

特集

# 手足口病の原因 エンテロウイルス71の感染機構の解明

# 都医学研 NEWS

April 2014 No.013

## CONTENTS

◆特集	1
・手足口病の原因 エンテロウイルス71の感染機構の解明	
◆研究紹介	3
・カルボニルストレスが亢進するタイプの統合失調特徴を同定	
・C型肝炎ウイルスの増殖に必須な宿主因子を標的とした阻害剤の作成	
・H5鳥インフルエンザを50倍以上の高感度で測定できる簡易診断法を開発	
・ファブリー病の病態解明や診断に役立つ MUSTag 解析法を開発	
・H5N1高病原性鳥インフルエンザウイルスによる肺組織での広範囲な感染・増殖と修復機構の破綻が致死性重症肺炎の発症に関与	
◆開催報告	7
・都民講座	
・第7回国際シンポジウム	
◆編集後記	8

## 手足口病の原因 エンテロウイルス71の感染機構の解明



ウイルス感染プロジェクトリーダー  
小池 智

エンテロウイルス71(以下 EV71)はピコルナウイルス科エンテロウイルス属という仲間分類されるウイルスです。ウイルス粒子はエンペロープを持たず、4種類のカプシドタンパク60個と1本のRNAゲノムからなっています。ピコルナウイルス科の仲間にはヒトの小児マヒの原因ウイルスであるポリオウイルス、A型肝炎ウイルス、鼻風邪の原因となるライノウイルス、ヒト以外を宿主とするウイルスとしては家畜に甚大な被害を与える口蹄疫の原因ウイルス Foot-Mouth Disease virus (FMDV) などがあります。EV71はヒトの手足口病の原因ウイルスの一つとして知られています。手足口病はコクサッキーウイルス(以下 CV) A16、CVA6などのEV71の近縁のウイルスなどによっても起こる病気で、主に5歳未満の子供で春から夏にかけて見受けられる、発熱や文字通り手、足、口の発疹などを主徴とする感染症です。我が国においても手足口病の流行は見られ、原因となるウイルスは順番に入れ替わりながら流行を繰り返しています。手足口病自体は予後もよいため、これまでは非常に重要な感染症であるとは認識されていませんでした。ところが1990年代後半から台湾、マレーシア、中国本土などの東アジア地域を中心としてEV71を原因とした手足口病の大きな流行があ

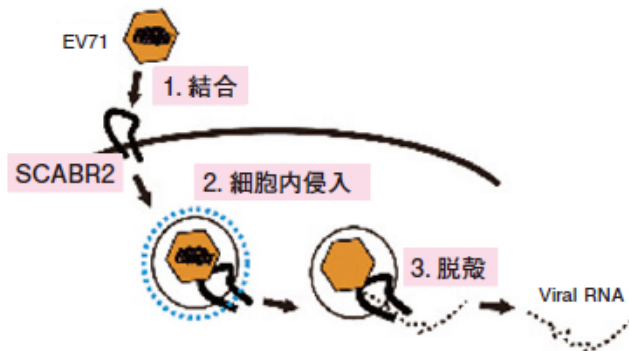
り、その際に患者の中には、確率は低いものの、無菌性髄膜炎、急性脳炎、急性弛緩性マヒ、神経原性肺水腫などの中枢神経合併症が報告されました。中国本土では2008年から2011年の間に2000人弱の死亡が報告されていて、流行はカンボジアやベトナムにも拡大しています。EV71以外のウイルスが原因となった場合には、中枢神経合併症が見られる率はEV71と比較するとずっと低いことが知られています。そのためEV71は神経向性を示す危険な新興感染症として注目を集めるようになってきました。しかし、このウイルスに関する基礎的な研究は進んでおらず、実用化されたワクチンも抗ウイルス薬もありません。ウイルスに対する対策を立てるにあたり、このウイルスの感染機構が不明であったため、合理的な対策を立てることは困難な状況がありました。我々はこれまで近縁のポリオウイルスを扱ってきた経験を生かし、このウイルスの感染初期過程を明らかにすることを目標に研究を行ってきました。

ウイルスの感染は感染する細胞にウイルスが結合し、その後細胞内に侵入、ウイルスゲノムRNAを感染細胞の細胞質内に放出(脱殻と呼ばれています)、ウイルスタンパク質の合成、RNAの複製、ウイルスタンパク質とウイルスRNAの集合という過程を経て、子孫ウイルスができ、感染細胞を破壊します。ウイルスは本来ウイルスのために存在している訳ではない生体分子を巧妙にウイルス増殖のために利用しています。ウイルス受容体と呼ばれる分子もその一つで、ウイルスの細胞表面への結合、細胞内侵入、脱殻などの過程に関わり、感染の宿主域(感染可能な動物種の範囲)や臓器特異性(増殖して病変を生ずる臓器はウイルスによって異なっており、ウイルスの選り好みがあります)などに大きな影響を持っています。我々はEV71の受容体を同定し、それを元にこのウイルスの防御戦略を立てることを考えました。

マウスのL929という細胞はEV71に感染しませんが、ウイルスRNAをトランスフェクションして細胞内に導入すれば子孫ウイルス粒子が産生されるので、この細胞でウイルスが

感染しないのは結合、侵入、脱殻などのステップに関与する分子が欠損しているからだと推測されました。そこでヒトの全DNAをこの細胞に遺伝子導入するとヒトDNAの一部を持った細胞が多数できますが、約七万個のヒトDNAの一部を持った細胞群から2個のウイルス感受性を獲得した細胞を得ました。この細胞のDNAを調べ、ヒト由来のDNAを検索することによって最終的にヒトのScavenger Receptor B (以下SCARB)が存在しているとマウス細胞がウイルス感受性になることが判りました(参考文献1)。このSCARB2は本来リソソームにあるべき酵素が生合成されるとその酵素をリソソームへと輸送する働きを持っていて、多くはリソソームに存在しています。しかし、ごく一部は細胞膜上にも存在していて、そこでEV71に出会うとウイルスと結合してしまいます。マウスにもSCARB遺伝子は存在していますが、両者を比較すると約60アミノ酸の部分がヒトとの相同性が低く、ヒトSCARB2のこの部分がウイルスの結合に関与していて、種特異性を決めていることがわかりました(参考文献)。さらにこの分子はウイルス粒子を細胞に侵入させたり、細胞侵入後にエンドソームのpHが酸性になると脱殻反応を起こす引き金となっていることも明らかになりました(参考文献) (図1)。また、手足口病を起こす近縁のウイルスの中でもCVA16, CVA14, CVA7はこの受容体を使って感染することが

図1

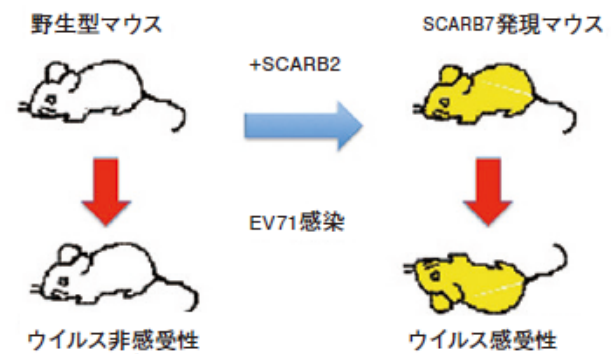


わかりました(参考文献)。

ワクチンや抗ウイルス薬の開発には動物実験が欠かせません。このウイルスはSCARB2との結合性などの起因する種特異性が存在し、サルであればウイルスの感染はするものの、マウスなどの小型動物ではウイルスを無理やり馴化させる、或いは免疫不全のマウスを使うことにより何とか乳飲みマウスに感染させることができましたが、一般的に正常な成獣に感染を成立することはできませんでした。この受容体分子が同定できたことで、種特異性の壁を越えた動物モデルが作製できました。ヒトSCARB2を発現するトランスジェニックマウスを作製したところ、マウスはEV71を感染させると中枢神経系で増殖し、ヒトとよく似た病理学的変化、症状を再現することができました(参考文献5) (図2)。マウスモデルはまだいくつかの点に改良を加える必要がありますが、小型動物を用いて実験を容易に行うことができる

ようになった点は大きな進歩です。マウスモデルを用いて、発症に至る過程の解明やウイルスの毒力を正確に測定することなどができる可能性が開けました。我々の研究以外にもこのウイルスに対する関心の高まりから、ウイルスの粒子構造の決定、不活化ワクチンの開発などがアジアの国を中心に活発化してきています。

図2



マウスモデルは、抗ウイルス薬やワクチンの有効性試験に有効であると思います。現在このウイルスの感染症では、手足口病を起こすウイルスの中でなぜEV71だけが神経毒性を持ち重症化するのか?重症化が起こっている国で流行している国では、手足口病しか発生していない国と比べてなぜ毒力の強いウイルスが流行しているのか?そうであればどのような変異が強毒化に結び付くのか?軽症で終わるヒトと重症化するヒトはなにが違うのか?重症化例がアジアに多いのは人種的な違いがあるのか?などが不明です。マウスモデルを用いるとこのようなウイルス側の因子や宿主側の因子についての情報が得られると考えられます。この研究で平成25年度の東京都職員表彰をいただき、関係者の皆様に感謝いたします。今後もますます研究を進展させることができるように、全力を挙げて取り組んでいきたいと考えております。

参考文献

- 1 Fujii K, Nagata N, Sato Y, Ong KC, Wong KT, Yamayoshi S, Shimanuki M, Shitara H, Taya C, Kolke S. Transgenic mouse model for the study of enterovirus 71 neuropathogenesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013 Sep 3;110(36):14753-8. doi: 10.1073/pnas.1217563110.
- 2 Yamayoshi S, Iizuka S, Yamashita T, Minagawa H, Mizuta K, Okamoto M, Nishimura H, Sanjoh K, Katsushima N, Itagaki T, Nagai Y, Fujii K, Kolke S. Human SCARB2-dependent infection by coxsackievirus A7, A14, and A16 and enterovirus 71. *Journal of Virology*. 2012 May;86(10):5686-96. doi: 10.1128/JVI.00020-12.
- 3 Yamayoshi S, Kolke S. Identification of a human SCARB2 region that is important for enterovirus 71 binding and infection. *Journal of Virology*. 2011 May;85(10):4937-46. doi: 10.1128/JVI.02358-10.
- 4 Yamayoshi S, Ohka S, Fujii K, Kolke S. Functional comparison of SCARB2 and PSGL1 as receptors for enterovirus 71. *Journal of Virology*. 2013 Mar;87(6):3335-47. doi: 10.1128/JVI.02070-12.
- 5 Yamayoshi S, Yamashita Y, Li J, Hanagata N, Minowa T, Takemura T, Kolke S. Scavenger receptor B2 is a cellular receptor for enterovirus 71. *Nature Medicine*. 2009 Jul;15(7):798-801. doi: 10.1038/nm.1992.

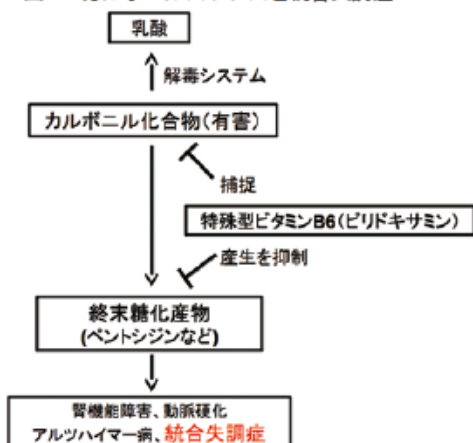
## カルボニルストレスが亢進するタイプの統合失調症の特徴を同定

米国科学雑誌「Schizophrenia Bulletin」に統合失調症・うつ病プロジェクトの  
糸川昌成参事研究員・宮下光弘研究員らの研究成果が発表されました。

統合失調症・うつ病プロジェクト 研究員 宮下 光弘

**現**在の日本で統合失調症の患者数は約80万人と推計されていますが、原因や病態はいまだに解明されていません。私たちのプロジェクトでは、一部の統合失調症患者さんの血液中で、終末糖化産物の1種であるペントシジンという物質が増加し、ビタミンB6が低下していることを見つけました。ペントシジンの増加とビタミンB6の低下は、有害なカルボニル化合物が体の中で異常に蓄積してしまうこと（カルボニルストレスの亢進）で生じます（図1）。カルボニルストレスの亢進は腎機能障害、動脈硬化やアルツハイマー病などで生じていますが、私たちのこれまでの研究によって一部の統合失調症患者さんでも生じていることが明らかになりました。

図1 カルボニルストレスと統合失調症



次に、私たちはどのような患者さんでカルボニルストレスが亢進するのか検証することにしました。そこで、カルボニルストレスを反映するペントシジンとビタミンB6を用いて、156人の統合失調症患者さんの症状や経過の特徴を比較検討しました。その結果、長期に入院していて、治療薬の内服量が多く、教育年数の短い患者さんたちで、カルボニルストレスが亢進していることがわかってきました。統合失調症という病気は、お薬の治療が大変に重要ですが、今回の検証では、カルボニルストレスが亢進するタイプの患者さんは、お薬の治療でも治りにくい統合失調症（治療抵抗性統合失調症）によく似ていることが明らかになりました。また、49人の患者さんの精神症状を調べたところ、ビタミンB6の値が低くなると症状が重くなることもわかってきました。

今回の私たちの研究によって、従来の薬では治りにくい治療抵抗性統合失調症の患者さんに対して、「カルボニルストレスを抑制する作用がある特殊型ビタミンB6（ピリドキサミン）を補充する」ことで治療できるのではと考え、臨床試験の準備を進めています。

### 参考文献

Mitsuhiro Miyashita, Makoto Arai, Akiko Kobori, Tomoe Ichikawa, Kazuya Toriumi, Kazuhiro Niizato, Kenichi Oshima, Yuji Okazaki, Takeo Yoshikawa, Naoji Amano, Toshio Miyata, and Masanari Itokawa: Clinical Features of Schizophrenia With Enhanced Carbonyl Stress, Schizophrenia Bulletin, 2013 Sep 23, doi:10.1093/schbul/sbt129

## C型肝炎ウイルスの増殖に必須な宿主因子を標的とした阻害剤の作製

米国科学雑誌「Gastroenterology」に感染制御プロジェクトの小原道法副参事研究員・  
徳永優子研究員らの研究成果が発表されました。

感染制御プロジェクト 研究員 徳永 優子

**C**型肝炎ウイルス（以下HCV）は国内に約200万人の感染者がいる極めて重大な感染症の原因ウイルスであり、感染すると慢性肝炎や肝硬変、さらに進行すると肝細胞がんを引き起こします。近年、現行のペグインターフェロン療法に加えてHCV蛋白質を標的とした阻害剤（Direct-Acting Antiviral Agents; 以下DAA）の登場により、治療効果は向上しました。しかしながら、ウイルス遺伝子に変異が入ることによる薬剤耐性株が高い頻度で出現することな

どが問題とされており、薬剤耐性獲得のない新たな抗HCV薬の開発が求められています。

私たちは、HCVが自己の増殖に利用する宿主因子を標的とした薬剤のスクリーニングにより、セリンパルミトイル基転移酵素阻害剤（SPT阻害剤）が強いHCV複製阻害作用を示すことを見出しました。HCVは自己複製のために複製複合体を形成しますが、足場としてスフィンゴミエリンを利用しています。そのため、スフィンゴ脂質合成を担うセリンパ

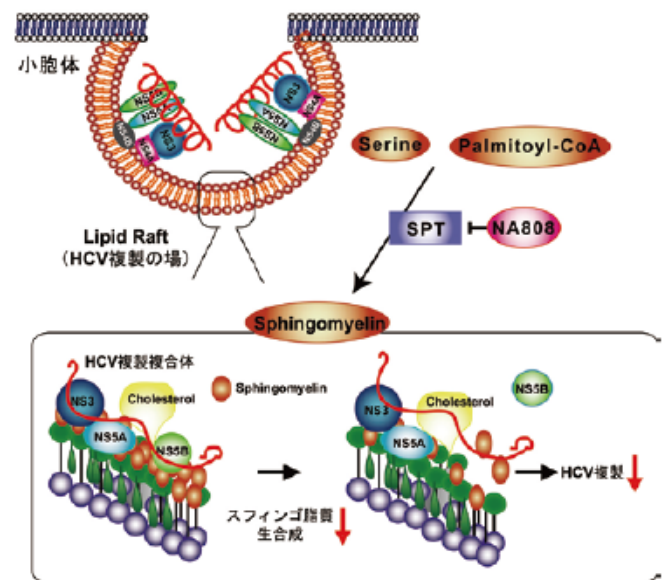
# 研究紹介

ルミチル基転移酵素の阻害剤は強力な抗 HCV 効果を示します。本研究では、HCVの感染部位である肝臓に移行しやすい肝臓特異的 SPT 阻害剤 NA808 を作製しました。

HCVの主要な遺伝子型である 1a, 1b, 2a, 3a, 4a を感染させたヒト肝臓型キメラマウスに NA808 を投与した結果、NA808 はいずれの HCV に対しても強い増殖阻害効果を示しました。また、NA808 の抗 HCV 作用は DAA との併用で増強し、検出限界以下にまで排除できることが示されました。さらに NA808 および臨床で使用されている HCV NS3 プロテアーゼ阻害剤の telaprevir による耐性変異株の出現頻度を次世代シーケンサーによる全遺伝子配列解析により比較解析しました。NA808 投与による HCV 遺伝子の変異は検出されませんでした。telaprevir を処理した HCV 複製細胞の HCV 遺伝子には 6 箇所 で 12.9% ~ 26.9% もの変異が検出されました。

肝臓特異的 SPT 阻害剤は、薬剤耐性株が出現すること無く幅広い遺伝子型の HCV に効果を示したことから、DAA との併用で効果的に使用できる新たな抗 HCV 薬候補として期待されています。

## 複製の場を標的とした抗HCV薬の開発



### 参考文献

Katsume A, Tokunaga Y, Hirata Y, Munakata T, Saito M, Hayashi H, Okamoto K, Ohmori Y, Kusanagi I, Fujiwara S, Tsukuda T, Aoki Y, Klumpp K, Tsukiyama-Kohara K, El-Gohary A, Sudoh M, Kohara M. A Serine Palmitoyltransferase Inhibitor Blocks Hepatitis C Virus Replication in Human Hepatocytes. *Gastroenterology*. 2013 Oct;145(4):865-73. doi: 10.1053/j.gastro.2013.06.012.

# H5鳥インフルエンザを50倍以上の高感度で測定できる簡易診断法を開発

米国科学雑誌「PLOS One」に分子医療プロジェクトの芝崎太参事研究員らの研究成果が発表されました。

## 分子医療プロジェクトリーダー 参事研究員 芝崎 太

**季節**性のインフルエンザでは、現在、妊娠反応などに使用される簡易型のイムノクロマト法(図1;原理)により10-15分程度で診断が可能ですが、検出感度が余り良くないため、発症直後(1-2日以内)などの早期には陰性になる事が多く、24時間以内の早期の治療薬の投与が難しいことが指摘されております。これまでに全世界で500名以上罹患し、60%以上の致死率が報告されているH5N1高病原性トリインフルエンザでは、そのパンデミック(世界的

流行)の危険性に備えてより高感度で、H5N1亜型すべてを検査可能な簡易検査法の確立が望まれていました。

当研究所では、平成20年より東京都の特別研究の一環として、これらの危険なインフルエンザに対応すべく診断法、治療薬の開発を進めてきました。今回、私達は、東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合(とびら)の各社、各大学、都立病院などの臨床病院との産学医連携にて、従来のイムノクロマト法の50倍以上の高感度でH5N1鳥インフルエンザウイルスを検出できるイムノクロマトチップとその検出機器の開発に成功しました(図2,3)。

図1 イムノクロマト法の原理

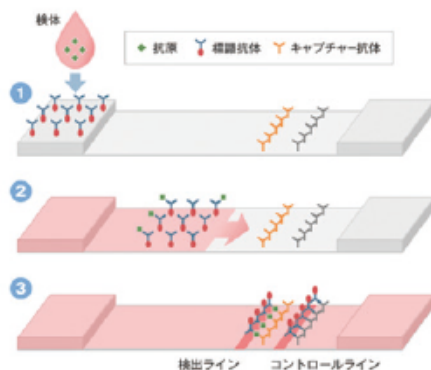


図2 イムノクロマトチップ



図3 蛍光イムノクロマト測定装置



この方法では、従来の金コロイドを使用する方法に代え、蛍光色素を抗体に結合させた蛍光イムノクロマト法を独自に開発し、さらにこの蛍光色素を高感度に測定できる小型検出機器を開発することで50倍以上の高感度化に成功しました。この方法は鼻咽頭拭い液を用いて、従来法と同じ手順、同じ10-15分内で高感度測定可能です。

H5N1型には様々な亜型があり、どの亜型が流行するかの予測は困難です。このため、これまで開発された抗体では一部の亜型にしか反応せず、発生する亜型によっては検査できない等のリスクがありました。今回開発に成功した高病原性トリインフルエンザウイルス抗体は、高親和性で、すべてのH5亜型を認識できることが明らかとなりました。これにより、今後発生の可能性のあるH5型の亜型すべてについて対応が可能となり、発症早期の診断により、ワクチンや治療薬の確保、医療体制の準備、早期の患者さんの隔離など、多くの対策が可能となります。

#### 参考文献

- 1 Akira Sakurai, Katsuyoshi Takayama, Namiko Nomura, Tsubasa Munakata, Naoki Yamamoto, Tsuruki Tamura, Jitsuho Yamada, Masako Hashimoto, Kazuhiko Kuwahara, Yoshihiro Sakoda, Yoshihiko Suda, Yukuharu Kobayashi, Nobuo Sakaguchi, Hiroshi Kida, Michinori Kohara, Futoshi Shibasaki Broad-Spectrum Detection of H5 Subtype Influenza A Viruses with a New Fluorescent Immuno-chromatography System. PLoS ONE 2013 Nov 6;8(11):e76753. doi: 10.1371/journal.pone.0076753.
- 2 Sakurai A and Shibasaki F, : Updated Values for Molecular Diagnosis for Highly Pathogenic Avian Influenza Virus. Viruses 2012 Aug;4(8):1235-57.
- 3 櫻井 陽 野村奈美子 細川幸生 橋本麻紗子 芝崎 太 原光彦 関谷紀貴 田中理子: 高感度蛍光イムノクロマト法の開発とインフルエンザウイルス検出への応用 東京都福祉保健医療学会誌(平成24年度版) pp30-31, 2013.

#### 報道等

平成24年11月7日 日本経済新聞 鳥インフル「H5N1」型 感度50倍以上で検出: 東京都の研究所、キット開発

## ファブリー病の病態解明や診断に役立つMUSTag 解析法の開発

米国科学雑誌「PLOS One」に分子医療プロジェクトの芝崎太参事研究員らの研究成果が発表されました。

### 分子医療プロジェクトリーダー 参事研究員 芝崎 太

ファブリー (Fabry) 病は、身体の代謝にとって重要な酵素であるアルファガラクトシダーゼ A (GLA) を作る遺伝子の異常により GLA ができなくなり、細胞内に代謝産物が溜まることで激しい痛みや腎臓、心臓および脳血管障害を来す遺伝性難病です。最近では的確な診断がなされれば、遺伝子工学で作った組換え GLA を点滴で補充する治療が可能になり、現在本邦でも600人以上の患者さんたちがこの治療を受けています。最近の疫学調査により、とても稀な病気であると思われていたファブリー病は、日本人約9,000人に一人という比較的高い頻度で発症することが明らかになりました。

ファブリー病では、遺伝子異常による GLA の量や質の異常は様々で、それに伴って患者さんの発症年齢や重症度も異なります。例えば GLA の活性が10%前後の中間型ファブ

リー病患者さんの場合、中高年まで正常ですがその後、腎不全、心不全、心筋梗塞や脳卒中などの症状を来すため、早期発見・治療が必要です。一方、20-30%の活性を持つ GLA 異常の中には、特に治療を必要としない「機能的異型」と呼ばれるタイプも存在することが明らかになりました。こうした機能的異型を示す人は、韓国人や日本人では、人口の0.5-1%にも及ぶといわれています。このように複雑な病態を示すファブリー病において、個々の患者さんの病態を明らかにして、正しい診断や適切な治療へと繋げるためには、① GLA 遺伝子の解析や、② 酵素活性測定だけでなく、③ GLA 酵素タンパク質の量の測定が必須になります。しかしながら、これまで、GLA 酵素タンパク質の量の微妙な変化を血液で測定することは極めて困難でした。

そこで本研究では、血液中の GLA 酵素タンパク質の量を

図1 MUSTag 法による GLA の高感度測定

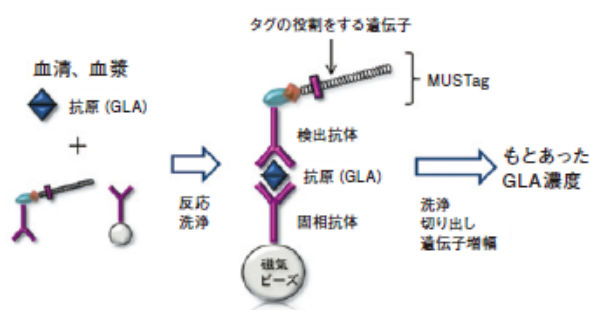
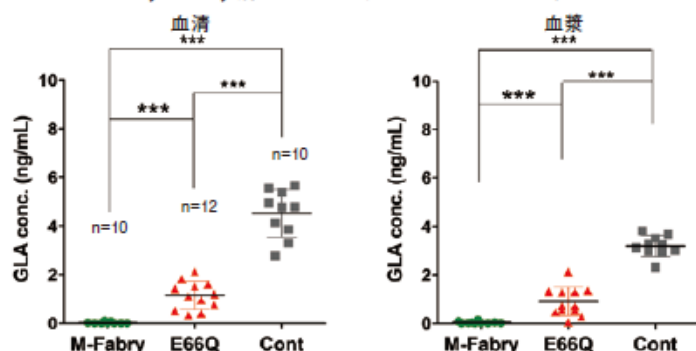


図2 MUSTag 法による血清、血漿での GLA 測定。(M-Fabry: Fabry 病患者、E66Q: 中間型、Cont: 正常者)



# 研究紹介

超高感度に測定することを目的として、私達が開発した「高感度多項目測定(MUSTag)法」(図1)の改良と臨床評価を、シンセラ・テクノロジーズ社および明治薬科大学との産学共同研究により行いました。その結果、測定時の夾雑物によるノイズを無くすことで、高感度に血液中のGLAを測定することが可能になりました(図2)。これまでの遺伝子解析や酵素活性測定の結果と併せることで、それぞれのファブリー病患者さんの病態の違いを理解し、正確な診断と適切な治療へ導くことが出来ると期待されます。

## 参考文献

- 1 S. Nakano, Y. Morizane, N. Makisaka, T. Suzuki, T. Togawa, T. Tsukimura, I. Kawashima, H. Sakuraba and F. Shibasaki. "Development of a Highly Sensitive Immuno-PCR Assay for the Measurement of alpha-Galactosidase A Protein Levels in Serum and Plasma." PLoS One 2013 Nov 13;8(11):e78588. doi: 10.1371/journal.pone.0078588.
- 2 芝崎 太、森實芳仁、横坂典子、陳リー; MUSTagによるバイオマーカー診断. Medical Science Digest 35:309-310, 2009.
- 3 芝崎 太、森實芳仁、横坂典子; MUSTag法による蛋白バイオマーカーの超高感度多項目測定と簡易・迅速診断への応用. 臨床病理 57:1104-1112, 2009.

## 報道等

平成24年11月19日 日経産業新聞 先端技術:遺伝性難病「ファブリー病」血液で病態解析、数時間で検査可能に

## H5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルスによる肺組織での広範囲な感染・増殖と修復機構の破綻が致死性重症肺炎の発症に関与

米国科学雑誌「American Journal of Pathology」に感染制御プロジェクトの小原道法副参事研究員らの研究成果が発表されました。

### 感染制御プロジェクト シニア研究員 小原 道法

**H**5N1 高病原性鳥インフルエンザウイルス(H5N1 HPAIV)感染によるヒトでの被害は、1997年に香港で最初の感染患者が報告された後、2003年以降に東南アジアや中東地域を中心に感染患者が報告されています。これまでに感染患者数648人、死亡者数384人とその致死率は約60%にも及んでいます。現在、H5N1 HPAIVはヒトへの適応変異の獲得による世界的な大流行が危惧されています。H5N1 HPAIV感染患者の死因は、主に重症肺炎によると考えられていますが、その病態進行と宿主の修復応答については不明な点が多く残されています。

本研究では、マウスモデルでのH5N1 HPAIV感染後の経日的な病態進行と修復応答について、低病原性インフルエンザウイルスであるH1N1(2009)パンデミックインフルエンザウイルス(H1N1 pdm2009)感染時との比較・解析を行いました。

ウイルス特異的抗体を用いた免疫組織化学的手法により、H5N1 HPAIVが気管支上皮細胞から肺組織の深部にある肺胞上皮細胞、血管内皮細胞など様々な細胞種に感染し、急激に増殖する事を明らかにしました(図1)。また、H5N1

HPAIV感染に対して、免疫担当細胞の一つであるマクロファージが感染一日目以降に著しく浸潤する事及び肺組織障害の修復機構であるII型肺胞上皮細胞の増殖が感染三日目以降に顕著に観察される事を証明しました(図2)。しかし、これらウイルス排除機構や修復機構が作用したにもかかわらず、マウスは回復できずに炎症性サイトカインの過剰産生を伴う重症肺炎を発症し、死亡しました。一方、低病原性H1N1 pdm2009ウイルス感染は、主に気管支上皮細胞のみと限局的であり、肺組織深部まで到達しないために軽度の呼吸器症状にとどまると考えられます。

これらの結果から、H5N1 HPAIVは、肺組織での広範囲な感染と急激な増殖によって致死性重症肺炎の発症を引き起こしている事が示されました。本研究成果は、H5N1 HPAIV感染によるひどい肺炎発症病態の解明に役立つだけでなく、治療薬の開発にも貢献できると考えられます。

## 参考文献

- Ogiwara H, Yasui F, Munekata K, Takagi-Kamiya A, Munakata T, Nomura N, Shibasaki F, Kuwahara K, Sakaguchi N, Sakoda Y, Kida H, Kohara M  
The American Journal of Pathology 2014 Jan;184(1):171-83. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.10.004.

図1 H5N1 HPAIV感染細胞の免疫組織化学染色

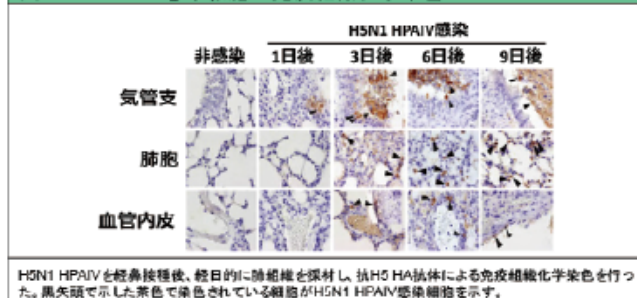
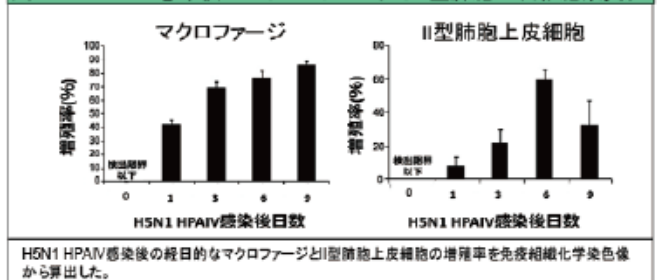


図2 H5N1 HPAIV感染後のマクロファージ及びII型肺胞上皮細胞数変化



H5N1 HPAIV感染後の経日的なマクロファージとII型肺胞上皮細胞の増殖率を免疫組織化学染色像から算出した。

## ●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25年度の第6回～8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6回 都民講座(平成25年12月18日) 『摂食障害からの回復と社会復帰を考える』

講師：白梅学園大学教授 西園 マーハ文



12月18日、「摂食障害からの回復と社会復帰を考える」と題し、白梅学園大学子ども学部発達臨床学科 教授の西園マーハ文先生を講師にお迎えして、第6回都医学研都民講座を開催しました。

まず最初に、西園先生から、「摂食障害」について基本的な説明がありました。摂食障害には、大きく、神経性無食欲症(拒食症) Anorexia nervosa と神経性大食症(過食症) Bulimia nervosa があります。

代表的な症状として、拒食症では、「体重だけで自己評価が決まる」「自分の内的感情の気づきにくさ」、過食症では「失コントロール感」などが挙げられ、『ダイエットが高じているだけなのでは』といった表面的な理解では不十分であり、症状の背景には深刻なこころの問題があることが指摘されました。

また、100年前のイギリス人医師ウィリアム・ガル先生(拒食症の命名者)が、看護師につきっきりで食事をさせ、体を温

めて治療させたことや、250年近く前の江戸時代の香川修徳という医師が治療法として、「不食(拒食症)は、強いて治せざるを以て、真の治法と為す(食事や薬の強要ではなく、しっかり見守ることで治す)」と当時の治療法を記し残したこと等が紹介され、摂食障害は現代だけでなく、昔からみられる疾患であることのお話がありました。

最後に、「回復とは、回復を助ける治療とは?」について、研究での知見を交えて解説されました。米国での重症例の追跡研究の結果から、部分回復(体重・月経の回復)は、完全回復(心理面の回復)に先立って生じる事が確認されていること、従って短期では完全回復率は低いが、2年～8年後には目覚ましく回復率の上昇がみられること、また、幅が狭くワンパターンに陥っている日常生活を、ガイドドセルフ(指導付きセルフヘルプ)という考え方を活用し、当事者が主体性を持ちながら変えていくことが、回復の大きな助けになること等の説明をいただきました。

講演の終わりには、日本に摂食障害の専門病院や摂食障害協会を早急に設立する必要性のご紹介もありました。当事者、ご家族、専門家が協働し、摂食障害という課題に取り組んでいける体制・仕組みづくりを早期に実現する必要性を改めて感じました。

講演終了後のアンケートでも「当事者の家族として、今後の参考になりました」「わかりやすかった」といった声が寄せられるなど、充実した講演会となりました。

(精神行動医学研究分野 新村 順子)

### ■第7回都民講座(平成26年1月30日) 『コンドロイチン硫酸の謎 —膝痛と神経再生—』

講師：東京都医学総合研究所

神経回路形成プロジェクトリーダー 前田 信明  
愛知医科大学医学部 教授 武内 恒成

本年1月30日、最近サプリメントとして注目されているコンドロイチン硫酸をテーマに都民講座を開催いたしました。本講座では、まず前田が「コンドロイチン硫酸とは、どういうものか?」という演題で、コンドロイチン硫酸の構造、ヒアルロン酸やグルコサミンとコンドロイチン硫酸の関係等について、基礎的なお話をいたしました。また、コンドロイチン硫酸の膝痛緩和効果に関しては諸説あり、確固とした結論はまだ出ていないことをご説明しました。次に、武内先生には、コンドロイチン硫酸合成酵素の一つ、CSGalNAC1(T1)に関する最新の研究成果を解説して頂きました。T1遺伝子を欠損したマウスにおいては、コンドロイチン硫酸の合成量が減少し、軟骨や骨の形成が異常になること、さらに、脊髄損傷部における軸索再生が著しく亢進していることが説明されました。

会場はほぼ満席となり、講演後の質疑応答では専門的なも



のを含む多くの質問が寄せられ、活発な議論が行われました。また、講演会終了後のアンケートには、「コンドロイチン硫酸が軟骨のみならず、全身で重要な役割を果たしていることがわかった」、「軸索再生への応用を期待している」などの感想が寄せられ、大変、有意義な講演会になったと考えております。

(脳発達・神経再生研究分野 前田 信明)

## ●開催報告●

■第8回都民講座(平成26年2月26日)

### 『お酒と心の健康 —依存のリスクに気をつけて—』

講師: 東京都医学総合研究所  
依存性薬物プロジェクトリーダー 池田 和隆

本講座では、アルコール依存のリスクを中心に、お酒と心の健康について解説しました。まず、お酒の功罪として、アルコールと健康リスクとの関係が「カーブと呼ばれ、少しのアルコールは健康リスクを低下させますが、アルコールの量が多くなれば健康を害することを紹介しました。つまり適量が大事なのですが、実はその適量が個人でまちまちであり、その個人差には遺伝子配列が深く関わっています。次に、依存症について、アルコールに限らず、乱用されている薬物やギャンブル依存など物質によらない依存症も挙げ、依存症の範囲が広がっていることを説明しました。そして、アルコール依存を防ぐために、「お酒を飲み過ぎてしまう相手とは飲まない」などの11のコツを紹介するとともに、依存症の心配がある時



でも新しい依存治療薬の可能性について取り上げ、具体的には、G蛋白質活性化型内向き整流性カリウムチャネルを標的とした薬について、生体外実験、動物実験、臨床試験の結果を解説しました。

2013年12月にアルコール健康障害対策基本法が成立し、国、地方公共団体をはじめ国民全般でアルコールによる健康障害の軽減に取り組むことになりました。アルコール関連問題の研究が進み、飲酒に関する正しい知識を持つ人が増えて、楽しくお酒と付き合えるようになれば幸いです。

(精神行動医学研究分野 池田 和隆)

## 『第7回 国際シンポジウム』

主催: こどもの脳プロジェクト リーダー 林 雅晴  
主席研究員 佐久間 啓

去る2014年2月21日に、こどもの脳プロジェクト主催で第7回都医学研国際シンポジウム「発熱、炎症とてんかん Fever, Inflammation, and Epilepsy」を開催させていただきました。発熱や炎症に関連するけいれん性疾患について臨床神経学・遺伝学・免疫学といった様々な角度から研究を行っている7名のエキスパートを国内外より招聘しご講演をいただきました。

私たちはてんかんなど小児神経領域における common diseases における免疫系の関与に興味



を持って研究を進めております。これらの疾患は臨床的・社会的に大きな問題となっておりますが基礎研究という視点からの注目度はまだまだ低いのが現状です。そこで bedside と bench の連携が加速することを期待してこのようなシンポジウムを企画しました。

企画にあたり最も不安だったのは、自分に国際シンポジウムを主催するだけの“器”があるだろうか?という点でした。私のように国際的には全く無名の人間からの招聘に海外の研究者たちが応えてくれるかどうか最初は半信半疑でしたが、国際学会に参加した際に著明な研究者たちにアポなし突撃を繰り返して名刺を配った努力(?)が、この時ほど報われたと感じたことはありませんでした。

また都医学研国際シンポジウムでは初めての試みとして一般公募によるポスターセッションを企画し、17題の興味深い演題が集まりました。おかげで多くの若手の先生方が積極的に討議に加わり、シンポジウムに活気を与えたと感じております。

最後にシンポジウムの企画・進行にご尽力いただいた全ての方々にあらためて深謝いたします。

(脳発達・神経再生研究分野 佐久間 啓)

## 編集後記

上北沢の桜に彩られ気持ちも新たに平成26年度が始まりました。都医学研 NEWS 第13号の発刊です。巻頭特集では、昨年度東京都職員表彰【研究・発明発見部門】を受賞した小池研究員に、手足口病の原因となるエンテロウイルス71の感染機構を解明して作製できたマウスモデルを紹介していただきました。ワクチンや抗ウイルス薬の研究開発への寄与が望まれています。研究紹介では、統合失調症、C型肝炎、H5鳥インフルエンザ、ファブリー病、H5N1高病原性鳥インフルエンザについて、病態解明から診断法や治療薬の開発へと進展が期待される研究がわかりやすく紹介されています。さらに、都民講座、国際シンポジウムの報告も掲載されています。都医学研が都民の医療と福祉の向上をめざして進めている取り組みの一部ではありますが、ご一読いただければ幸いです。(R.T.)

# 都医学研 NEWS

Apr. 2014 No.013

平成26年4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

