

都医学研 NEWS

October 2013 No.011

CONTENTS

◆特集	1
・今、脂質が面白い	
◆研究紹介	3
・アレルギーを起こす新しい脂質代謝経路を解明	
・体に蓄えられた魚の油を切り出して免疫応答にブレーキをかける酵素の発見	
・神経変性疾患の患者脳に蓄積する異常なタンパク質凝集物が細胞内で伝播・増殖することを発見	
・グルタミン酸毒性による網膜神経細胞死の抑制に成功	
◆開催報告	6
・都民講座	
・夏のセミナー	
◆コラム	8
・編集後記	



今、脂質が面白い

脂質代謝プロジェクトリーダー
村上 誠

「脂質」は、いうまでもなくタンパク質・核酸・糖質と並ぶ生体に必須の成分です。脂質は生体膜の基本構成要素であり、栄養素の中で最大のエネルギー源であり、またシグナル分子として多彩な役割を担う生体分子です。したがって、脂質分子の多様性や生理機能を理解することは、生命の秩序と原理を知る上で極めて重要といえます。しかしながら、我が国の脂質研究の現状はどうかというと、今年度の日本生化学会の全144シンポジウムのうち、純粋に脂質にフォーカスを充てたものはわずかに4つ(全体の3%)でした。勿論、網羅的解析を求められる現在の生命科学研究において、脂質を取り扱っている研究は年々増えていますが、脂質そのものを中核に添えた研究の割合はこの程度であり、この現状は昨今あまり変わっていません。脂質は水に溶けにくい、ゲノムに直接コードされない、不安定である、解析方法が特殊であるなどの理由から、科学技術が進歩した現在でも手を出しにくい研究対象なのでしょう。

脂質は核酸と並ぶ根源的な生体物質です。脂質膜ができて、初めて細胞形態が成り立ちます。しかしながら、両者の研究進展には大きな違いがあります。遺伝子については、ヒトゲノム計画の前後から今日に至るまで、増幅法、配列決定法、発現解析法の技術革新が次々と起こり、研究手法が一般化され、今ではキットを使って研究初心者でも測定

ができます。遺伝情報がわかればタンパク質情報もわかります。多くの生物のゲノム配列が解明され、その情報をもとに有益なタンパク質を大量発現し利用することが可能となり、いわば生物が持つ遺伝子は資源として活用されています。一方、脂質に関しては、一部の生命科学研究者が、それぞれの経験に基づいた職人芸を駆使して、各論的に課題に対峙してきた歴史があります。このことが、脂質機能の多くが未解明のまま残されている一因となっています。近年のメタボローム解析技術の進歩は脂質研究領域にも大きなインパクトを与えました。質量分析の技術革命により、これまで解析されてきた脂質分子は氷山の一角に過ぎず、生体内にはゲノムの数をはるかに凌ぐ種類の脂質が存在することがわかってきました。すなわち脂質は、遺伝子、タンパク質に比肩するバイオリソースであり、未知の魅力を秘めた生体物質なのです。

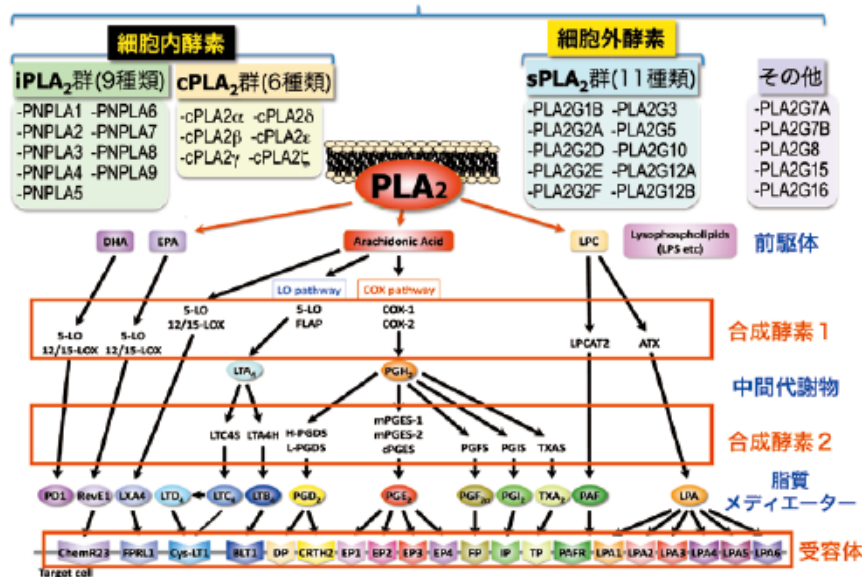
脂質というと、どうしても一般の方にはエネルギー源・生体膜成分と捉えられがちですが、生理活性脂質=脂質メディエーターとしての役割も非常に重要です。脂質メディエーターとは、生体内で合成される脂質分子のうち特定の代謝経路を通じて生合成され、細胞外に放出され、特異的受容体を介して比較的低濃度で生理活性を示し、速やかに不活性化されるものを指します。代表的な脂質メディエーターとしては、脂肪酸の一種であるアラキドン酸から生合成されるプロスタグランジン (PG) やロイコトリエン (LT) が挙げられます。医療の分野でよく利用されているアスピリンやインドメタシンなどの非ステロイド性抗炎症薬(いわゆる痛み止めや熱冷まし)は、PG生合成の律速酵素であるシクロオキシゲナーゼを阻害することで、解熱、鎮痛、抗炎症、抗血栓などの薬効を示します。PG製剤は分娩促進薬として産科で汎用されています。また、モンテルカスト(抗喘息薬)やフィンゴリモイド(抗多発性硬化症薬)といった新薬は、脂質メディエーター受容体を標的とした我が国発の

製剤です。魚類や海獣を主食とするエスキモーの疫学調査に代表されるように、食餌として摂取する脂質の質はQOLに大きく影響します。日本人が世界的に長寿を誇る原因のひとつは、魚貝類を生食する(=未加工の魚油を摂取する)食習慣によるところが大きいことは今や疑いようがありません。これらの例を見ても、脂質研究は新たな医薬や機能性食品の創成、健康福祉に役立つことが期待されます。

我が国の脂質研究は生命科学に大きく貢献してきました。PGやLTの生合成に関わる代謝酵素や受容体の殆どは日本人研究者の手によって単離同定され、また欠損マウスが作出されました。PG、LTを第一世代の脂質メディエーターとすると、第二世代の脂質メディエーターとしてリゾリン脂質(PAF、LPAなど)が登場しました。ここでも日本人研究者の貢献は非常に大きく、この夏にはリゾリン脂質を主題として、世界的な国際学会議FASEB Summer Research Conferencesが北海道のニセコで開催されました。そもそも米国が母体のFASEB国際会議が他の国で開催されることは稀なので、このことから我が国から発する脂質研究が

世界的に注目されていることが伺えます。時代は更に第三世代の脂質メディエーターへとシフトしています。第三世代とは、先に触れた魚油の成分、言い換えれば「体に優しい」脂質であるエイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)から生合成される新しいタイプの脂質メディエーターを指し、これらは強力な抗炎症作用を示します。このクラスの脂質メディエーターは組織中に微量にしか存在しないものが多く、その同定には、脂質に照準を合わせた高感度メタボローム(リポミクス)解析が大きな威力を発揮しています。更に最近では、受容体の脱オーファン化プロジェクトにより新しい脂質リガンドが続々と同定され、またこれまで脂質メディエーターのカテゴリーには含まれていなかった常在性の脂質をリガンドとする受容体も見つかっています。質量顕微鏡により組織中の微量脂質の局在を調べることも可能になりました。従来、生化学の範疇に留まっていた脂質研究は、分子生物学やメタボローム解析技術との融合により、ますます広がりを見せています。

PLA₂分子群と脂質メディエーター経路



さて、ここから私自身の研究について手短かに紹介します。私は研究の世界に足を踏み入れてから20年余、ホスホリパーゼA₂ (PLA₂) という酵素を中心に研究を行ってきました。PLA₂は膜リン脂質から脂肪酸とリゾリン脂質を遊離する酵素の一群で、脂質メディエーター産生の初発反応を制御する酵素と位置づけられます。PLA₂には細胞内と細胞外に合わせて30以上の分子種が存在します。なぜこれ程多くの分子種が存在するのか、それぞれの分子種はどのようなリン脂質を分解し、どのような代謝物を生み出すのか、そして如何なる生命現象に関わっているのかを明らかにし、疾患に固有の脂質代謝マップを創成することが、私の研究グルー

プの目標です。狭い研究分野の中での話ですが、10年程前に私が当研究所に異動した当時は細胞質PLA₂ (cPLA₂a) が全盛を誇り、この酵素だけで脂質メディエーターの全てが説明できると認識(誤認)されていた時期でした。確かに、cPLA₂aはCa²⁺とリン酸化により活性が制御され、アラキドン酸に特異性を持ち、その欠損マウスはPGやLTの既存の機能で説明できる表現型を示すことから、注目を集めて当然です。殆どのPLA₂研究者の関心がこの酵素に向けられている中で、私は機能が全く不明であった「細胞外に分泌されるPLA₂ (sPLA₂)」の研究テーマだけを背負い込んで前所属から当研究所に赴任したわけですが、正直、貧乏くじを引か

された感じで前途多難、暗澹たる気持での船出でした(今となっては幸運でしたが)。

この後、当研究所においてsPLA₂分子群の遺伝子改変マウスを次々と作出導入していくことになるのですが、そこから出て来る成果はまさに驚きと興奮の連続で、「目から鱗」とはまさにこのことです。従来の脂質メディエーターの概念からは想像もつかない表現型が次々と出てくるのです。最初に作出したマウスは出生後すぐに呼吸困難で死亡しました。次に作出したマウスは、当初は動脈硬化を念頭に特殊飼料を与えたのですが、思いがけず肥満化したマウスを見て目が点になりました。次のマウスは完全に脱毛。その次には精子運動異常のため雄性不妊となるマウスが現れました。脂質が肥満や皮膚や生殖に影響を及ぼすことは知られていましたが、我々が直面した表現型は、これまでに脂質メディエーター研究領域では報告例がないものばかりでした。その後も続々と、いい意味で「期待はずれ」のマウスが誕生しています。その表現型は、免疫、代謝、循環器、皮膚、生殖、神経、癌など多岐に渡ります。このうち、最近論文発表した2つの話題が本ニュースレターのホットピックスに掲載されていますので、詳細はそちらをご参照下さい。いずれも、欠損マウスの表現型を切り口にリビドミクスを展開し、sPLA₂を起点とした新しい脂質ネットワークを同定したものです。想

定外の連続に、今では既存概念を前提として解析に着手することは控えています。眼前に出現した予期せぬ表現型が全てのスタートです。想定外だからこそ、新しい脂質マシナリーの発見につながるのです。私の研究室には現在、多数の細胞内外のPLA₂群の過剰発現・欠損マウスに加えて、国内各地の研究者から提供いただいた下流の代謝酵素、受容体の欠損マウスのラインナップがほぼ揃っています。これにより、脂質メディエーターの合成・代謝・受容のフローを同一土俵上で総合的に比較解析することが可能となります。代謝物を捉えるために独自に導入したリビドミクス用の質量分析機は、24時間フル稼働しています。我々の研究は世界のPLA₂研究のハブへと階段を昇りつつあります。PLA₂群の遺伝子改変マウスは、疾患に固有の未知の脂質代謝経路を同定し、新しいバイオマーカーや創薬標的を探索するための「宝の山」です。将来的には、この宝の山から酵素あるいは脂質代謝物を標的とした新規創薬へのシーズを発掘していきたいと考えています。

末尾になりますが、今年の11月28日に都医学研シンポジウム「脂質シグナリングの最前線：今、脂質が面白い」を開催します。我が国精鋭の脂質研究者数名をお招きし、脂質シグナル研究の最前線をアピールする場としたいと考えております。お時間のある方は、是非ご来場下さい。

研究紹介

アレルギーを起こす新しい脂質代謝経路を解明

米国科学雑誌「Nature Immunology(ネイチャー・イムノロジー)」に脂質代謝プロジェクトの村上誠参事研究員、武富芳隆主任研究員らの研究成果が発表されました。

アレルギーの中心細胞であるマスト細胞は骨髄を起源とし、前駆細胞の状態では血中から組織に移行・定着した後、局所微小環境の影響を受けて組織に固有の亜群へと最終成熟します。成熟したマスト細胞はIgE-アレルギーなどの刺激により活性化し、アナフィラキシーなどのアレルギー応答を誘起します。マスト細胞の組織への定着や増殖には線維芽細胞が産生するサイトカインSCFが必須であることが知られています。しかし成熟にはSCF単独では不十分で、マスト細胞と線維芽細胞の相互作用によるプラスαのメカニズムの存在が想定されてきましたが、その責任分子の同定には至っていませんでした。今回、私たちはそのプラスαの責任分子はマスト細胞との相互作用依存的に線維芽細胞が産生する脂質「プロスタグランジンD₂(PGD₂)」であり、それを動かすのは脂質バスの初

脂質代謝プロジェクト 主任研究員 武富 芳隆

発酵素PLA2G3(アナフィラキシー誘起物質として知られるハチ毒ホスホリパーゼA₂(sPLA₂)の唯一の哺乳動物ホモログ)であることを発見しました。すなわち、PLA2G3は未成熟なマスト細胞からSCFの刺激により細胞外に分泌され、隣接する線維芽細胞のPGD₂産生酵素L-PGDS(下流酵素)と関連してPGD₂を産生し、この産生されたPGD₂は

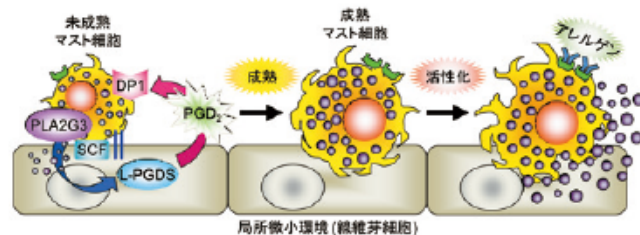


図. PLA2G3を起点とした脂質ネットワークによるマスト細胞の成熟制御。PLA2G3, phospholipase A₂, group III; SCF, stem cell factor; L-PGDS, lipocalin-type prostaglandin D₂ synthase; PGD₂, prostaglandin D₂; DP1, PGD₂ receptor

研究紹介

マスト細胞に発現誘導されるPGD₂受容体DP1 (脂質受容体)を活性化することでマスト細胞成熟は促進します(図)。このPLA2G3を起点とした脂質ネットワークを遮断すると、マスト細胞の成熟は不全となり、アナフィラキシー低応答性を生じます。本成果は、①マスト細胞の成熟を制御する未知のブラックボックスの解明、②脂質メディエーターPGD₂の新たな生理作用の発見、③長い間漠然としていたsPLA₂の作用機序ならびに存在意義の確立、④ハチ毒sPLA₂がアレルギー誘起物質として作用することの位置付けの解明、など多くの新知見を含み、免疫および脂質の双方の研究領域に貢献するものとして高く評価されました(Nature Immunologyの表紙とハイライトに掲載)。「マスト細胞の

成熟を制御する脂質メディエーター経路」を標的とした創薬は、新しいアレルギー治療予防薬の開発に結びつき得ます。特に、PLA2G3はゲノム上に類縁の分子が存在せず、また特異的阻害剤が存在しないことから、新規抗アレルギー薬の創薬標的として有望です。

Taketomi Y, Ueno N, Kojima T, Sato H, Murase R, Yamamoto K, Tanaka S, Sakanaka M, Nakamura M, Nishito Y, Kawana M, Kambe N, Ikeda K, Taguchi R, Nakamizo S, Kabashima K, Gelb MH, Arita M, Yokomizo T, Nakamura M, Watanabe K, Hirai H, Nakamura M, Okayama Y, Ra C, Aritake K, Urade Y, Morimoto K, Sugimoto Y, Shimizu T, Narumiya S, Hara S, Murakami M.
Mast cell maturation is driven via a novel group III phospholipase A₂-prostaglandin D₂-DP1 receptor paracrine axis
Nat Immunol 14, 544-563 (2013). doi: 10.1038/ni.2586

体に蓄えられた魚の油を切り出して免疫応答にブレーキをかける酵素の発見

米国科学雑誌「Journal of Experimental Medicine(ジャーナル・オブ・エクスペリメンタル・メディシン)」に脂質代謝プロジェクトの村上誠参事研究員、山本圭研究員、三木寿美研究員らの研究成果が発表されました。

脂質代謝プロジェクト 研究員 **三木 寿美**

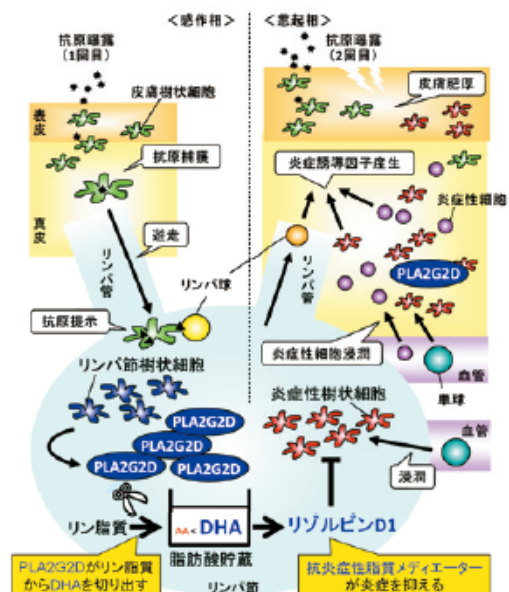
魚の油に豊富に含まれるドコサヘキサエン酸(DHA)は健康によいとされており、日本が誇る長寿の要因のひとつは魚食文化が根づいているためだと考えられています。最近の研究から、DHAの健康促進作用のひとつとして「抗炎症性脂質メディエーター」と呼ばれる生理活性脂質がDHAから作られることがわかってきました。この脂質の一群は、一度起こった炎症反応にブレーキをかけて正常な状態に戻す作用があります。私たちの体の中で、DHAは主に細胞膜のリン脂質に取り込まれた形で蓄えられています。DHAが「抗炎症性脂質メディエーター」に変換されるためには、酵素の働きによってDHAがリン脂質から離れる必要があります。しかし、この反応で働く酵素の実体はこれまでわかっていませんでした。

ホスホリパーゼA₂(PLA₂)という脂質代謝酵素は、リン脂質から脂肪酸を切り離す働きがあります。今回、PLA₂のひとつであるPLA2G2Dの遺伝子を破壊したマウスに接触性皮膚炎(遅延型アレルギー)をおこすと、炎症の回復が遅れて浮腫が持続することを発見しました。PLA2G2Dは獲得免疫応答が活発に起こるリンパ器官(リンパ節や脾臓)に多く発現しており、中でも樹状細胞と呼ばれる細胞でよく働いていました。樹状細胞は異物(抗原)を取り込み、これをリンパ球に提示して、抗原特異的な免疫応答を調節する役割があります。通常、樹状細胞は抗原の刺激を受けて活性化しますが、PLA2G2Dのないマウスの樹状細胞は刺激がない状態でも活性化しており、そのため炎症のバランスが促進の方向にシフトしていることがわかりました。リポミクスと呼ばれる脂質の網羅的分析技術によりリンパ節の脂質を分析すると、PLA2G2Dがないマウスではリン脂質から切り離されるDHAが非常に少なくなっており、DHAから作られる抗炎症性脂質メディエーターのひとつ「リゾルビンD1」が減少することで免疫反応が過剰に

起こることがわかりました。つまり、PLA2G2Dはリン脂質からDHAを作り出して免疫反応にブレーキをかける酵素であることが世界で初めてわかったのです。

DHAの抗炎症作用は、動脈硬化、肥満、がんなどの病気で見られるので、PLA2G2Dの炎症に対するブレーキ機能はアレルギー以外にも様々な病気で起こっていると予想されます。今回の発見は、将来的にPLA2G2Dを標的とした新しい医薬品の開発へとつながることが期待されます。

Miki Y, Yamamoto K, Taketomi Y, Sato H, Shimo K, Kobayashi T, Ishikawa Y, Ishii T, Nakanishi H, Ikeda K, Taguchi R, Kabashima K, Arita M, Arai H, Lambeau G, Bollinger JM, Hara S, Gelb MH, Murakami M. Lymphoid tissue phospholipase A₂ group IID resolves contact hypersensitivity by driving antiinflammatory lipid mediators. J Exp Med. 210, 1217-1234 (2013). doi: 10.1084/jem.20121887



神経変性疾患の患者脳に蓄積する異常なタンパク質凝集物が細胞内で伝播・増殖することを発見

米国科学雑誌「Cell Reports(セルリポート)」に認知症プロジェクトの長谷川成人参事研究員、野中隆副参事研究員らの研究成果が発表されました。

認知症プロジェクト 副参事研究員 **野中 隆**

ア ルツハイマー病や筋萎縮性側索硬化症(ALS)に代表される神経変性疾患では、患者脳内にタンパク質からなる異常な凝集物(固まり)が形成され、これが神経細胞死を引き起こし、最終的に発症すると考えられています。しかしながら、これらの凝集物がどのようなメカニズムで形成され、どのような性質を有するのかについては分かっていません。今回、私たちは、ALS患者脳より異常な凝集物を取り出し、その極めて安定な性質を見いだすと共に、それらを神経由来の培養細胞に導入することによって、患者脳で起きている神経細胞の異常を、極めて忠実に再現するモデルを構築することに世界で初めて成功しました。

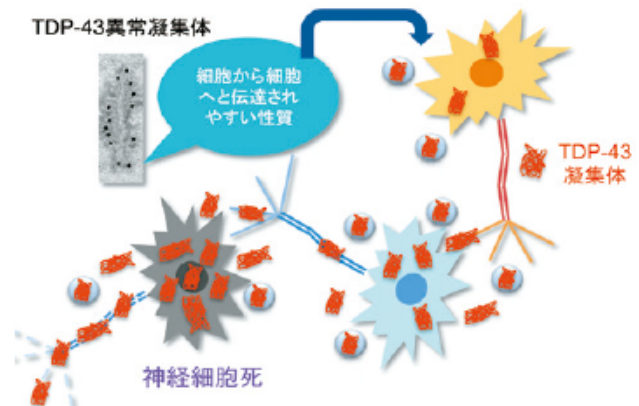
患者脳よりTDP-43凝集物を調製し培養細胞に導入すると、外から加えられた凝集物を鋳型として、細胞内に存在する正常なTDP-43が異常蓄積し始めることを見いだしました。このような凝集物ができた細胞はしばらくして死滅することも分かりました。またこの凝集物は、細胞から細胞へと伝播しやすい性質があることも分かりました。次に、患者脳由来のTDP-43凝集物の性質を検討したところ、これらを100℃で加熱したりタンパク質分解酵素で処理しても、

鋳型としての機能が保たれるという非常に安定な性質が見いだされました。以上より、生体内で異常凝集したTDP-43は、その安定な性質のため生体による分解・排除機構を免れ、細胞から細胞へと伝達され、自身を鋳型として本来なら凝集しないはずの正常TDP-43を次々と凝集させ、最終的に神経細胞を死に至らしめることが考えられます(図)。

この成果はALSの発症機序の解明だけでなく治療薬開発にも応用できることが期待できます。これまではTDP-43の最初の異常蓄積を抑制する化合物の探索などに重点が置かれてきましたが、それだけではなく、異常凝集物の細胞から細胞への伝播を抑制する化合物なども治療薬として開発できる可能性があります。

Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, Yoshida M, Murayama S, Mann DM, Akiyama H, Hasegawa M (2013) Prion-like Properties of Pathological TDP-43 Aggregates from Diseased Brains. Cell Rep., 4:124-134

【図】 異常なTDP-43凝集物による神経細胞死のメカニズム
神経細胞内で異常凝集したTDP-43(赤い糸くず状のもの)は、その安定な性質のため生体による分解・排除機構を免れ、神経細胞から神経細胞へと伝達され、自身を鋳型として本来なら凝集しないはずの正常TDP-43を次々と凝集させ、最終的に神経細胞死が誘導される(左のグレーの細胞)と考えられる。



グルタミン酸毒性による網膜神経細胞死の抑制に成功

英国科学雑誌「Cell Death and Differentiation」に視覚病態プロジェクトの原田高幸副参事研究員、行方彦主席研究員らの研究成果が発表されました。

視覚病態プロジェクト 主席研究員 **行方 彦**

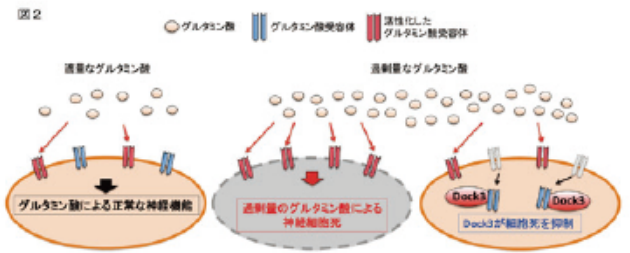
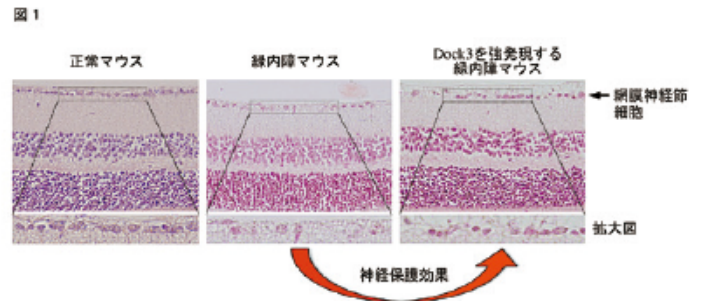
脳 に存在する神経細胞は主に記憶や学習に関して重要な役割を持っています。一方、眼における神経細胞は視覚情報の獲得に重要な役割を担っています。ヒトは外部環境からの情報の80%以上を視覚情報に頼っており、視機能の低下はQuality of Lifeの点からも深刻な事態を引き起こします。視機能低下を引き起こす眼疾患として緑内障がよく知られていますが、日本では40歳以上の約5%が緑内障にかかっていると考えられています。緑内障は網膜神経節細胞

と呼ばれる神経細胞が消失することにより、悪化すれば失明にいたる病気です。我々はDock3と呼ばれるタンパク質を用いて、緑内障モデル動物の治療実験に成功しました。

神経細胞間の情報伝達はグルタミン酸と呼ばれるアミノ酸によって仲介されています。グルタミン酸は正常な神経伝達機能には必須な物質ですが、過剰量のグルタミン酸が存在するとその周りの神経細胞では細胞死が誘導されてしまいます。通常、野生型マウスの眼球へ過剰量のグルタミン酸

を投与すると網膜神経節細胞が死滅して減少します。ところが、Dock3を強く発現する遺伝子改変マウス(Dock3 Tg)ではグルタミン酸を投与しても神経細胞死があまり起きないことが判明しました。さらに緑内障モデルマウスではヒト緑内障と同様に網膜神経節細胞の消失が認められますが、緑内障モデルマウスとDock3 Tgマウスの交配によって作製した、Dock3を強く発現する緑内障モデルマウスでは神経細胞死の抑制が確認できました(図1)。Dock3はグルタミン酸を受け取る受容体に結合して細胞内部へ引き込み、受容体の数を減少させることによって神経細胞死を抑制することも明らかになりました(図2)。将来的に遺伝子治療等によって網膜神経節細胞にDock3を強く発現する手法が確立すれば、緑内障などの治療法開発に応用できるかもしれません。

K Namekata, A Kimura, K Kawamura, X Guo, C Harada, K Tanaka and T Harada
 Dock3 attenuates neural cell death due to NMDA neurotoxicity and oxidative stress in a mouse model of normal tension glaucoma
 Cell Death & Differentiation 20, 1250-1256 (September 2013) ;
 doi:10.1038/cdd.2013.91



● 開催報告 ●

東京都医学総合研究所は都民の皆様向けに年8回ほど講演会を行っており、当研究所の研究成果の一端や関連する最新情報などを分かりやすくお伝えしています。今号では今年度の第2回、第3回の開催報告をいたします。今後の予定は当研究所ホームページの催し物のコーナーをご覧ください。

■ 第2回 都民講座 (平成25年6月7日) 『統合失調症研究の最新情報 —臨床家がなぜ研究をするのか—』 【講師—東京都医学総合研究所 参事研究員 糸川 昌成】

統合失調症は100人に一人がかかる病気といわれ、糖尿病や高血圧など頻度の高い病気と並んでコモン・ディゼーズ(稀ならぬ病)と呼ばれます。多くのコモン・ディゼーズは原因が解明され、治療法も確立されています。たとえば、肥満や運動不足が続くとすい臓から分泌されるインシュリンというホルモンの働きが悪くなって、血液中の糖が増え過ぎるため2型糖尿病になるということが分かっています。適度な運動と食べすぎをひかえる生活指導と、インシュリンの働きを助ける薬を使って治療が行われます。

さて、統合失調症。おそらく、脳の病気でしょう、ドーパミンという脳の化学物質が働きすぎているらしい、といった証拠が、ここ40年ほどの間に蓄積してきています。ただ、どの研究も仮説の段階にとどまっています、糖尿病とインシュリンの関連ほどははっきりとした因果関係はつかめていません。

講演では、ひょっとすると統合失調症はドーパミンとは別のもの関わっているかもしれない、脳だけの病気とは言えないかもしれない、といったお話をいたしました。私たちが、2010年に論文発表したばかりの新しい仮説です。

科学の発見が本当に正しい真実として、世界的に確認がと

れるまでには10年かかります。では、まだ科学界から10年かかる検証を経たお墨付きをいただく前の—10年後には否定されているかもしれない—最新の発見をどうしてご紹介したのか。それは、当日お越しいただいた多くの当事者とその御家族の方々に、教科書に載っている10年前の話ではなく—たとえ10年後の教科書では載せてもらえなくなるかもしれない—最先端の情報をお届けしたかったからです。

精神医学は不確かさははらんだ分野です。そのため、精神科医療も不完全な部分がたくさん残されています。当事者と御家族は、科学や医療、社会とのかかわりにおいて様々な不利益を体験され、たいへんな御苦労を強いられています。そうした御苦労が一刻も早く解消される未来を信じて、統合失調症の解明に挑む科学者と臨床家のいきごみを知っていただきたいと思い、最新のお話をさせていただきました。

(統合失調症・うつ病プロジェクトリーダー 糸川 昌成)



■ 第3回 都民講座 (平成25年7月11日)

『実は身近な子ども虐待』

【講師-認定NPO法人子ども虐待 ネグレクト防止ネットワーク理事長
(山田内科胃腸科クリニック副院長) **山田 不二子**】

平成25年7月11日、津田ホールにおきまして平成25年度第3回都民講座が開催されました。児童虐待の世界的なエキスパートである山田内科胃腸科クリニック副院長の山田不二子先生が、『実は身近な子ども虐待』のタイトルのもと、具体的な事例を示されながら、虐待の問題点、解決策などについて講演されました。あいにくの猛暑で参加者が少なめでしたが、子ども虐待・ネグレクト防止ネットワークを始め多くの団体に関与され、豊富な経験をお持ちの山田先生のお話は、聴衆を惹きつけてやまないものでした。

先生ご自身が虐待防止活動に関わるきっかけとなった事例の紹介から始まり、身体的虐待、性虐待、ネグレクトがいか

に深刻な問題であるか、さらには通告の重要性とポイントなど、熱く語られました。ご来場の皆様から寄せられた質問に対しても、丁寧に答えられ理解が深まりました。予定の時間を超過しましたが、それでも用意されたスライドの半分近くをカバーできず、今後、もう少し時間的余裕を持ってお話を聞くことができるとの声も寄せられました。

(脳発達・神経再生研究分野 分野長 林 雅晴)



■ 都医学研夏のセミナー

当研究所では、毎年夏期に保健師や医師、研究者、学生等を対象に5日間程度のセミナーを行っています。今年は下記のとおり5つの講座を開催いたしました。

難病の地域ケアコース(通算第39回)

『難病対策の改革 今求められる難病保健活動の専門性』

難病ケア看護研究室(神経変性病リサーチプロジェクト) 小倉 朗子・中山 優季・原口 道子

40年以上の歴史をもつ我が国の難病対策が変わろうとしている今。行政職である全国の保健所保健師47名の方々と、充実した1週間のプログラムを今年も無事終えることができました。今年は、開催前日の午後およびセミナー3日めに下記の公開シンポジウムを開催し、それぞれ計98名、104名の方がご参加くださいました。

- ・「難病対策 各都道府県 難病行政と保健師の役割」
- ・「在宅人工呼吸器使用難病者の災害対策—各地のとりくみに学ぶ—」

世の中は、「老いても、病気になっても、住み慣れた地域でよく暮らし続ける」ことを目標に「地域包括ケアシステム」を呼びかけ、様々なサービスの主体を市町村として、現在の制度が創られています。しかしALSなどの難病療養においては、専門的な技術支援および医療を主体とする地域ケアシステムが必要で

あり、保健所保健師・保健行政の役割が大変大きくなります。この大きな役割を担う難病保健活動に、当研究室の研究活動が寄与できるよう、研究員、難病医療専門員(都委託事業)、研究支援者からなる“チーム難病ケア”は、一丸となって日々の活動に取り組んでいます。

ALS療養者でいらっしゃる佐々木様をはじめとする多くの外部講師の先生方 大変お世話になりました。そして受講生の皆様。今後ともどうぞよろしくお願いいたします。



臨床教育コース「神経病理ハンズオン」

実施代表者 脳病理標本リサーチセンター 新井 信隆

今年も夏恒例の神経病理ハンズオンを7月29日から4日間のカリキュラムで行いました。平成23年に医学研が発足してから3回目、前身の神経科学総合研究所の時代から数えると39回目になります。今年受講者は神経内科5名、法医学3名、病理学1名、精神科1名、製薬会社の研究員1名、医学部生1名でした。このコースは脳神経系のほぼすべての疾患カテゴリーの病理標本を実際に手に取って観察するハンズオン(Hands-on)形式の実習であり、4日間で多数例を経験できる短期集中型のカリキュラムを提供しています。

また今回初めて、実習室のコンピュータから脳神経病理データベースのサーバにアクセスして、受講者が実際に顕微鏡観

察する標本のバーチャルスライド画像をマルチモニターに映しながら、観察する部位や見え方などの解説を行いました。実際のガラス標本の観察とデジタルデータの併用を組み合わせることにより、より一層理解しやすい講習の仕組みを運用していく予定にしています。

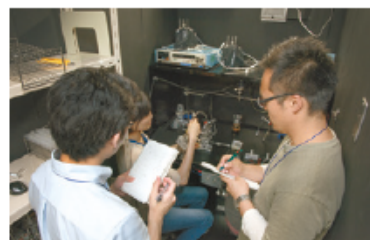


基礎・技術コース

テーマ1「ショウジョウバエを用いた学習記憶の研究」

実施代表者 運動・感覚システム研究分野 参事研究員 齊藤 実

今年も「ショウジョウバエを用いた学習記憶の研究」をテーマに7月22日から26日にかけて夏のセミナーを開催しました。記憶情報の獲得から長期記憶へと安定化に至る各過程がどのように遺伝学的に分類されてきたか、どこまで記憶の分子機構が明らかにされてきたかについて、またイメージング解析法について講義を行った後、実際に学習記憶解析装置を使つての行動解析と、共焦点顕微鏡を使つてのイメージング解析の実習を行いました。今回は今までどおりの野生型を用いての実習に加えて、新たに学習変異体も用いての実習を行ないました。



実際に記憶関連遺伝子が記憶過程でどのような役割を担っているかを行動レベル、回路レベルでみようというものです。イメージング解析でも従来のCa²⁺動態に加えて、cAMPやMAPKの活性動態をみてみるという新たな試みもありました。我々自身でも思いもかけない結果が得られるなど充実した内容でした。こうした活動から学習記憶の研究を志向する研究者が増えてくれればと思います。

基礎・技術コース

テーマ2「睡眠研究における実験解析技術の習得」

睡眠研究プロジェクト 副参事研究員 児玉 亨

7月29日から8月1日まで睡眠研究に関する基礎技術を習得するためのセミナーを開催しました。脳波測定・解析という生理学的手法は睡眠研究を進める上で基本となるのですが、実は遺伝子改変動物の表現型を調べるなど、他の分野でも重要な意義を持っています。しかし、近年の研究手法の変化により体系的研修を受ける機会が少なくなってきたのも事実です。そこで日本睡眠学会からの後援も受け、睡眠科学を目指す学生・若手研究者にとどまらず多くの方々に睡眠覚醒判定の標準となる手法を見てもらう機会を設けようとセミナー開催を計画しました。

今回の睡眠技術に関するセミナーは神経研時代以来の開催で、一からの準備となりました。そのため十分な周知を行えな



かったのですが5名の参加者があり、開催責任者としてはほっと胸を撫で下ろしています。4日間という短い期間のため、かなりタイトなスケジュールでしたが、外部からの支援もあり、参加者の方々には睡眠研究の基礎に関していくつかの重要なポイントをお伝え出来たという感触を得ています。来年以降も同様のセミナーを開催するかどうかは未定ですが、これから基礎研究を考えている研究者の要望に添った形で続けていきたいと考えています。

基礎・技術コース

テーマ3「神経系への遺伝子導入」

神経細胞分化プロジェクト 副参事研究員 岡戸 晴生

7月29日から5日間、神経細胞への遺伝子導入法に関するセミナーをおこないました。今回の受講生は製薬会社の創薬分野の研究者2名で、こちらは私と三輪昭子技術研究員、平井一坂本志伸研究員とで対応しました。

内容は神経細胞への遺伝子導入法の実習です。様々なウイルスベクター(アデノウイルス、レンチウイルス、アデノ随伴ウイルス)を用いてマウスの脳から作製した初代培養ニューロンに蛍光蛋白遺伝子を導入して、その導入のされ方をウイルスベクターごとに比較しました。外来遺伝子を細胞に導入する技術は、特定の遺伝子を増加させたり減少させたりすることができ



るので、遺伝子の働きを明らかにするのに有用です。また、蛍光蛋白を発現させれば、細胞の動態を観察できます。創薬研究でも役立つそう、とのことです。子宮内電気穿孔法の実習もしました。これは、胎児の大脳皮質の神経前駆細胞に外来遺伝子を導入する手技で、神経発生分野でとても活躍しています。これはなじみのない手法らしく、教えが良かったです。受講生には熱心に取り組んでいただきました。このセミナーが創薬研究に役立つことを願っています。

編集後記

本号では、現在、多くの研究成果を達成している脂質代謝プロジェクトの特集が組まれています。巻頭の村上研究員による研究紹介を始めとして、武富研究員(アレルギー関連)と三木研究員(免疫応答制御)のホットピックスへと続きます。村上研究員も言及しているように、2013年11月28日、都医学研シンポジウム「今、脂質が面白い」も開催されます。記事を通じて、脂質シグナル研究の最前線への理解を深めていただければ幸いです。さらにホットピックスとして、野中研究員によるTDP-43異常凝集の細胞内伝搬と神経変性、行方研究員による緑内障発症におけるDock3遺伝子の関与も紹介され、加えて都民講座、夏のセミナーの報告も掲載されています。都医学研が多彩な研究・広報活動を展開していることがよく分かります。と考えます。(H.M)

都医学研 NEWS

Oct. 2013 No.011

平成25年10月発行

●編集発行



公益財団法人
東京都医学総合研究所

〒156-8506 東京都世田谷区上北沢2-1-6
TEL: 03-5316-3100(代)
FAX: 03-5316-3150
E-mail: toiwase@igakuken.or.jp
http://www.igakuken.or.jp/

●印刷/ヨシダ印刷株式会社

R100

VEGETABLE
GAL INK