

# 都医学研 NEWS

Jan. 2018 No.028

## CONTENTS

◆ 特集	1
・ 年頭所感	
◆ 研究紹介	4
・ グラニューリン遺伝子変異を伴う家族性前頭側頭葉変性症における神経変性疾患関連タンパクの重複蓄積	
・ 思春期の孤独・孤立と自殺関連問題	
・ マウスMcm2~7ヘテロヘキサマー複合体は強力なDNA鎖のアニーリング活性を有する事を発見	
・ ユビキチン化基質をプロテアソームに運ぶ仕組み～疾患の発症機構解明につながることを期待～	
・ 脳梗塞の炎症が収束するメカニズムを解明～白血球治療薬による脳梗塞の悪化阻止を確認～	
◆ 開催報告	9
・ 第17回 都医学研国際シンポジウム	
・ 第4回 都医学研 都民講座	
・ 第5回 都医学研 都民講座	
◆ 第1回日本医療研究開発大賞(健康・医療戦略推進本部長賞)の受賞について	12
◆ 編集後記	12

## 年頭所感



所長 田中 啓二

謹賀新年! 昨年は社会を震撼させるような出来事が頻発し、将来に暗雲を感じるが多かった爽快とは裏腹の年でしたが、今年は明るい未来への希望が闊歩している年になることを願っています。さて私はこれまでことある毎に「科学は文化の象徴である」と強調してきました。最近、長友吉田賢右シニアリサーチフェロー(京都産業大学)は、「科学」と「技術」に関するさらに掘り下げた考察を展開し、科学をイメージする言葉として「基礎・大学・発見・理解・知識・知的探究心・文化」などを、そして技術を彷彿させる言葉として「応用・企業・発明・効用・商品・利潤追従・文明」などを挙げています。そして吉田氏は「科学と技術は、連続しているが別物である。しかし科学は技術を生み出す原動力である」と発言しています。とくに卓越した見識とと思いますのは、科学が知的探究心にもとづいた

発見であり文化の創出に貢献するのに対して、利潤追従と不可分である技術は発明であり文明興隆の基盤を形成すると喝破していることであります。科学と技術を明確に区別して「科学・技術」として同格とするか、「科学技術」即ち技術のための科学として後者を前者に従属させるかは、長年議論のあるところですが、科学が知的探究心という基礎(大学)に依拠しているのに対して技術は利潤追従という応用(企業)に直結していると、論じている点は含蓄ある主張と思われれます。この吉田氏の見解は、富の生産に結びつく応用研究が「悪」であるというような軽薄な考え方ではありません。技術開発による利便性の追求は社会発展の基盤になり、結果として資産の蓄積に結びつくことは、当然の対価として首肯すべきものであります。しかしながら吉田氏の発信は、最近、科学技術の重要性を喧伝する世論の風潮を背景に、戦略性を重視した目的達成型の出口志向型研究に大型の公的競争的研究資金がトップダウン的に投入され、他方、自由な発想に基づくボトムアップ型の基礎研究の研究費が大幅に枯渇している状況にやんわりと警鐘を鳴らしているように思われます。

資源の乏しい日本の未来戦略の要諦が科学技術の発展であることは自明であります。近年、その根幹たる日本の科学力の長期低落傾向に歯止めが掛からない状況が続いていることに憂愁を感じざるを得





ません。2017年、文部科学省科学技術・学術政策研究所が発表した日本の科学論文数や英国の高等教育専門誌が発表した「世界大学ランキング」などでの動向を見ますと、日本の学術疲弊は目を覆うばかりです。さらにライフサイエンスに関する国際的な情報サービス企業クラリベイト・アナリティクス(旧トムソン・ロイター)は、高被引用論文数、即ち発表論文の質においても日本の研究機関ランキングが大幅に低下していることを公表しました。一方、過去10年間の論文数の推移を見てみますと、日本の低下とは裏腹に、中国・韓国が4倍・2倍以上と破格に増加していること、そして欧米の主要先進国も着実に増加していることは見過ごすことのできない脅威であります。そして昨年度のNature誌には、日本の科学力衰退を揶揄するかのよう「日出ずる国の黄昏」との記事がでる始末であります。

英科学誌NatureはJapan特集号(2017年3月号)で、日本の研究論文数が低迷しているのは、ドイツや中国、韓国が科学予算を大幅に増やす中、日本は2001年以降横ばいであること、そしてまた過去十数年間、国立大学の法人化に伴う改革により運営交付金が毎年1%減額され続けていることで研究者の雇用が大幅に減少していることなどが研究力低下に拍車をかけていると、警告しています。実際、文科省が発表した科学技術白書(平成29年度版)は、イノベーション(技術革新)達成のための提言が大半を占めています。勿論、イノベーションのために研究資金が投入されることも有理であります。問題なのは、そのために基礎研究の資金が圧倒的に不足していることでもあります。おそらくこの状況が持続しますと、衰退の一途を辿る日本の科学力は、四半世紀後には凄まじい勢いで成長する中国の後塵を拝する可能性が高く、文化国家としての自信喪失に到ることが危惧されます。近年、ノーベル賞を毎年のように輩出する我が国は、世界でも傑出していますが、これらの成果の多くは四半世紀前の研究で得られたものばかりであり、このまま科学力の低迷が続

きますと、四半世紀後のノーベル賞受賞の栄誉の殆どはアジアの大国に委ねることに陥るかもしれません。この弱体化している日本の厳然たる現実を慎重に見極め、国家の品格(科学と文化はその象徴)を取り戻すためには、基礎研究費の充実が不可欠であります。これは、一見、予算の無定形なバラマキとの誹りを受けるかもしれませんが、基礎研究への投資こそが実は、科学力を向上させ、何よりも科学立国たる未来の日本を担う人材育成の根幹になると思われま

す。この状況に危機感を募らせ、日本の基礎研究の脆弱性に警鐘を鳴らしてきた、一昨年のノーベル生理学医学賞受賞者である大隅良典栄誉教授(東京工業大学)は、「一般財団法人大隅基礎科学創成財団」を平成29年に創立しました。財団HPを覗きますと、生物学分野で国や公的機関による助成がなされにくい基礎研究や定年・任期切れ等により継続が困難となる基礎研究を助成することが掲げられており、その本旨は、現在、日本で陽が当たらないいわば科学的弱者を救済することにあるように思われます。この財団が持続的に発展し人材育成と我が国の基礎科学浮揚の足場になることを期待したいと思っています。

さて文化が繚乱していない世界において基礎研究が軽視される風潮にあることは、それなりの理由があるように思われます。それは、技術はすぐに役に立つが、科学はすぐには役に立たないという単純な論理に根差しており、一見、科学が浪費(研究者の遊び)のように思われ、漠然とした不信を拭ききれないからであります。繁栄の象徴である富の創出に寄与することなく、ひたすら未知の解明に迫る基礎研究は、確かに一見遊びのように思われるかもしれませんが、しかし科学は人材育成の場を豊潤に提供するものであります。利益を度外視して自由に学問・研究に没頭することができることは、次世代を牽引する若人に無限の夢を与えることができ、基礎研究こそが眼前の利益を補って余りある「知の創出」に鋭く貢献することになるのであります。そして一見、無駄に見える基礎研究が後世の社会に

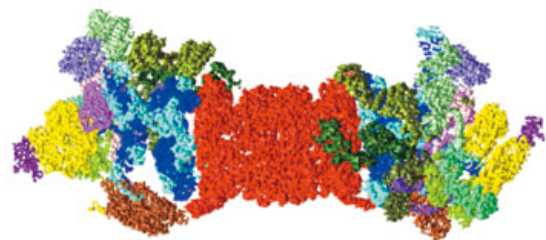


予想外の恩恵をもたらしてきた例は、科学史に散見できます。

一般に「基礎研究は（いますぐには）役に立たないものであるが、応用研究は直ちに役に立つものである」と考えられていますが、実際には、それほど単純には割り切れないと思われます。私の例をとって恐縮ですが、私は2017年創設の第1回日本医療研究開発大賞（健康・医療戦略推進本部長（内閣総理大臣）賞）を受賞しました。この賞は「医療分野の研究開発の推進に多大な貢献をした事例に対し、その功績を称えること」を目的として創設されたそうです。背景には、平成27年度に日本医療研究開発機構（AMED）が発足したことがあるようですが、受賞の連絡を頂いた時、喫驚して「創業などに資する貢献など何もしていないのに、私でよいのですか?」とお答えしたほど面食らいました。受賞タイトルは「プロテアソームの構造と機能の解明」であり、おそらく基礎研究に邁進してきた私の研究を知悉している友人たちも、私以上に驚いたと思います。「研究成果が分子標的薬を含めた抗がん剤開発の先駆けとなった」とのことでしたが、面映ゆいものでした。少し補足しますと、私はプロテアソームと名付けた細胞内のタンパク質分解装置を発見し、この酵素についてAからZまで知ることをライフワーク研究として進めてきただけであります。その後、プロテアソームの阻害剤が多発性骨髄腫などの血液がんに対する出色の抗がん剤（ブロックバスター）となったことは事実であります。私自身が創業研究を展開したわけではありません。一方、プロテアソームの阻害剤を開発した米国のベンチャー企業は、幾多の変遷を繰り返し最終的に大手製薬会社に約1兆円で買収され、その抗がん剤は世界中で多くの患者の命を救い、莫大な資産を生み続けているそうです。しかし私はその恩恵に全く与っておらず、回想すると「少しの学術的名声は得たものの、阻害剤開発の着想に至らず、一敗地に塗れる（一生の不覚!）」というのが正直な感想であります。にもかかわらず私の基礎研究が予想外に高く評価されたことは、大変に光栄な

ことであります。私の経験から申しますと、有用な研究と（すぐには）役に立たない研究の狭間には天地の開きがあるわけではなく、紙一重のような気がしています。私のような基礎研究に徹してきた科学者が、セレンディピティに恵まれて榮譽に浴することができるのも科学の素晴らしさかもしれません。

私は本年3月に所長を退任する予定です。平成23年に旧神経研・精神研・臨床研が都医学研に統合して早くも7年が経過しようとしています。「光陰矢の如し」とは、まさにこの状況を指す言葉でしょうか、月日の流れは早いものです。この間、新生医学研究所を軌道に乗せることに専念してきましたが、現在、若い力が結集して日々研究に没頭している状況を垣間見ますと、一つの安堵感をもって退くことができていると思っています。この間、本都医学研ニュース誌には、毎年、年頭所感を記載してきましたが、ご愛読いただいた方々には、心より深謝したいと思っています。世代交代は抗うことができない時の流れですが、私は世代交代こそが、発展の起爆剤になると信じています。4月からは、新生「都医学研」が新しい執行部とともに発足します。多くの関係者の皆様には、何卒、都医学研を温かくまた厳しく見守って頂き、そして篤いご支援・ご鞭撻を賜りたく宜しくお願い申し上げます。



プロテアソーム(極低温電子顕微鏡解析)



## グラニューリン遺伝子変異を伴う家族性前頭側頭葉変性症における神経変性疾患関連タンパクの重複蓄積

英国科学誌「Scientific Reports」 on-line 版に細川雅人主席研究員らが「グラニューリン遺伝子変異を伴う家族性前頭側頭葉変性症における神経変性疾患関連タンパクの重複蓄積」について発表しました。

認知症プロジェクト 主席研究員 細川 雅人

グラニューリン遺伝子変異をもつ前頭側頭葉変性症の患者脳には、従来蓄積しないとされていたタウや $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -syn) が蓄積していることを明らかにしました。グラニューリン遺伝子変異脳に蓄積するタンパクの定義を見直す発見となりました。

### 1 研究の背景

認知症の一種である、TDP-43 (\*1) 蓄積を伴う前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration: FTLD) (\*2) の原因遺伝子として、グラニューリン (granulin: *GRN*) 遺伝子変異が2006年に同定されました。その際、*GRN* 遺伝子変異を持つFTLD患者脳ではTDP-43の凝集体は観察されましたが、タウの蓄積がみられなかったことから、本疾患脳に蓄積する異常タンパクはTDP-43(+)/タウ(-)と定義されました。そのため、TDP-43以外の異常タンパク蓄積が起こっているかについてはほとんど調べられていませんでした。

### 2 研究の概要

英米のブレインバンクから供与されたヒト*GRN*変異FTLD患者脳を用いて高感度の免疫組織化学染色をおこなったところ、リン酸化タウ (図1) やリン酸化 $\alpha$ -syn (図2) など、TDP-43以外の異常タンパク蓄積も同時に起こっていることがわかりました。生化学的解析でもリン酸化タウとリン酸化 $\alpha$ -synの蓄積が確認されました。

*GRN*変異FTLDはTDP-43のみが脳内に蓄積するTDP-43プロテノパチーと位置づけられていましたが、今回の発見により、TDP-43、タウ、 $\alpha$ -synが重複蓄積するマルチプル・プロテノパチーと定義し直したほうが良いと提唱しました。

### 3 発見の意義

認知症の患者脳において細胞内に蓄積したタンパクは、リン酸化、断片化、ユビキチン化を受けている点や、凝集し線維を形成している点など共通の性質を有しており、異常タンパク質の蓄積過程において、何らかの共通メカニズムが存在する可能性があるかと推察されます。従って、すべての疾患に共通した治療法を開発できる可能性があると考えられます。異常タンパクの重複蓄積という観点から認知症の病態発症機構を見直す契機となり、根本治療法の開発の促進に結びつくことが期待されます。

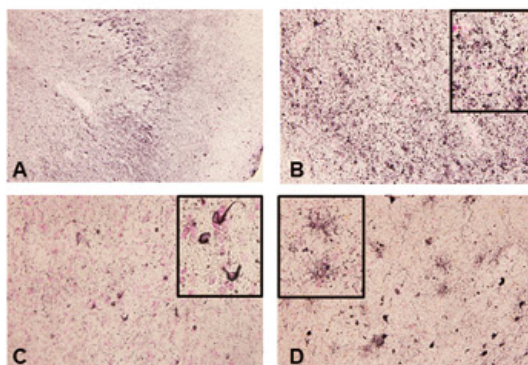


図1. *GRN*変異FTLD患者脳に蓄積する異常リン酸化タウ

(A) 神経細胞に蓄積するリン酸化タウ。(B) 神経突起内に蓄積する顆粒状のリン酸化タウ。(C) オリゴデンドロサイトに蓄積するリン酸化タウ。(D) アストロサイトに蓄積するリン酸化タウ。

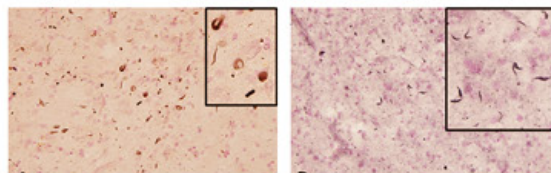


図2. *GRN*変異FTLD患者脳に蓄積する異常リン酸化 $\alpha$ -シヌクレイン

(A, B) 側頭葉皮質に蓄積するリン酸化 $\alpha$ -シヌクレイン

\*1 TDP-43 (TAR DNA-binding protein of 43 kDa)  
 <\*用語解説> RNA結合タンパク質でありRNAの代謝、輸送及び分解などに関与している。筋萎縮性側索硬化症及び前頭側頭葉性症の神経細胞・グリア細胞に出現する封入体の主要構成成分として、2006年に同定された。

\*2 前頭側頭葉変性症  
 前頭葉及び側頭葉に局限した萎縮が認められる神経変性疾患で、認知症の一種。人格変化、行動障害、言語障害を主症状とする。

#### 参考文献

Hosokawa M, Kondo H, Serrano GE, Beach TG, Robinson AC, Mann DM, Akiyama H, Hasegawa M, Arai T. Accumulation of multiple neurodegenerative disease-related proteins in familial frontotemporal lobar degeneration associated with granulin mutation. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):1513. doi: 10.1038/s41598-017-01587-6.

## 思春期の孤独・孤立と自殺関連問題

「Journal of Adolescent Health」に心の健康プロジェクト遠藤香織研究員が「思春期の孤独・孤立と自殺関連問題」について発表しました。

心の健康プロジェクト 研究員 遠藤 香織

### 1 研究の背景

日本の若者の死因第一位は、自殺です。若い世代で死因の第一位が自殺となっているのは、先進7カ国では日本のみであり、死亡率も他の国に比べて高くなっています(厚労省「平成29年版自殺対策白書」)。若者の自殺を防ぐことは、日本の急務です。

思春期の自殺関連問題のリスク要因としては、悩みや心配を相談できる人が誰もいない状態(社会的孤立)が知られています。しかし、誰かといるよりも一人であるほうが好き(孤独志向)という子もいます。この、一人を好む傾向は不良なメンタルヘルスとの関連が指摘されていることから、自殺関連問題のリスク要因である可能性が考えられますが、これまで検討されてきていませんでした。

そこで、本研究で、一人であることを好む若者の自殺関連問題リスクを検討しました。

### 2 研究の概要

中高生17,347名を対象に行った質問紙調査のデータを解析しました。その結果、一人であることを好む若者(孤独志向)は、約3割いました。一人を好み、かつ、相談できる人がいない若者(孤独志向+社会的孤立)は、約8%いました。

思春期に一人であることを好む傾向は、自殺関連問題リスクを高めていることがわかりました。特に、一人であることを好み、かつ相談できる人がいない場合に、自殺関連問題リスクは最大となっていました。

### 3 発見の意義

本研究は、一人が好きだという思春期の若者の自殺関連問題リスクを初めて調べた研究です。本研究の結果から、一人が好きだと言っている子は、死にたい気持ちを抱えていたり、自分を傷つけてしまっていたりする可能性の高いことがわかりました。彼らへのサポートが必要です。他の研究にて、思春期の自殺関連問題を防ぐには、親や学校からのサポートが重要であるといわれています。思春期に孤立しているならば、たとえ本人が「一人であるほうが好き」と述べていたとしても、ご家族や先生方は、その気持ちの背景にある自殺関連問題リスクに注意を払う必要があるでしょう。



#### 参考文献

Endo K, Ando S, Shimodera S, Yamasaki S, Usami S, Okazaki Y, Sasaki T, Richards M, Hatch S, Nishida A. Preference for solitude, social isolation, suicidal ideation and self-harm in adolescents. J Adolesc Health. 2017 61:187-191. doi: 10.1016/j.jadohealth.2017.02.018



## マウスMcm2~7ヘテロヘキサマー複合体は強力なDNA鎖アニーリング活性を有する事を発見

英国科学雑誌「Nucleic Acids Research」に高井裕子主席研究員と正井久雄副所長が「マウス Mcm2 ~ 7ヘテロヘキサマー複合体は強力な DNA 鎖のアニーリング (相補対形成) 活性を有する」について発表しました。

ゲノム動態プロジェクト 主席研究員 **高井 裕子 (Zhiying You)**

真核生物DNA複製で、二本鎖DNAがほどけてゆく反応は、もっとも重要な過程の一つです。この反応には、DNAヘリカーゼという酵素が重要な役割をはたします。Mcm2~7六量体複合体は、DNA複製過程に必須な役割を果たす生物種に保存されたヘリカーゼの主要な因子であることが知られています。

私は、MCM複合体の一部であるMcm4/6/7複合体がDNAヘリカーゼ活性を持つことを世界に先駆けて発見し報告しました(You et al. 1999)。ところが、細胞内で重要な機能を果たすことがわかっているMcm2~7六量体複合体は、これまで通常の条件下ではヘリカーゼの活性を示さないことから、未知の制御機構があると推測されていました。

その後、Mcm2~7六量体複合体が、他の複製因子である、Cdc45およびGINSと複合体を形成することにより、初めて活性のあるDNAヘリカーゼとなることが明らかとなりました。しかし、依然として、なぜMcm2~7六量体複合体がヘリカーゼ活性を示さないかは不明でした。

今回、私たちは精製されたマウスのMcm2~7が、DNAヘリカーゼの逆反応である、二本の相補的な一本鎖DNAを会合させて、二本鎖DNAを形成するアニーリング(相補対形成)活性を持つことを発見しました。さらに、ヘリカーゼ活性によりはがされた一本鎖DNAが、相補鎖形成することを阻害する条件では、Mcm2~7は効率のよいヘリカーゼ活性を示すことを発見しました。このことからMcm2~7は単独でヘリカーゼ活性を有するが、逆反応の活性のためにこれまで検出されていなかった可能性が示されました。

相補鎖形成反応は、DNA損傷などにより複製フォークが停止した時に生じる一本鎖DNAを二本鎖へと戻すことにより、複製フォークが壊れてしまわないようにする重要な役割があると考えられます。今回の発見は、Mcmが複製の過程で二本鎖DNAをほどいてゆくだけでなく、がんなどの疾患の原因となる、ゲノムの崩壊を防ぐという重要な働きをしていることを示します。

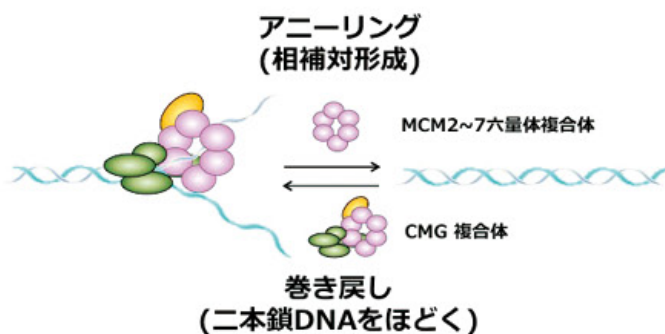


図. Mcm2~7六量体複合体のDNAヘリカーゼとアニーリング(相補対形成)活性イメージ。

Mcm2~7六量体複合体(ピンク色)はCdc45(黄色)とGINS(緑色)と共同でCMG複合体を形成し二本鎖DNAをほどくヘリカーゼ活性を示す(左向き反応)。一方、Mcm2~7六量体複合体は、単独で相補的な1本鎖DNAの相補対形成を促進する(右向き反応)。後者の反応は、ゲノムの崩壊を防ぐことにより、がんなどの疾患発生を妨げる働きを果たす。

参考文献 Zhiying You and Hisao Masai. Potent DNA strand annealing activity associated with mouse Mcm2~7 heterohexameric complex. Nucleic Acids Res. 45, 6494-6506. 2017.

# ユビキチン化基質がプロテアソームに運ばれる仕組み ～疾患の発症機構解明につながることを期待～

米国科学誌「Molecular Cell」に蛋白質代謝研究室の土屋光研究員らが「ユビキチン化基質がプロテアソームに運ばれる仕組み」について発表しました。

蛋白質代謝研究室 研究員 土屋 光

## 1 研究の背景

ユビキチンは酵母からヒトまで保存された小さなタンパク質です。ユビキチンが目印として付加された不要なタンパク質や異常タンパク質はプロテアソーム(\*1)により認識され速やかに分解・除去されます。これまでユビキチン化されたタンパク質はプロテアソームに直接認識されて分解されると考えられてきました。一方、補完的な経路として、Rad23やDsk2などのシャトル分子やCdc48/p97(\*2)がユビキチン化タンパク質をプロテアソームに運搬する間接的な経路も知られていますが、プロテアソーム分解にどの程度関与しているのかは不明でした。

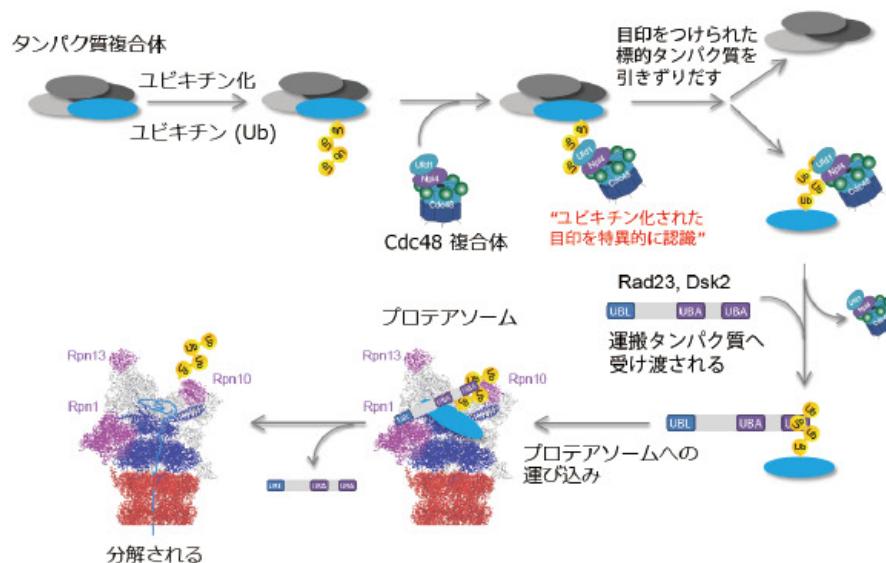
## 2 研究成果の概要

私たちはモデル生物である酵母を用いてプロテアソームが認識するユビキチン鎖の定量解析をおこないました。シャトル

分子Rad23およびDsk2の二重欠損細胞を解析したところ、驚くべきことにプロテアソームに結合するユビキチン鎖の量が10%以下まで減少しました。一方、Cdc48の不活化変異体においてはユビキチン化基質がプロテアソーム上に大量に蓄積していることが明らかとなりました。これらのことから、Cdc48/p97とRad23/Dsk2を介した間接的な経路がプロテアソーム依存のタンパク質分解の主要経路であることが初めて分かりました(図)。

## 3 発見の意義

ユビキチン・プロテアソーム系の破たんはガンや神経変性疾患と密接に関わっており、Cdc48/p97 およびRad23/Dsk2は新たな創薬のターゲットになることが期待されています。



### \*1 プロテアソーム

<\*用語解説>

細胞内の不要なタンパク質を分解する巨大な酵素複合体。ユビキチンが付加されたタンパク質を選択的に分解することにより様々な生命現象を制御しています。

### \*2 Cdc48/p97

Cdc48/p97はAAA+ATPaseタイプのユビキチン選択的シャペロン分子です。小胞体関連タンパク質分解経路などのタンパク質品質管理に関与することが知られています。

### 参考文献

Tsuchiya, H., Ohtake, F., Arai, N., Kaiho, A., Yasuda, S., Tanaka, K., and Saeki, Y. In vivo ubiquitin linkage-type analysis reveals that the Cdc48-Rad23/Dsk2 axis contributes to K48-linked chain specificity of the proteasome. Mol. Cell 66, 488-502 (2017) doi:10.1016/j.molcel.2017.04.024



## 脳梗塞の炎症が収束するメカニズムを解明 ～白血病治療薬による脳梗塞の悪化阻止を確認～

米国科学誌「Nature Medicine」 on-line 版に脳卒中ルネサンスプロジェクトの七田崇副参事研究員らが「脳梗塞の炎症が収束するメカニズムを解明～白血病治療薬による脳梗塞の悪化阻止を確認～」について発表しました。

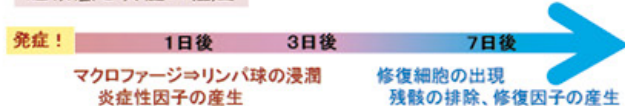
脳卒中ルネサンスプロジェクトリーダー 七田 崇

脳卒中は我が国の死因の第4位、寝たきりの原因の第1位で、脳卒中の約7割を脳梗塞が占めています。脳梗塞は、脳に血液が通わなくなって壊死してしまう病気です。手足の麻痺や言葉の障害など日常生活に支障が生じるような後遺症が残ることが大きな問題となっていますが、脳梗塞によって脳内で起こる炎症はその後遺症の程度を悪化させます。脳内の炎症を制御する方法はないのでしょうか。

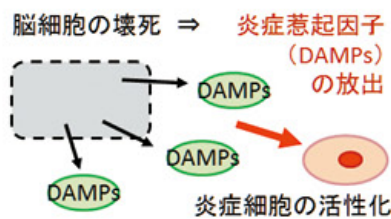
私たちの身体の中で、傷ついた組織は一過性に熱を持って赤く腫れます(=炎症)が、その後は自然と傷が治っていきます(=修復)。脳梗塞に伴う脳内の炎症も同様で、脳組織が壊死して傷ついたために炎症が起きますが、その後は自然に治まっていきます。脳には自然に炎症を終わらせる(収束させる)ためのメカニズムが備わっているのでしょうか。そこで今回私たちは、脳梗塞後の炎症が収束に至るメカニズムを解明し、炎症の収束を早める治療法の可能性について検証しました。

組織が損傷して炎症が起きる時には、血液を流れている白血球が臓器に侵入します。白血球にはマクロファージやリンパ球などの免疫細胞が含まれており、壊死した脳組織に侵入すると活性化して炎症を引き起こします(下図)。

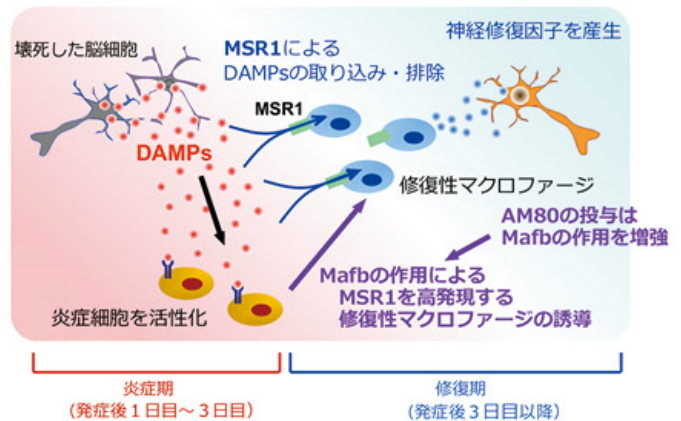
### 脳梗塞と炎症の経過



私たちは以前の研究で、脳内で免疫細胞を活性化する分子(内因性炎症惹起分子:DAMPs(Damage-associated molecular patterns)⇒ダンプスと読みます)が、ペルオキシレドキシシと呼ばれるタンパク質であることを発見していました。正常な脳内ではDAMPsは脳細胞の内部に存在するのですが、脳組織が壊死すると細胞内の分子が細胞の外に放出されており、DAMPsも同様に放出されます。脳内に侵入した免疫細胞がDAMPsと接触して活性化されると、脳梗塞後の炎症が引き起こされるのです(右図)。



では、DAMPsが壊死した脳組織から排除されれば、炎症を起こす原因がなくなって炎症は収束するのではないのでしょうか。私たちは今回の研究で、脳梗塞後の壊死した脳組織に侵入した免疫細胞がDAMPsを分解排除するメカニズムを発見しました。マクロファージはDAMPsの作用を受けて脳内で炎症を引き起こす免疫細胞なのですが、ひとしきり炎症を起こした後は、DAMPsを認識して排除する掃除機のような役割も合わせ持っていることが分かったのです。炎症が収束する時期になると、スカベンジャー受容体と呼ばれるタンパク質MSR1をマクロファージが細胞表面上にたくさん作るのですが、MSR1の働きによってDAMPsを細胞内に取り込んで効率よく排除できることが明らかになりました(下図)。



MSR1を多く作るためにはMafbという別のタンパク質の働きが必要なことも判明しましたが、実はビタミンAがマクロファージに作用するとMafbの作用を増強して、MSR1によるDAMPsを排除する効果を促進することが分かりました。私たちはビタミンAの誘導体であるタミパロテン(AM80:既に白血病に対して使われている治療薬)が、脳梗塞後のマクロファージに作用して炎症の収束を早める効果があることを証明しました。

脳梗塞後の炎症が治まると、自然と脳を修復するメカニズムが働くのではないかと考えられます。どのようにして脳は治っていくのでしょうか。今後の研究で明らかにしていきたいと思います。

### 参考文献

Shichita T, Ito M, Morita R, Komai K, Noguchi Y, Ooboshi H, Koshida R, Takahashi S, Kodama T, Yoshimura A. MAFB prevents excess inflammation after ischemic stroke by accelerating clearance of damage signals through MSR1. *Nat Med.* 2017 Jun;23(6):723-732. doi: 10.1038/nm.4312. Epub 2017 Apr 10.



## ■ 第17回 都医学研国際シンポジウム (平成29年8月24日実施) International Home Mechanical Ventilation Conference

難病ケア看護プロジェクトリーダー 中山 優季

難病法が施行され、新たな難病も増えています。難病を取り巻く情勢は確実に変化している中で、初めて難病ケア看護プロジェクトが主催する国際シンポジウムでは、テーマを「在宅人工呼吸療法」にすることとしました。

我が国の在宅人工呼吸療法の歴史は、1970年代、都医学研に統合前の神経科学総合研究所と府中キャンパスから始まったといっても過言ではありません。その歴史を紐解き、これからの在宅人工呼吸療法支援を考える場になることを願って、海外招聘者3名、日本国内から5名のシンポジストの講演を企画しました。

1970年代、初めての在宅人工呼吸療法は、筋萎縮性側索硬化症(ALS)つまり、神経難病の方でした。この実践は、治らない病とともに生き抜くために、社会で支える仕組みとして発展を遂げています(難病対策要綱、難病法)。それを築き上げた根幹には、「当事者とともに」歩んできた姿勢があります。そこで、本国際シンポジウムでも、4人の在宅人工呼吸療法の当事者とご遺族を迎え、それぞれのスピーチを通して、いきいきと活躍をされる生き様を魅せてくださいました。

実は、在宅人工呼吸療法、特に気管切開を伴う方法については、日本国内また世界的にも、様々な意見があり、一定の見解はありません。日本では、ALS療養者の30%位がこの療法を選択しているとされていますが、諸外国では、0~数%とも言われ、その実施率の差には、医療経済、文化・価値観など多くの要因があるといわれています。

講演の中で、Death with Dignity(尊厳ある死)を選択するALS療養者が、がん患者よりも多いことにふれられたBenditt

先生は、「日本の素晴らしいケアシステムがあれば、死を選ぶ必要がないのかもしれない」と感想を仰っていました。

Mckim先生からも、「カナダでは、人工呼吸器は医療保険対象になるが、選択する人は少ない。介護に対する保障がないからかもしれない」と意見をされていました。

在宅人工呼吸療法を選択した場合の経済的な負担や家族にかかる重圧、そういったものから解放され、その人自身の生き方を決めることができる社会となることが求められていることを強く感じました。

それは、ALS当事者である嶋守様からの、「呼吸器を装着しても充実した人生を送れる。それは、どの程度支援が得られるかに比例するといっても、過言ではありません。生き方に対する患者の考え方は刻一刻と変化します。ぜひ患者に寄り添って力になってください。」というメッセージに凝縮されているようにも思えます。

難病の進行そのものを止めることは、まだできませんが、進行を上回る支援があれば、充実した人生を送れます。在宅人工呼吸療法は、そのための一つの手段であることを、参加くださった116名の方で共有できたことを大変嬉しく思います。

最後に「いつもの国際シンポジウムと趣は違ったけれど、こういうのもいいね」と仰ってくださいました副所長の言葉に代表されるように「異色」の国際シンポジウムの開催を実現してくださった研究所をはじめ、ご尽力くださったすべての方々に感謝を申し上げます。





## ■ 第4回 都医学研 都民講座 (平成29年9月21日開催)

### 知っておけば大丈夫 インフルエンザの基礎知識と対応策

分子医療プロジェクトリーダー 芝崎 太

9月21日(木)、一橋講堂において、「知っておけば大丈夫 インフルエンザの基礎知識と対応策」と題して、第4回 都医学研都民講座を開催しました。

今回は、有隣病院 院長(前国立国際医療研究センター 国際感染症センター センター長)の工藤 宏一郎先生を講師にお迎えしました。工藤先生は、日本医療研究開発機構(AMED)の感染症研究国際展開戦略プログラムにおいて、プログラムオフィサー(PO)としても活躍されておられます。

前半は、私が、「どこまで知ってる?インフルエンザ」というテーマでお話しました。最初に、基礎的な内容として、ウイルスの発見の歴史や特徴、例えば、細菌は自ら増殖することができるが、ウイルスは宿主に依存するといったこととお話しました。加えて、インフルエンザの分類や、ウイルスが感染・増殖するメカニズム等についてもお話しました。

続いて、後半は、工藤先生から、「ここまで知れば大丈夫!インフルエンザとパンデミック」というテーマでお話いただきました。20世紀以降、4回パンデミックがありました。このうち、1918年のスペインかぜでは、世界で

約4000万人、日本で約40万人が亡くなったものの、2009年の新型インフルエンザでは、世界で約20万人、日本で約200名と激減しました。この背景には、医学・医療の進歩に加え、時代的背景や患者受診行動等が関与していることがわかっています。ただし、新型インフルエンザは、季節性インフルエンザと異なり、いつでもどこで発生するかわかりません。また、基礎免疫がなく、ワクチンもないことからパンデミックを引き起こしかねないものです。新型インフルエンザが発生した場合には、各個人が、パニックに陥らず、適正な情報収集を行い、接種可能になったらワクチンを接種することが必要です。また、急な発熱など、感染が疑われたら、迅速に医療機関へ行き、仕事や学校を休むなどの他人にうつさない行動をとることにより、恐れられている高病原性インフルエンザでも十分に対処でき、想定死者数を大幅に減らすことが可能との内容でした。

アンケートでは、聴講者のみなさんから、「インフルエンザの歴史や新型インフルエンザと季節性インフルエンザの違いが理解でき、参考になった。」という御意見をたくさん頂きました。



工藤 先生



芝崎 先生



## ■ 第5回 都医学研 都民講座 (平成29年10月26日開催) 認知症に向き合うために

認知症プロジェクトリーダー 長谷川 成人

秋晴れの10月26日(木)、平成29年度第5回都民講座が一橋講堂において開催されました。今回は、大阪市立大学 医学部 臨床神経科学講座の特任教授で、新潟の医療法人 田宮病院の顧問をされている、森 啓 先生を講師にお迎えし、「認知症に向き合うために」というタイトルでご講演頂きました。森先生はまず最初に英国のサッチャー元首相と米国のレーガン元大統領を例として、どんな偉い人でもアルツハイマー病になる、地位や職業に関係ない病気であること、また残念ながらこの病気には特效薬が無いという現状をお話しされました。認知症の病状は徐々に進行し、介護するご家族は様々な負担を強いられます。中核症状である認知機能の障害もそうですが、特に「BPSD(行動・心理症状)」と呼ばれる症状は、周囲の人との関わりのなかで起きてくる行動です。易怒性、暴言、脱抑制、不眠、妄想、徘徊、弄便、失禁など様々あり、ご家族や介護者にとっては本当に大きな負担となります。

森先生は、まずこのような病気の知識を正確に知ることが、患者ご本人にも、看病で困っているご家族や介護者にとって重要であることを話されました。そして、この病気では、発症してから人生終末を迎えるまで、10年前後の苦しい看病が続きます。しかし、逆にそれ以上の時間はないので、大切に過ごすようにしたいとのこと。「一番苦しい時が一番良い時かもしれない」という森先生のご家族や介護者を思う、優しい気持ちが伝わってくる素晴らしいご講演でした。聴講者のみなさんは、ユーモアと身振り手振りを交えたご講演に熱心に聴き入っていました。

講演後の質問では、自分や家族が認知症かもしれないがどうしたらよいか、薬はいつまで飲むべきか、患者に対してどのように対応したらよいかなどの質問がありましたが、一つ一つの質問に対して丁寧にお答えして頂きました。ご来場になられた皆様も大変満足されたご様子でした。



森 先生



## ■ 第1回日本医療研究開発大賞 (健康・医療戦略推進本部長賞) の受賞について



田中啓二理事長が、今年創設の第1回日本医療研究開発大賞(健康・医療戦略推進本部長(内閣総理大臣)賞)を受賞し、平成29年12月13日(水)に首相官邸で表彰式が行われました。

この日本医療研究開発大賞の表彰は、大学、公的研究機関、企業等における医療分野の研究開発やその成果の実用化において、画期的・重要な成果を収める、先導的な取組を行う等、研究開発の推進に多

大なる貢献をした事例に関し、その功績をたたえることにより、我が国の医療分野の研究開発の更なる進展に寄与することを目的としたものです。

タンパク質分解装置である「プロテアソーム」を発見し、その構造と機能の解明に尽力したことがプロテアソームに対する分子標的薬を含めた抗がん剤開発の先駆けとなったことなどの功績が認められました。



### 編集後記

皆様、新年明けましておめでとうございます。都医学研NEWS第28号が発行されました。所長の年頭所感にありますように、昨今、「日本の科学」とっては、厳しい状況が続いています。国際科学誌にその資金不足を指摘されるほどに研究費獲得も年々厳しくなっています。その解決策は、直ぐには見つからないかも知れませんが、皆がその事を常に考えて、議論して行く事が重要である気がします。また、本号で掲載している、第5回都民講座と第17回 都医学研国際シンポジウム医学研では、「看護・介護」がキーワードとなっています。こちらも現代日本にとっては、解決すべき非常に大きな課題です。都医学研では、基礎から臨床・応用まで多様な研究を行っています。本誌を通じて、都医学研の活動内容を読者の皆様に知って頂き、少しでもお役に立てれば幸いです。今年もどうぞよろしくお願いいたします。(F.Y.)

# 都医学研 NEWS

Jan. 2018 No.028

平成30年1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

