

2021年度

研究医コース の 手引き



兵庫医科大学

研究医コースのすすめ

私は1983年に医学部を卒業し、1年ずつ3つの病院にて研修した後、基礎医学教室の大学院生として入学しました。その理由は医学博士を取りたかったことと、アカデミックなことをしてみたかったことからであり、学位取得後は臨床に戻るつもりでした。しかしながら、基礎医学研究の面白さの虜になり、ついに臨床医に戻ることなく今に至っています。私が感じた基礎研究の面白さとしては、まず若い自分が考え実験をして自分のデータを発表出来るという点、これは若い臨床医が自分で考えた治療方法でデータを出すということはほぼ不可能であり、結果が早くでる基礎研究の良さでした。第2には、その自分のデータを英語の論文で発表、さらに海外で発表するということの知的喜びが何とも心地良かったからです。文献でしか知らなかった外国人の有名研究者とたどたどしい英語で会話をして、自分のデータを褒めてもらった時の何とも言えないワクワク感は一生涯忘れられない思い出です。このようにそれぞれ理由は違うけれども、医師が基礎医学研究を継続して最終的に基礎医学の教員となったものが、以前の日本では少なからずいたわけです。

しかし2004年からの臨床研修の必修化や医師不足による多忙、さらに若手医師の間で医学博士より専門医資格が重視されるようになり、これらの結果、日本におけるMD研究者は減少し、さらに日本からの医学研究論文発表の激減がこの十数年明らかであります。現時点での医学研究論文の質と量の低下は、結果的に日本の医学研究、生命科学の暗澹たる未来を暗示しており大いに心配な点です。こうした日本の医学界が抱える問題に対する一つの策として、兵庫医科大学は2014年度に「研究医枠」による定員2名の入学定員増加を文部科学省から認可されました。2015年には本学と神戸大学、関西医科大学、兵庫医療大学でコンソーシアムを結成し、2016年度からは各大学の特徴・強みを活かしながら充実した研究医コースをスタートさせました。

本学の研究医コースは、医学研究を十分に行う時間を取るだけでなく、本学の重要な使命である医師としての質の保証、つまりしっかりした医学教育を受けて医師国家試験に合格できるシステムを構築しています。研究医コースに進むということと将来基礎医学者になるということとは必ずしも同じではなく、若い時期にきっちりした基礎研究を経験することで、科学的なものの考え方、実験方法、データ分析法、論文作成方法、さらに英語での発表等のスキルを身につけることは、臨床活動においても極めて重要な資質を高めることとなります。

兵庫医科大学は若い皆さんのために最良のシステムを作って、研究力を備えた医師になることを最大限支援したいと考えています。

兵庫医科大学
学長 野口光一

研究医コースへの誘い

—研究を志す医学生の「シャペロン」を目指して—

兵庫医科大学では研究医コースを開設しています。2014年度入試から本学は研究医枠2名の増員が認められ、入学定員は112名となりました。研究医とは大学や研究機関などで基礎医学や臨床医学の研究に従事する医師のことです。病気の原因を突き止め、新たな治療法を開発するなど将来の医学・医療に欠かせない存在です。ただ、現代は研究を志す医師が減少しており、本学のみならず全国の医学部、そして日本のサイエンス全体にとって大きな問題となっています。今回、本学では3年次以降に独自の研究医コースを設置し、在学中から研究の面白さを実感してもらいたいと考えています。

具体的には、3年次、4年次で大半の授業科目の出席・試験を義務付けません。選んだ研究室でじっくり研究に接し、大海原をヨットで進むような発想の自由さと実験の楽しさを味わって欲しいと思います。短期の留学も可能です。学修については全ての講義をビデオ収録しますので視聴したい講義は自由に閲覧してください。また、出席したい講義は自由に聴講できます。医学教育センターではマンツーマンで学修支援を行います。臨床実習については基本的な部分は通常通りです。5年次末から6年次初めの選択実習期間は、原則として研究室に配属されますが、希望すれば臨床実習も可能です。その後の卒業試験、国家試験受験は他の学生と一緒にです。希望者には年間150万円（4年間）の奨学金も用意されています。全国屈指の大胆で魅力的なコースと思いますので、是非、多くの学生さんに応募してもらいたいと思います。

研究医を目指す医師・研究者を育てる上でさらに重要なことは、親身な指導を行い不安感を除去することと考えています。配属した研究室の教員が研究指導を行うだけでなく、学生研究支援グループの先生方が将来の不安や進路についてもアドバイスします。医学教育センターでも様々なサポートを行います。言い換えるなら、このコースは研究を志す学生の「シャペロン」でありたいと考えています。「シャペロン」とは基礎医学ではタンパク質の正しい折りたたみ（フォールディング）などを助けるものですが、本来の意味は初めて社交界にデビューする若い女性をサポートする介添え役を意味します。すなわち、研究を志す学生さんに実験手技と研究の楽しさを教え、無事研究者として学会デビューを果たすまで親身に支えることを目指しています。学生の皆さんは安心して研究医コースに飛び込んで来て下さい。

研究医コース委員長

鈴木敬一郎



兵庫医科大学 研究医コース

研究医とは、大学や研究機関で基礎医学や臨床医学の研究に従事する医師です。研究医は、新たな治療法や病気の原因を突き止める研究など、未来の医学を支える重要な役割を担っており非常に注目されています。その研究医を養成するコースを本学は設けています。本学の研究医コースについて、詳しく紹介いたします。



1 選考方法

研究に興味がある学生を「プレコース(第3学年次)」の学生として第2学年次末に選考します。次段階として、「専門コース(第4～第6学年次)」の学生として、「プレコース」の学生から第3学年次後半にさらに選考します。

2 奨学金

第3学年次から研究医コースに選考された学生のうち、希望者に対して年間150万円(4年間最大600万円、1学年のうち上限4名)を貸与します。卒業後、指定期日までに本学大学院に進学し、学位を取得した後、引き続き5年間本学で研究スタッフとして研究業務に従事する等の一定条件を満たした場合は、返還を免除します。

3 概要

研究医コースは、第3学年次を対象とした「研究の基礎を身につける研究医プレコース」と第4学年次から第6学年次を対象とする「テーマを持って研究する研究医専門コース」からなります。

①プレコースでは、複数の教室・施設をローテーションして、研究医としての研究の土台固めを行います。



②専門コースでは、特定の教室・施設を選択し、専門とするテーマをもって本格的な研究を行います。

研究医コースの学生は、研究に必要な専門教育、倫理教育、技術指導などを受け、テーマを持って研究を実施します。研究成果で毎年評価され、卒業試験の合格とともに国内外での学会発表と研究レポート(卒業論文)提出を医学部卒業要件とします。また、第3学年次から一部(注)を除き科目履修を義務付けず、研究室に配属します。研究医コースの学生は、医学教育センターなどで少人数で特別に教育を受けます。

(注)医師としての素養ならびに問題解決能力を涵養する科目、国際性を高める科目、総合進級試験

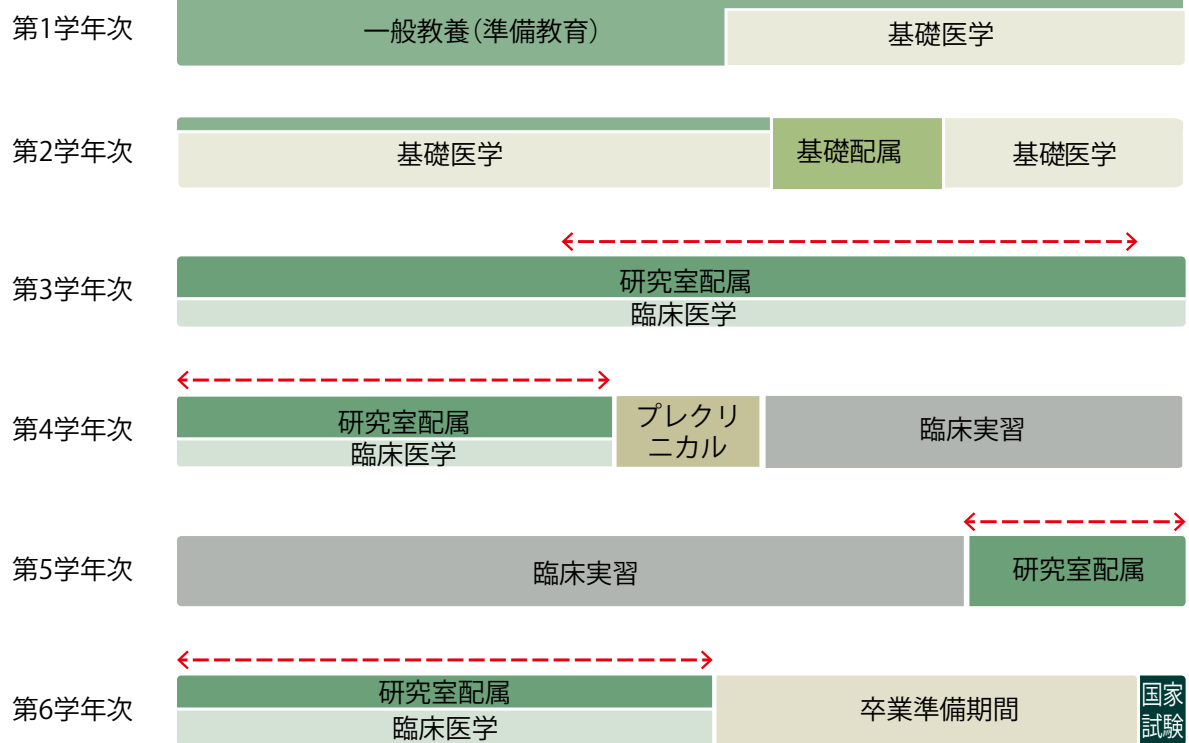
4 学生への 研究活動予算措置

研究医コースの学生の研究活動が促進するよう予算面でも厚く支援します。

5 教育支援について

配属研究室の教員が学生にマンツーマンでメンターとなり、研究指導だけでなく、学習の悩み、進路の相談などにも対応します。さらに、医学教育センターや、学生研究支援グループが学習サポートを行います。

6 カリキュラム概要図



矢印…留学可能期間

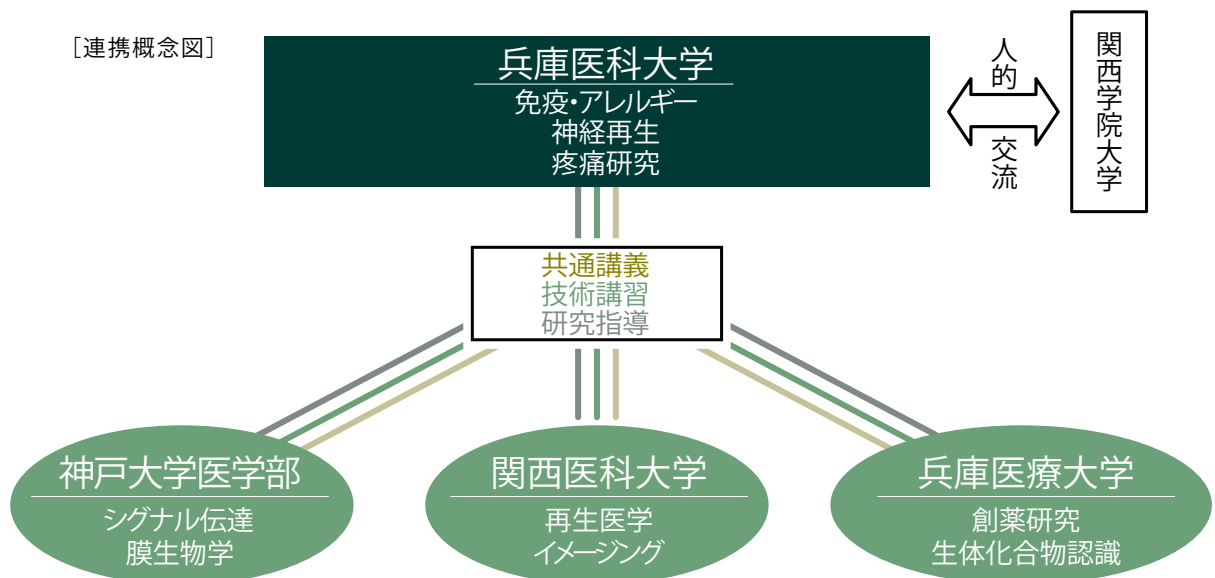
7 海外研修

在学中、短期～中期の留学が可能です。留学先は、兵庫医科大学の学術交流協定校を中心に行い、海外での研修費の50%を本学が負担します。

8 国内複数大学との連携

神戸大学医学部、関西医科大学、関西学院大学、兵庫医療大学と連携し、各大学の特徴・強みを活かして共通講義、技術講習、研究指導の各分野において交流を行います。また、夏には、連携大学である関西医科大学のコンソーシアム合宿に参加し、関西医科大学の連携大学である大阪医科大学、奈良県立医科大学の学生、教員と合宿を行い、交流を広げています。

[連携概念図]



担当科目

人体解剖実習
器官・臓器の解剖Ⅲ(循環・呼吸器)
器官・臓器の解剖Ⅳ(泌尿・生殖器系、
感覚器・内分泌器系の解剖)
器官・臓器の発生
中枢神経系の解剖
臨床解剖実習

学生へのメッセージ

研究を行う上で、その考え方などを理解することは、臨床の場でも大変有用です。研究に少しでも興味がある方は、研究室に立ち寄ってみてください。いつでも歓迎します。

研究内容

中枢神経系の神経細胞の機能調節機構の検討、自律神経系の臓器の機能調節機構の検討、視床下部一下垂体系の生体の調節機構の検討等を通じて生体の機能に関わる機構を解明することを目指して研究を行っている。実際の研究方法としては、形態学的な手法に加え、細胞生物学的、分子生物学的な手法も用い研究を行っている。病態に通じるようなモデル動物の解析や、遺伝子欠損マウスの解析を通じて、未だに明らかとなっていない機構の解明を目指している。

主な研究テーマ

- 1) 中枢神経系の細胞を構成する機能調節機構の解明
- 2) 腎臓における自律神経性調節機構の解明
- 3) 細胞外マトリックスが神経系細胞に及ぼす影響の検討
- 4) 視床下部一下垂体系を調節する新たな機能の探索
- 5) 人体の深部に存在する感覚受容器の種類と分布に関する検討

最近の 研究内容

1) 神経細胞のシナプス形成部位の調節機構の解析

樹状突起上の興奮性シナプス形成部位である棘突起は、神経回路の形成の場として重要であるのみで無く、シナプスの活動度により、その形態変化が生じることから神経細胞の機能面からも重要である。細胞骨格のうちアクチン線維はミオシン分子とともに細胞移動や細胞形態の調節に重要な役割を果たしている。我々はアクチン線維の制御にかかわるFILIP分子が細胞内の非筋肉型ミオシンの分布に影響を及ぼし、棘突起の形態に影響を及ぼすことを明らかにした。

2) 自律神経系による腎機能調節機構の解剖生理学的および病態生理学的解析

腎臓による体液の浸透圧調節および血圧調節は、ホルモンなどの内分泌系のみならず、自律神経系によっても支配されている。腎臓に投射する交感神経節後ニューロンの局在は、他臓器へ投射するニューロンと混在しており、その局在と機能解析は困難であった。我々は、ラットを用いて新たな神経標識法を開発し、腎交感神経の腎臓の区域対応およびその効果器への投射様式を明らかにした。

これにより、腎障害時の交感神経活動亢進による腎機能の増悪を神経節レベルで調節できる可能性を示唆した。現在は、腎神経終末とシュワン細胞の微細構造の解析とともに、障害時に起きる腎線維化や細胞死を防ぐメカニズムを解析している。

3) 細胞外マトリックスが神経系細胞に及ぼす影響の検討

細胞外マトリックスは細胞の足場を形成しているのみで無く、細胞の増殖や分化に影響を与えていることが明らかにされている。現在、この細胞外マトリックスが神経系の細胞に対し、どのような影響を及ぼしているか検討している。

4) 視床下部でのサイトカインの発現とその影響に関する研究

脳内の炎症性サイトカインの発現が、各種病態における症状に関与することが報告されてきた。現在、炎症性サイトカインが視床下部における内分泌系の調節機構に影響を及ぼす可能性を考え、視床下部における炎症性サイトカインの発現について研究を行っている。視床下部のGnRHニューロンが、IL-18およびIL-18受容体を発現している事を明らかにした。

5) 人体の深部に存在する感覚受容器の種類と分布に関する検討

皮膚に分布する触・圧受容器は、外部からの様々な接触および圧力の刺激に対して鋭敏に反応する。一方で、靭帯や関節に加え、腹膜や血管などにも圧受容器が散見されることが知られている。

しかしながら、これらの受容器の分布の情報は古い文献を中心に報告されているのみで、その機能の重要性についてはほとんど知られていない。

我々は、下肢の動脈周囲にみられるパチニ小体について、その分布および形態を検討し、大腿動脈の特定の部位に存在していることを見出した。昨年より上肢の動脈周囲でパチニ小体の分布について検討している。本研究は研究医コース在籍学生が行っている。

ペアリング モデルコース

現在の多くの研究では、モデル動物の組織学的な検討は基本的な実験手法の一つです。組織学的な実験手法を身につけることは、モデル動物を利用する場合にかかわらず、臨床でも研究を行う場合は有用な場合が多くあります。また、形態解析には様々な統計学的手法も用います。これらの実践は研究のみならず臨床でも重要なスキルとなるでしょう。

担当科目

組織総論と器官・臓器の解剖Ⅰ（消化器）
 器官・臓器の解剖Ⅱ（筋・骨格と末梢神経）
 人体解剖実習

研究内容

「疼痛伝達の分子メカニズムの解明と新規疼痛治療へ向けてのシーズの開発」を教室の一貫したテーマとして、分子形態学的手法を中心に、行動薬理学、分子生物学、神経生理学手法を取り入れている。各種疼痛関連病態における神経系での各種活性物質の発現動態と、神経情報伝達の変化、感覚受容・行動の変化との関連を追求し、基本的疼痛伝達機構と各種疼痛病態の解明を進め、基礎的疼痛研究から臨床的応用へのシーズとなる結果を得ることを目的としている。簡単にいうと、治りにくい痛みのメカニズムを解明し、そこから痛みに苦しむ患者のための新薬開発を目指している。文部科学省などからの科学研究費等の公的資金、製薬企業からの受託研究等の外部資金の導入により、研究環境を整備してきた。開かれた研究環境を本教室の重要なモットーとしており、他大学の研究者・大学院生、製薬企業の研究者の受入れや共同研究を活発に行っている。学会活動は北米神経科学学会、国際疼痛学会など海外での発表を中心としており、欧米の一流国際誌での論文発表を行っている。

研究に関する領域

疼痛学、神経科学、神経化学、神経薬理学、分子生物学、解剖学

主な研究テーマ

「疼痛伝達の分子メカニズムの解明」に繋がる以下の多くの主題について、精力的に研究を進めている。日本及び世界における疼痛基礎研究の拠点としての評価を、この兵庫医科大学での20年の研究により確立することが出来た。研究成果により研究代表者の野口は、日本疼痛学会や日本運動器疼痛学会の会長として主催し、さらに疼痛学会理事長として日本の疼痛研究をリードする立場にある。2016年の国際疼痛学会日本開催の日本側責任者として、重要な責務を担った。

〔主題1〕神経障害性疼痛：神経障害に伴う難治性疼痛モデル動物における神経活性物質の動態と疼痛行動との関係を検討し、その分子メカニズムの解明を目指している。

〔主題2〕神経疼痛関連チャネル分子の意義：注目を集めているTRPファミリー、中でも侵害刺激関連チャネルであるTRPA1について興奮性及び抑制性調節機構について検討している。

〔主題3〕神経栄養因子：感覚系神経回路の可塑性に影響を与える種々の神経栄養因子についての行動学的、分子組織科学的、及び薬理学的研究を進めている。

〔主題4〕一次知覚ニューロンにおける分子情報伝達機構：痛みに関する細胞内シグナル伝達系に関して、ニューロン及び脊髄グリア細胞において詳細に検討している。

〔主題5〕疼痛メカニズムにおけるサイトカインや脂質メディエーターの意義：神経障害性疼痛の病因におけるグリア細胞とニューロンとの間には、サイトカインや脂質メディエーターが存在していることを発表してきた。

〔主題6〕疼痛メカニズムにおける可塑性関連因子の意義：神経障害後の細胞接着因子、細胞外に遊離される蛋白分解酵素などの脊髄における役割について論文を発表している。

[主題7] 内臓痛の分子メカニズムの解明に向けて、胃をバルーンで膨らませるラットのモデルを用いて、内臓疼痛伝達系におけるシグナル分子の動態を解明している。

学生へのメッセージ

痛みは患者にとって最も切実で重要な問題であるにも関わらず、これまでの医師や医学が本気では取り組んでこなかった分野です。ところが、患者のQOLを高めるという認識の向上と共に、疼痛というものに真正面から取り組み研究対象とする機運が、20年程前より欧米より高まり日本においてもこの十数年非常に盛んとなってきています。日本における疼痛研究の先頭を走る本講座での研究への参加を心から待っています（野口）。

最近の研究内容

右上図は坐骨神経という下肢を支配している神経に傷害を与えた際に、脊髄においてATP受容体という分子が増加する様子を示しているin situ ハイブリダイゼーション法の結果です。In situ ハイブリダイゼーション法とは組織切片上でmRNA発現を見ることが出来る方法論です。ATPとは細胞のエネルギー源ですが、最近では神経の興奮性を調節する分子としても注目を集めています。これらは脊髄のグリア細胞の一つ、マイクログリアで増加しており、神経障害後の治りにくい痛みの原因であることを解明してきました。これ以外にも多くのテーマで研究を継続しており、痛みの伝達/調節経路において重要な役割を示す分子を見つけて、将来的に治りにくい痛み苦しむ患者さんへ新薬を届けることが出来るよう研究を推進していく予定です。

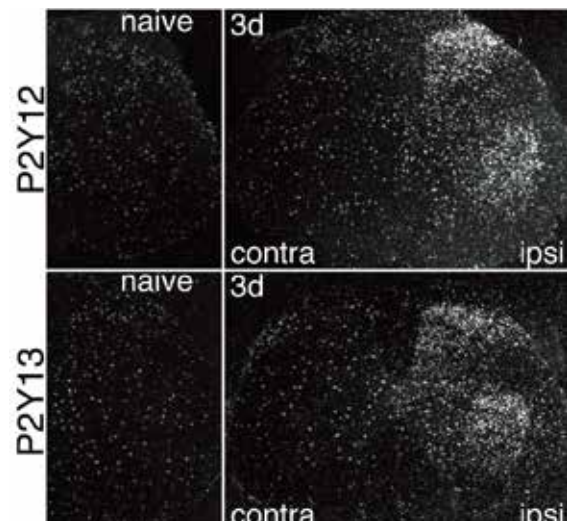


図. 末梢神経損傷3日後の脊髄microgliaで増加するP2Y受容体

ペアリング モデルコース

本講座における研究は、日本のみならず世界の疼痛基礎研究をリードしてきた。特に分子形態学的手法を用いた疼痛伝達経路における分子の発現やその機能解析においては、世界のトップを走っている。

特に共同研究や講演を依頼されることが多いのは、麻酔科・疼痛制御科、ペインクリニック部、整形外科、脳神経内科、リハビリテーション部、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、外科等の臨床科である。本教室にて研究を行い、欧米での学会発表そして英文論文を発表し、医学博士を取得後、臨床の教室に戻りそこで臨床研究などその教室のリーダーとなっているドクターが数多く存在する。必ずしも疼痛研究を継続していなくとも、本講座で培った実験方法、データの解析法、論文作成手法、海外での発表等の経験が、臨床の教室に戻った後も、大いに役立っていると聞いている。

また、データの科学的解析法を学ぶこと、英語での発表を経験することは、大学以外の一般病院で勤務する勤務医にとっても、実力をあげる重要な経験となっている。

担当科目

ホメオスタシス
生理学実習

研究内容

我々の研究室では、分子から個体までの生理機能がどのように統合され、調和されるかを理解することが大きな研究の流れである。また、神経回路などの機能的なネットワークとその構築形成・可塑性が高次機能や個体の行動をどのように担い、生体機能の恒常性を保っているのかを解明することを目指しており、治療に応用できる事も視野に入れている。

研究に関する領域

呼吸生理学、発達神経科学、神経生理学、心理生理学、細胞生理学、分子生物学

主な研究テーマ

- 1) 嚥下治療に関わるトランスレーショナルリサーチ
- 2) 呼吸制御機構の解明
- 3) 機能的神経回路の発達の解明
- 4) 呼吸と認知制御・記憶のトランスレーショナル研究
- 5) 肝臓治療における再発機序解明と新規治療戦略の開発

学生へのメッセージ

人体の不思議の解明に、興味とやる気で立ち向かえる学生を応援します。

最近の

研究内容

1) 嚥下治療に関わるトランスレーショナルリサーチ

【嚥下モニタリングシステムと嚥下障害治療器の開発 (越久・尾家)】

肺炎は日本人の死亡原因の第3位であり、その多くは高齢者の食事中や夜間の不顕性誤嚥による誤嚥性肺炎と考えられているが、ベッドサイドで誤嚥リスクを診断する装置は市販されていない。そこで嚥下活動の長時間無拘束モニタリング装置を開発し、実用化を目指している。また、干渉波電気刺激による嚥下惹起遅延の改善効果についても研究している。

2) 呼吸制御機構の解明

【呼吸リズムの生成機構の統合的解明 (越久・尾家)】

呼吸リズム生成には延髄腹側の2つのペースメーカー領域、pre-Bötzinger領域 (pre-BötC) と傍顔面神経核領域 (pFRG) が重要な役割をしている。我々は、ラットや各種トランスジェニックマウスのpre-BötC領域を二光子Caイメージング法により計測して統計数理的手法によって細胞間結合の解明を目指している。また、スーパーコンピュータ上でネットワークの再構築をする多施設共同研究も行っている。

【中枢性呼吸調節における化学受容機構の分子基盤の解明（平田）】

換気応答によって驚くべき厳密さで生体のPCO₂/pH変動を一定の狭い生理的範囲に調節している中枢化学受容調節機構は長い間謎である。これまでに、CO₂/pH負荷に対する脳幹・延髄由来細胞の応答を、Ca²⁺/pHのイメージング、patch-clamp法にて検討し、延髄グリア細胞に発現するTRPチャネル群の関与を見出している。更に、生理学研究所との共同研究によりTRP遺伝子欠損マウスの呼吸機能解析を行っている。

【慢性炎症性気道の難治化メカニズムの解明（平田）】

喘息の病因の一つに気道構造のリモデリングが関与している。一方で、ステロイド抵抗性喘息における難治化メカニズムは未解明なままである。京都大学呼吸器内科との共同研究にて、ステロイドの主な標的である免疫系細胞と相互に影響する気道構造細胞(上皮・平滑筋・繊維芽細胞等)の分泌調整や線維化、細胞内Ca動態、細胞内分子機構と細胞間相互作用の解析に基づき、気道構造細胞の質の变化解明などの新しいアプローチにより挑み、喘息治療薬の開発を目指している。

3) 機能的神経回路の発達の解明

【周産期における神経回路の発達と可塑性（荒田）】

機能的神経回路の発達と可塑性について、主に周産期に焦点を絞って研究している。摘出した延髄-脊髄の広域ネットワーク動態については、呼吸や歩行・胎動の活動を出力の指標として電気生理学的手法を用いた単一ニューロンレベルの解析や、光学的測定法を用いたネットワーク動態の可視化による解析、そして周産期のダイナミックな行動変化を運動協調性や睡眠覚醒リズム等を用いて解析している。また遺伝子操作マウスによるアプローチなどを駆使して、遺伝子レベルでの周産期神経回路の変遷を解析している。

【発達による高次機能と脳幹部相互作用の解明（荒田）】

発声 - 呼吸、睡眠覚醒等の神経回路の状態の変

化について、脳ブロック標本を用いて高次脳機能と脳幹を繋ぐ橋結合腕傍核における神経回路動態の解析を試みている。電気生理学的手法に加え、神経回路の配線図を組織学的手法により同定し、ネットワークの挙動を光学的測定、光遺伝子操作制御法により解析して、橋結合腕傍核での機能統合と高次機能の発達過程の関連性を解析する。子供の健やかな成長に重要なファクターを提唱する。

4) 呼吸と認知制御・記憶のトランスレーショナル研究（中村）

日々の生活において、物事を認知（記憶・識別）する能力は必要不可欠である。一方、呼吸は日常的活動であるが、最近、我々の研究で、呼吸のある特定のタイミングが記憶課題の正解率を著しく低下させることを発現した。本研究では、下位脳（ここでは呼吸中枢）が、上位脳（ここでは大脳皮質）を制御するメカニズムを解明するために、呼吸が認知機能向上させる上で、どのような脳活動経路を巡っている、動物を用いた分子レベル・光遺伝子学的研究、ヒトを用いた心理生理研究・fMRI研究に至るまでの包括的な研究を行う。大阪大学と生理学研究所と連携・共同研究しながら、最終的に呼吸制御をはじめとする下位脳から認知機能を向上させる方法を明らかにしていく。

5) 肝癌治療における再発機序解明と新規治療戦略の開発（平田・高木/放射線科）

切除不能な肝癌に対する治療では、再発が大きな課題である。本学・放射線科、神戸大学・放射線科（上嶋）及びMDアンダーソン癌センターIR部門と共同で、肝動脈塞栓術やラジオ波凝固治療後の低酸素ストレス応答に着目した再発機序の解明を目指している。GFP・luciferase発現癌細胞のin vivoイメージングや分子生物学的な手法により、免疫寛容やリンパ管新生を細胞・遺伝子レベルで解析し、基礎講座と臨床講座が連携した、癌再発防止の新規治療の開発研究を行なっている。

生理学神経生理部門

教育研究棟10階

担当科目

個体の調節機能
生理学実習

研究内容

我々の脳など中枢神経系には1000億とも言われる膨大な数の神経が存在しています。個々の神経細胞は周りから情報を受け取り、それに対して情報を出力するといった、どの神経も基本的に同じような機能を持っています。では、世界の人口より遙かに多いこれら神経細胞は、個々がどのような役割を果たし、また如何なるルールで個々が統合され、1人の個体、ヒトとして感情や思考、行動ができるのでしょうか？

この複雑で未だ不明なことの多い神経生理分野の中心的課題を明らかにすべく研究を行っています。特に、末梢—脊髄、脳に至る感覚情報処理機構、疼痛、搔痒や鎮痛の発現機構、自律神経系における中枢性制御機構、さらに、情動形成と記憶・学習の関係や意識・覚醒など脳機能を統合的に理解する研究、発達障害など脳機能異常の研究も進め、疾患の治療や健康増進に役立つ成果を得ることを目指しています。英国ブリストル大学やカナダトロント大学、韓国ソウル大学など海外研究者とも交流し、共同研究も行っています。

研究に関する領域

神経生理一般、神経科学、中枢・末梢神経、痛覚、意識・麻酔、情動の神経機構、下部尿路の神経生理、脳の高次機能

主な研究テーマ

- 1) 最近の研究内容をご覧下さい。わかりにくいことは気軽にラボまでご質問下さい。
- 2) 研究医の学生さんが行いたいテーマに関する神経生理学的研究

学生へのメッセージ

ニューロンの活動をリアルタイムで見たことはありますか？生体が織りなすその形はとても美しいものです。コツコツと実験を行ってニューロン活動を自分で記録・観察できるようになれば、その意味や役割・病気の成因を考えて結果をまとめていきます。そして成果を発表します。面白い成果であれば多くの方が興味を持ち、学会発表を行うと黒山の人だかりができることがあります。そうでなくても論文という形で国際雑誌に掲載すれば、その成果に興味を持つ多くの方がネットからアクセスすることができます。10年、20年、100年後も世界中の人たちが閲覧できます。もしかしたら医師を志す学生や新たな治療薬の開発を志す人が、将来参考にされるかもしれません。そのように研究医コースで行う研究は1つの知見として科学を少しでも前に進め、広く世の役に立つことができるのです。

自由な発想に基づく研究を行うことも重要です。研究医コースの学生さんが行いたいテーマも提案してみてください。まずは神経生理の研究を始めてみませんか？

最近の 研究内容

1) 光遺伝・薬理学による青斑核ニューロンの活動制御と鎮痛機構の解析

生体の持つ内因性の抑制系を利用して慢性疼痛を有効に抑制する鎮痛法の開発を目指しています。また、青斑核は大腦皮質など脳の様々な部位へ投射し、意識や覚醒などにも重要な役割を果たします。シナプスレベルから行動実験など個体レベルの統合的な解析を行い、様々な脳機能との関連を明らかにする研究を展開しています。

2) 情動形成と記憶・学習のメカニズム

感覚入力と情動の双方に関わりを持つ前帯状回に着目し、感覚-情動の神経機構を明らかにしています。また、感覚-情動系と記憶・貯蔵の関係にも着目し、海馬を含めた研究分野を新たに立ち上げ研究を開始しています。

3) 自律神経系を介した内臓器官活動の中枢性制御機構

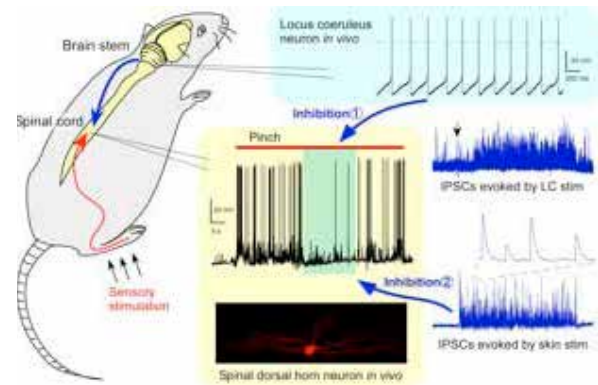
脊髄における副交感節前ニューロンは、膀胱における排尿や大腸の蠕動運動を指令します。この副交感節ニューロンを対象として、内臓器官活動の脊髄における制御機構をシナプスレベルで詳細に解析し、排尿の中枢機構や大腸の運動制御機構を明らかにしています。

4) 自閉症モデルマウスにおけるシナプス伝達異常の解析

多い発達障害によるシナプス伝達の変化に着目し、我々は脆弱X症候群のモデルマウスの1つであるFragile X knockoutマウスを用いた解析を進めています。大腦皮質におけるシナプス可塑性の欠損や異常の仕組みを明らかにしています。

5) In vivo パッチクランプ法による痛覚・搔痒伝達抑制機構とその異常の解明

世界に先駆けて独自に開発した in vivo パッチクランプ法 (図) を用い、特に痛みや痒みの伝達・その抑制機構の解明に迫っています。神経障害性疼痛の発症メカニズムなどを解明しています。



担当科目

糖質と脂質の構造・代謝
タンパク質とアミノ酸の構造・機能・代謝
生化学実習

研究内容

生化学は、生命活動を担う糖質・脂質・核酸・タンパク質の代謝を理解し、疾患の原因を探る学問です。当講座では、活性酸素が関与する病態を分子レベルで解明したいと考えています。活性酸素は、糖尿病や脂肪肝などの生活習慣病、神経変性疾患、癌、老化など多くの病態に関与していると考えられています。しかし、活性酸素がどのように疾患を引き起こすのか、なぜ病態を悪化させるのか、など詳細なメカニズムはわかっていません。そこで、遺伝子改変動物などを用いて、少しでも臨床に結びつく基礎研究をめざしています。

研究に関係する領域

分子生物学、神経変性疾患、生活習慣病、肝疾患、癌、老化、糖・脂質代謝、活性酸素シグナル

主な研究テーマ

- 1) 筋萎縮性側索硬化症を引き起こすSOD1に関する研究
- 2) NOによるタンパク質機能改変の解析
- 3) 生活習慣病における転写因子の役割
- 4) 活性酸素シグナル応答機構の解明

学生へのメッセージ

生化学講座はスタッフ同士がとても仲が良いアットホームな研究室です。元気で楽しく研究と学習ができるようにスタッフ全員でサポートします。また、海外研究室への短期留学や若手研究者用のサマーキャンプなどに積極的に参加してもらいたいと考えています。

最近の 研究内容

1) 筋萎縮性側索硬化症を引き起こすSOD1に関する研究

Cu,Zn-スーパーオキシドジスムターゼ(SOD1)は活性酸素を消去する酵素ですが、その遺伝子変異は家族性の筋萎縮性側索硬化症(ALS)の原因となります。ALSは運動ニューロンが傷害される神経変性疾患で、発症機構も解明されておらず治療法もない難病です。当講座では、変異によるSOD1の構造変化やSOD1自体の酸化修飾がALSの発症や進行にどのように関与するのかについて研究を進めています。さらに、構造変化したSOD1に特異的に反応する抗体を作製し、ALSの診断や治療法の開発をめざしています。

2) 一酸化窒素によるタンパク質機能改変の解析

一酸化窒素(NO)は高反応性分子のため、多くのタンパク質をニトロ化し、機能障害を引き起こします。この機能障害は糖尿病など多くの病態で認められ、その作用機序の解明は、新規治療法や予防法に繋がるものと考えられます。当講座では、NOによるタンパク質の障害機序を解析し、糖尿病との関与を解明して効果的な予防法や検査法を確立する事を目標にしています。具体的には、培養細胞を用いた基礎的検討および糖尿病モデルマウスを用いた生体での解析を行っています。

3) 生活習慣病における転写因子の役割

糖と脂質の代謝にとって鍵となる転写因子ChREBPの研究を行っています。糖尿病や肥満など、いわゆる生活習慣病は現代社会において大きな問題になっています。ChREBPの発現量や活性をコントロールすることができれば、夢のやせ薬もできる可能性を秘めています。

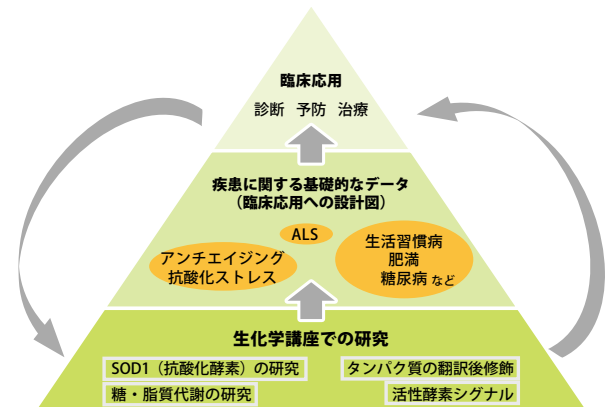
さらに近年、活性酸素との関わりも我々の研究室で見出しており、ChREBPがアンチエイジングの効果を発揮するかもしれません。転写因子を通して生活習慣病に伴う様々な病態解明と

新しい治療法の開発に取り組んでいます。

4) 活性酸素シグナル応答機構の解明

近年注目されている「活性酸素のシグナル伝達分子としての作用」を研究しています。活性酸素は、加齢による身体機能の低下(=老化)に密接に関わっています。ヒトは加齢とともに活性酸素を消去する能力が弱くなり、これが腎不全や認知症、さらには癌の原因にもなることが知られています。当講座では、多彩な生命現象と疾患病態に関与している活性酸素の生理機能(=活性酸素シグナル)の解明を目指しています。活性酸素の生理機能を解明することで、アンチエイジングや癌の予防・治療法の開発に結びつけていきたいと考えています。

ペアリング モデルコース



担当科目

生体と薬物

研究内容

当講座は現在、主任教授の選考中である。以下の記載は2020年度11月現在の内容であり、新任主任教授の着任により大幅に変更の可能性がある。配属希望者は事前に研究内容等について最新の情報を得るため、スタッフと面談することを勧める。

マウスにメタンフェタミンを投与すると、自発運動量が増加する。繰り返し投与により、マウスはメタンフェタミンを嗜好するようになり、メタンフェタミンの感受性が高まる。より大量を投与すると、異常行動を引き起こす。これらの現象における種々の神経伝達物質の役割について研究している。特にヒスタミン神経活動を高めると、メタンフェタミンの作用が弱められることを明らかにしている。

PC-12細胞などの株細胞を神経細胞のモデルとして、NGFによる分化誘導や血清除去によるアポトーシス誘導に対して影響を与える薬物や、その薬物による遺伝子発現に対する影響を研究している。

神経系の構成要素であるグリア細胞、中でも免疫系の細胞であるミクログリアを培養し、遊走能、貪食能、生存、分裂増殖に対するエイコサノイドの影響を研究している。

研究に関する領域

神経薬理学、行動薬理学、神経解剖学、分子生物学、細胞生物学、神経化学、生化学、発生生物学

主な研究テーマ

- 1) 神経系の分子生物学 (特にヒスタミン神経系)
- 2) 薬物依存の形成メカニズムの解析
- 3) ヒスタミン代謝関連遺伝子の解析
- 4) 神経細胞のアポトーシス及び、分化誘導関連遺伝子

学生へのメッセージ

動物実験は動物の活動状態に合わせた実験計画が必要なため、実験者の都合で時間を変更しにくい。

研究に関する最新の情報は英文の論文であるため、英文を読む必要がある。週に1度、論文講読会を開催しているので、参加すること。

1) メタンフェタミン

マウスにヒスタミン代謝酵素の拮抗阻害薬を投与すると、メタンフェタミン誘発異常常同行動のうち、より重症と思われる噛み行動が減少し、匂い嗅ぎ行動が増加することを見出した。この効果は中枢作用型ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬で消失する。ヒスチジンの投与により神経系ヒスタミン合成を促進すると噛み行動が減少し、走行行動が増加した (Pharmacol. Biochem. Behav, 94, 464-470, 2010)。ヒスタミン H_3 作動薬は逆に噛み行動を増加させた (Neurochem. Res, 36, 1824-1833, 2011)。

従って、中枢ヒスタミン神経系は H_1 受容体を介してメタンフェタミンの作用を弱めると考えられる (Neuroscience, 147, 765-777, 2007)。シグマ受容体拮抗薬もメタンフェタミンの作用を弱め、シグマ1受容体作動薬により抑制作用が弱められるが、ヒスタミン H_1 拮抗薬の影響を受けなかったため、シグマ受容体はヒスタミンとは無関係に作用すると考えられる。 μ オピオイド受容体拮抗薬もメタンフェタミンの常同行動を噛み行動から走行行動に変化させ、 κ 拮抗薬、 δ 拮抗薬にはこの作用は見られなかった (Brain Res, 1522, 88-98, 2013)。メタンフェタミンによる異常行動にはオピオイド神経系も関与していると考えられる。

2) ラット副腎髄質褐色細胞腫細胞PC12の細胞死

PC12細胞はコリン作動性、アドレナリン作動性神経様に分化させることが出来ることから、神経細胞の分化のモデルとして用いられている。血清除去によるPC12細胞のアポトーシスをペントバルビタールは抑制するが、フェノルビタールは作用しないことを見出し、現在、この作用メカニズムを追及している。

担当科目

生体と微生物

研究内容

ウイルス、細菌に関する研究を行っています。これらの病原体そのものの特性に関する研究のみではなく、病原体に対する宿主応答、予防法開発についても研究を行っています。

研究に関する領域

ウイルス学、細菌学、分子生物学、免疫学、遺伝学、代謝学、肝臓学、疫学と複数の領域にわたります。研究テーマによって、その組み合わせは変わります。

主な研究テーマ

- 1) 感染症における、病原体・宿主関係の解析
- 2) 水痘帯状疱疹ウイルスに対する細胞性免疫の解明
- 3) 天然植物から免疫系・代謝系を制御する生物活性物質の探索
- 4) Microbiota（微生物叢（フローラ））と疾患との関連の探索

学生へのメッセージ

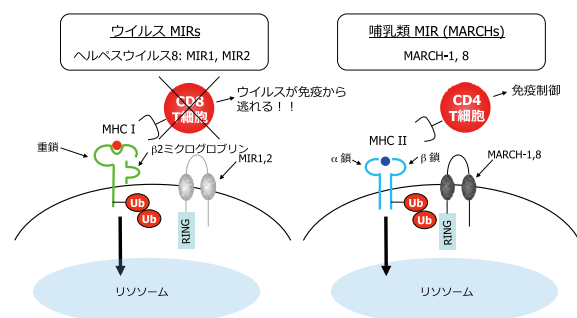
2016年6月に石戸が着任し、新たな研究体制にて研究・教育を行っているところです。是非、新たな研究体制が整っていく環境にて、我々と共に研究活動に参加頂ければと思っています。少しでも、最新の医学に興味のある方は、是非、問い合わせて頂ければと思います (sh-ishido@hyo-med.ac.jp)。気軽に相談下さい。いつでも相談に乗ります。

最近の研究内容

1) ユビキチン化による感染免疫応答制御の解明

「ユビキチン」は私たちの身体を構成する細胞に普遍的に存在するタンパク質であり、様々な機能分子の機能的修飾を行います。この修飾をユビキチン化と言います。我々は免疫応答を起動する分子である主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) をユビキチン化する酵素群を見出しました (下図) (Curr. Opin. Immunol. 2009 Feb; 21(1):78-83)。この発見をもとに、感染免疫応答の制御機構に新たなパラダイムを打ち立てようとしています。そして、発見した酵素群を用いて、ユビキチンを介した様々な生命現象の謎解きを、遺伝学的、分子細胞生物学的に行なっています。

MHCを制御するユビキチン化酵素ファミリー (MIR) を発見



2) インフルエンザ予防法・治療法の開発

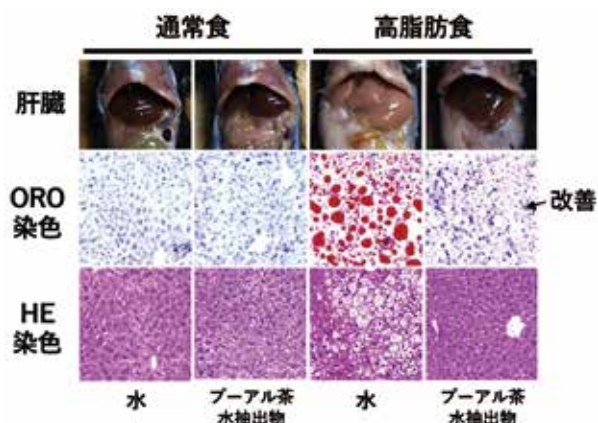
マウスを用いて、インフルエンザウイルスの感染を抑えるワクチンや治療薬の開発を行っています。

3) ヒトヘルペスウイルス6の血清疫学

ヒトヘルペスウイルス6A (HHV6A)の血清疫学を実施し、HHV6Aが引き起こす疾患の探索を行っています。疾患の患者血清を用いて、HHV6Aで感染した細胞を蛍光染色することにより検討しています。

4) 茶成分によるメタボリックシンドロームの予防と治療に関する研究

メタボリックシンドロームは肥満に伴うさまざまな糖や脂質の代謝異常、非アルコール性脂肪性肝疾患といった症状が複合的に発症する状態で、世界的に大きな問題となっています。メタボリックシンドロームの発症には、白色脂肪組織における慢性的な炎症反応が深く関与し、全身性のインスリン抵抗性が生じ、糖尿病の発症リスクが高まります。我々は、治療法が確立されていないメタボリックシンドロームの予防や治療には、ヒトがこれまで安全に摂取してきた食品が有用と考え、中国南部で愛飲されてきたプーアル茶による慢性疾患の予防効果を研究してきました。16週間の高脂肪食負荷マウスでは、プーアル茶水抽出物の同時喫飲が脂肪肝や肝臓と脂肪組織での炎症を抑制し、インスリン抵抗性を改善することを証明しました(下図)。現在、詳細なメカニズムの解析を行い、治療応用へのヒントを得ようとしています。



5) Microbiota (微生物叢 (フローラ)) と疾患との関連の探索

様々な疾患 (例えば、糖尿病、炎症性腸疾患など) が常在微生物の変化によって引き起こされると考えられています。我々は、兵庫医大の臨床研究グループと共同で、どのような疾患がどのような微生物叢の変化と関連しているのかを検討しようとしています。現在、まさに、その検討の準備が整い開始されるところです。

ペアリング モデルコース

微生物叢の解析を基本に、兵庫医科大学の臨床研究グループとの共同研究を積極的に推進していきます。

担当科目

生体防御のしくみとその破綻
生体と寄生虫

研究内容

免疫学は「いかにして体が自分を守っているのか」を考える医学の根幹となる重要な学問です。本講座ではアレルギーや寄生虫感染症を中心とした様々な炎症性疾患について、免疫学的視点に立ち、主にサイトカインの役割に焦点を当てて研究しています。

研究に関する領域

免疫学、アレルギー学

主な研究テーマ

- 1) アレルギー疾患発症機序の研究
- 2) 寄生虫に対する宿主免疫応答の研究
- 3) 子宮内膜症発症機序の免疫学的解析

学生へのメッセージ

2018年度のノーベル生理学・医学賞は、免疫抑制システム（免疫チェックポイント）の阻害による新たながん治療法の発見に対して贈られました。本庶博士、アリソン博士らの研究チームは免疫学の基礎研究を続けることで、治療困難であったがんの新たな治療の道を拓きました。免疫学の世界にはこのような身体を守るヒントが溢れています。免疫学の基礎研究に従事することで、現在の治療法では治すことのできない病気に苦しむ患者さんを助けることができる可能性があります。しかし、基礎と臨床の両方の視点を持つ研究医が不足しています。研究医に

興味があるみなさんの参加をお待ちしております。

最近の研究内容

兵庫医科大学で発見されたIL-18と、そのファミリータンパク質であるIL-33の役割の解析を通して様々な疾患の発症機序を解析しています。また最近では、免疫系を刺激する「アジュバント効果」にも注目し、様々な炎症性疾患のアプローチを行っております。このように多角的な観点から免疫学の発展に寄与するとともに疾患の新たな治療法の開発を目指して研究を行っています。

1) 気道アレルギー（花粉症、喘息）の研究

近年のアレルギー性疾患の増加の要因として環境中に存在するPM2.5などの微粒子の関与が示唆されています。このような微粒子は免疫活性化物質（アジュバント）として機能し、アレルギー性炎症の発症と増悪に関与すると考えられています。私たちは微粒子のアレルギー性炎症の発症と増悪における免疫学的機序について解析しており、IL-33やTSLPといった上皮細胞が産生するサイトカインやDAMPsと呼ばれる細胞死由来因子が気道の炎症やIgEの誘導に関与することを明らかにしています。また、アレルギー性炎症に関与する代表的な細胞であるTh2細胞、肥満細胞、グループ2自然リンパ球（ILC2）をコントロールする因子の探索とその制御を目指した研究も進めています。

2) 腸管寄生線虫に対する宿主免疫応答の研究

一般的に蠕虫感染症では血中IgEや好酸球が増加します。特にある種の腸管寄生線虫では、感

染に伴って肺に特徴的な好酸球増多症を引き起こします。私たちは、線虫の侵襲によって気道上皮細胞から産生されるIL-33が、ILC2を活性化することによって肺好酸球増多症を発症することを明らかにしました。このような好酸球は、寄生虫による繰り返し感染に対して抵抗性を得るために重要であることも見出しました。また感染によって産生されたIgEはマスト細胞とともに働いて線虫の排除に重要であることを発見しました。現在は、寄生虫感染によるアレルギー性炎症発症に対する影響について研究しています。

3) 子宮内膜症発症機序の免疫学的解析

子宮内膜症は生殖年齢女性の約10%が罹患すると想定される重要な疾患ですが、身体に負担の少ない治療法が存在しません。近年、子宮内膜症の進行度に相関して腹水・血清中のIL-33値が上昇することが報告されており、子宮内膜症発症、増悪との関連が示唆されています。私たちは、マウスモデルを用いて子宮内膜症の発症機序を免疫学的な視点から解析し、IL-33が子宮内膜症の増悪に深く関与することを明らかにしました。

ペアリング モデルコース

これまで内科、皮膚科、肝・胆・膵外科、小児科、耳鼻咽喉科・頭頸部外科、産科婦人科など多くの臨床講座と共同研究を行ってきました。その中で、様々な病気のマウスモデルを作製し、その発症機序を免疫学的に解析し、さらに発症機序に基づいた新たな治療法の開発を目指して研究を行うことで多くの論文を発表しています。

担当科目

保健、医療、福祉と介護の制度
公衆衛生学臨床実習

研究内容

当講座の主要な研究テーマは環境保健であり、大気汚染が人の呼吸器・アレルギー系に及ぼす影響を中心として疫学的・実験的研究を行っている。

近年、微小粒子状物質（PM2.5）や光化学オキシダント（主にオゾン）等による大気汚染の健康影響が注目されているが、これらは日本国内で発生するだけでなく、中国大陸から国境を越えてわが国に飛来するなど、国際的な問題となっている。また、アジアの多くの新興国において深刻な大気汚染状況が続いているため、グローバルな視点で研究活動を展開している。

さらに、環境省の「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、全国で約10万組、兵庫県で約5000組の親子を対象に、化学物質等が子どもの健康に与える影響について大規模な疫学研究を行っている。これらのほかに、感染症、産業保健、地域保健等の公衆衛生上の幅広い課題に取り組んでいる。

研究に関する領域

環境保健学、疫学、感染症学、産業保健学、地域保健学、国際保健学

主な研究テーマ

- 1) 大気汚染物質の呼吸器・アレルギー系に及ぼす影響に関する疫学的研究
- 2) 大気汚染の短期的変動が気道炎症に及ぼす影響に関する研究
- 3) 中国における大気汚染の健康影響に関する国際共同研究
- 4) 化学物質等への曝露が子どもの発達・成長に与える影響に関する研究
- 5) ワクチンの効果の免疫学的評価に関する研究

学生へのメッセージ

公衆衛生学は、人々の疾病予防と健康増進を図ることを目的とする科学であり、実践するための技術でもあります。当講座では、大気汚染などの環境の変化が人々の健康に与える影響について、主に人の集団を対象とした疫学的手法を用いて研究活動を行っています。最近関心が高まっている微小粒子状物質（PM2.5）は、中国大陸からの越境汚染の影響が懸念されるため、中国の大学との国際共同研究を行うなど、グローバルな視点で問題意識を持って取り組んでいます。

最近の 研究内容

1) 微小粒子状物質 (PM2.5) およびオゾンの気管支喘息への影響に関する疫学研究

兵庫県姫路市をフィールドとして、微小粒子状物質 (PM2.5) 等の連続測定を行い、冬季におけるPM2.5、夏季におけるオゾン濃度の増加が気管支喘息による救急受診の増加と関連があることを明らかにした。また、PM2.5の成分分析を行い、季節によって発生源が異なり、喘息への影響にも違いがみられることを示した。さらに、越境大気汚染の健康影響を評価するために、周辺に大気汚染源のない瀬戸内海の離島でも疫学調査を行っている。



姫路市における大気環境測定の様子

2) 中国における大気汚染の健康影響に関する国際共同研究

中国では重化学工業化に加えて、都市化に伴う自動車交通量の増加等により深刻な大気汚染が持続しており、また国境を越えて日本にも飛来している。その健康影響を明らかにするため、北京大学、武漢大学等の中国の研究者と共同研究を行っており、自動車排出ガス等に由来する大気汚染物質への曝露が呼吸器、循環器系に及ぼす影響とその予防対策について検討している。



北京大学におけるセミナーの様子

3) ワクチンの効果の免疫学的評価に関する研究

感染症に対するワクチンの効果は、一般的に抗体価の上昇によって判定されるが、ウイルスの種類によっては抗体価が上昇しても感染防御に必要な免疫があるとは言えない。つまり、ワクチン接種が有効であると疫学的には証明されても、免疫学的な評価は困難な場合がある。我々は、抗体価以外の方法で、インフルエンザや水痘・帯状疱疹ウイルスに対する免疫学的評価を行うことを目的として、測定法の開発、評価を行っている。これらのワクチン接種後の免疫学的評価により、ワクチンの効果を簡便に判定することが可能になると期待される。

担当科目

社会環境と健康

研究内容

生活習慣病の中でも特に心疾患や脳血管障害の基礎病変として重要である、動脈硬化のリスク要因および病態と関連した疫学研究および実験研究を行っている。前者では動脈硬化と飲酒・喫煙・運動・食事・栄養などの生活習慣との関連性について分析している。また、後者では、動脈硬化の病態と関連する血管平滑筋細胞、内皮細胞、血小板、マクロファージの機能に関する実験を行っている。

研究に関する領域

疫学、血管生物学、血栓止血学、アルコール医学

主な研究テーマ

- 1) 動脈硬化のリスク要因と心血管疾患予知因子
- 2) 血管壁細胞の機能とその調節因子
- 3) 血小板のカルシウム流入機構

学生へのメッセージ

生活習慣病はわが国での死因の約6割を占めますが、その中でも心疾患や脳血管疾患のリスクは年齢とともに増加します。これらの疾患は慢性の経過を辿ることが多く、患者さんのQOLや医療費の観点からも重要な疾患です。したがって健康寿命を延伸するためには治療とともに予防の推進が求められます。本教室では心疾患や脳血管疾患の基礎となる動脈硬化に関して、疫学および実験の両面からアプローチし、疾患予防に役立つ新知見を探求しています。これらには身近な生活習慣関連事項の分析や最先端の分子生物学的な実験も含まれ、柔軟なスタンスで研究を展開しています。

最近の研究内容

1) 動脈硬化のリスクと生活習慣との関連性

喫煙はさまざまな疾患のリスクを上昇させるが、動脈硬化性疾患においても重要なリスク要因である。糖尿病患者において非喫煙者に比べて喫煙者ではメタボリック症候群のリスクが高く、これは喫煙による血中脂質（中性脂肪、HDLコレステロール）と内臓脂肪への悪影響を介することを報告した (Metab Syndr Relat Disord 2014)。

一方、動脈硬化性疾患に対して飲酒はその量により陰陽両面の作用を示し、適量の飲酒では予防効果がある一方、多量飲酒では疾患リスクが上昇する。非飲酒者に比べて多量飲酒者ではメタボリック症候群のリスクが高いが、その影響は定期的な飲酒者に比べて不定期な飲酒者でより顕著であることを報告した (Alcohol Clin Exp Res 2014)。

血中脂質の異常は動脈硬化性疾患の重要なリスク要因の一つである。中性脂肪値、HDLコレステロール値および腹囲により求められる新しい脂質指標であるCMI (cardiometabolic index) を糖尿病の予知因子として提唱した (Clin Chim Acta 2015)。CMIは末梢動脈疾患における下肢虚血の程度と相関し、飲酒・喫煙習慣により影響を受けることを示した (Clin Chim Acta 2015; Lipids Health Dis 2016; Clin Lab 2016)。

2) 血管平滑筋および内皮細胞機能の調節因子

Diacylglyceride kinase (DGK) は diacylglyceride を phosphatidic acid に変換する酵素であるが、最近さまざまな細胞の機能を調節していることが明らかにされている。血管平滑筋細胞では DGK- ϵ が主にストレスファイバーに発現しており、平滑筋細胞の安定性に関与しているのに対して (Cell Tissue Res 2009)、血管内皮細胞では DGK- γ が主にゴルジ体に発現し、蛋白の細胞内輸送に関与していることを報告した (Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2012)。また DGK が血管平滑筋細胞の形質膜における L-アルギニンの取り込みに関与することを明らかにした (Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2017)。

Akt は細胞の生存シグナルの伝達系において重要な役割を担っているプロテインキナーゼであるが、血液凝固調節因子であるトロンボモジュリンが Akt 機能を保護することにより免疫抑制剤による内皮細胞障害を予防することを報告した (Exp Cell Res 2014)。

3) 血小板のカルシウム流入機構の調節因子

DGK 阻害剤を用いた実験により、血小板の非容量性カルシウム流入に phosphatidic acid が関与する可能性を報告した (J Pharm Pharmacol 2012)。

アルコールは血小板凝集を抑制することが知られているが、その機序として容量性カルシウム流入を抑制することを報告した (Alcohol 2010)。そして、ずり応力により惹起される血栓形成を生理的濃度のアンコールが抑制すること

を示した (Alcohol Alcoholism 2019)。

4) 飲酒後の循環動態と関連する血中ペプチド

飲酒後には血圧が低下することが知られているが、その程度には個人差がある。飲酒に伴う血圧低下と関連する血中ペプチドを同定し、これらがフィブリノーゲンおよび補体 C4 に由来することを示した (PLoS One 2016)。

5) 癌細胞が産生する新規の血管新生因子

癌が進展する上で血管新生は重要な役割を果たしており、VEGF を代表とする血管新生因子がさまざまな種類の癌細胞から分泌される。プログランニューリンが血管新生因子として悪性中皮腫細胞から産生されることを報告した (Oncogene 2016)。

ペアリング モデルコース

研究内容は循環器内科、糖尿病・内分泌・代謝内科、心臓血管外科、脳神経外科の基礎研究であり、これらの講座とのペアリングが可能である。

担当科目

死と法

研究内容

法医解剖症例を用いた死因診断：法医解剖では、死因を診断するというのが一つの大きな目的ですが、解剖しても死因がわからないことがあります。そうした症例では、死因を明らかにするという解剖本来の目的を果たすことができません。教室では、乳幼児から比較的若い人で、これまで元気だった人が突然死亡して、解剖によっても死因がわからなかった症例について、致死性不整脈などを引き起こす遺伝子の変異の検索を行ってきました。こうした研究は、亡くなった方の死因を明らかにするというためだけでなく、遺族の生命予後を改善できる可能性もあります。

症例研究：年間約200体の豊富な解剖症例がありますので、たとえばアルコールや薬毒物、覚醒剤、自殺、他殺などによる死亡例の最近の傾向を明らかにするといった研究をおこなうことができます。教室では、死亡した症例を扱っていますので、臨床での患者様を対象とした研究と、たとえ同じ疾患を扱っていたとしても意味合いが異なります。対象となる疾患の中で、死という結果をもたらした症例だけを扱っているという点で、法医学でしかできない症例研究をおこなうことができます。

研究に関する領域

法医学、生化学、薬毒物分析学など

主な研究テーマ

- 1) 突然死症例に関わる原因遺伝子検索
- 2) 個別の症例研究

学生へのメッセージ

法医学は、一般の基礎医学とは異なり、日常的に法医解剖業務をおこなっており、臨床医学に近い応用実践医学です。最近では、年間約200体の解剖があり、こうした症例の中には、臨床現場でもあまり経験しないような珍しい病気で死亡した方も経験します。また、多数の解剖症例を基に、注目した研究テーマに関する疾患や損傷、薬毒物などの面から多数の症例を解析することもできます。法医学教室では、こうした症例を基にした症例研究のほかに、死因に関与することが明らかとなっているような遺伝子の異常に関する研究も学内の倫理委員会の承認を得ておこなっています。各学生の希望に応じて、症例研究や基礎実験などかなり範囲の広い研究テーマを選択できると思います。

最近の 研究内容

突然死原因遺伝子の網羅的解析

乳幼児を含む若年者の突然死症例の中で、解剖しても死因が確定できなかった症例について、次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析を行っています。

不整脈疾患や代謝疾患の中で、突然死の原因となることがすでに分かっている遺伝子の異常の有無について調べています。

担当科目

遺伝と遺伝子
臨床ゲノム医学

研究内容

ヒトのゲノムは約30億塩基対から成り立っています。その内のほんの少しのゲノムの配列の違い（多型）が私達の個性を作り出しています。一方たった一つの塩基対の変化（変異）が遺伝病やがんを引き起こすこともあります。遺伝学教室では、遺伝子変異が遺伝病や発がんを引き起こすメカニズムの研究と、その背景になる個人の特性を作り出している遺伝子多型の研究をしています。また遺伝病やがんの治療のために、次世代シーケンサーを用いたゲノム解析やゲノム編集技術CRISPR/Cas9システムを用いた培養細胞やマウスの遺伝子改変を行っています。

研究に関する領域

遺伝学、分子生物学、細胞生物学、
遺伝子工学、発生生物学、実験動物学

主な研究テーマ

- 1) 悪性中皮腫の発症に関与する遺伝子群の解析
- 2) ヘッジホッグ情報伝達系に関する遺伝病及びがん発症のメカニズムの研究
- 3) CRISPR/Cas9システムを用いたゲノム編集

学生へのメッセージ

医師の仕事は単なる医師免許証を要する技術職ではありません。学生時分には優れた臨床技術の習得ばかりに注目しがちですが、本来医師には高い観察・分析・研究などの能力が求められます。研究能力も経験が重要です。早い時期に研究に触れ、目を養ってゆくことで、その後の臨床技術の取得や問題解決能力に大きな差が生まれます。遺伝学は遺伝子診断、発症リスクや予後予測、薬物の効果／副作用予測、遺伝病診療／カウンセリングに加え、最近では遺伝病やがんの遺伝子治療が注目され、基礎から臨床まで幅広く医学に関連した学問です。当教室では分子遺伝学的手法を用いた実験から動物実験まで幅広い研究が活発に行われ、その研究成果は国内外の学会や一流雑誌で発表されています。次世代の医療に貢献すべく新しい時代のアカデミアを切り拓いて行きましょう。

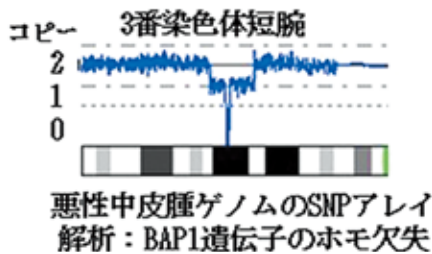
最近の研究内容

1) 悪性中皮腫の発症に関与する遺伝子群の解析 (吉川良恵)

悪性中皮腫は極めて予後の悪い悪性腫瘍です。早期に発見することで予後を改善することを目指し腫瘍化に関連する遺伝子の探索を行っています。

国内外の共同研究機関で集められた患者検体の塩基配列解析やゲノムの欠損・増幅を最先端技術を用い検出しています。

また、新しい変異検出技術の開発も行っています。



2) ヘッジホッグ情報伝達系と疾患 (中野芳朗)

ヘッジホッグ情報伝達系は形態形成や幹細胞の分化・維持など多様な機能を担う情報伝達系です。この情報系の破綻は様々な疾患を引き起こします。特に多くの腫瘍でヘッジホッグ系の異常が見つかりつつあります。Gorlin 症候群は形態異常と共に、基底細胞癌、髄芽腫、角化嚢胞性歯原性腫瘍などの腫瘍を引き起こすことが知られている遺伝性疾患で、ヘッジホッグの受容体である PTCH が責任遺伝子です。私たちはこの遺伝病で引き起こされる症状の解析を通して、形態形成や腫瘍形成におけるヘッジホッグ情報伝達系の役割を研究しています。



3) CRISPR/Cas システムを用いたゲノム編集 (大村谷昌樹・今坂 舞)

ゲノム編集とは、TALEN、CRISPR/Cas9 システム等の技術により遺伝子特異的な破壊やレポーター遺伝子のノックイン等を行う新しい遺伝子改変技術です。特に CRISPR/Cas9 システムは、迅速かつ簡便に特異的なゲノムの破壊や置換を可能にするシステムで、当研究室では培養細胞やマウスの遺伝子改変を行っています。

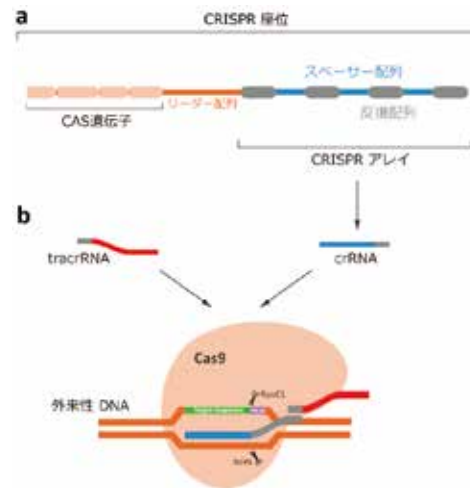


図 適応免疫システムとしての CRISPR 座位とその利用 (コスモ・バイオ HP より引用)

- 侵入 DNA が CAS 遺伝子産物により切断され、Spacer 配列として CRISPR 座位に取り込まれる。
- 同一の侵入 DNA が細胞内で検出された場合、Spacer DNA が crRNA 形態をとって発現する。これらの crRNA は tracrRNA と複合体を形成し、Cas エンドヌクレアーゼを外来性 DNA へと先導して DNA 崩壊を誘導する。

ペアリング モデルコース

近年の分子遺伝学の著しい進歩により、多くの病気の原因が遺伝子レベルで解明され、単一遺伝子疾患に限らず、がんや成人病など多因子疾患においても病気の発症や進展に遺伝子が関与することが知られてきています。今や疾患の理解、診断・治療は遺伝医学抜きには語れない時代になり、個別化医療、予防医学、遺伝子治療といった新しい医学の形が現実化しつつあります。

遺伝学講座ではゲノム医学、遺伝子工学、それらの応用としての再生医学・遺伝子治療の研究を行っています。例えば、次世代シーケンサーなど遺伝学的手法を駆使してがんや遺伝性難病など様々な疾患の原因・病態の解明、その予防や新規治療法の開発を目指した研究に取り組んでいます。そのため多くの研究組織と共同研究を行っており、学内では、消化器外科、呼吸器内科・外科、泌尿器科、歯科口腔外科、免疫学などとの共同研究が挙げられます。遺伝学講座における研究から得た知識や経験は、どのような進路を将来目指すことになろうとも必ず生きてくると信じています。

担当科目

英語で学ぶ臨床推論
医療における情報とデータサイエンス

研究内容

医学、生物学といった生命科学の諸分野で生じる課題や問題を解決するための統計モデル、統計的方法、統計的方法論といった統計的接近法の開発およびその応用に関する研究を行っています。とくに、最近の医薬品、医療機器、治療法の臨床開発・評価に注目すると、その効率を高めるために、従来の考え方にとらわれない新しいパラダイムが必要とされてきています。本研究室では、この時代の趨勢と要請に応えることのできる、新しい統計的接近法の開発を行っています。また、既存の統計的接近法を実践および応用する立場で、諸種の生命科学分野の研究者との共同研究を行っています。

研究に関する領域

生物/医学/医療統計学、生命科学全般、臨床研究、臨床試験

主な研究テーマ

- 1) 医薬品・医療機器・治療法の臨床開発・評価のための統計的接近法の開発
- 2) バイオマーカの探索・発見のための統計的接近法の開発
- 3) 医学における非線形回帰モデルの統計的推測に関する研究

学生へのメッセージ

医学や生物学で生じる課題や問題を解決するための統計的接近法の開発と適用を行う専門家が、「生物統計家 (biostatistician)」、「医学 (医療) 統計家 (medical statistician)」と呼ばれる人たちです。欧米では、最も注目されている職業の一つであり、医師としてだけでなく、このような専門家または研究者として数多くの方が活躍しています。一方で、我が国ではこのような人材は著しく不足しており、その必要性が声高に叫ばれています。このような専門家または研究者として、医学の発展に貢献していきましょう。

1) 医薬品・医療機器・治療法の臨床開発・評価のための統計的接近法の開発

医薬品・医療機器・治療法の臨床開発・評価では、その効率を高めるために、過去のデータや先験的な情報を統計モデルへ組み込むための方法論が大きな鍵を握ります。このような事前情報を事前分布として陽に活用できるのが Bayes 流統計学であり、この Bayes 流学派の哲学を基調にした統計的接近法 (例えば、抗癌剤の最適用量の探索および決定のためのデザインおよび解析の方法論) の開発を行っています。

2) バイオマーカの探索・発見のための統計的接近法の開発

最近の医療では、「オーダーメイド(テーラーメイド)医療」が叫ばれているように「集団(疾患)」対「治療」というよりもむしろ「個」対「治療」を標的においています。また、「予測医療 (Predictive medicine)」や「精度医療 (Precision medicine)」といった考え方も注目されています。これらの医療の実践において大きな鍵を握るものの一つが、いわゆるバイオマーカです。このバイオマーカを探索および発見するための統計的接近法が数多く提案されていますが、バイオマーカの経時変化と死亡などのイベントまでの時間との因果関係を推測するための「同時モデル(joint model)」に関する研究開発を行っています。

3) 医学における非線形回帰モデルの統計的推測に関する研究

生体内で生じる現象およびその結果としての生体外で観測される現象は、通常、非線形の関係構造を有します。例えば、薬物動態学では、患者さんへの薬物の投与後に、その生体内の経時的な動態を追跡します。そこでは、その生体内の薬物動態を吸収、分布、代謝、排泄といった一連の処理過程としてとらえられ、「コンパートメント・モデル」と呼ばれる数理モデルが仮定されることがあります。このモデルに含まれるパラメータを精確に推定する方法論、このモデルを基盤にした採血時点の最適デザインに関する方法論などに関する研究開発を行っています。

担当科目

原因と病態
消化器系の疾患
内分泌・代謝・栄養の疾患
臨床腫瘍学総論

研究内容

病気の根底に潜む“分子異常”を明らかにして、早期診断法の確立や分子標的治療法の開発を目指して研究を進めています。最近では、アスベスト（石綿）曝露に起因して発症する悪性中皮腫の病態の解明に取り組んでいます。我が国では、悪性中皮腫の発症は、これまでに使用した大量のアスベストの影響を受けて増加の一途を辿り、早期診断法および有効な治療法の開発が急務になっています。また、肝再生医療を目指して、肝臓の肝幹細胞/前駆細胞（オーバル細胞）の特性を調べるとともに、その分化機構について研究を行い、成果を挙げてきました。

研究に関する領域

分子病理学、人体病理学、実験病理学、分子生物学

主な研究テーマ

- 1) 悪性中皮腫の早期診断法および治療法の開発
- 2) 悪性中皮腫の発生メカニズムおよび生物学的特性の解明
- 3) 悪性中皮腫におけるオートファジーの生理機能の解明
- 4) 肝幹細胞/前駆細胞の分化機構の解明

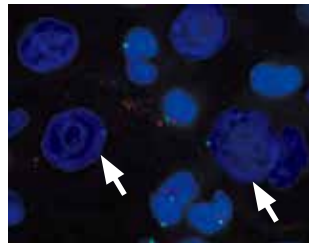
学生へのメッセージ

病理学がおもしろいぞ！ 病理学は、病気を診断して治療方針を決定するために欠かせない臨床医学の面と、病気の成り立ちを追究する基礎医学の面があります。これまでの病理学における研究は、顕微鏡を用いた形態学を中心に発展してきましたが、現在の病理学は、形態学の枠に留まることなく、遺伝子工学、分子生物学、細胞生物学などの知識と技術を取り入れて、自由な発想で病気の本態の解明を目指しています。教科書を読んでも、講義を聴いても解決できない疑問は、自らが研究を行うことで初めて解決されるものです。

最近の 研究内容

1) 悪性中皮腫の早期診断法および治療法の開発

悪性中皮腫は、予後不良な難治性腫瘍であり、早期診断法の確立と有効な新規治療法の開発が求められています。私たちは、悪性中皮腫では、細胞増殖にブレーキをかけるp16蛋白質をコードする*CDKN2A* 遺伝子が高頻度に欠失することを示しました。また、細胞接着分子CD146の発現は中皮細胞の腫瘍化に伴って増強し、CD146免疫染色が中皮腫細胞と正常中皮細胞との鑑別に有用であることが明らかになりました。その結果、*CDKN2A* 解析やCD146免疫染色を用いることで、早期中皮腫が見つかるようになってきています。現在、悪性中皮腫に有効な分子標的治療法の開発に取り組んでいます。



中皮腫細胞(矢印)における*CDKN2A* 遺伝子のホモ接合性欠失

2) 悪性中皮腫の発生メカニズムおよび生物学的特性の解明

同意の得られた悪性中皮腫の患者さんの胸水に含まれる細胞や胸膜組織を用いて種々の中皮腫細胞株を樹立しました。これらの細胞株を用いたゲノム解析およびエピゲノムの解析により、悪性中皮腫ではクロマチン制御に関与する*BAP1* 遺伝子に変異がみられることがわかりました。*BAP1* 遺伝子に変異のある家系では、悪性中皮腫や眼の黒色腫を発症しやすくなることが報告されています。また、細胞株を免疫不全マウスの胸腔内に移植してヒト悪性中皮腫の生物学的振る舞いを模倣する同所移植モデルを確立しました。このような同所移植モデルを用いて悪性中皮腫の胸腔内進展や胸壁浸潤を担う分子を調べ、悪性中皮腫の予後との関連性について検討しています。

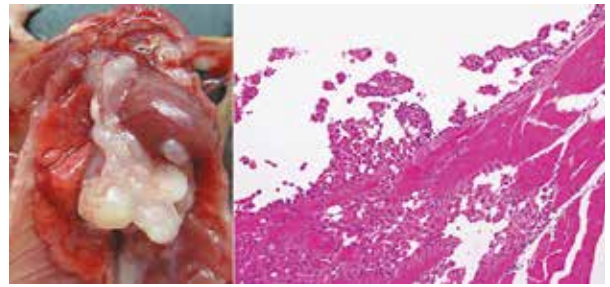
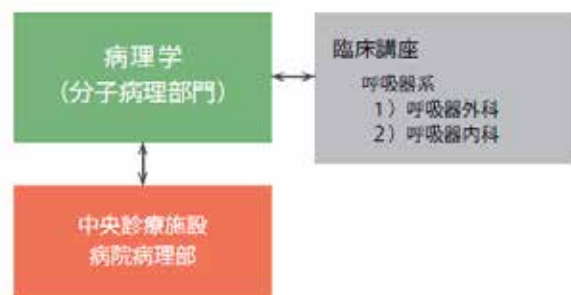


図. マウスを用いたヒト悪性中皮腫の同所移植モデル

3) 悪性中皮腫におけるオートファジーの生理機能の解明

オートファジー（自食作用）は、細胞内で不要となった物質を分解・除去して恒常性を保つ細胞内現象であるとともに、不要な蛋白質をアミノ酸にリサイクルして生命維持を担うリサイクルシステムです。最近ではオートファジーが様々な病気と密接に関係することが明らかになってきました。私たちは、当研究室で樹立された悪性中皮腫細胞株を用いて、オートファジーが悪性中皮腫の細胞増殖や抗癌剤抵抗性に関与することを見出しました。現在は、これらの分子機構を調べるとともに、オートファジーを標的とした悪性中皮腫の新規治療法の開発に取り組んでいます。

ペ어링 モデルコース



共同研究施設

・福岡大学医学部 病理学講座・病理部

・京都大学大学院医学研究科分子生体統御学講座医化学分野

担当科目

細胞機能異常と腫瘍
病理診断学

研究内容

実験病理学的な研究と人体病理学的な研究の両方を行っています。実験病理学的な研究としては、炎症性疾患の発症機構を含む病態解明、癌に対する免疫療法や化学療法を応用した治療法の開発などを行っています。人体病理に関する研究としては、日常的に行っている各種臓器の病理診断業務と関連し、肝胆膵の腫瘍・唾液腺を含む口腔領域の腫瘍・消化管の間葉系腫瘍であるGastrointestinal stromal tumor (GIST)・動脈硬化や大動脈瘤などの循環器疾患・肺癌・軟部腫瘍・血液疾患・脳腫瘍などにおいて、分子病理学的手法を用いて病態解明につながるような研究を行っています。

研究に関する領域

実験病理学
人体病理学（診断病理学）
分子生物学

主な研究テーマ

- 1) インターロイキン 18の抗腫瘍効果の解明と応用
- 2) epigenetic modifier による腫瘍の治療法の開発
- 3) 疾患特異的G蛋白質共役型受容体のスクリーニング法および関連ペプチド調整法の開発
- 4) 消化管運動の病態生理の解析とGISTを中心とした消化管間葉系腫瘍の病態解析
- 5) 口腔領域の腫瘍・循環器疾患（冠動脈や頸動脈の粥状硬化・動脈瘤など）・肺癌・軟部腫瘍・血液疾患・脳腫瘍の病態解析

学生へのメッセージ

日本人の死因の第1位は悪性新生物（癌）で、第2位が心疾患、第3位が脳血管疾患です。

癌の予防や治療は目覚ましく進歩していますが、治療抵抗性・薬剤耐性などの問題があり、まだまだ癌の克服には道半ばの状況です。また、心血管系の疾患も様々な治療法が進歩していますが、病態の不明なものも多く残っています。炎症性疾患についても未知な部分が多く存在します。私たちは、これらの疾患に対して動物や培養細胞を用いた基礎的な研究を行いつつ、臨床系講座と協力して臨床サンプルを用いた人体レベルでの研究も行っています。私たちと一緒に研究を行って成果を挙げ、研究の面白さを体感してもらえたらと思います。

最近の 研究内容

1) インターロイキン18の抗腫瘍効果の解明と応用

兵庫医科大学で発見されたIL-18は近年生体の恒常性維持といった生命機能に重要な役割を担っていることが示されています。これまでにがんに対するIL-18がもつ抗腫瘍活性を明らかにしてきました。このIL-18と抗がん剤や抗PD-1抗体などを組み合わせることで、より有効な免疫療法の開発に向けて研究を行っています。

また、IL-18がもつT・NK細胞の活性化とは別の作用機序であるIL-18誘導性転移抑制因子の探索と解析も進めています。

2) epigenetic modifierによる腫瘍の治療法の開発

ヒト悪性腫瘍ではDNAのメチル化やヒストンのアセチル化といったepigenetic eventに異常が生じており、このことが発癌や浸潤・転移に深く関わっていることが報告されています。種々の薬剤を用い、ヒト悪性腫瘍におけるepigenetic eventを制御し、現在行われている各種療法の奏効率を上げ、術後再発や転移を抑制することを目的とした研究を行っています。

3) 疾患特異的G蛋白質共役型受容体のスクリーニング法および関連ペプチド調整法の開発

膠原病患者の治療を目標に、患者の自己抗原認識T細胞の検出法と患者のマクロファージによる自己抗原認識T細胞の認識強化ペプチド製剤の開発を進めています。

4) GISTに発現する分子の解析とGISTに対する新規薬剤の効果の検討

GISTにおいて発現する接着分子等がGISTの増殖や転移とどのように関連しているのかについてヒトGIST培養細胞を用いて解析を行っています。

また、ヒト家族性多発性GISTのモデルマウスを用いて、従来のKITキロシンキナーゼを直接

阻害する分子標的薬とは異なる薬剤が効果を示すかどうかを検討しています。

5) 各種病態の形態的・分子病理学的手法を用いた検索

冠動脈病変の各種血管内イメージング画像と実際の病理学的所見の対比、各種骨軟部腫瘍における融合遺伝子検索の病理診断への応用などについて研究を行っています。肺癌の融合遺伝子や血液疾患・脳腫瘍の病態についても検索しています。

ペアリング モデルコース

骨肉腫の増殖抑制機序の解明や各種骨軟部腫瘍の融合遺伝子検索については整形外科の腫瘍グループと共同研究を行っています。

各種血管内イメージング所見と病理像の対比については循環器内科と共同研究しています。

研究内容

当部門では、21世紀の新しい治療法として大きな期待が集められている先端医療の臨床応用に向けた translational research を行っており、各種悪性腫瘍をはじめとした様々な疾患に対して次世代ウイルスベクターを用いた新規遺伝子治療法の開発とそれを用いた臨床研究の立ち上げ、ドラッグ・リポジショニング研究による新規抗がん作用物質および創薬ターゲットの探索を行っている。

研究に関する領域

対象を各種悪性腫瘍としているが、主には泌尿器科系の各種悪性腫瘍や肺癌、胸膜中皮腫を中心としている。これらに対する新規治療法の開発と臨床展開を計画実行することが主テーマである。それに関連し、神戸医療産業都市構想と連携した先端医療機器開発や国際医療交流による人材育成の分野にも展開を進めている。

主な研究テーマ

- 1) 悪性腫瘍に対する次世代アデノウイルスベクターやレンチウイルスベクターを用いた新規遺伝子治療法の開発と臨床研究への展開
- 2) ドラッグ・リポジショニングの概念を活用した新規抗がん剤の開発
- 3) 腸内フローラの改善法の開発

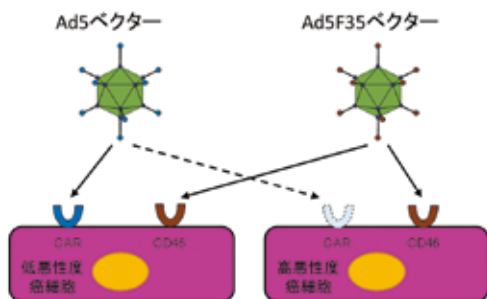
学生へのメッセージ

自分自身が臨床医学と基礎医学の両分野の専門家になり、その延長線上にある患者さんの幸せのために自分が何をできるかを考え、トランスレーショナル研究者になろうと思う方を歓迎します。短い時間にすべてがわかるはずはありませんので、自分の将来を見据えたい方も歓迎します。

最近の 研究内容

1) 次世代アデノウイルスベクターを用いた新規遺伝子治療法の開発

アデノウイルスベクターは一般的に使われている抗がん剤（シスプラチンやドセタキセル等）と違い悪性腫瘍だけを標的とすることを可能にしている。そのため、全身に対する副作用は少ないが、改良すべき点も多い。我々がこれまで行ってきた内分泌療法抵抗性前立腺癌患者に対する遺伝子治療臨床研究を通して (Int J Urol 2006, Hum Gene Ther 2007)、アデノウイルスベクターの遺伝子導入効率が浮かび上がってきた。そこで、遺伝子導入に重要な役割を果たすファイバーノブの部分に改良を施した次世代アデノウイルスベクターを作製し、そのベクターの標的がん細胞への遺伝子導入効率が向上していることを論文発表している (Anticancer Res 2012, Urology 2013)。



次世代型アデノウイルスベクターの遺伝子導入特性
従来のAd5ベクターの遺伝子導入はCARの発現量に左右され、高悪性度がん細胞ではCARの発現が低下しているために、遺伝子導入効率は低くなる。一方、Ad5F35ベクターはCD46を接着ターゲットにしており、CAR未発現細胞においても、それぞれの接着ターゲットがあれば、遺伝子導入効率は変わらない。

2) ドラッグ・リポジショニングによる新規抗癌剤の探索

ドラッグ・リポジショニング(DR)研究とは既存薬剤の新規標的疾患への適応拡大に関する研究である。DR研究は、よりよい治療薬がより早く手に入るという意味において患者を含む医療現場に、開発にかかる費用の削減や期間の短縮を実現できるという意味においては開発企業に

大変有益である。我々は易再発性膀胱がんを含む悪性腫瘍に対して抗がん活性を持つ既存薬を調べた。その結果、 α_1 ブロッカー型排尿障害薬ナフトピジルは泌尿器系がんに対して高い抗がん活性を持つことを発見した (Pharmacology 2012)。さらに、ナフトピジルは悪性胸膜中皮腫細胞株に対しても強い抗腫瘍効果を持つこと、その効果は従来知られていた α_1 ブロッカー以外の効果に由来していることを発見し、報告した (Anticancer Res 2012)。また、兵庫医療大学との共同研究により尿中のナフトピジル代謝物を合成し、それらの一つがナフトピジルよりも強い抗がん活性を持つことを発見し、特許を取得した (特許第6590195号)。

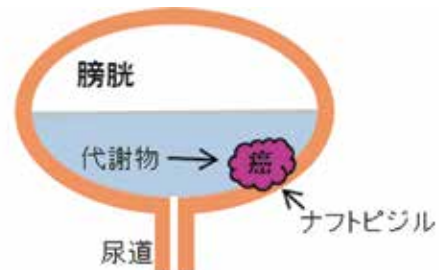


図.ナフトピジルとその代謝物による抗腫瘍効果のイメージ

3) 腸内フローラの改善による大腸がんの予防・治療

ヒトの腸内細菌叢「腸内フローラ」は、宿主たるヒトの健康に有益であるが、それは腸内フローラ構成する細菌群のバランスが「益のほうが多い」という微妙な状態である。近年、腸内フローラのバランスの悪化が、大腸がんのリスクとなることが明らかとなり、またアレルギーや自閉症など、消化器以外の多様な疾患と悪化した腸内フローラとの関連も指摘されている。従って、腸内フローラを正常な状態に保つことは非常に有益だが、腸内フローラは安定した生態系であるため、一度崩れたバランスを良い方向へ戻すことは極めて困難である。

我々は、腸内フローラのコントロールによる大腸がんの予防、治療法の開発を行っており、将来的には、腸内フローラのバランスをより良い状態に保てるよう、細菌の遺伝子的な改良も目指す予定である。

先端医学研究所 神経再生研究部門

教育研究棟8階

担当科目

再生医学、幹細胞生物学、神経科学

研究内容

本研究部門では、最も再生が困難といわれている中枢神経系の再生を目指した研究に取り組んでおり、脳組織再生に関するバイオ環境因子の検索や成体組織幹細胞などの基礎的研究をはじめとし、これらの成果を臨床応用に繋げていくためのトランスレーショナルリサーチを行っています。また、本研究部では脳梗塞病態下の壊死組織より、傷害誘導性神経幹細胞/傷害誘導性多能性幹細胞を世界に先駆けて発見し、その特性に関して報告してきました。現在、その幹細胞に対する増殖・分化規定因子の探索を行い、産学連携事業などを介して神経再生を促す新しい薬剤を開発するための幹細胞創薬研究も行っています。

研究に関係する領域

脳血管障害（脳梗塞）、神経幹細胞、多能性幹細胞、血管周皮細胞（ペリサイト）、神経再生、血管新生、トランスレーショナルリサーチ

主な研究テーマ

- 1) 血管新生や神経再生などの再生医療技術を応用し、脳血管障害を中心とした神経疾患に対する新しい治療法の開発を目的とした総合的研究
- 2) 脳梗塞病態下に特異的に誘導される傷害誘導性神経幹細胞/傷害誘導性多能性幹細胞に関する基礎研究及びトランスレーショナルリサーチ

- 3) 内在性神経再生機構を介した新規神経再生療法の開発に関する基礎研究
- 4) 細胞移植を介した新規神経再生療法の開発に関する基礎研究

学生へのメッセージ

本学は医科大学であり、大学を卒業した学生は医師となるわけですが、医師というのは臨床面において適切な診断や治療をして患者さんを救う使命だけではなく、研究面においても新しい現象を発見し、それを新規治療法として臨床応用に繋げ、難病で苦しむ患者さんを救っていく使命があります。当教室では、研究生活を通して、医学に対する見解を広げ、多角的な視点から、医学にアプローチができる研究医の育成を目指していきたいと考えています。研究に少しでも興味のある学生は、是非、当研究室にて研究を始めてみませんか？

最近の 研究内容

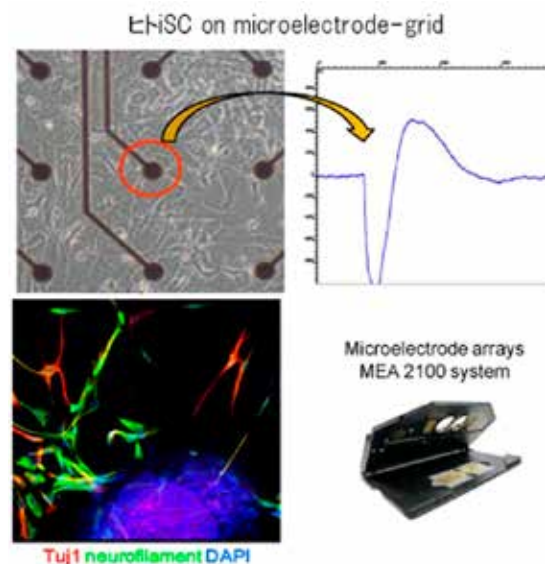
1) 傷害誘導性神経幹細胞 (iNSPC) の発見

近年、再生医療は急速な発展を遂げており、様々な臓器損傷における再生療法として、幹細胞を応用した新規治療法に大きな期待がよせられています。基礎研究においても、ES細胞由来幹細胞、胎児由来幹細胞、さらに最近ではiPS細胞の発見により、遺伝子操作により作成した万能幹細胞による幹細胞研究が盛んに行われています。しかしながら、倫理的な問題、拒絶反応、発癌性の問題など、これら外来性の幹細胞移植療法には重大な課題が残されています。そこで私たちは、以前よりマウス脳梗塞モデルを用い、脳傷害病態下に生体内で誘導される自己の内在性神経幹細胞の発掘を独自に試み、その活用による神経機能回復を目指してきました。その結果、脳梗塞後の脳組織(マウス大脳皮質梗塞巣)には、成熟したニューロン、アストロサイト、オリゴデンドロサイトは消失するものの、これらの三系統に分化する能力を持つ内在性神経幹細胞(傷害誘導性神経幹細胞、injury induced-Neural Stem/Progenitor Cells: iNSPC)を世界で初めて発見し、その単離にも成功しました(European Journal of Neuroscience, 29, 1842-1852, 2009)。

2) 傷害誘導性神経幹細胞を用いた新規神経再生療法の開発に関する研究

その後の研究により、iNSPCの起源が血管の周囲に存在するペリサイト(血管周皮細胞)であること(Stem Cells and Development, 20, 2037-2051, 2011)や血管内皮細胞が幹細胞ニッチとしてiNSPCの発達、増殖と密接に関わっていること、などを報告してきました(Stem Cells, 27, 2185-2195, 2009; Stem Cells, 28, 1292-1302, 2010)。また、iNSPCの起源と考えられている脳梗塞(虚血)病態時のペリサイトは神経性以外の細胞にも分化することが判明したため(Stem Cells, 33, 1962-1974, 2015)、現在では、この幹細胞

を広義には傷害誘導性多能性幹細胞(injury / ischemia-induced multipotent stem cells; iSC)と呼んでいます(Word journal of stem cells, 11(8), 452-463, 2019)。iSCとiNSPCの詳細な関係については、現在も研究中ですが、傷害誘導性幹細胞が脳梗塞マウスの脳の壊死組織のみならず、重症の脳梗塞を起こしたヒトの脳の壊死組織からも単離できることを当大学の脳神経外科講座との共同研究によって発見しました(Stem Cells and Development, 26, 528-542, 2019)(下図)。このことから、iSCは機能的な神経を再生する能力を有する幹細胞であると考えられます。現在、この幹細胞を応用した新規神経再生療法の開発に取り組んでいます。



3) 虚血性脳血管障害(脳梗塞)の病態解明に関する研究

私たちの研究室では、前述したようなトランスレーショナルリサーチのみならず、虚血性脳血管障害(脳梗塞)に関する基礎研究も行っています。現在、臨床の現場では、急性期の脳梗塞患者に対して、血栓溶解療法やカテーテルを用いた血管内治療が行われています。治療適応は拡大される傾向にありますが、脳梗塞発症後、数時間以内に神経細胞は細胞死に陥り、それ以降は治療の適応外であるというのが現在のコンセンサスです。そこで、最近の研究では、一過性脳虚血モデルを用い、脳梗塞により、神経細胞が壊死に陥った後、血管系細胞が生存している

時期に再灌流することの意義に関して検討しました。その結果、たとえ神経細胞が壊死に陥った後の時期であっても、その時期に再灌流を行うことで、脳梗塞後の組織修復や機能改善が促進されることを発見しました (Cells, 9, 1374, 2020)。本研究成果は、今後、脳梗塞患者において再灌流療法の適応が拡大され得ることを示しており、臨床応用への発展に繋がるものと思われます (International Journal of Molecular Sciences, 21, 6360, 2020)。

4) 神経再生メカニズムの解明に関する研究

私たちは、iNSPC/iSCを臨床応用し、新規神経再生療法を開発することで、脳梗塞などの脳血管障害のみならず、最終的には認知症や神経変性疾患を含めた難治性脳疾患の治療の実現を目指しています。最近の研究では、脱髄性神経疾患である多発性硬化症の病態を呈するマウスモデルを用い、①傷害誘導性幹細胞が脱髄病変部において誘導されること、②その幹細胞が脱髄後の神経再生に関与すること、をCre/loxPシステムを応用したfate-mappingシステムにて明らかにしました (Cells, 8, 1025, 2019)。

学内では、主に脳神経外科学講座、先端医学研究所各部門、先進脳治療学講座と共同研究を行っています。当教室では“医師たるものは医師となってからも研究を継続することが大切である”ということをもットーに研究医コースの学生が精力的に研究生を送れるようにサポートしていきたいと考えています。したがって、研究医コースの学生には、研究の重要性や面白さを知ってもらうと同時に、将来の研究活動に必要な基礎的知識や技術を習得してもらいたいと考えています。また、研究活動に積極的な学生には論文執筆のための指導も行う予定です。卒業後は、希望する臨床講座にて臨床医として研修する傍ら、当教室にて研究を継続することも可能ですが、基礎研究医として当教室で研究に専念することも可能です。

