

Fledglings in the Paulownia Tree

～桐で生い立つ若者たち～

「研究室演習について」

皆さま、はじめまして。今号の学生企画を担当いたします、医学類5年の河本万優子と螺良美波と申します。現在、筑波大学は平成22年度から設立された「研究室演習」コースを利用して、学群生時代から研究活動に従事する医学類生が各学年に10-20名ほどいます。

今回の学生企画では、臨床実習生として病院実習を行いながら、本格的な研究活動も両立させている2名の学生を紹介させていただきます。

<研究室演習発表会の様子>

2022年4月22日、臨床講義室にて医学類生が課外活動として行った自主研究の成果を発表する「研究室演習発表会」が開催されました。発表した学生は10人で、参加してくれた学生は60人でした。

研究室演習とは、研究に興味のある医学類生向けに平成22年に作られた、学年不問のプログラムです。自分に合った研究室に所属したうえで、教員と相談しながら研究活動にあたることのできる

自由さから、年々履修者が増えています。平成22年度に始まった当初では23人だった履修者が、令和3年度には53人にまで達しました。筑波大学医学類は開学以来、臨床教育を強みとしてきた背景がありますが、今後はさらに医学研究に強い人材を育てることに注力する方針のようです。

4月の研究発表会では、RNA結合タンパク質などの分子細胞生物分野や、機械学習モデルなどの最新の技術に関するものなど、10人の学生がそれぞれ多岐にわたる発表を行いました。演題ごとの質疑応答でも、「その研究を面白いと最も感じる瞬間はどんな時か?」「性質の異なるデータサンプルをどのような比較をし、得たのか?」などの活発な議論が飛び交いました。

医学類ではさらに、5、6年生の臨床実習の期間の一部を研究に充てて論文を執筆し、将来的には大学院進学を目指すことができる「新医学専攻」のカリキュラムも平成15年度から設けられています。このカリキュラムの履修者数も、研究室演習の浸透とともに増えることが期待されています。



研究室演習発表会（2022年4月22日）

2つの研究室で学んだ研究の世界と将来の展望

医学類5年 田原沙絵子

医学類5年の田原沙絵子と申します。この度、研究室演習の紹介をさせていただく機会をいただき光栄です。私の研究のモチベーションは、高校の生物学の講義に由来し、ヒトの疾患の研究をしたいと志して医学部受験を決めました。筑波大学に入学する前から、なぜヒトが病気になるのかといった疑問に沿う研究がしたいと思っており、生命現象の神秘から臨床医学研究への応用まで幅広い興味があったことから、入学後は1年生の頃から研究室に所属し、これまで研究なしでは語れない学生生活を送ってきました。このような私の研究ライフを紹介できれば幸いです。

私は、二つの研究室に所属しており、一つは、渋谷 彰・和子先生の免疫学研究室、もう一つは、尾崎 遼先生のバイオインフォマティクス研究室です。研究を続けるうちに他の分野の知識も必要であると感じ、別の研究室にも出入りし始めたのがきっかけで二つの研究室に所属しています。

最初に所属した免疫学研究室は、1年生の免疫学の講義がきっかけでした。特に、渋谷和子先生の講義は17年連続で **Best teacher's award** をとるほどの魅力で、免疫システムの精緻さ・巧妙さ・ダイナミックさに引き込まれ、門を叩きました。所属して最初の頃は、大学院生の方の元で指導を受け、実験の基礎や研究の進め方を、先輩の背中を見つつ学びました。そのうち、探索的に行っていた実験で免疫受容体と腫瘍免疫に関する面白いテーマを見つけ、その後は独立したテーマで研究を進めるようになりました。2年次と3年次の頃は、授業の合間を縫って土日を含めほぼ毎日ラボに通い、実験をしては結果をまとめ考察し、相談しながら次の計画を立てる繰り返しでした。実験は、**in vitro** の実験が主で、フローサイトメトリーを軸とした核酸実験・タンパク質実験・細胞培養・ヒト免疫細胞を用いたアッセイを行っていました。さらに、ラボ内でのプログレスレポートやジャーナルクラブで発表する経験を通して、結

果をまとめる力・伝える力・論理的思考力・議論の力・論文を深く読む力を鍛えられました。発表準備は非常に大変で投げ出したくなるような時もありましたが、先輩に指導してもらいながら必死に頑張ったことで、基礎的な研究の能力を身につけることができたと考えています。病院実習が始まってからは、なかなか実験ができていませんが、TARAの岩崎憲治先生と共同研究を行いながら、これまでの研究をさらに深め、論文としてまとめられるよう研究を続けています。

尾崎 遼先生のバイオインフォマティクス研究室では、コンピュータと大規模データを通じて医学・生物学における課題を解決する「バイオインフォマティクス」という分野が専門です。先に記述した免疫学研究室では、一つの分子に着目する研究をしていましたが、研究を続けるうちに、網羅的に見る視点や、次世代シーケンサーを用いた解析手法などのバイオインフォマティクスの知識が欠かせないことに気がつき、2年生の途中から尾崎先生の元で研究を進めながら勉強していくことになりました。研究テーマは、大規模 **ChIP-seq** データ解析を通して転写因子認識配列の多様性の解明や一塩基多型 (SNP) が転写因子結合に与える影響予測を行うことです。普段は、パソコンがあれば研究ができるため、好きな時間に好きな場所で研究をしています。プログラミング言語 (**R**, **shell script**, **python** など) とスーパーコンピュータを用いて大規模に計算機を利用し、ツール開発や網羅的な解析・個別の問題まで幅広くアプローチしています。研究チームは尾崎先生と助教の土屋先生の3人で、月2回ほどのペースでミーティングを行い、研究を進めています。基本的には、自分で立案したことや考えたことを軸にミーティングで方針を決め、自分で手を動かしています。実験を行う場合に比べてアウトプットが速いこともあり、幸いにもテーマに恵まれ3年次と4年次には学会発表の機会も複数いただい

ます。約3年の成果は、先日、論文のプレプリントとしてまとめさせていただき、現在はさらに臨床データが応用できる形に発展させ、データベースとして公開しようと試みています。

このように、医学の学習のかたわら研究を進めてきた結果、幸運にも成果を挙げることができ、環境に恵まれているなとつくづく感じております。臨床も基礎研究も力を入れている筑波大学ならではの、と思います。これまで約4年間の研究室演習では、基礎研究主体の研究活動を行ってき

ましたが、臨床実習を進めるうちに、より臨床研究に応用できる研究を目指したいと考えが変わってきました。今後は、新医学専攻に進み、もう少し臨床を見据えた基礎研究の方向性にシフトさせていけたらと考えております。そして将来は、臨床の経験を元に研究を主導し、臨床に還元していける研究を行いたいと考えており、学生のうちに学んだ実験スキルや解析・開発スキルが軸として生きてくると信じております。



研究室演習発表会の様子



免疫学研究室の自分の実験デスク



バイオインフォマティクス研究室（医学棟）の様子

ミトコンドリア機能低下による

季節性インフルエンザの重症化機構の解明を目指して

医学類 5 年 森 豪

【研究室に入ったきっかけ】

好奇心が旺盛で、真理を追求していく研究者というのは性に合っているのかなと漠然と感じていました。中学高校とウイルスやミトコンドリアの研究の多様性やロマンに浸かり、将来はそれらの研究がしたいと思ったほどでした。学生のうちから研究できる医学部を目指し、研究室演習のある筑波大学に入学。ウイルス学の研究の多様性に惹かれて、分子ウイルス学研究室の門を叩くに至りました。

【研究室での活動】

研究室の活動を通して学んだことは、主に論理的な考察力と英語でのプレゼンテーション力の重要性です。論文の読み方もわからず最初は右往左往していましたが、1つ1つ理解していくことを継続することで、実験の組み立てから解釈までだんだん理解して実践できました。また、それらをまとめて英語でプレゼンテーションする機会もあり、どのような説明、スライドだと効果的に相手に伝わるのか常に試行錯誤でした。

一方、留学生とのコミュニケーションも貴重な経験です。価値観が偏りがちな医学類ですが、どのような考えを持って日本にやってきたのか、コミュニケーションの違いなど、知るだけで価値観が広がる数少ない体験となっています。

【背景と目的】

A 型インフルエンザウイルス (IAV) 感染による季節性インフルエンザの重症例では、主に脳症、心筋炎、及び重症肺炎が観察されます。季節性インフルエンザではウイルスの血中への移行は稀で、ウイルス感染なく脳、心臓での障害が起きることが分かっています。一方、急性心筋炎の一般的な要因として代謝異常 (ミトコンドリア異常

を含む)、薬剤性、免疫異常などが挙げられます。ここで我々は、詳細は明らかになっていないが、季節性インフルエンザ重症化との関連も示唆されているミトコンドリア異常に着目しました。ミトコンドリア DNA の大規模欠損により、ミトコンドリア機能が低下したマウス (mito Δマウス) を用いて、本研究では季節性インフルエンザの重症化機構を明らかにすることを目的としました。

【結果】

最初に mito Δマウスと野生型マウスの IAV 感染に対する生存率を評価しました。野生型では、約80%のマウスが生存する感染条件でも、mito Δマウスでは、生存率は50%以下になり、有意に病態が増悪しました。この病態悪化はどの臓器の炎症レベルの違いによるものなのか肺、血液、心臓と解析を進めました。

肺の病理画像では野生型、mito Δマウス共に炎症細胞の浸潤が目立ち、肺胞炎が惹起されており、病理像では有意な差が見られませんでした。続いて、全身性の炎症を評価するため血中 TNF- α 濃度を解析しました。野生型、mito Δともに非感染マウスと比較して感染マウスでは TNF- α 濃度の上昇が見られました。しかし、野生型、mito Δの感染マウスを比較すると TNF- α 濃度に有意な差は見られませんでした。したがって、mito Δマウスの病態悪化の要因はサイトカインに対する臓器の感受性の変化なのではないかと考えました。

心臓の病態が、全身病態悪化の原因と見られ、心臓を解析しました。高エネルギー加速器研究機構 (KEK) においてコヒーレントな X 線放射光を利用した高解像度な位相コントラスト CT を利用させていただき、マクロな病態像を観察しました。mito Δマウスの感染では急性炎症による心筋

の浮腫が見られ、心室腔が狭くなっているのが観察されました。続いて、HE 染色においては mito Δ マウスの感染において細胞死に特徴的な空胞変性が誘導されていると推測されました。

【結論と予定】

季節性インフルエンザによる肺炎、炎症性サイトカインはミトコンドリア機能によらず惹起されました。しかし、ミトコンドリア機能が低下していると炎症性サイトカインの感受性が異なり、心筋細胞で空胞変性、細胞死を誘導して心筋炎に至ると分かりました。今後はミトコンドリア機能に着目し、mito Δ マウスをインフルエンザ重症化モデルマウスとして樹立する、重症化リスク評価にミトコンドリア機能のスクリーニングの検討などを考えています。



【謝辞】

指導していただいていた医学医療系の川口敦史先生、黒木崇央さん、mito Δ マウスを提供していただいた生命環境系の中田和人先生、石川 香先生、CT 撮影をしていただいた KEK の千田俊雄先生、千田美紀先生、米山明男先生に、この場を借りて御礼申し上げます。



ラボでの集合写真

～おわりに～

92号では、研究室演習発表会の様子と研究室演習に励む同期の2人を紹介させていただきました。

研究室演習発表会は、学年を超えた形で研究内容を知る初めての場となったのと同じように、研究に興味のある M1 の皆さんの背中を押してくれるような会になったのではないかと思います。同期の2人は、低学年の頃から研究に邁進している姿を見受けており、2人の記事から「学生もこんなにできる!」ということが示されたのではないかと考えております。

次号(93号)では、他学年の学生で研究室演習に取り組んでいる方々を紹介できればと思っております。

本企画を通じて、在学生ならびに卒業生の皆さんに研究室演習の実際を知っていただき、興味を持っていただければ幸いです。最後まで読んでいただきありがとうございました。

会報92号担当(学生役員) 医学類5年 河本万優子・螺良美波