

社会で即戦力となる医学・薬学の博士を育成する大学院プログラム
学生たちが最先端の研究とインターンシップの成果を発表！
修了者や特任教員の活動・キャリアパスも発信します。



健康生命科学の
次世代リーダーへ。

熊本大学 HIGOプログラム インターンシップ 研究活動報告会



2018.1.16(Tue)

熊本大学工学部 百周年記念館
100th Anniversary Memorial Hall, Kumamoto University

はじめに

文部科学省の「博士課程教育リーディングプログラム」として平成 24 年度に採択されました、熊本大学 博士課程教育リーディングプログラム『グローバルな健康生命科学パイオニア養成プログラム』（略称 HIGO プログラム）は、従来の専門分野の枠を超えた質の高い大学院教育プログラムを推進しています。医学・薬学などを基盤とする「健康生命科学」の知識を持ちつつ、社会文化科学の素養も身につけ、九州・アジアの社会的ニーズを理解し、地域と世界を結びつけて、グローバル（グローバル＋ローカル）に様々な課題を解決できる文理融合型の博士人材を、産官学の連携のもと、育成しています。具体的には、実社会での現場体験を通じて、実践力や職業観・使命感を涵養するために、国内外の行政機関や企業でのインターンシップを実施し、その中で、様々なテーマにおける課題を発見し、解決策を提言する機会をつくっています。本プログラムの学生たちには、各界のリーダーとの交流や現場体験を通じて自らの将来像を明確化し、「九州・アジア・世界のいずれにおいても、人々と協働し、あらゆる課題を解決できるリーダー」に育ってほしいと考えます。すでに、平成 27 年度より毎年修了生を世に送り出しており、今年度も 3 月に 11 名が修了いたします。これらの修了者および今後の修了者が、「健康生命科学の次世代リーダー」として未来を切り拓いてくれるものと確信しています。

本プログラムは、中間評価で「A」評価をいただき、今年 6 年目を迎えました。文部科学省の支援は来年度末で終了いたしますが、その後も、学長のリーダーシップの下、本プログラムの継続とともに、優れたカリキュラムや教育システムの全学展開も進めて参ります。支援終了後も、本プログラム生への充実した支援を行えるよう熊本大学基金内に「HIGO プログラム教育研究支援事業」を設置し、広く社会の皆さまにご支援をお願いしております。九州・アジア・世界の企業、行政機関、学術機関などで活躍するリーダーを輩出する HIGO プログラムへの一層のご理解とご支援をお願いいたします。

プログラム責任者

熊本大学大学院医学教育部長 安東 由喜雄

プログラムコーディネーター

熊本大学発生医学研究所 教授 小椋 光

HIGO プログラムにおけるインターンシップの実績概要

本プログラムでは、国内外の企業・行政の現場体験を通じて、社会のニーズを理解し、様々な課題を解決する力を養うため、**海外・企業・行政インターンシップ、公募型インターンシップ、企画提案型インターンシップ**を実施している。

(1) 行政インターンシップ

平成 25 年度は天草市、平成 26-29 年度は上天草市で実施した。毎年の実施により地域医療の課題の検証を繰り返し、解決策の提案に取り組んでいる。平成 29 年度は医療人材の確保に着目し、天草出身の医療系の大学生や専門学校生と HIGO プログラム生が一緒になって将来の天草地域の医療人材を確保するための解決策の提案を目指して実施した。

さらに、新たに水俣において実施し、水俣病と、その原因となったメチル化水銀に関する最新の研究知見ほかを学んだ。

(2) 企業インターンシップ

平成 25 年度より 3 年連続で（株）新日本科学、（一財）化学及血清療法研究所、熊本日日新聞社において実施した。平成 28 年度は、（株）新日本科学及び熊本日日新聞社のほか、新たに（株）同仁化学研究所及び川澄化学工業（株）において実施した。

平成 29 年度も、平成 28 年度と同様の企業において実施した。

(3) 海外インターンシップ

平成 25 年度は中国（上海）及び米国（ワシントン DC）において、また、平成 26 年度は米国（ワシントン DC）、テキサス大学エルパソ校において、さらに、平成 27 年度はベトナム及びバングラデシュにおいて実施した。平成 28 年度は、オーストリア共和国（ウィーン 他）及びネパール（カトマンズ）、米国（ワシントン DC）、フィリピンにおいて実施した。

平成 29 年度は、ネパール（カトマンズ）、米国（ワシントン DC）、フィリピンにおいて実施した。

(4) 公募型インターンシップ

企業・行政機関・大学等で公募しているインターンシップ・研修事業に採択された場合、プログラム運営委員会による書類・プレゼン審査を通過した申請に対し、旅費・研修費などの支援を行っている。

平成 26 年度はシンガポール国立大学における夏期研修への参加者 2 名及びドイツ・ハイデルベルク大学における冬期研修への参加者 1 名に対して、平成 27 年度もシンガポール国立大学夏期研修への参加者、JICA のインターンシッププログラムへの参加者、それぞれ 1 名に対して支援を行った。平成 28 年度は、デンマーク・コペンハーゲン大学主催の研修プログラム及び US-Japan Forum 主催の研修プログラムへの参加者、それぞれ 1 名に対して支援を行った。

平成 29 年度は、ドイツ・ユストゥス・リービヒ大学における夏期研修への参加者 2 名及び文部科学省・厚生労働省のインターンシッププログラムへの参加者 1 名、スウェーデン・フィンランドにおける歯科研修への参加者 1 名に対して支援を行った。

(5) 企画提案型インターンシップ

個々の学生が自身のキャリアパスに応じた内容のインターンシップを自ら企画・提案し、プログラム運営委員会による書類・プレゼン審査を通過した申請に対し、旅費・研修費などの支援を行っている。

平成 27 年度には米国ニューメキシコ大学および EY アドバイザリー（株）での研修について各 1 名、ヤマエ久野（株）での研修について 2 名に対する支援を行った。平成 28 年度は、米国ニューメキシコ大学、上天草市役所及び EY アドバイザリー（株）での研修について各 1 名に対する支援を行った。

平成 29 年度は、米国ニューメキシコ大学及び新日本有限責任監査法人での研修について各 1 名に対する支援を行う予定である。

HIGO プログラムにおける学生への研究支援の実績概要

本プログラムでは、プログラム生が最先端の研究プロジェクトを円滑に進め、優れた研究成果を得て、それを社会に発信できるよう、希望者に対し、選考の上、**大学院生独創的教育研究活動経費**の支給、**研究成果発表支援**、**研究等旅費支援**を行っている。

(1) 大学院生独創的教育研究活動経費

HIGO プログラム生が主体的に独創的な研究を遂行するために、プログラムの目的に合致した優れた研究提案に対して、活動経費を支給します。

年度	支給件数	支給総額
平成 25 年度	4 件	4,000,000 円
平成 26 年度	10 件	9,250,000 円
平成 27 年度	15 件	12,000,000 円
平成 28 年度	15 件	10,745,240 円
平成 29 年度	14 件	9,798,220 円

(2) 研究成果発表支援・成果（受賞関係）

HIGO プログラム生が自らの研究成果を学術集会や論文等で発表する能力を涵養するために、研究成果発表に係る費用を支援します。また、論文の英文校正及び論文投稿・掲載に係る費用を支援します。

年度	国外・国内区分	支援件数		受賞件数
平成 24 年度	—	—	—	1 件
平成 25 年度	国外学会	11 件	26 件	2 件
	国内学会	15 件		
平成 26 年度	国外学会	7 件	45 件	4 件
	国内学会	38 件		
平成 27 年度	国外学会	22 件	90 件	20 件
	国内学会	68 件		
平成 28 年度	国外学会	15 件	70 件	17 件
	国内学会	55 件		
平成 29 年度	国外学会	17 件	72 件	13 件
	国内学会	55 件		

※ 平成 29 年度は、平成 29 年 12 月末時点

(3) 研究等旅費支援

HIGO プログラム生の研究能力の向上につながる国内・国外におけるプログラム、プロジェクト等への参加を奨励するため、当該プログラム等にかかる経費の一部を支援します。（平成 27 年度から支援を開始）

年度	支援件数	派遣先・期間
平成 27 年度	4 件	University of California (3 日) パスツール研究所 (5 日) 他 2 件
平成 28 年度	8 件	徳島大学 (3 ヶ月) 理化学研究所 (4 日) パスツール研究所 (9 日) 他 5 件
平成 29 年度	2 件	Bordeaux Neurocampus (19 日) アナドル大学 (3 日)

※ 平成 29 年度は、平成 29 年 12 月末時点

健康生命科学の次世代リーダーへ
熊本大学 HIGO プログラムインターンシップ・研究活動報告会

開催日時 平成 30 年 1 月 16 日（火）13：30～16：50（13：00～受付）
 開催場所 熊本大学工学部 百周年記念館

13：30～	【開会あいさつ】 プログラム責任者 安東 由喜雄 [熊本大学大学院医学教育部長]
13：40～ 14：40	【ポスターセッション】 ■インターンシップ報告 <行政インターンシップ> ・水俣 <P.9-10> 浅野 聡文 [薬 M1]、Hoque Sanzana [薬 D2]、Chen Feifan [医 D1] Abdullah-A-Shoeb Mohammad [薬 D2]、井上 広心 [薬 M1] <企業インターンシップ> ・株式会社 新日本科学 <P.11> 水本 智也 [医 D1]、Mustafa Md Kawsar [医 D1]、馬 振杰 [薬 M1] 皆吉 勇紀 [薬 D1] ・川澄化学工業株式会社 <P.12> 今井 快樹 [薬 M1]、中野 義雄 [薬 D1]、宮久 優子 [薬 M1] ・株式会社 同仁化学研究所 <P.13> 加世田 将大 [薬 M1]、浅野 聡文 [薬 M1] ・熊本日日新聞社 <P.14> Dulla Yevgeny Aster [薬 D3]、徳田 梓実 [薬 M1] <海外インターンシップ> ・ネパール（カトマンズ）<P.15> 森内 将貴 [薬 D3]、藤村 留衣 [薬 D1] ・米国（ワシントン D.C.）<P.16> 深浦 まど香 [薬 D1]、Datta Anamika [医 D1] Mohammad Badrul Anam [医 D2] <公募型インターンシップ> ・Hessen International Summer University（ドイツ）<P.17> Alim Nathan Ray [薬 D3] ・厚生労働省・文部科学省 <P.18> 前田 有紀 [薬 D2] ・スウェーデン・フィンランド <P.19> 八木田 麻耶 [医 D1] ■研究活動報告 ・膵β細胞における低酸素応答制御因子の探索およびその機能解析 <P.23> 津山 友徳 [医 D3] ・肥満併発がもたらす“肺組織インスリン抵抗性”による COPD 病態の悪化 <P.24> 野原 寛文 [薬 D2] ・Elucidation of the function of tumor suppressor gene p53 in podocyte and its involvement in maintenance of renal function <P.25> 嘉村 美里 [薬 D1]

	<ul style="list-style-type: none"> • Higher blood level of uric acid in female human and mice as a protective factor against physio-pathophysiological decline of lung function 〈P.26〉 藤川 春花 [薬 D1] • Age-related Change in the Peripheral β-Adrenergic Receptor Signaling in the 5xFAD Alzheimer's Disease Mouse Model 〈P.27〉 Cao Cheng [医 D3] • Preparation and Evaluation of Folate PEG-appended Polyamidoamine Dendrimer (G3) Conjugates with Glucuronylglucosyl-β-cyclodextrin as Novel siRNA Carriers 〈P.28〉 Mohammed Ahmed Fouad Abdelwahab [薬 D2] • AAA molecular chaperone Cdc48 functions with the 20S proteasome to maintain protein homeostasis 〈P.29〉 Islam Md. Tanvir [医 D4] • Development of Non-invasive detection method on amyloid imaging by using MR phase information 〈P.30〉 呉花 楠 [医 D3] • 遺伝子改変マウスの輸送法に革命をもたらす“精子の冷蔵保存技術” 〈P.31〉 吉本 英高 [医 D3] <p>■HIGO プログラム紹介・特任教員の活動紹介 〈P.35〉 大浦 華代子、梅田 香穂子、盧 溪 [HIGO プログラム特任助教]</p>
14:40~	休憩
15:00~	【HIGO プログラムコーディネーターあいさつ】 プログラムコーディネーター 小椋 光 [熊本大学発生医学研究所 教授]
15:10~ 16:30	【口頭発表】 <ul style="list-style-type: none"> • 上天草インターンシップから見えてきた地域医療問題 ー学生発！未来の医療人創生プロジェクト 〈P.39〉 今福 匡司 [薬学教育部 博士課程 2 年] • 生殖工学者によるグローカリズムの実現ーネパールの課題と展望 〈P.39〉 椋木 歩 [医学教育部 博士課程 1 年] • 起業 2 年目の今、HIGO プログラムの活動に対して感じること 〈P.40〉 弘津 辰徳 [2017 年 3 月修了者、株式会社サイディン 代表取締役社長] • リーディング大学院での経験と現在 ー教員の視点から 〈P.40〉 石田 聖 [前 HIGO プログラム特任助教、長崎県立大学 地域創造学部 講師]
16:30~	【ポスター賞授賞式】
16:40~	【閉会の挨拶】 プログラムコーディネーター 小椋 光 [熊本大学発生医学研究所 教授]

≪学生オーガナイザー≫

- 連川 雄 [薬学教育部 博士後期課程 1 年]
- Islam Mazharul [医学教育部 博士課程 3 年]
- Bi Jing [薬学教育部 博士後期課程 2 年]
- Cao Cheng [医学教育部 博士課程 3 年]

インターンシップ報告

水俣

- ◆ 期間：平成 29 年 8 月 28 日-9 月 1 日
- ◆ 参加者：HIGO プログラム（学生 10 名、教員 4 名）
- ◆ 目的

本インターンシップでは、水俣病の症状やメカニズム、患者と原因企業や行政、周辺住民間の対立問題、水俣病からの復興に向けた取り組みについて学び、水俣病を研究者、被害者、行政など様々な視点から見つめる事で、複雑な社会問題の解決における難

しさを理解すること。その上で、海外における水銀を取り巻く問題について視野を広げることで、世界中で起きている社会問題に対して、私たちがこれから研究者としてどうあるべきか考えることを本インターンシップの目的とした。

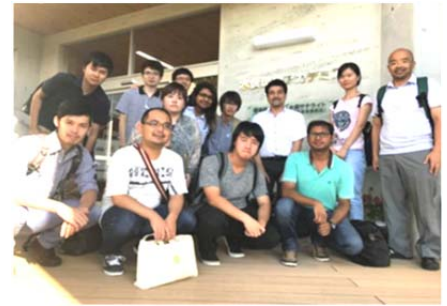
- ◆ 内容

1 日目・2 日目：国立水俣病総合研究センター(国水研)にて水俣病および世界の水銀汚染に関する講義を受けた。水俣病が発生した社会的背景や科学的なメカニズム、および世界における水銀の動向と水銀汚染に対する国水研の取り組みについて学術的な視点から学んだ。3 日目：水俣病の治療についての学習および資料館の見学を行った。その後、患者さんの立場から水俣病を見るべく、ほんとハウスを訪問し、語り部による講話を聞き、水俣病患者さんとの交流を行った。4 日目：水俣病支援団体の相思社を訪問し、水俣病問題の解決を目指す被害者の活動を学んだ。その後、水俣市役所にて行政としての水俣病に対する取り組みについて学んだ。5 日目：環境アカデミアにて、水俣市民を取り巻く水俣病という視点から講義を受け、インターンシップを総括したディスカッションを行った。

【学習内容】水俣病は、水俣湾岸で発生し、1956 年に公式認定を受けた中毒性中枢神経疾患である。工業廃水中のメチル水銀が魚介類へ高濃度に蓄積し、汚染された魚介類をヒトが摂取することにより水銀中毒が引き起こされた。水俣病は、高度経済成長期の中で環境への配慮を無視した企業によって引き起こされ、国や県などの対応の遅れが被害拡大の一因となった。原因企業が地域経済の中心的役割を担っていたことから、患者以外の水俣市民に対する経済的影響も大きく、患者と市民の間に生まれた対立が問題解決を困難にしている。現在でも、行政主導の“もやい直し”による市民同士の和解促進や水俣病患者の治療および原因の解明に向けた研究活動、問題を風化させまいと活動を行う支援団体など、水俣病問題を解決するべく多くの人々が尽力していることを学んだ。また現在、発展途上国を中心に同様の水銀問題が発生しており、これに対する国水研の取り組みを学んだ。

- ◆ インターンシップを終えて

水俣病を学術的な視点から学び、その上で被害者や支援団体、行政としての様々な視点から水俣病問題を考えることができた。社会問題の解決にはこれら全ての側面に対して満足のいく答えが求められるため、その解決が困難であることを痛感した。また、現在でも世界中で水銀による汚染問題が発生しており、国水研がその解決のために学術的なアプローチを介して、様々な取り組みを行っていることを知った。これら多くの学びを踏まえ、私たちが科学者として求められるものは、社会問題がなぜ起きているのかという多面性を理解した上で、それらを包括的に考慮した科学的な解決策を提示していくことであると感じた。



Minamata

- ◆ Date: 2017.8.28- 9.1
- ◆ Participants: 10 students and 4 staff

The purpose of this internship is to acquire extensive knowledge about Minamata disease, its causes, treatment, and social aspects such as economic damage, social discrimination, conflicts, etc. and the activities associated with the disease.

During 1950 and 1965, the industrial growth contributed largely to the overall Japanese economic growth. However, the antipollution measures had been neglected during the same period and that caused pollution diseases (Kogai-byo) such as Minamata disease, Itai-itai disease, Yokkaichi asthma broke out. Minamata disease is a neurological syndrome caused by daily consumption of fish and shellfishes which were heavily contaminated with methylmercury. The disease was first officially recognized in 1956 in Minamata and in 1965, in the Agano River basin in Niigata prefecture. The investigation of the Minamata disease was carried out by Kumamoto University research group. Methylmercury were discharged into Minamata bay from chemical plant (Chisso Co. Ltd.) and accumulated in marine fishes and shellfishes.

We visited variety of institutions and groups such as National Institute for Minamata Disease, Minamata Disease Archives, Municipal museum, HottoHausu, Soshisha, Minamata City Hall, and Environmental Academia of Minamata City to learn and get detailed information about Minamata disease and its impact on different areas of the city.

In National Institute for Minamata Disease, we learned about the mercury and methyl-mercury toxicity mechanism, symptoms of Minamata disease, diagnosis, treatment option and rehabilitation facilities for patients from the lectures provided by experts of each department. Diagnosis is based on the evidence of methylmercury exposure such as, methylmercury polluted fish intake, measurement of mercury concentration (biomarker: hair, blood, urine; fetal exposure: umbilical cord) and clinical sign and symptoms. They have extensive and basic research facility to research on mercury compounds, and it is important for us to learn about their work to prevent the recurrence of mercury pollution in Japan and around the world.

Visiting Minamata disease municipal museum and HottoHausu was very informative for us as their sincere effort is to make people from different parts of Japan and foreign visitors aware of real history and huge impacts of Minamata disease. Minamata disease patients are telling their sufferings and sharing their struggling periods. Soshisha is an organization established by the donation of people all over the Japan. Here we learned the social aspects of the Minamata disease victims and their relentless activities for long period of time. It took long time for the patients to get certified as there was much dissimilarity among the medical criteria for the certification. Remarkable controversy still remains regarding Minamata disease diagnosis. Most of the Minamata disease victims were poor and initially they didn't have any support from government and the local people as well. The family members of Minamata disease patients were suffered and undergone socio-economic depression. Minamata disease victims began movements not only for compensation but also for establishing that the Chisso Co. Ltd. is the main offending company for developing this disease.

In 1994, Minamata citizens have restored their social bond and relationship with nature (Moyai-naoshi) which was actually a declaration for the regeneration of Minamata city. Their continuous effort makes Minamata the first Eco capital of Japan in 2011. With the support of Minamata city government, local people directly participate in different activities such as Minamata fisheries association, marine revitalization, and garbage sorting and recycling collection etc. to accomplish their target. Although nearly 60 years have passed since the emergence of the Minamata disease, mercury pollution and health problems related to mercury still exist as global challenges. To achieve the sustainable development goals on local and global scale, Minamata environmental academia was established in 2016. They started collaboration and provide facilities for research and to work with local residents from different institutions. They are working with Minamata eco-town, Minamata environmental technology center for the industrial development and creating new opportunities for people.

Industrialization is a continuous process all over the world and nowadays, people of developing countries are facing different environment pollution based acute and chronic diseases. To eradicate these severe effects and reduce the environmental pollution in different developing countries, this internship will be very helpful and informative.



Shin Nippon Biomedical Laboratories (SNBL)

- ◆ Date: 2017.9.4- 9.8
- ◆ Participants: 7 students and 2 staff

Shin Nippon Biomedical Laboratories (SNBL), was founded in Kagoshima as Japan's first contract research organization in 1957. SNBL has steadily expanded and innovated to become a global business that works in the pre-clinical research, clinical pharmacology research, pharmacokinetics and analysis, clinical trial, site management organization (SMO), and other industries. Over the course of this time, SNBL is striving toward globalization and expanded from Japan into North America, Europe, and other parts of Asia. The mission of SNBL is to be committed to freeing patients from suffering by supporting drug development and improving medical technology.

From September 4 to 8, we went to SNBL for the 5-day internship. The purpose of this internship is to learn the essence of corporate practice (such as the corporate philosophy, compliance, management, planning, administration, contribution to society/ community, demand-response, and global perspective), to study new drug development process and pre-clinical research and to have tours of the major facilities (including training of animal experiment).

In lectures, we experienced that SNBL run by the RINEN management principle. They believe RINEN is the foundation of judgement, which increases the cohesion of the corporation. They have also clear corporate philosophy, vision, 12 points proclamations and vows. Through research and development, SNBL produces new drug and delivery system. In addition to the licensing of their own developed drugs and administration techniques. However, one of the solid departments is compliance. They focus on risk management and compliance management. Risk management works with regulatory requirement, climate change, acceleration of information transmission, globalization and deregulation. To mitigate the risk, they follow PDCA (Plan-Do-Check-Action) method.

Moreover, we also learned that the pre-clinical studies include identifying a novel compound as new drug through proper screening, testing to confirm the safety and efficacy of that including GLP application and taking license for marketing the product. This studies can be categorized into several points-performance of GLP study (SNBL follows many international guidelines like 3R for animal research, ILAR, ICH.), general toxicity test, repeat dose toxicity study (Including measurement of clinical signs, body weight, water and food intake, blood sampling for hematology and biochemistry analysis, urinalysis etc.), specific toxicity unit, biopharmaceutical, immunotoxicity and antibody production.

By visiting the major facilities and training for the practices, we learned the reproductive and developmental toxicity studies and related test, and the reason for the need to perform the animal experiments. SNBL has the facility of animal experiment. In our internship, we had experienced to visit some of them such as monkey, mouse, guinea pig, rat, rabbit, dog and pigs. For social contact SNBL follows ILAR guidelines ensure group housing system because of animal welfare. Separate animal housing and special arrangement of living are practiced by SNBL. For this they follow ILAR guidelines. Besides, SNBL follows bioethics for all animal experiments.

From the experience of the SNBL internship, management and business strategy of SNBL are a vital part of the internship. We realized company's value and philosophy is significant to run a successful company. Proper strategy and risk assessment is also mandatory. And the knowledge we gained from the lectures and the skills by training for practices are very useful to our own researches.



川澄化学工業株式会社

◆期間：平成 29 年 8 月 28 日- 9 月 1 日

◆参加者：HIGO プログラム（学生 10 名、教員 3 名）

川澄化学工業株式会社は、人工透析におけるダイアライザーや血液バッグ、カテーテル・人工ステントグラフトなどのディスポーザブル医療機器の国内主要メーカーの一つである。今回、HIGO プログラム生 6 名と準 HIGO プログラム生 4 名が、川澄化学工業株式会社の主要国内生産拠点である三重工場において、2017 年 8 月 28 日から 9 月 1 日の 5 日間の日程でインターンシップに参加した。

インターンシップでは、様々な部門の講師陣による講義や施設見学、若手社員の方々との座談会、グループ討論を通して、医療機器メーカーの事業内容について学んだ。講義と施設見学では、医療機器メーカーとしての使命、真のニーズを捉えた研究開発、高品質な製品を提供するための品質管理および評価、製造環境を適切に維持するための管理、製品生産におけるシステムの最適化などの取り組みを知ることができた。また、ものづくりの基本である 5S 活動（整理・整頓・清掃・清潔・躰）は、職場の環境美化や安全性の向上だけではなく、製品の生産や品質、社員のモラルの向上などにおいても重要であることを学ぶことができた。若手社員の方々との座談会では、実際の業務内容や今後の展望などについて詳細なお話を伺うことができ、医療機器メーカーの仕事内容を具体的にイメージする上で参考になった（図 1）。また、グループ討論では、「医療事故を防ぐ製品を企画せよ」というテーマのもと、各グループが白熱した討論を行った。実際に、企画立案することによりお客様（医療機関、医療従事者、患者）のニーズをすべて満たす製品を企画することの難しさ、また、企画案を採用してもらうためには説得力のあるプレゼンスキルが重要であることを理解することができた（図 2）。

インターンシップを通して、医療の現場に大きく貢献する医療機器メーカーの業務を知ることができただけでなく、社会や会社の中でチームとして働くとはどういうことなのか学ぶことができた。この経験を最大限に生かして、今後、研究活動だけでなくチームビルディングを意識したコミュニケーションの実践に取り組んでいきたいと思った。



図 1 若手社員の方々との座談会

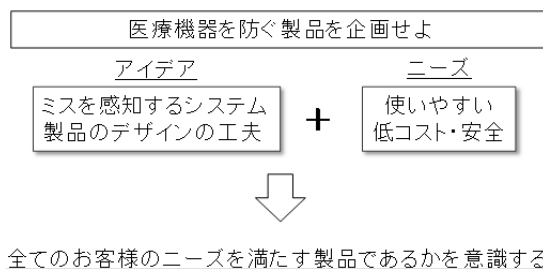


図 2 製品の企画およびプレゼン

株式会社 同仁化学研究所

- ◆期間：平成 29 年 10 月 2 日-6 日
- ◆参加者：HIGO プログラム（学生 2 名）
- ◆目的

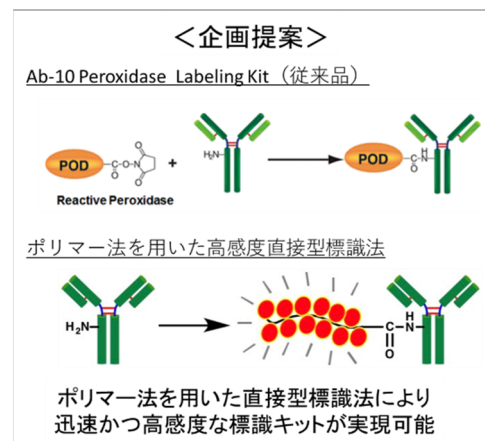
同仁化学研究所は、熊本県益城町に拠点を置く試薬メーカーである。大学等の研究機関で用いられる試薬の製造に力を入れており、多くの自社製品を有している。中でも、生物実験のための Labeling Kit である Ab-10 Rapid Peroxidase Labeling Kit は、従来の 1 次抗体 2 次抗体を用いない直接型標識法で、簡便かつ迅速な Kit であり、さらに二次抗体の動物種の影響を受けないなどの長所を有していた。本インターンでは、試薬業界について学ぶとともに、Ab-10 Rapid Peroxidase Labeling Kit の次を担う同仁化学の製品の提案を行った。

◆内容

まず、試薬業界の現状を学んだ。試薬製造は医薬品と性質が異なり、商品のサイクルが約半年と非常に速く、最新のニーズに合わせた製品開発が重要であった。それ故に、同仁社内でも多くのプロジェクトが動いており、年に 10 数個ほどの新商品を開発していた。次に企画の立案にあたり、市場が求める Labeling Kit について調べ、考察を行った。その結果、特に医療の分野において迅速かつ高感度な Labeling Kit が求められていることが分かった。そこで迅速性を持つ従来品の Ab-10 Rapid Peroxidase Labeling Kit にさらなる高感度性を持たせることで、これまで以上に顧客の獲得が望めるのではないかと考えた。そこで従来品の Ab-10 Rapid Peroxidase Labeling Kit が 1 抗体に対し、1 つの HRP が付加されているのに対し、複数の HRP を付加させたポリマーを用いることで高感度化が可能ではないかと考えた。加えてポリマー法を用いた直接型標識法は、Labeling Kit のみならず、ELISA、Western Blotting など 1 次抗体、2 次抗体を主原理とする反応への応用が可能であると考えた。企画提案の結果として、開発商品の有用性・展開性については議論していたが、その実現可能性への議論が不足しており、開発技術の観点から商品開発には至らなかったものの、最新ニーズに対応した Labeling Kit としてポリマー重合法の可能性を示すことができた。

◆インターンシップを終えて

普段何気なく使っている試薬の製作段階に携わることができ、非常にいい機会になった。加えて、今回の提案は商品開発には至らなかったものの、普段と異なる環境で求められるニーズ、情報収集のノウハウを学び、それを実現するためにはなにが必要か、どのようなプレゼンが必要かを一から学ぶことができ、非常に勉強になった。



Kumamoto Daily Newspaper

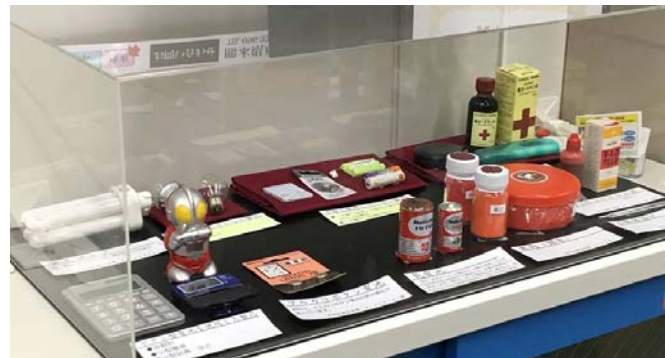
- ◆ Date: 2017.9.19- 9.25
- ◆ Participants: 4 students and 3 staff

Communication is a very important thing in our lives. One way we learn about important things and events in other places is to read the newspaper, which is why the newspaper has an important role in communicating information in the society and around the world.

Kumamoto Daily Newspaper is the main newspaper in Kumamoto, and is even read by more locals than national newspapers such as Yomiuri or Asahi. The goal of the internship was to know what the environmental problems are in Asia and Kyushu, as well as to know the differences between a scientific academic paper and newspaper. We experientially learned with our own eyes how journalists accomplish news coverage, and how newspapers are made.

On the 1st day, there were lectures about environmental and health problems caused by mercury (especially Minamata Disease) by Mr. Michikazu Iseri from Kumamoto Daily. We also presented and discussed about environmental problems of our home countries (China, Japan, and Philippines). We also visited different facilities inside the company and saw the process of newspaper being made.

On the 2nd and 3rd day, we accompanied some journalists on their news coverage trips, which included: (1) Shiratsubo Elementary School to see an art exhibition of Utagawa Hiroshige's "53 Stations of the Tokaido", which was hosted by MOA Museum from Shizuoka; (2) Yoshino Elementary School, to watch a Higo Zougan workshop by Mr. Kentarou Inada, who is a skilled artist in Higo Zougan; (3) Kumamoto Prefectural Government Office to talk to medical doctors who are in charge of public health data; and (4) Gokoku Shrine to witness a calligraphy ceremony by Mr. Kouki Ikeda for World Peace Day.



Left: an assistant helps Mr. Ikeda by drying the ink with some sheets of paper, while being surrounded by people from the media

Top: mercury-containing products that have been banned, shown in a display case at the environmental affairs office at the Kumamoto Prefectural Government Office

On the 4th day, we returned to the Kumamoto Prefectural Government Office to hear a lecture about what the prefectural government is doing to deal with the mercury problem. They are currently doing efforts to make a "mercury-free society", so that Kumamoto could become a role-model for other places. On the last day, we also had lectures about other environmental problems in Asia, such as the asbestos problem, and about Newspaper-in-Education (NIE) which is using the newspaper to teach in school.

In this internship, we learned how important the role of newspapers and journalists are, and that they assume a central part in many big issues in the world, and as HIGO students, it is very important for us to see that even in health problems, the newspaper has a big role, because some people look at newspapers to know how to deal with their health conditions, as well as looking at health data. This internship has inspired us to take communication more seriously to improve health on a global scale.

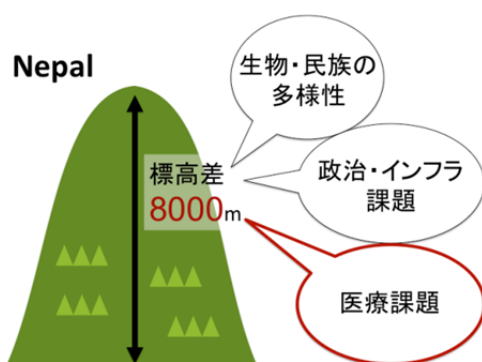
ネパール（カトマンズ）

◆期間：平成 29 年 8 月 18 日- 25 日

◆参加者：HIGO プログラム（学生 9 名、教員 2 名）

南アジア地域は、インドをはじめとして大きな経済的潜在力を有する国があり、国際社会における存在感を強めている。一方、道路などの基礎インフラの欠如、人口の増大、水・衛生施設や保険・医療制度の未整備、不十分な母子保健、感染症、貧困など取り組むべき課題が依然多く残されている（外務省 2016 年度開発協力白書 南アジア）。

その中でも、ネパールは所得水準が低い後発開発途上国であり、医療・衛生分野の整備も遅れている。そこで、本インターンシップでは南アジアの代表国として、ネパールに赴き、現地の文化・医療に着目し、ネパールの医療の問題点・解決策について考察した。



ネパールは 14.7 万平方 km（北海道の約 2 倍）の中に 2649 万人が住んでいる国であり、また、最低地点が 70 m、最高地点が 8848 m という非常に大きな標高差を有している。この標高差が生物だけでなく民族の多様性も生みだしており、ネパールには 10 の宗教、125 の民族、123 の言語があるとされている。また医療においても民族独自の民間療法・ネパール伝統医療（アーユルベータ）・西洋医療などが多数混在している。我々はネパールの医療課題を探るべく

病院（Helping Hands Community Hospital、Kathmandu University Hospital、National Ayurveda Research & Training Center）、行政機関（Department of Drug Administration）、JICA ネパール事務所、製薬企業（Ohm Pharmaceuticals Lab）を訪問した。その結果、ネパールの医療課題として（1）医療提供および保険制度の未確立（2）医薬品流通および品質管理の不整備（3）非感染症の増加を見出した。興味深いことに、これらの課題には、多民族が混在することによる不安定な政権・政策、インフラの不整備、医療知識・技術の不足など多くの要因が複雑に絡んでおり、ネパールの標高差に応じた都市部へのアクセスの違いなど、地域格差も深く関与していた。本インターンシップでは、ネパールの医療課題に着目したが、政治や文化、教育、インフラなど、医療以外の要因もふまえて複合的に考察しなければ、根本的な問題解決は不可能である。よって、医療課題の解決には医療の専門知識も活かしつつ、異分野と連携し、ネパールに適した多面的な戦略を考えることが重要である。

米国（ワシントン D.C.）

◆期間：平成 29 年 11 月 25 日-12 月 03 日

◆参加者：HIGO プログラム（学生 4 名、教員 2 名）

◆目的

保健や貧困などの公衆衛生に関わる問題の解決に向けて活動を行っている国際機関や民間支援機関、アカデミアを訪れ、それぞれの立場や考え方について理解を深める。

◆内容

Japan International Cooperation Agency (JICA)

日本の ODA（政府開発援助）の実施機関である。今回の訪問では主にアフリカ地域におけるユニバーサルヘルスカバレッジ(UHC)に対する取組みを学んだ。

Urban Institute (UI)

米国の公共政策分野の主要な研究機関の一つで連邦・州政府への政策提言も行っている。今回、米国における医療保険政策の歴史や特徴、また、子どもの健康保険プログラム（CHIP）等の UI が携わった政策の成功例を学んだ。

Health Policy and Management Department, George Washington University (GWU)

DC における最大の公衆衛生機関の一つであり、多くの公衆衛生政策で有名である。今回、C 型肝炎、禁煙、オピオイド系鎮痛薬による中毒対策などについて学んだ。

World Bank (WB)

低所得国政府への資金提供を通して極度の貧困撲滅と繁栄の共有を目指す国際機関である。WB は資金面のみならず、技術・政策面においても大きな影響力を持ち、途上国支援のための国際協調・連携において重要な立場にある主体であることを学んだ。

Grameen Foundation (GF)

財政、農業、保険サービスなどの分野でマイクロファイナンスと技術支援を通して、低所得国、特に女性の貧困層の支援をグローバルに展開する NPO である。今回、マイクロファイナンスと携帯電話などのデジタル技術を用いた手法によって、GF がどのように保健サービスの提供に貢献しているかを学んだ。

Johns Hopkins University (JHU)

研究・教育面で米国を代表する公衆衛生大学院を有する大学である。今回、低所得国での不合理な医療利用と公衆衛生サービスを促進するリーダーシップについて学んだ。

Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

感染症対策の総合研究所であり、米国内外を問わず、人々の健康と安全の保護を主導する連邦機関である。今回、CDC の組織体制や最近起こった感染症による世界的な緊急事態に対する CDC の取組みについて学んだ。



Hessen International Summer University (Justus-Liebig University Giessen, Germany)

- ◆ Date: 2017.7.15- 8.12
- ◆ Participant: Nathan Ray Alim, D3 Pharmaceutical Sciences

Drug development process is indeed a rigorous process that entails much investment on time, money, and human resources. However, the scientific aspect of drug development is not the only essential aspect. Its social, ethical and economic aspects that are protected by intellectual property law are very important and indispensable part that most scientists overlook. On the other hand, general lawyers overlook the scientific aspect of drug development. In order to educate scientists, lawyers, and businessmen about the scientific, economic, and legal aspects of pharmaceutical drug development, the Justus-Liebig University organized the summer school for 'Intellectual Property as a Linking Law to Biotechnology'. By merging the scientific, legal, and economic perspectives of intellectual property, the International Summer University (ISU) in Germany was a successful program that enlightened students coming from law, science, and business backgrounds. The multi- and trans-disciplinary nature of this summer program is in accordance with the goals of the HIGO Program in honing multifaceted scientists that understand the social and legal implications of their inventions, able to apply those scientific discoveries through entrepreneurial process, and make a positive impact to the global community by improving the lives of people through pharmaceutical and medical sciences.

As a HIGO student, I learned the significance of intellectual property law in my chemistry and pharmaceutical field by attending this internship. I learned that most life-saving drugs in the market are created with utmost quality control, and the intellectual property protection of those medications incentivizes further innovations to the pharmaceutical and medical industry. I also learned the legal safety nets of countries against over-commercialized medications (i.e. compulsory licensing) in order to protect the social welfare of its citizens. In the future, I would like to study intellectual property law and pursue a career as patent attorney to improve the intellectual property policies in my country, and help protect my country's biodiversity and traditional knowledge against biopiracy.



厚生労働省・文部科学省

◆期間：（厚生労働省）平成 29 年 8 月 21 日～ 8 月 25 日

（文部科学省）平成 29 年 9 月 19 日～ 9 月 29 日

◆参加者：前田 有紀 [薬 D2]

◆目的

私は、上天草市の地域包括ケア構築や子宮頸がん検診啓発活動をはじめとする「HIGO プログラムでの経験」、指定難病であるライソゾーム病の治療薬開発を目指した「研究活動」、将来の目標である「社会貢献」の三つを結びつけるために、健康医療に携わる行政の仕事として、厚生労働省および文部科学省でのインターンシップに応募しました。

そこで、自らの到達目標として、1) 健康医療に対する国の指針や行政の業務内容の理解、2) 政策の企画立案における課題設定および課題解決能力の向上、3) コミュニケーション能力や交渉能力の向上、4) 厚生労働省と文部科学省を比較することにより「研究」に対する幅広い視野の獲得、を掲げました。

◆概要

平成 29 年度厚生労働省職場体験実習（インターンシップ）

期間：8 月 21 日（月）～ 8 月 25 日（金）

受入先：健康局難病対策課（医系技官）

主な業務内容：通常業務への従事（指定難病検討委員会の会議資料作成）他

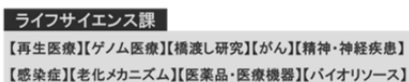


平成 29 年度夏期文部科学省インターンシップ

期間：9 月 19 日（火）～ 9 月 29 日（金）

受入先：研究振興局ライフサイエンス課（総括係）

主な業務内容：通常業務への従事（研究戦略会議、仕事発注、電話対応、文書作成）他



◆活動内容

会議資料作成や仕事発注では、「膨大な情報の中から本質を捉え、短時間でまとめる能力」が求められる、組織として働く上で、「相手の状況を理解すること」や「お互いの利害を一致させること」の大切さを学びました。また、厚生労働省では、多くの患者を救えるような実用化研究が望まれているのに対し、文部科学省では新しい時代を切り開くような基礎研究が望まれていると感じました。このように、学生のうちに、健康医療における実務を経験できたことは、将来のキャリアパスにおいて、非常に有意義だと感じています。今後は、これらの経験を活かし、社会のニーズや国の指針を理解した上で、新規プロジェクトを立ち上げ、そのプロジェクトリーダーとして、様々な部署と連携し、画期的な医薬品開発を進めたいと思っています。

今回、貴重な経験をさせて頂きました、厚生労働省・文部科学省をはじめ、諸関係者の皆様に深く感謝を申し上げます。

スウェーデン/フィンランド歯科研修 2017

◆期間：平成 29 年 11 月 15 日- 11 月 22 日

◆参加者：八木田 麻耶〔医 D1〕

スウェーデンやフィンランドを初めとした北欧諸国では、以前から歯科分野における予防医療がとてと進んでいます。近年日本でも国策としてその知識や方法を取り入れて 改善が見られる部分もありましたが、まだまだ遅れをとっているというのが現実です。私は将来、歯科医師の資格を活かし、行政に携わることを目標としているため、実際に、歯科予防の現場を自分の目で確かめ学ぶことの必要性を感じており、そのような機会があればと考えていました。そして、インターンシップとしてその目標を叶えようと決心して、この研修に応募し、HIGO プログラムの支援を受けて参加しました。

スウェーデンでは、予防歯科の重要性を国民全体が理解しているために、口腔ケアに関する製品が広く普及しており、製品も多くあります。本インターンシップでは、スウェーデンの歯科口腔ケア商品のシェアの 80%を占める TePe 社の製品開発について学び、また、世界最大級のデンタルショー-SWEDENTAL に参加して、製品の特色などを観察しました。フィンランドにおいては、予防歯科の中にキシリトールが根付いており、どのように摂取されているかなどを学びました。また、フィンランドの歯科衛生士さんが開発した歯科道具に関するレクチャーや大学見学を通じ、教育制度の一部を体感することができました。

本インターンシップを通じて、「日本の歯科予防医療は、北欧に比べて、全般的に劣っているわけではなく、技術や治療法の面では、むしろ秀でている」ことを実感できました。これは、北欧の現場を見たからこそその新たな発見でした。なぜ、北欧では、日本に比べて予防歯科医療が発展したの

かについても発見がありました。その理由は多岐に渡りますが、特に、日本と北欧における保険制度の違いや、北欧における子供の歯科定期検診の半義務化が、国民の予防に対する意識の向上や子供への熱心な予防教育につながり、ここまで発展したのではないかとこの結論に至りました。



研究活動報告

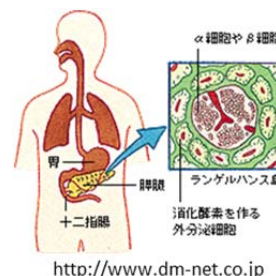
膵β細胞における低酸素応答制御因子の探索およびその機能解析

医学教育部 博士課程3年 病態生化学分野 津山 友徳

① 研究の背景・目的

我々の身体には血糖値を一定に維持する仕組みが備わっており、そこでは膵臓中にあるβ細胞が、血糖値の増加に反応してインスリンという血糖値を下げるホルモンを分泌しています。

しかしながら、この仕組みが破綻すると、糖尿病（慢性的な高血糖状態）を発症する場合があります。その破綻原因のひとつとして、β細胞の低酸素（酸素不足）が関与しているのではないかと考えられています。既報において、糖尿病マウスの膵島では低酸素状態を呈し、低酸素培養下のβ細胞株ではインスリン分泌不全を示すことが確認されています。しかしながら、低酸素によるβ細胞の機能障害に、どのような分子が関与しているのかについては不明のままです。私の研究では、β細胞の低酸素応答においてどの遺伝子が重要であるのかを探し出し、そのはたらきを明らかにすることで、糖尿病の病態解明および治療法の開発に役立てることを目指しています。

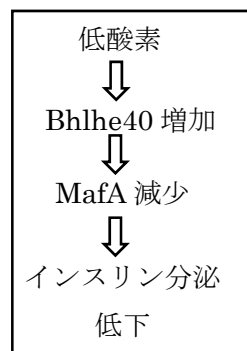


② 結果・考察

初めにマウスβ細胞株とマウス単離膵島を低酸素条件下で培養し、遺伝子発現パターンを比較した結果、低酸素下においてBhlhe40という遺伝子の発現が著明に増加していることを発見しました。また、野生型と糖尿病マウスの膵島におけるBhlhe40の遺伝子発現を比較した結果、糖尿病マウス膵島においてBhlhe40の発現が有意に増加していることが示されました。

そこで次にBhlhe40を過剰発現したβ細胞株を作製してBhlhe40の機能をしらべた結果、Bhlhe40遺伝子が過剰発現しているとインスリン分泌が低下することが分かりました。また、インスリンの分泌や発現制御において重要な遺伝子として報告されているMafA遺伝子の発現が、抑制されていることも発見しました。

Bhlhe40遺伝子は過去の報告から、遺伝子の転写を抑制する因子であることは分かっていたが、MafAとの関連は未だ報告されていません。そこで私はMafAプロモータの活性試験を行った結果、Bhlhe40遺伝子が過剰発現しているとMafAのプロモータ活性が低下することが分かりました。次にBhlhe40によるMafAの転写制御部位を明らかにするために、変異を加えたMafAプロモータを用いてプロモータ活性試験を行った結果、Bhlhe40はMafAプロモータ上にある2カ所を介してMafAの転写制御をしていることが分かりました。これらの結果から、Bhlhe40遺伝子はMafA転写を制御することでインスリン分泌を抑制させていることが分かりました。



肥満併発がもたらす “肺組織インスリン抵抗性” による COPD 病態の悪化

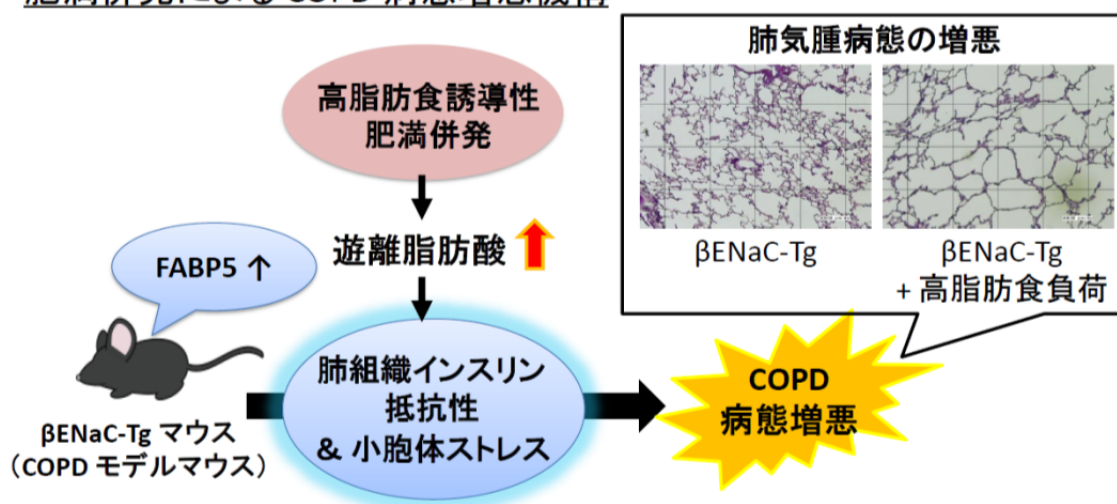
医学教育部 博士後期課程 2 年 遺伝子機能応用学分野 野原 寛文

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、喫煙などが原因で肺気腫や呼吸困難に陥る病気で、2020 年までに世界 3 位の死因になると推測される難治性呼吸器疾患である。さらに現在のところ COPD に対する有効的な治療薬は存在しておらず、それらの開発に繋がる新たなターゲットの探索が求められている。そこで本研究では、COPD 病態に影響を与える新たな因子の探索を目標に、近年、COPD 合併症として問題となっている肥満に着目し、その併発が COPD 病態に与える影響について検討した。まず、COPD モデルマウス(C57/BL6- β ENaC-Tg マウス)に対し、高脂肪食を長期間与え続けることで肥満を発症させ、COPD-肥満の合併症モデルマウスを作製した。本マウスの解析の結果、肥満併発は呼吸機能を低下させると同時に、肺気腫病態(COPD の主徴)を増悪させるということが示された。興味深いことに、合併症マウスでみられた COPD 病態増悪には、肺組織の直接的なインスリン抵抗性に伴う肺修復インスリン関連因子 IGF-1 シグナルの低下とそれに伴うアポトーシス（細胞死）の誘導が関与することが示唆された。さらに、肺組織のインスリン抵抗性は、高脂肪食によって誘導される遊離脂肪酸が起因していることが示唆された。

また、遊離脂肪酸の細胞内トランスポーターとして知られる FABP5 が COPD モデルマウス及び細胞株で増加していることを見出し、FABP5 を介した遊離脂肪酸感受性が COPD モデルで高くなっていることを示した。さらに、FABP5 を介して遊離脂肪酸誘導性の小胞体ストレス及び細胞死が引き起こされることが示唆された。

今回発見したメカニズムは、新規の肺病態増悪メカニズムであり、我々は「肺組織インスリン抵抗性」と名付けた。今後、この「肺組織インスリン抵抗性」の仕組みを解明できれば、新たな COPD 治療薬開発に繋がると期待される。

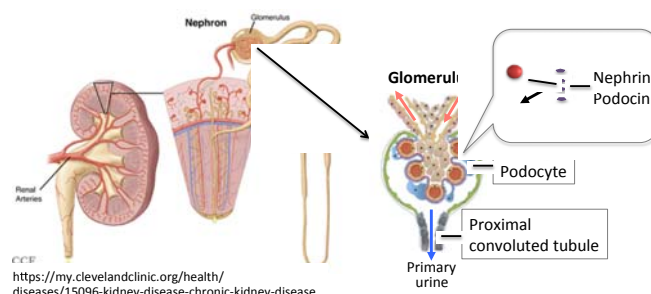
肥満併発による COPD 病態増悪機構



Elucidation of the function of tumor suppressor gene p53 in podocyte and its involvement in maintenance of renal function

薬学教育部 博士後期課程 1 年 遺伝子機能応用学分野 嘉村 美里

[Introduction] Kidney maintain the homeostasis by generating urine from blood that discharging waste and reabsorbing water. Histologically, there are approximately one million nephrons units in the kidney, that consist proximal convoluted tubule, podocytes and others.



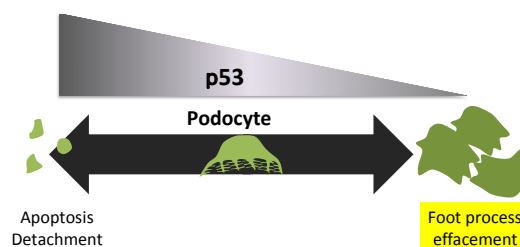
The tumor suppressor p53 is a ubiquitously

expressed transcription factor that maintains the homeostasis of tissue by regulating various target genes in response to several physiological stresses. In the field of renal diseases, p53 has been reported as a pathologic malignant factor inducing apoptosis of podocytes and proximal tubule cells in diabetic nephropathy and renal ischemic reperfusion injury mouse models. On the other hand, we recently revealed a protective role of p53 in Alport syndrome (AS), which is hereditary glomerulonephritis (糸球体腎炎) (Fukuda R. et al. *J Am Soc Nephrol.* 2016). These studies suggest the various facets of p53 in maintaining renal function, but the details are still unknown. In this study, we further investigated the function of p53 especially in podocyte, which is essential for glomerular filtration barrier.

[Methods] In in vitro study, we investigated the differential expression of podocyte functional genes regulated by p53 using podocyte cell line. In in vivo study, we analyzed renal function and pathology of podocyte-specific p53-deficient mice (pod-p53^{-/-}) by urine analysis and tissue staining.

[Results] p53 positively regulated podocyte functional genes such as Nephron and Podocin, which are required to maintain the filtration barrier. Conversely, it negatively regulated angiopoietin-like 4 (Angptl4), which is a secretory factor that contributes to glomerulonephritis. Furthermore, pod-p53^{-/-}-mice showed microalbuminuria and decreased expression of podocyte markers at 22 weeks of age.

[Conclusion] These data suggest that p53 in the podocyte plays an important role in maintaining glomerular and renal homeostasis. Classification of various molecules subject to transcriptional regulation by p53 may lead to the search for factors related to kidney function and kidney stress responses.



Higher blood level of uric acid in female human and mice as a protective factor against physio-pathophysiological decline of lung function

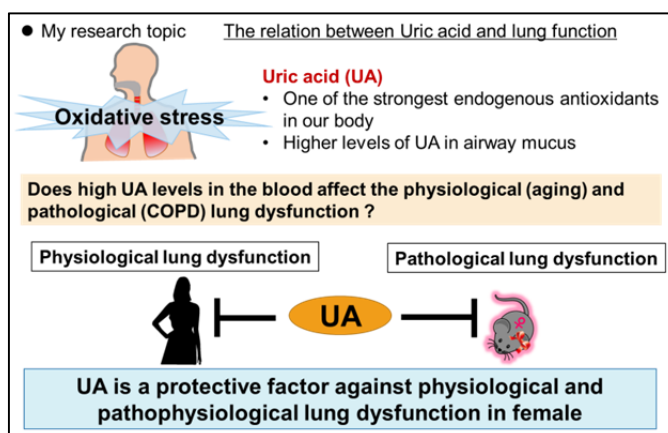
薬学教育部 博士後期課程 1 年 遺伝子機能応用学分野 藤川 春花

[INTRODUCTION] The lung is constantly exposed to environmental and endogenous oxidants that are detrimental to our body; thus, it must maintain defense system that limits the oxidative stress. Among a number of endogenous anti-oxidants, uric acid (UA), a terminal product of purine metabolism, is one of the dominant anti-oxidants in pulmonary tissues. On the other hand, excessive amount of UA exacerbates the pathogenesis of many chronic diseases, suggesting that UA functions either as an anti-oxidant or pro-oxidant, which depends on the type of tissue and/or disease. Despite being a major anti-oxidant in pulmonary tissue, little is known about a role of UA on lung function under physio-pathophysiological condition. In this study, we investigate whether UA blood level affect physiological (aging) or pathophysiological (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) decline of lung function.

[METHODS] To identify whether higher level of UA affects pulmonary phenotypes of COPD in experimental models, we first analyzed COPD phenotypes using β ENaC-Tg mice, recently established COPD murine model by our group (1), with a pharmacological inhibitor of uricase (Uox: an enzyme that oxidizes UA to allantoin). We also determined COPD-like pulmonary phenotypes of UOX knock out (KO) mice treated with elastase. Moreover, to determine whether the physiological decline of lung function by aging is related to UA levels in blood, we conducted a cross-sectional study and a retrospective longitudinal study with Japanese participants in a health screening program.

[RESULTS and DISCUSSION] *In vivo* experimental studies revealed that higher UA level in the blood improved COPD phenotypes of female COPD models but not those of male models. Epidemiological study revealed a reverse correlation between serum UA level and aging-dependent decline of lung function in a female-specific manner.

[CONCLUSION] Prospective experimental study in mice and epidemiological study in human specifically determine the higher blood level of UA in female human and mice as a protective factor against the physiological or pathophysiological decline of lung function.

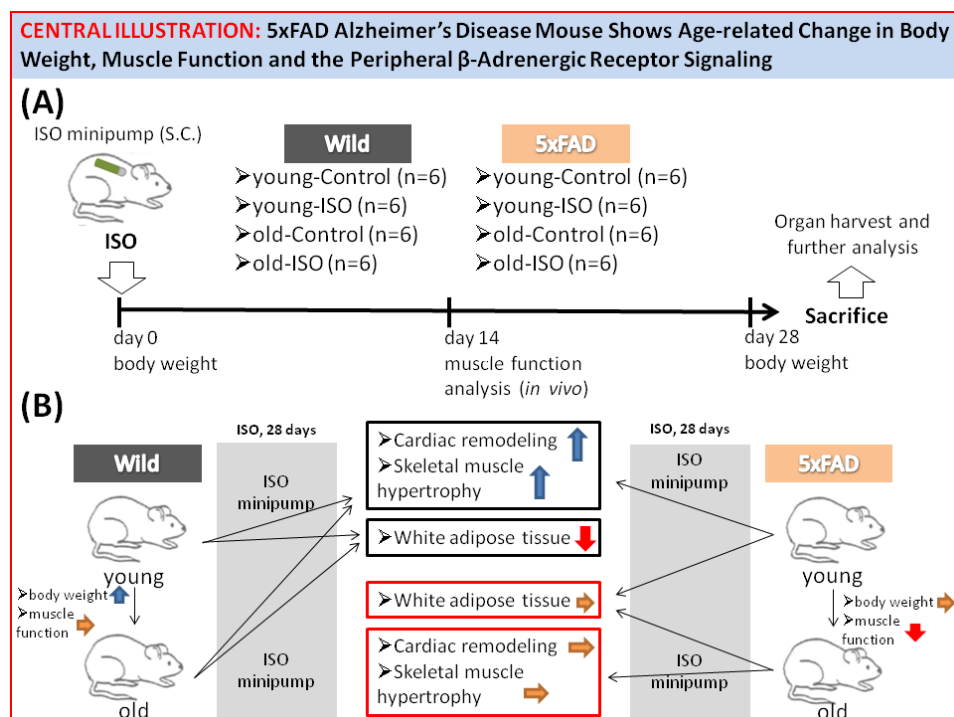


[REFERENCE] (1) Shuto T, Kamei S, Nohara H, Fujikawa H, *et al.*, *Sci Rep.* 6, 39305, 2016.

Age-related Change in the Peripheral β -Adrenergic Receptor Signaling in the 5xFAD Alzheimer's Disease Mouse Model

医学教育部 博士課程 3 年 生体機能薬理学分野 Cao Cheng

Alzheimer's disease (AD) is characterized by cognitive and function deficits, together with various noncognitive illness such as myocardial dysfunction, late life weight loss, sensory-motor dysfunction and skeletal muscle atrophy. Both AD and aging are associated with autonomic dysfunction, manifested a relatively hyper sympathetic and lower parasympathetic function state. However, little is known about excessive sympathetic activation on the peripheral tissue in AD with aging. In the present study, first we studied age-related alterations in peripheral tissues of five familial Alzheimer's disease (5xFAD), a transgenic model that corresponds to form of early onset AD, and age-matched littermate nontransgenic mice. Then we tested the Alzheimer's disease axis in sympathetic activation with Isoproterenol (ISO) infusion, which is a non-selective β -adrenergic agonist that has been used widely in experimental animals. Compared with young mice, aged 5xFAD mice exhibited motor impairment, although the skeletal muscle mass did not vary between age groups. There was no difference in body weight in 5xFAD mice while increase of body weight in wild mice with aging. ISO treatment induced cardiac remodeling was attenuated in old 5xFAD mice. ISO administration also failed to induce skeletal muscle hypertrophy in old 5xFAD and visceral fat metabolism in 5xFAD mice. In conclusion, aging in 5xFAD mice was associated with dysfunction in weight gain, motor impairment before skeletal muscle atrophy, and resistant to β -adrenergic induced peripheral response.



Preparation and Evaluation of Folate PEG-appended Polyamidoamine Dendrimer (G3) Conjugates with Glucuronylglucosyl- β -cyclodextrin as Novel siRNA Carriers

薬学教育部 博士課程 3 年 製剤設計学分野 Ahmed F. A. MOHAMMED

INTRODUCTION: We have previously prepared glucuronylglucosyl- β -cyclodextrin (GUG- β -CyD) conjugates with PAMAM dendrimer (GUG- β -CDE (generation 3; G3)) and evaluated their potentials as siRNA carriers¹. Of various GUG- β -CDEs (G3) having 1.6, 3, 3.7, 5 and 8.6 of degrees of substitution of GUG- β -CyD (DS), GUG- β -CDE (G3, DS3.7) complex with siRNA showed the highest RNA interference (RNAi) effect and cellular uptake with insignificant cytotoxicity in KB cells, a folate receptor- α (FR- α) overexpressing cells. However, GUG- β -CDE (G3, DS3.7) lacks the targeting ligand in the molecule. Therefore, in the present study, we newly synthesized the folate-polyethylene glycol (PEG)-appended GUG- β -CDEs (Fol-PEG-GUG- β -CDEs (G3)) to actively target the siRNA to FR- α overexpressing cancer cells.

METHODS: Fol-PEG-GUG- β -CDEs (G3) having various DS of folate (DSF3.9, 6.7 and 7.3) were synthesized and the physicochemical properties of their siRNA complexes were evaluated. FITC-siRNA complexes with Fol-PEG-GUG- β -CDEs (G3) were prepared, and their cellular association was evaluated in 786-0-luc cell line (human renal adenocarcinoma cell line stably expressing luciferase gene, FR- α (+)) in the presence and absence of folic acid as well as in A549 cell line (FR- α (-)). The RNAi effects of Fol-PEG-GUG- β -CDE (G3)/siGL3 complexes were evaluated by the firefly luciferase assay system using 786-0-luc cell line. Likewise, the cytotoxic activity of the Fol-PEG-GUG- β -CDE (G3) complex with siRNA against polo-like kinase 1 (siPLK1) was evaluated in KB cells (FR- α (+)).

RESULTS: Fol-PEG-GUG- β -CDE (G3, DSF6.7) complex with FITC-siRNA showed the highest cellular uptake at a charge ratio of 50/1 (carrier/siRNA) in 786-0-luc cells. In addition, the cellular uptake of the complex was significant decreased in the presence of folic acid, suggesting its FR- α -mediated CLIC/GEEC endocytosis pathway. Moreover, Fol-PEG-GUG- β -CDE (G3, DSF6.7)/siRNA complex induced a potent RNAi effect comparable to the complex with LipofectamineTM 2000. Also, the siPLK1 complex showed the significant cytotoxic activity in KB cells. These results suggest that Fol-PEG-GUG- β -CDEs (G3, DSF6.7) have the potentials as the siRNA delivery carriers for FR- α overexpressing cancer cells.

REFERENCES:

1. A. F. Abdelwahab, A. Ohya, T. Higashi, K. Motoyama, K. A. Khaled, H. A. Sarhan, A. K. Hussein, H. Arima, Preparation and evaluation of polyamidoamine dendrimer conjugate with glucuronylglucosyl- β -cyclodextrin (G3) as a novel carrier for siRNA. *J. Drug Target.*, 22, 927-934 (2014)

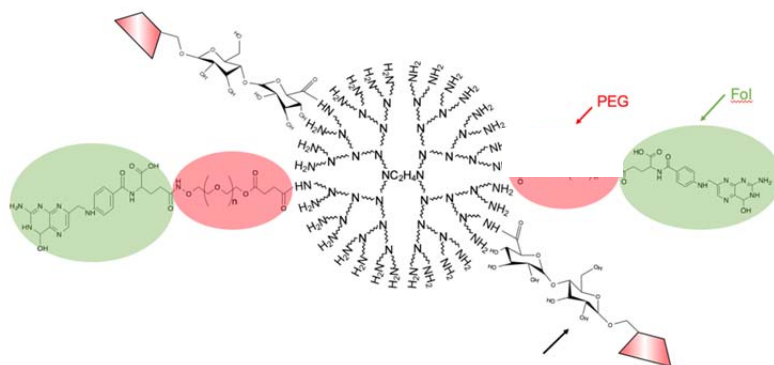
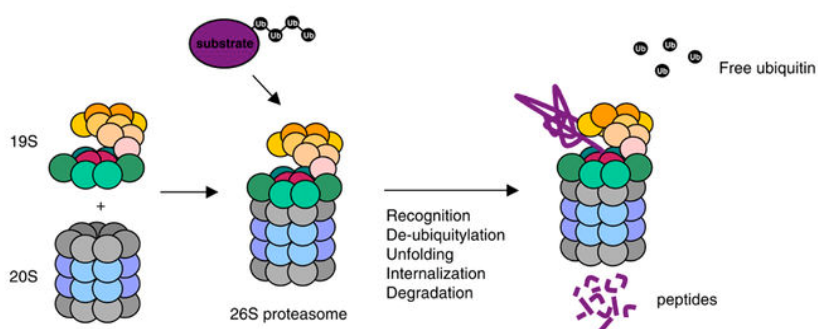


Fig1: Structure of Fol-PEG-GUG- β -CDE (G3)

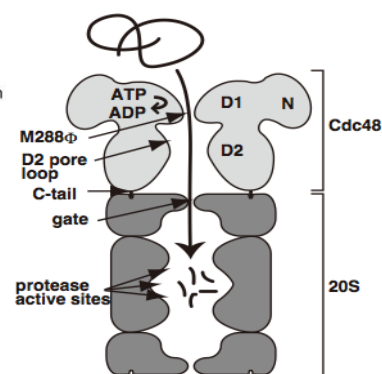
AAA molecular chaperone Cdc48 functions with the 20S proteasome to maintain protein homeostasis

医学教育部 博士課程 4 年 分子細胞制御学分野 Islam Md. Tanvir

The eukaryotic 26S proteasome acts as a major protein quality control system for degradation of damaged proteins. The 26S proteasome is composed of the 19S regulatory particles, which recognize and unfold ubiquitinated substrate proteins, and the 20S core particle degrading the unfolded substrates. The AAA molecular chaperone Cdc48 is believed to be a processor, which extracts ubiquitinated substrate proteins from membranes and protein complexes, and delivers them to the 19S particles. In addition to this well-known pathway, *in vitro* experiments described a new proteasomal complex, in which Cdc48 replaces the 19S regulatory particles by directly interacting with the 20S core particle. We found that the Cdc48-20S proteasome actually works *in vivo* by using yeast as a model organism. In addition, we identified Sod1, a cytosolic superoxide dismutase, as the first endogenous substrate protein of the Cdc48-20S proteasome system. Sod1 is widely conserved from yeast to human, which functions to detoxify superoxide radicals. It has been reported that over 150 mutations in the human *SOD1* gene result in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), a fatal motor neuron disease. It has also been reported that some amino acid residues, whose mutations result in ALS, are highly conserved in the yeast Sod1 homolog. Interestingly, we found that ALS-causing mutants of yeast Sod1 are quickly degraded in wild type cells, but stabilized by mutations disrupting the Cdc48-20S proteasome complex formation. Thus, our study would provide new insights into Sod1-related diseases as well as biological significance of the newly-discovered Cdc48-20S proteasome.



Classical Pathway
Adapted from Martejin JA et al, 2006



Proposed model of protein degradation
by the new Cdc48-20S proteasome

Development of Non-invasive detection method on amyloid imaging by using MR phase information

医学教育部 博士課程 3 年 放射線診断学分野 吳花 楠

Amyloid plaque (AP) accumulation which begins in 20 years before onset of Alzheimer's disease (AD) is key information on final diagnosis of AD [1]. Although there are several drugs for AD patients, all of them can only slow the progression of AD [2]. Therefore, clinical sites desire for non-invasive method for detecting AP to assess AD. Phase information of MRI is known as a realistic non-invasive tool for AP detection because it is highly sensitive to magnetic susceptibility changing caused by iron deposition in AP [3-6]. The purpose of this study was to show that MR phase imaging could correctly delineate density of AP in the brain cortex on the MRI image via animal study. Human studies were also carried out to evaluate the detectability of AP accumulation.

AD model transgenic mice (APP23) which showed AP loading in the brain with different age of months (from 9 to 16 m/o, ex vivo) and wild-type mice were scanned on 7T-MRI (Bruker Biospin). Eight AD patients and controls were also scanned on 3.0T-MRI (Philips Healthcare). All data were post-reconstructed by Phase Difference Enhanced Imaging (PADRE). All mouse brains were evaluated by comparing immunostained (6E10) images with PADRE images. Detected signals (Fig. 1) were read as signal density so as to fit it to clinical signal quality. Human cases were also derived signal density by cortical type-specific detection.

Animal studies showed high linear correlation between signal density of phase information and AP accumulation (> 0.83 , $p < 0.01$) as AP density. High quantitativity of AP accumulation by phase information was also confirmed in this study (regression coefficient > 0.93 , $p < 0.01$). Signal density and grading evaluation of human cases showed AP signals depended on cortical location (highest in parietal gyrus and superior temporal gyrus but low in superior frontal gyrus), but almost no signal in control cases ($p < 0.01$).

Our animal and human studies showed MR-phase information might correctly detect and quantify AP density. The scan sequence is realistic and applicable on clinical use MRI, therefore, we may conclude phase information is most realistic and non-invasive tool to diagnose AD.

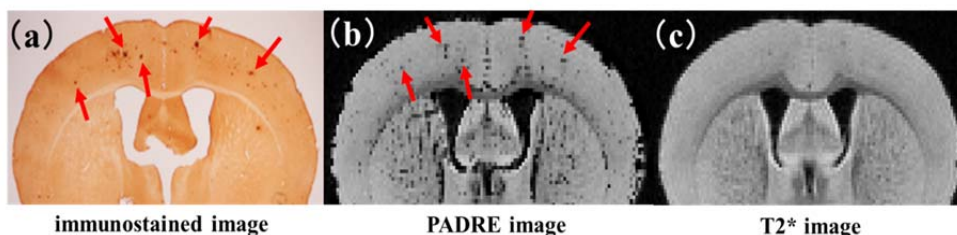


Fig. 1: These images (a-c) show AP and corresponding hypointense signals (a, b red arrows), in contrast, conventional MR T2* imaging did not show any corresponding signals (c).

- [1] Frisoni GB et al., Nature reviews. Neurology., 2010; 6(2):67-77.
- [2] Cunningham EL, Passmore AP. Drug development in dementia. Maturitas. Nov 2013; 76(3):260-266.
- [3] Chamberlain R et al., Soc. Mag. Reson. Med., 2009; 61(5):1158-1164.
- [4] Nady B et al, frontiers in Aging Neuroscience 2014; 6:138.
- [5] Meadowcroft MD et al., JMRL., 2009; 29(5):997-1007.
- [6] Jack CR et al., Soc. Mag. Reson. Med., 2004; 52(6):1263-1271.

遺伝子改変マウスの輸送法に革命をもたらす“精子の冷蔵保存技術”

医学教育部 博士課程 3 年 資源開発学分野 吉本 英高

遺伝子改変マウスは、薬の安全性を確かめたり、病気の原因を調べたりするのに利用されており、日本やアジア、欧米諸国等の研究機関で、遺伝子改変マウスの輸送が頻繁に行われています。遺伝子改変マウスの輸送は、生きたマウスを専用の容器で輸送するのが一般的です。しかし、輸送中のストレスによりマウスが死んでしまうことや、アクシデントにより野外へ逃げ出してしまう等のリスクがあり、動物愛護や生態系維持の観点から望ましくありません。

マウスの生体輸送に替わる方法として、液体窒素で凍結保存したマウス精子（凍結精子）の輸送法が考案されています。しかし、凍結精子を作製するためには、高度な凍結技術を習得する必要がありますことから、発展途上国を含む世界中の研究機関で凍結精子の輸送法を導入することは困難でした。

そこで私たちは、遺伝子改変マウスの新しい輸送法として、“冷蔵精子の輸送技術”を開発しました。この技術は、精子の貯蔵器官を冷蔵保存液に封入するだけの簡便な方法であり、輸送後の精子を用いた体外受精によって大量のマウスを作ることができます。しかし、冷蔵精子が生存できる期間は 3 日が限度であり、それ以降は、精子の受精能力が著しく低下してしまいます。この 3 日という時間的制約が、世界中の研究機関に冷蔵精子を輸送する際の最大の課題でした。そこで私は、冷蔵精子の抱える課題を解決し、遺伝子改変マウスの画期的な国際輸送システムを確立することを目指して、以下の研究を行いました。

実験 1) 冷蔵精子の受精能力を改善するための体外受精法の開発

冷蔵精子に対して、メチル β シクロデキストリンを処理することで、精子の超活性化（受精の準備段階で起こる精子運動パターンの変化）を促し、その受精能力を劇的に改善しました (Yoshimoto *et al.*, *Biol Reprod.*, 2017)。

実験 2) 精子の長期生存を可能にする新規冷蔵保存液の開発（特許出願中）

精子の冷蔵保存液に対して、寒冷植物に含有され抗酸化作用のあるケルセチンと、凍結保護物質として汎用されるジメチルスルホキシドを添加することで、冷蔵精子の運動能力を飛躍的に向上させ、その受精能力を 10 日維持可能にしました (Yoshimoto *et al.*, *Biol Reprod.*, 2017)。

以上の研究成果から、10 日に渡って受精能力を維持する精子の冷蔵保存液および体外受精法の開発に成功しました。本技術によって、誰でも安全かつ容易に遺伝子改変マウスを輸送することが可能になり、アジアや欧米諸国等を巻き込んだ国際的な共同研究が加速していくことが期待されます。

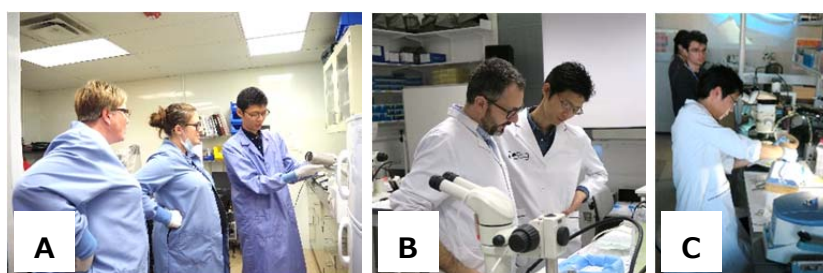


Figure 1.

海外研究者に対する技術移転

A) 米・タコニック社 (2016)

B) 仏・パスツール研究所 (2016)

C) 米・TIGM-Texas A&M (2017)

特任教員の活動紹介

HIGO プログラムにおける特任教員の役割

私たち HIGO プログラムの特任教員は、専門性と学際性、多様なキャリアを活かし、HIGO プログラムの企画運営や学生の教育・支援をチームで行っています。プログラム生と教職員、学内他部局等、学外（産学官）をつなぐ架け橋の役割も担っています。

■ メンバー [8 名 (内：女性 3 名、外国人 2 名)]

特任准教授 1 名【博士（薬学）】、特任助教 7 名【博士（医学）2 名、博士（薬学）2 名、博士（生命科学）1 名、博士（平和学）1 名、博士（国際公共政策）1 名】

企業・薬剤師・農業・海外の大学の勤務経験者や外国人（中国人、ネパール人）が含まれており、多様な専門性、国籍、キャリアを持つ教員から構成されています。

■ 特任教員の存在意義と業務内容

① HIGO プログラムの企画・運営・評価対応などの実務を担当する実働部隊です！

プログラム運営委員会の下、運営委員および特任教員、事務職員で構成される以下の4つのワーキンググループ（WG）が設置されています。プログラム全体を俯瞰しながら、特任教員を中心に各 WG の課題検討と実務を行い、PDCA (Plan, Do, Check, Action) サイクルの実行とプログラムの改善を図っています。

- ・プログラム運営 WG（文部科学省による支援終了後のプログラムの継続、発展等）
- ・カリキュラム学生支援 WG（学生支援、カリキュラム改善、学位の質保証等）
- ・学生獲得 WG（SNS や紙媒体等による広報活動、入試説明会の企画開催等）
- ・学外連携キャリア形成 WG（企業・行政セミナー、インターンシップの企画・実施・評価、インターンシップ研究活動報告会、就活セミナーの開催等）

② 学生に近い立場だからこそ、きめ細やかな個別指導・支援ができます！

・マルチメンター制度：個々の学生にはメンター（プログラム担当者）とセカンドメンター（特任教員）が配置されています。セカンドメンターは履修状況や研究進捗・進路希望の確認、資金獲得等を目指したインターンシップ・研究等旅費支援の申請書作成の指導を行います。また、毎年、学生面談・アンケートを実施し、結果の分析や学生へのフィードバックも行います。学生の状況・ニーズをきめ細やかに把握し、プログラムの改善につなげています。

・特任教員の「プロフィール（得意事項）」の提示：マルチメンター制度の枠を超えて、それぞれの特任教員の強みを活かした個別指導を実施しています。

- ✓ 医学・薬学・社会文化科学等に関する研究プレゼン・レポート執筆指導
- ✓ 独創的教育研究活動費支援の2次審査に向けた英語プレゼン指導
- ✓ 日本人学生への英語指導・留学生への日本語指導や生活サポート
- ✓ キャリア形成・就活支援（エントリーシート作成、面接指導等）ほか

□頭発表

【口頭発表1】

上天草インターンシップから見えてきた地域医療問題—学生発！未来の医療人創生プロジェクト

今福 匡司（4年コース 薬学教育部 薬剤学分野 博士課程2年 日本学術振興会特別研究員DC1）

講演概要：私は2017年4月に、天草地域の将来の医療人育成のための学生団体組織“Amakusa Medical Students (AMS)”を立ち上げた。また、活き活きとした高齢者社会の実現に向けて、健康寿命の延伸を目的とした先制医療のバイオマーカーと介入療法の開発研究を行っている。これら両面からの地域医療課題解決への取り組みについて報告する。

演者略歴：HIGOプログラム履修2年目。これまで、上天草市（行政）および熊本日日新聞社（企業）インターンシップに参加。HIGOプログラムの支援を受け、5件の学会発表、4件の論文発表（共著）があり、平成29年度より、日本学術振興会特別研究員DC1。健康寿命の延伸や地域医療の活性化を目指した研究および社会連携活動を展開し、平成29年度は「地（知）の拠点整備事業」などの補助金を獲得。また、全国のリーディング大学院の所属学生が一堂に会する「博士課程教育リーディングプログラム フォーラム2017」にてAcademia Future Leader Awardを受賞した。このほか、学生主導で異分野交流を促進するため、医学・工学系の学生らとKumamoto Innovation Labを運営。黒髪・大江地区で定期的に研究交流の場を提供している。

【口頭発表2】

生殖工学研究者によるグローカリズムの実現—ネパールの課題と展望

椋木 歩（専門コース 医学教育部 資源開発学分野 博士課程1年）

講演概要：私は、生殖工学研究者として体外受精用の卵子を増加させる超過剰排卵技術を開発し、先進国を始めとした世界中の研究所に技術移転している。ネパールの科学や医療の現状を学ぶインターンシップで実感した、途上国との情報共有と技術移転における課題と展望について報告する。

演者略歴：熊本市出身。HIGOプログラム基礎コースを経て、現在、履修3年目。これまで上天草（行政）、化血研、川澄化学工業、熊本日日新聞社（企業）、ネパール、ベトナム（海外）インターンシップに参加。HIGOプログラムの支援を受け、2016年5月には第57回日本卵子学会にて成果を発表し、学術奨励賞を受賞。同年10月にはフランス・パスツール研究所に赴き、24名の研究者に対する生殖工学に関連した技術指導も経験。2017年2月のインターンシップ研究活動報告会では、参加者の投票により、ベストポスター賞を受賞するなど、優れた研究成果をあげている。

【口頭発表 3】

起業 2 年目の今、HIGO プログラムの活動に対して感じること

弘津 辰徳（株式会社サイディン 代表取締役社長）

* 2017 年 3 月修了[基礎+専門コース 薬学教育部 製剤設計学分野]

講演概要：私は HIGO プログラム在学時に起業し、研究者兼経営者という道を選んだ。それは、HIGO のインターシップや異分野交流の活動を通して、将来に対する新たな選択肢を考えられるようになったからである。卒業した現在も役に立っている HIGO の活動について話したい。

演者略歴：2012 年から HIGO プログラムに 5 年間在籍し、2017 年 3 月、薬学教育部博士後期課程を修了し、博士（健康生命科学）を取得。HIGO プログラムの支援を受けてシクロデキストリンに関する研究を行い、6 件の学会発表、3 件の論文発表、3 件の受賞があり、修了時には、学業成績優秀者賞を受賞。企業セミナーをきっかけに、起業を決意し、博士後期課程では、実際にビジネスを学ぶためのインターンシップを自ら企画提案。HIGO プログラムの選考を通過して旅費支援を受け、九州発の大手食品卸企業における国際見本市の企画・運営などの OJT を実現させた。2016 年 4 月、学生ベンチャーとして「サイディン」を立ち上げ、現在、シクロデキストリンによる医薬品・機能性食品の研究開発・試薬販売、受託などを展開中である。2016 年 7 月、第一回熊本テックプランターにて最優秀賞、同年 9 月、第 3 回 バイオテックグランプリにて「JT 賞」を受賞。

【口頭発表 4】

リーディング大学院での経験と現在一教員の視点から

石田 聖（長崎県立大学 地域創造学部公共政策学科 講師）

* 2013 年 5 月～2016 年 3 月 HIGO プログラム特任助教

講演概要：HIGO プログラムでは、医学・薬学、社会科学という複数の分野を多角的に捉えることのできる「分野横断力」を備える次世代リーダー育成を目的に、様々なカリキュラムの運営、学生支援を行ってきた。今回、リーディング大学院の現場で感じたやりがいや課題、そしてプログラムを通じて得た経験やネットワークと現在の研究教育活動とのかかわりについて教員の視点から振り返る。最後に、リーディング大学院修了生に対する期待を述べたい。

演者略歴：熊本大学大学院社会文化科学研究科博士課程後期・公共社会政策専攻修了。博士（公共政策学）。米国カリフォルニア州立大学政策協働センター研究員、ポートランド州立大学 National Policy Consensus Center 研究員を経て、HIGO プログラム特任助教として勤務（2013 年 5 月～2016 年 3 月）。専門は政治学、公共政策学。HIGO プログラムでは主に行政セミナーの企画、リーダーシップトレーニング講座のカリキュラムへの導入、天草地域、ベトナムやバングラデシュのインターンシップの企画・同行、インターンシップ報告会の企画・運営、学生教育・支援などに貢献。現在は、長崎県立大学にて、市民参加や官民協働、シチズンシップ教育の理論と実践に関する研究教育、長崎県内の離島振興にかかわる教育プログラムに従事。

「HIGO プログラムインターンシップ・研究活動報告会」に関するアンケート

1. ご所属を教えてください。差し支えなければお名前をご記入ください。

ご所属： _____ 学年/職位： _____ お名前： _____

※以下、該当する番号を選んでください。

1. プログラム運営委員 2. 運営委員以外のプログラム担当者
3. HIGO プログラム生受入れ分野の教員 4. 熊本大学の教員（1-3 以外）
5. インターンシップ受入れ機関の関係者 6. リーディングプログラム評価会議の委員
7. HIGO プログラム生 8. 準プログラム生 9. 熊本大学の学生（7, 8 以外）
10. その他（ ）

2. 「HIGO プログラムインターンシップ・研究活動報告会」のことを何で知りましたか？（複数回答可）

1. メール案内 2. ポスター案内 3. HIGO プログラムの HP・SNS 4. 友人・知人
5. その他（ ）

3. HIGO プログラムの研究支援やインターンシップは大学院生の教育研究活動の向上に効果的だと思いますか？ いずれかを選んでください。

研究支援：1. 思う 2. 思わない 3. わからない

インターンシップ： 1. 思う 2. 思わない 3. わからない

4. 印象に残ったインターンシップ・発表を選んでください。また、その理由を教えてください。(複数回答可)

ポスター (下記の理由の番号を選んでご記入ください)

1. 水俣 () 2. 新日本科学 () 3. 川澄化学工業 ()
4. 同仁化学研究所 () 5. 熊本日日新聞 () 6. ネパール ()
7. ワシントン D.C. () 8. Hessen International Summer University ()
9. 厚生労働省・文部科学省 () 10. スウェーデン・フィンランド ()
11. HIGO 特任教員の役割 ()
12. 研究活動 () [報告者名をご記入ください]

□頭発表

1. 今福 匡司 () 2. 椋木 歩 () 3. 弘津 辰徳 () 4. 石田 聖 ()

理由

1. 企画・内容が良い 2. 学生・修了生の成長が感じられた 3. キャリア形成につながる
4. 研究に役立つ 5. HIGO プログラムの趣旨・教育効果への理解が進んだ
6. その他（ ） [具体的な理由のご記入をお願いいたします]

5. HIGO プログラムによる研究支援、インターンシップについて、改善すべき点があれば教えてください。

--

6. ポスター発表・口頭発表、その他に関するコメントと学生へのアドバイスをご記入ください。

--

アンケートへのご協力ありがとうございました。

国立大学法人熊本大学 教育研究支援部
リーディングプログラム推進チーム

〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1 TEL:096-373-5006

E-mail : higo-program@jimu.kumamoto-u.ac.jp

HP : <http://higoprogram.jp>

facebook : www.facebook.com/higoprogram.jp