transplant.30:969-977, 2015, Pediatr Nephrol.31:1091-1099, 2016)。また、これまでの基礎研究成果をもとに、免疫抑制剤を加味した多剤併用療法や生物学的製剤などの有効性に関する臨床的検討を行っています(Clin Exp Nephrol.22:917-923,2018)。

図2



先天性心疾患、川崎病

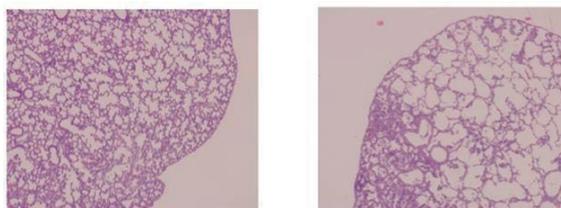
年間2,000例を超える心臓超音波検査や約100例の心臓カテーテル検査を行いながら、県内の心疾患児の治療を行っています。心臓手術の手術成績は向上し、複雑心奇形の新生児期手術も積極的に行い救命しています。先天性心疾患に対する弁・血管形成術、塞栓術などのカテーテル治療は、外科手術を避けることができる、小児内科が行う重要な治療戦略です(図2)。研究としては、川崎病の治療抵抗性や冠動脈瘤発生に関与する因子の同定や、胎児心の発生・発育に影響を与える因子の解明に取り組んでおり、治療抵抗性川崎病に対する有効な治療法開発や先天性心疾患の発症予防に繋げたいと考えています。

未熟児・新生児

新生児領域では、早産児、先天性心疾患や先天性消化管疾患を有する児などの治療を行っています。早産児はその未熟性から未熟児網膜症、壊死性腸炎、新生児慢性肺疾患(chronic lung disease: CLD)などを発症することがあります。我々は、臨床検体を用い、CLDの発症には胎児～新生児期の免疫応答の低下が関与することを明らかにしました(J Neonatal-Perinatal Med. 10:147-155, 2017)。また、高濃度酸素暴露によりCLDマウスを作製し(図3)、マイクロRNAに重点をおき、その発症機序を研究しています(Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 311:L400-L411, 2016)。現在、CLDマウスや臨床検体を用いたマイクロRNA研究を進め、予防・治療法開発を目指しています。

図3

CLDの肺組織像



コントロール

CLDマウス肺



眼科学講座

より良質な視機能の提供を目指して!



主任教授 石龍 鉄樹

眼科学の目的は、より良質な視機能の提供にあります。当講座では、網膜硝子体疾患を中心に、研究・臨床を進めています。日本の視覚障害者数は約30万人とされています。網脈絡膜関連の疾患はこの約半数を占めており、網脈絡膜疾患の治療は社会的にもとても重要です。また、地方大学病院という特性上、緑内障、斜視弱視小児眼科、角膜疾患、眼腫瘍などすべての眼疾患の治療、研究に力を入れており幅広い知識を得ることができます。

多数の手術症例

研修では、豊富な症例から診断、手術の技能を磨くことができます。当講座の網膜手術件数は平成25年670件、平成26年601件、平成27年585件におよび、全国の大学病院の中でも上位です。

若手医師への手術指導にも力を入れており、豊富な症例を、経験豊富な指導医の元で経験することができます。もちろん実際の手術に至る前にはトレーニングが必須ですが、医局の実験室では模擬眼に対してマイクロサージャリー手技のトレーニングがいつでもできます。本物の手術機材を用いて行うトレーニングはスキルアップに大変役立ちます。

学生実習(アドバンスドコース)でも模擬眼に対する手術実習(写真1)を行っていますので、ぜひ興味のある学生さんはご参加ください。



写真1 手術実習風景

Visual Scienceの追求

眼球は、脳血管の一部である網脈絡膜血管や脳と共通の起源を持つ網膜の神経構造を直視下に観察することができる大変ユニークな臓器です。我々は、最新の機器を駆使してこの臓器に生ずる疾患の解明と治療を目指しています。例えば今年度から導入されたOCT angiographyは、造影剤を用いることなく、OCT(網膜眼底写真)撮影をするだけで網膜・脈絡膜血管内血流を可視化することのできる新しい技術です。これまで見ることはできなかつ

た網膜血管のネットワークを層別に観察することが可能です(写真2 左下の画像は網膜の深層血管の像)。この機器により点眼、硝子体注射をはじめとした薬物や全身状態の変化が眼微小循環に与える影響を解析しています。また、同時にこの機器は、これまで使用されてきた副作用がある造影剤を用いることなく検査を行うことができるため、患者さんにも優しい検査としても活躍しています。この他にも、加齢黄斑変性の補体経路と感受性遺伝子、網脈絡膜疾患における視細胞密度変化、各種眼底画像のdeep learningを用いた解析、網脈絡膜血管の3次元再構築による病態解析など、最先端のVisual Sci-enceを追求しています。

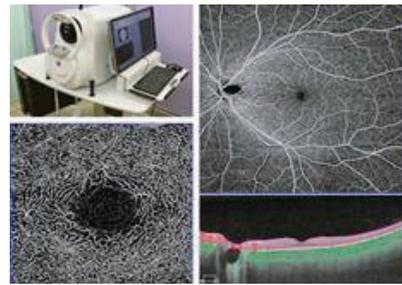


写真2 OCTアンギオグラフィー画像

さまざまなイベント

当講座では、様々なイベントを行っています。学生、研修医と手術を通して手術体験を共有するFOCUSという手術体験会を年に2回行っています。参加者は1年生から研修医まで多岐にわたりますが、毎回、大変好評です。医局BBQでは、外来、病棟、手術部や関連施設が家族も含めて集まり親睦を深めています(写真3)。眼科救急初期対応勉強会など、研修医になってから役立つ会も開催しております。今年はボジョレー・ヌーヴォー解禁日にあたり、樽で準備したワインを学生、研修医とともに楽しみました。勉強会、懇親会どちらも、いつでも大歓迎ですので掲示板を見て興味を持った際にはぜひご連絡ください!



写真3 みんなでBBQ



皮膚科学講座

臨床から湧き出た疑問を研究テーマに



主任教授 山本 俊幸

本学皮膚科学講座は、地域医療を担う良質の皮膚科医を育成することが最大の目標で、そのためにはまず臨床ができることが要求されます。教室が手掛けている研究の内容は、できるだけ臨床に沿ったもので、日常診療から湧き出てきた疑問を解決すべく研究に繋がればよいと考えています。

現在手掛けている研究について紹介します。私のライフワークの一つは全身性強皮症という疾患の病態解析ですが、誰でも誘導可能な再現性の高いモデルマウスを以前作成しました。現在これが強皮症モデルマウスとして世界中で広く用いられています。(図1)世界との競争になりますが、皮膚硬化メカニズムの解析と、新規治療薬の開発に向けての研究を進めています。具体的には、線維化におけるエフェクター細胞や新しいサイトカインの関与、線維化と肥満細胞、オートファジーの役割などの側面から皮膚線維化の分子機構を解析しています。また創傷治癒に関して、創傷治癒遅延モデルマウスを作成しました。(図2)現在これを用いて創傷の治癒機構の病態や治療薬の効果について検討しています。

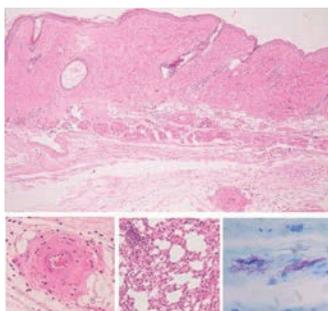


図1 強皮症モデルマウスの病理組織学的所見

乾癬・掌蹠膿疱症に関しては、とくに関節症性乾癬や膿疱性乾癬の病態解析に取り組んでいます。また、掌蹠膿疱症性骨関節炎に関しても、その位置づけやSAPHO症候群との相違についての考え方を発表しました。乾癬に限らず、Th17/IL23 axisが関与する疾患の皮膚症状のメカニズムにも興味を持っており、炎症性腸疾患や関節リウマチに特異的な皮膚症状の病態、さらに成人スティル病や皮膚筋炎の皮膚病変形成のメカニズムについても臨床研究を進めています。

ベーチェット病やサルコイドーシスは東北に多く、当科ではこれまで経験した60例以上のサルコイドーシ

スを元に、本邦人における皮膚サルコイドの特徴を検討中です。ベーチェット病に関しては、教室に保存してある豊富な血清を用いての、新しいマーカーの検索や、結節性紅斑の病理学的な検討を継続しています。

多くの地方大学と同様、当施設に集まってくる悪性腫瘍患者は多く、有棘細胞がんやメラノーマ、外陰部Paget病、血管肉腫も数多く経験します。悪性リンパ腫も専門にしているものがあり、かなりの症例数を集めて解析しています。他にも、アレルギー疾患(食物アレルギーやoral allergy syndrome等)も多く集まっており、現在接触過敏症を抑制する物質について、マウスモデルを用いて検討しています。

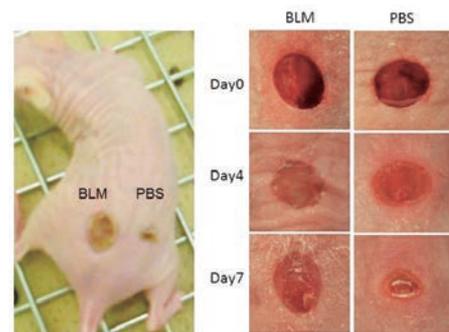


図2 創傷治癒遅延マウスモデル

このように、当講座では研究テーマを絞らずに、各々の教室員が興味あるテーマを自由に選び、臨床と研究とをあまり分けずに、入りやすいところから始められるようにしています。他にも幾つかの皮膚疾患について疾患モデルマウスを作成したいと考えています。皮膚科に興味のある若い人たち、私たちと一緒にぜひ研究を推進しましょう。



図3 皮膚病理モーニングカンファランス



泌尿器科学講座

現象からメカニズムへ



主任教授 小島 祥敬

当講座では、4つの研究グループにより研究を行っています。

1) 排尿機能グループ

前立腺肥大症と過活動膀胱は、中高齢者の多くが罹患する疾患ですが、その発症原因は明らかになっていません。私達はラット胎仔の泌尿生殖洞を成獣ラット前立腺に移植することにより、前立腺肥大症モデルラットを作成しました。本モデルの網羅的遺伝子発現解析から、前立腺肥大症の成因に補体活性化による自己免疫制御機構が関与することを世界で初めて見いだしました (Int J Urol. 2016: 図1)。また前立腺への血流障害が、前立腺肥大症を惹起する可能性についても報告しています (Prostate. 2018, 2019)。一方、過活動膀胱の発症原因に、動脈硬化による骨盤内虚血が重要で、膀胱平滑筋の攣縮に Rho-kinase (ROK) が関与していることを証明しました。ROKが過活動膀胱治療の新たなターゲットであることが示され、新規治療薬開発への道を開きました (J Urol. 2015, Urology 2018)。

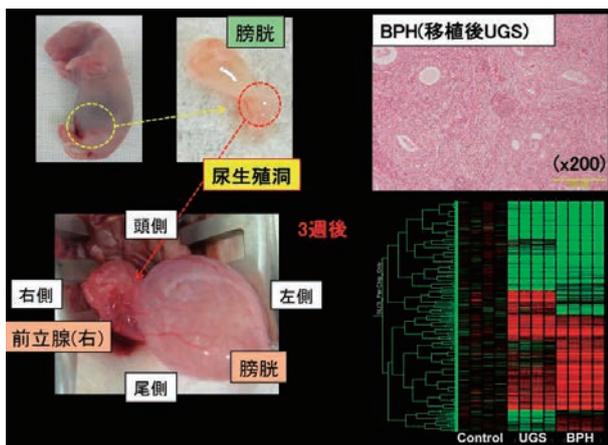


図1 前立腺肥大症モデルラットを用いた網羅的遺伝子発現解析

2) 腫瘍グループ

本講座では特に腎癌に着目して基礎研究を進めています。本学TRセンターとの共同研究で腎癌組織における遺伝子発現解析から、腎癌の予後予測遺伝子セットを見だし、特許を取得しました。また、腎癌細胞が分子標的薬に耐性となるメカニズムとして、腎癌細胞から分泌されるIL-6にあることを見い

だし、IL-6受容体抗体の併用療法の有用性を示しました (Oncotarget. 2017, 2018: 図2)。さらに、東京大学医科学研究所との共同研究で、腎癌におけるp53遺伝子の新たな役割を発見しました (Int J Oncol. 2016)。これらの研究結果は進行性腎癌の新たな治療戦略につながると考えています。

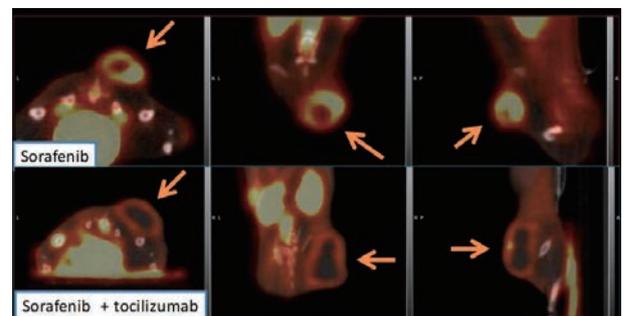


図2 IL-6シグナル抑制下のTKIによる腫瘍内壊死と細胞活性

3) 小児・アンドロロジーグループ

尿道下裂の発症原因を、遺伝因子と環境因子の両面から発症原因の探索を行っています。最近では、HAAO とIRX6遺伝子の一塩基遺伝子多型や、SRD5A2遺伝子のDNAメチレーションの関与を報告しています (Arch Environ Contam Toxicol. 2018, J Urol. 2019)。

4) 腹腔鏡・ロボット手術グループ

当講座ではロボット支援前立腺全摘除術を約500例行ってきました。特に、術後合併症である術後尿失禁の病態解明と新しい術式の開発に取り組んでおり、世界的に評価されています (Urology. 2014, PLoS One. 2016, J Endourol. 2015, 2017, Neurourol Urodyn. 2016, 2018, Surg Endosc. 2018, Int J Urol. 2013, 2016, 2019)。

これらの研究内容は、国内外の学会で多くの学会賞 (2014-2017年米国泌尿器科学会: 4年連続、2013, 2014, 2016, 2018年日本泌尿器科学会、2016-2018年日本排尿機能学会、2017年日本泌尿器内視鏡学会、2013年日本癌治療学会、2017年日本泌尿器腫瘍学会、2018アンドロロジー学会、2016-2018年日本小児泌尿器科学会など) を受賞し高い評価を得ています。



病理病態診断学講座

より確実に、より良い医療を行うために



主任教授 橋本 優子

病理(病態診断)学は顕微鏡や目で実際に確認し、組織や細胞の変化から、病気を理解し、病態を考え、病気の診断に繋げていく学問です。臨床と基礎の橋渡しの領域ですが、臨床の側面からの目的は、正しい診断で正しい治療へ繋げること、既存の分類に当てはまらない新しい疾患をみつけ、疾患概念や診断法、治療法を確立することです。

診療

当院では年間約7,700件の生検・手術検体、約7,800件の細胞診検体、約40件の病理解剖を行っています。症例の形態学的な変化、疾患によっては背景にある遺伝子・染色体異常、過剰発現する蛋白などを組織標本上で可視化し診断を行っています。

特に腫瘍の分類について、現在は形態分類から遺伝子異常を加味する分類への過渡期にあたります。形態学的変化に加え、治療標的となる腫瘍特異蛋白の発現、また蛋白発現の原因である責任遺伝子の異常(遺伝子変異や染色体転座など)まで、分類や治療に反映させている領域が次々と増えています。WHO分類や国際分類が大きく改訂され、新しい組織型が増えています。その代表が、造血器腫瘍、肺癌、乳癌や脳腫瘍です。

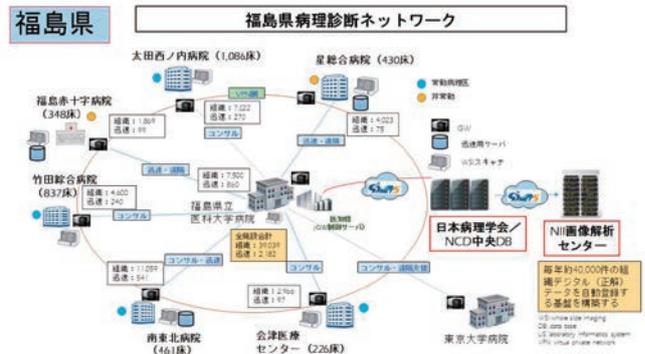
それらに対応すべく、本講座では新しい分類法や診断法技術をupto dateして、正しい診断、治療につながる診断を目指しています。

研究

悪性リンパには様々な組織型があり、また同じ組織型と診断されても、治療反応性や予後が症例によって異なります。さらにBcl-2陰性濾胞性リンパ腫やc-myc転座陰性バーキットリンパ腫など、現在の組織型に当てはまらない症例が報告されています。それらの特性や予後の検討、リンパ腫の微小環境や糖鎖と予後の関連性などをテーマに研究しています。

～つなごう福島県の病理医、未来の病理医～

現在、当講座中心の福島県病理診断ネットワーク構築、バーチャルスライドを用いたコンサルテーションや遠隔診断が開始予定です。またこれら画像データは、日本病理学会主導のAMED研究、病理診断補助用AI(artificial intelligence)を教育するビックデータとしても利用されます。現在の福島県内の病理医を、また未来の病理医を繋ぐと期待されるネットワーク構想です。



CPC (臨床-病理剖検例検討会: clinico-pathological conference) のすすめ

死因解明、あるいは最新の治療法の治療効果判定など、様々な目的で病理解剖が行われています。近年、病理解剖の減少が顕著で、画像診断の進歩やAi (Auto-psyimaging) によって、病理解剖の必要性が減じたとされます。しかし医学の急激な進歩によって、新しい診断法や治療法の開発が進み、現代の医療は非常に高度かつ複雑になっています。

より確実な、よりよい医療を行うためには、診療の効果、問題点を絶えず検証する必要があり、亡くなられた患者さんの病理解剖・CPC(臨床-病理剖検例検討会)は重要な検証の機会なのです。

当院では、病理解剖を担当した病理医と臨床医がともにCPC(臨床-病理剖検例検討会)を行っています。両者が生前のデータと死亡時の剖検所見を、時間経過を含めて綿密に検討し、患者さんの亡くなるまでの病態に迫っていきます。

また東北地区の医学部生・研修医を対象としたCPC合宿「病理夏の学校」が、隔年で開催されます(写真は2017年度の秋田大学主催のもの)。2019年度は新潟県で開催されます。興味のある方、他大学の参加者とCPCを検討してみませんか? 院内CPCの参加も歓迎します。





臨床検査医学講座

甲状腺および臨床検査の研究から 福島県の復興へ



主任教授 志村 浩己

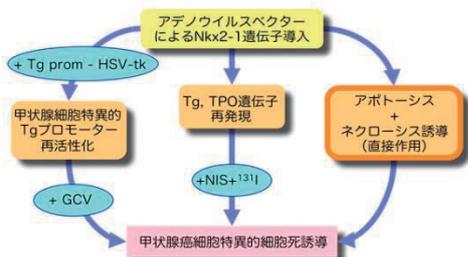
臨床検査医学と聞いて、どのような分野がイメージできるでしょうか。まずは臨床検査医学について、そして当講座で取り組んでいる研究について簡単に紹介いたします。

臨床検査は、大きく検体検査と生体検査に分けられます。検体検査は、血液、尿、喀痰など体から採取したものを調べます。一方、生体検査は、機器などを体に直接装着して行う検査であり、心電図、聴力、超音波検査などに代表されます。診療においては、疾患の診断、病状の評価、治療効果の判定など様々な場面で、客観的情報として欠かせないものとなっています。しかし、検査結果は皆様が考えている以上に不安定であり、検査結果が医療機関によって異なることや、仮に2回同時に調べた結果が異なるようなこともありえます。臨床検査医学の役割の一つとしては、どの施設で誰が担当しても同じ結果が出るような高い検査精度を維持することと、さらにその結果を診療科にフィードバックし、適切な助言を行うことです。もう一つの重要な役割は、新たな検査法の導入とその評価および自ら新規検査法を開発することにあります。

当講座は附属病院検査部と連携してその運営にあたりるとともに、新たな検査の評価・導入などを行っています。また、当講座の研究としては主には甲状腺に関する基礎的研究と臨床的研究を2本の柱としています。

甲状腺癌の分化誘導に関する研究

甲状腺癌は一般的に予後が極めて良い悪性腫瘍であり、転移したとしても放射性ヨウ素内用療法が有効です。しかし、分化度が低下すると、癌細胞の増殖・転移能が高まるとともに、放射性ヨウ素の取り込み能も失ってしまいます。当講座では癌細胞への転写因子Nkx2-1の導入により癌細胞の細胞死が誘導されるとともに、分化度の上昇が認められることを明らかにしています。(図) 現在、この分子生物学的な機序を明らかにすることを目的に研究を進めており、この成果から甲状腺癌の分化度を評価する新たな検査法の開発を行っていきたく考えています。



図：Nkx2-1 遺伝子導入による脱分化甲状腺癌細胞の細胞死誘導効果

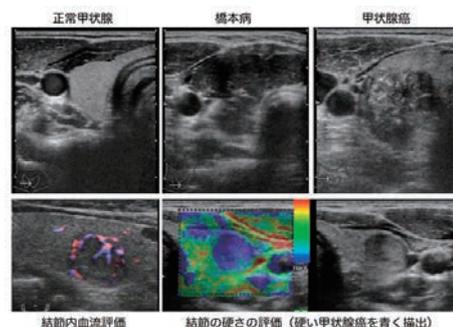


甲状腺疾患の超音波診断に関する研究

これまで当講座では甲状腺超音波診断の進歩に寄与すべく、甲状腺超音波診断の基礎的および臨床的研究を推進しています。これまでも、甲状腺結節超音波診断基準策定のための研究等を行ってきましたが、さらに現在、甲状腺超音波検査の標準化や精度管理方法の開発を試みており、新たな提言をすべく研究を進めています。

県民健康調査「甲状腺検査」に関する研究

2011年に福島第一原子力発電所事故が発生したため、福島県では県民健康調査「甲状腺検査」を行っています。当講座では、甲状腺検査の運営に全面的に協力するとともに、得られた結果を解析する疫学的な研究を推進し、福島県民の皆様に、より多くの新たな知見をフィードバックしていきたいと考えています。(写真)



写真：甲状腺超音波検査

甲状腺関連血液検査の標準化に関する研究

甲状腺ホルモンなどの血液検査では、検査試薬が異なると検査値も異なってしまうのが現状です。現在、当講座では質量分析法などを利用した各検査法の分析を進めており、甲状腺に関する検査の標準化に寄与していきたいと考えています。

また、当講座では臨床検査技師の大学院生および研究生が現在6名在籍しており、各々の専門分野に関する基礎的および臨床的研究を行っています。当講座では今後ますます活発な研究活動を行うことにより、福島県全体の臨床検査のさらなるレベルアップと被災した福島県の復興に少しでも寄与していきたいと考えています。



リハビリテーション医学講座

患者さんが将来どこにいても、いきいきと 元気で過ごしていけるように



主任教授 大井 直往

■学生教育

病気が治るといことは、解剖学的・生理学的に治るといことだけでなく、日常生活活動や生活満足度が元に戻ることに捉えることもできます。生まれつきの障害や高齢に伴う老化の状態を、医療で治療させることはできません。「もうできることはないから、おうちに帰ってください」で退院させて、それで医師の役目は終わりでしょうか。その患者さんはおうちに帰ってから障害や疾患をもったまま、ずっと生活していくのです。自分の家で生活をする人や、さまざまな事情で施設や病院で生活していく人の、先を見すえながら病院での治療やリハビリテーションを考える。患者さんが将来どこにいても、いきいきと元気で過ごしていけるようにする。それがリハビリテーションです。医療の限界を踏まえて目の前の患者さんとの関わりにベストを尽くすこと、これを学生みんなに教育するのがこの講座の一番の使命です。

■研究

研究のキーワードは「運動」です。運動に関係する器官は全部リハビリテーション医学の対象です。筋・腱・軟骨・骨・脳・脊髄・末梢神経・心臓・血管・肺・腎、それに栄養、代謝系を加えます。

1. 脊柱の矢状面での変形と関連する固有背筋群の疲労の研究は、表面筋電図により固有背筋の筋活動を測定し、筋の姿勢保持機能の衰えが高齢者の前かがみ姿勢を起すことを検証します。
2. 腱は単なる紐でなく、エネルギーをため込んで吐き出す力がスポーツのパフォーマンスに関わります。しばしばスポーツ障害の部位となりますが、障害を捉えるテストの日本語化と、それをを用いて腱障害に対する運動療法を開発するのが目標です。
3. 脊椎疾患の術後疼痛に影響する術前因子の研究では、患者さんの破局的思考が術後の疼痛に最も影響することを示し、その後に慢性疼痛に至らないようにする方法を考案しました。今後の縦断的な研究でその効果を検証します。
4. 時系列波形に着目した静止立位における左右下肢の動きの差異の研究では、立位における左右下肢には役割の違いがあり、荷重量の多い下肢側の重心が先に動いてバランスをとる人が多いことがわかりました。次に高齢者のバランス能力の低下を防ぐ運動を考案するのが目標です。

次のキーワードは「代償」「栄養」「休養」です。どれも活動能力の向上に必要なものです。代償は介護ロボットに通じます。栄養は運動と切っても切り離せず、栄養をとらずに運動すれば筋肉量は減ります。休養は運動の過用による組織障害の修復に必要です。



2018年日本リハビリテーション医学会学会発表(福岡市)

■社会活動

障害者の社会参加を実現するには、障害者の身体だけを診てもだめで、社会を変えることが必要です。

1. 地域リハビリテーション活動は、地域包括ケアシステムの理念を先取りしたものです。障害者や高齢者にとって福島県を世界一住みやすい場所にすべく福島県高齢福祉課と共に努力中です。
2. 障害者スポーツ活動の目標は障害者がスポーツを安全に楽しみながらやることによりQOLを上げることです。福島県障がい者スポーツ協会と協力しています。
3. 災害リハビリテーション医療は、大規模災害後の生活不活発病発生の予防とともに避難所での生活環境の改善を目標とします。福島JRATの事務局として活動中です。



2018年福島県障がい者スポーツ大会サッカー会場(いわきFC PARK)



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
講師 堀田 彰一郎

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_{ATP}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

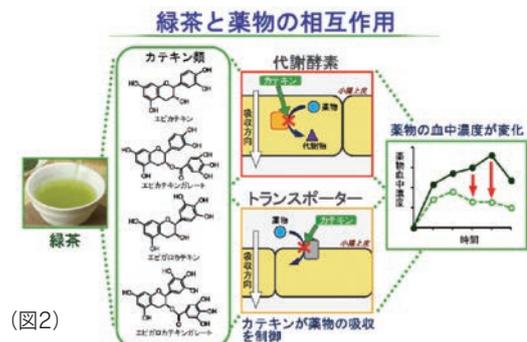
中濃度を有意に低下させることを見出しました。このときのカテキン摂取量は煎茶一杯分に含まれる量と同程度だったことから、実際に高血圧治療のためナドロールを服用している患者さんが普段からお茶を飲んでいた場合、ナドロールの治療効果、つまり血圧を下げる作用が弱まってしまう可能性が示唆されました。このように臨床薬理的な観点から、緑茶と薬物との相互作用の解明を進めています。



(図1)

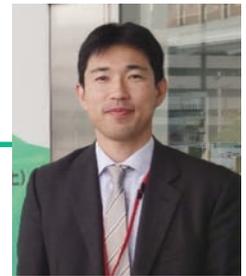
4. 骨格筋萎縮機構の解明と治療薬の開発

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けました。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)

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 講師

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。

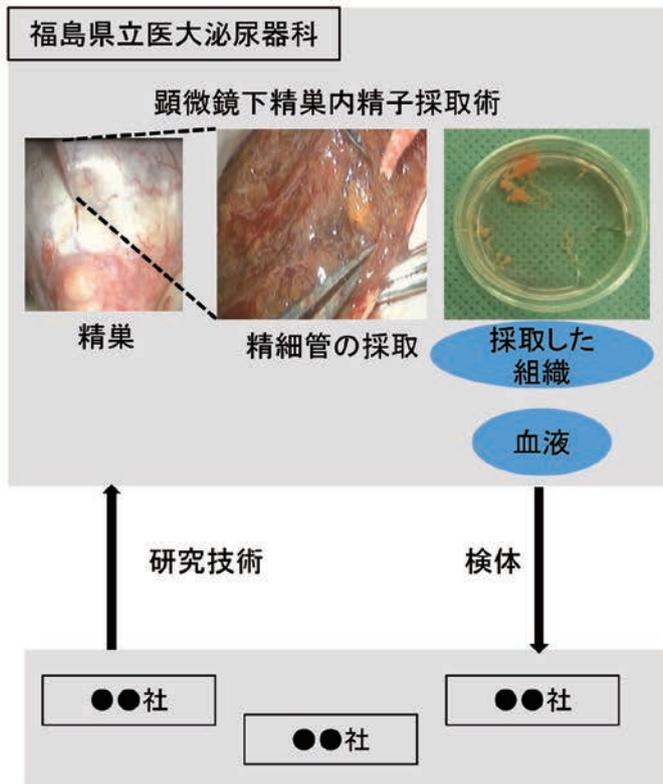
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

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。

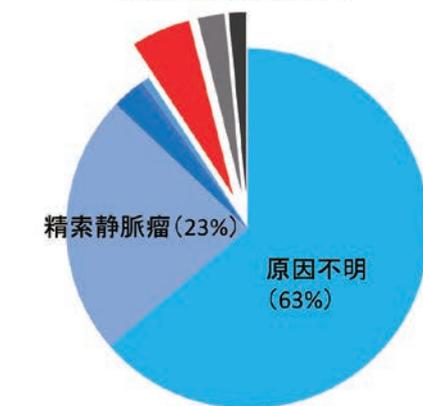
一方で、遺伝子変異パターンと実際の症状には人種差もあるため、日本人患者さんでの解析が必要です。幸い私たちは、患者さんのご理解を得て組織を入手することができます。

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



男性不妊症の原因



- ・精子形成障害に関わる新規遺伝子の発見
- ・個々の遺伝子機能の解明
- ・原因診断
- ・新しい治療法の開発

キーワード 🔑 精子形成障害、男性不妊症、遺伝子



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ことが期待されます。

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



産科婦人科学講座 生殖医療センター

「安心して妊娠・出産・育児のできるふくしま」の実現に向け、これからも県民の皆様にご高水準の生殖医療を提供致します



主任教授
藤森 敬也



講師
菅沼 亮太

「生殖医療センター」設置にむけて

2019年4月に附属病院内に中央診療施設として「生殖医療センター」が組織化されました。生殖医療の分野の技術の進歩・応用分野の拡大は目覚ましく、従来の生殖医療（不妊症治療）としてのみならず、着床前診断・スクリーニングや、配偶子・胚・組織凍結を含めたがん治療前の妊孕性温存療法などに高度な技術が広く応用されています。近年の最重要課題である、小児・AYA (Adolescent and Young Adult) 世代に対する妊孕性温存療法は、集学的治療が同一施設内で可能な大学病院等の地域拠点病院がその役割を担うべきであり、本県におきましては当施設がその役割を担うべきと考えております。2019年2月現在、妊孕性温存療法として100例を超える精子の凍結保存と、8例の卵子・胚の凍結保存を実施しております。

これまでも男性不妊症例に対する連携の深い泌尿器科の先生方、今後の妊孕性温存療法の実施において特に綿密な連携を必要とする腫瘍内科の先生方や関連各科の先生方にご協力を頂きながら、今後も県民の皆様が安心して治療を受けられますよう生殖医療センターとしての役割を果たしていきたいと考えております。

生殖医療の現状と研究テーマ

不妊症の治療には、タイミング療法、人工授精(AIH)、生殖補助医療技術(ART) (体外受精-胚移植、顕微授精、凍結胚移植など)があり、原因に応じた治療方法の選択を行います。原因不明不妊症の場合、タイミング療法を5周期、人工授精を5周期程行い、体外受精胚移植へのステップアップを考慮するのが一般的ですが、女性年齢に伴う妊娠率の低下を考慮し、治療のステップアップの時期を相談しています。体外受精によっても受精卵が得られない症例が約10%程度に存在することが知られており、そのような体外受精後の受精障害症例や重症男性不妊症例に対しては、顕微授精法として卵細胞質内精子注入法(ICSI) (写真1)が行われます。1994年に当施設において、ICSIによる国内初の妊娠出産例が得られています。このICSIによっても受精卵の得られな



写真1 卵細胞質内精子注入法(ICSI)の実施風景
顕微授精用マイクロマニピュレーションシステム

い症例が、ICSI症例中1~5%程度存在すると報告されています。ICSIは現在最も強力な授精法であり、ICSI後の受精障害に対しては治療方法がないのが現状ですが、当施設ではICSI後の受精障害症例のうち特に精子中の卵活性化因子障害症例に対し、研究的治療として人為的卵活性化法を併用したICSIを実施し、あるいはより質の高い配偶子(精子)を得るために射出精子ではなく敢えて精巣内精子を用いたICSIを実施することにより、多くの健児を得ております。

現在は、自然とは大きく異なる受精機序をもつICSIに適した精子機能評価方法の確立を目指し、複数の精子調整法と精子選別法を組み合わせることによるICSIにおける高精度良好精子選別法の確立(表1)と、ICSIに特化した精子機能評価法の確立を目指した基礎研究を実施しています。

今後も本邦初のICSI成功施設として、ICSIをはじめとする生殖補助医療技術(ART)の安全性についての検討を引き続き行うとともに、ICSI後の受精障害症例に対する治療方法の確立とヒトICSIに最適な精子機能評価法の確立を目指していきます。

表1

(精子調整法A) 密度勾配遠心法	ヒト射出成熟精子の密度は1.11~1.12g/mlとされており、親水性シラン被覆コロイドシリカゲルを用いて密度の調整を行い、良好精子の遠心分離を行う方法
(精子調整法B) 精液静置法 swim up法	培養液の底部に精液を静置し、精子運動性を利用し上がった運動性良好精子を回収する方法
(精子調整法C) Magnetic-activated cell sorting: MACS法	アポトーシスを起こした精子細胞膜外層のphosphatidylserineと高い親和性をもつannexin Vでラベルしたマイクロビーズを用いて、MACSにより磁場下にアポトーシスしない精子を回収する方法
<精子選別法α> Intracytoplasmic morphology selected sperm injection: IMSI法	高倍率(3000~6000倍)で精子を観察し、精子頭部に空胞のない形態良好精子を選別し卵内に注入する方法
<精子選別法β> HA-coated slide-binding assay	成熟精子細胞膜上にヒアルロン酸受容体が発現しており、ICSI用ディッシュ上に塗布したヒアルロン酸に結合する精子を選別する方法

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

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。

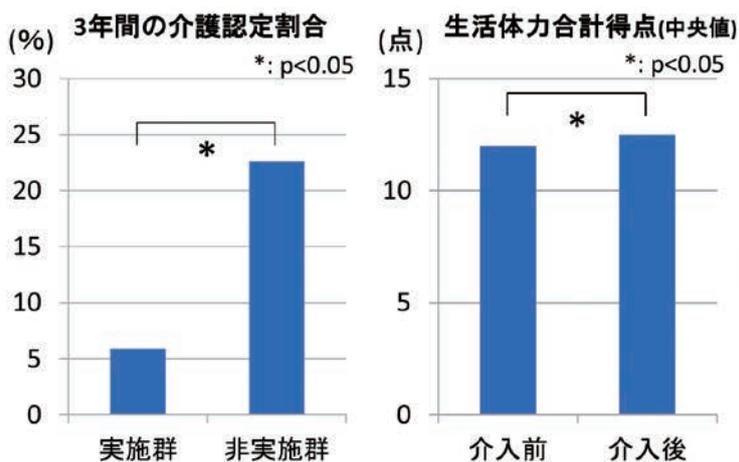
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

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

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

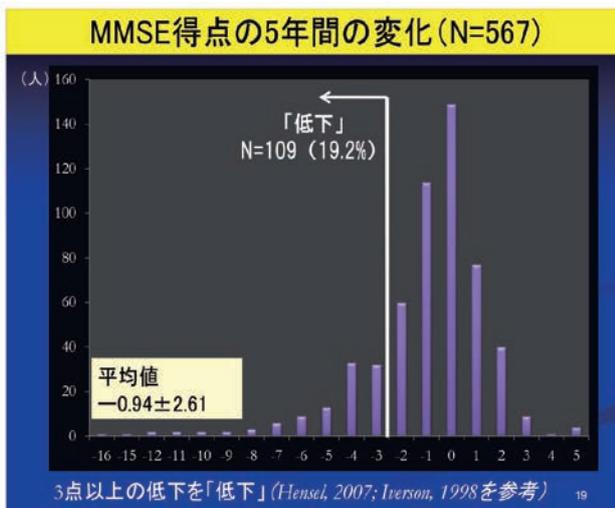
日本の都市部にお住まいの高齢者を対象として、余暇活動(趣味、社会参加、運動習慣)と認知機能低下の関連について追跡研究を行った結果、趣味を行う高齢者は認知機能が低下しにくいことが分かりました。本知見は、今後の日本における「生きがい型」認知症予防の推進に資する研究だと考えられます。

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)

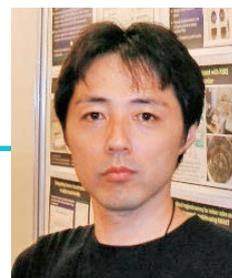
	オッズ比	P
趣味 (ref. yes)	1.87 (1.16-3.02)	<0.01
社会参加 (ref. yes)	1.45 (0.89-2.34)	ns
運動 (ref. yes)	0.65 (0.63-1.74)	ns

※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

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





放射線健康管理学講座

東日本大震災と原発事故の教訓をどう伝え、 どう生かしてゆくべきか



主任教授 大津留 晶

2011年3月11日に発生した東日本大震災とその後の東京電力福島第一原発の事故を受け本学では、ふくしま国際医療科学センターを中心に復興ビジョンの事業が進められています。当講座はその一翼を担う最初の臨床医学講座として、2011年10月に誕生しました。当講座は臨床内科医学の観点から、県民健康調査、医学教育、原子力災害医療、放射線健康リスク科学研究を担っています。複合災害後の県民の長期にわたる心身両面の健康に役立つ知見を積み重ね、それを医療や保健の現場で生かしてゆくことを目指しています。

放射線の情報の伝え方

原発事故後、それまでは誰も見たことがない様々な種類の放射線の値が、数多く提供されました。しかし、それらを医療者としてどのようにお伝えてゆくかは、全く手探り状態であったと思われます。私たちは、初期の放射線スクリーニングから、ガラスバッチやD-シャトルなどの外部被ばく線量計、ホールボディカウンターや食品検査などの値について、それをどのように一人一人の健康や生活に生かしてゆけるのかのコミュニケーションに取組んできました。またIAEAやICRP、WHOなどの国際機関とも協力し、学生実習でもその一端を紹介しています。



線量の測定とそのコミュニケーション
(Miyazaki et al, J Radiol Prot 37 : 1-12, 2016.
Miyazaki et al Science 352 : 666, 2016.)

災害後の健康調査と課題への取り組み

大きな災害後の復興期では、住民の健康状況を調査し、その結果が従来からある健康課題の延長なのか、災害により新たに生じた健康課題なのか分析し、そして必要な予防策や医療行為は何か、あるいは介入がかえって不利益を及ぼさないかなど、様々な取組みを考えながら、地域の健康増進につなげてゆくことはとても大切なことです。現在、福島県から委託を受けて本学が実施している県民健康調査は、そのような考え方で運営されています。そこで私たちが取組んでいる内容を一つ紹介いたします。

甲状腺検査は原発事故後に当時18歳以下の県民を対象に始まった県民健康調査の詳細調査の一つです。災害後の混乱の中、一刻も早い検査の実施が求められ、検査基準を定める協議や検査体制の準備が急ピッチで行われ、検査は始まりました。よって個人の選択や結果をどのように住民とコミュニケーションし、支援につなげるかは、過剰診断などの難しい問題もあり、今も試行錯誤の連続です。そこで本講座では、小学生から高校生までを対象に、甲状腺や超音波装置、そして健康と放射線などの講義を学校に出向いて行う出前授業の取組みを行っています。

医学教育へのチャレンジ

東日本大震災と原発事故を受け、日本学術会議は医学教育における放射線健康リスク科学の必修化に向けた提言を行いました。その後2017年から医学部のコアカリキュラムに、それが取り入れられました。しかし、同分野の教育は全国の多くの医学部では端緒にすぎたばかりです。一方、本学では2012年から1年生、3年生、5年生で教育を行っています。当講座では放射線関連の講座と協力して、講義・チュートリアル・BSL(臨床実習)を行っています。さらには大学院教育や卒後教育にも取り組んでいます。



小学校の出前事業
(Midorikawa et al, APJPH 29 : 63-73S, 2017.
Midorikawa et al, Science 352 : 666-67, 2016.)



被災地域の健康増進活動と学生サマーセミナー
(Yasui et al, APJPH 29 : 99-109S, 2017.
Ohtsuru et al, Lancet 386 : 489-97, 2015.)



災害こころの医学講座

災害トラウマをみつめ、手当てを考える



主任教授 前田 正治

私たちの講座は、東日本大震災を契機として、6年前に設立されました。講座名のごとく、被災者の心の問題、メンタルヘルスの問題を考え、対応するために作られました。

災害では多くのものが破壊されるだけでなく、多くの住民が心身の健康もまた害してしまいます。この福島でも、すでに100名を超える福島県民が震災関連自殺と認定され、また多くの人がかううつ病や飲酒問題によって精神的健康を害しています。たとえば震災後8年たった現在でも、震災後に比べればずっとよくなったとはいえ、被災者のうつ病ハイリスク率は平時の倍以上です。なぜこうした事態が引き起こされたのか、そしてどのような要因がメンタルヘルスの問題に関わっているのか、なによりも重要なことはどのようなケアが必要なかを私たちの講座では考えています。そのためにも、私たちの講座には、医師以外にも臨床心理士、精神保健福祉士など様々な職種のスタッフが在籍しています。

私たちが最も重視しているフィールドは、放射線医学県民健康管理センターが福島県の委託を受けて実施している県民健康調査のなかの「こころの健康度・生活習慣に関する調査」です。これは、主として浜通りの沿岸部に住んでいた被災住民21万人の方々をフォローしている大規模な質問紙調査です。この調査の解析から貴重な健康上の情報が集約でき、それらは施策や様々な啓発活動に活かすことができます。さらにはいくつかの指標結果に基づいて、ハイリスク住民の方々に電話などによる支援を実施しています。市町村と連携しつつ、毎年3,000人くらいの方々に電話(架電)支援を実施していますが、これだけの規模で継続的に行っている介入は本邦ではまったく初めてのことです。



毎月行なっている講座勉強会の様子

日本は災害大国と言われ、数多くの自然災害を毎年のように経験しています。そこから得られた精神医学上の知見は国内外でも多く参考にされ、活かされています。しかしながらこれほどの規模の原発災害となると、チェルノブイリ事故以外では有用な知見はほとんどありません。身体的問題に比しても精神保健上の問題が非常に大きいとWHOからも指摘されたチェルノブイリ事故ですが、システムティックな経時的調査はほとんど行われて

いません。そういった意味では、本調査の意義は非常に大きく、現在の精神保健上の課題を明白にすることのみならず、今後不幸にして同様の災害が起こった時のための重要な知見にもなっているものと考えます。

さて、私たちの講座は他の支援機関、とくにふくしま心のケアセンターの人材育成支援についても深く関わっています。この組織は県の委託を受け震災後に誕生した、40名前後の専門職を擁する大きな支援組織で、市町村と連携しながらアウトリーチ(訪問)支援を中心に活動しています。ただこの組織に限らないことですが、震災後8年を経過し、スタッフの疲弊も強く、彼らのケアやサポートも必要となっています。このような支援者の疲弊の問題はここ福島ではとくに大きく、私たちの講座の調査でも、多くの被災自治体職員がかううつ病等にり患していることがわかっています。このような支援者の支援をどうするのか、この課題は災害にはつきものではあるものの、この福島にとって喫緊の、非常に大きな課題となっています。我々自身の健康にも留意しながら、これからも様々な被災者の心の問題に取り組んでいきたいと考えています。



ふくしま心のケアセンターとの会議



医療・心理専門者を対象に、トラウマCBT研究会を開催



市町村等に勤務する管理職・労務担当者を対象の「メンタルヘルス対策講座」で「職場での自殺予防対策」と題して講演



放射線災害医療学講座

放射線災害という外界からの「侵襲」に対する 社会・生体の「反応」に対処する



主任教授 長谷川 有史

当講座は「放射線災害医療」を看板に掲げる本邦初の講座です。原子力発電所大事故が発生し、現在も廃炉作業が続く福祉件という世界的にも希な環境にある本学に特徴的な講座です。

放射線災害急性期に我々は「放射性物質の関与した特殊な救急医療」のみならず、避難時要支援者に発生した「避けることの出来た災害死」を経験しました。一方現在は、低線量放射線被ばくによる未来の疾病不安のみならず、既存疾病が一因で廃炉作業中に発生する作業員の肉因性疾患、震災を契機に顕在化した地域医療問題など、より日常医療の課題が顕在化しつつあります。

従って当講座の役割は、「地域医療・救急医療」に日常関わりつつ、「産業医学・予防医学」の観点から廃炉作業現場の傷病発生を低減し、「福祉・保健活動」としての社会啓発・情報発信を行い県民国民の疾病発生を抑え、「行政活動」として制度・文書作成を担当し、福島を経験を後世に伝えるための「記録作成・社会啓発・情報発信」に関連する研究を行うなど、枚挙に暇がありません。一方で講座の独立故に生じた連携構築という課題にも直面しています。

診療・教育：国の2センターと WHO-REMPAN Collaborating Center

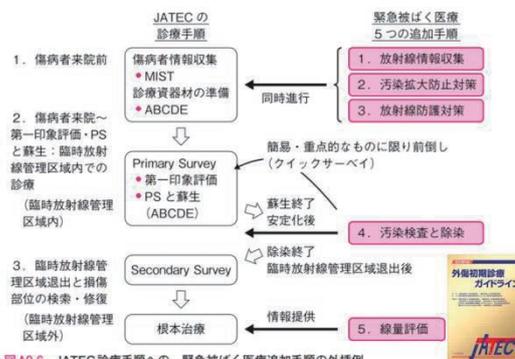
放射線災害医療は、救急・災害医療、放射線医学、一般内科・外科学、人文社会学など多様な領域を複合して展開する新しい応用医療です。日頃は前段課題に対処しつつ救急医として活動し、危機時は放射線災害に対応することが求められます。当院の経験から導き出した被ばく・汚染傷病者診療手順はこの分野の国内スタンダードとされています(図1)。2011年原子力災害発生以降の一連の活動に対して評価を頂き、2015年8月26日から本学附属病院は原子力規制庁より「高度被ばく医療支援センター」「原子力災害医療・総合支援センター」の指定を受けました。また2018年5月18日よりWHOが主管する国際的放射線災害医療の基幹連携センターを拝命しました。従って、当講座では国内外の放射線災害医療体制充実のため診療・教育・啓発活動を行う使命も持ちます。放射性物質が関与する救急疾患に対する、医学生向け教育実習は国内外のメディアから紹介され本学卒業生の医学的知識・技術の枠組みの拡大に寄与しています(図2)。

研究：原子力災害という「侵襲」に対する生体・社会「反応」を医学的観点から解き明かし対処するのが 福島の宿題

当講座では、災害体験者の生の声(ナラティブ)を客観的に解析し、所属する集団の社会背景に応じて放射線災害における不安や関心事に特徴があることを解明し、得られた集団別の不安・関心

事リストを関係省庁に報告しています(図3)。現在はその経時変化を調査解析中です。救急医療を侵襲に対する生体反応に対処する学問と捉えれば、放射線災害医療学は放射線災害という外界からの侵襲に対する社会(生体)反応に対処する学問と表現できるかもしれません。救急医療の対象が生体個人とすれば、その対象が社会という集団に変化した学問と考える事もできるでしょう。これらは、危機時の医療対応に幾何かの反省をもつ私たち福島医療人の宿題でもあるのです。

図1 外傷初期診療ガイドライン(改定第5版)に掲載されている福島医大病院の診療システム

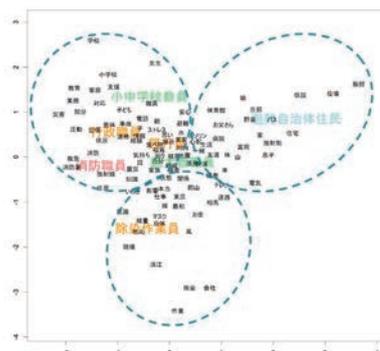


図A9-6 JATEC診療手順への、緊急被ばく医療追加手順の外挿例

図2 国内外の診療システム整備・啓発



図3 インタビュー時の頻出語句と社会的背景の分布(対応分析)



避難自治体住民、除染作業員、その他の集団、の3つの頻出語句のカテゴリに概区分できる(青点線丸囲い)。所属する社会背景により頻出語句に特徴の有ることが判明した。

平成29年度環境省委託研究報告書より



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、2005年より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が、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2005年より「家庭健康管理テュートリアル」として実習を続けています。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ら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。

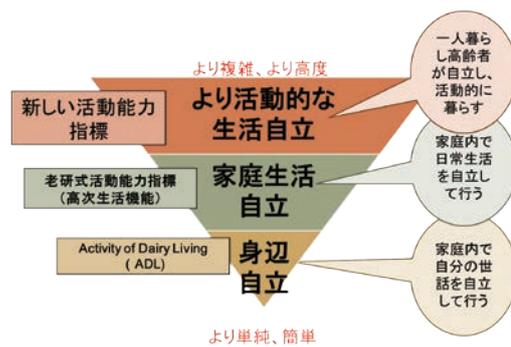


図 地域高齢者の新しい生活機能指標の考え方



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トピックを紹介します。

－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。

一般的な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、特殊な測定器と技術的なノウハウを駆使することで、自然放射線と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のような分布とエネルギーに応じた放射線の数あたりの線量を考慮すると、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、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。福島県の現状を理解し、放射線について学習してもらう目的で、基礎上級学生に大学構内の空間線量率に関するデータを取得してもらいました。これを当講座教員がまとめて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月の時期だったのですが、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。

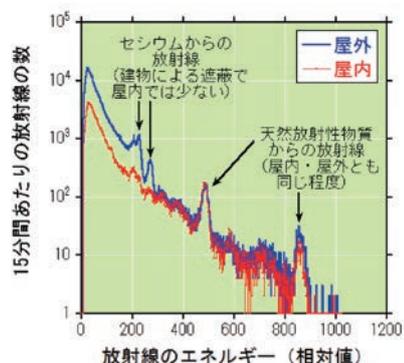


図1 福島市のある建物の内外における放射線のエネルギーの分布



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。

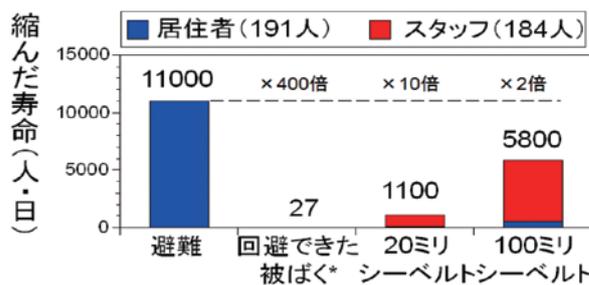


図1 老人施設からの避難と被ばくのトレードオフ。*実際の避難と90日後に避難した場合と比べた際に回避できた被ばくリスク。Murakami et al. (2015) PLOS ONE, 10, e0137906.

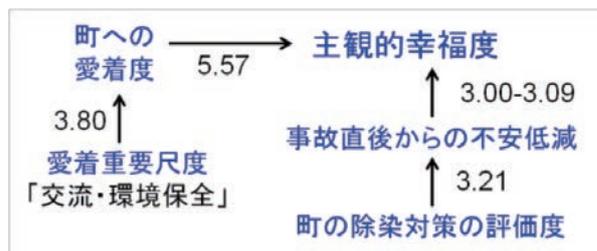


図2 宮城県丸森町の対策と主観的幸福度の関係。数字はオッズ比。Murakami et al. (2017) The Tohoku Journal of Experimental Medicine, 241 (2), 103-116.

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



人間科学講座 生命倫理学分野

医療者ではない視点からの 多角的な教養教育を展開



教授 藤野 美都子

皆さんこんにちは。最初に私たちの研究テーマについて紹介したいと思います。

末永恵子(講師)は、「日本の医学と植民地支配・戦争」を研究テーマとしており、植民地支配および戦争を背景に日本の医学はどのように展開したのかを歴史史料に依拠しながら考察しています。具体的には、中国大陸や東南アジアの人々に対して近代日本は医学を通してどのように関係したのか、その構造と特質を明らかにし、通史的な全体像を描くことを当面の目標としています。

福田俊章(准教授)の本来の専門はカントの倫理学で、ほぼ一貫して義務論的な倫理学(行為の倫理的評価はその帰結以外の点を見なければ出来ないとする立場)の有効性を見定めたいと思って研究を続けてきました。それに対する比較対称軸として、ホプズを初めとするヨーロッパ近代政治思想や功利主義に代表される帰結主義の倫理学(行為の評価はその帰結を評価することを通じてなされるとする立場)にも興味をもっています。

藤野美都子(教授)は、フランス憲法と社会保障法を対象とし、男女平等を推進する法制度や高福祉高負担を具現化する法制度を研究してきました。本学赴任後は、担当講義との関連を踏まえ、患者や医学研究の対象者の権利を立法により保障しようとするフランス医事法や生命倫理法を研究対象に加えました。研究に通底する社会的弱者の権利保障という観点から、震災後は、原子力政策のあり方にも関心を寄せています。

このようにスタッフの研究テーマは様々ですが、医療や医学研究の場において患者さんの人間としての尊厳が守られることを願って、私たちは協力しながら日々の教育・研究にたずさわっています。法学、倫理学、哲学、歴史学、思想史等の授業を「人間を育てる教養教育の一環として行うほか、医療者ではないスタッフの立場を活かし、生命倫理、医学セミナー、福島学、医療と法、臨床倫理等の授業を展開しています。

福島学では、毎年秋、医学部1年生全員が参加する学外見学会を催しています。ジョンソン・エンド・ジョンソン須賀川事業所や会津オリンパス会津工場を訪問(写真1、2)し、福島県が屈指の医療機器生産県であることを理解し、吉田富三記念館や野口英世記念館を訪れ、福島県ゆかりの医学者の功績を知る機会を提供しています。

2016年度から、医学部、看護学部の学生を対象に被災地学習会を行っています。これまでに川内村、双葉地方広域市町村圏組合消防本部、大熊町、南相馬原子力災害対策センター、東京電力福島第二原子力発電所を訪れました(写真3)。参加者が、本学で災害医療や放射線医学を学ぶ意義を確認し、福島の将来を考えるようになればと願っています。

あわせて、教育や広報に役立てる目的で、写真に掲げた冊子の執筆・作成も行っています。『福島県立医科大学の歴史(増補改訂版)』(2019年刊)は、末永が執筆し、本学医学部同窓会のご支援を得て刊行されました。『新聞にみる福島の医療』(2012年刊)は、スタッフ3人が執筆し、県内の高等教育機関と地域の諸団体との連携機関である「アカデミア・コンソーシアムふくしま(ACF)」の活動の一環として刊行されたものです(写真4)。ご一読いただければ幸いです。



写真1



写真2



写真3



写真4

写真1：福島学学外見学会
J&Jラボの見学
写真2：福島学学外見学会
会津オリンパスの見学

写真3：被災地学習会
福島第二原発4号機
原子炉格納容器内
写真4：講座で作成したブックレット



言葉の仕組みと背景を探求し、知る



准教授 田中 明夫

当分野は田中明夫(准教授)とポール・マーティン(講師)の2名で構成され、看護学部の総合科学部門言語学分野の先生方と協力し、医学部、看護学部及び大学院の主に英語教育を担当すると共に言語の研究を行っています。

教育

医学部1年次と2年次前期は、医学英語の基礎を養うための授業を行い、上級者向けの少人数クラスを設置しています。2年次後期では、パラグラフ・ライティングとクラス毎にテーマが異なる授業、3年次前期ではプレゼンテーションの授業をクラス選択制による30名以下の少人数クラス編成で行っています。その他、看護学部2年生対象の授業、大学院修士課程の「国際コミュニケーション学」等を担当しています。



マーティン講師(左)と田中准教授(右)

研究

認知言語学研究：田中明夫

認知言語学は言語学の中では比較的新しい分野で、人間の身体的経験を反映した認知能力に関わる様々な要因を言語現象の説明の基盤としています。私の研究の関心事の一つは、認知言語学で重要な研究テーマであるメタファー(隠喩)です。メタファーは比喩の一種で、従来は修辭的技法として扱われてきました。しかし、メタファーは日常表現の中に普通に見られ、私たちの思考や概念形成の基盤をなしています。例えば、「もうすぐ会津だね。」と「もうすぐ12時だね。」では、前者は字義通りの表現で、後者は時間に関するメタファー表現です。前者を発話する人は文字通り空間を移動して会津に向かっていますが、後者の発話者は実際の移動はしていません。後者の表現は、実際の空間中の移動という概念を時間という抽象概念に写像することによって産出されます(図1)。このように身体的経験を基盤に形成された具体的概念を抽象的概念に写像して具体的な構造を与えることがメタファーであり、

私たちの日常の概念形成に様々な形で関わっています。メタファーは、構文の発現プロセスや分布の問題にも深く関わっており、その解明が現在の私の研究課題です。

図1



西洋古典学研究：ポール・マーティン

「ワーク・ライフ・バランス」は、最近注目されている表現ですが、医師が自分のライフとワークとの関係を考えるのは2千年以上前の*Corpus Hippocraticum*(ヒポクラテス全集)が編纂された時代に溯ります。

*Corpus Hippocraticum*は紀元前3世紀以降に編纂された集典で、古代ギリシャ語のイオニア方言で書かれた当時の医学関連の70余りの文書からなり、その内容や文の品質などは実に多様です。

これらの文書に目を通すと、ピオス(βίος)とテクネ(τέχνη)という語がよく一組として登場することに気がきます。ピオスはlife、つまり「人生」、「生計」であり、テクネはwork、つまり「技術」、「職人の技」、「職業」に相当しますが、*Corpus Hippocraticum*に出るテクネはもちろん「医術」を指します。私の研究の一つは、このピオスとテクネの当時の相互関係と位置づけについての探求です。テクネとピオスは、切り離して、天秤の左右にのせることのできるようなものではなく、今のワーク・ライフ・バランスと違う意味をもつものとして考えられていたようです。また、医師個人の生涯という要素からなるテクネは個人と世代を超えるものであり、いつまでも発展して行くものとみなされていました。(図2は「アスクレピオスの杖」)

図2



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)

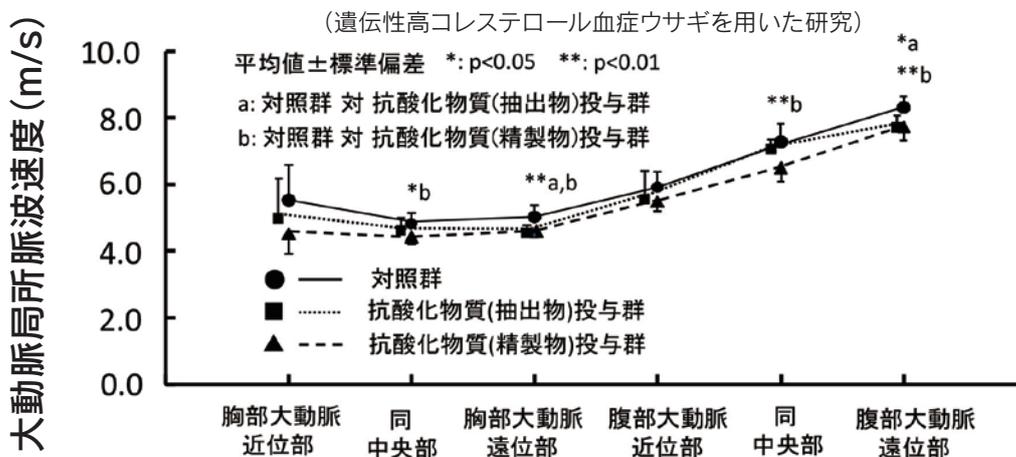
細胞統合生理学講座では、分子生理学領域の研究に加え、疾患モデル動物を用いた動脈硬化や高血圧存在下における循環動態の病態生理学的研究を行っています。その一例として、高コレステロール血症、動脈硬化ならびに軽度高血圧を遺伝的に発症するウサギを用い、血管壁の硬さの直接的指標といわれる大動脈局所脈波速度(local pulse wave velocity: LPWV) や圧脈波に占める反射波成分の割合の指標であるaugmentation index (AI)、血管壁レオロジー特性の加齢変化などを明らかにしました。LPWVは硬化病変の大きさや進行の程度の検出に大変有用であることが明らかになっています。また、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



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

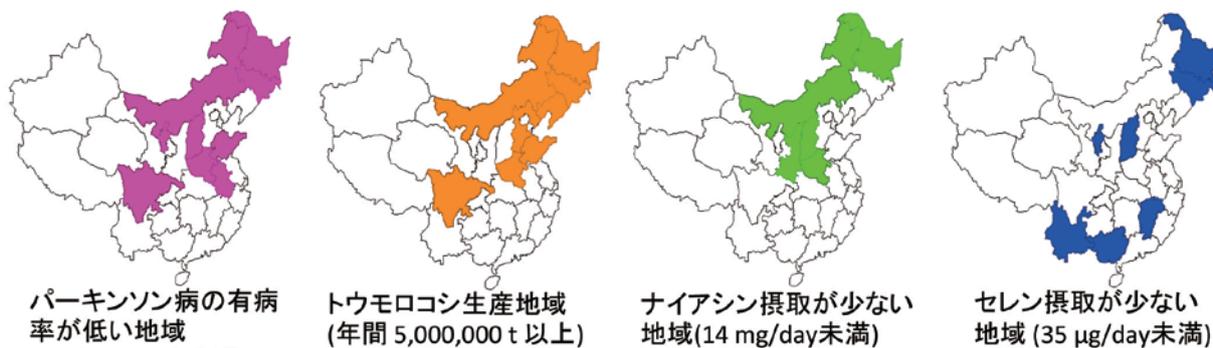
食餌内容を大きく変更したり、よく食する好きな食材を食べないようにしたりといったことは日常生活では難しく、おそらくは長続きしません。日々の食卓に無理のない程度にトウモロコシを追加することで、“飽食”を解消するバランス効果が確認できれば、比較的容易にメタボリック症候群等の予防に役立てることが出来ます。

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



それぞれの相関係数

	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



疫学講座

食事で疾病予防!

～血液をサラサラにして腸内細菌叢を改善するために～



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、学内外の研究グループと共同で様々な疫学研究を行っています。今回、北海道大学、大阪大学等との共同研究であるJACC研究(約12万人の地域住民を対象としたコホート研究)に参加し研究結果をまとめました。また、微生物学講座と共同での介入研究の結果をまとめましたのでその成果を報告します。

週1回以上魚を食べることが肺塞栓を予防する!

エコノミークラス症候群としても知られている肺塞栓にかかる人は欧米人に比べて日本人で少ないことが知られています。欧米で魚摂取が肺塞栓を予防する可能性があることは報告されていますが、欧米より魚摂取量が3~4倍多い日本人においても同じような関連がみられるかどうかは明らかではありません。そこで、JACC研究にて魚摂取量と肺塞栓死亡リスクとの関連を検討しました(Ohira T, et al. Circ J, 2018)。

肺塞栓、心臓病、脳卒中、がんの既往がない40~79歳90,791人を約19年間追跡したところ、61人が肺塞栓で亡くなりました。魚の摂取を調理方法に基づき、鮮魚、干物・塩蔵物、かまぼこ、揚げ物に分けて、各摂取頻度と肺塞栓死亡の関連を検討すると、鮮魚を全く食べない人と比べて、週1回以上鮮魚を食べる人では肺塞栓死亡リスクが有意に低くなっていました(図1)。また年齢、性別、喫煙、飲酒、高血圧既往歴、果物総摂取量を考慮しても、関連は変わりませんでした。他の調理方法による魚の摂取頻度と肺塞栓死亡の間には有意な関連はありませんでした。同様に、魚に多く含まれるn3系不飽和脂肪酸摂取量が多いと、肺塞栓死亡リスクが低くなっていました。

この研究から、魚の摂取、特に鮮魚の摂取が多いと肺塞栓死亡リスクが低いことが明らかとなりました。魚の摂取は肺塞栓だけではなく、心筋梗塞や脳卒中などの循環器疾患リスクも下げることが期待されますので、日頃から魚を摂取するように意識することが大切です。

食事指導により腸内細菌叢が改善し、体重が減少してうつ症状がよくなる!

近年、腸内細菌叢の改善による抗肥満効果や心理的健康の改善効果が報告されています。しかし、これまでの腸内環境と食事成分に関する介入研究は、単一の食品に関するもので、日常的な食生活に即した介入効果の検証は行われて

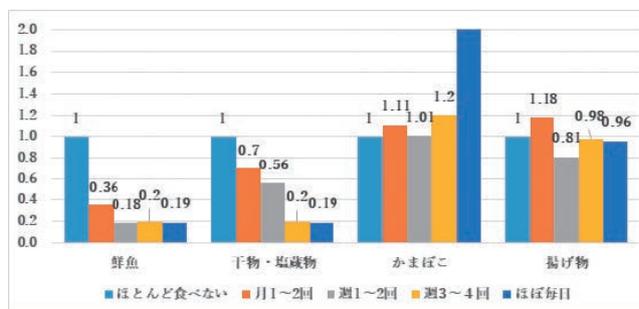


図1. 調理法別にみた魚摂取と肺塞栓死亡との関連

いません。そこで私たちは、肥満女性を対象に、腸内環境に着目した栄養教育を行い、肥満および心理的健康の改善効果を検証しました(Uemura M, et al. Eur J Nutr, 2018)。福島県内の肥満女性44名を、無作為に介入群(22名)と対照群(22名)に割り当てました。介入群には、2週間に1回、8週間に渡って、腸内環境の改善に有効な栄養素やそれを豊富に含む食品などに関する集団講義と個別カウンセリングで構成されるプログラムに参加していただきました。

プログラム終了後、介入群は、対照群に比べて食物繊維、野菜、牛乳および乳製品の摂取頻度が有意に増加しました。また、体重、肥満度、腹囲が有意に減少し(図2)、抑うつ評価尺度であるCES-Dスコアの有意な改善、そして腸内細菌の多様性の向上(Shannon: 0.12±0.42 vs -0.23±0.43, p<0.01, Simpson: 0.02±0.06 vs -0.03±0.05, p<0.01)が認められました。

これらの結果は、腸内環境に着目した栄養教育が、日本人女性の肥満と心理的健康を改善させ、さらに腸内細菌叢の多様性を向上させる可能性を示唆しました。今後は、腸内細菌叢と肥満および心理的健康の因果関係を明らかにする必要がありますと考えられます。

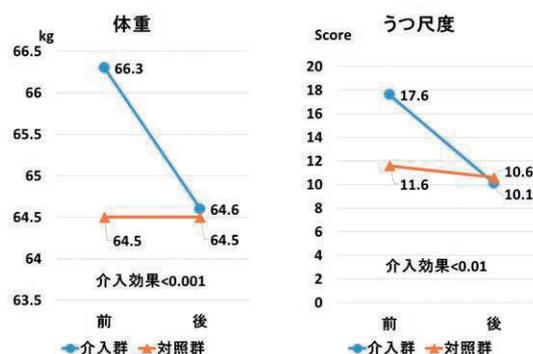


図2. 8週間の食事指導前後の体重及びうつ尺度の変化

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 μ_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、 η はある定数です。

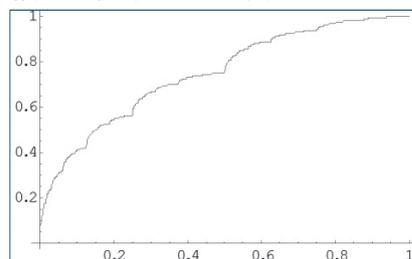


図1: μ の分布関数 $L(r, x)$ ($r=0.75$) (連続でほとんどいたるところ微分ができ、その値が1である狭義単調増加関数)

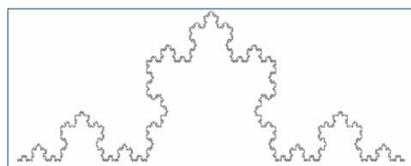


図2: $L(r, x)$ $r = \left(\frac{1}{3}, -\frac{w}{3}, -\frac{w^2}{3}\right)$ (The Koch curve on the lower half-plane on \mathbb{C})

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。

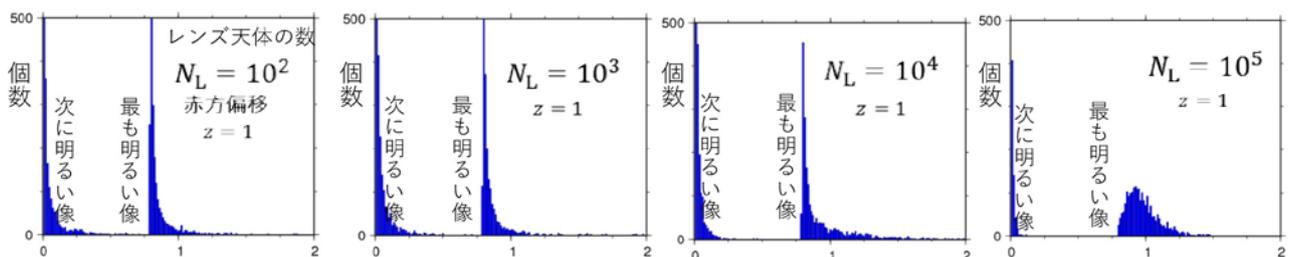
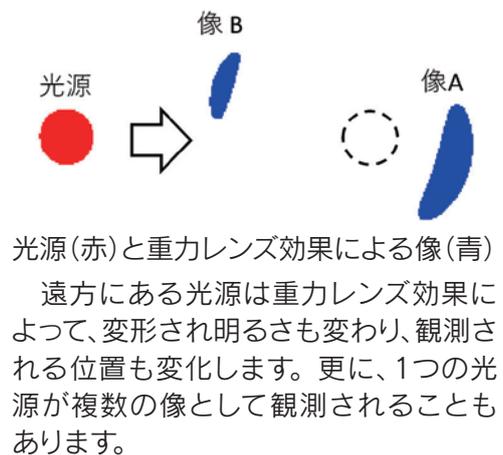
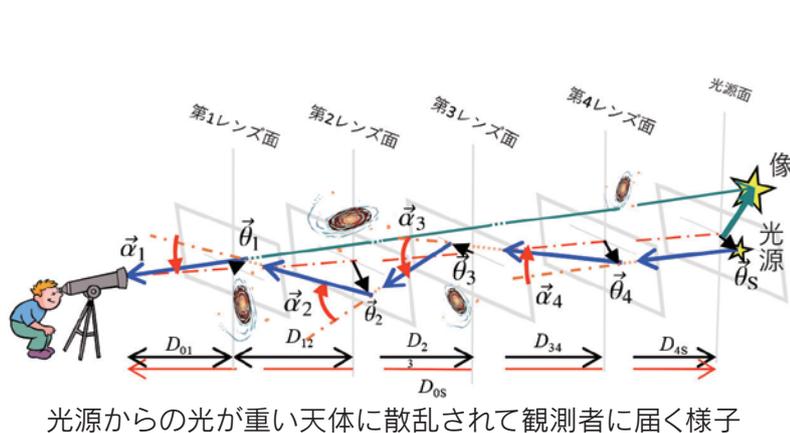
この現象は、宇宙にどれほどの重い天体がどう分布するかなどに大きく左右されます。私たちは、この現象を数値的に実現し、得られたデータを様々な観測条件を想定して1つ1つ疑似的に観測するシミュレーションコードを開発しています。このシミュレーションによって見かけの宇宙ではない、真の宇宙像に迫れるのではないかと考えています。

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



物事を抽象化し、本質的な要素を抽出する



教授 岡田 達也

当分野は昭和30年の本学進学課程開設時に誕生した統計学教室と数学教室に始まります。その後、両教室を統合して自然科学第一講座(昭和33年～)、数学講座(昭和37年～)と改称され、平成20年に医学部と看護学部

■教育

現在のスタッフは岡田達也(教授)と安達隆(准教授)の2名ですが、総合科学教育研究センター教員を兼務して、医学部1、2年生の数学、統計学、情報リテラシー、看護学部1年生の数学の授業の他、自然科学方法論、自然科学アドバンス、テュートリアルや基礎上級など少人数教育の授業、また大学院修士、博士の統計学の授業も担当しています。

数学はしばしば現実の具体的な現象から素材を得ながら、抽象的にモデル化し、現実の世界から離れた論理の世界で論証し、数理的な解析を行い、得られた結果が現実の世界に戻って現象を解明したり、方向性を与えたりします。数学的な考え方や手法によって病気の原因や発生機序を説明する新たな論理や視点、治療のための新たなツールを提供できる可能性があります。このような数学の応用を念頭に当分野では、導入教育から臨床応用まで幅広く対応可能な数学をツールとして利用できる能力の涵養を目指しています。



基礎上級におけるセミナー

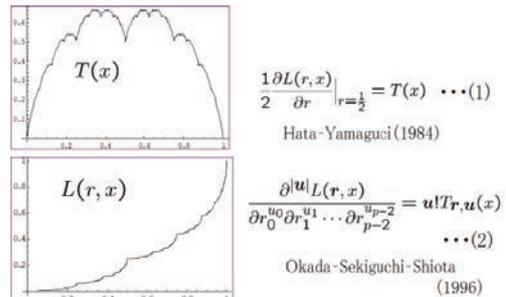
■研究

当分野ではそれぞれが独立に研究テーマを持っています。

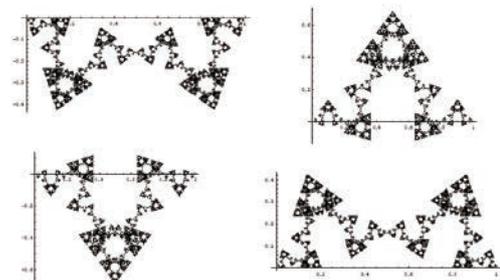
岡田の研究は、連続であるがすべての点で微分できない

関数(図①:高木関数)や、単調に増加するがほとんど至る所で微分係数が0になる関数(図①:Lebesgueの特異関数)など、奇妙な振る舞いをする関数(フラクタル関数)を道具とします。そのような関数同士の関係を調べる中で、ルベグの特異関数と高木関数を結び付けるある公式(図①の(1))が、整数論のデジタル和問題の解に結び付くという着想を得ました。ルベグの特異関数は二項測度の分布関数として定義されますが、測度と高木関数を一般化し、それらの関係を調べる(例えば、図①の(2))ことで、様々なデジタル和関数の表現を得ることができました(例えば図②)。現在は、さまざまなコード系におけるデジタル和のベキ和と指数和の表現にそれを応用するという研究に取り組んでいます。

安達の研究領域は数理ファイナンスと呼ばれる分野です。数学や物理学、統計学といった数理科学的な分析手法を駆使して、金融の諸問題に伴うリスク測定や金融商品の価格分析を行う理論体系を数理ファイナンスまたは金融工学といいます。今日、リスク回避や利益獲得を目的として多種多様な金融商品が開発され、取引量は増加してきています。これに伴い、リスク管理や適切な時価評価の重要性が高まっており、それらが重要な研究課題になっています。



図① 高木関数 T(x) と Lebesgueの特異関数 L(r, x) および、それらの関係式



図② 5の倍数を2進展開した時に現れるビット1の個数の偶・奇の出現回数を表す関数たち



自然科学講座 分子細胞生物学分野

医学の基礎となる生命科学

～多様な生命現象の共通基盤の解明を目指して～



教授 松岡 有樹

・はじめに

生物学教室は1955年に開設され、初代教授に松本彦七郎先生が着任されました。その後、森一教授、落合威彦教授が就き、2010年に松岡有樹が四代目教授に就任しました。現教室員の構成は私、五十嵐城太郎准教授、西山学即講師の三名です。講義では、主に医学部一年生を対象に、発生生物学、分子遺伝学、細胞生物学、進化学、生物学実習などを担当しています。また、看護学部や県立総合衛生学院などでも講義を行っています。

・教育について

ご存知のように、近年の分子生物学の発展を受けて医学教育の内容は極めて高度化・専門化しています。しかしその一方、本学医学部では入学者の約7割が物理・化学の受験生で、その多くは生物学に関する知識が不足しています。これらの学生は、その後の医学基礎科目で困難を生じることが多い状況です。私たちは、このような現状に危機感を持ちつつ、まずは生物学の基礎教育をしっかり行うべく努力しています。高校での生物学未履修者を対象とした講義(基礎自然科学)に力を入れるほか、学生一人一人に対応したきめ細やかな教育を行うことで、医学教育へのスムーズな移行を図りたいと考えています。

・研究について

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、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。本講座の研究の特徴は、酵母菌やゾウリムシなどの下等生物から軟体動物、節足動物、脊索動物などの高等生物まで、幅広い生物種を実験材料に用い、種々の分光学的解析およびX線結晶構造解析を駆使して研究を進めているところです(図1)。

また、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メチルアミン-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(図2)。最近ではヒト・ヘモグロビンの結合酸素の安定

性に関する研究も進めています。この知見は、将来的には人工血液の設計などにも応用が可能であると思います。

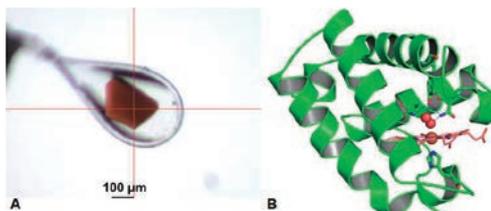


図1: 原生動物テトラヒメナのヘモグロビン結晶 (A) とX線結晶構造解析によって得られた立体構造 (B) α ヘリックス構造をリボン、ヘムに結合した酸素分子を球、近傍のアミノ酸残基を線で示す。



Photo by Couseauand Perrota(1998)

図2: 食材として利用される深海魚ホキ(南東太平洋および南西大西洋に分布、体長1m強)

・地域貢献について

福島県民との連携を深め、地域の復興・発展の一助となるとともに、医学を志す学生を一人でも増やすべく、本講座では毎年、公開講座や公開実習を開催しています。昨年は、医療系への進学を望む県内高校生を対象に、コハク酸脱水素酵素の実習を行いました。また、福島県教育センターでは、高校理科教諭に対して模擬実験を提供しています。さらに県立須賀川支援学校医大校の子供たちを対象とした実験教室「キッズラボ」にも積極的に参加しています(図3)。

・終わりに

講義が終わった夕刻になると、本教室には自然と学生が集まり、スタッフに疑問点を質問したり、学生同士で学生生活の悩みや喜びを語っていく姿が見られます。こんなアットホームな雰囲気は本教室のもう一つの側面です。



図3: キッズラボの様子



自然科学講座 数理物質科学分野

現代医学の研究や診療の多くは物理学の知見が基盤



教授 開 康一

当分野は自然科学講座に属しています。数理物質科学の名を冠していますが研究や教育の内容は物理学です。現在の構成員は、開康一(教授)、吉田宏(准教授)、小澤亮(講師)の3名です。

開は2018年4月に着任しました。固体、特に有機物質中の電子の状態を核磁気共鳴(NMR)を用いて研究を行っています。多くは絶縁体と考えられていた有機物でも、ある種のものには銅など通常金属並みに高い伝導性を持つことが見いだされています。一方で、通常金属とは異なる性質も示します。有機物中の電子状態の理解が生体物質における電気信号の解明に役立つことを期待しています。

吉田は天体物理学の研究、特に観測的宇宙論における重力レンズ効果の理論的研究を行っています。天体の重力によって、近くを通る光の道筋が曲がり、その結果、1つの光源が複数観測されたり、変形して観測されたりする現象は「重力レンズ効果」として知られています。遠方にある天体からの光が重力レンズ効果や、それがどのような観測量にどう現れるのか等を、理論計算を通して調べています。

小澤はパワースペクトル密度と傾きヒストグラムを用いた表面物性評価に関する研究を行っています。表面物性の中でも特に表面形状に大きく依存する金属表面からの電子の取り出しやすさ、摩擦の大小・摩擦しやすさなどをターゲットにしています。例えば、材料が実際に摩擦する前に表面形状から摩擦しやすさを推測することができないか調べています。

また、当講座では震災以前から研究室内の環境放射線を継続測定しておりました。現在でもその測定を継続し、定期的に現状を外部に情報発信しています。

私たちは研究手法や専門分野がそれぞれ異なり、物理学の教育と研究を行うのにバランスの良い状態だと思っています。それぞれの興味とセンスで研究を行っており、それとともに授業を担当しています。現代医学の研究手法や診療技術はその多くが物理学の知見を基盤にしています。物理学を理解し、どのように医学に応用されているかを知ることによって医学をより深く理解できます。自然科学の基礎としての物理学と医学・医療・看護学との接点を模索しながら、医学部における物理学の確立をめざしています。

以下に研究成果の一つを簡単に紹介します。これ

は開が着任前から継続している研究ですが本欄で紹介させていただきます。

(BETS) 2FeCl_4 という有機物は低温で絶縁体ですが、強磁場下で金属に、さらに強い磁場の印加により超伝導になります。通常の超伝導体は「磁場をかけると超伝導状態が失われ、通常金属に」なります。一見不思議です。しかし、NMRの測定結果(図1)を解析することにより「有機分子の伝導電子がFeの磁性と強く相互作用したための補償効果」(図2)であることが実証できました。単位胞にFe(鉄)が含まれていることと独特の結晶構造がミソだったのでした。NMRは物質中の目的の原子核の位置を「微視的に」観測することができるので物質中を小人になって見てきたような観測が可能です。NMRのこのような性質はMRIとして医学に実用化されています。このような研究が生体物質中の分子や電子の働きの解明にも活かしたら嬉しいと考えています。

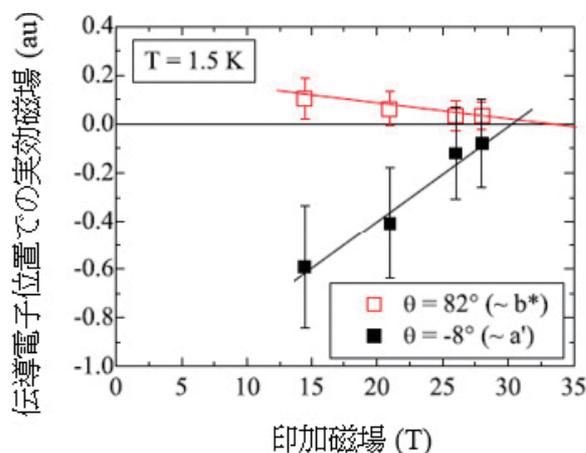


図1 伝導電子が感じる磁場が磁場印加とともに減少している。試料に磁場を印加することは伝導電子が感じる磁場を減少させている。つまり、伝導電子にとっては「教科書的な」超伝導であった。

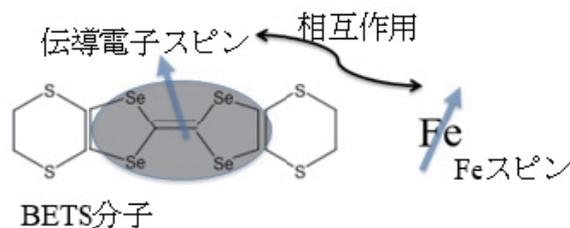


図2 有機分子とFeの磁性との相互作用の概念図

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
心臓病先進治療学講座 義久 精臣 教授

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。

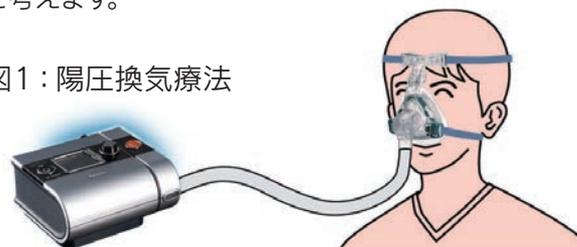
当講座では心疾患と関連する睡眠時無呼吸症候群の診断と治療に関する診療と研究を行っています。経鼻的持続気道陽圧(CPAP)や順応性自動制御換気(ASV)による陽圧換気療法は睡眠時無呼吸症候群患者の心・血管機能や予後を改善させることが期待されています。

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

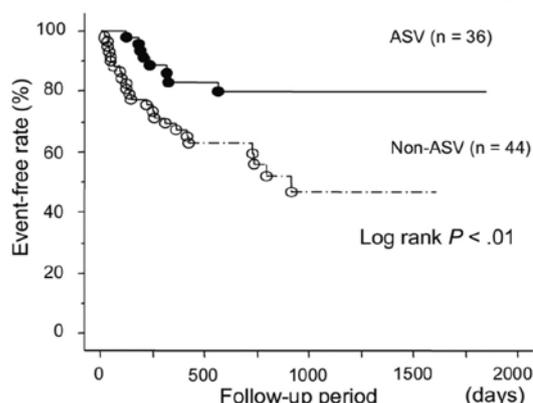


図3：陽圧換気療法用マスク



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



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、吻合シミュ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ミュ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)

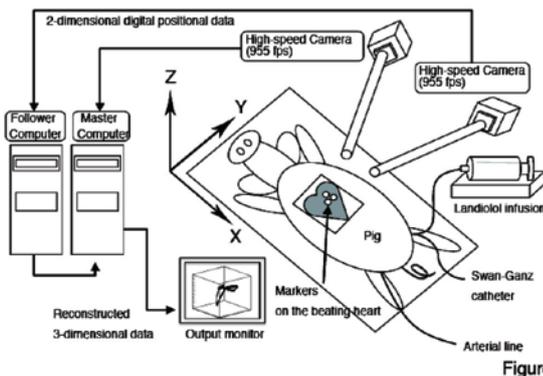


図: 2台の高速デジタルカメラとコンピュータを用いた拍動心表面3次元運動解析システム

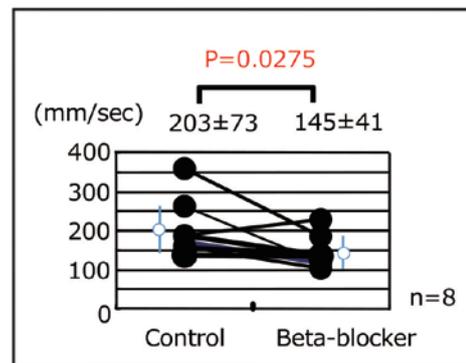


図: ベータ受容体遮断薬が冠動脈運動に与える影響

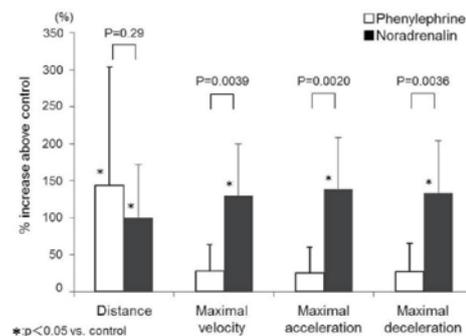


図: 血管収縮薬が冠動脈運動に与える影響

キーワード 心拍動下冠動脈バイパス術、血流評価、血管吻合シミュレータ

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」とは何に由来するものでしょうか？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。

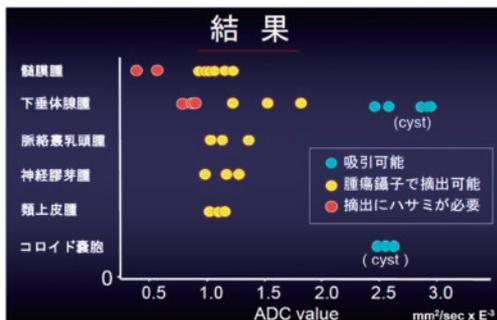
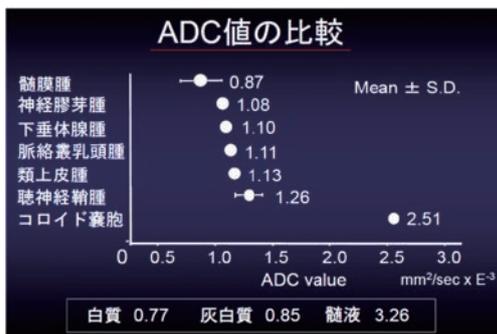
産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

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、ロックウェル、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。現在、頭蓋骨に囲まれた脳に対する確立されたMREはありません。我々は独自で開発した装置を用いて頭部に対するMREの検証を開始しています。また新たなシーケンスの開発や従来のシーケンスの組み合わせも必要と考え、研究を進めています。

キーワード 脳腫瘍、硬さ、MRI、超音波、画像診断

新規レーザー照明装置を用いた 新たな蛍光撮影法の開発



脳神経外科学講座 佐藤 拓 講師

概要(特徴・独自性・新規性)

我々は長寿命、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、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」を独自に開発しました。この機器は、海外でも評価されました(第27回欧州脳卒中会議・研究者賞受賞(2018年4月))。

フルオレセイン(蛍光物質)を用いた術中蛍光血管撮影においても、レーザー照明装置は有用であることを証明しました(Oper Neurosurg, in press)。このレーザー照明装置を用いて、手術における新たな蛍光撮影法を開発することが本研究です。

産学連携の可能性と研究室からのメッセージ

本研究は、産学官連携の枠組みを利用し、研究開発を行っております。このレーザー照明装置は本邦で販売しておりますが、さらに海外展開を目指しております。

レーザー照明装置を用いた蛍光撮影は脳腫瘍や脳血管障害などの脳神経外科手術はもちろん、他科の顕微鏡手術や鏡視下手術にも有用です。

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。

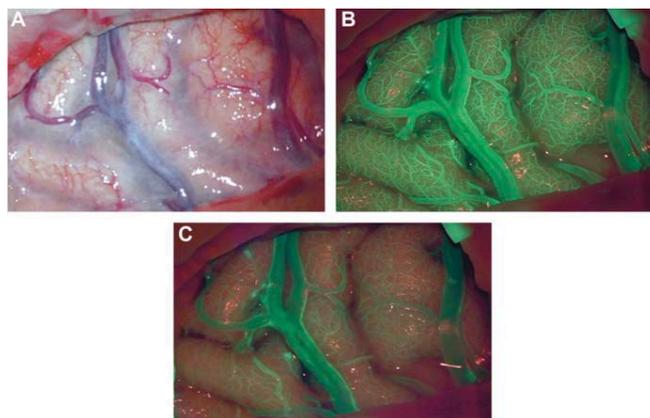
お気軽にご相談いただければと思います。

研究概要図

[レーザー照明装置]

他大学との共同研究により、顕微鏡用照明としての安全性を確認しました。

我々は基礎実験においてもこの装置の安全性や有効性を証明し、さらに様々なメリットがあることを報告しました(PLoS One, 2018)。



doi.org/10.1371/journal.pone.0192112.g002

Ito Y, et al. Intraoperative fluorescence cerebral angiography by laser surgical microscopy: comparison with xenon microscopy and simultaneous observation of cerebral blood flow and surrounding structures. Oper Neurosurg (Hagerstown). 2018 Jun 12. doi: 10.1093/ons/opy159, Epub ahead of print

[フルオレセインを用いた蛍光血管撮影]

レーザー照明装置を用いることで脳組織の状態を確認しながら、同時に微細な脳血流を観察できるようになり、手術の安全性が向上しました。

キーワード 🔑 レーザー照明、手術顕微鏡、蛍光撮影

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 准教授

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

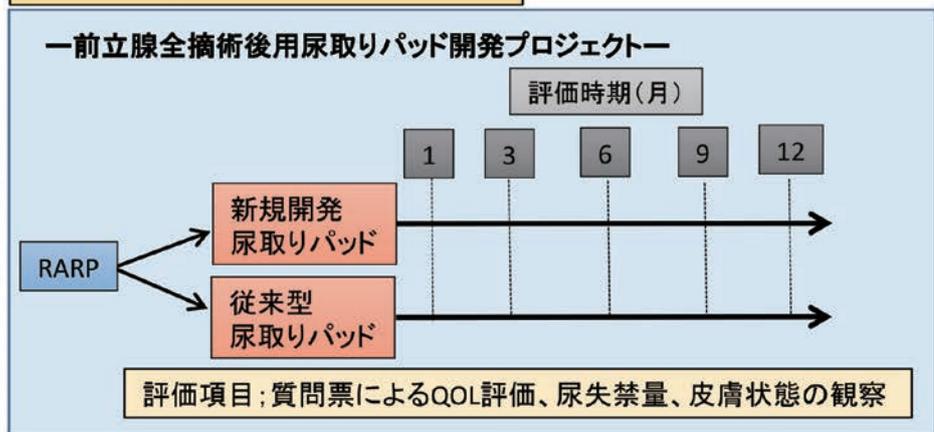


当院で使用しているダ・ヴィンチSi

前立腺全摘術後の尿失禁患者の特徴

- 活動性が高い
- ほとんどの患者さんが社会復帰
- 徐々に尿失禁は改善
- 失禁量は少ないが、年余にわたりパッドをあてる(セキュリティーパッド)

前立腺全摘術後の患者のための尿取りパッドの開発



術後尿失禁を認める患者に、従来型の尿取りパッドと新規開発型の尿取りパッドを無作為に割りつけて比較検討

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

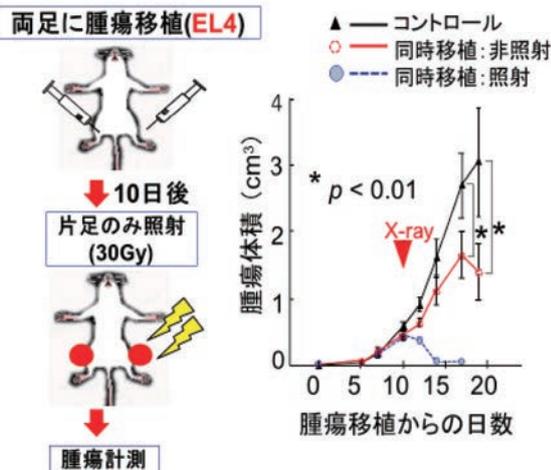
免疫療法と放射線治療の併用療法は、数十年前より研究が続けられておりますが、昨今の腫瘍免疫学の進歩により新たな可能性が見いだされ、再び、がん治療研究の重要なトピックの一つとなつております。

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

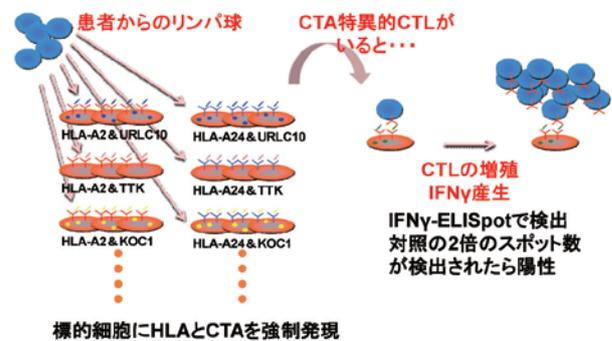
アブスコパル効果が明らかに認識できるモデルとして、私たちは、C57BL/6マウスにEL4(マウス悪性リンパ腫)を移植したモデルを報告しています。



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

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.

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

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。

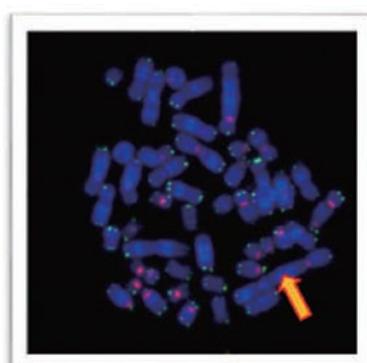
研究概要図

染色体解析による線量評価

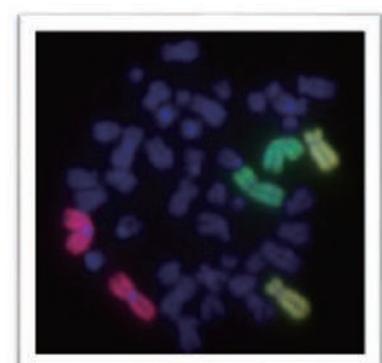
二動原体染色体及び転座による線量評価。矢印(→)は二動原体染色体を示す。



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



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 α 線、 β 線を放出する放射性核種 (^{211}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}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、 α 線

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

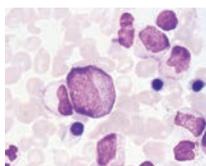
私達は、「好中球」という種類の白血球の前駆細胞を、6段階の分化段階に分けて採取し、遺伝子発現解析をしました。すると、健康人に比べて患者さんでは、分化の中盤を制御する遺伝子増加のタイミングがズれていることや同じ分画における発現も異常に高くなっていることが明らかになりました。更に、プロモーター解析や遺伝子改変動物の表現型から予想されていた転写因子とその標的分子の関係が必ずしも正しくないことがわかり、生体試料を用いて検証することの大切さを確認しました。

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

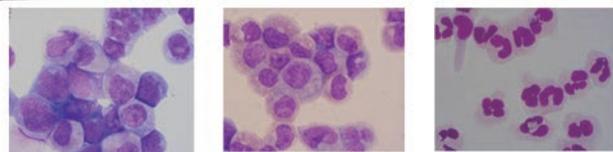
ヒト骨髄血

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

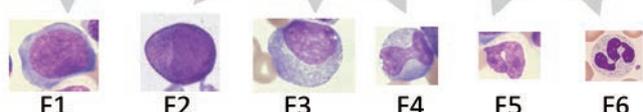


分画 1

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

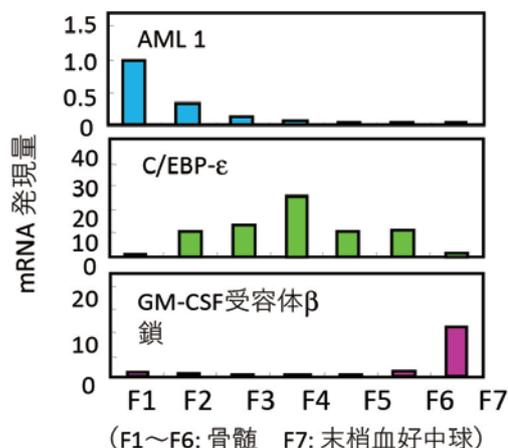
F4

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



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、国際的な視点から日本とベトナムで実施し、他の国への技術移転も開拓中です。

対象	内容
保健医療従事者	データ収集・管理・分析する技術
保健医療従事者、 教員	データを伝える技術、 事業立案法、演劇手法
保健医療従事者、 保護者	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/
※Japan Medical Association Journal 2015; 58: 1-9.

●輸入

育児支援事業は、欧米のモデルプログラムをアジアの保健サービスに適用して、その効果を評価しました。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

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】

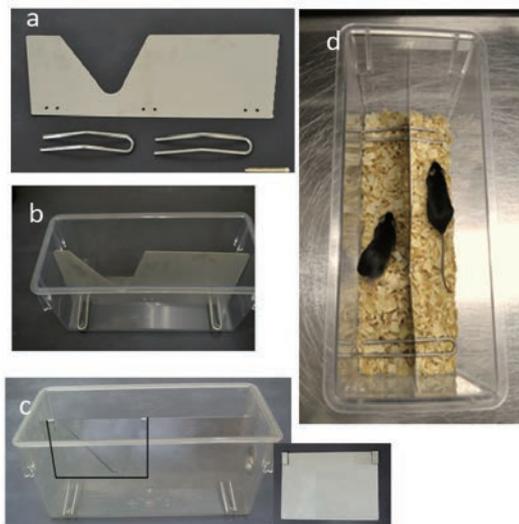
通常飼育にカードケージを使用していますが、飼育スペースの確保や個別飼育のために、小ケージ(カードケージの約半分の大きさ)を使用していました。小ケージは軽いことから、東日本大震災時に架台から落下しました。震災以降は、小ケージをカードケージに切り替えています。しかし、飼育スペースに限りがあることから、動物の収容スペースの確保が課題になりました。

【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



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る。

研究概要図

Fig. 1. ESD-SCMC procedure.

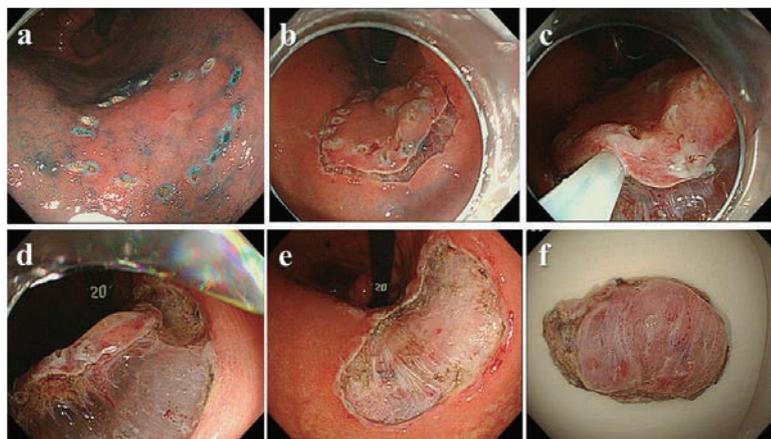


Fig. 1.

- 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

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 助教

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(peroral endoscopic 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

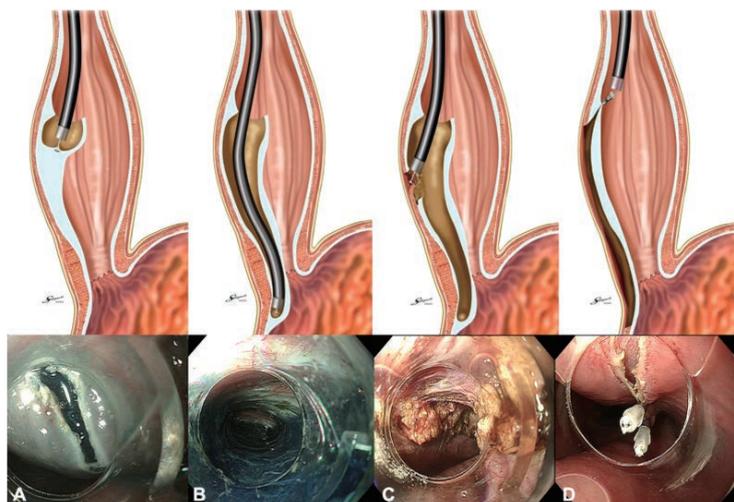


Fig1

- 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。



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

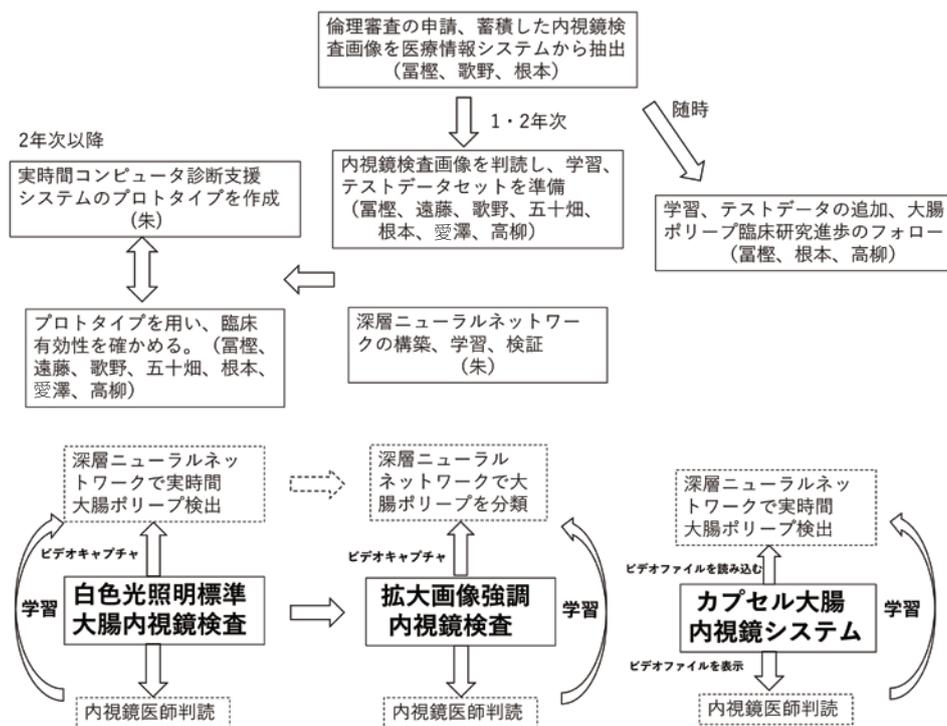
概要(特徴・独自性・新規性)

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、深層学習(deep learning)によりポリープ診断のアルゴリズムを構築し、ex vivoでの検証を終了した段階にあり、この結果は内外の学会等で発表を予定しています。さらに、今年度中に臨床試験を終了し、実用化を目指しています。実現できれば、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

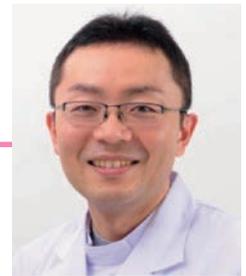
AI技術の内視鏡診療への応用は、直近数年間に急速に進化しており、スピード感をもって研究を進める必要があります。さらに、精度の高い深層ニューラルネットワークの構築のためには、多数の良質の画像と臨床データの紐づけを行い、これを深層学習させることが不可欠です。AIを用いた内視鏡診断に興味のある方は、遠慮なく連絡ください。一緒にAI研究をすすめていきましょう。今年度は、産学連携にも積極的に取り組みたいと考えていますので、企業の関係者も歓迎します。まずは、ご連絡ください。

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

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

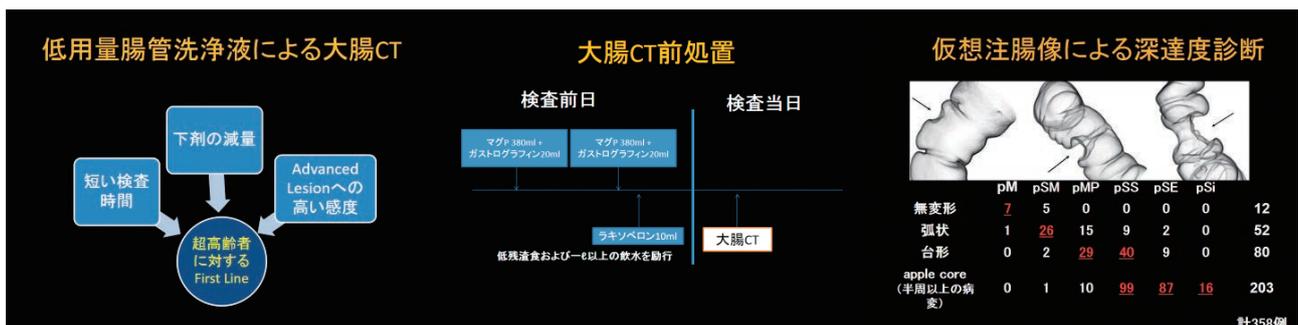
これまで消化器内視鏡機器メーカー・製薬会社と共同研究を計画し、現在、二つの受託研究が現在進行中です。私たちの講座は、臨床医だけから構成されていますが、臨床に直結した内容であれば基礎的な研究にも関わりたいと考えています。小腸・大腸・肛門疾患にご興味のある方はご遠慮なくご相談ください。

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)



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

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





心臓血管外科学講座

心臓血管外科学の「魅力」



主任教授 横山 斉

心臓血管外科全てをカバーする診療領域

県内心臓血管外科治療の最後の砦として幅広いニーズに応えるため、心臓血管外科全ての領域(先天性、成人心臓疾患、大血管、末梢血管、静脈)をカバーしています。さらに今年は、重症心不全に対応するため植え込み型人工心臓認定施設となり人工心臓植え込み手術を開始しました。さらに、高齢化社会に対応するための体に優しい低侵襲手術(心拍動下冠動脈バイパス術や大動脈瘤のステント治療など)に関する研究を国内外に発信しています。

手術の魅力伝える学生実習

心臓血管外科の魅力はなんといっても手術にあります。5年次BSLでは手洗いをして手術に参加してもらいます。また、福島県内全地域に心臓血管外科施設ネットワーク(郡山3拠点、いわき1拠点、会津1拠点)を形成しているので、6年次のAdvanced BSLでは各病院においても実習が可能です。これまで多くの6年生が臨床研修病院見学をかねて各地での実習を行っています。

医工連携により完成した外科手技トレーニング機器も講座に常設しており、自由に好きなだけ血管吻合練習ができます(写真1)。BSL期間でなくても本学医学生はいつでも利用できます(連絡電話024-547-1281)。また、福島駅前に昨年オープンした外科トレーニング施設(FIST:Fukushima Institute of Surgical Training)と連携しており、学生研修医も利用できます(写真2)。

心臓血管外科サマースクールに参加しよう

全国各地から集まった医学生(4-6学年)と卒後研修医が総勢100名以上参加し、大学教授や病院部長が実技指導する一泊二日の【心臓血管外科サマースクール】(写真3)が毎年8月後半の土日に開催されます。今年は8月19-20日に

湘南のテルモメディカルプラネックスで行われました。第1日は、外科解剖講義とブタのライブ手術(人工心肺下冠動脈バイパス+大動脈弁置換+上行大動脈置換)、そしてブタ心臓を使った実技実習(血管吻合トレーニング)。夕方は全員大懇親会!全国同年代の同志を持った友人ができる貴重な機会です。第2日は、ステントグラフトシミュレーションと再びブタ心臓での実技実習(ASD閉鎖術、冠動脈バイパス手術、大動脈弁置換術)。今年は、福島医大からも6名の学生が参加し、心臓血管外科の魅力を堪能しました。

毎年4月に心臓血管外科学会ホームページで募集が開始されると、数日で満員となる人気企画です。来年は君も参加しないか?Good Luck!



写真1:心拍動下冠動脈バイパスシミュレーター



脳神経外科学講座

基礎研究から臨床研究まで



教授 佐久間 潤

脳神経外科学講座では、患者さんの診断・治療にフィードバックできる基礎・臨床研究に取り組んでいます。

近赤外/可視光同時撮影

顕微鏡カメラシステムの開発

インドシアニングリーンを用いた術中蛍光脳血管撮影によって、脳動脈瘤周囲の穿通動脈の温存や、完全な動脈瘤の処置（クリッピング）を術中に確認できるようになりました。しかしICGは近赤外線ではしか観察できず、蛍光血管撮影中の術野は白黒でした。そこで企業との共同研究で、血管と周囲の構造の同時観察ができる近赤外/可視光同時撮影顕微鏡カメラシステムを開発しました。さらに従来の可視光光源ではなく、長寿命でエネルギー効率がよく、余計な波長の光が混入しないレーザー光源を開発しました。現在も臨床実績を積みながら、改良を行っています。

覚醒下手術を用いた脳機能評価と高次脳機能温存

当講座では、脳腫瘍に対する覚醒下手術に力を入れて取り組んでいます（光が丘NEWS Letter vol.97）。術者と患者が会話や動作をしながら、様々な脳機能を守りながら腫瘍を安全に切除する手術ですが、言語やその他の高次脳機能の解明につながる現代神経科学のフロンティアでもあります。

超高磁場術中MRIを中核とした

画像誘導手術支援技術開発

2017年11月に当院手術室に3.0テスラMRIが整備され、これを中核とする統合型ナビゲーションシステムが稼働しています。新たな術中画像研究、次世代の手術支援プラットフォーム開発に取り組み、特に術中光学系画像とMRIなど放射線画像の融合技術開発とその応用研究を進めています。

神経線維腫症II型に対するペバシズマブ治療

難病の神経線維腫症II型に対して、ペバシズマブ治療が画期的な治療となることが期待されます。承認申請を目指して本学が主導する形で本年全国8施設と共同で医師主導治験を実施する予定です。

新規白質構造の探索

脳の機能を温存しながら脳腫瘍を摘出するためには、脳の機能局在の理解のみならず、機能を結ぶネットワークとしての白質構造の理解が重要です。脳の白質構造はその全貌が

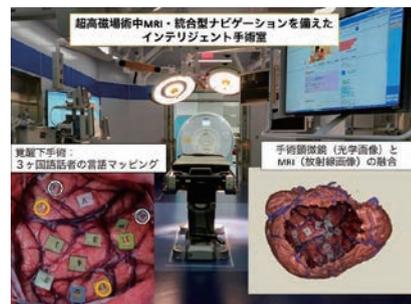
いまだ明らかになっていない“未開の地”ですが、近年の検査機器の性能の向上や高次脳機能に関する白質解剖への関心の高まりから新たな白質構造に関する報告が散見されるようになってきました。我々は高磁場MRIによる新規白質構造の検討と、Cadaverを用いた高精度白質解剖の手法開発に取り組み、機能温存と根治性向上の両方を同時に達成しうる手術アプローチの確立に挑戦しています。

髄液の研究

血液、リンパ液に続く第3の循環ともいえる脳脊髄液には多くの謎があります。我々は生化学講座との共同研究で髄液中の糖タンパク質を測定し、水頭症やアルツハイマー病、脳腫瘍などの新しい診断マーカーの開発に取り組んでいます。



	キセノン	レーザー	
光源設定	Lv13	15%	25%
光量	35mW	21mW	35mW
パワー	(6.6mW/cm ²)	(3.9mW/cm ²)	(6.6mW/cm ²)
画像			
	同じパワーでもレーザーの方が明るく動揺しています		





形成外科学講座

身体のあらゆる形態異常の改善を目指す “Creative Surgery”



主任教授 小山 明彦

形成外科はケガや腫瘍あるいは先天的な疾患などが原因で体に生じた組織欠損や変形を対象とし、あらゆる技術を駆使して、機能はもちろん、形態的にもより正常に、より美しく再建することを目的とした外科系の専門領域です。具体的な治療対象は、切り傷・擦り傷・顔面の骨折などの外傷、唇裂口蓋裂、耳介変形、胸郭変形、多指症・合指症などの先天性形態異常、皮膚腫瘍、瘢痕やケロイド、熱傷、褥瘡や下肢潰瘍などの難治性潰瘍、そして頭頸部再建や乳房再建のような他科治療後の再建など、非常に多岐にわたり、それらに対し、さまざまな技術開発を行ってきました。それらの中から、いくつか私達の取り組みを紹介します。

【マイクロサージャリー： 薄型遊離皮弁のrefinementと応用】

形成外科は顕微鏡やルーペを通し、非常に微細な器具を用いて行う微小手術（マイクロサージャリー）を駆使し、血管吻合により血行を再開して大きな組織の移植を行う「遊離皮弁術」を行い、各種再建外科に利用しています。遊離皮弁では、皮膚皮下組織や筋肉を含むなど、その厚みが問題となることがあるため、私達は深部血管から皮膚に直接入る血管の解剖研究を進め、皮膚と僅かな皮下組織のみで構成される極めて薄い遊離皮弁の開発を行ってきました。これにより広範な組織欠損の修復を、脂肪除去などの二次修正無しで再建することが可能となり、皮弁採取部の犠牲も最小化されています。現在採取部の可能性や適応疾患の拡大にさらなる臨床研究を続けています。

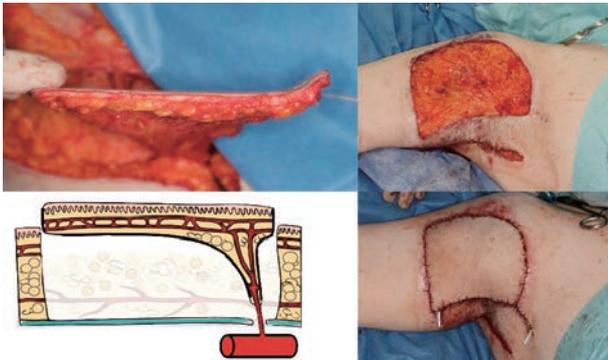


図1：薄型遊離鼠径皮弁による熱傷潰瘍の再建
皮膚穿通枝を同定し、限界まで厚みをなくした遊離皮弁を腋窩に移植

【唇顎口蓋裂：術前矯正と一期手術】

唇裂・口蓋裂は、わが国における発生頻度が500人に1人とされる、最も多い外表奇形です。この疾患は著しい外貌の問題の他、言葉や咀嚼の問題など、コミュニケーションや生活の根幹に係る重大な障害をとめない、その治療には出生から社会人となるまで、長期間に渡って機能と整容の両面から様々なアプローチが必要となります。裂を閉鎖する必須の手術は、成長や言葉に配慮し、口唇、口蓋、歯槽をそれぞれ別々に3期に分けて行うのが現在の標準戦略となっています。

しかし、早期の正常構造の獲得による機能的なメリット、そして患者や家族の心理的・身体的・経済的負担軽減を追求し、私達はこれを一次的に生理的構築を得る戦略に挑んでいます。そしてそれを可能にしたのが、革新的な術前矯正です。生後すぐから口腔内にプレートを装着し、裂幅の狭小化をすすめ、口唇・鼻そして顎形態を整え、生後約半年で手術が可能となります。手術では、唇裂、顎裂、口蓋裂をlayer-to-layerの連続的な直接縫合で閉鎖し、可能な限り生理的構造を構築します。

技術革新の連続こそが形成外科の歴史であり、形成外科そのもので、まさに“creative surgery”と称される魅力あふれる外科系臨床分野です。私たちは深い知識と高度な技術の習得のみならず、新たな技術開発に日々挑んでいます。



↑ 図2：片側唇顎口蓋裂一期手術症例
裂のすべてを連続的にlayer-to-layerで直接閉鎖し、可能な限り生理的な構造を一次的に構築

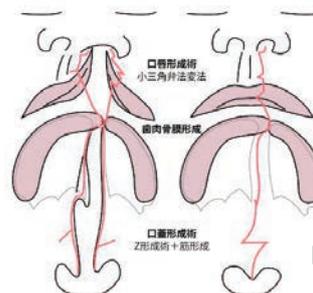


図3：一期手術術式のシエーマ



放射線医学講座

画像診断の高精度化を目指して



主任教授 伊藤 浩

放射線医学講座では、放射線画像診断に関する診療・研究・教育を行っています。放射線画像診断には、X線単純写真からCT、MRI、血管造影、さらにPETやSPECTなどの核医学が含まれ、これらの画像診断モダリティによる形態画像と機能画像を合わせた総合画像診断を展開しています。総合画像診断を展開していく上では、個々の画像診断モダリティによる画像診断の高精度化と、画像診断モダリティの有効な組み合わせによる画像診断の高精度化の両面から研究を進めていくことが重要ですが、当講座ではこの両面から脳神経領域をはじめとする全身の画像診断の高精度化を目指した研究を行っています。

頭部CT検査における逐次近似法の有用性

個々の画像診断モダリティによる画像診断の高精度化として最近取り組んでいる研究課題が、CTにおける画像再構成法として最近実用化された逐次近似法の評価に関する研究です。CTはX線の吸収値（CT値）を3次元的に計測し画像化するものですが、CT値の空間分布を再現するために、360°方向から収集した2次元のX線投影データを逆投影することにより3次元の断層画像を得ています（フィルター逆投影法）。近年、より正確にCT値の空間分布を再現する画像再構成法として逐次近似法が実用化され、ノイズやアーチファクトの少ない断層画像が得られるようになりましたが、当講座では頭部CT検査における逐次近似法の有用性について研究を進めています。逐次近似法による頭部CT画像は、従来のフィルター逆投影法によるCT画像と比べると画像ノイズが少なく、灰白質と白質のコントラストが向上する

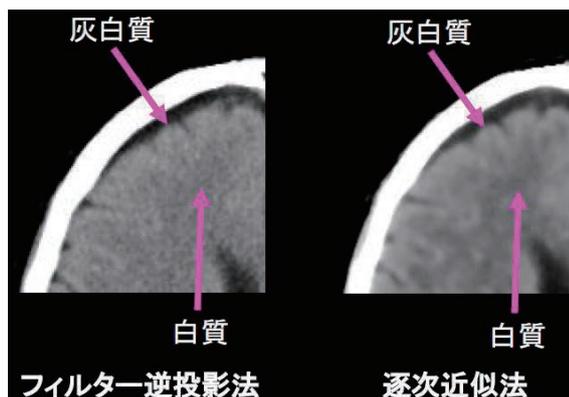


図1 フィルター逆投影法と逐次近似法によるCT画像

ことが明らかになりつつあり（図1）、急性期脳梗塞における” Early CT sign”（灰白質と白質のコントラストが不明瞭化する所見）の検出能の向上が期待されます。

PET/MRI装置を用いての脳内ブドウ糖消費量の画像化

また、画像診断モダリティの組み合わせによる画像診断の高精度化として取り組んでいる研究課題の一つが、国内で最初に導入されたPET/MRI装置を用いての脳内ブドウ糖消費量の画像化に関するものです。PETで計測される脳内ブドウ糖消費量は、認知症などの疾患において疾患に特有の脳内部位で低下します。しかし、PET画像は空間分解能に限界があるため、脳萎縮の影響を受けて脳内ブドウ糖消費量が低く評価されてしまいます。そこで、PET/MRI装置でPETと同時に撮像されたMRIによる形態画像を用いて補正を行うことにより、脳萎縮の影響を除外した単位灰白質量当りの脳内ブドウ糖消費量の画像を得ることができます（図2）。このように、MRIによる形態画像を用いて高精度化されたPET画像を用いることにより、認知症などの画像診断の精度が向上することが期待されます。

認知症研究の発展にも寄与

近年ではPETによる分子イメージング技術の発展が目覚ましく、本学でも認知症におけるアミロイドイメージングができるようになりました。また、認知症におけるタウイメージング用の放射性薬剤の導入も計画されており、認知症研究の発展が期待されています。当講座では先端臨床研究センターと密接に連携して、PET/MRI装置を用いた分子イメージング研究も進めていきます。

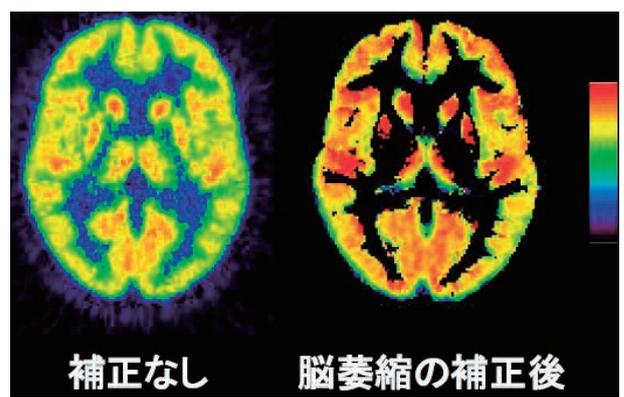


図2 MRIによる脳萎縮の補正前の脳内ブドウ糖消費量画像と補正後の画像



麻酔科学講座

麻酔薬の血中濃度推移を可視化するための臨床研究



准教授 小原 伸樹

今回は、静脈麻酔薬の薬物動態学・薬力学研究について紹介します。

学生の皆様は、様々な疾患に対して、治療に適した薬物名を学ぶことが多いと思います。麻酔科学でいえば、「どの麻酔薬を選択するか」ということですね。しかし、臨床では、薬物の選択が正しいのは大前提で、「どのタイミングでどれだけの量を、どういうやり方（一回投与か持続投与）で投与するのか」が重要です。

「それは、教科書や薬物の添付文書に書いてあるのでは？」という声が聞こえてきそうですね。確かにその通りです。しかし多くの場合、例えば1mg/kg - 3mg/kgのように、ある程度の幅をもって記載されています。加えて麻酔薬というのは、治療に必要な量と、有害なことが起きる量が近いという特徴を持ちます。さらに、例えば体格や年齢の違い、また同じ患者であっても全身状態や併用薬によって、麻酔薬の必要量は変わります。このような理由で、一般的には許容範囲内でも、多すぎる（循環抑制や覚醒遅延などの副作用）、または、少なすぎる（術中覚醒の可能性）ということが起こりえます。適切な投薬量の調整を古来より、「匙かげん」と呼んでいました。それをより科学的に行う方法を検討するのが、薬物動態学・薬力学の研究と言えます。

具体的な方法ですが、麻酔中の患者から採血し、高速液体クロマトグラフィー（写真）などを用いて麻酔薬の血中濃度を測定します。それらのデータをコンピューターで解析します。こうして、その麻酔薬の臨床的に重要な特徴を明らかにしたり、数学的なモデルを作成して血中濃度予測を可能にしたりします。同時に、脳波などの麻酔効果指標を検討することもあります。



写真 高速液体クロマトグラフィー

・解熱鎮痛薬アセトアミノフェンの薬物動態解析

添付文書では100mlの製剤を15分で投与することが推奨されています。当講座では血圧低下の副作用を避けるためにより緩徐な投与をした場合、血中濃度がどのように推移するか検討し、薬物動態モデルを作成しました。これにより、長時間の血中濃度シミュレーション（図）が可能になりました。（J Anesth 2017）

・鎮静薬デクスメトミジンの薬物動態解析

従来は集中治療患者に用いられてきた薬物ですが、最近手術中も使用可能になりました。脊髄くも膜下麻酔に併用した場合の薬物動態は不明でしたが、本研究により、従来数多く発表された薬物動態モデルの中で、臨床的に利用可能な1つを見い出しました。（J Anesth 2017）

・麻薬レミフェンタニルの肥満患者における薬物動態解析

手術室で最も多く使用される麻薬ですが、高度肥満患者における薬物動態は長らく不明でした。そこで世界中のデータを用いて、海外の研究者と協力し、精度の高いモデルを作成しました。（Anesthesiology 2017）

なお、この研究分野では、2013年、2014年および2017年にJSIVA（日本静脈麻酔学会）賞を、2016年に麻酔科学サマーセミナー若手賞を受賞しています。

当講座の医師は、大学院生、専攻医および専門医と様々なキャリアの段階で臨床研究、または今回紹介できなかった基礎研究を行なっています。

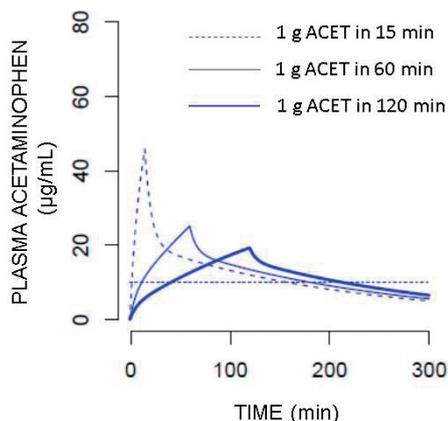


図 アセトアミノフェンの血中濃度シミュレーション



放射線腫瘍学講座

新たな標準治療の確立に向けて



主任教授 鈴木 義行

放射線治療は、ピンポイント(局所)治療から免疫療法を併用した全身治療へ

2014年8月1日に放射線腫瘍学講座が開講し、間もなく4年半が経とうとしています。一昨年は、最新型の放射線治療機器(図1)が稼働し、強度変調放射線療法(IMRT)や定位照射(SRS/SRT)といった、いわゆる“高精度放射線治療(ピンポイント治療)”を受ける患者さんの割合が急増しました(約3%→約25%)。患者数も、お陰様で約800人、開講前と比べて約40%増となっております。

放射線治療の分野は、数十年來、機器やIT技術の進歩による“治療の高精度化”がメインテーマでした。粒子線治療(陽子線・重粒子線)といった次世代の治療も、この延長線上にあります。“治療の高精度化”により、有害事象を増やすことなく照射線量を増やすことが可能となり、放射線を照射した腫瘍の制御率(局所制御率)は多くの癌種で70~90%以上まで改善し、その結果として生存率も改善してきました。



図1

しかし、局所制御率が100%に近づき、局所制御率・生存率のこれ以上の改善が望め難くなってきている状況下において、特に転移・浸潤する悪性腫瘍の更なる生存率の改善には、これ以上の“治療の高精度化”ではなく、“転移の抑制”が重要なテーマとなることは明白かと思えます。放射線腫瘍学講座では、「放射線による抗腫瘍免疫の亢進・活性化」、「免疫療法と放射線治療の併用療法」を主たる研究テーマとしてトランスレーショナル・臨床研究を行っております。

放射線治療の分野では、“アブスコパル効果”として知られる、照射された腫瘍だけでなく、照射範囲外の腫瘍も縮小・消失する現象が古くから知られています。ただ、ごく稀にしか起きない現象であることから、放射線治療による抗腫瘍免疫の活性化が原因の一つと考え

放射線による抗腫瘍免疫の活性化・増強

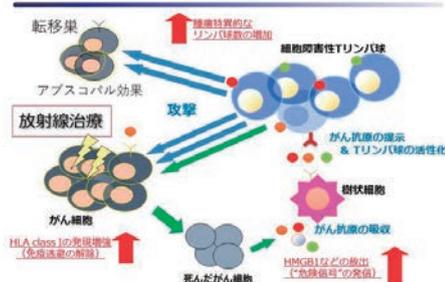


図2

られてはいたものの、メカニズムの解明にまでは至っていませんでした。近年の腫瘍免疫学の発展により、徐々に解明が進み、現在では図2のようなメカニズムによって起こることが報告されています。また、臨床的には、免疫チェックポイント阻害剤と併用することで、抗腫瘍免疫が相乗的に増強されることが判り、抗PD-1抗体や抗CTLA-4抗体などとの併用治療で、アブスコパル効果が高頻度に認められることも報告されています。現在、世界で100試験以上の免疫チェックポイント阻害剤と放射線治療の併用療法の臨床試験が行われています。我々も、昨年3月より、消化管外科学講座と共同で、進行・再発胃癌患者に対する3次治療として、Nivolumab(抗PD-1抗体)と放射線治療の併用療法の医師主導臨床試験を開始いたしました(図3)。順調に患者のエントリーが進んでおり、結果を楽しみにしています。

また、一昨年6月には、本学と米国オハイオ州立大学放射線治療科との間で、教育・研究を含む協力協定が締結され、現地での医学部6年生の臨床実習が始まりました。米国屈指の放射線治療の拠点病院と、教育・研究・臨床の分野で人事交流も含めて連携をしていく予定です。医大から、世界的にも最新の放射線治療の情報を発信できるよう、診療・教育・研究に取組んでまいります。

進行・再発胃癌に対する抗PD-1抗体併用放射線治療(CIRCUIT試験)



図3

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・検査・創薬	57
い	池添 隆之	血液内科学講座 (講座の今)	Globalに活躍できる医師の育成を目指して	細胞・がん	33
	池田 和彦	輸血・移植免疫学講座 (講座の今)	造血幹細胞：基礎から臨床へ	細胞・がん	38
	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	83
	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	89
	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
	伊藤 浩	放射線医学講座 (講座の今)	画像診断の高精度化を目指して	技術開発	121
	井上 直和	細胞科学研究部門	受精の分子生物学	生 殖	78
	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	82
	岩淵 真澄	整形外科・脊椎外科学講座 (会津医療センター)	脊椎・脊髄疾患に対する手術およびリハビリテーション機器の設計と開発	病態・検査・創薬	61
う	宇川 義一	神経再生医療学講座	神経変性疾患の生理学的バイオマーカーの検討 発症前治療の開発に向けて	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	115
え	永福 智志	システム神経科学講座 (講座の今)	認知・行動の脳内情報処理過程を探る	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・脊髄疾患に対する手術およびリハビリテーション 機器の設計と開発	病態・検査・創薬	61
お	大井 直往	リハビリテーション 医学講座 (講座の今)	患者さんが将来どこにいても、いきいきと元気で過ごし ていけるように	病態・検査・創薬	75
	大河原 浩	血液内科学講座	造血幹細胞移植後の治療関連合併症の病態解明	病態・検査・創薬	52
	大竹 徹	乳腺外科学講座 (講座の今)	次世代の乳癌個別化医療に挑む	細胞・がん	36
	大津留 晶	放射線健康管理学講座 (講座の今)	東日本大震災と原発事故の教訓をどう伝え、どう生かして ゆくべきか	社会・疫学	84
	大平 哲也	疫学講座 (講座の今)	食事で疾病予防! ～血液をサラサラにして腸内細菌叢を改善するために～	食品科学	95
	大平 弘正	消化器内科学講座 (講座の今)	“よく学び体得し、次へ飛躍せよ”をモットーに	病態・検査・創薬	63
	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	83
	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	96
	岡田 達也	自然科学講座 数理情報学分野 (講座の今)	物事を抽象化し、本質的な要素を抽出する	理 数	98

	氏名	講座名	テーマ	カテゴリー	ページ数
	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	生殖	77
	小椋 正人	生体物質研究部門	プレニルオキシキノリンカルボン酸(PQA) 誘導体の生物活性解析 新規神経保護剤PQA-11	病態・検査・創薬	60
	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	117
	小原 伸樹	麻酔科学講座 (講座の今)	麻酔薬の血中濃度推移を可視化するための臨床研究	技術開発	122
	小山 明彦	形成外科学講座 (講座の今)	身体のあらゆる形態異常の改善を目指す “Creative Surgery”	技術開発	120
	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	108
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	27
	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	93
	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	46
	金光 敬二	感染制御医学講座 (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	49
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	20
	黒田 直人	法医学講座 (講座の今)	備えるための研究	神経	25
こ	河野 浩二	消化管外科学講座 (講座の今)	癌に対する集学的治療の成績向上のための Translational Research	細胞・がん	34
	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・検査・創薬	56
	小島 祥敬	泌尿器科学講座 (講座の今)	現象からメカニズムへ	病態・検査・創薬	72
	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	110
	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	19
	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・検査・創薬	54
	紺野 慎一	整形外科科学講座 (講座の今)	自らを律し、患者さんの「痛み」を理解して対応できる整形 外科医を育成	病態・検査・創薬	68
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	14
	齋藤 拓朗	外科学講座 (会津医療センター) (医学教育システム開発センター)	医学教育資材の開発	技術開発	116
	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	44
	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	107

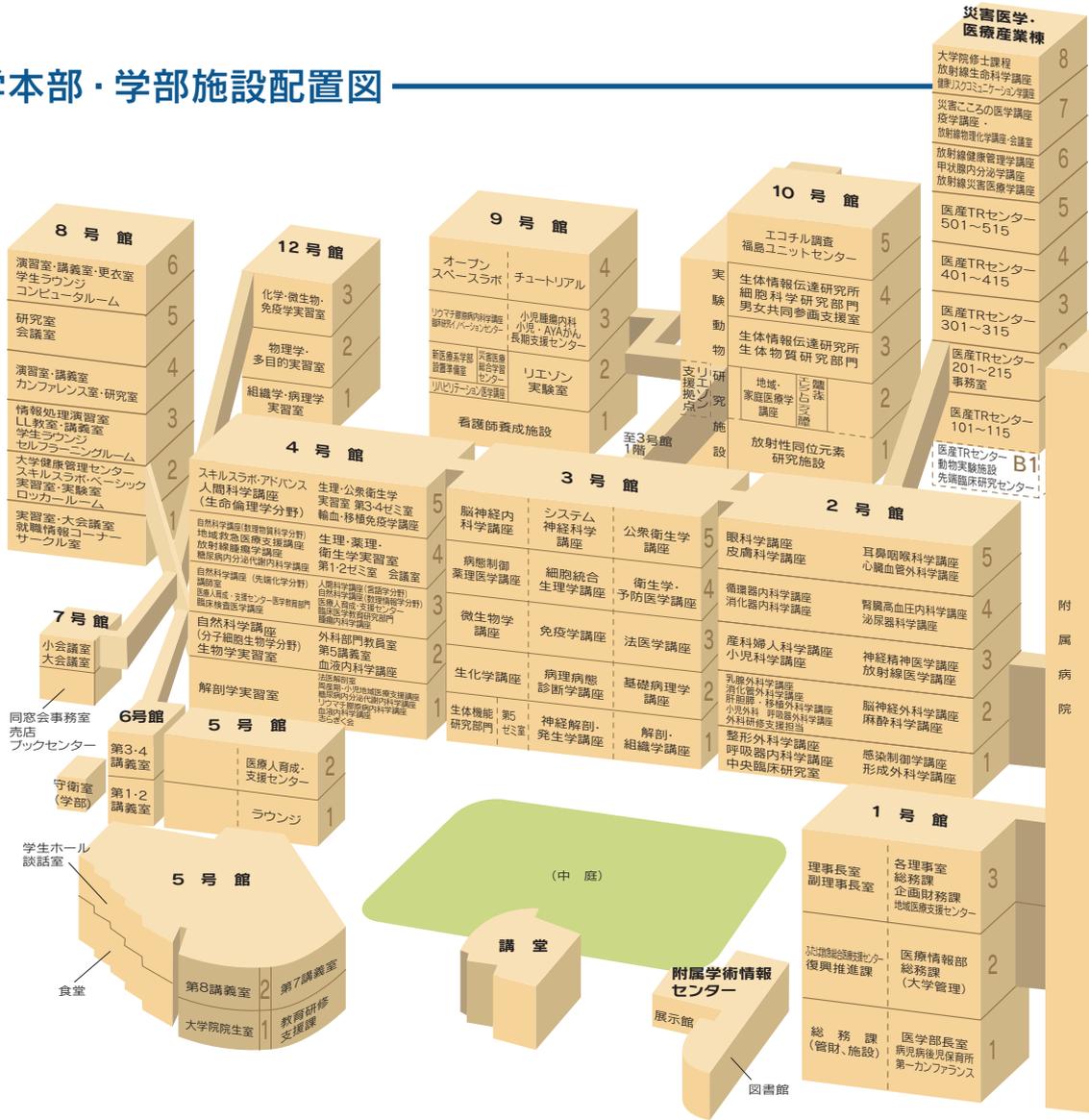
	氏名	講座名	テーマ	カテゴリー	ページ数
	佐久間 潤	脳神経外科学講座	腫瘍の硬さ評価と、腫瘍の硬さを術前に推測するための診断法の開発	技術開発	103
	佐久間 潤	脳神経外科学講座 (講座の今)	基礎研究から臨床研究まで	技術開発	119
	佐々木 栄作	腫瘍内科学講座	東日本大震災前後におけるがん罹患動向に関する研究	社会・疫学	80
	佐治 重衡	腫瘍内科学講座	ER陽性乳癌におけるHER3の分解制御機構の解明	細胞・がん	29
	佐治 重衡	腫瘍内科学講座 (講座の今)	新しいがん薬物治療を切り拓く	細胞・がん	40
	佐藤 拓	脳神経外科学講座	新規レーザー照明装置を用いた新たな蛍光撮影法の開発	技術開発	104
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	18
	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	109
	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	48
	柴田 陽光	呼吸器内科学講座 (講座の今)	呼吸器疾患研究のエキスパート集団	病態・検査・創薬	66
	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・検査・創薬	53
	島袋 充生	糖尿病内分泌代謝 内科学講座 (講座の今)	肥満と脳内分子メカニズムの連関の解明が導く生活習慣病への新戦略 次世代へ移行するMetabolic Disorderに向けたEpigenetic Intervention	病態・検査・創薬	65
	志村 浩己	臨床検査医学講座 (講座の今)	甲状腺および臨床検査の研究から福島県の復興へ	病態・検査・創薬	74
	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・検査・創薬	59
	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・検査・創薬	76
	白土 修	整形外科・脊椎外科学講座 (会津医療センター)	脊椎・脊髄疾患に対する手術およびリハビリテーション機器の設計と開発	病態・検査・創薬	61
す	菅沼 亮太	産科婦人科学講座 生殖医療センター (講座の今)	「安心して妊娠・出産・育児のできるふくしま」の実現にむけ、これからも県民の皆様にご高水準の生殖医療を提供致します	生殖	79
	鈴木 眞一	甲状腺内分泌学講座 (講座の今)	国内唯一の内科外科合同の甲状腺専門講座	細胞・がん	39
	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	111
	鈴木 弘行	呼吸器外科学講座 (講座の今)	胸部悪性腫瘍に対する新たな診断、治療法の開発 福島から世界へ	細胞・がん	35
	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	106
	鈴木 義行	放射線腫瘍学講座 (講座の今)	新たな標準治療の確立に向けて	技術開発	123

	氏名	講座名	テーマ	カテゴリー	ページ数
	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	26
	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	51
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	111
	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	50
	石龍 鉄樹	眼科学講座(講座の今)	より良質な視機能の提供を目指して!	病態・検査・創薬	70
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	83
た	竹石 恭知	循環器内科学講座 (講座の今)	日々、新しい診断法、治療法、予防法の開発に臨む	病態・検査・創薬	62
	田中 明夫	人間科学講座 言語学分野(講座の今)	言葉の仕組みと背景を探求し、知る	社会・疫学	92
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	31
	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	43
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	114
	徳田 恵美	腫瘍内科学講座	ER陽性乳癌における各種薬物療法の治療効果予測因子の探求	細胞・がん	30
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	113
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	105
	挟間 章博	細胞統合生理学講座 (講座の今)	細胞の生死・分化とイオン環境	細胞・がん	42
	橋本 優子	病理病態診断学講座 (講座の今)	より確実に、より良い医療を行うために	病態・検査・創薬	73
	長谷川 有史	放射線災害医療学講座 (講座の今)	放射線災害という外界からの「侵襲」に対する社会・生体の「反応」に対処する	社会・疫学	86
	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・検査・創薬	58
	半谷 智辰	リハビリテーション科 (会津医療センター)	脊椎・脊髄疾患に対する手術およびリハビリテーション機器の設計と開発	病態・検査・創薬	61
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	112
	開 康一	自然科学講座 数理物質科学分野 (講座の今)	現代医学の研究や診療の多くは物理学の知見が基盤	理数	100
ふ	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	87
	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	94

	氏名	講座名	テーマ	カテゴリー	ページ数
	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	15
	藤野 美都子	人間科学講座 生命倫理学分野 (講座の今)	医療者ではない視点からの多角的な教養教育を展開	社会・疫学	91
	藤森 敬也	産科婦人科学講座 生殖医療センター (講座の今)	「安心して妊娠・出産・育児のできるふくしま」の実現にむけ、これからも県民の皆様が高水準の生殖医療を提供致します	生殖	79
ほ	細矢 光亮	小児科学講座 (講座の今)	基礎的研究をもとに新たな治療法の開発を目指す	病態・検査・創薬	69
	堀田 彰一朗	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・検査・創薬	76
	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	47
	本間 好	生体物質研究部門	プレニルオキシキノリンカルボン酸(PQA) 誘導体の生物活性解析 新規神経保護剤PQA-11	病態・検査・創薬	60
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・検査・創薬	76
	前田 正治	災害こころの医学講座 (講座の今)	災害トラウマをみつめ、手当てを考える	社会・疫学	85
	松岡 有樹	自然科学講座 分子細胞生物学分野 (講座の今)	医学の基礎となる生命科学 ～多様な生命現象の共通基盤の解明を目指して～	理数	99
	丸橋 繁	肝胆膵・移植外科学講座 (講座の今)	脳死肝移植の実施施設にも認定	病態・検査・創薬	67
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	17
	右田 清志	リウマチ膠原病内科学 講座	インフラマソームの異常に起因する免疫疾患の病態解明と治療法の開発	感染・免疫	45
	右田 清志	リウマチ膠原病内科学 講座(講座の今)	分子標的薬が導入されて治療成績が向上	病態・検査・創薬	64
	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・検査・創薬	76
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	90
	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	28
	室野 重之	耳鼻咽喉科学講座 (講座の今)	基礎研究から難治性疾患の新たな治療を探る!	細胞・がん	37
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	81
	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	88
	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

	氏名	講座名	テーマ	カテゴリー	ページ数
	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	17
	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	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	20
	矢部 博興	神経精神医学講座 (講座の今)	統合失調症の病態解明を目指して、 統合的研究を展開	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・検査・創薬	55
	山本 俊幸	皮膚科学講座 (講座の今)	臨床から湧き出た疑問を研究テーマに	病態・検査・創薬	71
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	102
	横山 斉	心臓血管外科学講座 (講座の今)	心臓血管外科学の「魅力」	技術開発	118
	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	97
	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	101
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	41
	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	32

大学本部・学部施設配置図



学内MAP



研究シーズ集 2019(Ver.5)

Collection of Research Seeds

発行元 公立大学法人 福島県立医科大学
住 所 〒960-1295 福島県福島市光が丘 1 番地
電 話 TEL 024-547-1792
E-mail liaison@fmu.ac.jp
発行日 2019 年 5 月 1 日



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



車 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。

バス 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



車 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