

都医学研 NEWS

Oct. 2015 No.019

CONTENTS

- ◆ 特集 1
 - ・ 糖尿病性神経障害の成因解明と治療戦略
- ◆ 研究紹介 3
 - ・ 遺伝性パーキンソン病の発症を抑える仕組みの一端を解明
～パーキンソン病の発症原因の解明につながる発見～
 - ・ Aβではなく、APPがタウの細胞間伝播に関与する
- ◆ 開催報告 5
 - ・ 第2回都民講座
 - ・ 第3回都民講座
 - ・ 夏のセミナー
 - ・ 第19回サイエンスカフェ 8
- ◆ 編集後記 8

糖尿病性神経障害の成因解明と治療戦略



糖尿病性神経障害プロジェクトリーダー

さんご かずのり
三五 一憲

はじめに

私は昭和63(1988)年に横浜市立大学医学部を卒業し、生理学の大学院に進学しました。父が開業医だったこともあり周囲から同じ臨床の道へ進むことを期待されていましたが、当時は反発心故か基礎研究の世界を覗いてみたいという思いに駆られたのです。しかし指導教授の竹中敏文先生が「医学を勉強してきたのだから、臨床を経験しておいた方が研究の視野が広がると思うよ。」と臨床研修を勧めて下さり、糖尿病と消化器疾患を専門とする内科で1年間勉強しました。入院患者さんの4割近くが糖尿病もしくはその予備群で、慢性合併症の進行により足切断や透析導入となった患者さんを担当する機会もあり、主治医として「糖尿病合併症の怖さ」を体感しました。竹中先生が実験糖尿病ラットを用いて軸索輸送^{*1}の障害メカニズムを研究されていたこともあり、多彩な臨床症状を呈する神経障害に自ずと興味を抱き、堀江秀典先生はじめ教員の方々のご指導を仰ぎながら大学院での研究課題として取り組みました。

その後、米国立衛生研究所(NIH)、国立健康・栄養研究所、東京都神経科学総合研究所(平成23年、都医学研に統合)で糖尿病や末梢神経の研究を続け、今年度からは、都医学研の第3期プロジェクト研究課題の一つとして「糖尿病性神経障害」を担当することになりました。振り返れば病棟での経験なくして研究の継続・進展は困難であったことは明白で、初心を忘れずに「ストップ・ザ・糖尿病合併症」をスローガンに掲げ、研究、教育、普及広報活動等に力を注いでおります。

糖尿病性神経障害とは？

糖尿病に特有の慢性合併症として、網膜症、腎症、神経障害が知られています。それぞれ失明、腎不全による透析導入、足切断の原因疾患として上位を占めていますが、各臓器・組織の障害がかなり進行するまで異常を自覚できないことがこの合併症の厄介な点です。この中で神経障害が最も早期に出現し、血糖のコントロールが悪い患者さんほど進行が早いことが統計上から示されています。主に末梢の感覚ならびに自律神経の障害が臨床症状として顕在化することにより、患者さんのquality of life(生活の質)を著しく低下させます。痛みやしびれは感覚神経の障害によって生じ、不眠やうつ状態に陥るほど激しい場合もありますが、これらの刺激症状は神経線維がまだ生き残っていることを示すものです。さらに神経の変性・脱落が進むと、逆に痛みを感じにくくなります(感覚鈍麻)。足の怪我や火傷に気がつかず、そこに血流の障害や感染が加わることによって壊疽(えそ)^{*2}を生じ、切断に至るケースも少なくありません。また全身に広く分布する自律神経が障害されると、立ちくらみ(起立性低血圧)、不整脈、胃腸障害(繰り返す便秘や下痢)、排尿障害、性機能障害等を引き起こします。

糖尿病性神経障害は末梢神経疾患の中で頻度が高く、私が理事を務めている日本末梢神経学会においても重要な検討課題の一つです。最近では糖尿病と中枢神経疾患、特に認知症との間にも密接な関連があることが明らかになってきましたが、これに関してはまたの機会に取り上げたいと思います。

神経障害はなぜ起こる？

現在想定されている糖尿病性神経障害の成因を図1にまとめました。網膜症や腎症では、毛細血管などの細い血管における血流が悪くなること(細小血管障害)が発症に深く関与しています。神経障害ではこの細小血管障害に加えて、末梢神経を構成するニューロン(神経細胞)やシュワン細胞における代謝異常も重要な成因となること、また各代謝異常の間や代謝異常と細小血管障害との間に密接な相互作用が存在することが報告されています。

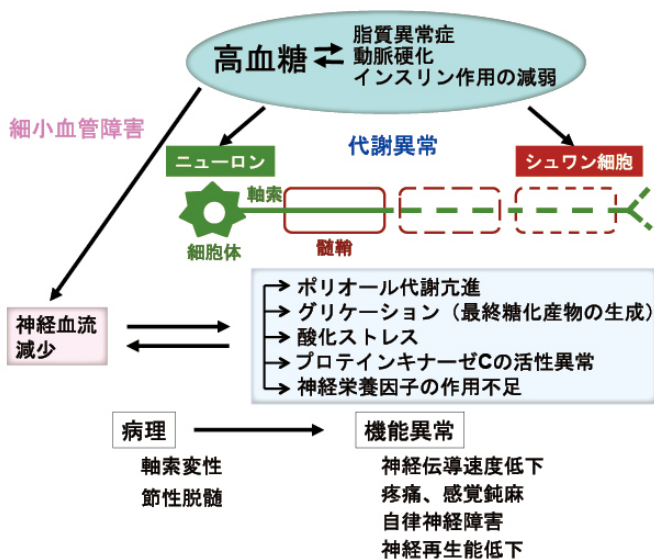


図1 想定される糖尿病性神経障害の成因

ニューロンの細胞体から伸びる軸索は、痛み等の感覚を脳や脊髄(中枢神経)に伝えるとともに、中枢神経からの情報を筋肉や内臓等の効果器官に送ります。シュワン細胞は末梢神経系のグリア細胞で、ニューロンの生存と機能維持にかかわる多数の栄養因子、保護因子を産生するとともに、軸索を取り巻いて髄鞘を形成します。髄鞘は、神経活動が軸索内を速やかに伝わる上で重要な役割を担っています。高血糖状態の持続および糖尿病に伴う脂質異常症、動脈硬化等が末梢神経における細小血管障害や代謝異常を引き起こし、軸索の変性や髄鞘の脱落(脱髄)といった病理変化をもたらすことによって神経機能の低下に至ると考えられています。しかしながら具体的な発症メカニズムに関しては未だに不明な点が多く、成因に基づいた有効な治療法の確立には結びついていないのが現状です。

私たちはプロジェクト研究課題の一つとしてシュワン細胞における代謝異常に注目し、これまでに樹立した種々のシュワン細胞株を用いて神経障害の成因解明と治療法開発に取り組んでいます(図2)。

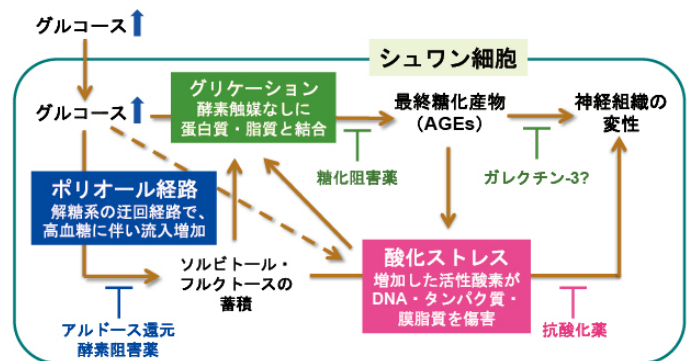


図2 糖尿病性神経障害の成因—シュワン細胞における代謝異常

ポリオール代謝亢進: 高血糖に伴いシュワン細胞内に取り込まれるグルコース(ブドウ糖)の量が増えると、**アルドース還元酵素 (aldose reductase: AR)**が活性化されてポリオール代謝経路への流入が増大し、ソルビトールやフルクトース(果糖)が蓄積します。ソルビトールの蓄積により細胞内浸透圧が上昇したり、細胞膜機能に重要なミオイノシトールやタウリンの取り込みが阻害されます。またフルクトースの代謝産物は、後述の**グリケーション**や**酸化ストレス**を誘導することが示唆されています(都医学研NEWS No. 010号参照)。

私たちはマウス由来のシュワン細胞株 **IMS32**を高グルコース濃度で培養することにより、細胞内ソルビトール・フルクトース量が著しく増加することを報告してきました。現在大日本住友製薬(株)との共同研究により、IMS32を用いて新規AR阻害薬ラニレスタットの薬効とその作用メカニズムを検討しています。ラニレスタットは従来のAR阻害薬に比べ、より低用量で実験糖尿病ラットの神経障害を改善することが明らかにされています。現在進行中の臨床治験に加え、本研究によりラニレスタットの作用メカニズムが詳らかになれば、神経障害治療薬としての臨床応用に大いに貢献しうると期待しています。

グリケーション: 過剰のグルコースが酵素の触媒を介さずに蛋白質や脂質と結合してしまう現象で、この反応が進むと**最終糖化産物 (advanced glycation end-products: AGEs)**が形成され、細胞の構造や機能に障害をもたらします。私たちはラット由来のシュワン細胞株 **IFRS1**を用いた研究の結果(塚本等、Neuroscience Research 2015)から、AGE受容体の一つである**ガレクチン-3**がAGEsを処理し、その毒性を減らすことによってシュワン細胞を保護するのではないかと考え、さらにそのメカニズムの解明に取り組ん

でいます。

酸化ストレス：細胞内に取り込まれた酸素の代謝過程で生じる反応性の高い分子（**活性酸素**）は、DNA、タンパク質、膜脂質などに傷害を与えます。高血糖による酸化ストレス亢進の原因として、グルコース自体の酸化、ポリオール代謝亢進やグリケーションによる抗酸化物質の減少や活性低下等が密接に関連しているものと考えられています。

私たちはIMS32やIFRS1を用いて、ポリオール代謝、グリケーション、酸化ストレス相互の関連性を明らかにするとともに、愛知学院大学（加藤宏一教授）との共同研究により種々の物質、薬剤の抗酸化ストレス作用を検討しています。

おわりに

患者さんの生命をも脅かす深刻な合併症であるにもかかわらず、糖尿病性神経障害の基礎研究に従事する研究者・

医師は網膜症や腎症に比べ極端に少なく、「絶滅危惧職種」とも言われています。当プロジェクトでは若手研究者の育成とともに、東京慈恵会医科大学（宇都宮一典教授）、弘前大学（水上浩哉教授）、愛知学院大学等との共同研究を推進し、成果を国内外へ発信していくことによって、神経障害研究の活性化を目指します。

また神経障害をはじめとする慢性合併症に対する有効な治療法が確立されていない現状では、食事療法と運動療法を主体とする血糖のコントロールが欠かせません。そこで私は研究の傍ら、都民講座や都医学研ホームページ「**身近な医学研究情報**」をはじめとする普及広報活動、また大学の非常勤講師として学生教育（病態代謝生理学、臨床栄養学）にも携わってきました。これらの活動を今後さらに実りあるものにしていきたいと考えておりますので、都民の皆様からのご支援やご助言を頂ければ幸いです。

【用語説明】

※1 軸索輸送

軸索にはタンパク質の合成器官であるリボソームが存在しないので、軸索の構造や機能を維持するには、ニューロンの細胞体で合成したタンパク質を軸索の終末まで運搬する必要があります。この機構を軸索輸送（順行性輸送）とよぶ。逆に軸索の終末で取り込まれた物質を細胞体に運ぶ逆行性輸送の機構も存在し、ともに微小管と呼ばれるレールの上で物質が運搬される。

※2 壊疽（えそ）

感染症や血流障害によって壊死に陥った組織が腐っていくことで、放置すると感染が全身に拡がり敗血症で死亡する場合もある。

研究紹介

遺伝性パーキンソン病の発症を抑える仕組みの一端を解明 ～パーキンソン病の発症原因の解明につながる発見～

米国科学誌「Journal of Cell Biology」にユビキチンプロジェクトの松田憲之副参事研究員らの研究成果が発表されました。

ユビキチンプロジェクトリーダー 松田 憲之

筆者らは徳島大学の小迫英尊教授との共同研究によって、遺伝性パーキンソン病の発症を抑えるタンパク質 Parkin が ATP を合成できない品質の悪い異常なミトコンドリアに移行するメカニズムを研究し、リン酸化されたユビキチンの鎖（リン酸化ユビキチン鎖）と結合することで Parkin が異常ミトコンドリアへ移行することを明らかにしました。本発見は、遺伝性パーキンソン病が何故発症するのかという原因の解明につながる成果です。

1 研究の背景

パーキンソン病は、神経伝達物質であるドーパミンを産生する神経細胞が失われることにより、安静時のふるえや歩行障害・姿勢保持障害・動作緩慢などの運動障害が起こる病気

です。病状が進行すると自律神経障害、記憶力低下などの認知機能障害、幻視やうつなどの精神症状が表れることもあり、自立した生活が困難になる危険性があります。パーキンソン病は日本国内だけでも15万人を超える患者がいる難治性の神経変性疾患であり、また高齢者ほど患者数が多く、65歳を超えると1%以上の人が罹患するといわれています。高齢化が進むにつれて患者数は増え続けており、病気が発症する仕組みの解明が社会的に強く求められています。

2 研究成果の概要

筆者らは、パーキンソン病の発症を抑制する因子PINK1とParkinに着目して研究を続けています。2008年にアメリカの研究グループが「異常なミトコンドリアに Parkin が移行して

異常ミトコンドリアの分解に導く」ことを報告し、2010年に筆者らを含む複数の研究グループが「異常なミトコンドリアに Parkin が移行するためには PINK1が必須である」ことを報告しました。その後も筆者らは研究を継続し、1) PINK1と Parkinが協調して異常ミトコンドリアをユビキチン化して処分していること、2) その経路が破綻して異常なミトコンドリアが増加すると遺伝性パーキンソン病の発症につながることを明らかにしてきました。一方で Parkin と PINK1 は安定的に結合するわけではなく、Parkin が PINK1 依存的に異常ミトコンドリアに移行する仕組みは積年の謎でした。

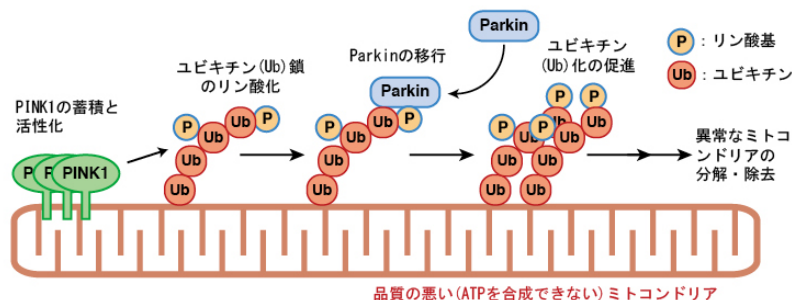
本研究では Parkin が細胞内で異常なミトコンドリアに移動する理由を、「リン酸化ユビキチン鎖」という分子によって解明しました。筆者らは PINK1 がユビキチンにリン酸を付加することを昨年(2014年)に発見していましたが、今回、異常なミトコンドリア上でユビキチンが鎖状に連結され、このユビキチン鎖がPINK1によってリン酸化されたものが

Parkin と直接結合し、その結果 Parkin が異常なミトコンドリアに移行することを示しました。遺伝性パーキンソン病ではPINK1はユビキチン(鎖)をリン酸化できずにParkinを連れてくることができません。その結果、異常なミトコンドリアが除去されずに細胞内に蓄積してパーキンソン病が発症すると考えられます(図参照)。つまりPINK1とParkinとリン酸化ユビキチン鎖が遺伝性パーキンソン病の発症を抑えていることがわかりました。

3 発見の意義

本研究はパーキンソン病の発症する原因を分子レベルで明らかにしたのですが、例えばリン酸化ユビキチン鎖に由来する信号を捉えて、パーキンソン病の発症につながりかねない‘ミトコンドリア異常’を高感度で検出することなど、将来は応用的な側面も期待できます。

<図：本研究で明らかにした Parkin が異常ミトコンドリアへ移行する仕組み>



上記のシステムが上手く働かないと、本来は除去されるべき細胞内の異常なミトコンドリアが取り除かれませんが、脳内に品質の悪いミトコンドリアが蓄積して、パーキンソン病が発症すると考えられます。

参考文献

Kei Okatsu, Fumika Koyano, Mayumi Kimura, Hidetaka Kosako, Yasushi Saeki, Keiji Tanaka, Noriyuki Matsuda. Phosphorylated ubiquitin chain is the genuine Parkin receptor. *J Cell Biol.* 2015;0413, 209 (1):111-28. doi: 10.1083/jcb.201410050.

Aβではなく、APPがタウの細胞間伝播に關与する

国際科学雑誌「Acta Neuropathologica」オンライン版に、長谷川成人参事研究員らの研究成果が発表されました。

認知症・高次脳機能研究分野 分野長 **長谷川 成人**

1 研究の背景

アルツハイマー病は、物忘れなどの記憶障害からはじまり、その後、物忘れ妄想、徘徊などの症状が出現します。さらに悪化すると、介助が必要になるなど自分のことができなくなり、最終的には寝たきり状態になる進行性の認知症です。脳にアミロイドβ (Aβ) からなる老人斑とタウが異常となった神経原線維変化の2つの病変が出現するのが特徴です。アルツハイマー病の原因は未だ不明ですが、1991年、A

βの前駆体タンパク質 (APP)の異常で発症する症例が発見されたことから、Aβがその原因であるとする「アミロイド仮説」が提唱され広く受け入れられてきました。しかしながら、90%以上の患者は遺伝子異常がない孤発性です。また、Aβよりもタウ病変の広がり方が臨床症状と強い相関を示すことが示されています。さらに近年、細胞やマウスの実験で、タウ病変が細胞間を伝播して広がるのが病気の進行の原因であるとする考えが注目されています。

これまでAβとタウの関係を示そうとした報告は山ほどありますが、いずれも明確な関連は示されていません。そこで我々は、Aβだけでなく、その前駆体タンパク質APPとタウの関係について、神経系培養細胞を用いて検討しました。

2 研究成果の概要

培養細胞にタウを発現させてしばらく培養しても、タウは異常になりません。また、その細胞に異常型タウ（試験管の中で人工的に線維化したタウ）を添加しても、大きな変化は起こりませんでした。さらに、異常タウと一緒にAβを培地中に添加しても、細胞内のタウが異常になることはありませんでした。一方、膜タンパク質であるAPPを細胞に発現させてから異常型タウを添加すると、APP発現細胞の表面にタウが結合する像が観察されました。さらに培養を続けると、その細胞内に異常リン酸化タウの蓄積が観察されました(図)。電子顕微鏡でそのタウを観察すると、患者の脳内にみられるような線維状構造をとっていることも確認されました。欠損体を用いた実験から、異常型タウの細胞内への取り込みにはAPPの細胞外ドメインが必要であることも分かりました。

3 発見の意義

以上の結果は、異常型タウがAPPの細胞外ドメインを介して細胞に取り込まれ、それが細胞内の正常タウを変換することによってタウが蓄積する可能性を強く示唆します。これ

まで、Aβとタウの関係ばかりに注目が集まっていますが、タウの病変の広がりにはAβではなく、その前駆体APPが関わっている可能性が高いと考えられます。この研究の発展により、APPを標的とした異常型タウの細胞間伝播制御という認知症に対する新しい創薬が期待されます。

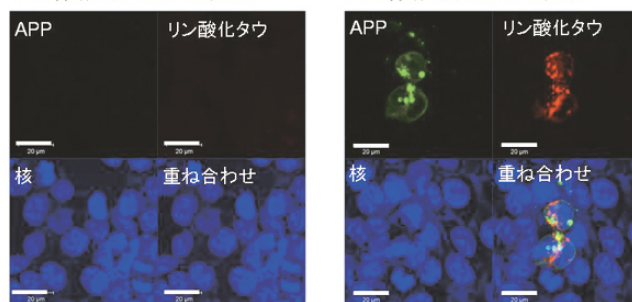
参考文献

Takahashi M, Miyata H, Kametani F, Nonaka T, Akiyama H, Hisanaga S, Hasegawa M. Extracellular association of APP and tau fibrils induces intracellular aggregate formation of tau. *Acta Neuropathol.* 2015;06, 129 (6):895-907. doi: 10.1007/s00401-015-1415-2

<図>

タウを過剰発現させ、
タウ線維を添加した細胞

タウとAPPを過剰発現させ、
タウ線維を添加した細胞



タウだけ発現させた細胞に異常タウを添加しても、異常タウはほとんど蓄積しない(左図)。タウとAPPの両方を発現させた細胞に異常タウを添加すると、APP発現細胞に異常タウ蓄積病変が検出された(右図)。APPが異常タウの受容体のように働いて取り込みを促進し、細胞内のタウを異常型に変換した。

●開催報告●

■ 第2回 都医学研 都民講座 (平成27年6月4日実施)

「マウスと日本人」

今回は、「マウスと日本人」というタイトルの講演をさせていただきました。この講演のモチーフは、友人の城石博士らの「私たちが医学研究で用いている最も標準的な実験用マウス、C57BLのゲノムの中に江戸時代の愛玩用マウスの遺伝子が存在する」という発見でした。江戸のマウスの遺伝子が現在の実験用マウス中に脈々と流れている、これはマウスの研究者にとっては胸がわくわくする壮大な口マンです。このお話に、私が30年間携わってきた「実験用マウスの歴史と成り立ち」、そして「ヒトの随伴動物であるマウスから見た日本人の祖先」を加えた3つの話題を組み合わせた面白いかなど考えたのです。講演で一番言いたかったことは、「江戸の遊び心が現在の実験用マウスの基礎を作った」ということでしたが、うまく聴衆の方々に伝わったでしょうか。

日本人は、マウスやラットを「鼠」という言葉で一括りにしま

講師：東京都医学総合研究所 研究員 米川 博通

す。実験用マウスができる前は、鼠は憎むべき害獣でしかありませんでした。その一方、鼠は地名や色に沢山出てきますし、文学でも良く取り上げられています。「憎いけれども可愛い」というのが日本人の鼠に対する感情でしょう。この相反感情はどこから来るのか、これを考えていただくのも目的の一つでした。



医学研の都民講座はヒトの病気に関するテーマが多いのですが、今回はそれと少し違ったテーマにしてみました。内容を少し盛り込み過ぎてご理解いただいたかどうか若干心配でしたが、後にアンケートを読ませていただき、概ね好評だったのでほんの少し安心をしました。

■ 第3回 都医学研都民講座 (平成27年7月15日実施)

「歩行の科学からみた認知症とパーキンソン病」—高齢者の脳の健康と転倒予防のために—

講師：東京都医学総合研究所 副参事研究員 内原 俊記
講師：東京医科大学 医学教育学分野 教授 三苦 博
講師：順天堂大学医学部附属静岡病院 脳神経内科 教授 大熊 泰之

二足歩行といいますが、両足が地についたままでは前進できません。片足立ちでバランスをとりながら残った足を踏み出すという動作を交互に繰返すのが歩行で、極めて複雑な神経機能であることがわかります。

三苦博教授(医学教育学)は歩行分析機器の軽量化に成功し、臨床応用されています。前半で、歩行の神経メカニズムをわかりやすくお話しいただき、この機器のデータを示しながら、その乱れが加齢や認知症に伴って起こってくる様子をご説明下さいました。歩きにくくなっても、訓練で代償する能力が脳には備わっているとお話には眼を開かれました。

後半は、パーキンソン病臨床の第一人者、大熊泰之教授(脳神経内科)に実際の患者さんに即してお話いただきました。パーキンソン病の薬が効きにくい症状の一つがすくみ足などの歩行障害です。同様の症状でお悩みの方からのご質問も会場から頂戴し、外来では十分に聞けない病気の仕組みや対処についても具体的なお話を伺うことができました。

猛暑にもかかわらず満員となった会場は、両教授の巧みなお話に引き込まれて静かな熱気に包まれました。普段は意識しない歩行の中に、奥深い科学と役に立つ臨床があることを考え直す、密度の高い機会を都民の方々と共有できたとすれば幸いです。抽選に漏れてご参加いただけなかった多数の方々にこの場を借りてお詫びすると共に、今回の都民講座を成功に導いて下さった関係者の御尽力に篤く御礼申し上げます。

(認知症・高次脳機能研究分野 内原 俊記)



内原講師



三苦講師



大熊講師

■ 都医学研夏のセミナー

『難病の地域ケア看護コース』

難病保健活動を確実に創める・推めるために
—「難病法」施行元年「難病対策地域協議会」を活用しよう—

6月15日から19日までの5日間にわたり開催しました第41回都医学研夏のセミナー「難病の地域ケアコース」は、北海道から沖縄までの全国の保健所等保健師49名の方にご参加いただき、無事に終了することができました。

このセミナーは、東京都神経科学総合研究所に社会学研究室—看護学チームが誕生した1974年以来、つまり我が国で難病対策要綱が制定された翌年から毎年1回、欠かすことなく開催してきましたが、難病の地域ケアシステムづくりを担う全国の保健師等のみなさんに対して研究成果を普及したり、帰納的な実証研究の場となってきました。この間、在宅医療の制度化、介護保険制度、障害者総合支援法の創生など、難病の地域ケアシステムにかかわる国の制度は大きく変わり、本年1月には「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行されました。本法の施行に伴い指定難病(医療費助成の対象となる疾患)の数は56疾患から306疾患に増えましたが、それ以外の

難病ケア看護プロジェクト 主席研究員 小倉 朗子

施策の変更については、国や各都道府県が目下検討中です。

このような中、国と各地の難病施策や難病保健活動のこのについて参加されたみなさんと共有すると共に、「難病の地域診断ツール」の試用により各地の難病療養の課題とその対策を検討することで、今後の各地での保健活動を展望しました。

介護保険や障害施策に基づくサービスが民間事業者に委ねられている現在、地域全体の在宅医療・療養体制の整備・サービスの質の保障における行政の役割は大きくなっています。とかく日頃は見えにくい保健師の活動ですが、特定の個人への支援に加えて療養しやすい地域をつくる保健師・保健行政の役割が今後も推進されるよう、引き続き研究の立場からも保健師のみなさんとスクラムを組んでいきます。



臨床教育コース『神経病理ハンズオン』

本年度も、7月27日から4日間コースで神経病理ハンズオンを実施しました。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標本を実際に手に取って観察するハンズオン式の実習であり、4日間で多数例を経験できる短期集中カリキュラムを提供しています。また、デジタル教材を併用しているところも特徴です(植木さん、八木さんが作成)。

受講者は精神科医3名、神経内科医2名、小児科医1名、獣医師1名、医学部生1名の計8名で、比較的若い受講者が多く和気あいあいとした雰囲気で行われました。

講師は神経病理解析室の新井信隆・副所長、関絵里香・技術研究員(写真、黄色姿)が務め、私は供覧標本や資料の準備などを担当しました。

初日は、脳のマクロ実習や基本的な病変の見方についての

神経病理解析室 研究員 小島 利香

実習を行いました。

二日目以降は、石澤圭介先生(埼玉医大病理講師)、原田一樹先生(防衛医大法医学准教授)を特別講師にお招きし、様々な神経変性疾患の代表的症例の解説に加え、頭部外傷などの多岐にわたる疾患の神経病理を学習しました。受講者の方からも積極的に質問が出たり、熱心にノートをとる様子から関心の高さを伺うことが出来ました。

今回のセミナーが、ご参加いただいた皆様のご活躍にお役立て頂ければ幸いです。



基礎・技術コース『睡眠研究における実験解析技術の習得』

7月13日から7月16日までの4日間にわたり、恒例となった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実施しました。脳波測定・解析という生理学的手法は、睡眠研究を進める基本としてだけでなく遺伝子改変動物の表現型を調べるなど他の分野からも要求が増えてきていますが、体系的研修を受ける機会が少なくなってきました。

そこで夏のセミナーでは、睡眠科学を目指す学生・若手研究者を中心に多くの方々に睡眠覚醒判定の標準となる手法を体験してもらう機会を提供しています。

今回は、昨年度のセミナー後のアンケート集計をもとに、生理学的手法に絞って、できるだけ参加者自身で手を動かして体験してもらうという点を重視して行いました。今年も定員

睡眠プロジェクト 副参事研究員 児玉 亨

いっぱい6名が参加され、開催責任者としてはしっかりとした手応えを感じております。

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有り、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確信しております。来年以降も、基礎研究を考えている研究者の要望に添った形で同様のセミナーを続けていきたいと考えています。



基礎・技術コース『神経系への遺伝子導入』

7月13日から5日間、神経細胞への遺伝子導入に関するセミナーを開催しました。神経細胞に外来遺伝子を導入することは、神経細胞の機能解析に役立ちます。例えば、蛍光蛋白を発現させておけば神経細胞が形態を変化させながら移動する様子を実時間で観察でき、脳形成のメカニズムを明らかにすることができます。また、ある遺伝子産物を欠落あるいは減少させることや、逆に増やす事もでき、その結果からその遺伝子が神経細胞に果たす役割を明らかにできます。さらに最近、光で活性化する膜蛋白を導入して、光で特定のニューロンの働きを制御することで、そのニューロンの生理的な意義を明らかにできます。

当研究室では、遺伝子導入の方法として主に子宮内エレクトロポレーション法とウイルスベクター法を用いています。今

神経細胞分化プロジェクトリーダー 岡戸 晴生

回のセミナーは、サル脳にウイルスベクターの利用を計画している研究者と、内科の臨床をしている方の2名が受講しました。実際に、子宮内エレクトロポレーションとアデノ随伴ウイルスの作製に関する基礎的な実験をやっていただきました。とくに前者ははじめてのことで大変であったと思いますが、意欲的に取り組んでいただき、有意義であったと思います。アンケートでは、もっと当研究室の実際の研究の話が聞きたかったとのご意見もあり、次回はその点を改善したいと思います。



■ 第19回 サイエンスカフェ (平成27年8月2日実施)

脂質代謝プロジェクトリーダー 村上 誠



「あぶら」という漢字には「油」と「脂」があります。この違いをご存知でしょうか？油は植物由来、脂は動物由来のもの？間違っていないかもしれませんが、残念ながら正解ではありません。魚の「あぶら」には「油」を使います。正解は、油は常温で液体、脂は常温で固体の脂質（定義：炭化水素鎖が連なる生体分子）を指します。飽和脂肪酸は融点が高いため固まり易く、不飽和脂肪酸は融点が低いので常温では液体です。一般に、植物油はオレイン酸やリノール酸、魚油はEPAやDHAなどの不飽和脂肪酸を多く含むので液状化し、獣肉はパルミチン酸やステアリン酸などの飽和脂肪酸が多いので固まるのです。これは細胞を形作る膜も同様です。流動性・柔軟性の高い膜は細胞の活動に重要です。飽和脂肪酸が増えると細胞膜は固く柔軟性を失い、不飽和脂肪酸が多くなると流動性が増して柔軟性に富む膜になります。最近の生命科学で流行している領域に「膜ストレス」がありますが、飽和脂肪酸による膜ストレスの本態は、単純にこのような脂肪酸の物性に起因するものと考えられます。

今回のサイエンスカフェでは初めて脂質に焦点を当て、「あなたの油（脂）は大丈夫ですか？」というテーマで開催しました。正井久雄副所長、研修生の小島和華さん、村瀬礼美さんに

よるピアノ、バイオリン、チェロの演奏に導かれ、老若男女合わせて27名の都民が会場に足を運ばれました。村上研究員によって脂質の基礎的な性質とその病気（動脈硬化、肥満、皮膚疾患等）との関連に関する講演を行った後、再び正井チームによる演奏会を挟んで、参加者を5つの班に分けて、脂質に関する簡単な実験を行っていただきました。実験は油脂の変性に関するもので、マーケットに氾濫している食用油（①新品と②数年間使い回したオリーブ油、③亜麻仁油、④ビタミンEを添加した亜麻仁油）に変性試薬（ラジカル発生剤）を添加して30分加熱後に試験紙で変性度を判定する、というものでした。どの油が最も変性しやすいか、おわかりですか？正解は、変性し易い順に②>③>①>④です。②は最初から変色していたので判定は容易でしたが、①と④の判定が難しかったようで、全班正解としました。なぜこの順番になるのか、もし興味があったら各食用油に含まれる脂肪酸の化学構造を見比べて考えてみて下さい。

オプションの実験として、希望者を対象に「貴方の皮膚の健康具合を判定してみよう」も行いました。皮膚の健康にはセラミドと呼ばれる脂質が必須です。セラミド代謝が乱れると表皮のバリアが壊れて皮膚から体内の水分が失われます。この代表的疾患がアトピー性皮膚炎です。経皮水分蒸散量（略してTEWL; trans-epidermal water loss）を測定する装置による「お肌チェック」を実施したところ、希望者が殺到して長蛇の列となり、主催者としては大成功でした。簡単な装置ですので、あなたもお肌チェックしてみませんか？

全体で2時間という限られた時間ながら、活気に溢れて大盛況なサイエンスカフェとなり、アンケート調査では大変好評でした。学術的には核酸、タンパク質、糖質と比べて影が薄い脂質ですが、今回の企画が都民の脂質に関する知識を少しでも深める機会になったようであれば幸いです。

編集後記

暑かった夏もすっかり姿を消し、秋の頃合いを感じる季節となりました。夏の間も医学研では活発に研究活動が行われ、また、様々な関連イベント（都民講座、夏のセミナー、サイエンスカフェ）も開催されました。

本号の特集、糖尿病性神経障害プロジェクト（三五プロジェクトリーダー）の研究は、糖尿病の合併症で多く見られる手足の痛みやしびれの原因を明らかにし、治療法を開発しようとする研究です。この研究に代表されるように、医学研では分子レベルから臨床までさまざまな研究活動が行われております。

本誌をお読みの方も、是非一度機会がありましたら、医学研のイベントにご参加いただき、医学研のことをより詳しくお知りになり、より健康な生活を送っていただけたら幸いと考える次第でございます。

(M.H.)

都医学研
NEWS

Oct. 2015 No.019

平成27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

