


広島大学

研究成果集


2012
年度版

広島大学の力


 I ライフサイエンス


 II 環境・エネルギー

 III ものづくり・製造

 IV 材料・デバイス・装置

 V 機 械

 VI 建築・土木

 VII 情報・通信

 VIII 計測・分析

 IX 社会科学・人文科学

Contents

ライフサイエンス

肝癌患者の長期予後改善を目指した診断・治療法の構築 病院 相方 浩 講師	2
骨増生とオッセオインテグレーションが同時に可能なインテリジェントインプラント複合材の開発 医歯薬保健学研究院 赤川 安正 教授	3
アルツハイマー病患者は症状をどう体験しているか 教育学研究科 荒井 佐和子 助教	4
てんかん外科治療における頭蓋内電極および脳磁図(MEG)を用いたてんかん焦点ならびにてんかん棘波の電磁気生理学的研究 病院 飯田 幸治 講師	5
健康増進と傷害予防について 教育学研究科 石井 良昌 准教授	6
児童養護施設の小規模化に関する研究 工学研究院 石垣 文 助教	7
間質性肺炎の新規バイオマーカーの開発と治療戦略の確立 医歯薬保健学研究院 石川 暢久 講師	8
口腔癌における癌幹細胞と腫瘍間質内間葉系幹細胞の細胞間ネットワークの機能解析 医歯薬保健学研究院 石田 康隆 助教	9
血清マーカーを用いた新しい胃癌スクリーニングシステム 医歯薬保健学研究院 伊藤 公訓 講師	10
ヒト肝細胞キメラマウスを用いた新しい抗ウイルス療法の開発 病院 今村 道雄 助教	11
出芽酵母クロマチンリモデリング因子 RSC の機能解析 先端物質科学研究科 今村 優子 特任助教	12
クラゲ類大発生機構の解明と予測・制御技術の開発 生物圏科学研究科 上 真一 教授	13
染色体末端維持機構の理解とそれががん治療への応用 先端物質科学研究科 上野 勝 准教授	14
霊芝菌糸体培養熱水抽出物(MAK)の腸管炎症に対する防御効果に関する検討 病院 上野 義隆 助教	15
Candida albicans による歯肉線維芽細胞のCX3CL1 蛋白発現誘導 病院 太田 耕司 助教	16
多次元複雑系データの統計解析 原爆放射線医科学研究所 大瀧 慈 教授	17
海洋動物の共生・寄生関係、食用プランクトン漁業の解明 生物圏科学研究科 大塚 攻 教授	18
職場の安全行動測定ツールの開発 教育学研究科 大塚 泰正 准教授	19
脳卒中超急性期治療 病院 大槻 俊輔 講師	20
慢性皮膚粘膜カンジダ症患者における原因遺伝子の探索 病院 岡田 賢 助教	21
齶蝕原因菌の分布様式と齶蝕の成りやすさの評価 病院 岡田 貢 教授	22
転写因子 Notch2 と Six1 の肺腺癌における悪性形質の関与 原爆放射線医科学研究所 岡田 守人 教授	23
難培養性細菌メタゲノムからの有用物質探索 先端物質科学研究科 岡村 好子 准教授	24
ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いた安全・安心な細胞治療を行うための基盤整備研究 病院 岡本 康正 助教	25
C型慢性肝炎に起因する肝癌発症に関与する遺伝子多型 医歯薬保健学研究院 越智 秀典 助教	26
磁気標識した骨髄由来幹細胞と外磁場装置を用いた関節軟骨修復 医歯薬保健学研究院 越智 光夫 教授	27
乳歯列期の反対咬合治療予後(後戻り)決定因子について 病院 海原 康孝 助教	28
CAS フリーザーによる歯・歯根膜の長期凍結保存法の確立 医歯薬保健学研究院 加来 真人 助教	29
細胞表面マーカーの平行分析が可能な抗体チップ 医歯薬保健学研究院 加藤 功一 教授	30
絹タンパク質セリシンの新規機能性 生物圏科学研究科 加藤 範久 教授	31
無血清培地で増殖した間葉系幹細胞による再生医療 医歯薬保健学研究院 加藤 幸夫 教授	32
乳癌に関与するシグナル伝達経路の解析 病院 角舎 学行 講師	33
再生医療のための骨髄由来間葉系幹細胞の性質評価 自然科学研究支援開発センター 金輪 真佐美 助教	34
エネルギー代謝機構に関わる新規分子の機能解明研究 医歯薬保健学研究院 兼松 隆 教授	35
食品及び生物材料の物性解明とその利用 生物圏科学研究科 川井 清司 講師	36
細胞凍結保存 食品から再生医療へ 医歯薬保健学研究院 河田 俊嗣 准教授	37
生体リズム制御機構 医歯薬保健学研究院 河本 健 助教	38
BRONJ 発症機序解明を目指した骨軟骨異常におけるコレステロール合成系の機能解析 病院 神田 拓 助教	39

腫瘍間質をターゲットとした消化管癌に対する新しい分子標的治療の開発 医歯薬保健学研究院 北台 靖彦 准教授	40
酵母のペプチド利用能改変を利用した分子育種とペプチド機能性評価系・スクリーニング系の構築 自然科学研究支援開発センター 北村 憲司 助教	41
間葉系幹細胞の品質マーカーの探索 医歯薬保健学研究院 北山 和子 特任助教	42
新規疼痛制御分子の探索 医歯薬保健学研究院 北山 友也 助教	43
生体構成細胞の形態と機能 医歯薬保健学研究院 楠元 芳典 准教授	44
抗結核薬 D-サイクロセリン生合成遺伝子のクローニングとその機能解析 医歯薬保健学研究院 熊谷 孝則 准教授	45
血中脂肪酸におけるスタチンの影響 医歯薬保健学研究院 栗栖 智 助教	46
触覚モデルとインタフェース応用 工学研究院 栗田 雄一 准教授	47
身体モデル構築とユーザビリティ評価 工学研究院 栗田 雄一 准教授	48
バイオ触媒の高度利用と異分野応用 先端物質科学研究科 黒田 章夫 教授	49
口腔癌に対する VEGF・同受容体を分子標的とした治療法の開発 医歯薬保健学研究院 小泉 浩一 助教	50
超薄膜センサーを用いた舌圧・口唇圧計測システムの構築およびその臨床応用 病院 高明善 助教	51
間質性肺炎における KL-6/MUC1 の臨床上的有用性 医歯薬保健学研究院 河野 修興 教授	52
毒ガス暴露による呼吸器疾患発症に関する影響 医歯薬保健学研究院 河野 修興 教授	53
周囲骨の吸収を伴うインプラント除去基準の確立 医歯薬保健学研究院 是竹 克紀 助教	54
セミの羽化と交尾についての確率論的考察 工学研究院 税所 康正 准教授	55
イメージングを用いた神経変性疾患治療薬スクリーニング法 医歯薬保健学研究院 酒井 規雄 教授	56
Time-resolved MRA による脳血管内手術前後の海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻の評価 医歯薬保健学研究院 坂本 繁幸 助教	57
トリプシノーゲン2による ERCP 後膵炎早期診断 病院 佐々木 民人 講師	58
統計データ解析 原爆放射線医学研究所 佐藤 健一 准教授	59

嚥下機能模型の製作 医歯薬保健学研究院 里田 隆博 教授	60
顎関節機能模型の製作 医歯薬保健学研究院 里田 隆博 教授	61
ヒト肝細胞移植キメラマウスを用いた医薬品のヒト体内動態予測 医歯薬保健学研究院 佐能 正剛 助教	62
熱に安定なシトクロム c 蛋白質の活用 生物圏科学研究科 三本木 至宏 教授	63
ブタ凍結精液の受託生産を目指した精液輸送液、人工精漿の開発 生物圏科学研究科 島田 昌之 准教授	64
遺伝子増幅機構とその蛋白質生産への応用 生物圏科学研究科 清水 典明 教授	65
染色体外遺伝因子の細胞内動態と排出機構 生物圏科学研究科 清水 典明 教授	66
電磁波の人体に及ぼす影響を最小化し、かつ高効率の電動化要素部品の研究、開発 産学・地域連携センター 勝代 健次 特任教授	67
胸部大動脈瘤手術の脊髄保護 医歯薬保健学研究院 末田 泰二郎 教授	68
心房細動手術の開発 医歯薬保健学研究院 末田 泰二郎 教授	69
人工心肺シミュレーターの開発 医歯薬保健学研究院 末田 泰二郎 教授	70
美味しさを感じる脳の仕組み 医歯薬保健学研究院 杉田 誠 教授	71
Th17 細胞の分化にかかわる microRNA を標的とした関節炎の治療戦略 病院 鈴木 修身 助教	72
人工神経を用いた末梢神経再建の臨床研究 病院 鈴木 修身 助教	73
消化管機能調節作用を通じた機能性食品成分 生物圏科学研究科 鈴木 卓弥 講師	74
透明ガエル「スケルピオン」の作製と利用 理学研究科 住田 正幸 教授	75
Statin は胆管癌細胞株を Apoptosis に導き、増殖を抑制する 病院 芹川 正浩 助教	76
肺胞上皮細胞におけるインスリンの輸送とその制御 医歯薬保健学研究院 高野 幹久 教授	77
肝細胞癌に高発現する miRNA miR224 の標的遺伝子の検討 病院 高橋 祥一 講師	78
粘膜恒常性炎症の構築・維持における大腸常在マクロファージ共生細菌とその発現産物の役割 医歯薬保健学研究院 高橋 一郎 教授	79

精神神経疾患の統合的研究 医歯薬保健学研究院 内匠 透 教授 80	難治性慢性疼痛の症状特異性と心理社会的要因における定量的評価 医歯薬保健学研究院 土井 充 助教 97
加齢性内耳障害の予防, 治療法開発の分子生物学的研究 病院 工田 昌也 講師 81	肺動脈性高血圧症を発症する high risk 群の同定 病院 土肥 由裕 特任助教 98
顎骨形態回復と咬合機能再建を目的とした高機能性材料による顎骨再建治療の確立 医歯薬保健学研究院 武知 正晃 准教授 82	微小重力環境を用いた下垂体幹細胞の培養技術の開発—人工下垂体への応用を目指して 医歯薬保健学研究院 富永 篤 准教授 99
男性歯科衛生士に関する研究 医歯薬保健学研究院 竹本 俊伸 教授 83	薬剤性腎障害防御剤としてのプロタミンの応用開発 医歯薬保健学研究院 永井 純也 准教授 100
本邦における中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の変異酵素機能解析 医歯薬保健学研究院 但馬 剛 助教 84	植物の基礎代謝を変換する nMat1 遺伝子 生物圏科学研究科 中川 直樹 助教 101
Rho 阻害剤を用いた肝星細胞に対する分子・細胞標的治療の開発 医歯薬保健学研究院 田代 裕尊 准教授 85	神経ペプチド・サブスタンスPの生体組織の高感度測定評価 医歯薬保健学研究院 仲田 義啓 教授 102
内視鏡的摘除 SM 癌の取扱い指針に関する研究 病院 田中 信治 教授 86	高次脳機能解析技術を用いた運動, 感覚障害の客観的評価法の開発 病院 中西 一義 助教 103
NK 細胞活性化受容体リガンドを標的とした口腔癌に対するオーダーメイド治療の開発 病院 谷 亮治 助教 87	ブルガダ症候群におけるリスクの層別化について 病院 中野 由紀子 助教 104
ニトログリセリンスプレーによる局所表在動脈拡張効果の検討—カテーテル検査前投薬としての基礎的研究— 病院 谷為 恵三 助教 88	膝前十字靭帯再建術後の膝固定期間が半腱様筋腱採取後の腱再生と筋腱移行部の中枢側変位に与える影響 — 3D-CT による評価— 医歯薬保健学研究院 中前 敦雄 助教 105
むし歯治療のための新しい技術—アメロゲニンを用いたエナメル質再生法— 病院 谷本 幸太郎 講師 89	膝前十字靭帯損傷における遺残組織の生体力学的機能について 医歯薬保健学研究院 中前 敦雄 助教 106
自閉症責任領域であるヒト染色体 15q11-13 領域重複マウスの解析 医歯薬保健学研究院 玉田 紘太 特任助教 90	目視的薬毒物の迅速検査法の開発 医歯薬保健学研究院 奈女良 昭 准教授 107
骨量増加を目指した機能性食品の開発 医歯薬保健学研究院 丹根 一夫 教授 91	「むし歯菌・歯周病菌を抑えるヨーグルト」の研究開発 医歯薬保健学研究院 二川 浩樹 教授 108
ヒト肝細胞キメラマウスを用いたウイルス性肝炎に対する新規治療法の開発 医歯薬保健学研究院 茶山 一彰 教授 92	分子マーカーによる家畜・家禽の種・品種・個体識別法の開発 生物圏科学研究科 西堀 正英 准教授 109
肝炎ウイルス感染に伴うヒト肝細胞の遺伝子発現変化 自然科学研究支援開発センター 柘植 雅貴 助教 93	各種脳磁図解析ソフトウェアの開発 教養教育本部 橋詰 顕 非常勤講師 110
超音波画像を利用した血管インピーダンス計測法と動脈硬化診断への応用 工学研究院 辻 敏夫 教授 医歯薬保健学研究院 河本 昌志 教授 医歯薬保健学研究院 吉栖 正生 教授 94	神経回路の生後発達における P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネルの役割 医歯薬保健学研究院 橋本 浩一 教授 111
非侵襲・無拘束仰臥位脈波計測法と寝たきり患者のヘルスマニタリング 工学研究院 辻 敏夫 教授 医歯薬保健学研究院 河本 昌志 教授 医歯薬保健学研究院 吉栖 正生 教授 95	転写因子 BMAL1 のゲノム網羅的研究 医歯薬保健学研究院 畠中 史幸 助教 112
末梢血管インピーダンス特性の計測と自律神経活動評価 工学研究院 辻 敏夫 教授 医歯薬保健学研究院 河本 昌志 教授 医歯薬保健学研究院 吉栖 正生 教授 96	口腔扁平上皮癌細胞の細胞間接着と浸潤増殖におけるプラスミノゲン/プラスミン系の関与 医歯薬保健学研究院 浜名 智昭 助教 113
	唾液腺マッサージによる唾液腺機能賦活に関する研究 医歯薬保健学研究院 原 久美子 講師 114

細胞内侵入性細菌の排除機構に関する研究 医歯薬保健学研究院 原田 佳枝 助教 115	生産システム技術の歯科医療への応用 医歯薬保健学研究院 村山 長 教授 134
¹¹ C フルマゼニル PET によるてんかん焦点の検出 医歯薬保健学研究院 檜垣 徹 特任助教 116	放射線細胞死の分子機構とそれを利用した 放射線防護剤の研究開発 原爆放射線医学研究所 森田 明典 助教 135
常圧過熱水蒸気利用による洗浄滅菌装置の開発 病院 日野 孝宗 講師 117	慢性疾患疾病管理プログラムとケア提供システムの開発 医歯薬保健学研究院 森山 美知子 教授 136
医療におけるリスクマネジメント 保健管理センター 日山 亨 助教 118	ツメガエルの変態における甲状腺ホルモン受容体 の発現量による甲状腺ホルモン感受性の調節 理学研究科 矢尾板 芳郎 教授 137
難治性造血器腫瘍に対する治癒率向上のための 造血幹細胞移植に関する研究 原爆放射線医学研究所 兵頭 英出夫 准教授 119	Omics 解析による新規癌診断・治療標的の同定 医歯薬保健学研究院 安井 弥 教授 138
表面プラズモン共鳴によるがん診断 自然科学研究支援開発センター 平郡 隆明 助教 120	Thrust plate hip prosthesis の臨床的ならびに X線学的検討 - 179 関節の5-14 年経過観察 - 医歯薬保健学研究院 安永 裕司 寄附講座教授 139
アクチビン A による試験管内でのアフリカツメガ エル未分化外胚葉からの顎顔面組織の誘導 医歯薬保健学研究院 福井 康人 助教 121	ヒト頭蓋骨間葉系幹細胞を応用した神経再生 医歯薬保健学研究院 山口 智 助教 140
インスリン受容体基質 (IRS) を含む シグナル分子複合体の機能解析 医歯薬保健学研究院 福嶋 俊明 助教 122	脳腫瘍の自動画像診断システムの開発 医歯薬保健学研究院 山崎 文之 助教 141
オキサアルキル鎖による高汎用性有機材料物性改良法 理学研究科 福原 幸一 助教 123	青枯病ワクチンの開発とその有効利用 先端物質科学研究科 山田 隆 教授 142
道具を使用する手指複雑動作課題中の半球間抑制の変化 総合科学研究科 船瀬 広三 教授 124	クロレラを用いたヒアルロン酸・キチン質の生産 先端物質科学研究科 山田 隆 教授 143
ヒト型スフィンゴ脂質生産のための 高性能宿主酵母の創製 生物圏科学研究科 船戸 耕一 准教授 125	ファージを利用した青枯病診断・青枯病菌検出技術開発 先端物質科学研究科 山田 隆 教授 144
ニワトリを用いた医薬, 検査薬への応用 生物圏科学研究科 古澤 修一 教授 126	植物の生息地域特化の創出に関する研究 総合科学研究科 山田 俊弘 准教授 145
ヒト疾患モデルマウスの作製と新規治療法開発への応用 原爆放射線医学研究所 本田 浩章 教授 127	培養細胞および生物個体でのゲノム改変を 可能にする人工ヌクレアーゼの開発 理学研究科 山本 卓 教授 146
タバコ培養細胞に存在する3種類のエノン還元酵 素の構造・機能解析 自然科学研究支援開発センター 松嶋 亮人 助教 128	哺乳類トランスポーターの低温忍容性と新規阻害 剤の開発 医歯薬保健学研究院 湯元 良子 助教 147
沖縄亜熱帯植物由来の新規有用化合物の探索 医歯薬保健学研究院 松浪 勝義 教授 129	海洋生物由来生体活性物質の探索と 口腔がんに対する新規抗がん剤への応用 医歯薬保健学研究院 吉岡 幸男 助教 148
歯肉マッサージにおける自作電動歯肉マッサージ 器の有用性についての評価 医歯薬保健学研究院 松本 厚枝 講師 130	最適とろみ濃度決定のための 口腔・咽頭機能アセスメント 医歯薬保健学研究院 吉川 峰加 准教授 149
カエル幼生の性を色で識別する系統の確立 理学研究科 三浦 郁夫 准教授 131	消化管内視鏡画像解析による客観的指標の構築と コンピュータ支援診断システムへの応用 病院 吉田 成人 助教 150
顎骨骨幹異形成症の原因遺伝子 TMEM16E/ GDD1 の機能解析 医歯薬保健学研究院 水田 邦子 助教 132	魚の心を理解するための生物学的研究 生物圏科学研究科 吉田 将之 准教授 151
革新的な負荷プロトコルを用いたオッセオインテ グレーション強化法の開発 医歯薬保健学研究院 宮本 泰成 助教 133	顎顔面領域における慢性疼痛発生メカニズム 医歯薬保健学研究院 渡邊 峰朗 助教 152

I

ライフサイエンス

Life Science

肝癌患者の長期予後改善を目指した 診断・治療法の構築

キーワード 肝細胞癌, 予後, 集学的治療, 化学療法, 慢性肝疾患

相方 浩 Hiroshi AIKATA

所属 病院

役職 講師

E-mail aikata@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 消化器内科学



研究概要

1. 研究の背景

肝癌は、本邦における5大がんの一つである。肝癌患者の長期予後の改善に資する診断・治療法の開発と実践が必要である。

2. 研究内容

内科・外科・放射線科治療と肝癌の背景肝疾患治療による集学的・総合的治療により、肝癌患者の予後の改善を目指す。

特に、予後不良な進行肝癌に対して、肝動注化学療法や分子標的薬の治療成績および予後因子の解析を行い、効果予測因子に基づいた新たな治療戦略の構築を目指す。

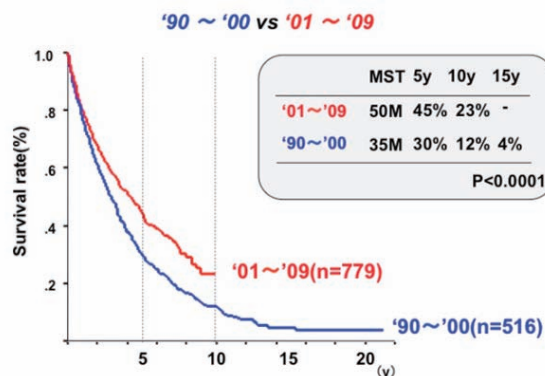
3. 成果

上記の集学的治療により、肝癌患者の長期予後は、10年前に比べ、生存期間中央値35ヶ月から50ヶ月に向上している。また、進行肝癌に対する化学療法奏功例の長期予後改善効果が示された。

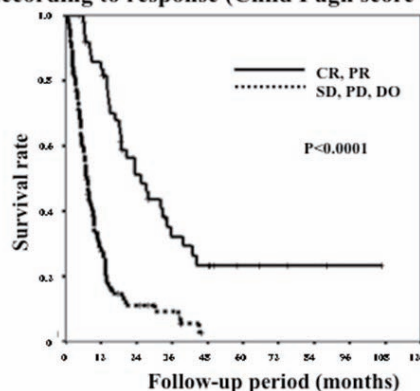
4. 実用化に向けて

進行肝癌に対する化学療法と分子標的薬の効果・特性を考慮した治療戦略の構築に貢献できる。

Overall survival rate of Hepatocellular carcinoma (n=1295)



Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma according to response (Child Pugh score 5/6 case)



本研究の特徴・優位性

当科の集学的治療戦略は、肝癌患者の予後の向上に貢献している。また、殺細胞性化学療法と静細胞的抗腫瘍剤である分子標的薬の比較臨床試験の立案に貢献できる可能性がある。

特許・論文・受賞

Oncology., J Gastroenterol., Cardiovasc Intervent Radiol., Liver Int., J Gastroenterol Hepatol. etc.

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/naika1/>

骨増生とオッセオインテグレーションが同時に可能なインテリジェントインプラント複合材の開発

キーワード 口腔インプラント, 高齢者の QOL

赤川 安正 Yasumasa AKAGAWA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail akagawa@hiroshima-u.ac.jp

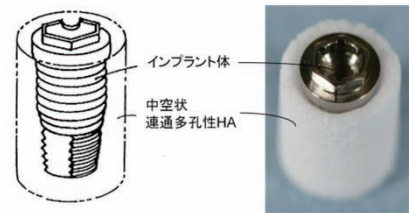
専門分野 補綴系歯学



研究概要

1. 研究の背景

歯や歯列の欠損は咀嚼機能を大きく低下させるが、それを回復する補綴歯科治療に現在では高いレベルが求められている。それゆえ、インプラント治療に大きな注目が集まってきている。



着想した連通多孔性HA・インプラント複合体
(特許番号第4215595号)

2. 研究内容

インプラントの成功には、それが埋入される顎骨の十分な量と質が必要条件となるが、現実には患者の多くは歯の欠損部位に骨が不足している。この解決には自家骨や人工骨を用いる骨増生が行われるが、予後は必ずしも確実ではない。そこでインプラントのオッセオインテグレーション（骨結合）と骨増生を同時に行う画期的なインプラントを着想し（特許番号第 4215595 号）、その実用化に向けて、材料学的ならびに動物を用いた前臨床研究を行ってきた。

3. 成果

EX vivo にて、チタンインプラント・連通多孔性アパタイト複合体を製作、材料的強度を確認後、大型犬の大腿骨や顎骨に埋入して、オッセオインテグレーションの成立を生体力学的ならびに組織学的に検討した。対照とした通常チタンインプラントに比較して、複合体内のインプラントのオステル値に有意差はなく、よくオッセオインテグレーションしており、さらに複合体の多孔内にも十分な骨再生がみられた。

4. 実用化に向けて

インプラントに荷重負荷を与えてオッセオインテグレーションの変化を検討することにより、前臨床研究を終了する。その後、治験を経て、薬事申請を行う。

本研究の特徴・優位性

インプラントの埋入と骨増生を同時に安全にかつ確実に行うことができることから、従来の骨増生の問題を解決でき、さらに手術も 1 回で済むなど、インプラント治療に画期的な新展開をもたらす。

特許・論文・受賞

特許番号：第 4215595 号

論文：Initial Bone Regeneration Around Fenestrated Implants in Beagle Dogs Using Basic Fibroblast Growth Factor-Gelatin Hydrogel Complex with Varying Biodegradation Rates
Journal of Prosthodontic Research., 53: 41-47, 2009

受賞：社団法人日本補綴歯科学会 学会論文賞（平成 22 年）

参考 URL

アルツハイマー病患者は 症状をどう体験しているか

キーワード 認知症, 対処方略

荒井 佐和子 Sawako ARAI

所属 教育学研究科

役職 助教

E-mail sawasawa@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 臨床心理学



研究概要

1. 研究の背景

認知症医療の進歩により、初期の段階でアルツハイマー病と病名告知を受ける患者が増加している。初期の患者の中には、病名告知を受けて悩む患者もいる。

結果

記憶障害の自覚



忘れないように
する努力



苦悩

2. 研究内容

患者に対する支援方法を構築するため、患者と家族が記憶障害を中心とする症状をどう体験しているか、面接調査を行い検討した。

3. 成果

患者は、自分の記憶障害を認識している人が多かったが、症状に対する苦悩の程度はさまざまであった。特に忘れないように努力する患者は苦悩が深かった。

4. 実用化に向けて

心理的支援の必要性が示され、臨床心理学が認知症分野に貢献できると考えられた。

本研究の特徴・優位性

患者の忘れないようにする努力が、逆に患者の苦悩を深めることが明らかになった。これは患者の指導のための重要な示唆を与えている。

特許・論文・受賞

参考 URL

てんかん外科治療における頭蓋内電極および脳磁図 (MEG) を用いたてんかん焦点ならびにてんかん棘波の電磁気生理学的研究



キーワード てんかん外科, 難治性てんかん, 頭蓋内脳波, 脳磁図

飯田 幸治 Koji IIDA

所属 病院

役職 講師

E-mail iidak@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 医歯薬学, 外科系臨床医学, 脳神経外科学

研究概要

1. 研究の背景

難治性てんかんに対するてんかん焦点切除術に際して、近年の種々の神経画像診断の進歩により、過大な侵襲的検査の回避が可能となってきたが、てんかん焦点局在診断においては、いまだに侵襲的検査である頭蓋内ビデオ脳波モニタリングが必要であることが多い。一方で、頭蓋内電極設置によっても、発作時皮質脳波の視認による解析は時に困難であり、適切な切除範囲の同定が行えない場合もある。

2. 研究内容

I. Magnetic source image (MSI) の術中ナビゲーションシステムへの応用に関する研究

II. 脳磁図傾斜磁場トポグラフィーの開発とてんかん外科治療への臨床応用：新しい脳磁図データ解析法である傾斜磁場トポグラフィー (Gradient magnetic-field topography: GMFT) を開発し、等価電流双極子 (ECD) 推定法、頭蓋内脳波所見と比較した。

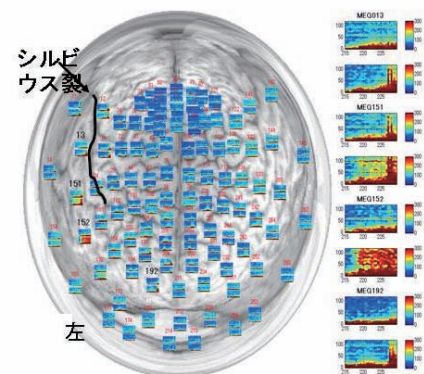
III. 発作時脳磁図波形の周波数解析：新たなてんかん焦点の指標として、発作時高周波律動 (High frequency oscillation: HFO) に着目し、発作時脳磁図データから時間周波数マップを作成し HFO 検出を試みる。

3. 成果

ECD cluster はほぼてんかん焦点と相関していること、GMFT は ECD に対し相補的な有用性を持つこと、脳磁図上の HFO 領域が、頭蓋内脳波上の HFO 領域あるいはてんかん焦点領域と高い相関があることを見出した

4. 実用化に向けて

本研究で発作時の HFO を脳磁図で解析した結果が、頭蓋内電極と同等の表示能を有することが証明されれば、脳磁図が頭蓋内電極の代替となりうることとなる。すなわち GMFT の実用化につながる。



発作時脳磁図波形の時間周波数マップ例。各センサの情報を正距方位図法で作成した脳表に重畳させた。MEG152において100Hz以上の広周波帯域のHFOが検出されている。

本研究の特徴・優位性

本研究で扱う脳磁図による発作時 HFO の検出と正距方位図法・傾斜磁場トポグラフィー (GMFT) による解析・表示、およびこれらと頭蓋内電極記録結果との比較検証はこれまで報告がなく、我々がはじめて試みる。

特許・論文・受賞

平成 22 年度財団法人てんかん治療研究振興財団研究褒章 てんかん外科治療における硬膜下電極および脳磁図を用いたてんかん焦点ならびにてんかん棘波の電磁気生理学的研究

参考 URL

健康増進と傷害予防について

キーワード 健康, 体力

石井 良昌 Yoshimasa ISHII

所属 教育学研究科

役職 准教授

E-mail yoishii@hiroshima-u.ac.jp

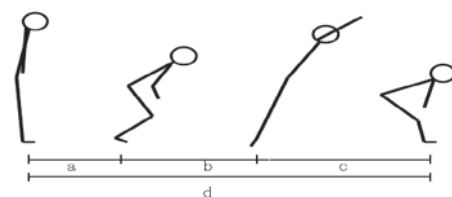
専門分野 スポーツ医学, 学校保健



研究概要

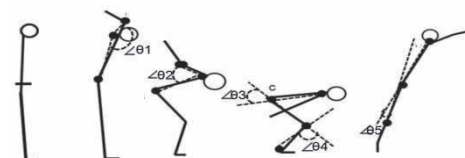
1. 研究の背景

近年、スポーツ科学の進歩によって学校現場やスポーツ現場では科学的な見地から指導を行うことが望まれている。動作解析や生体呼応反応は新たなコンピューターソフトの開発によってスポーツ活動中の測定が容易となり、スポーツ指導を行う際においても一般的な手法になってきた。



2. 研究内容

- ・スポーツ運動時における身体各部位の速度変化や関節可動域と体力的な要素との関係について調べるとともに、今後のトレーニング法について検討すること。
- ・障害児・者における運動活動中の身体反応や動作について、バイオメカニクスの観点からみた評価を行う。
- ・中高齢者の健康に関する意識に関する調査を行う。



立ち幅跳びにおける動作解析

3. 成果

- ・児童の立ち幅跳びにおける上肢と下肢のタイミングの取り方に関する研究. トレーニング科学, 23 (1), 77 - 85, 2011
- ・自閉症児・者とダウン症児・者における立ち幅跳びの長期学習維持効果に関する研究. 発達障害支援システム学研究, 10 (1), 43 - 49, 2011

4. 実用化に向けて

学校教材, リハビリテーション

本研究の特徴・優位性

特許・論文・受賞

参考 URL

児童養護施設の小規模化に関する研究



キーワード 施設計画, 児童養護施設, 小規模化

石垣 文 Aya ISHIGAKI

所属 工学研究院

役職 助教

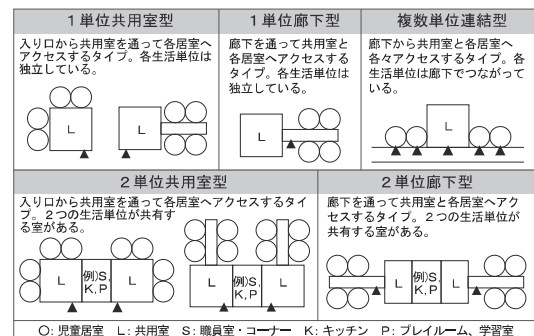
E-mail isgkay@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 建築計画

研究概要

1. 研究の背景

少子化が進む一方で、わが国で家庭で暮らすことのできない子ども（要養護児童）は増加傾向にあり4万7千人ほどを数える。被虐待などの問題を抱える彼らをケアし、社会へ巣立つ支援をすることは重要な課題である。彼らの主な生活の場の一つである児童養護施設は今日、大きな建物での集団生活から、生活単位を小規模化し家庭に近い生活を送れるように転換がはかられつつある。



2. 研究内容

児童養護施設の望ましい施設環境と課題を考えるために、小規模化の全国実態について調査した。また、小規模化された施設で実際の施設生活に参加し、そこでの空間の使われ方や職員と子どものコミュニケーションの実態を捉えた。

3. 成果

施設における施設小規模化の実態を、生活単位の構成と建築的な特性から捉え、また運営面での課題について明らかにしている。さらに、小規模化された生活空間にはどういった要件が必要かを明らかにした。

4. 実用化に向けて

施設の新築や建て替え計画に対する情報提供を行い、また計画の条件づくりや施設空間の計画に助言を行うことが考えられる

本研究の特徴・優位性

これまで既存施設の建て替えに関し、施設サイドや設計者サイドにたって助言を行ってきた。

特許・論文・受賞

石垣文ほか：情緒障害児への環境療法の展開にみる小舎型施設空間の意味，日本建築学会計画系論文集（582），17-23，2004

石垣文ほか：児童養護施設における生活単位小規模化の実態に関する研究，日本建築学会計画系論文集（671），19-25，2012

参考 URL

間質性肺炎の新規バイオマーカーの開発と治療戦略の確立

キーワード 特発性肺線維症, マイクロアレイ, バイオマーカー

石川 暢久 Nobuhisa ISHIKAWA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 講師

E-mail nobuhi@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 呼吸器内科学



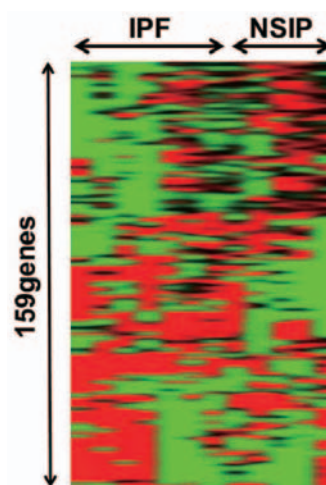
研究概要

1. 研究の背景

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) 非特異性間質性肺炎 (Non-specific interstitial pneumonia: NSIP) は肺胞上皮障害と線維芽細胞の増殖をもたらす炎症反応によって特徴づけられる。また、IPF と NSIP の鑑別はしばしば困難であるが、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIP) の分子メカニズムは十分に解明されていない。

2. 研究内容

本研究の目的は IIP の病態を明らかにし、疾患特異的なバイオマーカーならびに治療標的を同定することである。外科的肺生検の際に採取された 12 症例の IIP (IPF 7 症例, NSIP 5 症例) の肺組織から抽出した mRNA を用いてマイクロアレイによる網羅的発現解析を施行した。マイクロアレイ解析は Illumina Human WG-6 v3 BeadChips を用いて行った。クラスター解析を M.Eisen による Cluster および TreeView のソフトを用いて行った。また、得られた発現情報より発現上昇遺伝子と発現低下遺伝子を抽出した。さらに、発現上昇遺伝子の機能的分類を、the NIH DAVID online tools (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/home.jsp>) を用いて行った。



3. 成果

IIP の肺組織ではコントロールと比較して 1594 遺伝子が発現上昇していた。また、クラスター解析では、IPF 7 症例と NSIP 5 症例は 159 遺伝子で 2 群に分かれる傾向を認めたが、明確には分けることはできなかった。IIP で発現上昇している遺伝子は細胞周期、ABC トランスポーターならびに p53 などの Pathway に関係している遺伝子が多かった。

4. 実用化に向けて

IIP における線維化に関与する分子メカニズムを明らかにした。IIP の新たな血清バイオマーカーならびに治療法の標的分子を複数同定しており、今後臨床応用を目指したい。

本研究の特徴・優位性

ゲノムワイドな遺伝子発現情報解析の進歩により、各疾患の遺伝的多様性と疾患に伴う体内の分子病態変化を網羅的にかつ迅速に解析することが可能になってきた。私たちは肺癌のゲノムワイドな遺伝子発現情報解析からバイオインフォマティクス解析、迅速血清診断システム、siRNA を用いた発現阻害実験などを駆使して効率的にスクリーニングする探索戦略を確立し、臨床応用が可能な新たな血清診断法の開発に至ることが可能であることを示してきた。本研究の特徴は、さらに完成度を高めた探索戦略をとることによって、間質性肺炎の新たな血清マーカーと治療法の開発を目指している点である。

特許・論文・受賞

2008 年 日本癌学会奨励賞 肺癌の新規血清診断バイオマーカーの同定と臨床応用に関する研究

参考 URL

口腔癌における癌幹細胞と腫瘍間質内間葉系幹細胞の細胞間ネットワークの機能解析

キーワード 癌, 幹細胞

石田 康隆 Yasutaka ISHIDA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail yaishida@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 歯学, 外科系歯学

研究概要

1. 研究の背景

口腔癌は顎骨に近接しており、骨髄由来間葉系幹細胞が癌細胞の浸潤・転移に対し強く影響を及ぼしている可能性が考えられる。

2. 研究内容

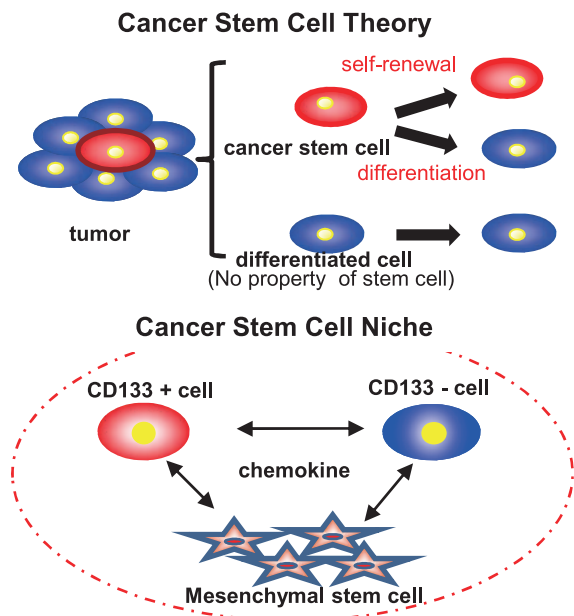
当科で樹立したヒト口腔扁平上皮癌細胞株より、癌幹細胞様特性を有するCD133陽性細胞を magnetic cell sorting により分離した。ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を無血清培養し、その培養上清を回収した。CD133陽性細胞を、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞の培養上清を添加した無血清培地中で浮遊培養し、その生物学的特性におよぼす影響について検討した。またヒト骨髄由来間葉系幹細胞中に含まれるケモカイン群の検索を行ない、分泌が亢進していたケモカインが、CD133陽性細胞の生物学的特性におよぼす影響について検討した。

3. 成果

骨髄由来間葉系幹細胞が分泌するある種のケモカインが、CD133陽性細胞の生物学的特性の維持に関与していることが明らかとなった。

4. 実用化に向けて

癌幹細胞を標的とする新たな治療法の開発に貢献するものとする。



本研究の特徴・優位性

本研究は全て無血清培養系で行なっているため、血清由来の種々液性因子の影響を排除している。

特許・論文・受賞

参考 URL

血清マーカーを用いた 新しい胃癌スクリーニングシステム

キーワード 胃癌, 胃炎, Helicobacter pylori

伊藤 公訓 Masanori ITO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 講師

E-mail maito@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 医歯薬学, 内科系臨床医学, 消化器内科学



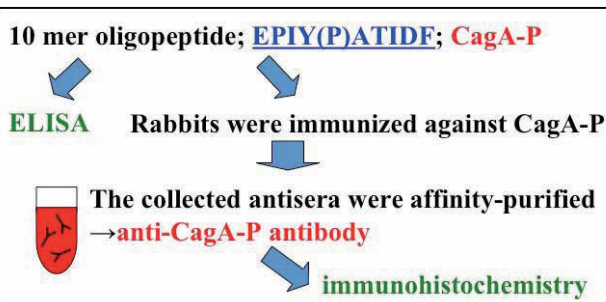
研究概要

1. 研究の背景

胃癌の多い本邦において、効率的な胃癌スクリーニング体系を確立する必要がある。

2. 研究内容

胃癌の主因である Helicobacter pylori が有する発癌の key molecule である CagA 蛋白に着目した。感染後に CagA は細胞内で特異的なチロシンリン酸化をうけることに着目し、そのリン酸化型 oligo-peptide (CagA-P) を作製した CagA-P に対する抗体を作製し、患者胃粘膜での発現を検討するとともに、患者血清における anti-CagA-P antibody を測定する ELISA 系を作製し、胃癌リスクマーカーとしての応用を試みている。



3. 成果

ポリクローナル抗体の反応特異性を確認し、生体材料を用いての応用可能性を確認した。また ELISA については、基礎実験を終了し、胃未分化型胃癌症例での抗体価上昇を確認した。

4. 実用化に向けて

特に ELISA における、反応の再現性とカットオフ値設定により、集団検診に応用できる製品を目指す。

本研究の特徴・優位性

本研究に類似した研究報告はない。

特許・論文・受賞

Takata S, Ito M et al. JG, 2009

Wada Y, Ito M, et al. Digestion 2010

参考 URL

ヒト肝細胞キメラマウスを用いた 新しい抗ウイルス療法の開発

キーワード 肝炎ウイルス, ヒト肝細胞キメラマウス

今村 道雄 Michio IMAMURA

所属 病院

役職 助教

E-mail mimamura@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 内科系臨床医学, 消化器内科学



研究概要

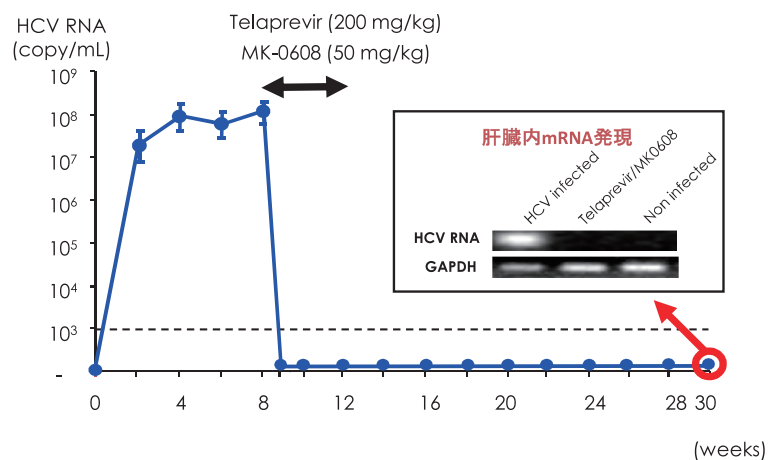
1. 研究の背景

B型肝炎ウイルス (HBV) やC型肝炎ウイルス (HCV) はヒトやチンパンジーにしか感染せず, チンパンジーを用いての治療法の開発は倫理的・経済的に困難である。

2. 研究内容

ヒト肝細胞を移植したマウス (ヒト肝細胞キメラマウス) にHBVおよびHCVを接種するとHBVやHCVの感染マウスが作製される。本マウスを用いて, 治療薬の探索や新規治療法の開発など臨床応用を目的としたトランスレショナルリサーチを行っている。

HCV感染マウスへの薬剤投与実験



3. 成果

HCV感染マウスへ新規開発された2種類の薬剤を併用投与したところ, 4週間という短期投与にも関わらずヒト肝臓内からHCVを排除することができた。今回の治療ではインターフェロンを使用していないことから, 今後, インターフェロンを投与しない抗ウイルス療法の開発が望まれる。

4. 実用化に向けて

- ・医療・バイオテクノロジーの分野
- ・肝炎ウイルスの増殖のメカニズムなどの解明
- ・慢性肝疾患患者の治療法の開発

本研究の特徴・優位性

本マウスは, 肝炎ウイルスが感染・複製可能である唯一の小動物である。
置換されたヒト肝細胞内でウイルスの感染・複製が生じ, 高 titer のウイルス血症が長期間継続可能である。

特許・論文・受賞

Sainz B Jr, et al. *Nat Med* 2012; 18: 281-5, Hiraga N, et al. *Hepatology* 2011; 54: 764-71
Hiraga N, et al. *Hepatology* 2011; 54: 781-8, Saeed M, et al. *Hepatology* 2011; 54: 425-33
Ohara E, et al. *J Hepatol* 2011; 54: 872-8, Ohira M, et al. *J Clin Invest* 2009; 119: 3226-35
Matsumura T, et al. *Gastroenterology* 2009; 137: 673-81

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/naika1/>

出芽酵母クロマチンリモデリング因子 RSC の機能解析

キーワード クロマチンリモデリング, RSC, 転写制御

今村 優子 Yuko IMAMURA

所属 先端物質科学研究科

役職 特任助教

E-mail yukoima@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 農芸化学, 基礎生物学



研究概要

1. 研究の背景

ATP 依存性クロマチンリモデリング因子 RSC は、転写制御や DNA 複製, DNA 修復, 組換え, 染色体分配等の幅広い染色体高次構造に寄与している。

2. 研究内容

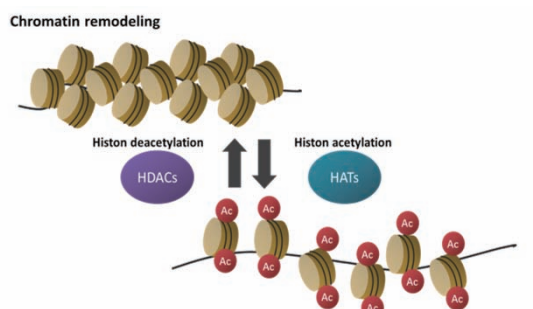
RSC の中心因子である *NPS1* の温度感受性変異株と合成致死性を示す遺伝子を網羅的に解析した結果, ミトコンドリア関連遺伝子が多数取得された。そこで, RSC とミトコンドリアとの関連を検討した。

3. 成果

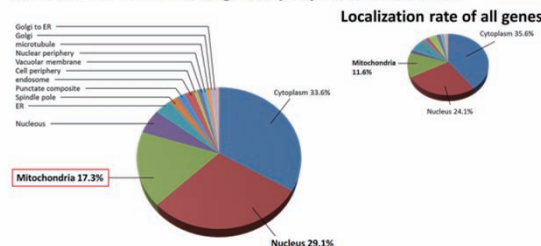
RSC 変異株は, ミトコンドリア機能異常を示すことがわかり, その異常により代謝機能の低下, ミトコンドリア依存的なオートファジーの阻害, 経時寿命の短縮を引き起こすことが明らかになった。

4. 実用化に向けて

出芽酵母の RSC 複合体は, ヒトにおいては癌抑制因子である PBAF 複合体として知られており, 細胞増殖や発生, 分化に伴った遺伝子を制御することが報告されている。RSC の新規生理機能を明らかにすることにより, 発癌制御に関する新たな知見が得られると考えられる。



Localization of the identified genes by a synthetic lethal screen



本研究の特徴・優位性

RSC とミトコンドリアとの関連はこれまでに報告がなく, 詳細な制御機構の解明は新規のクロマチンリモデリングの生理機能を明らかにできるものである。

特許・論文・受賞

参考 URL http://home.hiroshima-u.ac.jp/mbiotech/tsuchiya_lab/Top.html

クラゲ類大発生機構の解明と 予測・制御技術の開発

キーワード ミズクラゲ, エチゼンクラゲ, モニタリング, 沿岸環境管理

上 真一 Shin-ichi UYE

所属 生物圏科学研究科

役職 教授

E-mail suye@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 環境学, 水産学, 基礎生物学



研究概要

1. 研究の背景

瀬戸内海などの本邦内湾域においてミズクラゲが、また東アジア縁辺海においてエチゼンクラゲがそれぞれ大発生し、沿岸漁業や臨海発電所の操業などに甚大な被害を与えている。クラゲ類大発生による被害の軽減化と漁業の安定生産を図るため。

2. 研究内容

クラゲ類の増加と大発生の頻発化をもたらした原因を解明すると共に、クラゲ類の大発生の有無と発生規模を、クラゲ発生初期段階において予報可能となるよう種々の方法を開発している。また、クラゲ類の増殖の鍵となるポリプを化学物質、微生物や天敵を利用した環境に優しい方法で削減するなどのクラゲ類発生制御技術を開発している。

3. 成果

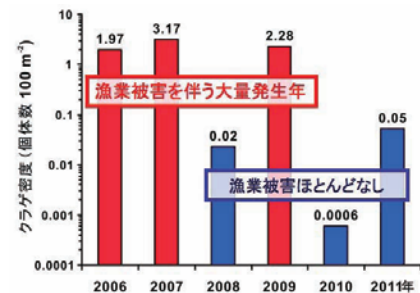
クラゲ類の大発生の原因として、1) 魚類資源の乱獲、2) 温暖化、3) 富栄養化、4) 海洋構造物の設置、など沿岸生態系に対する人為的インパクトの増大であることが明らかとなった。浮棧橋の投入は新たなポリプの生息場所を提供することになるので、早期に付着生物を着生させることでポリプの付着を抑制することができる。生物多様性の高い自然度の高い沿岸生態系を保全することが最重要である。国際フェリーを利用したモニタリングにより、エチゼンクラゲの発生規模の早期予測が可能になっている。

4. 実用化に向けて

クラゲ発生規模の早期予報を漁業者や臨海発電所へ提供することで、時間的余裕を持ってクラゲの来襲に対応可能となり、安定操業に貢献する。



エチゼンクラゲの大発生による定置網被害。2005年度の被害額は300億円と推定。クラゲ来襲に如何に早期に対応できるかが被害軽減の鍵となる。



フェリー目視調査による7月の黄海の平均クラゲ出現密度。この調査結果に基づき日本沿岸での毎年エチゼンクラゲの大発生の有無と発生規模の予測が可能。それにより事前の対策が可能となる。

本研究の特徴・優位性

クラゲ類の発生予測と制御にまで踏み込んだ研究は初めてであり、現在、世界各地で問題化しているクラゲ類大発生の解決のために応用可能である。

特許・論文・受賞

日本海洋学会賞 (2010年)

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/hubol/members/uye.html>

染色体末端維持機構の理解と そのがん治療への応用

キーワード 抗がん剤, DNA 修復, 染色体分配, テロメア, ゲノム

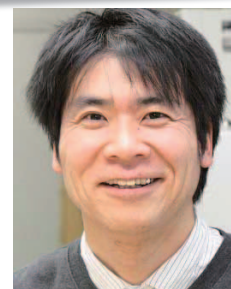
上野 勝 Masaru UENO

所属 先端物質科学研究科

役職 准教授

E-mail scmueno@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 基礎生物学, 遺伝・ゲノム動態



研究概要

1. 研究の背景

DNA 修復や染色体分配の阻害剤は、抗がん剤として使用されている。また、テロメアと呼ばれる染色体末端の維持は、がん細胞の生育に必須であることから、抗がん剤の分子標的として注目されている。

2. 研究内容

分裂酵母を用いて、DNA 修復、染色体分配、染色体末端テロメアの維持に関する蛋白質の探索やその機能解明を行う。さらにこの過程で得られた様々な分裂酵母変異株を用いて DNA 修復や染色体分配、テロメア維持などに関する阻害剤の新しいスクリーニング方法を開発する。

3. 成果

これまでに分裂酵母を用いて染色体末端テロメアの維持や DNA 修復に関する蛋白質の機能を複数明らかにしている。また、染色体分配において重要な蛋白質の機能も明らかにしている。

4. 実用化に向けて

当研究室で構築した様々な分裂酵母変異株は、DNA 修復や、染色体分配、テロメア維持に関する蛋白質の阻害剤（抗がん剤）のスクリーニングに応用可能である。

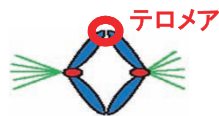
DNA ダメージ



DNA 修復



染色体分配



テロメア維持

本研究の特徴・優位性

当研究室は、分裂酵母を用いたテロメア維持機構の解明や DNA 修復機構の解明において世界トップレベルの業績をあげている。これらの研究で得た当研究室オリジナルな技術や知識は、抗がん剤の新規スクリーニング法の開発に応用可能である。

特許・論文・受賞

Mol. Cell. Biol. 31, 495-506. (2011), 農芸化学奨励賞

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/scmueno/index.html>

霊芝菌糸体培養基熱水抽出物(MAK)の腸管炎症に対する防御効果に関する検討

キーワード MAK, 腸炎, GM-CSF

上野 義隆 Yoshitaka UENO

所属 病院

役職 助教

E-mail yueno@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 消化器内科

研究概要

1. 研究の背景

霊芝として知られる *Ganoderma lucidum* Karst は、中国や日本において種々の薬効を有する伝承薬として知られているが、腸管炎症に対する効果についてはこれまで報告がない。今回我々は霊芝菌糸体培養基熱水抽出物 (MAK) による腸管炎症防御効果につき、動物モデルを用い検討する。

2. 研究内容

霊芝菌糸体培養基熱水抽出物である MAK の腸炎に対する有効性をマウスを使用し、検証する。マウスから腹腔内マクロファージ (PM) を採取し、*in vitro* に MAK を添加する。MAK 混餌飼料与えた後 trinitrobenzene sulphonic acid (TNBS) を注腸し、大腸炎を誘導させ、第3病日に屠殺し、腸管炎症を評価する。また大腸粘膜より単核球を分離した後、培養上清中のサイトカインを ELISA にて測定する。さらに GM-CSF の抗炎症効果を検討するため、TNBS 腸炎を誘導した MAK 混餌飼料摂取マウスに抗 GM-CSF 抗体を投与し、腸炎の程度を評価する。

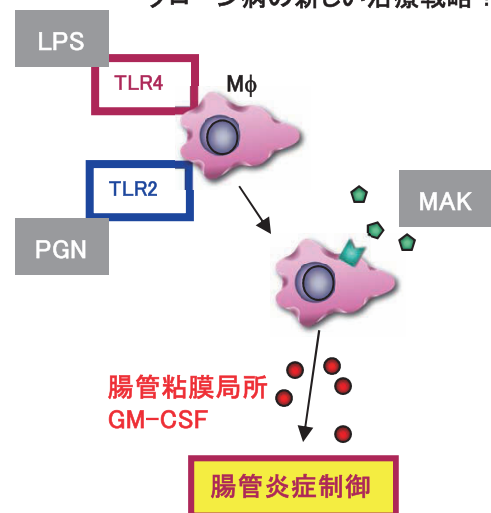
3. 成果

MAK はマウス PM からの GM-CSF 産生を濃度依存性に誘導した。マウス腸炎は、MAK 混合飼料摂取により抑制された。また腸炎により低下する大腸組織からの GM-CSF 産生は MAK 投与群で回復した。さらに MAK による腸炎抑制効果は、GM-CSF 中和抗体の前投与により消失した。

4. 実用化に向けて

MAK はすでに健康食品として販売されており、安全性が確立されている。

内因性GM-CSF誘導
クローン病の新しい治療戦略？



本研究の特徴・優位性

GM-CSF 全身投与による腸炎治療の可能性はすでいくつかの論文があるが、好中球活性化に伴う全身的な副作用出現が問題視されている。今回の研究で得られた内因性 GM-CSF 誘導による腸炎抑制という概念は副作用出現の予防に繋がる可能性がある。

特許・論文・受賞

Scand J Immunol 2011; 74: 454-462

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/mml/>

Candida albicans による 歯肉線維芽細胞の CX3CL1 蛋白発現誘導

キーワード *Candida albicans*, CX3CL1

太田 耕司 Kouji OHTA

所属 病院

役職 助教

E-mail otkoiuji@hirosima-u.ac.jp

専門分野 口腔外科



研究概要

1. 研究の背景

口腔カンジダ症は、*Candida albicans* (Ca) を主な原因菌とする口腔粘膜感染症である。Ca は口腔粘膜上皮を穿孔し、上皮層から間葉組織に侵入する。このため、口腔粘膜上皮細胞だけでなく、線維芽細胞も Ca に対して防御機能を持っていることが考えられる。

2. 研究内容

今回の研究で、口腔の線維芽細胞が Ca に対する防御として様々な白血球遊走因子であるケモカインを発現していると仮定した。最初に歯肉線維芽細胞における Ca 接触による様々なケモカインの発現を検討した。その検討したケモカインの中で Ca 接触の際に最も発現が誘導された CX3CL1 の抗菌活性を検討した。

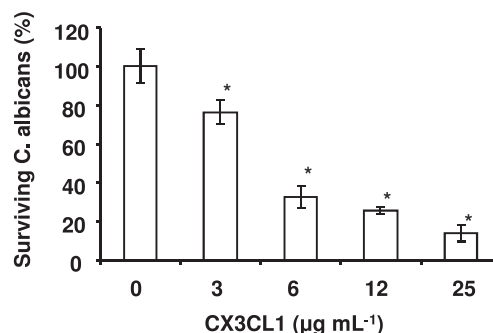
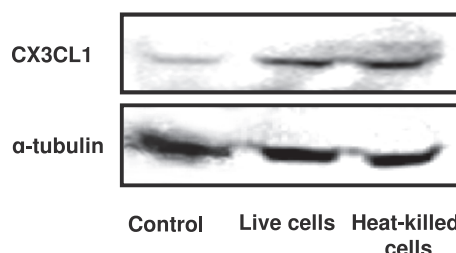
3. 成果

Ca を歯肉線維芽細胞に添加した際に 12 種類のケモカインのうち CX3CL1 が非添加時と比べ 10 倍以上の発現の増加を示した。

また Ca の生菌、加熱死菌を添加することにより歯肉線維芽細胞における CX3CL1 蛋白が増加した。CX3CL1 の抗菌効果の検討を行った結果、Ca に CX3CL1 を添加することによって濃度依存的に生菌率が減少した。これらの結果から CX3CL1 は抗真菌活性を持つことが明らかになった。

4. 実用化に向けて

歯肉線維芽細胞において Ca 接触によって CX3CL1 蛋白が発現することが証明された。さらに CX3CL1 は抗真菌作用をもつことが示された。CX3CL1 は口腔カンジダ症のマーカーあるいは抗菌ペプチドとしての使用が考えられる。



本研究の特徴・優位性

歯肉線維芽細胞の産生する抗菌ペプチドに関してはほとんど報告されていない。歯肉線維芽細胞は Ca 感染に対する免疫応答に重要な役割をしている可能性がある。

特許・論文・受賞

Ohta K et al. FEMS medical microbiology and immunology, 2010 Nov;60(2):179-85.

多次元複雑系データの統計解析

キーワード アンケート調査, データの解析, 発がん過程, 統計解析

大瀧 慈 Megu OHTAKI

所属 原爆放射線医科学研究所

役職 教授

E-mail ohtaki@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 統計科学, 放射線・化学物質影響科学, がん疫学



研究概要

1. 研究の背景

不確定性を伴う医学・生物学・環境科学関連の複雑系データの定式化による数理的構造の探索のため。

2. 研究内容

多段階発がんの数理モデルの開発を行い原爆被爆者の発がんリスクに関する時空間分布の推定を行った。アンケート調査データに基づいて、原爆投下直後の黒い雨の時空間分布の推定を行った。大気汚染の発生源寄与率を推定するための理論およびコンピュータソフトウェアを開発した。遺伝子発現状態の探索のためのマイクロアレイデータの解析法を開発を行った。

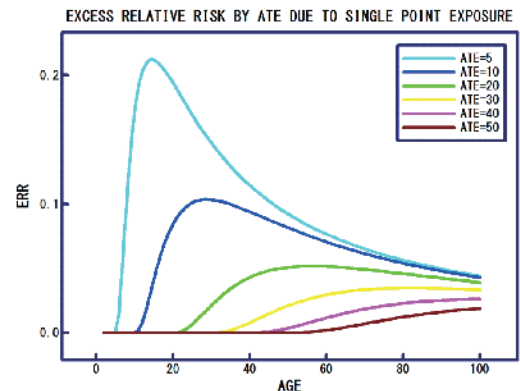
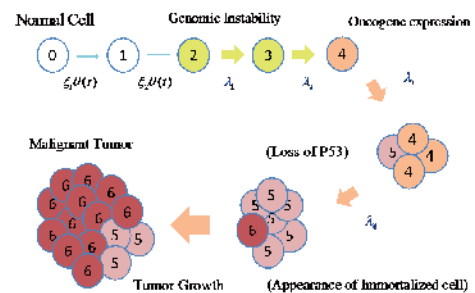
3. 成果

医学・生物学・環境科学関連の各種多次元時空間データの数理構造の探索のための定式化を行い、定量的解析を行った。

4. 実用化に向けて

人の健康度や QOL の向上のための要因探索, 物事に関する確率的事象の予測や予防のためのシステム設計への貢献が考えられる。

多段階発癌過程の模式図



本研究の特徴・優位性

実質科学に関する知見に基づいた有用性の高い数理モデルを開発し、実データの解析を行い、付加価値の高い新たな知見を創出する。

特許・論文・受賞

特許番号：US 6,932,363 B2, 特許取得日：2005年8月16日

タイトル：有効射影方向の探索方法, システム, プログラム, およびプログラム収納のための記憶媒体

参考 URL

海洋動物の共生・寄生関係， 食用プランクトン漁業の解明

キーワード 海洋プランクトン，クラゲ，甲殻類，共生，寄生

大塚 攻 Susumu OHTSUKA

所属 生物圏科学研究科

役職 教授

E-mail ohtsuka@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 水産学一般，生物多様性・分類



研究概要

1. 研究の背景

海洋生物の種間関係，特に動物プランクトン・ネクトン・ベントス群集内の共生関係を明らかにする。東南アジアにおけるクラゲ類・浮遊性甲殻類（エビ類・アミ類）の漁業実態についても明らかにする。

2. 研究内容

海洋動物プランクトン及び共生生物として，また，食用として最も重要な甲殻類の系統分類，生態，進化，発生，漁業に関する研究を行ってきた。最近では特に，次の3つの課題を中心に研究を進めている。(1) 有用魚類・無脊椎動物の寄生生物，特に，ウオジラミ類の分類，生活史，発生，生態に関する研究，(2) アジアにおける食用クラゲ・浮遊性甲殻類の漁業の実態，(3) クラゲ類を宿主とする共生生物（魚類（右図参照），無脊椎動物）の生物多様性，種間関係，栄養関係に関する研究を行っている。



アカクラゲに共生するイボダイ

3. 成果

養殖トラフグ，マダイなどに甚大な被害を出している寄生性カイアシ類の分類，発生ステージ，生態を明らかにした。東南アジア地域における食用クラゲ・浮遊性甲殻類の漁業実態の調査を実施した。クラゲ類の共生生物の多様性及び安定同位体を用いた栄養関係の解明を行った。

4. 実用化に向けて

水産業，海洋アセスメント関連の会社への学術的サポート，助言などが可能であろう。また，教育機関での海洋生物学に関する啓蒙活動（講演，研修）なども可能である。

本研究の特徴・優位性

水産養殖場における寄生生物による被害の原因解明，東南アジアにおける食用クラゲ類・浮遊性エビ類の漁業実態，海洋プランクトン群集内の共生関係の解明を世界に先駆けて行った。

特許・論文・受賞

日本動物分類学会賞，日本海洋学会日高論文賞，日本動物学会論文賞

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/fishlab/>

職場の安全行動測定ツールの開発

キーワード 安全行動, 安全文化, 安全風土, 事故防止

大塚 泰正 Yasumasa OTSUKA

所属 教育学研究科

役職 准教授

E-mail yasumasa-otsuka@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 臨床心理学, 社会心理学, 社会システム工学・安全システム



研究概要

1. 研究の背景

職場における安全行動の実施状況を簡便に把握し、事故防止につなげるため。

2. 研究内容

鉄道会社に勤務する労働者および安全に関する専門家を対象に実施したヒアリング調査と、既存の安全文化評価尺度から、質問項目を作成した。作成された項目をもとに、鉄道会社等に勤務する労働者を対象に質問紙調査を実施した。

3. 成果

因子分析の結果、安全に関するコミュニケーション、日常的な安全維持活動、個人の安全確保、使用器具の安全確保、安全に関する情報収集の5因子、40項目よりなる職場の安全行動評価尺度を作成した。

部署名	対象者数	実施日				
		判定 (該当する箇所)に○印				
	平均点	A	B	C	D	E
安全に関するコミュニケーション		45.0~52.0	42.1~44.9	36.3~42.0	33.4~36.2	13.0~33.3
日常的な安全維持活動		37.9~40.0	35.6~37.8	31.2~35.5	28.9~31.1	10.0~28.8
個人の安全確保		27.0~32.0	25.1~26.9	21.2~25.0	19.3~21.1	8.0~19.2
使用器具の安全確保		19.9~24.0	18.1~19.8	14.7~18.0	12.9~14.6	6.0~12.8
安全に関する情報収集		10.8~12.0	9.9~10.7	8.1~9.8	7.2~8.0	3.0~7.1
事故やけがの発生可能性		・ (記入例) 高所作業→墜落 (リスク: 4) ・ ・				

4. 実用化に向けて

製造業等の危険を伴う業務に従事する職場での活用が考えられる。本ツールを経時的に利用することで、職場のリスクアセスメントにも活用することができる。

本研究の特徴・優位性

労働者の不安全行動を多面的かつ簡便に測定できるツールは他には見当たらない。

特許・論文・受賞

大塚泰正・鈴木綾子 (2006). 職場の安全行動評価尺度の作成とその職種差 鉄道会社およびその関連会社を対象とした調査研究 安全工学, 45, 25-33.

労働安全衛生総合研究所 (2011). 事業場における事故防止のためのストレス対策マニュアル

参考 URL

脳卒中超急性期治療

キーワード 脳卒中

大槻 俊輔 Toshiho OHTSUKI

所属 病院

役職 講師

E-mail aatoshi@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 神経内科



研究概要

1. 研究の背景

脳卒中の急性期治療に当たっている臨床医です。脳卒中は人生の晩年に突然訪れ、片麻痺や失語症、認知症等の難治性の後遺症を残し本人および家族を悲しませる。この重大かつ頻度の多い疾患に立ち向かってきました。

2. 研究内容

肥満や低体重と脳卒中からの回復
高尿酸血症と脳卒中急性期の症状悪化
糖尿病患者における脳卒中急性期の血糖変動と転帰
αガラクトシダーゼ酵素活性と若年性脳卒中
エーラスタンロス症候群・マルファン症候群と脳血管動脈解離
遺伝性脳血管性認知症の治療
メタボリハビリテーションの開発
脳卒中後口コモティブ症候群の実態調査
感染性心内膜炎合併脳卒中の長期予後
脳卒中後ニューロリハビリテーションにおけるロボティクス応用

3. 成果

現在も進行形の調査を進めています。

4. 実用化に向けて

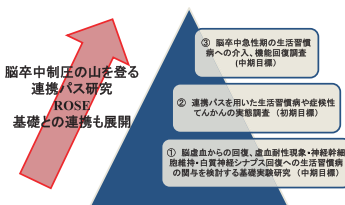
脳卒中治療ガイドラインに採用されるような基礎データの蓄積をしています。

LEGACYからPLUMsを学ぶ
Prevention, Life Support, and Management for Stroke
脳卒中学: 予防、初期対応、脳循環から全身管理へ多くの診療科と連携して幅広く学ぶ。



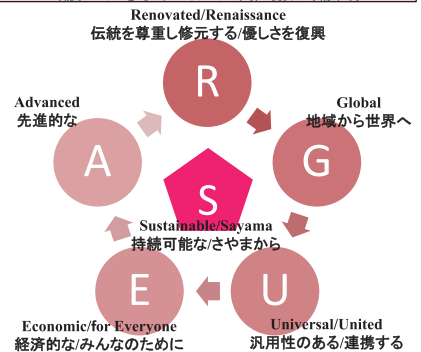
脈々と受け継がれた医学の知識LEGACY・学びの提供
Lifelong: 臨床実習教育・生涯教育研修の充実
E-learning: いつでもどこでも学べるモバイルシステム
Globalization: 日本語英語併用授業による医学生への“内なる国際化”
Asia: 近隣アジア諸国との医療人に対する教育・研修の提供
Circle alliance: 他学部・産業界との共同研究の輪の提供
new style: 楽しく学ぶ新しいスタイルの医学教育

ROSE研究
Reevaluation of Outcome after Stroke and Epilepsy
脳卒中地域連携バスを用いた生活習慣病の脳卒中からの回復への影響や症候性てんかん自然歴を観察する再評価調査



パラ(生活習慣病)の登山を(再発やてんかん発作)に注意しながら一歩一歩に登る、地域医療からの脳卒中制圧を目標とするROSE研究
①基礎実験医学で得られた病態生理に裏打ちされた、
②脳卒中予後への生活習慣病の影響やてんかんの連続前向き調査により、仮説を立証、
③生活習慣病や症候性てんかんに対して急性期や回復期での介入試験により、確定する。
地域連携バス・オンラインシステム活用を第一歩とし、貴重な学術的知識を地域の医療機関内みんなで共有し、現場に役立つ急性期の生活習慣病への基本治療の再評価とする。

S・ARGUE
脳卒中救急ビジュアル・ホットライン/圏域を越えダイナミックに搬送する体制、基幹病院での超急性期治療、優しい気持ちが届く地域連携・リハビリテーションへとつなぐ日本特有システムを広く確立する。地域を救済される病院となり、将来この先進的で持続可能なシステムを“まがま”からアジアや世界に提供して貢献する。



本研究の特徴・優位性

地道な疫学調査を基本に、患者さんを一例一例大切に診察と治療、寄り添う心やさしき医療の提供から生まれる結果を得ています。患者さん自身が有する再起力 Resilience を最大にする基本を大切にしています。

特許・論文・受賞

日本脳卒中学会・日本心臓財団・草野賞受賞

最新論文 Prevention of intracranial hemorrhage. In Japanese Guidelines for the Management of Stroke. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 20 (2011) s75-77.

参考 URL

慢性皮膚粘膜カンジダ症患者における原因遺伝子の探索

キーワード 皮膚粘膜カンジダ症, 原発性免疫不全症候群, STAT1

岡田 賢 Satoshi OKADA

所属 病院

役職 助教

E-mail s-okada@pg8.so-net.ne.jp

専門分野 生物系, 医歯薬学, 内科系臨床医学, 小児科学



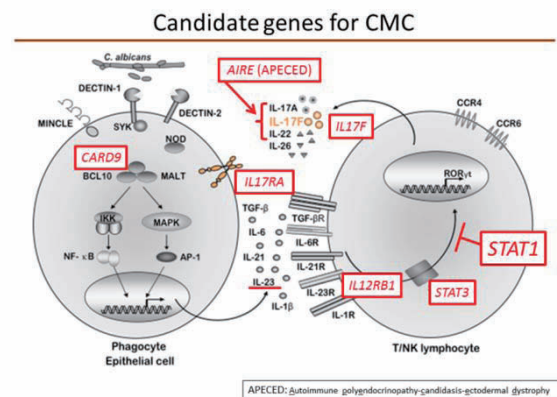
研究概要

1. 研究の背景

慢性皮膚粘膜カンジダ症は、皮膚、爪、口腔粘膜、外陰部などを主病変とし、反復性、難治性カンジダ感染症を繰り返す先天性免疫不全症である。他の症状として、自己免疫性疾患を合併することも知られている。これまで、複数の責任遺伝子が同定されていたが、大多数の患者は原因が不明であった。

2. 研究内容

慢性皮膚粘膜カンジダ症の孤発例・家系を対象に、1) 直接シーケンシング法による候補遺伝子の解析、2) homozygosity mapping 法を用いた候補遺伝子座の絞り込み、3) 次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を組み合わせて、責任遺伝子の同定を試みた。エクソーム解析の結果、STAT1 が候補遺伝子と考えられたため、患者コホートを対象に STAT1 の遺伝子解析を行った。同定された STAT1 変異は、遺伝子発現実験を用いて機能解析を行った。また、STAT1 変異が同定された患者の末梢血の解析から、患者では Th17 細胞が減少していることを同定した。



3. 成果

STAT1 の機能獲得変異が慢性皮膚粘膜カンジダ症の発症原因になることを同定した。さらに STAT1 の異常が、慢性皮膚粘膜カンジダ症の 4 割程度の患者で同定されること、Th17 細胞の減少に関わっていることを明らかとした。

4. 実用化に向けて

慢性皮膚粘膜カンジダ症患者の診断に用いられるとともに、遺伝カウンセリングを行うための重要な情報源として実用化可能と考えられる。

本研究の特徴・優位性

本研究により、STAT1 の機能獲得性変異により慢性皮膚粘膜カンジダ症が引き起こされることを明らかとなった。病態解明が進むことで、慢性皮膚粘膜カンジダ症患者に対する新たな治療法・治療薬の開発につながる可能性がある画期的な研究と考えられる。

特許・論文・受賞

Liu L, Okada S, et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. *J Exp Med*. 208: 1635-1648, 2011 (equal authorship)

齲蝕原因菌の分布様式と齲蝕の成りやすさの評価

キーワード 齲蝕予防

岡田 貢 Mitsugi OKADA

所属 病院

役職 教授

E-mail mitsugi@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 社会系歯学



研究概要

1. 研究の背景

口腔に定着している齲蝕原因菌の分布様式から齲蝕発生病リスクについて検討する。

2. 研究内容

口腔内から歯垢を集め、DNA抽出し、polymerase chain reaction法を用いて、齲蝕原因菌の同定を行う。一方、齲蝕経験歯数を診査する。

菌の分布様式と齲蝕経験歯数との関係を統計学的に処理する。

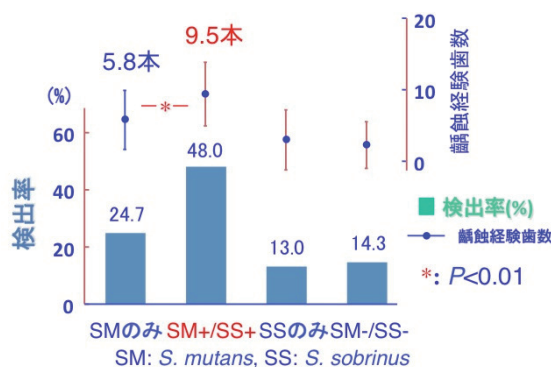
3. 成果

幼児、学童期において齲蝕原因菌である *Streptococcus mutans* および *S. sobrinus* の両菌を保有している方が、*S. mutans* 単独で保有しているより齲蝕経験歯数は高く、齲蝕のなりやすさは4倍であった。

4. 実用化に向けて

口腔に保有する齲蝕原因菌の分布を調査することにより、齲蝕の成りやすさを把握することができる。齲蝕に成りやすさをスクリーニングすることにより、個々に効果的な齲蝕予防処置が可能となる。

*S. mutans*と*S. sobrinus*の検出率と齲蝕経験歯数との関係



菌の組合せと齲蝕の増加について
調査開始から1年後

MS		齲蝕経験者率		齲蝕増加の割合		増加本数
<i>S. mutans</i>	<i>S. sobrinus</i>	n	%	n	%	
+	-	11	90.9	3	27.3	0.5
+	+	20	95.0	15	75.0	2.0
-	+	9	77.8	2	22.2	
-	-	7	28.6	1	14.3	

本研究の特徴・優位性

従来、齲蝕の成りやすさの評価は食習慣（糖分摂取量）、歯磨き習慣（歯垢の除去）によって行われてきたが、齲蝕原因菌の分布を把握することで評価できることが明らかとなった。

特許・論文・受賞

- 1) PCR detection of *Streptococcus mutans* and *S. sobrinus* in dental plaque samples from Japanese pre-school children. Okada M, et al. J Med Microbiol. 2002 May; 51(5): 443-7.
- 2) Longitudinal study of dental caries incidence associated with *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in pre-school children. Okada M, et al. J Med Microbiol. 2005 Jul; 54(7): 661-5.
- 3) Caries prevalence associated with *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sobrinus* in Japanese schoolchildren. Okada M, et al. Int J Paediatr Dent. 2012 Jan 8. doi: 10.1111/j. 1365-263X. 2011. 01203. x. [Epub ahead of print]

参考 URL

転写因子 Notch2 と Six1 の 肺腺癌における悪性形質の関与

キーワード 癌, トランスレーショナル研究

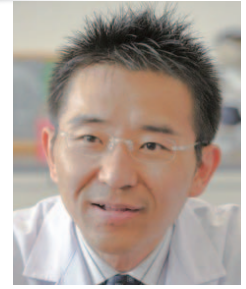
岡田 守人 Morihito OKADA

所属 原爆放射線医科学研究所

役職 教授

E-mail morihito@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 胸部外科



研究概要

1. 研究の背景

肺癌は日本をはじめとした先進国で悪性新生物による死因の上位であり、その克服に肺癌悪性化進展における機序解明は不可欠である。肺癌の中でも日本で最も多く認められる肺腺癌の約90%は混合亜型を伴った腺癌に分類される。2011年に提唱された肺腺癌分類で、この混合亜型を伴った腺癌の中でも lepidic growth (LG) (肺泡構造を置換するように腫瘍細胞が増殖) を主成分とする腺癌は、非浸潤癌 Adenocarcinoma *in situ*, AIS (LG成分のみ)、微小浸潤癌 Minimally invasive adenocarcinoma, MIA (micro-invasion, MI成分を伴う)、浸潤癌 Lepidic predominant invasive adenocarcinoma, LPIA (overt invasion, OI成分を伴う) に分類される。上記の腺癌は AIS, MIA, LPIA と多段階に悪性化進展すると考えられおり、さらに MIA や LPIA では非浸潤部である LG と浸潤部である MI あるいは OI を伴っている。

2. 研究内容 3. 成果

手術検体より採取し作製した MIA の凍結標本をレーザーマイクロダイセクションに供し、LG と MI の癌細胞のみをそれぞれ採取した。各成分の total RNA を抽出、精製、RNA 増幅後に DNA マイクロアレイに供し、LG と MI における遺伝子発現の網羅的比較解析を行った。浸潤部で非浸潤部よりも2倍以上、もしくは1/2以下の発現を認める遺伝子はそれぞれ2905個と2143個であった。浸潤部で高発現を認める遺伝子の中から Six1 (種々の癌種での悪性化への関与が示唆されている転写因子) とその推定上流分子である Notch2 (その細胞内ドメイン [intracellular domain, ICD] が核内に移行して転写因子として機能) を選出した。上記解析で用いた症例を含めた11例において、浸潤部での両分子の高発現を RT-PCR にて確認した。また、MIA 症例における免疫組織学的染色で、LG に比較して MI で Notch2 と Six1 両分子の高発現が認められ、この結果から AIS から MIA への悪性化進展における Notch2, Six1 両分子の高発現の関与が予想された。

これを証明すべく、ヒト肺腺癌細胞株 NCI-H441 細胞に Notch2 ICD を形質移入する機能解析を行った。RT-PCR にて Notch2 ICD の形質移入後に Six1 の発現上昇が認められた。さらに epithelial-mesenchymal transition (EMT) を促進する分子 (Smad3, Smad4, vimentin) の発現上昇および epithelial phenotype の指標である E-cadherin の発現低下が認められた。また、Notch2 ICD の形質移入により移入前と比較して NCI-H441 細胞の核の腫大が認められた。以上から Notch2 と Six1 両分子は転写因子として協調的に作用して EMT 誘導、促進や核異型の増強をきたし、肺腺癌細胞株の悪性化を進展させることが示唆された。

一方、LPIA 64 症例において Notch2 と Six1 の免疫組織学的染色を施行し、その発現と臨床病理学的所見や無再発生存期間との関係を解析した。LPIA はほとんどが N/N 群 (LG と OI で2分子がいずれも陰性)、N/P 群 (LG では2分子がいずれも陰性で OI ではいずれも陽性)、P/P 群 (LG と OI で2分子がいずれも陽性) のいずれかに分類され、それぞれ19, 23, 19例であった。N/P 群や P/P 群は N/N 群と比較してリンパ管・胸膜侵襲が高度で、また、単変量および多変量解析で無再発生存率が有意に低い結果であった。Notch2 と Six1 がともに高発現することにより悪性化が進展したと考えられる N/P 群は、それ以外の機序で悪性化進展をきたしたと考えられる N/N 群と比較してより高悪性度の表現型を示すことが示唆された。

4. 実用化に向けて

転写因子 Notch2 と Six1 両分子の高発現は早期肺腺癌において協調的に一群の遺伝子転写を活性化することにより、非浸潤癌から浸潤癌への悪性化進展をきたす可能性が示唆された。両分子の高発現は進行肺腺癌に悪性形質を付与することが考えられた。

本研究の特徴・優位性

MIA や LPIA は同一生体内で同一時期に多段階悪性化進展におけるそれぞれの時期を観察することが出来るモデルとして最適と考え、この非浸潤部と浸潤部の比較により悪性化進展を規定する分子の同定が可能と考えた。

特許・論文・受賞

Clin Cancer Res 2012; 18: 945-955

参考 URL

難培養性細菌メタゲノムからの 有用物質探索

キーワード 海洋性細菌, メタゲノム, 生理活性物質, 有用物質生産

岡村 好子 Yoshiko OKAMURA

所属 先端物質科学研究科

役職 准教授

E-mail okamuray@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 ゲノム科学, プロセス工学



研究概要

1. 研究の背景

従来の微生物ゲノム利用は培養確立株に限定されてきたが、既知種は環境微生物のわずか0.1%にすぎず、99.9%を超える未知の微生物ゲノム資源に注目したのがメタゲノムアプローチである。カイメンから分離された多くの生理活性物質が、難培養性の共生細菌によって生産されていることが明らかとなり、現在、カイメン共生細菌由来のメタゲノムをライブラリー化している。この未知・未培養の遺伝子ライブラリーから、未知、新規のユニークな遺伝子の分離が期待できる。

2. 研究内容

ライブラリーを培養した培養上清あるいは菌体破砕液を用いて、活性測定を行い、その原遺伝子を特定して新規な遺伝子分離、新規な作用メカニズムの研究を行っている。

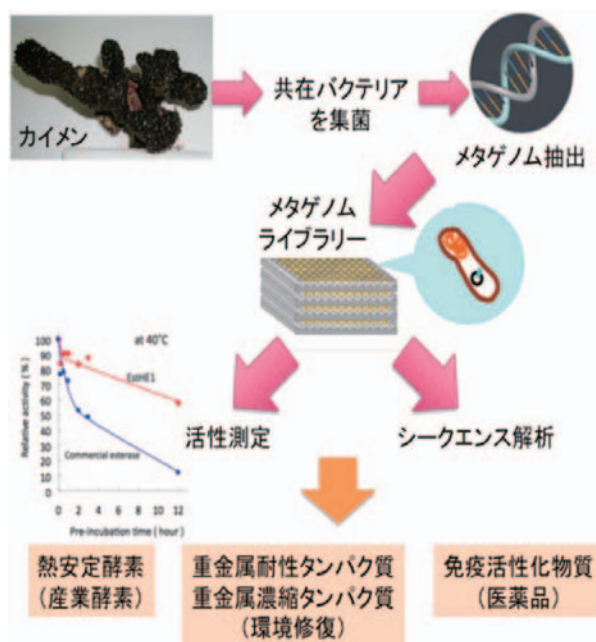
3. 成果

これまでに、ユニークな特徴をもちレアファミリーに属する熱安定性の高いエステラーゼや、新規なメカニズムによる重金属濃縮、重金属耐性遺伝子を分離した。

また、現在は免疫初期に重要な役割を果たす好中球を活性化する生理活性物質を分離している。

4. 実用化に向けて

未知・未培養の細菌由来なので、新規性の高い遺伝子が数を多くみられている。その新規な物質やこの研究手法がアンメット・メディカル・ニーズ（未だ有効な治療法が無い医療ニーズ）を解決する薬効物質発見に貢献できたらと考えている。



本研究の特徴・優位性

天然物化学と異なり、原遺伝子が同時に特定できるため、生産システムを確立しやすい。

いつも新規な遺伝子が分離されるので、特許等の配列類似性の心配はあまりないところが優位性があると考えている。

またメタゲノムの取り扱いが企業の研究室では難しいと聞かすが、大学と共同することによって配列既知になれば、通常の遺伝子組換え実験に供することができる。

特許・論文・受賞

Okamura et al. Mar. Biotechnol. (2010)

参考 URL

ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を用いた安全・安心な細胞治療を行うための基盤整備研究

キーワード 歯学, 再生医療

岡本 康正 Kosei OKAMOTO

所属 病院

役職 助教

E-mail kohsei@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 歯学

研究概要

1. 研究の背景

幹細胞を用いた再生医療を臨床応用するためにリスクを客観的に評価、分類し、安全性を確保することで、再生医療の有力な細胞源である幹細胞による細胞治療への戦略を展開する。

2. 研究内容

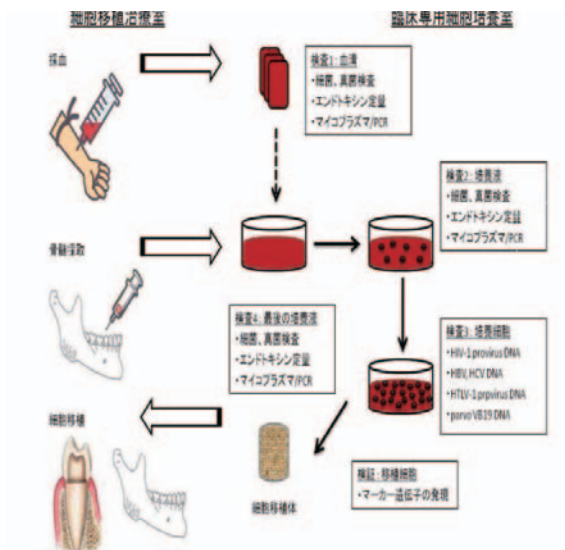
幹細胞を用いた再生医療の応用化に際して、培養細胞を正常に維持するためのより適切な培養条件の確立、幹細胞の分化能および増殖能の解析、炎症・免疫調整の分子機構の解明、形質転換に関する評価、安全性とリスク管理の検討を行った。

3. 成果

ヒト ES 細胞用無血清培地をもとに無血清培養条件の検討を行った。その結果、ヒト ES 細胞用無血清培地に TGF-β 1 を加えた培地は、未分化性と多分化能を維持したヒト間葉系幹細胞の増殖を促進していることが示唆された。

4. 実用化に向けて

無血清培地にて未分化性と多分化能を維持できることにより、比較検討および臨床応用が考えられる。



本研究の特徴・優位性

再生医療を現実的に行う上で、細胞の品質・安全性確保の意義は極めて大きく、安全性・効率を確認し、今後の再生医療研究の中心的役割を担うものである。

特許・論文・受賞

参考 URL

C型慢性肝炎に起因する 肝臓発症に関する遺伝子多型

キーワード HCV, SNP, 肝臓

越智 秀典 Hidenori OCHI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail hochi@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 消化器内科学, ウィルス学



研究概要

1. 研究の背景

肝臓は主要な癌の一つであり、世界で毎年 100 万人の人が肝臓で亡くなっている。日本人の肝臓の約 7 割は C 型肝炎ウイルスが原因である。日本の肝臓による年間死亡者数は 3 万人を超え、C 型肝炎ウイルス持続感染者数は 150 万人以上と推定されており社会的対策が急務となっている。C 型慢性肝炎から肝臓が発症する分子メカニズムは十分に解明されていない。

2. 研究内容

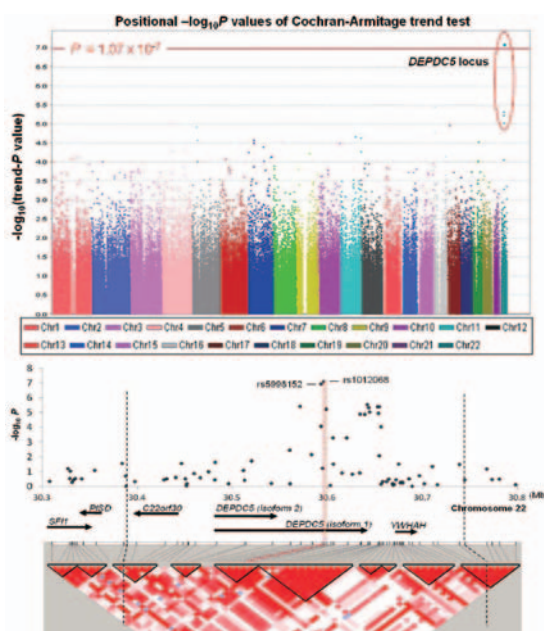
日本人の C 型慢性肝炎から肝臓を発症した 212 例と発症しなかった 765 例のゲノム DNA を用いて約 47 万個の SNP についてゲノムワイド関連解析を実施し、肝臓発症に関連する SNP を探索した。

3. 成果

22 番染色体上の DEPDC5 遺伝子領域の SNP (rs1012068) が肝臓の発症と関連していることを発見した。この関連性は別の日本人 2335 人の C 型慢性肝炎患者集団でも再現された。多変量解析の結果、リスク型の DEPDC5 遺伝子多型を持っていると肝臓の発症の危険度が約 2 倍高まることが判明した。

4. 実用化に向けて

血液や粘膜組織から DNA を抽出して当該 SNP の遺伝子型を調べることで C 型肝炎ウイルスに起因する肝臓の発症リスクの遺伝子マーカーとなりうる。



本研究の特徴・優位性

ゲノムワイド関連解析によって日本人における C 型肝炎ウイルスに起因する肝臓の発症にかかわる遺伝子が初めて同定された。今後、肝臓の発症メカニズムの解明や、新たな治療法・診断法の開発につながることを期待される。

特許・論文・受賞

特許申請中

論文: Miki D, Ochi H, Hayes CN, Abe H, Yoshima T, Aikata H, Ikeda K, Kumada H, Toyota J, Morizono T, Tsunoda T, Kubo M, Nakamura Y, Kamatani N, Chayama K. Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet* 2011

参考 URL <http://www.nature.com/ng/journal/v43/n8/full/ng.876.html>

磁気標識した骨髄由来幹細胞と 外磁場装置を用いた関節軟骨修復

キーワード 軟骨, 幹細胞, 造影剤, 外磁場装置

越智 光夫 Mitsuo OCHI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail ochim@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 整形外科



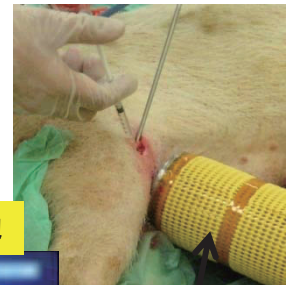
研究概要

1. 研究の背景

現在までに、間葉系幹細胞を関節内に注入し、軟骨修復を得られたとする様々な報告があるが、幹細胞を関節内に注入するのみでは、欠損部に効率的に細胞を集めることは困難であり、軟骨再生のためにはより多くの細胞を必要とする。しかし、関節内に注入する細胞数が多くなると癒痕を生じるなどの合併症が報告されている。そのため、私達は骨髄間葉系幹細胞を MRI 造影剤にて磁気標識した後に関節内に注入し、外磁場装置を用いて効率的に軟骨欠損部に細胞を誘導・集積させることにより、軟骨を再生させることを目指し研究を行っている。

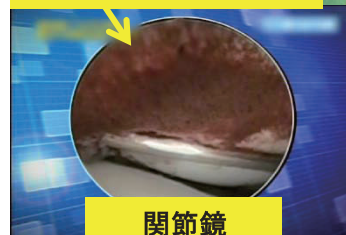


軟骨損傷部



外磁場装置

造影剤標識した幹細胞



関節鏡

2. 研究内容

ミニブタ（6か月）の腸骨より骨髄液を採取し単層培養後に得られた幹細胞を使用し、MRI 造影剤により標識した (m-MSCs)。膝蓋骨中央に直径 6mm の全層軟骨欠損を作成し、4 週後に、関節鏡下に外磁場装置を用いて、m-MSCs: 5×10^6 個を軟骨欠損部に誘導し、10 分間静置した群 (A 群) を作成。重力下に MSC: 5×10^6 個を軟骨欠損部に誘導し 10 分間静置した群 (B 群)、PBS のみを注射した群 (C 群) の 3 群を作成した。3 か月、6 か月後に軟骨欠損部の肉眼的、組織学的評価、超音波を用いて再生組織の硬度評価を行った。

3. 成果

肉眼的・組織学的評価、また超音波測定において A 群は B、C 群と比較し、良好な軟骨修復が得られ、軟骨再生医療において極めて有用な方法である。

4. 実用化に向けて

造影剤標識した幹細胞の腫瘍化の評価を行うことで、より安全に治療可能である。現在、外磁場装置の小型化を目指し開発を行っている。

本研究の特徴・優位性

Scaffold を用いることなく、臨床応用されている最小限の薬剤を用いることで有効に幹細胞を軟骨損傷部に集積可能なことが本研究の最大の利点である。

特許・論文・受賞

参考 URL

乳歯列期の反対咬合治療予後（後戻り）決定因子について

キーワード 乳歯列反対咬合, Saddle angle, 模型計測, 側貌頭部エックス線規格写真分析

海原 康孝 Yasutaka KAIHARA

所属 病院

役職 助教

E-mail kaihara@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 小児歯科学

研究概要

1. 研究の背景

反対咬合の早期治療にあたり、治療の予後を決定する因子を把握することは、非常に重要である。

ところが、反対咬合の早期治療をするにあたり、どのような症例が予後が良好なのか、あるいは予後を決定する因子についての情報が不足している。

2. 研究内容

乳歯列期に反対咬合の治療を行った後に、成長発達が終了した後も後戻りをせず、良好な前歯の被蓋関係が得られた症例について、治療開始前の顎顔面ならびに歯列の形態に、どのような特徴があるのかを探索することを研究目的とした。

資料は、広島大学病院口腔健康発育歯科小児歯科に、乳前歯部の反対咬合を主訴として来院した乳歯列期の小児の、治療開始前ににおける歯列研究用模型および側貌頭部エックス線規格写真である。

これらの資料を予後良好群、予後不良群の2群に分類し、予後を決定する因子について調査した。

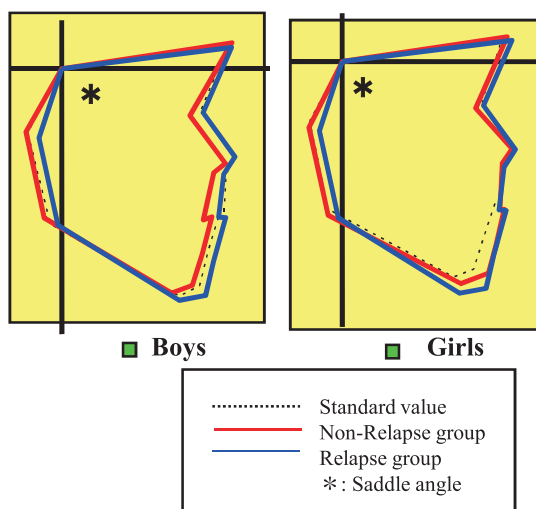
3. 成果

乳歯列期に反対咬合の治療を行った場合、良好な予後が得られた小児について、以下の特徴が見られることが示唆された。

- 1) 家族歴がない。
- 2) 上顎の歯列弓長径は短い、下顎の歯列弓幅径および長径は、共に標準値と比較しても、差が認められない。
- 3) 顔面高が長くない。
- 4) 主として前歯の歯軸の傾斜に異常が認められる。
- 5) N-S-Ar (Saddle angle) の大きさが標準値に近い。予後の悪いものは良いものに比べてN-S-Arが小さい。

4. 実用化に向けて

Analysis based on Profilograms



本研究の特徴・優位性

特許・論文・受賞

参考 URL

CAS フリーザーによる歯・歯根膜の 長期凍結保存法の確立

キーワード 凍結保存, 歯根膜, CAS フリーザー

加来 真人 Masato KAKU

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

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

専門分野 歯科矯正学



研究概要

1. 研究の背景

矯正歯科治療のために抜去される小白歯や智歯は、正常な歯根膜を有しているにも拘わらず、廃棄処分されることが多く、これらの歯の長期的な保存が可能となれば、歯の再植の応用範囲が広がり、その臨床的価値は非常に大きいものと考えられる。本研究では、磁場を利用したプログラムフリーザー（CAS フリーザー）を用いて、歯、および歯根膜組織の長期凍結保存法の確立を行なった。



2. 研究内容

本研究ではヒト抜去歯から得られた歯根膜細胞を様々な条件下で凍結保存を行い、解凍時の細胞生存率とその後の増殖能に対する至適条件を検索した。また、凍結後の細胞について、遺伝子、および蛋白レベルにおける解析を行い、凍結が細胞に及ぼす影響を検討した。ついでラットを用いて、一定期間凍結保存を行った歯牙の移植実験を行い、その生着について組織学的に評価を行なった。

3. 成果

CAS フリーザーは歯根膜細胞の長期生存に有用であり、その最適植水期間、磁場の強さ、および最終到達温度は、それぞれ 15 分、0.1mT、-30℃であることが明らかとなった。また、凍結後の歯根膜細胞における ALP 発現がわずかに減少していたものの、I 型コラーゲン発現量は十分であり、さらに、動物実験においても凍結保存歯と即時移植歯との間に組織学的な差は認められなかったことから、歯の長期凍結保存とその後の移植の臨床応用が十分に可能であることが強く示唆された。

4. 実用化に向けて

本成果はすでに、「歯の銀行」として実用化されている。今後、歯だけでなく、幹細胞バンクや骨バンクへの応用を視野に入れて研究を行っていく。

本研究の特徴・優位性

CAS フリーザーは細胞や組織を凍結する際、変動磁場により水分子を振動させ、凍害を防止することが可能である。

特許・論文・受賞

Kaku et al., Cryopreservation of periodontal ligament cells with magnetic field for tooth banking. *Cryobiology*, 61, 73-78, 2010.

Abedini et al., Effects of cryopreservation with a newly-developed magnetic field programmed freezer on periodontal ligament cells and pulp tissues. *Cryobiology*, 62, 181-187, 2011.

Kamada et al., In-vitro and in-vivo study of periodontal ligament cryopreserved with a magnetic field. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.*, 140, 799-805, 2011.

冷凍保存歯の自家歯牙移植－歯の銀行の役割－：第 69 回日本矯正歯科学会（横浜市）優秀発表賞，2010.

参考 URL <http://teethbank.jp/>

細胞表面マーカーの平行分析が可能な抗体チップ

キーワード 再生医療, 幹細胞, 品質検査, 微細加工, ハイスループット分析

加藤 功一 Koichi KATO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail kokato@hiroshima-u.ac.jp

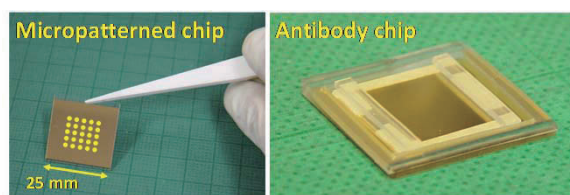
専門分野 人間工医学, ナノ・マイクロ科学, 歯科医用工学・再生歯学



研究概要

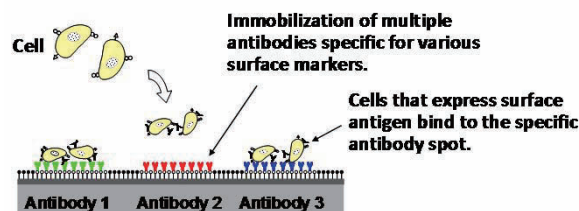
1. 研究の背景

幹細胞ベースの再生治療を安全かつ効果的に実施するには移植細胞の品質管理が不可欠である。我々は、表面マーカーの発現パターンが細胞集団の分化ステージや均一性を特徴付ける重要なパラメーターであることに着目し、それを迅速に分析解析するための抗体チップを開発した。



2. 研究内容

微細加工技術を活用して、小さいガラス基板上に表面マーカーに対する多種類の抗体を配列固定した抗体チップを作製した。このチップ上で各種の造血系腫瘍細胞株ならびに間葉系幹細胞株の結合アッセイを行った結果、それらの表面マーカーの発現パターンを簡便に調べることが可能であった。また、初代神経幹細胞のように不均質な細胞集団であっても、特定の幹細胞内に発現する細胞内マーカーとの相関を調べることによって、特定の幹細胞の含有率を求めることが可能であった。



T-cell leukemia cell line				
CD71	HLA-DR	IgG1	IgG2a	IgG2b
CD34	CD38	CD41	CD45	CD56
CD16	CD19	CD20	CD21	CD33
CD7	CD8	CD10	CD13	CD14
CD1a	CD2	CD3	CD4	CD5

3. 成果

従来、細胞集団のキャラクタリゼーションにはフローサイトメトリー法が一般的であったが、多種類の表面マーカーの発現について分析するのは労力とコストの面において大きなマイナスであった。我々の開発した抗体チップを用いれば、従来法に比べ格段に高いスループットで分析を行うことが可能であり、その実用的意義は高い。

4. 実用化に向けて

本技術の実用化に向けて、再生医療のインフラ整備に関連する企業、組換え抗体の開発および用途開拓に興味をもつ企業などとの共同開発を望んでいる。結合細胞の検出装置の開発が課題である。

本研究の特徴・優位性

抗体チップを用いる分析法は、従来法であるフローサイトメトリー法に比べ、簡便かつ迅速な細胞表面マーカーの発現解析が可能であり、再生医療に用いる移植細胞の定性的・定量的な品質検査法として実用性が高い。

特許・論文・受賞

特許第4336812号, Anal Chem 79:8616-23 (2007), Biomaterials 28:1289-97 (2007); 26:4882-91 (2005); 26:687-96 (2005). 平成16年度日本バイオマテリアル学会科学奨励賞

参考 URL http://home.hiroshima-u.ac.jp/bmt/home_j.html

絹タンパク質セリシンの新規機能性

キーワード セリシン, 血中脂質, 血糖, アディポネクチン, 腸内環境

加藤 範久 Norihisa Kato

所属 生物圏科学研究科

役職 教授

E-mail nkato@hiroshima-u.ac.jp

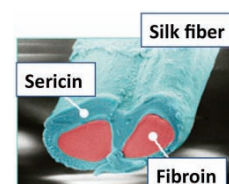
専門分野 農芸化学



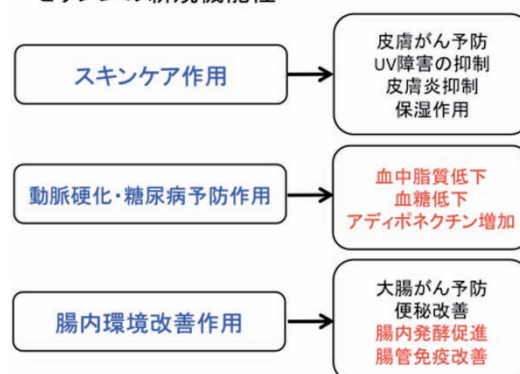
研究概要

1. 研究の背景

絹タンパク質のセリシンは絹織物を作成するときに除去され、大量に廃棄されている。セリシンにはアミノ酸のセリンが多量に含まれており、保湿性が高く、プロテアーゼに対する抵抗性を有する点でユニークである。我々は、セリシンの強力な抗酸化作用の発見を突破口として、その新規生理作用を解明してきた。即ち、セリシン添加食を動物に与えると、大腸がん予防作用や便秘改善作用などが見られる。さらに、皮膚にセリシンを塗布すると紫外線照射による皮膚のダメージや皮膚がんの発症が著しく抑制される。



セリシンの新規機能性



2. 研究内容

本研究では、高脂肪食摂取ラットにセリシンを摂取させ、血中脂質や血糖、腸内疾病に関連するパラメーターへの影響を調べた。

3. 成果

セリシンが血中のトリグリセリド、コレステロール、及びグルコースを低下させ、血中アディポネクチンを増加させる作用が見出された。さらには、腸内の有機酸や糞中 IgA やムチンの増加作用が見出された。この結果から、セリシンが動脈硬化、糖尿病、大腸がん、及び大腸炎を予防する可能性が示された（図中で赤で示した）。

4. 実用化に向けて

医薬品、機能性食品、セリシンをコーティングした繊維加工など

本研究の特徴・優位性

廃棄物とされてきたセリシンに有用な機能が発見。食品・サプリメント・医薬品・繊維加工などの機能性タンパク質素材としての新たなモデル。

特許・論文・受賞

- 1) Kato et al. Resistant protein; its existence and function beneficial to health. *J Nutr Sci Vitaminol* 48: 1 (2002).
- 2) Okazaki et al. Consumption of sericin reduces serum lipids, ameliorates glucose tolerance and elevates serum adiponectin in rats fed a high-fat diet. *Biosci Biotechnol Biochem* 74: 1534 (2010).
- 3) Okazaki et al. Consumption of a resistant protein, sericin elevates fecal immunoglobulin A, mucin, and cecal organic acids in rats fed a high-fat diet. *J Nutr* 141: 1975 (2011).

参考 URL http://www.hiroshima-u.ac.jp/gsbs/kenkyu_syokai/serishin/index.html

無血清培地で増殖した 間葉系幹細胞による再生医療

キーワード 無血清培地, 間葉系幹細胞, 再生医療

加藤 幸夫 Yukio KATO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail ykato@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 機能系基礎歯科学



研究概要

1. 研究の背景

間葉系幹細胞 (MSC) を用いた再生医療が発展しつつあるが、MSC の培養には血清が必要であった。そのため、BSE やウイルス感染リスクや増殖のバラツキがあり、移植用 MSC を十分に、かつ安定に増やすことが困難であった。

2. 研究内容

そこで 80 ~ 90 種類の化合物を組み合わせ、無血清で MSC を増殖させるための培養液を開発した。さらにこれらの培養液で増殖した MSC の分化能を評価した。さらにガン化リスクについても検討した。



STK1, STK2, STK3

3. 成果

STK1 ~ 3 は、それぞれ MSC の初代培養、継代培養、分化培養用の無血清培地として開発された。これらは増殖・分化を従来法よりも著しく促進した。

4. 実用化に向けて

すでに STK1,2 は各種の疾患に対する再生医療やアンチエイジングに使用されて好評である。今後、厚生労働省の認可を得ることにより、再生医療をさらに進展させることができる。

本研究の特徴・優位性

増殖を 100~1,000 倍促進する。分化能を 3~10 倍促進する。血清ロットに関わらず安定的に成績が得られる。ガンリスクはない。

特許・論文・受賞

特許

1. 加藤幸夫, 邵金昌他 特許第 4385076 号, PCT/JP2007/050232
2. 加藤幸夫, 邵金昌他 特願 2008-289146 号, PCT/JP2009/005573

参考 URL <http://www.twocells.com>

乳癌に関するシグナル伝達経路の解析

キーワード 乳癌, Wnt シグナル, hypoxia シグナル

角舎 学行 Takayuki KADOYA

所属 病院

役職 講師

E-mail takayukikadoya@gmail.com

専門分野 外科学一般



研究概要

1. 研究の背景

乳癌の発癌, 転移には, 様々なシグナルが関与している。

近年は, 特に重要な蛋白などをターゲットにした分子標的治療も臨床応用されている。

2. 研究内容

乳癌における Wnt シグナル, および Hypoxia シグナルの関与について解析する。

- (1) Wnt5a の高発現した乳癌症例の臨床学的特徴を解析し, そのメカニズムを細胞を用いた実験で証明する。
- (2) 転移早期には, 癌細胞は血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を産生し血管新生を行うが, VEGF や HIF などの hypoxia シグナル応答と予後との関連を検討する。

3. 成果

2011 年 4 月から開始しており, 現在, 病理検体の免疫染色, 細胞実験の準備を行っている段階である。

4. 実用化に向けて

あるシグナルによって乳癌の増殖が促進されていることがわかれば, それに対する分子標的治療の臨床応用が期待される。

本研究の特徴・優位性

特許・論文・受賞

日米医学医療財団海外留学奨学金 2003

K.Nakayama **T. Kadoya**, Z.Ronai et al: Siah2 regulates stability of prolyl-hydroxylases, controls HIF1 alpha abundance, and modulates physiological responses to hypoxia. Cell 177(7): 941-952, 2004.

T. Kadoya, A. Kikuchi et al: Desumoylation activity of axin, a novel axin-binding protein, is involved in downregulation of β -Catenin. Molecular and Cellular Biology 22(11): 3803-3819, 2002.

T. Kadoya, A. Kikuchi et al: Inhibition of Wnt signaling pathway by a novel axin-binding Protein. Journal of Biological Chemistry 275(47): 37030-37037, 2000.

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/genge/04staff/staff.html>

再生医療のための 骨髄由来間葉系幹細胞の性質評価

キーワード 間葉系幹細胞 (MSC), 細胞培養, 再生医療, 細胞増殖

金輪 真佐美 Masami KANAWA

所属 自然科学研究支援開発センター

役職 助教

E-mail mfuku@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 歯学



研究概要

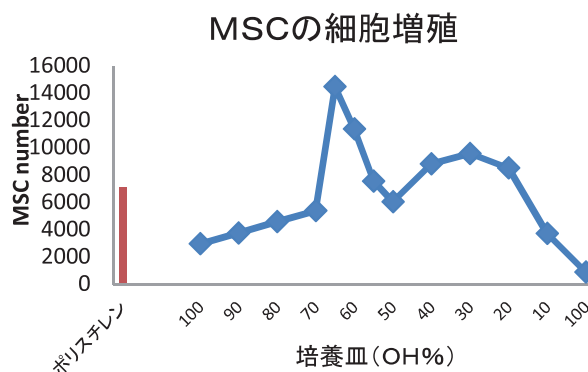
1. 研究の背景

再生医療の応用に向けて、有用な移植用細胞である間葉系幹細胞の培養法や性質について明らかにする。

2. 研究内容

MSC はインフォームドコンセントを得た後、骨髄液より分離培養を行い、凍結保存した MSC をバイオリソースセンターの細胞バンクに寄託した。

化学的に規定化された培養皿を用い MSC を無血清培地で培養し増殖能を検討した。



3. 成果

研究用 MSC を国内外に幅広く提供することによって貢献した。

URL http://www.brc.riken.jp/lab/cell/hms/search_hms.shtml

MSC の増殖に最適な科学的に規定化された培養皿の組成を明らかにした。

4. 実用化に向けて

MSC の増殖に最適な培養皿の組成を明らかにすることによって再生医療にとって安全、安定した培養技術の提供に貢献できると考えられる。

本研究の特徴・優位性

現在市販されている細胞培養皿はポリスチレン製であり様々な細胞の増殖に用いられているが個々の細胞増殖に本当に適しているかどうかについては不明であることから MSC に最適な培養皿の組成を得ることは有用である。

特許・論文・受賞

J Tissue Eng Regen Med, Stem Cells Dev.

エネルギー代謝機構に関わる 新規分子の機能解明研究

キーワード メタボリックシンドローム

兼松 隆 Takashi KANEMATSU

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail tkanema2@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 薬理学

研究概要

1. 研究の背景

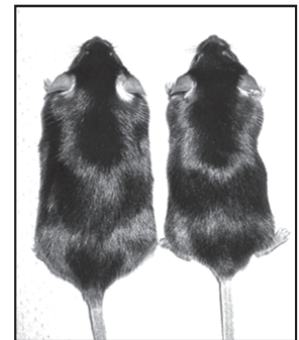
メタボリックシンドロームの発症メカニズムの解明研究は、精力的に行われているが、未だ解明に至っていない。

2. 研究内容

我々は、ある遺伝子（PRIP）の欠損マウスを解析したところ、摂餌量が多いにも関わらず、太りにくいマウスであることが分かった。そこで、この変異マウスを解析した。

3. 成果

高等生物におけるエネルギー代謝機構を解明し、メタボリックシンドロームの発症メカニズムの一端を明らかにした。



WT KO

4. 実用化に向けて

PRIP の機能を制御する薬物開発

本研究の特徴・優位性

PRIP は我々が発見した新規分子である

特許・論文・受賞

参考 URL

食品及び生物材料の物性解明とその利用

キーワード 結晶化, 融解, ガラス転移, 食品加工, 保存

川井 清司 Kiyoshi KAWAI

所属 生物圏科学研究科

役職 講師

E-mail kawai@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 食品科学



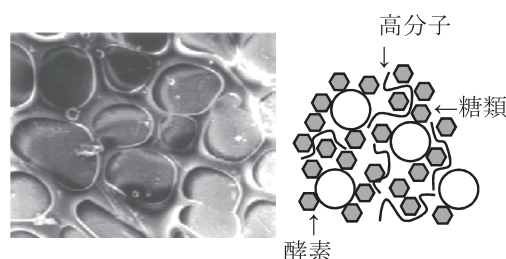
研究概要

1. 研究の背景

食品及び生物材料の物性変化を理解し、それを制御することで、品質に関わる様々な性質（加工性、保存性、機能性、食感など）を設計する。

2. 研究内容

- 糖質や高分子の混合物によるガラス包埋技術を利用することで、不安定な酵素の常温保存を可能にした（右図）。
- 新規食品加工として圧力（静水圧）の利用に着目し、温度制御だけでは成し得ることができない効果を見出した。
- 低水分系澱粉含有食品の加熱加工において、結晶質アミロペクチンの融解を制御することで、様々な機能性が見出されている消化抵抗性澱粉の含有量を増加させることができた。
- 澱粉含有食品に食品素材を適切に加えることで、糊化澱粉の老化を抑制し、低温における保存性を向上させた。



ガラスマトリクス電子顕微鏡写真とそこに包埋された酵素のモデル図

凍結乾燥時に糖類や高分子が形成するガラスマトリクス内に酵素が包埋される。糖類は酵素と水素結合を形成し、擬似的溶媒として作用することで、酵素の立体構造を安定化する。高分子はガラス転移温度が高いため、ガラスマトリクスを強化する役割を果たす。

3. 成果

上記の研究課題は、いずれも対象の物性変化を制御することで成し得られたものである。

4. 実用化に向けて

温度、圧力、水分含量変化に伴う物性変化は全ての食品及び生物材料で起こる現象であり、対象や分野を問わず、幅広い展開が期待される。

本研究の特徴・優位性

温度、圧力、水分含量変化を伴う状況での問題解決が期待される。また、それらを積極的に利用することで、既製品に付加価値を見出す可能性がある。

特許・論文・受賞

川井清司, 特願 2010-094289 : 澱粉含有焼成食品の製造方法

鈴木徹, 濱田奈保子, Paveena Srirangsan, 川井清司, 特願 2008-268871 : 鮮度測定用試薬キット

T. Suzuki, N. Hamada-Sato, P. Srirangsan, & K. Kawai. 13/124,562 (USA) and 09820543.8-1223/2351849 (Eur) : Reagent kit for measuring freshness, (2011).

山本和貴, 小関成樹, 川井清司, 深見健, 特願 2005-262457 : 複合化改質澱粉の製造方法及び複合化改質澱粉

参考 URL <http://seeds.hiroshima-u.ac.jp/soran/e63fc72/index.html>

細胞凍結保存 食品から再生医療へ

キーワード 再生医療, 細胞凍結, 食品長期保管

河田 俊嗣 Toshitsugu KAWATA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

E-mail tenzan@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 小児・矯正歯科



研究概要

1. 研究の背景

細胞の長期保管を目指した冷凍保存技術の開発

2. 研究内容

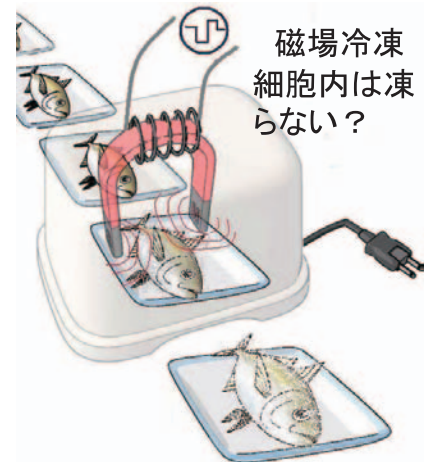
解凍後に細胞が生きているための研究

3. 成果

磁場を応用したプログラムフリーザーが完成した。

4. 実用化に向けて

食品・医療に向けた長期保管をご提案できる。



本研究の特徴・優位性

冷凍臭, 冷凍やけ, 解凍後に細胞が生きていることを簡単に経験できます。

特許・論文・受賞

広島大学出願特許：人工歯 特願 2002-264940, 矯正歯科装置の表面処理法 特願 2002-359375, 人体硬質表面部用ブラシ 特願 2002-122498, 人工歯およびその製造法 特願 2002-220678, 抜歯体の凍結保存方法移植方法及び運搬用保存液 特願 2004-055382, 歯科用修復物 特願 2009-023291
論文：

Kawata T, Abedini S, Kaku M, Koseki H, Kojima S, Sumi H, Motokawa H, Fujita T, Ohtani J, Ohwada N, Tanne K. Effects of DMSO (Dimethyl sulfoxide) free cryopreservation with program freezing using a magnetic field on periodontal ligament cells and dental pulp tissues. Biomed Res. 2012. In press
Kaku M, Kojima S, Sumi H, Koseki H, Abedini S, Motokawa M, Fujita T, Ohtani J, Kawata T, Tanne K. Gummy smile and facial profile correction using miniscrew anchorage. Angle Orthod. 2012 Jan; 82(1): 170-7.
Kawata T, Kohno S, Kaku M, Kawata T, Ohtani J, Motokawa M, Tanne K. Expression of vascular endothelial growth factor on neovascularization during experimental tooth movement by magnets. Biomed Res. 22:248-253. 2011.
Abedini S, Kaku M, Kawata T, Koseki H, Kojima S, Sumi H, Motokawa M, Fujita T, Ohtani J, Ohwada N, Tanne K. Effects of cryopreservation with a newly-developed magnetic field programmed freezer on periodontal ligament cells and pulp tissues. Cryobiology. 2011 Jun;62(3): 181-7.
Kamada H, Kaku M, Kawata T, Koseki H, Abedini S, Kojima S, Sumi A, Motokawa M, Fujita T, Ohtani J, Ohwada N, Tanne K. In-vitro and in-vivo study of periodontal ligament cryopreserved with a magnetic field. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2011 Dec; 140(6): 799-805
Motokawa M, Tsuka N, Kaku M, Kawata T, Fujita T, Ohtani J, Matsuda Y, Terao A, Tanne K. Age-related production of osteoclasts and the changes of serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and receptor activator for nuclear factor (NF)- κ B ligand (RANKL) in osteopetrotic (op/op) mice. Arch Oral Biol. 2011
Motokawa M, Sasamoto T, Kaku M, Kawata T, Matsuda Y, Terao A, Tanne K. Association between root resorption incident to orthodontic treatment and treatment factors. Eur J Orthod. 2011
Kawata T, Kaku M, Fujita T, Junji Ohtani, Motokawa M, Tanne K. Water molecule movement by a magnetic field in freezing for tooth banking. Biomed Res. 21: 351-354. 2010.
Lee SY, Chiang PC, Tsai YH, Tsai SY, Jeng JH, Kawata T, Huang HM. Effects of cryopreservation of intact teeth on the isolated dental pulp stem cells. J Endod. 3:1336-1340. 2010.
Kaku M, Kamada H, Kawata T, Koseki H, Abedini S, Kojima S, Motokawa M, Fujita T, Ohtani J, Tsuka N, Matsuda Y, Sunagawa H, Hernandez RA, Ohwada N, Tanne K. Cryopreservation of periodontal ligament cells with magnetic field for tooth banking. Cryobiology. 61: 73-78. 2010.
Tsutsui K, Kaku M, Motokawa M, Tohma Y, Kawata T, Fujita T, Kohno S, Ohtani J, Tenjoh K, Nakano M, Kamada H, Tanne K. Influences of reduced masticatory sensory input from soft-diet feeding upon spatial memory/learning ability in mice. Biomed Res. 2007 Feb;28(1): 1-7.
Kaku M, Kamada H, Kawata T, Tai M, Kohno S, Motokawa M, Tohma Y, Fujita T, Ohtani J, Tsuka N, Ohwada T, and Tanne K. Cryopreservation of PDL cells by use of program freezer with magnetic field for teeth banking. Dentistry in Japan, 43, 82-86, 2007.
受賞：2006年2月 第1回キャンパスベンチャーグランプリ CHUGOKU 奨励賞受賞, 2006年5月 Travel Award 22nd Korean Association of Orthodontists, Kangnung., 2006年6月 第1回広島大学歯学会奨励賞, 2007年1月 第2回キャンパスベンチャーグランプリ CHUGOKU 特別賞受賞 (中国経済産業局長賞), 2007年3月 広島大学表彰, 2007年3月 日本口蓋裂学会 優秀論文賞, 2007年5月 第28回日本口蓋裂学会 優秀ポスター賞受賞, 2007年11月 日本矯正歯科学会 優秀ポスター賞受賞, 2008年1月 第3回キャンパスベンチャーグランプリ CHUGOKU 特別賞受賞 (中国経済産業局長賞), 2008年11月 2th Joint meeting of Korean association of orthod. and Japanese Orthd. Soc. 優秀ポスター, 2009年11月 日本矯正歯科学会 学術大会優秀口演賞受賞 (福岡), 2010年10月 第69回日本矯正歯科学会 学術大会優秀発表賞 (横浜), 2011年6月 第44回広島大学歯学会 奨励賞 (広島), 2011年11月 第70回日本矯正歯科学会&第4回国際会議 優秀発表賞 (名古屋)

参考 URL 日本語 <http://www.teethbank.jp/> 英語 <http://www.teethbank.jp/english.html>

生体リズム制御機構

キーワード 生体時計, リズム障害, 肥満, 血圧制御, 転写制御

河本 健 Takeshi KAWAMOTO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail tkawamo@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 機能系基礎歯科学

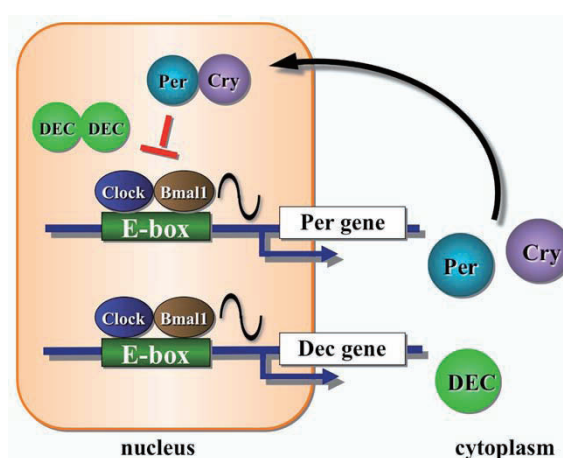


研究概要

1. 研究の背景

生体時計は、体の成長発育や正常な機能の維持に欠くことのできないものである。多くの生物は昼に活動して夜には休息するというパターンで生活しているが、これは地球の自転の周期に体のシステムを同調させ、太陽からのエネルギーをより効率よく利用するために発達したシステムである。その周期に順応できなくなると体に変調を来すことが知られている。

分子時計システム



2. 研究内容

生体時計のシステムは、多くの時計遺伝子と呼ばれる遺伝子群で調節されており、我々が発見した DEC1/2 もそのうちの1つである。DEC は、脂肪組織、腎臓、血管などで特に重要で、脂質代謝や血圧調節にも関与している。

3. 成果

DEC1 および DEC2 をノックダウンした細胞やノックアウトしたマウスでは、行動や遺伝子発現のリズムに乱れが見られることを解明した。その中でも特に脂質代謝関連遺伝子の発現の変化が大きかった。

4. 実用化に向けて

リズム障害や肥満関連の成人病に対する治療薬のスクリーニングあるいは診断薬の開発が期待される。

本研究の特徴・優位性

我々が見つけた因子である DEC に対する様々なツール（ノックアウトマウス、抗体、発現コンストラクト、レポーター遺伝子）を持っており、応用研究に利用できる。

特許・論文・受賞

- Honma S, Kawamoto T, et al. Dec1 and Dec2 are regulators of the mammalian molecular clock. **Nature**. 2002 419:841.
- 加藤幸夫, 河本健, 能城光秀, 中島歩: 非ヒト動物, 細胞, 血圧調節物質の評価方法, 血圧調節条件の評価方法および血圧の調節方法 (出願番号: 特願 2010-236891 号, 2010)
- 加藤幸夫, 河本健, 藤本勝巳, 能城光秀: 脂質代謝関連疾患の検査方法, ならびに脂質代謝関連疾患の予防および/または治療剤の評価方法 (出願番号: 特願 2011-22172 号, 2011)

参考 URL

BRONJ 発症機序解明を目指した骨軟骨異常におけるコレステロール合成系の機能解析

キーワード BRONJ, 骨軟骨異常, コレステロール合成

神田 拓 Taku KANDA

所属 病院

役職 助教

E-mail kantaku@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 外科系歯学 (口腔外科)



研究概要

1. 研究の背景

ステロール合成経路に作用するビスホスホネート系薬剤 (BP 系薬剤) は、骨粗鬆症、悪性腫瘍の高 Ca 血症、骨転移に対し広く投与されている。2003 年 BP 系薬剤に関連した顎骨壊死症例が報告されて以降、本薬剤を投与された患者の歯科治療を契機に多発性骨露出と重篤な顎骨壊死症例の報告が増加している。

2. 研究内容

本研究では BP 系薬剤が骨芽細胞、軟骨芽細胞、破骨細胞におよぼす増殖・分化・ステロール合成系への影響について無血清培養系を用いて解析を行うことで、その骨吸収抑制作用、骨造成作用の機序あるいは下顎骨や歯槽骨に特異的に壊死をもたらすメカニズムについて解明し、BRONJ に対する新たな予防および治療法の開発を目的とする。

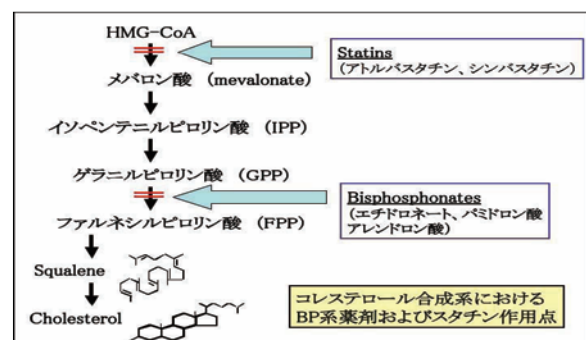
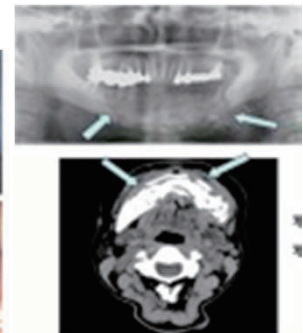
3. 成果

当施設では軟骨細胞の増殖・分化におけるコレステロールのおよぼす影響について研究成果を報告してきおり、軟骨系細胞およびそのコレステロール機能解析に関し確立した実験系を有している。

4. 実用化に向けて

現在 BRONJ はその発症機序が明らかにされておらず、本研究での分子生物学的検索の確立は、悪性腫瘍患者や国民病と呼ばれる骨粗鬆症患者に対する BP 製剤投与における知見の収集、新規治療法の開発においても有益と考えられる。

BRONJ



本研究の特徴・優位性

本研究では、無血清培養系において骨芽細胞、軟骨芽細胞および破骨細胞に対する BP 系薬剤の影響とともにコレステロール合成経路に作用するスタチン系薬剤の影響を比較検討することで、重篤な BRONJ を回避するだけでなく、BP 系薬剤の適切な投与法や新たな治療法の開発あるいは代替治療法、補助治療法の模索を目的としており、臨床的にも早急に対応することが求められている。

特許・論文・受賞

参考 URL

腫瘍間質をターゲットとした消化管癌に対する新しい分子標的治療の開発

キーワード 分子標的治療, 癌転移, 癌・間質相互作用

北台 靖彦 Yasuhiko KITADAI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

E-mail kitadai@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 消化器病学, 腫瘍学



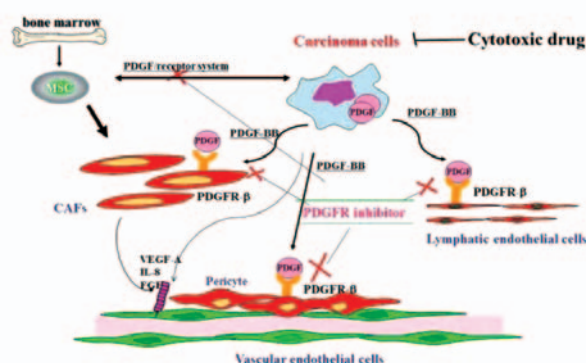
研究概要

1. 研究の背景

これまで我々は癌転移における癌・間質相互作用の重要性を分子生物学的に解明することを目的に研究してきた。その結果を踏まえて、分子標的薬治療により腫瘍間質反応を抑制する新たな治療法を開発したいと考えている。

2. 研究内容

ヒト胃癌ならびに大腸癌のマウス同所性移植モデルを作成することにより、ヒトの腫瘍間質に類似した癌微小環境を構築し、間質細胞に過剰発現する分子に対する標的治療を行った。また、分子標的薬単剤療法、あるいは従来との抗癌剤との併用効果を検討した。



3. 成果

胃癌や大腸癌では間質に存在する癌関連線維芽細胞 (cancer-associated fibroblast; CAF) が血小板由来成長因子レセプター (PDGFR) を高発現し、PDGFR 阻害剤により腫瘍間質反応やリンパ管浸潤が抑制されることを見出した。また、腫瘍内への骨髄由来細胞 (MSC) の遊走も阻害された。抗癌剤と PDGFR 阻害剤との併用にて癌転移抑制効果がみられた。

4. 実用化に向けて

Genetic に不安定な癌細胞をターゲットとした治療には限界がある。活性化した間質細胞を抑える分子標的薬を開発したい。

本研究の特徴・優位性

これまでの抗癌剤は腫瘍細胞に対しての殺細胞性を重視したものがほとんどである。本研究では腫瘍微小環境を変化させて転移を抑制しようという発想が新しい点である。

特許・論文・受賞

Sumida, T., Kitadai, Y., et al.: Anti-stromal therapy with imatinib inhibits growth and metastasis of gastric carcinoma in an orthotopic nude mouse model. *Int J Cancer* 128:2050-2062, 2011.

Kodama, M., Kitadai, Y., et al.: Expression of platelet-derived growth factor (PDGF) -B and PDGF-receptor beta is associated with lymphatic metastasis in human gastric carcinoma. *Cancer Sci* 101:1984-1989, 2010.

参考 URL

酵母のペプチド利用能改変を利用した分子育種とペプチド機能性評価系・スクリーニング系の構築

キーワード ユビキチン, 蛋白質分解, 酵母, オリゴペプチド, 輸送体

北村 憲司 Kenji KITAMURA

所属 自然科学研究支援開発センター

役職 助教

E-mail kkita@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 分子生物学, 応用微生物学

研究概要

1. 研究の背景

オリゴペプチドには細胞の栄養になる他、多様な生理機能を示すものが存在する。細胞外のアミノ酸やオリゴペプチドの取込みを調節できれば、微生物の高機能化、育種、機能性ペプチドのスクリーニングに役立つと考えられる。ペプチド利用制御機構の解明とその改変により、ペプチドや peptidomimetic 化合物の機能性評価系の構築、ペプチドを有効利用する手段の開発につながる。

2. 研究内容

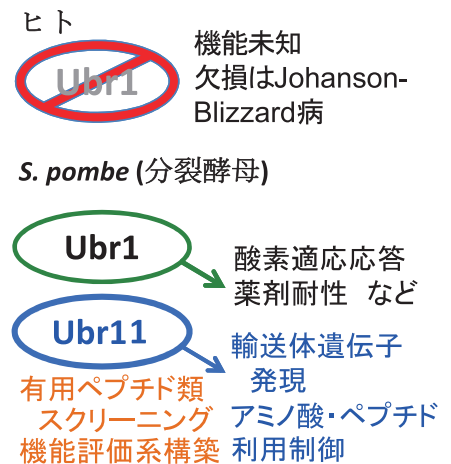
ヒトの Ubr1 蛋白質は機能不全により Johanson-Blizzard 病を発症する事がわかっている。ヒトと同じ真核細胞でモデル実験生物の分裂酵母を用い、Ubr1 様遺伝子をノックアウトした細胞が示す異常について調べている。酵母では、細胞外ペプチド利用の制御を含め、Ubr1 様蛋白質が様々な生理機能を担う事を見つけている。

3. 成果

分裂酵母 *S. pombe* では、Ubr11 が働かないとペプチド輸送体遺伝子が発現せず、細胞外オリゴペプチドが利用できない事がわかった。また、人工甘味料アスパルテームの利用能亢進や他の特殊な修飾ペプチドへの細胞応答に変化を示す変異株、細胞外アミノ酸が利用できなくなった変異株などを単離した。異常の原因遺伝子や具体的な形質変化について詳しく調べている。

4. 実用化に向けて

(食品・製薬等) ペプチド機能の評価系を酵母で再構築し、有用ペプチド・peptidomimetic 化合物のスクリーニングや有効利用手段の開発、ヒト機能性ペプチドの作用機構の研究、酵母や他の微生物の育種などへ発展させる事が可能。



本研究の特徴・優位性

ペプチド取込能や代謝経路が変化した酵母細胞、酵母内在性輸送体を欠きヒトペプチド輸送体遺伝子のみを発現する酵母細胞などを利用し、従来とは異なる観点でのスクリーニング系構築や、ヒト細胞を用いる前段階の一次評価や安価なスクリーニング、微生物遺伝学手法によるペプチド作用機作の解明などへの適用が見込まれる。

特許・論文・受賞

Molecular Microbiology (2011) 80, p739-

Eukaryotic Cell (2012) 11, p312-

参考 URL

間葉系幹細胞の品質マーカーの探索

キーワード 間葉系幹細胞, バイオマーカー, 無血清培地

北山 和子 Kazuko KITAYAMA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 特任助教

E-mail kkitayam@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 細胞生物学, 分子生物学



研究概要

1. 研究の背景

骨、軟骨再生医療において移植可能な間葉系幹細胞 (MSC) の無血清培地 (STK) を用いた培養システムが、骨髄 (BM) および滑膜組織 (SY) 由来 MSC において確立しつつある。STK 培地は組成の明らかな培地で、MSC の増殖率は有血清培地のそれより高い。よって、この STK 培地を用いた培養系が安全で効率的な系である事を確認する事が必要となっている。

2. 研究内容

移植可能な SY-MSC の大量培養系の確立を産業応用の目的とするプロジェクトにおいて、確立された培養細胞の品質を管理する遺伝子マーカーもちいて安全性を評価する基準を作る事を目的とする。

そのために無血清培地で増殖した滑膜 MSC の遺伝子マーカー候補を探索し、マーカーとしてふさわしい遺伝子をしぼりこむ。今年度はその前段階として、有血清培地で増殖した BM-MSC の遺伝子マーカーが同条件で増殖した SY-MSC のマーカーへ有用であるかの検討と DNA マイクロアレイを用いた血清増殖 SY-MSC の遺伝子マーカーの網羅的な探索をおこなった。

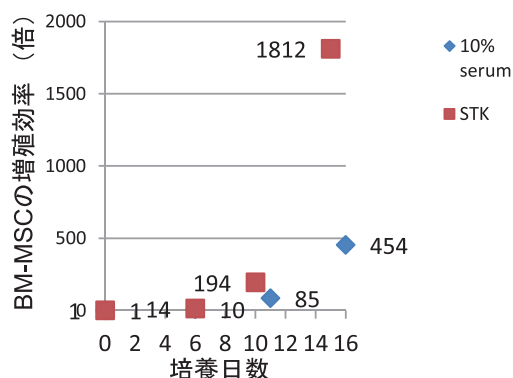
3. 成果

BM-MSC の遺伝子マーカーの SY-MSC への有用性は現時点では試験サンプル数が少なく判定できない。有血清培地増殖した SY-MSC の DNA マイクロアレイによる網羅的解析で候補遺伝子を複数列挙した。以後テストサンプルの培養株を準備してマーカーの絞り込みを開始する。また、無血清培地培養でも同様の探索を開始する。

4. 実用化に向けて

再生医療

10%血清または無血清培地 (STK) で増殖した BM-MSC (P4~P6) の増殖曲線



本研究の特徴・優位性

従来の MSC マーカーは複数の細胞表面抗原のシグナルを FACS などで判定していたため、判定に用いる細胞数が多く必要であったが、遺伝子マーカーによる判定はマーカー分子の細胞内外の局在によらず、少ない細胞数で MSC の細胞特性の判断根拠、たとえば、未分化維持能、幹細胞の性質、他細胞の混入の有無、腫瘍形成能の有無などを迅速かつ簡便に品質管理できる優位性があると思われる。

特許・論文・受賞

加藤 幸夫ら 広島歯誌, 39 : p1-8, 2011.

参考 URL

新規疼痛制御分子の探索

キーワード 神経障害性疼痛

北山 友也 Tomoya KITAYAMA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail kitayama@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 機能系基礎歯学, 神経科学, 薬理学

研究概要

1. 研究の背景

神経障害性疼痛発症機構の解明

2. 研究内容

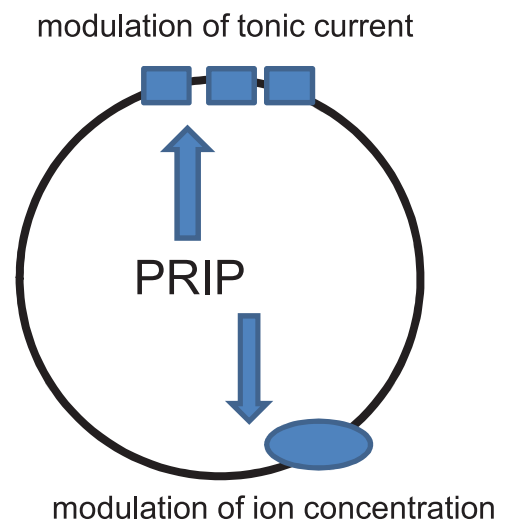
神経障害性疼痛発症および維持機構には、様々な分子が関わっている。これら分子の機能を分析することにより、発症機構の解明を目指している。さらに、新たな治療ターゲットとなりうる分子探索を行っている。

3. 成果

PLC related catalytically inactive protein (PRIP) が疼痛を制御している可能性を見出した。

4. 実用化に向けて

PRIP 分子を介する疼痛制御メカニズムの更なる検討が必要である。また、PRIP 分子の活性を制御する薬物を検索する必要がある。



本研究の特徴・優位性

PRIP 分子は、当研究室教授兼松らが見出した新規タンパク質であるため、本研究は新規性、独創性が高い

特許・論文・受賞

参考 URL

生体構成細胞の形態と機能

キーワード ビタミンA貯蔵細胞, 伊東細胞, 肝星細胞, 肥満細胞, ソマトスタチン細胞, 腸クロム親和性細胞

楠元 芳典 Yoshisuke KUSUMOTO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

E-mail kusumoto@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 生理 (解剖学一般)

研究概要

1. 研究の背景

- (1) 生体を構成する細胞の三次元的形態を明らかにし, その生理的動態を推測するため。
- (2) ビタミンA貯蔵細胞の体内分布・局在を明らかにし, この細胞の生理的意義を推測するため。

2. 研究内容

- (1) 走査型電子顕微鏡や準超薄連続切片とコンピューターを用いた立体構築法で細胞の三次元的形態を追求。
- (2) 個体発生・系統発生の立場から顕微鏡的手法でビタミンA貯蔵細胞の体内分布, 器官内局在, そして細胞学的特徴を調べる。

3. 成果

- (1) 生体下では, 細胞は自らの形を随時変化させて生理的機能を発揮したり, 環境変化にも対応している。
- (2) ビタミンAを積極的に取り込み貯蔵する細胞は種々の動物の多くの臓器に分布していることが明らかになった。

4. 実用化に向けて

本研究の特徴・優位性

生体を構成する細胞の生理的動態を明らかにし, 疾病の病態解明の一助としたい。

特許・論文・受賞

Kusumoto et al. Arch.Histol.Cytol.40(2), Biomed.Res. 2(5), Arch.Histol.Cytol.42(4), Arch.Histol.Cytol. 51(3)

参考 URL

抗結核薬 D-サイクロセリン生合成遺伝子のクローニングとその機能解析

キーワード 抗結核薬, D-サイクロセリン, 生合成, クローニング, 放線菌

熊谷 孝則 Takanori KUMAGAI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

E-mail tkuma@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 薬学, 農芸化学



研究概要

1. 研究の背景

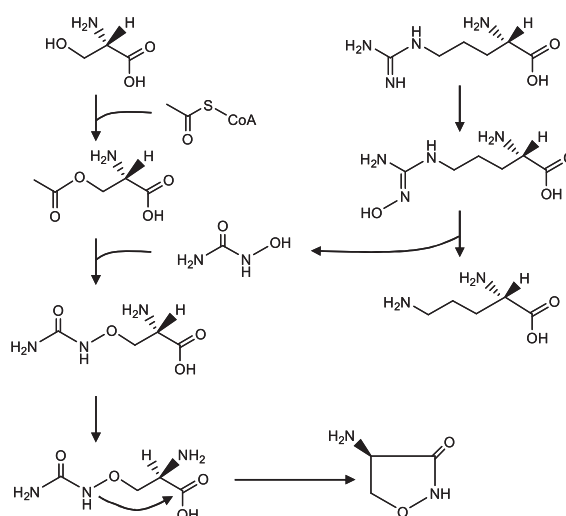
多剤耐性結核菌の出現により、新規の抗結核薬を発見することの重要性が増大している。

2. 研究内容

D-サイクロセリンに対する自己耐性遺伝子をプローブとして、D-サイクロセリン生産菌 *Streptomyces lavendulae* ATCC11924 から、D-サイクロセリン生合成遺伝子クラスターのクローニングを行った。また、遺伝子破壊実験より、クラスターに含まれる遺伝子の機能解析を行った。

3. 成果

D-サイクロセリンに対する自己耐性遺伝子を含む 10 遺伝子から成るクラスターをクローニングした。*S. lividans* を宿主とした異種発現により、本クラスターが D-サイクロセリン生合成遺伝子を含むことを明らかにした。また、クラスターに含まれる遺伝子産物の相同性検索から、推定の D-サイクロセリン生合成経路を提案した。さらに、遺伝子破壊実験により、D-サイクロセリンの生合成に必要な遺伝子を明らかにした。



4. 実用化に向けて

D-サイクロセリンの生合成に関与する酵素の中には、非常にユニークな反応を触媒するものが存在する。これら酵素を利用することにより、新たな抗結核薬の創生が可能になるかも知れない。

本研究の特徴・優位性

D-サイクロセリンの生合成遺伝子クラスターは、当研究により世界で初めてクローニングされたものである。

特許・論文・受賞

Kumagai, et al., Antimicrob. Agents Chemother.

血中脂肪酸におけるスタチンの影響

キーワード 冠動脈疾患, 脂肪酸

栗栖 智 Satoshi KURISU

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail skurisu@hiroshima-u.ac.jp

専門分野

研究概要

1. 研究の背景

脂質異常症, 高血圧, 糖尿病, 喫煙が冠危険因子として従来よりよく知られている。

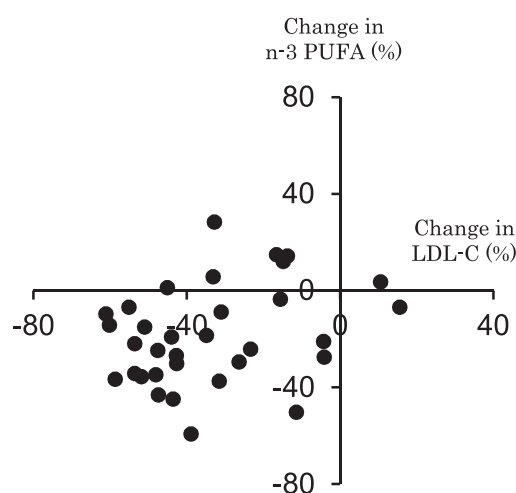
2. 研究内容

魚食の多い民族は心筋梗塞発症リスクが低いことからエイコサペンタエノイック酸とアラキドン酸の比 (EPA/AA) の低値が新たな危険因子として注目されている。

3. 成果

最近では LDL コレステロール低下作用, 抗炎症作用を有するスタチンは冠動脈疾患患者の基礎治療薬としての位置づけられるが, EPA/AA を低下させることを明らかにした。

4. 実用化に向けて



本研究の特徴・優位性

Heart Vessels 2012 (in press)

特許・論文・受賞

参考 URL

触覚モデルとインタフェース応用

キーワード 指, 滑り知覚, コンピュータインタフェース

栗田 雄一 Yuichi KURITA

所属 工学研究院

役職 准教授

E-mail kurita@bsys.hiroshima-u.ac.jp

専門分野 知覚情報処理, 知能機械学, システム工学



研究概要

1. 研究の背景

ラップトップPC やタブレット, スマートフォンなど情報端末機器の入力デバイスにおいて, 小型化と操作性の向上は重要な課題です。そこで本研究では人の優れた滑り知覚機能に着目しました。

2. 研究内容

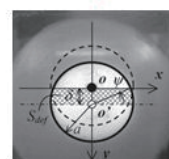
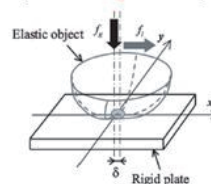
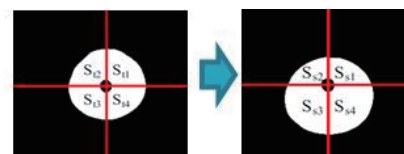
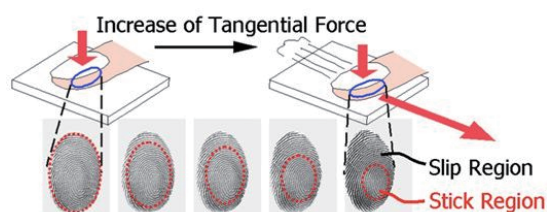
接触面内において滑りの発生している領域と発生していない領域が存在する状態を初期滑りと呼んでいます。初期滑りを定量的に表現するために接触面の計測から偏心率と呼ぶ指標を計算し, これをデバイスの制御に活用することを提案しています。

3. 成果

人の滑り知覚に習い, デバイスが指先滑りを計測することで省スペースで直感的な操作ができるポインティングデバイスを, また逆にデバイスが人に滑りを与えることで重量・摩擦感を錯覚させるデバイスを, それぞれ製作しています。

4. 実用化に向けて

液晶やコンピュータの性能上昇に比べて, それを操作するためのヒューマン・マシン・インタフェースについてはまだまだ改良の余地があると考えています。新しいデバイス操作感や力覚呈示に興味のある方は, コンタクトしてみてください。



本研究の特徴・優位性

本手法では滑り量を物理モデルに基づき定量的に計算していますので, 接触面計測から人の指がかけた力の大きさなどを推定することができます。この情報はインタフェース製作に大いに役立ちます。

特許・論文・受賞

- Yuichi Kurita, Atsutoshi Ikeda, Jun Ueda, and Tsukasa Ogasawara, "A Fingerprint Pointing Device Utilizing the Deformation of the Fingertip during the Incipient Slip," IEEE Transactions on Robotics, Vol.21, No.5, pp.801-811, 2005.10
- ポインティングデバイス, 特願 2003-051530, 特開 2004-259173, Publication date Sep. 16, 2004

参考 URL <http://www.bsys.hiroshima-u.ac.jp/~kurita>

身体モデル構築とユーザビリティ評価

キーワード バイオメカニクス, エルゴノミクス, 人間工学, 感性評価

栗田 雄一 Yuichi KURITA

所属 工学研究院

役職 准教授

E-mail kurita@bsys.hiroshima-u.ac.jp

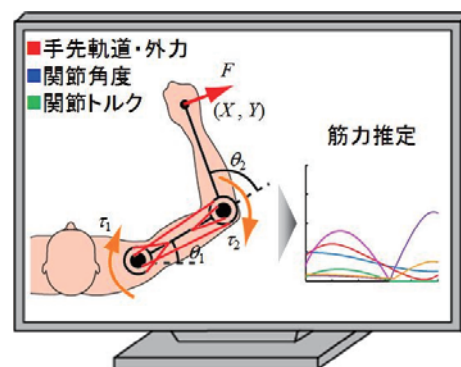
専門分野 知覚情報処理, 感性情報学, 神経・筋肉生理学



研究概要

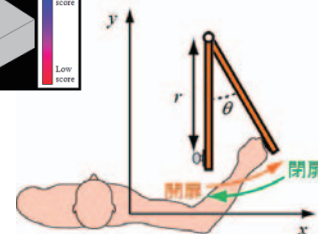
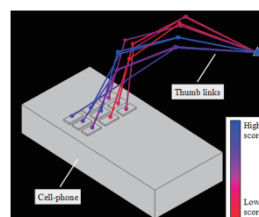
1. 研究の背景

製品設計を評価するには物理的なスペックやコストに加えて見た目や使いやすさなどの感性評価が重要な項目となります。人の運動が筋の収縮によって生成されることを考えると、人の主観と関連づける上では筋レベルの評価が重要です。特に筋活動は疲労感と直結するため、運動中にどの筋がどれくらい活動するかの情報が事前に分かれば、設計において有用な判断指標となるでしょう。



2. 研究内容

手や指の筋・腱・骨格の機構的・力学的性質を調べてそれをコンピュータで再現することで、人がある動作を行ったときに筋肉がどのような活動をしているのかを推定する技術を研究しています。これにより人にとって効率性や制御性の良い姿勢や製品レイアウトを評価したり、人が自然に行う動作や姿勢を再現したりすることを目指しています。



3. 成果

ダイナミクスを考慮した上肢骨格モデルの構築、筋収縮モデルの実装を行い、携帯電話のボタン配置や、ドア開閉作業において筋負担の少ないレイアウトを提案することなどへの応用を行っています。

4. 実用化に向けて

使いやすさや疲れやすさの評価に加えて、リハビリやトレーニングの定量化にも応用を考えています。

本研究の特徴・優位性

従来の感性評価は、試作品を作った上でアンケートによる定性的な評価か、利用時の筋電や動きをとるなどの方法がとられていますが、本手法はコンピュータ内で計算可能であるため、設計段階からの評価・修正が可能になります。

特許・論文・受賞

- 池田篤俊, 栗田雄一, 小笠原司, “腱骨格モデルを用いたつまみやすさの生体力学的解析”, 日本ロボット学会論文誌, Vol.28, No.2, pp.191-199, 2010.3
- 感性・技能評価方法および評価システム, 特願 2010-001597 Filed on Jan, 6, 2010, 特開 2011-141706 Publication date Sep. 21 2011

参考 URL <http://www.bsys.hiroshima-u.ac.jp/~kurita>

バイオ触媒の高度利用と異分野応用

キーワード リン, ルシフェラーゼ, バイオアッセイ, アスベスト

黒田 章夫 Akio KURODA

所属 先端物質科学研究科

役職 教授

E-mail akuroda@hiroshima-u.ac.jp

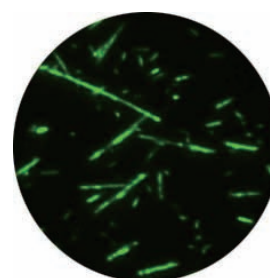
専門分野 生物機能・バイオプロセス



研究概要

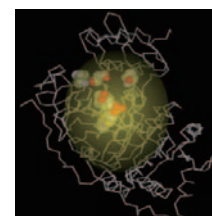
1. 研究の背景, 内容, 成果

(1) アスベストの表面を認識して結合する人工蛍光タンパク質を造りだし、蛍光顕微鏡でアスベストを検出する方法に応用しました。蛍光で見えている繊維がほぼアスベストであるため、物理的性質を人が判定する必要がなく、繊維を数えるだけでいいという迅速性に最も優れた方法と言えます。



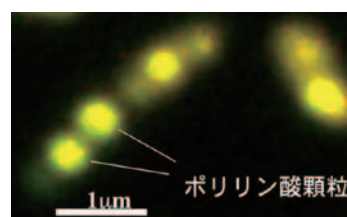
世界初、バイオによるアスベストの蛍光可視化

(2) シリコン蓄積するバクテリアを発見し、その代謝に関連するユニークなタンパク質をとりだしています。そのタンパク質を利用し、シリカ上にタンパク質を固定する技術や、ナノデバイス・バイオ融合研究所と共同でバイオ融合型半導体センサーの開発を行っています。



世界最高輝度のルシフェラーゼ

(3) リン酸が重合したポリリン酸からは、生命エネルギーであるATPができます。またリン酸の還元体である亜リン酸からは、生命が共通して使う還元物質 NADH ができます。リンの化学とバイオ変換を融合させて、あらゆるバイオ物質生産に対応できる新しいものづくり技術開発を進めています。



リン蓄積菌の開発と利用

(4) 人工進化によって作り出したルシフェラーゼは従来の 15 倍の発光を示します。ATP 検査だけでなく、バイオイメージングやエンドトキシンの検査に利用出来ます。

2. 実用化に向けて

生化学検査やバイオ物質生産に貢献できると考えられる。

本研究の特徴・優位性

世界で初めての技術や他と比べて高感度であるなどの優位性がある。

特許・論文・受賞

日本生物工学会斎藤賞, 日本農芸化学会奨励賞など。

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/akbio/index.html>

口腔癌に対する VEGF・同受容体を分子標的とした治療法の開発

キーワード 口腔癌, VEGF, 分子標的治療法

小泉 浩一 Koichi KOIZUMI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail kkoizumi@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 外科系歯学, 臨床腫瘍学



研究概要

1. 研究の背景

我々は癌転移の成立過程、とりわけ癌細胞が基底膜や周囲の正常組織などへ浸潤していく際に必要となる運動能について着目している。これまで口腔癌細胞において血管新生の重要な担い手である血管内皮増殖因子 (VEGF) およびその受容体が発現していることを確認し、オートクライン機構を介して浸潤・増殖に関与している可能性を示唆している。

2. 研究内容

口腔癌細胞株を用いて、VEGF・同受容体の浸潤・増殖における機能解析を行った。

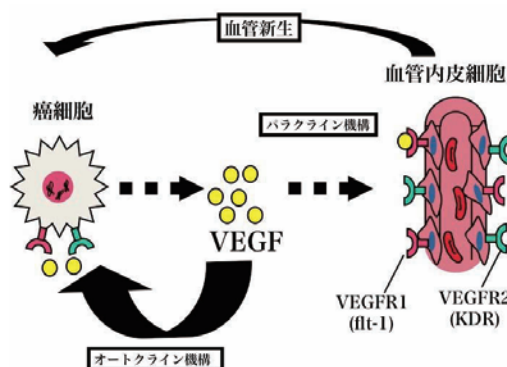
3. 成果

口腔癌細胞の運動能を解析したところ、VEGF はケモタキシス及びケモキネシスを誘導することが明らかとなった。この活性はチロシンキナーゼ阻害剤にて抑制された。また、VEGF 添加により Akt のリン酸化が亢進し、PI3K 阻害剤にて Akt のリン酸化および VEGF に依存した運動能は抑制された。

以上より、口腔癌の浸潤・増殖は VEGF 受容体、PI3K/Akt 経路を介したオートクライン機構により制御されている可能性が考えられた。

4. 実用化に向けて

今後、VEGF・同受容体を分子標的とした治療法を開発し、臨床応用したいと考えている。



本研究の特徴・優位性

従来より研究されている VEGF のパラクライン系を介した血管新生促進に加え、我々はオートクライン機構を介して癌細胞自身の浸潤・増殖における機構を研究している。

特許・論文・受賞

ヒトメラノーマ細胞における VEGF 受容体系の機能解析：口腔組織培養学会雑誌, 14 (1) 39-40, 2005

超薄膜センサーを用いた舌圧・口唇圧計測システムの構築およびその臨床応用

キーワード 唇・舌圧, 咀嚼機能

高 明善 Myongsun KOH

所属 病院

役職 助教

E-mail k1008@hiroshima-u.ac.jp

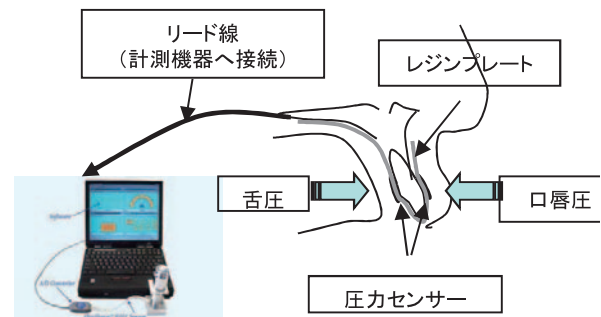
専門分野 矯正・小児系分野



研究概要

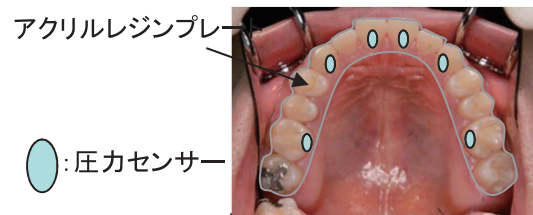
1. 研究の背景

舌圧・口唇圧は咀嚼機能の面において大きな役割をになっている。最近では高齢に伴い低下する口唇圧・舌圧を把握することで食事形態を変更し、誤嚥性肺炎を防止する必要性も唱えられている。このように舌や口唇の圧力、緊張度を主観的・定性的な評価ではなく科学的な立場から客観的に評価する必要性が広く求められており、ヒトが持っている口唇圧・舌圧のデータベース構築と簡易的計測方法の確立は歯科臨床のみならず様々な分野へ応用可能であると考えられる。



2. 研究内容

本研究では市販の超薄型圧力センサーを用いた簡易的計測方法の確立と個性正常咬合者における舌圧・唇圧のデータベースを構築することで、食育指導に際する指標を確立することを目標とする。



3. 成果

4. 実用化に向けて

咬合・摂食機能の改善を目的とするすべての分野（高齢者歯科・義歯・矯正歯科治療・口腔リハビリテーション等）において必要とされると想定している。硬質なアクリルレジンプレートを整形可能なビニールシートにすることで日常臨床でも使用でき、リードレスタイプのセンサーにすることでより精度が高く、簡易的な計測システムの構築が可能であると考えられることから、これら計測機器・材料の開発を企業へ期待する。

本研究の特徴・優位性

従来の測定法では、患者が舌圧プローブのバルーンを口蓋皺壁に最大舌圧でおしつけ計測を行うが、動作が複雑で患者の挙動が安定しない。また、捕食・摂食機能に必要な口唇圧の測定は行えない。本研究のシステムを用いれば自然な動作を妨げることなく、安静時および摂食・嚥下時の舌圧・口唇圧計測が可能になる。

特許・論文・受賞

参考 URL

間質性肺炎における KL-6/MUC1 の 臨床上的有用性

キーワード KL-6, MUC1, 血清バイオマーカー, 間質性肺炎

河野 修興 Nobuoki KOHNO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 呼吸器内科



研究概要

1. 研究の背景

間質性肺炎は肺の間質を主座としてびまん性に炎症が広がる病態をいい、しばしば線維化をきたす難治性呼吸器疾患である。血清バイオマーカーの発見と臨床応用は従来の間質性肺炎の診断法を大きく改善すると期待され、これまでに多くの間質性肺炎の血清バイオマーカーが開発されている。それらの中ではⅡ型肺胞上皮の傷害とリモデリングが間質性肺炎の基本病態と考えられているために、Ⅱ型肺胞上皮由来の血清バイオマーカーは有望であると思われる。現時点で最も普及している間質性肺炎のバイオマーカーは KL-6 と 2つの Surfactant proteins である SP-A ならびに SP-D である。

2. 研究内容

私たちは血液中に循環抗原として存在する肺癌関連抗原を探求する目的で、肺癌に細胞に対して反応特異性の高い多数のモノクローナル抗体を作製した。その過程で（抗）KL-6 抗体と名付けたモノクローナル抗体が検出する循環抗原 KL-6 が、健常者よりも間質性肺炎患者血清において高率に異常高値を呈することを発見した。KL-6 は膜貫通型の非分泌型ムチンである MUC1 ムチンに属する高分子量糖タンパク抗原であり、間質性肺炎患者由来の病変肺組織中に増生したⅡ型上皮細胞では、KL-6 が明らかに強く発現している。その後、間質性肺炎の診断マーカーとしての臨床応用に向けて診断用のキットを開発し、1999年に厚生労働省から診断薬として認可され、2000年に保険収載された。KL-6 は現在ではわが国で年間約 200 万検体が測定されるほど臨床の現場に広く普及している。

3. 成果

多くの KL-6 に関する研究報告により、血清中の KL-6 は（1）間質性肺炎と他疾患との鑑別診断、（2）間質性肺炎の病勢把握、（3）間質性肺炎の治療経過観察に有用であることが明らかにされている。

4. 実用化に向けて

わが国において KL-6 が臨床応用されてすでに 10 年が経過しているが、臨床試験で明らかにされて KL-6 の臨床上的有用性に関するデータは非常に限定的であり、欧米人における臨床応用はなされていない。さらに、私たちは薬剤性肺障害や嚢胞性肺線維症などの呼吸器疾患の発症頻度や血清 KL-6 値に人種的な違いを認めると考えている。血清 KL-6 値が欧米人においても有用であることを示す国際的な前向き試験を行う必要があると思われる。

本研究の特徴・優位性

血清バイオマーカーは外科的肺生検、高分解能 CT、気管支鏡検査、肺機能検査などの検査と比較して迅速、低コスト、非侵襲的な利点を有するために、間質性肺炎患者の診療に非常に有用であると思われる。

特許・論文・受賞

- (1) 1996 年 特許第 2011158 号 間質性肺炎診断用試薬
- (2) 2011 年 科学技術分野における文部科学大臣表彰 科学技術賞 開発部門

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/naika2/index.html>

毒ガス暴露による呼吸器疾患発症に関する影響

キーワード 吸入暴露, マスタードガス, 肺癌, 慢性気管支炎

河野 修興 Nobuoki KOHNO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail nokohno@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 呼吸器内科



研究概要

1. 研究の背景

広島県竹原市に所属する瀬戸内海の一小島、大久野島には1929年から1945年までの間、旧日本陸軍の毒ガス兵器が設置されていた。この工場では、びらん性猛毒ガスであるマスタードガス・ルイサイトをはじめ、くしゃみガス（ジフェニールシアルソン）、催眠ガス（クロールアセトフェノン）が製造されていた。それらのなかで、その製造量が最も多かったのは猛毒であるマスタードガスである。作業は防護服で覆って行われていたのであるが、不測の事故で毒ガスに接触したり、ごく微量の毒ガスを反復吸入していたようである。現在までに、毒ガス傷害者は様々な激しい後遺症に苦しむことが分かっているが、毒ガスによる長期的な影響の全貌はまだまだ十分には明らかにされていない。

2. 研究内容

1952年より50年以上にわたって、私たちは広島県大久野島の毒ガス製造工場における毒ガス傷害者に対して、健康診断の実施および毒ガスに起因すると思われる健康被害に対する研究調査や医療活動を実践してきた。さらに、これらの活動を通じて毒ガス傷害の後遺症の実態解明にも貢献している。

3. 成果

私たちは毒ガス傷害者は皮膚には急性障害としてびらん、水泡などを引き起こし、呼吸器系には慢性障害として慢性気管支炎や悪性腫瘍を引き起こすことを報告してきた。1968年に和田らは、毒ガス傷害者においては呼吸器系の悪性腫瘍の発症頻度が極めて高いことを報告してきた。一方で1970年に西本らは、長期にわたり繰り返して毒ガスを吸入することにより、慢性気管支炎と気道閉塞をきたすことを明らかにした。

最近私たちは代表的びらん性ガスであるイペリットの製造に従事した工員は、1年間の従事当たり、肺癌発症までの期間が2年から5年間早期化するという結果を明らかにした。毒ガスによる化学発癌の影響を疫学的に証明した世界発初の成果である。

4. 実用化に向けて

1980年から1988年にかけて起こったイラン・イラク戦争では、約45,000人の兵士ならびに民間人がマスタードガスによる被害を受け、現在も慢性的な呼吸器障害に苦しんでいることが報告されている。私たちの研究成果は、これらの化学兵器に暴露された多くの人々の健康管理に役立つであろうと考えている。

本研究の特徴・優位性

毒ガス傷害による長期的な影響を検討したデータは本研究以外には世界中を探しても存在しない。

特許・論文・受賞

- (1) 2011年 大久野島毒ガス傷害研究会「第63回保健文化賞」受賞
- (2) Doi M, Hattori N, Yokoyama A, Onari Y, Kanehara M, Masuda K, Tonda T, Ohtaki M, Kohno N. Effect of mustard gas exposure on incidence of lung cancer: A longitudinal study. Am J Epidemiol 2011 Mar 15;173 (6) :659-66. Epub 2011 Feb 18

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/naika2/index.html>

周囲骨の吸収を伴うインプラント 除去基準の確立

キーワード 静的荷重齲, インプラント, オッセオインテグレーション

是竹 克紀 Katsunori KORETAKE

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail katsu@hiroshima-u.ac.jp

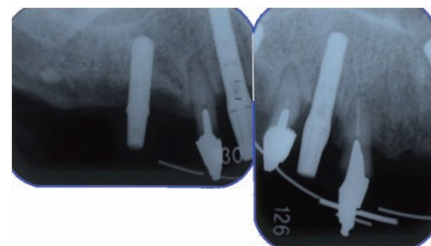
専門分野 補綴系歯学



研究概要

1. 研究の背景

これまでのインプラント研究の多くはいかに早くオッセオインテグレーションを獲得するか、また、それを長期維持するかを目的としている。しかしながらインプラント治療が一般化してきた現在、失敗するインプラントの本数も多くなることが容易に想像できるが、その除去基準のエビデンスはいまだ明らかではない。



骨吸収を伴うインプラントのレントゲン写真

2. 研究内容

動物実験により、インプラント周囲骨の吸収の程度により、インプラントの除去が必要であるかを明らかにした後、動的荷重が骨吸収を伴うインプラントに与えている影響が、荷重を除去した後も継続するか否かを明らかにすることで、インプラントの予後を検討する。



骨吸収を伴うインプラント

3. 成果

規格化された骨吸収量と動的荷重の負担支持能力の関係の一端が明らかとなった。

4. 実用化に向けて

実際の臨床応用に向けて、より一層の動物実験および臨床データの蓄積が必要である。

本研究の特徴・優位性

近未来に直面するであろう問題に先駆けて取り組むことにより、問題を解決すべく方法や研究の方向性が示すことが出来る。

特許・論文・受賞

The International Journal of Prosthodontics

セミの羽化と交尾についての 確率論的考察

キーワード セミ, 確率論, 羽化, 交尾

税所 康正 Yasumasa SAISHO

所属 工学研究院

役職 准教授

E-mail saisho@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 数学, 確率論, 数理生物学



研究概要

1. 研究の背景

セミは飼育することが難しいため、その生態の多くは未解明のまま残されている。そこで、確率論を援用してセミの生態を調べる。

2. 研究内容

本研究では、確率モデルを考えてシミュレーションすることによって交尾が最も盛んに行われる時期と羽化のピークの性差との関係を調べ、さらに、羽化のピークの性差の存在がメスの交尾率に与える影響について考察した。

3. 成果

メスの羽化が遅れることはメスの交尾率の点では有利に働くことはあっても、不利にならないことを示した。

4. 実用化に向けて

現時点では、実用を目指した研究ではない。

本研究の特徴・優位性

確率論を用いて昆虫の生態解明の糸口を与えることができた。

特許・論文・受賞

Y. Saisho, Mathematical observations on the relation between eclosion periods and the copulation rate of cicadas, *Mathematical Biosciences and Engineering*, 7-2 (2010), 443-453.

あきつ賞 (日本昆虫学会)

参考 URL

イメージングを用いた神経変性疾患治療薬スクリーニング法

キーワード 薬理学, 神経科学, 神経変性疾患

酒井 規雄 Norio SAKAI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 薬理学 神経化学・薬理

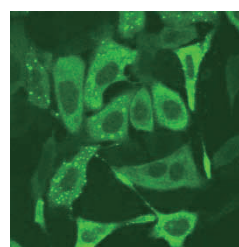
研究概要

1. 研究の背景

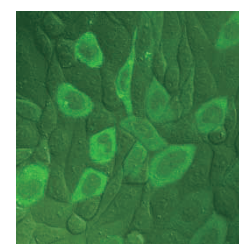
遺伝性脊髄小脳失調症 14 型の原因となる変異 γ PKC の性質を解析した結果, その性質を応用した神経変性疾患治療薬のスクリーニング法の開発を考えるに至った。

2. 研究内容

変異 γ PKC-GFP の凝集体形成能を定量化することで, 神経変性疾患の治療薬候補をスクリーニングする。



無処置



トレハロース0.1mM

神経細胞株 SH-SY 5Y 細胞に変異 γ PKC-GFP を発現させ、トレハロース 0.1mM を 2 日間処置。凝集体形成と細胞死が抑制される。

3. 成果

トレハロース, コンゴレッドなどが変異 γ PKC-GFP の凝集体形成を抑制することがわかり, この系を用いて神経変性疾患治療候補がスクリーニングできることが判った。

4. 実用化に向けて

スクリーニングの自動化, 及び化合物の提供

本研究の特徴・優位性

細胞内での流動性と易凝集性の高い変異 γ PKC を用いる点

特許・論文・受賞

特許出願 特願 2007-65448 「タンパク質蓄積による神経変性疾患治療薬物のスクリーニング系」
J. Pharmacol. Sci. 114 (2010) 206-216 J Biol. Chem. 285 (2010) 33252-33264

参考 URL

Time-resolved MRA による脳血管内手術 前後の海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻の評価

キーワード 海綿静脈洞, DSA, 硬膜動静脈瘻, 血管内手術, 時間分解 MRA

坂本 繁幸 Shigeyuki SAKAMOTO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail sakamoto@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 脳神経外科学



研究概要

1. 研究の背景

海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻の診断は血行動態を把握する必要があるため、侵襲的ではあるが DSA が標準的検査である。一方 MR 装置の発展に伴い、血行動態の情報も兼ね備えた低侵襲検査である time resolved MRA (TR-MRA) が撮像できるようになった。両検査法の比較し低侵襲である TR-MRA の役割を明らかにする。

2. 研究内容

脳血管内治療を行った海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻を対象とした。術前・術後画像として TR-MRA, DSA を施行した。術前・術後における病変の検出能および同病変への流入動脈と流出静脈の描出能を TR-MRA と DSA の両検査画像を用いて比較・検討した。

3. 成果

TR-MRA は海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻の診断は可能であったが、同病変の詳細な情報の描出まではできなかった。

4. 実用化に向けて

低侵襲の TR-MRA は、硬膜動静脈瘻を検出するためのスクリーニング検査として、また術後も病変の消失を確認するための検査として有用であったことから、TR-MRA は硬膜動静脈瘻の診断装置として貢献することが考えられる。



本研究の特徴・優位性

本研究は時間分解 MRA を用いての海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻の血管内治療結果の判定が有用であることを明らかにしたものであり今後の臨床外科への貢献が大きく期待される

特許・論文・受賞

Neurosurgical Review, 広島臨床外科医学会賞

トリプシノーゲン2による ERCP 後膵炎早期診断

キーワード ERCP 後膵炎, トリプシノーゲン2, 早期診断

佐々木 民人 Tamito SASAKI

所属 病院

役職 講師

E-mail tamito@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 医歯薬学 / 内科系臨床医学 / 消化器内科学



研究概要

1. 研究の背景

内視鏡的逆行性胆管膵管造影検査 (ERCP) は胆膵領域の疾患において重要な検査処置である。しかし、合併症として時に ERCP 後膵炎が発生し、致命的な結果にもなりうることもある。

2. 研究内容

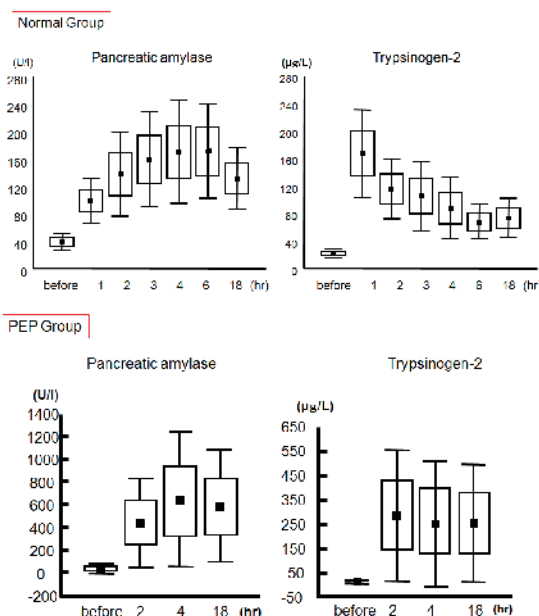
今回の前向き研究では、検査後 ERCP 後膵炎を発症した群 (PEP Group) と発症しなかった群 (Normal Group) の2群に分け、ERCP 検査の前後で血液を採取を行い、その検体を用いて血清総アミラーゼ、膵型アミラーゼ、血清トリプシノーゲン2の測定を行い両群の間で比較検討した。

3. 成果

Normal Group では総アミラーゼ、膵型アミラーゼの最高値は4時間後であったが、トリプシノーゲン2の最高値は1時間後であった。PEP Group においてはそれら膵酵素値は高値が遷延する傾向を認めた。

4. 実用化に向けて

トリプシノーゲン2はアミラーゼと比較しより鋭敏なマーカーであり ERCP 後膵炎の早期診断に有用で有る可能性が示唆された。



本研究の特徴・優位性

トリプシノーゲン2の変化は ERCP 後膵炎と相関しており、トリプシノーゲン2を測定することにより ERCP 後膵炎による患者のリスクを軽減されることが期待される。

特許・論文・受賞

Pancreas. 2011 Nov; 40(8): 1206-10.

統計データ解析

キーワード 統計解析, データマイニング, テキストマイニング

佐藤 健一 kenichi SATOH

所属 原爆放射線医科学研究所

役職 准教授

E-mail ksato@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 統計科学



研究概要

1. 研究の背景

コンピュータの普及により、データの記録・蓄積は容易になったが、それを生かすためのノウハウは普及していない。

2. 研究内容

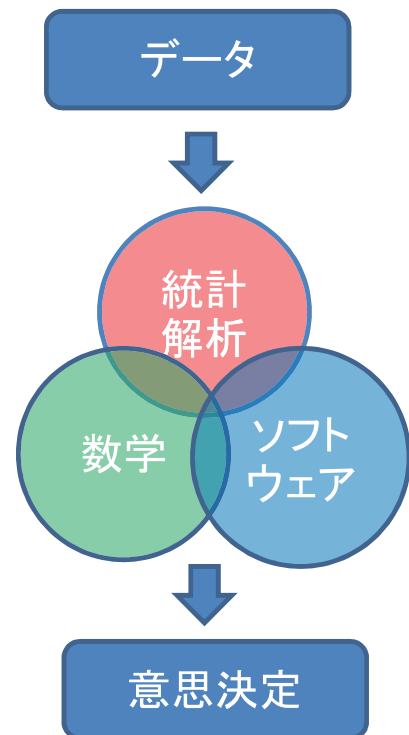
ニーズに応じて統計解析の手法を選び、データを数値およびグラフとして要約し、意思決定に活用する。必要に応じて解析手法およびソフトウェアの開発を行う。

3. 成果

- ・データ解析手法のコンサルティングを含め研究論文 60 本
- ・海外学会発表 6 回, 招待講演 4 回, 新聞報道 3 回
- ・朝日新聞との共同でテキスト検索のソフトウェア開発
- ・厚生労働省「原爆体験者等健康意識調査報告」の検証に関するワーキンググループ委員

4. 実用化に向けて

データ解析のコンサルティングに加えて、スキルアップを目指した統計解析ソフトウェアの講習会なども行えます。



本研究の特徴・優位性

情報工学的なデータ処理と異なり、結果の確からしさも評価できます。

特許・論文・受賞

企業との特許出願 5 件（詳細は以下 URL のホームページ参照）

統計解析手法の開発を行い、応用統計学会学会賞

統計解析コンサルティングを行い、日本栄養改善学会学会賞

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/ksato/cv.htm>

嚥下機能模型の製作

キーワード 嚥下, 歯科, 解剖学, 教育

里田 隆博 Takahiro Satoda

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail satoda@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 基礎医学, 歯学, 解剖学一般



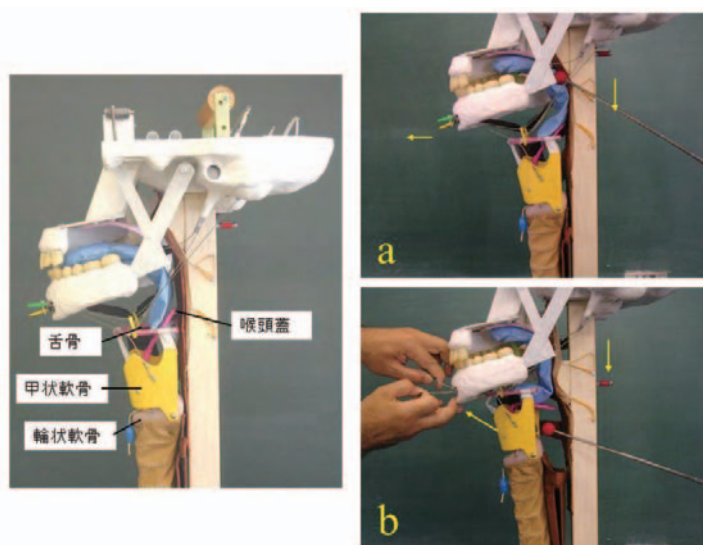
研究概要

1. 研究の背景

嚥下運動は食物を口腔から食道に移動させることである。奥舌に食物が移動すると、嚥下反射が起こる。嚥下反射は、鼻咽腔閉鎖、口腔閉鎖、声門閉鎖の後に、舌骨上筋群と甲状舌骨筋の収縮により、喉頭が持ち上げられて、食道入口部が開き、食塊が食道の中に入って行く。

2. 研究内容

今回、この複雑な嚥下の仕組みを説明するために模型を製作した。頭蓋骨は木片と紙粘土で製作した。また、下顎骨は中に鉄板を入れて、紙粘土で製作した。舌と軟口蓋はEVA（エチレンビニル酢酸樹脂）にて、製作した。咽頭収縮筋の動きは、木片を動かすことにより表現し、舌骨上筋群および甲状舌骨筋はワイヤーを引くことにより表現した。食道入口部はバネ板を用いた。



3. 成果

本模型により、嚥下の仕組みを容易に説明することができた。

4. 実用化に向けて

本模型が商品になった場合、多くの歯科大学また、歯科衛生士学校及び歯科技工士学校の教材として購入される可能性が高い

本研究の特徴・優位性

嚥下の模型は他にはなく、コンピュータグラフィクスよりも本模型の方がはるかに優れていると思われる。

特許・論文・受賞

嚥下機能模型の製作 解剖誌 83:51-57,2008

顎関節機能模型の製作

キーワード 顎運動, 歯科, 解剖学, 教育

里田 隆博 Takahiro Satoda

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail satoda@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 基礎医学, 歯学, 解剖学一般



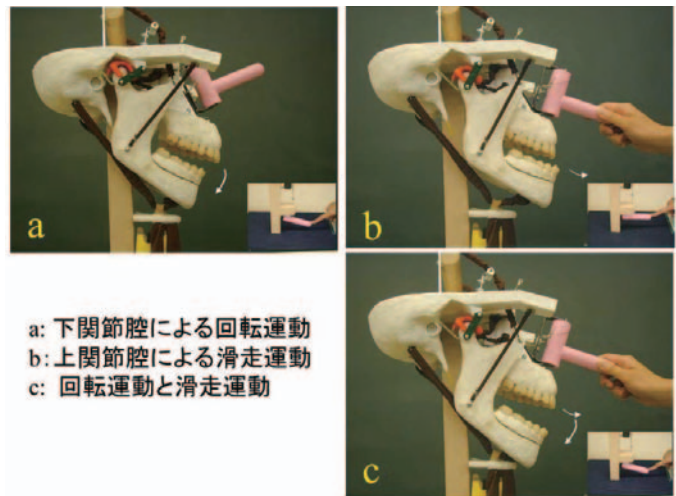
研究概要

1. 研究の背景

顎関節は、側頭骨と下顎骨の関節頭の間の関節である。関節円板を持つため上関節腔と下関節腔がある。上関節腔では円板の滑走運動、下関節腔で関節頭の回転運動をする。この動きを説明するための模型は見当たらない。

2. 研究内容

今回、この複雑な顎運動の説明のために模型を製作した。頭蓋骨を木片と紙粘土で製作した。また、下顎骨は中に鉄板を入れて、紙粘土で製作した。外側靭帯を鉄板で作し、外側翼突筋下頭をワイヤーで表し、レバーにつないだ。この模型により、上関節腔での滑走運動、下関節腔での回転運動を説明することができた。



a: 下関節腔による回転運動
b: 上関節腔による滑走運動
c: 回転運動と滑走運動

3. 成果

本模型により、学生に顎運動を容易に理解することができた。

4. 実用化に向けて

本模型が商品になった場合、多くの歯科大学、また歯科衛生士学校及び歯科技工士学校の教材として購入される可能性が高い。

本研究の特徴・優位性

このような顎関節の機能を説明する模型は売り出されていない。コンピュータグラフィクスよりも本模型の方が優れていると思われる。

特許・論文・受賞

参考 URL

ヒト肝細胞移植キメラマウスを用いた 医薬品のヒト体内動態予測

キーワード ヒト肝細胞移植キメラマウス

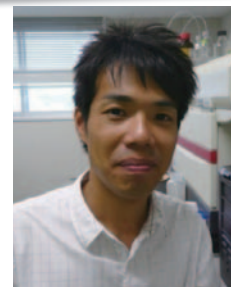
佐能 正剛 Seigo SANOH

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail sanoh@hiroshima-u.ac.jp

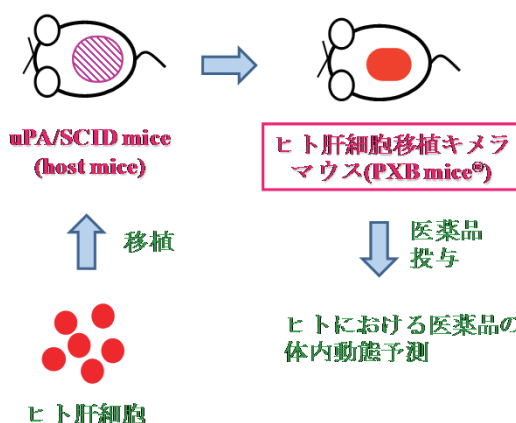
専門分野 薬学



研究概要

1. 研究の背景

医薬品開発における臨床試験の中で、安全性、薬効や体内動態が原因で開発が中止になるケースは多い。創薬段階において、医薬品のヒトにおける体内動態を予測できれば、良好な動態を有する医薬品の創出に留まらず、安全性や薬効の予測につながる可能性もあり、その評価法の構築が求められている。



2. 研究内容

肝障害と免疫不全の性質を有する uPA/SCID mice にヒト肝細胞を移植した「ヒト肝細胞移植キメラマウス (PXB mice[®]): (株)フェニックスバイオ(東広島市)が生産(共同研究)」は、その肝臓にヒト型の薬物代謝酵素の発現、活性を有することが報告されており、ヒトの薬物代謝、動態を示す「ヒト型肝臓モデルマウス」として期待されている。本研究では、肝臓における様々な薬物代謝酵素で代謝消失される 13 個の医薬品を検証化合物として取り上げ、PXB mice[®]を用い、ヒト体内動態の予測性について検証した。

3. 成果

各検証化合物を PXB mice[®]に投与後の体内動態プロファイルは、実際のヒトの報告されるプロファイルを定性的、定量的に概ね反映していた。

4. 実用化に向けて

製薬企業における創薬において、PXB mice[®]を用いることで、様々な薬物代謝酵素で代謝される医薬品のヒトにおける代謝・動態を予測することができ、ヒトにおいて良好な動態を示す医薬品候補化合物の効率的な創出に貢献できることが期待される。

本研究の特徴・優位性

現在、医薬品のヒトにおける体内動態予測には、ヒトの肝臓から単離した肝細胞を用いた in vitro 評価系が広く用いられている。一方、PXB mice[®]を用いた評価は、実際の生体に近い in vivo 評価が可能のため、得られる情報量、予測精度の点で優位性が高いと考えている。

特許・論文・受賞

Sanoh et al., *Drug Metabolism and Disposition*, 40(1) 76-82

Sanoh et al., *Drug Metabolism and Disposition*, 40(2) 322-328

参考 URL

熱に安定なシトクロムc蛋白質の活用

キーワード シトクロムc, 蛋白質, 熱安定性

三本木 至宏 Yoshihiro SAMBONGI

所属 生物圏科学研究科

役職 教授

E-mail sambongi@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 農芸化学, 境界農学



研究概要

1. 研究の背景

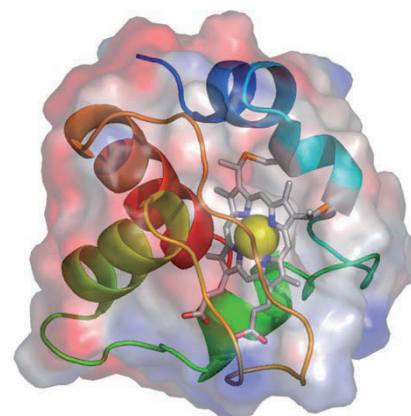
熱に安定な蛋白質は有用性が高い可能性がある。

2. 研究内容

高温や低温, さらに高圧下に生息する微生物から, シトクロムc蛋白質を調製し, その安定性の違いや本来の機能である電子伝達作用を計測する。

3. 成果

高温環境と高圧環境に生息する微生物のシトクロムcは, 熱に対して安定化していることが分かった。特に安定なものは, 130°Cの加熱にも耐えることができた。



4. 実用化に向けて

熱に対して安定な蛋白質性の分子チップとしての用途の可能性はある。

本研究の特徴・優位性

本研究の特徴は, 我々が熱に安定なシトクロムcを独自技術によって大量に生物生産する系を構築している点である。

特許・論文・受賞

Yamanaka, M., Masanari, M., Sambongi, Y. Conferment of folding ability to a naturally unfolded apocytochrome c through introduction of hydrophobic amino acid residues. *Biochemistry*, 50, 2313-2320 (2011).

参考 URL <http://www.hiroshima-u.ac.jp/gsbs/kyouin/senmon/index.html>

ブタ凍結精液の受託生産を目指した 精液輸送液，人工精漿の開発

キーワード ブタ，凍結精液，精漿，凍結保存

島田 昌之 Masayuki SHIMADA

所属 生物圏科学研究科

役職 准教授

E-mail mashimad@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 獣医学・畜産学 応用動物科学



研究概要

1. 研究の背景

我が国において，ブタの年間生産頭数は約 1,600 万頭であり，その出荷額は 4,980 億円と，畜産業全体の 21% を占めている。産仔数を増大，母豚の空胎期間を縮小させることが生産性向上に重要となるが，自然交配が 60% 以上を占めているのが現状である。自然交配は，雄個体や季節により成績が変動するため，計画的な生産が行えないことから，凍結精液による人工授精の導入が望まれている。

2. 研究内容

- ①凍結精液作製技術の確立
- ②精液輸送液の開発
- ③高い繁殖性が得られる人工精漿を開発
- ④精巢状態精子を用いた人工授精の確立

3. 成果

ブタ凍結精液を用いた人工授精において，受胎率が 80% 以上，一腹産子数 10 匹以上の成績を安定的に得られる手法を開発した。本法は，特定の品種に限らず，主要なランドレース，ラージホワイト，デュロック，バークシャーにおいても，同等の成績を得ることができる画期的な繁殖技術である。

さらに，常温で 2 日放置後の精液からも凍結精液を作出可能な常温保存液を開発した。これにより，遠方で飼育されている種雄の精液も凍結保存することが可能となった。

4. 実用化に向けて

- ・凍結用溶液の作製・販売
- ・主豚業者による凍結精液の作製
- ・個別生産者へは，平成 23 年 6 月に株式会社広島クライオプリザーベーションサービスを設立し，受託生産サービスを提供している。

本研究の特徴・優位性

ブタ精子凍結技術を利用した人工授精は，我が国では受胎率・出産頭数の低さから普及していない。又海外の技術も同等に低く，コスト面でも課題が多い。これらの事から本研究の確立は大変優位性の高いものである。

特許・論文・受賞

【取得特許】：発明の名称：「受胎率および産子数向上凍結精子およびその製法」発明者名：島田昌之，岡崎哲司，出願人名：国立大学法人広島大学，大分県，特許第 4783883 号（登録日 平成 23 年 7 月 22 日）

【原著論文】：Okazaki T, Mihara T, Fujita Y, Yoshida S, Teshima H, Shimada M. Polymyxin B neutralizes bacteria-released endotoxin and improves the quality of boar sperm during liquid storage and cryopreservation. *Theriogenology* 2010 74(9): 1691-1700.

【受賞】：平成 23 年 2 月 1 日フード・アクション・ニッポンアワード 2010 研究開発・新技術部門入賞

遺伝子増幅機構とその蛋白質生産への応用

キーワード 遺伝子増幅, 染色体外遺伝因子, 微小核, 蛋白質生産

清水 典明 Noriaki SHIMIZU

所属 生物圏科学研究科

役職 教授

E-mail shimizu@hiroshima-u.ac.jp

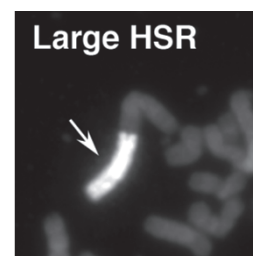
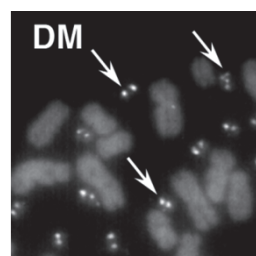
専門分野 応用分子細胞生物学, 遺伝・ゲノム動態



研究概要

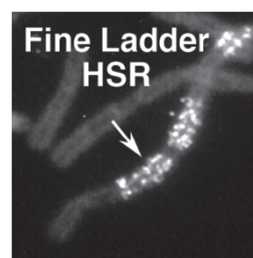
1. 研究の背景

遺伝子増幅は、特定の遺伝子の数が細胞内で増加する現象であり、がん遺伝子等の蛋白質産物の量が増加することを介して、ヒト細胞のがん化に密接に関係している。増幅した遺伝子は、染色体外遺伝因子であるDM (Double Minutes) か、染色体上のHSR (Homogeneously Staining Region) に局在している。



2. 研究内容

染色体外遺伝因子を介した遺伝子増幅の分子機構と、その蛋白質生産への応用。



3. 成果

哺乳動物複製開始領域 (IR) と核マトリックス結合領域 (MAR) を持つプラスミドが、極めて効率よく遺伝子増幅を誘導することを見だし、その分子機構を解明するとともに、蛋白質生産系へと応用できることを示した。

4. 実用化に向けて

医薬品等、高付加価値組換え蛋白質の、高生産株の樹立 (企業化段階)

本研究の特徴・優位性

従来技術と比べて、多検体に適用できる簡便な操作で、より高い効率で、より高発現な細胞株であって、構造や発現がより安定な細胞株を、樹立できる。

特許・論文・受賞

既取得特許 5 件, 出願中特許 7 件

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/shimizu/index.html>

染色体外遺伝因子の細胞内動態と排出機構

キーワード 遺伝子増幅, 染色体外遺伝因子, 微小核, 蛋白質生産

清水 典明 Noriaki SHIMIZU

所属 生物圏科学研究科

役職 教授

E-mail shimizu@hiroshima-u.ac.jp

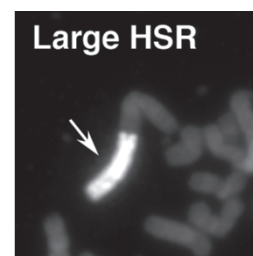
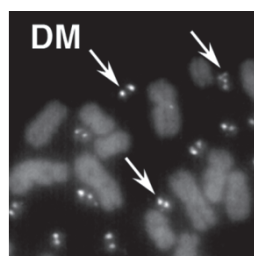
専門分野 応用分子細胞生物学, 遺伝・ゲノム動態



研究概要

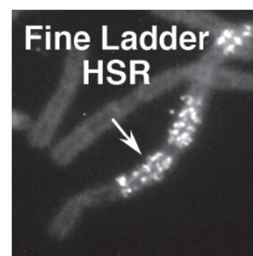
1. 研究の背景

遺伝子増幅は、特定の遺伝子の数が細胞内で増加する現象であり、がん遺伝子等の蛋白質産物の量が増加することを介して、ヒト細胞のがん化に密接に関係している。増幅した遺伝子は、染色体外遺伝因子である DM (Double Minutes) か、染色体上の HSR (Homogeneously Staining Region) に局在している。



2. 研究内容

増幅した遺伝子が局在して悪性形質を運搬する染色体外遺伝因子 (DM) の、細胞周期進行にともなう細胞内動態、細胞外への排出機構の解明。



3. 成果

自律複製する染色体外遺伝因子が、細胞周期進行にともなって、核内でどのような動態を示すのか、それが分裂期や間期にどのように細胞質に移動するのか、細胞質の DM がどのように細胞外へ排出されるのか、について、独創的な研究を展開し、独自の領域を創製した。

4. 実用化に向けて

動物細胞内で安定に複製分配される非ウイルス性ベクターの開発 (基礎研究段階)

本研究の特徴・優位性

特許・論文・受賞

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/shimizu/index.html>

電磁波の人体に及ぼす影響を最小化し、 かつ高効率の電動化要素部品の研究、開発

キーワード 次世代自動車, HV, PHV, EV, 電磁波, パワーエレクトロニクス

勝代 健次 Kenji SHODAI

所属 産学・地域連携センター

役職 特任教授

E-mail shodai@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 電気電子工学



研究概要

1. 研究の背景

広島地域に競争力のある次世代自動車部品産業を創出させるため、電磁波からの人体防護を考慮した高効率パワーエレクトロニクス技術を確立する。

2. 研究内容

次世代自動車に使われるインバータ、コンバータでは、大電流を高い周波数でスイッチングすることから、大きな電磁波を発生する。こうした電磁波が人体や他の機器に影響を与えないよう、不要輻射の少ないパワーエレクトロニクスの研究開発と軽量な電磁シールド構造、部材の研究開発を行う。

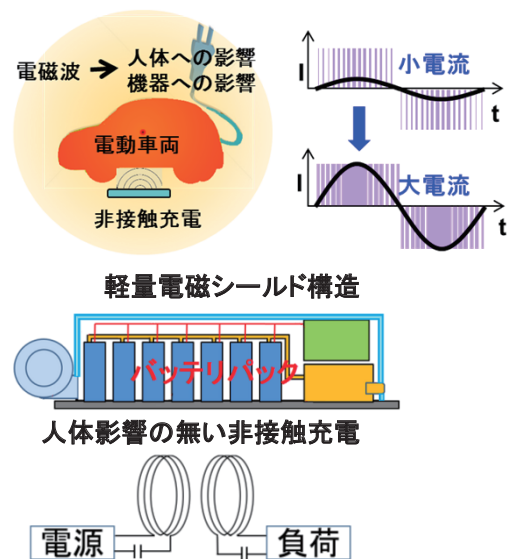
3. 成果

2011年12月研究開発をスタートし、研究開発対象の絞り込みと地域企業、研究機関、行政機関による研究プロジェクトの組成を完了した。

- ・電磁波からの人体防護に関する基盤技術調査研究
- ・パワーエレクトロニクス機器の軽量電磁シールド技術研究
- ・磁界共鳴式非接触充電システムの研究

4. 実用化に向けて

自動車業界の次世代自動車（ハイブリッド車、プラグインハイブリッド車、電気自動車）の電動車両部品へ活用できる。地域の課題は、カーエレクトロニクス技術の蓄積が少ないためキャッチアップが必要である。



本研究の特徴・優位性

パワーエレクトロニクスの電磁シールドには、金属シールドが使われるが、次世代自動車では、軽量化が大きな課題である。軽量で、人にも他の機器にも安全で安心なパワーエレクトロニクスの開発を目指す。

特許・論文・受賞

参考 URL

胸部大動脈瘤手術の脊髄保護

キーワード 脊髄保護, 心房細動, 体外循環, シミュレーター

末田 泰二郎 Taijiro SUEDA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail sueda@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 心臓大血管外科学



研究概要

1. 研究の背景

胸部大動脈瘤手術最大の合併症である対麻痺予防法を開発

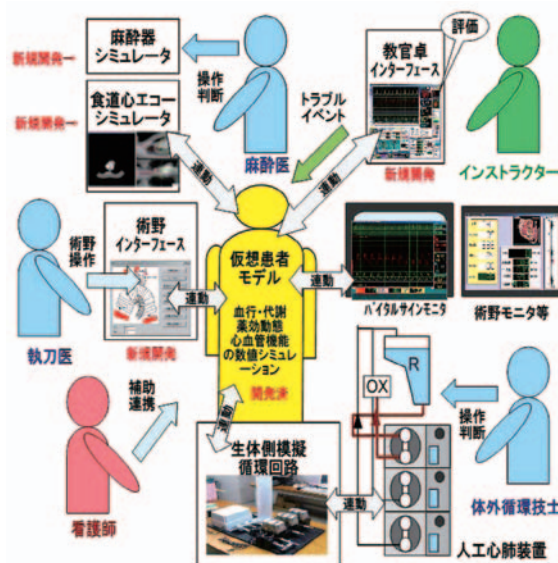
2. 研究内容

対麻痺予防法として運動誘発電位測定と独自の脊髄保護法を開発

3. 成果

対麻痺予防法として肋間神経誘発電位測定法と装置を開発
(特願 2008-544080, 科学研究費基盤 (B) 4件, (C) 1件)

4. 実用化に向けて



本研究の特徴・優位性

特許・論文・受賞

国内特許2件 (うち1件は米国にも出願中)

これまでの各種特許登録数 (18件) が広島大学歴代トップ3で2010年第1回広島大学知財貢献賞を受賞。

心房細動手術の開発

キーワード 脊髄保護, 心房細動, 体外循環, シミュレーター

末田 泰二郎 Taijiro SUEDA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail sueda@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 心臓大血管外科学



研究概要

1. 研究の背景

心房細動の機序解明と治療法開発

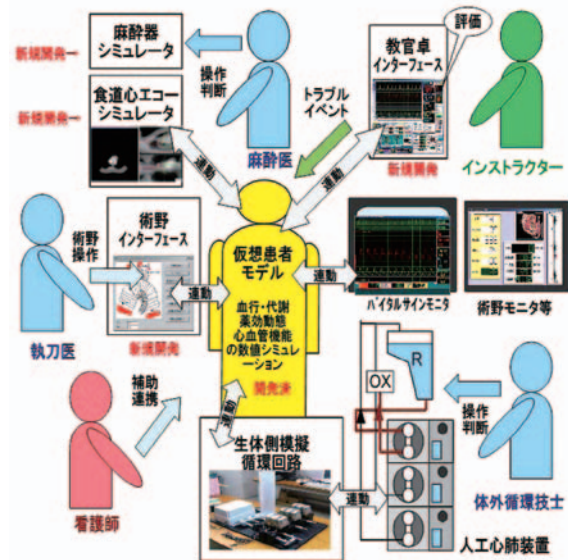
2. 研究内容

心房細動の機序を解明して簡易な外科治療法を開発

3. 成果

心房振動の機序解明して簡易な外科治療法を開発
(科学研究費基盤 (B) 2件, (C) 2件)

4. 実用化に向けて



本研究の特徴・優位性

特許・論文・受賞

これまでの各種特許登録数 (18 件) が広島大学歴代トップ3で 2010 年第 1 回広島大学知財貢献賞を受賞。

参考 URL

人工心肺シミュレーターの開発

キーワード 脊髄保護, 心房細動, 体外循環, シミュレーター

末田 泰二郎 Taijiro SUEDA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail sueda@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 心臓大血管外科学



研究概要

1. 研究の背景

人工心肺の事故を無くすシミュレーション訓練装置開発

2. 研究内容

人工心肺の事故を無くすためのシミュレーション訓練装置のソフトと一連の装置を開発

3. 成果

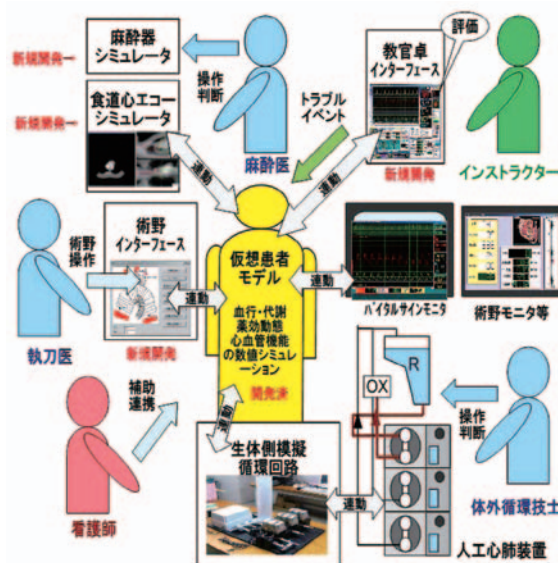
人工心肺の事故を無くすためのシミュレーション訓練装置のソフトと一連の装置を開発と実用化

特許第 3774769 号, 特許第 4284418 号, 特許第 4867001 号

特開 2009-217042, JST 研究費 1 件

4. 実用化に向けて

人工心肺の事故を無くすためのシミュレーション訓練装置のソフトと一連の装置開発と実用化



本研究の特徴・優位性

人工心肺運転訓練シミュレーションソフトと装置は国内では唯一の人工心肺運転訓練シミュレーション装置として、日本人工臓器学会、胸部外科学会のハンズオンセミナーで人工心肺運転訓練に使用されている。米国体外循環技師会で世界で最も優れたシミュレーターの評価を受けた。

特許・論文・受賞

特許 3 件取得, 1 件公開中。

2010 年に日本人工臓器学会技術賞。これまでの各種特許登録数 (18 件) が広島大学歴代トップ 3 で 2010 年第 1 回広島大学知財貢献賞を受賞。

参考 URL

美味しさを感じる脳の仕組み

キーワード 味覚, ニューロン

杉田 誠 Makoto SUGITA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail sugisan@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 機能系基礎歯科学, 生理学一般



研究概要

1. 研究の背景

食物の美味しさ・不味さ、好き・嫌いをを感じる脳の仕組みには未知の部分が多い。それらを明らかにするためには、苦味や甘味などの対照的な反応を引き起こす味を伝える神経経路を可視化し、その神経経路内ニューロンの性質を探究し、味覚誘発行動・情動反応に果たす役割を明らかにする必要がある。

2. 研究内容

特定の味を感知する味細胞に、経細胞性に輸送される蛍光タンパク質融合トレーサーを選択的に発現させ、トレーサーの局在を蛍光検出し追跡可視化することにより、特定味覚を伝導する神経経路を解析した。可視化された神経経路内ニューロンの活動によって、特定味覚は脳内で識別され、味覚に応じた嗜好性・嫌悪性行動や快・不快情動が惹起されることが考えられた。

特定の味覚伝導路をトレーサー(★)により可視化



3. 成果

本方法は、食物の味の美味しさ・不味さ、好き・嫌いをいかに感じるか、嚥下や嘔吐などの味覚誘発行動がいかに惹起されるか、それらの脳内神経機構の解明に道を開く。

4. 実用化に向けて

味覚障害、摂食障害、拒食・過食の治療。食育への貢献。

糖分の取りすぎを制限する方法の開発。苦い薬を飲みやすくする方法の開発。

本研究の特徴・優位性

特定の情報を伝える神経経路を生きた状態で可視化し、神経経路を構成するニューロンの種類、情報処理様式を生きた状態で探究する。そのため各種生理機能における特定ニューロンの果たす役割を明らかにすることが可能となると考えられる。

特許・論文・受賞

Sugita, M., Shiba, Y. (2005) Genetic tracing shows segregation of taste neuronal circuitries for bitter and sweet. Science, 309, 781-785.

参考 URL

Th17 細胞の分化にかかわる microRNA を標的とした関節炎の治療戦略

キーワード 関節炎, 関節リウマチ, Th17 細胞, MicroRNA

鈴木 修身 Osami SUZUKI

所属 病院

役職 助教

E-mail osami@hiroshima-u.ac.jp

専門分野



研究概要

1. 研究の背景

関節リウマチなどの関節炎の病態に Th17 細胞の分化が大きく影響している。Th17 細胞の分化をコントロールできれば、関節炎を抑制できる可能性がある。

2. 研究内容

Th17 細胞の分化にかかわる microRNA がいくつか知られている (表)。これらの microRNA を関節炎モデル動物に投与し、関節炎の病態の変化を観察する。関節炎を抑制しうる microRNA を特定できれば、関節炎の治療に応用できる可能性がある。

	miRNA ID	Expression ratio	p value
6 miRNAs up-regulated	let7a	2.119413042	0.01219878
	hsa-miR-26a	1.812510994	0.02939706
	hsa-miR-146a	1.43106906	0.04019598
	hsa-miR-146b	1.802918862	0.03959604
	hsa-miR-150	1.605962505	0.04019598
	hsa-miR-155	2.025291111	0.00719928

表. Th17細胞の分化にかかわるmicroRNA

3. 成果

いくつかの microRNA を実験動物に投与し、関節炎を軽減するものと増強するものがあることがわかってきた。

4. 実用化に向けて

副作用などの解析も行い、安全にヒトに用いることのできる microRNA を同定する必要がある。

本研究の特徴・優位性

関節リウマチをはじめとする関節炎に苦しむ患者は多く、microRNA が新しい関節炎の治療手段となる可能性がある。

特許・論文・受賞

参考 URL

人工神経を用いた末梢神経再建の臨床研究

キーワード 末梢神経, 人工神経

鈴木 修身 Osami SUZUKI

所属 病院

役職 助教

E-mail osami@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 生物系, 医歯薬学, 外科系臨床医学, 整形外科



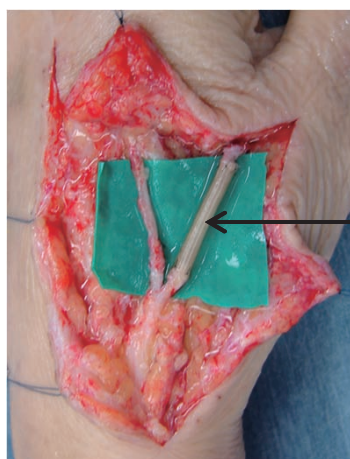
研究概要

1. 研究の背景

末梢神経の欠損は自家神経移植で治療されてきたが、ドナーの神経脱落症状は避けられない。人工神経で再建できれば、ドナーの障害なく治療が可能となる。

2. 研究内容

人工神経として神経再生誘導チューブ（RNTC06, 東洋紡績株式会社）を用いて、臨床で末梢神経欠損部を架橋し、その成績を自家神経移植と比較した。全国で末梢神経損傷の治療経験の多い19施設が選ばれ、共同研究として行われた。



欠損部を架橋した人工神経

3. 成果

人工神経使用例の成績は、自家神経移植例に劣らないものであった。

4. 実用化に向けて

今回の研究で良好な成績が得られたため、実用化は近いと期待される。

本研究の特徴・優位性

これまでの方法では必発であったドナーの障害を避けることができるため、患者の負担を大きく軽減できる。

特許・論文・受賞

参考 URL

消化管機能調節作用を通じた 機能性食品成分

キーワード ポリフェノール, フラボノイド, オリゴ糖, 消化管

鈴木 卓弥 Takuya SUZUKI

所属 生物圏科学研究科

役職 講師

E-mail takuya@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 農芸化学・食品科学



研究概要

1. 研究の背景

近年、消化管の透過性異常は、種々の疾患の発症や憎悪に関与することが知られている。それら疾患は、炎症性腸疾患、潰瘍、過敏性腸症候群などの消化器系疾患をはじめとし、肥満、メタボリックシンドローム、アルコール性肝障害などの代謝性疾患にも及ぶ。つまり、消化管透過性の恒常性の維持・保護作用を持つ食品成分は、多くの疾患の予防・軽減に役立つと考えられる。

2. 研究内容

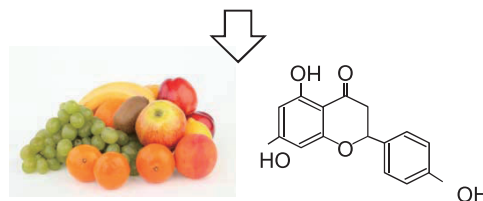
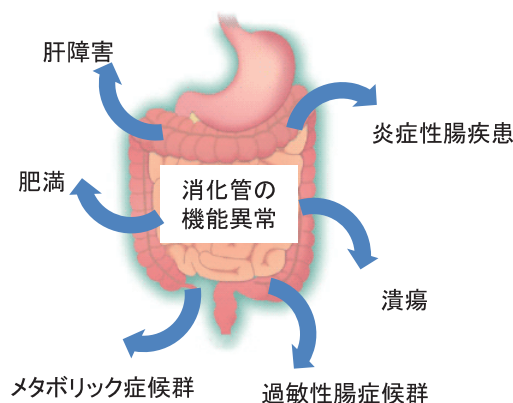
植物界に広く分布するポリフェノール類に着目し、消化管透過性への影響、炎症性腸疾患の改善作用を検討した。研究には、消化管上皮細胞と大腸炎モデルマウスを使用した。

3. 成果

種々のポリフェノールのうち、ナリンゲニン、ケルセチン、ミリセチン、ケンフェロール、クルクミン、ヘスペレチンに、消化管透過性調節作用を見出した。なかでも、ナリンゲニン、ケルセチン、クルクミン、ヘスペレチンには、消化管透過性の恒常性を保つ作用と併せて、大腸炎を軽減する作用が認められた。

4. 実用化に向けて

普段の生活において、「消化管に不調を感じることもある」と答える人は、全国民の7割にも及ぶと言われている。このとき、自覚症状はないものの、消化管の透過性の上昇、軽度の消化管炎症を引き起こし、その繰り返しは消化器系疾患につながる。私たちが提案する「消化管透過性を調節する食品成分」は、多くの消化器系疾患、代謝性疾患の予防・軽減に役立つ機能性食品の開発に貢献できる。



食品成分による予防・改善
新たな機能性食品の創製

本研究の特徴・優位性

現在、消化管バリア機能保護に着目した機能性食品は皆無であり、オリジナリティの高い機能性食品へ展開できる。また、ポリフェノール類は、我々にとって食経験が豊富なため、安全性も高い。

特許・論文・受賞

1. Suzuki, T. et al. J Nutr 2011, 141, 87-94.
2. Suzuki, T. et al. J Nutr 2009, 139, 965-74.
3. Suzuki, T. et al. J Nutr Biochem 2011, 22, 401-8.

参考 URL http://home.hiroshima-u.ac.jp/douri/Suzuki_group/Top_page.html

透明ガエル「スケルピオン」の作製と利用

キーワード 透明ガエル, スケルピオン, 人工交配, 色彩突然変異, 実験動物

住田 正幸 Masayuki SUMIDA

所属 理学研究科

役職 教授

E-mail msumida@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 基礎生物学



研究概要

1. 研究の背景

カエルは幼生期も成体期も、その皮膚は色素細胞で覆われているため、外部から内臓を観察することは容易ではない。解剖せずに内臓を観察できる実験動物の開発が望まれていた。本研究では、生きている成体で外部から内臓を透視できる透明ガエルを提供する。



透明ガエル「スケルピオン」
(生きている成体で内臓を透視できる四足動物は、自然界でも実験動物としても、極めて希である)



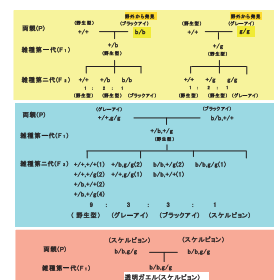
透明オタマジャクシ「スケルジャクシ」
(変態過程における内臓の変化が観察できる)

2. 研究内容

私たちは、両生類研究施設で飼育・継代維持されている色彩突然変異（ブラックアイとグレーアイ）を用いて、これらの両方の遺伝子座でホモ接合となる交配によって、皮膚が透明で内臓が透視できる「透明ガエル」を作製し、「スケルピオン」と名付けた。



ニホンアカガエルの野生型、色彩突然変異（ブラックアイとグレーアイ）と透明ガエル「スケルピオン」



3. 成果

「スケルピオン」は体壁が透明で、幼生期から成体期にいたるすべての段階で、内臓を外から透視できる。解剖する必要がないため、同一個体の内臓を繰り返し一生にわたって観察できる。

たとえば、内臓の成長や成熟、老化の過程、癌などの発生や進行の過程、およびそれらの病気の治療法などの研究に利用可能である。たとえば、化学物質の肝臓や骨などへの影響を、簡便かつ低コストで、解剖することなく生きたままで観察でき、さらに毒性影響の程度を経時的に観察評価できる。

4. 実用化に向けて

環境学、医学、生物学、薬学、教育学などの分野での研究用の実験動物と、小学校・中学校・高校などの生物教材（内臓の観察）との販売事業に係わる企業との共同研究、技術指導、助言などが可能である。また、観賞用カエル（ペット）としての作製販売事業も可能である。現在、「スケルピオン」の量産化に向けて準備をすすめているが、2代目の「スケルピオン」は生活力が弱いため、以降の継代飼育がかなり困難である。安定した系代飼育のため改良が必要である。今後、実用化に向けて、さらに背面の透明度を上げるような工夫（黄色素胞を欠く突然変異を導入）も必要である。

本研究の特徴・優位性

「スケルピオン」は解剖する必要がないため、同一個体の内臓を繰り返し一生にわたって観察できる。内臓の成長、老化の過程、癌などの発生や進行過程を調べるのに有用である。「スケルピオン」は交配だけで作製できるため、従来のトランスジェニックガエルに比べて、取り扱いがきわめて容易である。

特許・論文・受賞

特願 2006-203987 「透明ガエルおよびその作製方法」

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/~amphibia/sumida/>

Statin は胆管癌細胞株を Apoptosis に導き，増殖を抑制する

キーワード Statin, Apoptosis, cholangiocarcinoma

芹川 正浩 Masahiro SERIKAWA

所属 病院
役職 助教

E-mail serikawa@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 医歯薬学 / 内科系臨床医学 / 消化器内科学



研究概要

1. 研究の背景

胆管癌の予後は不良であり，その予後の改善の為に，有効な治療法の確立が急務である。

HMG-CoA reductase 阻害剤 (Statin) は，様々な病態において抗癌効果を有することが報告されているが，胆管癌では未だ報告されていない。

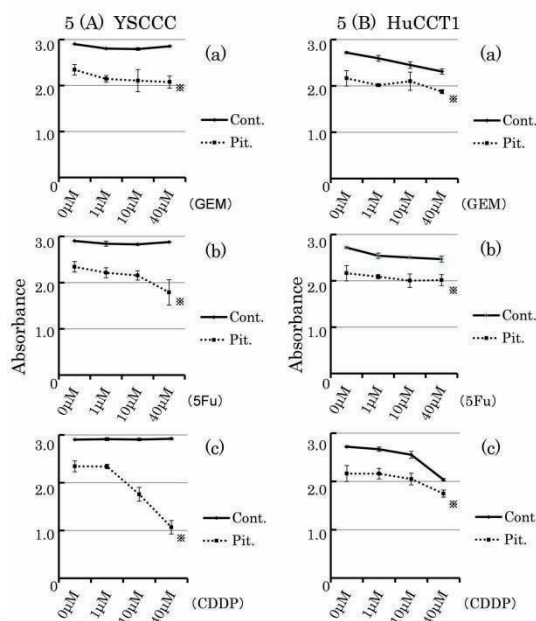
今回，胆管癌に対する Statin の有用性を明らかにすることを目的として，本研究を行った。

2. 研究内容

ヒト胆管癌細胞株 HuCCT1, YSCCC を用いて，Pitavastatin, Atorvastatin による増殖抑制作用を調査すると共に，細胞周期の変化を FACS で，また細胞内シグナルの変化を Western Blot により確認した。さらに細胞株に対して，statin と既存の抗癌剤との相加的増殖抑制作用も調査した。

3. 成果

HuCCT1, YSCCC の増殖は，Statin の曝露により，72 時間の培養以降劇的に抑制された。細胞周期解析では G2M 分画の減少とともに，sub G1 分画の増加を認めた。Western Blot では Cleaved caspase-3 の増加が見られ，p-ERK の減少を認めた。また，Statin は Gemcitabine, Cisplatin, 5Fu との相加的増殖抑制効果を認めた。



本研究の特徴・優位性

今回の実験で，ヒト胆管癌細胞株は Statin の曝露により，古典的 MAPK 経路の抑制を介して Apoptosis に導かれることが判明した。また，Statin はヒト胆管癌細胞株に対して，既存の抗癌剤の効果を増強することも判明し，新たな治療選択肢としての可能性が示唆された。

特許・論文・受賞

Int J Oncol. 2011 Sep; 39(3): 561-8.

参考 URL

肺胞上皮細胞におけるインスリンの 輸送とその制御

キーワード インスリン, 肺胞上皮細胞, エンドサイトーシス

高野 幹久 Mikihisa TAKANO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail takanom@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 薬学



研究概要

1. 研究の背景

肺はタンパク性医薬・ペプチド性医薬の新たな投与経路として注目されている。しかし肺胞を構成する上皮細胞におけるタンパク質、ペプチドの輸送機構については不明な点が多い。本研究では、インスリン輸送の分子機構を明らかにするとともに、輸送の制御法を探索し、経肺投与製剤の開発に資することを目的とする。

2. 研究内容

培養肺胞上皮細胞 RLE-6TN を用い、FITC 標識インスリンの輸送機構について解析した。

また RLE-6TN 細胞におけるインスリン輸送に及ぼすポリ-L-オルニチン (PLO) の影響について解析した。

3. 成果

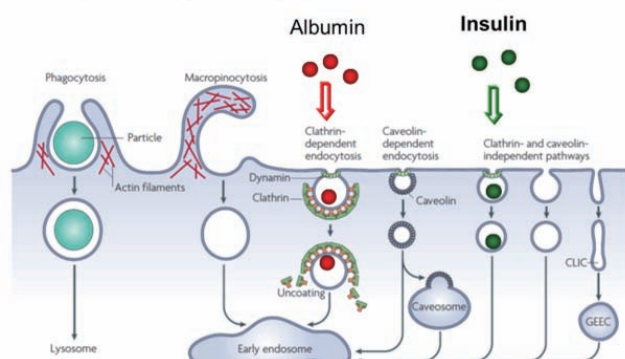
- 1) RLE-6TN 細胞においてインスリンはエンドサイトーシスで取り込まれること、取り込まれたインスリンの一部はリソソームで分解されるが、一部は側底膜側へ放出 (トランスサイトーシス) されること、さらにその取り込みにはメガリンは関与せず、インスリンレセプターが関与する可能性が示唆された。
- 2) PLO などのカチオン性ポリアミノ酸の併用投与は、肺胞上皮細胞へのインスリンの取り込み、さらには肺吸収を高める有用な手法であることが示された。

4. 実用化に向けて

製薬企業における経肺投与製剤の開発

併用物質であるカチオン性ポリアミノ酸の安全性、特に in vivo における安全性の検証が課題

Endocytosis of protein/peptide in alveolar epithelial cells



Cited and modified from :*Nat Rev Mol Cell Biol.* 8: 603-612 (2007)

本研究の特徴・優位性

インスリンに共有結合で輸送促進物質を付加する方法に比べて簡便であり、インスリンのみならず他のタンパク質やペプチドの経肺吸収に対しても適用できる可能性を秘めている。

特許・論文・受賞

Oda, K., Yumoto, R., Nagai, J., Katayama, H. and Takano, M.: Mechanism underlying insulin uptake in alveolar epithelial cell line RLE-6TN. *Eur. J. Pharmacol.*, 672, 62-69 (2011)

肝細胞癌に高発現する miRNA miR224 の標的遺伝子の検討

キーワード 肝細胞癌, miRNA

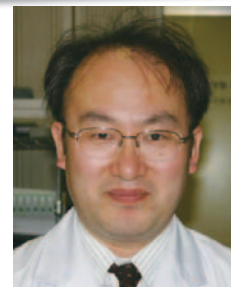
高橋 祥一 Shoichi Takahashi

所属 病院

役職 講師

E-mail shoichit@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 消化器内科



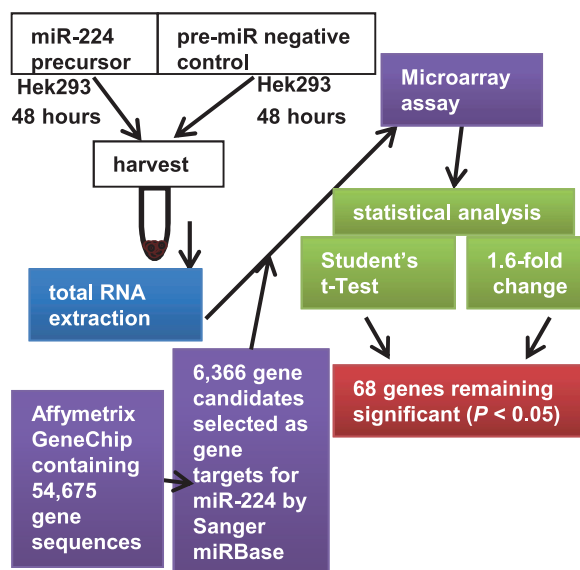
研究概要

1. 研究の背景

近年 non-coding ゲノム遺伝子領域から転写されるマイクロ RNA (miRNA) が生体内で重要な役割をしていることがわかってきた。今回肝細胞癌において高発現する miRNA を検討し、その標的遺伝子を同定することにより、肝癌の発生、増殖における miRNA の役割を検討した。

2. 研究内容

①肝癌手術材料の癌部と非癌部から抽出した miRNA を real-time PCR で増幅し、肝癌組織で高発現する miRNA を同定する。②肝癌で高発現する miRNA を正常細胞株に遺伝子導入し、発現量の変化する遺伝子のうち、当該 miRNA が直接結合しうる遺伝子を、sequencing analysis および cDNA マイクロアレイで検討する。③ cDNA マイクロアレイで抽出された候補遺伝子が、実際に当該 miRNA により発現制御されているか RT-PCR で確認する。またタンパク発現量の増減についても検討する。④肝癌手術材料の癌部と非癌部において、培養細胞株で得られた結果が実際に得られるかどうか検討する。



3. 成果

肝癌手術材料から miR-224 が肝癌組織で高発現していることが確認された。さらに培養細胞を用いた cDNA マイクロアレイにて、miR-224 強制発現時の CDC42, E-cadherin, PAK2 の発現低下と BCL-2, MAPK の発現増強を認めた。さらに肝癌組織内でも同様の所見が得られ、miR-224 の発現が増強している肝癌では接着因子の減弱による多臓器への転移のリスクが増加し、生存シグナルが増強することが示唆された。

4. 実用化に向けて

慢性肝疾患患者の血液中 (血液内 exosome 内) の miR-224 を測定することにより、画像で指摘できない肝発癌を予測し、腫瘍マーカーとして活用する。

本研究の特徴・優位性

癌細胞におけるマイクロ RNA の発現の検討は多数あるが、ターゲットシーケンスと cDNA マイクロアレイを合わせて検討した研究は少なく、miRNA が直接制御している遺伝子の同定が可能である。

特許・論文・受賞

参考 URL

粘膜恒常性炎症の構築・維持における 大腸常在マクロファージ共生細菌とその発現産物の役割

キーワード 粘膜免疫, 恒常性炎症, 環境細菌, 共生

高橋 一郎 Ichiro TAKAHASHI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail snatum@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 粘膜免疫・免疫寛容

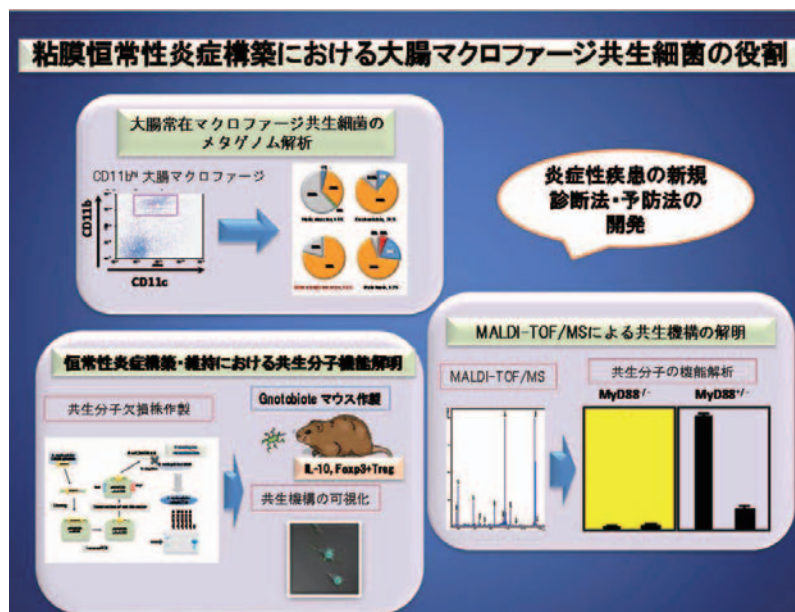
研究概要

1. 研究の背景

本研究では大腸常在マクロファージ内共生環境細菌 *Stenotrophomonas maltophilia* による粘膜常在マクロファージを起点とした分化型記憶T細胞の機能分化・成熟の誘導機構について明らかにすることを企図している。われわれはすでに、①腸管粘膜における免疫応答発動の端緒となる大腸粘膜常在マクロファージには、平素より特定の環境細菌（特にプロテオバクテリア門の環境細菌種）が寡占的に共生していること、②これら環境細菌のうち *Stenotrophomonas maltophilia* 標準株 ATCC13636 株をマクロファージ細胞株 RAW264.7 に感染させると制御性サイトカイン IL-10 の産生が亢進すること、③無菌マウスに同菌を経口感染し、ノトビオトマウスを作製すると、大腸常在マクロファージにおける制御性サイトカイン IL-10 の産生亢進に加え Foxp3⁺ 制御性T細胞応答の亢進が観察されること、④ *Stenotrophomonas maltophilia* 培養上清濃縮画分においても、マクロファージ細胞株 RAW264.7 において IL-10 産生亢進作用がみられること、⑤ MALDI-TOF/MS 解析の結果、同培養上清に含まれる主要タンパク質は機能未知 smlt2713 遺伝子相同産物であること、⑥機能未知 smlt2713 遺伝子相同産物欠損株の無菌マウスへの単感染によって同分子が Treg 誘導能を担うこと、などを明らかにした。

2. 研究内容

本研究では、大腸常在マクロファージ共生細菌とその発現産物による粘膜恒常性炎症の構築・維持機構の理解にもとづいた炎症性疾患制御をめざし、① *Stenotrophomonas maltophilia* の大腸マクロファージ内部共生分子機構の解明、② *Stenotrophomonas maltophilia* が本来の共生環境である大腸マクロファージを逸脱し異所性に寄生した際の病原性発現機構の解明に取り組む。



特許・論文・受賞

出願番号：特願 2011-033867，発明の名称：「ポリペプチド，ポリペプチドの生産方法および大腸粘膜組織の免疫制御組成物」，出願人：国立大学法人広島大学，国立大学法人東京大学，国立大学法人東京医科歯科大学，学校法人北里研究所。出願日：平成 23 年 2 月 18 日。

参考 URL <http://www.mucosal-hiroshima.jp>

精神神経疾患の統合的研究

キーワード 自閉症, 気分障害, 神経変性疾患, 概日リズム, スパイン, RNA 結合タンパク

内匠 透 Toru TAKUMI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail takumi@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 病態医学, 神経化学・神経薬理学



研究概要

1. 研究の背景

生物学的理解が困難であった精神疾患に関して、分子から個体レベルまでの統合的な研究を行う。

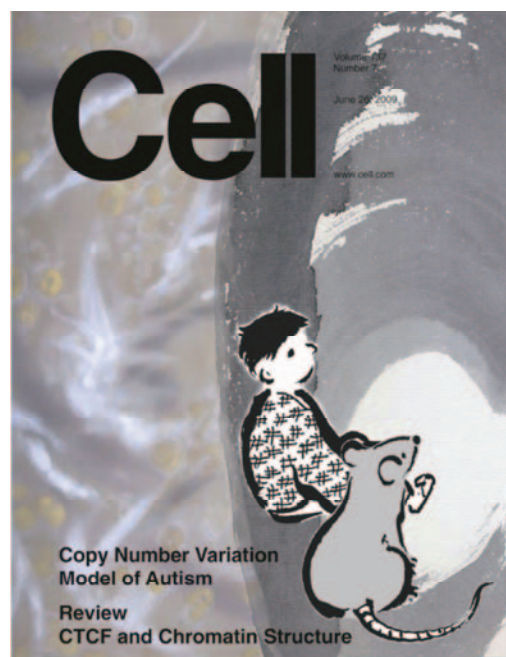
2. 研究内容

- 【1】 自閉症ヒト型モデルマウスの開発
- 【2】 気分障害と概日リズムの分子相関
- 【3】 RNA プロセッシングと神経変性
- 【4】 概日リズムの統合的研究
- 【5】 スパインの分子細胞生物学研究

3. 成果

自閉症ヒト型モデルマウスの開発

4. 実用化に向けて



本研究の特徴・優位性

表現型妥当性を示すだけでなく、ヒトの自閉症の原因である染色体異常を患者と同じ型で有する構成的妥当性をもつ世界初のヒト型モデルマウスである。

特許・論文・受賞

自閉症ヒト型マウスモデル, 気分安定薬のスクリーニング系・Nakatani et al, Cell, 2009・2009年ベルツ賞受賞

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/anatomy2/index.html>

加齢性内耳障害の予防, 治療法開発の分子生物学的研究

キーワード 老化, 内耳障害, 治療, 抗酸化剤

工田 昌也 Masaya TAKUMIDA

所属 病院

役職 講師

E-mail masati@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 耳鼻咽喉科



研究概要

1. 研究の背景

加齢による難聴やめまいは高齢者のQOLに大きな影響を及ぼし、社会的にもまた医学経済学的にも大きな問題となっている。同様に、高齢者のめまいが年々増加傾向にあることは既に20年以上前から報告されている。しかしながらこれらに対する対策はほとんど行われていない。

2. 研究内容

老人性難聴、平衡障害の予防・治療法の確立のため、内耳での加齢に関する因子として、フリーラジカル、プロスタグランジンレセプター、エストロゲンレセプター、TRPチャネル、バゾプレッシン、IGFの内耳における局在を明らかにし、内耳での働きを解明するとともに加齢による変化を明らかにする。

これらの因子を制御することにより、加齢による内耳障害を予防し、治療を行う方法を確立し、その結果をもとに、老人性難聴、めまいに対して今回の研究で得られた成果を臨床応用し、高齢者のQOLの大きな改善をめざす。

3. 成果

加齢により、内耳での抗酸化能が軽減することが明らかとなった。

抗酸化剤の投与により老人性難聴の予防、治療がなしうる可能性が示唆されてきた。

4. 実用化に向けて

製薬会社には新しい抗酸化剤の開発

食品会社には抗酸化作用を持つサプリメントの応用

基礎的研究

老化マウスの作成



老化因子の解析

老化因子制御による老人性難聴の
予防、治療効果の解析

臨床的研究

基礎的研究で得られた老化因子制御に役立つ薬剤による老人性難聴の
予防、治療

本研究の特徴・優位性

抗酸化剤による内耳障害の治療、予防に関しては我々の研究が最初であり、特に臨床応用については我々の研究が最初になっている。それゆえ、今後の研究に関しては我々の研究が元になると考えられる。

特許・論文・受賞

財団法人博慈会老人病研究所平成18年度優秀論文賞（平成18年1月31日）

論文：Takumida M, Anniko M: Radical scavengers for elderly patients with age-related hearing loss. Acta Otolaryngol 129: 36-44, 2009.

顎骨形態回復と咬合機能再建を目的とした 高機能性材料による顎骨再建治療の確立

キーワード 生体適合材料, 機能性セラミックス, 顎骨再建

武知 正晃 Masaaki TAKECHI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

E-mail takechi@hiroshima-u.ac.jp

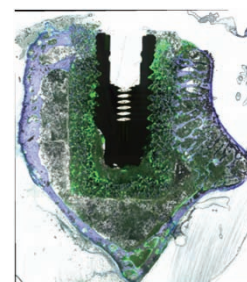
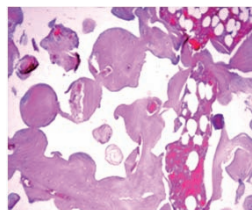
専門分野 口腔外科学, 口腔顎顔面再建外科学, 再生医学



研究概要

1. 研究の背景

顎骨再生のゴールは、失われた顎骨形態の回復と咬合・咀嚼機能の再建である。本研究は、顎骨形態を再現した連通多孔体ハイドロキシアパタイトを担体として患者由来顎骨骨芽細胞を三次元培養し、高機能性材料の細胞-連通多孔体ハイドロキシアパタイト複合体を移植後、インプラントによる咬合再建を行う顎骨再建治療の確立を目的とする。



2. 研究内容

ラットおよびヒト骨芽細胞を用いた連通多孔体ハイドロキシアパタイトの in vitro と in vivo での骨形成評価およびウサギを用いたインプラント埋入実験および連通多孔体ハイドロキシアパタイトブロックとインプラント複合体埋入実験の組織学的評価を行った。



3. 成果

ラットおよびヒト骨芽細胞を用いたネオボーンの骨形成評価では、ネオボーンにおける骨芽細胞の増殖能、分化能および石灰化能が確認され、また in vivo 実験で、ネオボーンと骨芽細胞の複合体で早期に新生骨が形成され、経時的に骨量が増加した。さらに、ウサギの大腿骨にネオボーン顆粒補填後インプラント埋入およびネオボーンブロックとインプラント複合体を埋入した結果、良好な骨形成と経時的なインプラント安定度指数の上昇がみられ、Osseointegration が機能的・組織学的に得られたことが分かった。

4. 実用化に向けて

ネオボーンは既に市販されていることから、その安全性は基本的に保証されており、今回の新効能に関する研究の展開とともに臨床研究および治験を重ね、効能追加としてまた薬事承認が得られれば、単に歯科領域にとどまらず、近い将来には骨欠損全般に対する再生医療の主要な一翼を担うようになることが期待される。

本研究の特徴・優位性

本研究の結果、種々の口腔疾患および外科的治療により歯と顎骨の欠損をきたした患者に、患者固有の理想的な顎骨形態と咬合咀嚼機能を回復させるオーダーメイドの再生医療が達成され、その有用性は大きい。

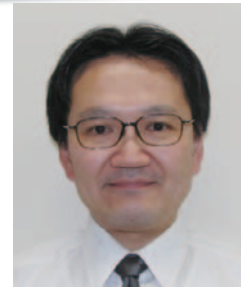
特許・論文・受賞

Hiraoka, M, Takechi, M.et.al: Archives of Bioceramics Research

Shigeishi, H, Takechi, M. et.al: Dent. Mater. J

参考 URL

男性歯科衛生士に関する研究



キーワード 歯科衛生士, 男性, ジェンダー, 就業環境

竹本 俊伸 Toshinobu TAKEMOTO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail takefn@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 社会歯学

研究概要

1. 研究の背景

歯科衛生士教育の高度化に伴い、男性歯科衛生士が徐々に増加している。その一方で、歯科衛生士は女性の職業である、と社会的には認知されており、ジェンダー面での問題が残っている。本研究では、我が国で初めて、男性歯科衛生士に関する研究を実施し、知見を得た。

2. 研究内容

広島県内の開業歯科医院に郵送・無記名の調査を実施した。118名から回答があり、その結果を集計し、自由記載コメントについてはKJ法に準じた解析を実施した。

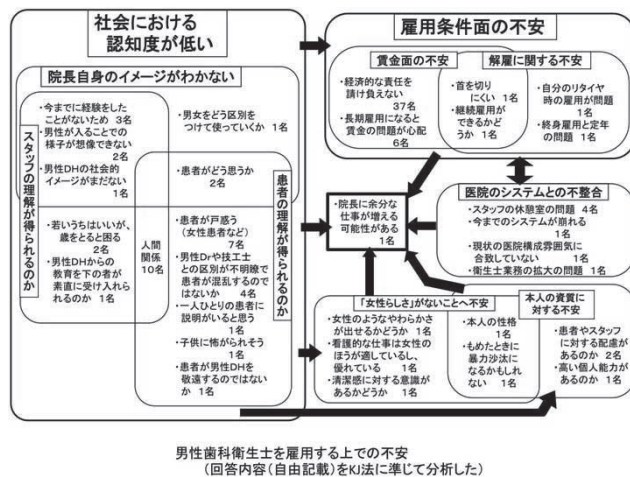
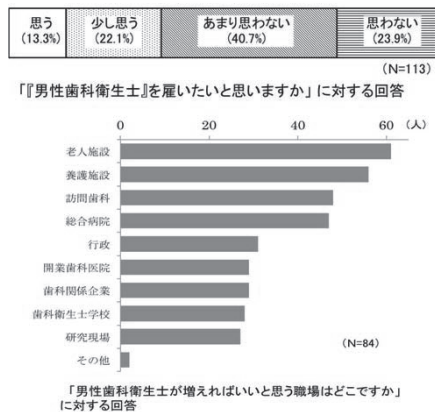
3. 成果

男性歯科衛生士を「雇いたいと思う」：長期勤務やプロ意識への期待が理由に挙げた

「雇いたいとは思わない」：理由は給与の問題や、雇用自体への不安が多くみられた。

男性歯科衛生士に対する認識、期待、問題には、その社会的認知度の低さが大きく影響していることがわかった。

今後男性歯科衛生士に関して、男性歯科衛生士自身が能力を上げ、また歯科衛生士の賃金や業務内容などの問題解決に着手すると同時に、男性歯科衛生士が歯科界を含め社会的に広く認知されることを行動の目標にした歯科医療業界全体での活動が必要と考えられた。



4. 実用化に向けて

歯科衛生士の離職、人材不足に悩む歯科医療業界に対して、歯科衛生士の雇用・就業状況の改善のための一石としていただければと考えます。

本研究の特徴・優位性

男性歯科衛生士に関する研究は、過去に、我が国で報告されたことはなく、この分野での研究を進め、歯科衛生士の職種としての「成熟」を進める端緒の研究である。

特許・論文・受賞

「男性歯科衛生士に対する歯科医師の認識についての研究 —広島県内の歯科医院院長に対する横断的調査結果の分析—」広島大学歯学雑誌 43巻2号, 98-105, 2011.

参考 URL <http://www.hiroshima-u.ac.jp/bimes/>

本邦における中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症の変異酵素機能解析

キーワード 脂肪酸代謝異常, 乳幼児突然死, 新生児マス・スクリーニング

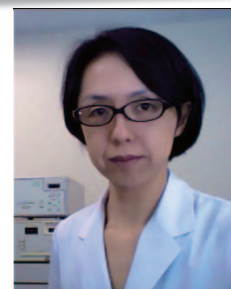
但馬 剛 Go TAJIMA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail ugovan@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 内科系臨床医学



研究概要

1. 研究の背景

中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症は、経口カロリー不足時の脂肪酸酸化障害によって、主に乳幼児に急性脳症や突然死をもたらす先天代謝異常で、タンデム質量分析法による新生児マス・スクリーニング (NBS) が全国へ展開中である。これを真の小児保健向上につなげるためには、陽性例の迅速な確定診断と、酵素障害の重症度評価を行える検査体制が必要である。

2. 研究内容

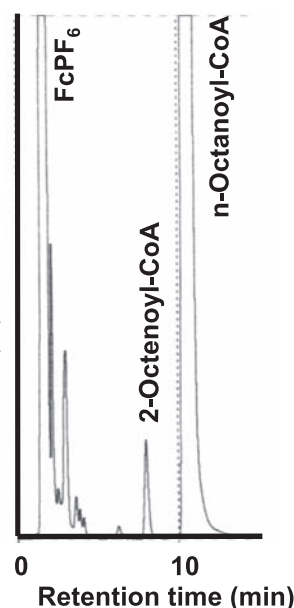
2001 年以降、国内各地の NBS 陽性例または発症後精査例について、HPLC を用いて末梢血リンパ球中の MCAD 活性を測定してきた。活性低下例では直接シーケンス法にて遺伝子解析を実施。日本人症例の変異スペクトラムは欧米白人例とは大きく異なっており、真に急性発症のリスクを有する罹患児を NBS で捕捉し、適切な診療を提供するためには、各変異酵素の機能障害を評価することが必要と考えられた。その方法として、変異酵素の過剰発現系を作成し、リンパ球の場合と同じ方法で MCAD 活性を測定した。

リンパ球中 MCAD 活性測定のための HPLC クロマトグラム :

基質 n-octanoyl-CoA, および人工電子受容体 FcPF₆

を被検者リンパ球破砕液と混合して反応させ、逆相 HPLC にて分析し、260nm UV 吸光で定量。

↓
保持時間約 8 分で反応産物 2-octenoyl-CoA を明瞭に分離定量することができる。



3. 成果

リンパ球酵素活性測定によって、これまでに発見された国内症例 (30 数例) の 2/3 を診断した。新生児スクリーニング陽性例では、遺伝子変異が同定されても残存活性が高い例が少なからずあり、そのような変異酵素の発現系による解析では、野生型酵素の 50~100% レベルの高い活性が観察された。

4. 実用化に向けて

すでに臨床応用可能な状態である。今後 NBS が長期的に継続されることを考慮すると、酵素活性測定・遺伝子解析は保険診療として行い、その上で変異酵素機能解析を研究として実施していくような体制が望まれる。

本研究の特徴・優位性

我々が実施している HPLC によるリンパ球 MCAD 活性測定法は、従来報告されてきた他の様々な測定法に比べて、方法が簡便な上、正常者と罹患者の鑑別が明瞭で、さらに保因者の多くも鑑別することができる点が大きな特長となっている。

HPLC は汎用分析機器で一般的な検査室の多くが保有していると考えられ、国内各地域の検査拠点で容易に導入可能である。

特許・論文・受賞

Tajima G, Sakura N, et al: J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 823: 122-130, 2005.

2009 年度 日本先天代謝異常学会 奨励賞

参考 URL <http://seeds.hiroshima-u.ac.jp/soran/e338e8c/r.html>

Rho 阻害剤を用いた肝星細胞に対する分子・細胞標的治療の開発

キーワード Rho キナーゼ, 肝星細胞, リポソーム体, ビタミンA

田代 裕尊 Hiroataka TASHIRO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

E-mail htashiro@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 消化器外科



研究概要

1. 研究の背景

肝虚血再灌流障害は、肝星細胞の活性化による肝微小循環障害が主たる肝機能障害の要因であり、Rho 阻害剤は肝星細胞の活性化を抑制することで微小循環障害を改善し、肝虚血再灌流障害を軽減することを解明してきた。しかしながら、Rho 阻害剤は、標的としない細胞に作用することで低血圧や腎障害などの有害事象を来す。

2. 研究内容

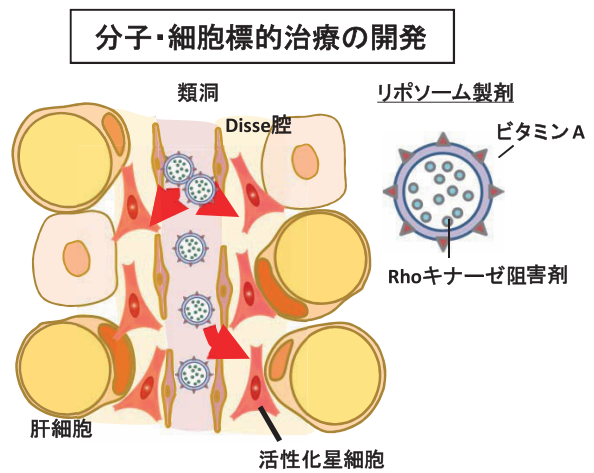
Rho 阻害剤の肝星細胞を標的とする分子・細胞標的治療剤の開発に、Rho 阻害剤を内包化したビタミンA・リポソーム体を作製し、その治療効果と有害事象をラット虚血再灌流障害モデルを用いて検討した。

3. 成果

Rho 阻害剤を内包したビタミンA・リポソーム体は、従来のRho 阻害剤単独投与と比較し、約100分の1の投与量で、同等の効果を示し、さらに血圧低下も軽減できること示した。

4. 実用化に向けて

Rho 阻害剤をどの程度肝星細胞に特異的にデリバリーできているか、さらに検討を要する。肝虚血再灌流障害や門脈圧亢進症治療剤として期待できる。



本研究の特徴・優位性

分子標的治療剤を標的とする細胞に特異的に運ぶ Drug delivery system の開発。

特許・論文・受賞

Kuroda S, **Tashiro H**, Igarashi Y, Tanimoto Y, Nambu J, Oshita A, Kobayashi T, Amano H, Tanaka Y, Ohdan H. Rho inhibitor prevents ischemia-reperfusion injury in the rat steatotic liver. J Hepatology 2012; 56: 146-152.

参考 URL

内視鏡的摘除 SM 癌の取扱い指針に関する研究

キーワード 早期大腸癌, 大腸 SM 癌, 内視鏡治療

田中 信治 Shinji TANAKA

所属 病院

役職 教授

E-mail colon@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 消化器内科学



研究概要

1. 研究の背景

早期大腸癌のうち粘膜内癌は転移能がないが、SM 浸潤癌は約 10%の頻度でリンパ節転移を起こすため、内視鏡摘除後の追加腸切除の適応決定は重要である。現在、SM 浸潤度が 1000 μ 以上であれば、リンパ節転移を伴う追加腸切除を考慮することが推奨されている（大腸癌治療ガイドライン 2010）。

2. 研究内容

当院および関連施設で内視鏡的に摘除（EMR または ESD）され、外科的手術によってリンパ節転移の有無が確認された大腸 SM 癌を用いて、その臨床病理学的解を行い、内視鏡摘除術の追加手術適応を少しでも減じるための基準を確立した。

3. 成果

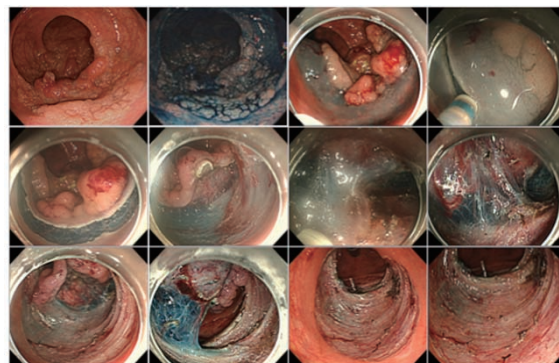
大腸 SM 癌は、組織学的に分化型、脈管侵襲陰性、簇出 low grade であれば、SM 浸潤度にかかわらず、リンパ節転移の危険性は約 1.2%程度であることが明らかになった。

4. 実用化に向けて

臨床現場で応用するためには、今後多施設研究による大規模な追試試験での検証が必要である。そして、組織学的評価の精度確保のために CAD による自動診断を導入したく画像解析手法開発に協力をお願いしたい。

表. 主組織型:管状腺癌/乳頭腺癌かつ脈管侵襲陰性かつ簇出G1 という条件を満たす大腸SM癌の浸潤度別リンパ節転移率 (%)

SM浸潤度	リンパ節転移率	95%信頼区間 (%)
SM<1000 μ m	0 (0/114)	0-2.59
SM<1500 μ m	0 (0/149)	0-1.99
SM<1800 μ m	0 (0/158)	0-1.88
SM<2000 μ m	1.22 (2/164)	0.15-4.34
SM<3000 μ m	1.56 (3/192)	0.53-5.00
SM<4000 μ m	1.41 (3/213)	0.29-4.06
SM<5000 μ m	1.33 (3/226)	0.27-3.83
全症例	1.20 (3/249)	0.25-3.48



大腸 SM 癌に対する内視鏡的完全一括摘除術 (内視鏡的粘膜下層剥離術: ESD)

本研究の特徴・優位性

EMR/ESD によって早期癌を摘除し根治せしめれば、外科手術や化学療法は不要であり、患者の QOL を向上させるのみでなく、切迫している医療経済にも貢献できる。また、今後、根治度判定に分子病理学的指標を導入することで、さらにリンパ節転移陽性 SM 癌の絞り込みを行えるよう研究を進める予定である。

特許・論文・受賞

Nakadoi K, Tanaka S, et al. Management of T1 colorectal carcinoma with special reference to criteria for curative endoscopic resection. J Gastroenterol Hepatol 2012, in press

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/endosc/>

NK 細胞活性化受容体リガンドを標的とした 口腔癌に対するオーダーメイド治療の開発



キーワード 癌, 免疫療法, オーダーメイド治療, NK 細胞, 細胞治療

谷 亮治 Ryouji TANI

所属 病院

役職 助教

E-mail ryouji@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 外科系歯学, 口腔外科学

研究概要

1. 研究の背景

口腔癌の治療成績向上のために、癌患者の免疫状態を指標としたオーダーメイド治療を開発するため。

2. 研究内容

自然免疫において中心的な役割を果たすナチュラルキラー（NK）細胞を活性化するレセプター（NKG2D）分子のリガンドである MICA の遺伝子多型に関する検討を行い、100 名の口腔癌患者および 103 名の健常人について検討した。

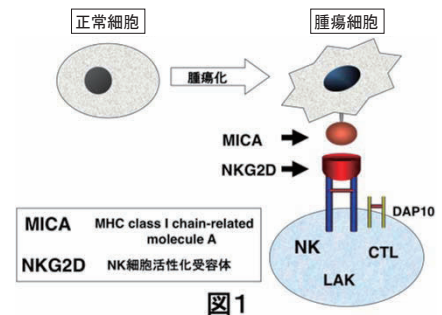


図1

3. 成果

MICA 遺伝子には、膜貫通領域をコードするエクソン5内の GCT 繰り返し配列の違いにより、5つの遺伝子多型（GCT の4回繰り返し）が A4 型、5回が A5 型、6回が A6 型、9回が A9 型、さらに2回目と3回目の間にG塩基が変則的に入るもの A5.1 型（図2）があり、5.1 型の MICA 遺伝子型を持つ個体の口腔癌感受性は、他の遺伝子多型と比較して有意に高いことを明らかにした。



図2

4. 実用化に向けて

癌治療や分子腫瘍マーカーの開発

本研究の特徴・優位性

MICA 分子を口腔癌における新しい分子腫瘍マーカーとして用いる

特許・論文・受賞

肝機能障害予防剤, 出願人: 岡本哲治, 谷亮治, 徳丸浩一郎 (国立大学法人広島大学, 共同出願) 特許出願日: 2008 年 (平成 20 年) 12 月 3 日, 特許出願番号: 特願 2008-308559

参考 URL

ニトログリセリンスプレーによる局所表在動脈拡張効果の検討—カテーテル検査前投薬としての基礎的研究—



キーワード ニトログリセリン, 動脈穿刺前投薬

谷為 恵三 Keizo TANITAME

所属 病院

役職 助教

E-mail tntrad@ms1.megaegg.ne.jp

専門分野 医学, 放射線診断学

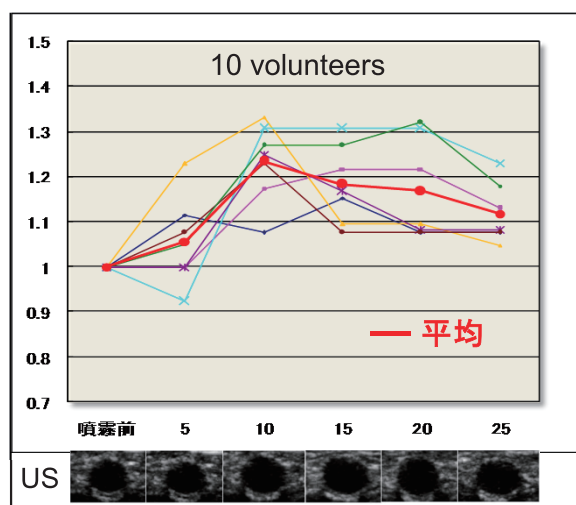
研究概要

1. 研究の背景

動脈径が細い患者では、IVRで動脈穿刺に難渋することがある。動脈を拡張させれば、穿刺が容易になるが、血管拡張剤を全身投与するのは副作用の可能性から困難である。亜硝酸剤は経皮吸収が良好で、皮下の動静脈に直接作用し、血管拡張作用を示す。ニトログリセリン (NTG) の動脈に対する経皮的拡張効果が、動脈穿刺の際に有用となる可能性が示唆される。

2. 研究内容

健康成人ボランティアを対象にして、目的上腕動脈直上の皮膚面に NTG スプレーを噴霧。超音波装置を用いて同動脈の拡張効果とその際に生じる可能性のある有害事象の有無を評価した。プラセボ薬として、生理食塩水を噴霧し、比較するとともに、NTG スプレーを対側上腕動脈直上皮膚面に噴霧したときの目的上腕動脈の拡張効果も検討、全身効果による動脈拡張効果と噴霧による局所動脈拡張効果も比較した。



3. 成果

NTG スプレー噴霧 10 分後の動脈拡張効果が最大で、平均 123.4%であった。NTG スプレーによる脈拍、血圧の有意な変動、頭痛等の副作用はなかった。対側上腕動脈直上皮膚面噴霧による拡張効果はごくわずかで、生理食塩水物部での有意な拡張効果はみられなかった。

4. 実用化に向けて

NTG の薬効 (血管拡張効果) は周知されており、今回の検討からも、NTG スプレーあるいは速効吸収型の NTG パッチは、IVR 動脈穿刺の際、目的血管を拡張させ、穿刺を容易にすることが期待できる。課題としては、医療用薬剤として開発するには治験が必要で、費用とともに時間がかかることである。

本研究の特徴・優位性

IVR 動脈穿刺のための前投薬は今まで開発されていない。目的血管を拡張させるための NTG 皮膚面噴霧は非侵襲的であり、手技も容易であるため、実用化されることが期待される。

特許・論文・受賞

Keizo Tanitame et al. Direct vasodilation by transdermal administration of nitroglycerin: preliminary, randomized, placebo-controlled trial of nitroglycerin skin spray for premedication before artery puncture. JJR 2012, Epub, ahead of print.

参考 URL <http://www.springer.com/medicine/radiology/11604>

むし歯治療のための新しい技術 —アメロゲニンを用いたエナメル質再生法—

キーワード 虫歯, エナメル蛋白, アメロゲニン, 再生

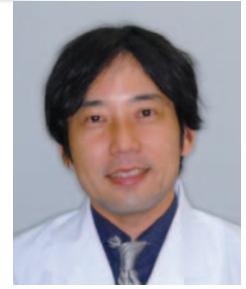
谷本 幸太郎 Kotaro TANIMOTO

所属 病院

役職 講師

E-mail tkotaro@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 歯科矯正学



研究概要

1. 研究の背景

エナメル質はエナメル芽細胞から分泌されるエナメル蛋白の作用により形成される。アメロゲニンは主要なエナメル蛋白であり、エナメル質の結晶生成に重要な役割を果たしている。本研究の目的は、エナメル質表面においてアメロゲニンを用いたハイドロキシアパタイト結晶誘導を行い、歯の修復治療に活用することを目的とした。

2. 研究内容

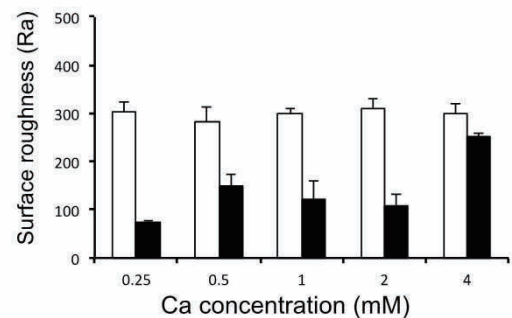
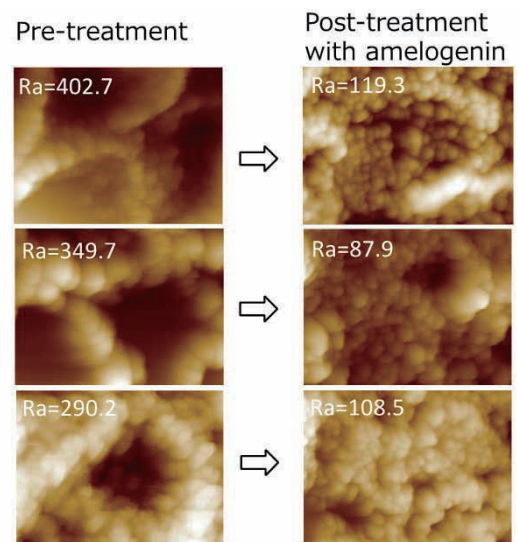
抜去歯のエナメル質表面をカルシウムイオンとリン酸イオン、およびリコンビナントアメロゲニンを含む溶液で16時間処理した。エナメル質表面上のハイドロキシアパタイト結晶生成を原子間力顕微鏡 (AFM) を用いて観察した。得られた AFM 画像より、エナメル質の表面粗さ (Ra) を専用ソフトウェアを用いて算出した。

3. 成果

アメロゲニン処理により、エナメル質表面に結晶生成が認められた。一方、アメロゲニンを含まない溶液では結晶生成は認められなかった。実験群におけるエナメル質における表面粗さ (Ra) は対照群に比較して有意に低下した。

4. 実用化に向けて

初期のカリエスを歯を切削することなく再生修復させる新しい治療法を確立するための基本技術である。実用化すれば、歯の切削を伴う人工物による充填治療を回避し、非侵襲かつ審美的に再生修復を達成できる。臨床治験に向けた安全性試験、およびアメロゲニンの大量精製法の確立が課題である。



本研究の特徴・優位性

従来法では、初期カリエスに対してフッ素塗布やブラークコントロールにより、再石灰化を期待する治療が一般的であるが、確実な方法ではない。本法は、エナメル質形成に重要な役割を果たすアメロゲニンを用いることにより、積極的に歯の修復を誘導する効果を有しているところに優位性が認められる。

特許・論文・受賞

特願 2011-027923, エナメル質再生液及びエナメル質再生キット (平成 23 年 2 月 10 日 出願)

自閉症責任領域であるヒト染色体 15q11-13 領域重複マウスの解析

キーワード 自閉症, セロトニン, 15q11-13, モデルマウス

玉田 紘太 Kota TAMADA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 特任助教

E-mail ktamada@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 基礎医学, 基礎生物学



研究概要

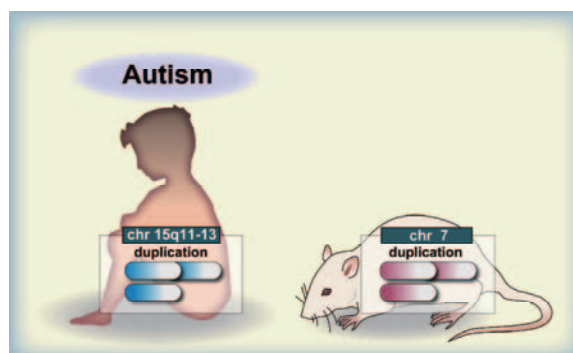
1. 研究の背景

精神疾患の中でも未解明な部分の多い自閉症の発症メカニズムや病態を解明するため。

ヒト染色体15q11-13領域重複マウス

2. 研究内容

自閉症者の染色体異常で最も頻度の高いと報告されているヒト染色体 15q11-13 領域の重複という現象を、マウスにて再現し、分子・細胞・組織・行動という様々なレベルで解析を行った。



3. 成果

本自閉症モデルマウスは自閉症様の行動異常を示し、また、新奇環境下における行動学的異常を見出した。また、本マウスの脳内におけるモノアミンを定量したところ、セロトニンが減少していることを見出した。

4. 実用化に向けて

本マウスの詳細をさらに解析することで、自閉症の発症原因・病態解明、または治療薬の創出への貢献が考えられる。

本研究の特徴・優位性

自閉症における染色体異常をマウスでモデル化した事例は世界でも初めてです。

また、自閉症者の脳内におけるセロトニン合成能の低下を本マウスは有しているなど、自閉症研究に対して大きな知見を与えている。

特許・論文・受賞

2009 Cell vol. 137, pp1235-1246

2010 PLoS ONE vol. 5, e15126

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/anatomy2/index.html>

骨量増加を目指した機能性食品の開発

キーワード 骨量, 骨密度, カゼインフォスフォペプチド, 黒豆

丹根 一夫 Kazuo TANNE

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail tanne@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 歯学 (小児・矯正歯科分野)



研究概要

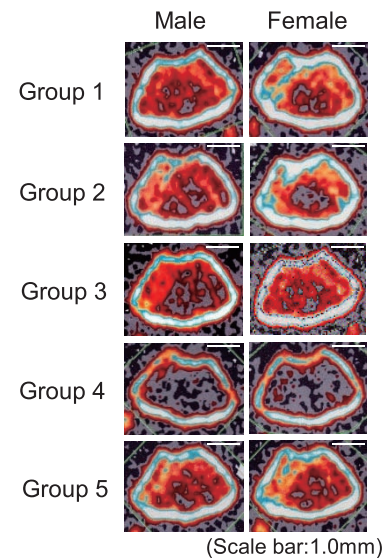
1. 研究の背景

骨量や骨密度の減少を主兆候とする骨粗鬆症は、骨折や歩行障害を介して国民の QOL 低下を引き起こす。このような問題を少しでも改善できないかと考え、研究室で開発した骨粗鬆症マウスを用いて、表記のような機能性食品について検討した。

2. 研究内容

正常マウスと性腺摘出 (ORX,OVX) マウスに通常のカルシウム含有餌 (NCF), 低カルシウム含有餌 (LCF), カゼインフォスフォペプチド (CPP) 含有カルシウム黒豆 (SCF) を与えた時の、骨密度、骨塩量などを pQCT を用いて解析し、機能性食品 (SCF) の効果を検証した。

対照群: group 1 Cont. + NCF (18w) カルシウム摂取正常レベル
group 2 Cont. + LCF (18w) カルシウム摂取低レベル
実験群: group 3 Cont. + LCF (6w) → SCF (12w)
group 4 ORX or OVX + LCF (18w) 骨粗鬆症群
group 5 ORX or OVX + LCF (6w) → SCF (12w)



大腿骨断面の pQCT 像

3. 成果

骨密度、骨塩量のいずれについても、雌雄の区別なく、機能性食品を与えたグループ5は2つの対照群ならびにグループ4と比べて有意に大きな値を示した。このことから、上記機能性食品には、低下した骨密度や骨塩量を回復させる効果のあることが明らかとなった。

4. 実用化に向けて

40歳以降で、とりわけ閉経後の女性を対象として、骨量などの増加が期待される。

本研究の特徴・優位性

通常のお菓子に CPP, 2対1比の Ca と Mg を含む補助食品であるため、身体への為害性はなく、安心して摂取でき、かつ健康増進、QOL の向上などの大きな付加価値を有している。

特許・論文・受賞

Ohtani J. et al., *Nutrition*. J. 8, doi: 10. 1186/1475-2891-8-30.

ヒト肝細胞キメラマウスを用いたウイルス性肝炎に対する新規治療法の開発

キーワード ヒト肝細胞キメラマウス, 肝炎ウイルス

茶山 一彰 Kazuaki CHAYAMA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail chayama@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 内科系臨床医学, 消化器内科学



研究概要

1. 研究の背景

Alb-uPA Tg マウスと SCID マウスを交配させた uPA-SCID マウスに経脾的にヒト肝細胞を移植することにより、マウス肝臓が高度にヒト肝細胞に置換されたヒト肝細胞キメラマウスが作製される（株式会社フェニックスバイオにて作製）。ヒト肝細胞キメラマウスは、B型あるいはC型などの肝炎ウイルス感染が可能であり、血中に高 titer のウイルス血症が長期間継続する。

2. 研究内容

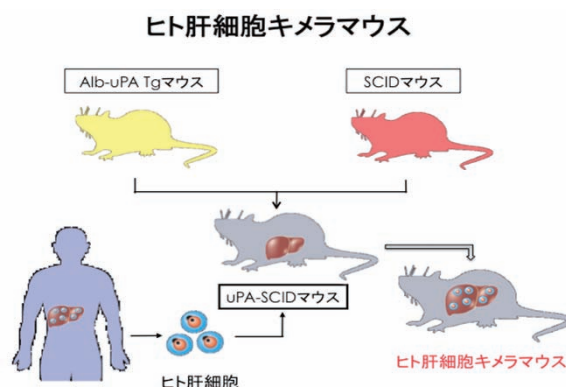
肝炎ウイルスを感染させたヒト肝細胞キメラマウスを用いて新規候補となる薬剤の抗ウイルス効果や感染阻害効果の検討あるいは新規治療法の開発を行っている。またリバーシジェネティクス的手法により種々の変異型ウイルス感染マウスを作製にも成功しており、これらのマウスを用いて変異ウイルスの感染・複製能の検討あるいは薬剤耐性株に対する治療法の開発も行っている。

3. 成果

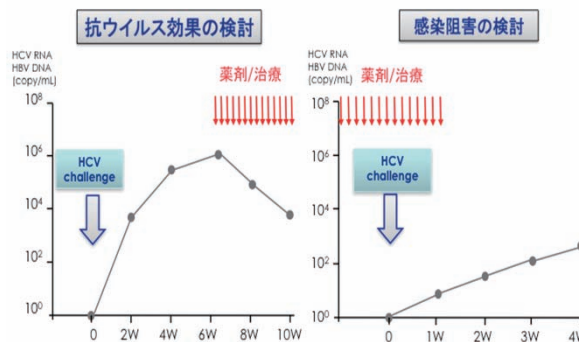
これまで種々の分子が肝炎ウイルスの複製を抑制し血中ウイルス量を低下させること、インターフェロンの効果を高めること、ウイルス感染を抑制することを見いだした。また開発した治療法は臨床試験を行いその有効性を検討している。

4. 実用化に向けて

製薬会社あるいは肝炎ウイルスの研究グループとの共同により、新規候補となる抗ウイルス剤の効果判定などを行うことを希望している。



ヒト肝細胞キメラマウスを用いた肝炎ウイルス抑制効果の検討



本研究の特徴・優位性

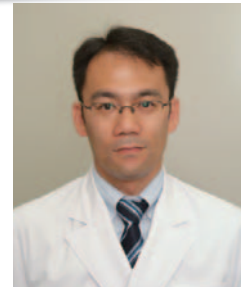
ヒト肝細胞キメラマウスは、チンパンジー以外では、生体内で肝炎ウイルスが感染・複製可能な唯一の動物モデルである。われわれは、国内外の多くの施設と共同し、本モデルマウスを用いた肝炎ウイルス研究を長年行っている。

特許・論文・受賞

Sainz B Jr, et al. *Nat Med* 2012; 18: 281-5, Hiraga N, et al. *Hepatology* 2011;54:764-71
 Hiraga N, et al. *Hepatology* 2011; 54: 781-8, Saeed M, et al. *Hepatology* 2011;54:425-33
 Ohara E, et al. *J Hepatol* 2011; 54: 872-8, Ohira M, et al. *J Clin Invest* 2009;119:3226-35
 Matsumura T, et al. *Gastroenterology* 2009; 137: 673-81

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/naika1/>

肝炎ウイルス感染に伴う ヒト肝細胞の遺伝子発現変化



キーワード 肝炎ウイルス, ヒト肝細胞キメラマウス, マイクロアレイ

柘植 雅貴 Masataka Tsuge

所属 自然科学研究支援開発センター

役職 助教

E-mail tsuge@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 消化器病学, 肝臓学

研究概要

1. 研究の背景

B型・C型肝炎ウイルス (HBV・HCV) 感染がヒト肝細胞に及ぼす影響については、いくつかのマイクロアレイ解析が報告されているが、生体内における免疫応答存在下での解析であることから、肝炎ウイルスの肝細胞への直接的な影響による肝細胞内の遺伝子発現の変化を解析することは困難である。

2. 研究内容

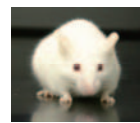
T細胞, B細胞系の免疫応答が欠如したヒト肝細胞キメラマウスを用いて、HBV・HCV持続感染マウスモデルを作製し、肝炎ウイルスが直接ヒト肝細胞に及ぼす影響や肝炎ウイルス感染が及ぼすインターフェロン (IFN) 応答への影響について解析を行っている。

3. 成果

HBV感染では、ヒト肝細胞内の細胞分裂やDNAの複製・修復に関与する遺伝子の発現が有意に変化した一方で、HCV感染では、インターフェロニンシグナルや抗原提示反応に関与する遺伝子の発現が有意に変化した。HBV・HCV感染に伴い、一部の遺伝子ではIFNに対する反応性が低下していた。HBVやHCVは、ヒト肝細胞内の遺伝子発現を変化させることによって、細胞内の免疫応答から免れ、持続感染を可能にしているものと推測された。

4. 実用化に向けて

- ・HBV・HCVの持続感染機序の解明
- ・ヒト肝細胞内の免疫応答の改善による肝炎ウイルス排除の研究
- ・新規物質を用いた抗ウイルス効果のスクリーニング

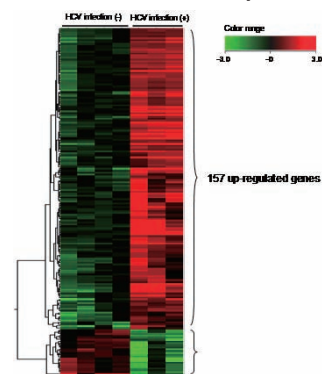


ヒト肝細胞
キメラマウス

→ HBV・HCV感染

↓
マウス肝臓内の
ヒト肝細胞回収

↓
cDNA microarray解析



Tsuge M, et al. PLoS ONE 2011;6:e23856.

本研究の特徴・優位性

ヒト肝細胞キメラマウスは、マウス肝臓が高度にヒト肝細胞に置換され、肝炎ウイルスが感染・複製可能なマウスモデルである。同マウスモデルは、肝炎ウイルスが持続感染することから、様々な薬効評価系としても高く評価されているとともに、免疫応答が欠如していることから、肝炎ウイルスがヒト肝細胞に及ぼす直接的な影響についても検討可能である。

特許・論文・受賞

- 論文：① Tsuge M, Hiraga N, Takaishi H, et al. Hepatology 2005;42:1046-54.
 ② Tsuge M, Hiraga N, Akiyama R, et al. J Gen Virol 2010;91:1854-64.
 ③ Tsuge M, Fujimoto Y, Hiraga N, et al. PLoS One 2011;6:e23856.
 ④ Tsuge M, Takahashi S, Hiraga N, et al. J Infect Dis 2011;204:224-8.

受賞：GlaxoSmithKline Award (日本肝臓学会 冠アワード, 2006年), 大正富山アワード (2007年), 広仁会基礎医学賞 (2007年)

参考 URL

超音波画像を利用した血管インピーダンス計測法と動脈硬化診断への応用

キーワード 機械インピーダンス, 動脈硬化, 超音波検査



辻 敏夫 Toshio TSUJI **所属** 工学研究院 **役職** 教授

E-mail tsuji@bsys.hiroshima-u.ac.jp

河本 昌志 Masashi KAWAMOTO **所属** 医歯薬保健学研究院 **役職** 教授

E-mail anakawa@hiroshima-u.ac.jp

吉栖 正生 Masao YOSHIZUMI **所属** 医歯薬保健学研究院 **役職** 教授

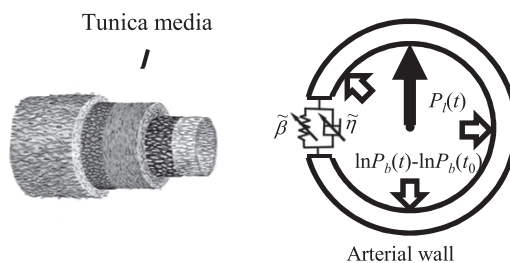
E-mail yoshizum-ky@umin.ac.jp

専門分野 人間医工学, 基礎医学, 電気電子工学

研究概要

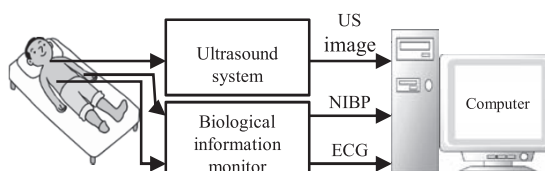
1. 研究の背景

進行性の病である動脈硬化症を早期発見・診断するためには非侵襲的に血管力学特性を計測することが重要であるが、従来までに提案された動脈硬化判定指標は粘性や慣性といった血管の詳細な力学特性を十分に考慮していない。



2. 研究内容

血管内圧と血管径の非線形性を考慮し、血管径変化と連続血圧波形を用いて心拍一拍ごとに血管インピーダンス（剛性、粘性、慣性）を推定可能な対数線形化血管粘弾性インデックスを新たに提案した。そして、頸動脈超音波画像および連続血圧波形を計測し、動脈硬化症を診断する上で極めて重要な頸動脈の血管粘弾性を推定した。



3. 成果

提案した推定法により頸動脈の血管粘弾性を精度よく計測可能であること、また推定した対数線形化血管粘弾性インデックスを用いることで動脈硬化疾患群と健常者群の識別が可能であることを明らかにした。

4. 実用化に向けて

超音波装置と血圧計に本技術を組み合わせることにより、新しい動脈硬化診断装置が開発できる可能性がある。

本研究の特徴・優位性

本提案モデルは従来指標と比較して血管力学特性を詳細に検討可能であるため、動脈硬化の定量評価や早期発見にむけて大きな可能性を有している。

特許・論文・受賞

堀内 徹也, Abdugheni Kutluk, 辻 敏夫, 鶴川 貞二, 中村 隆治, 佐伯 昇, 東幸仁, 河本 昌志, 吉栖 正生, "対数線形化血管粘弾性インデックスの提案と頸動脈超音波検査への応用" 第6回西日本血管・機能研究会, p.10, 2010.

参考 URL

<http://www.bsys.hiroshima-u.ac.jp/> <http://home.hiroshima-u.ac.jp/anesth/>
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/seiri1/>

非侵襲・無拘束仰臥位脈波計測法と寝たきり患者のヘルスマニタリング

キーワード ヘルスマニタリング, 血圧脈波, 無拘束



辻 敏夫	Toshio TSUJI	所属 工学研究院	役職 教授
		E-mail tsuji@bsys.hiroshima-u.ac.jp	
河本 昌志	Masashi KAWAMOTO	所属 医歯薬保健学研究院	役職 教授
		E-mail anakawa@hiroshima-u.ac.jp	
吉栖 正生	Masao YOSHIZUMI	所属 医歯薬保健学研究院	役職 教授
		E-mail yoshizum-ky@umin.ac.jp	

専門分野 人間医工学, 基礎医学, 電気電子工学

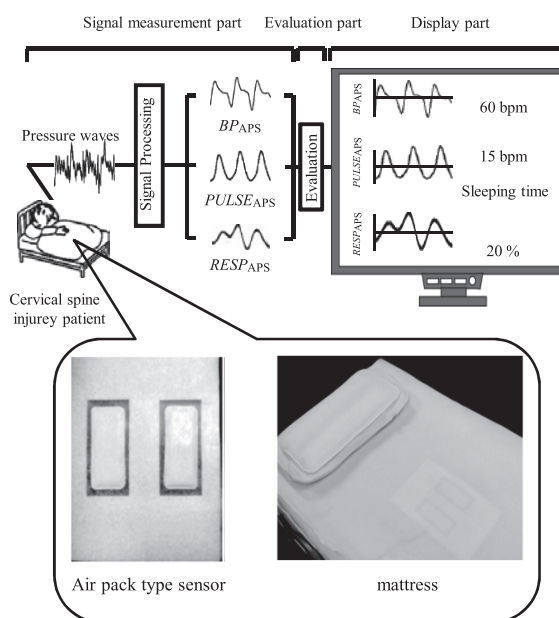
研究概要

1. 研究の背景

頸髄損傷患者の多くは在宅医療を受けており、完全麻痺の頸髄損傷患者は介護福祉士、医療従事者、または患者の家族のいずれかが24時間体制で状態をモニタリングする必要がある。しかしながら現状ではそれらが困難であるため、介護福祉士等に代わって24時間モニタリングするシステムが望まれている。

2. 研究内容

頸髄損傷患者を24時間モニタリング可能なヘルスマニタリングシステムを開発する。具体的には(1)不整脈や無呼吸等の緊急的危険性の検知機能、(2)血圧などの循環器系の慢性的危険性の検知機能、(3)四肢不随から生じる褥瘡を防止する機能の3点に加えて、長期間使用することを想定して、(4)非拘束で患者の生体信号を計測可能であること、(5)簡便に取扱い可能であるシステムを目指す。



3. 成果

非侵襲・無拘束で計測可能な体表脈波センサ、および褥瘡予防用マットレスを用いて、被験者の呼吸波、血圧脈波に相当する信号を計測し、心拍数および Augmentation Index (AI) を算出するシステムを開発した。

4. 実用化に向けて

長期的に寝たきり患者の状態をモニタリングおよび危険予知することで、介護士の負担軽減効果が期待できる。

本研究の特徴・優位性

非侵襲・無拘束で血圧脈波に相当する信号を計測可能なシステムであるため、寝たきり患者の血管状態を長期モニタリング可能である。また、寝たきり患者の合併症の一つである動脈硬化症を早期発見できる可能性がある。

特許・論文・受賞

日本国特許出願 2009-118095 腹部大動脈瘤検出装置

参考 URL

<http://www.bsys.hiroshima-u.ac.jp/> <http://home.hiroshima-u.ac.jp/anesth/>
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/seiri1/>

末梢血管インピーダンス特性の計測と自律神経活動評価

キーワード 機械インピーダンス, 自律神経, 血管壁



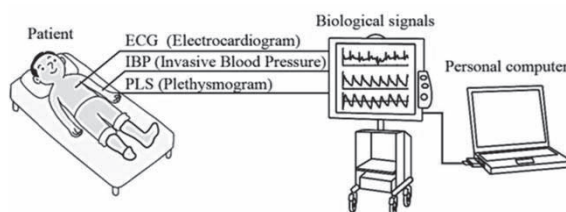
辻 敏夫	Toshio TSUJI	所属 工学研究院	役職 教授
		E-mail tsuji@bsys.hiroshima-u.ac.jp	
河本 昌志	Masashi KAWAMOTO	所属 医歯薬保健学研究院	役職 教授
		E-mail anakawa@hiroshima-u.ac.jp	
吉栖 正生	Masao YOSHIZUMI	所属 医歯薬保健学研究院	役職 教授
		E-mail yoshizum-ky@umin.ac.jp	

専門分野 人間医工学, 基礎医学, 電気電子工学

研究概要

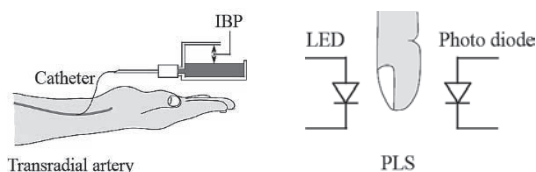
1. 研究の背景

循環, 呼吸, 消化など人体の不随意機能を制御している自律神経の活動を定量評価し, 手術現場などにおける臨床支援や日常のヘルスケアに用いるためのシステムの開発が望まれている。



2. 研究内容

血管内圧と血管径の非線形性を考慮し, 血管径変化と連続血圧波形を用いて心拍一拍ごとに末梢血管粘弾性を推定可能なモデルを考案した。次に末梢血管の剛性変化が末梢交感神経活動に対応することを利用して, 患者の末梢連続血圧波形と光電容積脈波を計測することで胸部交感神経遮断術中の交感神経活動変化を推定する方法を開発した。



3. 成果

血管壁の血管内圧依存性を考慮した対数線形化末梢血管粘弾性モデルおよび血管粘弾性インデックス推定法を新たに考案した。また, 胸部交換神経遮断術中に推定したインデックスが, 術中の処置に対応した変動を示し, 急性的な自律神経活動を反映していることを確認した。

4. 実用化に向けて

疼痛が交感神経活動に影響を与える影響を検討することで, 痛みを客観的に計測可能な装置を開発できる可能性がある。

本研究の特徴・優位性

提案モデルによって推定した手術中の血管剛性変化を用いることで, 手術内のイベントによる交感神経活動変化を客観的かつ精度よく評価することが可能となった。

特許・論文・受賞

特許第 4590630 号血管壁モニタリング装置, 制御プログラム, プログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体

平野博大, 堀内徹也, 丸山大海, 平野陽豊, Abdugheni Kutluk, 辻敏夫, 鶴川貞二, 中村隆治, 佐伯昇, 吉栖正生, 河本昌志, “光電容積脈波を用いた対数線形化末梢血管粘弾性インデックスの提案”, 日本機械学会ロボティクスメカトロニクス講演会, 2P1-B06 (1-4), 2011

参考 URL

<http://www.bsys.hiroshima-u.ac.jp/> <http://home.hiroshima-u.ac.jp/anesth/>
<http://home.hiroshima-u.ac.jp/seiri1/>

難治性慢性疼痛の症状特異性と 心理社会的要因における定量的評価

キーワード 慢性疼痛, 脳機能画像, 神経障害性疼痛, 疼痛学

土井 充 Mitsuru DOI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail doi326@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 外科系歯学・歯科麻酔学



研究概要

1. 研究の背景

口腔顔面痛外来を受診する患者において、最も多い疾患のひとつに、外傷性三叉神経ニューロパシーがある。

三叉神経ニューロパシーとは、外傷や手術、薬剤などで三叉神経が損傷された後に局所に遷延する異常感覚や疼痛のことをいう。外見上の所見を伴わないため見落とされがちで、長期経過の末、病態が複雑化した症例にもしばしば遭遇し、早期の的確な病態評価と適切な治療指針の確立が重要であると考えられた。

2. 研究内容

三叉神経ニューロパシー患者において、初期の症状特異性と電気刺激閾値により、治療別に統計を取り、初期の臨床検査結果により予後診断ができないかを検討し、さらに、慢性化した症例での精神的要因を脳機能画像検査で評価することを考え、データの集積・統計処理を行った。

3. 成果

症状特異性としては、知覚低下のみの症例では経過良好だが、dysesthesia など異常感覚を有する症例では経過が悪いことが分かった。また、電気刺激認識閾値で 2.15mA 以上を示すものも経過が悪いことが分かった。これらにより、新鮮例のニューロパシー症例ではある程度の予後を推測することができる可能性が示唆された。

脳機能画像評価に関しては、情動賦活試験下での functional-MRI 画像の変化などを併用しさらなる検討をする必要があると考えられた。

4. 実用化に向けて

さらなるデータの集積に努め、より再現性、信頼性の高い予後評価ができるように研究を進めていく。

本研究の特徴・優位性

痛みは他人とは共有できない感覚であり、痛みを感じる強さは侵害受容の大きさに単純に比例するのではなく個々のヒトの有する痛みを認知する要素に大きく左右される。本研究は、その中でも定量化できないと考えられる心理社会的要因を評価しようとした新しいものである。

特許・論文・受賞

参考 URL

肺動脈性高血圧症を発症する high risk 群の同定

キーワード 肺高血圧症

土肥 由裕 Yoshihiro DOHI

所属 病院

役職 特任助教

E-mail yuyudohi@gmail.com

専門分野 医学, 循環器内科



研究概要

1. 研究の背景

肺高血圧症治療は近年格段の進歩を遂げている。しかし発症時には既に肺動脈末梢には不可逆的変化を来している症例が多い。初期段階を診断することで早期治療介入を行い予後改善効果が期待できる。

2. 研究内容

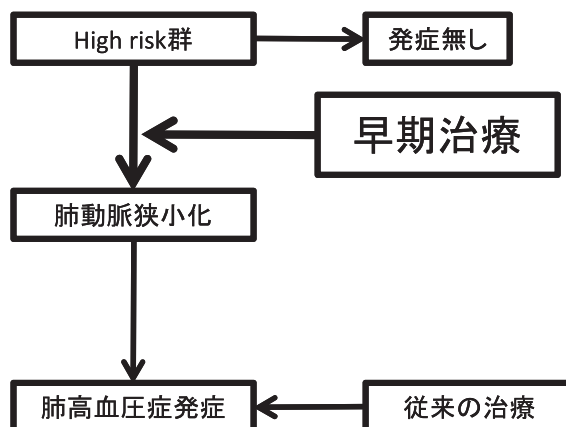
肺高血圧症発症の high risk 群である特定の膠原病を持つ症例において心機能・肺機能その他の検査を施行。肺高血圧症発症した群において特徴的な所見, データを解析する。

3. 成果

現在進行中である。

4. 実用化に向けて

High risk 群を同定できた場合, 予後不良な病態に発展する前に治療介入が可能であり, 予後改善効果が期待できる。



本研究の特徴・優位性

肺高血圧症の早期診断は現在肺動脈圧の上昇をいかに早期に診断するかに焦点が当たっている。本研究は肺動脈圧が上昇する前に肺動脈性高血圧症発症を予測することを目的としており, 有用性が期待できる。

特許・論文・受賞

参考 URL

微小重力環境を用いた下垂体幹細胞の培養技術の開発—人工下垂体への応用を目指して

キーワード 人工下垂体, 微小重力環境, 幹細胞

富永 篤 Atsushi TOMINAGA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

E-mail atom@hiroshima-u.ac.jp

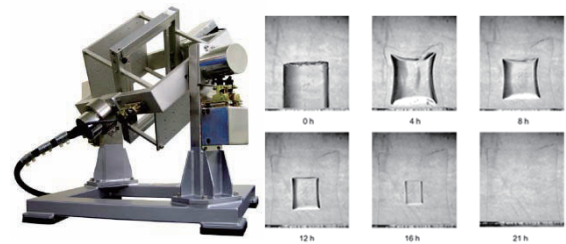
専門分野 脳神経外科学



研究概要

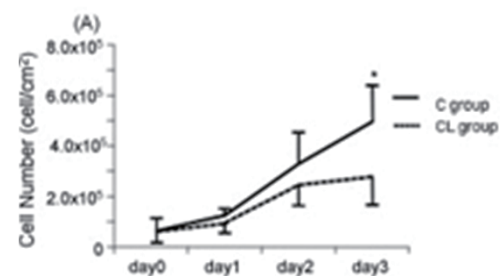
1. 研究の背景

これまで、人工下垂体の開発を目指したゲルカプセルの開発を工学部と共同で進めている。近年、下垂体幹細胞が注目されているが分離培養には様々な障壁がある。人工無重力装置を用いることにより未分化幹細胞の高密度培養ができることが報告されている。



2. 研究内容

人工無重力装置を用い、人工的に無重力状態を作ることによって従来よりも効率的に下垂体幹細胞の分離・培養を行い下垂体における幹細胞の機能を解析し、人工下垂体の構築をめざす。



3. 成果

ラットの下垂体腫瘍をゲルカプセルに封入し、ラット皮下に移植後もホルモン分泌が得られることを確認した。また、マウス骨髄由来細胞に対して、微小重力環境下で無血清培養することによって、分化させることなく維持できることも確認した。今後はヒトでの下垂体幹細胞の分離・培養を目指す。

4. 実用化に向けて

微小重力状態で効果的に下垂体幹細胞を分離し、高密度培養が可能となれば、必要なホルモンを産生する下垂体細胞に分化・誘導することが可能となる。そうなれば、ゲルカプセル内に、分化・誘導した下垂体ホルモン分泌細胞を封入し、人工下垂体を作製することが可能となる。

本研究の特徴・優位性

下垂体幹細胞の研究はラットを用いて行われることが多く、ヒトでの研究は進んでいない。そこで、下垂体腺腫の手術を通して得られる、腫瘍細胞から非常に少ない下垂体幹細胞を分離し、効果的に増殖させることを目標としている。

特許・論文・受賞

J Neurosurg 110 : 369-73, 2009. Neurosurgery 63: E370-2, 2008

薬剤性腎障害防御剤としての プロタミンの応用開発

キーワード ポリペプチド, 薬剤性腎障害, アミノグリコシド系抗生物質

永井 純也 Junya NAGAI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

E-mail jnagai@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 薬学



研究概要

1. 研究の背景

医療現場で使用されている医薬品の中には、副作用の発症やそうした副作用への懸念のために、投与が控えられるものが少なくない。したがって、副作用のない、より有効かつ安全な医薬品の開発が求められている。

2. 研究内容

ゲンタマイシン等のアミノグリコシド系抗生物質 (AG) は、グラム陰性菌感染症の治療に優れた効果を発揮するが、その投与によって発症する腎障害や聴器障害が治療を進めていく上で大きな問題となる。AG によるこれらの副作用は、AG が腎近位尿管上皮細胞や内耳有毛細胞に特異的に取り込まれることによるものと考えられている。この特異的な取り込みには、エンドサイトーシスレセプターやカルシウムチャンネル等が関与していることが示唆されている。

本研究では、食品添加物や医薬品として利用されているポリペプチド、プロタミンによるゲンタマイシンの腎尿管上皮細胞内取り込みに及ぼす影響について検討した。

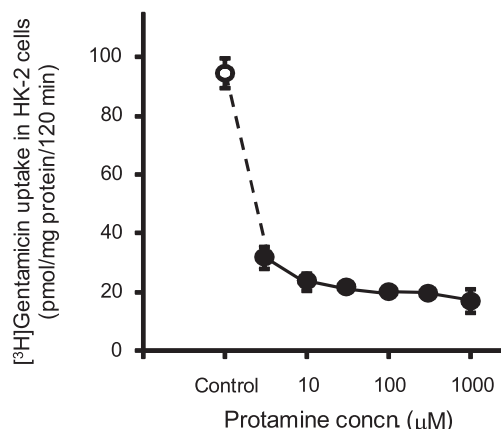


図. 培養ヒト腎近位尿管上皮細胞HK-2における³Hゲンタマイシンの細胞内取り込みに及ぼすプロタミンの影響

3. 成果

培養ヒト腎近位尿管上皮細胞であるHK-2細胞における³Hゲンタマイシンの細胞内取り込みは、プロタミンの共存によって濃度依存的に阻害された(右図)。その50%抑制濃度は5.9 μMであり、これまで当研究室で見出した他の阻害物質に比べてもプロタミンはより強い阻害効果を有することが認められた。

4. 実用化に向けて

プロタミンは食品添加物や医薬品として既に用いられており、こうした製品を扱う企業との連携が想定される。本成果の現在の課題としては、in vitro 実験ではプロタミンは低濃度で³Hゲンタマイシン細胞内取り込み阻害効果を発揮するが、実験動物を用いたin vivo 実験では高用量のプロタミンを投与する必要があるため、今後はプロタミンの投与量を低減する手法を開発することを考えている。

本研究の特徴・優位性

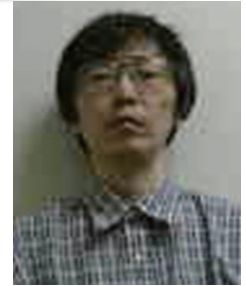
AGの腎毒性防御に関する研究は、以前から数多くなされているが、それらの研究は、AGが腎に移行した後の細胞毒性発現を抑制しようとするものが多い。当課題における手法は、尿管上皮細胞内への取り込みを抑えるものであるため、腎障害の完全な抑制が期待できる。

特許・論文・受賞

Nagai, J. and Takano, M. (2010) Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 6, 1125-1138

参考 URL

植物の基礎代謝を変換する nMat1 遺伝子



キーワード 植物バイオ, 基礎代謝, ミトコンドリア

中川 直樹 Naoki NAKAGAWA

所属 生物圏科学研究科

役職 助教

E-mail naka@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 植物分子生物・生理学

研究概要

1. 研究の背景

植物はセルロース等の様々な有用バイオマスを生産する。それらの生産には基礎的な炭素、窒素の代謝が本質的な役割を果たしている。植物細胞の基礎代謝は細胞質、葉緑体、ミトコンドリアの三者が巧妙に連携して進行する。近年、ミトコンドリア機能を制御する核遺伝子の研究が注目されている。

2. 研究内容

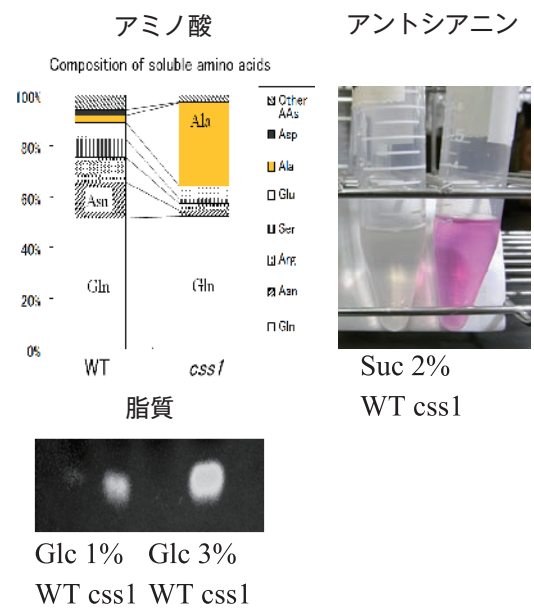
我々が単離、分析している変異体 (css1) は、ミトコンドリア mRNA のイントロンをスプライスする因子をコードする核遺伝子 (nMat1) に変異があった。それによってミトコンドリア外で行われる有用物質生産に間接的に大きな影響が生じていた。一次代謝産物であるセルロース、可溶性アミノ酸、糖、脂質だけでなく、二次代謝産物であるアントシアニンの量も増加させることができた。これらの変化は、生育初期の芽生えで、育成培地の糖濃度が高いときに大きかった。

3. 成果

植物のミトコンドリア機能を RNA レベルで制御する nMat1 遺伝子に、細胞全体の有用物質生産能の制御を行う機能があることを示した画期的な研究成果である。ミトコンドリアの機能制御を人為的に可能にすることで植物の有用代謝産物生産制御技術への応用が期待される。

4. 実用化に向けて

植物工場で育成するための高付加価値植物品種の開発などが考えられる。



本研究の特徴・優位性

本研究の成果 (nMat1 遺伝子の機能低下による代謝変換) を実用植物に適用することで、健康維持等に役立つ成分を多く含む植物品種を育成できる可能性がある。nMat1 遺伝子の機能を低下させることで有用性質を得ることができるので、遺伝子組換えを用いる必要がない。

特許・論文・受賞

Plant Cell Physiology 47(6): 772-783 (2006)

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/naka/wiki/wiki.cgi?FrontPage>

神経ペプチド・サブスタンスPの 生体組織の高感度測定評価

キーワード 神経ペプチド, 痛みの伝達物質, 炎症

仲田 義啓 Yoshihiro NAKATA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail ynakata@hiroshima-u.ac.jp

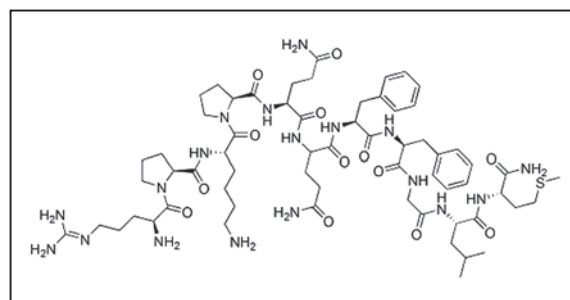
専門分野 医歯薬学, 基礎医学, 薬理学



研究概要

1. 研究の背景

サブスタンスP (SP) は、アミノ酸 11 個からなるニューロキニン類に属する一次知覚神経に高発現している神経ペプチドの一つであるが、生体内では脳組織の場合はペプチド性神経伝達物質の場合は p(ピコ)~n(ナノ)mole(モル) /g 湿重量で存在する。



サブスタンスPの構造

2. 研究内容

高感度のラジオイムノアッセイを用いて、生体内の試料から SP を高感度で定量する方法を開発した。

3. 成果

脳組織, 血液, 尿および皮膚などの微量の組織・体液から高感度 10pg 以上で定量できることが判明した。

4. 実用化にむけて

炎症性疾患や慢性疼痛などの診断などに SP の定量的な解析が有効である。

本研究の特徴・優位性

神経ペプチドの定量は今後の医療の診断基準になる可能性がある。

特許・論文・受賞

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/pha>

高次脳機能解析技術を用いた運動、 感覚障害の客観的評価法の開発

キーワード 脊髄疾患, 末梢神経疾患, 機能的 MRI, 脳磁図, 感覚・運動障害

中西 一義 Kazuyoshi NAKANISHI

所属 病院

役職 助教

E-mail kazn@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 神経・筋肉生理学



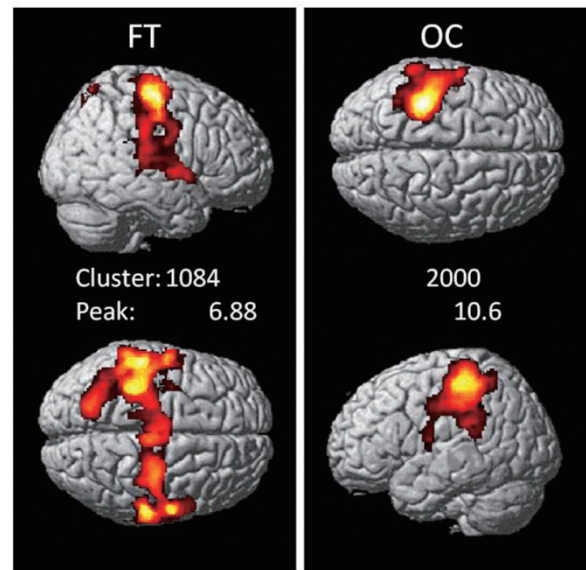
研究概要

1. 研究の背景

脊髄・末梢神経疾患や神経損傷による運動・感覚障害の評価は主観的評価に頼る部分が多く、病状の判定に難渋することが少なくない。本研究の目的は、fMRI および脳磁計を用いてこれらの障害の客観的評価できる、まったく新しい検査法を開発することである。

2. 研究内容

被検者に対し、四肢の触圧覚、温痛覚や関節位置覚刺激による体性感覚誘発磁界を脳磁計を用いて計測し、解析を行う。手指運動タスクを行い、機能的 MRI を用いて運動タスクによる脳活動の反応を計測して解析を行う。得られた知見をもとに、脊髄・末梢神経疾患に応用できる解析システムの開発を目指す。



3. 成果

我々は虚血による四肢異常感覚と末梢神経活動磁界との関連について研究を行い、末梢神経の異常活動性を報告した。

これまで、脳磁計を用いた研究で、我々は虚血による四肢異常感覚に関連する末梢神経活動磁界を解析することにより、末梢神経の異常活動性を証明した。また、四肢の触圧覚刺激による体性感覚誘発磁界の研究を行い、皮膚に触れる感覚のみならず、触れた状態から離す動作に起因する脳活動の検出に成功した。また、頸部圧迫性脊髄症において手指運動タスクによる脳活動の異常について証明した。

4. 実用化に向けて

本研究の実用化のためには物理学、工学、プログラミング技術など、他分野の連携が必要である。

本研究の特徴・優位性

本研究は機能的 MRI や脳磁計を用いて運動障害、感覚障害に関連する脳高次機能の解析を行い、これらの障害の客観的評価法を開発するという、これまでに世界に類を見ない極めて新しい試みである。

特許・論文・受賞

第 25 回財団法人 整形災害外科学研究助成財団旭化成ファーマ奨励賞

ブルガダ症候群における リスクの層別化について

キーワード ブルガダ症候群, 心室細動, リスクの層別化

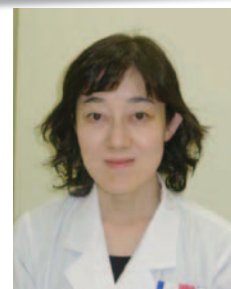
中野 由紀子 Yukiko NAKANO

所属 病院

役職 助教

E-mail nakanoy@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 循環器・不整脈



研究概要

1. 研究の背景

ブルガダ症候群は、普段は無症状で、若壮年で心室細動を発症し突然死に至る疾患の一つである。無症候性ブルガダ症候群を健診のブルガダ型心電図などで見つけて突然死を予防するという考えが浸透してきているが、ブルガダ症候群における心室細動・突然死リスクの層別化については一定の見解が得られていない。

2. 研究内容

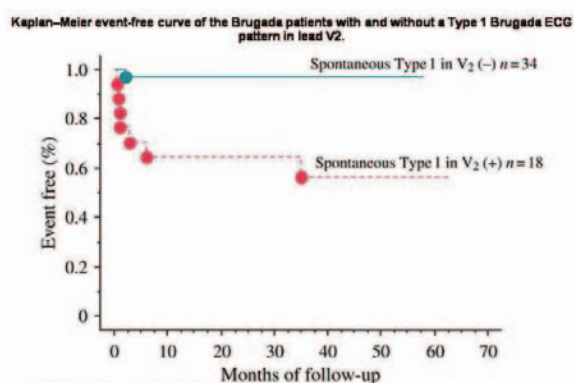
我々はブルガダ症候群のVFリスクと臨床的・基礎的パラメーターとの関連をretrospectiveとprospectiveに検討した。VF歴を予測する因子について、突然死の家族歴、失神歴、PAFの有無、12誘導心電図、心室加算平均心電図、EPSの各パラメーター、VF誘発の有無、SCN5Aプロモーターのハプロタイプ、SCN5A遺伝子変異の有無について、多変量解析で検討した。

3. 成果

VF歴の予測因子はV2誘導でのspontaneous type 1心電図であり、VF歴とV2誘導でのspontaneous type 1心電図が引き続くVFイベントの予測因子であった。SCN5A変異の有無とVFリスクの関連を認めなかったが、変異のある症例ではない症例に比べ伝導障害が強いことが明らかになった。

4. 実用化に向けて

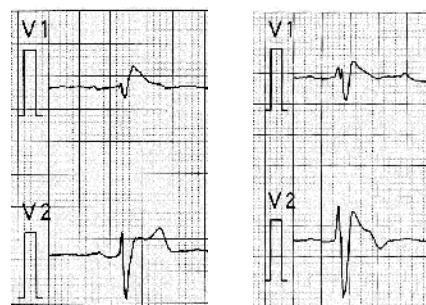
現在、心電図の自動解析ソフトが導入されており、ブルガダ型心電図も判別出来るようなソフトも開発されている。そこで今回の研究で見つかったよりハイリスクの心電図も判別できる、心電図リスクの層別化出来る解析ソフトの開発が望まれる。



Nakano Y et al. *Europace* 2010;12:410-418
Published on behalf of the European Society of Cardiology. All rights reserved. © The Author 2010. For permissions please email: journals.permissions@oxfordjournals.org

Europace

12誘導心電図V2誘導でのType 1 ECG



VFなし

VFあり

本研究の特徴・優位性

本研究では、最も頻用されて何処でも測定出来る12誘導心電図の波形である程度リスクの層別化出来るという結論であり、そういう意味では多くの患者さんへの臨床応用が期待出来る。

特許・論文・受賞

Non-SCN5A Related Brugada Syndromes: Verification of Normal Splicing and Trafficking of SCN5A Without Exonic Mutations. *Ann Hum Genet.* 71: 8-17. 2007

Spontaneo

us Type 1 Electrocardiogram Pattern in the V₂ Lead is an Independent Predictor of Ventricular Fibrillation in Brugada Syndrome. *Europace* 12 (3)410-6 2010

参考 URL

膝前十字靭帯再建術後の膝固定期間が半腱様筋腱採取後の腱再生と筋腱移行部の中枢側変位に与える影響 — 3D-CT による評価 —

キーワード 半腱様筋腱, 再生, 前十字靭帯, 3D CT

中前 敦雄 Atsuo NAKAMAE

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail nakamae@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 外科系臨床医学（整形外科学）



研究概要

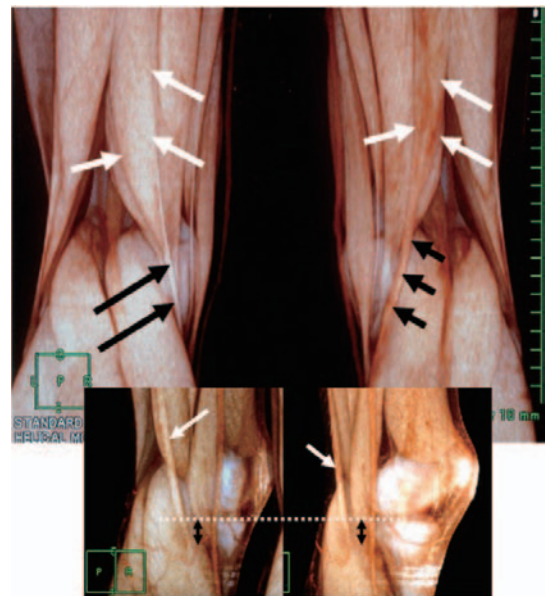
1. 研究の背景

膝前十字靭帯 (ACL) 再建の際に採取した半腱様筋腱が術後に再生することは、多くの研究で示されてきた。今回、ACL 再建における半腱様筋腱採取後の筋腱移行部の中枢側変位、つまり半腱様筋の筋腹の中枢側への短縮が膝屈筋力に与える影響と、術後の膝関節外固定期間が筋腱移行部の中枢側変位に与える影響を、3D-CT を用いて評価した。

2. 研究内容

研究 1) ACL 再建術の際に半腱様筋腱のみを採取した 29 例を対象とした。術後 6, 12 ヶ月での 3D-CT 像にて、半腱様筋・腱移行部の中枢側変位を健側と比較して計測し、膝屈筋の最大トルク値との相関を評価した。

研究 2) 半腱様筋腱のみを採取した症例を、術後 3 日目から膝可動域・筋力訓練を開始する群（短期固定群, 17 例）と、膝を術後約 2 週間固定する群（長期固定群, 15 例）に分け、半腱様筋・腱移行部の中枢側変位を 3D-CT を用いて各群で評価した。



3. 成果

研究 1) 半腱様筋・腱移行部の中枢側変位の程度は症例により大きく異なっていた。術後 6 ヶ月では筋腱移行部が中枢側へ移動しているほど、膝屈筋の最大トルク値は有意に低下していた。術後 12 ヶ月では有意な相関は認めなかった。

研究 2) 筋腱移行部の中枢側変位の距離は、短期固定群 (7.0 ± 1.7 cm) と長期固定群 (7.3 ± 1.9 cm) との間で有意な差は認めなかった。また全例で半腱様筋腱の再生が認められた。

4. 実用化に向けて

CT のデータから腱などの組織強度がどの程度あるのかを調べる方法の開発が望まれる。

本研究の特徴・優位性

術後 6 ヶ月では筋腱移行部が中枢側へ変位しているほど膝屈筋の最大トルク値は低下しており、腱採取後の半腱様筋・再生腱複合体の形態変化が筋力に影響を与えることが示された。そのため膝屈筋の機能を保つためには筋腹の中枢側への短縮を防ぐことが必要であるが、術後の外固定期間は筋腱移行部の変位量に影響を与えなかった。今回の研究の観点からは術後の長期固定は必要でないことが示された。

特許・論文・受賞

J Orthop Sci. 2012 Jan;17(1):39-45. Nakamae A, Deie M, Adachi N, Ochi M et al.

J Comput Assist Tomogr. 2005 Mar-Apr;29(2):241-5. Nakamae A, Deie M, Adachi N, Ochi M et al.

膝前十字靭帯損傷における遺残組織の生体力学的機能について

キーワード 膝, 前十字靭帯, 遺残組織, 生体力学, ナビゲーション

中前 敦雄 Atsuo NAKAMAE

所 属 医歯薬保健学研究院

役 職 助教

E-mail nakamae@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 外科系臨床医学（整形外科学）



研究概要

1. 研究の背景

膝前十字靭帯（以下 ACL）完全断裂例において、靭帯の遺残組織であるレムナントが膝関節制動性に与える影響を評価することを目的とした。

2. 研究内容

鏡視下に ACL レムナントの形態を 5 種類に分け、このうちレムナントが後十字靭帯に付着している群（Group1：18 例）と、鏡視で大腿骨顆間部前方に付着している群（Group2：12 例）について、レムナント切除前後で navigation system を用いて脛骨前方移動量（100N 前方引き出し）と脛骨回旋角（1.5N・m 内外旋負荷）を測定し、膝不安定性の変化を計測した。また受傷からの経過期間とレムナントの機能との関係についても評価した。



3. 成 果

受傷から手術までの期間が 1 年未満の群（18 例）では、膝 30° 屈曲位での脛骨前方移動量はレムナント切除後に平均 2.22 mm 増加し、1 年以上の群（12 例）の 0.17 mm よりも有意に大きかった。脛骨回旋角のレムナント切除前後の変化は両群間に差はなかった。レムナントの形態の違いについては、脛骨前方移動量、脛骨回旋角ともに Group1 と 2 の間で切除前後での変化量に有意差はなかった。

4. 実用化に向けて

下肢に直接ピンを刺入することなく膝の屈曲・伸展、回旋、内外反、前後移動量などが分かる、非侵襲的な計測装置の開発が望まれる。

本研究の特徴・優位性

レムナントは受傷後短期では脛骨前方移動を制限するが、長期間経過すると制動性を失う可能性が示唆された。

特 許 ・ 論 文 ・ 受 賞

Arthroscopy. 2010 Dec;26(12):1577-85. Nakamae A, Ochi M, Deie M, Adachi N, et al.

目視的薬毒物の迅速検査法の開発

キーワード 検査キット, スポットテスト, 呈色, 薬物, 農薬

奈女良 昭 Akira NAMERA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

E-mail namera@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 社会医学, 境界医学, 薬学

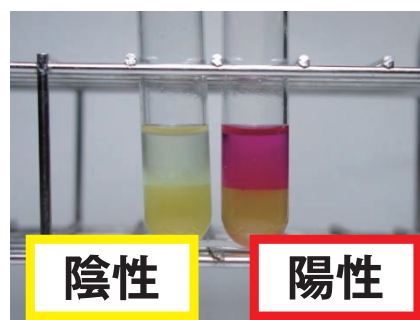


研究概要

1. 研究の背景

分析機器の発達により、微量の化学物質の分析が可能となったが、分析に妨害を及ぼす成分の除去などの手間を要すると共に結果が得られるまでには時間を要する。

高価な機器を用いずに、生体内に取り込まれた化学物質を迅速かつ精度良く検出可能とすることを目的とする。



2. 研究内容

専門の知識や技術を持たずに化学物質の有無を判断するには、目視、特に着色や色の変化が明確である。

検査対象とする化学物質の構造や経験上知られている化学反応に注目し、機器分析に妨害を及ぼす成分の除去などを行わず、試薬を加えただけで判断できる方法および検査法を検討した。



3. 成果

水溶液および生体試料中の有機リン系農薬や解熱鎮痛剤、アニン系薬物を簡便かつ精度良く、検出できる方法を開発した。

4. 実用化に向けて

検査薬、農薬のモニタリングに応用可能と考える。また、発色原理の開発であるため、流通に耐えうる薬品への転換、検討などが必要と考えられる。(一部、製品化して販売中)

本研究の特徴・優位性

従来、抗原抗体反応や機器分析が常道と考えられており、未検討分野であった。抗体作成の手間や高額な分析機器に投資する必要もなく、化学物質の構造に応じた安価な検査が可能となる。

特許・論文・受賞

生体内に摂取された有機リン系農薬の検出方法及び検出キット (特許第 2952359 号)

p-アミノフェノール誘導体の検出方法及び検出キット (特許第 3658621 号)

「むし歯菌・歯周病菌を抑えるヨーグルト」の研究開発

キーワード むし歯, 歯周病, 口腔カンジダ症, 糖尿病, 動脈硬化症

二川 浩樹 Hiroki NIKAWA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail hirocky@hiroshima-u.ac.jp

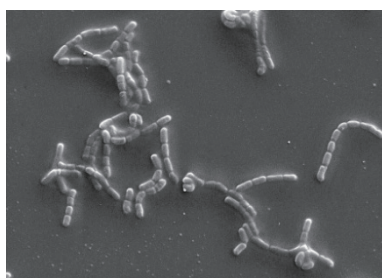
専門分野 補綴系歯学



研究概要

1. 研究の背景

ヒトの口の中(口腔内)には 700 ~ 800 種類の微生物が生息し、これをオーラルフローラ (oral flora : 口の中のお花畑の意味) と呼んでいる。オーラルフローラには、いわゆる悪玉菌(病原微生物・日和見感染菌)と善玉菌が混在している点で、腸内微生物叢と非常に類似点がある。私どもの研究では、このようなプロバイオティクスを口腔内にも応用できるかどうかについて検討してきた。



2. 研究内容

むし歯罹患歴のない 13 人の協力者の口から 42 菌株の乳酸菌を分離し、ターゲットとして歯周病・むし歯そしてカンジダ菌に効果を持つ乳酸菌を探すこととし、分離した 42 菌株のうち、歯周病菌である *P. gingivalis* に対する抑制効果の高い菌を選んだ。さらに、むし歯菌とカンジダ菌の両方に効果のある 3 菌株が得られた。

最終的に *L. rhamnosus* を使用してヨーグルトを作製し、ヒト試験 (RCT) を行った。学生ボランティア 50 名が毎日昼休みに 1 個、2 週間食べるというもので、「新しいヨーグルト」を食べたグループでは、むし歯菌は 80%以上、4 種類の歯周病菌は 40 ~ 90%減少させる効果が認められ、むし歯菌と歯周病菌を同時に抑制する効果が実証された。



3. 成果

むし歯菌と歯周病菌の両者に効果を示す乳酸菌の報告はこれまでになく、歯科医療の現場や歯科医師会の活動を応援し、また、国民の口の健康を守りたいという思いを込めて「L8020 菌」と 8020 ヨーグルトという名前を付けた。

4. 実用化に向けて

L8020 菌およびその培養上清を凍結乾燥し、口腔保湿ジェルあるいはタブレットなどを OEM によって製品化する企業を求める。

本研究の特徴・優位性

L8020 菌のバクテリオシンも特定しており、むし歯菌・歯周病菌・カンジダ菌に広いスペクトルを示すだけでなく、歯周病菌の LPS の不活性化作用も認めている。LPS による歯周組織の炎症 (炎症性サイトカイン) により、Ⅱ型糖尿病・動脈硬化症など全身疾患の悪化が報告されているが、これら生活習慣病に対する予防的食品やタブレットの開発につながる。

特許・論文・受賞

1. 特願 2009-168122 「口腔内疾患の予防又は治療剤」 PCT/JP2010/004626 (出願日 16.07.2010) 「口腔内疾患の予防、改善又は治療剤」 "Prophylactic, Ameliorating or Therapeutic Agent for Oral Disease"
2. PCT/JP2012/053020 発明の名称: 「ラクトバチルス・ラムノーサス由来のバクテリオシン」 出願人 国立大学法人広島大学 出願日 平成 24 年 2 月 9 日

Hiroki Nikawa, et al. Bovine milk fermented with *Lactobacillus rhamnosus* L8020 decreases the oral carriage of *Streptococci mutans* and the burden of periodontal pathogens, *Journal of Investigative and Clinical Dentistry* (2011) , 3, 187-196, 2011

参考 URL <http://www.campusmedico.jp/l8020/index.html>

分子マーカーによる家畜・家禽の種・品種・個体識別法の開発

キーワード DNA, 分子マーカー, 種判別, 品種・個体識別, 家畜, 家禽, 動物

西堀 正英 Masahide NISHIBORI

所属 生物圏科学研究科

役職 准教授

E-mail nishibo@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 応用動物科学



研究概要

1. 研究の背景

DNAなどの分子マーカーを用いた動物の種、品種および個体識別のためには高価なシステムが必要であり、また作業工程が複雑である。そのため簡便な検出を行うために安価で信頼性の高い解析システムが求められている。そこで少ない個体数にも対応した解析に適した解析、検出システムの構築を目的として本法を開発した。

2. 研究内容

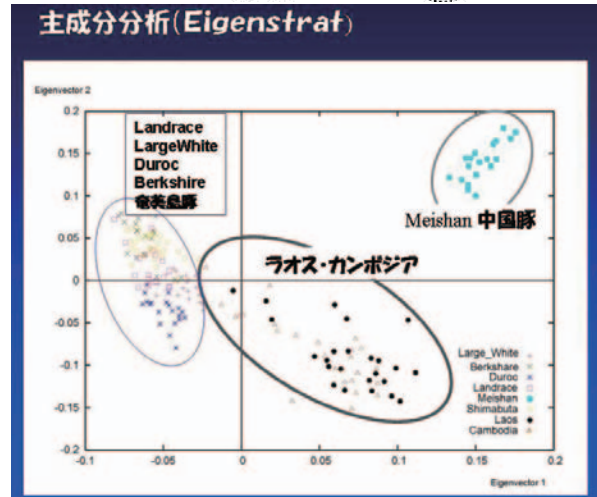
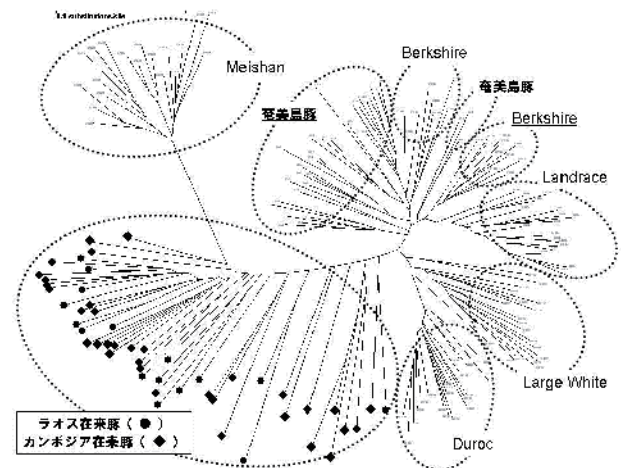
本法では、サンプルに家畜ブタおよびアジア諸国で飼育されている比較的生産性の低い在来豚を用いた。分子マーカーにはSNP（一塩基多型：Single Nucleotide Polymorphism）を使用した。検出には蛍光を認識する装置を使い、低コストでの解析法を確立した。あわせて、生産性等に関する遺伝病の検出も同時にできるようなシステムを構築した。

3. 成果

用いたブタ9集団を11の集団に分けられた。2つの集団ではともに混在していたが、これらはかつて品種間で交配が行われていた実績が文献に記載されており、そのようなこともDNA検査で明らかになった。この方法の精度・総合同値確率(P)を計算すると $P = 1.03 \times 10^{-30}$ であった。これより理論的には少なくとも 10^{29} 頭のブタの識別が可能であると考えられた。FAOSTAT (2009)によると全世界のブタの飼養頭数は約 9.4×10^8 頭である。つまり世界中のブタを個体ごとにタイピングできることになる。したがって、本解析手法を用いることによって全世界のブタの個体識別が理論的に可能である今回開発した方法によるブタSNPs検出システムは品種鑑別や個体識別にも有用であるが示唆された。

4. 実用化に向けて

今後、ブタについてもウシのように個体番号をつけられ、トレーサビリティを日本並びに世界で実施されるようになった場合、豚肉の個体識別などの生産物の保障に対して必要な技術となる。



本研究の特徴・優位性

従来のDNA解析法に比べて、安くて正確である。

特許・論文・受賞

DigiTag2法を用いたブタSNPs解析システムの構築とその分子系統解析への応用(西堀ら, 2012) DNA多型... この発表により、日本DNA多型学会から、平成23年度優秀研究賞(2011年12月1日)を授与された。

参考 URL <http://dnapol.umin.jp/> (DNA多型学会)

各種脳磁図解析ソフトウェアの開発

キーワード 脳磁図, MATLAB, フリーウェア

橋詰 顕 Akira HASHIZUME

所属 教養教育本部

役職 非常勤講師

E-mail hashizume@jinyoukai.or.jp

専門分野



研究概要

1. 研究の背景

脳磁図の市販のソフトウェアが使いにくいので独自にソフトウェアを開発しフリーウェアとして公開した。

2. 研究内容

米国 MathWorks 社製ソフトウェア Matlab を用いた。Elekta-Neuromag 社製脳磁計のデータファイルである FIFF ファイルを Matlab で読みこむソフトウェアを開発した後、以下の各種信号処理機能を設けた。

傾斜磁場トポグラフィ、最小ノルム法や最小分散法による電流源推定、SPM を用いた標準脳化、正距方位図法で展開した脳表上へのセンサー信号の投射などである。

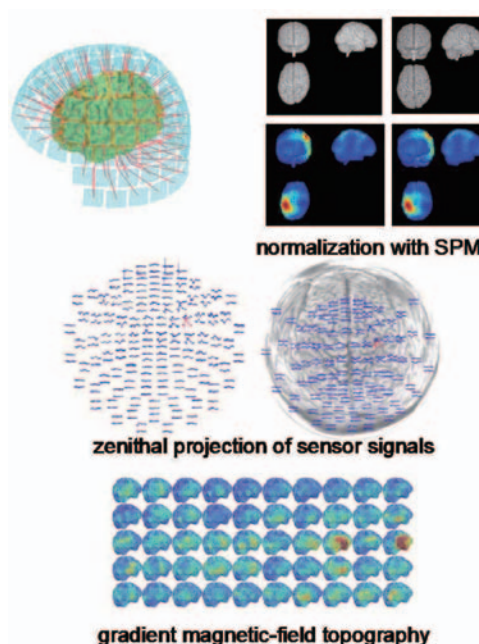
機能の一部は著者のホームページで公開している。

3. 成果

FIFF ファイルを Matlab のデータファイルである MAT ファイルに変換するソフトは Elekta-Neuromag 社製脳磁計ユーザー間で広く使われるようになった。またてんかん解析用のソフトは西新瀨中央病院で使われており、論文も発表されている。

4. 実用化に向けて

われわれの開発したソフトウェアはすでに実用化されており、広島大学病院以外の他施設でも臨床の現場で使用されている。



本研究の特徴・優位性

フリーウェアであり、脳磁図ユーザーが開発したもので、使い勝手が良い。

特許・論文・受賞

Hashizume A. Brain Res. 1145:175-179, 2007

Hashizume A. Hiroshima J. Med. Sci. 59:21-5, 2010

Hiroshima Journal of Medical Sciences 優秀論文賞 2011

参考 URL <http://meg.aalip.jp/>

神経回路の生後発達における P/Q 型電位依存性カルシウムチャネルの役割

キーワード 電気生理学, 神経, 発達, 小脳

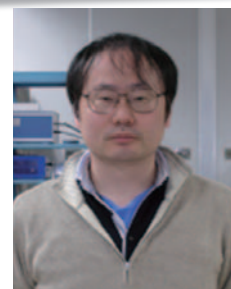
橋本 浩一 Kouichi HASHIMOTO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail hashik@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 生理学 神経科学



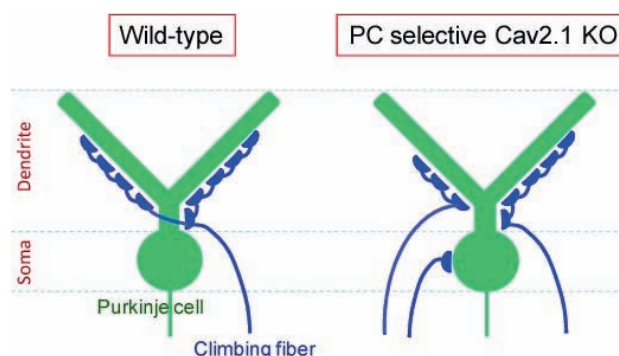
研究概要

1. 研究の背景

生後発達初期の神経回路には、成熟動物には見られない過剰な回路が見られる。生後発達期における必要なシナプスの強化、不必要なシナプスの除去のプロセスを経て、成熟した機能的な神経回路が形成される。

2. 研究内容

神経回路の生後発達過程に関与する分子機構を解析する為、モデル実験系として小脳登上線維-プルキンエ細胞シナプスの生後発達過程を解析した。生後すぐのプルキンエ細胞は複数の登上線維による多重支配を受けているが、生後3週目までに、1本を残して他の登上線維は除去される。神経細胞の電気活動に関わることが知られている P/Q 型電位依存性カルシウムチャネルの遺伝子組み換えマウスを使用し、登上線維の生後発達における役割を解析した。



3. 成果

P/Q 型電位依存性カルシウムチャネルの遺伝子組み換えマウスにおいては、大人の神経回路を構成するべき登上線維の選別の過程に異常が見られ、神経回路の刈り込みが正常に起こらないことが明らかになった。

4. 実用化に向けて

将来的には、発達障害などの機序の解明に役立つかもしれない。

本研究の特徴・優位性

解析対象として神経回路の生後発達過程のシナプスレベルでの解析可能な小脳登上線維-プルキンエ細胞シナプスを用い、かつ電気生理学的手法、遺伝子工学的手法、形態学的手法を組み合わせることにより、詳細な解析が可能となった。

特許・論文・受賞

Hashimoto, K., Tsujita, M., Miyazaki, T., Kitamura, K., Yamazaki, M., Shin, H.S., Watanabe, M., Sakimura, K., Kano, M. Postsynaptic P/Q-type Ca^{2+} channel in Purkinje cell mediates synaptic competition and elimination in developing cerebellum. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 108, 9987-9992 (2011) .

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/physiol2/>

転写因子 BMAL1 のゲノム網羅的研究

キーワード 体内時計, 転写, 代謝

畠中 史幸 Fumiyuki HATANAKA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail f-hatanaka@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 基礎医学



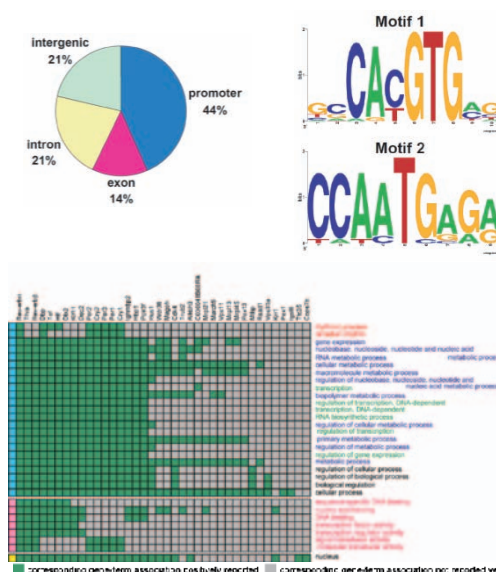
研究概要

1. 研究の背景

ヒトをはじめとする哺乳類において、概日リズムは睡眠、代謝、摂食など様々な生理機能に影響し、ホメオスタシスの維持と密接に関連している。この概日リズム発振の鍵となる遺伝子、BMAL1 のゲノムワイドな支配領域はこれまで不明であった。

2. 研究内容

我々は、概日リズムにおける階層的システムの分子機構をゲノムワイドに理解するために、全ゲノムクロマチン免疫沈降シーケンス法 (Chromatin immunoprecipitation;ChIP-seq) およびマイクロアレイ法 (ChIP-chip) を用いて、BMAL1 のゲノム上結合部位の網羅的研究を行った。さらに得られた情報から、BMAL1 を始めとして起こる遺伝子制御ネットワーク、さらに生理現象に及ぼす影響について検討した。



3. 成果

ChIP-seq および ChIP-chip 解析から、150 を超える BMAL1 結合領域を同定し、さらに配列特異的な遺伝子制御メカニズムを明らかにした。また BMAL1 の直接的または間接的な下流に、代謝に関わる重要な遺伝子が多数存在していることを明らかにした。そこで Bmal1KO マウスにおける遺伝子プロファイリングを行い、Bmal1 と代謝遺伝子の関係を明らかにした。これらのことから、BMAL1 を起点とする精巧な遺伝子調節ネットワークと代謝機構との連関を明らかにした。

4. 実用化に向けて

生体リズムを分子制御の観点から理解することは、体内時計を調節できうるシーズの開発につながり、生活習慣病の医薬品開発の足がかりとなると期待される。

本研究の特徴・優位性

ゲノムワイドな解析から得られた情報を用いることで、効率的なスクリーニングが可能である。

特許・論文・受賞

Hatanaka F. et al., Genome-wide profiling of the core clock protein BMAL1 targets reveals strict relationship with metabolism., *Mol. Cell. Biol.*, 30: 5636-48, 2010

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/anatomy2/index.html>

口腔扁平上皮癌細胞の細胞間接着と浸潤増殖におけるプラスミノゲン/プラスミン系の関与

キーワード プラスミノゲン/プラスミン系, E-カドヘリン, α_2 -アンチプラスミン

浜名 智昭 Tomoaki HAMANA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail tomoh57@hiroshima-u.ac.jp

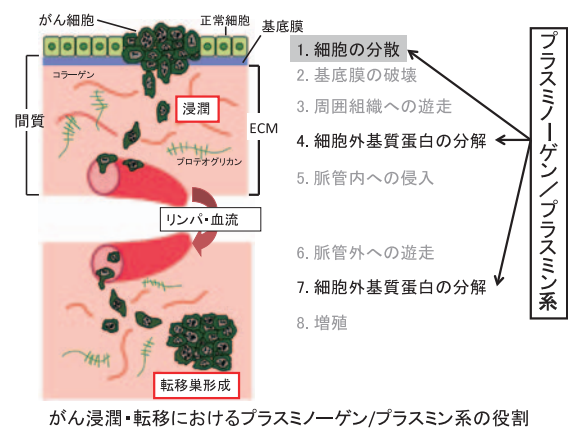
専門分野 外科系歯学



研究概要

1. 研究の背景

がんの浸潤・転移には、がん細胞の蛋白分解活性と分散能が密接に関連している。プラスミンは、細胞外基質蛋白分解系の中心的な役割を果たし、がんの浸潤・転移を制御していることが知られている。さらに細胞膜蛋白に対しても分解活性を示し、その機能調節への関与が指摘されている。しかしながら、細胞間接着を制御している膜タンパクである、E-カドヘリンの断片化や機能発現におけるプラスミノゲン/プラスミン系の役割については明らかにされていない。プラスミンがE-カドヘリンの機能発現を抑制するなら、がん細胞の細胞間接着を減弱させ、細胞分散を亢進していると考えられた。したがって、プラスミン活性の阻害は、がん細胞の蛋白分解活性を抑制するだけでなく、分散能を低下させ、がんの浸潤・転移を抑制すると推測された。



がん浸潤・転移におけるプラスミノゲン/プラスミン系の役割

2. 研究内容

口腔扁平上皮癌細胞のE-カドヘリンの断片化とその機能発現に対するプラスミノゲン/プラスミン系の影響について解析した。さらにプラスミン阻害物質である α_2 -アンチプラスミンの遺伝子導入がE-カドヘリンの機能発現、および扁平上皮癌細胞の細胞凝集能と浸潤増殖に与える影響について検討した。

3. 成果

プラスミノゲン/プラスミン系は、扁平上皮癌細胞のE-カドヘリンを切断することで細胞凝集を抑制し、細胞分散を亢進していた。 α_2 -アンチプラスミン遺伝子導入はプラスミン活性を阻害することで、E-カドヘリンのプロセッシングを抑制し、扁平上皮癌細胞の細胞分散能と浸潤・増殖能を低下させることが明らかとなった。

4. 実用化に向けて

α_2 -アンチプラスミン遺伝子を、簡便に腫瘍組織内へ直接注入し、安全で効率よくプラスミン阻害物質である α_2 -アンチプラスミン蛋白の *in vivo* での発現を誘導できる方法を確立する必要がある。

本研究の特徴・優位性

E-カドヘリンの断片化や機能発現におけるプラスミノゲン/プラスミン系の役割については明らかにされていなかった。 α_2 -アンチプラスミン遺伝子を直接腫瘍組織へ導入し、 α_2 -アンチプラスミン蛋白発現を誘導することができれば、従来の治療に代わる口腔癌の浸潤・転移を抑制する、新しい治療の開発に応用できる。

特許・論文・受賞

International Journal of Oncology 27: 693-698, 2005.

Oncology Reports 17: 417-423, 2007

参考 URL

唾液腺マッサージによる 唾液腺機能賦活に関する研究

キーワード 唾液腺マッサージ, 唾液分泌, 口腔乾燥

原 久美子 Kumiko HARA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 講師

E-mail khara@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 歯学



研究概要

1. 研究の背景

口腔乾燥の対応には、人工唾液や保湿剤の使用などの対症療法が一般的に行われている。また、唾液腺マッサージは唾液分泌を亢進するといわれ臨床的に応用されているが、多くの場合は経験則的に行われている状態で、唾液腺マッサージの方法および必要とされる対象者や効果の研究はあまりみられず、不明な点が多い。

2. 研究内容

対象者 若年者 女性 37名 (21.0 ± 2.2 歳)

高齢者 デイサービス利用者 男性 1名, 女性 12名

(81.5 ± 4.1 歳) (うち5名が口渇感を訴える)

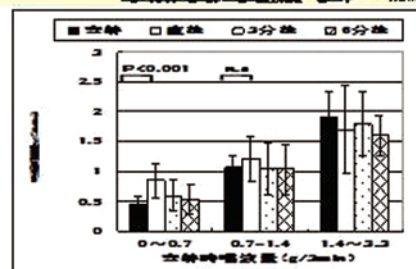
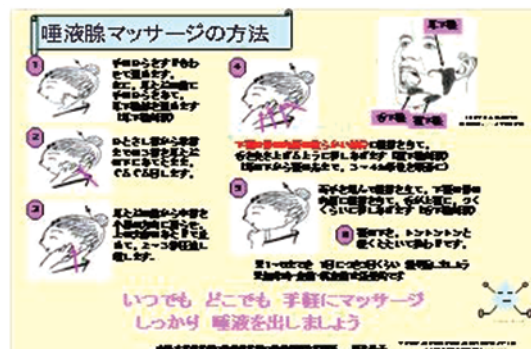
- I : 若年者と高齢者に対する、マッサージ直後の唾液分泌に対する効果の検討
- II : 高齢者における長期間の唾液腺マッサージの唾液分泌量と口渇感に関する検討

3. 成果

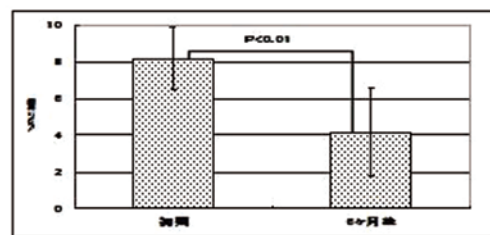
- I : 唾液腺マッサージ直後での唾液分泌量増加効果は、若年者では自己マッサージで、高齢者では自己マッサージ、他者マッサージともに認められ、安静時唾液量の少ない者に顕著であることが判明した。
- II : 高齢者への長期間唾液腺マッサージにより口渇感の改善や安静時唾液量の現状維持または増加傾向がみられた。

4. 実用化に向けて

高齢者による自己マッサージは困難で、温かい手指による優しい唾液腺マッサージでの心地よさに代わりうる機器の開発が望まれる。



安静時唾液量区分別の唾液量変化による
マッサージ効果の検討 (若年者)



口渇感を訴えた5名に対する長期間の唾液腺
マッサージによる口渇感の改善 (VAS値)

本研究の特徴・優位性

唾液腺機能賦活は口腔機能改善にとどまらず、摂食機能改善を介して全身健康改善に役立つ。

特許・論文・受賞

広島大学歯学雑誌 40 (1), 10-29, 2008.

細胞内侵入性細菌の排除機構に関する研究

キーワード オートファジー, 細菌感染

原田 佳枝 Kae HARADA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail kae@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 機能系基礎歯科学

研究概要

1. 研究の背景

我々が研究を進めているタンパク質 PLC-related catalytically inactive protein (PRIP) は, GABARAP (GABAA receptor associated protein) と結合し, GABAA 受容体の細胞内輸送を調節する。GABARAP ホモログである LC3 (microtubule associated protein light chain 3) はオートファジー調節タンパク質であるため, PRIP がオートファジー系に関わるか検討した。

2. 研究内容

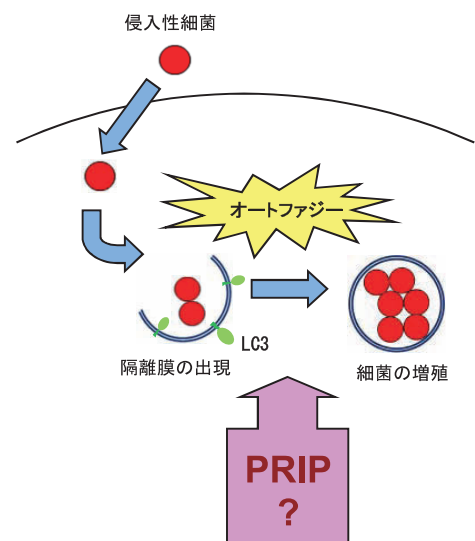
細胞内侵入性細菌に対する選択的オートファジー系における PRIP 分子の解明研究を行った。

3. 成果

PRIP KO 細胞を用いて, 選択的オートファジーによる細胞内増殖の新しい調節機構について明らかにした。

4. 実用化に向けて

ヒトでの細胞内侵入性細菌に対する新薬の開発を目的として, 個体レベルでの応用も進めていく。



本研究の特徴・優位性

本研究は細胞内に侵入後, 細菌が細胞内で長期間生存するメカニズムに焦点を当てている。本研究の成果と既存の抗生剤との組み合わせることによって, 高い効果を得られる可能性がある。

特許・論文・受賞

参考 URL

^{11}C フルマゼニル PET による てんかん焦点の検出

キーワード てんかん, 画像診断, フルマゼニル PET, コンパートメント解析



檜垣 徹 Toru HIGAKI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 特任助教

E-mail higaki@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 医用システム

研究概要

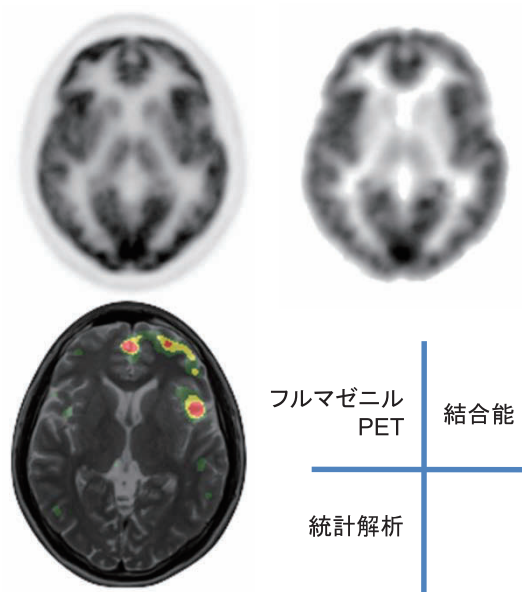
1. 研究の背景

てんかん発作の原因となる脳組織（てんかん焦点）では、神経細胞に異常をきたしていることが知られている。本研究ではてんかん焦点を検出するために、神経細胞と選択的に結合するフルマゼニルをトレーサとした PET 検査によりてんかん焦点の検出を試みる。

2. 研究内容

^{11}C で標識したフルマゼニルを投与し、複数回 3 次元スキャンした 4D 画像を取得する。4D 画像に対してコンパートメント解析を行うことで、毛細血管から脳組織への薬剤の流れや、神経細胞と薬剤との結合能などを定量的に推定する。

てんかん焦点となる異常組織では結合能が低下しているという仮定のもと、健常者から収集したボランティアデータを利用して統計的に解析し、患者データから異常部位を自動的に検出した。



3. 成果

10 名分のボランティアデータ、および 5 名分の患者データを収集・解析した。従来から利用されている画像検査で検出できなかった病変についても、本手法を適用することで検出できる可能性が示された。

4. 実用化に向けて

症例数を増やし十分検討した後に、医用画像解析ワークステーションなどに実装することで臨床現場に投入する。

本研究の特徴・優位性

従来から利用されている MRI や FDG-PET などの検査でてんかん焦点を同定することが困難な場合でも、本手法により得た情報が診断の一助となる可能性がある。

特許・論文・受賞

参考 URL

常圧過熱水蒸気利用による 洗浄滅菌装置の開発

キーワード 洗浄, 滅菌, 医療機器, 過熱水蒸気, 感染対策

日野 孝宗 Takamune HINO

所属 病院

役職 講師

E-mail thino@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 歯周病態学, 歯内療法学, 歯科保存学

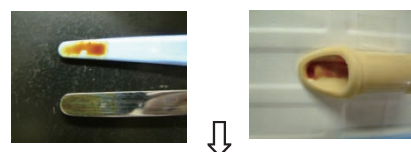


研究概要

1. 研究の背景

医療側は、患者に優れた最先端の医療を提供すると同時に、感染を防止するために最大限の努力を行っていく義務がある。

感染対策の要点の一つとして洗浄・消毒・滅菌の完備があり、スタンダードプレコーション（標準感染予防策）の概念に基づいた洗浄・滅菌装置の開発、整備が求められている。



2. 研究内容

血液などで汚染された各種器具類は十分に洗浄した後に高圧蒸気滅菌などを行って再使用するべきであるが、汚染器具を消毒薬に浸漬した後に本格的な洗浄を実施している施設が数多く存在する。洗浄以前に消毒する一次消毒をした場合には付着蛋白質が変性や固着してしまい、その後の洗浄の障害となること、コメディカルスタッフの手作業によるケースが多く感染リスクが高い。そこで、本研究では一次消毒の必要の無い洗浄・滅菌システムの構築、自動洗浄・滅菌装置開発のためのプロトタイプ的设计・製作を試みた。装置開発では常圧過熱水蒸気を利用した。また、その洗浄・滅菌性能評価を行った。

3. 成果

標準予防策に適した洗浄・滅菌能力を有するプロトタイプを作製することができた。

器具類に付着した細菌バイオフィーム（汚染）が十分に除去できる洗浄条件が得られ、また滅菌レベルも十分に高く、環境に安全な装置として使用可能であることが確認できた。

4. 実用化に向けて

標準予防策に適した洗浄・滅菌装置であり、環境負荷も低減した機器のため、感染対策として洗浄機器を必要とする医療機関への普及、貢献が考えられる。

本研究の特徴・優位性

すでに洗浄と薬液による消毒ができる医療用洗浄器具は開発されている。本研究での開発機器は、その優れた洗浄能力により、薬液による消毒を必要としない、常圧過熱水蒸気を利用することで滅菌レベルまでの消毒・殺菌を有する機器となっている。このように環境負荷も低減し、感染対策として十分な洗浄・滅菌性能を有する機器は開発されていない。

特許・論文・受賞

「洗浄滅菌装置」 特開 2008-188044：特願 2007-022221

「滅菌装置」 特開 2008-188045：特願 2007-022226

医療におけるリスクマネジメント

キーワード リスクマネジメント, 医療

日山 亨 Tooru HIYAMA

所属 保健管理センター

役職 助教

E-mail tohiyama@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 内科系臨床医学, 消化器内科学, 社会医学



研究概要

1. 研究の背景

医療はさまざまなリスクを伴うものであり、これを最小化する努力が絶えず必要である。医療事故訴訟事例はケーススタディーのよい材料となるものであり、過去のうまくいかなかった経験を共有し、今後に活かす材料となるものである。

2. 研究内容

過去の医療事故訴訟事例を、リスクマネジメントの視点から検討し、今後の医療にいかすべき点等の検討を行っている。また、これらの内容を、医療従事者にフィードバックし、医療事故防止につなげる試みを行っている。

3. 成果

わが国の医療事故の特徴を英文論文として発表してきた。

- 1) Hiyaama T, et al. Change in malpractice claims in Japanese gastroenterological practice. *Am J Gastroenterol* 107: 143-4, 2012.
- 2) Hiyaama T, et al. Trend in Japanese malpractice litigation involving gastrointestinal endoscopy. *Am J Gastroenterol* 104: 251-2, 2009.

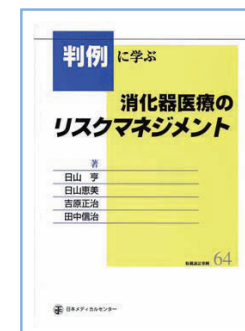
など

また、医療従事者向けのリスクマネジメントに関する単行本を、これまで4冊出版した(右図)。今後も、新たな本の出版予定があり、現在、準備中である。

4. 実用化に向けて

今後、インターネットを用いた教育システムの開発を目標としている。

これまで出版した単行本



本研究の特徴・優位性

医療リスクマネジメントに関しては、従来、インシデント・アクシデントレポートが実施されているが、医師の説明の不備等は報告されない場合もあり、十分とはいえない。訴訟事例等を用いたケーススタディーは、これらの点についても十分に検討でき、リスクマネジメントに効果を発揮するものと考えている。

特許・論文・受賞

2006(平成18)年度日本消化器がん検診学会学術奨励賞受賞

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/tohiyama/>

難治性造血器腫瘍に対する治癒率向上のための造血幹細胞移植に関する研究

キーワード 造血幹細胞移植

兵頭 英出夫 Hideo HYODO

所属 原爆放射線医科学研究所

役職 准教授

E-mail hyodo@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 血液内科



研究概要

1. 研究の背景

難治性造血器腫瘍に対する移植療法は、治癒に繋がる可能性を持つ。しかし、同種移植は早期治療関連死亡率が高く、移植後のQOLに問題を残すことも多い治療である。臨床応用されているものの、移植ドナーソースの選択順位・病態に応じた至適治療レジメン・移植対応上限年齢や臓器条件などまだ十分に明らかにされていないことも多い。

2. 研究内容

骨髄バンクおよび臍帯血バンクの認定施設となり、血縁者間のみならず、非血縁者間骨髄移植および臍帯血移植も実施している。難治性造血器腫瘍などの疾患に対して治癒率の向上を目指す。

3. 成果

同種移植のドナーを見出せないPh陽性急性リンパ性白血病に対してPh陰性の幹細胞分画を用いた自家移植を実施し、微小残存病変を認めない寛解例の自家移植では長期生存の可能性を示唆した。同種移植については、管理の難しいさいたい血移植を含めてもバイオクリーンルームからの退室生存率98%を達成している。

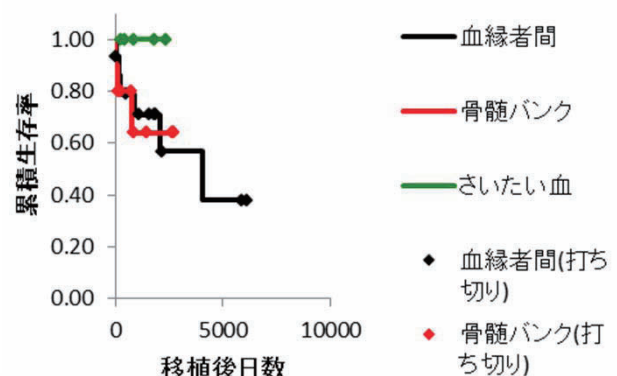
4. 実用化に向けて

現在臨床応用されているが、以下の可能性によって治癒率の向上が期待できる。

新規の免疫抑制剤や化学療法剤との併用で再発率を低減する。

新規抗菌剤によって、治療関連死亡率を低下させる。

同種移植(EFS)



本研究の特徴・優位性

同種移植は、免疫療法として抗腫瘍効果が期待できる。

特許・論文・受賞

参考 URL

表面プラズモン共鳴によるがん診断

キーワード 表面プラズモン共鳴, 悪性腫瘍, 細胞機能評価

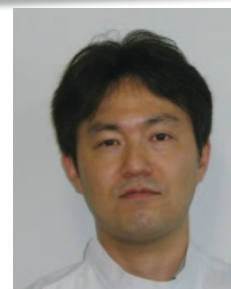
平郡 隆明 Takaaki HIRAGUN

所属 自然科学研究支援開発センター

役職 助教

E-mail hiragunt@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 皮膚科学, 腫瘍診断学



研究概要

1. 研究の背景

表面プラズモン共鳴 (SPR) バイオセンサーは, リアルタイム・無標識に生細胞の機能評価を行うことができる。今日, 悪性腫瘍の診断は主に形態学的な情報をもとに行われるが, 癌の本質はその機能的性質 (無限複製能, 浸潤・転移など) にある。

2. 研究内容

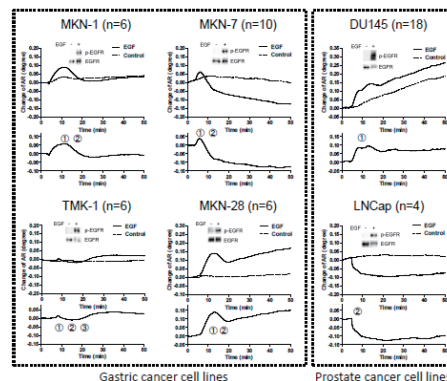
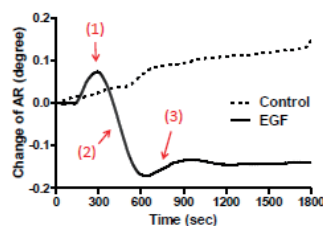
各種がん細胞, 非がん細胞を SPR バイオセンサーのセンサーチップ上に播種し, 上皮成長因子で刺激を行い, 共鳴角の経時的変化 (SPR シグナル) のパターンを検討した。

3. 成果

非がん細胞を上皮成長因子で刺激すると 3 相性の SPR シグナルを生じるが, がん細胞の場合は 1 相性または 2 相性の SPR シグナルを生じることが多いことが明らかになった。

4. 実用化に向けて

担癌患者末梢血中から, 循環腫瘍細胞 (CTC) を濃縮して, 2次元 SPR イメージング装置 (Yanase Y, Hiragun T, et al. Biosens Bioelectron, 2010) を用いてその細胞機能を評価することを目指す。



本研究の特徴・優位性

CTC の検出は予後や治療効果を判定するのに有用であることが知られているが, 主に表面マーカーや遺伝子発現により検出するのみで, CTC の細胞機能を評価する方法は今のところない。従来の CTC の濃縮法と SPR バイオセンサーによる細胞機能評価を組み合わせることにより, 画期的ながん診断法の開発に繋がると考えられる。

特許・論文・受賞

Hiragun et al. Biosens Bioelectron. 32: 202-7, 2012.

アクチビン A による試験管内でのアフリカツメガエル未分化外胚葉からの顎顔面組織の誘導

キーワード 歯牙誘導, 顎骨誘導, アクチビン A

福井 康人 Yasuto FUKUI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail yfu@hiroshima-u.ac.jp

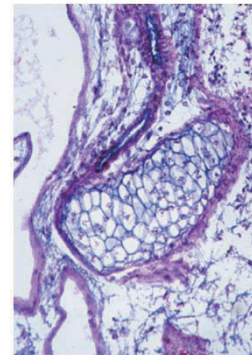
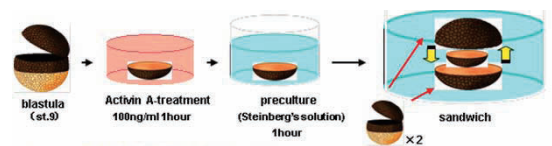
専門分野 歯学, 外科系歯学



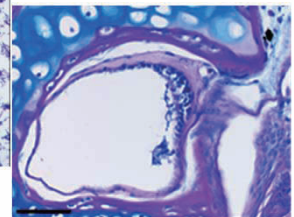
研究概要

1. 研究の背景

アクチビン A は、両生類の胚の予定外胚葉に相当するアニマルキャップを用いるアニマルキャップアッセイにより強力な中胚葉誘導能を持つことが報告されてきた。アクチビン A の中胚葉誘導活性は濃度依存的で、低濃度では血球、体腔上皮、間充織中濃度では筋肉、高濃度では最も背側の中胚葉である脊索が誘導される。アニマルキャップを一定時間アクチビン A で処理し、異なった時間前培養した後に再び別の未処理アニマルキャップ二枚で挟むサンドイッチ培養系では、前培養時間に依存して胴尾部から頭部までの組織が誘導されることが報告されている。



誘導された頭部軟骨組織



歯胚様構造

2. 研究内容

サンドイッチ培養系を用いて試験管内で顎顔面領域を限局的に誘導することを目的とする。また、誘導した組織が頭部の位置情報を有するか否かを頭部に特異的に発現するマーカーを用いて検討する。さらに誘導した頭部組織をアフリカツメガエル幼生に移植、長期間培養し、誘導された組織の検討を行う。

3. 成果

サンドイッチ培養系を用いて、頭部の位置情報を有する組織を誘導することができた。また、誘導した組織をアフリカツメガエル幼生に移植し、長期間培養することで、歯牙様組織が誘導された。

4. 実用化に向けて

アフリカツメガエル予定外胚葉を哺乳類の ES 細胞もしくは iPS 細胞に置き換えて、同様な手法で組織誘導を行うことが可能であれば、組織工学の新たな手段となりうる可能性がある。

本研究の特徴・優位性

無血清で組織誘導が可能であり、臓器として組織誘導が可能である。

特許・論文・受賞

Proc Natl Acad Sci U S A. 2002 Nov 26;99(24):15474-9. Epub 2002 Nov 7.

Dev Growth Differ. 2003 Oct-Dec;45(5-6):499-506

Int J Dev Biol. 2004 Dec;48(10):1105-12

インスリン受容体基質 (IRS) を含む シグナル分子複合体の機能解析

キーワード インスリン, IGF, メタボリックシンドローム, diabetes, 癌

福嶋 俊明

Toshiaki FUKUSHIMA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail tofu@hiroshima-u.ac.jp

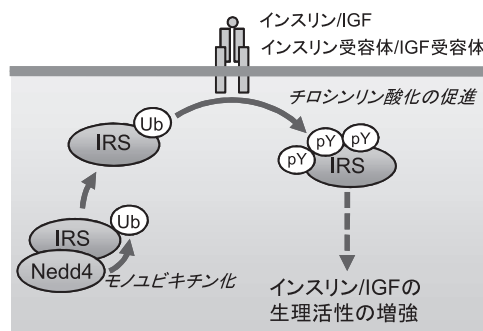
専門分野 医化学一般, 代謝学, 内分泌学, 分子生物学



研究概要

1. 研究の背景

代謝や成長の制御に重要なインスリン/インスリン様成長因子 (IGF) の細胞内シグナルは、インスリン/IGF 受容体に内蔵されたチロシンキナーゼによるインスリン受容体基質 (IRS) のリン酸化を介して伝達される。様々なホルモン, サイトカイン, 栄養因子とのシグナルクロストークによって IRS のチロシンリン酸化が抑制されると、インスリン抵抗性が発症し、メタボリックシンドロームの主因となる。一方で、IRS のチロシンリン酸化が異常に増強すると、がんの発症/悪性化の一因となることが知られている。しかし、IRS のチロシンリン酸化の制御機構は未だに十分明らかになっていない。



本研究で明らかにしている
インスリン/IGFシグナルの新規調節機構

2. 研究内容

我々は、IRS が多くのタンパク質を含む巨大分子複合体を形成しており、その複合体がインスリン/IGF のシグナル・生理活性の強度を調節していることを見出した。そこで、この複合体を構成するタンパク質を同定し、その機能解析を進めている。

3. 成果

IRS に相互作用するタンパク質の一つとしてユビキチンリガーゼ Nedd4 を同定した。Nedd4 は、IRS をモノユビキチン化し、これを介して IRS を受容体近傍に移動させることによってインスリン/IGF シグナルを促進する役割を果たしていることが明らかとなった。さらに、この Nedd4 を介したシグナル増強機構が、インスリン抵抗性発症時には破綻しており、一方、がん細胞では異常に活性化している可能性が考えられた。その他の IRS 結合タンパク質についても、鋭意解析を進めている。

4. 実用化に向けて

IRS に結合するタンパク質の機能を制御する低分子化合物の探索に関する共同研究を製薬会社に期待する。このような化合物を介してインスリン/IGF 活性の強度を調節できれば、メタボリックシンドロームやがんの新しい治療法の開発に貢献できると考えている。

本研究の特徴・優位性

インスリン感受性剤としてチアゾリジン誘導体やピグアナイド剤が処方されているが、その作用機序は不明点が多い。IRS 結合タンパク質を標的とする新しい薬剤を開発できれば、IRS を介したインスリン/IGF シグナルを調節するという特異的な作用点を持つ点で、既存の薬剤にはない高い特異性のインスリン/IGF 活性制御剤になると期待している。

特許・論文・受賞

Mol Cell Endocrinol. 2011 Sep 15; 344(1-2): 81-9, Biochem Biophys Res Commun. 2011 Jan 21; 404(3): 767-73, The best presentation award in Gordon Research Conference: Insulin like growth factors in physiology and disease, Ventura, CA, 2011.2.

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/ikagaku/>

オキサアルキル鎖による 高汎用性有機材料物性改良法

キーワード オキサアルキル鎖, 低融点化, 結晶化阻害

福原 幸一 Koichi FUKUHARA

所属 理学研究科

役職 助教

E-mail kfuku@sci.hiroshima-u.ac.jp

専門分野 材料化学, 複合化学, 物理化学



研究概要

1. 研究の背景

アルキル鎖の安定構造は平面形であるが、オキサアルキル鎖は通常屈曲構造をとる。多くのオキサアルキル化合物のコンフォメーションを調べた結果、特異な平面形をとる場合があることを見いだした。興味深いことに、平面変態のオキサアルキル化合物は、類似構造を持つ直鎖アルキル化合物に比べ、非常に低い融点や結晶化阻害効果を有するなど興味深い物性を示すことを発見した。

2. 研究内容

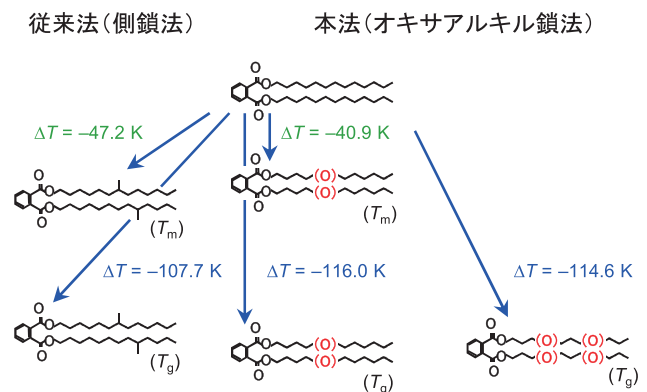
多くの有機材料はアルキル鎖を有するので、有機材料のアルキル鎖をオキサアルキル鎖で置換、または導入することにより、有機材料に新しい物性を付与することができる。本法は新しい分子間相互作用原理に基づくため、基礎データの集積が重要である。現在種々の機能性材料にオキサアルキル鎖を導入し、融点低下や結晶化阻害以外を含めどのような物性が得られるのかを調べている。

3. 成果

可塑剤に適用した例を示す。オキサアルキル鎖の導入により、従来の側鎖導入によるガラス転移点よりさらに低い転移点が得られた。さらに界面活性剤やグラフトポリマーなどに導入した結果、低ゲル化界面活性剤や、非常に低いガラス転移点を持つポリマーなどの作成に成功した。

4. 実用化に向けて

これまで知られていなかった、汎用性の高い有機材料改良法を提供できたことにより、新しい機能性材料が開発されることを期待する。



本研究の特徴・優位性

新技術の特徴は：

- (1) 有機材料全般に適用可能な抜群の汎用性を持ち、
- (2) 新しい分子間相互作用原理に基づくために新規機能素材開発の可能性があり、
- (3) 特殊な原料や合成法を必要としないので特別な設備開発の必要がなく、
- (4) 分子の幾何構造が単純なために分子設計による物性予測が定量的に可能であり、
- (5) 従来法とも併用が可能である、などである。

特許・論文・受賞

新規ジカルボン酸ジエステル化合物, 化学物質改質剤及びその利用・特開 2008-031149

参考 URL

道具を使用する手指複雑動作課題中の半球間抑制の変化

キーワード 半球間抑制, 同側運動野興奮性, 手指複雑動作課題, 経頭蓋磁気刺激

船瀬 広三 Kozo FUNASE

所属 総合科学研究科

役職 教授

E-mail funase@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 健康・スポーツ科学, 脳神経科学, 人間工学



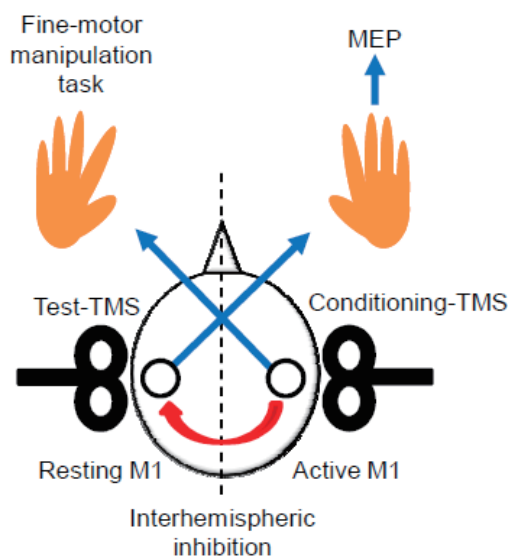
研究概要

1. 研究の背景

ヒトの随意運動を引き起こす運動指令を発する対側運動野の活動は脳梁を介して動作肢の同側運動野にも影響する。本研究では道具を使用する手指複雑動作中の半球間抑制の動態について経頭蓋磁気刺激を用いて調べた。

2. 研究内容

手指の単純収縮課題で同側運動野の興奮性が高まることは既に報告されているが、実際の生活場面で見られる様な道具を使用する複雑な手指動作課題中の同側運動野の興奮性変化については調べたところ顕著な興奮性増大が観察され、その背景メカニズムとしての半球間抑制の動態について検討した。



3. 成果

手指複雑動作中の同側運動野の興奮性増大は対側運動野からの半球間抑制の増大によって同側運動野内の抑制回路が脱抑制されることによって生じることが明らかとなった。

4. 実用化に向けて

リハビリテーション施設等における片麻痺患者の健側トレーニングによる患側へのリハビリテーション効果が期待できる。

本研究の特徴・優位性

従来行われていた単純な手指把握動作に比較して、より実生活で行われる箸を使った摘み動作によって同側運動野の興奮性が顕著に高まることが示された。

特許・論文・受賞

Changes in interhemispheric inhibition from the active to resting primary motor cortex during a fine-motor manipulation task. Morishita T, Uehara K, Funase K, Journal of Neurophysiology, in press, doi:10.1152/jn.00888.2011

Increased excitability and reduced intracortical inhibition in the ipsilateral primary motor cortex during a fine-motor manipulation task. Morishita T, Ninomiya M, Uehara K, Funase K, Brain Research, 1371: 65-73, 2011

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/funase/index1.htm>

ヒト型スフィンゴ脂質生産のための 高性能宿主酵母の創製

キーワード スフィンゴ脂質, セラミド, 酵母, 遺伝子組換え, 皮膚, バリアー, 保湿

船戸 耕一 Koichi FUNATO

所属 生物圏科学研究科

役職 准教授

E-mail kfunato@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 農芸化学, 境界農学, 内科系臨床医学



研究概要

1. 研究の背景

セラミドは乾燥敏感肌を伴う皮膚疾患に対する治療薬あるいは化粧品・美容健康食品の素材として大変注目されている。セラミドの原料としては、これまで牛などの動物由来のものが使われていたが、感染症の問題が指摘され、現在では米、小麦、大豆や芋などの植物性セラミドが主流である。しかし、植物性セラミドはヒトのセラミドと構造が異なる上に生産性が低いことから、それらを克服することが可能な新しい生産技術の開発が強く望まれていた。

2. 研究内容

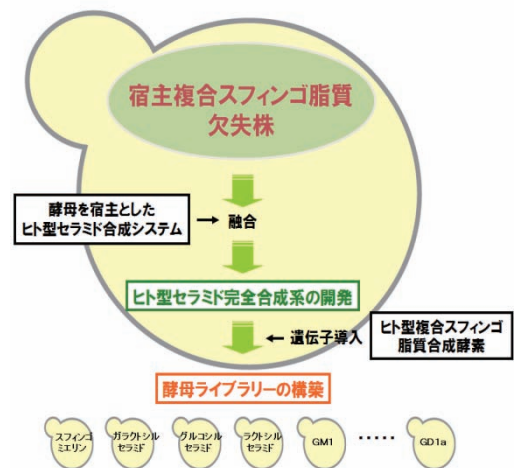
出芽酵母は有用物質生産のための宿主として化粧品、健康食品や医療産業の分野で幅広く利用されている。我々は、遺伝子組換え技術により、ヒト型セラミドを産生する酵母の開発に着手した。

3. 成果

出芽酵母のスフィンゴ脂質の生合成と代謝システムを改変・制御、必要なヒト遺伝子を導入し、更に遺伝子産物の局在を制御することにより、酵母内でヒト型セラミドを効率的に生産するシステムを開発することに成功した。

4. 実用化に向けて

現行のシステムはヒト型セラミドの一部が宿主の複合スフィンゴ脂質合成系を介して混成体に変換されるという重大な問題点を抱えている。この混成体の問題を解決するには、宿主の複合スフィンゴ脂質合成系を完全に欠失する株を樹立することが不可欠である。



今後の展開と産業利用

展開1	ヒト型セラミド完全合成系の開発
産業利用	安価で機能性の高いセラミドを市場に提供 ・既存産業の高層化・高付加価値化 ・美容・健康素材としてのセラミドの市場拡大に貢献
展開2	ヒト型スフィンゴ脂質の酵母ライブラリーの構築
産業利用	機能性素材としてのヒト型スフィンゴ脂質を市場に提供 動物モデルシステムとしての酵母ライブラリーの利用 薬剤スクリーニング系や抗脂質抗体産生のための利用 新たな臨床検査法の開発への応用

本研究の特徴・優位性

我々は、世界に先駆けて酵母内でヒト型セラミド（セラミドNS）を生産するシステムを開発した。生育可能な複合スフィンゴ脂質欠失株が構築できれば、その株にヒト型セラミド合成システムを導入することによって、生産効率の高い、つまり安価なヒト型スフィンゴ脂質とその酵母ライブラリーを市場に供給することが可能となり、スフィンゴ脂質産業の発展に大きく貢献できる。

特許・論文・受賞

特許番号 4737531, 国際特願 PCT/JP2008/059241, 国際特願 PCT/JP2008/05548

参考 URL

ニワトリを用いた医薬，検査薬への応用

キーワード ニワトリ型モノクローナル抗体，検査試薬，ヒト型抗体，抗体医薬，作成し難い抗体の作成

古澤 修一 Shuichi FURUSAWA

所属 生物圏科学研究科

役職 教授

E-mail sfurusa@hiroshima-u.ac.jp

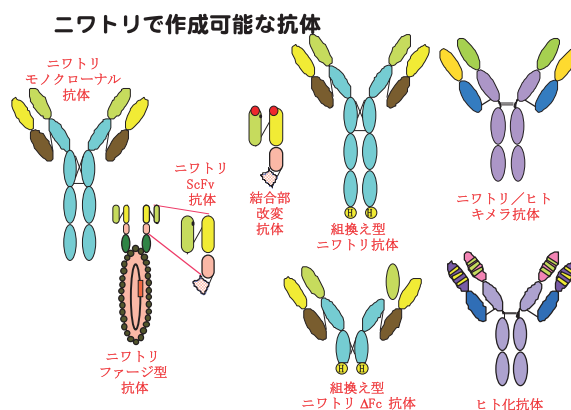
専門分野 応用獣医学，基礎獣医学，免疫学



研究概要

1. 研究の背景

モノクローナル抗体をマウスで作成する事は既に一般化している。しかしながら，マウスに免疫しても抗体価が上がらない抗原も多数存在し，免疫動物としてアルメニアンハムスターなどが使用されるようになった。それでもだめな場合として，抗体の抗原結合部位の遺伝子ライブラリーから無差別に抗原に結合するか否かの操作を繰り返して遺伝子操作法により作成する方法も開発されてきた。しかしながら，これらのどれにも欠点があり，抗体の抗原結合力の低下など，有用なモノクローナル抗体が作成出来ない状況の決定的な打開策には至っていない。我々が世界で初めて作成したニワトリ融合細胞を用いることにより，ほ乳類ではない鳥類に抗原を免疫することで，ほ乳類では作りにくい，かつ抗体の抗原への結合の親和性の高い抗体が得られるようになった。



2. 研究内容

各種の企業で作成に困難な状況に陥っている抗体作成，およびその組換えタンパク，キメラ型やヒト型抗体の作成，および分子生物学的に大量作成する事，および，絶えず，ニワトリ型モノクローナル抗体の利点を応用した，新規作成法などの開発を研究している。

3. 成果

現時点では，我々が構築して特許出願した方法で，各種医薬系の企業が求めるニワトリ型，ヒト型抗体の作成に成功し，各種の検査試薬や，医薬品としての実用化に向けた基礎実験データを出している。

4. 実用化に向けて

想定業界は医薬品，および検査の企業であるが，それ以外にも応用面では多様な業種がある。最近では，黒鯛の受精卵を認識する抗体の作成にも成功しており，水産業もその多様な業種の一部と言える。

本研究の特徴・優位性

ほ乳類と異なる鳥類（ニワトリやダチョウ）を用いた抗体作成が抗体業界だけでなく，インフルエンザ対策マスクなどとして脚光を浴びているが，これらのどの面においても，大量に，安価に，抗原との親和性が高い良い抗体を作ることができるのは，この共同研究を行っている我々のグループだけである。実際に，世界で一つだけ，病原性のプリオンタンパク質だけを認識し，アミノ酸構造の同じである正常なプリオンタンパクを認識しない抗体の作成にも成功している。

特許・論文・受賞

ニワトリ型モノクローナル抗体の生産方法，および当該生産方法によって生産されるニワトリ型モノクローナル抗体，登録番号 4273230（国内），松田治男，古澤修一，堀内浩幸，他，2011年3月4日，他4件

参考 URL <http://www.hiroshima-bm.com/>

ヒト疾患モデルマウスの作製と 新規治療法開発への応用

キーワード 遺伝子改変マウス (トランスジェニックマウス, ノックアウトマウス, ノックインマウス), ES細胞, ヒト疾患モデルマウス

本田 浩章 Hiroaki HONDA

所属 原爆放射線医科学研究所

役職 教授

E-mail hhonda@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 実験動物学 (1201), 腫瘍生物学 (1952),
血液内科学 (7209), 分子生物学 (5804)

研究概要

1. 研究の背景

ヒト疾患においては、様々な変異遺伝子が同定される。しかし、当該遺伝子変異が疾患発症の原因や進展に関与するかどうかを検証するためには、それをマウスなどの動物個体内で発現させ、疾患の表現型が再現されるかどうかを確認する必要がある。また、この様にして作製されたマウスは、貴重な疾患モデルとして、疾患発症機構の解析や新規治療法の開発など、様々な用途に活用されることが期待される。我々は、発生工学的手法を用いて、様々な遺伝子改変マウスの作製を行っている。

図1 DNAインジェクション

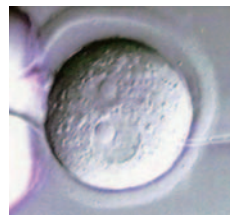


図2 ES細胞インジェクション



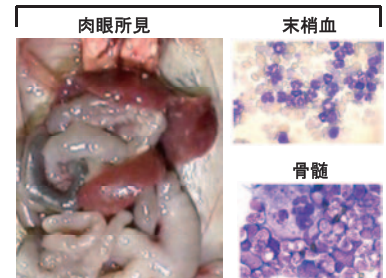
2. 研究内容

マウス作製の手法は、大きく1) DNA溶液をマウス受精卵前核に注入することにより作製するトランスジェニックマウス (図1) と、2) 相同組み換えしたES細胞をマウス胚盤胞に注入することにより作製するノックアウトマウス・ノックインマウス (図2) に大別される。後者の手法から作製されたキメラマウスも図示する (図3)。我々はこれらの手法を用いて様々なマウスラインを樹立し、表現型の解析を行うと共に、疾患発症の病態生理の解明を行う。

図3 キメラマウス



図4 慢性骨髄性白血病モデルマウス



3. 成果

我々は、慢性骨髄性白血病 (CML) の原因遺伝子と考えられているキメラ遺伝子 *p210BCR/ABL* を造血前駆細胞で発現するトランスジェニックマウスを作製し、CMLの病態を呈するマウスラインの作製に成功した (図4)。このマウスは世界で初めてCMLトランスジェニックモデルの成功例であり、安定して *p210BCR/ABL* を子孫に伝達し、再現性良くCMLの病態を呈するところから、これまで多くの研究室に配付されCML研究に応用されている。また、我々は国内・国外の多くの大学や研究所と共同で数多くの遺伝子改変マウスを作製し、当該遺伝子の個体レベルでの機能解析、および疾患発症における関与について研究を行っている。

4. 実用化に向けて

ヒト疾患モデルマウスを作製し、疾患発症機構を解析するとともに新規治療法の開発を目指して実験を行っているため、医学界・製薬業界などへの貢献が想定される。

本研究の特徴・優位性

発生工学的手法を用いることにより、目的遺伝子を発現増強したマウス、発現欠失したマウス、また点突然変異を導入したマウスなど様々な変異マウスラインを作製することが出来る。また、蛍光遺伝子を挿入することにより、目的遺伝子を可視化することも可能である。この技術を用いることにより、通常の遺伝子や細胞レベルの実験では解析することが出来ない、個体レベルでの遺伝子機能やヒト疾患への関与について検討することが可能となる。

特許・論文・受賞

論文: 1st, last, or corresponding author: PNAS (2011), J Immunol (2010), Hepatology (2010), Dev Biol (2010), Oncogene (2010, 1999), Blood (2000, 1999, 1998, 1995, 1994), Oncogene (2008), Nature Genet (1998)
Coauthor: Nature (2009), Immunity (2008), Human Mol Genet (2005), J Exp Med (2004), Mol Cell Biol (2004, 2000, 1997), Blood (2003, 1999, 1998), J Biol Chem (2002, 1997), EMBO J (2000), PNAS (1998)

受賞: 1) 日本血液学会奨励賞 (1995) 2) 日本内科学会奨励賞 (1998)
3) 日本癌学会奨励賞 (2000) 4) Human Frontier Science Program Organization Long-Term Fellowship Award (2000)
5) 国際研究促進審議会 (International Research Promotion Committee) 国際金賞 (2011)

その他: これまで我々の研究室で作製した多くの遺伝子改変マウスは理研バイオリソースセンターに寄託し、国内・国外の大学および研究所の使用希望者に配布を行っている。詳しくは、理研バイオリソースセンターのHP (「<http://www.brc.riken.go.jp/lab/animal/>」を参照のこと)

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/sosai/top.html>

タバコ培養細胞に存在する3種類の エノン還元酵素の構造・機能解析

キーワード 植物培養細胞, エノン類還元酵素

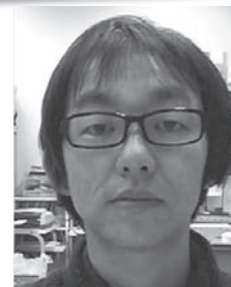
松嶋 亮人 Akihito MATSUSHIMA

所属 自然科学研究支援開発センター

役職 助教

E-mail masha@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 複合化学



研究概要

1. 研究の背景

植物には二次代謝に関与する酵素系が多く存在している。酵素を用いた有機合成反応の利点は、酵素が化合物の立体構造を固定し反応を触媒することで、キラリティを有する化合物を効率的に合成することである。タバコ培養細胞からはこれまで3種類のエノン還元酵素がえられており（図1）、機能解析を行っている。

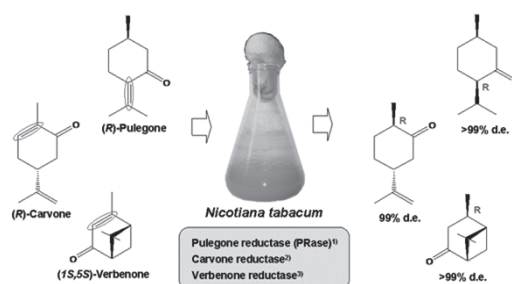


図1

2. 研究内容

タバコ培養細胞に存在する3種類のエノン還元酵素の構造を、その遺伝子をクローニングすることにより解析している。また、得られた遺伝子を大腸菌で過剰発現することで機能解析している。3種類の還元酵素のうち二種類はすでに構造解析が終わり、残る一つの還元酵素の構造および機能を解析している。3種類の還元酵素はいずれもエノン類の炭素=炭素二重結合の還元を触媒しているが（図2）、基質の選択性、立体選択性が異なるため、これらを比較することで、還元酵素一般の基質選択性や立体選択性に新たな知見を得られる可能性がある。

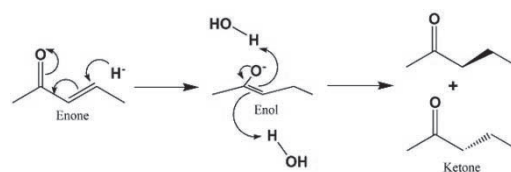


図2

3. 成果

これまで、タバコ培養細胞から、プレゴン還元酵素、ベルベノン還元酵素の構造を解析してきた。大腸菌で発現したプレゴン還元酵素には立体選択性が無く、(Bovine serum albumin)を加えることで、立体選択性が向上した。したがって、プレゴン還元酵素には立体制御因子が存在する可能性が示唆された。

4. 実用化に向けて

この研究は医薬品中間体等への応用が期待できる。しかし、立体制御因子が特定されていないため、より正確な立体制御が必要となる。また、酵素反応の特徴として、基質の選択性があるため、酵素の立体構造のより詳細な情報が必要である。

本研究の特徴・優位性

酵素反応は厳密な立体制御と温和な反応条件が、一般の有機合成とは異なる。つまり、壊れやすい構造や、複数の官能基を有する化合物での局所的な反応を触媒することができる可能性がある。したがって、キラリティを生み出すことが必要でさらに、複雑な化合物である医薬品中間体合成への応用が期待できる。

特許・論文・受賞

- Toshifumi Hirata, Akihito Matsushima, Yuya Sato 他5名, *J. Mol. Cat. B: Enz.*, 59, 158-162 (2009).
- Akihito Matsushima, Yuya Sato, Miki Otsuka 他3名, *Bioorg. Chem.*, 36(1), 23-28 (2008).

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/ricentr/>

沖縄亜熱帯植物由来の新規有用化合物の探索

キーワード 天然物, 亜熱帯植物, 沖縄, 癌, 多剤耐性

松浪 勝義 Katsuyoshi MATSUNAMI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail matunami@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 医歯薬学, 薬学, 創薬化学



研究概要

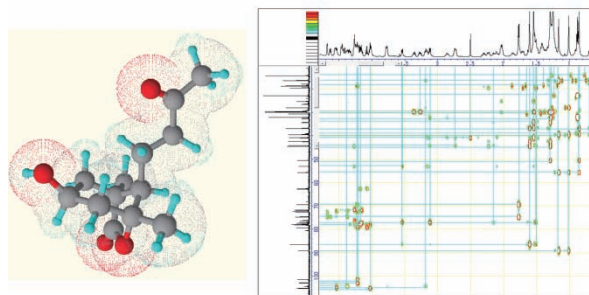
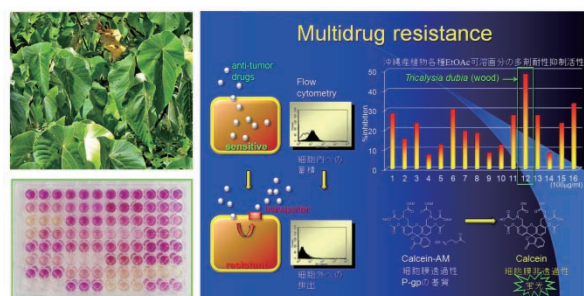
1. 研究の背景

数多くの抗癌剤が臨床応用されているにも関わらず、いまだに死因のトップは癌である。新規抗がん剤の探索研究は現在でも継続して取り組まなければならない重要な課題である。

2. 研究内容

琉球諸島は日本における植物の固有種、貴重種の宝庫であり、天然物化学的に貴重な資源を提供してくれている。近年高まっている資源ナショナリズムの考えから自国の資源をもとにして、その利用価値を見出すことは今後重要である。

沖縄亜熱帯域で採集した植物抽出物から、ヒト癌細胞増殖抑制活性、多剤耐性抑制活性試験の結果をもとに、その活性本体を単離・精製し、活性を詳細に検討する。また、その化学構造を種々のスペクトルデータおよび化学的方法により明らかにする。



3. 成果

植物抽出物中には数多くの化合物が含まれる。複数種の植物サンプルについて検討を行った結果、その中に存在する極微量活性成分を多段階の精製過程を経て単離・構造解析し、活性本体を明らかにした。

4. 実用化に向けて

医薬品業界において、新規化学構造を持ち生物活性の良好な化合物はそれ単独で潜在的特許性を持つ。また、創薬リード化合物として誘導体合成などの創薬研究に貢献できる。

本研究の特徴・優位性

合成化学的手法により多くの医薬品が開発されているが、元をたどれば天然資源から見出された化合物に関連していることが多い。天然物化学研究では、常に化学構造が新規であることを目指しており、必然的に特許性の重要な点をクリアしている。生物活性の良好な化合物は医薬品開発へと展開できる可能性がある。

特許・論文・受賞

日本薬学会 中国四国支部 奨励賞 (2009)

日本生薬学会 学術貢献賞 (2011)

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/~shoyaku/>

歯肉マッサージにおける自作電動歯肉マッサージ器の有用性についての評価

キーワード 歯肉, マッサージ, 歯間乳頭, 血流

松本 厚枝 Atsue MATSUMOTO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 講師

E-mail atu@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 社会系歯学



研究概要

1. 研究の背景

口腔の健康を保つためには、歯と歯肉の疾病予防が大切である。このためには、歯垢の清掃だけでなく、歯肉の健康を維持することも必須である。各種歯肉マッサージ法の有効性について比較検討している。



図1 自作電動歯肉マッサージ器

2. 研究内容

歯肉を直接マッサージする方法として、4種類の方法（歯ブラシ、手指で歯肉を叩く方法、手指で擦る方法、自作電動歯肉マッサージ器）を用いた。部位は、上顎右側中切歯と側切歯間の唇側歯間乳頭とし、10秒間のマッサージ後、レーザードップラー血流計を用いて血流量を測定した。

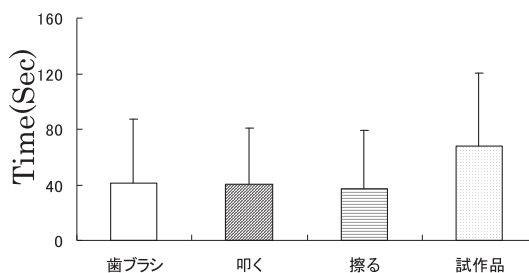


図2 各種歯肉マッサージ時の血流増加の持続時間

3. 成果

プラークコントロールに加えて歯肉マッサージを行うことは、末梢の血液循環を活性化することから、歯周疾患の予防や口腔の健康の保持増進に効果的であると考えられる。本研究で自作した電動歯肉マッサージ器の使用により歯肉血流量は増加した。また、自作電動歯肉マッサージ器の血流量増加持続時間は、歯ブラシと比べて長かった。このことは、自作電動歯肉マッサージ器が、歯肉マッサージ方法の新たな選択肢となることを示唆している。

4. 実用化に向けて

電動歯ブラシを製造している企業における製作を期待する。
チップの材質が軟らかく、長期に渡って使用できる物としたい。

本研究の特徴・優位性

現在、電動の歯肉マッサージは、ゴムの歯ブラスタイプの物は販売されているが、チップタイプの物は販売されていない。

試作の電動歯肉マッサージ器は、チップタイプになっており振動がコル部（歯肉炎の初発部位）に直接届く物である。また、反復回転での振動となっており、歯肉を傷つけることはない。

特許・論文・受賞

松本 厚枝, 日本歯科衛生学会雑誌

参考 URL <http://www.hiroshima-u.ac.jp/bimes/>

カエル幼生の性を色で識別する系統の確立

キーワード 性, カエル, 環境ホルモン, 突然変異

三浦 郁夫 Ikuo MIURA

所属 理学研究科

役職 准教授

E-mail imiura@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 環境学, 基礎生物学



研究概要

1. 研究の背景

両生類は、ライフサイクルを通して陸と水、両方の環境下に生息し、環境の変化に高い感受性を示すことから、動物の性を攪乱する環境ホルモンの検出に適している。しかし、発生初期にしかも簡便に遺伝的な雌雄を識別することができなかった。

2. 研究内容

野外で見つかったカエルの色彩変異体を野生型と交配し、その雑種オスをさらに変異体メスへ戻し交配することによって子孫の性と色彩との連関を調べた。

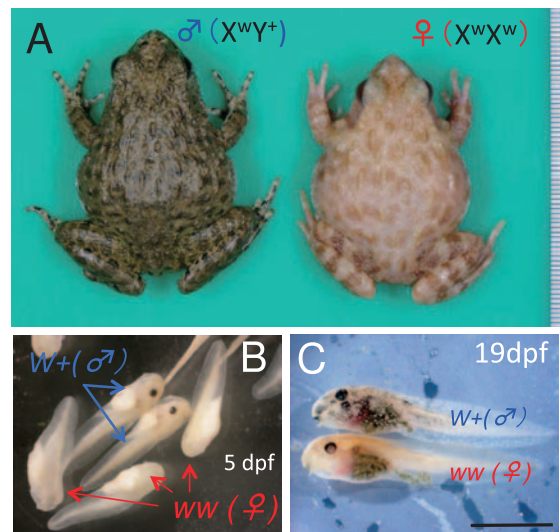
3. 成果

ツチガエルのひとつの色彩変異体 (whitish-yellow) では、雄が全て野生型 ($X^{w^+}Y^+$), メスが全て色彩変異型 ($X^{w^+}X^w$) となっ

た (図 A)。受精後5日目の幼生ですでに両者を識別することができた (図 B)。この系統を用いて、雌雄で特異的に発現する6つの遺伝子を同定した。さらに、この系統は、テストステロンおよびエストラジオールの両方に対して高い感受性を示し、両方向への性転換が容易に誘導されることがわかった。

4. 実用化に向けて

本系統は、1) 性ホルモンに高い感受性を示すためオスからメス、メスからオスへ、両方向に性転換し、2) 発生の早い段階から雌雄を色で識別できるため、化学物質が及ぼす生殖腺の性分化への影響を調べる上で有効である。



本研究の特徴・優位性

水陸両方に生息する四足動物、一腹で 1,000 個以上の卵を生む (遺伝的に均一な多くの幼生)、性ホルモンに対する高い感受性と両方向への性転換、遺伝的雌雄の容易な識別という点で、環境ホルモン査定に有用

特許・論文・受賞

Miura et al. (2011) Sexual Development 5:250-258.

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/%7eamphibia/miura/first.html>

顎骨骨幹異形成症の原因遺伝子 TMEM16E/GDD1 の機能解析

キーワード 遺伝子, 遺伝子産物, 骨系統疾患, 筋疾患

水田 邦子 Kuniko MIZUTA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail mihta@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 外科系歯学

研究概要

1. 研究の背景

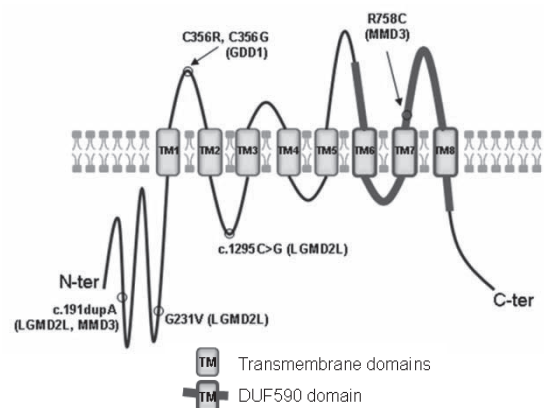
われわれ研究グループは常染色体優性の遺伝性骨系統疾患である顎骨骨幹異形成症 (GDD) と常染色体劣性遺伝する肢帯型筋ジストロフィー (LGMD2L) の疾患責任遺伝子として全 22 エクソンからなる新規遺伝子 *TMEM16E/GDD1/ANO5* の同定に成功した (Tsutsumi S et al., *Am J Hum Genet.* 2004, Bolduc V et al., *Am J Hum Genet.* 2010)。以降 *TMEM16E* 遺伝子産物の機能解析研究を行ってきた。

2. 研究内容

TMEM16E 遺伝子および遺伝子産物の役割を明らかにすることを目的として, *TMEM16E* 蛋白の細胞内局在, 組織分布の検討を行ってきた。

3. 成果

マウス *TMEM16E* 蛋白が膜貫通型の糖蛋白で, 細胞内の低比重膜画分に多く存在することが明らかとなった。また, *TMEM16* は遺伝子ファミリー (*TMEM16A~K*) を形成しているが *TMEM16A*, *TMEM16B* がカルシウム依存性 Cl⁻ チャンネルとして機能することが相次いで報告された。TMEM16E 遺伝子産物はカルシウム添加の有無にかかわらずクロライドチャンネル活性を認めず, カルシウム依存性クロライドチャンネル機能とは異なった機能を持つことが予想される。また, *TMEM16A* との比較により *TMEM16E* 独自の特徴として, 顕著なタンパク不安定性を見出すとともに, 筋細胞特異的な *TMEM16E* タンパクの安定化を見出した。



TMEM16E 遺伝子産物の予測2次構造と GDD および LGMD2, MMD3 で同定された変異の相対的位置

4. 実用化に向けて

TMEM16E 遺伝子は骨疾患のみならず筋ジストロフィーの疾患遺伝子としても同定されたことから, その機能を解明することは, 骨粗鬆症や様々な筋疾患の病態の理解や治療法の確立に寄与する可能性がある。

本研究の特徴・優位性

GDD は日本で初めて疾患概念が定義され, また, 原因遺伝子 *TMEM16E* の同定も本邦でなされた。

GDD の原因遺伝子のマッピングならびに同定はわれわれ研究グループが世界に先駆けて行ったものであり, 現時点で他の追従を認めていない。

特許・論文・受賞

- Bolduc V, Marlow G, Boycott KM, Saleki K, Inoue H, Kroon J, Itakura M, Robitaille Y, Parent L, Baas F, **Mizuta K**, Kamata N, Richard I, Linssen WH, Mahjneh I, de Visser M, Bashir R, Brais B: Recessive mutations in the putative calcium-activated chloride channel Anoctamin 5 cause proximal LGMD2L and distal MMD3 muscular dystrophies. *Am J Hum Genet.* 2010 Feb 12;86(2):213-21.
- **Mizuta K**, Tsutsumi S, Inoue H, Sakamoto Y, Miyatake K, Miyawaki K, Noji S, Kamata N, Itakura M: Molecular characterization of GDD1/TMEM16E, the gene product responsible for autosomal dominant gnathodiaphyseal dysplasia. *Biochem Biophys Res Commun.* 357:123-32, 2007.
- Tsutsumi S, Inoue H, Sakamoto Y, **Mizuta K**, Kamata N, Itakura M: Molecular cloning and characterization of the murine gnathodiaphyseal dysplasia gene GDD1. *Biochem Biophys Res Commun.* 331:1099-106, 2005.

革新的な負荷プロトコルを用いた オッセオインテグレーション強化法の開発

キーワード 静的荷重, インプラント, オッセオインテグレーション

宮本 泰成 Yasunari MIYAMOTO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail yasunari@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 補綴系歯学



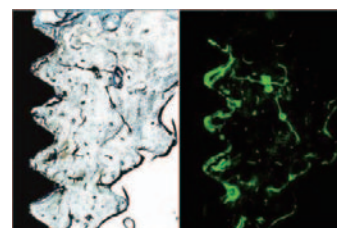
研究概要

1. 研究の背景

インプラント治療の成功の鍵とされるオッセオインテグレーションをある一定の荷重をインプラントに負荷することで強化することを目的としている。

2. 研究内容

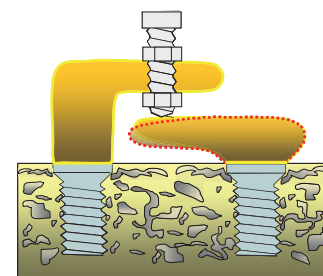
動物実験により、規格化した静的および動的荷重をインプラントに負荷し、周囲骨の動態を評価することで、荷重がインプラント周囲骨に及ぼす影響を検討した。



周囲骨の高いリモデリング活性

3. 成果

規格化された過度な静的荷重をインプラントに負荷した場合に、負荷早期に一時的にインプラント周囲骨に高いリモデリング活性が惹起されることを解明した。この手法を応用してオッセオインテグレーションの強化法を開発する。



荷重負荷装置

4. 実用化に向けて

実際の臨床応用に向けて、負荷方法を今後、検討する必要がある。

本研究の特徴・優位性

この手法が確立できれば、オッセオインテグレーションの長期維持がより確実となる。さらに、骨質の悪い患者の治療や骨吸収が認められたインプラントにも応用でき、今後のインプラント治療の発展に大きく貢献できる。

特許・論文・受賞

The International Journal of Prosthodontics

参考 URL

生産システム技術の歯科医療への応用

キーワード 生体医工学, CAD/CAM/MP, シミュレーション, 生産管理

村山 長 Takeshi MURAYAMA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail murayatk@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 人間医工学, 歯学, 情報学, 機械工学



研究概要

1. 研究の背景

医療の分野では、治療や人体修復のため、様々な物が製作されているが、その製作の多くは手作業であり、効率化されていないため。

2. 研究内容

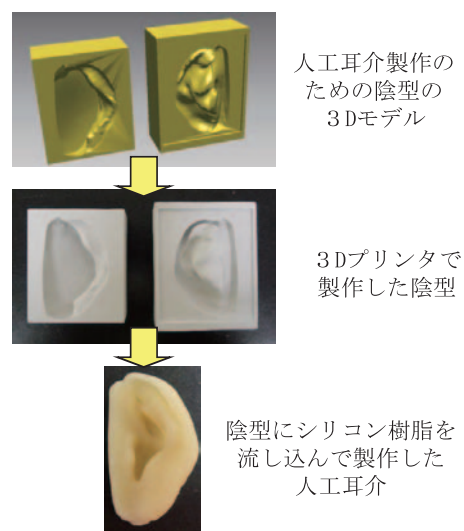
工業分野での生産システム技術を医療に応用することにより、医療でのものづくりの効率化を図る方法を検討した。具体的には、人体の一部を欠損した人のために使用する人工ボディをCAD (Computer-aided Design) /CAM (Computer-aided Manufacturing) と3Dプリンタにより製作する方法などを検討した。

3. 成果

開発した方法により、指と耳介の人工ボディを製作できることを示した。

4. 実用化に向けて

実用化のためには製作時間をさらに短縮する方法を検討する必要がある。



本研究の特徴・優位性

コンピュータに保存した3Dモデルを用いることにより、人工ボディが劣化した際に同じものを容易に製作できる。

特許・論文・受賞

参考 URL

放射線細胞死の分子機構と それを利用した放射線防護剤の研究開発

キーワード 放射線防護剤, 細胞死, アポトーシス, p53, オルトバナジン酸ナトリウム

森田 明典 Akinori MORITA

所属 原爆放射線医学研究所

役職 助教

E-mail morita@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 放射線科学 (内科系臨床医学)



研究概要

1. 研究の背景

p53 阻害剤は、被ばく後の高感受性組織の過剰な細胞死の原因となる p53 を一過的に抑制することで急性障害を軽減する新しいタイプの放射線防護剤であり、放射線被ばく事故での救命への応用だけでなく、その正常組織選択性から放射線治療の線量限度、抗がん剤の投与量制限を克服する副作用軽減剤としての応用が期待されている。

2. 研究内容

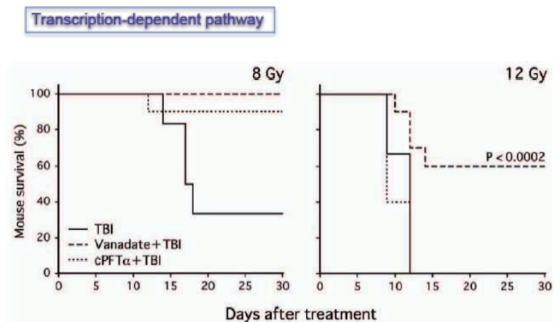
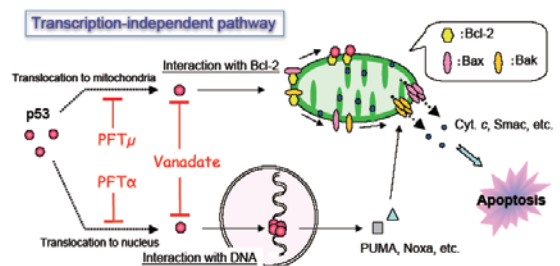
p53 依存性の放射線誘発アポトーシスを引き起こす細胞株の放射線細胞死や、放射線全身照射マウスの急性障害をモデルとして、候補化合物の p53 阻害剤としての活性評価を行った。

3. 成果

強力な放射線誘発アポトーシス抑制作用を有するオルトバナジン酸ナトリウム (バナデート) の作用機構が、p53 転写依存性・非依存性の両アポトーシス経路を抑制する阻害剤として機能し、放射線被ばく後のマウス腸死を克服できる初めての p53 阻害剤であることを発見した。現在、p53 分子内に存在する亜鉛イオン結合部位を標的とする新規 p53 阻害剤を研究開発中。

4. 実用化に向けて

これまでに米国 FDA に承認された防護剤は、被ばく前投与が前提の抗酸化剤アミフォスチン (商品名 Ethylol) のみであり、この防護剤には低血圧の副作用があることから投与量も制限されている。アミフォスチンに匹敵する防護効果を示すバナデートは、被ばく後投与でも有効性を示す貴重な防護剤であるものの、過剰量の投与ではマウスへの致死毒性も認められた。バナデート効果を応用した防護剤・緩和剤開発では細胞毒性の低減化を図りたい。



本研究の特徴・優位性

p53 阻害剤は、放射線療法の際に副作用として生じる正常組織障害を軽減する防護剤としての応用が期待されている。多くのがん細胞では p53 に変異や発現抑制、あるいはウイルス由来因子による不活性化が見られ、p53 機能が抑制されていることが正常組織との最も大きな違いとなっている場合が多い。そのため p53 阻害剤と放射線の併用療法は、生物学的選択性に優れた治療戦略としてだけでなく、適用可能ながんが多く見込まれることも有利な点として挙げられる。

特許・論文・受賞

Cancer Res. 70, 257-265, 2010; Cell Death Differ. 13, 499-511, 2006.

日本放射線影響学会第 53 回大会・奨励賞, 日本放射線影響学会第 50 回大会・優秀発表賞 (ポスター部門)

参考 URL http://www.nirs.go.jp/information/press/2009/02_12.shtml

慢性疾患疾病管理プログラムと ケア提供システムの開発

キーワード 慢性疾患, 疾病管理, 教育プログラム, 教材

森山 美知子 Michiko MORIYAMA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail morimich@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 臨床看護学



研究概要

1. 研究の背景

疾病構造が感染症から非感染症に変化したにも関わらず、わが国の医療提供体制は急性期の入院治療に重心を置く構造のままであり、ここに多くの非効率と非効果が生じている。慢性疾患は、長期にわたっての自己管理＋医療者との協働（co-management）が必要で、患者教育プログラム・教材とそれを提供する新たなシステム構築が必須である。

2. 研究内容

- ①糖尿病, 糖尿病腎症, CKD (慢性腎疾患), COPD (慢性閉塞性肺疾患), 脳梗塞, 心筋梗塞, 慢性心不全, がん (症状マネジメント等) の教育教材とプログラムを開発し, 臨床実験を行った。
- ②高齢者の閉じこもり予防, 慢性疾患管理を中心に, コミュニケティの活性化, 健康指標の向上をめざし, コミュニティ・オーガニゼーションを行っている。また, 高齢者の健康指標向上プログラムの開発を行っている。
- ③これらのサービスを有効に提供していくために, 新たなシステム構築を, 都市部の高齢化した団地, 市町, 離島・へき地・被災地等で実施している。



COPD教材とプログラム

3. 成果

- ①については, 対照群に比べ, 介入群において生理学的指標, 心理社会的指標, QOL が統計的に有意に向上し, 再入院も再発も有意に少なく, 効果を上げている。
- ②及び③については, 実証実験中である。



糖尿病腎症教材とプログラム

4. 実用化に向けて

2010年12月に大学発ベンチャー 株式会社 DPP ヘルスパートナーズを設立し, 医療保険者 (市町 (国民健康保険) や協会けんぽ, 企業の健康保険組合, 個人に対してサービスを提供している。また, 省庁の助成金を受け, 被災地に新しい慢性疾患管理のネットワークを構築しつつある。日本全体に新たな慢性疾患管理システムを構築するために, IT システム, ネットワーク関係, 教材開発関係の多くの企業の助成が必要である。

本研究の特徴・優位性

他に類似する研究や企業はなく, あっても一次予防 (特定保健指導) にとどまるか, 疾患が限定されており, 研究成果をベースに幅広く慢性疾患管理のプログラムとシステムを提供するところは, 日本にはない。また, 当講座は慢性疾患看護専門看護師を養成するプログラムを有しており, 優秀な看護師の教育と研究とがセットで行われているところに優位性がある。

特許・論文・受賞

Otus, Moriyama: Effectiveness of an educational self-management program for outpatients with chronic heart failure. Japan Journal of Nursing Science,8, 140-152 2011/8 DOI: 10.1111/j.1742-7924.2010.00166.x. 加澤佳奈, 森山美知子: 行動変容が困難な糖尿病腎症患者へのセルフマネジメント支援. 日本慢性看護学会誌, 5 (2), 48-52,2011. Moriyama et al. Efficacy of a self-management education program for people with type 2 diabetes: Results of a 12 month trial. Japan Journal of Nursing Science,6 (1) :51-63,2009 (日本看護科学学会優秀論文賞)

参考 URL

株式会社 DPP ヘルスパートナーズ <http://dpphp.jp/>
 広島大学大学院医歯薬学保健学研究科 成人看護開発学 <http://home.hiroshima-u.ac.jp/seijin/index.html>

ツメガエルの変態における甲状腺ホルモン受容体の
発現量による甲状腺ホルモン感受性の調節

キーワード 両生類, 変態, 甲状腺ホルモン, 甲状腺ホルモン受容体, アポトーシス

矢尾板 芳郎 Yoshio YAOITA

所属 理学研究科

役職 教授

E-mail yaoita@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 発生生物学, 分子生物学



研究概要

1. 研究の背景

両生類の変態においては、甲状腺ホルモン（TH）の増加に従って既定の順序で一連の大規模な作り替えが起きる。後肢形成は低濃度の TH に反応して生じるが、尾の退縮はその一ヶ月後、TH が最大になるクライマックスに見られる。

2. 研究内容

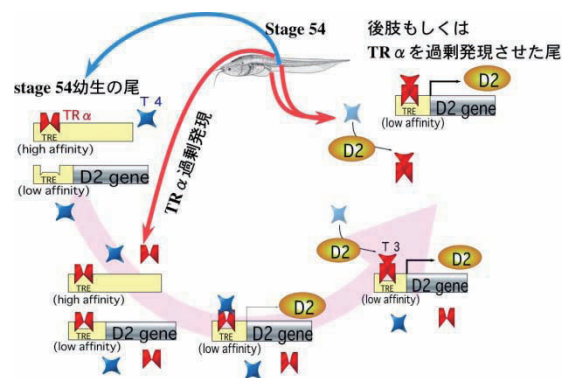
組織特異的な作り替えのタイミングの分子基盤を研究するために、甲状腺ホルモン受容体（TR）発現ベクターをツメガエル幼生の尾の筋細胞に導入して低濃度の TH で処理し、TR 過剰発現細胞のアポトーシスを解析した。

3. 成果

TR 過剰発現している尾の筋細胞は低濃度の thyroxine (T4) で死んだ。この細胞死は、T4 を T3 (活性型) に変換する type 2 iodothyronine deiodinase (D2) を介して起きた。D2 mRNA は低濃度の TH に処理された TR 過剰発現細胞で誘導された。D2 遺伝子プロモータは TR 低親和性の TH 応答配列を含んでいた。これらの結果は、尾の筋細胞が TR 過剰発現により D2 活性を介して低濃度 TH に反応できるようになり、TH シグナル応答が促進されることを示している。私たちは、低濃度 T4 への細胞応答性を増大させる positive feedback loop モデルを提唱する。

4. 実用化に向けて

この研究は基礎研究であり、両生類の変態で、なぜ後肢の成長が尾の退縮の前に起きるかを説明している。



本研究の特徴・優位性

特許・論文・受賞

Genes to Cells (in press)

Omics 解析による 新規癌診断・治療標的の同定

キーワード 癌関連遺伝子, 新規診断・治療開発, 消化管癌

安井 弥 Wataru YASUI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

E-mail wyasui@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 人体病理学, 実験病理学



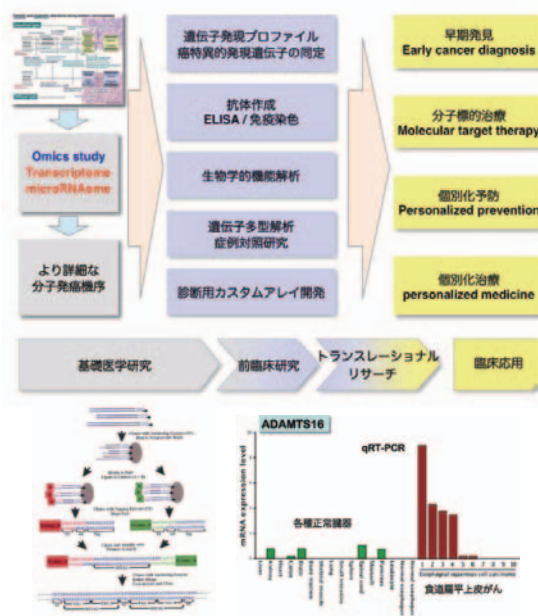
研究概要

1. 研究の背景

Omics 研究を推進し、遺伝子をはじめとする様々な生命現象の発現情報の全体像を詳細に把握し、消化管癌の発生・進展の分子基盤を理解することによって、新しいシーズを発見し、それを標的とした診断・治療・予防へと展開する。

2. 研究内容

Transcriptome dissection の方法として、定量性・再現性に優れた serial analysis of gene expression (SAGE) 法と診断・治療標的として最適な膜蛋白あるいは分泌蛋白コード遺伝子を効率よく同定できる *Escherichia coli* ampicillin secretion trap (CAST) 法を用いている。対象として、食道癌、胃癌、前立腺癌を解析し、同定した新規遺伝子について機能解析を行なった。また、これらの癌に特異的な発現を示す microRNA を同定し、標的遺伝子や機能についての解析を進めている。



3. 成果

世界最大規模の胃がん SAGE ライブラリーを作成した。Reg IV, OLFM4, ADAMTS16, SPC18, DSC2, TSPAN8 などの胃癌、食道癌の新しい診断・治療標的を同定した。胃癌の種類・進行・転移・に関連した microRNA を同定し、予後因子になることを示した。

4. 実用化に向けて

新しく同定されたがん特異的遺伝子について、診断系の構築、機能解析による治療開発を行なうことにより、早期診断、新しい分子標的治療につなげることができる。診断システムの構築、多施設大規模スタディーによる検証、トランスレーショナルリサーチが重要である。

本研究の特徴・優位性

SAGE 法は、マイクロアレイで解析できない遺伝子を同定できる。胃癌の解析は世界で 4 カ所しか行なわれておらず、日本では当研究室のみである。CAST 法による胃癌、前立腺癌の解析は世界でも当研究室のみで行なっている。特長的な解析により、ユニークな標的の同定が可能である。

特許・論文・受賞

特願 2007-015630, 特願 2008-005023, Cancer Res, PNAS, Lancet Oncol, Nature Med, Gastroenterology, Oncogene 2008 年日本病理学賞

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/byori1/>

Thrust plate hip prosthesis の臨床的ならびに X線学的検討 – 179 関節の 5-14 年経過観察 –

キーワード a bone preserving prosthesis; thrust plate prosthesis; THA

安永 裕司 Yuji YASUNAGA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 寄附講座教授

E-mail yasuyuji@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 医用生体工学・生体材料学



研究概要

1. 研究の背景

Thrust plate hip prosthesis (TPP) は 1978 年にスイスの Huggler らによって開発された骨温存型の人工股関節である。髓内挿入型の従来のステムは 2 軸性であるのに対して、TPP は 1 軸性で荷重伝達がより生理的である。

2. 研究内容

変形性股関節症 (OA) 87 関節, 大腿骨頭壊死症 (ON) 92 関節に対して TPP を用いて関節置換を行った。手術時平均年齢は OA 群 55 歳, ON 群 47.4 歳であり, 平均観察期間は OA 群 97 ヶ月, ON 群 104 ヶ月であった。

3. 成果

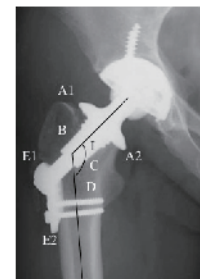
Merle d'Aubigne の臨床評価は OA 群で術前 8.2 から最終観察時 16.9 へ, ON 群では 9.1 から 16.6 へ改善した。術後早期の機械的弛みは OA 群で 2 関節, ON 群で 1 関節に生じた。ON 群の 1 例で術後 5 年時に晩期感染のため両側の TPP を抜去した。ON 群の 2 関節で術後 10 年時に lateral plate 部での骨折を生じ, 再置換した。

TPP の抜去をエンドポイントとした生存率は, 術後 13 年で OA 群 97.7%, ON 群 90.3%であった。

4. 実用化に向けて

TPP は 2006 年に機能ならびに材質の不備によらない理由で製造中止となった。

骨温存と生理的荷重伝達の観点から優れた人工股関節であり, 長期成績も従来の人工股関節と遜色はない。1 日も早い復活が望まれる。



本研究の特徴・優位性

骨温存型であるため, 若年者でやむを得ず人工股関節置換術を適応とする場合に有用なインプラントである。

近年, 骨温存が可能なメタルオンメタルの表面置換型人工股関節が注目されていたが, 金属摩耗粉が原因と考えられる偽腫瘍などの副作用が, 多施設から報告されつつある。

TPP は上述のような副作用はなく, 安全な人工股関節である。

特許・論文・受賞

Arch Orthop Trauma Surg. 2012 132:547-54.

Arch Orthop Trauma Surg. 2004 124:357-62.

J Orthop Sci. 2003;86:818-22.

参考 URL

ヒト頭蓋骨間葉系幹細胞を応用した神経再生

キーワード 骨間葉系幹細胞, 神経再生, ヒト

山口 智 Satoshi YAMAGUCHI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail satoya@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 医歯薬学, 外科系臨床医学, 脳神経外科学



研究概要

1. 研究の背景

多分化能を有する幹細胞を利用した再生医療が注目されており、神経領域においても重症疾患の治療を目指して再生医療が試みられている。

2. 研究内容

ヒト頭蓋骨間葉系幹細胞は頭蓋骨骨髄に存在するが、頭蓋骨は発生学的に四肢の骨と異なり神経外胚葉起源である(四肢の長管骨は中肺葉)ため、脳・脊髄と由来を同じくする間葉系幹細胞を使用することで神経系への分化を促進できる可能性がある。脳神経外科手術にて採取したヒト頭蓋骨間葉系幹細胞を体外で培養し、神経系細胞への分化誘導能を研究する。

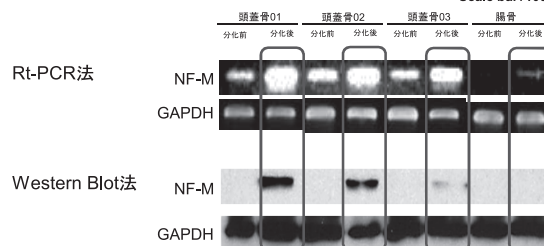
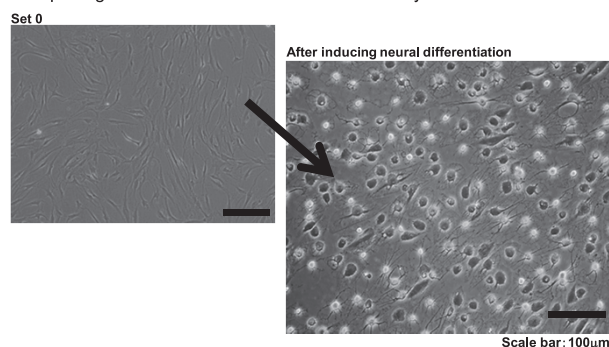
3. 成果

頭蓋骨骨髄より間葉系幹細胞を採取培養し、神経分化させると、双極性・多極性の球状細胞がコントロール群の間葉系幹細胞より多く見られ、また分子生物学的解析を行うとコントロール群より神経分化マーカーを強く発現していた。

4. 実用化に向けて

重症神経疾患に対しては手術、薬剤など現在の治療には限界があり、ヒト頭蓋骨間葉系幹細胞の有用性が確立すれば新たな治療法を開発していくことができると考えられる。

Morphological features of human skull mesenchymal stem cells



本研究の特徴・優位性

頭蓋骨間葉系幹細胞の研究は国内外に例をみないものであり、非常に独創性が高い研究と考えられる。

頭蓋骨は発生学的に神経と同じ神経外胚葉起源であり、より効率よい神経系への分化を促進できる可能性があると考えられる。

特許・論文・受賞

脳腫瘍の自動画像診断システムの開発

キーワード 脳腫瘍, 鑑別診断

山崎 文之 Fumiyuki YAMASAKI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail fyama@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 脳神経外科



研究概要

1. 研究の背景

脳腫瘍の術前鑑別診断は通常の画像診断では困難である。術前画像診断は手術などの治療方針に大きく影響するため、正確な術前画像診断は極めて重要である。われわれは advanced MR imaging により自動画像診断システム開発を目指す。

2. 研究内容

現段階は advanced MR imaging の有用性を検証している。

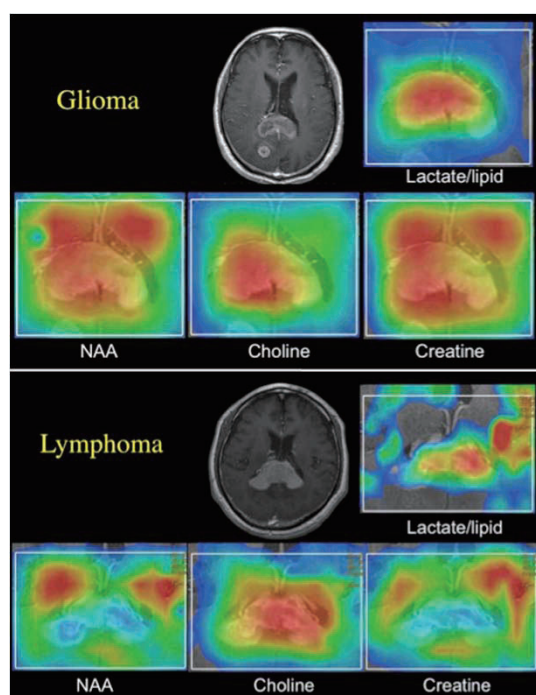
具体的には advanced MR imaging として拡散強調画像, 灌流画像, 磁化率強調画像, MR spectroscopy (chemical shift imaging) などが挙げられるが, それぞれ個々に画像診断の診断率向上への寄与を検討している。

3. 成果

拡散強調画像と細胞密度の関連が高い b 値で相関が強いことを見だし, 拡散強調画像による鑑別診断率の向上を報告した。MR spectroscopy の乳酸と脂質の波形と関心領域内の含有との関係を明らかにし, 鑑別診断へ応用させた。

4. 実用化に向けて

現在, 手動で画像の重ね合わせを行っており, 自動での重ね合わせによる普及が必要である。



本研究の特徴・優位性

Advanced MR imaging は各パラメーターの定量化が可能であるため従来の自動診断システムより優れている。

特許・論文・受賞

Eur J Radiol. 81: 339-344, 2012. Eur J Radiol. 80: 412-417, 2011. Eur J Radiol. 73: 532-537, 2010. Eur J Radiol. 74: 420-7, 2010. Radiology. 235: 985-991, 2005. Neurosurg Rev. 28: 267-277, 2005.

参考 URL <http://seeds.hiroshima-u.ac.jp/soran/e33a55g/r.html>

青枯病ワクチンの開発とその有効利用

キーワード 青枯病, *Ralstonia solanacearum*, バクテリオファージ, RSM, RSL

山田 隆 Takashi YAMADA

所属 先端物質科学研究科

役職 教授

E-mail tayamad@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 農芸化学, プロセス工学



研究概要

1. 研究の背景

青枯病は多種の主要農作物におこる細菌感染症であり、毎年多大な被害が生じている。有効な農薬、防除技術が無く、また抵抗品種の利用も限定的であり、ここに安全かつ持続的な予防・防除策が強く望まれている。

2. 研究内容

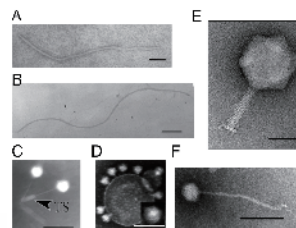
自然界の細菌の天敵はバクテリオファージである。宿主細菌を溶解して指数関数的に増殖し、宿主特異性が高いため動植物・自然生態系に対して安全である。このファージの特性を利用した青枯病のバイオコントロール技術の確立を目指した。自然界より多数のファージを分離し、その特性、ゲノム情報、殺菌効果等を高度に解析した。RSL1 は巨大な Myovirus であり、安定的に宿主青枯病菌の増殖を抑圧した。また RSM1, RSM3 は繊維状 Inovirus であり、感染により青枯病菌の病原性を完全に消失させた。これらファージで農作物を処理することにより強病原性の青枯病菌の感染を予防できる。

3. 成果

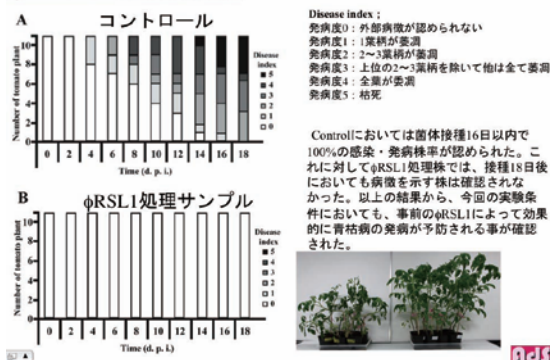
トマト苗を用いた RSL1 処理による青枯病予防実験において、全 11 株が 2 週間後全く病徴を示さないのに対して、未処理対照 11 株すべてが枯死した。この効果は 2 ヶ月間継続した。また、RSM 感染菌接種トマト苗においては、各種抵抗性遺伝子の誘導発現が起こり病原性菌の二次接種に抵抗性を示した。

4. 実用化に向けて

本技術は、トマト、ジャガイモ等作付け前の苗の処理に最適である。また病害発生現場から分離した病原菌を非病原化できるため、病害拡大防止に有効である。別に開発している診断技術とシステム化することでさらに効果が上がる。



【予防/防除】
φRSL1による発病予防効果



本研究の特徴・優位性

元々自然界に存在し、宿主特異性が高いため動植物・生態系に安全である。安価に大量生産でき扱いも容易である。RSL1 ファージは抵抗菌が出現しにくく安定して使用できる。RSM ファージは現場から分離した病害菌をオンサイトで非病原化できるので病害予防、拡大防止に効果的である。

特許・論文・受賞

特許第 4532959 号：青枯病菌に対して溶菌性を示すバクテリオファージ, 特願 2011-102153：青枯病予防剤及び青枯病予防方法の開発, Appl. Environ. Microbiol., 77:4155-4162(2011), Phytopathology, 102(5) (2012) in press, Plant Dis., 96 (6) (2012) in press. 日本生物工学会 生物工学功績賞 (2009 受賞)

参考 URL

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/mbiotech/ichikou/itikouindex.html>
<http://www.intechopen.com/books/bacteriophages/bacteriophages-of-ralstonia-solanacearum-their-diversity-and-utilization-as-biocontrol-agents-in-agr>

クロレラを用いたヒアルロン酸・キチン質の生産

キーワード クロレラ, ヒアルロン酸, キチン質, クロレラウイルス

山田 隆 Takashi YAMADA

所属 先端物質科学研究科

役職 教授

E-mail tayamad@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 農芸化学, プロセス工学



研究概要

1. 研究の背景

ヒアルロン酸やキチン質等のアミノ多糖の需要が高まっている。前者は鶏冠からの抽出、微生物発酵法で生産され、また後者は甲殻類からの精製が主生産法である。用途に応じてより安全性が高く、高品質なものが必要となる。ここではクロレラが特殊な条件下でこれら物質を生産する事に着目し、新しい生産技術開発を行った。

2. 研究内容

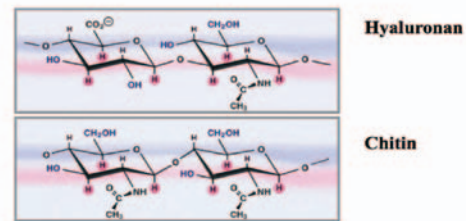
クロレラウイルスは緑藻クロレラに感染する特殊なウイルスであり多くの興味深い性質を有する。その一つが多糖質生成能であり、クロレラ細胞表面に感染直後から繊維状のヒアルロン酸、キチン質を生成・蓄積させる事を明らかにした。ウイルスにはヒアルロン酸生成型とキチン生成型及び両者生成型がある。多糖質生成のタイムコース、生成能に及ぼす環境条件の検討、蓄積多糖質の回収条件検討等を行った。ちなみにクロレラウイルスは宿主特異性が高く動植物、他の微生物等には全く安全である。

3. 成果

クロレラ・ウイルス系でヒアルロン酸生産・回収 0.1-0.5g/L (10^7 - 10^8 cells/ml) が3時間で達成できた。重合度は数万と推定。さらに、ウイルス種の選定、培養条件検討により増産が見込まれる。

4. 実用化に向けて

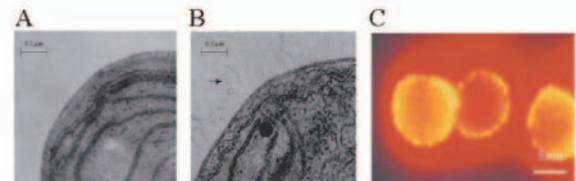
安全な生産系であり、純度も高いため医療、化粧品、食品関係への用途に最適である。生産量については限定的で、条件検討の余地がある。



<用途>

ヒアルロン酸：人工皮膚、関節潤滑液、眼科治療剤、化粧品、再生医療資材

キチン質：人工皮膚、手術縫合糸、生分解性プラスチック原料、食物繊維、機能性食品、キチン分解物としてグルコサミン調味料、化粧品素材、変形性関節炎治療剤



クロレラはウイルスの感染により細胞表面に繊維状ヒアルロン酸・キチン質を蓄積する(B)。多糖は細胞表面を覆い尽くす(蛍光染色)。

本研究の特徴・優位性

光エネルギー有効利用・二酸化炭素固定(バイオマス生産)の系とカップリングできる。クロレラ培養技術・ノウハウは既に確立済み。有害物質の混入リスクなし。化学処理ステップなし。

特許・論文・受賞

特許第 3989865 号：クロレラ培養によるヒアルロン酸及びキチンの製造法, 特許第 3989866 号：ヒアルロン酸又は/及びキチンの分離・精製方法, J. Biosci. Bioeng., 99: 521-528 (2005), Virology, 302: 123-131 (2002), Adv. Virus. Res. 66: 293-336(2006), 日本生物工学会 生物工学功績賞 (2009 受賞)

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/mbiotech/ichikou/itikouindex.html>

ファージを利用した 青枯病診断・青枯病菌検出技術開発

キーワード 青枯病, *Ralstonia solanacearum*, バクテリオファージ, RSM, RSS

山田 隆 Takashi YAMADA

所属 先端物質科学研究科

役職 教授

E-mail tayamad@hiroshima-u.ac.jp

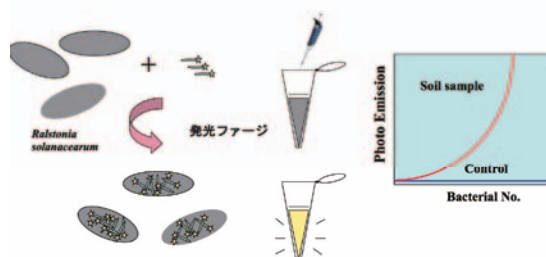
専門分野 農芸化学, プロセス工学



研究概要

1. 研究の背景

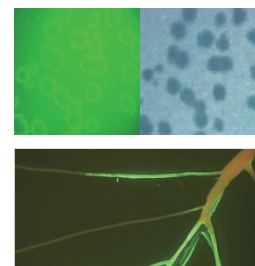
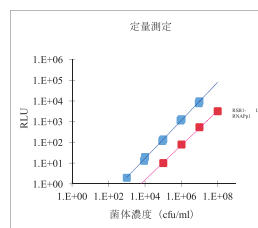
青枯病は多種の主要農作物におこる細菌感染症であり、毎年多大な被害が生じている。土壌や植物体からの高感度の病原菌検出・病害診断技術が望まれている。青枯病菌に特異的なファージを標識することによって有効な検出・診断技術が提供できる。ファージ感染は自然界における生物相互作用であるため、宿主細菌の生育環境で有効にファージを利用できる。



発行ファージを用いた青枯病菌の高感度検出

2. 研究内容

自然界より分離した多数の青枯病菌ファージのうち RSM, RSS は M13 様繊維状 Inovirus であり、ファージディスプレイ技術が適用できる。RSM, RSS ゲノムに GFP/ルシフェラーゼ遺伝子を組み込み発現させた。これら標識ファージは感染細胞内で増殖し、発する光シグナルを高感度に検出できる。また、RSM, RSS ゲノムを改変したプラスミドは青枯病菌用の有用なベクターとなる。目的に応じて各種プラスミドを作製し、植物体、環境中での青枯病菌のモニタリングに利用できることを示した。



3. 成果

RSS 由来 GFP/ルシフェラーゼ標識ファージ (プラスミド) はほとんどの青枯病菌に有効であり、モニタリングや土壌、植物検定に利用できる。標識ファージによる細菌検出感度 10² cells/g を達成している。明確に生菌/死菌の区別ができる。

4. 実用化に向けて

農地の安全性評価・土壌検査・病害診断に有効な手段となる。この診断・検出は予防・防除技術とシステム化することによってさらに有効性が増す。基礎研究技術としても有用。

本研究の特徴・優位性

対比技術として各種 PCR 法, ELISA 法があるが、何れも植物細胞や土壌環境を対象とした場合、高いノイズの影響でほとんど無効である。特に PCR 法では死菌、細胞残さのノイズによる混乱が非常に大きな問題となる。生菌を特異的に認識し、かつ指数関数的に増殖するファージの特徴は検出・診断に最適である。青枯病菌に適用できるファージディスプレイ用ファージは他に知られていない。

特許・論文・受賞

特許第 4532959 号：青枯病菌に対して溶菌性を示すバクテリオファージ, 特願 2007-228396：ファージ RSS1 の複製モジュールを含有してなるプラスミド, 及びそれを利用した方法, 特願 2009-192635：プラスミド, 青枯病菌, モニタリング方法, 評価方法およびスクリーニング方法, J. Biosci. Bioeng., 104: 451-456 (2007), J. Biosci. Bioeng., 109: 153-158 (2010). 日本生物工学会 生物工学功績賞 (2009 受賞)

参考 URL

<http://home.hiroshima-u.ac.jp/mbiotech/ichikou/itikouindex.html>

<http://www.intechopen.com/books/bacteriophages/bacteriophages-of-ralstonia-solanacearum-their-diversity-and-utilization-as-biocontrol-agents-in-agr>

植物の生息地域特化の創出に関する研究

キーワード 植物生態学, 熱帯生態学, 森林生態学

山田 俊弘 Toshihiro YAMADA

所属 総合科学研究科

役職 准教授

E-mail yamada07@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 生物学

研究概要

1. 研究の背景

熱帯林の面積は急速に減少しています。これに伴い、私たちが熱帯林から受けている生態系機能サービスも減少しています。

2. 研究内容

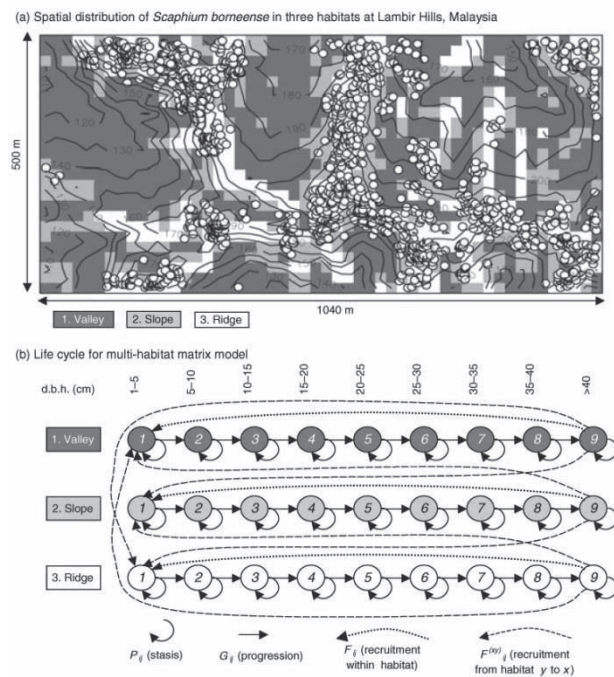
1. 熱帯林の減少を食い止めるための仕組みづくり
2. 熱帯林での生物多様性やその保護に関する研究

3. 成果

熱帯林の生物多様性の維持に関して、生息地間の種子の交換が重要であることを見つけました。

4. 実用化に向けて

熱帯生態系の劣化防止策を国策に取り入れていただきたいと思っている。



本研究の特徴・優位性

特許・論文・受賞

- ① Yamada, T., S. Aiba, Y. Kubota, K. Okubo, I. Miyata, E. Suzuki, H. Maenaka, M. Nagano. Dynamics of species diversity in a Japanese warm-temperate secondary forest. *Ecosphere* 2:art80. 2011
- ② Zuidema, P., Yamada, T., Itoh, A., Yamakura, T., Ohkubo, T., Kanzaki, M., Tan, S., Ashton, P.S., Recruitment subsidies support tree subpopulations in non-preferred tropical forest habitats, *Journal of Ecology*, 98, 636-644. 2010

参考 URL

培養細胞および生物個体でのゲノム改変を可能にする人工ヌクレアーゼの開発

キーワード ゲノム編集, 人工ヌクレアーゼ, 哺乳類培養細胞

山本 卓 Takashi YAMAMOTO

所属 理学研究科

役職 教授

E-mail tybig@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 ゲノム生物学

研究概要

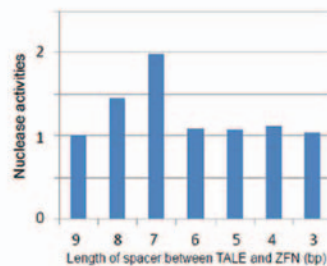
1. 研究の背景

遺伝子ノックアウト法は遺伝子機能の解析の強力な方法である。しかしながら、この方法はマウスなど限られた生物にしか利用できない。最近、Zinc finger nucleases (ZFNs) や Transcription activator like effector (TALENs) を用いたゲノム編集と呼ばれる遺伝子改変方法が培養細胞や生物個体において報告されている。

2. 研究内容

最近開発された ZFN や TALEN 技術はゲノム改変の強力なツールである一方で作製や効率の面でまだ改善が必要である。この ZFN/TALEN 技術をすべての研究者たちに利用可能で効率的にするために、新型の TALE-ZFN 融合ヌクレアーゼ (TZFN) を作製し、哺乳類培養細胞での評価を行った。TZFN では N 末端に位置する TALE 部分が標的とする配列特異性をもち、C 末端に位置する ZFN が切断の正確性を発揮すると予想される。

TALE Zinc-finger Fusion Nuclease (TZFN)



3. 結果

ヌクレアーゼ活性を Single strand annealing assay (SSA) により評価したところ、TALE と ZFN のスペーサーが 7 bp のときに高い活性が得られた。さらに高い活性をもつ TZFN の開発には TALE の N 末端と C 末端の配列の改変が必要と考えられた。

4. 実用化に向けて

TZFN は哺乳類培養細胞でのゲノム編集に有用な人工ヌクレアーゼである。この酵素を用いて遺伝性疾患の変異を導入した培養細胞を作製することが可能である。

本研究の特徴・優位性

TZFN は標的配列を自由に選んで正確に変異を入れることが可能な人工ヌクレアーゼである。

特許・論文・受賞

- 山本 卓・佐久間哲史・坂本尚昭・野地澄晴。「新規 DNA 結合ドメインおよびそれを含む新規 DNA 切断酵素」特許出願 2011-242250, 2011 年 11 月 4 日
- Ochiai H, Fujita K, Suzuki K, Nishikawa M, Shibata T, Sakamoto N and Yamamoto T. Targeted mutagenesis in the sea urchin embryo using zinc-finger nucleases. *Genes Cells*, **15**: 875-885, 2010

参考 URL

- 分子遺伝学研究室: <http://www.mls.sci.hiroshima-u.ac.jp/smg/index.html>
- ゲノム編集コンソーシアム http://www.mls.sci.hiroshima-u.ac.jp/smg/genome_editing/index.html

哺乳類トランスポーターの低温忍容性と新規阻害剤の開発

キーワード トランスポーター, 低温忍容性, 汎トランスポーター阻害剤

湯元 良子 Ryoko YUMOTO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail ryumoto@hiroshima-u.ac.jp

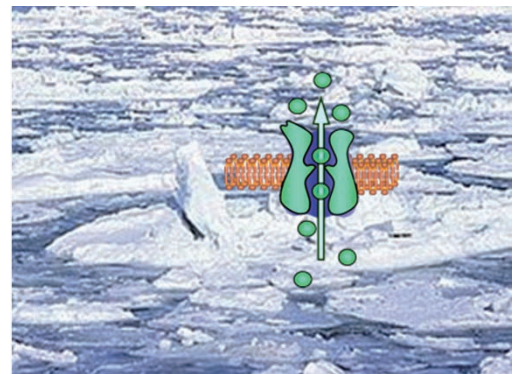
専門分野 薬学



研究概要

1. 研究の背景

一般に薬物の生体膜輸送の実験手法は、細胞系や膜小胞系を用い、被検物質の取り込み過程と氷冷バッファーを用いた洗浄過程からなる。しかしトランスポーターが氷冷下でも高活性に機能する（低温忍容性を示す）場合には、評価不能に陥る可能性がある。本研究では、トランスポーターの低温忍容性解明と、輸送機能評価のための新規阻害剤開発を目的とした。



2. 研究内容

ヒト赤血球膜小胞を用い、GLUT1 介在性グルコース輸送や ENT1 介在性ウリジンの輸送について、通常温度および氷冷下で解析した。

3. 成果

赤血球膜に存在するヌクレオシドトランスポーター ENT1 およびグルコーストランスポーター GLUT1 は、氷冷下でも機能し、氷冷バッファーに輸送阻害剤を加えない場合は、正しい機能評価が行えないことが判明した。現在、どのようなトランスポーターに対しても阻害効果を発揮する汎トランスポーター阻害剤の開発を進めている。

4. 実用化に向けて

実験試薬の企業

本研究の特徴・優位性

これまでにこのような研究はなく、新規性・独自性の高い研究である。

汎トランスポーター阻害剤の開発は、アカデミア、製薬企業におけるトランスポート研究に有用である。

特許・論文・受賞

- 1) Takano, M. Kimura, E., Suzuki, S. Nagai, J. and Yumoto R.: Human erythrocyte nucleoside transporter ENT1 functions at ice-cold temperatures. Drug Metab. Pharmacokinet., 25, 351-360 (2010)
- 2) Yumoto, R., Kimura, E., Suzuki, S., Imaoka, H. and Nagai, J. and Takano, M.: Transport characteristics of ribavirin in human erythrocyte membrane vesicles. Membrane, 34, 152-158 (2010)

参考 URL

海洋生物由来生理活性物質の探索と 口腔がんに対する新規抗がん剤への応用

キーワード 海洋生物, 生理活性物質, 抗腫瘍効果

吉岡 幸男 Yukio YOSHIOKA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail yyosioka@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 外科系歯学



研究概要

1. 研究の背景

地球上の大半を占める海洋をすみかとする海洋生物は地上の生物と異なった代謝システムや生理機能を有する。海洋生物由来生理活性物質のがん細胞に対する増殖抑制効果を指標に活性の高い物質を精製し口腔がんに対する新規抗がん剤への応用を目指す（名古屋大学 小鹿研究室との共同研究）。

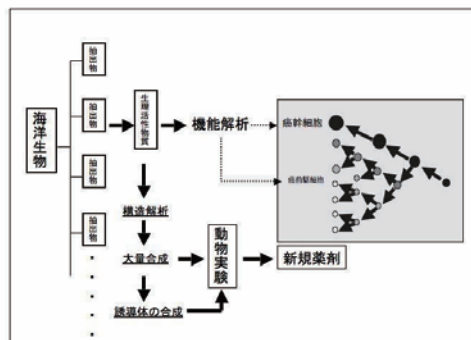


軟サンゴ

2. 研究内容

日本近海に生息する海洋生物を収集し凍結乾燥後、HPLCにてエタノール/メタノール（4：1）抽出をおこない、ヘキサソ画分、酢酸エチル画分、水画分に分配する。得られた画分から抽出された化学物質に対し Bio Assay を行い、がん細胞に対する細胞毒性を指標に活性の高い物質の構造を LC/MS を用いて構造を決定するとともに側鎖を改良した誘導体を合成する。ヌードマウス移植腫瘍に対する抗腫瘍効果を検討する。

癌細胞や癌幹細胞に対する新規生理活性物質の抗腫瘍効果のメカニズムを解析する。



3. 成果

- ・ 沖縄周辺海域に生息するカイメンより単離した天然生理活性物質 *Spongolactam* は構造解析の結果、(Ras をファルネシル化する酵素である) ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤に類似していることを発見した。その誘導体を多数合成し *in vivo* における機能解析をおこなった。
- ・ 沖縄産軟サンゴ（写真）より抽出した生理活性物質アシルスベルミジンの誘導体はがん細胞に対し *In Vitro* および *In Vivo* において強力な抗腫瘍効果を示した。

4. 実用化に向けて

創薬分野

分子標的治療薬などの抗がん剤だけでなく他疾患に効果のある薬剤の開発の可能性も秘めている。

本研究の特徴・優位性

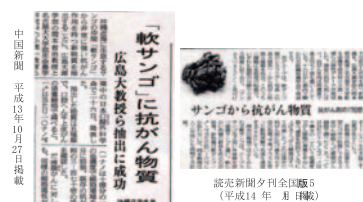
自然界に存在する海洋生物より抽出した生理活性物質のがん細胞に対する増殖抑制を指標に選択し LC/MS を用いて構造解析をおこなっているため、未知の生理活性物質を同定する可能性が高い。

特許・論文・受賞

特許 Patent application number:PTC/JP2006/168926

論文 Govindam V.S.S.,Yoshioka Y.,et al. Cyclolobatriene,a novel prenylated germacrene diterpene,from the soft coral *Lobophytum pauciflorum*. Bioorganic&Medicinal Chemistry 20(2012) 687-692

報道 平成 14 年 5 月 15 日付の読売新聞に掲載（右図）



最適とろみ濃度決定のための 口腔・咽頭機能アセスメント

キーワード 高齢者, 歯科補綴, 摂食・嚥下リハビリテーション

吉川 峰加 Mineka YOSHIKAWA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

E-mail mineka@hiroshima-u.ac.jp

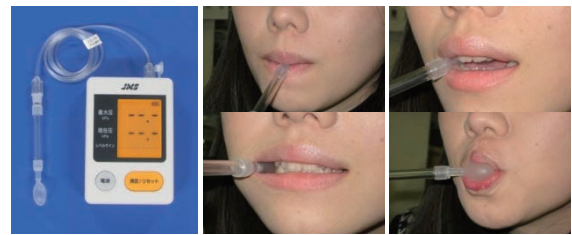
専門分野 歯科補綴学一般



研究概要

1. 研究の背景

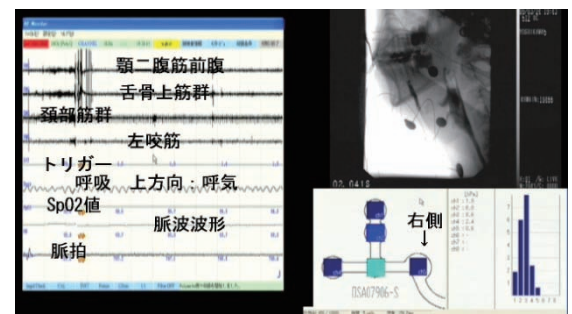
摂食・嚥下障害を有する高齢者では水やお茶などの液体はむせやすく誤嚥しやすいため、とろみ調整剤を添加している現状がある。しかしながら、とろみ調整剤の添加に関する研究は大半が物性・官能評価であり、生理学的立場からの検討はほとんどなされていない。臨床現場は経験則から調整剤を選択し、添加量を決めて対応しているのが現実であり、この問題の解決に向けて、「安全」「飲み込みやすい」とろみ濃度に関する基準作りと嚥下障害者を対象とした摂食・嚥下機能の生理学的検証が是非とも必要である。



JMS 舌圧測定器を用いた口腔周囲筋の評価

2. 研究内容

摂食・嚥下機能に問題のない健常若年者・健常高齢者ならびに軽度～重度摂食・嚥下障害患者を対象に口腔・咽頭機能評価と濃度別の試料摂取時の嚥下動態をビデオ嚥下造影検査、ビデオ嚥下内視鏡検査や表面筋電図、舌圧測定検査、嚥下音等の精密検査で検討し、口腔・咽頭機能、嚥下精密検査ならびに官能評価結果との関連性を明らかにする。



頭頸部表面筋電図を用いた摂食・嚥下精密検査

3. 成果

現在、健常若年者を対象とする調査を実施中であり、とろみ濃度が高くなるにつれて嚥下所要時間も延長していた。また、健常若年者においても嚥下に個性があり、嗜好も伴って官能評価結果と嚥下動態に相関を認めない傾向である。今後は引き続き健常高齢者や摂食・嚥下障害者へ対象を広げデータを蓄積する予定である。

4. 実用化に向けて

口腔・咽頭機能評価を通じて、我が国で急増する高齢者を対象とした食品の開発等に貢献可能である。

本研究の特徴・優位性

口腔・咽頭機能の検査と最適とろみ濃度との間に関連性を認められれば、嚥下障害者の食事環境はより安全かつ快適なものへ改善可能である。このことより、食事介助される側のみならず介助する側にも大変なメリットとなり、今まさに直面している超高齢社会に大きく貢献できる。

特許・論文・受賞

Yoshikawa M, Yoshida M, Tsuga K, Akagawa Y, Groher ME. Comparison of three types of tongue pressure measurement devices. *Dysphagia* 2011; 26(3): 232-237.

「咬合接触と嚥下機能に関する検討」日本咀嚼学会第19回学術大会にて優秀ポスター賞受賞

「らくらく食パン TM 開発に携わって」日本咀嚼学会第22回総会・学術大会 易咀嚼性食品に関するシンポジウム (2011年10月, 愛知県)

消化管内視鏡画像解析による客観的指標の構築と コンピュータ支援診断システムへの応用

キーワード 消化管内視鏡, 画像解析, コンピュータ支援診断

吉田 成人 Shigeto YOSHIDA

所属 病院
役職 助教

E-mail yoshida7@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 内科系臨床医学, 人間工工学, 情報学, 腫瘍学



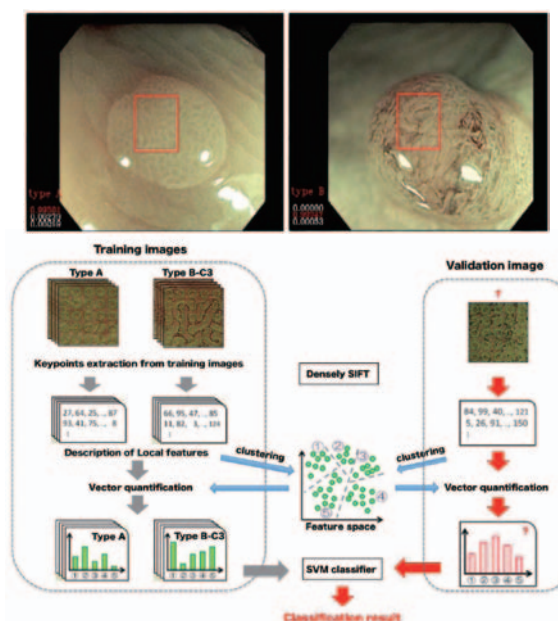
研究概要

1. 研究の背景

消化管内視鏡は癌を含めた消化管疾患のスクリーニング検査から精密検査まで行う消化管診療には不可欠な機器であり、現在も新規技術による開発が行われ臨床応用がなされている。しかし、癌検診などのスクリーニング検査に用いる為には専門医のみが扱えるものでなく、多くの医師が簡便に画像診断が行える事が重要であり、その為にはコンピュータ支援診断システムを用いる事が望ましい。

2. 研究内容

Bag-of-features の枠組みを基に「診断」ごとに分類した学習用内視鏡画像画像から dense Scale-Invariant Feature Transform (SIFT) を用いて特徴抽出を行い、そこからパターン学習して「診断」ごとの「辞書」を作成している。この作成した「辞書」を用い、Support vector machine (SVM) による識別器で病理組織診断との間に強い関連の強い定量的な数値を提示できる画像認識システムの開発を行っている。



3. 成果

大腸 NBI 拡大内視鏡による腫瘍、非腫瘍のコンピュータ支援診断システムの開発を行い、正診率 97.8%、感度 97.8%、特異度 97.9%のコアシステムの開発、およびリアルタイム診断への対応ができるシステムの開発を行った。

4. 実用化に向けて

内視鏡関連の民間企業に対し、コンピュータ支援診断機能を搭載した付加価値の高い内視鏡システムの開発に関する貢献が可能である。

本研究の特徴・優位性

軟性内視鏡画像のコンピュータ画像解析の報告はほとんど認めておらず、またその臨床応用であるコンピュータ支援診断システムは、国内外でも開発されていない。我々の研究グループでは医工連携による最新の工学的技術と内視鏡診断学を融合させた高精度で堅牢な画像診断コアシステムの開発を行っていることが特徴である。

特許・論文・受賞

Gastrointestinal Endoscopy, Journal of Gastroenterology

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/endosc/> <http://home.hiroshima-u.ac.jp/gitract/>

魚の心を理解するための生物学的研究

キーワード こころ, 生物学的心理学, 行動, 魚, 神経行動学

吉田 将之 Masayuki YOSHIDA

所属 生物圏科学研究科

役職 准教授

E-mail yosidam@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 動物生理・行動



研究概要

1. 研究の背景

動物の様々な行動の背景には動物の種に応じた心理状態がある。これを神経科学, 行動学をふくむ生物学的に明らかにしたい。

2. 研究内容

恐怖学習の脳内機構について, 小脳のはたらきに注目して研究している。

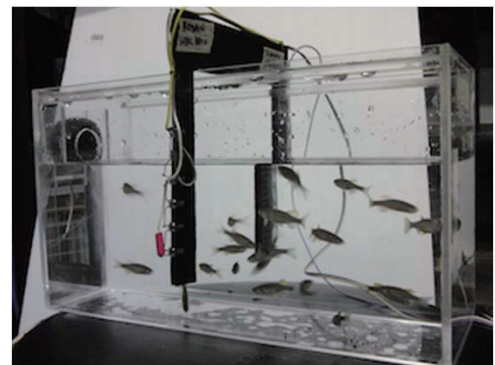
魚の気持ちを理解することを目指し, 様々な行動学的研究を行なっている。

3. 成果

小脳の構造は脊椎動物を通じて共通なので, 実験動物として魚類を用いることにより, 恐怖の基本的神経機構を明らかにすることができる。

4. 実用化に向けて

新しい水産増養殖への応用を目指す。



本研究の特徴・優位性

近年注目されている動物の福祉を考慮した水産増養殖

特許・論文・受賞

学会賞 1 件, 論文賞 1 件, 特許 (特願・特開) 3 件

参考 URL <http://sites.google.com/site/biopsychologylab/Home>

顎顔面領域における慢性疼痛発生メカニズム

キーワード 痛覚過敏, オトガイ神経, 神経傷害, IL-1 β

渡邊 峰朗 Mineo WATANABE

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

E-mail mineo@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 歯学

研究概要

1. 研究の背景

口腔顔面領域において、難治性神経因性疼痛がしばしば発生する。神経因性疼痛はその発現メカニズムについては未だ不明な点が多くあり、既存の鎮痛薬が奏功しないことが大きな問題となっている。



2. 研究内容

本研究では、顎顔面領域における神経因性疼痛の実験モデルを作製し、その発生機序の解明と治療法の探索を試みた。実験動物としてラットを用いた。オトガイ神経を切断後、ヒゲ部皮膚における機械的疼痛逃避行動テストを行った。また、脳におけるIL-1 β の発現とIL-1 β 拮抗薬の影響についても検討を行った。

3. 成果

オトガイ神経を切断すると、ヒゲ部皮膚において痛覚過敏が発現したが、IL-1 β 拮抗薬によって痛覚過敏はほぼ完全に抑制された。また、脳においてIL-1 β が強発現していた。

4. 実用化に向けて

薬品メーカー・慢性疼痛の基礎実験。

課題：動物を用いた基礎実験は容易に行えるが、臨床治験を行うのが困難。

企業への期待等：企業から慢性疼痛の治験薬を提供してほしい。

本研究の特徴・優位性

本慢性疼痛モデルは、顎顔面領域の安定的でありかつ有効な疼痛モデルである。世界的にみて、顎顔面領域の疼痛実験モデルを作製・評価できる実験グループは極めて少ない。

特許・論文・受賞

Takahashi K, Watanabe M, Suekawa Y, Ito G, Inubushi T, Hirose N, Murasaki K, Hiyama S, Uchida T, Tanne K. IL-1beta in the trigeminal subnucleus caudalis contributes to extra-territorial allodynia/hyperalgesia following a trigeminal nerve injury. Eur J Pain. 2011 May; 15(5): 467. e1-14.

参考 URL

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=.%20IL-1beta%20in%20the%20trigeminal%20subnucleus%20caudalis%20contributes%20to%20extra-territorial%20allodynia%2Fhyperalgesia%20following%20a%20trigeminal%20nerve%20injury.%20>

人名索引

■ あ ■

相方 浩 病院 2
赤川 安正 医歯薬保健学研究院 3
荒井 佐和子 教育学研究科 4

■ い ■

飯田 幸治 病院 5
石井 良昌 教育学研究科 6
石垣 文 工学研究院 7
石川 暢久 医歯薬保健学研究院 8
石田 康隆 医歯薬保健学研究院 9
伊藤 公訓 医歯薬保健学研究院 10
今村 道雄 病院 11
今村 優子 先端物質科学研究科 12

■ う ■

上 真一 生物圏科学研究科 13
上野 勝 先端物質科学研究科 14
上野 義隆 病院 15

■ お ■

太田 耕司 病院 16
大瀧 慈 原爆放射線医科学研究所 17
大塚 攻 生物圏科学研究科 18
大塚 泰正 教育学研究科 19
大槻 俊輔 病院 20
岡田 賢 病院 21
岡田 貢 病院 22
岡田 守人 原爆放射線医科学研究所 23
岡村 好子 先端物質科学研究科 24
岡本 康正 病院 25
越智 秀典 医歯薬保健学研究院 26
越智 光夫 医歯薬保健学研究院 27

■ か ■

海原 康孝 病院 28
加来 真人 医歯薬保健学研究院 29
加藤 功一 医歯薬保健学研究院 30
加藤 範久 生物圏科学研究科 31
加藤 幸夫 医歯薬保健学研究院 32
角舎 学行 病院 33
金輪 真佐美 自然科学研究支援開発センター 34
兼松 隆 医歯薬保健学研究院 35

川井 清司 生物圏科学研究科 36
河田 俊嗣 医歯薬保健学研究院 37
河本 健 医歯薬保健学研究院 38
河本 昌志 医歯薬保健学研究院 94, 95, 96
神田 拓 病院 39

■ き ■

北台 靖彦 医歯薬保健学研究院 40
北村 憲司 自然科学研究支援開発センター 41
北山 和子 医歯薬保健学研究院 42
北山 友也 医歯薬保健学研究院 43

■ く ■

楠元 芳典 医歯薬保健学研究院 44
熊谷 孝則 医歯薬保健学研究院 45
栗栖 智 医歯薬保健学研究院 46
栗田 雄一 工学研究院 47, 48
黒田 章夫 先端物質科学研究科 49

■ こ ■

小泉 浩一 医歯薬保健学研究院 50
高明善 病院 51
河野 修興 医歯薬保健学研究院 52, 53
是竹 克紀 医歯薬保健学研究院 54

■ さ ■

税所 康正 工学研究院 55
酒井 規雄 医歯薬保健学研究院 56
坂本 繁幸 医歯薬保健学研究院 57
佐々木 民人 病院 58
佐藤 健一 原爆放射線医科学研究所 59
里田 隆博 医歯薬保健学研究院 60, 61
佐能 正剛 医歯薬保健学研究院 62
三本木 至宏 生物圏科学研究科 63

■ し ■

島田 昌之 生物圏科学研究科 64
清水 典明 生物圏科学研究科 65, 66
勝代 健次 産学・地域連携センター 67

■ す ■

末田 泰二郎 医歯薬保健学研究院 68, 69, 70

杉田 誠 医歯薬保健学研究院 71
鈴木 修身 病院 72, 73
鈴木 卓弥 生物圏科学研究科 74
住田 正幸 理学研究科 75

■ せ ■

芹川 正浩 病院 76

■ た ■

高野 幹久 医歯薬保健学研究院 77
高橋 祥一 病院 78
高橋 一郎 医歯薬保健学研究院 79
内匠 透 医歯薬保健学研究院 80
工田 昌也 病院 81
武知 正晃 医歯薬保健学研究院 82
竹本 俊伸 医歯薬保健学研究院 83
但馬 剛 医歯薬保健学研究院 84
田代 裕尊 医歯薬保健学研究院 85
田中 信治 病院 86
谷 亮治 病院 87
谷為 恵三 病院 88
谷本 幸太郎 病院 89
玉田 紘太 医歯薬保健学研究院 90
丹根 一夫 医歯薬保健学研究院 91

■ ち ■

茶山 一彰 医歯薬保健学研究院 92

■ つ ■

柘植 雅貴 自然科学研究支援開発センター 93
辻 敏夫 工学研究院 94, 95, 96

■ と ■

土井 充 医歯薬保健学研究院 97
土肥 由裕 病院 98
富永 篤 医歯薬保健学研究院 99

■ な ■

永井 純也 医歯薬保健学研究院 100
中川 直樹 生物圏科学研究科 101
仲田 義啓 医歯薬保健学研究院 102
中西 一義 病院 103
中野 由紀子 病院 104
中前 敦雄 医歯薬保健学研究院 105, 106

奈女良 昭 医歯薬保健学研究院 107

■ に ■

二川 浩樹 医歯薬保健学研究院 108

西堀 正英 生物圏科学研究科 109

■ は ■

橋詰 顕 教養教育本部 110

橋本 浩一 医歯薬保健学研究院 111

畠中 史幸 医歯薬保健学研究院 112

浜名 智昭 医歯薬保健学研究院 113

原 久美子 医歯薬保健学研究院 114

原田 佳枝 医歯薬保健学研究院 115

■ ひ ■

檜垣 徹 医歯薬保健学研究院 116

日野 孝宗 病院 117

日山 亨 保健管理センター 118

兵頭 英出夫 原爆放射線医科学研究所 119

平郡 隆明 自然科学研究支援開発センター 120

■ ふ ■

福井 康人 医歯薬保健学研究院 121

福嶋 俊明 医歯薬保健学研究院 122

福原 幸一 理学研究科 123

船瀬 広三 総合科学研究科 124

船戸 耕一 生物圏科学研究科 125

古澤 修一 生物圏科学研究科 126

■ ほ ■

本田 浩章 原爆放射線医科学研究所 127

■ ま ■

松嶋 亮人 自然科学研究支援開発センター 128

松浪 勝義 医歯薬保健学研究院 129

松本 厚枝 医歯薬保健学研究院 130

■ み ■

三浦 郁夫 理学研究科 131

水田 邦子 医歯薬保健学研究院 132

宮本 泰成 医歯薬保健学研究院 133

■ む ■

村山 長 医歯薬保健学研究院 134

■ も ■

森田 明典 原爆放射線医科学研究所 135

森山 美知子 医歯薬保健学研究院 136

■ や ■

矢尾板 芳郎 理学研究科 137

安井 弥 医歯薬保健学研究院 138

安永 裕司 医歯薬保健学研究院 139

山口 智 医歯薬保健学研究院 140

山崎 文之 医歯薬保健学研究院 141

山田 隆 先端物質科学研究科
142, 143, 144

山田 俊弘 総合科学研究科 145

山本 卓 理学研究科 146

■ ゆ ■

湯元 良子 医歯薬保健学研究院 147

■ よ ■

吉岡 幸男 医歯薬保健学研究院 148

吉川 峰加 医歯薬保健学研究院 149

吉栖 正生 医歯薬保健学研究院
94, 95, 96

吉田 成人 病院 150

吉田 将之 生物圏科学研究科 151

■ わ ■

渡邊 峰朗 医歯薬保健学研究院 152

キーワード索引

■ 英数字 ■

15q11-13 90
3D CT 105
 α 2-アンチプラスミン 113
a bone preserving prosthesis;thrust
plate prosthesis;THA 139
Apoptosis 76
BRONJ 39
CAD/CAM/RP 134
Candida albicans, CX3CL1 16
CAS フリーザー 29
cholangiocarcinoma 76
diabetes 122
DNA 109
DNA 修復 14
DSA 57
D-サイクロセリン 45
ERCP 後膵炎 58
ES 細胞 127
EV 67
E-カドヘリン 113
GM-CSF 15
HCV 26
Helicobacter pylori 10
HV 67
hypoxia シグナル 33
IGF 122
IL-1 β 152
KL-6 52
MAK 15
MATLAB 110
MicroRNA 72
miRNA 78
MUC1 52
NK 細胞 87
p53 135
PHV 67
Ralstonia solanacearum 142, 144
Rho キナーゼ 85
RNA 結合タンパク 80
RSC 12
RSL 142
RSM 142, 144
RSS 144
Saddle angle 28
SNP 26
STAT1 21
Statin 76
Th17 細胞 72
VEGF 50
Wnt シグナル 33

■ あ ■

青枯病 142, 144
悪性腫瘍 120
アクチビンA 121
アスベスト 49
アディポネクチン 31
亜熱帯植物 129
アポトーシス 135, 137
アミノグリコシド系抗生物質 100
アメロゲニン 89
アンケート調査 17
安全行動 19
安全風土 19
安全文化 19

■ い ■

胃炎 10
胃癌 10
遺残組織 106
痛みの伝達物質 102
遺伝子 132
遺伝子改変マウス
(トランスジェニックマウス) 127
遺伝子組換え 125
遺伝子産物 132
遺伝子増幅 65, 66
伊東細胞 44
医療 118
医療機器 117
インスリン 77, 122
インプラント 54, 133

■ う ■

羽化 55
齧蝕予防 22

■ え ■

エチゼンクラゲ 13
エナメル蛋白 89
エノン類還元酵素 128
エルゴノミクス 48
沿岸環境管理 13
嚙下 60
炎症 102
エンドサイトーシス 77

■ お ■

オーダーメイド治療 87
オートファジー 115
オキサアルキル鎖 123
沖縄 129
オッセオインテグレーション 54, 133
オトガイ神経 152

オリゴ糖 74
オリゴペプチド 41
オルトバナジン酸ナトリウム 135

■ か ■

概日リズム 80
解剖学 60, 61
海綿静脈洞 57
海洋性細菌 24
海洋生物 148
海洋プランクトン 18
外磁場装置 27
カエル 131
化学療法 2
家禽 109
顎運動 61
顎骨誘導 121
確率論 55
カゼインフォスフォペプチド 91
画像解析 150
画像診断 116
家畜 109
顎骨再建 82
過熱水蒸気 117
ガラス転移 36
癌 9, 23, 87, 122, 129
癌・間質相互作用 40
肝炎ウイルス 11, 92, 93
感覚・運動障害 103
肝癌 26
癌関連遺伝子 138
環境細菌 79
環境ホルモン 131
幹細胞 9, 27, 30, 99
肝細胞癌 2, 78
間質性肺炎 52
肝星細胞 44, 85
感性評価 48
関節炎 72
関節リウマチ 72
感染対策 117
癌転移 40
冠動脈疾患 46
鑑別診断 141
間葉系幹細胞 32, 42
間葉系幹細胞 (MSC) 34

■ き ■

機械インピーダンス 94, 96
寄生 18
基礎代謝 101
キチン質 143
機能性セラミックス 82

機能的 MRI	103	酵母	41, 125	集学的治療	2
気分障害	80	硬膜動静脈瘻	57	就業環境	83
吸入暴露	53	高齢者	149	手指複雑動作課題	124
教育	60, 61	高齢者の QOL	3	種判別	109
教育プログラム	136	こころ	151	消化管	74
教材	136	骨間葉系幹細胞	140	消化管癌	138
共生	18, 79	骨系統疾患	132	消化管内視鏡	150
筋疾患	132	骨軟骨異常	39	小規模化	7
		骨密度	91	小脳	111
		骨量	91	食品加工	36
■ く ■		コレステロール合成	39	食品長期保管	37
唇・舌圧	51	コンパートメント解析	116	植物生態学	145
クラゲ	18	コンピュータインタフェース	47	植物バイオ	101
クローニング	45	コンピュータ支援診断	150	植物培養細胞	128
クロマチンリモデリング	12			自律神経	96
黒豆	91	■ さ ■		新規診断・治療開発	138
クロレラ	143	細菌感染	115	神経	111
クロレラウイルス	143	再生	89, 105	神経科学	56
		再生医療	25, 30, 32, 34, 37	神経行動学	151
■ け ■		細胞機能評価	120	神経再生	140
経頭蓋磁気刺激	124	細胞死	135	神経傷害	152
血圧制御	38	細胞増殖	34	神経障害性疼痛	43, 97
血圧脈波	95	細胞治療	87	神経ペプチド	102
血管内手術	57	細胞凍結	37	神経変性疾患	56, 80
血管壁	96	細胞培養	34	人工下垂体	99
結晶化	36	魚	151	人工交配	75
結晶化阻害	123	作成し難い抗体の作成	126	人工神経	73
血清バイオマーカー	52			人工ヌクレアーゼ	146
血中脂質	31	■ し ■		心室細動	104
血糖	31	ジェンダー	83	新生児マス・スクリーニング	84
血流	130	歯科	60, 61	心房細動	68, 69, 70
ゲノム	14	歯科衛生士	83	森林生態学	145
ゲノム編集	146	歯学	25		
健康	6	歯科補綴	149	■ す ■	
検査キット	107	歯牙誘導	121	頭蓋内脳波	5
検査試薬	126	歯間乳頭	130	スケルピオン	75
原発性免疫不全症候群	21	時間分解 MRA	57	スパイン	80
		色彩突然変異	75	スフィンゴ脂質	125
■ こ ■		事故防止	19	滑り知覚	47
甲殻類	18	歯根膜	29	スポットテスト	107
抗がん剤	14	歯周病	108		
口腔インプラント	3	次世代自動車	67	■ せ ■	
口腔癌	50	施設計画	7	性	131
口腔カンジダ症	108	実験動物	75	生合成	45
口腔乾燥	114	疾病管理	136	生産管理	134
抗結核薬	45	児童養護施設	7	精漿	64
抗酸化剤	81	シトクロム c	63	生体医工学	134
抗腫瘍効果	148	歯肉	130	生体適合材料	82
恒常性炎症	79	自閉症	80, 90	生体時計	38
甲状腺ホルモン	137	脂肪酸	46	生体力学	106
甲状腺ホルモン受容体	137	脂肪酸代謝異常	84	静的荷重	133
抗体医薬	126	シミュレーション	134	静的荷重齟齬	54
行動	151	シミュレーター	68, 69, 70	生物学的心理学	151
交尾	55				

生理活性物質	24, 148	テキストマイニング	59	脳腫瘍	141
脊髄疾患	103	テロメア	14	脳卒中	20
脊髄保護	68, 69, 70	てんかん	116	農業	107
摂食・嚥下リハビリテーション	149	てんかん外科	5	ノックアウトマウス	127
セミ	55	電気生理学	111	ノックインマウス	127
セラミド	125	電磁波	67	■ は ■	
セリシン	31	転写	112	バイオアッセイ	49
セロトニン	90	転写制御	12, 38	バイオマーカー	8, 42
洗浄	117	天然物	129	バイオメカニクス	48
染色体外遺伝因子	65, 66	■ と ■		肺癌	53
染色体分配	14	統計解析	17, 59	肺高血圧症	98
前十字靭帯	105, 106	凍結精液	64	ハイスループット分析	30
■ そ ■		凍結保存	29, 64	肺胞上皮細胞	77
造影剤	27	同側運動野興奮性	124	バクテリオファージ	142, 144
早期診断	58	疼痛学	97	発がん過程	17
早期大腸癌	86	糖尿病	108	発達	111
造血幹細胞移植	119	動物	109	バリアー	125
側貌頭部エック線規格写真分析	28	動脈硬化	94	パワーエレクトロニクス	67
咀嚼機能	51	動脈硬化症	108	半球間抑制	124
ソマトスタチン細胞	44	動脈穿刺前投薬	88	半腱様筋腱	105
■ た ■		透明ガエル	75	汎トランスポーター阻害剤	147
体外循環	68, 69, 70	突然変異	131	■ ひ ■	
代謝	112	特発性肺線維症	8	ヒアルロン酸	143
対処方略	4	トランスポーター	147	膝	106
大腸 SM 癌	86	トランスレーショナル研究	23	微細加工	30
体内時計	112	トリプシノーゲン 2	58	微小核	65, 66
体力	6	■ な ■		微小重力環境	99
唾液腺マッサージ	114	内視鏡治療	86	ビタミン A	85
唾液分泌	114	内耳障害	81	ビタミン A 貯蔵細胞	44
多剤耐性	129	ナビゲーション	106	ヒト	140
男性	83	軟骨	27	ヒト型抗体	126
蛋白質	63	難治性てんかん	5	ヒト肝細胞移植キメラマウス	62
蛋白質生産	65, 66	■ に ■		ヒト肝細胞キメラマウス	11, 92, 93
蛋白質分解	41	ニトログリセリン	88	ヒト疾患モデルマウス	127
■ ち ■		乳癌	33	皮膚	125
腸炎	15	乳歯列反対咬合	28	皮膚粘膜カンジダ症	21
超音波検査	94	乳幼児突然死	84	肥満	38
腸クロム親和性細胞	44	ニューロン	71	肥満細胞	44
腸内環境	31	ニワトリ型モノクローナル抗体	126	表面プラズモン共鳴	120
治療	81	人間工学	48	品質検査	30
■ つ ■		認知症	4	品種・個体識別	109
痛覚過敏	152	■ ね ■		■ ふ ■	
■ て ■		熱安定性	63	ブタ	64
低温忍容性	147	熱帯生態学	145	プラスミノーゲン / プラスミン系	113
呈色	107	粘膜免疫	79	フラボノイド	74
低融点化	123	■ の ■		フリーウェア	110
データの解析	17	脳機能画像	97	ブルガダ症候群	104
データマイニング	59	脳磁図	5, 103, 110	フルマゼニル PET	116
				分子標的治療	40
				分子標的治療法	50

分子マーカー	109	【 ゆ 】	
		融解	36
		有用物質生産	24
【 へ 】		輸送体	41
ヘルスマニタリング	95	指	47
変態	137	ユビキチン	41
【 ほ 】		【 よ 】	
放射線防護剤	135	予後	2
放線菌	45	【 り 】	
保湿	125	リスクの層別化	104
保存	36	リスクマネジメント	118
哺乳類培養細胞	146	リズム障害	38
ポリフェノール	74	リポソーム体	85
ポリペプチド	100	両生類	137
【 ま 】		リン	49
マイクロアレイ	8, 93	【 る 】	
マスタードガス	53	ルシフェラーゼ	49
マッサージ	130	【 ろ 】	
末梢神経	73	老化	81
末梢神経疾患	103		
慢性肝疾患	2		
慢性気管支炎	53		
慢性疾患	136		
慢性疼痛	97		
【 み 】			
味覚	71		
ミスクラゲ	13		
ミトコンドリア	101		
【 む 】			
無血清培地	32, 42		
無拘束	95		
虫歯	89		
むし歯	108		
【 め 】			
メタゲノム	24		
メタボリックシンドローム	35, 122		
滅菌	117		
免疫療法	87		
【 も 】			
模型計測	28		
モデルマウス	90		
モニタリング	13		
【 や 】			
薬剤性腎障害	100		
薬物	107		
薬理学	56		



広島大学産学・地域連携センター

〒739-8511 東広島市鏡山一丁目 3-2

TEL 082-424-4302

FAX 082-424-6189

E-mail techrd@hiroshima-u.ac.jp

<http://www.hiroshima-u.ac.jp/sangaku/index.html>