

教 授 田中 英明 たなか・ひであき
hitonaka@kumamoto-u.ac.jp

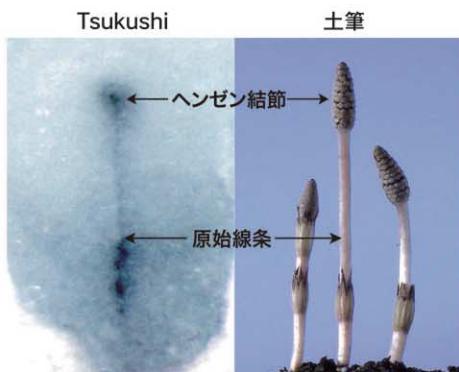
Profile

1951年生まれ。福井県出身。
大阪大学基礎工学部生物工学科卒業後、同大学院DC1中退、群馬大学医学部兼理学講座助手、医学博士(1983年、群馬大学)。1992年、大学院講座として新設された神経分化化学に着任。

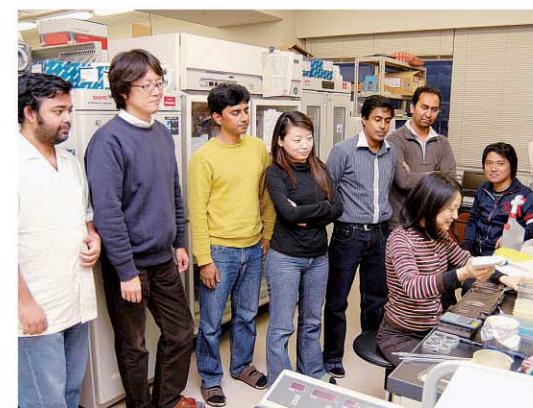
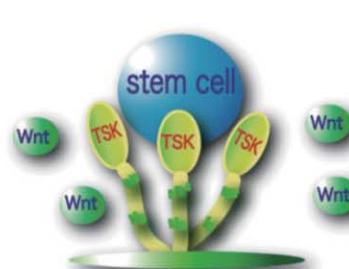
References

- Islam S.M., Shirmyo, Y., Okafuji, T., Su, Yuhong., Naser I.B., Ahmed, G., Zhang, S., Chen, S., Ohta, K., Kiyonari, H., Abe, T., Tanaka, S., Nishinakamura, R., Terashima, T., Kitamura, T. and Tanaka, H. (2009). Draxin, a Repulsive Guidance Protein, for Spinal Cord and Forebrain Commissures. *Science* 323, 388-393.
- Ohta, K., Ito, A. and Tanaka, H. (2008). Neuronal stem/progenitor cells in the vertebrate eye. *Develop. Growth Differ.* 50, 253-259.
- Ohta, K., Kuriyama, S., Okafuji, T., Gejima, R., Ohnuma, S. and Tanaka, H. (2006) Tsukushi cooperates with VG1 to induce primitive streak and Hensen's node formation in the chick embryo. *Development* 133, 3777-3786.

A



B



細胞間相互作用を担う 分泌型分子の解明によって、 神経再生への道を探る

細胞識別などの細胞間相互作用の集積により、多様な神経細胞集団が極めて複雑なネットワークを形成する脳。田中英明教授の研究グループは、そのシグナル分子機構にフォーカスを当てて、機能未知膜タンパクや分泌型分子の探索と機能解析を行っている。

細胞間相互作用にかかる2つの分子を発見

細胞間相互作用を主要テーマに、分子機構の解明を目指す田中教授のグループ。細胞間相互作用にかかる分泌型分子の探索を続け、「Tsukushi」と「Draxin」と名づけた2つの分子を発見するという大きな成果を得た。

発生過程で重要な機能を担う、3つの主要なシグナル伝達回路を阻害する分子、「Tsukushi」。形態形成因子であるBMPを阻害することで、初期胚の形態形成に重要な機能を持ち、また、Wntの受容体と結合してWntを阻害することで、網膜幹細胞の維持機能を持つことが明らかになった。さらに、「Tsukushi」が神経幹細胞の受容体を阻害すると細胞の過増殖が起こることなどが分かつておらず、神経幹細胞への関与の実態や脳の回路形成等について、さらなる解析が進められている。

神経細胞の軸索が適切な相手に向かって伸びるには、軸索を引きつける分子と近づけない分子が複雑に作用しているためと考えられている。新しく発見された「Draxin」は、その軸索の伸びる方向を決定する分子。田中教授のグループは、神経細胞をシャーレで培養する実験において、軸索が四方八方に伸びた状態に「Draxin」を加えると、その軸索の成長が阻害されることを把握した。その結果を受け、イスラム助手と新明助教の両氏は、「Draxin」が神経軸索ガイダンス分子であるとした論文を2009年1月の米科学誌「サイエンス」誌に発表。脳内における神経細胞のネットワーク形成メカニズムを解明する、重要な手がかりとして注目されるところとなつた。

グローバルな研究環境

「研究室の17人のラボメンバー中、9人が外国からの留学生とスタッフで、英語が公用語になっています」と田中教授。グローバルな空気の中、最近の日本学生の英語力、ディベート力の伸びも飛躍的で、イギリスやアイルランドの学生との交流会でも堂々と発表する姿が印象的だという。



教 授 遠藤 文夫 えんどう・ふみお
fendo@kumamoto-u.ac.jp

Profile

1976年熊本大学医学部を卒業し松田一郎現名誉教授のもとで小児科医としての研修を開始。その後熊本大学大学院でも松田先生の指導を受け、先天代謝異常症の研究を行う。

1982年から2年間米国エモリー大学医学部遺伝医学部門で糖尿病の研究に従事する。

平成10年から熊本大学医学部小児科の教授。ミレニアムプロジェクトをはじめ、いくつかのプロジェクトに参加し遺伝性疾患と再生医学の研究をすすめている。

References

- Kurome M., Tomii R., Ueno S., Hiruma K., Matsumoto S., Okumura K., Nakamura K., Matsumoto M., Kaji Y., Endo F., Nagashima H.: Production of Cloned Pigs from Salivary Gland-Derived Progenitor Cells. Cloning and Stem Cells. 10 (2008) 277-285.
- Matsumoto S., Okumura K., Ogata A., Hisatomi Y., Sato A., Hattori K., Matsumoto M., Kaji Y., Takahashi M., Yamamoto T., Nakamura K., Endo F.: Isolation of Tissue Progenitor Cells from Duct-Ligated Salivary Glands of Swine. Cloning and Stem Cells. 9 (2007) 176-190.
- Sato A., Okumura K., Matsumoto S., Hattori K., Hattori S., Shinohara M., Endo F.: Isolation, tissue localization, and cellular characterization of progenitors derived from adult human salivary glands. Cloning and Stem Cells. 9 (2007) 191-205
- Hisatomi Y., Okumura K., Nakamura K., Matsumoto S., Satoh A., Nagano K., Yamamoto T., Endo F.: Flow cytometric isolation of endodermal progenitors from mouse salivary gland differentiate into hepatic and pancreatic lineages. Hepatology 39 (2004) 667-675.
- Okumura K., Nakamura K., Hisatomi Y., Nagano K., Tanaka Y., Terada K., Sugiyama T., Umeyama K., Matsumoto K., Yamamoto T., Endo F.: Salivary gland progenitor cells induced by duct ligation differentiate into hepatic and pancreatic lineages. Hepatology 38 (2003) 104-113.

臨床から発生医学の根源に迫り、 小児の難病治療に挑む

医学部附属病院の小児科医局を運営し、先端生命医療科学部門の「成育再建・移植医学」講座を担当する遠藤文夫教授は、臨床から発生医学の根源に迫る研究を進めている。その目的は、子どもの糖尿病や腎臓病など、生まれつきの難病治療の開発だ。「一刻も早く安全性を確立して治療に活用したい」。グローバルCOEでは、治療法の早期確立を目指している。

動物の治療実験で成果

生活習慣病と深いかかわりがあるといわれる糖尿病や腎臓病。だが、生まれながらにしてこれらの病気を患っている子どもたちがいる。小児科でこうした子どもたちに接してきた遠藤教授は、発生医学の観点から治療法を開発できないかと考え、グローバルCOEに参加する以前から遺伝子治療の開発に取り組んできた。その研究成果の中でも特に重要なのが、肝障害、膵内分泌細胞障害などの細胞移植治療の幹細胞供給源として唾液腺に着目し、ヒト、マウス、ラットの唾液腺から内胚葉性幹細胞を分離する方法を確立したことだ。

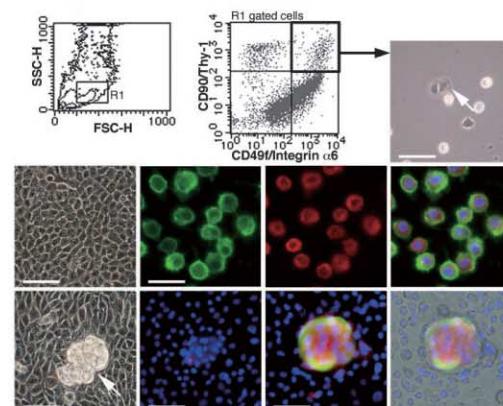
さらに、遠藤教授は唾液腺から分離した内胚葉性幹細胞を、アルブミンの分泌とかかわる幹細胞やインスリンの分泌とかかわる膵臓内分泌細胞などに分化誘導して、疾患モデル動物へ移植。肝障害や糖尿病の治療実験を行っている。これまでに多くの遺伝子を世界に先駆けて単離、同定することに成功し、実験動物で患者解析を実施。その研究成果は『Hepatology』や『Cloning and Stem Cells』などの科学雑誌にも掲載され、世界的に注目されている。

一刻も早い安全性の確立を

「実験動物でうまくいったからといって、それを即、ヒトに応用するわけにはいきません。マウスの体重はたかだか数十グラムですが、ヒトの体重は数十キログラム。それだけでも何千倍という実験が必要になります。そして何より大切なのは、ヒトに応用する際には“安全だろう”という推測ではなく、“安全だ”と言える科学的根拠です」と遠藤教授。ヒトへの応用に向けて一刻も早い安全性の確立を目指し、研究室では、肝疾患・糖尿病の再生医療と内胚葉性幹細胞の開発、遺伝性疾患の病態解析と治療の研究を進めるとともに、アミノ酸代謝異常症の研究、アボトーシスとヒトの先天異常の研究、Podocinの腎における発現の研究、小児内分泌疾患の臨床研究など、多岐にわたる研究を行っている。

遠藤教授は「人生は長い。臨床の現場で働きたいと思っている学生も、難病の治療に情熱を持っているのなら、一度は研究に没頭する時間を持ってほしいですね」と話している。

ヒト唾液腺由来細胞の分離とその性質



ヒト成体唾液腺組織より細胞懸濁液を調整し、フローサイトメトリー解析を行った。初代培養にて、小型の上皮様細胞が観察された。

タイプIコラーゲン上で培養すると、小型で均一な上皮様細胞の増殖を認める。ラット/マウス/ブタ由来唾液腺細胞と同様、蛍光免疫染色にて、CD49f(緑)と細胞内ラミニン(赤)が共に陽性であった。

コンフルエント後に培養を続けると3-5日程で細胞塊を形成する。この細胞塊部分において、インスリン(赤)、グルカゴン(緑)の発現が認められた。



教授 谷原 秀信 たにはら・ひでのぶ
tanihara@pearl.ocn.ne.jp

Profile

1960年生まれ。大阪府出身。
京都大学医学部卒業後、同大学眼科入局。
医学博士。専門は眼科学、特に緑内障。
京都大学眼科講師、天理よろづ相談所病院眼科部長を経て、
2001年熊本大学眼科教授として着任。

References

- Iwao K, Inatani M, Matsumoto Y, Ogata-Iwao M, Takihara Y, Irie F, Yamaguchi Y, Okinami S, Tanihara H. Heparan sulfate deficiency leads to Peters' anomaly in mice by disturbing neural crest TGFbeta2 signaling. *Journal of Clinical Investigation*, in press.
- Inatani M, Iwao K, Kawaji T, Hirano Y, Ogura K, Hirooka K, Shiraga F, Nakanishi Y, Yamamoto H, Negi A, Shimonagano Y, Sakamoto T, Shima C, Matsumura M, Tanihara H. Intracocular pressure elevation after injection of triamcinolone acetonide: A multicenter retrospective case-control study. *American Journal of Ophthalmology*, 145: 676-681, 2008.
- Tanihara H, Inatani M, Honjo M, Toskushige H, Azuma J, Araie M. Intraocular pressure-lowering effects and safety of topical administration of a selective ROCK inhibitor, SNJ-1656, in normal volunteers. *Archives of Ophthalmology*, 126: 309-315, 2008.
- Tokushige H, Inatani M, Nemoto S, Katayama K, Uehata M, Tanihara H. Effects of topical administration of Y-39983, a selective Rho-Associated protein kinase inhibitor, on ocular tissues in rabbits and monkeys. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48: 3216-3222, 2007.
- Inatani M, Irie F, Plump AS, Tessier-Lavigne M, Yamaguchi Y. Mammalian brain morphogenesis and midline axon guidance require heparan sulfate. *Science* 302: 1044-1046, 2003.

Teaching Staff



熊本大学医学部附属病院 講師
稻谷 大 いなたに まさる

緑内障の病態には、視神経障害と隅角異常による眼圧上昇との二つの側面があります。障害された視神経を再生させることを目指して、私は、眼の発生段階で、視神経がなぜ脳までたどりついでシナプスを作ることが出来るのかという研究を取り組んできました。一連の研究から、視神経に発現するヘパラン硫酸と呼ばれる糖鎖が、視神経のガイドансに極めて重要な分子であることを報告しました。一方、緑内障の眼圧上昇の原因となる隅角異常は、神経堤細胞の発生異常が原因となっているものがあり、神経堤細胞の遊走分化機構という観点から緑内障の眼圧上昇の謎解きをしています。

網膜神経細胞の発生再生研究に基づき 緑内障のメカニズム解明と 本質的治療法の確立を目指す

日本では失明原因の1位となっている緑内障。眼科の臨床医でもある谷原秀信教授の研究グループは、患者に対して有効な新しい治療概念と治療法の確立を目指し、緑内障における関連分子機構の解明や視神経保護治療薬の開発、網膜再生医療の開発等にかかわる研究に取り組んでいる。

緑内障の治療法確立へ

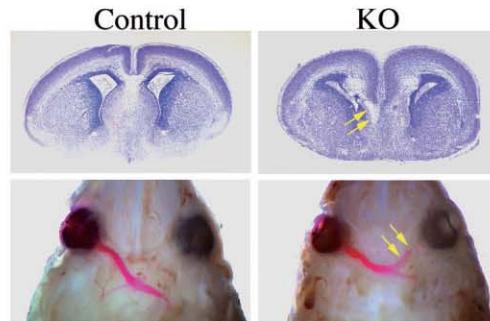
眼圧上昇等により網膜神経節細胞が細胞死を生じて視神経が障害されることで、視野欠損、不可逆的視力低下をきたし失明に至る緑内障。40歳以上の日本人の約5%が発症しているが、眼圧下降以外の本質的な治療法はまだ確立されていない。

谷原研究室の研究の柱は、緑内障をはじめとする網膜視神経の病気に関連する眼の発生・再生、特に房水の排出口である隅角の発生異常や、網膜視神経の発生・再生研究である。神経堤細胞の運命決定に必要な分子を明らかにすることで、緑内障のメカニズムの解明を目指している。

さらに、眼圧下降に効果的な薬剤の開発も手がけている。特筆すべきは、網膜神経細胞の神経保護や神経再生といった補完的効果にも期待が寄せられる「ROCK阻害薬」の開発だ。10年以上にわたる研究を経て、既に臨床試験開始の段階に達した。神経節細胞の細胞死とその神経保護へのアプローチも重要なテーマ。現代の医療技術では困難とされる、失われた視神経や網膜再生への新しい試みも進行中である。既に発見されている網膜の神経幹細胞の移植により、もう一度軸索が投射されることで、将来的には視力や視野の再建も可能になるのではと期待される。

臨床においても常に研究者のマインドを

ただし、臨床への応用となると、例えば神経幹細胞の移植をとっても、分化誘導を制御して腫瘍化を防ぐ、正しい細胞系譜への分化誘導、軸索投射の制御等、超えるべきハードルは多い。「さまざまな研究データは、患者に有用で安全に活用できて初めて意味を持ちます」と谷原教授。常に研究者のマインドを忘れずに臨床に携わり、臨床医の視点を大切にした発想を研究に活かす、それが、谷原研究室の理念といえる。そうした意味からも、本来の生命現象の真髄を究めるピュアサイエンティストと、患者や社会への貢献といった実際的視点を持つ臨床医が集い、それぞれの研究室が有機的に交流できるグローバルCOEの意義は大きい。



グリコサミノグリカン糖鎖は神経軸索のガイダンスに関わる重要な分子であると言われています。このグリコサミノグリカン糖鎖のうち、ヘパラン硫酸をマウスで欠損させると、脳梁などの軸索ガイダンスが著しく障害されました（上段矢印）。視神経も視交叉を通過した後、反対の眼から来た軸索に沿って、誤った投射をしました（下段矢印）。*Science* 2003;302:1044-1046から引用



教授 | 浅井 篤 あさい・あつし
aasai@kumamoto-u.ac.jp

Profile

熊本大学大学院医学薬学研究部生命倫理学分野教授。
1962年名古屋生まれ。
1988年藤田保健衛生大学医学部卒業。
カリフォルニア大学サンフランシスコ校医学部医学倫理プログラム研究員、モナッソ大学生命倫理学修士課程(生命倫理学修士)を経て、1999年に医学博士(京都大学)。
2000年京都大学医学研究科医療倫理学助教授、2005年より現職。主な著作:『重要疾患の診療倫理指針』(医療文化社、編著、2006年)など。

References

- Atsushi Asai, Yuka Sato, Miki Fukuyama. An Ethical and Social Examination of Dementia as Depicted in the Japanese Films. *Journal of Medical Humanities* 2009, in press.
- Miki Fukuyama, Atsushi Asai, Koichiro Itai, and Seiji Bito for the Clinical Ethics Support and Education Project. A Report on Small Team Clinical Ethics Consultation Programs in Japan. *J. Med. Ethics* 2008;34:858-862.
- Atsushi Asai, Koichiro Itai, et al. Qualitative Research on Clinical Ethics Consultation in Japan: The Voices of Medical Practitioners. *General Medicine* 2008; 9:47-55.
- Miki Fukuyama, Atsushi Asai. How can we make the best use of the Universal Declaration on Bioethics and Human Rights? *Eubios Journal of Asian and International Bioethics* 18 (July 2008) 110 -112.
- Atsushi Asai and Miki Fukuyama, Toward Successful Bioethics Education. In Asia-Pacific Perspectives on Bioethics Education Macer, Daryl, ed. Regional Unit for Social and Human Sciences in Asia and the Pacific (RUSHAP), Bangkok: UNESCO Bangkok, 2008. v + 195 pp. ISBN 978-92-9223-221-4(Electronic version), p147-150.
- 浅井篤、福山美季、會澤久仁子、尾藤誠司編、臨床倫理支援・教育プロジェクト書、ともに考えるための臨床倫理チェックリスト、2009年2月、熊本大学大学院医学薬学研究部生命倫理学分野、熊本
- 児玉知子、浅井篤、板井孝吾郎 医学部における医療倫理教育の現状について—全国調査より— *医学教育* 2009年;40:9-18.



Teaching Staff

熊本大学発生医学研究所G-COE
COEリサーチ・アソシエイト(生命倫理学)
會澤久仁子 あいざわ くにこ

ヒト胚・幹細胞研究と規制の倫理学的検討と、科学コミュニケーションに取組んでいます。本GCOEは生命科学研究の一分野に生命倫理学研究を位置付け、リエゾンラボの同一フローで科学者と倫理学者が研究・交流していく、日本で最も先進的な環境です。研究への考え方・方法が異なる研究者たちの視点はとても興味深く、まさに異文化体験の日々です。この環境を生かして生命科学者の調査に基づく科学倫理学研究をしていきたいです。

生命倫理面を深く掘り下げ、細胞系譜制御研究のあるべき方向性を提言する

生命科学・医学分野の研究には、あくまでも「生命」の意味を深く洞察し、命の尊厳を守る姿勢が欠かせない。浅井篤教授は、先端医療技術の研究から派生するさまざまな課題を、生命倫理面から正しい方向に導くのに極めて重要な役割を担っている。

21世紀の医学・医療に幅広く提言

グローバルCOEによる細胞系譜制御研究が進み、生命の根源の解明に迫る世界最先端の研究成果が現れつつある。半面、従来の生命観では解決できない課題も提起されている。移植医療、生殖医療、遺伝子治療、尊厳死、インフォームド・コンセントなど、細胞系譜制御研究から派生する先端医療技術と“命の意味”との関係だ。

浅井教授は、21世紀の医学・医療に内在する問題に、社会環境生命科学的方法論の構築を通じて、わが国独自の生命倫理的観点から深く掘り下げてきた。この分野では国内トップの研究者の一人である。その立場からグローバルCOEの基礎的研究・開発的研究全体にかかわりながら、生命倫理面から幅広い提言を行っている。

医療技術と生命倫理との橋渡し

浅井教授は一般内科医というもう一つの顔を持っている。医療技術と生命倫理の両方に精通することで、科学技術の社会的インパクトや命の意味を考えることが可能になった。

生命倫理分野では、研究分野の垣根を越え、患者や医療従事者などとコミットすることが求められている。その一つの方策として、生命倫理学分野COEリサーチ・アソシエイトの會澤久仁子研究員が中心となり、2008年11月、医学部学園祭で「サイエンス・カフェ」を開催。科学者と一般の人たちが直接、気軽に語り合うことで、科学と社会とのかかわりを考え、今後の生命倫理に生かす成果を得た。





客員教授 田賀 哲也

taga.scr@mri.tmd.ac.jp

Profile

1959年、岡山県生まれ。京都大学理学部卒業、大阪大学大学院医学研究科博士課程修了。大阪大学細胞工学センター助手、同助教授を経て1996年、東京医科歯科大学難治疾患研究所教授。2000～2008年、熊本大学発生医学研究センター教授。2001～2006年、2008年発生医学研究センター長。2008年、東京医科歯科大学難治疾患研究所教授。2008年、熊本大学大学院先導機構客員教授。1999年、第2回日本免疫学会賞受賞。医学博士。

References

- Shimizu, T., Kagawa, T., Inoue, T., Nonaka, A., Takada, S., Aburatani, H., Taga, T.: Stabilized beta-catenin functions through TCF/LEF proteins and the Notch/RBP-Jkappa complex to promote proliferation and suppress differentiation of neural precursor cells. *Molecular and Cellular Biology*, 28:7427-7441, 2008.
- Fukuda, S., Abematsu, M., Mori, H., Yanagisawa, M., Kagawa, T., Nakashima, K., Yoshimura, A., Taga, T.: Potentiation of astrogliogenesis by STAT3-mediated activation of BMP-Smad signaling in neural stem cells. *Molecular and Cellular Biology*, 27:4931-4937, 2007.
- Nobuhisa, I., Ohtsu, N., Okada, N., Nakagata, N., Taga, T.: Identification of a population of cells with hematopoietic stem cell properties in mouse aorta-gonad-mesonephros cultures. *Experimental Cell Research*. 313:965-974, 2007.
- Inoue, T., Kagawa, T., Fukushima, M., Shimizu, T., Yoshinaga, Y., Takeda, S., Tanahara, H. and Taga, T.: Activation of canonical Wnt pathway promotes proliferation of retinal stem cells derived from adult mouse ciliary margin. *Stem Cells*. 24:95-104, 2006.
- Nobuhisa, I., Kato, R., Inoue, H., Takizawa, M., Okita, K., Yoshimura, A. and Taga, T.: Spred-2 suppresses aorta-gonad-mesonephros hematopoiesis by inhibiting MAP kinase activation. *Journal of Experimental Medicine*. 199:737-742, 2004.
- 田賀哲也, 中畑龍俊(共同編集): ここまで進んだ幹細胞研究と再生医療 2006,(実験医学増刊)羊土社2006.

細胞分化の運命を選択する『幹細胞制御』システムの解明

細胞は、広大な設計図である遺伝子情報から必要なものだけを写し取り、不要なものを遮って分化していく。そのメカニズムには、細胞が周りから受ける刺激と細胞自身の感受性による複合的な作用があることが、田賀哲也教授の研究で明らかになっている。

『遺伝情報の選択的活用』から見る幹細胞の分化機構

体の細胞はすべて、受精卵から受け継がれたひとそろいの遺伝子を持つ。しかし、それぞれの細胞が体内で果たす役割や形は千差万別である。数多くの遺伝子で描かれている人体の設計図から、必要な情報だけをいつ、どうやって取り出し、不要な情報をどうやって写し取らないようしているのか。その転写制御のメカニズム解明が、田賀教授の研究テーマだ。田賀研究室では、遺伝情報の選択的活用という観点から、神経幹細胞や造血幹細胞、癌幹細胞の研究を行っている。さまざまな細胞を生み出す元となる幹細胞の分化機構を、遺伝情報の選択的活用の観点から解明することは、組織・臓器の再生や癌治療とも密接な関係があり、医療分野への応用も期待されている。

外からの刺激と感受性が運命を決める

「細胞の周りからの刺激による遺伝子への働きかけ(細胞外来性シグナル)と、その働きかけに対する遺伝子自身の感受性(細胞内在性プログラム)の複合的な作用によって、特定の遺伝子の転写が制御されます。それによって、その細胞が組織や臓器、さらには人体をどのように形成していくかという、分化の運命が選択されることが分かっています」と研究成果を語る田賀教授。周囲の刺激と自らの感受性が細胞分化の運命を決定づけることは、「無限の可能性を持った若い人たちが、親や教師などの影響と自分自身の気持ちが組み合わさって、進路を決める過程とよく似ています」と言う。

遺伝情報を次の世代に伝えることは、地球に生命が誕生して以来続く基本的な原理だと田賀教授。研究者として、若い研究者を育てるにも力を注いでいる。

