



CONTENTS

◆研究科長より

- ・医学研究科・医学部の現況と最近の動き 1

◆学術・教育

- ・研修医体験記⑥ 5
- ・大学院教室紹介「乳腺外科学分野」 6
- ・大学院博士課程体験記⑥ 8
- 「臨床医」と「研究者」
- ・学位論文中間審査を実施して 9
- ・第55回北海道大学医学展統括とご報告 10
- ・北海道大学プレスリリースより
 - ・腫瘍免疫細胞治療・自己免疫疾患の病態解明の一助として
 - ～ナチュラルキラーT（NKT）細胞のインターフェロン γ 産生機構の解明に成功～ 12
- ・睡眠時無呼吸症候群患者の夜間眼圧変動の測定に初めて成功
- ～睡眠時無呼吸症候群と緑内障発症の関係を解明～ 12
- ・がん細胞が免疫から逃げるメカニズムの解明 13
- ・自発的に骨組織と強く結合する高強度ダブルネットワークゲル
- ～骨伝導能・軟骨再生能を有する新規ソフトマテリアル～ 14

- ・シナプスのAMPA受容体密度を制御するしくみ 15
- ・一グルタミン酸受容体GluD2は神経傷害後のシナプス回路再生に必須である— 15
- ・ジカウィルスの輸入リスクと国内伝播リスクの予測研究 16
- ・報酬への反応に関わる神経回路で神経細胞間の特殊なつながりのシナプスを発見— 16
- ・乳癌の浸潤転移・薬剤耐性分子機構とその診断・阻害法の発見 17
- ・受賞関係 19

◆訃 報

- ・高桑 榮松先生（名誉教授・元医学部長）のご逝去を悼む 20

◆お知らせ

- ・平成28年度 科学研究費助成事業採択状況 21
- ・平成28年度 財団等の研究助成採択状況 21

- 編集後記 22

1 研究科長より

医学研究科・医学部の現況と最近の動き

笠 原 正 典（かさはら まさのり）医学研究科長・医学部長



皆様には平素より医学研究科・医学部の運営についてご支援・ご協力を賜りありがとうございます。国立大学が法人化されてから12年が経過し、この4月から新たに第3期中期目標期間（平成29年度～平成34年度）が始まりました。国が

ら安定的に配分される運営費交付金は引き続き減少の方向にあり、大学が自己努力により収入を確保し、財源の多元化を図ることが今まで以上に求められています。本年5月には国立大学法人法の一部が改正され、文部科学大臣の認可を受けて、来年4月から土地等の保有資産を有効活用し、収益を伴う事業ができるようになります。また、同じく来年4月から「指定国立大学法人制度」が創設されます。これは、申請のあった国立大学法人のうち、世界最高水準の教育研究活動の展開が相当程度見込まれるものを、文部科学大臣が国立大学法人評価委員会の意見を聴いて指定し、一般の国立大学に比べて高い自

由度と経営力を与える制度です。

このような状況の下、医学研究科・医学部としても、その強みを最大限に発揮して外部資金の獲得に努め、財政基盤を強化して、より自律的な運営を行っていく必要があると考えております。ここでは医学研究科・医学部の現況と最近の動きについてご紹介します。

医学研究科の改組について

現行の大学院組織である医学研究科を、医学院（大学院学生の所属組織）と医学研究院（教員の所属組織）に改組する計画については、すでにこの場で何回かご説明してきました。この度、文部科学省から正式に医学院の設置が認められ、予定どおり平成29年度から学院・研究院に改組されることが決定しました。平成29年4月には、医学系の学院として医理工学院も新設される予定ですが、同学院の設置にかかる審査も順調に進行しています。

改組にあたり、医学院の入学定員を博士課程90名、修士課程20名とすることにしました（図1）。博士課程、修士課程ともに現定員より10名の減となりますが、これは、定員を医理工学院（博士後期課程定員5名、修士課程定員12名）に振り替える必要があること、より質の高い充実した大学院教育を行っていく必要があること、入学定員充足率を適正に管理する必要があること等の理由によるものです。

博士課程のコース編成（基盤医学、臨床医学、社会医

学の3コース）はこれまでと変わりありませんが、修士課程には従来の社会医学コースを発展させた公衆衛生学コースが新設されます（図1）。本コースは、北海道地域で初の修士（公衆衛生学）Master of Public Health (MPH) の学位を授与するコースです。米国公衆衛生大学院協会の定める認定基準で必須とされる5領域（疫学、生物統計学、社会行動科学、保健医療管理学、環境保健学）の教育を行い、行政機関や企業等で活躍する公衆衛生の専門家並びに高度な公衆衛生学の知識を持った医師・歯科医師等を養成していく計画です。標準修業年限は2年ですが、一定の実務経験を有する医師・歯科医師等は、特別選抜に合格すれば標準修業年限が1年のコースに入学することも可能です。

今後、学院・研究院化に伴い、組織の見直し、規程の改正等を行っていく必要があります。これらについては、適宜ご報告してまいります。

医学部創立100周年記念事業について

医学部の創立100周年（平成31年）まで残すところ3年になりました。この4月には皆様に趣意書を差し上げ、事業の概要をご説明するとともに寄附のお願いをさせていただいたところです。寄附金の集まり具合については、別途ご報告させていただきますが、一件で数千万円という高額の寄附をしてくださった方もおり、おかげさまで好調な滑り出しを見せております。

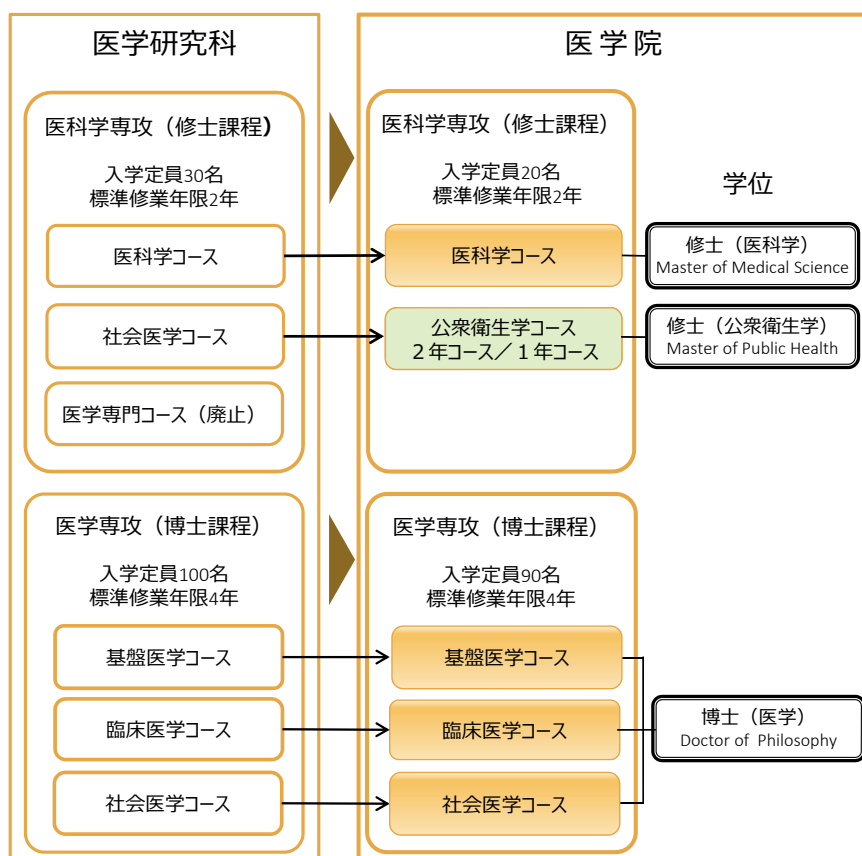


図1. 医学院への改組の概要

受け入れが決まっています。学生受け入れ実績のある協定締結校も、アイスランド大学（アイスランド）、マヒドーン大学（タイ）、香港大学（香港）、シンガポール国立大学（シンガポール）、UAE大学（アラブ首長国連邦）、ジュネーブ大学（スイス）等、世界各国にわたっています。今後、東フィンランド大学（フィンランド）、オークランド大学（ニュージーランド）、慶尚大学校（韓国）等の学生も来学します。

本学医学科学生の海外大学への派遣も活発化しています。医学部の学生は、カリキュラムが密であるため留学の機会を確保することが難しいのですが、6年次の選択実習期間を活用することより、今年度は台北医学大学（台湾）に5名、シンガポール国立大学に1名を派遣しました。さらに、来年度には、香港大学に4名、シンガポール国立大学に2名、ロヨラ大学（米国）に2名、イリノイ大学（米国）に1名を派遣することを予定しています。

学部レベルのみならず、大学院レベルの国際化も加速しています。英語のみで学位取得が可能なプログラムの提供や、海外からの受験者を渡日させずにテレビ会議システムによる面接と書類審査等で選抜する外国人留学生特別選抜制度の導入等、国際化に向けてさまざまな取り組みが進められています。これから、国境を越えた学生の交流が益々盛んになることを期待しています。

北海道大学論文指標データについて

学術論文の発表は研究科の研究力・研究活動状況を測る重要な指標ですが、この度、本学の大学力強

化推進本部 研究推進ハブURA（University Research Administrator）ステーションより、本研究科と北海道大学病院から発表された学術論文に関する情報が提供されました。分析の対象となったのは、最近10年間（平成17年～平成26年）に発表された、トムソン・ロイター社が提供する学術文献データベース Web of Science Core Collection（WoS CC）に収録されている文献です。それによりますと、医学研究科と病院から発表された論文の総数は5,575本で学内部局の中では最多でした。全論文に占める被引用回数トップ10%論文（他の研究者によって頻繁に引用される影響力の大きな論文）の比率は10.7%と触媒科学研究所、低温科学研究所、創成研究機構に次ぐ順位で、大規模部局の中では第一位でした。国際共著率（海外研究機関に所属する著者との共著論文）がやや低いことが課題ですが、医学研究科と病院は学内比較では高いレベルの研究活動を展開していることが示されました。

以上、医学研究科・医学部の現況と最近の動きについて、かいつまんでご説明させていただきました。研究科においては研究活動を質的・量的にさらに向上させるとともに、大学院教育の充実を図り、人材養成を強化していく必要があります。また、医学部医学科においては、北海道大学病院と連携して魅力的な教育プログラムを提供し、本学部で学ぶ学生が卒業後も本学において医学・医療の道を究めたいと思うような環境を提供していきたいと考えております。皆様におかれましては、引き続きご支援・ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

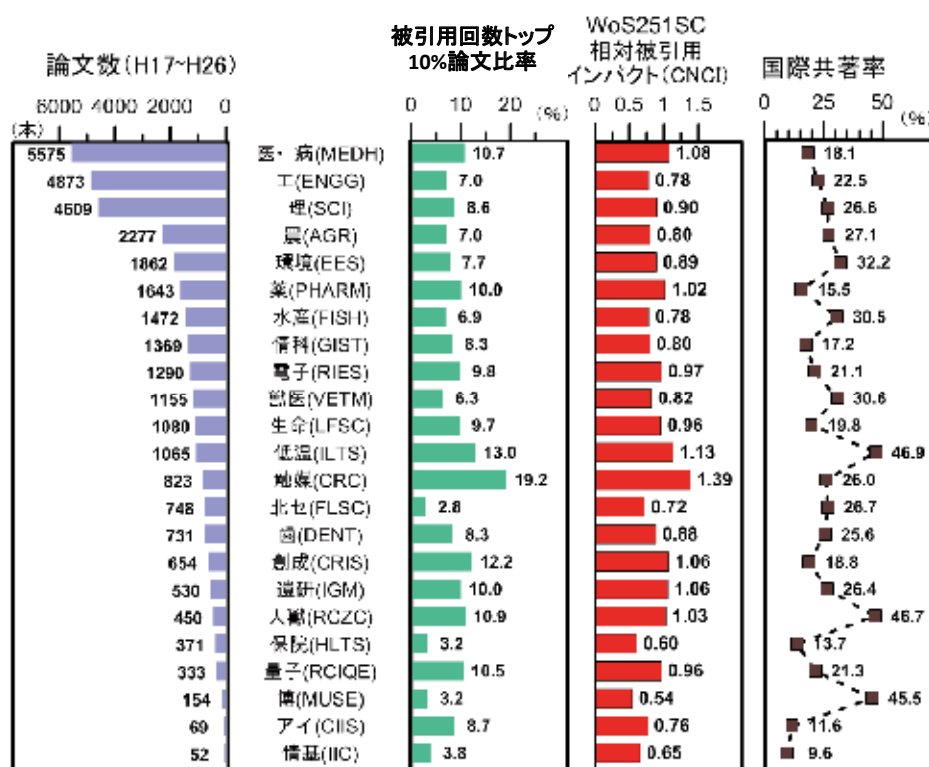


図3. 北海道大学における部局別論文発表状況

研修医体験記⑥

長 井 梓 （ながい あずさ）帯広厚生病院



私は医師4年目の長井梓と申します。昨年、北大神経内科医局へ入局させていただき、現在は北大神経内科の関連病院の一つである帯広厚生病院で勤務しております。学生時代より、神経疾患へ興味を持ち、また、北大神経内科の医局の雰囲気の良さに惹かれておりましたが、一方で、学生時代に組織学教室や腫瘍病理学教室へ出入りさせて頂いていたこともあって、基礎研究への興味を捨てきれず、卒業時点であまり明確なvisionを持てずに研修がスタートしてしまいました。

それでもとりあえず、まずは臨床を経験せねばならないというよく分からない義務感のようなものがあり、臨床研修は、北大のたすきがけプログラムで、1年目が外病院、2年目が北大病院のコースを選択しました。外病院は旭川赤十字病院を希望しましたが、同病院は神経内科の関連病院であり、大学とは異なる市中急性期病院の役割を見ることができると思ったからです。

旭川赤十字病院は、病床数560床（うち救命救急センター56床）、標榜科は主要内科をほぼ網羅した26科が揃っており、道北の救命救急の中核病院となっています。1年目の1年間で、麻酔・救急、内科は神経内科、腎臓内科、消化器内科、小児科、外科研修として産婦人科、形成外科をローテートしましたが、いずれの診療科でも豊富な症例数を経験することができました。研修医の数も同期8人、2年目3人と多すぎず少なすぎず、競合せずに十分な研修ができました。研修環境が手厚く整えられており、当直の回数は最低月3回、希望により回数を増やすことができ、忙しさを調整できる反面、やる気次第とも言えます。また特に神経内科に関して言えば、大学病院でみるような変性疾患ばかりでなく、脳卒中、てんかん、頭痛など診療の幅が広く、患者背景も、糖尿病や高血圧、脂質異常症といった生活習慣病を抱えた患者や、重篤な感染症を併発した患者が多数います。入院を契機にADLが大きく変化し、一人ひとりの人生の転機に立ち会うことも多く、総合診療的、全人的な考え方も求められました。このような経験の中で、臨床のやりがい、責任といったものを実感しました。

特に旭川赤十字病院での研修でよかった点は、救急研修だと思います。将来どの診療科へ進むにしても救急は避けては通れませんが、同病院の救命救急センターには

common diseaseから超重症患者、外傷患者まで、様々な症例が集まり、その初療を経験することはとても勉強になりました。道北ドクターヘリの基地病院でもあるため、1日数件のドクターヘリ搬送があり、研修の一環で数回程、搬送に付き添わせていただく経験もしました。乗員制限のあるドクターヘリで、何の役にも立たない研修医一人分、非常に申し訳ない気持ちもありましたが、何でも少しでも経験することは大事なことだと思い、ヘリに飛び乗ったこともいい思い出です。

余談にはなりますが、旭川は環境的にも素晴らしい街です。街はコンパクトにまとまっていて、駅前ではほとんどの用が足せます。また少し足を伸ばせば、四季を通して、美瑛や富良野で美しい景色に出会うことができます。丘にかかる夕陽、名前も知らない小さな花、並木道、冬のダイヤモンドダストなど、心をつかんで離さない景色たちです。

2年目は母校である北大に戻りました。学生時代には気づかなかったことですが、大学病院はかなり特殊な環境です。多くの医師がおり、分業化が進んでいます。最後の砦でもあり、ディスカッションが重ねられて、その結果、診断治療がなされます。学生時代には当たり前のように思っていたのですが、一つひとつのプロセスがかなり深いものです。大学病院ではほとんど、内科のローテートとなりましたが、何か手を動かすというより、患者さんをしっかり診察し、考えをまとめて、事前に綿密にプレゼンテーションを準備し、カンファレンスに臨むということがメインであったと思います。市中病院ではほとんどしなかった、文献検索や抄読会準備も、臨床的な考え方を学ぶ良い機会でした。また、初期研修としてはやや特殊かもしれませんが、病気の根本に近づきたいという思いから、病院病理部でも2ヶ月間研修させて頂きました。こういったことができるのも、大学ならではだと思います。

2年の研修を終え、反省点ばかりです。それでも、結局臨床の道を選んで、初期研修で得た経験や人とのつながりは大きな糧となっています。忙しい日々の中で、患者さんの役に立つことができる喜びや充実感は、単なる仕事や学びを超えて、人生の大切な意味です。大変なことも多いですが、周りの先生方や同僚、スタッフの方々に支えられて仕事できています。今後も初心を忘れず、励みたいと思います。

大学院教室紹介「乳腺外科学分野」

山下 啓子（やました ひろこ）乳腺外科学分野 教授

馬場 基（ばば もと）乳腺外科学分野 助教



山下 教授

教室の成り立ち

平成24年4月、北海道大学病院に外科系診療科の再編に伴い乳腺・内分泌外科が新設、また、医学研究科には協力分野として外科学講座に乳腺・内分泌外科学分野が新設されました。第一外科乳腺・甲状腺グループを母体として、山下啓子が初代教授として赴任して発足いたしました。平成25年10月、診療科および分野の名称を乳腺外科、乳腺外科学分野に変更して現在に至っています。当科は、大学院では乳癌の研究を、また診療においては乳腺疾患、特に乳癌の診療を予防から診断、治療（主に手術および薬物療法）まで一貫してイニシアチブをとって行っています。旧国公立大学では、乳腺外科あるいは乳腺・内分泌外科が独立した講座を持つところは全国でもまだ少なく、当教室は、乳腺外科の教育・研究・診療において重要な役割を期待されています。

日本では、乳癌は1990年代後半から日本人女性のがんの罹患率の第1位となり、現在なお増加の一途をたどっています。最近の統計では、日本人女性12人に1人が乳癌に罹患し、年間約6万人が乳癌を発症し、1万2千人が乳癌で死亡しています。この20年間で25歳以降のいずれの年齢層においても罹患率は約3倍増加しました。罹患率の増加に伴い乳癌に対する社会の認識も変わりつつあり、「5大がん」のひとつとして乳癌の医療に力が注がれるようになってきました。現在の乳癌の診療においては、外科医として手術を行うだけではなく、分子標的治療薬などのメカニズムの理解と、最適な治療法の選択を行うための知識、すなわち薬物療法を含めた臨床腫瘍学分野としての診療が求められます。当教室は、乳腺専門医の育成と大学院教育を軸とした教育・研究・診療を基本として、国際的な人材育成と腫瘍学の発展、および乳癌の研究と診療の向上に貢献していきたいと考えています。

平成25年9月には、第11回日本乳癌学会北海道地方会を北海道大学医学部臨床大講堂で開催いたしました。今後、北海道地方会をより活性化して北海道の乳癌診療の向上につなげたいと考えています。また、平成26年2月には、当教室と北海道がんセンター乳腺外科および地域がん診療連携拠点病院など地域の中核病院で乳癌診療に携わる医師の集まりである「北大乳腺の会」を発足し、

多施設共同の乳癌の臨床研究を開始いたしました。診療連携のみならず、乳癌診療の向上と乳腺専門医の育成、そして臨床研究の成果を世界に発信することを目的として活動しています。

乳癌の診療は放射線部、超音波センター、病理部、外来治療センター、緩和ケアチーム、臨床遺伝子診療部、口腔ケア連携センターなど、およびすべての診療科のサポート（チーム医療）体制が不可欠です。研究においても多くの分野の御支援のもと共同研究を行っています。

当教室では、エストロゲン受容体陽性乳癌を主な研究テーマとしています。現在行っている主な研究を下記に記します。

1. 乳癌の生物学的特性と宿主の要因に基づいた適切な治療法の開発に関する研究

現在、日本人女性の乳癌においては閉経後女性が6割を占め、そのうち8割が女性ホルモン依存性に発生・進展するエストロゲン受容体陽性乳癌です。すなわち、閉経後のエストロゲン受容体陽性乳癌は日本人女性乳癌全体の5割を占めています。閉経後エストロゲン受容体陽性乳癌においては、再発抑制目的の内分泌療法（ホルモン療法）としてエストロゲン産生を抑制するアロマターゼ阻害剤5年投与が第一選択として推奨され、広く行われています。しかしながら、アロマターゼ阻害剤抵抗性の症例が存在し、術前内分泌療法として使用した場合に腫瘍縮小効果を認めない症例、術後5年間のアロマターゼ阻害剤内服中に再発をきたす症例、あるいは術後5年以降に再発をきたす症例（晩期再発；全再発症例の半数を占めます）が存在します。

本研究は、閉経後エストロゲン受容体陽性乳癌において第一選択として使用されているアロマターゼ阻害剤の効果と予後に関する生物学的および宿主要因を見出すことを目的として、「北大乳腺の会」の先生方との多施設共同、前向き観察研究として行っています。大学の症例では、生体試料管理室の支援のもと、乳癌組織や血液検体を継続的に採取・保存しています。

エストロゲン受容体陽性乳癌は術後5年以降に再発する晩期再発乳癌が存在します。晩期再発乳癌の予測因子を同定して適切な治療法の開発に繋げる研究も行っています。晩期再発乳癌の研究は2013年度の日本乳癌学会班研究に採択され、全国9施設の先生方と共同研究を行ってきました。現在は、コンパニオン診断学研究部門の支援のもと、晩期再発に関与する遺伝子を同定する研究を進めています。

2. エストロゲン依存性乳癌の発症メカニズムの解析： 易罹患性の同定と発症予防へ

日本人女性の乳癌罹患率はこの20年間で約3倍増加しましたが、増加分のほとんどはエストロゲン受容体陽性乳癌です。現在、エストロゲン受容体陽性乳癌が閉経前女性の9割、閉経後女性の8割を占めます。激増している日本人女性のエストロゲン受容体陽性乳癌の発症予防は急務であり、そのためには高危険群を同定する必要があります。私たちは日本人女性のエストロゲン受容体陽性乳癌の危険因子を同定して高危険群選別モデルを作成する研究を、公衆衛生学分野の支援のもと行っています。

本研究では、北海道対がん協会の協力を得て健常人女性1000人の生活習慣などの情報と血液サンプルを採取しました。高危険群女性には乳癌検診を奨励して早期発見を、また内分泌療法剤による発症予防に繋がたいと考えています。さらに、危険因子を同定することにより発症メカニズムの解明を行っていく予定です。

乳癌検診は現在、マンモグラフィ（土超音波検査）で

行っていますが、検診受診者のみならず医療従事者にも非常に負担がかかっています。もっと簡便に、検診受診者も医療者にも負担がかからない検診機器を産学連携で開発中です。検診も個別化の時代です。個々のリスクに応じて乳癌を適切に予防することにより、乳癌で苦しむ方を少しでも減らすことができればと願って研究を進めております。



乳腺外科学分野オリジナルピンクリボン



乳腺外科学分野集合写真

大学院博士課程体験記⑥

「臨床医」と「研究者」

高 階 太 一 （たかしな たいち）北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野



今、この文章を読んでくださっている方々の中にも、大学院入学をご検討されている方がいらっしゃると思いますが、大学院に対してどのような印象をお持ちでしょうか？崇高なリサーチマインドを持って、「世界を変えるような発見をしたい！」と考えてい

らっしゃる方もいれば、「目の前の患者さんの命を救うことに全力を尽くす」ために臨床の道を邁進しようとお考えの方、あるいは「研究なんて難しいことは自分には無理なのではないか」と尻込みしてしまっている方もいらっしゃるかもしれません。

私は元々最終的に臨床医として働いていきたいと考えており、大学院への入学に関しては正直迷った時期もありました。臨床医を志している大抵の方がそうではないかと思いますが、後期研修を経て臨床医としての仕事が段々面白くなってきますし、体力もあってバリバリ働ける数年間を臨床から離れて良いものかと。

しかしながら、真摯に臨床に携わっている方々にとっては、日々答えの出ない難問に直面することも多いのではないかと思います。また、近年、医学・生命科学は爆発的な勢いで進歩してきており、それに伴って診断法や治療法も目まぐるしく進化しております。私はまだ駆け出しとはいえ臨床医として働くうちに、そうした臨床医学の進化の背景・過程について知りたいという思いが強くなり、またこのまま臨床医を続けていてもそのような根源的なことを深く理解することはできないかもしれないという不安もあったため、最終的に大学院の入学を決意しました。

私の研究は肺癌の **epigenetic** 治療をテーマとしたものでした。現在、癌の治療は **genetic** な異常を標的とした

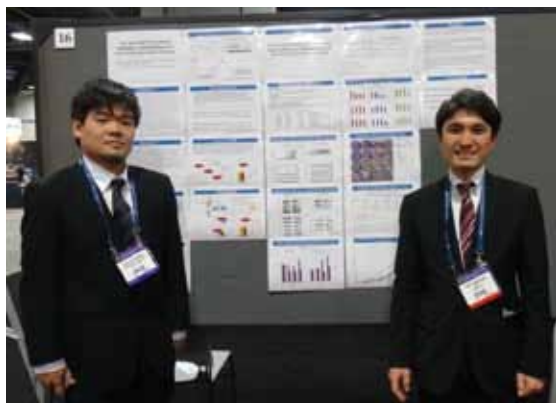
治療が全盛ですが、標的となる遺伝子異常を有する患者さんは限られており、また治療薬に対する抵抗性が出現することで再発をきたしてしまうことも大きな問題となっています。昨今、癌の発症や増大には **genetic** な異常だけでなく、**epigenetic** な異常も深く関わっていることが判明してきており、そうした **epigenetic** な異常を標的とした治療の有効性に関する報告も各種癌において増えてきました。今回、私はこのような意欲的なテーマを与えて頂き、とても運が良かったと思います。

臨床では未だ使用されていない様々な化合物を細胞やマウスに投与し、その効果や機序を検討する日々。結果が出ず、悶々とする時もありましたが、現在臨床で用いられている診断法や治療法も先人の方々の奮闘を経て世の中に出て、現在多くの患者さんの命を救っているのだと考えると胸が熱くなり、もう一頑張りしようと思直すことができました。

私は幸い素晴らしい指導者、同僚に恵まれ、自分の研究成果を論文という形で何とかまとめることが出来ました。論文がアクセプトされた時のあの達成感は他では中々得難いもので、心の中でサーッと雲が晴れるような本当に清々しい気持ちになりました。

また、学会、研究会などを通じて、大学院に入学しなければ出会うことがなかったであろう人々と知り合うことができ、経験出来なかったであろう体験を経験できたこともその後の医師人生のみならず人生そのものの幅を広げてくれました。

余談ですが、私は研究が煮詰まった時に気分転換をかねてランニングを始めたのですが、研究が上手いかわいもどかしさをパワーに変えて打ち込み、その趣味が高じて全国各地のマラソン大会に出場するようになってしまいました。これも大学院生活の成果の一つだったかもしれません。



2014年米国癌研究学会（AACR）にて



第67回富士登山競走にて

そもそも臨床現場に立つ医師に研究は不要なのでしょうか？「臨床医」と「研究者」は全く別物だと考えてしまいがちですが、診療においては患者さん、研究においては得られたデータを前にして、なぜかと疑問を持ち、その疑問に真摯に対応していくという姿勢は両者に共通しているものではないかと思います。私は現在臨床医として働いていますが、そのような姿勢を保ち続けるための胆力が研究生生活を通じて鍛えられたと思います。

臨床医として目の前の患者さんを救うことを目標にし

ながら、それと同時に研究を通じて、新しい診断法や治療法を創り出すことの一助を担うことが出来る。このような素晴らしい経験ができた大学院生活は非常に有意義なものでした。

もし、まだ大学院への入学を逡巡されている方がおりましたら、是非入学されることをお勧めします！私自身もこの経験を踏まえて、今後も自己研鑽に励んで参りたいと思います。

学位論文中間審査を実施して

渡 邊 雅 彦（わたなべ まさひこ）教授 研究科教務委員会委員長

平成21年度より導入された医学研究科博士課程中間審査は、今年で8年目を迎えました。この中間審査では、博士課程3年次の5月の段階で、Ⅰ．研究立案能力（研究の目的、計画、方法）、Ⅱ．研究遂行能力（知識・技能の修得、具体的な成果）、Ⅲ．問題探索・解決能力（結果の解釈の論理性、今後解決すべき問題点の整理）の評価項目に対して、キーワードマッチング方式で選出された3名の審査員（指導教員は審査員から除外）が評点をつけます。さらに、共通コア科目の修得単位状況に対する評点を合わせて、50点満点で総合得点を付けます。総合得点が21点以上で合格となり、不合格の場合は最終学年となる翌年の5月に再審査を受けることになります。この中間審査に合格しない限り、最終審査を受けることはできません。また、一昨年より秋入学者を対象として11月の中間審査も開始しました。

今年は、5月2日から5月20日までの期間に、82名の博士課程学生が中間審査を受け、2名を除いた80名が合格となりました。審査員から指摘されたコメントも参考に、これら合格者は次年度の最終審査に向け学位論文の完成を目指すことになります。一方、不合格となった2名は来年5月の中間審査にパスすれば最終審査を受けることができるようになります。中間審査導入の目的は、博士課程における指導を所属分野の指導教員に丸投げするのではなく、課程の中途において研究の進捗状況や方向性を研究科として指導することにより、4年間という標準履修期間で円滑な学位取得を促進し、独創的でより高いレベルの研究成果へと導くことが重要な目的です。そのため、審査コメントを中間審査評価表として指導教員と大学院生に送付してその指針として活用し、さらに中間審査終了後も審査員と積極的に連絡をとり指導・助言を受けるよう促しています。

過去8年間の中間審査の結果を振り返ってみると、受験者の大部分は中間審査に合格していることがわかりますが、若干名の不合格者が毎年出ていることも事実です。総合得点の平均値も30点台半ばのまま推移しています。中間審査導入による効果の評価は、彼らが入学した2年前の入学者数と標準履修期間で修了を向かえる翌年度の学位取得者数の比率として見ることも重要です。平成21年度～平成26年度に中間審査を受けた学年の標準履修期間での学位取得率は下表のように、概ね50%前後と低い比率のまま推移しております。これは、博士課程学生の大半を占める臨床系大学院生が、診療や病院勤務などの過密なスケジュールの中で研究に専従する期間や時間が制限されたり、休学していることが主な原因です。しかし、臨床研究も含めた医学研究を通して行う人材育成と高いレベルの研究成果の生産が、将来の医学研究科の命運を握っていることを考慮すれば、改善に向けた取組みを継続的に行っていくことが重要であることを物語ります。今後とも、研究科教職員皆様のご協力をお願いします。

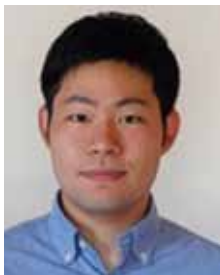
	中間審査の 受験者数	中間審査の 合格者数 (%)	中間審査の 総合得点 (平均値)	標準履修期間での 学位取得率*
平成21年度	92名	88名 (95.7)	—	51.6%
平成22年度	92名	90名 (97.8)	35.1	59.4%
平成23年度	74名	74名 (100)	32.9	59.3%
平成24年度	84名	83名 (98.8)	36.2	55.0%
平成25年度	62名	59名 (95.2)	34.2	48.9%
平成26年度	97名	94名 (96.9)	35.7	56.0%
平成27年度	87名	87名 (100)	35.3	50.6%
平成28年度	82名*	80名 (97.6)	35.2	

*例えば平成21年度に中間審査を受けた学年の学位取得率は、平成19年度の入学者数と平成22年度の学位取得者数から算出しました。ただし、平成22年度学位取得者のうち履修期間3年で短縮修了した者は、入学年度が平成20年度となるので、翌年度の人数に含めています。

※平成28年度は、10月入学者対象の中間審査受験者数等は含んでおりません。

第55回北海道大学医学展統括とご報告

松 井 優 祐（まつい ゆうすけ）第55回北海道大学医学展実行委員長 医学科4年



今年度の医学展は6月4日、5日に開催しました。5日には天候にも恵まれ、2日間合わせて約4000人の市民の皆様にご来場いただき、今年度も大盛況となりました。開催回数も今回で55回を迎え、過去54回分の意志と歴史を受け継ぎ、その企画を時代に合

わせて変えつつも、市民と医学・医学生の交流を第一の意義と考え、医学部学友会のご支援のもと北大祭期間中に開催されております。

第55回医学展は、医学展主導の企画5つ、外部団体企画2つ、医学部部活動による模擬店7つで構成されております。以下、企画ごとに当日の様子をご報告致します。

《検査体験企画》

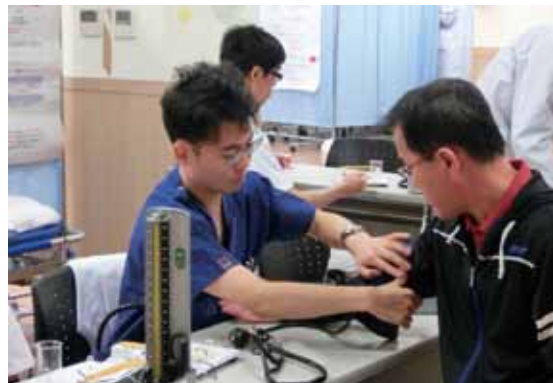
検査体験企画では例年と同様「心検査体験」「肺活量測定」「血管年齢・骨密度測定」、そして5・6年生スタッフが中心となって「いがくの窓口」を実施致しました。体験して頂いた検査の結果は医学生によるデモンストレーションのため有効性はありませんが、多くの来場者の皆様にこれらの検査についてその意義を知っていただく機会となりました。

心検査体験企画では心電図と心エコー及び腹部エコー体験を行い、検査の仕組みや各臓器の役割などについて説明しました。検査自体を受けたことはあっても、内容については知らなかったという方も多く、大いに楽しんでいたと思います。

肺活量測定体験部門ではスパイロメーターとパルスオキシメーターを用いた呼吸機能検査及び血中酸素濃度検査を体験していただきました。来場者は比較的小年を召した方が多く、その関心度の高さがうかがえました。

血管年齢・骨密度測定ブースは、来場者の方に血管年齢と骨密度を測定していただくものです。血管年齢・骨密度測定ブースはたくさんの方々にお越しいただいており、特に高齢者の方々の中には動脈硬化に関心をもつ人も多く、血管年齢測定ブースで1時間前から順番を待つ方もいらっしゃいました。

自分が医師の立場になって聴診や腱反射を体験できる、いがくの窓口ブースは子供達に人気で、説明を受けながら熱心に聴診器に耳を澄ませる様子が印象的でした。私たちとしてもこの体験を通して1人でも多くの子供達が、将来医師を志すきっかけとなることを心より願っております。



「いがくの窓口」企画の様子

以上の内容から成ります検査体験企画を通して市民の皆様健康増進により一層の興味関心を持って頂き、今回の医学展をきっかけに検査に親しみを覚え、健康診断に興味を持って貰い、またそれが病気の早期発見につながればとても嬉しく思います。また、私たち医学生にとっても来場者の皆様との交流は将来の医師像を考える上での良い機会となりました。

最後に、今年度も検査体験企画の開催には株式会社常光様、北海道大学病院各医局及び医学研究科各分野の皆様、保健センターの皆様、その他多くの皆様にご協力を賜りました。この場をお借りして、厚く御礼申し上げます。

《救急体験企画》

救急体験企画では、「ドクターヘリ見学会」「心肺蘇生講習」「民間救急車見学会」「献血の呼びかけ」の4つの企画を行いました。

ドクターヘリ見学会では、手稲溪仁会病院を基地病院とする道央ドクターヘリを北海道大学病院の駐機場に招き、約30分限定の見学会を行いました。当日は天候にも恵まれ、たいへん多くの方々にご来場いただき、そしてドクターヘリも無事定刻通り会場に着陸しました。心肺蘇生講習では、BLS人形とAEDの練習機を用いて来場者の方々と共に実際に手を動かして心肺蘇生法を体験していただきました。民間救急車見学会では、民間救急車業務を行う企業の方に御協力いただき、実際の民間救急車を招いて見学会・民間救急車に関する説明を行うとともに、スタッフが救急車の適正利用について呼びかけました。民間救急車の内部も見学することができ、その役割についてご理解いただけたと思います。「献血」企画では、日本赤十字社に御協力いただいて医学展来場者に献血の協力の呼びかけを行い、多くの方に献血に御協力をいただくことが出来ました。多くの献血が初めての

方々にも御協力をいただき、この医学展での献血が継続的な献血への一歩となることを切に願っております。

最後に、救急体験企画の実施にあたりまして御協力下さいました北海道大学病院救急部の皆様、手稲溪仁会病院の皆様、北海道大学病院総務課の皆様、卒後臨床研修センターの皆様、北海道大学病院医療安全課の皆様、北海道赤十字センターの皆様、株式会社札幌民間救急サービス様など多くの方に御協力を賜りました。厚く御礼申し上げます。

《科学体験企画》

科学体験部門は今年も5つの企画を用意し、実施しました。

「手洗いチェッカー」にはお子様からお年寄りの方まで多くのご来場をいただき、手洗いと衛生に関する関心度の高さがうかがえました。「脳波」は例年通り今年も大盛況で、特に「Necomimi」は老若男女様々な方に体験していただき、装置の耳が動く「あっ、動いた!」と多くの方に喜んでいただけたのが印象的でした。「パスタde骨格」はお子様に大盛況で、パスタで骨格標本を作っていただき、喜んで持ち帰っていただきました。「味覚の不思議体験」ではミラクルフルーツもギムネマ茶も老若男女問わず人気で、終始賑わいをみせていました。「病気をつきとめよう!」は、今年度からの新企画として実施しました。病気になった身体の組織を顕微鏡で観察するコーナーを設け、来場いただいた市民の皆様様に“病気を見る”という体験をしていただきました。さらに当日は、病理学教室の先生に特別にご許可を頂き、亡くなられた患者様とそのご家族が教育のためとして提供してくださった臓器を展示させていただきました。初めて目にする本物の臓器に驚かれる方がほとんどでしたが、手袋をはめて実際に病変部を触っていただき、スタッフによる解説を聴いて、人の身体や病気について普段できないような貴重な体験をしていただけたと考えております。

最後にこの病理企画の実施に際しましてご協力いただきました田中仲裁教授、医学研究科腫瘍病理学分野の皆様様に厚く御礼申し上げます。

《ハンディキャップ体験企画》

今年のハンディキャップ部門では、「車いす体験」「妊婦さん体験」を、また新企画として「視覚障害体験」を実施しました。車いす体験では実際に車いすに乗っていただき段差などの障害に対する体験をしていただきました。妊婦さん体験では妊婦ジャケットを着た上で、座る・立つ・仰向けになるなどして妊婦さんの大変さを体感していただきました。視覚障害体験は札幌視覚支援学校のご協力のもと、全盲の状態を模して歩く、また全盲の方の歩行を手助けする「全盲体験」、及び白内障や視

野が狭くなった状態でサイズや色の違う文字を見たり、迷路を解いてみるという「弱視体験」の2つを実施しました。

当日は大人の方、お子様問わず楽しんでいただきました。「思っていたよりできること/できないこと」の発見を通じて、ハンディキャップについてより正しい理解をするきっかけ作りにも成功したように感じています。

《講演会企画》

今年度の講演会も昨年に引き続き、医学部公認サークルの国際医療協力勉強会なまらambitiousに協力をお願いすることで実現しました。今年度は、国際保健NGOであるシェア＝国際保健協力市民の会の活動に長年従事されてきた看護師、地域保健専門家の工藤芙美子さんに「どうやって守る?!みんなの健康―国際保健の現場から:プライマリ・ヘルス・ケアという発想―」と題する講演をしていただきました。多くの発展途上国での活動の中で、一貫して大切にしてきた考え方であるプライマリ・ヘルス・ケアとは、どのようなものなのであるかをご教示いただきました。地域の人々の主体性をもとに、私たちの健康に対する意識をどのように芽生えさせ、実現させていくか、そして、治療へ至る前の予防というものの大切さを改めて学ぶ機会となったと考えております。

第55回北海道大学医学展は以上のような企画で実施し、今年度も大きなトラブルはなく無事終えることができました。

今年度の医学展開催に際しましてご支援・ご協力くださいました大学各局、企業、法人の皆様様にこの場をお借りしまして、重ねて御礼申し上げます。

なお、医学展の企画詳細に関しましては第55回北海道大学医学展ホームページ (<http://hokudai-igakuten.org/>) をご覧ください。また、私ども北海道大学医学展実行委員会へのご意見・ご要望などございましたら、医学展実行委員会のメールアドレス【office@hokudai-igakuten.org】まで御連絡いただけますようお願い申し上げます。



第55回北海道大学医学展集合写真

各研究のホームページ掲載内容はこれから <http://www.hokudai.ac.jp/?lid=3>

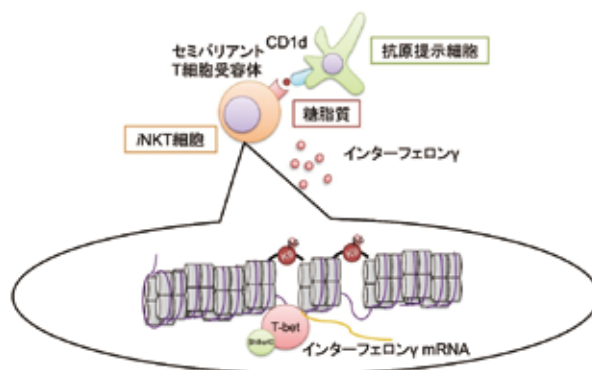
腫瘍免疫細胞治療・自己免疫疾患の 病態解明の一助として ～ナチュラルキラーT（NKT）細胞のイン ターフェロン γ 産生機構の解明に成功～

清 野 研一郎 遺伝子病制御研究所 免疫生物分野 教授
渥 美 達 也 免疫・代謝内科学分野 教授

ナチュラルキラーT（NKT）細胞は自然免疫担当細胞の一つで、体内に異物が侵入するとインターフェロン γ （IFN γ ）などの様々なサイトカインをすばやくかつ大量に放出する性質を持ちます。このサイトカインの働きによりその他の免疫担当細胞が活性化され、侵入した異物を排除するための免疫応答が引き起こされます。過去の報告では、NKT細胞の放出するIFN γ は腫瘍転移抑制に重要な役割をしていることが示されており、NKT細胞をがん患者に投与することで一部の患者に治療効果を示しているという報告もあります。また、NKT細胞は感染症や喘息、関節リウマチなどアレルギー・自己免疫疾患とも関わりがあるとされています。しかしながら、その重要な働きを持つIFN γ がどのような機構によってNKT細胞で産生されているかについては明らかになっていませんでした。我々はそのメカニズムを解明する研究を行い、Basic helix-loop-helix member family e40（Bhlhe40）という因子が、NKT細胞のIFN γ 産生に重要な働きを担っていることを明らかにしました。

Bhlhe40は元来生体リズムを司る時計遺伝子の一つとして注目された転写因子の一つですが、その後樹状細胞分化にかかわるなど様々な働きが見つかり、Bhlhe40ノックアウトマウスは全身性エリテマトーデス様の自己免疫病態を発症することが知られています。本研究ではBhlhe40ノックアウトマウスのNKT細胞ではIFN γ の産生が低下していることとメラノーマ細胞の転移抑制能が低下していることがわかりました。このインターフェロン γ の産生低下の原因を分子生物学的に検討したところ、Bhlhe40はT-betと呼ばれる転写因子に結合し、インターフェロン γ 領域のヒストンアセチル化に影響を与えることで、インターフェロン γ の産生を制御していることがわかりました。

本研究の成果は、将来的に腫瘍に対するNKT細胞治療の改善や自己免疫疾患の病態解明に役立つと考えられます。



【掲載論文】

Kanda M, Yamanaka H, Kojo S, Usui Y, Honda H, Sotomaru Y, Harada M, Taniguchi M, Suzuki N, Atsumi T, Wada H, Baghdadi M, Seino K.
Transcriptional regulator Bhlhe40 works as a cofactor of T-bet in the regulation of IFN- γ production in iNKT cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016.

（研究発表プレスリリース掲載日 2016.5.31）

睡眠時無呼吸症候群患者の夜間眼圧変動の 測定に初めて成功 ～睡眠時無呼吸症候群と緑内障発症の関係を を解明～

新 明 康 弘 眼科学分野 助教
石 田 晋 眼科学分野 教授

睡眠時無呼吸症候群患者（Sleep Apnea Syndrome: SAS）では、緑内障の有病率が正常人の約10倍と高いことが知られていますが、何故、緑内障を発症しやすいのかその理由は分かっていませんでした。緑内障では眼圧が上昇することなどで視神経が障害されます。眼圧は前房水の循環によって決まりますが、前房水は最終的に静脈系に流れこむため、心臓がある胸腔内圧の影響を受け、心拍や呼吸とも関係するため、無呼吸発作は眼圧に影響を与えていると考えられます。

本研究ではセンシメッド社（スイス、<http://www.sensimed.ch/en/>）が開発した新しいコンタクトレンズ型眼圧計を用いることで、患者の睡眠を妨げることなく、眼圧を持続的にモニターしました。同時に睡眠ポリグラフ（睡眠中の脳波、呼吸、筋電図、心電図、いびき、酸

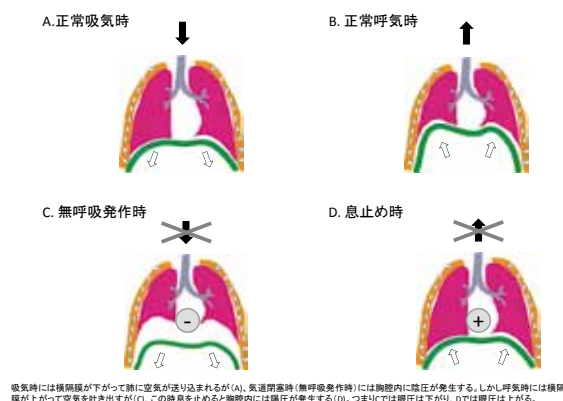
素飽和度を測定)を記録しました。

測定した眼圧を、睡眠ポリグラフの結果をもとに、呼吸が停止している時と呼吸が停止していない時に分けて比較し、無呼吸発作が眼圧に与える影響を調べました。

通常、息を止めた時には胸腔内圧が上がるため、眼圧は上昇しますが、無呼吸発作の場合にはむしろ気道閉塞により、息が吸い込めなくなるため、胸腔内圧が下がって外気に対して陰圧となり、非発作時よりも眼圧が下がっていることが分かりました。無呼吸発作は、同時に血中酸素飽和度も下げるため、SAS患者では低酸素状態などの眼圧上昇以外のメカニズムによって視神経障害が引き起こされていると考えられます。

本研究の結果は、たとえ眼圧が上昇しなくても、低酸素状態などがあれば、視神経が障害を受ける可能性を示し、日本人に多くみられる正常眼圧緑内障の病態解明の一助になると期待されます。また、SASと診断された患者では、眼科で定期検査を受けるなど、緑内障の発症に注意する必要があります。

呼吸と眼圧の関係 (無呼吸発作と息止めの違い)



【掲載論文】

Shinmei Y, Nitta T, Saito H, Ohguchi T, Kijima R, Chin S, Ishida S.

Continuous intraocular pressure monitoring during nocturnal sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome.

Invest Ophthalmol Vis Sci. 57, 2824-2830, 2016.

(研究発表プレスリリース掲載日 2016.6.7)

がん細胞が免疫から逃れるメカニズムの解明

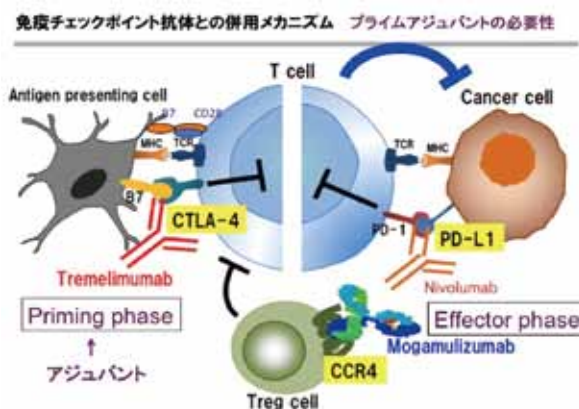
瀬谷 司 北海道大学医学研究科 客員教授

がん化は遺伝子の変異が多段階で起きて無規律性増殖能を獲得することです。基礎的には細胞周期に関与するがん原遺伝子と抑制遺伝子、修復遺伝子、アポトーシス、

細胞接着などに関与する最低5~6つの変異が体細胞に発生すると勝手な増殖が起きることが示されています。健常人の体内でも毎日1,000個を越す体細胞ががん化していると云われますが、診断できるサイズに育つがんは極まれです。変異細胞は自殺死を含む広義の免疫で排除されます。がんは免疫が監視しているせいで容易に育たない、故にがんになるヒトは限られるのだと推定されます。がんは免疫回避の仕組みを持つが故に、診断可能な「見える」がんとして確立するはずですが。

今回のNatureの報告は、Adult T cell leukemia (ATL) のがん化細胞はPD-L1を高発現すること、それらがPD-L1遺伝子の3'-UT (非翻訳領域) に欠落や変異などの異常を伴い、PD-L1の高発現に繋がることを証明しました。他のがん種でも同様の機序でPD-L1の高発現が誘導されて免疫からの淘汰を免れているがんの例がたくさん見出されました。つまり、多段階発がんの最後に「免疫からの回避」を指令する遺伝子変異ががんの確立には必須で、その1つにPD-L1高発現の変異がある、ということです。京大の片岡助教と小川誠司教授、東大CGCの白石助教、宮野悟教授が発見されました。

PD-L1 (またはPD-1) の抗体療法はがん免疫療法のホープとして3年前に突然表舞台に登場しました (右図)。PD-L1抗体はNEJMにメラノーマで60%、ホジキン病で80%と華々しい寛解率が報告される一方、固形がんへの適用では20~30%の有効性に留まっています。北大は松本客員教授、武田院生らがPD-L1高発現がんの治療をマウスモデルで解析しました。確かに抗体単独では不十分な腫瘍退縮でしたが、PD-L1に免疫増強剤 (アジュバント) と抗原を併用投与すると固形がんでも寛解することを実証しました。つまり、がん治療は回避シグナルをブロックするだけでは不十分で、免疫増強による「いけいけシグナル」が要るのです (左図)。ウイルスRNAを模したアジュバント (本稿ではpolyI:C) は樹状



リンパ節で樹状細胞がTリンパ球に増殖シグナルを入れて活性化 (左図)。リンパ球は腫瘍に入ってがん細胞を殺す (右図)。がん細胞はPD-L1を高発現して免疫を回避している。この様な免疫抵抗性がん細胞もPD-L1抗体に樹状細胞活性化剤 (アジュバント) を併用すると排除できる。Treg: 制御性 Tリンパ球 (微小環境から免疫を抑制)。

細胞成熟を高めます。つまり樹状細胞が効果的な抗原提示を行い、Tリンパ球を増やしかつ高い細胞傷害活性を付与する様に働きます。Tリンパ球の腫瘍内浸潤、疲弊の防御なども樹状細胞が鍵になります。アジュバントの免疫増強をサイトカイン毒性なく行い、PD-L1抗体を併用すれば大抵の固形がんは治療対象になるはずです。

私たちのアジュバントはこれまでの問題点・サイトカイン毒性を克服して、認可対象の最前線にあります。私是不治の病・がんを免疫で治せる時代に遭遇してこれを克服する免疫増強剤を北大で開発支援できたことを誇りに思います。

【掲載論文】

著者、武田洋平*、松本美佐子、瀬谷 司（43名中の北大の著者。*はFirst author）
研究題目、Aberrant PD-L1 expression through 3'-UTR disruption in multiple cancers.
Nature, 534, 402-406, 2016.

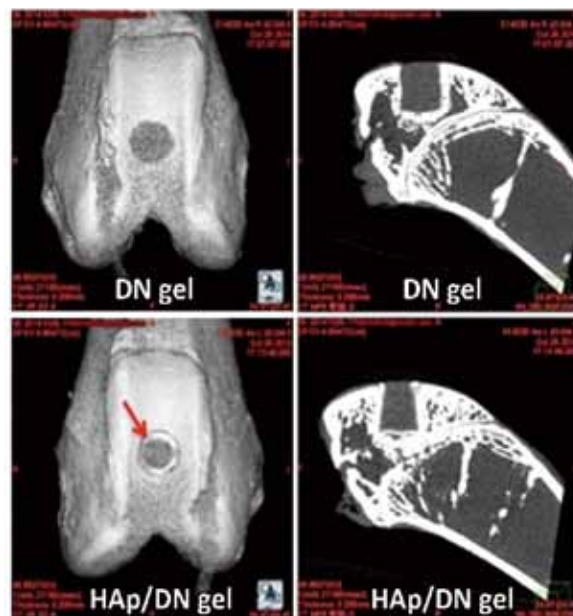
（研究発表プレスリリース掲載日 2016.5.24）

自発的に骨組織と強く結合する高強度ダブルネットワークゲル ～骨伝導能・軟骨再生能を有する新規ソフトマテリアル～

野々山 貴 行 先端生命科学研究院 特任助教
和田 進 スポーツ医学分野 博士課程4年
北村 信 人 スポーツ医学分野 准教授
安田 和 則 北海道大学理事・副学長
龔 剣 萍 先端生命科学研究院 教授

関節軟骨の外傷・障害は若年者から高齢者まで広く高頻度に認められ、健全な生活の維持や高齢者のQOL向上の見地からみても、また医療経済学的見地においても、有効かつ合理的な治療の開発が求められています。私たちは関節軟骨再生・再建のための新たな医療応用材料として、高強度・高靱性ダブルネットワークゲル（DNゲル）に注目し、先端生命科学研究院の龔教授の研究グループと共同で研究を進めています。DNゲルは生体関節内で軟骨に対する低摩擦性や軟骨組織の再生誘導性など優れた性能を有しており、人工軟骨材料や軟骨誘導材料への応用研究を行ってきました。しかし、ゲルの高い含水率のため、生体関節内で骨組織に固定・維持することが困難であり、本材料の実用化において大きな課題となっていました。その課題解決のために、今回DNゲルの片側の表面層に骨組織の無機主成分であるハイドロキ

シアパタイト（HAp）を複合化させることで、骨組織と自発的に接着する「骨伝導性」を併せ持つことに成功しました。



DNゲル及びHAp/DNゲルが埋植されたウサギ膝関節大腿骨顆部のマイクロCT。

表面層にHApを複合化させたDNゲル（HAp/DNゲル）は、DNゲル本来の優れた物性を損なうことなく、高い圧縮強度（～10MPa）を示し、繰り返し圧縮試験においても高い耐久性を示しました。このHAp/DNゲルを日本白色家兎膝関節大腿骨顆部に埋植したところ、4週間でゲルそのものの強度を超える高い接着力（40N～）で骨と結合していることがわかりました。HApをコーティングしていないDNゲルでは、4週間後においても全く接着していませんでした。電界放射透過型電子顕微鏡を用いた構造形態解析によると接着部分においてHAp/DNゲルと骨組織との間には明確な境界のない連続した傾斜構造を形成していました。骨形成がHAp/DNゲルの中まで進展し、埋植したゲルと骨組織が完全に融合した構造を形成したことで、強い接着強度を達成できたと考えられます。この接着技術により、軟骨再生用材料を生体内で安全に強く固定することが可能となり、さらには新規人工軟骨用材料の臨床応用へ向けた研究の発展が期待されています。

【掲載論文】

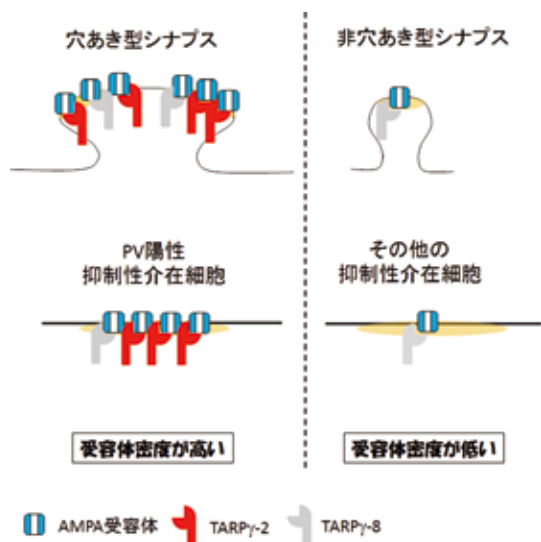
Nonoyama T, Wada S, Kiyama R, Kitamura N, Mredha TI, Zhang X, Kurokawa T, Nakajima T, Takagi Y, Yasuda K, Gong JP: Double network hydrogels strongly bondable to bones by spontaneous osteogenesis penetration. *Adv Mater*, 2016.

（研究発表プレスリリース掲載日 2016.5.18）

シナプスのAMPA受容体密度を制御するしくみ

山崎 美和子 解剖発生学分野 准教授

脳内の情報処理においては、様々な強さのシナプスが適切な場所に配置されることが重要であると考えられています。シナプスの強さを決めるAMPA型グルタミン酸受容体（AMPA受容体）の数や密度は、標的細胞やシナプスの種類によって大きく異なることが知られていますが、その制御機構には不明な点が多く残されています。AMPA受容体がシナプスに局在するためにはTARPと呼ばれる膜貫通タンパク質と複合体を形成することが必要であることや、海馬CA1領域では3種類のTARPサブタイプ（TARP γ -2、 γ -3、 γ -8）が発現していることが分かっていますが、これらがAMPA受容体の密度の調節にどのような役割を果たしているかは不明でした。本研究ではマウスの海馬CA1領域のシャツファー側枝が形成する錐体細胞と抑制性介在細胞のシナプスに焦点を当て、AMPA受容体の密度とAMPA受容体がシナプスに局在する際に必要なTARPと呼ばれるタンパク質との関係に着目しました。その結果、穴あき型の錐体細胞シナプスと、パルブアルブミン陽性の抑制性介在細胞シナプスで特にAMPA受容体の密度が高く、それ以外のシナプスとは必要なTARPのサブタイプが異なることが明らかになりました。これらの結果は、シナプスの種類に応じた密度でAMPA受容体が発現するためには、TARPの使い分けが重要であることを示唆しています。本研究で明らかとなったTARPサブタイプの使い分けは定常状態のシナプス伝達のみならず、発達や学習の基盤となるシナプス可塑性にも重要であると考えられます。今後はこうしたシナプスの種類やTARPサブタイプの違いが可塑性にもたらす影響について研究を進めていきたいと考えています。



【掲載論文】

Yamasaki M, Fukaya M, Yamazaki M, Azechi H, Natsume R, Abe M, Sakimura K, Watanabe M. TARP γ -2 and γ -8 Differentially Control AMPAR Density Across Schaffer Collateral/Commissural Synapses in the Hippocampal CA1 Area. *J Neurosci.*, 2016

(研究発表プレスリリース掲載日 2016.5.10)

ーグルタミン酸受容体GluD2は神経傷害後のシナプス回路再生に必須であるー

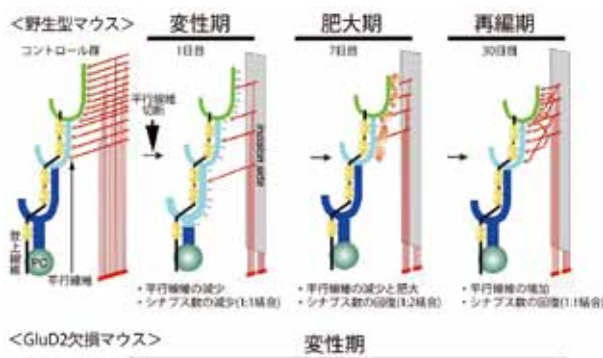
渡邊 雅彦 解剖発生学分野 教授

iPS細胞などを用いた新たな再生医学の研究が活発に行われている現在でも、中枢神経系における軸索再生は未だ困難な状況にあります。しかし、小脳のニューロンである顆粒細胞の軸索である平行線維は、切断しても軸索再生が容易に起こり、プルキンエ細胞に対して効率的にシナプスを再生することが、1980年代の研究からわかっていました。我々は、このシナプスに選択的に発現するグルタミン酸受容体GluD2に着目し、高い再生能力の原因を追求しました。

実験では、生後2ヶ月令の野生型マウスとGluD2欠損マウスの小脳皮質に幅2mmの間隔で2本の切創を加え、周囲の小脳領域から入力してくる平行線維を切断した“小脳の島”を作成しました。切断を行わないコントロール群、受傷後1日群、7日群、30日群の小脳の島を解析対象として、平行線維と平行線維シナプスがどのように再生するのかを光学顕微鏡観察、及び連続切片を用いた電子顕微鏡立体再構築により解析しました。

野生型マウスでは、次の3つの段階を経て平行線維と平行線維シナプスが再生することがわかりました（参考図）。受傷後1日目、平行線維シナプスの数は半分以下にまで減少しました（変性期）。受傷後7日目になると、残存している平行線維が著明に肥大し、1個当たり平行線維終末が形成するシナプス比が倍増して平行線維シナプス数はほぼ回復しました（肥大型）。受傷後30日目になると、残存していた平行線維から側枝が発芽して平行線維数が増加する一方、平行線維の肥大化も解消しシナプスの結合比も減少して元の状態に戻りました（再編期）。

一方、GluD2欠損マウスでは、肥大型や再編期に見られる再生に向けた変化が全く起こらず、平行線維と平行線維シナプスは変性期の状態のまま続いていました。この研究成果は、平行線維・プルキンエ細胞シナプスに選択的なGluD2が、このシナプスに高い再生能力を賦与していることを示しています。



野生型マウスにおける平行線維シナプスの再生過程と GluD2 欠損マウスの表現型

【掲載論文】

Ichikawa R, Sakimura K, Watanabe M: GluD2 endows parallel fiber—Purkinje cell synapses with a high regenerative capacity. *J Neurosci*, 36, 4846-4858, 2016.

(研究発表プレスリリース掲載日 2016.4.28)

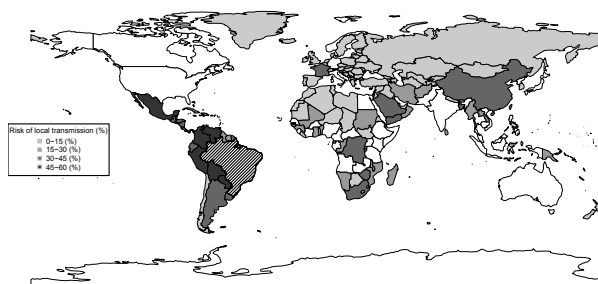
ジカウィルスの輸入リスクと国内伝播リスクの予測研究

Kyeongah Nah 衛生学・細胞予防医学分野 特任助教
水本憲治 衛生学・細胞予防医学分野 特任助教
宮松雄一郎 衛生学・細胞予防医学分野 特任助教
西浦博 衛生学・細胞予防医学分野 教授

ジカウイルス感染症はデング熱やチクングニア熱などと同様に Aedes 属の蚊の媒介によって、ヒトからヒトへ伝播します。臨床症状はデング熱に類似しており、軽微なことが多く、不顕性感染も多数みられます。しかし、妊娠初期の女性がジカウイルスに感染すると、胎児の一部に小頭症が発生することがあると明らかになり、その因果関係が次第に科学的に支持されています。2015年4月以降、ブラジルを起点に南米地域での流行が始まり、航空機によるヒトの移動などを介してアメリカ大陸以外の世界各地において感染が確認されました。

私たちは、ジカウイルスの国固有の輸入リスクと国内伝播リスクを推定するために数理モデルを構築し、観察データを基にパラメータ推定と将来予測を実施しました。その結果、輸入リスクに関しては、ほとんどの国で、時間が経過するにつれてジカ熱を輸入する可能性が十分にあると予測されました。国内伝播リスクに関しては、予測モデルを比較することにより、過去にデングウイルスやチクングニアウイルスの国内伝播が認められた国においてジカ熱の国内伝播リスクが有意に高いことを明らかにしました。また、日本において2016年中にジカ熱

の国内伝播を認めるリスクは16.6%と推定されました。同リスクはメキシコで48.8%、台湾で36.7%など、デング熱やチクングニア熱の流行を認めた熱帯・亜熱帯地域でより高く、一方、温帯では英国で6.7%、オランダで5.3%など日本よりも低い国もありました。提案したモデルはジカ熱の国際的流行拡大に関するリスクアセスメントを実施する上で重要な科学的根拠を与えるものと考えられます。国内伝播リスクの高い国は媒介蚊の制御が必要であり、一方で、国内伝播のリスクが低い国は過度の社会的不安を煽る必要はなく、渡航に伴う妊婦の感染を避けることに注力すると良いものと示唆されます。



2016年末までのジカウイルスの国内伝播リスク。黒に近い色で示された国ほどリスクが高い。ブラジルでの流行以前にジカウイルスが確認された国は除外して色抜き（純白）である。

【掲載論文】

Nah K, Mizumoto K, Miyamatsu Y, Yasuda Y, Kinoshita R, Nishiura H. Estimating risks of importation and local transmission of Zika virus infection. *PeerJ*, 2016.

(研究発表プレスリリース掲載日 2016.4.6)

一報酬への反応に関わる神経回路で神経細胞間の特殊なつながりのシナプスを発見—

渡邊雅彦 解剖発生学分野 教授

シナプスでは、その前部となる神経終末に神経伝達物質が貯蔵され、そこから放出された神経伝達物質がシナプス後部に発現する受容体と結合することで次のニューロンへと情報が伝わります。このようなシナプスを介したグルタミン酸やGABAによる伝達様式は、特定の標的細胞にピンポイントで情報を伝えるので「配線伝達」とも呼ばれ、神経伝達の古典的概念です（図1上段左）。一方、自律神経などはシナプスを形成せずに、周囲の空間に神経伝達物質を撒き散らして情報を伝える「ボリューム伝達」という伝達様式であることも知られていました（図1上段右）。中脳から投射されるドーパミンは、認知や随意運動の制御、報酬に伴う快情動の生成や行動の動機づけなどいわゆる「ヤル気にさせる」重要な伝達

物質で、線条体に多数のシナプスを形成しますが、それがどのようなやり方で伝達しているのか不明でした。

ドパミン伝達に関わる分子発現を追求すると、予想通りシナプス前部にはドパミンの合成・貯蔵・放出に関わる分子は全て揃っていました。しかし、そのシナプス後部にはドパミン受容体の発現はなく、むしろGABAシナプスに選択的なGABA受容体・グェフィリン。ニューロリジン2が集積していることを発見しました。接着分子であるニューロリジン2を培養細胞に発現させると中脳ドパミンニューロンとの接触部位がドパミンシナプスへと分化しました。反対に、線条体でニューロンでこの分子発現を抑制すると、ドパミンシナプスは減少しました。

以上の研究成果は、ドパミンシナプスが「情報伝達の接点」という従来の配線伝達やボリューム伝達概念では説明がつかないことを意味します。むしろ、ドパミンシナプスは、ドパミン受容体を発現する標的ニューロンにドパミン放出性線維との結合を導く「係留性の接着」という様式で機能していることを物語ります。このような係留性接着を介する係留伝達は、ドパミンによる標的細胞の機能調節の効率や特異性を制御し、神経系における第3の伝達様式であると考えられます(図1下断中央)

この研究成果は、米国科学アカデミー紀要 113:4206-4211 (2016) で公表されました。

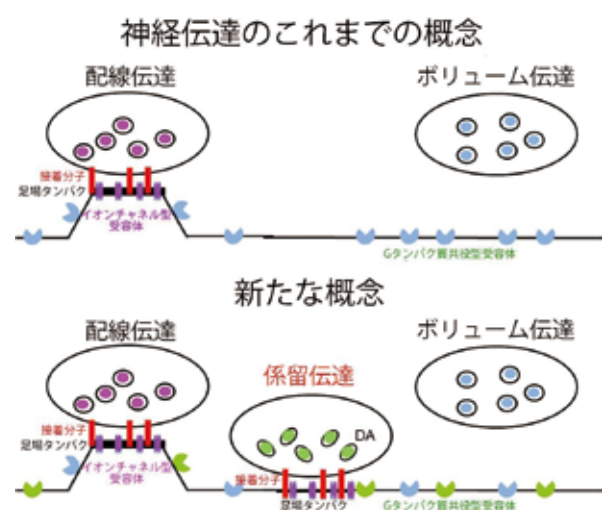


図1 神経情報の伝達様式：第3の伝達様式としての係留伝達

【掲載論文】

Uchigashima M, Ohtsuka T, Kobayashi K, Watanabe M. Striatal dopamine synapses are neuroligin-2-mediated contact between dopaminergic presynaptic and GABAergic postsynaptic structures. *Proc Natl Acad Sci USA*, 113:4206-4211, 2016.

(研究発表プレスリリース掲載日 2016.3.29)

乳癌の浸潤転移・薬剤耐性分子機構とその診断・阻害法の発見

橋本 あり 分子生物学分野 助教

佐邊 壽孝 分子生物学分野 教授

乳癌は5年生存率が90%程度あるものの、若年層からの罹患率が非常に高く、初期治療が成功した後にも頻繁に再発します。このような癌の脅威はその浸潤能、転移性再発や治療抵抗性にあります。ヒトにおける癌の多くは上皮組織に由来し、悪性度進展に伴い、上皮-間充織形質転換に類似した事象が誘導され、高い浸潤性や転移性、場合によっては幹細胞的性質も獲得されると考えられています。しかしながら、癌間充織形質の本体や、それを作動させる細胞内シグナル経路はこれまで不明でした。

これまでに、悪性度の高い乳癌の多くに低分子量G蛋白質ARF6とそのシグナル伝達因子AMAP1が高発現し、浸潤・転移が促進されることを明らかにしています。乳癌の悪性度の亢進には間充織様形質の獲得と強い相関があります。今回、まず、悪性度の進行した乳癌にEPB41L5という本来は間充織細胞に見られる蛋白質が強く発現していること、EPB41L5はAMAP1の結合相手であり浸潤転移に必須であることを見出し、Arf6経路は悪性度の進展した癌において発現され、作動する間充織型シグナル経路であることを明らかにしました。

さらに、機能獲得型変異p53による細胞内メバロン酸代謝経路活性の亢進がARF6-AMAP1-EPB41L5経路の活性化、浸潤・転移、抗癌剤に対する薬剤抵抗性に関与することが分かりました。即ち、メバロン酸経路の中間産物であるグラニルグラニルピロリン酸の産生亢進がRAB11bの脂質修飾を促進し、ARF6の細胞膜への移行及び活性化を亢進する新規作用機序を示しました。一方、メバロン酸経路阻害剤であるスタチンは、ARF6の活性化、乳癌細胞の浸潤性・転移性及びARF6経路を



MVP: mevalonate pathway

Sabe H, Hashimoto A, Hashimoto S, Oikawa T. Tumor responsiveness to statins requires overexpression of the ARF6 pathway. *Mol. & Cell. Oncol.* (in press) より引用

高発現する乳癌の薬剤耐性を抑制することを見出しています。また、国際的乳癌データベースの解析により、ARF6-AMAP1-EPB41L5経路の高発現は予後不良と強く相関することも判りました。

今回の研究成果は、今後の癌診断・治療戦略に大きく貢献することが期待されます。

【掲載論文】

Hashimoto A, Oikawa T, Hashimoto S, Sugino H, Yoshikawa A, Otsuka Y, Handa H, Onodera Y, Nam JM, Oneyama C, Okada M, Fukuda M, Sabe H. P53- and mevalonate pathway-driven malignancies require Arf6 for metastasis and drug resistance. *J. Cell Biol.* 213: 81-95, 2016.

(研究発表プレスリリース掲載日 2016.4.5)

●受賞関係

医学研究科・医学部医学科から受賞されました。
平成27年3月から平成28年7月までを掲載します。

1. 2016/07/25

相川 忠夫（循環病態内科学分野 博士課程3年）
日本心臓核医学会若手研究者奨励賞最優秀賞受賞
研究題目：重症冠動脈疾患診断における定量的
心筋血流量の意義：MRIと15O標識水
PET/CTでの評価

2. 2016/07/20

降旗 高明（循環病態内科学分野 博士課程4年）
第80回日本循環器学会学術集会 YIA Basic Research
部門 優秀賞受賞
研究題目：mitoNEET Regulates Mitochondrial
Iron Homeostasis in the Hearts

3. 2016/07/01

太田 昌博（整形外科分野 博士課程3年）
第36回日本骨形態計測学会若手研究者賞受賞
研究題目：テリパライドには骨折治癒促進に最適
な投与量、投与頻度が存在する

4. 2016/06/30

相川 忠夫（循環病態内科学分野 博士課程3年）
米国各医学会（SNMMI）2016 Masahiro Iio, MD
Best Abstract Award 受賞
研究題目：Impairment of myocardial sympathetic
innervations and its heterogeneity are
associated with diastolic dysfunction in
patients with heart failure and preserved
ejection fraction: C11-hydroxyephedrine
PET study

5. 2016/05/17

湯澤 明夏（腫瘍病理学分野 博士課程4年）
日本病理学会100周年記念病理学研究新人賞受賞
研究題目：髄膜腫および髄膜発生孤立性繊維性腫
瘍/血管周皮腫の遺伝子解析

6. 2016/04/26

森川俊太郎（小児科学分野 博士課程4年）
第89回 日本内分泌学会学術集会 若手研究奨励
賞受賞

7. 2016/03/26

小西 崇夫（腫瘍病理学分野 博士課程1年）
優秀演題（Young Investigator Award:YIA）症例検
討部門最優秀演題
研究題目：Pathologically confirmed spontaneous
hemostasis of left ventricular free wall
rupture after acute infero-posterior
myocardial infarction complicated by
protein C deficiency

8. 2016/03/30

堀内 浩水（細胞生理学分野 博士課程2年）
日本生理学会大会学生ポスター賞受賞
研究題目：Ras-PI3K シグナルを介したエンドサ
イトーシスの制御に関与する分子の機
能解析

9. 2016/03/30

佐藤 絢（細胞生理学分野 博士課程1年）
日本生理学会大会学生ポスター賞受賞
研究題目：Ras-PI3K シグナルを介したエンドサ
イトーシスの制御におけるミトコンド
リア外膜タンパク質の関与

10. 2016/03/22

稲場 直子（神経生理学分野 助教）
入澤彩記念女性生理学者奨励賞受賞

11. 2016/03/22

小野 大輔（連携研究センター光バイオ
イメージング部門 特任助教）
第17回日本生理学会奨励賞受賞

12. 2016/03/09

和田 進（スポーツ医学分野 博士課程3年）
2016 New Investigator Recognition Award受賞
研究題目：Anchorage of Double-Network Hydrogel
Artificial Cartilage to Underlying
Bone Using a Surface Osteoconductive
Approach: In Vivo Evaluation of the
Bonding Behavior

高桑 榮松先生（名誉教授・元医学部長）のご逝去を悼む

笠 原 正 典（かさはら まさのり）医学研究科長・医学部長



名誉教授 高桑 榮松先生が、平成28年5月4日に逝去されました。享年98でした。ここに生前のご功績を偲び、謹んで哀悼の意を表します。

先生は、大正8年2月8日に新潟県でお生まれになり、昭和16年に北海道帝国大学医学部を卒業されました。卒業後は衛生学講座に入られ、井上善十郎教授に師事されました。大学院特別研究生を経て、昭和23年4月に同講座の講師に採用され、同年5月に医学博士の学位を授与されております。その後、昭和26年2月に助教授に昇任され、同29年には米国ピッツバーグ大学公衆衛生大学院に入学され、同30年にMaster of Public Health (MPH)の学位を授与されております。ご帰国後、昭和32年8月に教授にご就任、24年の長きにわたって衛生学講座を担当されました。その間、昭和45年5月からは医学部長事務取扱として、同47年1月から51年1月までは北海道大学医学部長・大学院医学研究科長として、医学部及び医学研究科の管理運営に当たられました。当時、医学部は大学紛争のさなかにはありましたが、学生との粘り強い紳士的な対話を通じて、紛争を終息へと向かわせました。さらに、大学院環境科学研究科（現：大学院地球環境科学研究院）の新設にも尽力され、昭和54年4月には、同研究科の第二代研究科長に就任されました。

昭和56年4月に名誉教授となられ、本学退官後は、国立公害研究所（現：国立研究開発法人国立環境研究所）副所長を経て、昭和58年からは参議院議員を二期12年間お勉めになり、科学技術特別委員長、運輸委員長等を歴任されました。国政の場では、予防医学の専門家の立場から、当時、社会的に大きな問題となっていた後天性免疫不全症候群（エイズ）の予防に取り組まれ、輸血による本疾患の感染予防に大きな貢献をされております。これらの功績により、平成7年11月に勲一等瑞宝章を受勲されました。

ご専門の衛生学の研究では、疲労度を評価する集中維持機能テストTAFを開発され、産業衛生の発展に寄与されるとともに、研究指導を通じて多くの優れた門下生を育成されました。先生の衛生学に対するご貢献は学会でも高く評価されるところとなり、昭和56年には会長

として第51回日本衛生学会総会を開催されております。また、版を重ねた名著である安倍三史・高桑榮松編『新衛生公衆衛生学』を南山堂から出版され、全国の医学生への教育にも多大な貢献をされました。

先生は本学退官後、二つの基金を設立され、医学研究科・医学部の教育研究の発展に尽くされました。一つは、医学教育の振興並びに創造的研究の育成等に資することを目的とした「高桑榮松奨学基金」です。この基金からは、これまでに145名の学生及び若手研究者に助成が行われており、受賞者の中から多数の大学教授、研究者が育っております。もう一つは、医学研究科で研究する外国人研究者を助成する「高桑榮松学術交流奨学金」です。すでに28名の外国人研究者がこの奨学金助成を受けております。このように、後進育成における先生のご功績はきわめて大であります。

医学部最長老の名誉教授であり、医学研究科・医学部のよき理解者・支援者であった先生の訃報にもはや接することが出来なくなりましたことは、誠に悲しみに堪えません。先生の長年にわたる医学研究科・医学部へのご貢献に対し深く感謝の意を表しますとともに、心よりご冥福をお祈り申し上げます。

高桑榮松先生 ご略歴

昭和16年12月	北海道帝国大学医学部卒業
昭和23年5月	医学博士（北海道大学）
昭和30年6月	米国ピッツバーグ大学公衆衛生大学院修士課程修了
昭和23年4月	北海道大学医学部講師
昭和26年2月	北海道大学医学部助教授
昭和32年8月	北海道大学医学部教授
昭和47年1月～昭和51年1月	北海道大学医学部長・大学院医学研究科長
昭和54年4月～昭和55年3月	北海道大学大学院環境科学研究科長
昭和56年4月	北海道大学名誉教授
昭和58年～平成7年	参議院議員（2期）

4 お知らせ

平成28年度 科学研究費助成事業採択状況

単位：千円

研 究 種 目	新規申請	継続申請	交付内定(採択)	交付決定	
	件数	件数	件数	件数	交付金額
特別推進研究	0	0	0	0	0
新学術領域研究（研究領域提案型・計画研究）	3	1	1	1	14,890
新学術領域研究（研究領域提案型・公募研究）	17	1	3	3	12,740
基盤研究（S）	1	1	1	1	19,370
基盤研究（A）	4	1	2	2	21,190
基盤研究（B）	29	13	24	24	128,180
基盤研究（B）（特設分野研究）	5	1	1	1	2,730
基盤研究（B）（海外学術調査）	1	0	0	0	0
基盤研究（C）	50	43	65	71	105,170
基盤研究（C）（特設分野研究）	2	0	0	0	0
挑戦的萌芽研究	39	16	26	26	43,420
若手研究（A）	2	2	4	5	28,860
若手研究（B）	25	8	22	26	40,690
研究活動スタート支援	6	2	2	2	2,730
合 計	184	89	151	162	419,970

※研究活動スタート支援の採択結果（新規応募分）は現時点で公表されていないため、採択件数は継続分のみを記載。

※基盤研究（B）（特設分野研究）の採択結果（新規応募分）は現時点で公表されていないため、採択件数は継続分のみを記載。

※交付内定の数には応募時以降の医学研究科の研究者の転入出等を反映させていない。

※交付決定の数には交付申請書提出時までの医学研究科の研究者の転入出及び辞退等を反映させた。

※採択率（新規・継続を含む） $151 \div 273 = 55\%$

※平成28年6月1日現在

平成28年度 財団等の研究助成採択状況

（医学研究科・医学部医学科）

財団法人等名	種 別	研究者名	交付金	備 考
公益財団法人 三島海雲記念財団	平成28年度 学術研究奨励金	岡田 恵美子	1,000,000	
全国共済農業協同組合連合	平成28年度 JA 共済交通事故医療研究助成	角家 健	1,000,000	
公益財団法人 大山健康財団	平成27年度（第42回）学術研究助成金	杉本 智恵	1,000,000	
公益財団法人金原一郎記念医学医療振興財団	第30回研究交流助成金	川久保 和道	250,000	
公益財団法人 工藤学術財団	平成27年度 学術研究補助金	南保 明日香	1,000,000	
公益財団法人 喫煙科学研究財団	平成28年度研究助成	秋田 弘俊	2,000,000	
公益財団法人 喫煙科学研究財団	平成28年度喫煙科学研究財団助成金	三輪 聡一	5,000,000	
公益財団法人 喫煙科学研究財団	平成28年度喫煙科学研究財団助成金	東 恒仁	500,000	
公益財団法人 杉野目記念会	学術研究費	平野 聡	50,000	
公益財団法人 日本応用酵素協会	2016年度 酵素研究助成	築山 忠維	1,000,000	
公益財団法人 健康科学財団	平成27年度研究助成	小林 純子	500,000	

平成28年5月30日までの採択判明分



(撮影：安藤 優記)

編集後記

来年度から、北大大学院の医学研究科は医学研究院へと名称が変わる。「科」と「院」と文字の上では一字違いだが、文科省の取り扱いは大きく異なる。これまでの「研究科」は先生（大学院の教員）も生徒（大学院生）も同じく医学研究科に所属していたが、「研究院」は先生の所属先となる。では大学院生はというと「学院」に所属する。医学を学ぶ大学院の学生の所属先として「医学院」ができるのである。

医学部の教員は昔から、研究・教育・診療の3つの任務があるといわれているが、診療は北大病院で行うのでわかりやすい。研究・教育は切っても切れないもののはずだったが、今回は、「研究する自分」と「教育する自分」と体を2つに分けて考えなければならない。「研究する自分」は「医学研究院」に所属する。さらに「教育する自分」については担当の学院を選ぶこととなり、「医学院」を担当する。また、医学院ではなくて、理学院を教えたければ「医学研究院」に本籍がある教員でも、「理学院」の学生を担当できる。具体的には「医学研究院教授会」「医学院教授会」ができることを考えるとわかりやすい。

これにより、先生と生徒の中で交流が起こりいわゆる学部との壁がとれて、融合研究が発展する土壌ができるわけである。なかなか理解するのがややこしいしくみだが、この制度とともに北大が大きく発展するように努力していきたい。

(広報編集委員長 田中 伸哉)

—— Home Pageのご案内 ——

医学研究科／医学部医学科広報は

<http://www.med.hokudai.ac.jp/ko-ho/index.html>

でご覧いただけます。また、ご意見・ご希望などの受け付けメールアドレスは、

goiken@med.hokudai.ac.jp

となっております。どうぞご利用ください。

北海道大学大学院医学研究科／医学部医学科

発行 北海道大学大学院医学研究科・医学部医学科
広報編集委員会

060-8638 札幌市北区北15条西7丁目

連絡先 医学系事務部総務課庶務担当

電話 011-706-5892

編集委員 田中 伸哉（委員長）、白土 博樹、
豊嶋 崇徳、佐藤 松治