

広島大学

研究成果集

2014
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

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 てんかんセンター長・診療准教授 3

健康増進と傷害予防について

教育学研究科 石井 良昌 非常勤医師 4

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 5

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

病院 伊藤 公訓 講師 6

BBF2H7 による軟骨細胞増殖促進作用と
遺伝子欠損マウス

医歯薬保健学研究院 今泉 和則 教授 7

骨粗鬆症モデル OASIS 欠損マウス

医歯薬保健学研究院 今泉 和則 教授 8

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 9

微結晶を用いた floating マイクロミラーの開発

ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 岩坂 正和 教授 10

ストレス・メカニズムの解明と
ストレス・コントロールに関する研究

総合科学研究所 岩永 誠 教授 11

クラゲ類大発生の機構解明と予測・制御技術の開発

生物圏科学研究所 上 真一 教授 12

生物の選択的金属結合能を利用した
高選択的金属分離回収技術の開発

理学研究科 植木 龍也 准教授 13

染色体末端維持機構の理解と、がん治療への応用

先端物質科学研究所 上野 勝 准教授 14

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

病院 上野 義隆 助教 15

医工心理学連携による、内視鏡外科手術領域に
おけるさまざまな現象の解析と新規デバイスの開発

医歯薬保健学研究院 恵木 浩之 特任講師 16

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 17

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 18

海洋動物の共生・寄生関係、食用プランクトン漁業の
解明、共生生物の宿主特異性の分子メカニズムの解明

生物圏科学研究所 大塚 攻 教授 19

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 20

脳卒中超急性期治療

医学部 大槻 俊輔 非常勤講師 21

うつ病の診断および治療における 5HTT 遺伝子の
メチル化解析の有用性

医歯薬保健学研究院 岡田 怜 研究員 22

慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因遺伝子の探索

病院 岡田 賢 助教 23

齧蝕原因菌の分布様式と齧蝕の成りやすさの評価

病院 岡田 貢 教授 24

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 25

肺気腫発症の新規機序: Cell adhesion
molecule 1 における shedding 亢進の
肺胞上皮細胞 apoptosis への関与

原爆放射線医科学研究所 岡田 守人 教授 26

難培養性細菌メタゲノムからの有用物質探索

先端物質科学研究所 岡村 好子 准教授 27

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 28

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 講師 29

インターフェロンの効果予測用遺伝子マーカー

医歯薬保健学研究院 越智 秀典 講師 30

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 31

エンドの三角除去ドリルの開発

病院 小原 勝 助教 32

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 33

CAS フリーザーによる歯・歯根膜の
長期凍結保存法の確立

病院 加来 真人 講師 34

間質性膀胱炎のハンナー領域を膀胱鏡で診断する
ことは可能か

病院 梶原 充 講師 35

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 36

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 37	冠動脈疾患患者における左室ジオメトリーが gated SPECT 所見に与える影響 医歯薬保健学研究院 栗栖 智 助教 56
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 研究員 38	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 57
乳癌に関するシグナル伝達経路の解析 病院 角舎 学行 講師 39	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 58
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 40	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 59
PRIP が仲介するオートファジー系を介した 細菌排除機構における役割解明 医歯薬保健学研究院 兼松 隆 教授 41	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 60
インスリン分泌の制御機構 医歯薬保健学研究院 兼松 隆 教授 42	未利用リン資源である亜リン酸をリン源とする 選択的培養方法 先端物質科学研究科 黒田 章夫 教授 61
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 43	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 62
ステルス型カルバペネム耐性株の薬剤耐性 メカニズムにおける分子基盤 医歯薬保健学研究院 鹿山 鎮男 助教 44	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 63
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 准教授 45	間質性肺炎における KL-6/MUC1 の 臨床上の有用性 医歯薬保健学研究院 河野 修興 教授 64
生体リズム制御機構 学術・社会産学連携室 河本 健 特任教授 46	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 65
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 47	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 66
胸腺内 T 細胞分化のエピジェネティック制御 医歯薬保健学研究院 菅野 雅元 教授 48	アトピー性皮膚炎の自然免疫炎症惹起の解析 医歯薬保健学研究院 コン ウェン シェン 特任助教 67
フッ化ナトリウム PET を用いた冠動脈分子 イメージングの臨床的意義の検討 病院 北川 知郎 助教 49	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 68
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 50	放射線による DNA 損傷の確率モデルの構築と解析 工学研究院 税所 康正 准教授 69
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 51	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 70
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 52	ノロウイルスを含む多くのウイルスを使用した 抗ウイルス試験 医歯薬保健学研究院 坂口 剛正 教授 71
膝関節回旋角度計の開発 病院 木村 浩彰 教授 53	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 病院 坂本 繁幸 助教 72
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 54	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 73
抗結核薬 D-サイクロセリン生合成遺伝子の 機能解析とその創薬研究への応用 医歯薬保健学研究院 熊谷 孝則 准教授 55	統計データ解析 原爆放射線医学研究所 佐藤 健一 准教授 74

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	75
わかりやすい嚥下模型の製作	医歯薬保健学研究院 里田 隆博 教授	76
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	77
タンパク質の圧力耐性メカニズムの解明	生物圏科学研究科 三本木 至宏 教授	78
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	79
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	80
食品成分由来の抗ウイルス製剤の開発	生物圏科学研究科 島本 整 教授	81
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	82
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	83
電磁波からの人体防護を考慮した自動車用パワーエレクトロニクス機器の研究	産学・地域連携センター 勝代 健次 特任教授	84
新しい胸部大動脈瘤用ステントグラフト	医歯薬保健学研究院 末田 泰二郎 教授	85
新しい生体弁の開発	医歯薬保健学研究院 末田 泰二郎 教授	86
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	87
血液粘度の推定方法, 血液粘度比の推定方法, 血液粘度モニタリング装置, および血液粘度比モニタリング装置	医歯薬保健学研究院 末田 泰二郎 教授	88
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	89
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	90
送血流量制御装置および体外循環装置	医歯薬保健学研究院 末田 泰二郎 教授	91
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	92
細菌による真核生物への高分子注入技術の開発	理学研究科 鈴木 克周 教授	93
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 准教授	94
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	95

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	96
生殖線キメラ作製能力を有する近交系マウス由来胚性幹 (ES) 細胞の効率的樹立	自然科学研究支援開発センター 外丸 祐介 教授	97
小児救急医療と子育て支援の円環的支援モデルの構築	医歯薬保健学研究院 祖父江 育子 教授	98
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	99
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	100
精神神経疾患の統合的研究	医歯薬保健学研究院 内匠 透 非常勤講師・客員教授	101
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	102
悪性中皮腫の正しい病理診断に有用なマーカーの検索	医歯薬保健学研究院 武島 幸男 教授	103
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	104
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	105
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 講師	106
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	107
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	108
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	109
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ーカテーテル検査前投薬としての基礎的研究ー	病院 谷為 恵三 非常勤講師	110
むし歯治療のための新しい技術ーアメロゲンを用いたエナメル質再生法ー	医歯薬保健学研究院 谷本 幸太郎 教授	111
C型肝炎に関連する肝細胞癌への進展を予測する遺伝子マーカー	広島大学/病院 茶山 一彰 理事/病院長	112
インターフェロンの効果予測用遺伝子マーカー	広島大学/病院 茶山 一彰 理事/病院長	113

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
広島大学/病院 茶山 一彰 理事/病院長 114

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 115

小型魚類の呼吸波計測に基づく
生物学的水質監視装置
工学研究院 辻 敏夫 教授
工学研究院 栗田 雄一 准教授
工学研究院 曾 智 助教 116

ラット嗅球の神経活動パターンを用いた
人の匂い感覚予測
工学研究院 辻 敏夫 教授
工学研究院 栗田 雄一 准教授
工学研究院 曾 智 助教 117

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 118

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onitoring
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 119

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 120

DNA 解析を応用した新たな優良国産鶏の
効率的創出
生物圏科学研究科 都築 政起 教授 121

DNA に基づくニワトリの品種識別法の開発
生物圏科学研究科 都築 政起 教授 122

DNA バーコーディングを用いた植物の同定
理学研究科 坪田 博美 准教授 123

メタボリック症候群と前立腺癌に関与する FGF の
分子機構解明と新たな治療戦略確立
医歯薬保健学研究院 亭島 淳 講師 124

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 125

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 126

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 127

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 128

単一電子トランジスタを用いた
前立腺癌特異抗原の検出
ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 中島 安理 准教授 129

肺線維症における骨髄由来細胞の役割
病院 中島 拓 助教 130

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 131

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 132

セマフォリン 3A 遺伝子変異と関連する
特発性心室細動発症の分子病態メカニズムの解明
病院 中野 由紀子 講師 133

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 講師 134

ブルガダ症候群の心室細動リスクの層別化における
Time-domain T wave alternance の有用性について
病院 中野 由紀子 講師 135

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 136

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 137

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 138

「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 139

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 140

伊予柑由来の植物乳酸菌が産生する
新奇抗菌ペプチド
医歯薬保健学研究院 野田 正文 特任講師 141

副作用の少ない抗腫瘍薬の研究・開発
医歯薬保健学研究院 野村 雄二 助教 142

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
医歯薬保健学研究院 橋本 浩一 教授 143

口腔扁平上皮癌細胞の細胞間接着と浸潤増殖に
おけるプラスミノーゲン/プラスミン系の関与
医歯薬保健学研究院 浜名 智昭 助教 144

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 145	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 163
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 146	熱帯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 164
¹¹C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 147	前立腺癌の進行に関与するFGF-FGFR シグナルの分子機構解明と新たな治療戦略確立 医歯薬保健学研究院 松原 昭郎 教授 165
アトピー性皮膚炎患者における汗抗原の同定とその臨床応用 医歯薬保健学研究院 秀 道広 教授 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 166
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 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 167
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 准教授 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 168
表面プラズモン共鳴によるがん診断 医歯薬保健学研究院 平郡 隆明 准教授 151	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 169
エナメル器由来細胞の増殖および分化に対する アメロブラスチンの作用機序の解明 医歯薬保健学研究院 廣瀬 尚人 助教 152	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 原爆放射線医科学研究所 森田 明典 非常勤講師 170
変形性関節症におけるインテグリンの機能解析と インテグリン阻害薬を用いた予防薬の検討 医歯薬保健学研究院 廣瀬 尚人 助教 153	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 171
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 154	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 172
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 155	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 173
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 156	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 174
歯髄幹細胞の分化調節メカニズムの解析 医歯薬保健学研究院 藤本 勝巳 助教 157	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 175
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 158	青枯病菌高感度検出・診断・防除システムの開発 先端物質科学研究科 山田 隆 教授 176
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 159	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 177
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 160	ウイルスの酵素を使った難分解性バイオマスを低分子 化できるバイオマスリサイクルプロセスの実用化 先端物質科学研究科 山田 隆 教授 178
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 原爆放射線医科学研究所 本田 浩章 教授 161	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 179
アレルギーコンポーネントを利用した 小麦アレルギーの診断法 医歯薬保健学研究院 松尾 裕彰 教授 162	病原菌・有害菌ファージを利用した予防・診断・ 防除技術 先端物質科学研究科 山田 隆 教授 180

**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 181

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 182

**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 183

**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 講師 184

**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**

医歯薬保健学研究院 吉岡 幸男 助教 185

**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 186

**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 187

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 188

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 189

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

● 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。

● 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。

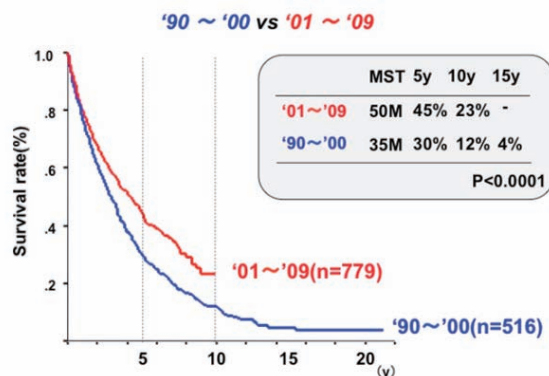
● 成果

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。

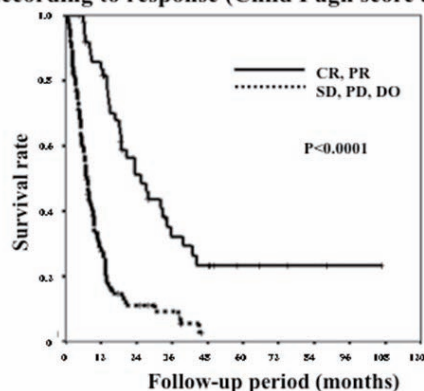
● 実用化に向けて

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/>

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 てんかんセンター長・診療准教授

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

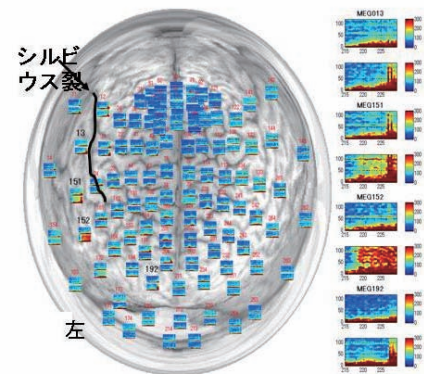
研究概要

● 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。

● 研究内容

1. 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
2. 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。
3. 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。



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。

● 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。

● 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。

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 非常勤医師

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

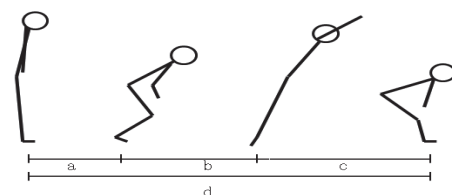
専門分野 スポーツ医学, 学校保健



研究概要

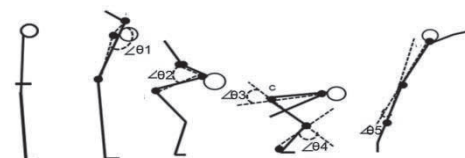
● 研究の背景

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。



● 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

● 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

● 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

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

● 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。

● 研究内容

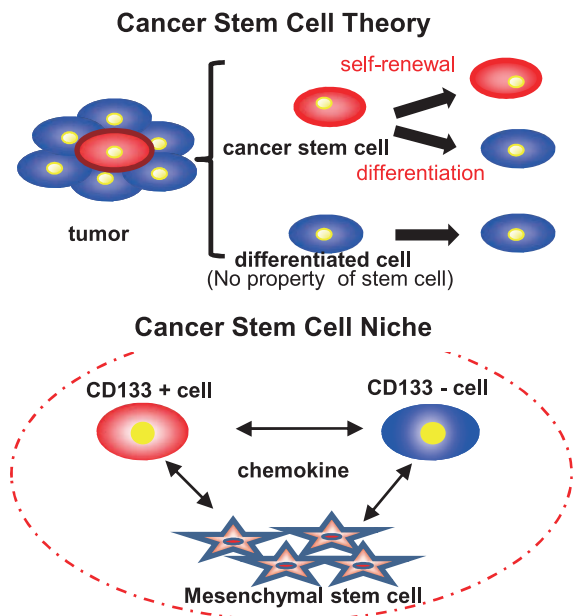
当科で樹立したヒト口腔扁平上皮癌細胞株より、癌幹細胞様特性を有するCD133陽性細胞を magnetic cell sorting により分離した。ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を無血清培養し、その培養上清を回収した。CD133陽性細胞を、ヒト骨髄由来間葉系幹細胞の培養上清を添加した無血清培地中で浮遊培養し、その生物学的特性におよぼす影響について検討した。またヒト骨髄由来間葉系幹細胞中に含まれるケモカイン群の検索を行ない、分泌が亢進していたケモカインが、CD133陽性細胞の生物学的特性におよぼす影響について検討した。

● 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。

● 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。

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 ITOU

所属 病院

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



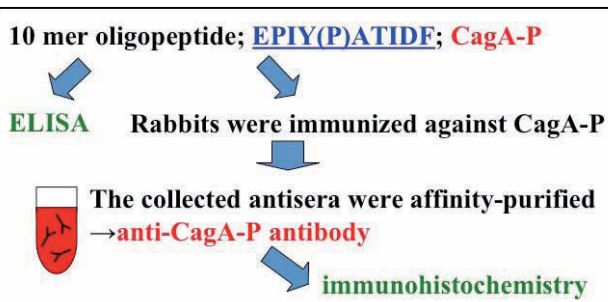
研究概要

● 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。

● 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。



● 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。

● 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

Ito M, et al. JGH, 2012

Boda T, Ito M, et al. Helicobacter 2014

参考 URL

BBF2H7 による軟骨細胞増殖促進作用と遺伝子欠損マウス

キーワード BBF2H7, 軟骨細胞, 増殖

今泉 和則 Kazunori IMAIZUMI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 生化学, 細胞生物学



研究概要

● 研究の背景

手や足の骨は、胎児期において骨になる場所に一旦軟骨ができ、あとでその部分を骨に置き換えることで作られていきます。この仕組みは軟骨内骨化と呼ばれ、胎児の発生の段階で精密にコントロールされています。しかし軟骨内骨化が上手く行かない場合には軟骨無形成症になり四肢短縮型低身長などを起こします。軟骨内骨化の仕組みは様々なタンパク質が重要な役割を果たしていることが以前から予想されていましたが、詳細な分子機構は良くわかっていませんでした。一方、軟骨の障害によって起こる病気は、軟骨無形成症以外に大人になってから発症する変形性関節症があります。変形性関節症は筋力低下、加齢、肥満などのきっかけにより膝関節などの関節軟骨の変形、断裂で起きるとされています。大人になった関節軟骨は再生能力が低いため一旦発症してしまうと自力では修復不能で、病状が悪化すれば手術による治療を施すしか手がありません。日本だけでも700万人以上が罹患しているといわれていますが、根本治療法がないため新しい治療薬の開発が待ち望まれています。

● 研究内容

本研究では軟骨細胞に優勢的に発現する小胞体ストレスセンサー BBF2H7 の軟骨形成における働きについて、BBF2H7 の遺伝子欠損マウスを作成し、形態学的、生化学的および分子生物学的な解析を通じて詳細に解析しました。

● 成果

軟骨細胞の中から細胞の外に放出されたタンパク質 BBF2H7 の一部分に軟骨細胞を増殖させる働きがあることを突き止めました。一方、細胞の外に放出されずに細胞内にとどまる部分には軟骨成分（マトリックス）の産生に不可欠な役割を担っていることもわかりました。この2つの異なった軟骨細胞内での制御機構を同時に作動させることで、BBF2H7 は軟骨を成長させ骨に置き換える軟骨内骨化の主役として働くことが解明できました。

● 実用化に向けて

BBF2H7 は細胞外に放出されて軟骨細胞を増殖させる能力があるため、ダメージを受けた関節軟骨の表面に投与することで関節軟骨を再生できる可能性があります。変形性関節症への治療効果が期待できます。



本研究の特徴・優位性

BBF2H7 が軟骨細胞を増殖させ、軟骨形成を促進する効果をはじめて解明した。特許申請中であり優位性がある。また遺伝子欠損マウスについてはすでに特許取得済みである。

特許・論文・受賞

論文：

1. Saito A, Hino S-I, Murakami T, Kanemoto S, Kondo S, Saitoh M, Nishimura R, Yoneda T, Furuichi T, Ikegawa S, Ikawa M, Okabe M, Imaizumi K.: Regulation of endoplasmic reticulum stress response by a BBF2H7-mediated Sec23a pathway is essential for chondrogenesis. *Nature Cell Biology*, 11: 1197-1204, 2009.
2. Saito A, Kanemoto S, Zhang Y, Asada R, Hino K, Imaizumi K.: Chondrocyte Proliferation Regulated by Secreted Luminal Domain of ER Stress Transducer BBF2H7/CREB3L2. *Molecular Cell*, 53: 127-139, 2014.

特許：

1. 発明者：今泉和則, 日野真一郎 発明名称：軟骨疾患のモデル非ヒト動物 特許番号：第5240756号
登録日：平成25年4月12日
 2. 出願者：今泉和則, 齋藤敦
発明名称：BBF2H7 (BBF2 human homologue on chromosome7) 部分アミノ酸配列を有するペプチドまたはそれに結合する抗体を含む細胞増殖調節用組成物
出願番号：特願2012-189369 出願日：平成24年8月30日
- 受賞：第32回日本骨代謝学会学術賞 (2014)

骨粗鬆症モデル OASIS 欠損マウス

キーワード 骨, モデル動物, OASIS, 小胞体

今泉 和則 Kazunori IMAIZUMI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 生化学, 細胞生物学



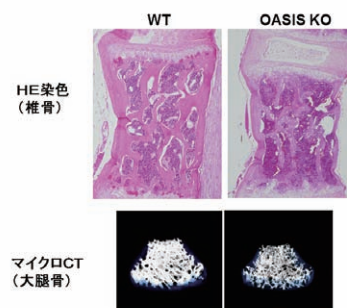
研究概要

● 研究の背景

骨粗鬆症はわが国で約 1000 万人の罹患が推定されており, 高齢化とともにその数は今後さらに増加する。骨粗鬆症の研究はここ数年で進歩がみられるものの本質的な病態解明には行き着いていない。薬開発のための薬物評価に使用できる骨粗鬆症病態モデル動物の開発も遅れている。

● 研究内容

OASIS 蛋白質の生体内での役割又は機能を理解するために, OASIS 遺伝子を欠損させたマウスを作製した。骨格形成の異常が観察されたことから, X 線解析, マイクロ CT 解析, 骨形態計測を実施した。あわせて遺伝子欠損マウスから採取した骨芽細胞の細胞生物学的特徴について解析した。



● 成果

小胞体ストレスから回避するためのシグナル伝達に重要な役割を担う新規小胞体局在転写因子 OASIS を発見した。OASIS 遺伝子を欠損したマウスは長管骨および海綿骨の骨量が著しく減少し, ときに骨折が観察されるなど骨粗鬆症と極めて類似する病変を有する。このように本発明のマウスは, 骨粗鬆症モデルマウスとして利用可能である。また最近, OASIS 遺伝子は骨形成不全症原因遺伝子であることが判明した。

● 実用化に向けて

医療, 創薬 (骨粗鬆症, 骨形成不全症の病態解析および薬物スクリーニング系への応用)

本研究の特徴・優位性

骨形成不全症原因遺伝子である OASIS の遺伝子欠損マウスは特許を取得しており, 優位性がある。

特許・論文・受賞

論文:

Murakami T, Saito A, Hino S-I, Kondo S, Kanemoto S, Chihara K, Sekiya H, Tsumagari K, Ochiai K, Yoshinaga K, Saitoh M, Nishimura R, Yoneda T, Kou I, Furuichi T, Ikegawa S, Ikawa M, Okabe M, Wanaka A, Imaizumi K.: Signalling mediated by the endoplasmic reticulum stress transducer OASIS is involved in bone formation. *Nature Cell Biology*, 11: 1205-1211, 2009.

特許:

発明者: 今泉和則, 近藤慎一, 和中明生 発明名称: OASIS 遺伝子欠損マウス 特許番号: 第 4940477 号

登録日: 平成 24 年 3 月 9 日 発明者: 今泉和則, 近藤慎一, 和中明生

発明名称: A transgenic mouse whose genome comprises a homozygous functional disruption of the endogenous OASIS (Old Astrocyte Specifically-Induced Substance) gene encoding a transcription factor, which mouse exhibits, relative to a wild type mouse, a phenotype that is characterized by deformed limbs and reduced spongy bone mass.

米国特許番号: 7847148 公開日: 2010 年 12 月 7 日 第 32 回日本骨代謝学会学術賞受賞 (2014)

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

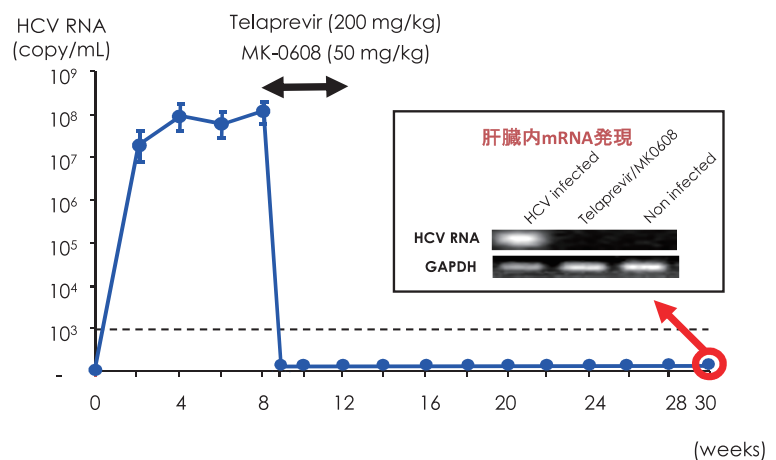
● 研究の背景

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。

● 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ー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



● 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。

● 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

Shi, et al. Gut 2013; 62: 1055-61, Abe, et al. Am J Gastroenterol 108: 1464-72, 2013
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

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

微結晶を用いた floating マイクロミラーの開発

キーワード 反磁性、微結晶、マイクロミラー、グアニン結晶

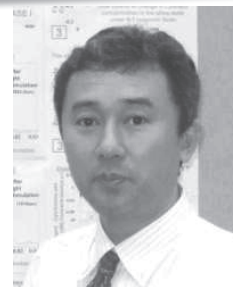
岩坂 正和 Masakazu IWASAKA

所属 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所

役職 教授

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

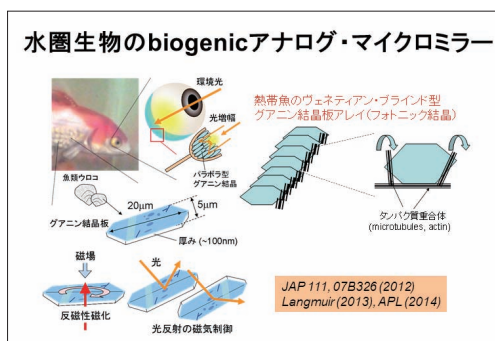
専門分野 医工学・生体磁気学



研究概要

● 研究の背景

近年のディスプレイ開発技術は目覚しく、中でも DMD (digital micromirror device) の開発は、MEM 技術を用いる表示素子の可能性を高めているといえる。一方、本研究者は、生体磁気工学の立場から生物が遺伝的につくる微結晶の磁気および光学特性に関する研究を進めてきた。例えば、魚のウロコや眼に存在する有機結晶(核酸塩基であるグアニンの結晶)は、非常に薄く屈折率も比較的高く、また遺伝的に作成法がプログラムされているため、均一なサイズの結晶板である。このような生体由来の微結晶を表示素子や流体回路 MEMS 用の光学ミラーとして用いる研究は、これまで十分に行われていない。今後の新たな産業用途が期待される材料である。



● 研究内容

- 内容 1) 魚類の鱗の近傍に存在する色素胞細胞から、均一なグアニン結晶板を分離精製する手法
- 内容 2) グアニン結晶板に対して液体中にて磁場を与え、結晶板の回転運動および回転方向を磁気制御する手法の開発
- 内容 3) グアニン結晶板の磁気回転により、結晶板による光反射方向・反射強度を制御する研究
- 内容 4) グアニン結晶板の構造・反磁性的な磁化率分布に関する研究

● 成果

- 成果 1) 魚類の鱗の近傍に存在する色素胞細胞から、均一なグアニン結晶板を分離精製し、液体中に拡散させ濃度制御する方法を得た
- 成果 2) グアニン結晶板に対して液体中にて磁場を与えることで、結晶板の回転運動制御を実現した
- 成果 3) グアニン結晶板の磁気回転により、結晶板による光反射方向・反射強度を制御する方法を得た
- 内容 4) X線構造解析、赤外放射光によるグアニン結晶板の構造解明を行った。また、反磁性的な磁化率異方性が顕著であることを明らかにした

● 実用化に向けて

本研究の適用・応用について共同研究を希望する。

本研究の特徴・優位性

- 特徴) 磁場による遠隔制御可能なマイクロミラーであること。
- 優位性) 液体中で遠隔制御による光学的素子が作成可能であること。

ストレス・メカニズムの解明と ストレス・コントロールに関する研究

キーワード ストレス・メカニズム, ストレス・コントロール, 行動療法, 音楽療法, 癒し

岩永 誠 Makoto IWANAGA

所属 総合科学研究科

役職 教授

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

専門分野 ストレス心理学, 感情心理学, 臨床心理学

研究概要

● 研究の背景

1998年以降14年間連続して自殺者が3万人を超え、現在は3万人を下回っているとは言え、未だに高い自殺率を維持している。自殺に関連する危険因子の1つにうつ病があり、心の問題への対応が急務である。心の問題を引き起こす最大の原因はストレスであり、いかにストレスを効果的にコントロールするかが重要な課題となっている。ストレスを喚起する状況の操作が可能であれば問題ないが、職場等では仕事の負荷を軽減することが難しいため、労働者個人のストレスコントロール能力を高めることが重要な課題となっている。

● 研究内容

現代社会のストレスは、自殺・過労死・引きこもり・いじめ・不登校・出勤拒否などさまざまな社会病理として現れている。どのような原因によってこうした病理的行動が引き起こされているのかについて、社会環境的側面と個人の脆弱性の観点から行動や心理の分析を行い、ストレス・メカニズムの解明を行う。

また、ストレスのコントロールを行うため方略の有効性に関する研究、および行動療法および音楽療法の観点から基礎研究を行っている。

● 成果

- (1) ストレスを喚起させやすい個人特性として、タイプA行動や防衛的悲観主義の検討を行った結果、両個人特性はともに生産性は高いものの、それを規定している要因として、タイプA行動は達成動機が、防衛的悲観主義は他者承認欲求や失敗回避動機が関連しており、個人特性によって対応の仕方を変えなければならないことを明らかにした。
- (2) ストレスを低減するための対処方略の有効性を調べるため、対処方略の種類とそのストレス低減効果の検討を行った結果、自分で解決できる状況では問題焦点型対処を、解決不可能な状況では情動焦点型対処を採用するという、対処の柔軟性がストレス低減に有効であることを明らかにした。

● 実用化に向けて

- ・企業や組織におけるストレス評価、個人のストレス評価とそれに対する適正なストレス・コントロールについて関心がある企業との共同研究等が可能である。
- ・音楽の人に及ぼす効果に関する研究に関して、企業・研究所等との共同研究が可能である。

応用分野

企業等でのストレス管理、音楽的環境の管理

本研究の特徴・優位性

自分の個性にあった対処の仕方を獲得することで、ストレス状況においても効果的に対処することができ、うまくストレスをコントロールすることができるようになるため、企業や組織における労務管理には有効である。

特許・論文・受賞

著書：横山博司・岩永誠（監） ワークストレスの行動科学 北大路書房 2003

授賞：日本行動療法学会学会賞・内山賞 2008

参考 URL

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

● 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。

● 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。

● 成果

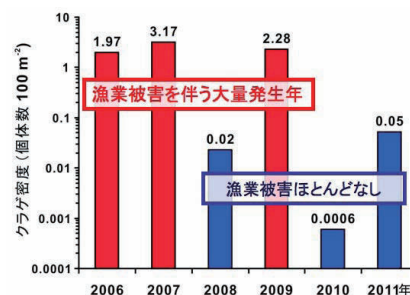
クラゲ類の大発生の原因として、1) 魚類資源の乱獲、2) 温暖化、3) 富栄養化、4) 海洋構造物の設置、など沿岸生態系に対する人為的インパクトの増大であることが明らかとなった。浮棧橋の投入は新たなポリプの生息場所を提供することになるので、早期に付着生物を着生させることでポリプの付着を抑制することができる。生物多様性の高い自然度の高い沿岸生態系を保全することが最重要である。国際フェリーを利用したモニタリングにより、エチゼンクラゲの発生規模の早期予測が可能になっている。

● 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

受賞：日本海洋学会賞（2010年）、海洋立国推進功労者表彰（内閣総理大臣表彰）（2012年）

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

生物の選択的金属結合能を利用した 高選択的金属分離回収技術の開発

キーワード 金属濃縮, レアメタル分取, 重金属除去, バイオテクノロジー

植木 龍也 Tatsuya UEKI

所属 理学研究科

役職 准教授

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

専門分野 動物生理学, 生化学



研究概要

● 研究の背景

ホヤによるバナジウムの濃縮はその濃縮係数の高さ(海水濃度の1000万倍に達する)と金属選択性の高さという点で他の生命体に例を見ない生理現象です。この特異な生理現象は、金属イオンの選択的濃縮機構を解明する上で格好のモデルであり、長年にわたって化学と生物学の学際的問題として強い関心を引き付けてきました。

● 研究内容

我々はこの生理現象を、選択的濃縮機構、バナジウムの還元機構、濃縮のエネルギー機構の3つに分けて、それぞれに関与するタンパク質や遺伝子の探索とその機能解析を精力的に行い、世界をリードしてきました。特に我々が発見した新規バナジウム結合タンパク質 Vanabin や VBP はバナジウムを濃縮するホヤのみが持つユニークなタンパク質ファミリーであり、濃縮機構のカギを握ると考えています。

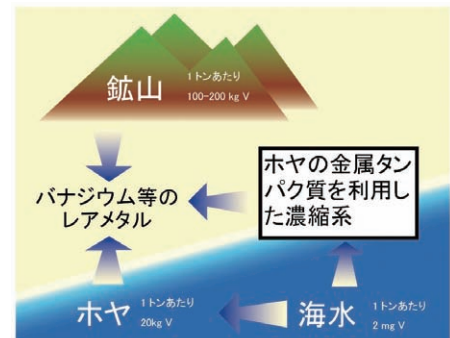


図1. ホヤの生物機能を利用した金属濃縮系

● 成果

私たちは、スジキレボヤおよびバナジウムボヤの Vanabin 遺伝子を大腸菌内で発現させると、野生型の約10~20倍の銅および2倍のバナジウムを濃縮することを見出しました。

● 実用化に向けて

そこで、これらの大腸菌株を金属アキュムレーターとして利用するための開発を行なうとともに、その濃縮機構を詳細に調べ、それを応用した金属の高選択的分取・回収技術の開発の基礎的研究を進めています。

表1. ホヤ由来Vanabin遺伝子を発現させた大腸菌による金属濃縮

	AgVanabin1	AgVanabin2	MBP	TB1
バナジウム	6.25 ± 0.48	10.12 ± 0.95 [†]	6.92 ± 0.16	7.47 ± 0.54
鉄	203,303 ± 4,192	251,586 ± 73,094	299,422 ± 26,428	239,257 ± 16,521
銅	550.79 ± 6.50	2360.91 ± 462.05 [†]	559.81 ± 64.19	173.62 ± 43.06
コバルト	4.33 ± 0.64	4.88 ± 0.57	3.97 ± 0.20	8.23 ± 2.50
ニッケル	25.04 ± 1.08	26.64 ± 1.53	25.12 ± 1.97	20.46 ± 1.16
亜鉛	151.10 ± 19.45	158.72 ± 39.41	159.48 ± 17.68	145.56 ± 31.64

文献: S. Samino et al. Mar. Biotechnol., 14, 143-154 (2012).

*P<0.05

本研究の特徴・優位性

持続可能な社会を実現するために、必要な金属を安定的に得る技術あるいは有害な金属を除去する技術が求められています。

特許・論文・受賞

S. Samino, H. Michibata, T. Ueki. Identification of a novel vanadium-binding protein by EST analysis on the most vanadium-rich ascidian, *Ascidia gemmata*. Mar. Biotechnol., 14, 143-154 (2012).

Ueki, T., Sakamoto, Y., Yamaguchi, N., Michibata, H. (2003) Bioaccumulation of copper ions by *Escherichia coli* expressing vanabin genes from the vanadium-rich ascidian, *Ascidia sydneiensis samea*. Appl. Environ. Microbiol., 69, 6442-6446.

「平成25年度マリンバイオテクノロジー論文賞」受賞

参考 URL

染色体末端維持機構の理解と、 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

● 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。

● 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。

● 成果

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。

● 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

● 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。

● 研究内容

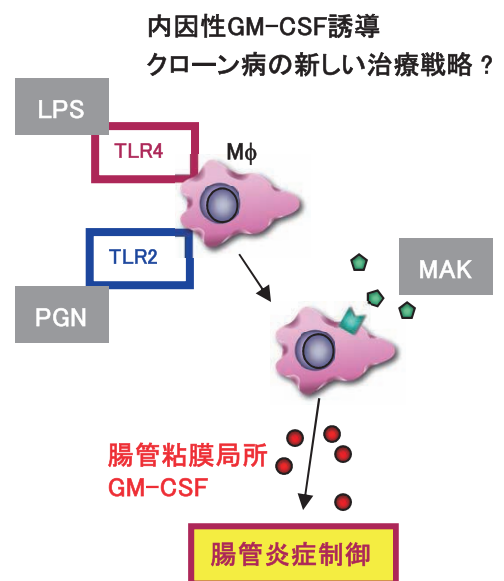
霊芝菌糸体培養基熱水抽出物である MAK の腸炎に対する有効性をマウスを使用し、検証する。マウスから腹腔内マクロファージ (PM) を採取し、*in vitro* に MAK を添加する。MAK 混餌飼料与えた後 trinitrobenzene sulphonic acid (TNBS) を注腸し、大腸炎を誘導させ、第3病日に屠殺し、腸管炎症を評価する。また大腸粘膜より単核球を分離した後、培養上清中のサイトカインを ELISA にて測定する。さらに GM-CSF の抗炎症効果を検討するため、TNBS 腸炎を誘導した MAK 混餌飼料摂取マウスに抗 GM-CSF 抗体を投与し、腸炎の程度を評価す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

● 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。

● 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。



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/>

医工心理学連携による、内視鏡外科手術領域における さまざまな現象の解析と新規デバイスの開発

キーワード 内視鏡外科手術, 客観的技術評価, 外科教育

恵木 浩之 Hiroyuki EGI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 特任講師

E-mail hiroegi@yahoo.co.jp

専門分野 消化管外科, 内視鏡外科



研究概要

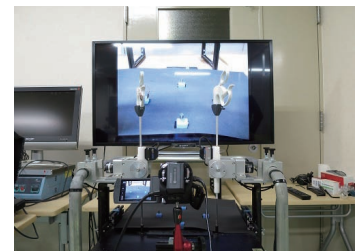
● 研究の背景

当研究チームでは内視鏡外科手術技術についての研究を行う「内視鏡外科学」という新しい研究領域を立ち上げました。当チームの特徴は医学・工学・心理学の積極的な協力によって、単独では得られない新たな発想で研究を進めている点にあります。私たちは現在3つの観点から内視鏡外科手術の研究を行っています。

● 研究内容

1つ目は、内視鏡外科手術に関するあらゆる事象を客観的・科学的に測定することです。当研究室では内視鏡外科手術評価装置 (HUESAD: Hiroshima University Endoscopic Surgical Assessment Device) を開発しました (Figure 1)。我々は HUESAD の構成概念妥当性 (construct validity), 併存的妥当性 (concurrent validity) を証明しており、術者の内視鏡外科手術技術を客観的に評価できることを可能としています。

2つ目は、自らの内視鏡外科手術技術を高めるための、トレーニングカリキュラムの開発・トレーニングセンターの整備です。我々はこれまでに HUESAD による評価に基づく、初学者のためのトレーニングカリキュラムを複数提唱してきました。昨年度はこれらの手法を用いて da Vinci surgical system のトレーニングカリキュラムの開発に取り組みました。当研究チームでは 2007 年に内視鏡外科トレーニングセンター (Endoscopic Surgical training center) を、2010 年に先端医療技術トレーニングセンター (Advanced medical skills training center) を整備しており、医学生・研修医・レジデントを対象とした内視鏡外科手術のトレーニングの場を提供し、内視鏡外科手術の技術向上に努めています。3つ目の観点である内視鏡外科手術に有用な新しい機器の開発に注力しています。



● 成果

特許・論文・受賞欄参照

● 実用化に向けて

すでに企業との共同研究を始めており、新規デバイスの発売に向けて準備中です。

特許・論文・受賞

- (1) Egi H, Okajima M, Yoshimitsu M, Ikeda S, Miyata Y, Masugami H, Kawahara T, Kurita Y, Kaneko M, Asahara T: Objective assessment of endoscopic surgical skills by analyzing direction-dependent dexterity using the Hiroshima University Endoscopic Surgical Assessment Device(HUESAD). Surg Today. 38(8):705-10. 2008
- (2) Egi H, Okajima M, Kawahara T, Yoshimitsu M, Sumitani D, Takeda, Tokunaga M, Takeda H, Itamoto T, Ohdan H Scientific assessment of endoscopic surgical skills. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2010;19 (1):30-4
- (3) Egi H, Okajima M, Hinoi T, Takakura Y, Kawaguchi Y, Shimomura M, Tokunaga M, Adachi T, Hattori M, Urushihara T, Itamoto T, Ohdan H. Single-incision laparoscopic colectomy using the Gelport system for early colon cancer. Scand J Surg. 2012;101(1):16-20
- (4) Egi H, Hattori M, Hinoi T, Takakura Y, Kawaguchi Y, Shimomura M, Tokunaga M, Adachi T, Urushihara T, Itamoto T, Ohdan H. Single-port laparoscopic colectomy versus conventional laparoscopic colectomy for colon cancer: A comparison of surgical results. World J Surg Oncol. 2012 Apr 24;10(1):61. doi: 10.1186/1477-7819-10-61.
- (5) Egi H, Tokunaga M, Hattori M, Ohdan H. Evaluating the correlation between the HUESAD and OSATS score: Concurrent validity study. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2013 Jun;22(3):144-9. Edoi: 10.3109/13645706.2012.742113. Epub 2012 Nov 7.
- (6) Egi H, Hattori M, Tokunaga M, Suzuki T, Kawaguchi K, Sawada H, Ohdan H. Face, Content and Concurrent Validity of the Mimic dV-Trainer for Robot Assisted Endoscopic Surgery : A Prospective Study. Eur Surg Res. 2013 Jul 9;50(3-4):292-300. doi: 10.1159/000353435. Epub 2013 Jul 9.
- (7) Tokunaga M, Okajima M, Egi H, Yoshimitsu M, Sumitani D, Kawahara T, Hattori M, Ohdan H. The importance of stressing the use of laparoscopic instrument in the initial training for laparoscopic surgery using box trainers: a randomized control study. J Surg Res. 2012 May 1;174(1):90-7. Epub 2010 Dec 22
- (8) Tokunaga M, Egi H, Hattori M, Yoshimitsu M, Sumitani D, Kawahara T, Okajima M, Ohdan H. Approaching time is important for assessment of endoscopic surgical skills. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2012;21(3):142-149
- (9) Sakai H, Egi H, Hinoi T, Tokunaga M, Kawaguchi Y, Shimomura M, Adachi T, Arihiro K, Ohdan H. Primary lung cancer presenting with metastasis to the colon: A case report World J Surg Oncol. 2012 Jun 28;10:127. doi: 10.1186/1477-7819-10-127.
- (10) Sumitani D, Egi H, Hattori M, Yoshimitsu M, Tokunaga M, Okajima M, Ohdan H. Virtual reality training followed by box training improves the laparoscopic skills of novice surgeons. Minim Invasive Ther allied Technol. 2012 Sep 6. [Epub ahead of print]
- (11) Hattori M, Egi H, Tokunaga M, Suzuki T, Kawahara T, Ohdan, H. The integrated deviation in the HUESAD (Hiroshima University Endoscopic Surgical Assessment Device) represents the surgeon's visual-spatial ability. ICME International Conference on Complex Medical Engineering. 2012 in press
- (12) Tokunaga M, Egi H, Hattori M, Suzuki T, Kawahara T, Ohdan H. Improving performance under mirror-image conditions during laparoscopic surgery using the Broadview camera system. Asian J Endosc Surg. 2014 Jan;7(1):17-24. doi: 10.1111/ases.12080. Epub 2013 Dec 16.
- (13) Kawaguchi K, Egi H, Hattori M, Sawada H, Suzuki T, Ohdan H. Validation of a novel basic virtual reality simulator, the LAP-X, for training basic laparoscopic skills. Minim Invasive Ther Allied Technol. 2014 Apr 29. [Epub ahead of print]
- (14) Teishima J, Hattori M, Inoue S, Ikeda K, Hieda K, Shoji K, Miyamoto K, Hayashi T, Kobayashi K, Kajiwara M, Egi H, Ohdan H, Matsubara A. Impact of Laparoscopic Experience on the Proficiency Gain of Urological Surgeons in Robot-assisted Surgery. J Endourol. 2012 Aug 8. [Epub ahead of print]
- (15) Kurita Y, Hayama Y, Ogasawara T, Kawahara T, Okajima M, Egi H, Ohdan H. Skill Assessment Based on Automatic Classification of Forceps Manipulations. ICME International Conference on Complex Medical Engineering. 2012 in press
- (16) Kurita Y, Tsuji T, Kawahara T, Okajima M, Egi H, Ohdan H, Ueda J, Tsuji T, Kurita Y. Force-based automatic classification of basic manipulations with grasping forceps. International Journal of Life Science and Medical Research. 2013;4(2):76-82
- (17) Sueda Y, Hattori M, Sawada H, Egi H, Ohdan H, Ueda J, Tsuji T, Kurita Y. Improvement of tactile sensitivity by stochastic resonance effect - Applications to surgical grasping forceps. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013;2013:4601-4. doi: 10.1109/EMBC.2013.6610572
- (18) Egi H, Hattori M, Suzuki T, Sawada H, Ohdan H. The significance of spatial cognitive ability in robot-assisted surgery. Surg Endosc. 2014 Aug 27. [Epub ahead of print]
- (19) Suzuki T, Egi H, Hattori M, Tokunaga M, Sawada H, Ohdan H. An evaluation of the endoscopic surgical skills assessment using a video analysis software program. Surg Endosc. 2014 in press

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

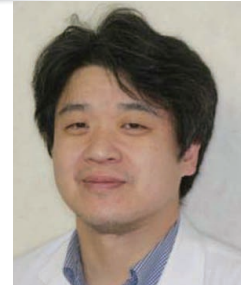
太田 耕司 Kouji OHTA

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

● 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。

● 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。

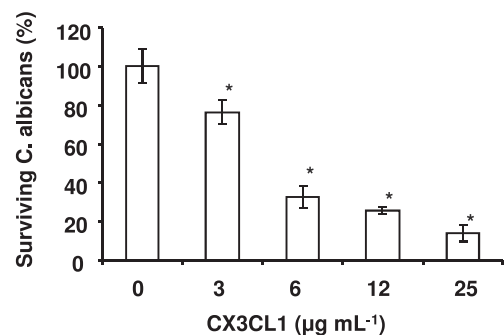
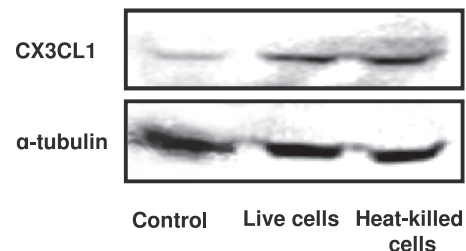
● 成果

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。

● 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

● 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。

● 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。

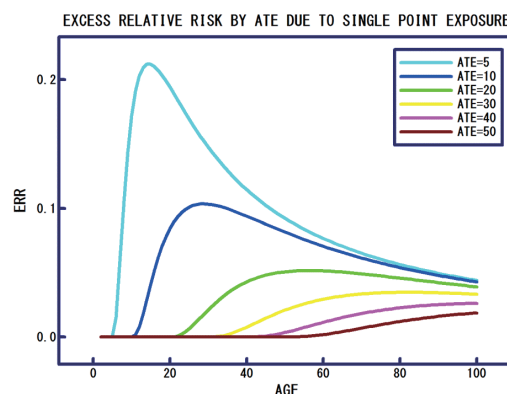
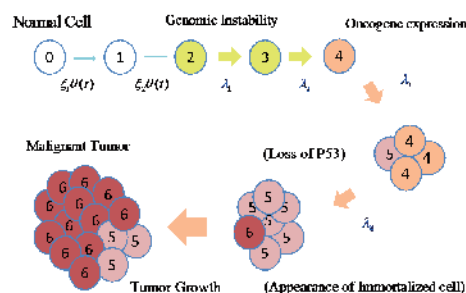
● 成果

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。

● 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，共生生物の宿主特異性の分子メカニズムの解明

キーワード 海洋プランクトン，クラゲ，甲殻類，共生，寄生，生物多様性

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

● 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の実態，宿主特異性のメカニズムを最新の技術を用いて解明を試みている。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科学的に解明する。

● 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，クラゲ類の系統分類，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4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) ウオジラミ類の宿主特異性の分子メカニズムの解明，(3) アジアにおける食用クラゲ・浮遊性甲殻類の漁業の実態，(4) 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

● 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。ウオジラミ類の宿主特異性に関する分子メカニズムを解明しつつある。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。

● 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

● 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。

● 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。

● 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					○	○
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					○	○
事故やけがの発生可能性		・ (記入例) 高所作業→墜落 (リスク: 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 医学部

役職 非常勤講師

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

専門分野 神経内科



研究概要

● 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。

● 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

● 成果

現在も進行形の調査を進めています。

● 実用化に向けて

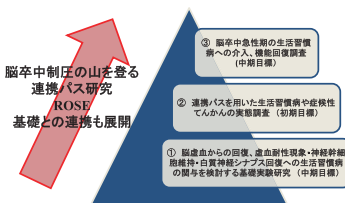
脳卒中治療ガイドラインに採用されるような基礎データの蓄積をしています。

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。



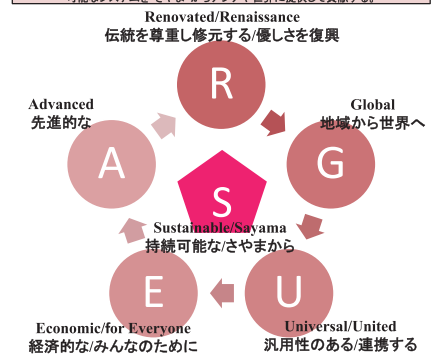
脈々と受け継がれた医学の知識LEGACY・学びの提供
Lifelong: 臨床実習教育・生涯教育研修の充実
E-learning: いつでもどこでも学べるモバイルシステム
Globalization: 日本語英語併用授業による医学生への“内なる国際化”
Asia: 近隣アジア諸国との医療人に対する教育・研修の提供
Circle alliance: 他学部・産業界との共同研究の輪の提供
new style: 楽しく学ぶ新しいスタイルの医学教育

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觀察する再評価調査



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生活習慣病や虚血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、貴重な学術的な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、優しい気持ちは違う地域連携・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“まじまじ”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

うつ病の診断および治療における 5HTT 遺伝子のメチル化解析の有用性

キーワード うつ病, DNA メチル化, 5HTT (セロトニントランスポーター)

岡田 怜 Satoshi OKADA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 研究員

専門分野 精神医学

研究概要

● 研究の背景

うつ病患者は近年急増しており、自殺との密接な関与も指摘され、適切な診断や治療法の確立が必須の問題となっている。うつ病は国際的診断基準にて診断されるが、客観性に乏しく、診断バイオマーカーの開発が望まれている。一卵性双生児研究やゲノムワイド関連解析からうつ病の発症様式には、遺伝以外の環境因子による密接な関与が指摘されている。近年、環境により可塑的に変化し、遺伝子転写を制御するエピジェネティクスが注目され、中でも DNA のシトシンのメチル化と精神疾患の関連性が注目されている。先行研究においても、うつ病との関連が認められている脳由来神経栄養因子遺伝子のエキソン I のプロモーター領域のメチル化を解析することでうつ病の診断バイオマーカーとして利用できる可能性が示唆されている。本研究では、うつ病の病態に関与し、抗うつ薬の標的とされているセロトニントランスポーター (5HTT) に注目し、5HTT 遺伝子のエキソン I 近傍の CpG アイランドのメチル化を解析することで、診断バイオマーカーとしての可能性を検討した。また 5HTT 遺伝子の遺伝子多型、うつ病の重症度、幼少期ストレス、治療改善率との関連性も検討した。

● 研究内容

未治療うつ病患者群 (うつ病群) 50 名 (平均年齢 40.3 ± 10.3, 男 / 女 27/23) と健常対照者群 (健常群) 50 名 (平均年齢 40.3 ± 10.5, 男 / 女 27/23) を対象に、初診時および治療開始後 6 週のうつ病患者 (40 名) 及び対照者の末梢血を採取した。末梢血よりゲノム DNA を抽出し、MassARRAY Compact SYSTEM (SEQUENOM) を用いてメチル化率を解析した。遺伝子多型については、抽出した DNA を用いて PCR を行い、電気泳動で確認した。うつ病の重症度は Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) で、幼少期ストレスは Early Trauma Inventory Self Report-Short Form (ETISR-SF) で、治療反応性は Improvement ratio (IR) で評価した。

● 成果

うつ病群と健常群の比較においては、遺伝子多型をふまえても分類は出来ず、2 群間で有意差のある CpG 部位もなかったため、5HTT 遺伝子のメチル化の診断バイオマーカーとしての利用は困難と考えられた。一方で CpG 76 のメチル化率が重症度と有意な相関を示し、うつ病の病状とメチル化が関連している可能性が示唆された。また、CpG3 のメチル化率が IR と有意な相関を示し、5HTT 遺伝子のメチル化率が治療反応性を推測するマーカーとなる可能性が示唆された。さらに本研究においては、CpG 3 及び CpG76 のメチル化率と幼少期ストレスとの間に相関がみられ、特に CpG3 は治療反応性とも関連することから、幼少期ストレスによる CpG3 メチル化の変動が治療抵抗性うつ病の病態と関連している可能性が考えられた。CpG 3 および CpG 76 のメチル化の 5HTT の遺伝子発現におよぼす影響は現時点で不明であるが、将来的に CpG の転写機能解析を行うことで、うつ病の薬物治療抵抗性の機序の解明や予測マーカーの開発につながる可能性があると考えられた。

● 実用化に向けて

当分野に関心のある企業等との共同研究は可能である。

● 共同研究者

森信 繁 (a,e), 淵上 学 (a), 瀬川 昌弘 (a), 横幕 佳那 (a), 片岡 努 (a), 岡本 泰昌 (a), 山脇 成人 (a), 井上 猛 (b), 久住 一郎 (b), 小山 司 (b), 土山幸之助 (c), 寺尾 岳 (c), 小久保羊介 (d), 三村 将 (d,f)
a : 広島大学大学院医歯薬保健学研究院, b : 北海道大学大学院, c : 大分大学医学部, d : 昭和大学医学部,
e : 高知大学医学部, f : 慶應義塾大学医学部

本研究の特徴・優位性

うつ病の薬物治療抵抗性を客観的に予測できる可能性があり、適切な治療法を選択するための指標となる可能性がある。一般的な血液検査の方法で検体を採取しており、多くの施設で検体の採取が可能である。薬物治療抵抗性の機序を解明することで、新規の抗うつ薬の開発につながる可能性がある。

特許・論文・受賞

Journal of Psychiatric Research, Volume 53, June 2014, Pages 47-53

参考 URL

慢性皮膚粘膜カンジダ症の原因遺伝子の探索



キーワード 慢性皮膚粘膜カンジダ症, CMCD, STAT1, Th17

岡田 賢 Satoshi OKADA

所属 病院

役職 助教

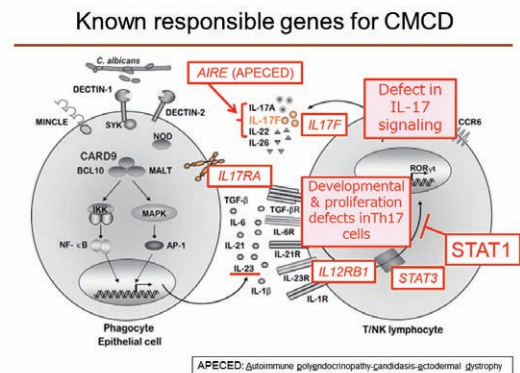
E-mail s-okada@pg8.so-net.ne.jp

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

● 研究の背景

慢性皮膚粘膜カンジダ症 (CMCD) は、皮膚・爪・外陰部・口腔粘膜を主病変に、慢性・反復性のカンジダ感染症を呈する先天性免疫不全症である。候補遺伝子アプローチ法により、過去に CARD9, IL17RA, IL17F などの責任遺伝子が同定されたが、大部分の CMCD 患者の責任遺伝子は不明であった。2011 年に留学先の研究室で、常染色体優性遺伝を呈する CMCD 患者を対象に次世代シーケンサーを用いたエクソーム解析を行い、STAT1 遺伝子の機能獲得性変異 (STAT1-GOF 変異) を同定する仕事に携わった。次に欧米を対象に大規模研究を行い、約 30-50% の CMCD 患者で STAT1-GOF 変異を認めることが明らかとした本邦での我々の検討でも、半数以上の CMCD 患者で STAT1-GOF 変異が同定されており、当該遺伝子が CMCD 発症の分子基盤として非常に大きな役割を持つことが実証されている。一方で、残りの半数の患者では未だ責任遺伝子が同定されていない状況である。



● 研究内容

CMCD 患者を対象に、フローサイトメトリーを用いた STAT1 脱リン酸化状態の解析による迅速診断を行い、STAT1 の機能異常を認めた症例で STAT1 の遺伝子解析を行う。STAT1 異常を認めない患者では、既報の責任遺伝子 (IL17F, IL17RA, CARD9) の検討を行う。これらの検討で遺伝子異常を認めない症例において、次世代シーケンサーを用いたエクソーム配列解析により新規責任遺伝子の同定を試みる。エクソーム配列解析で抽出された新規候補遺伝子の変異は、i) 家族解析による変異と罹患状態の整合性の検討、ii) 患者コホートを対象にした、同定された候補遺伝子の縦断的な解析、iii) 遺伝子再構築実験を含めた変異の機能解析、などの解析手法にて病的意義の有無を検討する。

● 成果

常染色体劣性遺伝を呈した CMCD の患者家系において、IL-17Rα のホモ接合性ノンセンス変異を同定した。IL-17Rα 異常症は、これまでに世界で 1 家系しか報告されておらず、詳細な病態解析、機能解析を行った上で報告する予定である。

本研究の特徴・優位性

稀少性疾患を研究対象としており、患者の責任遺伝子の同定に成功している点で、他の研究施設に対する優位性があると考えられる。

特許・論文・受賞

Liu L, Okada S (equally contributed), et al. Gain-of-function human STAT1 mutations impair IL-17 immunity and underlie chronic mucocutaneous candidiasis. J Exp Med 208: 1635-48, 2011

参考 URL

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

● 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。

● 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。

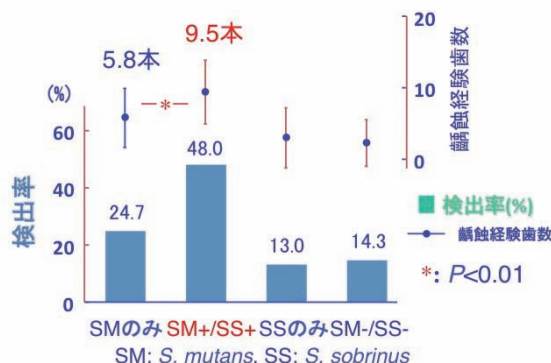
● 成果

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。

● 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
S. mutans	S. sobrinus	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 Sep; 22(5): 342-8.

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

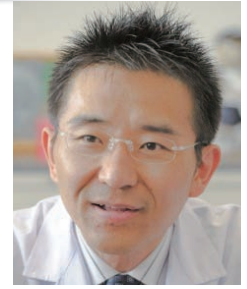
岡田 守人 Morihito OKADA

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, 腫瘍外科



研究概要

● 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) (肺胞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。

● 研究内容

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。

● 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。

● 共同研究者

見前 隆洋 (原爆放射線医科学研究所, 助教), 宮田 義浩 (原爆放射線医科学研究所, 准教授), 三村 剛史 (病院, 助教)

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

肺気腫発症の新規機序：Cell adhesion molecule 1 における shedding 亢進の肺胞上皮細胞 apoptosis への関与

キーワード 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, 腫瘍外科



研究概要

● 研究の背景

肺気腫は肺胞壁破壊により細気管支から末梢の気腔が異常拡張しており、形態的に非常にユニークな像を示す。世界の死因第4位であるが、根本的治療法や予防法は不十分なのが現状である。その病因の古典的機序として、①オキシダントの肺胞上皮細胞膜やDNAへの直接的作用 ②肺胞壁プロテアーゼ活性の相対的、絶対的上昇が重要と考えられている。プロテアーゼ活性上昇は、肺胞上皮細胞アポトーシスを病的に進行させ、結果さらに蛋白分解が加速して肺胞壁破壊に至るとされるが、プロテアーゼ活性亢進とアポトーシス進行の間の分子機序は不明な点が多い。

Cell adhesion molecule 1 (CADM1) は immunoglobulin superfamily に属する肺上皮細胞接着分子であり、上皮性保持に必須と考えられている。CADM1 は細胞外領域で protease により切断 (shedding) を受ける。本研究では肺気腫における CADM1 shedding の実態を明らかにし、肺気腫発症の一因となるかを検証した。

● 研究内容

肺癌等での外科的切除肺の非癌部について組織学的に正常肺 (n=10) と気腫肺 (n=10) を分類し、気腫肺で肺胞上皮のアポトーシスが有意に高頻度であることを TUNEL 法にて確認した。次いで、ウエスタン法にて CADM1 発現を調べたところ、気腫肺で CADM1 CTF (C末端断片) の相対的産生増加、即ち CADM1 の shedding 亢進が認められた。

ヒト肺胞上皮 NCI-H441 細胞は通常培養下で CADM1 を発現するが、CADM1 CTF は検出されない。この細胞を用いて PMA (ホルボールエステル)、トリプシンの薬剤処理を行うとウエスタン法にて CADM1 CTF の発現が認められ、shedding の亢進が確認され、また、TUNEL 法ではこの shedding の亢進に伴い apoptosis の頻度が有意に上昇していた。さらにこの細胞に遺伝子導入にて CTF を発現させ、免疫蛍光法と細胞分画実験に供したところ、両実験は一致して CTF のミトコンドリア局在を示唆した。これはトリプシン等の薬剤処理にて CADM1 の shedding を誘導した場合にも同様の結果が得られた。次に遺伝子導入細胞を用いて、JC-1 蛍光プローブによるミトコンドリア外膜電位測定では、CTF による有意な膜電位低下が検出され、また TUNEL 法ではアポトーシスの頻度が有意に上昇していた。追加で施行したヒト気腫肺検体における免疫染色では、肺胞上皮で細胞内にミトコンドリアと共局在するシグナルを検出した。

● 成果

肺気腫に特徴的な2大所見、protease 優位と肺胞上皮 apoptosis とを結び付ける分子機構として肺胞上皮における CADM1 の shedding 亢進を見出し、その機能分子として CADM1 CTF を同定した。

● 実用化に向けて

罹患数の多い慢性閉塞性呼吸器疾患 (COPD) の克服は高齢者の生活の質を向上させるのみならず、高齢者の健康を維持しながらの更なる予後延長に寄与すると考えられる。COPD は本邦のみならず世界的にも死因の上位を占めており、その治療法は未だ開発されておらず、現在の医療では発症予防も十分とは言えないことから、社会的にも非常にニーズが大きい。本研究により明らかとなった成因機序を制御することで発症や進行を予防するような新規治療開発の可能性が期待される。

● 共同研究者

見前 隆洋 (原爆放射線医科学研究所, 助教), 宮田 義浩 (原爆放射線医科学研究所, 准教授), 三村 剛史 (病院, 助教)

本研究の特徴・優位性

本研究は喫煙が発症に大きく寄与する COPD の最も代表的な肺気腫に関する内容であり、新規治療法の開発が望まれる中でその新規機序を提唱した非常に有望な内容といえる。

特許・論文・受賞

Thorax. 2014; 69(3): 223-231.

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

● 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。

● 研究内容

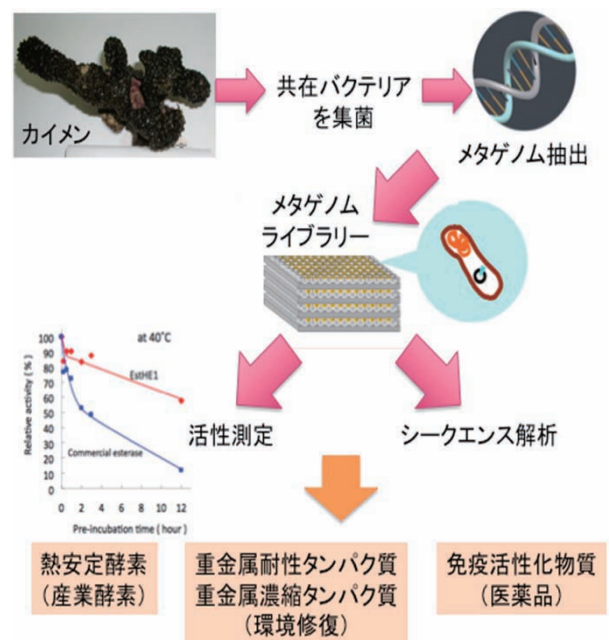
ライブラリーを培養した培養上清あるいは菌体破砕液を用いて、活性測定を行い、その原遺伝子を特定して新規な遺伝子分離、新規な作用メカニズムの研究を行っている。

● 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。

● 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れますが、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ます。

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

● 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。

● 研究内容

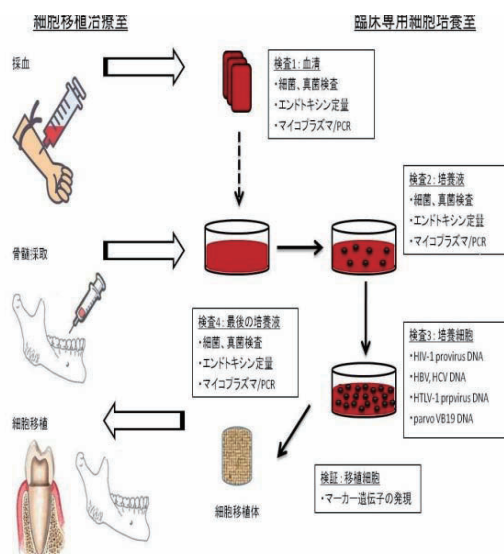
幹細胞を用いた再生医療の応用化に際して、培養細胞を正常に維持するためのより適切な培養条件の確立、幹細胞の分化能および増殖能の解析、炎症・免疫調整の分子機構の解明、形質転換に関する評価、安全性とリスク管理の検討を行った。

● 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-β1 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。

● 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。

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 講師

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

専門分野 消化器内科学, ウイルス学



研究概要

● 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。

● 研究内容

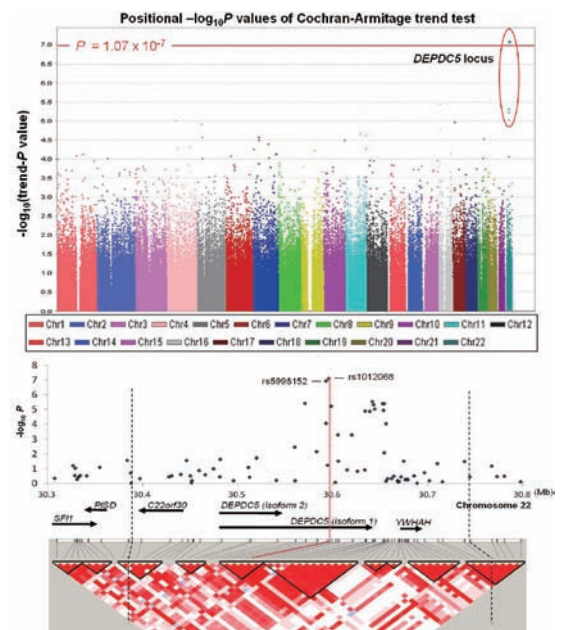
日本人の C 型肝炎から肝臓を発症した 212 例と発症しなかった 765 例のゲノム DNA を用いてヒトゲノム全体に分布する約 47 万個の SNP をマーカーとしたゲノムワイド関連解析を用いて SNP と肝臓の関連性を調べ、関連性が高い SNP についてさらに、肝臓を発症した 710 人と発症しなかった 1,625 人、計 2,335 人の別の日本人の C 型肝炎患者集団についても関連性の有無を確認した。

● 成果

2 段階のゲノムワイド関連解析の結果、22 番染色体上の DEPDC5 遺伝子領域の SNP (rs1012068) と肝臓発症の間には強い関連があることが分かりました。詳細な解析の結果、C 型肝炎患者のうち、DEPDC5 遺伝子の遺伝子多型を持つ人は持たない人に比べて肝臓を発症する可能性が約 2 倍に高まることが分かりました。また、このリスクは既知の肝臓発症リスクである男性、高齢者、肝臓の線維化の進展した人でより高くなる傾向があることも分かりました。

● 実用化に向けて

日本人の C 型肝炎に起因する肝臓発症に関する遺伝子が同定できました。これによって、今後、肝臓の発症の仕組みの解明や、新たな治療法・診断法の開発につながる事が期待されます。



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事が期待される。

特許・論文・受賞

特願 2012-27735 : 肝細胞がんへの進展予測マーカー

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>

インターフェロンの効果予測用 遺伝子マーカー

キーワード HCV, 遺伝子多型マーカー, 治療効果, インターフェロン

越智 秀典 Hidenori OCHI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 講師

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

専門分野 消化器内科学, ウイルス学



研究概要

● 研究の背景

C型肝炎ウイルス（HCV）は肝硬変や肝がんの主要な原因の一つである。インターフェロンはHCVを駆除しうる薬剤で、ペグ化やリバビリンとの併用によってその治療効果は徐々に向上してきたが、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を使用しても治療抵抗性であるサブタイプ1b型において著効率は5割に満たない。

● 研究内容

理化学研究所ゲノム医科学研究センターとの共同研究によって、ヒトゲノム全体に分布する約47万個のSNPをマーカーとしたゲノムワイド関連解析を用いて、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を実施した計2,112人の東アジア人（日本人、台湾人）のC型慢性肝炎患者集団についてSNPと治療効果の関連性を調べ、強い関連性が示されたSNP周辺のリシーケンス及びファインマッピングにより効果予測用遺伝子マーカーの探索を行った。

● 成果

2段階のゲノムワイド関連解析の結果、治療効果の間に強い関連を示す複数のSNPがIL28B遺伝子領域に認められました。これらは既に他機関のゲノムワイド関連解析で報告されたものと同じSNPでしたが、周辺のリシーケンス及びファインマッピングの結果、治療効果と関連する既報にはない個のSNPを新たに発見いたしました。東アジア人のIL28B遺伝子領域のこれらのSNP間の連鎖不平衡は非常に強く、新たに発見したSNPの治療効果予測能は既に報告されているIL28B遺伝子多型に相当するものであった。

● 実用化に向けて

今回発見した遺伝子多型マーカーは東アジア人のC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の治療応答性マーカーとして有用である。またこれらの中に遺伝子の機能を調節している遺伝子多型が含まれている可能性もあり、その詳細な調節メカニズムの解明を通じてインターフェロンによるウイルス駆除メカニズムの解明や、新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究の特徴・優位性

本研究により同定された特定の遺伝子多型はインターフェロン療法における東アジア人のC型慢性肝炎患者の治療効果を予測するためのマーカーとして有用であり、インターフェロン療法の治療効果の予測に使用できることを初めて見出したものです。

特許・論文・受賞

インターフェロンの効果予測用遺伝子マーカー（特願 2009-193726）
Ochi et al. J Gen Virol 2008; 89: 2018-2113

参考 URL

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



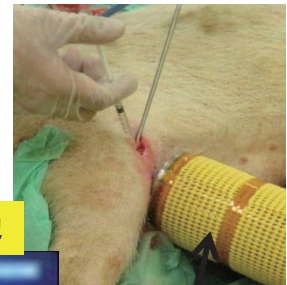
研究概要

● 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。



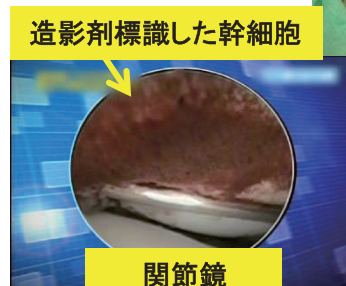
軟骨損傷部



外磁場装置

● 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。



造影剤標識した幹細胞

関節鏡

● 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。

● 実用化に向けて

造影剤標識した幹細胞の品質・安全性試験を行い、臨床研究計画を厚生労働省ヒト幹細胞臨床研究に関する審査委員会へ申請中である。

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。

参考 URL

エンドの三角除去ドリルの開発

キーワード 根管治療, 根管口明示, エンドの三角, 歯科用ドリル

小原 勝 Masaru OHARA

所属 病院

役職 助教

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

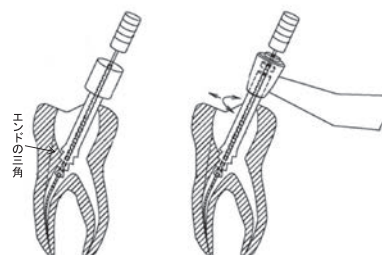
専門分野 口腔総合診療学



研究概要

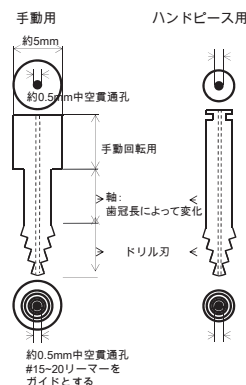
● 研究の背景

う蝕治療における、いわゆる「神経を取る」処置（抜髄・感染根管治療）は一般患者には知られていないが大変な技術を必要とする。そこで根管（神経存在部位, 図1）口付近のステップ形成や穿孔を起こすことなくエンドの三角除去を行うドリルを考案したので提案する。



● 研究内容

1. 根管口明示用手動ドリルは縦方向に径約0.5mmの中空貫通孔構造を有する（図2）。
2. 極細リーマー（根管内切削器具）がその中空を通り、挿入されたリーマーのガイドに従って切削が行われるため、穿孔などの心配がない（図3）。
3. 上・下顎大臼歯には3～4本の根管（神経存在部位）があるが近心頰側根といわれる根の神経を取る作業が最も難しいとされている。術者によって削りたい部位（たとえば近心方向）へ力を加えながら本ドリルを回転させることにより図1示したようにリーマーの挿入角度を根管上部で変えることが可能である。



● 成果

抜去歯牙を用いた研究では(図3)ではエンドの三角除去が可能であった。

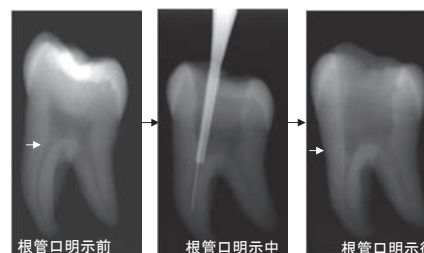
● 実用化に向けて

ドリルのさらなる進化のために以下の改善が望まれる

1. より簡単で安価にドリル縦方向への孔をあける技術革新
2. より強く、耐久性のあるドリル材料の開発
3. より根管にフィットするドリル形態改良

● 共同研究者

二川 浩樹, 田地 豪, 村山 長, 日野 孝宗, 小川 哲次



本研究の特徴・優位性

多くの歯科的技術が未だ“勘”と“職人芸”に頼らざるを得ない状況を打破し、合理的で誰もが実効可能な方法に改良していくことが必要とされている。この発想はアナログで古典的であるが、初心者でもより正確に安全な根管口明示が可能になると期待される。

特許・論文・受賞

実用新案第 3182420 号

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

● 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。

● 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。

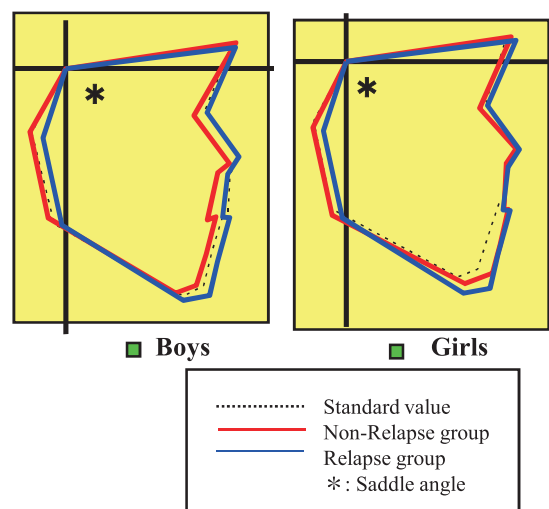
● 成果

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。

● 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 病院

役職 講師

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

専門分野 歯科矯正学

研究概要

● 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。



● 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。

● 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、その最適氷期間、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。

● 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なっていく。

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.

Kawata T., Abedini S., Kaku M., Koseki H., Kojima S., Sumi H., Motokawa M., 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.*, 23: 437-442, 2012.

Koseki H., Kaku M., Kawata T., Kojima S., Sumi H., Shikata H., Motokawa M., Fujita T., Ohtani J., Tanne K. Cryopreservation of osteoblasts by use of a programmed freezer with a magnetic field. *Cryo letters*, 34: 10-19, 2013.

Kojima S., Kaku M., Kawata T., Sumi H., Shikata H., Abonti TR., Kojima S-T., Fujita T., Motokawa M., Tanne K. Cryopreservation of rat MSCs by use of a programmed freezer with magnetic field. *Cryobiology*, 67, 258-263, 2013.

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/>

間質性膀胱炎のハンナー領域を膀胱鏡で診断することは可能か

キーワード 間質性膀胱炎, ハンナー領域, 膀胱鏡

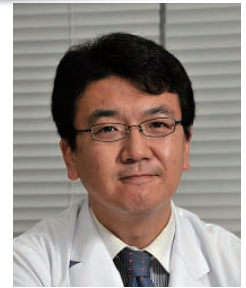
梶原 充 Mitsuru KAJIWARA

所属 病院

役職 講師

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

専門分野 排尿機能学, 小児泌尿器科学, 女性泌尿器科学



研究概要

● 研究の背景

間質性膀胱炎の診断に膀胱鏡所見は必須であり, NIDDK 選択基準の満たすべき条件のひとつに '膀胱鏡でのハンナー領域 (Hunner's ulcer/lesion) もしくは点状出血' である。

近年, narrow band image (NBI) が間質性膀胱炎の診断, 治療に有用であることの報告が散見されるようになったが, その正確性, 特異度, 感度は明らかにされていない。

● 研究内容

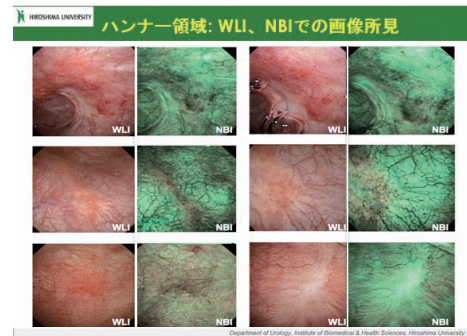
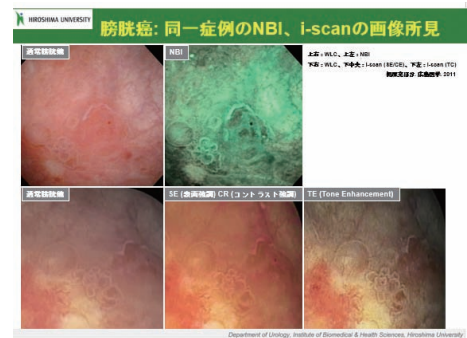
間質性膀胱炎ハンナー潰瘍の検出における NBI, i-scan の有用性を検討する。

● 成果

いずれも有用であることが確認される。

● 実用化に向けて

光学的画像強調技術のさらなる開発が診断に必須であり, 関連医療器械メーカーとのタイアップも検討中である。



本研究の特徴・優位性

診断が困難と言われている間質性膀胱炎の診断が, 外来レベルで可能となる。

特許・論文・受賞

Mitsuru Kajiwara, Shougo Inoue, Kanao Kobayashi, Shinya Ohara, Jun Teishima and Akio Matsubara. Therapeutic efficacy of narrow band imaging-assisted transurethral electrocoagulation for ulcer-type interstitial cystitis/painful bladder syndrome. International Journal of Urology (2014) 21 (Suppl 1), 57-60.

参考 URL

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

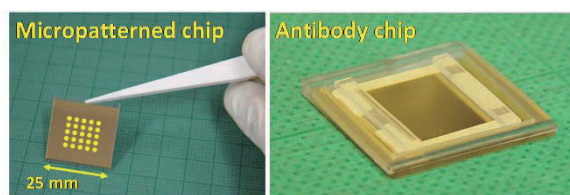
専門分野 人間医工学, ナノ・マイクロ科学, 歯科医工学・再生歯学



研究概要

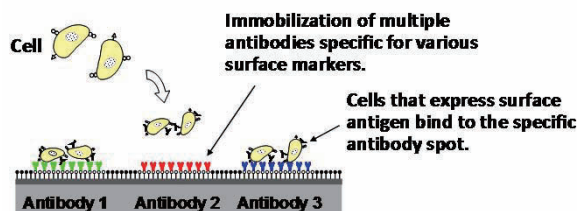
● 研究の背景

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。



● 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

● 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。

● 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

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

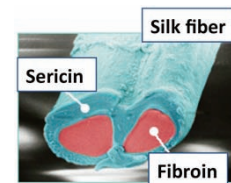
専門分野 農芸化学



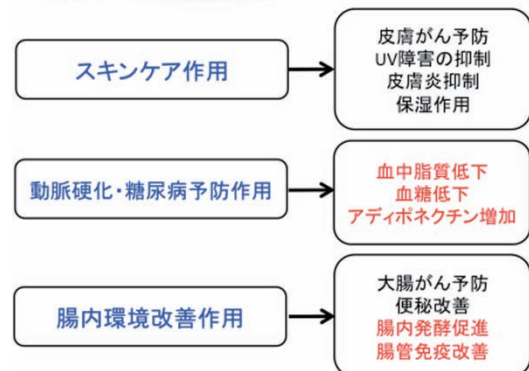
研究概要

● 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



● 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。

● 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）。

● 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 研究員

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

専門分野 機能系基礎歯科学



研究概要

● 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。

● 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

● 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。

● 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 ~ 1000 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

● 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。

● 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。

● 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。

● 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

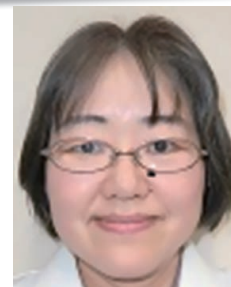
金輪 真佐美 Masami KANAWA

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

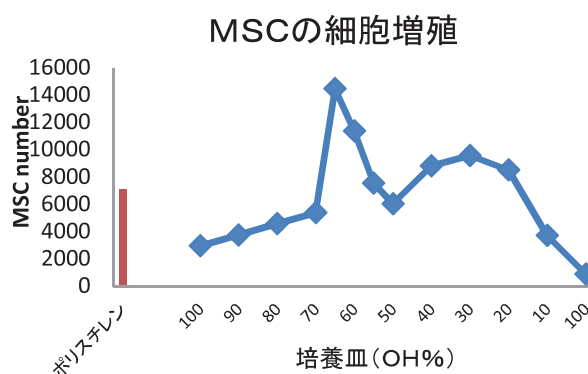
● 研究の背景

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。

● 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。



● 成果

研究用 MSC を国内外に幅広く提供することに貢献した。

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。

● 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

参考 URL

PRIP が仲介するオートファジー系を介した細菌排除機構における役割解明

キーワード オートファジー, 細菌排除機構

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

● 研究の背景

PRIP は LC3 (オートファジー関連分子) に結合する事を示し, PRIP が欠損した細胞では飢餓誘導時にオートファゴソームが増加する事を明らかにした。細胞に感染した細菌の一部はオートファジー系で排除される。そこで, オートファジーを介した細菌排除機構に PRIP が関与するかを検討した。

● 研究内容

MEF に黄色ブドウ球菌を感染させ解析したところ, 野生型に比べて Prip-KO 細胞では, 黄色ブドウ球菌を含有するオートファゴソームは大きく, オートファゴソーム内で細菌が増殖している事が分かった。この原因は, Prip-KO 細胞ではオートファゴソームとリソソームの融合が著しく阻害されるためであり, オートファジー系による細菌排除に PRIP が関与するという分子基盤を報告した。

● 成果

オートファジー系を介した新しい細菌排除機構を明らかにした。

特許・論文・受賞

Umabayashi H., Mizokami A., Matsuda M., Harada K., Takeuchi H., Tanida I., Hirata M., Kanematsu T. Phospholipase C-related catalytically inactive protein, a novel microtubule-associated protein 1 light chain 3-binding protein, negatively regulates autophagosome formation. *Biochem Biophys Res Commun.* 432(2):268-274, 2013. ISSN: 1090-2104.

Harada-Hada K, Harada K, Kato F, Hisatsune J, Tanida I, Ogawa M, Asano S, Sugai M, Hirata M, Kanematsu T. Phospholipase C-related catalytically inactive protein participates in the autophagic elimination of *Staphylococcus aureus* infecting mouse embryonic fibroblasts. *PLoS One.* 9(5):e 98285, 2014.

参考 URL

インスリン分泌の制御機構

キーワード インスリン分泌

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

● 研究の背景

Prip-KO マウスの血中インスリン濃度が高いことから PRIP が仲介する膵臓β細胞におけるインスリン分泌の分子基盤を検討した。

● 研究内容

2光子レーザー顕微鏡を用いてインスリン開口分泌を可視化し解析したところ、インスリン分泌の第2相の開口放出頻度が亢進していた。MIN6細胞を用いてその分子基盤を検討した。インスリン小胞は微小管に沿ってモータータンパク質であるキネシンによって輸送され PRIP と GABARAP (PRIP の相互作用分子) は協調してその過程を制御していることが分かった。

● 実用化に向けて

PRIP が仲介するインスリン分泌制御の分子基盤を明らかにしたことは、PRIP の発現やその細胞内シグナリングを減弱すれば高い持続的インスリン分泌能を持つ膵臓β細胞の開発に繋がる可能性があり糖尿病患者への移植治療において高分泌能を有する細胞開発に繋がると期待出来る。

特許・論文・受賞

Asano S, Nemoto T, Kitayama T, Harada K, Zhang J, Harada K, Tanida I, Hirata M, Kanematsu T. Phospholipase C-related catalytically inactive protein (PRIP) controls KIF5B-mediated insulin secretion. *Biology Open*. 8:3(6): 463-474, 2014.

参考 URL

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

● 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。

● 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、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。

解析の結果、脂肪分解過程を PRIP が制御する分子であった。

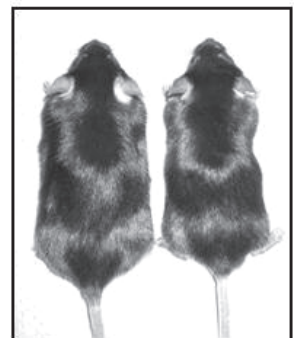
● 成果

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。

● 実用化に向けて

PRIP の機能を制御する薬物開発

WT KO



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

Okumura T. Harada K. Oue K. Zhang J. Asano S. Hayashiuchi M. Mizokami A. Tanaka H. Irifune M. Kamata N. Hirata M. Kanematsu T. Phospholipase C-related Catalytically Inactive Protein (PRIP) Regulates Lipolysis in Adipose Tissue by Modulating the Phosphorylation of Hormone-Sensitive Lipase, PLoS One, 19;9(6): e100559, 2014.

参考 URL

ステルス型カルバペネム耐性株の薬剤耐性メカニズムにおける分子基盤

キーワード 薬剤耐性

鹿山 鎮男 Sizuo KAYAMA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

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

専門分野 細菌学



研究概要

● 研究の背景

近年、院内感染が大きな問題となっている。特に、グラム陰性菌で基質拡張型β-ラクタマーゼ（ESBL）を産生することで薬剤耐性を示す菌の増加が著しいため、最も強力なβ-ラクタム薬とされるカルバペネム系薬の使用が増加している。その中で、カルバペネム系薬のイミペネム（IPM）に感受性を示すが、メロペネム（MEPM）に耐性を示す *Klebsiella pneumoniae* を見出し、新規の耐性菌として ISMRK (Imipenem - susceptible meropenem - resistant *K. pneumoniae*) と名付け、報告した。

● 研究内容

臨床的にまぎらわしい薬剤感受性判定結果を示す菌（ステルス型 CRE）の薬剤耐性メカニズム及び菌種間の伝播メカニズムを明らかにし、さらにカルバペネム薬使用による高度耐性誘導の可能性について検討する。

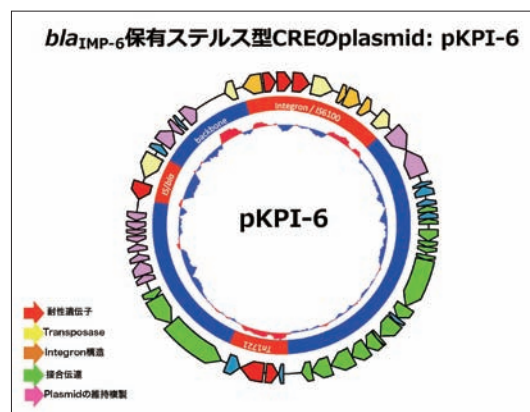
● 成果

ステルス型 CRE が保有する 47.2Kb の接合伝達性プラスミド pKPI-6 の配列決定を行い、このプラスミド上にメタロ-β-ラクタマーゼ（MBL）遺伝子 *blaIMP-6* が存在し、IPM と MEPM に対して感受性が異なる原因となっていることを明らかにした。pKPI-6 は *E. coli*, *K. oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Citrobacter freundii* など多くの腸内細菌科の細菌に伝播していることが分かった。

また、*blaIMP-6* 以外にも IPM に感受性（中間型耐性）を示す薬剤耐性遺伝子の存在を確認した。

● 実用化に向けて

このテーマに関する講演、助言などが可能である。



本研究の特徴・優位性

カルバペネム系薬使用に伴う高度耐性菌の出現が危惧されるが、その点についての基礎的検討は成されていない。

特許・論文・受賞

Kayama, S., Shigemoto, N., Shimizu, W., Kuwahara, R., Ikeda, M., Ikebe, K., et al. (2014). Tripoli metallo-β-lactamase-1 (TMB-1)-producing *Acinetobacter* spp. with decreased resistance to imipenem in Japan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 58(4), 2477-2478.

Kayama S, Shigemoto N, Kuwahara R, Ishino T, Imon K, Onodera M, Yokozaki M, Ohge H, Sugai M. The first case of septicemia caused by imipenem-susceptible, meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Lab Med*. 33, 383-385, 2013

Harino T, Kayama S, Kuwahara R, Kashiyama S, Shigemoto N, Onodera M, Yokozaki M, Ohge H, Sugai M. Meropenem resistance in imipenem-susceptible meropenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates not detected by rapid automated testing systems. *J Clin Microbiol*. 51, 2735-8, 2013

Shigemoto N, Kayama S, Kuwahara R, Hisatsune J, Kato F, Nishio H, Yamasaki K, Wada Y, Sueda T, Ohge H, Sugai M. A novel metallo-β-lactamase, IMP-34, in *Klebsiella* isolates with decreased resistance to imipenem. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 76, 119-21, 2013

Kayama S, Shigemoto N, Kuwahara R, Onodera M, Yokozaki M, Ohge H, Kato F, Hisatsune J, Sugai M. Rapid detection of *blaIMP-6* by amplification refractory mutation system. *J Microbiol Methods*. 88, 182-184, 2012

Shigemoto N, Kuwahara R, Kayama S, Shimizu W, Onodera M, Yokozaki M, Hisatsune J, Kato F, Ohge H, Sugai M. Emergence in Japan of an Imipenem-Susceptible Meropenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* (ISMRK) carrying *blaIMP-6*. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 72, 109-112, 2012

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 准教授

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

専門分野 食品科学



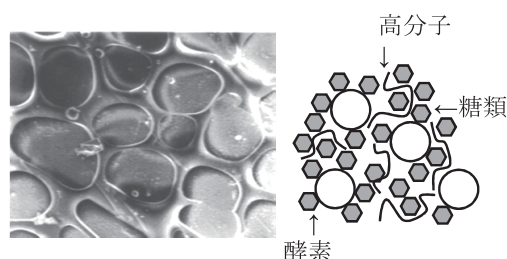
研究概要

● 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。

● 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。

● 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。

● 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>

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 学術・社会産学連携室

役職 特任教授

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

専門分野 機能系基礎歯科学

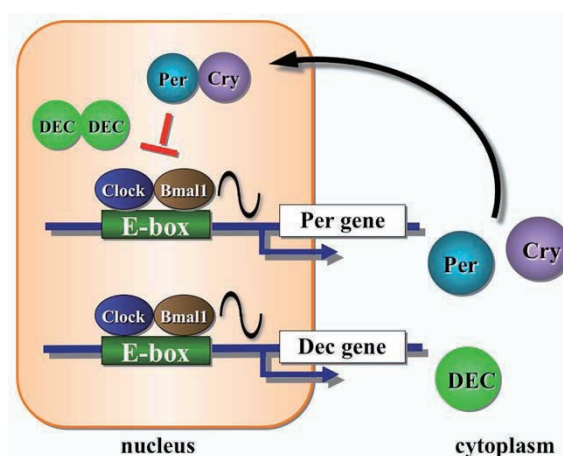


研究概要

● 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



● 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。

● 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。

● 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

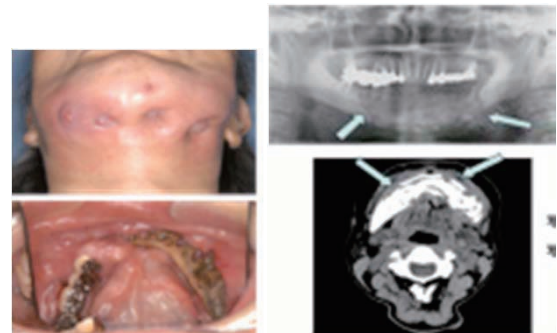
E-mail kantaku@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 外科系歯学 (口腔外科)

研究概要

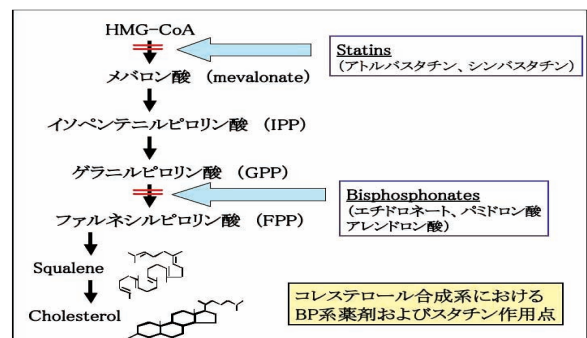
● 研究の背景

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。



● 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。



● 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。

● 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。

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 を回避するだけにとどまらず、BP 系薬剤の適切な投与方法や新たな治療法の開発あるいは代替療法、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。

参考 URL

胸腺内T細胞分化のエピジェネティック制御

キーワード 胸腺, エピジェネティクス, ポリコム遺伝子群, T細胞分化, 免疫疾患, 自己免疫疾患, アレルギー

菅野 雅元 Masamoto KANNO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 免疫学

研究概要

● 研究の背景

成人では、骨髄で生まれた我々の免疫系前駆細胞（特にT細胞になるようとしている前駆細胞群）は、1次免疫系臓器である胸腺へ移動し、TCR遺伝子再構成、「正の選択」「負の選択」が行われます。さらに、最近の研究では、臓器特異的自己抗原に対する「負の選択」が胸腺髄質の上皮細胞（mTEC）で起きている事が分かってきました。この部分の異常が、自己免疫疾患、アレルギーなどに繋がると考えられています。

● 研究内容

我々は「胸腺」という環境で、エピジェネティック制御がこれらにどのように関与しているのかに興味を持ち、様々なアプローチで研究しています。

最近、特に組織特異的なノックアウトマウスや、分化段階特異的ノックアウトマウスを作成し、in vivoで様々な解析を行っています。

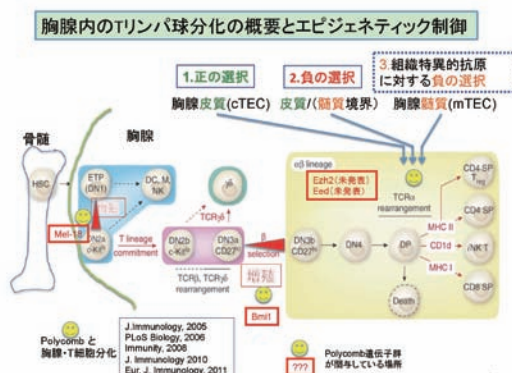
さらに、胎児胸腺を用いた器官培養法（Fetal Thymus Organ Culture : FTOC）を用いて、in vitroで、T細胞の分化をin vivoと同様に観察する系などを活用して解析を行っています。

● 成果

今までに、エピジェネティック制御のマスター遺伝子群（タンパク質複合体）である、ポリコム遺伝子群（タンパク質複合体）の各サブユニットの欠損により、胸腺内T細胞分化のそれぞれ異なる分化段階の制御に寄与している事が分かった。

● 実用化に向けて

この研究は、「中枢性免疫寛容」に直接関係するポイントであり、臨床での「自己免疫疾患」「アレルギー疾患」を初めとする多くの免疫系疾患に関与している。多くの免疫関連疾患に対する新しい視点を提供できる事を期待しています。



本研究の特徴・優位性

この研究は、臨床での「自己免疫疾患」など、多くの免疫関連疾患に対する新しい視点を提供できる事を期待しています。そのために、いくつもの遺伝子改変マウスを用いた研究や、さらに最新の胸腺器官培養技術を用いて研究を行っています。

特許・論文・受賞

1. Guo Y, Miyazaki M, Itoi M, Satoh R, Iwama A, Amagai T, Kawamoto H, Kanno M. The role of Polycomb group gene Bmi1 in the growth of thymic epithelial cells. Eur J. Immunol. 41: 1098-1107 (2011)
2. Miyazaki M, Miyazaki K, Itoi M, Katoh Y, Guo Y, Kanno R, Katoh-Fukui Y, Honda H, Amagai T, van Lohuizen M, Kawamoto H and Kanno M. Pre-T-cell-receptor signaling induced thymocyte proliferation is epigenetically maintained through the Polycomb gene product Bmi-1-mediated cdkn2a repression. Immunity 28: 231-245. (2008).

参考 URL

フッ化ナトリウム PET を用いた冠動脈分子イメージングの臨床的意義の検討

キーワード 動脈硬化, CT, MRI, PET

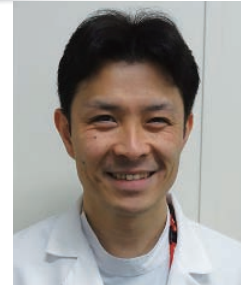
北川 知郎 Toshiro KITAGAWA

所属 病院

役職 助教

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

専門分野 循環器内科学, 心臓画像診断



研究概要

● 研究の背景

冠動脈不安定プラークの同定は、循環器診断学における長年の課題である。冠動脈 CT が不安定プラークの非侵襲的検出法として期待されるが、その活用性は確立されていない。FDG-PET による冠動脈壁炎症評価は、心筋への生理的集積により限界がある。我々は冠動脈プラークの分子生物学性状評価を目的とした 18F- フッ化ナトリウム (NaF) PET 検査に着眼した。

● 研究内容

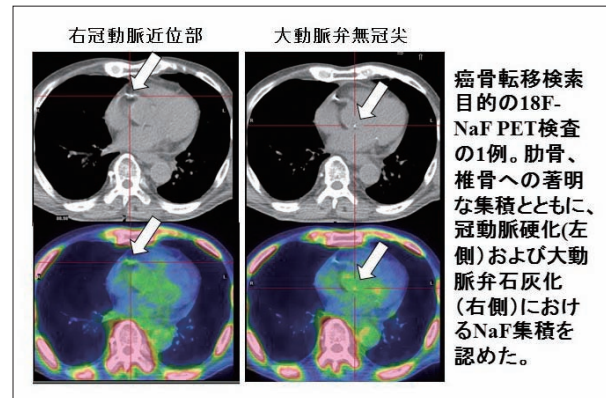
冠動脈 CT 画像との比較検討を通じた 18F-NaF PET 冠動脈分子イメージングの臨床的意義、さらには冠動脈 CT と PET の連携によるハイリスク症例検出の実行性を検証する。

● 成果

現在、進行中である。

● 実用化に向けて

この分野に関心のある企業等との共同研究・受託研究は可能である。



本研究の特徴・優位性

18F-NaF は骨形成を描出し、癌の骨転移診断に用いられる PET プローブである。血管壁の石灰化が炎症細胞刺激と関連していることが指摘されており (Circulation 2007, Circ Res 2013), 18F-NaF PET は破綻リスクのある冠動脈プラークを分子生物学的に検出する新規かつ有効なツールとなる可能性を秘めている。

特許・論文・受賞

論文: Kitagawa T, Kosuge H, Chang E, James ML, Yamamoto T, Shen B, Chin FT, Gambhir SS, Dalman RL, McConnell MV. Integrin-targeted molecular imaging of experimental abdominal aortic aneurysms by (18)F-labeled Arg-Gly-Asp positron-emission tomography. Circ Cardiovasc Imaging, 6: 950-956, 2013.

受賞: 第 78 回日本循環器学会学術集会学会賞 第 1 回循環器イメージング賞 最優秀賞

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

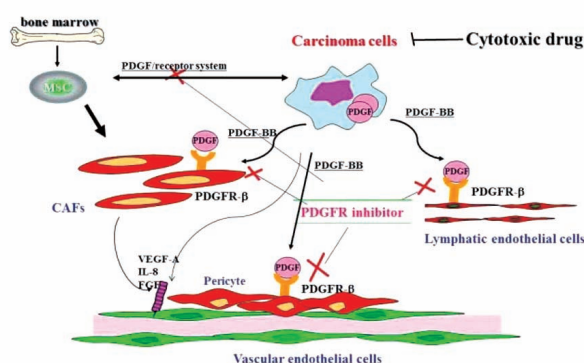
● 研究の背景

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、分子標的薬の併用により、癌細胞阻害だけではなく、同時に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。

● 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、あるいは標的の異なる二種類の分子標的薬の併用効果を検討した。



● 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。mTOR 阻害剤は腫瘍の増殖活性と血管新生を抑制する。mTOR 阻害剤と PDGFR 阻害剤との併用にて癌転移抑制効果がみられた。

● 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

Onoyama M., Kitadai, Y., et al.:Combining molecular targeted drugs to inhibit both cancer cells and activated stromal cells in gastric cancer. *Neoplasia*, 15, 12, 1391-1399, 2013
 Shinagawa K., Kitadai, Y., et al.:Stroma-directed imatinib therapy impairs the tumor-promoting effect of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in an orthotopic transplantation model of colon cancer. *Int J Cancer*, 132, 4, 813-823, 2013.
 Shinagawa K., Kitadai, Y., et al.:Mesenchymal stem cells enhance growth and metastasis of colon cancer. *Int J Cancer*,127, 1-11, 2010.
 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

● 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。

● 研究内容

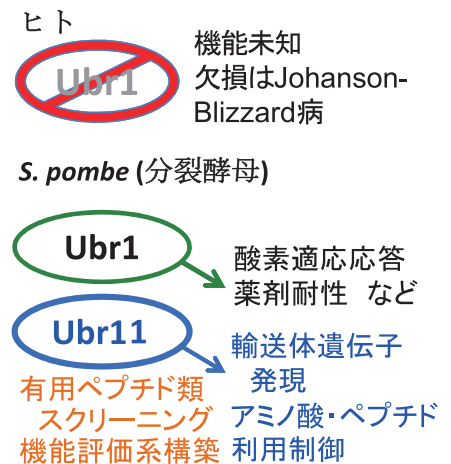
ヒトの Ubr1 蛋白質は機能不全により Johanson-Blizzard 病を発症する事がわかっている。ヒトと同じ真核細胞でモデル実験生物の分裂酵母を用い、Ubr1 様遺伝子をノックアウトした細胞が示す異常について調べている。酵母では、細胞外ペプチド利用の制御を含め、Ubr1 様蛋白質が様々な生理機能を担う事を見つけている。

● 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。

● 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

● 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。

● 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。

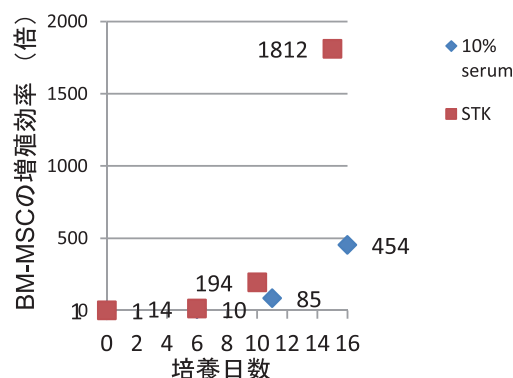
● 成果

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。

● 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

膝関節回旋角度計の開発

キーワード リハビリテーション, 膝前十字靭帯損傷

木村 浩彰 Hiroaki KIMURA

所属 病院

役職 教授

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

専門分野 リハビリテーション, 義足



研究概要

● 研究の背景

膝前十字靭帯 (ACL) 損傷において、膝関節の回旋不安定性が最も重要である (出家ら 2011)。しかし、膝関節回旋角度を正確に計測できる装置は現存しない。私達は膝回旋角度測定装置について特許を取得 (出願番号 2007-213228) し、企業と医療用の三次元角度計 PocketIMU2 を開発した。この研究の目的は、膝回旋角度を測定する際、膝の回旋に伴う PocketIMU2 の元位置からのずれを、超音波エコーによって補正し、膝回旋角度を正確に測定できる装置を完成させることである。

● 研究内容

私たちは企業と共同で三次元角度計 PocketIMU2 を開発した (図 1)。PocketIMU2 の大きさは縦 4.5cm, 横 4cm, 高さ 3cm で USB ポートと Bluetooth を持ち、6 個まで接続できる。Windows7 や Windows XP で作動するコンピューターに専用ソフトで稼働する。センサーは 0.1 度の分解能を持ち、一般のセンサーと異なり磁場に影響されないため、医療機器の存在する環境でも使用できる。現在 6 個の PocketIMU2 と専用ソフトを所持している。

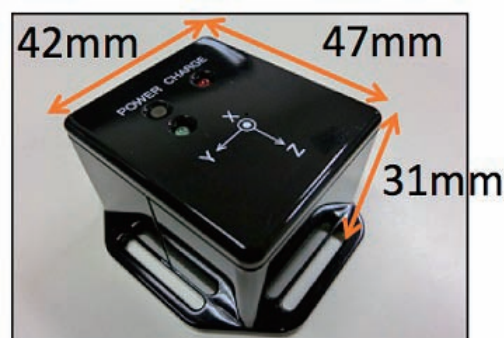


図 1

● 成果

健常者 12 名に三次元角度計 PocketIMU2 大腿部と下腿部に 2 個設置し、Biodex で他動的に回旋させることで、膝回旋角度を測定した。

● 実用化に向けて

企業と共同研究中で、静止時の膝関節回旋角度を精密に測定するため、エコーの併用を検討中である。また、動作時の膝回旋角度測定のため、膝装具にセンサーを装着し測定するソフトを開発中である。

本研究の特徴・優位性

従来の三次元センサーは地磁気を利用するため、病院内では通常測定できない。本センサーはジャイロ計算のみであり、地磁気変化の影響を受けない。現状で膝関節の回旋角度を測定できる装置はない。

特許・論文・受賞

膝関節回旋角度計測装置 特願 2007-213228

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

● 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。

● 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。

● 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。

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機能解析とその創薬研究への応用

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, 遺伝子破壊, 異種生産, 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



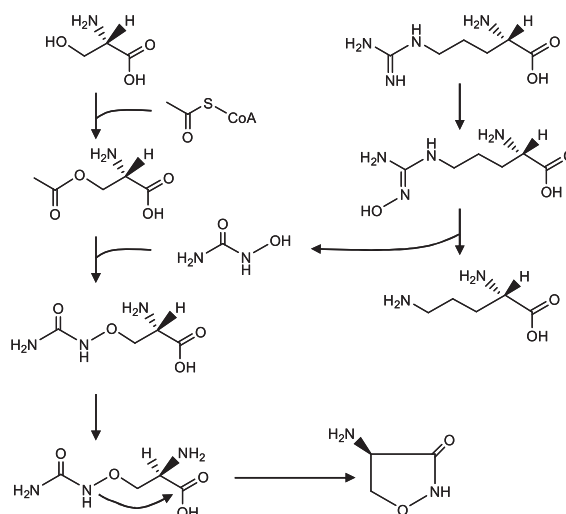
研究概要

● 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。

● 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。さらに、D-サイクロセリン生合成遺伝子を大腸菌で発現させることにより、大腸菌を宿主としたD-サイクロセリン生産系の構築を行った。



● 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するとともに、遺伝子破壊実験により、D-サイクロセリンの生合成に必須な遺伝子を明らかにした。さらに、D-サイクロセリンの生合成に必須な 4 遺伝子は大腸菌に導入することにより、大腸菌を宿主として D-サイクロセリンを生産させることができた。

● 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, T. et al. (2010) *Antimicrob. Agents Chemother.* 54, 1132-1139

Kumagai, T. et al. (2012) *Antimicrob. Agents Chemother.* 56, 3682-3689

Uda, N. et al. (2013) *Antimicrob. Agents Chemother.* 57, 2603-2612

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

冠動脈疾患患者における左室ジオメトリーが gated SPECT 所見に与える影響

キーワード 心機能, 非侵襲的診断

栗栖 智 Satoshi KURISU

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

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

専門分野 循環器一般

研究概要

● 研究の背景

冠動脈疾患患者において gated SPECT は虚血の評価のみならず、心機能評価にも有用な検査である。しかし左室腔容積や心筋壁厚が心機能評価の精度に影響をおよぼす可能性がある。

● 研究内容

冠動脈疾患患者 109 例に心エコーおよび gated SPECT 検査を同時期に行った。エコーにより正常ジオメトリー 109 例, 求心性リモデリング 20 例, 求心性肥大 32 例, 遠心性肥大 28 例に分類した。4 群いずれにおいてもエコーと gated-SPECT の間で拡張容積, 収縮容積, 左室駆出率に相関を認めた。しかし, gated SPECT は求心性肥大の収縮容積以外は過少評価していた。gated SPECT による左室駆出率は, それが高値となるにしたがって過大評価, 定値にあるにしたがって過少評価していた。

● 成果

gated SPECT による心機能評価の際には, 左室ジオメトリーを考慮する必要がある。

● 実用化に向けて

gated SPECT の心機能評価のための新たなソフトの開発。

本研究の特徴・優位性

臨床的に意義のある研究成果である。

参考 URL

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 循環器一般

研究概要

● 研究の背景

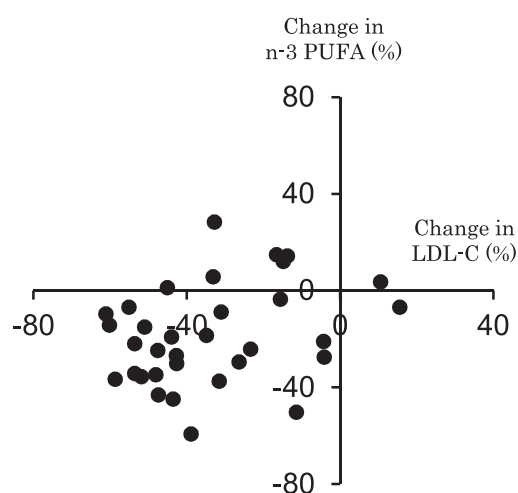
脂質異常症, 高血圧, 糖尿病, 喫煙が冠危険因子として従来よりよく知られている。

● 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。

● 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。



特許・論文・受賞

Heart Vessels 2012 (in press)

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, 感性情報学, 神経・筋肉生理学



研究概要

● 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。

● 研究内容

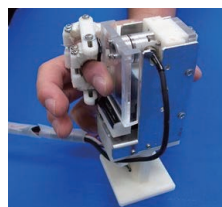
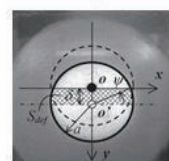
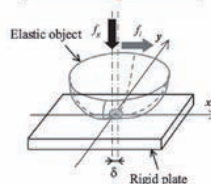
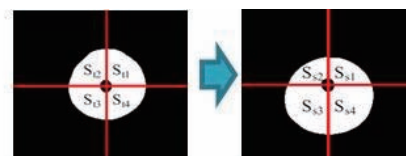
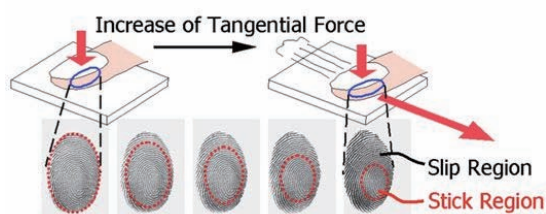
接触面内において滑りの発生している領域と発生していない領域が存在する状態を初期滑りと呼んでいます。初期滑りを定量的に表現するために接触面の計測から偏心度と呼ぶ指標を計算し, これをデバイスの制御に活用することを提案しています。

● 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。

● 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
- 印加力推定方法, 印加力推定プログラム, およびコンピュータ入力デバイス, 栗田雄一, 辻敏夫, 氣比田晃士, 特願 2013-147781

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

● 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。

● 研究内容

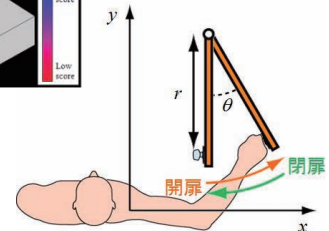
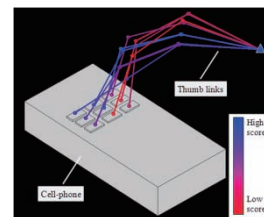
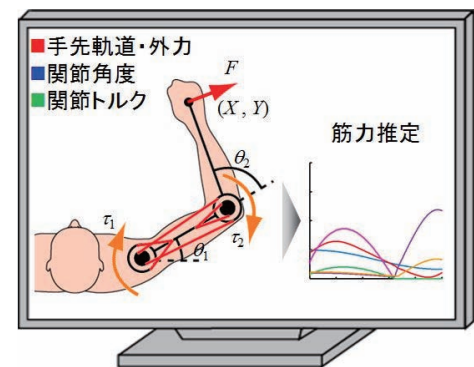
手や指の筋・腱・骨格の機構的・力学的性質を調べてそれをコンピュータで再現することで、人がある動作を行ったときに筋肉がどのような活動をしているのかを推定する技術を研究しています。これにより人にとって効率性や制御性の良い姿勢や製品レイアウトを評価したり、人が自然に行う動作や姿勢を再現したりすることを目指しています。

● 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。

● 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が、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
- 人体運動評価装置, 方法, およびプログラム, 栗田雄一, 辻敏夫, 櫻田浩平, 特願 2012-267838, 特開 2014-113225
- 工業製品デザインシステム, 方法, およびプログラム, 栗田雄一, 辻敏夫, 近藤雅也, 特願 2014-033795

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

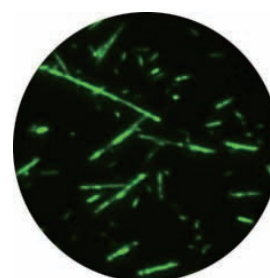
専門分野 生物機能・バイオプロセス



研究概要

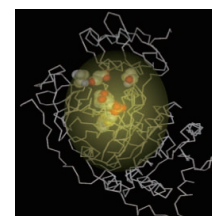
● 研究の背景, 内容, 成果

(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。



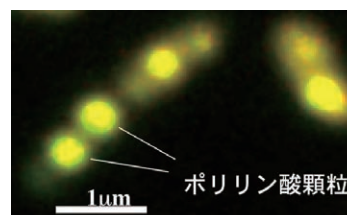
世界初、バイオによるアスベストの蛍光可視化

(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。



ポリリン酸顆粒

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検査に利用出来ます。

● 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>

未利用リン資源である亜リン酸を リン源とする選択的培養方法

キーワード 亜リン酸

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

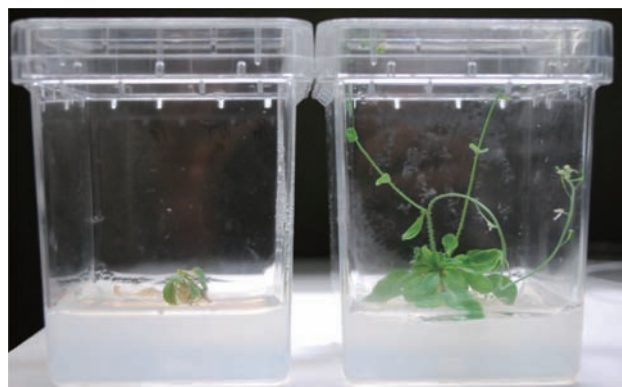
専門分野 生物機能・バイオプロセス



研究概要

● 研究内容

多くの生物は還元型のリン酸である亜リン酸を直接利用できない。我々は亜リン酸を酸化してリン酸にする特殊なバクテリアから、亜リン酸酸化酵素をクローニングした。この遺伝子を異種生物（微生物、植物）に導入したところ、亜リン酸をリン源とする選択培地で生育が確認できた。



● 成果

抗生物質による選択培養は、大量になるとコストだけでなく、目的物質の精製プロセスや廃液処理においても問題を生じることから、実用規模では特に難しいとされている。本技術では、亜リン酸をリン源とし、亜リン酸酸化酵素を選択マーカーとして用いることで、この問題を解決するものである。亜リン酸酸化酵素遺伝子を異種生物（微生物、植物）に導入したところ、亜リン酸をリン源とする選択培地で生育が確認できた。

● 実用化に向けて

微生物大量培養、植物の選択培養、栽培

本研究の特徴・優位性

抗生物質による選択培養は、大量になるとコストだけでなく、目的物質の精製プロセスや廃液処理においても問題を生じることから、実用規模では特に難しい。本技術では、亜リン酸をリン源とする培養において、この問題を解決するものである。

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

● 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。

● 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。

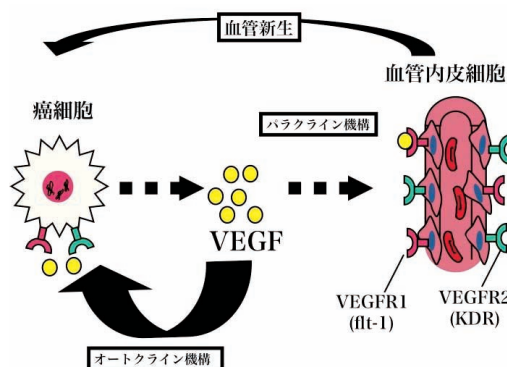
● 成果

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。

● 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

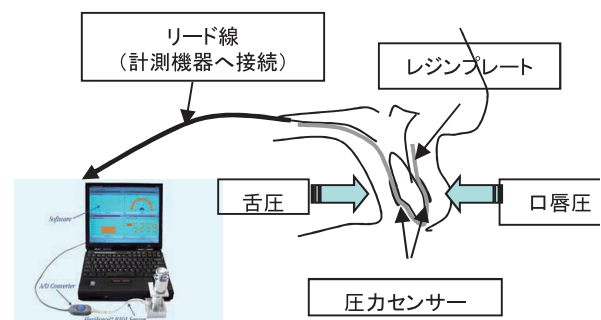
専門分野 矯正・小児系分野



研究概要

● 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。



● 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。



● 成果

● 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 nokohno@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 呼吸器内科



研究概要

● 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。私たちの発見・開発した KL-6 は、日本では 1998 年診断薬として承認、1999 年には医療保険の適応を得た。また、2012 年にはヨーロッパ諸国において診断薬として承認され、世界における認識は高まっている。

● 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。

● 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。

● 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 の臨床上の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

● 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（チ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きているが、毒ガスによる長期的な影響の全貌はいまだ十分には明らかにされていない。

● 研究内容

1952 年より 60 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。

● 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。

● 実用化に向けて

1980 年から 1988 年にかけて起こったイラン・イラク戦争のみでなく、現在でも、日本を含む世界中のほとんどの国が毒ガス兵器を作製している。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 静的荷重齶, 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

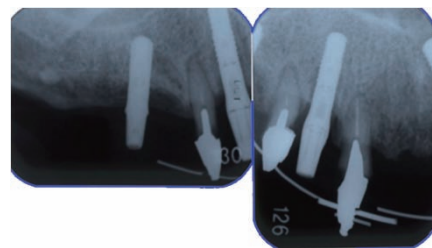
専門分野 補綴系歯学



研究概要

● 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

● 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

● 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。

● 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

アトピー性皮膚炎の自然免疫炎症惹起の解析

キーワード アレルギー, インフラマソーム, 自然免疫, DAMPs

コン ウェン シェン

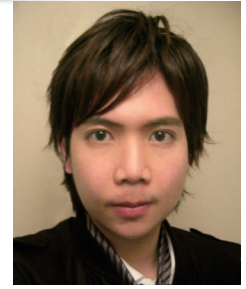
Kong Weng Sheng

所属 医歯薬保健学研究院

役職 特任助教

E-mail wsheng83@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 免疫学

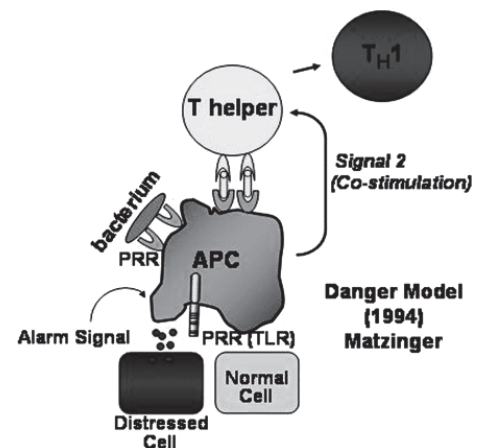


研究概要

● 研究の背景

国民病と言われるアレルギー疾患の発症に関して、「アレルギーマーチ」という考え方が知られている。アトピー性皮膚炎などアレルギー疾患の理解は、今までは「抗原・アレルゲン」「IgE」など獲得免疫系に重きを置いた考え方で理解しようとしていた。しかし自然免疫系関与の解析はまだ不十分である。また「Danger 仮説」の提唱により、我々の身体の免疫系は、入口の自然免疫系において、病原体由来の成分 (PAMPs: Pathogen - associated molecular pattern; 病原体関連分子パターン) 以外に、障害を受けた組織由来の自己成分 (DAMPs: damage - associated molecular pattern; 組織障害関連分子パターン) に反応する事が知られており、細胞内に存在していた自己成分が細胞障害などにより放出されると、それがシグナルとして自然免疫系細胞に作用し、細胞内インフラマソームを介して炎症性サイトカインを放出し、「自然炎症」を起こす事が明らかになってきた。

乳幼児期のアトピー性皮膚炎から始まり、学童期の小児ぜんそく、およびその後の花粉症などが順番に起きることである。免疫系の入り口の自然免疫系とその結果の炎症に注目して解析する。(右図: Danger 仮説の概念図)



● 研究内容

その為に、乳幼児期のアトピー性皮膚炎の予防が最も重要である。われわれは完全母乳栄養母子のコホート研究グループと共同研究を行い、母乳中の自然 (免疫) 炎症惹起活性を測定し、その原因物質の同定を試みている。

● 成果

現在、進行中、また発明届け、特許申請にも関係するので記載しない。

● 共同研究者

菅野 雅元 (医歯薬保健学研究院, 教授), 井上 洋子 (医歯薬保健学研究院, 助教)

本研究の特徴・優位性

新しい観点からのアレルギー疾患解析, 予防法確立

特許・論文・受賞

申請予定

参考 URL

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

● 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。

● 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。

● 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。

● 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

放射線による DNA 損傷の確率モデルの構築と解析

キーワード DNA, dsb, LET, 確率モデル

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

● 研究の背景

低線量域における DNA 損傷の線量依存性はまだ未解明のことが多い。そこで確率論的な数理モデルを考えて現象を解析する。

● 研究内容

低線量域における DNA 損傷の線量依存性はまだ未解明のことが多い。そこで確率論的な数理モデルを考えて現象を解析する。

● 成果

下記論文参照

● 共同研究者

伊藤 敦 (東海大学工学部)

本研究の特徴・優位性

現実に実証が難しい現象を、確率論的な数理モデルを考えて現象を解析する。

特許・論文・受賞

Y. Saisho and A. Ito, Mathematical models of the generation of radiation-induced DNA double-strand breaks, Journal of Mathematical Biology, Vol.67-3 (2013), 717-736.

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

● 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。

● 研究内容

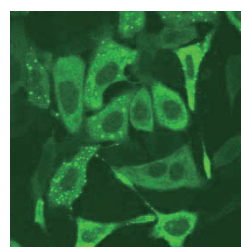
変異 γ PKC-GFP の凝集体形成能を定量化することで, 神経変性疾患の治療薬候補をスクリーニングする。

● 成果

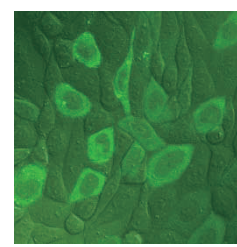
トレハロース, コンゴレッドなどが変異 γ PKC-GFP の凝集体形成を抑制することがわかり, この系を用いて神経変性疾患治療候補がスクリーニングできることが判った。

● 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



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。

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

ノロウイルスを含む多くのウイルスを使用した抗ウイルス試験

キーワード 抗ウイルス, ウイルス不活化, 試験

坂口 剛正 Takemasa SAKAGUCHI

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 ウイルス学



研究概要

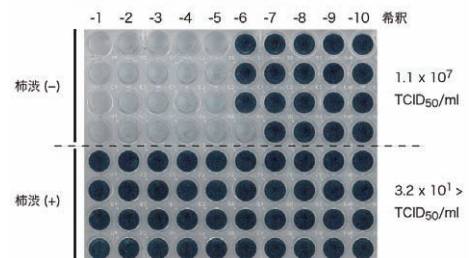
● 研究の背景

研究としてウイルスを扱うノウハウを持っていたので、これを活かして、いろいろな試薬などの抗ウイルス試験を行う。

● 研究内容

対象とするウイルスとして、ヒトノロウイルス代替ウイルスのネズミノロウイルス、ネコカリシウイルス、ヒト型インフルエンザウイルス、鳥型インフルエンザウイルス（弱毒株に限る）、ヒトRSウイルス、単純ヘルペス1型、ヒト免疫不全ウイルス、B型肝炎ウイルス、ポリオウイルス、コクサッキーウイルス、アデノウイルス、ロタウイルス、センダイウイルス、ニューカッスル病ウイルス、水疱性口内炎ウイルスの試験を行うことが可能である。方法としては、TCID₅₀法、免疫染色による感染フォーカスアッセイ、リアルタイムPCR等でウイルス感染価あるいはウイルスゲノム量を測定し、試薬処理で感染価が低下するかどうか、すわなちウイルスが不活化したかどうかを判定する。

インフルエンザウイルス - MDCK 細胞



● 成果

植物由来タンニン（柿渋など）、無添加石けん、Etak およびその加工物、高マンノースレクチンなどで抗ウイルス能を検出した。

● 実用化に向けて

この分野に関心のある企業等との共同研究・受託研究が可能である。試験内容、技術的課題についてのコンサルティングも可能である。

本研究の特徴・優位性

広い範囲のウイルスに対して、ウイルスの生き死に（不活化）で効果を検証できることが特徴である。

特許・論文・受賞

特許

【柿渋】

特許第 5421901 号

発明の名称：エンテロウイルス属の非エンベロープに対する抗ウイルス剤および抗ウイルス用組成物

出願番号：特願 2010-505931

【Etak】

特許第 4848484 号

発明の名称：ケイ素含有化合物を含む抗菌剤組成物、並びに抗菌化方法、洗浄・洗口方法及び抗菌剤固定化方法

出願番号：特願 2010-543968

特許第 4830075 号

発明の名称：ケイ素含有化合物を含む抗ウイルス剤組成物、及び抗ウイルス剤固定化方法

出願番号：特願 2011-008174

【無添加石けん】

国際出願番号：PCT/JP2010/056879 発明の名称「抗ウイルス剤及び洗浄剤」

ロシア出願番号：20111146534 特許番号：2491929

中国出願番号：201080016783.2 特許番号：ZL201080016783.2

韓国出願番号：2011-7024542 特許承認 H26.5.20

日本国内移行（平成 23 年 10 月 13 日付）特願 2011-509373 申請中

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 病院

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

● 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

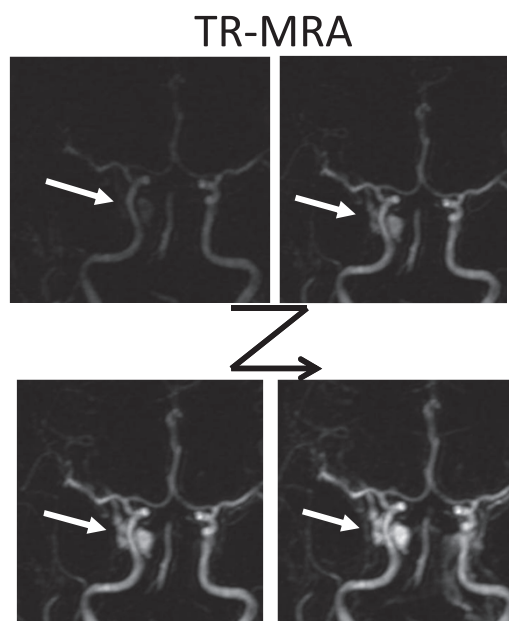
脳血管内治療を行った海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻を対象とした。術前・術後画像として TR-MRA, DSA を施行した。術前・術後における病変の検出能および同病変への流入動脈と流出静脈の描出能を TR-MRA と DSA の両検査画像を用いて比較・検討した。

● 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。

● 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

参考 URL

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

● 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。

● 研究内容

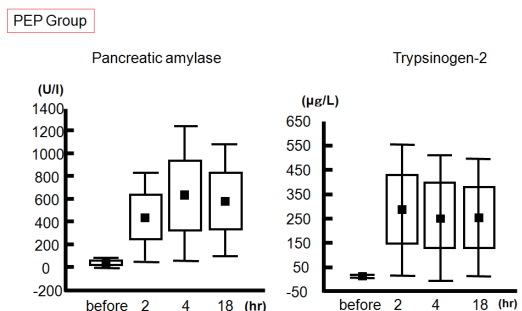
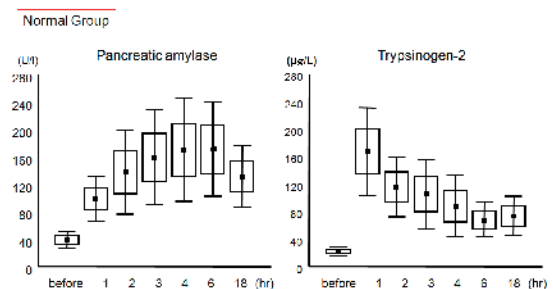
今回の前向き研究では、検査後 ERCP 後膵炎を発症した群 (PEP Group) と発症しなかった群 (Normal Group) の2群に分け、ERCP 検査の前後で血液を採取を行い、その検体を用いて血清総アミラーゼ、膵型アミラーゼ、血清トリプシノーゲン2の測定を行い両群の間で比較検討した。

● 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。

● 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.

参考 URL

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 ksatoh@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 統計科学



研究概要

● 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。

● 研究内容

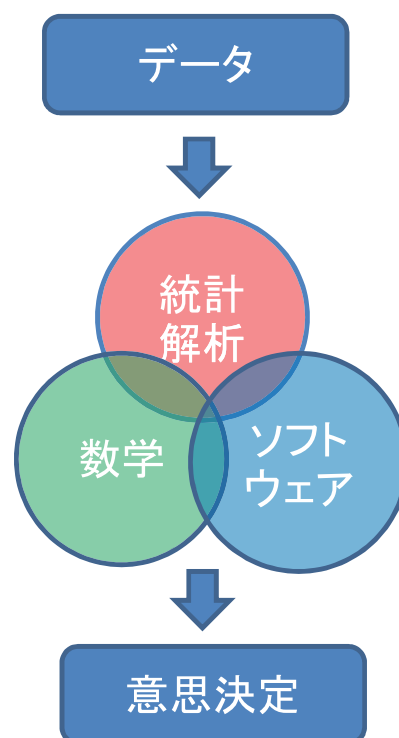
ニーズに応じて統計解析の手法を選び、データを数値およびグラフとして要約し、意思決定に活用する。必要に応じて解析手法およびソフトウェアの開発を行う。

● 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

● 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 5 件

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/ksatoh/cv.htm>

顎関節機能模型の製作

キーワード 顎関節, 模型

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

● 研究の背景

顎関節は、関節炎版を持つ特殊な関節で、上関節腔と下関節腔があります。上関節腔は関節円板の滑走運動に関与し、下関節腔は関節頭の回転運動に関与します。この運動のわかりやすい模型は今までにはなく、教育用としてはいいものがなかった。

● 研究内容

今回、約2倍大の模型を製作して、あごの動きを再現した。外側靭帯を鉄板で制作して、外側翼突筋の収縮を表すレバーと、舌骨上筋群・舌骨下筋群の収縮を表すレバーの二つのレバーを使うことにより、あごの動きを再現した。外側翼突筋の収縮を現るレバーにより、下顎は前方滑走運動をする。もう一つのレバーにより、下顎は単なる蝶番運動をする。この両レバーの動きにより、あごの動きを再現できたと同時に、下顎切歯の軌跡のポッセルトのフィギュアも再現できた。



● 成果

この模型により、顎運動の再現ができたことにより、学生の理解度が高まり、大きな教育的効果があった。今までにない模型であり、非常に有用であると考えられる。

● 実用化に向けて

本模型は、非常に複雑であり、製作が難しい。

本研究の特徴・優位性

本模型が商品となった場合、歯科大学、歯科技工士学校、歯科衛生士学校などの学校が購入の可能性がある。

わかりやすい嚥下模型の製作

キーワード 嚥下, 模型

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



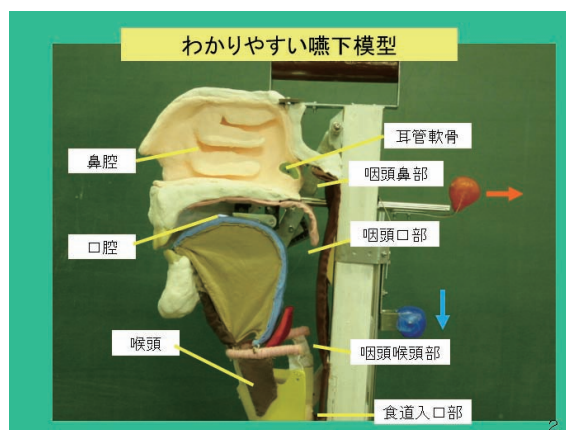
研究概要

● 研究の背景

嚥下の仕組みは非常に複雑で、CG を使うことにより再現は可能であるが、実際の模型による模型の作成は困難である。今までにこの嚥下の仕組みを再現した模型の市販されておらず、操作しやすい模型が期待されている。

● 研究内容

嚥下の仕組みは、口腔内で咀嚼の後、奥舌に送られることにより、嚥下反射が起こる。嚥下反射は、鼻咽腔閉鎖、口腔閉鎖の状態、声紋閉鎖、咽頭収縮筋の収縮、舌骨上筋群の収縮、甲状舌筋の収縮が起きる。今回のこれらの複雑な動きを二つのレバーを用いることにより、再現する。一つのレバーは、舌の動きと軟口蓋の動きを連動させた。もう一つのレバーでは咽頭収縮筋の収縮、舌骨上筋群の収縮、甲状舌筋の収縮が表現できるようにした。



● 成果

この模型により、だれでも操作することができる模型にすることができた。一つのレバーを引く、もう一つのレバーを押す。という誰でもできる操作で嚥下が再現できた。このような非常にシンプルな模型により、嚥下運動が再現できたことは意義が大きい。

● 実用化に向けて

この模型は、二つのレバーを操作することにより、嚥下運動が再現できるという点においては、非常に有用である。しかしながら、模型の細部には、多くの工夫がされており、商品にするにはかなり時間がかかるかもしれない。

本研究の特徴・優位性

一見するとかなりすぐれていることがわかる。

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

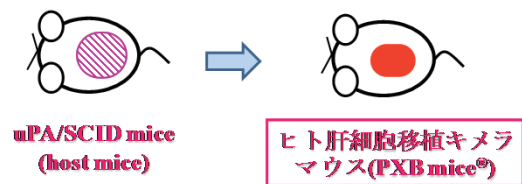
専門分野 薬学



研究概要

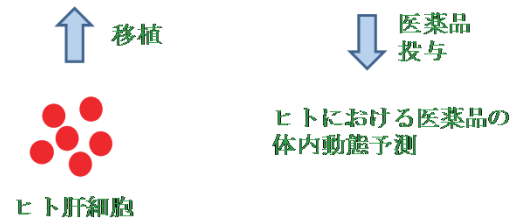
● 研究の背景

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。



● 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。



ヒト肝細胞移植キメラマウス(PXB mice®)を用いたヒトにおける医薬品の体内動態予測アプローチ

● 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。

● 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 (2012); 40(1): 76-82
- Sanoh et al., Drug Metabolism and Disposition (2012);40(2): 322-328
- Sanoh and Ohta, Biopharm Drug Dispos. (2014); 35(2): 71-86.

参考 URL

タンパク質の圧力耐性メカニズムの解明

キーワード タンパク質, 圧力, 耐性, メカニズム

三本木 至宏 Yoshihiro SANBONGI

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

● 研究の背景

圧力に適応した深海生物の転写複合体などの多量体蛋白質は、生物の存在限界圧力である 1,000 気圧程度では単量体に解離しない。これは圧力に対する蛋白質安定性の一面である。しかし、同じく深海生物由来で単量体として機能する蛋白質の安定化機構は未知である。

● 研究内容

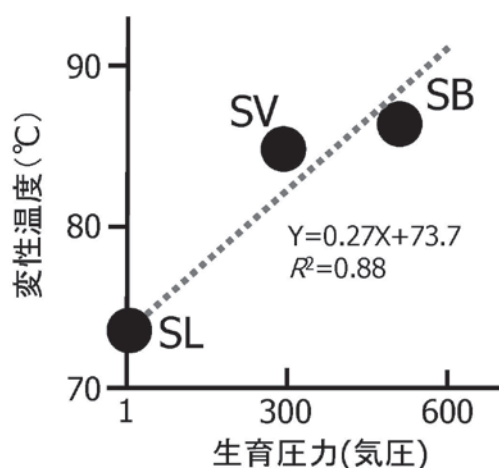
本研究では、1 ~ 1,000 気圧に適応した海洋性の *Shewanella* 属細菌の相同な単量体蛋白質群（シトクロム c と 5'-ヌクレオチダーゼ）を対象に、構造、変異導入、および進化系統解析によりその安定化機構を解明する。

● 成果

1 ~ 500 気圧に適応した海洋性の *Shewanella* 属細菌の相同な単量体蛋白質であるシトクロム c 群を対象に、その変性温度が由来する細菌の生育圧力に相関することを見出した。

● 実用化に向けて

高圧力でも機能するタンパク質の構築に役立つ。



Shewanella 属細菌の相同単量体シトクロム c の変性温度は由来する細菌の生育圧力（1~500 気圧）に相関する。

本研究の特徴・優位性

生物の圧力適応性の調べる過程で見出した知見である。

特許・論文・受賞

Masanari et al, *Extremophiles*, 18, 617-627, 2014.

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

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

● 研究の背景

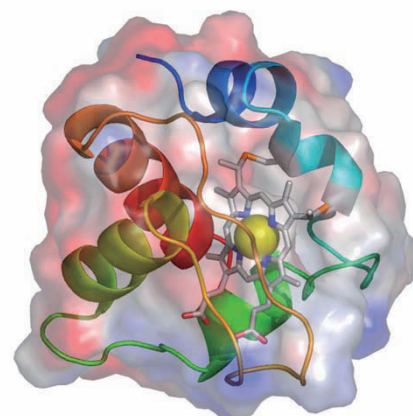
熱に安定な蛋白質は有用性が高い可能性がある。

● 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。

● 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℃の加熱にも耐えることができた。



● 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

● 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。

● 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

● 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。

● 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

参考 URL

食品成分由来の抗ウイルス製剤の開発

キーワード ノロウイルス, 消毒薬, 柿渋タンニン, 安全, 食品, アルコール製剤

島本 整 Tadashi SHIMAMOTO

所属 生物圏科学研究科

役職 教授

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

専門分野 食品衛生学



研究概要

● 研究内容

- 食品にかかっても安心な、柿渋成分を活用したエタノール製剤を開発した。
- 広島大学において膨大な量の物質探索を行い、柿渋成分の抗ノロウイルス機能を発見した。また、試料の製造方法を確立した。
- ノロウイルスは人の小腸の中だけで増殖し、製剤の消毒効果を見極めるのは困難であったが、定量 PCR 法を活用し人体から排泄したノロウイルスで 99%以上の消毒効果を直接確認した。
- 調理器具をはじめ、食品、厨房の衛生管理に使用可能。噴霧後の水洗いや拭き取りの必要がなく、食品に噴霧しても安全である。
- 植物由来成分と食品添加物のみを使用した製剤のため、食品、調理器具・機械にも噴霧可能である。

● 実用化に向けて

- 既に、民間との共同で製品化を進めているが、様々な食品分野に展開可能と考えられるので、新規な案件に関しては共同研究の受入が可能である。
- 本研究シーズの実用効果を更に拡大するような共同研究や受託研究を歓迎する。
- また、このテーマに関する講演も可能である。

応用分野

食品製造, 飲食店, 調理器および飲食品取り扱いの衛生管理など

本研究の特徴・優位性

- 調理器具をはじめ、食品、厨房の衛生管理に使用可能。
- 噴霧後の水洗いや拭き取りの必要がなく、食品に噴霧しても安全。

特許・論文・受賞

【論文】

Kamimoto, M., Nakai, Y., Tsuji, T., Shimamoto, T., and Shimamoto, T. (2014) Antiviral effects of persimmon extract on human norovirus and its surrogate, bacteriophage MS2. J. Food Sci. 79(5), M941-M946.

【受賞】

中国地域産学官コラボレーションセンター 共同研究・技術移転功労賞 (2008年7月18日)

第25回「中小企業優秀新技術・新製品賞」産学官連携特別賞 (2013年4月8日)

【特許】

○「抗ノロウイルス剤, およびこれを含有する組成物」 国内特許第 5092145 号 2012年9月
中国, 米国, カナダ, EP, ベトナムでも取得済み

○「エンテロウイルス属の非エンベロープウイルスに対する抗ウイルス剤および抗ウイルス用組成物における特許」
国内特許第 5421901 号 2013年11月
米国, カナダ, ベトナム出願中

○「A型インフルエンザウイルス属のエンベロープウイルスに対する抗ウイルス性衛生用繊維製品」
国内特許第 5571577 号 2014年7月

参考 URL

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

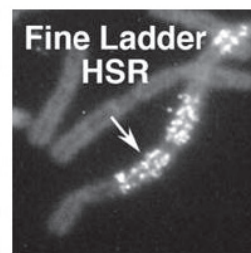
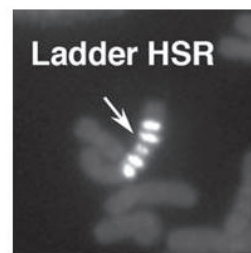
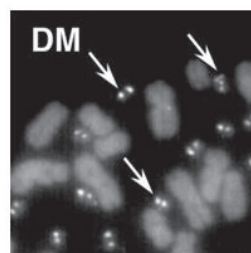
専門分野 応用分子細胞生物学, 遺伝・ゲノム動態



研究概要

● 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。



● 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。

● 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。

● 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

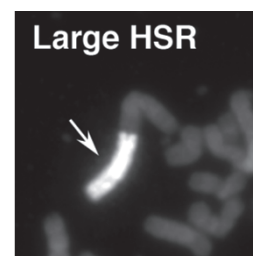
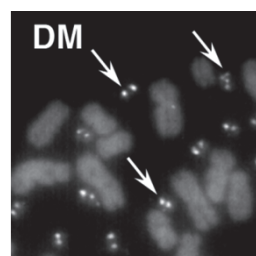
専門分野 応用分子細胞生物学, 遺伝・ゲノム動態



研究概要

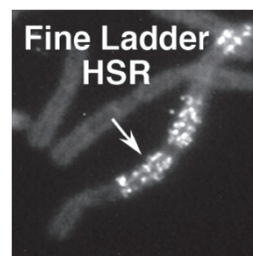
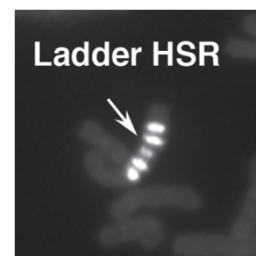
● 研究の背景

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。



● 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。



● 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。

● 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

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

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

電磁波からの人体防護を考慮した自動車用 パワーエレクトロニクス機器の研究

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, 非接触充電システム

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

● 研究の背景

広島地域に競合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。

● 研究内容

次世代自動車に使われる大電力制御システムや非接触充電システムでは、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。一方、軽量化の為、部品や車体の樹脂化が進み、電磁波シールドが難しくなっている。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のシールド構造、部材の研究開発を行っている。

● 成果

■ 電動車両部品が発生する電磁波が人体へ及ぼす影響調査

- ・電磁波が人体へ及ぼす「刺激作用」「熱作用」「非熱作用」及び「植え込み機器への影響」を調査し機器開発において守るべき電磁波強度や植え込み機器が使われている方への注意喚起方法について明らかにした。
- ・各種市販電動車両の電磁界計測を行い、現状把握を行った。

■ 次世代自動車用バッテリーパックの研究開発

- ・地域企業と共同で軽量、高エネルギー密度バッテリーパックの研究開発を行っている。研究開発の主なポイントは、電磁波シールドを考慮した樹脂化、高効率双方向DCDCコンバータ、トータル熱マネジメント技術の実現である。
- 平成24年度広島県次世代自動車技術開発補助金に係る補助事業「高効率なEVバッテリーパックの研究開発」共同研究
- 平成25年度広島県次世代ものづくり技術開発促進に係る補助事業「高効率なEVバッテリーパックの研究開発」共同研究
- 平成26年度広島県次世代ものづくり技術開発支援補助事業「EV用バッテリーパックの熱マネジメント技術開発」共同研究

■ 磁界共鳴式非接触充電システムの研究

- ・国際標準化が検討され、各国で研究が進んでいる非接触充電システムを地域企業と共同研究中である。
 - ・法的に自由に実験できる50wattの実験ベンチと各種シミュレーションツールを用い、磁界共鳴式非接触充電システムの原理を明らかにした。
 - ・実験とシミュレーションにより、電力伝送総合効率80%～90%実現の目的を立て、現在、実用の3kwattシステムの試作検討を行っている。
 - 平成23年～地域イノベーションの中核を担う研究者の集積(文科省)
 - 平成24年～25年、研究成果展開事業 研究成果最適化展開支援プログラム
- FSステージ検索タイプ「電磁波による人体への影響を防護した電動車両用非接触充電システムの研究」(JST)

● 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。また、大電力の非接触充電技術は、自動車以外の産業機器やロボット等への給電用としても可能性がある。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人材を育成し対応力を高める必要がある。



【電動車両磁界計測】



【非接触充電、概念図】



【非接触充電、実験ベンチ】

本研究の特徴・優位性

次世代自動車では、電動化と軽量化の為の樹脂化が同時に進み、電磁波の漏洩リスクが大きくなる。また、非接触充電では、磁界を使って電力伝送を行うため、漏洩磁界を抑制しないと周囲への影響が大きい。この対応として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実現を目指している。

新しい胸部大動脈瘤用ステントグラフト

キーワード スtentグラフト

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

● 研究の背景

現在、胸部大動脈瘤治療用に使用されているステントグラフトは直管型ステントグラフトで弓部分枝のある領域では弓部分枝動脈を閉塞するための使用が制限される。

● 研究内容

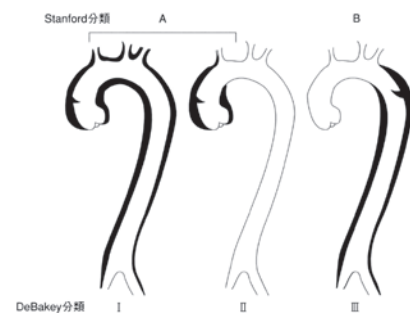
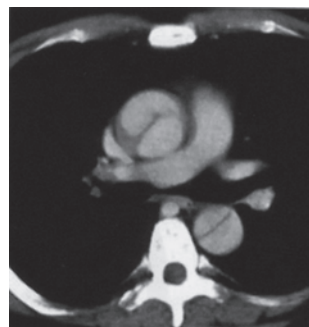
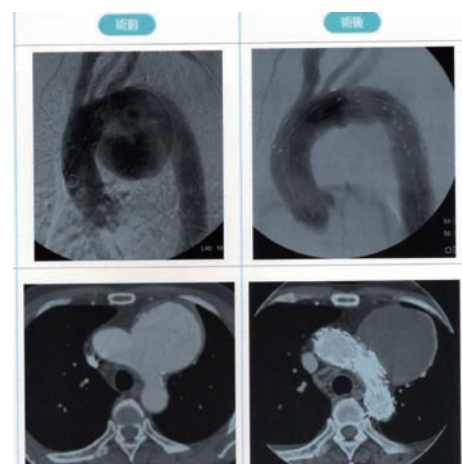
弓部分枝部に相当する大湾側に開窓して弓部分枝閉塞を予防するステントグラフトを考案した。

● 成果

弓部分枝部に開窓部をうまく誘導するガイドワイヤーとの組み合わせでステントグラフトをうまく弓部分枝部を閉塞せずに留置するシステムを考案した。

● 実用化に向けて

企業に技術移転済。



本研究の特徴・優位性

従来のステントグラフトは直管型のものしかなく弓部大動脈部に使用する際は、あらかじめ中枢側大動脈から弓部3分枝に人工血管で枝を立ててその後ステントグラフトを留置していた。本発明では、デブランチが不要になり、開胸術もいらなくなる。

特許・論文・受賞

国内出願中 / 特願 2012-040771, 国際特許出願中 / PCT/JP2013/055066

参考 URL

新しい生体弁の開発

キーワード ステントレス生体弁

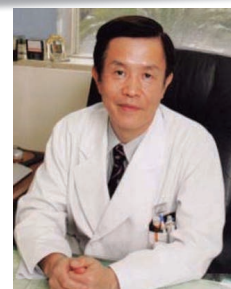
末田 泰二郎 Taijiro SUEDA

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

● 研究の背景

現在使用されている生体弁はチタンのステントがついており、弁口面積を小さくしている。ステントのない生体弁を考案した。

● 研究内容

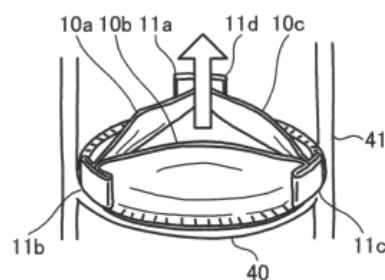
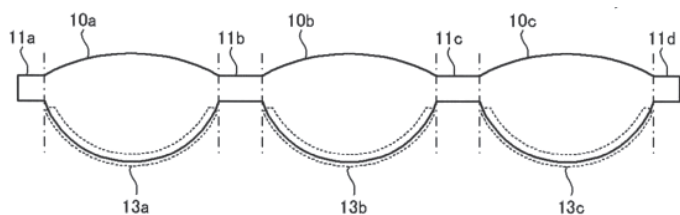
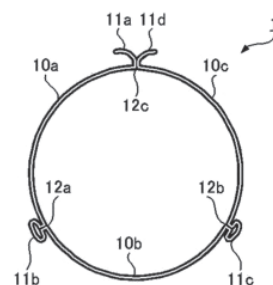
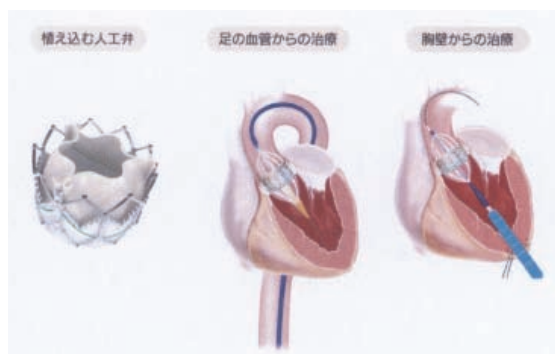
大動脈弁置換術にもちいるステントのない生体弁を考案した。

● 成果

3枚の牛心膜弁を半円状に切り交連部を縫い合わせて、ステントのない生体弁を作る。

● 実用化に向けて

牛心膜は自由に手に入りこれを成型して大動脈弁用の生体弁にする。もっとも弁口面積の大きな牛心膜弁を作ることが可能になる。



本研究の特徴・優位性

生体弁は多く用いられており臨床応用が可能になれば全世界的には大きな市場がある。

特許・論文・受賞

特願 2013-184011

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

● 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

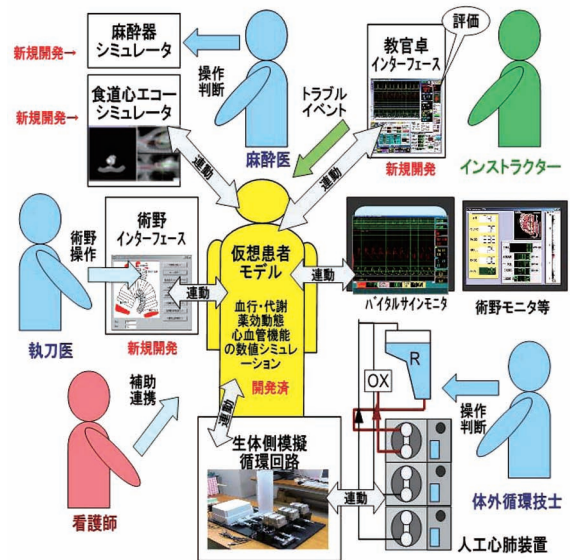
● 研究内容

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

● 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)

● 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。

参考 URL

血液粘度の推定方法，血液粘度比の推定方法，血液粘度モニタリング装置，および血液粘度比モニタリング装置

キーワード 血液粘度，血液粘度モニタリング装置

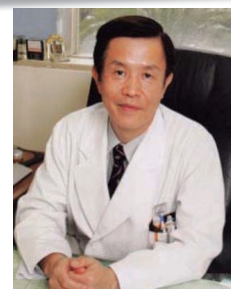
末田 泰二郎 Taijiro SUEDA

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

● 研究の背景

血液粘度が上昇すると，人工心肺では人工肺の目詰まり，透析回路では血液ろ過装置の目詰まりを起こす。血液粘度を非観血的に測定する方法を考案したので特許を申請した。

● 研究内容

人工肺の入口圧力と出口圧力測定装置と血液の流量を測定する流量測定装置とヘマトクリットを測定する装置から，連続的に人工肺の前後の血液粘度を測定する。

● 成果

本発明に係る血液粘度比の推定方法では，血液粘度に加えてヘマトクリット値と血液温度を測定することで継続的に血液粘度を測定することができる。血液凝固の判断材料として用い得る血液粘度と性状血液粘度との差を継続的に測定できる利点がある。

● 実用化に向けて

人工心肺を用いた体外循環手術は本邦で6万件余り行われており，継続的なモニタリング技術が安価に供給できれば市場は大きい。

● 共同研究者

黒崎 達也（広島大学），二宮 伸司（広島国際大学），徳嶺 朝子（近畿大学工学部）

本研究の特徴・優位性

人工心肺中の血液粘度を測定する機器はいままでない。

特許・論文・受賞

特願 2009-194848

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

● 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

● 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 (図)

● 成果

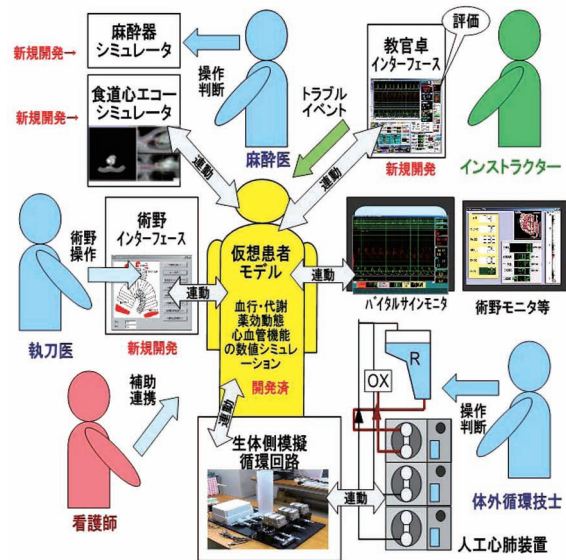
人工心肺の事故を無くすためのシミュレーション訓練装置のソフトと一連の装置を開発と実用化

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

● 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

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

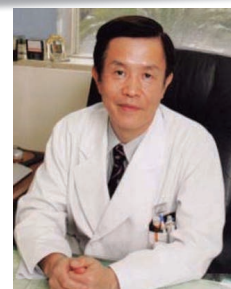
末田 泰二郎 Taijiro SUEDA

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

● 研究の背景

心房細動の機序解明と治療法開発

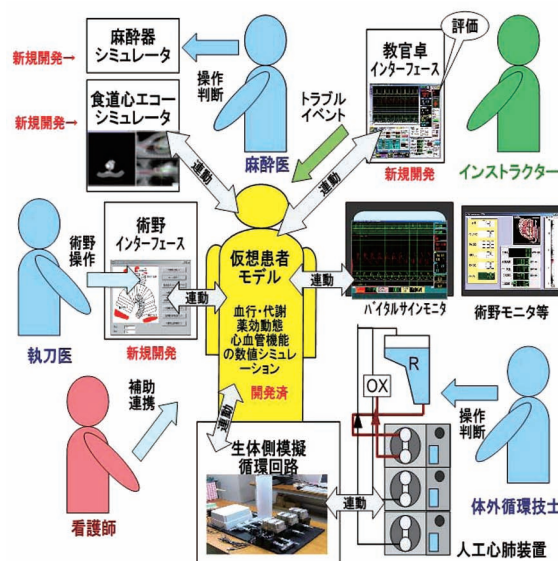
● 研究内容

心房細動の機序を解明して簡易な外科治療法を開発

● 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)

● 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

送血流量制御装置および体外循環装置

キーワード 送血流量制御装置, 自動制御, 体外循環

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

● 研究の背景

体外循環の送血は臨床工学技士が目視で行っており経験が結果を左右する。

● 研究内容

体外循環の送血流量を, 送血抵抗, 脱血量で自動的に制御して, 誤って空気を送ることがない装置を考案した。

● 成果

体外循環の送血流量を, 送血抵抗, 脱血量で自動的に制御して, 送血抵抗が異常に高くなれば自動的に流量を減らし, 脱血量が少なくなれば自動的に送血量を減らす制御装置を考案して試作した。

● 実用化に向けて

体外循環の送血流量を, 送血抵抗, 脱血量で自動的に制御して, 送血抵抗が異常に高くなれば自動的に流量を減らし, 脱血量が少なくなれば自動的に送血量を減らす制御装置を考案して試作した。本装置は, 実用性が高く, 実用化が可能な初目と考える。

● 共同研究者

二宮 伸治 (広島国際大学), 徳嶺 朝子 (近畿大学工学部), 黒崎 達也 (広島大学)

本研究の特徴・優位性

従来は脱血量を指標に送血量を減らすマニュアルの装置しかない。

特許・論文・受賞

出願中 / 特願 2012-053829

国際出願 / PCT/JP2013/055066

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

● 研究の背景

食物の美味しさ・不味さ, 好き・嫌い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。

● 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



● 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。

● 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

細菌による真核生物への 高分子注入技術の開発

キーワード 遺伝子とタンパク質の注入, マイクロ注射器, 細菌, 真核生物

鈴木 克周 Katsunori SUZUKI

所属 理学研究科

役職 教授

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

専門分野 生物科学, 農学



研究概要

● 研究の背景

基本技術であり生物工学的な利用や先端的な治療にも活用されているが、遺伝子を導入することが未だできない生物も多い。私達は異種の生物に高分子を注入する能力が高い細菌、特に著しく遠縁の生物に遺伝子を入れることができる細菌に注目して研究している。

● 研究内容

根頭癌腫病菌と毛根状病菌のほぼ総ては3種のアグロバクテリアである。3種のそれぞれには多数の菌株が分離されている。各菌株の様々な生理化学的特性や感染能力を評価比較した。

根頭癌腫病菌と毛根状病菌のもつプラスミドや染色体 DNA を加工する新技術を開発した。

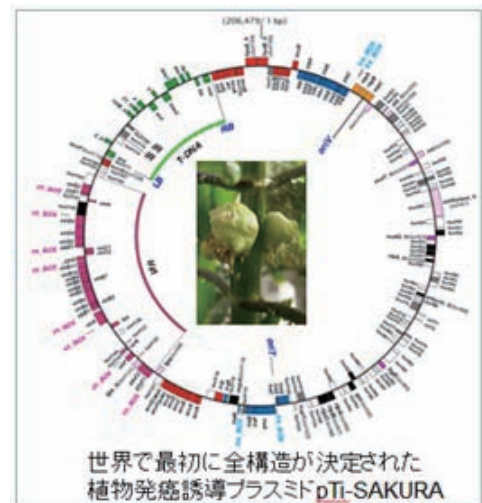
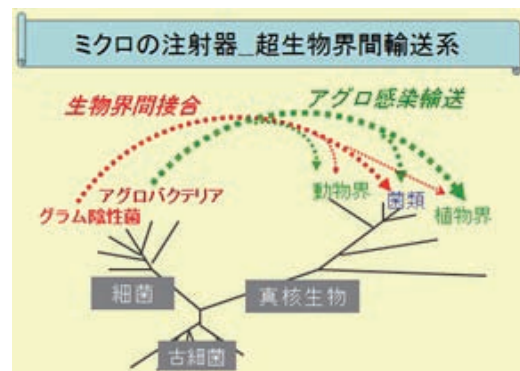
大腸菌やアグロバクテリアの接合伝達系を用いて酵母菌にプラスミドなど高分子を注入するために有用な技術を開発した。

● 成果

プラスミド等の加工が精密・高効率・容易に可能になった。

この技術を用いて多様なアグロバクテリア菌株の特徴・能力が詳細に判り、その中から従来から利用されている有用菌株に比して優れたものが見出された。

T-DNA 伝達と接合伝達系を用いて酵母菌にプラスミドとタンパク質を容易に注入可能になった。



本研究の特徴・優位性

他の方法（物理的、化学的）に比して長い DNA を容易に細胞へ注入できる。植物だけでなく酵母など真核生物へ適用できる。タンパク質を細菌内で合成しながら他の細胞へ注入できる。従来株より優れた菌株とプラスミドを提供する。

特許・論文・受賞

特願 2011-155056, 特許 4081531, 特許 3495379, etc

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 准教授

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

専門分野 農芸化学・食品科学



研究概要

● 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。

● 研究内容

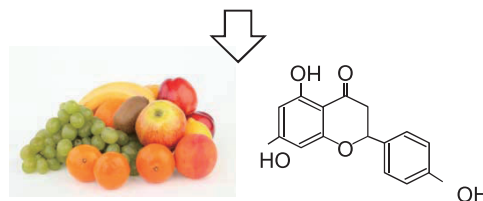
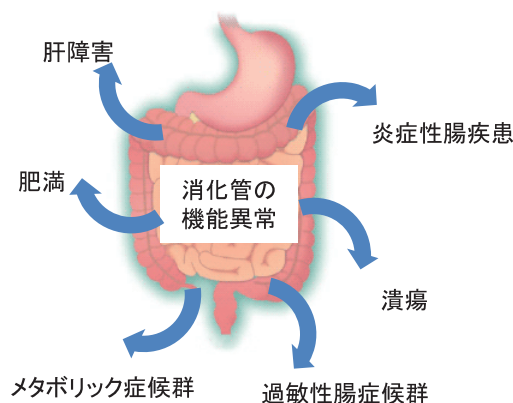
植物界に広く分布するポリフェノール類に着目し、消化管透過性への影響、炎症性腸疾患の改善作用を検討した。研究には、消化管上皮細胞と大腸炎モデルマウスを使用した。

● 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。

● 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%20group/Top%20page.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

● 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)



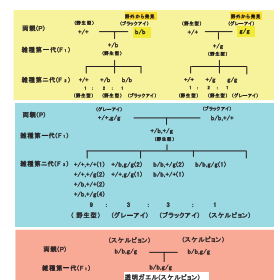
透明オタマジャクシ「スケルジャクシ」
(変態過程における内臓の変化が観察できる)

● 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」



透明ガエル「スケルピオン」の作製法
(2つの色彩突然変異の両方の遺伝子座でホモ接合となる交配)

● 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。

● 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

● 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。

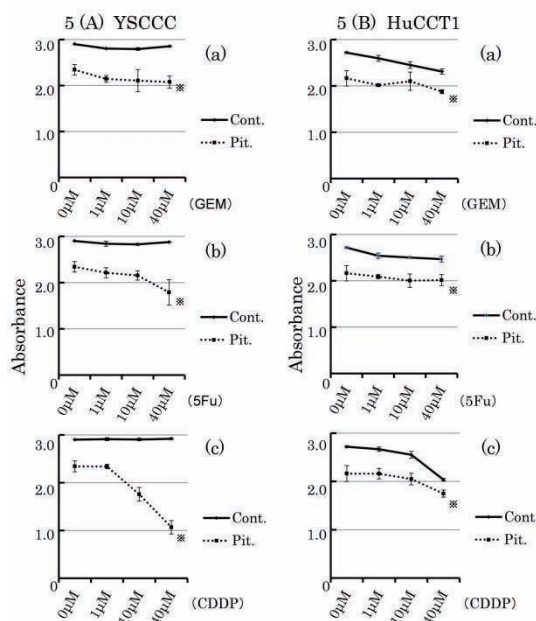
今回，胆管癌に対する Statin の有用性を明らかにすることを目的として，本研究を行った。

● 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。

● 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.

生殖線キメラ作製能力を有する近交系マウス由来胚性幹 (ES) 細胞の効率的樹立

キーワード 生殖線キメラ, ES 細胞, 近交系マウス

外丸 祐介 Yusuke SOTOMARU

所属 自然科学研究支援開発センター

役職 教授

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

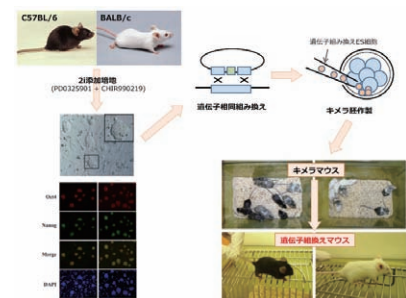
専門分野 生殖工学



研究概要

● 研究の背景

マウス ES 細胞は、再生医療や細胞分化の研究を始めとして、遺伝子組換え動物作製にも有用なツールである。この一方、動物遺伝子組換えマウスは遺伝子機能の解析やヒト疾患モデル動物として生命科学分野の研究に大きく貢献しているが、実験データの精密な解析にはマウスの遺伝的背景の影響を無視することはできない。これを解決する為には、実験に頻用される C57BL/6 や BALB/c 等の近交系マウスに由来する ES 細胞を用いた遺伝子組換えマウスの作製が望ましいが、近年まで有効な ES 細胞樹立手段が確立されていなかった。一般的には、近交系マウスへの戻し交配を 8 世代以上に渡り行うことで遺伝的背景の均一化を図る必要があり、2-3 年程度の期間を要する為、研究進展の大きな障害となっている。



● 研究内容

C57BL/6 や BALB/c 系統マウスは 129 系統と異なり、キメラマウスやその生殖系列への寄与率が高い ES 細胞を樹立することが困難である。この原因は遺伝子背景の違いが考えられるが、詳細は明らかにされていない。我々は、マウス ES 細胞の分化シグナルを抑制することで未分化を維持した培養を可能にするの PD0325901 と CHIR99021 を用いて、C57BL/6 と BALB/c 系統マウス由来 ES 細胞株の樹立を試みた。また、それらの未分化マーカーの発現や、キメラ形成能、及び生殖系列への寄与率を調べた。

● 成果

2i 無添加区及び添加区の ES 細胞樹立効率は、C57BL/6J では 27.6% および 58.1%, BALB/c Cr では 7.1% 及び 41.4% であり、いずれの系統においても 2i を添加した場合に樹立効率が有意に高かった。また、2i 添加条件下で樹立したこれらの ES 細胞は、Oct3/4, Nanog などの未分化マーカーを安定して発現していた。さらに、寄与率が極めて高いキメラ形成能を有し、生殖線キメラも高率に確認できた。以上の結果から、2i を培地に添加することで、C57BL/6J と BALB/c Cr 系統マウスからでも、キメラマウスの生殖系列へ寄与することができる ES 細胞を容易に樹立できることが明らかになった。

● 実用化に向けて

本研究の適用・応用について共同研究を希望するが、ES 細胞の分与も可能である。

● 共同研究者

神田 暁史 (自然科学研究支援開発センター, 研究員)

本研究の特徴・優位性

我々のプロトコルにより、C57BL/6, BALB/c, 129 系統等の近交系マウスから ES 細胞を高率に樹立することができる。また、それらは Germline-transmission 能力を持つ事を確認済みであり、特に C57BL/6 由来 ES 細胞については実際に遺伝子組換えマウスの作製実績を有する。

特許・論文・受賞

Establishment of ES cells from inbred strain mice by dual inhibition (2i). Kanda A, Sotomaru Y, Shiozawa S, Hiyama E. J Reprod Dev. 58(1): 77-83, 2012.

参考 URL

小児救急医療と子育て支援の 円環的支援モデルの構築

キーワード 小児救急医療, 子育て支援

祖父江 育子 Ikuko SOBUE

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 小児看護学



研究概要

● 研究の背景

少子化, 核家族, 共働きによる育児力の低下と保護者の完結医療の希望は, 二次救急医療施設(基幹病院)へのコンビニ医療を増大させ, 小児救急医療の疲弊を招いている。日本小児科学会の広域圏 24 時間 365 日の小児救急医療構想は実施率が低く, 小児救急医療は多様な不整備状況が混在している。北米も救急受診児の約 90%が非緊急であり, 軽症受診群として若年の親や第 1 子, ひとり親5)が報告されている。わが国の知見の大部分は, 特定の小児救急医療施設や医療圏の実態報告である。実行可能で公平な小児救急医療を整備するために, 小児救急医療整備状況や家族形態による比較検討が必要である。

● 研究内容

小児救急医療のリスクに対応した保護者の対処法やニーズ, 子育て支援事業の活用法を明らかにするため, 1) 高リスク地域(離島)の保護者の調査, 2) 高リスク家族(ひとり親)の調査を実施する。その後, 地域リスク, 家族リスク, 多重リスク状況(例: 離島のひとり親)における, 子育て支援事業の効果と課題を明確にするため, 3) 病児病後児保育利用者への調査を行う。上記 3 研究の知見を統合し, 4) ハイリスクの地域と家族に対応した子育て支援事業と小児救急医療の連携モデルの構築を試みる。

● 成果

小児救急医療のハイリスク群として, ひとり親, 一人っ子の保護者が軽症受診であること, 病児保育利用者は共働きひとり親であり, ひとり親が受益者負担の経済的負担に窮していることを明らかにした。

特許・論文・受賞

祖父江育子, 谷本公重, 大橋順子, 伊藤進: 子ども数と出生順位による小児救急受診状況, 日本救急看護学会雑誌, 15(2): 13-22, 2013

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

● 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。

● 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。

● 成果

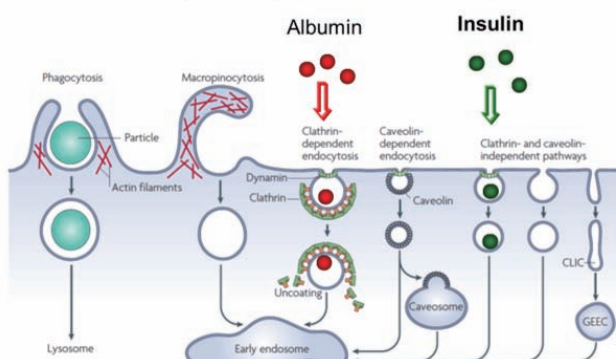
- 1) RLE-6TN 細胞においてインスリンはエンドサイトーシスで取り込まれること、取り込まれたインスリンの一部はリソソームで分解されるが、一部は側底膜側へ放出（トランスサイトーシス）されること、さらにその取り込みにはメガリンは関与せず、インスリンレセプターが関与する可能性が示唆された。
- 2) PLO などのカチオン性ポリアミノ酸の併用投与は、肺胞上皮細胞へのインスリンの取り込み、さらには肺吸収を高める有用な手法であることが示された。

● 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)

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

● 研究の背景

我々は環境細菌 *Stenotrophomonas maltophilia* による粘膜常在マクロファージを起点とした粘膜恒常性炎症の構築維持機構を明らかにし、その成果を慢性炎症性疾患の新規予防法・治療法の開発に役立てることをめざしている。2013年度までに、①大腸粘膜常在マクロファージにプロテオバクテリア門に属する環境細菌種が共生していること、②なかでも *S. maltophilia* を骨髄由来初代培養マクロファージに感染させると IL-10 の産生が亢進すること、③ *S. maltophilia* のみを定着したノトピオートマウスでは、大腸粘膜に IL-10 + マクロファージや Foxp3 + T 細胞の数的増大が観察されること、また④貧栄養環境下 *S. maltophilia* が分泌する smlt2713 遺伝子産物においても MyD88 依存性に IL-10 を産生することを明らかにしてきた。

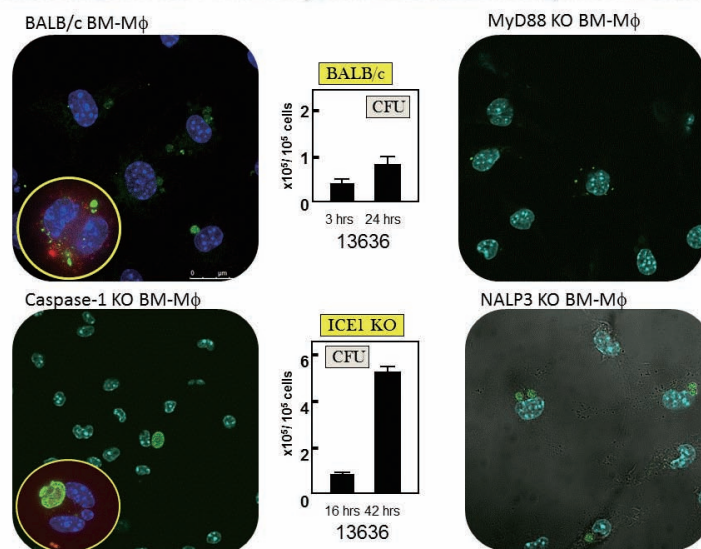
● 研究内容

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。

● 成果

2014年度は2013年度に確立した可視化 smlt2713 保有 / 欠損 *S. maltophilia* の各種自然免疫応答遺伝子欠損マウス由来骨髄マクロファージへの感染実験を実施し、*S. maltophilia* の骨髄由来マクロファージにおける感染動態の顕微鏡レベルでの定性解析とマクロファージ内共生細菌数の定量解析を行った。その結果、*S. maltophilia* の骨髄由来マクロファージ内共生成立に寄与する宿主側因子として MyD88 分子が必須であること、一方インフラマソーム複合体を構成する caspase-1・NALP3 を欠損したマクロファージ内では、生理的な共生状態を逸脱した巨大な *Stenotrophomonas*-containing vacuoles が形成されることが明らかになった。したがって caspase-1・NALP3 などのインフラマソーム複合体構成分子は *S. maltophilia* の細胞内共生維持因子としてとりわけ重要であることが示唆された(図参照)。また smlt2713 欠損株では野生株に比べ、マクロファージ内集簇共生細菌巣が著しく観察されることから、*S. maltophilia* 側の共生因子として smlt2713 が重要であることが示唆された。

自然免疫応答遺伝子欠損マウス由来Mφを利用した環境細菌 *S. maltophilia* 共生機構の検討



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 非常勤講師・客員教授

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

● 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。

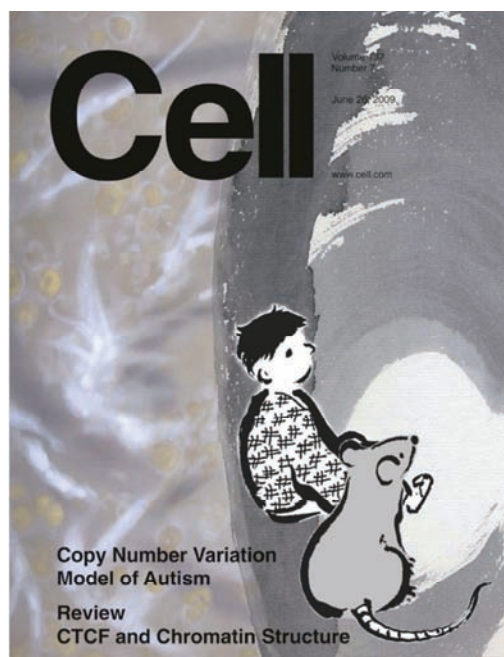
● 研究内容

- 【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

● 成果

自閉症ヒト型モデルマウスの開発

● 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

● 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。

● 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認し、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。併せて、平衡機能を司る大脳の働きについて NIRS を用いて解析し、その結果をリハビリテーションに役立てる。

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

● 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や平衡障害の予防、治療がなしうる可能性が示唆されてきた。

直立時の身体平衡の維持には大脳の頭頂側頭領域が密接に関係し、特に体性感覚が乱れた時に活性化することが明らかとなった。

● 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

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。また、平衡機能と大脳皮質との関連についても我々の研究により、より明らか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.

参考 URL

悪性中皮腫の正しい病理診断に 有用なマーカーの検索

キーワード 悪性中皮腫, 鑑別診断, 免疫組織化学, FISH, Virtual Slide

武島 幸男 Yukio TAKESHIMA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 病理学



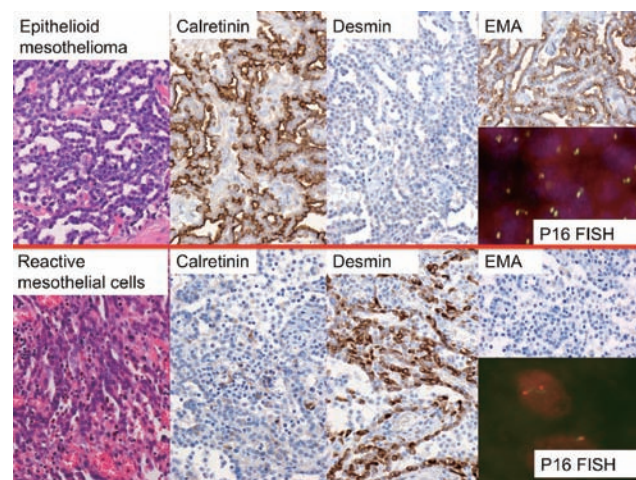
研究概要

● 研究の背景

悪性中皮腫は、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜に発生する予後不良の悪性腫瘍である。また、組織像が多彩で、鑑別診断も多岐にわたるため、免疫組織化学的染色、FISH法、microRNA発現のパターンを知ることによって、鑑別診断に有用なマーカーを明らかにすることによって、病理診断の精度向上をめざしている。

● 研究内容

- 1) 中皮腫と鑑別を要する疾患の免疫組織化学的染色
- 2) 中皮腫との鑑別診断に有用な遺伝子欠失のFISH法の応用
- 3) 中皮腫で高発現あるいは低発現しているmicroRNAの抽出
- 4) バーチャルスライドを用いた中皮腫の病理診断の均てん化
- 5) バーチャルスライドを用いた学生の組織学・病理学実習への応用



● 成果

中皮腫細胞株を用いた検討では、種々のprotein, mRNA, microRNAの発現の高発現・低発現、がん抑制遺伝子の欠失などが明らかとなり、病理組織学的診断への応用展開を計る予定である。

● 実用化に向けて

本研究の適用・応用について共同研究を希望する。

● 共同研究者

Amatya V. Jeet, 櫛谷 桂

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

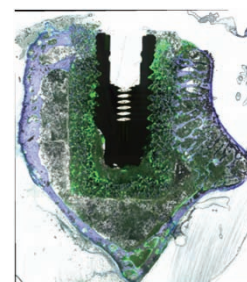
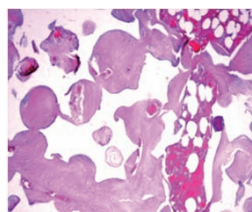
専門分野 口腔外科学, 口腔顎顔面再建外科学, 再生医学



研究概要

● 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。



● 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。



● 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。

● 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

● 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、我が国で始めて、男性歯科衛生士に関する研究を実施し、知見を得た。

● 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。

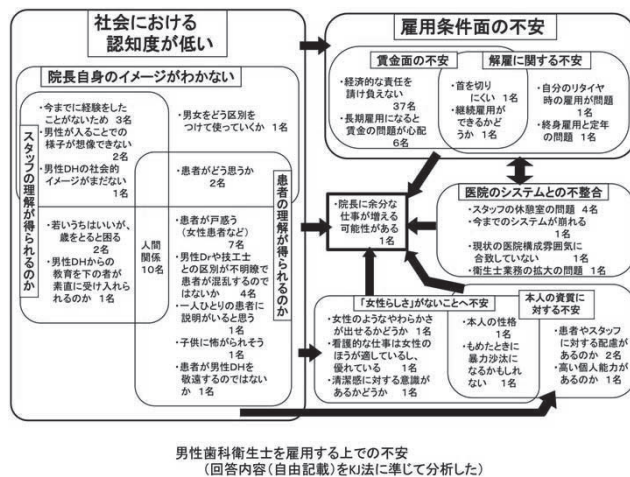
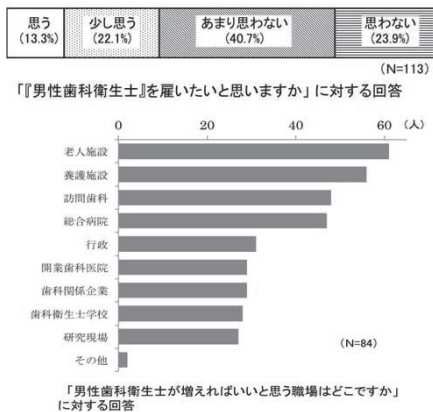
● 成果

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。



● 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

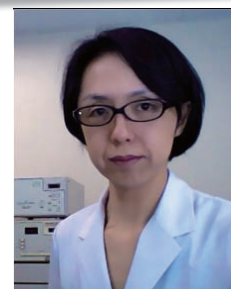
男性歯科衛生士に関する研究は、過去に、我が国で報告されたことはなく、この分野での研究を進め、歯科衛生士の職種としての「成熟」を進める端緒の研究である。

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 講師

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

専門分野 内科系臨床医学

研究概要

● 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。

● 研究内容

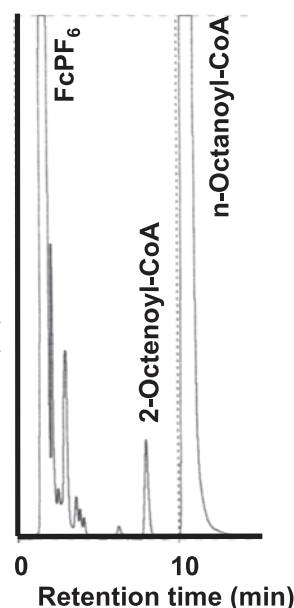
2001 年以降、国内各地の NBS 陽性例または発症後精査例について、HPLC を用いて末梢血リンパ球中の MCAD 活性を測定してきた。活性低下例では直接シーケンス法にて遺伝子解析を実施。日本人症例の変異スペクトラムは欧米白人例とは大きく異なっており、真に急性発症のリスクを有する罹患児を NBS で捕捉し、適切な診療を提供するためには、各変異酵素の機能障害を評価することが必要と考えられた。その方法として、変異酵素の過剰発現系を作成し、リンパ球の場合と同じ方法で MCAD 活性を測定した。

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。



● 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。

● 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

● 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。

● 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。

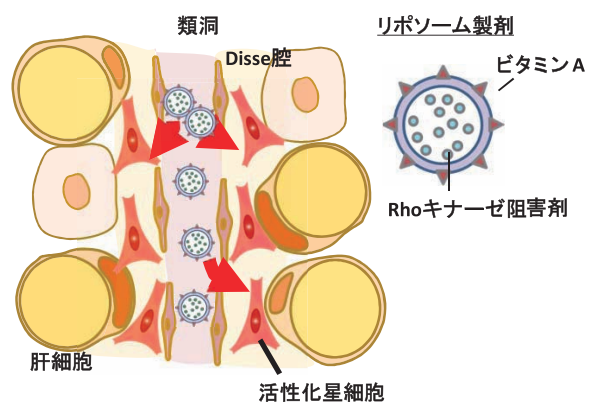
● 成果

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。

● 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。

分子・細胞標的治療の開発



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

● 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）。

● 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。

● 成果

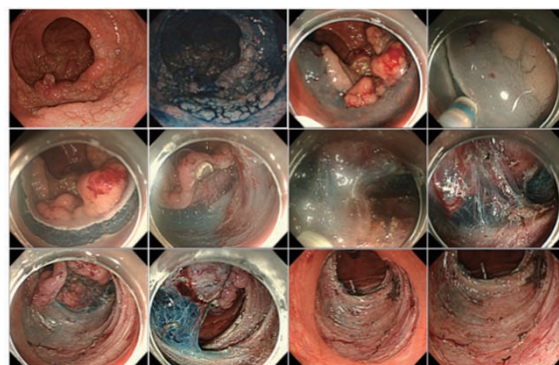
大腸 SM 癌は、組織学的に分化型、脈管侵襲陰性、簇出 low grade であれば、SM 浸潤度にかかわらず、リンパ節転移の危険性は約 1.2%程度であることが明らかになった。

● 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

● 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。

● 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。

● 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。

● 実用化に向けて

癌治療や分子腫瘍マーカーの開発

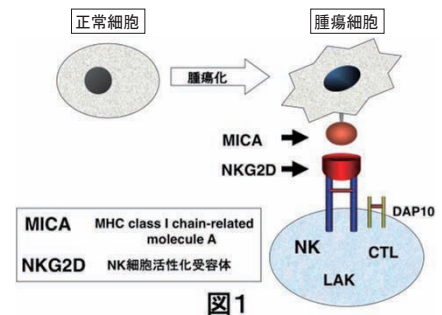


図 1



図 2

本研究の特徴・優位性

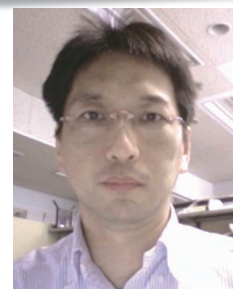
MICA 分子を口腔癌における新しい分子腫瘍マーカーとして用いる

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 非常勤講師

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

専門分野 医学, 放射線診断学

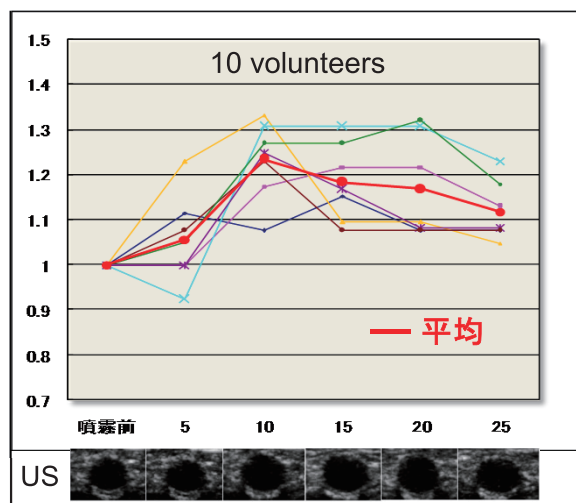
研究概要

● 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。

● 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。



● 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。

● 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

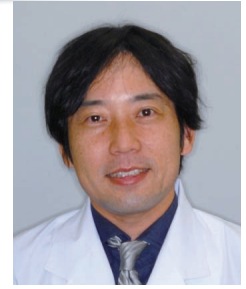
谷本 幸太郎 Kotaro TANIMOTO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 歯科矯正学



研究概要

● 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。

● 研究内容

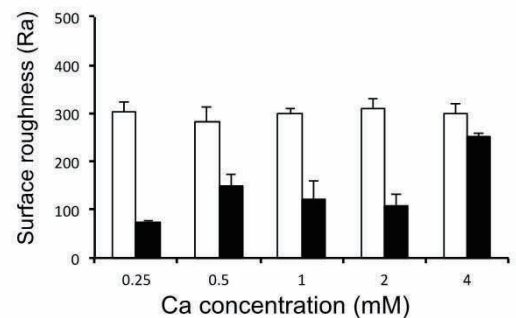
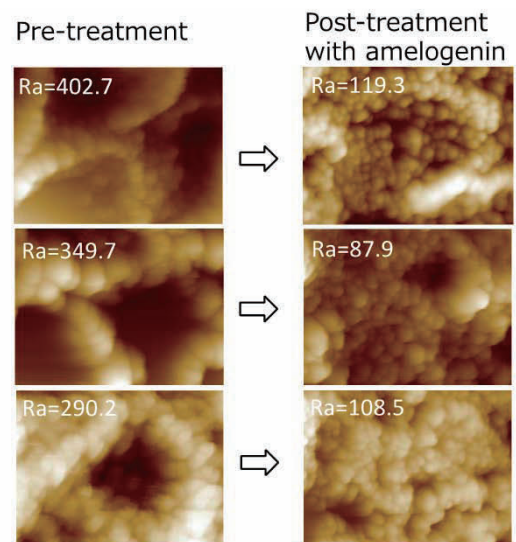
抜去歯のエナメル質表面をカルシウムイオンとリン酸イオン、およびリコンビナントアメロゲニンを含有する溶液で16時間処理した。エナメル質表面上のハイドロキシアパタイト結晶生成を原子間力顕微鏡 (AFM) を用いて観察した。得られたAFM画像より、エナメル質の表面粗さ (Ra) を専用ソフトウェアを用いて算出した。

● 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。

● 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)

C型肝炎に関連する肝細胞癌への 進展を予測する遺伝子マーカー

キーワード 肝細胞癌, 遺伝子多型マーカー

茶山 一彰 CHAYAMA Kazuaki

所属 広島大学/病院

役職 理事/病院長

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

● 研究の背景

肝がんは全世界のがん患者の中で、患者数で第7位、死亡者数では第3位と、がんの中で主要な位置を占めており、日本では年間の死亡者数が3万人を超えています。肝がんの約7割はC型慢性肝炎ウイルスの持続感染により引き起こされるC型慢性肝炎に起因しています。現在、日本のC型肝炎ウイルス持続感染者数は150万人以上とも推定され、社会的にもその対策が急務となっています。しかし、これまでC型慢性肝炎から肝がん発症に至る仕組みは十分に解明されていませんでした。

● 研究内容

理化学研究所ゲノム医科学研究センターとの共同研究によって、ヒトゲノム全体に分布する約47万個のSNPをマーカーとしたゲノムワイド関連解析を用いて、肝がんを発症した212人と発症しなかった765人、計977人の日本人のC型慢性肝炎患者集団についてSNPと肝がんの関連性を調べ、関連性が高いSNPについてさらに、肝がんを発症した710人と発症しなかった1,625人、計2,335人の別の日本人のC型慢性肝炎患者集団についても関連性の有無を確認した。

● 成果

2段階のゲノムワイド関連解析の結果、DEPDC5遺伝子領域のSNPと肝がん発症の間には強い関連があることが分かりました。詳細な解析の結果、C型慢性肝炎患者のうち、DEPDC5遺伝子の遺伝子多型を持つ人は持たない人に比べて肝がんを発症する可能性が約2倍に高まることが分かりました。また、このリスクは既知の肝がん発症リスクである男性、高齢者、肝臓の線維化の進展した人でより高くなる傾向があることも分かりました。

● 実用化に向けて

日本人のC型慢性肝炎に起因する肝がん発症に関与する遺伝子が同定できました。これによって、今後、肝がんの発症の仕組みの解明や、新たな治療法・診断法の開発につながることを期待されます。

本研究の特徴・優位性

従来報告されている肝癌の遺伝要因の解析に使用されたサンプル数に比較して非常に大規模なサンプルを用いた解析によって同定された遺伝子マーカーである。また、近年肝癌に関するゲノムワイド関連解析はいくつか報告されているが、C型肝炎に起因する肝癌のみを選択的に予測するマーカーはこれまでに報告がなく、今回が初めてである。

特許・論文・受賞

肝細胞がんへの進展予測マーカー (特願 2012-27735)

Miki et al. Nature Genetics 2011; 43: 797-800

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

インターフェロンの効果予測用 遺伝子マーカー

キーワード HCV, 遺伝子多型マーカー, 治療効果, インターフェロン

茶山 一彰 CHAYAMA Kazuaki

所属 広島大学/病院

役職 理事/病院長

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

● 研究の背景

C型肝炎ウイルス（HCV）は肝硬変や肝がんの主要な原因の一つである。インターフェロンはHCVを駆除しうる薬剤で、ペグ化やリバビリンとの併用によってその治療効果は徐々に向上してきたが、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を使用しても治療抵抗性であるサブタイプ1b型においては著効率は5割に満たない。

● 研究内容

理化学研究所ゲノム医科学研究センターとの共同研究によって、ヒトゲノム全体に分布する約47万個のSNPをマーカーとしたゲノムワイド関連解析を用いて、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法を実施した計2,112人の東アジア人（日本人、台湾人）のC型慢性肝炎患者集団についてSNPと治療効果の関連性を調べ、強い関連性が示されたSNP周辺のリシーケンス及びファインマッピングにより効果予測用遺伝子マーカーの探索を行った。

● 成果

2段階のゲノムワイド関連解析の結果、治療効果の間に強い関連を示す複数のSNPがIL28B遺伝子領域に認められました。これらは既に他機関のゲノムワイド関連解析で報告されたものと同じSNPでしたが、周辺のリシーケンス及びファインマッピングの結果、治療効果と関連する既報にはない個のSNPを新たに発見いたしました。東アジア人のIL28B遺伝子領域のこれらのSNP間の連鎖不平衡は非常に強く、新たに発見したSNPの治療効果予測能は既に報告されているIL28B遺伝子多型に相当するものでした。

● 実用化に向けて

今回発見した遺伝子多型マーカーは東アジア人のC型慢性肝炎に対するインターフェロン療法の治療応答性マーカーとして有用である。またこれらの中に遺伝子の機能を調節している遺伝子多型が含まれている可能性もあり、その詳細な調節メカニズムの解明を通じてインターフェロンによるウイルス駆除メカニズムの解明や、新たな治療法の開発につながることを期待されます。

本研究の特徴・優位性

本研究により同定された特定の遺伝子多型はインターフェロン療法における東アジア人のC型慢性肝炎患者の治療効果を予測するためのマーカーとして有用であり、インターフェロン療法の治療効果の予測に使用できることを初めて見出したものです。

特許・論文・受賞

インターフェロンの効果予測用遺伝子マーカー（特願2009-193726）

Ochi et al. J Gen Virol 2008; 89: 2018-2113

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

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 広島大学/病院

役職 理事/病院長

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

● 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。

● 研究内容

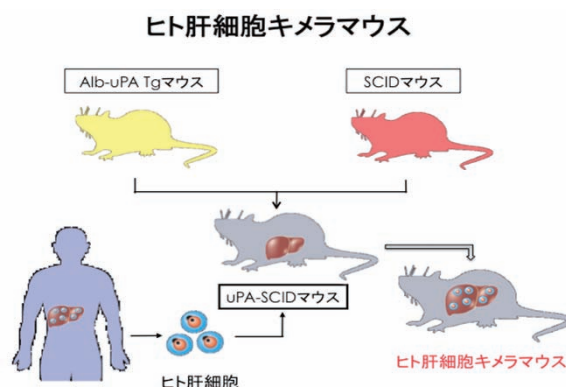
肝炎ウイルスを感染させたヒト肝細胞キメラマウスを用いて新規候補となる薬剤の抗ウイルス効果や感染阻害効果の検討あるいは新規治療法の開発を行っている。またリバーシジェネティクス的手法により種々の変異型ウイルス感染マウスを作製にも成功しており、これらのマウスを用いて変異ウイルスの感染・複製能の検討あるいは薬剤耐性株に対する治療法の開発も行っている。

● 成果

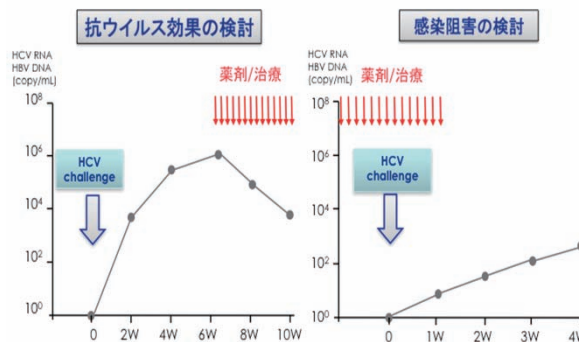
これまで種々の分子が肝炎ウイルスの複製を抑制し血中ウイルス量を低下させること、インターフェロンの効果を高めること、ウイルス感染を抑制することを見いだした。また開発した治療法は臨床試験を行いその有効性を検討している。

● 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

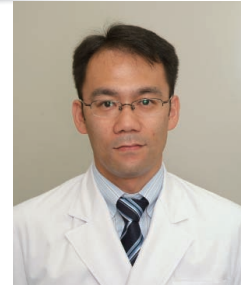
柘植 雅貴 Masataka Tsuge

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

● 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。

● 研究内容

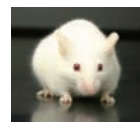
T細胞, B細胞系の免疫応答が欠如したヒト肝細胞キメラマウスを用いて, HBV・HCV持続感染マウスモデルを作製し, 肝炎ウイルスが直接ヒト肝細胞に及ぼす影響や肝炎ウイルス感染が及ぼすインターフェロン (IFN) 応答への影響について解析を行っている。

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。

● 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

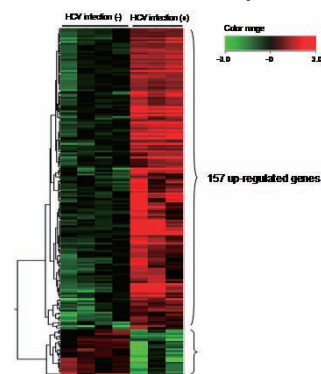


ヒト肝細胞
キメラマウス

→ 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

小型魚類の呼吸波計測に基づく 生物学的水質監視装置



キーワード 小型魚類, 呼吸波, 電気計測, バイオアッセイ, 水質監視

辻 敏夫

Toshio TSUJI

所属 工学研究院

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

役職 教授

専門分野 人間医工学, 基礎医学, 電気電子工学

栗田 雄一

Yuichi KURITA

所属 工学研究院

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

役職 准教授

専門分野 知覚情報処理, 感性情報学, 神経・筋肉生理学

曾 智

Zu SOH

所属 工学研究院

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

役職 助教

専門分野 サイバネティクス, ニューラルネット

研究概要

● 研究の背景

近年増加傾向にある工場排水などによる基準を超えた環境汚染の危機をいち早く察知するために、魚をセンサとして用いる生物学的水質監視装置が注目されている。生物学的水質監視装置は、化学分析的な水質検査法に比べて水質を常時連続監視できるという利点があり、魚の行動、または魚の生命活動に由来する生体電気信号のいずれかを監視することで、原水中への有害物質の混入を検出している。これに対して、本研究では生体電気信号と行動の両方の情報を組み合わせて水質汚染を検出可能なカメラレスの生物学的水質監視装置を提案する。

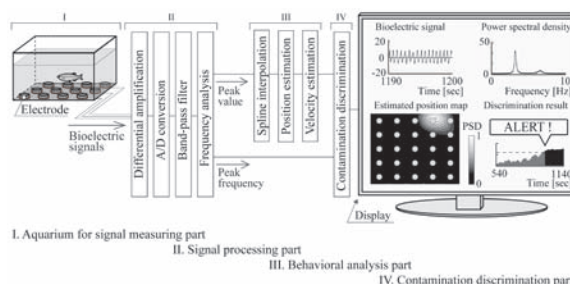


図 1

● 研究内容

本研究では、魚の呼吸と同期した μ V オーダーの微弱な生体電気信号（呼吸波）に着目し、電極を格子状に並べた計測水槽（図 1）を用いて自由遊泳している魚（ゼブラフィッシュ）から呼吸波を計測・解析するシステムを提案する。提案システムでは、各電極から計測された信号に対して周波数解析を行うことで、魚の呼吸のリズムを推定する。また、魚を電気信号の発生源と見立てて、計測された信号の周波数スペクトルのピークから電気信号の強さの空間分布を計算し、電気信号が最もよく計測されている位置を魚がいる位置として推定する。このように提案システムを用いると、生体電気信号だけでなく、魚の遊泳速度や位置といった行動情報も計測可能である。

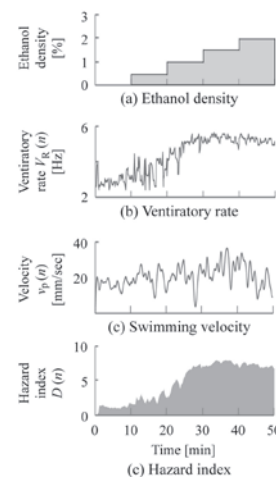


図 2

● 成果

魚の呼吸リズムと遊泳速度から水質の危険度という指標を定義し、提案システムを用いて汚染物質（エタノール）の混入が発見可能かどうか検証実験を行った。エタノールを 10 分おきに少しずつ計測水槽に投入し、呼吸のリズムと速度の変化を監視した。結果を図 2 に示す。図において、(a) は水槽中のエタノール濃度、(b) は魚の遊泳速度、(c) は呼吸の周波数、(d) は魚の呼吸周波数と遊泳速度から計算された水質の危険度を示している。図より、エタノール濃度の上昇にともなって、危険度も上昇していることが分かる。以上より、危険度という指標から水質汚染を検出できる可能性が示された。

● 実用化に向けて

提案システムが検出可能な化学物質とその濃度を検証するとともに、システムの簡素化と簡便化を図る必要がある。

本研究の特徴・優位性

従来の生物学的水質監視装置は行動もしくは生体電気信号のいずれかのみを監視しており、どちらか一方だけに変化が現れた場合、汚染を検出することは困難であった。また、動画像解析によって魚の行動監視を行う場合、光環境を一定にする必要があるため、光刺激による魚のストレスが水質の誤判別を招いてしまう可能性がある。本研究では、生体電気信号から行動推定を行うことで、上記の2つの問題を解決した。

特許・論文・受賞

- 【特許】** 日本国特許出願 2013-051916 水質検査システムおよび魚類監視システム
発明者：辻 敏夫, 曾 智, 栗田雄一, 宮本健太郎 特許出願人：国立大学法人広島大学 2013年3月14日出願
- 【論文】** Zu Soh, Shigehisa Kitayama, Akira Hirano and Toshio Tsuji, "Bioassay System Based on Behavioral Analysis and Bioelectric Ventilatory Signals of a Small Fish," IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement, Vol.62, No.12, pp.3265-3275, 2013.

ラット嗅球の神経活動パターンを用いた人の匂い感覚予測

キーワード 嗅球, 匂いマップ, 嗅覚系, 官能検査, ニューラルネット



辻 敏夫
Toshio TSUJI

所属 工学研究院

役職 教授

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

専門分野 人間医工学, 基礎医学, 電気電子工学

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

曾 智
Zu SOH

所属 工学研究院

役職 助教

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

専門分野 サイバネティクス, ニューラルネット

研究概要

● 研究の背景

飲料・食品産業などにおいて、匂いは商品の特徴や品質を決定づける要素であるため、匂いに対する人の感覚の定量評価は重要な課題である。一般的に匂いの評価には、人の嗅覚による官能検査が広く用いられているが、評価結果の信頼性と再現性を確保するためには訓練された検査官が多数必要である。そこで、簡便に人の匂い感覚が予測できるアルゴリズムが開発できれば有用であると考えられる。本研究ではその第一歩として、匂い分子によって誘起された嗅覚系の神経活動から匂い感覚が予測できるかどうか比較実験を行った。

● 研究内容

従来研究より、げっ歯類と人間の匂い感覚の類似性が示唆されている。そこで本研究では、計測が困難な人間の嗅覚系の神経活動の代わりに、ラットの嗅球表面の糸球体層に現れる神経活動(図1)を用いた。そして、異なる匂いが誘起した神経活動パターン間の類似度を、1) 神経活動パターン間の相関、2) 共通して活性化している部位の割合、3) 神経活動分布のヒストグラムの差という3種類の指標で定義し、官能検査実験より得られた人間が感じる匂い間の類似度と比較した。

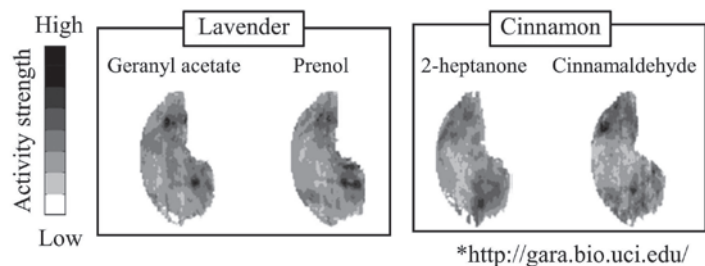


図1

● 成果

22種類の匂いについて、人間が感じる匂い間の類似度とラットの神経活動パターン間の類似度を比較した結果、各指標について中程度の相関が認められた。また、3種類の指標の間のユークリッド距離を神経活動パターン間の相違度として定義し、人間の感覚と比較した結果、中～高程度の相関(0.65 < r < 0.79)が認められた。さらに、3種類の指標を入力とし、機械学習的手法を用いて似ている匂いが予測できるかどうか検証した結果、33.3～92.9%の正答率が得られた。データセットによっては正答率が低くなってしまう場合があったが、上記の結果はラットの神経活動パターンから人間の感覚を予測できる可能性を示している。

● 実用化に向けて

人の感覚をより正確に推定できる特徴量や濃度による匂い感覚の違いが表現可能な特徴量について検討し、嗅覚系の内部構造に基づいたより詳細な官能検査モデルを構築する必要がある。

本研究の特徴・優位性

提案手法では嗅覚系の内部状態や構造に基づいて匂い感覚予測を行うため、一般的な多変量解析を用いる従来手法に比べて、より幅広い匂いに対応可能な汎化性に優れた感覚予測モデルを構築できる可能性がある。

特許・論文・受賞

【論文】 Z. Soh, M. Saito, Y. Kurita, N. Takiguchi, H. Ohtake, and T. Tsuji, "A Comparison Between the Human Sense of Smell and Neural Activity in the Olfactory Bulb of Rats," Chem. Senses, Nov. 2013.

【受賞】 平成24年10月 日本味と匂学会論文賞

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



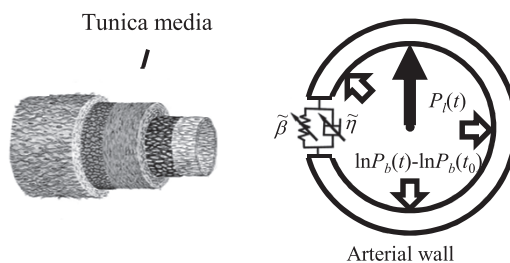
辻 敏夫	Toshio TSUJI	所属 工学研究院	役職 教授
		E-mail tsuji@bsys.hiroshima-u.ac.jp	
河本 昌志	Masashi KAWAMOTO	所属 医歯薬保健学研究院	役職 教授
		E-mail anakawa@hiroshima-u.ac.jp	
吉栖 正生	Masao YOSHIZUMI	所属 医歯薬保健学研究院	役職 教授
		E-mail yoshizum-ky@umin.ac.jp	

専門分野 人間工工学, 電気電子工学, 基礎医学

研究概要

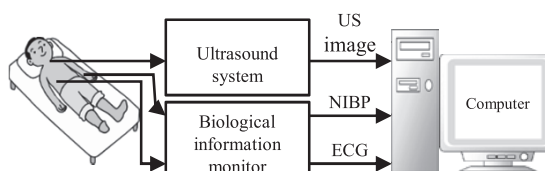
● 研究の背景

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。



● 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。



● 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。

● 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, 鷗川 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-tky@umin.ac.jp	

専門分野 人間医工学, 基礎医学, 電気電子工学

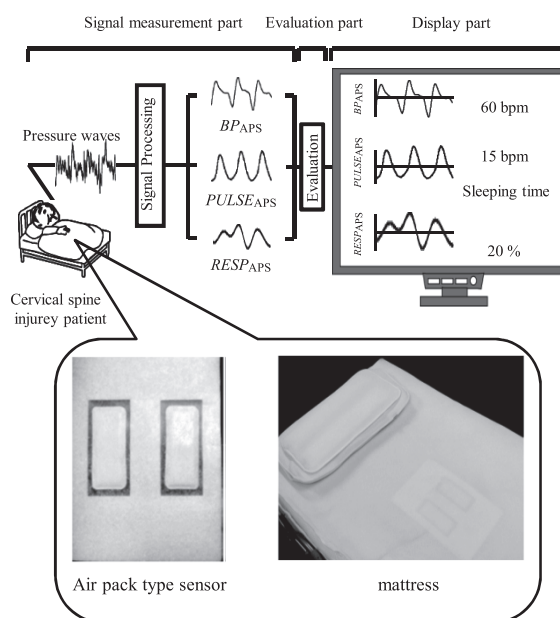
研究概要

● 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。

● 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。



● 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。

● 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



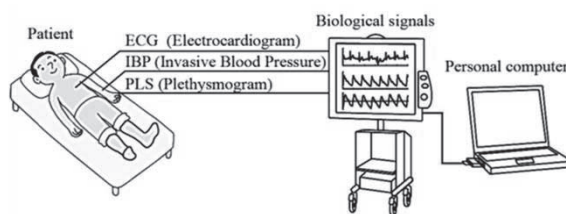
辻 敏夫	Toshio TSUJI	所属 工学研究院	役職 教授
		E-mail tsuji@bsys.hiroshima-u.ac.jp	
河本 昌志	Masashi KAWAMOTO	所属 医歯薬保健学研究院	役職 教授
		E-mail anakawa@hiroshima-u.ac.jp	
吉栖 正生	Masao YOSHIKUMI	所属 医歯薬保健学研究院	役職 教授
		E-mail yoshikum-tky@umin.ac.jp	

専門分野 人間工芸学, 電気電子工学, 基礎医学

研究概要

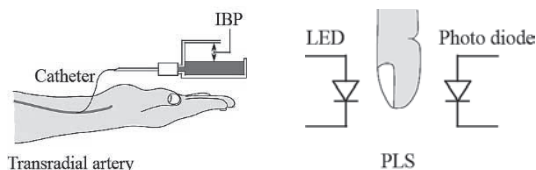
● 研究の背景

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。



● 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。



● 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, 胸部交感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。

● 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/>

DNA 解析を応用した 新たな優良国産鶏の効率的創出

キーワード ニワトリ, DNA 解析, 卵, 肉, 成長

都築 政起 Masaaki TSUDZUKI

所属 生物圏科学研究科

役職 教授

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

専門分野 バイオ, 農林水産・食品, 医学・歯学・薬学

研究概要

● 研究内容

近年, QTL 解析と呼ばれる解析法を用いることで, ニワトリの経済形質(成長性・産卵性・産肉性など)を支配している遺伝子座を明らかにすることが可能となっている。遺伝子座を明らかにできれば, 次の段階として, マーカーアシストセレクションと呼ばれる方法で, 産業的に望ましい遺伝子を集積したニワトリ系統を迅速かつ正確に作出することが可能である。

当研究室では, QTL 解析ならびにマーカーアシストセレクションに関する研究を進めている。現在, 経済形質の支配遺伝子座を順次検出しつつあり, 今後, 一気に大規模な解析を進める準備も整えている。

● 実用化に向けて

この分野に関心のある企業等との共同研究・受託研究は可能である。

知見の提供, 調査, コンサルティング, 技術指導が可能である。

このテーマに関する講演, 助言などが可能である。

企業と実用化のための共同研究を行いたい。

応用分野

養鶏産業界

特許・論文・受賞

Tsudzuki et al., 2007. Identification of quantitative trait loci affecting shank length, body weight and carcass weight from the Japanese cockfighting chicken breed, Oh-Shamo (Japanese Large Game). Cytogenet Genome Res 117: 288-295.

参考 URL

DNA に基づくニワトリの 品種識別法の開発

キーワード ニワトリ, 品種識別, 鶏肉, DNA 鑑定

都築 政起 Masaaki TSUDZUKI

所属 生物圏科学研究科

役職 教授

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

専門分野 バイオ, 農林水産・食品, 医学・歯学・薬学

研究概要

● 研究内容

ウシ, ブタのみならず, ニワトリにおいても, 近年はブランド肉が販売されるようになった。現在, ウシ, ブタについては, 既に相当正確な DNA 品種識別法が開発されているが, ニワトリに関しては, 未だ十分な品種識別法が開発されていない。当研究室では, DNA の型に基づいて, ニワトリ各品種を識別できる方法の開発を進めている。

● 実用化に向けて

この分野に関心のある企業等との共同研究・受託研究は可能である。

知見の提供, 調査, コンサルティング, 技術指導が可能である。

このテーマに関する講演, 助言などが可能である。

企業と実用化のための共同研究を行いたい。

応用分野

食品流通業界

特許・論文・受賞

Osman SAM et al., 2006. The genetic variability and relationships of Japanese and foreign chickens assessed by microsatellite DNA profiling. Asian-Aust J Anim Sci 19: 1369-1378.

参考 URL

DNA バーコーディングを用いた植物の同定

キーワード DNA バーコーディング, 植物

坪田 博美 Hiromi TSUBOTA

所属 理学研究科

役職 准教授

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

専門分野 植物分類学, 系統学, 生態学, 植物地理学

研究概要

● 研究の背景

広島大学には過去の研究で蓄積された多くの植物標本やそれに関連した研究資料が存在する。現在、理学研究科附属宮島自然植物実験所では植物標本のデータベース化をすすめ、約 10 万点については情報をすぐに利用できる状態にある。また、近年開発がすすむ DNA の塩基配列を使った種同定（DNA バーコーディング）の技術により、情報の少ない帰化植物や同定困難な植物について同定が可能になっている。

● 研究内容

既存の同定方法に加えて、植物標本データベースに蓄積された情報と DNA バーコーディングの技術により、依頼のあった植物種の同定を行う。正確な同定が不可能な場合も、おおよその分類群の名称は明らかにできる。

● 成果

これまでに、植物標本について DNA バーコーディング技術を用いて、形態だけでは同定ができなかったものについて同定を行った。また、アセスメント関連で形態の不明瞭な標本について DNA バーコーディングを使うことで種名が明らかになった例もある。その他、地方公共団体からの依頼で植物の遺物について検討を行った例もある。

● 実用化に向けて

調査や技術指導が可能である。また、このテーマに関して公演や助言も可能である。その他相談に応じて共同研究についても検討可能。

本研究の特徴・優位性

従来の形態による同定に加えて、DNA の情報が加わることで、より信頼性の高い結果を得ることができる。

特許・論文・受賞

- 坪田博美・久保晴盛・向井誠二. 2009. 広島県宮島近海で見つかったヤマトウミヒルモ *Halophila nipponica* J.Kuo について. *Hikobia* 15: 339-347.
- 山内大輝・丸山隼人・内田慎治・向井誠二・坪田博美・和崎 淳. 2014. 日本産ヤマモガシ (*Helicia cochinchinensis* Lour., ヤマモガシ科) のクラスター根の発見. *植物研究雑誌* (印刷中).
- 坪田博美・中原 坪田美保・井上侑哉・内田慎治・向井誠二. 2014. 広島帰化植物 5. ヒメムラサキハナナ. *Hikobia* (印刷中).
- 坪田博美・井上侑哉・中原 坪田美保・島本俊樹・松田伊代・内田慎治・向井誠二. 2014. 標本同定のツールとしての DNA バーコーディングと分子系統解析—広島県宮島で採集された標本の例—. *Hikobia* 16 (印刷中).

参考 URL

メタボリック症候群と前立腺癌に關与する FGF の分子機構解明と新たな治療戦略確立

キーワード FGF, 前立腺癌

亭島 淳 Jun TEISHIMA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 講師

専門分野 前立腺がんの診断・治療、泌尿器科腹腔鏡下手術、腎がんの分子標的治療

研究概要

● 研究の背景

これまでの研究成果より、前立腺癌の発生から進展に至る多くの過程において FGF-FGFR シグナルの異常が深く関与していると考えている。一方、前立腺癌の発生・進展において、メタボリック症候群の存在が深くかかわっていることが報告されているが、メタボリック症候群と前立腺癌の関連についての分子機構を解明するには至っていない。

FGF ファミリーのうち、FGF19 サブファミリーは FGF19, FGF21, FGF23 からなり、他の FGF ファミリーと異なり代謝調節因子としての作用が注目されている(下表)。さらに FGF19 はそのトランスジェニックマウスにおいて肝細胞癌が高率に発生すること、肝細胞癌、肺癌、大腸癌において FGF19 と FGFR4 が共発現することなどから、悪性腫瘍との関連が強く示唆されているが、前立腺癌におけるその関与については報告されていない。

● 研究内容

- 1) FGF19 サブファミリーとその受容体および補助受容体のヒト前立腺癌組織、前立腺癌細胞株での発現について明らかにする。
- 2) 前立腺癌患者と非癌被検者の血清中の FGF19 サブファミリーの血清濃度を測定し、前立腺癌の有無と肥満や糖尿病などの代謝性疾患の有無と FGF19 サブファミリー血清濃度との関係を明らかにする。
- 3) 前立腺癌細胞株において FGF19 サブファミリーとその受容体および補助受容体の発現安定発現株を作成もしくはノックダウンを行い、前立腺癌細胞の増殖能、浸潤能、および去勢抵抗性増殖能の獲得におけるこれらの分子の作用を明らかにする。

● 成果

前立腺全摘除術により得られた前立腺癌組織について FGF19, FGF21, に対する抗体を用いた免疫組織化学染色をさらに検体数を増やし抗体を変えて行い、① FGF19 サブファミリーの発現と再発、再燃の有無などの臨床経過や患者の基礎疾患の有無、病理組織学的所見との関連について検討した。FGF19 は正常前立腺上皮、高分化癌組織に比較して分化度の低い癌組織で発現の上昇がみられた。また、FGF19 陽性、FGF21 陽性は FGF9 陽性と同等に術後生化学的再発の独立した予測因子となりうるということが明らかとなった。前立腺癌細胞株 LNCaP, DU145, PC3 では、FGF19 刺激では FGF9 で刺激した場合と同様に、細胞増殖能の促進、抗アポトーシス効果、上皮間葉移行の促進がみられた。

● 実用化に向けて

前立腺がんの進展における FGF19 サブファミリーの意義について明らかにすることにより、血清バイオマーカーとしての可能性が期待される。

本研究の特徴・優位性

FGF19 サブファミリーは、代謝調節因子としての機能と悪性腫瘍の発生・増殖・進展にかかわる増殖因子としての機能の両方を有している極めて興味深い分子群であり、そのシグナル伝達や代謝調節の分子機構解明が、前立腺癌と代謝異常の関連の解明につながることを期待される。

また、FGF19 サブファミリーは他の FGF とは異なり、ヘパリンに対する親和性が低いことからヘパリンを有する組織にトラップされにくいことため血液中の濃度測定が可能であり、すでに骨代謝異常や糖尿病の新規マーカーとしての応用が期待されている。本研究を通して、前立腺癌の診断・治療過程における血清中の FGF19 サブファミリーの意義について明らかにすることは、新たな前立腺癌の診断ツールを開発するにあたり、非常に重要な情報となりうる。

特許・論文・受賞

Teishima J, Yano S, Shoji K, Hayashi T, Goto K, Kitano H, Oka K, Nagamatsu H, Matsubara A. Accumulation of FGF9 in prostate cancer correlates with epithelial-to-mesenchymal transition and induction of VEGF-A expression. *Anticancer Res.* 2014 Feb; 34(2): 695-700.

Shoji K, Teishima J, Hayashi T, Ohara S, McKeenan WL, Matsubara A. Restoration of fibroblast growth factor receptor 2IIIb enhances the chemosensitivity of human prostate cancer cells. *Oncol Rep.* 2014 Jul; 32(1): 65-70.

Teishima J, Shoji K, Hayashi T, Miyamoto K, Ohara S, Matsubara A. Relationship between the localization of fibroblast growth factor 9 in prostate cancer cells and postoperative recurrence. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012 Mar; 15(1): 8-14.

Matsubara A, Teishima J, Mirkhat S, Yasumoto H, Mochizuki H, Seki M, Mutaguchi K, McKeenan WL, Usui T. Restoration of FGF receptor type 2 enhances radiosensitivity of hormone-refractory human prostate carcinoma PC-3 cells. *Anticancer Res.* 2008 Jul-Aug; 28(4B): 2141-6.

Yasumoto H, Matsubara A, Mutaguchi K, Usui T, McKeenan WL. Restoration of fibroblast growth factor receptor2 suppresses growth and tumorigenicity of malignant human prostate carcinoma PC-3 cells. *Prostate.* 2004 Nov 1; 61(3):236-42.

Matsubara A, Yasumoto H, Usui T. Hormone Refractory Prostate Cancer and Fibroblast Growth Factor Receptor. *Breast Cancer.* 1999 Oct 25; 6(4): 320-324.

Matsubara A, Kan M, Feng S, McKeenan WL. Inhibition of growth of malignant rat prostate tumor cells by restoration of fibroblast growth factor receptor 2. *Cancer Res.* 1998 Apr 1; 58(7): 1509-14.

Feng S, Wang F, Matsubara A, Kan M, McKeenan WL. Fibroblast growth factor receptor 2 limits and receptor 1 accelerates tumorigenicity of prostate epithelial cells. *Cancer Res.* 1997 Dec 1; 57(23): 5369-78.

Awards: EAU best poster presentation (2012, Paris)

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

● 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。

● 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。

● 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。

● 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

● 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。

● 研究内容

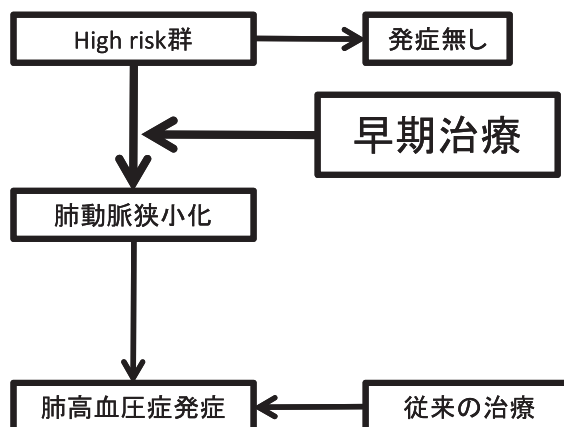
肺高血圧症発症の high risk 群である特定の膠原病を持つ症例において心機能・肺機能その他の検査を施行。肺高血圧症発症した群において特徴的な所見, データを解析する。

● 成果

現在進行中である。

● 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

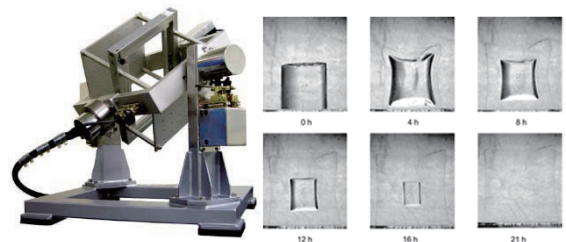
専門分野 外科系臨床医学



研究概要

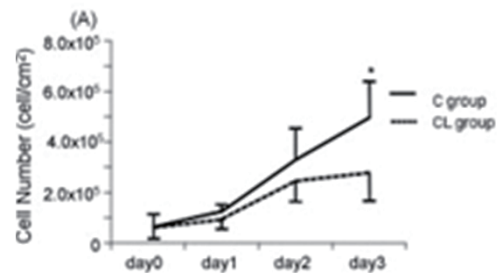
● 研究の背景

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。



● 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。



● 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腫瘍幹細胞の分離・培養を目指す。

● 実用化に向けて

微小重力状態で効果的に下垂体腫瘍幹細胞を分離し、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。

● 共同研究者

弓削 類 (医歯薬保健学研究院) 教授

濱 聖司 (医歯薬保健学研究院) 研究員

碓井 智 (医歯薬保健学研究院) ティーチングアシスタント

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腫瘍幹細胞を分離し、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

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

● 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。

● 研究内容

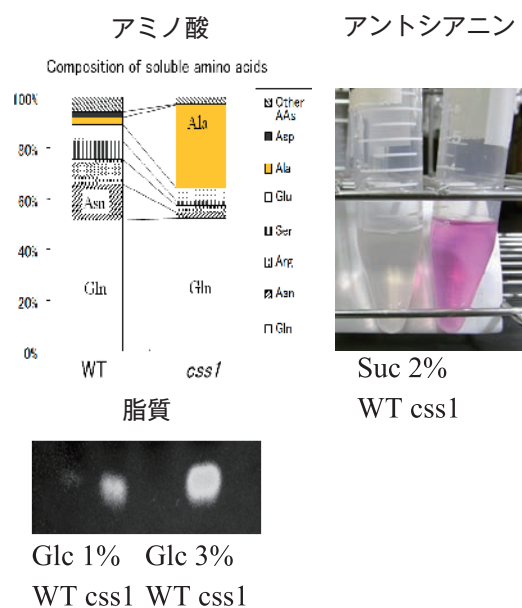
我々が単離、分析している変異体 (css1) は、ミトコンドリア mRNA のイントロンをスプライスする因子をコードする核遺伝子 (nMat1) に変異があった。それによってミトコンドリア外で行われる有用物質生産に間接的に大きな影響が生じていた。一次代謝産物であるセルロース、可溶性アミノ酸、糖、脂質だけでなく、二次代謝産物であるアントシアニンの量も増加させることができた。これらの変化は、生育初期の芽生えで、育成培地の糖濃度が高いときに大きかった。

● 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。

● 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>

単一電子トランジスタを用いた 前立腺癌特異抗原の検出

キーワード 単一電子トランジスタ, バイオセンサー

中島 安理 Anri NAKAJIMA

所属 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所

役職 准教授

専門分野 半導体物理工学, 光物性

研究概要

● 研究の背景

私の研究室では最近 Si 単一電子トランジスタ (SET) を用いたバイオセンサーとイオンセンサーの実現に世界で初めて成功しています [Applied Physics Letters, Vol. 98, Art. No.123705 (2011), Applied Physics Letters, Vol. 100, Art. No. 023704 (2012)].

SET ではクーロン振動を利用でき、原理的にナノワイヤトランジスタに比べてバイオ物質やイオンの検出感度を大きくできます。従って、SET を利用したバイオセンサーやイオンセンサーが実現すれば、バイオ分子やイオンの希薄濃度での検出が可能になります。

今回日本人の男性に多い前立腺癌について、その腫瘍マーカーである前立腺癌特異抗原のカットオフ濃度での検出が SET を用いたバイオセンサーで可能であるかを調べました。

● 研究内容

SET を利用したバイオ・イオンセンサーの実現には、SET の室温動作及びアルカリ金属イオン等を含む緩衝液を用いるプロセスと ULSI 作製プロセスとの整合を両立させる必要があります。今まで報告がありませんでした。現在では SET は種々の材料により実現されていますが、そのほとんどが低温でのみの動作に限られており室温動作 SET は Si 系材料を用いた場合の報告しかありません。私の研究室では Si ナノサイズドットを複数直列に配置する事によりドット 1 つ当たりの実効接合容量を減らし、SET の室温動作を容易にしました。この Si SET を用いてバイオセンサーを作製し、希薄濃度での前立腺癌特異抗原の検出を行いました。

● 成果

今回、Si SET を用いたバイオセンサーによって、前立腺癌特異抗原 (PSA) の検出に成功しました。今回の検出は PSA のカットオフ濃度 4ng/ml においてであり、SET バイオセンサーの実用化の可能性を開きました。

● 実用化に向けて

このテーマに関する講演、助言などが可能です。

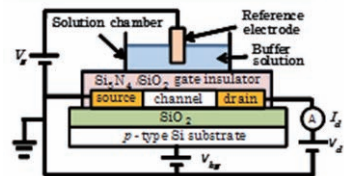
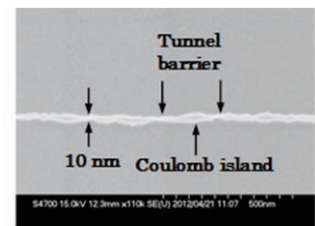


図 単一電子トランジスタを用いたバイオセンサーの構造(下)及び多重ドットチャネルのSEM写真(上)。

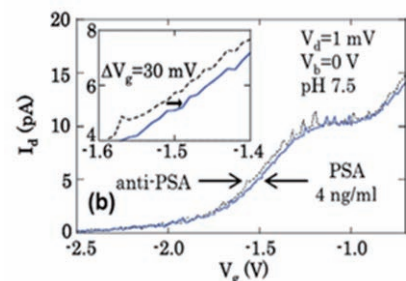


図 単一電子トランジスタを用いたバイオセンサーによる前立腺癌特異抗原(PSA)の検出結果。ドレイン電流-ゲート電圧特性において、4nm/mlのPSA緩衝液(pH7.5)の導入前後で約30mVの正方向ゲート電圧シフトが生じている。これは、PSAがpH7.5の緩衝液中でPSAが負に帯電している事と矛盾しない。

本研究の特徴・優位性

SET ではクーロン振動を利用でき、原理的にナノワイヤトランジスタに比べてバイオ物質やイオンの検出感度を大きくできます。

特許・論文・受賞

この結果は Applied Physics Letters, Vol. 103, Art. No. 043702 (2013) に掲載されました。
関連特許：特願 2011-155178

参考 URL

肺線維症における骨髄由来細胞の役割

キーワード 間質性肺炎, 肺線維症, 骨髄, 骨髄移植

中島 拓 Taku NAKASHIMA

所属 病院

役職 助教

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

専門分野 内科系臨床医学 (呼吸器内科), 実験動物学



研究概要

● 研究の背景

肺線維症は、有効な治療法がなく生命予後の著しく不良な疾患であり、今日に至るまでそのメカニズムは不明である。

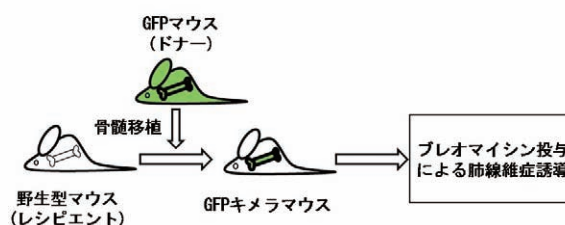
肺線維症において、骨髄より肺に細胞が動員されることが知られており、私達はマウス肺線維症モデルを用いて、骨髄細胞が肺線維症の病態に関与することを報告し、肺線維症における骨髄細胞の重要性を指摘してきた。

しかし、肺線維症の有無で骨髄細胞の性質が変化するかどうかは明らかにされておらず、本検討を行った。

● 研究内容

GFP マウスをドナー、野生型マウスをレシピエントとした骨髄移植を行い、骨髄の細胞のみに GFP の蛍光を発色する GFP キメラマウスを作成した (図)。

得られた GFP キメラマウスにプレオマイシンを投与することで肺線維症を誘導し、骨髄より肺に遊走した細胞の性質をコントロール (プレオマイシンでなく食塩水を投与) と比較し調査した。



● 成果

肺線維症下に、骨髄より肺に遊走する細胞群はマクロファージ / 樹状細胞の系統であり、コントロールと比較してプレオマイシン投与群では遊走細胞が肺に存在する繊維芽細胞を活性化し、線維化を増強させることを in vivo, in vitro 双方で確認した。

● 実用化に向けて

現在得られた知見はマウスにおいてのみ観察されるが、ヒトで同様の現象が確認されるかどうかを明らかにする必要がある。

ヒトにおいても同様のメカニズムが確認されれば、治療法の乏しい肺線維症における治療標的となり得る可能性がある。

本研究の特徴・優位性

肺線維症の研究においては、肺に局在する細胞に焦点を当てたものがほとんどであり、骨髄由来細胞に着目した本研究は独創性が高い。

特許・論文・受賞

論文:

- 1) Nakashima T, Liu T, Yu H et al. Lung Bone Marrow-Derived Hematopoietic Progenitor Cells Enhance Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 188: 976-84, 2013.
- 2) Ding L, Dolgachev V, Nakashima T et al. Essential role of stem cell factor-c-Kit signalling pathway in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *J Pathol* 230: 205-14, 2013.

受賞:

PAR Travel Award

American Thoracic society international Conference 2008 (2008, Toronto, Canada)

Suppressor of cytokine signaling 1 inhibits pulmonary inflammation and fibrosis in mice

参考 URL

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

● 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。

● 研究内容

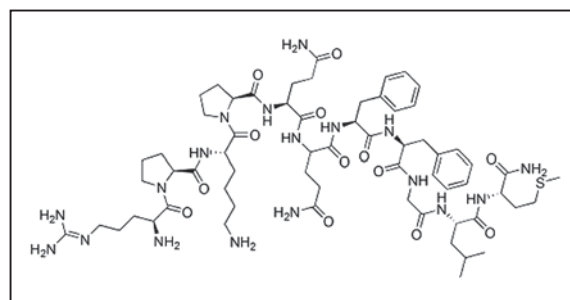
高感度のラジオイムノアッセイを用いて、生体内の試料から SP を高感度で定量する方法を開発した。

● 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。

● 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。



サブスタンスPの構造

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



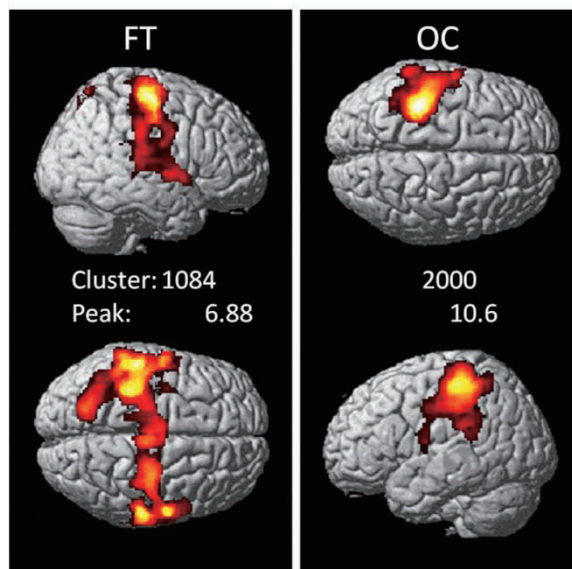
研究概要

● 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、機能的 MRI 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。

● 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。



● 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。さらに機能的 MRI を用いて、変形性膝関節症患者の疼痛認知と疼痛処理についての研究を行い、健常者との相違を証明した。

● 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

論文：2014, J Clin Neurophysiol; 2013, NeuroRehabilitation; 2012, Neuroreport; 2013, Hum Brain Mapp; 2011, Neuroreport; 2011, JBJS; 2010, Neurosci Lett など

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

セマフォリン 3A 遺伝子変異と関連する特発性心室細動発症の分子病態メカニズムの解明

キーワード セマフォリン 3A, 特発性心室細動

中野 由紀子 Yukiko NAKANO

所属 病院

役職 講師

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

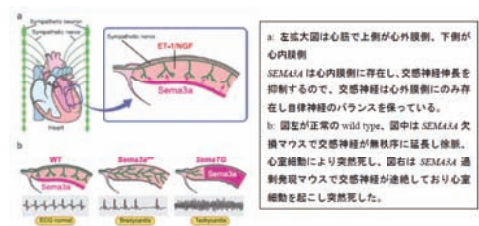
専門分野 循環器内科, 不整脈



研究概要

● 研究の背景

心室細動は心臓突然死の重要な要因の一つであり、臨床的に交感神経支配の異常が心室細動の発症に関与していることが知られている。心臓の交感神経支配は神経反発因子と神経誘引因子のバランスで決定されている。セマフォリン 3A(SEMA3A)は分泌蛋白であるが、典型的な神経反発因子の一つであり、成長円錐に作用し、正常な神経支配を誘導している。近年、SEMA3A が心臓において心内膜心外膜の交感神経分布を決定していることが明らかになり、SEMA3A 欠損および SEMA3A 過剰発現マウスは心室細動を起こし、突然死することが報告された(図1)。

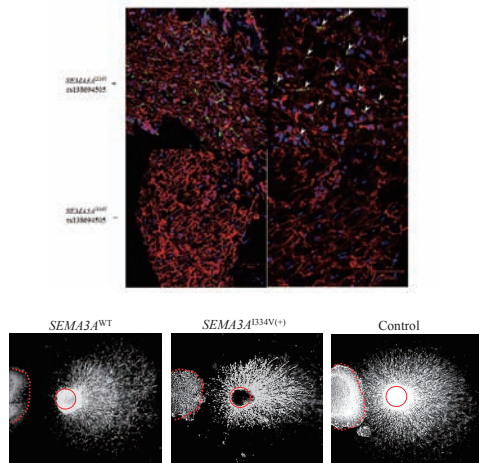


● 研究内容

特発性心室細動は心臓突然死の重要な原因であり、社会に大きな損失をもたらしている病態であるにもかかわらず、イオンチャネル病など一部を除けば、その分子レベルでの発症機構はほとんど明らかにされていない。セマフォリン 3A (SEMA3A) は、心内膜・心外膜への交感神経分布の抑制因子である。我々は SEMA3A 遺伝子と特発性心室細動の関係について検討した。

● 成果

日本の様々な地域の特発性心室細動症例 83 例と健常人 2958 人において SEMA3A 遺伝子の検索を行い、特発性心室細動症例では SEMA3A 遺伝子 SNP I334V (rs138694505A>G) の保因率が有意に高いことを報告し、SEMA3A 遺伝子 SNP が特発性心室細動の予測因子となることを明らかにした(リスクアレル 15.7% vs 5.6%, P = 0.0004, OR 3.08, 95% CI 1.67-5.7) (Nakano et al. PLOS Genetics 2013)。SEMA3A 遺伝子 I334V を有する症例では、右心室内膜生検組織で、通常は心外膜側にしか存在しないはずの心臓交感神経が心内膜側まで延長し交感神経分布の異常をきたしていた(図2)。In vitro の実験においても、SEMA3A 遺伝子 I334V を発現させたベクターをマウス交感神経節と共培養すると、I334V を有さない正常のもの(WT)よりも神経伸長の抑制作用が弱くなっていることを明らかにした(図3)。この様な結果から、ヒト心臓において、SEMA3A 遺伝子 I334V により、心臓の神経支配の変容が起こり特発性心室細動の発症に関与していることを推測した。



● 実用化に向けて

今後、これまで行ってきた研究をさらに発展させ、SEMA3A の I344V 保因例の中での発症規定因子の解明、SEMA3A の I344V が心臓の交感神経支配に与える影響および心室細動を発症させる機序を分子生物学的な手法を用いて解明する。そこで得られた知見に基づき、SEMA3A の機能異常に関連する致死的不整脈の発生を抑制するための新規創薬などを行い、保因例内でハイリスク群を選別し、医学的介入を行う方法を開発することを目標とする。

本研究の特徴・優位性

特発性心室細動は心臓突然死の大きな原因であるが、イオンチャネル病など一部を除けば、その分子レベルでの発症機構はほとんど明らかにされていない。また検診や受診時の心電図などであらかじめハイリスク症例を選別することも困難である。我々は SEMA3A の一塩基多型 (SNP) I344V の保因が特発性心室細動発症の予測因子となることを世界で初めて明らかにした。ハイリスク症例の選別、突然死予防に向けての医療介入という観点から大変意義深いと考える。

特許・論文・受賞

Nakano Y, Chayama K, Ochi H, Toshisige M, Hayashida Y, Miki D, Nelson CH, Suzuki H, Tokuyama T, Oda N, Suenari K, Uchimura-Makita Y, Kajihara K, Sairaku A, Motoda C, Fujiwara, M, Watanabe Y, Yoshida Y, Ohkubo K, Watanabe I, Nogami A, Hasegawa K, Watanabe H, Endo N, Aiba T, Shimizu W, Ono S, Horie M, Arihiro K, Tashiro S, Makita N, and Kihara Y. A nonsynonymous polymorphism in Semaphorin 3A as a risk factor for human unexplained cardiac arrest with documented ventricular fibrillation. PLoS Genet, 9(4): e1003364, 2013.

参考 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23593010>

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 講師

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

専門分野 循環器内科, 不整脈



研究概要

● 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。

● 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。

● 成果

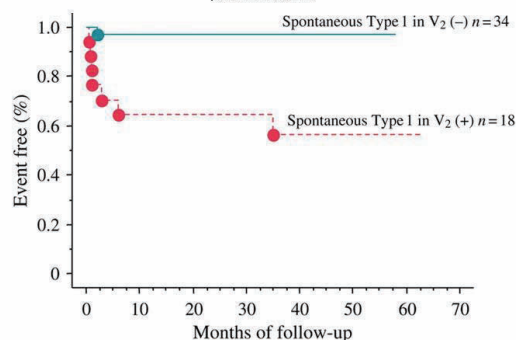
VF歴の予測因子はV2誘導でのspontaneous type 1心電図であり、VF歴とV2誘導でのspontaneous type 1心電図が引き続くVFイベントの予測因子であった。

SCN 5A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。

● 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。その中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が出来る解析ソフトの開発が望まれる。

Kaplan-Meier event-free curve of the Brugada patients with and without a Type 1 Brugada ECG pattern in lead V2.

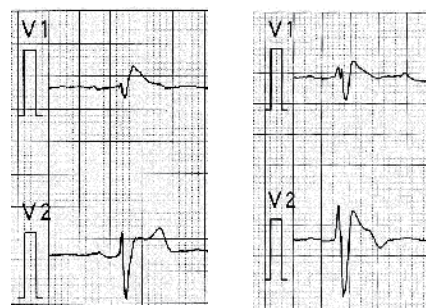


Nakano Y et al. Europace 2010;12:410-416

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が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

Nakano Y, Tashiro S, Kinoshita E, Kinoshita-Kikuta E, Takenaka S, Miyoshi M, Ogi H, Sakoda E, Oda N, Suenari K, Tonouchi Y, Okimoto T, Hirai Y, Miura F, Yamaoka K, Koike T, Chayama K., Non-SCN5A Related Brugada Syndromes: Verification of Normal Splicing and Trafficking of SCN5A Without Exonic Mutations. Ann Hum Genet. 71:8-17. 2007

Yukiko Nakano, Wataru Shimizu, Hiroshi Ogi, Kazuyoshi Suenari, Noboru Oda, Yuko Makita, Kenta Kajihara, Yukoh Hirai, Akinori Sairaku, Takehito Tokuyama, Yukiji Tonouchi, Shigeyuki Ueda, Taijiro Sueda, Kazuaki Chayama and Yasuki Kihara, A Spontaneous 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

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17227473>
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20123697>

ブルガダ症候群の心室細動リスクの層別化における Time-domain T wave alternance の有用性について

キーワード ブルガダ症候群, 心室細動, T wave alternance

中野 由紀子 Yukiko NAKANO

所属 病院
役職 講師

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

専門分野 循環器内科, 不整脈



研究概要

● 研究の背景

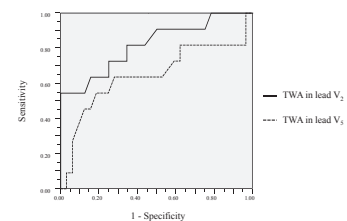
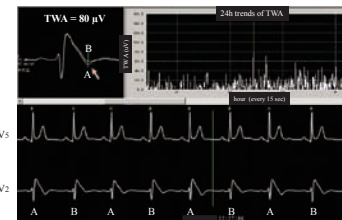
ブルガダ症候群における心室細動 (VF) リスクの層別化は非常に重要であり、様々なパラメーターが報告されてきたが、一定の見解が得られていない。T wave alternance (TWA) は再分極を反映する指標で、虚血性心疾患や非虚血心筋症で突然死の予測に有用であることが報告されてきた。Time-domain T wave alternance は従来の Microvolt TWA と異なり、脈拍数を上げることなく、ホルター心電図を用いて、TWA を評価可能な手法である。ブルガダ症候群が副交感神経優位な時間帯に VF を起こしやすいことを考慮すると、Microvolt TWA よりも、Time-domain TWA の方がより鋭敏にブルガダ症候群の TWA を反映する可能性がある。今回我々は、ブルガダ症候群における VF 発症と Time-domain TWA の関連について検討を行った。

● 研究内容

ブルガダ症候群 45 例 (男性 44 例; 平均年齢 45 ± 15 歳) について、心室細動発症と、突然死の家族歴、自然発症 type 1 心電図 (ECG)、心室加算平均心電図での遅延電位 (LP)、電気生理学的検査での VF 誘発の有無、と Time-domain TWA との関連について検討を行った。Time domain TWA は 24 時間ホルター心電図で modified moving average (MMA) 法にて算出した。表 1 に患者背景を示す。

● 成果

図 1 にブルガダ症候群で典型的な Time domain TWA 陽性例を示す。表 ROC curve より TWA のカットオフ値を 60uV とすると (図 2)、Time domain TWA は 13 人で陽性であった。心室細動既往のある症例ではない症例に比較して、有意に TWA 陽性例 (82% vs. 13%, $P < 0.001$) と自然発症 type 1 心電図 (92% vs. 38%, $P = 0.007$) が多かった。多変量解析では、TWA 陽性 [odds 比 (OR) 7.217, 95% confidence interval (CI) 2.503-35.504, $P = 0.002$] で自然発症 type 1 心電図 (OR 5.530, 95% CI 1.651-34.337, $P = 0.020$) が密接に心室細動発症に関連していた (表 2)。自然発症 type 1 心電図は感度は高かったが (92%), 特異度が低かった (63%)。TWA 陽性は感度も特異度も良好であった。(感度 82%, 特異度 88%)。Time domain TWA はブルガダ症候群における VF リスクの層別化に大変有用であると考えた。



● 実用化に向けて

この分野に関心のある企業等との共同研究は可能である。将来的に、より簡便で良好な非侵襲的指標の開発、検診や人間ドックや日常診療への臨床応用を期待している。

Table 1 Characteristics of the BrS Patients

Variables	
Gender	1 female, 44 males
Age, years	45.1 ± 15.3
History of VF, n	13 (29%)
History of syncope, n	7 (16%)
Family history of SCD at age <45 yrs or BrS, n	12 (29%)
Spontaneous type 1 ECG, n	24 (53%)
Induction of VF by EPS, n	19/36 (53%)
Positive LPs, n	30/40 (75%)
TWA in lead V ₁ , μV	48.5 ± 14.7
TWA in lead V ₅ , μV	47.7 ± 15.6
SCNSA mutation, n	1 (2%)

Results are presented as mean ± SD.
VF, ventricular fibrillation; SCD, sudden cardiac death; BrS, Brugada syndrome; ECG, electrocardiogram; EPS, electrophysiological study; LPs, late potentials; TWA, T-wave alternans.

Table 2 Indicators of VF history in BrS patients and Symptomatic/Asymptomatic BrS using univariate and multivariate analysis

VF history (+)	VF history (-)	Univariate Analysis p value	Multivariate Analysis	
			OR	p value
Positive TWA in lead V ₁ or V ₅ , n	9/11 (82%)	4 (13%)	<0.001	
Positive TWA in lead V ₁ , n	6/11 (55%)	1 (3%)	0.002	7.217 2.503-35.504 0.002
Positive TWA in lead V ₅ , n	5/11 (45%)	4 (13%)	0.029	
Age (<45 year), n	9 (69%)	14 (44%)	0.128	
Family history of SCD or BrS, n	5 (42%)	7 (23%)	0.241	
History of syncope	2 (15%)	5 (16%)	0.984	
Spontaneous type 1 ECG, n	12 (92%)	12 (38%)	0.007	5.530 1.651-34.337 0.020
Positive LPs, n	7/11 (64%)	23/28 (79%)	0.313	
Induction of VF by EPS, n	3/7 (43%)	16/29 (55%)	0.560	
SCNSA mutation	0/12 (0%)	1/30 (3%)	0.519	
Symptomatic (+) n = 18	Asymptomatic (-) n = 27	Univariate Analysis p value	Multivariate Analysis p value	
Positive TWA in lead V ₁ or V ₅ , n	9/16 (56%)	4 (15%)	0.004	2.504 1.099-6.072 0.018
Positive TWA in lead V ₁ , n	6/16 (38%)	1 (4%)	0.004	
Positive TWA in lead V ₅ , n	5/11 (31%)	4 (15%)	0.200	
Age (<45 year), n	8 (44%)	14 (25%)	0.026	
Family history of SCD or BrS, n	6 (33%)	6 (22%)	0.409	
Spontaneous type 1 ECG, n	14 (78%)	10 (37%)	0.007	2.058 1.005-4.560 0.056
Positive LPs, n	11/16 (69%)	19/24 (79%)	0.456	
Induction of VF by EPS, n	7/12 (58%)	12/24 (50%)	0.637	
SCNSA mutation	0/17 (0%)	1/26 (4%)	0.409	

VF, ventricular fibrillation; TWA, T-wave alternans; SCD, sudden cardiac death; BrS, Brugada syndrome; ECG, electrocardiogram; LPs, late potentials; EPS, electrophysiological study.

本研究の特徴・優位性

Time domain TWA は RICHARD L VERRIER 先生が GE 社と共同開発された新しい TWA の手法である。ブルガダ症候群の VF リスクの層別化は従来の Microvolt TWA 法では難しいことが報告されている。今回の研究の結果、ブルガダ症候群で Time domain TWA が VF 予測に重要であるという事実は世界初の報告である。これは自律神経と VF 発症が関連しているブルガダ症候群で、この手法がこれまでの手法より有利であったためと考える。再分極異常か脱分極異常か結論の出ていない、ブルガダ症候群の病態を考える上でも VF リスク予測という意味でも非常に重要である。

特許・論文・受賞

Uchimura-Makita Y, Nakano Y, Tokuyama T, Fujiwara M, Watanabe Y, Sairaku A, Kawazoe H, Matsumura H, Oda N, Ikenaga H, Kajihara K, Motoda C, Oda N, Verrier R, Kihara Y. Time-Domain T-Wave Alternans is Strongly Associated with a History of Ventricular Fibrillation in Patients with Brugada Syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol. doi: 10.1111/jce.12441.2014.

参考 URL <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24761970>

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

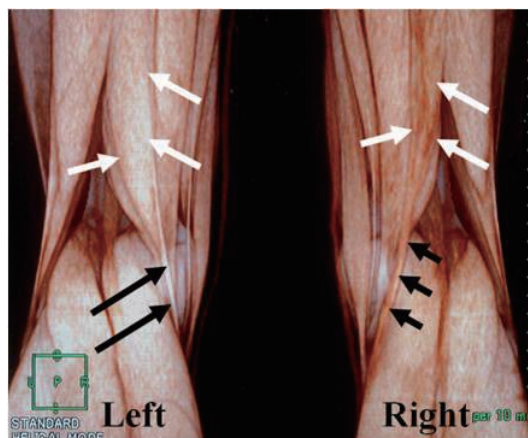
● 研究の背景

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。

● 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。



● 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。

● 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.

参考 URL

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）



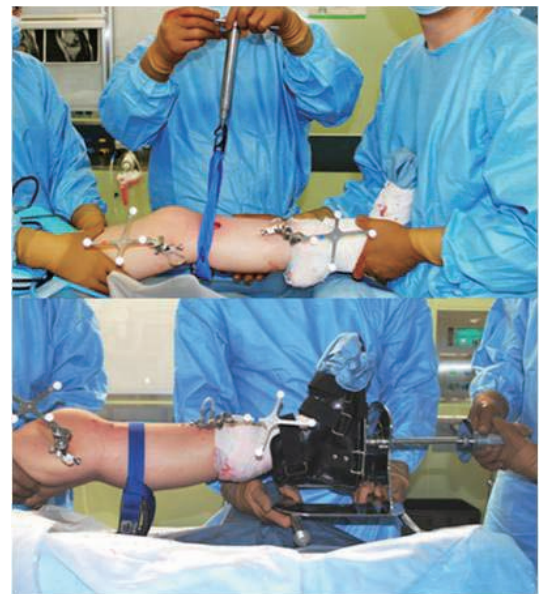
研究概要

● 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。

● 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。



● 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。

● 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

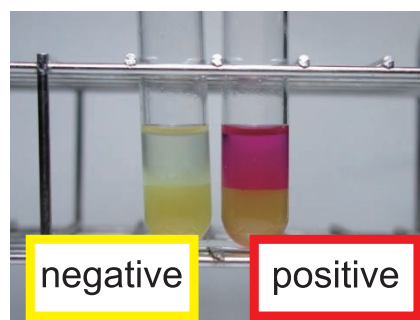


研究概要

● 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。



● 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。



● 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。

● 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

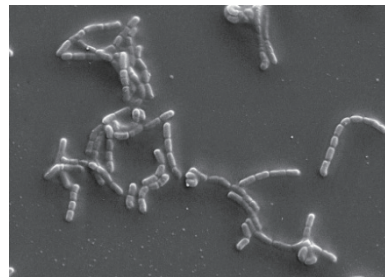
専門分野 補綴系歯学



研究概要

● 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。



● 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。



● 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。

● 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

● 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。

● 研究内容

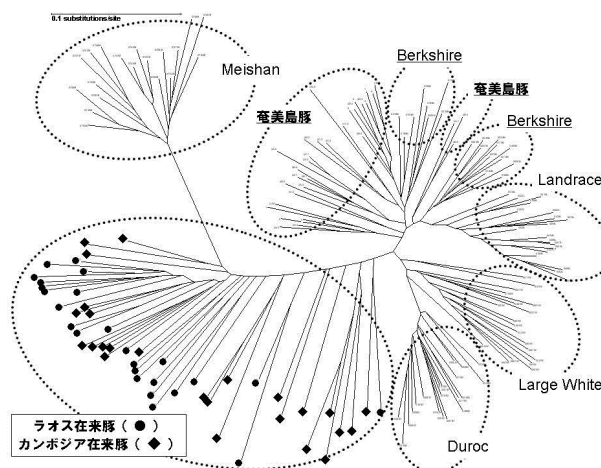
本法では、サンプルに家畜ブタおよびアジア諸国で飼育されている比較的生産性の低い在来豚を用いた。分子マーカーには SNP (一塩基多型: Single Nucleotide Polymorphism) を使用した。検出には蛍光を認識する装置を使い、低コストでの解析法を確立した。あわせて、生産性等に関する遺伝病の検出も同時にできるようなシステムを構築した。

● 成果

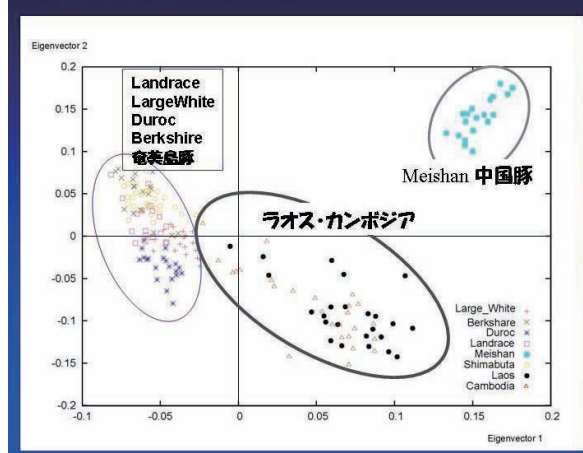
用いたブタ 9 集団を 11 の集団に分けられた。2 つの集団ではともに混在していたが、これらはかつて品種間で交配が行われていた実績が文献に記載されており、そのようなことも DNA 検査で明らかになった。この方法の精度・総合同値確率 (P) を計算すると $P = 1.03 \times 10^{-30}$ であった。これより理論的には少なくとも 10^{29} 頭のブタの識別が可能であると考えられた。FAOSTAT (2009) によると全世界のブタの飼養頭数は約 9.4×10^8 頭である。つまり世界中のブタを個体ごとにタイピングできることになる。したがって、本解析手法を用いることによって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。

● 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。



主成分分析 (Eigenstrat)



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)

伊予柑由来の植物乳酸菌が産生する 新奇抗菌ペプチド

キーワード 抗菌ペプチド, 乳酸菌, バクテリオシン, クローニング

野田 正文 Masafumi NODA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 特任講師

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

専門分野 分子微生物学

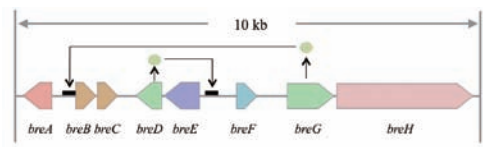


研究概要

● 研究の背景

乳酸菌の中には、「バクテリオシン」と呼ばれる抗菌性ポリペプチドを産生する株が存在する。例えば、*Lactococcus lactis* はナイシン (nisin) という名のバクテリオシンを産生する。ナイシンは、熱に強いがヒトの消化酵素によって容易に分解されることから、わが国では 2009 年 3 月、安全性の高い食品保存剤として、その実用化が始まっている。

薬剤耐性菌の報告が相次ぐ中、バクテリオシンは、食品保存剤としての利用以外に、細菌感染症の治療への応用面でも期待されている。事実、brevicin 174A はリステリア菌や虫歯の起因菌の増殖を阻害する。本研究において、臨床応用に先んじて産生制御系を含めた機能解析を実施することは、これまでその濫用によって抗生物質が歩んできた、薬剤耐性菌出現の歴史を繰り返さない為にも、非常に意義深いものと考えられる。



Gene	size (aa)	(proposal) Function
<i>breA</i>	136	bacteriocin transport accessory protein
<i>breB</i>	73	brevicin 174A-β (leader 18 aa + 55 aa)
<i>breC</i>	69	brevicin 174A-γ (leader 16 aa + 53 aa)
<i>breD</i>	65	transcriptional regulator
<i>breE</i>	178	immunity protein
<i>breF</i>	47	bacteriocin-like peptide
<i>breG</i>	210	transcriptional regulator
<i>breH</i>	718	bacteriocin ABC-transporter

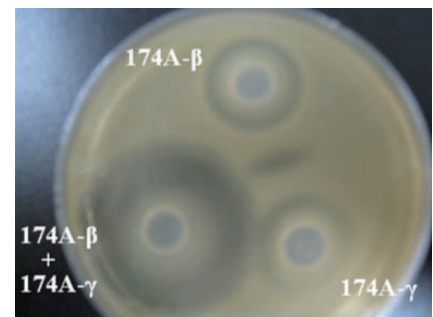
Brevicin 174A 生合成遺伝子クラスター概略図

● 研究内容

Brevicin 174A 生合成遺伝子とその周辺領域 (brevicin 174A 生合成遺伝子クラスター) のクローニングおよび塩基配列の決定 (約 10 kb) を行った。また、クラスターに含まれる遺伝子の機能解析を行った。

● 成果

クローニングした塩基配列の解析の結果、クラスターは 8 つの ORF から成ることが明らかとなった。各 ORF に関する解析結果から、【1】本バクテリオシンはそれぞれ単独でも抗菌活性を示し、かつ両者が共存した場合に相乗効果を示すこと、【2】本バクテリオシンの産生制御機構は既存の三成分制御系とは異なった機構によるものである可能性、【3】機能未知であった膜タンパク質がバクテリオシンに対する自己耐性因子 (免疫タンパク質) として機能すること、が明らかとなった。



Brevicin 174A を構成する 2 つのペプチド (174A-β および 174A-γ) による相乗効果

● 実用化に向けて

バクテリオシンは生体に摂取された場合には、速やかに消化酵素によって分解されるため、環境中への残留性の低い抗菌化合物としての利用が期待される。

本研究の特徴・優位性

本バクテリオシンの生合成遺伝子クラスターおよび自己耐性因子は、当研究グループが初めて決定したものである。

特許・論文・受賞

Wada, T, Noda, M, Kashiwabara, F, Jeon, HJ, Shirakawa, A, Yabu, H, Matoba, Y, Kumagai, T, Sugiyama, M, Characterization of four plasmids harboured in a *Lactobacillus brevis* strain encoding a novel bacteriocin, brevicin 925A, and construction of a shuttle vector for lactic acid bacteria and *Escherichia coli.*, *Microbiology*, 155, 1726-1737, 2009

参考 URL

副作用の少ない抗腫瘍薬の研究・開発

キーワード

野村 雄二 Yuuji NOMURA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

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

研究概要

● 研究の背景

抗腫瘍薬には、人工的な薬剤が多く、生体に対する副作用も大きいのが現状である。そこで、自然の植物、細菌等を利用して生体に対して優しい抗腫瘍薬の開発が望まれている。

● 研究内容

白血病に対する民間療法として、エジプトではヤナギの葉が伝統的に用いられてきた。そこで、本研究は、エジプト大学との共同研究としてヤナギの葉の抽出液による白血病の治療薬の研究・開発を行った。

● 成果

ヤナギの葉の抽出液は、白血病、特に骨髄性白血病に効果があることが判明し、その結果、特許を取得することができた。

● 実用化に向けて

現在、臨床試験を検討中

特許・論文・受賞

藤田耕之輔, 野村雄二, グエンチャングエン: 腫瘍を処置するための組成物およびその製造方法 (特許第 5441023 号) (広島大学)

参考 URL

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

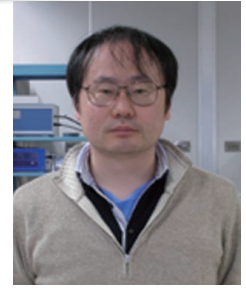
橋本 浩一 Kouichi HASHIMOTO

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



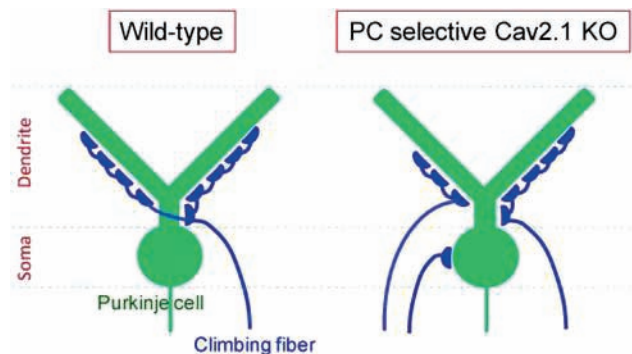
研究概要

● 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。

● 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。



● 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。

● 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/>

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

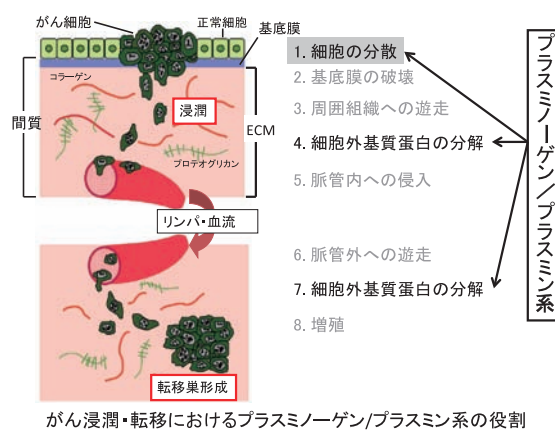
E-mail tomoh57@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 外科系歯学

研究概要

● 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

● 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。

● 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。

● 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

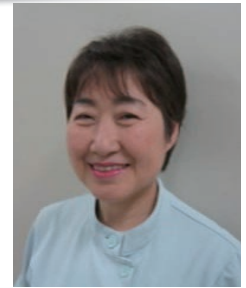
原 久美子 Kumiko HARA

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

● 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。

● 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)

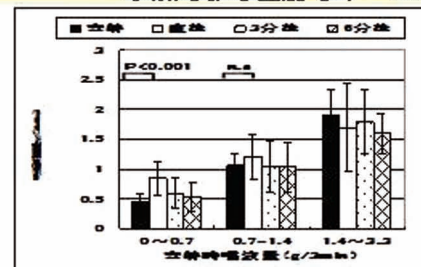
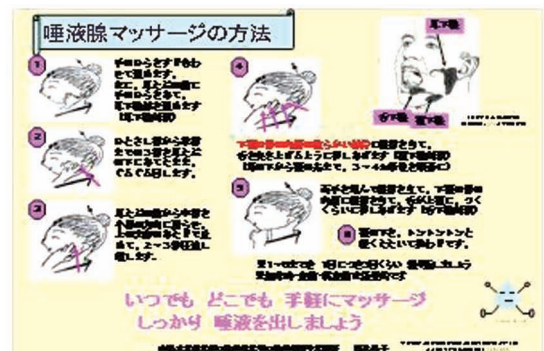
- I : 若年者と高齢者に対する、マッサージ直後の唾液分泌に対する効果の検討
- II : 高齢者における長期間の唾液腺マッサージの唾液分泌量と口渇感に関する検討

● 成果

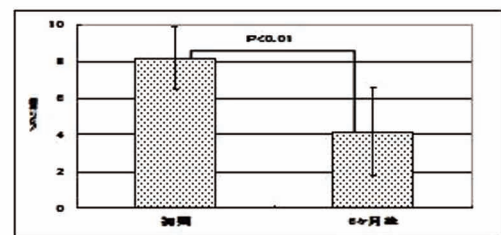
- I : 唾液腺マッサージ直後での唾液分泌量増加効果は、若年者では自己マッサージで、高齢者では自己マッサージ、他者マッサージともに認められ、安静時唾液量の少ない者に顕著であることが判明した。
- II : 高齢者への長期間唾液腺マッサージにより口渇感の改善や安静時唾液量の現状維持または増加傾向がみられた。

● 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 (VA S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.

参考 URL

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

● 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。

● 研究内容

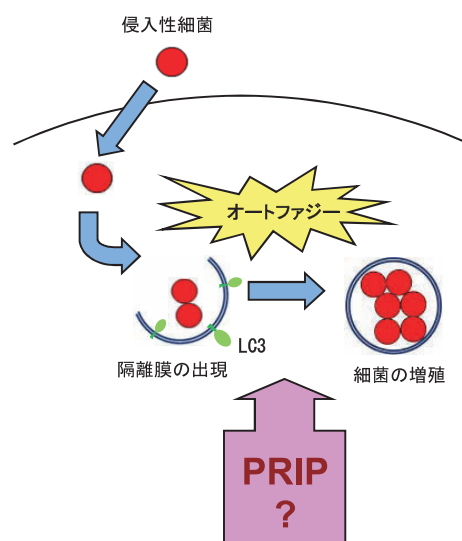
細胞内侵入性細菌に対する選択的オートファジー系における PRIP 分子の解明研究を行った。

● 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。

● 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

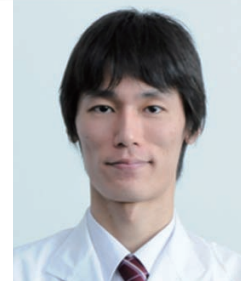
檜垣 徹 Toru HIGAKI

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

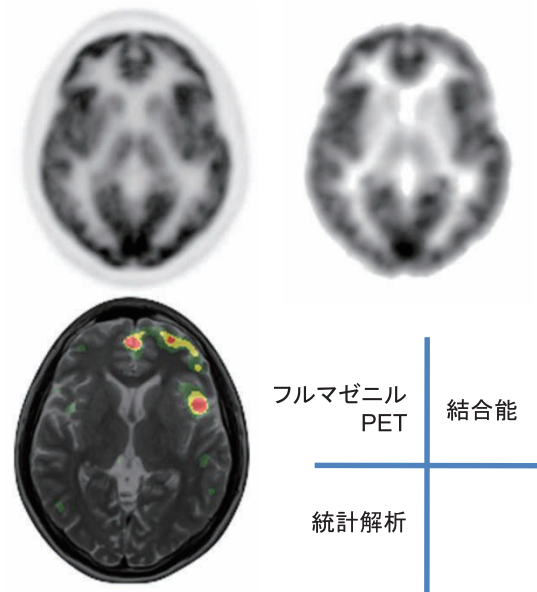
● 研究の背景

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。

● 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。



● 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。

● 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。

アトピー性皮膚炎患者における 汗抗原の同定とその臨床応用

キーワード

秀 道広 Michihiro HIDE

所 属 医歯薬保健学研究院

役 職 教授

E-mail ed1h-w1de-road@hiroshima-u.ac.jp

専門分野 皮膚科学, アレルギー, バイオセンサー



研究概要

● 研究の背景

汗はアトピー性皮膚炎 (AD) の悪化因子であり、以前からヒト汗中には AD 患者好塩基球に対して IgE 依存性にヒスタミン遊離を惹起する抗原があることは知られていたが、物質としては不明であった。

● 研究内容

各種カラムを用いて精製を行い、汗抗原を物質として同定した。汗抗原モノクローナル抗体を用いて、血清中の汗抗原特異的免疫グロブリンを測定する ELISA 法について検討した。

● 成 果

汗抗原として、*Malassezia globosa* の産生する蛋白である MGL_1304 を同定した。大腸菌や動物細胞で作製した組換え MGL_1304 は AD 患者末梢血好塩基球からヒスタミン遊離を起こした。MGL_1304 に対する IgE, IgG, IgG4 を測定する ELISA 法を確立した。MGL_1304 特異的血清 IgE 値は AD とコリン性蕁麻疹患者で健常人より有意に高かった。さらに、MGL_1304 特異的血清 IgE 値は AD の重症度と相関しており、MGL_1304 は AD の病態に重要なアレルゲンであると考えられた。

● 実用化に向けて

このような分野に関心のある企業等との間で共同研究開発が可能である。なお既に複数の企業との共同研究が進んでおり、新規共同研究に関しては役割分担についての調整が必要。

応用分野

臨床検査, 減感作治療薬, 医薬部外品 (スキンケア商品), 衣類, 化粧品

本研究の特徴・優位性

我々が発見した MGL_1304 は、AD 患者に対して特異的に IgE 産生を惹起し、高率に末梢血好塩基球のヒスタミン遊離を起こす。今後は、汗抗原特異的な減感作治療、汗抗原を特異的に中和するスキンケア製品など、幅広い範囲の臨床応用が可能と考えられる。

特許・論文・受賞

PCT/JP2013/067396 ヒト汗中に含まれる新規ヒスタミン遊離物質

PCT/JP2013/71715 汗アレルギー抗原タンパク質に結合するモノクローナル IgE 抗体

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

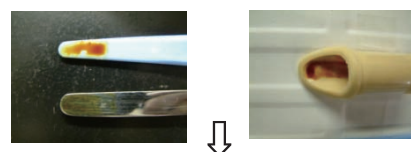


研究概要

● 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。



● 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。



● 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。

● 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」 特許公報（特許第 4857438 号）

「滅菌装置」 特許公報（特許第 5007439 号）

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 准教授

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

● 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。

● 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。

● 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5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。

● 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めざしている。



医師対象



看護師対象

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/>

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 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

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

専門分野 皮膚科学, 腫瘍診断学



研究概要

● 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。

● 研究内容

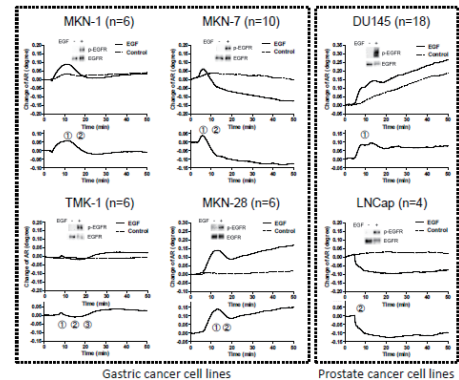
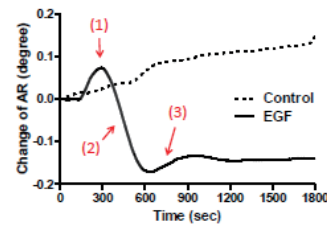
各種がん細胞, 非がん細胞を SPR バイオセンサーのセンサーチップ上に播種し, 上皮成長因子で刺激を行い, 共鳴角の経時的変化 (SPR シグナル) のパターンを検討した。

● 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。

● 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.

エナメル器由来細胞の増殖および分化に対するアメロラスチンの作用機序の解明

キーワード アメロラスチン, エナメル質, 象牙質, セメント質, エナメル器, エナメル芽細胞, エナメル蛋白

廣瀬 尚人 Naoto HIROSE

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

専門分野 歯科矯正学



研究概要

● 研究の背景

矯正歯科治療中には、歯周組織に軽度の炎症が生じており、時に重篤な悪影響を及ぼす。その一つが矯正歯科治療に伴う歯根吸収であり、長期間にわたる連続的な歯の移動や、歯の過度な圧下など様々な機械的負荷が発症因子であると考えられているが、発症機序の詳細は未だ明らかにされていない。また一度歯根吸収を生じてしまうと、その歯象牙質を直接的に回復させる治療法は未だ確立されていない。アメロラスチンは、エナメル芽細胞より分泌されるエナメル蛋白の一つで、エナメル小柱鞘の形態形成に関与したり、カルシウム結合能を有しており、エナメル質形成に重要な役割を果たしていることが知られている。さらに、アメロラスチンは他のエナメル蛋白と異なり、歯根形成期の根尖部ヘルトビツヒの上皮鞘における発現が唯一確認されていることから、歯根形成への関与が示唆されている。実際、アメロラスチンはエナメル芽細胞の増殖や接着に関係するとともに、象牙質形成を促進するなどの生理活性が明らかになってきている。歯根象牙質はエナメル芽細胞と象牙芽細胞との相互作用により形成されるが、上記の所見を併せると、アメロラスチンは歯根形成過程において、エナメル芽細胞と象牙芽細胞の増殖および分化に対して機能し、歯根形成を制御している可能性が考えられる。

● 研究内容

1. アメロラスチンの強制発現がエナメル芽細胞へ与える影響：実験にはアメロラスチン非発現エナメル芽細胞を用いた。マウス切歯の根尖部にある cervical loop 由来の培養細胞より抽出した mRNA から PCR 法でアメロラスチンをクローニングし、pcDNA3.1 ベクターへ組み込んだ。作製したベクターを ALC へ遺伝子導入し、アメロラスチンの発現を確認した。2. アメロラスチンの発現抑制がエナメル芽細胞に与える影響。実験にはマウス切歯 cervical loop より単離培養したエナメル芽細胞を使用した (ECC)。ECC に対し作製したアメロラスチン siRNA を遺伝子導入し、アメロラスチンの発現抑制を確認した。

● 成果

1. アメロラスチンの過剰発現によってエナメル芽細胞における各種エナメルタンパク (アメロゲンin, エナメルin) の発現が亢進した。また細胞増殖においては培養 3 日後、6 日後ともに有意に抑制されていた。またこの時の細胞周期調節因子の影響を検討したところ、p21Cip1, P27Kip1 の発現亢進が認められたことから、アメロラスチンは、この 2 種の因子を亢進することで細胞増殖を抑制していることが明らかとなった。2. エナメル芽細胞においてアメロラスチンを発現抑制したところ、アメロゲンinおよびエナメルinの発現抑制が認められた。またこのとき細胞増殖は促進されていた。アメロラスチンは細胞分化を促進し、増殖を抑制することが明らかとなった。エナメル芽細胞の分化促進は、歯根形成を促進すると考えられ、今後の医学的な応用が期待される。

● 実用化に向けて

アメロラスチンの生理活性についての検討はさまざまな薬剤への応用など医学への貢献を目指している。

本研究の特徴・優位性

アメロラスチンは様々な生理活性がすでに確認されている。その効果はエナメル芽細胞や象牙芽細胞だけでなく、骨芽細胞や歯根膜細胞に対しても報告されている。アメロラスチンの分化・増殖に対する作用は様々な疾患に対して幅広く応用できる可能性を秘めていると言える。

変形性関節症におけるインテグリンの機能解析と インテグリン阻害薬を用いた予防薬の検討

キーワード インテグリン, 顎関節症

廣瀬 尚人 Naoto HIROSE

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

専門分野 歯科矯正学



研究概要

● 研究の背景

変形性関節症は顎関節症の中でIV型に分類され、下顎頭軟骨破壊を主症状とする退行性病変である。変形性関節症は顎関節にかかる高負荷が主原因とされているが、顎関節症自体、社会的なストレスなど多因子性であることからその発症メカニズムは明らかとされていない。よって現在でも明確な治療法は確立されていないのが現状である。

● 研究内容

我々は下顎頭軟骨に存在するインテグリンに着目した。インテグリンは細胞膜に存在するタンパク質で細胞接着因子として知られている。近年機械的刺激を細胞に伝えるメカノレセプターとしての機能が注目されている。我々は細胞に機械的負荷を与え、その時のインテグリンの挙動、および炎症性サイトカインの発現につながるまでのメカニズムの解明を目的として研究を行っている。

● 成果

これまでの研究で、機械的負荷をかけた場合に、インテグリンを介して炎症につながる数種類のシグナル経路が存在することが明らかとなった。またインテグリンの活性をコントロールすることで炎症性の反応を調節できる可能性が示唆されている。

● 実用化に向けて

今後さらに機械的負荷と炎症をつなぐインテグリンのメカニズムを改変し、最終的にはインテグリンの阻害薬を用いた顎関節症の予防法の確立を目指したいと考えている。

本研究の特徴・優位性

顎関節症における根本的な治療法は確立されていない。本研究が達成されれば、変形性関節症にとどまらず、罹患者の非常に多い顎関節症の治療薬の開発につながる可能性がある。また我々研究グループではラットの下顎頭高負荷モデルを確立しているため、それを用いた様々な in vivo 実験も可能である。

参考 URL

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

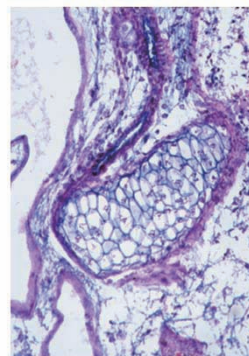
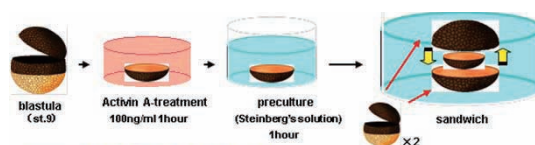
専門分野 歯学, 外科系歯学



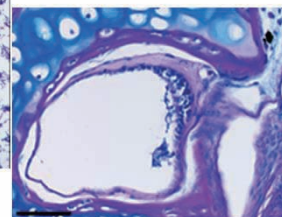
研究概要

● 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

● 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。

● 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。

● 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, がん

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

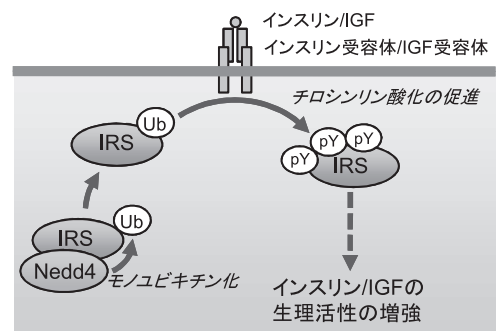
専門分野 医化学一般, 代謝学, 内分泌学, 分子生物学



研究概要

● 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

● 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。

● 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。

● 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

● 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。

● 研究内容

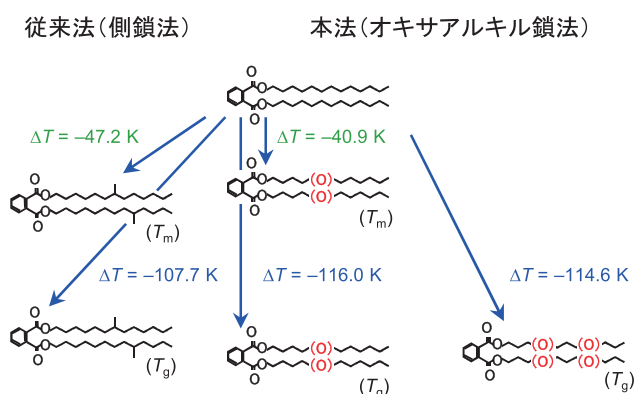
多くの有機材料はアルキル鎖を有するので、有機材料のアルキル鎖をオキサアルキル鎖で置換、または導入することにより、有機材料に新しい物性を付与することができる。本法は新しい分子間相互作用原理に基づくため、基礎データの集積が重要である。現在種々の機能性材料にオキサアルキル鎖を導入し、融点低下や結晶化阻害以外を含めどのような物性が得られるのかを調べている。

● 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。

● 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

歯髄幹細胞の分化調節メカニズムの解析

キーワード 歯髄幹細胞, 象牙芽細胞分化, 脂肪分化

藤本 勝巳 Katsumi FUJIMOTO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 助教

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

専門分野 生化学, 細胞生物学

研究概要

● 研究の背景

近年、機能の衰えた臓器や組織を回復させる新しい治療技術として「再生医療」が注目されている。再生医療に用いる幹細胞源として、人工多能性 iPS 細胞の他に、骨髄、脂肪組織、歯髄等に存在する成体幹細胞が利用可能である。

● 研究内容

歯髄細胞／歯髄幹細胞の特徴を明らかにするために、歯髄細胞／歯髄幹細胞に特異的に発現する遺伝子を探索した。現在、これらの遺伝子と細胞の分化能との関連性について解析中である。

● 成果

骨髄由来間葉系幹細胞、脂肪組織由来間葉系幹細胞、関節滑膜由来幹細胞、皮膚および歯肉由来線維芽細胞と比べ、歯髄細胞／歯髄幹細胞で発現が特に高い mRNA を DNA マイクロアレイ解析により明らかにした。これらの遺伝子発現を抑制して、分化に与える影響を解析した結果、いくつかの遺伝子は歯髄細胞／歯髄幹細胞の骨芽細胞／象牙芽細胞および脂肪細胞への分化能に関係していることが確認された。

● 実用化に向けて

歯髄細胞／歯髄幹細胞は再生医療の幹細胞源として有望である。

本研究の特徴・優位性

他の成体幹細胞と比べ、歯髄細胞／歯髄幹細胞は乳歯や智歯から容易に採取可能である。歯髄細胞／歯髄幹細胞の特徴を明らかにすることで、再建に適した組織の決定や分化誘導法の改善につながると期待できる。

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, 人間医工学



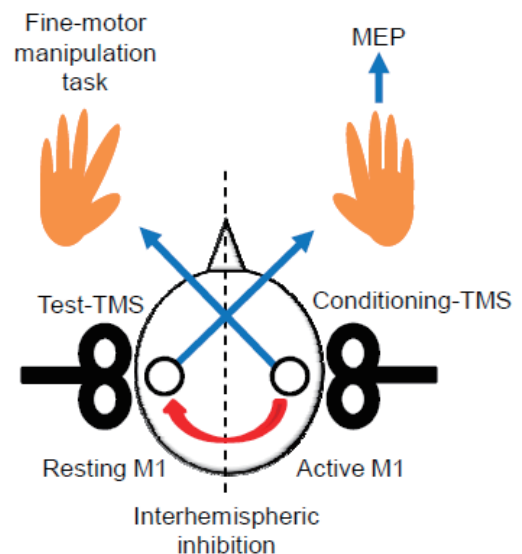
研究概要

● 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。

● 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。



● 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。

● 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

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

● 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。

● 研究内容

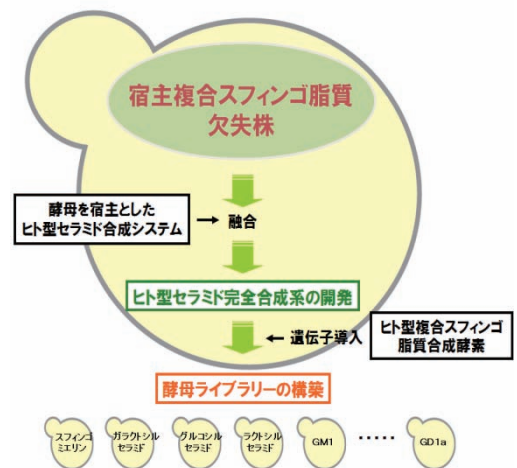
出芽酵母は有用物質生産のための宿主として化粧品、健康食品や医療産業の分野で幅広く利用されている。我々は、遺伝子組換え技術により、ヒト型セラミドを産生する酵母の開発に着手した。

● 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。

● 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

特許登録番号 4737531（日本）、5344516（日本）、5344517（日本）、US8,367,375 B2（アメリカ）、2157186（ヨーロッパ；ドイツ、フランス、イギリス）

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

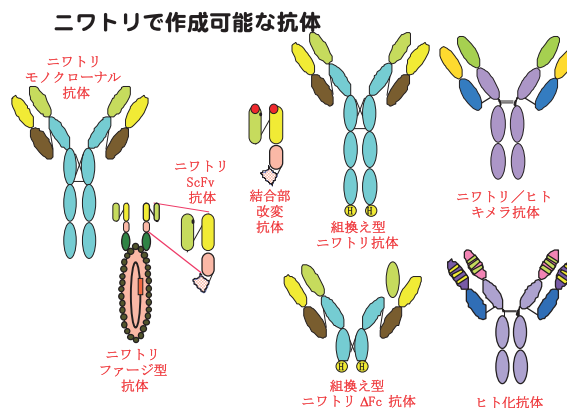
専門分野 応用獣医学，基礎獣医学，免疫学



研究概要

● 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。



● 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。

● 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。

● 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 原爆放射線医学科学研究所

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

● 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

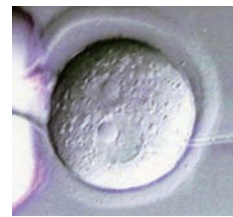


図2 ES細胞インジェクション



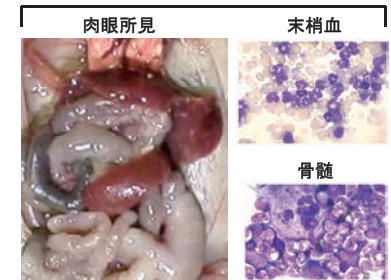
● 研究内容

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



● 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。

● 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>

アレルゲンコンポーネントを利用した小麦アレルギーの診断法

キーワード 食物アレルギー, アレルゲン, 診断, 小麦

松尾 裕彰 Hiroaki MATSUO

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 分子アレルギー学, 食物アレルギー, 臨床薬学



研究概要

● 研究の背景

小麦アレルギーには、小麦摂取のみで蕁麻疹や喘息が誘発される即時型小麦アレルギー、小麦製品摂取後に運動を行うことでアナフィラキシーが誘発される小麦依存性運動誘発アナフィラキシー (WDEIA)、パン製造業者に認められるパン職人喘息や小麦接触蕁麻疹/皮膚炎、小麦アレルギーの関与するアトピー性皮膚炎など様々な病型がある。それぞれの病型で感作アレルゲン分子に一定の偏りがあることから、各アレルゲンコンポーネントに特異的な IgE 抗体を検出することが小麦アレルギーの診断に有用であると考えられている。

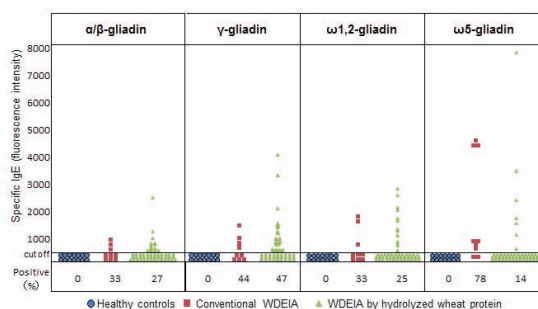


Fig 1. Specific IgE values for wheat gliadin components in patient with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis (WDEIA)

● 研究内容

通常 WDEIA, 加水分解小麦 WDEIA, 小麦接触蕁麻疹の原因アレルゲンおよび IgE 結合エピトープを明らかにした。大腸菌においてリコンビナント小麦アレルゲンを作成した。小麦アレルギーの診断および負荷試験における誘発症状の予測において、リコンビナントアレルゲンに対する特異 IgE 抗体測定の有用性を検討した。

● 成果

リコンビナント ω 5-グリアジン, γ -グリアジン, 高分子量グルテニンおよび各エピトープ配列に対する特異的 IgE 検査は、WDEIA を含む小麦アレルギー検査において、感度および特異性が高いことを明らかにした。

● 実用化に向けて

本研究成果の応用について共同研究を希望する。

● 共同研究者

森田 栄伸, 秀 道広

本研究の特徴・優位性

精製リコンビナントタンパク質を用いることで、安定した検査結果が得られることが本研究の特徴である。抗原特異 IgE の測定に加えて、ヒスタミン遊離試験や好塩基球活性化試験にも適応できる。

特許・論文・受賞

- ・特許 4157947 小麦依存性運動誘発アナフィラキシーの判定方法
- ・Characterization of Causative Allergens for Wheat-Dependent Exercise-Induced Anaphylaxis Sensitized with Hydrolyzed Wheat Proteins in Facial Soap. Allergol Int. 2013 Dec; 62(4): 435-45
- ・Recombinant high molecular weight-glutenin subunit-specific IgE detection is useful in identifying wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis complementary to recombinant omega-5 gliadin-specific IgE test. Clin Exp Allergy. 2012 Aug; 42(8): 1293-8.
- ・Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. Allergy, 63(2): 233-236, 2008.

参考 URL

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

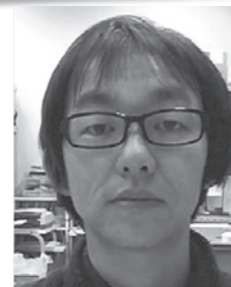
松嶋 亮人 Akihito MATSUSHIMA

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

● 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。

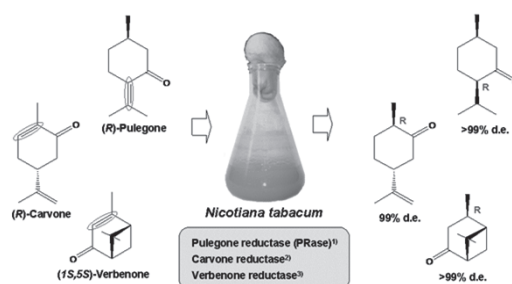


図1

● 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。

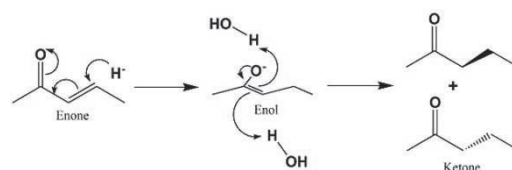


図2

● 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。

● 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/>

熱帯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

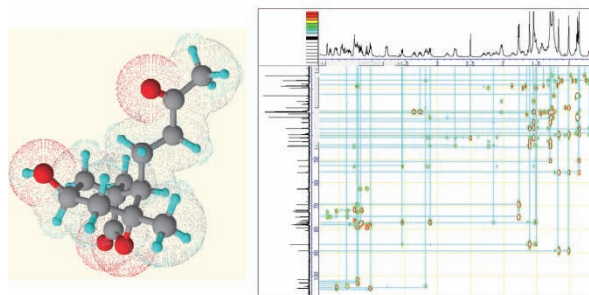
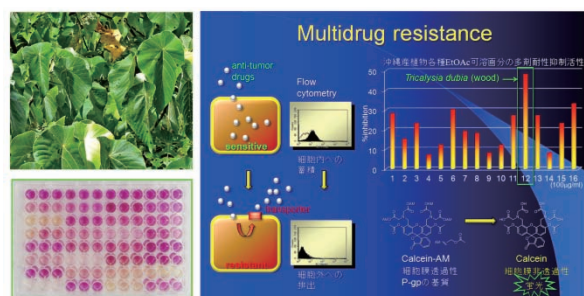
● 研究の背景

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。

● 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。



● 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。

● 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の特許性を持つ。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/>

前立腺癌の進行に関与する FGF-FGFR シグナルの分子機構解明と新たな治療戦略確立

キーワード FGF, FGFR, 前立腺癌

松原 昭郎 Akio MATSUBARA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 教授

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

専門分野 前立腺の増殖因子, 泌尿器がん治療, 腹腔鏡手術



研究概要

● 研究の背景

FGF-FGFR シグナルは、前立腺組織の上皮間質相互作用において重要な役割を果たしていることが知られており、この破綻が組織の恒常性維持に支障をきたし、癌化につながると考えられている。その中でも、FGF7-FGFR2IIIb シグナルが代表的であり、前立腺癌細胞においてはこの FGFR2IIIb の異常が報告されている。また、前立腺癌の転移巣形成においては、間葉系組織において高発現が認められる FGF9 が関与していることが報告されている。

我々の研究室では、この FGF9, FGFR2IIIb に注目し、前立腺癌の進展における分子機構を解明する目的で以下の研究計画を着想するに至った。

● 研究内容

- 1) 前立腺癌細胞における FGFR2IIIb 発現回復による、細胞増殖、アポトーシス、間葉上皮移行、化学療法ならびに放射線感受性への効果を解析する。
- 2) 前立腺癌細胞における FGF9 刺激による、細胞増殖、浸潤能、上皮間葉移行への効果を明らかにする。
- 3) 前立腺癌組織における FGF9, FGFR2IIIb の発現を解析し、臨床病理学的所見の関連について明らかにする。

● 成果

前立腺癌細胞に FGFR2IIIb の発現を回復することにより、細胞増殖の抑制、アポトーシスの促進、間葉上皮移行の促進、化学療法ならびに放射線感受性の増強効果を認めた。

前立腺癌細胞を FGF9 で刺激することにより、細胞増殖、浸潤の促進、上皮間葉移行の促進が認められた。

前立腺癌組織における FGF9 の発現は、術後生化学的再発の予測因子となった。

● 実用化に向けて

FGFR2IIIb, FGF9 は去勢抵抗性前立腺癌の新たな治療標的となる可能性がある。

FGF9 は術後生化学的再発の予測因子、FGFR2IIIb は化学療法や放射線療法の効果予測因子となる可能性がある。

本研究の特徴・優位性

FGFR2IIIb, FGF9 は去勢抵抗性前立腺癌の新たな治療標的となる可能性がある。

FGF9 は術後生化学的再発の予測因子、FGFR2IIIb は化学療法や放射線療法の効果予測因子となる可能性がある。

特許・論文・受賞

Teishima J, Yano S, Shoji K, Hayashi T, Goto K, Kitano H, Oka K, Nagamatsu H, Matsubara A. Accumulation of FGF9 in prostate cancer correlates with epithelial-to-mesenchymal transition and induction of VEGF-A expression. *Anticancer Res.* 2014 Feb; 34(2): 695-700.

Shoji K, Teishima J, Hayashi T, Ohara S, McKeenan WL, Matsubara A. Restoration of fibroblast growth factor receptor 2IIIb enhances the chemosensitivity of human prostate cancer cells. *Oncol Rep.* 2014 Jul; 32(1): 65-70.

Teishima J, Shoji K, Hayashi T, Miyamoto K, Ohara S, Matsubara A. Relationship between the localization of fibroblast growth factor 9 in prostate cancer cells and postoperative recurrence. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012 Mar; 15(1): 8-14.

Matsubara A, Teishima J, Mirkhat S, Yasumoto H, Mochizuki H, Seki M, Mutaguchi K, McKeenan WL, Usui T. Restoration of FGF receptor type 2 enhances radiosensitivity of hormone-refractory human prostate carcinoma PC-3 cells. *Anticancer Res.* 2008 Jul-Aug; 28(4B): 2141-6.

Yasumoto H, Matsubara A, Mutaguchi K, Usui T, McKeenan WL. Restoration of fibroblast growth factor receptor 2 suppresses growth and tumorigenicity of malignant human prostate carcinoma PC-3 cells. *Prostate.* 2004 Nov 1; 61(3): 236-42.

Matsubara A, Yasumoto H, Usui T. Hormone Refractory Prostate Cancer and Fibroblast Growth Factor Receptor. *Breast Cancer.* 1999 Oct 25; 6(4): 320-324.

Matsubara A, Kan M, Feng S, McKeenan WL. Inhibition of growth of malignant rat prostate tumor cells by restoration of fibroblast growth factor receptor 2. *Cancer Res.* 1998 Apr 1; 58(7): 1509-14.

Feng S, Wang F, Matsubara A, Kan M, McKeenan WL. Fibroblast growth factor receptor 2 limits and receptor 1 accelerates tumorigenicity of prostate epithelial cells. *Cancer Res.* 1997 Dec 1; 57(23): 5369-78.

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

● 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、歯垢の清掃だけではなく、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。

● 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。

● 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。

● 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。



図1 自作電動歯肉マッサージ器

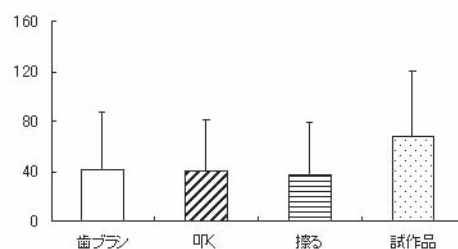


図2 各種歯肉マッサージ時の血流増加の持続時間

本研究の特徴・優位性

現在、電動の歯肉マッサージは、ゴムの歯ブラシ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

● 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する。それゆえ、環境の変化に高い感受性を示し、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は困難である。

● 研究内容

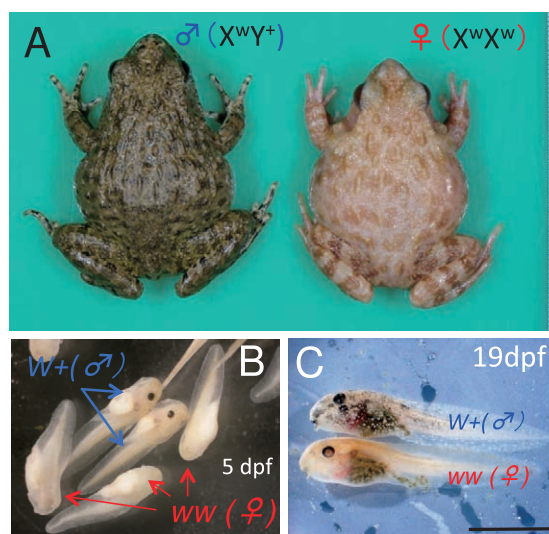
野外で見つかったカエルの色彩変異体を野生型と交配し、その雑種オスをさらに変異体メスへ戻し交配することによって子孫の性と色彩との連関を調べた。

● 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^{wY^+}), メスが全て色彩変異型 (X^{wX^w}) となった (図A)。受精後5日目の幼生で、雌雄を色彩で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。

● 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

● 研究の背景

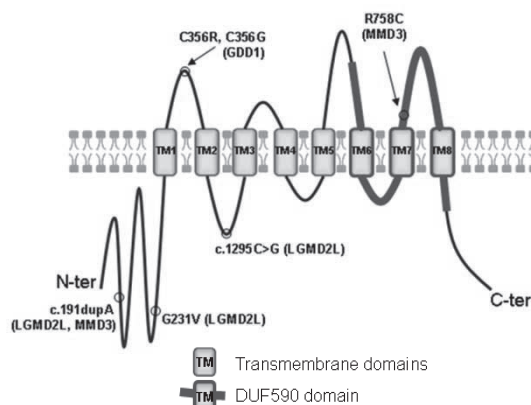
われわれ研究グループは常染色体優性の遺伝性骨系統疾患である顎骨骨幹異形成症 (GDD) と常染色体劣性遺伝する肢帯型筋ジストロフィー (LGMD2L) の疾患責任遺伝子として全 22 エキソンからなる新規遺伝子 *TMEM16E/GDD1/ANO5* の同定に成功した (Tsutsumi S et al., *Am J Hum Genet.* 2004, Bolduc V et al., *Am J Hum Genet.* 2010)。以降 *TMEM16E* 遺伝子産物の機能解析研究を行ってきた。

● 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。

● 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、*TMEM16E* 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 LGMD2L, MMD3 で同定された変異の相対的位置

● 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、現時点で他の追随を認めていない。

特許・論文・受賞

- Tran TT, Tobiume K, Hirono C, Fujimoto S, Mizuta K, Kubozono K, Inoue H, Itakura M, Sugita M, Kamata N: *TMEM16E* (GDD1) exhibits protein instability and distinct characteristics in chloride channel/pore forming ability. *J Cell Physiol.* 2014; 229(2): 181-190.
- 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.

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

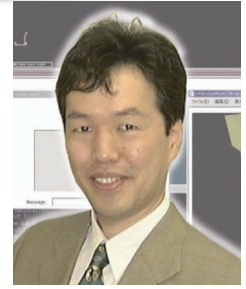
村山 長 Takeshi MURAYAMA

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

● 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。

● 研究内容

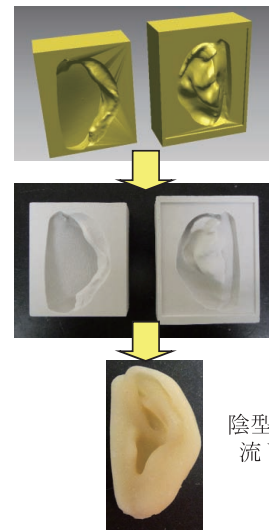
工業分野での生産システム技術を医療に応用することにより、医療でのものづくりの効率化を図る方法を検討した。具体的には、人体の一部を欠損した人のために使用する人工ボディをCAD (Computer-aided Design) /CAM (Computer-aided Manufacturing) と3Dプリンタにより製作する方法などを検討した。

● 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。

● 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。



人工耳介製作のための陰型の3Dモデル

3Dプリンタで製作した陰型

陰型にシリコン樹脂を流し込んで製作した人工耳介

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 原爆放射線医科学研究所

役職 非常勤講師

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

● 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。

● 研究内容

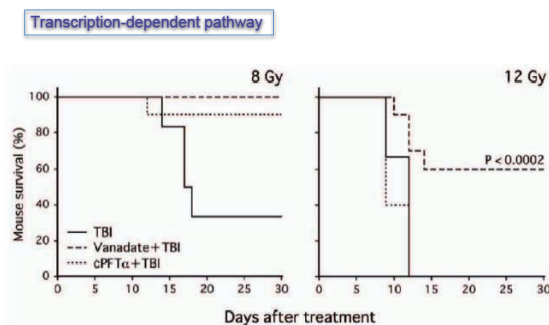
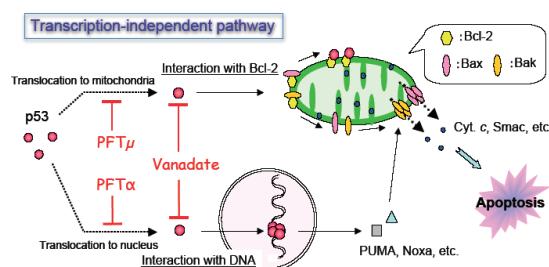
p53 依存性の放射線誘発アポトーシスを引き起こす細胞株の放射線細胞死や、放射線全身照射マウスの急性障害をモデルとして、候補化合物の p53 阻害剤としての活性評価を行った。

● 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。

● 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 Ethyol) 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

● 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。

● 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

● 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

● 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。また, 現在, 離島指定されている広島県大崎上島町と, ポピュレーション・ヘルス・マネジメントの概念を取り入れた地域包括ケアのモデルを構築し, 実施している。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

Moriyama M., Takeshita Y., Haruta Y., Hattori N., & Ezenwaka E. C.: Effects of a 6-month nurse-led self-management program on comprehensive pulmonary rehabilitation for patients with COPD receiving home oxygen therapy. *Rehabilitation Nursing*, 2013 Aug 6. doi: 10.1002/rmj.119. [Epub ahead of print]. Kazawa K, Moriyama M.: Effects of a self-management skills-acquisition program on pre-dialysis patients with diabetic nephropathy. *Nephrology Nursing Journal*, 40(2), 141-149, 2013. Yoshioka S., Moriyama M., & Ohno Y.: Efficacy of the End-of-life Nursing Care Continuing Education Program for Nurses in General Wards in Japan. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*, published online 16 June 2013, DOI: 10.1177/1049909113491133. 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

DPP Health Partners, Inc. <http://dpphp.jp/>
 広島大学大学院医歯薬学保健学研究院 応用生命科学部門 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



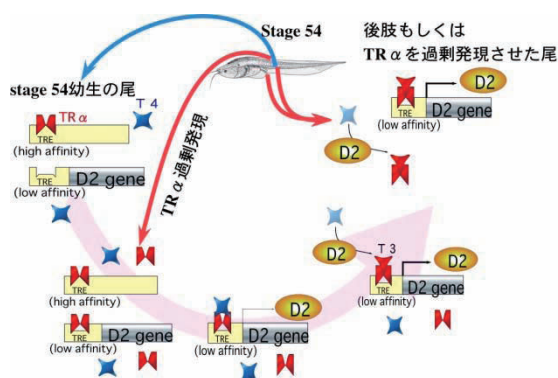
研究概要

● 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。

● 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。



● 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。

● 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

Keisuke Nakajima, Kenta Fujimoto and Yoshio Yaoita

Regulation of thyroid hormone sensitivity by differential expression of the thyroid hormone receptor during *Xenopus* metamorphosis

Genes to Cells 17, 645-659, 2012

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/%7eamphibia/YaoitaG/index.html>

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

● 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。

● 研究内容

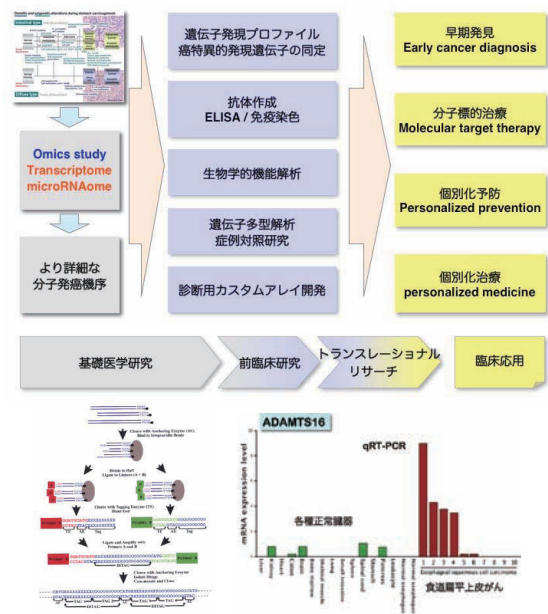
Transcriptome dissection の方法として、定量性・再現性に優れた serial analysis of gene expression (SAGE) 法と診断・治療標的として最適な膜蛋白あるいは分泌蛋白コード遺伝子を効率よく同定できる *Escherichia coli* ampicillin secretion trap (CAST) 法を用いている。対象として、食道癌、胃癌、前立腺癌を解析し、同定した新規遺伝子について機能解析を行なった。また、これらの癌に特異的な発現を示す microRNA を同定し、標的遺伝子や機能についての解析を行なった。

● 成果

世界最大規模の胃がん SAGE ライブラリーおよび食道扁平上皮がん SAGE ライブラリーを作成した。Reg IV, OLFM4, SPC18, DSC2, TSPAN8, TM9SF3, ZDHHC14, ADAMTS16, NRD1 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 miR-143/-145 や miR-148a などの microRNA を同定し、予後因子になることを示した。

● 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

特許第 5055543 号「新規癌診断法, 癌検出器具, および癌検出キット」, 特許第 5467256 号「消化器癌検出用血清腫瘍マーカー, 消化器癌検出キット, および消化器癌検出方法」, Cancer Res, PNAS, Lancet Oncol, Nature Med, Gastroenterology, Gut, Oncogene, Cancer Sci
2008 年日本病理学賞

参考 URL <http://home.hiroshima-u.ac.jp/byori1/>

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

● 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。

● 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。

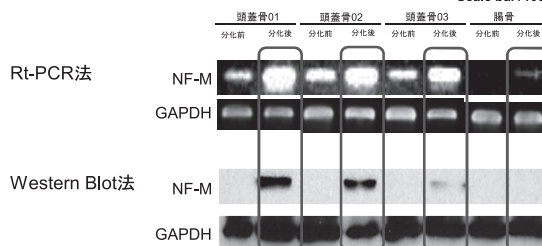
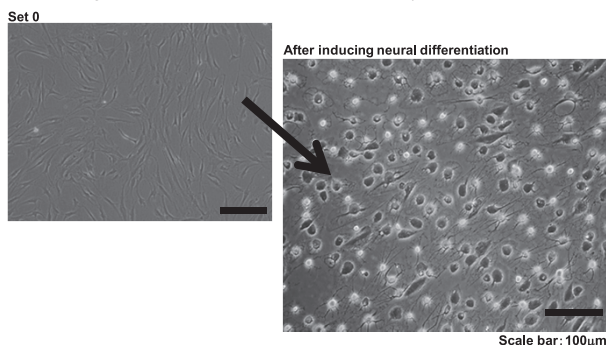
● 成果

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。

● 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

● 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。

● 研究内容

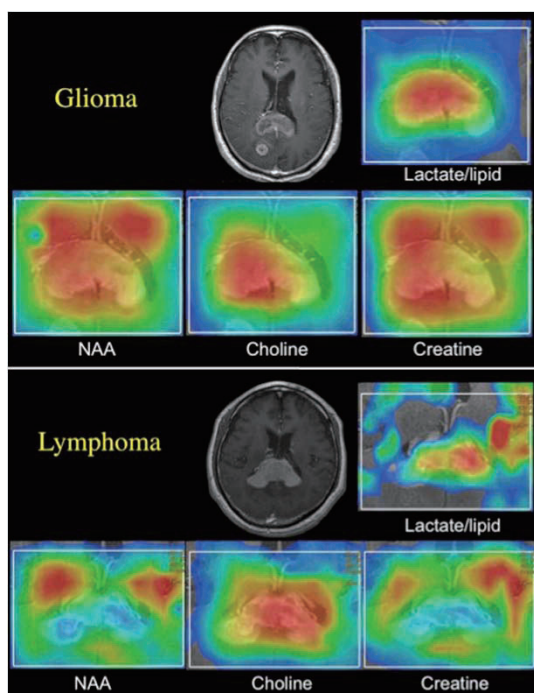
現段階は advanced MR imaging の有用性を検証している。具体的には advanced MR imaging として拡散強調画像, 灌流画像, 磁化率強調画像, MR spectroscopy (chemical shift imaging) などが挙げられるが, それぞれ個々に画像診断の診断率向上への寄与を検討している。

● 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。

● 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

J Neurosurg 2014 in press; 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>

青枯病菌高感度検出・診断・ 防除システムの開発

キーワード 青枯病, ファージバイオコントロール, 診断・検出システム, 予防・防除キット, モニタリングキット

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

● 研究内容

主要農作物の一大病害となっている青枯病の病原菌を土壤・植物体より高感度で検出し、病害の予防・診断・防除を効率的に行う。特異性の極めて高いファージの活用が特徴であり、検出には蛍光・発光標識したファージ粒子を用い、オンサイト・迅速・高感度・簡便法が可能である。予防・防除には宿主域万能ファージが利用できる。

● 実用化に向けて

この分野に関心のある企業等との共同研究・受託研究は可能である。

知見の提供, 調査, コンサルティング, 技術指導が可能である。

このテーマに関する講演, 助言などが可能である。

応用分野

農作物病害診断システム, 農作物病原菌検出システム, 農作物病予防用生物農薬, 及び青枯病防除生物農薬, 病害耐性植物品種の検定, 病害防除薬等の薬効検定

本研究の特徴・優位性

迅速・高感度（従来の 1000 倍の効率）な病原菌検出, オンサイト（耕作土壤, 農作物体）での直接検出, 環境無害・無毒・無汚染, 及び高持続性・高特異性・高安定性

特許・論文・受賞

青枯菌に対する溶菌性を示すバクテリオファージ; 特願 2004-97707

青枯れ病菌感染性バクテリオファージ; 特願 2006-047865

Microbiology153, 2630-2639 (2007); J. Bacteriol., 189, 5792-5802 (2007); J. Bacteriol., 190, 143-156 (2008); J. Bacteriol., 191, 422-427 (2007); J. Biosci. Bioeng., 104, 451-456 (2007); J. Biosci. Bioeng., in press. (2009); Virology, 384, 69-76 (2009)

参考 URL

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

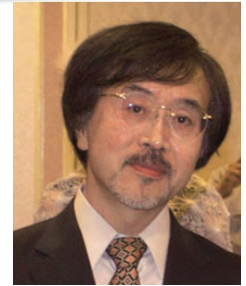
山田 隆 Takashi YAMADA

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

● 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。

● 研究内容

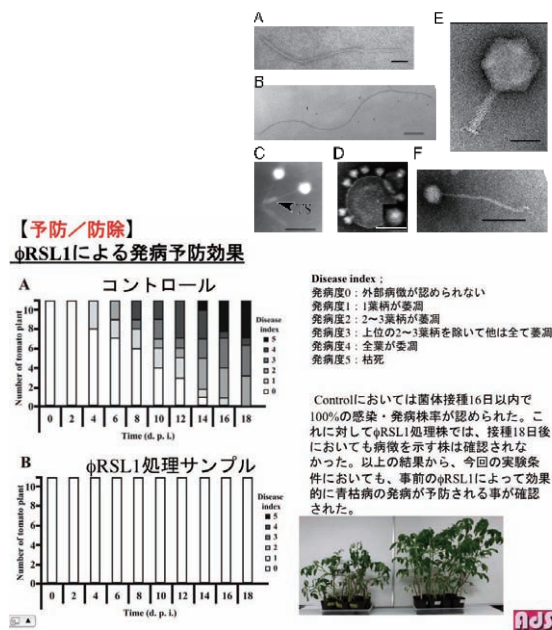
自然界の細菌の天敵はバクテリオファージである。宿主細菌を溶解して指数関数的に増殖し、宿主特異性が高いため動植物・自然生態系に対して安全である。このファージの特性を利用した青枯病のバイオコントロール技術の確立を目指した。自然界より多数のファージを分離し、その特性、ゲノム情報、殺菌効果等を高度に解析した。RSL1 は巨大な Myovirus であり、安定的に宿主青枯病菌の増殖を抑圧した。また RSM1, RSM3 は繊維状 Inovirus であり、感染により青枯病菌の病原性を完全に消失させた。これらファージで農作物を処理することにより強病原性の青枯病菌の感染を予防できる。

● 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。

● 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上がる。



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>

ウイルスの酵素を使った難分解性バイオマスを低分子化できるバイオマスリサイクルプロセスの実用化

キーワード 多糖質分解酵素, キチン, キトサン, エタノール生産

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

● 研究内容

多くのバイオマスは複雑な構造と組成をしており、従来の微生物・酵素等では分解・低分子化が不十分である。難分解性で有名なある生物に感染するウイルスから新規な強力酵素を発見した。この酵素を用いると種々の難分解性バイオマスを低分子化して多くのプロセスの原料に利用できる（例エタノール生産）。

● 実用化に向けて

1. この酵素（ウイルス）を活用するプロセスの実用化に向けて企業と共同研究を行いたい。
2. 知見の提供, 調査, コンサルティング, 技術指導が可能である。

応用分野

エタノール生産, 廃材処理, 水産廃棄物（エビ・カニ殻）のリサイクル, 機能性オリゴ糖生産

本研究の特徴・優位性

従来、バイオマスの分解にはセルラーゼ、キシラナーゼ、各種グルカナーゼ、キチナーゼ、キトサナーゼ等が用いられてきたが、これらでは全く分解できないウロン酸含有多糖を分解できる新規酵素をウイルスから発見した。この酵素の併用によってバイオマス利用効率は飛躍的に増大しエタノール等への変換が効率化できる。

特許・論文・受賞

特願 2004-202644, vAL-, a novel polysaccharide lyase encoded by chlorovirus CVK2. FEBS Lett., 559, 51-56 (2004).

参考 URL

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

● 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。

● 研究内容

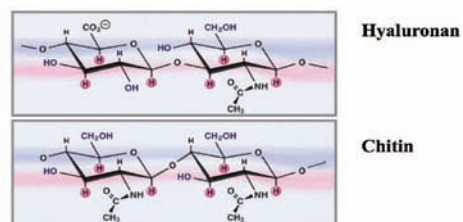
クロレラウイルスは緑藻クロレラに感染する特殊なウイルスであり多くの興味深い性質を有する。その一つが多糖質生成能であり、クロレラ細胞表面に感染直後から繊維状のヒアルロン酸、キチン質を生成・蓄積させる事を明らかにした。ウイルスにはヒアルロン酸生成型とキチン生成型及び両者生成型がある。多糖質生成のタイムコース、生成能に及ぼす環境条件の検討、蓄積多糖質の回収条件検討等を行った。ちなみにクロレラウイルスは宿主特異性が高く動植物、他の微生物等には全く安全である。

● 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。

● 実用化に向けて

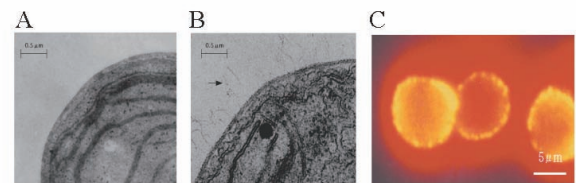
安全な生産系であり、純度も高いため医療、化粧品、食品関係への用途に最適である。生産量については限定的で、条件検討の余地がある。



<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>

病原菌・有害菌ファージを利用した 予防・診断・防除技術

キーワード ウイルス・ファージ, 植物病原菌, 環境有害藻類, 無環境汚染

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

● 研究内容

複合環境汚染や生態系混乱をおこす従来の化学合成農薬に代わるものとして、植物病原菌、環境有害藻類等に感染するウイルス、ファージを自然界より多種発見分離した。これらウイルス・ファージを用いると他の生物に影響を与えず、安全に有害生物を駆除できる。いわゆるバイオ農薬として利用できる。

● 実用化に向けて

1. この分野に関心のある企業等との共同研究・受託研究は可能である。
2. 知見の提供, 調査, コンサルティング, 技術指導が可能である。

応用分野

生物特定農薬, 病原菌診断キット, 病理学特異的標識キット, 環境モニタリング, 土壌モニタリング, 水域モニタリング

本研究の特徴・優位性

従来の化学合成農薬は複合環境汚染や生態系混乱の問題から製造中止・使用規制となる例が急増している。持続可能な環境調和型農業に欠かせない新技術を提供できる。特に温暖化と連動して今後深刻化する青枯病の対応策に具体的シーズを有する。

特許・論文・受賞

特願 2004-97707, 特願 2006-110115, 特開 2004-2777373 : New bacteriophages that infect the phytopathogen *Ralstonia solanacearum*. *Microbiology*, 153:2630-2639 (2007)

参考 URL

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

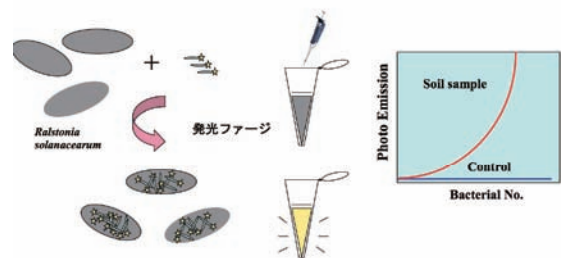
専門分野 農芸化学, プロセス工学



研究概要

● 研究の背景

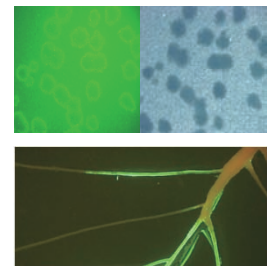
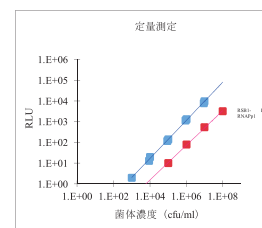
青枯病は多種の主要農作物におこる細菌感染症であり、毎年多大な被害が生じている。土壌や植物体からの高感度の病原菌検出・病害診断技術が望まれている。青枯病菌に特異的なファージを標識することによって有効な検出・診断技術が提供できる。ファージ感染は自然界における生物相互作用であるため、宿主細菌の生育環境で有効にファージを利用できる。



発行ファージを用いた青枯病菌の高感度検出

● 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。



● 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。

● 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-agriculture>

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

● 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。

● 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

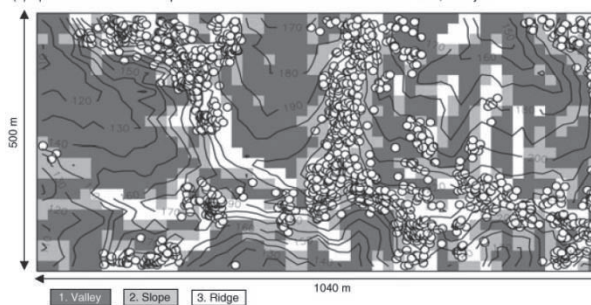
● 成果

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。

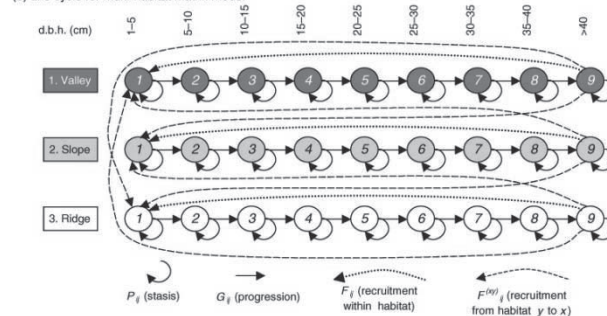
● 実用化に向けて

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。

(a) Spatial distribution of *Scaphium borneense* in three habitats at Lambir Hills, Malaysia



(b) Life cycle for multi-habitat matrix model



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
- 1) Yamada, T., Yamada, Y., Okuda, T., Flecher, C. Soil-related variations in the population dynamics of six dipterocarp tree species with strong habitat preferences. *Oecologia*, 172, 713-724, 2013.
 - 2) Yamada, T., Hosaka, T., Okuda, T., Kassim, Abu. R. Effects of 50 years of selective logging on demography of trees in a Malaysian lowland forest. *Forest Ecology and Management*, 310, 531-538, 2013.

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

● 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。

● 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。

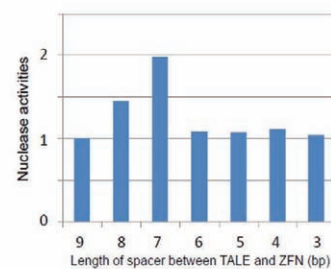
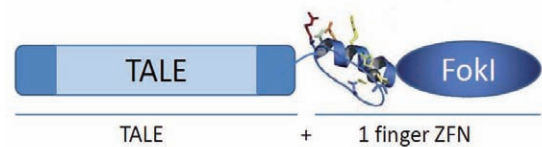
● 成果

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。

● 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。

TALE Zinc-finger Fusion Nuclease (TZFN)



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 講師

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

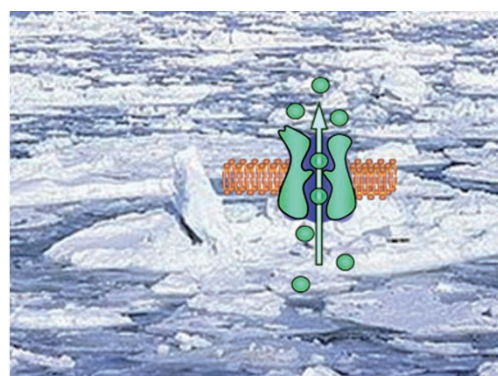
専門分野 薬学



研究概要

● 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。



● 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。

● 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。

● 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)

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

● 研究の背景

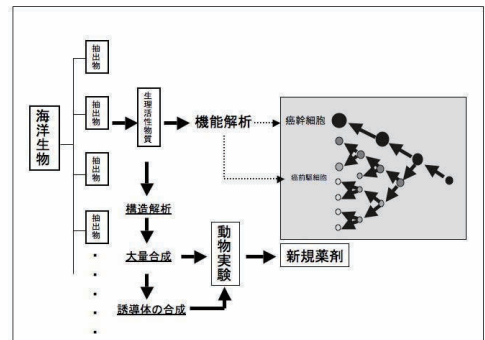
地球上の大半を占める海洋をすみかとする海洋生物は地上の生物と異なった代謝システムや生理機能を有する。海洋生物由来生理活性物質のがん細胞に対する増殖抑制効果を指標に活性の高い物質を精製し口腔がんに対する新規抗がん剤への応用を目指す（名古屋大学 小鹿研究室との共同研究）。



軟サンゴ

● 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、ヘキサン画分、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。
- ・新規生理活性物質の抗腫瘍薬としての創薬スクリーニングをヒト iPS 細胞を用いて行う。



● 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ペ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。

● 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。ヒト iPS 細胞を用いて新規生理活性物質の創薬スクリーニングを行う。

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。

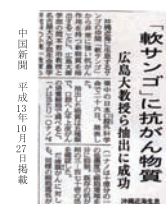
特許・論文・受賞

特許 Patent application number:PTC/JP2006/168926

論文 Kouhei Horikawa, Yukio Yoshioka, et al. Petrosiols A-E, neurotrophic diyne tetraols isolated from the Okinawan sponge *Petrosia strongylata*. *Tetrahedron* 69 101-106 2013.

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

平成 14 年 5 月 15 日付の読売新聞に掲載



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

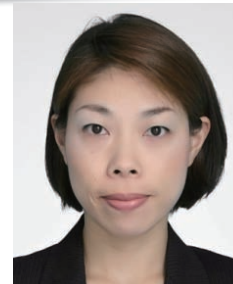
吉川 峰加 Mineka YOSHIKAWA

所属 医歯薬保健学研究院

役職 准教授

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

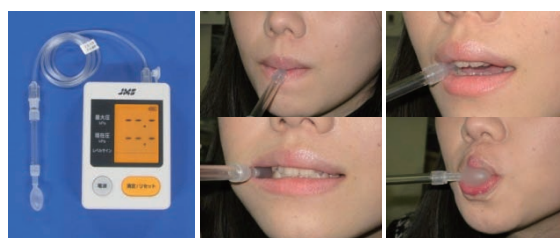
専門分野 歯科補綴学一般



研究概要

● 研究の背景

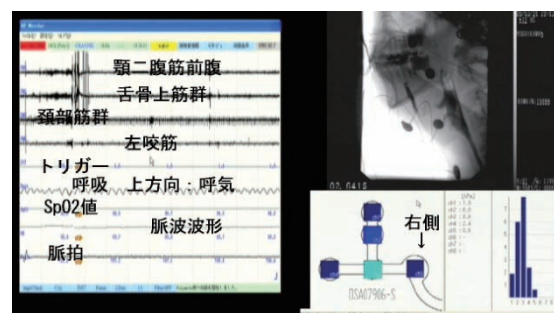
摂食・嚥下障害を有する高齢者では水やお茶などの液体はむせやすく誤嚥しやすいため、とろみ調整剤を添加している現状がある。しかしながら、とろみ調整剤の添加に関する研究は大半が物性・官能評価であり、生理学的立場からの検討はほとんどなされていない。臨床現場は経験則から調整剤を選択し、添加量を決めて対応しているのが現実であり、この問題の解決に向けて、「安全」で「飲み込みやすい」とろみ濃度に関する基準作りと嚥下障害者を対象とした摂食・嚥下機能の生理学的検証が是非とも必要である。



JMS 舌圧測定器を用いた口腔周囲筋の評価

● 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

● 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。

● 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



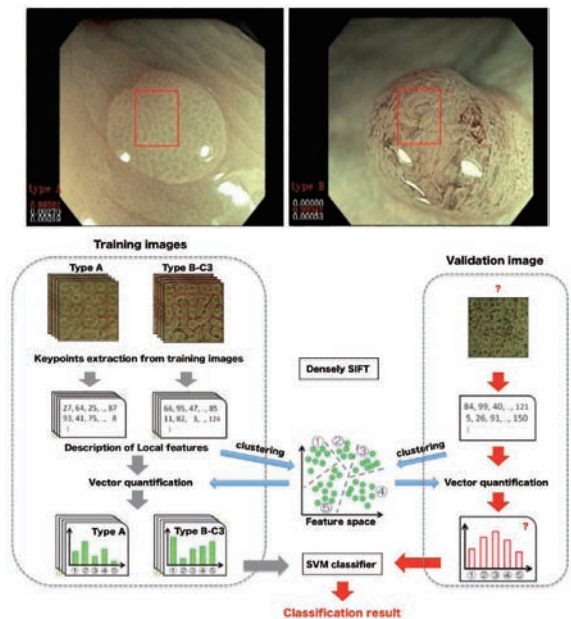
研究概要

● 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。

● 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。



● 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。

● 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

● 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。

● 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。

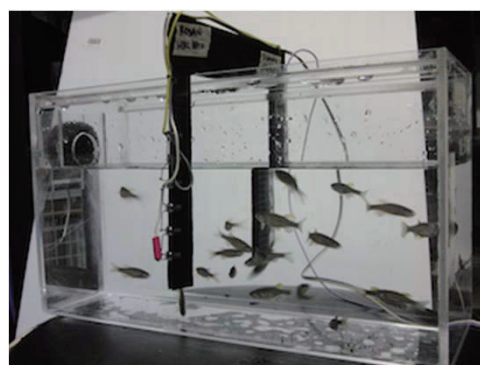
魚の気持ちを理解することを目指し, 様々な行動学的研究を行なっている。

● 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。

● 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

● 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。

● 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。



● 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。

● 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%20hyperalgesia%20following%20a%20trigeminal%20nerve%20injury.%20>

人名索引

■ あ ■

相方 浩 病院 2

■ い ■

飯田 幸治 病院 3

石井 良昌 教育学研究科 4

石田 康隆 医歯薬保健学研究院 5

伊藤 公訓 病院 6

今泉 和則 医歯薬保健学研究院 7, 8

今村 道雄 病院 9

岩坂 正和 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 10

岩永 誠 総合科学研究科 11

■ う ■

上 真一 生物圏科学研究科 12

植木 龍也 理学研究科 13

上野 勝 先端物質科学研究科 14

上野 義隆 病院 15

■ え ■

恵木 浩之 医歯薬保健学研究院 16

■ お ■

太田 耕司 病院 17

大瀧 慈 原爆放射線医科学研究所 18

大塚 攻 生物圏科学研究科 19

大塚 泰正 教育学研究科 20

大槻 俊輔 医学部 21

岡田 怜 医歯薬保健学研究院 22

岡田 賢 病院 23

岡田 貢 病院 24

岡田 守人 原爆放射線医科学研究所 25, 26

岡村 好子 先端物質科学研究科 27

岡本 康正 病院 28

越智 秀典 医歯薬保健学研究院 29, 30

越智 光夫 医歯薬保健学研究院 31

小原 勝 病院 32

■ か ■

海原 康孝 病院 33

加来 真人 病院 34

梶原 充 病院 35

加藤 功一 医歯薬保健学研究院 36

加藤 範久 生物圏科学研究科 37

加藤 幸夫 医歯薬保健学研究院 38

角舎 学行 病院 39

金輪 真佐美 自然科学研究支援開発センター 40

兼松 隆 医歯薬保健学研究院 41, 42, 43

鹿山 鎮男 医歯薬保健学研究院 44

川井 清司 生物圏科学研究科 45

河本 健 学術・社会産学連携室 46

河本 昌志 医歯薬保健学研究院

118, 119, 120

神田 拓 病院 47

菅野 雅元 医歯薬保健学研究院 48

■ き ■

北川 知郎 病院 49

北台 靖彦 医歯薬保健学研究院 50

北村 憲司 自然科学研究支援開発センター 51

北山 和子 医歯薬保健学研究院 52

木村 浩彰 病院 53

■ く ■

楠元 芳典 医歯薬保健学研究院 54

熊谷 孝則 医歯薬保健学研究院 55

栗栖 智 医歯薬保健学研究院 56, 57

栗田 雄一 工学研究院 58, 59, 116, 117

黒田 章夫 先端物質科学研究科 60, 61

■ こ ■

小泉 浩一 医歯薬保健学研究院 62

高明善 病院 63

河野 修興 医歯薬保健学研究院 64, 65

是竹 克紀 医歯薬保健学研究院 66

コン ウェン シェン 医歯薬保健学研究院 67

■ さ ■

税所 康正 工学研究院 68, 69

酒井 規雄 医歯薬保健学研究院 70

坂口 剛正 医歯薬保健学研究院 71

坂本 繁幸 病院 72

佐々木 民人 病院 73

佐藤 健一 原爆放射線医科学研究所 74

里田 隆博 医歯薬保健学研究院 75, 76

佐能 正剛 医歯薬保健学研究院 77

三本木 至宏 生物圏科学研究科 78, 79

■ し ■

島田 昌之 生物圏科学研究科 80

島本 整 生物圏科学研究科 81

清水 典明 生物圏科学研究科 82, 83

勝代 健次 産学・地域連携センター 84

■ す ■

末田 泰二郎 医歯薬保健学研究院
85, 86, 87, 88, 89, 90, 91

杉田 誠 医歯薬保健学研究院 92

鈴木 克周 理学研究科 93

鈴木 卓弥 生物圏科学研究科 94

住田 正幸 理学研究科 95

■ せ ■

芹川 正浩 病院 96

■ そ ■

曾 智 工学研究院 116, 117

外丸 祐介 自然科学研究支援開発センター 97

祖父江 育子 医歯薬保健学研究院 98

■ た ■

高野 幹久 医歯薬保健学研究院 99

高橋 一郎 医歯薬保健学研究院 100

内匠 透 医歯薬保健学研究院 101

工田 昌也 病院 102

武島 幸男 医歯薬保健学研究院 103

武知 正晃 医歯薬保健学研究院 104

竹本 俊伸 医歯薬保健学研究院 105

但馬 剛 医歯薬保健学研究院 106

田代 裕尊 医歯薬保健学研究院 107

田中 信治 病院 108

谷 亮治 病院 109

谷 為 恵三 病院 110

谷本 幸太郎 医歯薬保健学研究院 111

■ ち ■

茶山 一彰 広島大学／病院
112, 113, 114

■ つ ■

柘植 雅貴 自然科学研究支援開発センター 115

辻 敏夫 工学研究院

116, 117, 118, 119, 120

都築 政起 生物圏科学研究科 121, 122
坪田 博美 理学研究科 123

■ て ■

亭島 淳 医歯薬保健学研究院 124

■ と ■

土井 充 医歯薬保健学研究院 125
土肥 由裕 病院 126
富永 篤 医歯薬保健学研究院 127

■ な ■

中川 直樹 生物圏科学研究科 128
中島 安理 ナノデバイス・バイオ融合科学研究所 129
中島 拓 病院 130
仲田 義啓 医歯薬保健学研究院 131
中西 一義 病院 132
中野 由紀子 病院 133, 134, 135
中前 敦雄 医歯薬保健学研究院 136, 137
奈女良 昭 医歯薬保健学研究院 138

■ に ■

二川 浩樹 医歯薬保健学研究院 139
西堀 正英 生物圏科学研究科 140

■ の ■

野田 正文 医歯薬保健学研究院 141
野村 雄二 医歯薬保健学研究院 142

■ は ■

橋本 浩一 医歯薬保健学研究院 143
浜名 智昭 医歯薬保健学研究院 144
原 久美子 医歯薬保健学研究院 145
原田 佳枝 医歯薬保健学研究院 146

■ ひ ■

檜垣 徹 医歯薬保健学研究院 147
秀 道広 医歯薬保健学研究院 148
日野 孝宗 病院 149
日山 亨 保健管理センター 150
平郡 隆明 医歯薬保健学研究院 151
廣瀬 尚人 医歯薬保健学研究院 152, 153

■ ふ ■

福井 康人 医歯薬保健学研究院 154
福嶋 俊明 医歯薬保健学研究院 155
福原 幸一 理学研究科 156
藤本 勝巳 医歯薬保健学研究院 157
船瀬 広三 総合科学研究科 158
船戸 耕一 生物圏科学研究科 159
古澤 修一 生物圏科学研究科 160

■ ほ ■

本田 浩章 原爆放射線医科学研究所 161

■ ま ■

松尾 裕彰 医歯薬保健学研究院 162
松嶋 亮人 自然科学研究支援開発センター 163
松浪 勝義 医歯薬保健学研究院 164
松原 昭郎 医歯薬保健学研究院 165
松本 厚枝 医歯薬保健学研究院 166

■ み ■

三浦 郁夫 理学研究科 167
水田 邦子 医歯薬保健学研究院 168

■ む ■

村山 長 医歯薬保健学研究院 169

■ も ■

森田 明典 原爆放射線医科学研究所 170
森山 美知子 医歯薬保健学研究院 171

■ や ■

矢尾板 芳郎 理学研究科 172
安井 弥 医歯薬保健学研究院 173
山口 智 医歯薬保健学研究院 174
山崎 文之 医歯薬保健学研究院 175
山田 隆 先端物質科学研究科
176, 177, 178, 179, 180, 181

山田 俊弘 総合科学研究科 182
山本 卓 理学研究科 183

■ ゆ ■

湯元 良子 医歯薬保健学研究院 184

■ よ ■

吉岡 幸男 医歯薬保健学研究院 185
吉川 峰加 医歯薬保健学研究院 186
吉栖 正生 医歯薬保健学研究院
118, 119, 120
吉田 成人 病院 187
吉田 将之 生物圏科学研究科 188

■ わ ■

渡邊 峰朗 医歯薬保健学研究院 189

キーワード索引

■ 英数字 ■

3D CT	136	RSM	177, 181	医療機器	149
5HTT (セロトニントランスポーター)	22	RSS	181	インスリン	99, 155
Apoptosis	96	Saddle angle	33	インスリン分泌	42
BBF2H7	7	SNP	29	インターフェロン	30, 113
BRONJ	47	STAT1	23	インテグリン	153
CAD/CAM/RP	169	Statin	96	インフラマソーム	67
Candida albicans	17	T wave alternance	135	インプラント	66
CAS フリーザー	34	Th17	23		
cholangiocarcinoma	96	T 細胞分化	48	■ う ■	
CMCD	23	VEGF	62	ウイルス・ファージ	180
CT	49	Virtual Slide	103	ウイルス不活化	71
CX3CL1	17	Wnt シグナル	39	羽化	68
DAMPs	67	α 2-アンチプラスミン	144	齧蝕予防	24
diabetes	155	■ あ ■		うつ病	22
DNA	69, 140	青枯病	176, 177, 181	■ え ■	
DNA 解析	121	悪性腫瘍	151	エタノール生産	178
DNA 鑑定	122	悪性中皮腫	103	エチゼンクラゲ	12
DNA 修復	14	アクチピンA	154	エナメル器	152
DNA バーコーディング	123	アスベスト	60	エナメル質	152
DNA メチル化	22	圧力	78	エナメル蛋白	111, 152
DSA	72	アディポネクチン	37	エナメル芽細胞	152
dsb	69	亜熱帯植物	164	エノン類還元酵素	163
D-サイクロセリン	55	アポトーシス	170, 172	エピジェネティックス	48
ERCP 後膵炎	73	アメロゲニン	111	エルゴノミクス	59
ES 細胞	97, 161	アメロプラスチン	152	沿岸環境管理	12
EV	84	亜リン酸	61	嚙下	76
E-カドヘリン	144	アルコール製剤	81	炎症	131
FGF	124, 165	アレルギー	48, 67	エンドサイトーシス	99
FGFR	165	アレルゲン	162	エンドの三角	32
FISH	103	アンケート調査	18		
GM-CSF	15	安全	81	■ お ■	
HCV	29, 30, 113	安全行動	20	オーダーメイド治療	109
Helicobacter pylori	6	安全風土	20	オートファジー	41, 146
HV	84	安全文化	20	オキサアルキル鎖	156
hypoxia シグナル	39	■ い ■		沖縄	164
IGF	155	胃炎	6	オッセオインテグレーション	66
IL-1 β	189	胃癌	6	オトガイ神経	189
KL-6	64	遺残組織	137	オリゴ糖	94
LET	69	異種生産	55	オリゴペプチド	51
MAK	15	痛みの伝達物質	131	オルトバナジン酸ナトリウム	170
MRI	49	遺伝子	168	音楽療法	11
MUC1	64	遺伝子改変マウス	161		
NK 細胞	109	遺伝子組換え	159	■ か ■	
OASIS	8	遺伝子産物	168	概日リズム	101
p53	170	遺伝子増幅	82, 83	外磁場装置	31
PET	49	遺伝子多型マーカー	30, 112, 113	海綿静脈洞	72
PHV	84	遺伝子とタンパク質の注入	93	海洋性細菌	27
<i>Ralstonia solanacearum</i>	177, 181	遺伝子破壊	55	海洋生物	185
Rho キナーゼ	107	伊東細胞	54	海洋プランクトン	19
RNA 結合タンパク	101	癒し	11	カエル	167
RSL	177	医療	150	化学療法	2
				柿渋タンニン	81

家禽	140	胸腺	48	硬膜動静脈瘻	72
顎関節	75	近交系マウス	97	高齢者	186
顎関節症	153	筋疾患	168	小型魚類	116
顎骨再建	104	金属濃縮	13	呼吸波	116
顎骨誘導	154			こころ	188
確率モデル	69	【く】		子育て支援	98
確率論	68	グアニン結晶	10	骨間葉系幹細胞	174
画像解析	187	唇・舌圧	63	骨系統疾患	168
画像診断	147	クラゲ	19	骨髄	130
家畜	140	クローニング	55, 141	骨髄移植	130
過熱水蒸気	149	クロレラ	179	骨軟骨異常	47
ガラス転移	45	クロレラウイルス	179	小麦	162
がん	155			コレステロール合成	47
癌	5, 25, 109, 164	【け】		根管口明示	32
癌・間質相互作用	50	経頭蓋磁気刺激	158	根管治療	32
肝炎ウイルス	9, 114, 115	外科教育	16	コンパートメント解析	147
感覚・運動障害	132	血圧制御	46	コンピュータインタフェース	58
肝癌	29	血圧脈波	119	コンピュータ支援診断	187
癌関連遺伝子	173	血液粘度	88		
環境細菌	100	血液粘度モニタリング装置	88	【さ】	
環境ホルモン	167	血管内手術	72	細菌	93
環境有害藻類	180	血管壁	120	細菌感染	146
幹細胞	5, 31, 36, 127	結晶化	45	細菌排除機構	41
肝細胞癌	2, 112	結晶化阻害	156	再生	111, 136
間質性肺炎	64, 130	血清バイオマーカー	64	再生医療	28, 36, 38, 40
間質性膀胱炎	35	血中脂質	37	細胞機能評価	151
肝星細胞	54, 107	血糖	37	細胞死	170
感性評価	59	血流	166	細胞増殖	40
感染対策	149	ゲノム	14	細胞治療	109
癌転移	50	ゲノム編集	183	細胞培養	40
冠動脈疾患	57	健康	4	魚	188
官能検査	117	検査キット	138	作成し難い抗体の作成	160
鑑別診断	103, 175	検査試薬	160		
間葉系幹細胞	38, 52	【こ】		【し】	
間葉系幹細胞 (MSC)	40	抗ウイルス	71	ジェンダー	105
		甲殻類	19	歯科衛生士	105
【き】		抗がん剤	14	歯学	28
機械インピーダンス	118, 120	抗菌ペプチド	141	歯科補綴	186
寄生	19	口腔癌	62	歯牙誘導	154
基礎代謝	128	口腔カンジダ症	139	歯科用ドリル	32
キチン	178	口腔乾燥	145	歯間乳頭	166
キチン質	179	抗結核薬	55	時間分解 MRA	72
キトサン	178	抗酸化剤	102	色彩突然変異	95
機能的セラミックス	104	抗腫瘍効果	185	試験	71
機能的 MRI	132	恒常性炎症	100	事故防止	20
気分障害	101	甲状腺ホルモン	172	自己免疫疾患	48
客観的技術評価	16	甲状腺ホルモン受容体	172	歯根膜	34
嗅覚系	117	抗体医薬	160	歯周病	139
嗅球	117	行動	188	歯髄幹細胞	157
吸入暴露	65	行動療法	11	次世代自動車	84
教育プログラム	171	交尾	68	自然免疫	67
教材	171	酵母	51, 159	実験動物	95
共生	19, 100			疾病管理	171

自動制御	91	頭蓋内脳波	3	■ た ■	
シトクロム c	79	スケルピオン	95	体外循環	87, 89, 90, 91
歯肉	166	ステントグラフト	85	耐性	78
自閉症	101	ステントレス生体弁	86	大腸 SM 癌	108
脂肪酸	57	ストレス・コントロール	11	体力	4
脂肪酸代謝異常	106	ストレス・メカニズム	11	唾液腺マッサージ	145
脂肪分化	157	スパイン	101	唾液分泌	145
シミュレーション	169	スフィンゴ脂質	159	多剤耐性	164
シミュレーター	87, 89, 90	滑り知覚	58	多糖質分解酵素	178
集学的治療	2	スポットテスト	138	卵	121
就業環境	105			単一電子トランジスタ	129
重金属除去	13	■ せ ■		男性	105
種判別	140	性	167	タンパク質	78
消化管	94	生合成	55	蛋白質	79
消化管癌	173	生産管理	169	蛋白質生産	82, 83
消化管内視鏡	187	精漿	80	蛋白質分解	51
消毒薬	81	生殖線キメラ	97		
小児救急医療	98	生体医工学	169	■ ち ■	
小脳	143	生体適合材料	104	腸炎	15
小胞体	8	生体時計	46	超音波検査	118
食品	81	生体力学	137	腸クロム親和性細胞	54
食品加工	45	成長	121	腸内環境	37
植物	123	静的荷重齟	66	治療	102
植物生態学	182	生物学的心理学	188	治療効果	30, 113
植物バイオ	128	生物多様性	19		
植物培養細胞	163	生理活性物質	27, 185	■ つ ■	
植物病原菌	180	脊髄疾患	132	痛覚過敏	189
食物アレルギー	162	脊髄保護	87, 89, 90		
自律神経	120	摂食・嘔下リハビリテーション	186	■ て ■	
真核生物	93	セマフォリン 3A	133	低温忍容性	184
新規診断・治療開発	173	セミ	68	呈色	138
心機能	56	セメント質	152	低融点化	156
神経	143	セラミド	159	データの解析	18
神経科学	70	セリシン	37	データマイニング	74
神経行動学	188	前十字靭帯	136, 137	テキストマイニング	74
神経再生	174	洗浄	149	手指複雑動作課題	158
神経傷害	189	染色体外遺伝因子	82, 83	テロメア	14
神経障害性疼痛	125	染色体分配	14	てんかん	147
神経ペプチド	131	前立腺癌	124, 165	てんかん外科	3
神経変性疾患	70, 101			電気計測	116
人工下垂体	127	■ そ ■		電気生理学	143
人工交配	95	造影剤	31	電磁波	84
人工ヌクレアーゼ	183	早期診断	73	転写制御	46
心室細動	134	早期大腸癌	108	天然物	164
心室細動	135	象牙質	152		
新生児マス・スクリーニング	106	送血流量制御装置	91	■ と ■	
診断	162	象牙芽細胞分化	157	統計解析	18, 74
診断・検出システム	176	増殖	7	凍結精液	80
心房細動	87, 89, 90	側貌頭部エック線規格写真分析	33	凍結保存	34, 80
森林生態学	182	咀嚼機能	63	同側運動野興奮性	158
		ソマトスタチン細胞	54	疼痛学	125
■ す ■				糖尿病	139
水質監視	116			動物	140

動脈硬化	49	バイオセンサー	129	分子標的治療法	62
動脈硬化	118	バイオテクノロジー	13	分子マーカー	140
動脈硬化症	139	バイオマーカー	52		
動脈穿刺前投薬	110	バイオメカニクス	59	■へ■	
透明ガエル	95	肺癌	65	ヘルスマニタリング	119
特発性心室細動	133	肺高血圧症	126	変態	172
突然変異	167	ハイスループット分析	36		
トランスジェニックマウス	161	肺線維症	130	■ほ■	
トランスポーター	184	肺胞上皮細胞	99	膀胱鏡	35
トランスレーショナル研究	25, 26	バクテリオシン	141	放射線防護剤	170
鶏肉	122	バクテリオファージ	177, 181	放線菌	55
トリプシノーゲン2	73	発がん過程	18	保存	45
		発達	143	哺乳類培養細胞	183
■な■		パワーエレクトロニクス	84	骨	8
内視鏡外科手術	16	半球間抑制	158	ポリコム遺伝子群	48
内視鏡治療	108	半腱様筋腱	136	ポリフェノール	94
内耳障害	102	反磁性	10		
ナビゲーション	137	汎トランスポーター阻害剤	184	■ま■	
軟骨	31	ハンナー領域	35	マイクロアレイ	115
軟骨細胞	7			マイクロ注射器	93
難治性てんかん	3	■ひ■		マイクロミラー	10
		ヒアルロン酸	179	マスタードガス	65
■に■		微結晶	10	マッサージ	166
匂いマップ	117	膝	137	末梢神経疾患	132
肉	121	微細加工	36	慢性肝疾患	2
ニトログリセリン	110	膝前十字靭帯損傷	53	慢性気管支炎	65
乳癌	39	微小核	82, 83	慢性疾患	171
乳酸菌	141	微小重力環境	127	慢性疼痛	125
乳歯列反対咬合	33	非侵襲的診断	56	慢性皮膚粘膜カンジダ症	23
乳幼児突然死	106	非接触充電システム	84		
ニューラルネット	117	ビタミンA	107	■み■	
ニューロン	92	ビタミンA貯蔵細胞	54	味覚	92
ニワトリ	121, 122	ヒト	174	ミズクラゲ	12
ニワトリ型モノクローナル抗体	160	ヒト型抗体	160	ミトコンドリア	128
人間工学	59	ヒト肝細胞移植キメラマウス	77		
		ヒト肝細胞キメラマウス	9, 114, 115	■む■	
■ね■		ヒト疾患モデルマウス	161	無環境汚染	180
熱安定性	79	皮膚	159	無血清培地	38, 52
熱帯生態学	182	肥満	46	無拘束	119
粘膜免疫	100	肥満細胞	54	虫歯	111
		表面プラズモン共鳴	151	むし歯	139
■の■		品質検査	36		
脳機能画像	125	品種・個体識別	140	■め■	
脳磁図	3, 132	品種識別	122	メカニズム	78
脳腫瘍	175			メタゲノム	27
脳卒中	21	■ふ■		メタボリックシンドローム	43, 155
農薬	138	ファージバイオコントロール	176	滅菌	149
ノックアウトマウス	161	ブタ	80	免疫疾患	48
ノックインマウス	161	プラスミノーゲン/プラスミン系	144	免疫組織化学	103
ノロウイルス	81	フラボノイド	94	免疫療法	109
		ブルガダ症候群	134, 135		
■は■		フルマゼニル PET	147	■も■	
バイオアッセイ	60, 116	分子標的治療	50	模型	75, 76

模型計測	33
モデル動物	8
モニタリング	12
モニタリングキット	176

■ や ■

薬剤耐性	44
薬物	138
薬理学	70

■ ゆ ■

融解	45
有用物質生産	27
輸送体	51
指	58
ユビキチン	51

■ よ ■

予後	2
予防・防除キット	176

■ り ■

リスクの層別化	134
リスクマネジメント	150
リズム障害	46
リハビリテーション	53
リボソーム体	107
両生類	172
リン	60

■ る ■

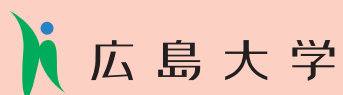
ルシフェラーゼ	60
---------	----

■ れ ■

レアメタル分取	13
---------	----

■ ろ ■

老化	102
----	-----



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>