

# 名大医学部学友時報 2025 4

## 目次

1. 令和7年 卒業謝恩会	(2)	8. プレスリリース	(10)
2. つるま賞授賞式	(3)	9. 会員寄稿	西村 哲夫 (12)
3. 2024年度 卒業生名簿		10. 海外留学体験記	富田 遼 (13)
4. 教授就任	中沢 由華 (4)	11. 名大医学部学友会中国四国支部発足会合を開催	(14)
5. 最終講義	小寺 泰弘 (6)	12. 令和7年度(2025年)支部総会のご案内	
6. 人事トピックス	中村 友彦 (7)	13. クラブ活動報告	(15)
7. 随筆	梶山 広明 (8)	14. 編集後記	(16)

# 祝 卒 業



## 令和7年 卒業謝恩会

2025年3月25日(火)、卒業式、学位授与式に引き続いて令和7年卒業式謝恩会が鶴友会館にて開催されました。新型コロナウイルスの影響で、2019年を最後に開催が見送られていたため、久しぶりの開催となりました。

はじめに実行委員長により乾杯の音頭が取られ、開会しました。医学部長木村宏先生より、「卒業して何より大事なのは同級生であり、何かあった時に頼れる仲間をこれからも大切にしたい」と激励のお言葉をいただきました。続いて丸山彰一病院長から「既成の枠にとらわれず、若い力を思いっきり活用して、社会に貢献できる人間になってほしい」と期待のこもったお言葉が送られました。それからしばらく歓談の時間が設けられ、卒業生と先生方で思い出を語り合ったり、今までの感謝の

気持ちを伝えたり、記念写真を撮ったりと楽しい時間を過ごされていました。卒業生と先生方で杯を交わし合うテーブルが多く見受けられ、盛り上がった様子でした。

その後、毎年恒例の先生方の授賞式が始まり、先生方から卒業生に向けて激励のお言葉やメッセージが送られました。卒業生からはお世話になった先生方へ感謝状の授与が行われました。

在校生への卒業記念品贈呈の後、会場全体で「仰げば尊し」を斉唱し、最後に記念写真を撮って式は閉会となりました。卒業生と先生方で過ごした最後の時間はきっと素敵な思い出として心に残ることでしょう。

卒業生の皆様の今後一層のご活躍を、心よりお祈り申し上げます。(文責：松井 のぞみ)



ベスト教授賞(基礎部門)	国際保健医療学・公衆衛生学	八谷 寛 先生
ベスト講義賞(基礎部門)	細胞生物学	宮田 卓樹 先生
ベスト教授賞(臨床部門)	糖尿病・内分泌内科	有馬 寛 先生
ベスト講義賞(臨床部門)	脳神経内科	勝野 雅央 先生
ベストポリクリ賞	消化器・腫瘍外科 総合医学教育センター	高見 秀樹 先生
	産婦人科	吉原 雅人 先生
ベスト人柄賞	産婦人科	梶山 広明 先生

## つるま賞授賞式

2025年3月25日、令和6年度つるま賞とThe Leonor Michaelis Awardの授賞式が鶴舞キャンパスにて執り行われました。つるま賞とは名古屋大学医学部医学科を最も優秀な成績で卒業する学生を表彰するもので、今年度は岡田尚さんが選出されました。

続けて学位授与式が行われました。木村宏医学部長より祝辞を頂いた後、木村宏医学部長と八谷寛教授より学位記が卒業生一人一人に手渡されました。卒業生の皆さんは晴れやかな表情で受け取ってました。今後のさらなるご発展とご活躍を心よりお祈りいたします。

(文責：安藤 優里)



### 2024年度 卒業生名簿

浅井 敬大	加藤 舞香	宍戸 聖征	野木 馨	松森 智也	和田 遊太
足立未来久	粥川 裕也	清水 啓紀	野村 怜史	丸山 諒	岡田 尚
安積 正都	河方 尚子	下川 浩希	袴田 大晶	三浦馨一郎	間島滉一郎
荒井 花純	河原 颯	杉本 哲也	橋本 瑞樹	三浦宗一郎	町田 三紗
安藤 麻起	河村 明伸	鈴木 紘平	長谷川哲平	南谷 海斗	三木 佑果
石樽 奈々	神部 泰明	高木 優希	林 紘範	峯松 礼佳	八島 朋子
石田 未来	北川 満帆	高田 傑央	林 玲生	村松合糸生	度會 拓也
井上 陽太	木原 直大	高橋 克弥	原田 麻衣	森 美湖	玉田 雄大
岩下 耀平	木村 実茂	田中 雅風	朴 柱顕	森下 史也	水野 勇太
岩田 大	清利 孟央	谷口 拓未	樋川 篤	森田 修平	生駒 華
岩本 大輝	栗田 裕介	谷戸 達樹	平野 誠一	守田 悠彦	小川 泰健
王 劭	小池 聡太	勅使河原圭	平松 利公	山川 航平	城 航平
大河内 優	小澤 凜々	寺島 佑	深見 保浩	山岸 美彩	杉浦 光
岡田 拓大	小林 剛志	寺西 正樹	福井 崇文	山口健志郎	森 俊平太
緒方 颯	小林 正直	徳永 康太	藤田 大夢	山本 吉祥	田邊 由佳
小澤 響子	近藤秀太郎	鳥川 怜誠	古道 万喜	山本 晃也	
小田切健人	竹尾二千夏	中野 涼太	増田 瑞希	山本 英樹	
小野 柚葉	後藤万由子	成田 尚生	松井 清高	湯山 貴史	
薫 瑞生	斎藤丈太郎	新美 暖	松永 和樹	渡辺 有紀	
加藤 董	笹川 浩輔	丹羽 智香	松本 悠花	和田 智瑛	

## 教授就任

## 神経疾患・腫瘍分子医学研究センター 分子遺伝学分野 教授

なかざわ ゆか  
中沢 由華

## 〈経歴〉

- 2002年3月 長崎大学 環境科学部 卒業  
 2004年3月 長崎大学大学院 環境科学研究科 修士課程 修了  
 2008年3月 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 博士課程 修了  
 2008年4月 長崎大学 医歯薬学総合研究科附属 原爆後障害医療研究施設 COE 研究員  
 2012年1月 長崎大学 医歯薬学総合研究科附属 原爆後障害医療研究施設 JST テニュアトラック助教  
 2017年1月 長崎大学 原爆後障害医療研究所 助教  
 2018年3月 名古屋大学 環境医学研究所 テニュアトラック助教  
 2021年5月 名古屋大学 環境医学研究所 講師  
 2025年1月 名古屋大学大学院 医学系研究科附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター 分子遺伝学分野 教授

## 〈業績〉

Senju C, Nakazawa Y<sup>(equal contribution)</sup>, Oso T, Shimada M, Kato K, Matsuse M, Tsujimoto M, Masaki T, Miyazaki Y, Fukushima S, Tateishi S, Utani A, Murota H, Tanaka K, Mitsutake N, Moriwaki S, Nishigori C, Ogi T. Deep intronic founder mutations identified in the *ERCC4/XPF* gene are potential therapeutic targets for a high-frequency form of xeroderma pigmentosum. *PNAS*. 2023;120(27):e2217423120.

Nakazawa Y, Hara Y, Oka Y, Komine O, Heuvel D, Guo C, Daigaku Y, Isono M, He Y, Shimada M, Katoh K, Jia N, Hashimoto S, Kotani Y, Miyoshi Y, Tanaka M, Sobue A, Mitsutake N, Suganami T, Masuda A, Ohno K, Nakada S, Mashimo T, Yamanaka K, Luijsterburg M, Ogi T. Ubiquitination of DNA Damage-Stalled RNAPII Promotes Transcription-Coupled Repair. *Cell*. 2020;180(6):1228-1244.

Guo C, Nakazawa Y<sup>(equal contribution)</sup>, Woodbine L, Bjorkman A, Shimada M, Fawcett H, Jia N, Ohyama K, Li TS, Nagayama Y, Mitsutake N, Pan-Hammarstrom Q, Gennery AR, Lehmann AR, Jeggo PA, Ogi T. XRCC4 deficiency in human subjects causes a marked neurological phenotype but no overt immunodeficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(4):1007-1017.

Kashiyama K, Nakazawa Y<sup>(equal contribution)</sup>, Pilz D, Guo C, Shimada M, Sasaki K, Fawcett H, Wing J, Lewin S, Carr L, Li TS, Yoshiura K, Utani A, Hirano A, Yamashita S, Greenblatt D, Nardo T, Stefanini M, McGibbon D, Sarkany R, Fassihi H, Takahashi Y, Nagayama Y, Mitsutake N, Lehmann AR, Ogi T. Malfunction of Nuclease ERCC1-XPF Results in Diverse Clinical Manifestations and Causes Cockayne Syndrome, Xeroderma Pigmentosum, and Fanconi Anemia. *American Journal of Human Genetics*. 2013;92(5):807-819.

Nakazawa Y, Sasaki K, Mitsutake N, Matsuse M, Shimada M, Nardo T, Takahashi Y, Ohyama K, Ito K, Mishima H, Nomura M, Kinoshita A, Ono S, Takenaka K, Masuyama R, Kudo T, Slor H, Utani A, Tateishi S, Yamashita

S, Stefanini M, Lehmann AR, Yoshiura KI, Ogi T. Mutations in UVSSA cause UV-sensitive syndrome and impair RNA polymerase IIo processing in transcription-coupled nucleotide-excision repair. *Nature Genetics*. 2012;44(5):586-592.

この度、2025年1月1日付けで、名古屋大学大学院医学系研究科附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター分子遺伝学分野(旧-神経遺伝情報学・大野欽司先生)の教授を拜命いたしました中沢由華と申します。名古屋大学医学部学友会の皆様に謹んでご挨拶を申し上げます。

私は、2002年に長崎大学環境科学部を卒業後、同大学大学院へ進学し、吉川勲教授のご指導のもと、放射線生物学と遺伝学の基礎を学びました。吉川先生の研究室では、モデル生物のショウジョウバエを用いて、電離放射線によって生じる様々なDNAの傷を個体レベルで評価する実験系により、放射線の生体影響の研究を行いました。博士課程に進学後は、ヒパクシャ医療の第一人者である山下俊一教授の研究室で、放射線被ばくや抗がん剤投与などによって生じる、DNA損傷の人体への影響に関する研究を行いました。吉川先生、山下先生のご指導を通じて、DNA損傷やDNA修復機構に関する基礎研究が、がんや老化関連疾患など、高齢化社会が直面している医学的課題を理解する上でも、極めて重要であることを実感し、自らの研究テーマとして取り組む決意を固めました。

学位取得後は、長崎大学でJSTのテニュアトラック助教として研究活動を開始し、この間、プリオン研究の第一人者でいらっしゃる片峰茂長崎大学元学長のサポートを受け、DNA修復機構の分子メカニズムの解明や新規DNA修復関連因子の探索に取り組みました。また、DNA修復機構の異常が引き起こす様々な疾患の分子病態についても研究を展開してきました。大学院卒業直後から、大変恵まれた環境で研究することができ、片峰先生の若手研究者育成への尽力と、長崎大学での自由な研究環境の提供には、今も感謝の念が尽きません。

その後、2018年に名古屋大学環境医学研究所に着任し、テニュアトラック助教として再度研究基盤を構築しました。研究者として独り立ちすることを意識し、新た

な挑戦を続ける中で、ライフワークであるDNA修復に関する研究を一貫して推進し、無事に再度テニユアを取得しました。現在では、多くの優れた研究者や学生たちと切磋琢磨しながら研究を進めております。

当研究室では、「DNA修復機構」「DNA損傷の蓄積によって発症する疾患」をキーワードに、「疾患ゲノム解析」や「次世代ゲノム解析技術の基礎利用」を基盤とした新たな研究を積極的に展開していく予定です。これらの研究を通じて、基礎医学研究の成果を蓄積し、臨床応用への橋渡しとなる技術基盤の構築に取り組んでまいります。また、学内外や国内外の研究者との連携を深め、幅広い研究交流にも積極的に取り組む所存です。

我々、基礎医学研究者の使命は、生命科学の根源的な問いに挑み、疾病の理解と治療法の開発を通じて社会に貢献すること、そしてこれを担う次世代の研究者を育成することだと考えております。当研究室では、特に研究者を目指す若手医師を歓迎し、自由で活発な議論と協働を通じて、一人ひとりの潜在能力を最大限に引き出す研究環境を提供したいと考えております。意欲を持った若手医師や研究者とともに、新しい発見を追求していただけることを心から楽しみにしています。今後、医学系研究科の教員として、教育・研究・医療に貢献することで、少しでも多くの方々に恩返しができるよう尽力していく所存です。

着任にあたり、これまでお世話になった多くの方々に深く感謝申し上げます。そして、新たな環境で、学生や共同研究者の皆様とともに研究を進めることを楽しみにしています。今後とも、どうぞご指導ご鞭撻のほど、よろしくお願い申し上げます。

### 中沢教授就任インタビュー

#### —— 現在の心境と抱負

伝統のある名古屋大学医学部で、研究させていただけることはとても光栄だと思っており、身が引き締まる思いです。これまで長崎大学原爆後障害医療研究所や名古屋大学環境医学研究所(東山)に所属していたのですが、今回初めて医学部の講座に所属するということが、臨床の先生方と連携して、より良い仕事ができればと思っております。若手の医師や研究者が、楽しく自由に研究できるような教室にしたいと思っており、学生と若手育成にも力を入れていきたいです。今まで私自身、同僚やシニアの先生方から手厚いサポートをしていただいたおかげでここまで来ることができたので、今度は自分が若い人たちを支援し、恩返しをしていきたいと思っております。

#### —— 研究に進まれたきっかけ

子どもの頃から生物や動物(猿が好きです)に興味があり、テレビの科学番組などをよく見ていました。また研究とは関係なく、漠然と将来は人の役に立つ仕事があったという思いもありました。大学は、長崎大学の環境科学部に進み、動物の保護や二酸化炭素の削減などの環境問題に対して、科学的な手法を用いた解決方法を考えていく、というようなことも勉強していました。4年生の時に所属していた研究室の先生が、生物の放射線影響についての研究をされており、NASAとの共同研究をされた経験もある方でした。その先生のお話を聞くなかで、やはり生物の世界は面白いと感じたことが、生物研究の道に進むきっかけとなりました。その後、大学院生の時にお会いした先生のもとで、長崎の原爆やチェルノブイリ原発の事故による放射線被ばくの生態影響についての研究を行い、現在のヒトを中心としたDNA損傷とDNA修復の研究に繋がりました。幸運なことに様々な人の縁に恵まれ、ここまで来ることができました。

#### —— 自分の研究分野の魅力

遺伝情報の維持(ゲノムのメンテナンス)に関わるDNA修復が専門なのですが、それはゲノムの異常が関連するヒトの疾患において、とても重要なシステムとなっています。現在私が注目しているのは、転写と共役したDNA修復(TCR)というものです。生体の恒常性を維持する上で遺伝子の転写は重要な機構の一つであり、DNAに損傷があるとこの転写も止まってしまいます。生物には、DNA修復によって遺伝情報を正しく維持するとともに、転写の異常を克服して再開させるTCRシステムが存在しますが、まだ解明されていない部分が多いです。このTCRの基本メカニズムを明らかにし、それが破綻することで発症する疾患との関係について解明していきたいと思っております。250年も前からDNA修復に関する研究は行われていますが、まだまだ謎に包まれた部分が多い分野であり、それを解明することで、疾患の原因に直接繋がるという部分に大きな魅力を感じています。

#### —— 学生へのメッセージ

医学部の学生の皆さんは勉強で忙しいとは思いますが、在学中に、是非、自分が楽しいと思えることを見つけて欲しいと思います。特にそれが研究であれば嬉しいです。教科書に載ってない誰も知らない答えを見つけることは、ものすごく大変なことですが、見つけた時の喜び、楽しさは代え難いものです。研究だけでなく、やらなければいけないことには大変さが伴いますが、その中でも自分が興味を持てるもの、楽しそうと思えるものを見つけていって欲しいと思います。

## 最終講義

## わが国の医療は持続可能なのか

消化器外科学 教授  
国立病院機構名古屋医療センター 院長

こでら やすひろ  
小寺 泰弘

私は定年前に退職し2024年4月から現職に就いておりますが、同月は学会長を拝命していたため大学にも籍を残していただきました。学会の準備で多忙であることを理由に延期させて頂いた最終講義を2月28日に終え、改めて皆様とお別れした実感が湧きました。

受難の時代に院長職にあることの心的ストレスは大きく、最終講義のタイトルは異例なものとなりましたが、これとは別に教室の研究成果もまとめて報告いたしました。大学院にも行かず留学もせず基礎研究に従事した期間が短い反面、愛知県がんセンター等で多くの臨床試験に接してきた私のキャリアを反映した成果という側面もありましたが、特にコロナ禍と経営難への対応で実質的に教授不在となっていた最後の数年間においては研究熱心な医局員達が診療を支えながら力を合わせて独自に「夢」のある研究を進めてくれており、深く感謝しております。

私が病院長を拝命した2019年度の予算は、前年に稼働し始めた中央診療棟Bのフル稼働を目指して手術の列数が増えSICUの稼働も上がることを前提に組まれていました。この規模の施設の建設は今の社会情勢では実質的に不可能であり、あのタイミングで思い切った機能拡張を図ったのは大英断であったと思います。しかし、こうしたタイミングにぴったり合わせて医療需要も増え遅滞なく収益が上がるなどというのは虫が良すぎる話であり、2019年当時は一般病床の稼働率の停滞に加えて予定していた手術列の増加ができなかったこと、SICUの稼働が芳しくなかったことなども経営に大きな影響を及ぼしました。病院のベッドにはそこに患者がいるかどうかに関係なく定数配置されている看護師、使用される医療設備などの資源が投入されているので、空床の分だけ無駄な出費が増える形となり、中でもICUが空床となる影響は桁違いです。加えてその頃から増え始めた高額医薬品の経営への影響は甚大で、大赤字となって名古屋大学本部で厳しい叱責を受けました。頭を抱えながら2年目に入ると次にやってきたのはコロナ禍です。まさ

に大東亜戦争以来の国難と考えられ職員の日常も著しい影響を受けましたが、皮肉なことに病床確保料などで収益は上がり、コロナ診療以外での稼働率の低迷にもかかわらず赤字は一気に解消しました。と言うわけで重症コロナ診療がひと段落すると次の懸念事項はコロナ補助金がなくなった後の病院経営となるわけですが、当初から名大病院にしかできない医療を可能な限り守る方針を貫いていたこともあり、ポストコロナの受診行動の変化の影響をあまり受けずに現在でも良好な稼働状況が維持されているようです。

残念ながら私の現在の勤務先を含む多くの医療機関では「患者が戻って来ない」現象に加え、今回の診療報酬改定で大きな影響を受けております。医療において高品質、高アクセス、低価格のすべてを実現するのはいかなる国家でも困難とされている中、高騰するばかりの医療費は確かに国にとっても大きな脅威でしょう。わが国に健康保険制度ができた頃にピラミッド型をしていた年齢構成は今や壺型となっており、現在の医療提供体制をそのまま維持するのは困難です。それでも無理を承知で何とか維持している、そのツケがそのまま医療機関に回されていると多くの病院管理者が感じているところですが、そのようなことは知る由もない国民の医療に対する要求は高まるばかりです。おりしも高額療養費制度における自己負担上限額の引き上げが議論を呼んでいます。生死にかかわる医療を高額医薬品に頼らざるを得ない患者さんを救う制度は必要ですが、例えばがん診療においてそこまでの費用対効果が期待できなくても高額な医薬品が湯水のように投入されている現状は再考を要します。この厳しい時代を病院長として生きているが故にこのような内容で最終講義を締めくくるのは残念でもあり、またそれが現実でもあります。わが国の医療の持続可能性という大きな問題をプロフェッショナルオートノミーでどこまで解決できるのか、試されているように思えてなりません。



## 人事トピックス

浜松医科大学 医学部附属病院  
脳神経内科 特任教授・診療科長なか むら とも ひこ  
中村 友彦

## 〈略歴〉

- 1995年3月 名古屋大学医学部卒業  
1995年4月 社会保険中京病院 嘱託臨床研修医、神経内科専攻医  
2000年4月 名古屋掖済会病院 神経内科医員  
2002年10月 北海道大学医学部附属病院 リハビリテーション科医員  
2003年4月 名古屋大学大学院医学系研究科細胞情報医学専攻  
2006年4月 名古屋大学医学部附属病院 神経内科医員  
2010年12月 同 検査部 助教  
2018年4月 同 講師・副部長  
2021年4月 同 准教授・副部長  
2021年5月 浜松医科大学医学部附属病院 脳神経内科  
特任教授・診療科長／神経・難病センター長

## 〈業績論文〉

1. Nakamura T, Suzuki M, Okada A, Suzuki J, Hasegawa S, Koike H, Hirayama M, Katsuno M, Sobue G. Association of leptin with orthostatic blood pressure changes in Parkinson's disease. *Mov Disord* 31:1417-1421, 2016.
2. Nakamura T, Hirayama M, Hara T, Hama T, Watanabe H, Sobue G. Does cardiovascular autonomic dysfunction contribute to fatigue in Parkinson's disease? *Mov Disord* 26:1869-1874, 2011.
3. Nakamura T, Hirayama M, Ito H, Takamori M, Hamada K, Takeuchi S, Watanabe H, Koike Y, Sobue G. Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 263:133-138, 2007.

学友会の皆様におかれましては、ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。

ご報告が遅くなりましたが、2021年5月1日付で浜松医科大学医学部附属病院脳神経内科特任教授・診療科長／神経・難病センター長に就任いたしました。ここに謹んでご挨拶申し上げます。

私は1995年に名古屋大学を卒業しました。当時、脳神経内科はまったく選択肢にありませんでした。しかし、社会保険中京病院での初期研修中に、問診や患者さんの表情・動作から疾患を推測し、ハンマー一つで診断を下すという陸重雄先生（現・八事病院副院長）の診療スタイルに魅了され、脳神経内科を志すこととなりました。

2002年10月から半年間、北海道大学医学部リハビリテーション科にて眞野行生教授のご指導の下、リハビリテーションを学ぶ機会を得ました。そこで、神経生理検査の記録を徹底する環境に身を置いたことで、苦手意識のあった針筋電図にも慣れ、電気生理学の面白さを実感するようになりました。

2003年4月に名古屋に戻り大学院に進学しました。

研究テーマについて祖父江元先生（現・愛知医科大学理事長）に尋ねられ、迷わず電気生理学を希望しました。しかし、電気生理学グループにおける主要な研究テーマは、主に神経変性疾患の自律神経障害の解明でした。そこで、平山正明先生（現・中部大学教授）のご指導の下、パーキンソン病における心臓交感神経脱神経の病態に関する研究に取り組み、学位論文としてまとめました。その後も、祖父江先生および大学の同級生でもある勝野雅史教授のもとで、神経変性疾患の心血管系自律神経障害に関する研究やさらには検査部の教官として、大学院生の論文指導や臨床検査技師の教育に携わりました。

そのような中で、浜松医科大学から現職の打診を受けることとなりました。もともと浜松医科大学の脳神経内科は、宮嶋裕明前教授のもとで第一内科に属していましたが、宮嶋教授の退官に伴い、附属病院の神経・難病センターの発足とともに一診療科として独立することが決定していました。しかし、スタッフ3名の小規模な体制でした。さらに関連病院を含めても静岡県は脳神経内科医の不足が深刻な状況の中で、新しい教室の立ち上げに匹敵する大きな挑戦でしたが、脳神経内科医の育成と地域医療の発展に寄与することを使命と捉え、「鶏口となるも牛後となるなかれ」の精神で挑むことを決意しました。

現在、就任から約4年が経過しようとしています。その間、新たに5名の医師が入局しました。名古屋大学脳神経内科が毎年10数名を超える入局者を迎えるのに比べれば小規模ですが、当地域においては大きな成果と考えています。今後も脳神経内科を志す若手医師の育成に尽力し、静岡県の脳神経内科の発展に貢献したいと考えております。

研究面では、私自身のテーマである自律神経疾患の心血管系自律神経障害の病態解明に向け、本年度から大学院生も迎え入れ、研究を進めております。また、浜松医科大学はコンパクトで小回りが利く大学であり、共同研究も活発に行われております。現在、細胞分子解剖学講座の瀬藤教授、光生体医工学分野の長島教授と連携し、パーキンソン病を中心に $\alpha$ シヌクレインの制御やすくみ足改善に関する研究を進めています。さらに、医化学講座の才津教授、生体機能イメージング分野の尾内教授のもとで、医局の若手医師も臨床のみならず研究にも積極的に取り組んでおります。将来的には、この浜松を神経変性疾患の自律神経障害病態解明の拠点としたいと考えております。

今後とも、本学脳神経内科および神経・難病センターへのご支援、ご指導を賜りますよう、何卒よろしくお願ひ申し上げます。

● プレスリリース ●

# Protein kinase N による心不全制御機構の解明

循環器内科 竹藤 幹人、吉田 聡哉、室原 豊明

### はじめに

臓器の線維化は、組織の過剰増殖、硬化、または癒痕化が生じ、細胞外マトリックスの過剰な沈着に起因すると考えられている。線維化を病因とする疾患は先進国における全死亡の約半数を占め、循環器分野では心臓線維化が心不全の進行と相関することが知られている。心臓線維化の典型例である心筋梗塞では、梗塞領域の心筋は数時間から数日以内にアポトーシスを起こし、心筋は線維化組織に置き換わる。急性期の線維化は心筋梗塞直後の心破裂を防ぐ重要なプロセスであるが、慢性的な線維化は心収縮能を低下させ、心不全をさらに悪化させる。心臓線維化は心収縮能と同様に心拡張能も低下させ、拡張障害による心不全は新たに分類された心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction ; HFpEF) として注目されている。心臓線維化に伴う心不全は治療に難渋することから、心臓線維化の病態解明が期待されている。

### Protein kinase N (PKN) について

心不全や高血圧の治療薬として使用されているβ遮断薬やアンジオテンシン受容体阻害薬はGタンパク質共役受容体 (GPCR) を標的とすることから、GPCRが活性化するGタンパク質シグナルは心血管疾患に深く関与することが知られている (図1)。筆者らは薬物投与による心臓の標的遺伝子を欠損させるマウスシステムを開発し、G<sub>12/13</sub>タンパク質が低分子量GTP結合タンパク質RhoAを介して心不全発症に関与することを示した<sup>1,2</sup>。RhoAの標的分子としてRho kinaseとProtein Kinase N (PKN) が同定され<sup>3</sup>、Rho kinaseは細胞遊走や血管平滑筋収縮を制御することが明らかにされてきた。長年、PKNの機能は不明であったが、前述したマウスシステムを用いてPKNと心肥大シグナルの関連を報告した<sup>4</sup>。近年、心臓線維化の重要性が示されてきており、心臓線維芽細胞のPKNを解析することにより心疾患の病態解明に繋がると考え、本研究を報告した<sup>5</sup>。

### 心筋梗塞モデルにおけるPKNの役割

PKNの3つのアイソフォームが報告されている。ヒト心臓のシングルセル解析の結果、PKN1とPKN2は心臓線維芽細胞を含む様々な細胞に発現し、PKN3は心筋内皮細胞のみに発現していることを確認した。線維芽細胞のPKN1とPKN2が欠損するPdgfra-Cre-PKN1/2 KOマウスを作成し、心エコーや組織標本などによる解析ではKOマウスの心機能は正常であった。次に、心筋梗塞モデルを用いて、心筋梗塞の急性期 (心筋梗塞3日以内) と慢性期 (7日目および28日目) を

評価した。急性期ではWTマウスとKOマウスでは、心破裂の発生率に差を認めなかった。慢性期の心筋梗塞範囲をPicro-Sirius red染色により評価したところ、PKN KOは心筋梗塞範囲を有意に減少させた (図2a, b)。

心筋梗塞ではTGF-βが線維芽細胞に作用し、細胞増殖や細胞遊走を調節することが知られている。siRNAによりPKN1/2を欠損させた培養線維芽細胞は、TGF-β刺激による細胞遊走能と増殖能に変化を認めなかった。次に、線維芽細胞が細胞外マトリックスの主要な調節因子であることから、コラーゲン発現をPCR法により測定した。siPKN1/2はTGF-βが誘導するコラーゲン発現を減少させた。In vivoにおいても、PKN KOが心筋梗塞領域のコラーゲン発現を有意に減少させた。これらのデータは、PKNは線維芽細胞の増殖と遊走を介さず、コラーゲン合成を通じて心臓線維化を制御することを示唆している。また、PKN KOが線維芽細胞の増殖と遊走を阻害しないことが、心筋梗塞急性期の心破裂

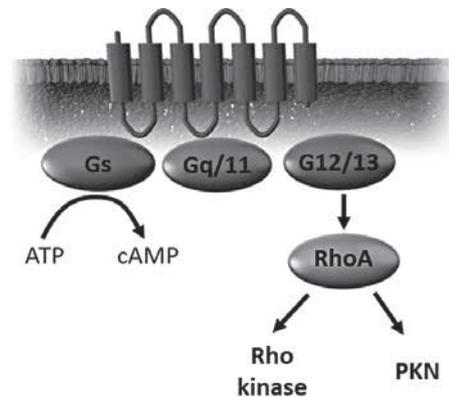


図1 Gタンパク質とProtein kinase N (PKN)

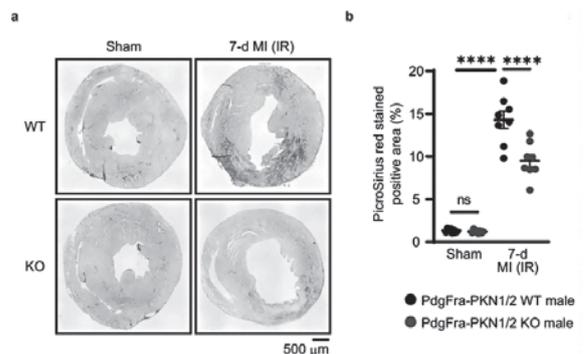


図2 心筋梗塞モデル

(a) Picro-Sirius red 染色 (7-d MI : 心筋梗塞 7 日目)。

(b) 心筋梗塞 7 日目の梗塞範囲 (%)。

ns, not significant; \*\*\*\*p < 0.0001. (文献 5 より引用)

を増やさないことに寄与すると考えている。

### PKNによる線維芽細胞 (fibroblast) から筋線維芽細胞 (myofibroblast) への分化

線維芽細胞 (fibroblast) の筋線維芽細胞 (myofibroblast) への分化は、コラーゲンを含む線維化マトリックスの産生を増加させる。TGF- $\beta$  は、間葉系マーカーである PDGFR  $\alpha$  が発現する線維芽細胞を減少させ、 $\alpha$  SMA が発現する筋線維芽細胞への分化を促進する。siPKN1/2 で処理した培養線維芽細胞では、TGF- $\beta$  による筋線維芽細胞への分化が抑制された。さらに、心筋梗塞モデルの梗塞部位を免疫染色により評価したところ、PKN KO は筋線維芽細胞への分化を抑制することが示された。

TGF- $\beta$  は Smad 経路および非 Smad 経路を介して線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化を促進する。マウス心臓から単離した心臓線維芽細胞を用いて Smad および p38 のリン酸化を評価したところ、siPKN1/2 は p38 のリン酸化を有意に減少したが、Smad のリン酸化は変化しなかった (図3)。次に、PKN が p38 を介して筋線維芽細胞への分化を制御しているかを調べるため、PKN をマウス心臓線維芽細胞に過剰発現させた。PKN の過剰発現は筋線維芽細胞 ( $\alpha$  SMA 陽性線維芽細胞) の数を増加させ、p38 阻害剤投与により筋線維芽細胞の数が減少することより、PKN は p38 のリン酸化 (非 Smad 経路) を介して筋線維芽細胞への分化を促進することが示唆された。

### HFpEF における PKN

マウス HFpEF モデルを用いて、線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化について解析した。HFpEF は線維芽細胞の  $\alpha$  SMA 発現が増強し、PKN KO は  $\alpha$  SMA 発現を抑制した。PKN KO は p38 のリン酸化を減弱し、HFpEF の心臓拡張障害の改善効果を示した。HFpEF においても、PKN は p38 の活性化を介して線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化に寄与することが示唆された。

### まとめ

PKN は線維芽細胞の遊走と増殖に影響を与えることなく、p38 のリン酸化を介して線維芽細胞を筋線維芽細胞に分化させ、心臓の線維化を生じさせる (図4)。PKN シグナル抑制は心破裂を伴うことなく、心筋梗塞および HFpEF に伴う心臓線維化を抑制し、心不全の改善効果を示した。

### さいごに

1990年代、PKN は貝淵弘三博士 (名古屋大学医学部・前神経情報薬理学講座教授) を含む日本の研究者が世界に先駆けて報告したキナーゼである。本論文を通じて、機能不明とされてきた PKN の機能が少しでも明らかになることを願っています。これまでの知見 (論文報告や機能解明に至らなかった数多くの研究結果) を教えて下さった先生方に深く感謝申し上げます。

### 文献

1. Takefuji M. et al. G13-mediated signaling pathway is required for pressure overload-induced cardiac remodeling and heart failure. *Circulation*. 2012; 126(16): 1972-1982.
2. Takefuji M. et al. RhoGEF12 controls cardiac remodeling by integrating G protein- and integrin-dependent signaling cascade. *Journal of Experimental Medicine*. 2013; 210(4): 665-673.
3. Amano M, Kaibuchi K, et al. Identification of a putative target for Rho as the serine-threonine kinase protein kinase N. *Science*. 1996; 271(5249): 648-650.
4. Sakaguchi T, Takefuji M, et al. Protein kinase N promotes stress-induced cardiac dysfunction through phosphorylation of myocardin-related transcription factor A and disruption of its interaction with actin. *Circulation*. 2019; 140(21): 1737-1752.
5. Yoshida S, Takefuji M, et al. Protein kinase N promotes cardiac fibrosis in heart failure by fibroblast-to-myofibroblast conversion. *Nature Communications*. 2024;15(1):7638.

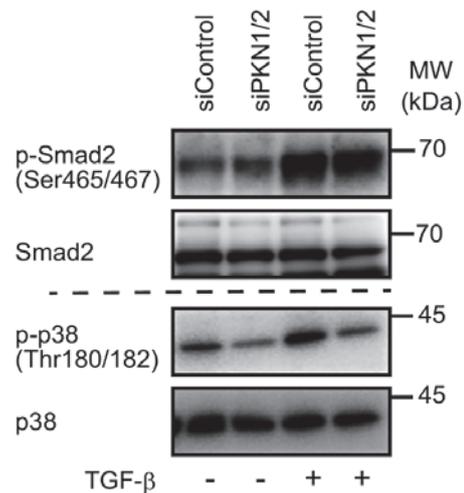


図3 培養マウス心臓線維芽細胞におけるリン酸化シグナル (文献5より引用)

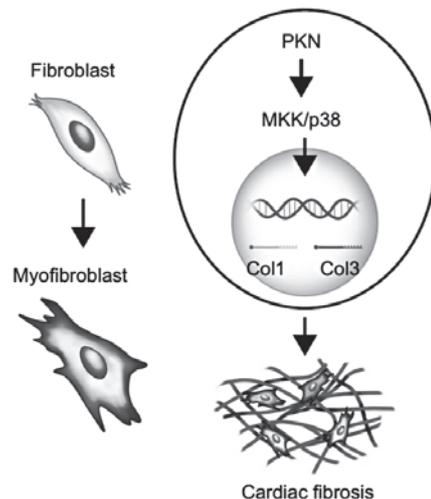


図4 PKNによる線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化機序 (文献5より引用)