貝原守一医学振興財団会報

第２３号

（2019年）

KAIBARA MORIKAZU MEDICAL SCIENCE PROMOTION FOUNDATION

貝 原 守 一 医 学 振 興 財 団

会報 第２３号

目　　次

- **巻頭言** …… Ｐ１

  「科学と人類」

  橋場　邦武（財団理事　長崎大学名誉教授）

- **平成 30 年度　研究助成金贈呈式記念写真** …… Ｐ２
- **平成 30 年度　研究助成金贈呈式の挨拶** …… Ｐ３

  理事長　佐伯　清美

- **平成 30 年度研究助成候補者の選考について** …… Ｐ４

  選考委員・仁保　喜之（九州大学名誉教授）

  選考委員・斉藤　喬雄（福岡大学名誉教授）

  選考委員・貝原　宗重（財団理事）

- **平成 30 年度助成金贈呈者一覧** …… Ｐ７
- **平成 30 年度受賞者の論文抄録** …… Ｐ８

  古賀　浩嗣氏（久留米大学医学部　皮膚科学教室　講師）

  工藤　健介氏（福岡歯科大学　医科歯科総合病院　総合医学講座内視鏡センター　助教）

  田中　泰圭氏（福岡大学　てんかん分子病態研究所　博士研究員）

  今井　啓之氏（九州大学大学院　医学研究院　実験動物学分野　助教）

  入江　剛史氏（九州大学大学院　医学研究院　基盤幹細胞学／神経内科学　大学院生）

- **貝原守一賞受賞者** …… Ｐ13

  有水　遥子氏

- **宮崎一郎賞受賞者** …… Ｐ14

  狩野　繁之氏

- **財団の 30 年度行事** …… Ｐ17
- **貝原守一遺稿集「貝原益軒養生訓・貝原守一校註」** …… Ｐ19

～ 巻 頭 言 ～

「科学と人類」

財団理事　長崎大学名誉教授　**橋場　邦武**

科学は人類の知能によって探求され、蓄積されて来たものである。それには最終的な到達点があるとは思われず、止まるところなく進展すると考えられる。しかし、それが人類にとって、扱いが必ずしも容易ではない、危険な存在ともなりつつあることは既に問題とされていることである。

その第一のものは原子力である。二十世紀初頭から急速に進歩した原子物理学最前線の優秀な学者達にとっては、強力な原子エネルギーを発生させてそれを利用するという考えは大きな誘惑の一つになっていたものと想像される。そして、生まれた原子爆弾の現実に最も愕然としたのは学者達でもあった。

１９５５年にロンドンで哲学者バートランド・ラッセルと、ほとんどがノーベル賞受賞者である１１人の学者（わが国の湯川博士も含む）によって発せられた有名なバートランド・アインシュタイン宣言は、核兵器の廃棄あるいは非使用に向かっての宣言である。それが公表される３か月前にアインシュタインが逝去したので、人類への遺書ともいわれたが、その後に世界の強国によって膨大な数の原子爆弾が製造・蓄積されている現状をみると、人類の持っている知性の限界を感じさせられる。

原子物理学よりも遅れてではあるが、遺伝子分野の発展も著しい。多くの学者の予測をはるかに超える速度でゲノムの全解読が進み、今日ではほとんど全ての臨床領域までが遺伝子関連の視野に入りつつある。人体細胞に対する遺伝子操作や生殖技術の使用は、厳密な倫理規定によって保護・制限されてはいるが、受精卵に操作を加えられて出生した中国の双生児の問題のように、将来的には不安な問題を生じる可能性が懸念される。

もう一つ、最近話題になっているものにＡＩ，いわゆる人工知能の問題がある。これは、科学というよりも技術の範疇に入るものかと思われるが、２年前の内科学会総会では国立情報学研究所センター長の新井教授によるＡＩに関する特別講演があって、大きな関心を呼んだ。その結論の一つとして、ＡＩは囲碁のように論理的に扱うことの出来る対象には強力だが、はるかに複雑な力量を必要とする内科医を務めることは出来ない、ということがあった。内科学会の特別講演なので幾分柔らかく表現されたのかとも想像されたが、何かしらの安堵を感じた人も多かったかと思われる。しかし、囲碁の世界では世界最強の棋士達のレベルを超えて、人間には考えも付かない、といわせるような着手を打つまでのＡＩとなっている。ＡＩに感情や意志をもたせようとする考えもあると聞く。研究者の欲求や功名心の際限無さを思うと、予想外の恐るべき事態の発生も否定できないのではないか。

最近の地球上の様々な国家や集団や、政治家たちの混乱ぶりなどを見ているとまことにと寒心に堪えないものがあり、人類の良識が二十二世紀以後の時代にまで期待できるのか、懐疑的にならざるを得ない人も少なくないのではないだろうか。

平成３１年２月１６日（於：ソラリア西鉄ホテル福岡・ルミナス）

平成３０年度　貝原守一医学振興財団研究助成金贈呈式

平成３０年度貝原守一医学振興財団研究助成金贈呈式の挨拶

一般財団法人貝原守一医学振興財団　理事長　佐伯　清美

本日、平成３０年度貝原守一医学振興財団研究助成金贈呈式に、皆様には公私ご多忙のなかを御出席いただき、式を開催出来ますことは誠に有難く、篤くお礼を申し上げます。

今回、厳しい審査を経て、選ばれました受賞者の皆様、受賞誠におめでとうございます。心よりお喜び申し上げます。

本財団は、先の太平洋戦争で戦死されました、細菌学者、貝原守一先生を記念し、若い医学の研究者に研究助成金を授与し、医学の進歩発展に貢献する目的で、平成３年に設立されています。

研究論文助成金授与は平成４年に始められ、本日の受賞者で１０９名の方が受賞されています。この多数の研究者の研究成果が、医学の進歩、発展に貢献していることを確信いたしております。

本日、研究助成を受けられる皆様、どうか助成金をご活用していただき、優れた研究成果を上げられることを期待いたしております。

今回も、厳正公平な審査をしていただき、授賞者を決めていただきました選考委員の先生方に篤くお礼を申し上げます。

毎年、滞りなく研究助成金授与が出来ますことは、役職皆様の力強いご助力、ご協力のお陰であり、心よりお礼申し上げます。

また、毎年研究論文を提出して下さいます各大学を始め医学研究施設の皆様にもお礼申し上げ、今後も一層のご協力をお願い申し上げます。

終りに、本日受賞の皆様に重ねてお喜びを申し上げ挨拶といたします。

平成３０年度助成論文選考について

選考委員・九州大学名誉教授　仁保　喜之

貝原守一医学振興財団の平成３０年度研究助成には、過去最高の計２３件の応募が県内の各研究機関から寄せられた。うち２２件は大学の研究室からの申請で、１件のみが国立病院からの応募であった。前年度は一般病院から２件の申請があったが今年度は一般病院からの応募はなかった。

審査に当たったのは、斉藤喬雄福岡大学名誉教授、貝原宗重貝原振興財団理事、及び筆者仁保喜之の三人である。選考の約２ケ月前に２３件分の応募書類が送られて来て、各自勉強しながら検討することになる。応募の研究テーマはいずれも優れた内容であり、選考は難渋した。研究対象は基礎医学から臨床医学まで多岐に渡っている。筆者の専門である内科学から離れている研究応募も少なからず存在したので、あらためて勉強せざるを得ない。

選考委員会は平成３１年１月２６日（土曜日）福岡市天神の西鉄グランドホテルにて開催された。三人の審査委員が約１時間半を費やして忌憚なく検討した結果、例年より一人多く５人を選出する事に最終決着した。申請受理順に記載する。

古賀　浩嗣氏（久留米大学　皮膚科学教室）

『水泡性類天疱瘡における Th9 細胞、IL-9 を標的とした新規治療法の確立』

工藤　健介氏（福岡歯科大学　医科歯科総合病院総合医学講座内視鏡センター）

『RNA のメチル化異常による消化管癌の増殖制御メカニズムの解明』

田中　泰圭氏（福岡大学　てんかん分子病態研究所）

『創薬研究を見据えた脳オルガノイド誘導法による Dravet 症候群病態モデルの作製』

今井　啓之氏（九州大学大学院　医学研究院実験動物学分野）

『細胞老化関連多倍体化細胞の機能変動の解析と実験モデル確立』

入江　剛史氏（九州大学大学院　医学研究院基盤幹細胞学／神経内科学）

『非神経系細胞からニューロンへの脳内直接分化転換による中枢神経疾患治療法の確立』

以上、各受賞者は過去の研究業績も充実しているし、提案はいずれも計画、実行法が秀れている。この受賞をバネにして今後益々の研究発展が期待される。一層の努力を継続されるよう願って止まない。

平成３０年度助成論文選考について

選考委員・福岡大学名誉教授　斉藤　喬雄

今年度の申請は、過去最高の２３件でありましたが、その大半は極めて質が高く、４件を選考することは大変難しい作業でした。実際、以下に記した事情により、審査委員の仁保先生、貝原先生と協議の上、佐伯理事長の御裁可をいただき、１件を追加して５件の助成を決定致しました。

久留米大学の古賀浩嗣氏は、水疱性天疱瘡に対するIL-9の役割に注目し、それを標的とした治療の検討を行っております。また、九州大学の今井啓之氏は老化における多倍体化細胞の意義を実験動物学の面から解析しております。いずれの研究もそれぞれの分野で大変ユニークであるとともに業績が数多くあり、今後の発展も期待できるので問題なく選出されました。

福岡歯科大学の工藤健介氏の研究は、RNAのメチル化による癌発生増殖のメカニズムを消化器癌に臨床応用しようとする優れたもので、これまで主に九州大学消化器外科で行われた研究のようですが、今後、福岡歯科大学において研究が展開できることを期待しての選考となりました。

福岡大学の田中泰圭氏はドラベ症候群という先天性癲癇に対して、病態モデルを用いて創薬の研究を行っております。この研究についてはこれまでも数回申請をいただき、いつも惜しいところで選から漏れておりました。しかし、小児難病の重要な課題であるこの研究を今回選ぶことができたことは、大変意義深いことであり喜ばしく感じております。

九州大学の入江剛史氏の研究は、申請書類に添付された業績論文がなく、選考の基準に合致しませんでしたが、審査委員の中で、この研究が今回の申請締切後に Neuron という神経学の最も重要な雑誌に掲載され、研究の発展が期待されることが話題になりました。実際、損傷で生じるミクログリアから機能的ニューロンへの直接的な神経再生の可能性は、画期的と言わざるを得ません。協議の結果、世界的な研究への発展を期待して助成金を差し上げることになりました。

その他にも、紙一重で選考から漏れた優れた研究が少なからずありました。今年度のように繰り返しの申請にて採択された論文もありますので、各研究機関においては、次年度以降も奮って申請いただきたいと思います。ただ、本年度の申請論文の傾向として、例年に比較して臨床あるいは疫学的研究で助成に値するものがなく、モデルマウスを用いた病因に関する実験結果を基に、治療や創薬を検討する傾向の研究が目立ちました。それが研究の王道かもしれませんが、優れた研究の方向性がやや限られていたことを少々残念に感じました。臨床や疫学に関する優れた研究の申請も是非望みたいと思います。

いずれにせよ、難関を突破して助成を受けられた申請者の方々に深く敬意を払うとともに、その研究の発展を強く期待致します。

平成３０年度助成論文選考について

選考委員・財団理事　貝原　宗重

平成３０年度の貝原守一医学振興財団研究助成には、２３件の応募があり、所属施設は、九州大学１３件・福岡大学４件・久留米大学３件・福岡歯科大学２件・国立病院機構福岡病院１件であった。応募者の平均年齢は３７．５歳で、最若年応募者は２８歳であった。

平成３１年１０月３１日応募締切後、３名の選考委員へ応募書類が送られ平成３１年１月２６日の審査会までそれぞれの委員が独立して申請課題を審査し、審査会に審査結果を持ち寄って受賞課題を決定した。審査会には佐伯清美財団理事長も同席された。

審査会において２３件の申請課題中２課題については、選考委員３名ともに助成に値するとの評価がされており、まずこの２課題が助成課題に選ばれた。

残る２１課題の中５課題については、選考委員２名が助成に値するとの評価であったが、いずれかの選考委員の評価は、初めに選ばれた２課題に比し低い評価であった。これら５課題について、審査会の場で申請書に添えられた研究業績論文掲載誌インパクトファクターの他、各論文の引用回数を評価に加え２課題が選ばれ、先の２課題と合わせ当初の目標とした４課題が決定した。残る３課題中の１課題は、独創性・発展性に富んでいたが申請書に添えられた研究業績が乏しいことが憂慮された。選考委員より審査会直前の平成３１年１月初旬に、この申請課題と一連の研究結果が論文発表されたことが報告され、５題目の助成課題としてはどうかとの提案があり、最終的には、選考委員３人の結論とし５課題が助成課題として決定された。

選ばれた５課題はもちろん、他の申請課題も遺伝子（ジェネティクス）異常解析のつぎの段階である遺伝子転写・翻訳を制御するエピジェネティクスに関わる研究、iPS 細胞を用いた病態モデル作成、免疫系を制御する治療など最先端の研究が多く、審査会までの事前審査は苦慮の連続であった。今回、助成課題に選ぶことが出来なかった研究についてもその進展と、本財団よりの助成が出来るよう再度の応募を期待します。

助成課題の論文については、論文 Acknowledgment に“KAIBARA MORIKAZU MEDICAL SCIENCE PROMOTION FOUNDATION”の記載、論文別冊（Reprint または Web からの印刷）の本財団事務局への送付をお願いします。

平成３０年度　研究助成金授与者

（順不同・敬称略）

授与者名	所属機関・職名	研究内容
古賀　浩嗣 （コガ　ヒロシ）	久留米大学医学部 皮膚科学教室 講師	水泡性類天疱瘡における Th9 細胞、IL-9 を標的とした新規治療法の確立
工藤　健介 （クドウ　ケンスケ）	福岡歯科大学　医科歯科総合病院 総合医学講座内視鏡センター 助教	RNA のメチル化異常による消化管癌の増殖制御メカニズムの解明
田中　泰圭 （タナカ　ヤスヨシ）	福岡大学 てんかん分子病態研究所 博士研究員	創薬研究を見据えた脳オルガノイド誘導法による Dravet 症候群病態モデルの作製
今井　啓之 （イマイ　ヒロユキ）	九州大学大学院　医学研究院 実験動物学分野 助教	細胞老化関連多倍体化細胞の機能変動の解析と実験モデル確立
入江　剛史 （イリエ　タカシ）	九州大学大学院　医学研究院 基盤幹細胞学／神経内科学 大学院生	非神経系細胞からニューロンへの脳内直接分化転換による中枢神経疾患治療法の確立

※令和元年度の募集について

研究助成論文募集は６月中旬に各大学及び関係機関宛てに応募要項、申請申込書をお送りしております。また、当財団のホームページより、応募資料をダウンロードできますのでご活用ください。

祝賀会の模様

平成３０年度研究助成金受賞者

水疱性類天疱瘡における Th9 細胞、IL-9 を標的とした新規治療法の確立

久留米大学　医学部　皮膚科学教室
講師　古賀　浩嗣

水疱性類天疱瘡は、皮膚の接着に関与する蛋白に対する自己抗体が、何らかの機序により産生されることにより、抗原抗体反応、それに続く補体の活性化、免疫細胞の活性化、細胞内シグナルの亢進が生じ、結果、皮膚の接着が阻害され、水疱を主体とした皮膚症状を起こす疾患である。高齢者に多く発症する特徴があり、高齢化に伴い患者数が増加しており、また近年、指定難病にも登録された疾患である。

Th9 細胞は IL-9 を産生する新しいヘルパーT細胞サブセットであり、腫瘍免疫での役割が示されている他、自己免疫性疾患でも関連性を示す報告がある。水疱性類天疱瘡では様々なサイトカインの関与を示す報告があるが、Th9 細胞、IL-9 の病態への関与を示唆する研究結果は未だ報告されていない。

これまでの研究で我々は、水疱性類天疱瘡患者血清中の IL-9 は健常人に比べ有意に上昇している事、治療を開始して寛解状態の時点では有意に低下していることを見出した。また病変部皮膚において IL-9 陽性細胞が多く浸潤していること、その大多数が Th9 細胞であることを発見した。

本研究の目的は、水疱性類天疱瘡の病態における新たな Th サブセットとしての Th9 細胞、IL-9 の役割を解明することである。Th9 細胞、IL-9 を抑制することで症状を軽減、または改善させることができるのか動物モデルを用いた検討を行う。また病勢を評価できるバイオマーカーとしても利用できるかについても検討を行う。Th9 細胞、IL-9 を標的とした治療の有効性が示されれば、新規治療法として臨床応用できるよう、さらなる研究を進める予定である。

ＲＮＡのメチル化異常による消化管癌の増殖制御メカニズムの解明

福岡歯科大学　医科歯科総合病院内視鏡センター
助教　工藤　健介

我々の細胞の RNA は、DNA やヒストンと同様にメチル化修飾を受けており、近年癌発生や進行において多数の重要な役割をもつ事が報告され注目を集めている。具体的には、肺癌や急性骨髄性白血病において、RNA のメチル化異常が腫瘍の発生や増殖、浸潤を促進すると報告された。しかし、その他の癌との関連性は未だ解明されておらず、臨床応用に至っていないのが現状である。

当研究室では２０１４年より RNA のメチル化に関する基礎研究を開始しており、その成果として、骨格筋芽細胞において RNA のメチル化修飾酵素を阻害すると、骨格筋への分化が著明に抑制されることを発見した。本研究結果ならびにこれまでの先行知見からは、RNA のメチル化は未分化段階の細胞の増殖や分化制御と密接に関連している可能性が示唆される。よって、分化度や増殖の程度がその病態や治療に大きく影響する癌細胞においても、RNA のメチル化が関与する可能性は大いに考えられる。さらに興味深い点として、RNA のメチル化は遺伝子異常によらない制御機構であるため、既知の遺伝子異常では説明不可能な発癌の原因や癌の heterogeneity などの疑問点が、このメカニズムを追究する事により解明出来る可能性がある。また、RNA のメチル化異常が癌と関連する事が証明出来れば、全く新しい癌治療の標的分子の同定が期待できる。

そこで、本研究の目的は、基礎研究の蓄積によって徐々に明らかになってきた RNA のメチル化修飾と消化管癌の関連性について探索し、消化管癌の発生や heterogeneity などのメカニズムを解明する事である。

本研究では、真核生物において最も広く認められる RNA の修飾である N^6-methyladenosine(m^6A)に着目した。m^6A は N6 位のアデノシンのメチル化であり、メチル化修飾酵素の Mettl3 と Mettl14、及び脱メチル化酵素の FTO と ALKBH5 によって調節されている。現在までに報告されている RNA のメチル化異常による具体的な癌の制御機構はこれらの酵素の発現異常に起因するとされており、具体的には Mettl3 の高発現が肺癌細胞の増殖、浸潤を促進し、また FTO の高発現が急性骨髄性白血病の細胞増殖や発症の促進に関与することが示されている。本研究では、消化管癌においてこれらの酵素の発現や機能解析を行う事により、癌発生のメカニズムや、新たな治療標的分子の同定を目指したいと考えている。

創薬研究を見据えた脳オルガノイド誘導法による Dravet 症候群病態モデルの作製

福岡大学　てんかん分子病態研究所
博士研究員　田中　泰圭

Dravet 症候群（DS）は、原因となる遺伝子異常が明確となった数少ない乳児期発症難治性てんかんの一つであり、発作重積等により約２割の患者が若年死亡する。DS 患者では、主に電位依存性 Na^+チャネル $Na_v1.1$ のαサブユニットをコードする *SCN1A* 遺伝子の異常が同定され、*SCN1A* 遺伝子の変異同定による遺伝子診断は可能だが、詳細な分子病態は未だ不明な点が多く、効果的な治療法が未確立である。

DS モデルマウスを用いた研究より、前脳 GABA 性介在性神経細胞における $Na_v1.1$ のハプロ不全が報告された。これにより中枢神経における GABA 作動性神経細胞を含む神経ネットワークに異常が生じ、脳の抑制性の機能不全により神経細胞の過剰興奮が誘起され、重篤なてんかん発作を発病すると考えられている。しかしながら、モデル動物とヒト脳における神経細胞基盤の違いは周知の通りであり、必ずしも患者の複雑な表現系が推定される病態を反映しているとは言い難い。しかしながら、DS の病態・治療研究には患者の脳組織を利用することはできず、患者由来神経細胞を用いたヒト脳神経の *ex vivo* 疾患モデルが必要不可欠である。

そこで本研究は、Dravet 症候群（DS）患者由来 iPS 細胞より、病態への関与が想定される終脳領域の脳オルガノイドを作製する。DS 患者由来終脳オルガノイドおよび次世代微小電極マイクロアレイ機（マエストロ）を用いて　① 終脳オルガノイド DS 病態モデルの作成　②細胞分子レベルでの病態形成機構の解明　③ 薬剤スクリーニングへの応用　を目指す。ヒト終脳オルガノイドの神経組織を用いて疾患関連表現型の妥当性を深めることで、真のてんかんの病態に基づく病態関連変化を示す神経細胞を同定する。認可医薬品の薬剤スクリーニングへの応用が可能な病態モデルを作成することで、革新的な治療法や予防法の開発につなげることを目指し、創薬基盤研究の発展に寄与する。

細胞老化関連多倍体細胞の機能変動の解析と実験モデルの確立

九州大学大学院　医学研究院　実験動物学分野
助教　今井　啓之

我々の身体を構成する体細胞は２倍体の受精卵に由来するため、ほぼ全ての体細胞が２倍体である。しかしながら、個体の老化や細胞老化などに伴ってゲノムセットの重複した多倍体細胞が様々な組織で出現する。これら老化関連多倍体細胞は、細胞周期の停止などにより細胞の機能が減弱し、組織機能の衰退を誘導するとされるものの、生物学的特性は不明な点が多い。これは、出現する多倍体細胞の割合がごく少数であり、また出現予測が困難であることから、in vitro 実験系への分取・精製およびその下流の解析実験が困難であるためだと考えられる。

これまでに我々は、マウス受精卵を電気融合することで、高品質なマウス多倍体胚の作出とマウス多倍体胚性幹細胞の樹立に成功した。この多倍体胚性幹細胞は、核相の崩壊などは見られずに長期間にわたり細胞固有の倍数性を維持している。また、樹立した胚性幹細胞は多倍体化にも関わらず、未分化状態を維持し、様々な細胞系譜へ分化できることを明らかにした。

本研究では、「均質な多倍体細胞」を、分化誘導により「一度に大量」に得られる in vitro 実験系の構築を行い、生体内にわずかに存在する多倍体細胞に対する多倍体胚性幹細胞を用いた実験モデルの可能性を検討する。具体的には、多倍体胚性幹細胞から分化誘導により特定系譜の多倍体-体細胞の誘導を行い、その性状を正常２倍体と多倍体の別により詳細に比較する。さらに、網羅的解析や細胞老化関連シグナル経路を含めて諸解析を行うことで多倍体細胞の生物学的特性を明らかにすることで、多倍体関連マーカーの同定を行い、最終的に多倍体細胞を正常２倍体細胞へ近似せしめる低分子化合物やサイトカインなどの同定へ発展させ、細胞レベルでのアンチエイジングの可能性の探索を行う。

非神経系細胞からニューロンへの脳内直接分化転換による中枢神経疾患治療法の確立

九州大学大学院　医学研究院　基盤幹細胞学／神経内科学
大学院生　入江　剛史

特定の転写因子遺伝子を線維芽細胞に導入することで、意図した細胞を産出するダイレクトリプログラミング（直接分化転換）法が開発された。例えば、線維芽細胞に転写因子である Ascl1、Myt1l、Brn2 の遺伝子を導入すると、ニューロンに直接分化転換することが示されている。分化転換により作製されたニューロン（Induced neuronal cell: iN 細胞）は、実際のニューロンと類似した遺伝子発現パターンを示し、機能的であることがわかっている。また、この直接分化転換法には、生体に存在する自己細胞を直接的に目的細胞へと誘導できるという利点がある。そのため、必要とされる細胞種を治療が必要な時期に患者へと供給できる可能性が高い。例えば脳虚血後、傷害部位に存在する、本来はニューロン様活動を行わない細胞を iN 細胞へと転換することができれば、失った神経回路網の修復および機能回復が見込める。虚血後に、ミクログリアは、死細胞を除去するために神経損傷部に集積し、やがて活性化型ミクログリアとなって炎症性サイトカインを産生することで損傷部周囲の細胞死を誘発、損傷部を拡大することが知られる。

当研究室ではこれまでに、活性化型ミクログリアに高発現する遺伝子のプロモーター制御下で転写因子 NeuroD1 を発現するレンチウイルスベクターを使用し、線条体に存在するミクログリアを iN 細胞へと分化転換させることに成功している。そこで本研究では、血管内閉塞法で作成した局所脳虚血（MCAO）モデルマウスにおいても虚血部位でミクログリアを機能的な iN 細胞へと転換させることができるのか、さらにその結果運動機能の改善がみられるかどうかを検討する。このように本研究では、脳損傷部に集積する余剰なミクログリアを機能的な iN 細胞へと直接分化転換することを介して神経機能を改善させるという、全く新しい神経疾患治療法の確立を目指す。

平成３０年度　貝原守一賞　受賞者

貝原守一賞受賞者が下記のように決定し、授与されました。
受賞者の氏名、研究の内容は以下に記す通りです。

平成 30 年度受賞者名（敬称略）

有水　遥子（ありみず　ようこ）

研究内容

『ウシとヒトの常在大腸菌の大規模比較ゲノム解析による腸管出血性大腸菌出現プロセスの解明』

Large-scale genome analysis of bovine commensal *Escherichia coli* revealed that bovine-adapted *E. coli* lineages are serving as evolutionary sources of the emergence of human intestinal pathogenic strains

腸管出血性大腸菌(EHEC)は出血性大腸炎に加え、溶血性尿毒素症候群や脳症などの重篤な合併症を引き起こす。典型的な EHEC は、phage などを介した水平伝播により、志賀毒素(Stx)、LEE 領域がコードする T3SS、T3S エフェクターなど多数の病原因子を獲得し、EHEC へと進化したと考えられている。また、EHEC の主なリザーバーはウシと考えられている。しかし、EHEC がどのような大腸菌から、どのようなプロセスを経て進化したかは不明である。

本研究では、EHEC 出現プロセスの解明を目指して、ウシとヒトの常在大腸菌株の大規模比較ゲノム解析を行った。まず、各地の農場のウシ直腸便から分離した大腸菌 575 株と健常人便由来の 362 株を収集し、ドラフトゲノム配列を取得した。さらに、公共データベースからヒト臨床由来 EHEC 及び腸管外病原性大腸菌（179 株）を解析に加えた。これらのゲノム配列（計 1,134 株）を用いて、パンゲノム解析やコア遺伝子に基づいた高解像度系統解析等を行った。

高解像度系統解析では、少数の例外は認められるものの、ウシ常在株とヒト常在株とは、独立した系統群を形成し、明らかに異なる系統の大腸菌であることが判明した。さらに、EHEC の主たる病原因子である Stx と LEE のいずれかを保有する菌株はウシ系統内の様々な亜系統に広く分布し、ヒトの臨床由来 EHEC もこのウシ系統に含まれていた。これらの知見は、EHEC がウシの常在性大腸菌から進化してきたことを強く示唆し、その出現は様々な亜系統において、独立に起こっていることが明らかになった。さらに、Stx あるいは LEE 陽性菌株には、ウシ系統特異的な種々の遺伝子群に加えて、共通の病原性関連遺伝子が集積していることから、これらの遺伝子群の機能的連関が、ウシ腸管に適応した大腸菌の EHEC という高病原性大腸菌への進化を駆動していることが示唆された。今回の研究結果は、EHEC 出現プロセスの解明という点のみならず、人獣共通感染症起因菌の研究における動物由来株を含めた大規模ゲノム解析の重要性・必要性を明確に示したという点でも重要な研究成果であるといえる。なお、本研究の成果をまとめた論文は現在投稿中（改定中）である。

貝原守一賞について

九州大学医学研究院細菌学教室「青藍会」よりの推薦による。

「青藍会」は、九州大学医学研究院細菌学教室の故戸田忠雄名誉教授が設立され、故貝原守一先生もその一員で助教授として活躍されていた。

貝原守一先生が亡くなられた後、奥様の芳子氏（初代理事長）が故人の遺志を継いで、平成３年に財団を設立され医学を志す若い研究者を助成する活動を始めた際、細菌学教室より研究奨励賞をと申し出があり、青藍会貝原守一賞として平成４年に発足した。

平成３０年度　宮崎一郎賞　受賞者

宮崎一郎賞受賞者が下記のように決定し、授与されました。
受賞者の氏名、研究の内容は以下に記す通りです。

平成 30 年度受賞者名（敬称略）

狩野　繁之（かのう　しげゆき）

研究内容

『マラリア制圧への貢献』

受賞対象者（狩野繁之）は平成 25~30 年度まで、JICA/AMED による SATREPS プロジェクトで「ラオス国のマラリアの流行拡散制御に向けた遺伝疫学による革新的技術開発研究」を展開してきた。PCR 法などの遺伝子診断により“無症候性マラリア原虫キャリア”の疫学的重要性を示し(下記リスト 1,10,12,18)、さらにはアルテミシニン薬剤耐性責任遺伝子（K13 遺伝子）などの出現と拡散に関する重要な報告に至った(下記リスト 8,16)。

最近１－２年程度の原著・総説などのリスト

(英文原著)

1) Jeanne Perpétue Vincent, Kanako Komaki-Yasuda, Moritoshi Iwagami, Satoru Kawai, Shigeyuki Kano: Combination of PURE-DNA extraction and LAMP-DNA amplification metods for accurate malaria diagnosis ondried blood spots. **Malar J** 17:373, 2018

2) Jeanne P. Vincent, Kanako Komaki-Yasuda, Alexandre V. Existe, Jacques Boncy, Shigeyuki Kano: No *Plasmodium falciparum* chloroquine resistance transporter and artemisinin resistance mutations, Haiti. **Emerg Infect Dis** 24(11): 2124-2126 2018

3) Moritoshi Iwagami, Masami Nakatsu, Phonepadith Khattignavong, Pheovaly Soundala, Lavy Lorphachan, Sengdeuane Keomalaphet, Phonepadith Xangsayalath, Satoru Kawai, Bouasy Hongvanthong, Paul T. Brey, Shigeyuki Kano. First case of human infection with *Plasmodium knowlesi* in Laos **PLoS Negl Trop Dis** 12(3):e0006244, 2018

4) Kei Yamamoto, Yasuyuki Kato, MPH, Kou Shinohara, Satoshi Kutsuna, Nozomi Takeshita Kayoko Hayakawa, Moritoshi Iwagami, Shigeyuki Kano, Shu Watanabe, Norio Ohmagari: Case Report: Reversible cerebral vasoconstriction syndrome in severe cerebral malaria. **Am J Trop Med Hyg**, 98(2): 505-507, 2018

5) Kanako Komaki-Yasuda, Jeanne Perpétue Vincent, Masami Nakatsu, Yasuyuki Kanto, Norio Ohmagari, Shigeyuki Kano. A novel PCR-based system for the detection of four species of human malaria parasites and *Plasmodium knowlesi*. **PLOS One** 13(1): e0191886, 2018

6) Emilie Louise Akiko Matsumoto-Takahashi, Pilarita Tongol-Rivera, Elena Andino Villacorte, Ray Uyaan Angluben, Masamine Jimba, Shigeyuki Kano: Bottom-up approach to strengthen community-based malaria control strategy from community health workers' perceptions of their past, present, and future: A qualitative study in Palawan, the Philippines. **Trop Med Health** 46:24, 2018

7) Saho Takaya, Satoshi Kutsuna, Tetsuya Suzuki, Kanako Komaki-Yasuda, Shigeyuki Kano, Norio Ohmagari. Case Report: *Plasmodium knowlesi* infection with Rhabdomyolysis in a Japanese traveler to Palawan, the Philippines. **Am J Trop Med Hyg** doi:10,4269/ajtmh.18-0348. 2018

8) Moritoshi Iwagami, Noppadon Tangpukde, Polrat Wilairatana, Srivicha Krudsood, Le Duc Dao, Shuske Nakazawa, Muth Sinuon, Duong Socheat, Junko Yasuoka, Mamamine Jimba, Hisami Watanabe, Jun Kobayashi, Hiromu Toma, Viengxay Vanisaveth, Bouasy Hongvanthong, Paul T. Brey, Shigeyuki Kano. *Pfcrt* genotypes and related microsatellite DNA polymorphisms on *Plasmodium falciparum* differed among population in the Greater Mekong Subregion. **Parasitol Int** 67: 816-823, 2018
9) Hitomi Araki, Ken Ing Cherng Ong, Lavy Lorphachan, Pheovaly Soundala, Moritoshi Iwagami, Akira Shibanuma, Bouasy Hongvanthong, Paul T. Brey, Shigeyuki Kano, Masamine Jimba. Mothers' *Opisthorchis viverrini* infection status and raw fish dish consumption in Lao People's Democratic Republic: determinants of child infection status. **Trop Med Health** 46: 29. 2018
10) Iwagami M, Keomalaphet S, Khattignavong P, Soundala P, Lorphachan L, Matsumoto-Takahashi E, Strobel M, Reinharz D, Phommasansack M, Hongvanthong B, Brey PT, Kano S. The detection of cryptic *Plasmodium* infection among villagers in Attapeu province, Lao PDR. **PLoS Negl Trop Dis**: 11(12):e0006148, 2017
11) Ken Ing Cherng Ong, Hodaka Kosugi, Sophea Thoeun, Hitomi Araki, Moe Moe Thandar, Moritoshi Iwagami, Shigeyuki Kano, Masamine Jimba: Systematic review of the clinical manifestations of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Greater Mekong Subregion: implications for malaria elimination and beyond. **BMJ Global Health** 2(3):e000415, 2017
12) Inthavong N, Nonaka D, Kounnavong S, Iwagami M, Phommala S, Kobayashi J, Hongvanthong B, Pongvongsa T, Brey PT, Kano S. Individual and household factors associated with incidences of village malaria in Xepon district, Savannakhet province, Lao PDR. **Trop Med Health.** 2017 Nov 7;45:36. doi: 10.1186/ s41182-017-0077-2. eCollection 2017.
13) Tomoyo Taniguchi, Kaiissar Md Mannoor, Daisuke Nonaka, Hiromu Toma, Changchun Li, Miwako Narita, Viengxay Vanisaveth, Shigeyuki Kano, Masuhiro Takahashi, Hisami Watanabe: A unique subset of gamma delta T cells expands and produces IL-10 in patients with naturally acquired immunity against falciparum malaria. **Frontiers in Microbiology** 8:01288, 2017
14) Kiichi Yamamoto, Moritoshi Iwagami, Takenori Seki, Shigeyuki Kano, Nobuo Ota, Manabu Ato: Dual antiplasmodial activity of vitamin D3 and its analog, 22-oxacalcitriol, by direct and indirect mechanisms. **Parasitol Int** 66: 89-99, 2017
15) Tsuchido Y, Nakamura-Uchiyama F, Toyoda K, Iwagami M, Tochitani K, Shinohara K, Hishiya N, Ogawa T, Uno K, Kasahara K, Ouji Y, Kano S, Mikasa K, Shimizu T, Yoshikawa M, Maruyama H: Development of delayed hemolytic anemia after treatment with oral artemether-lumefantrine in two patients with severe falciparum malaria. **Am J Trop Med Hyg** 96(5):1185-1189, 2017
16) Ménard D, Khim N, Beghain J, Adegnika AA, Shafiul-Alam M, Amodu O, Rahim-Awab G, Barnadas C, Berry A, Boum Y, Bustos MD, Cao J, Chen JH, Collet L, Cui L, Thakur GD, Dieye A, Djallé D, Dorkenoo MA,
Eboumbou-Moukoko CE, Espino FE, Fandeur T, Ferreira-da-Cruz MF, Fola AA, Fuehrer HP, Hassan AM, Herrera S, Hongvanthong B, Houzé S, Ibrahim ML, Jahirul-Karim M, Jiang L, **Kano S**, Ali-Khan W, Khanthavong M, Kremsner PG, Lacerda M, Leang R, Leelawong M, Li M, Lin K, Mazarati JB, Ménard S, Morlais I, Muhindo-Mavoko H, Musset L, Na-Bangchang K, Nambozi M, Niaré K, Noedl H, Ouédraogo JB, Pillai DR, Pradines B, Quang-Phuc B, Ramharter M, Randrianarivelojosia M, Sattabongkot J, Sheikh-Omar A, Silué KD, Sirima SB, Sutherland C, Syafruddin D, Tahar R, Tang LH, Touré OA, Tshibangu-wa-Tshibangu P, Vigan-Womas I, Warsame M, Wini L, Zakeri S, Kim S, Eam R, Berne L, Khean C, Chy S, Ken M, Loch K, Canier L, Duru V, Legrand E, Barale JC, Stokes B, Straimer J, Witkowski

B, Fidock DA, Rogier C, Ringwald P, Ariey F, Mercereau-Puijalon O; KARMA Consortium: A Worldwide Map of *Plasmodium falciparum* K13-Propeller Polymorphisms. N Engl J Med 374(25): 2453-2464, Jun 23, 2016
17) Matsumoto-Takahashi ELA, Kano S: Evaluating active roles of community health workers in accelerating universal access to health services for malaria in Palawan, the Philippines. Trop Med Health 44:10, 2016
18) Tiengkham Pongvongsa, Daisuke Nonaka, Moritoshi Iwagami, Masami Nakatsu, Panom Phongmany, Futoshi Nishimoto, Jun Kobayashi, Bouasy Hongvanthon, Paul T. Brey, Kazuhiko Moji, Toshihiro Mita, Shigeyuki Kano: Household clustering of asymptomatic malaria infections in Xepon district, Savannakhet province, Lao PDR. Malar J 15: 508. 2016

（紙面の関係上、英文原著のみの掲載とさせていただきました。）

平成３０年度宮崎一郎賞授賞式　平成３１年３月１６日

宮崎一郎賞について

平成６年１１月に創設され、貝原財団から九州大学医学部寄生虫学講座同門会に寄付されており、この資金から寄生虫学分野における顕著な剛席を挙げた研究者に研究目的達成の為、その一助となるよう助成を行っている。

研究奨励賞授与の基準や方法は、九州大学医学部寄生虫学講同門会の規定に定められている。

財団の主な会議及び事業報告

（1）評議員会

会議名及び開催年月日	開催場所	議　　案
定時評議員会 平成３０年　６月　２日	ホテルセントラーザ博多 ５Ｆ会議室（メープル）	１、平成２９年度事業報告の件 ２、平成２９年度収支決算承認の件

（2）理 事 会

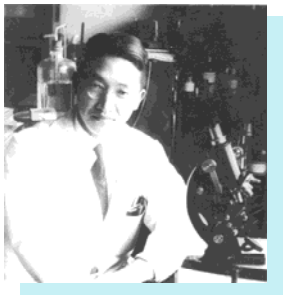
会議名及び開催年月日	開催場所	議　　案
定例理事会 平成３０年　６月　２日	ホテルセントラーザ博多 ５Ｆ会議室（メープル）	（１）平成２９年度事業報告の件 （２）平成２９年度収支報告承認の件（監査報告） （３）平成３０年度事業計画報告の件 （４）平成３０年度収支予算報告の件 （５）研究助成金応募要項の件
定例理事会 平成３０年　９月１４日	財団事務局	財団事業の現況報告の件
臨時理事会 平成３０年１２月　７日	財団事務局	（１）財団事業の現況報告の件 （２）平成３０年度助成事業研究論文募集結果の件
臨時理事会 平成３１年　２月１６日	ソラリア西鉄ホテル福岡 ７階（ルミナス）	（１）平成３０年度研究助成金授与者名決定の報告及び承認の件 （２）平成３１年度事業計画案承認の件 （３）平成３１年度収支予算案承認の件
定例理事会 平成３１年　３月２２日	財団事務局	財団事業の現況報告の件

（３）助成事業

年　月　日	行　　事
平成３０年　６月　８日	平成３０年度研究助成論文応募要領送付 産業医科大学、九州大学大学院・病院、福岡大学医学部、 福岡歯科大学、久留米大学医学部、九州がんセンター、 九州歯科大学
平成３０年１０月２５日	貝原守一賞　　青藍会・九州大学医学部細菌学教室同門会に 研究費７０万円を助成
平成３０年１０月２５日	宮崎一郎賞　　九州大学医学部寄生虫学教室同門会に研究費 ３０万円を助成
平成３１年　１月２５日	平成３０年度助成金授与論文選考委員会 （於：西鉄グランドホテル２階・水晶の間）
平成３１年　２月１６日	平成３０年度助成金授与式開催 （於：ソラリア西鉄ホテル福岡７階・ルミナス） 授与者５名に助成金額各 200 万円・総額１千万円を助成

（４）機関誌発行

年　月　日	行　　事
平成３０年　７月１７日	貝原守一医学振興財団会報（第２２号）発行

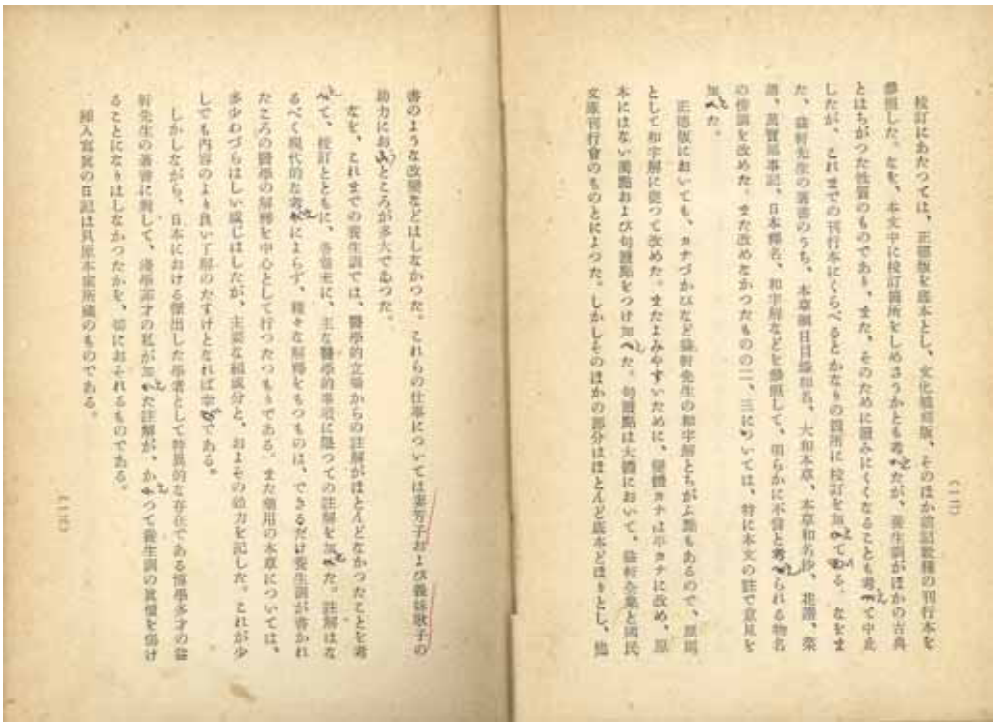


昭和１７年（1942）３１歳

—貝原守一の遺稿集より—

貝原益軒養生訓・貝原守一校註

貝原守一



（一二）

校訂にあたつては、正德版を底本とし、文化版初版、そのほか前記諸種の刊行本を參照した。なほ、本文中に校訂箇所としめさうかとも考へたが、養生訓がほかの古典とはちがつた性質のものであり、また、そのために煩みにくくなることも考へて中止したが、これまでの刊行本にくらべるとかなりの箇所に校訂を加へてゐる。なほまた、益軒先生の著書のうち、本草綱目目錄和名、大和本草、本草和名抄、花譜、菜譜、萬寶諸事記、日本釋名、和字解などと參照して、明らかに不當と考へられる物名の假訓を改めた。また改めなかつたものの二、三については、特に本文の註で意見を加へた。

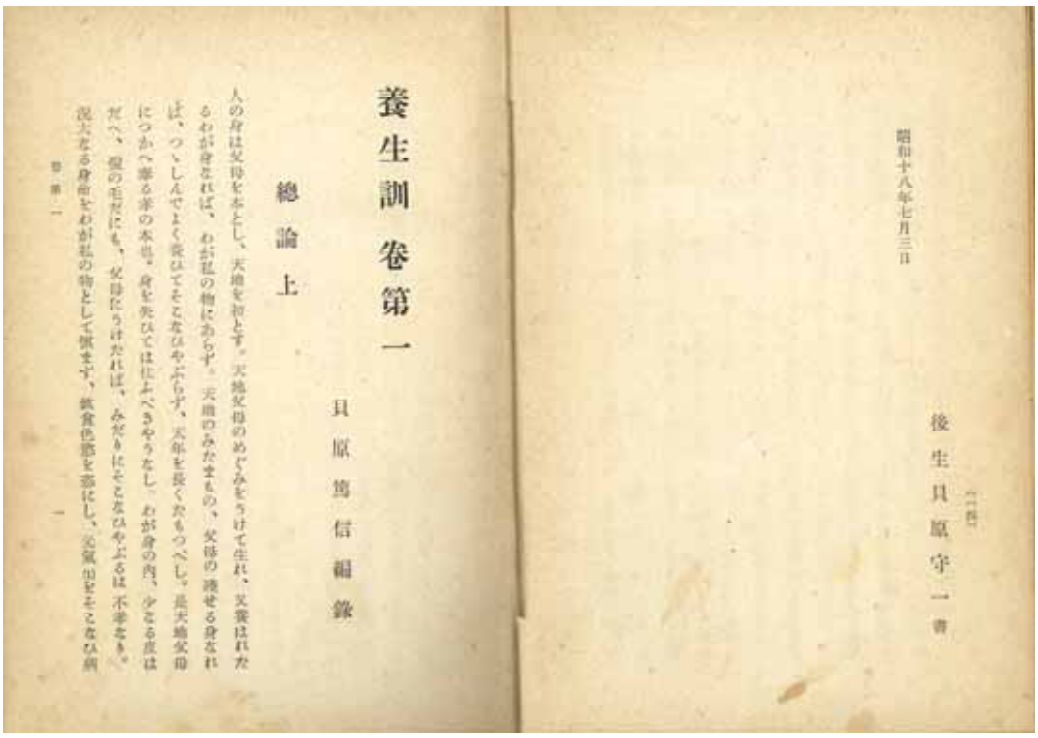
正德版においても、カナづかひなど益軒先生の和字解ともがふ點もあるので、原則として和字解に從つて改めた。またよみやすいために、假體カナは平カナに改め、原本にはない濁點および句讀點をつけ加へた。句讀點は文脈において、益軒全集と國民文庫刊行會のものとによつた。しかしそのほかの部分はほとんど底本どほりとし、他書のような改變をどはしなかつた。これらの仕事については妻芳子および義妹敬子の助力におゐつところが多大であつた。

なほ、これまでの養生訓では、醫學的立場からの註解がほとんどなかつたことを考へて、校訂とともに、各節毎に、主な醫學的事項に關つての註解を加へた。註解はなるべく現代的な考へにより、種々な解釋をもつものは、できるだけ養生訓が書かれたところの醫學の解釋を中心として行つたつもりである。また引用の本草については、多少わづらはしい感じはしたが、主要な組成分と、およその効力を記した。これが少しでも內容のより良い了解のたすけとなれば幸ひである。

しかしながら、日本における傑出した學者として特異的な存在である博學多才の益軒先生の著書に對して、淺學菲才の私が加へた註解が、かへつて養生訓の貧價を傷けることになりはしなかつたかを、切におそれるものである。

挿入寫眞の日記は貝原本家所藏のものである。

（一二）



昭和十八年七月三日

（一四）

後生　貝原守一　書

養生訓卷第一

貝原篤信編錄

總論上

人の身は父母を本とし、天地を初とす。天地父母のめぐみをうけて生れ、又養はれたるわが身なれば、わが私の物にあらず。天地のみたまもの、父母の遺せる身なれば、つゝしんでよく養ひてそこなひやぶらず、天年を長くたもつべし。是天地父母につかへ孝る道の本也。身を先ひとは仕ふべきやうなし。わが身の肉、少なる皮はだへ、髮の毛だにも、父母にうけたれば、みだりにそこなひやぶるは不孝なり。況大なる身命をわが私の物として慢まず、飲食色慾を恣にし、元氣損じそこなひ病

卷第一　一

貝原守一先生が昭和18年に校註し発刊した「貝原益軒養生訓」を原文のまま複写して掲載します。

貝原守一医学振興財団
会報　第 23 号
２０１９年7月　発行

発　行：一般財団法人貝原守一医学振興財団
事務局：〒８１１－１３４３　　福岡県福岡市南区和田１－４－１８
ＴＥＬ：０９２－５１２－８０６８　　ＦＡＸ：０９２－５１２－８０６９
ＵＲＬ　　http://www.kaibara-zaidan.or.jp
E-Mail　Info@kaibara-zaidan.or.jp