

新年度挨拶

特集

妥協なく心から打ち込める生き方

— 都医学研の新型コロナウイルスへの取り組み —

都医学研 NEWS

Apr. 2021 No.041

CONTENTS

◆特集	1
・新年度挨拶	
・妥協なく心から打ち込める生き方 — 都医学研の新型コロナウイルスへの取り組み —	
◆Topics	5
・ユビキチンで標識された損傷ミトコンドリアがオートファジーで分解される作用機序を解明	
・野生型マウスを用いたタウ蓄積の脳内伝播モデル	
・構造の異なる α シヌクレイン線維はプロテアソーム阻害の違いにより異なる病理を誘導する	
・睡眠・覚醒に伴う「脳内エネルギー変動」を発見	
・人工オリゴ糖化合物による新しいsiRNA安定化手法の開発	
・思春期の時点で抱いていた価値意識が高齢期の幸福感を予測する	
◆開催報告	11
・第10回 都医学研シンポジウム	
・2020年度 第3回 都医学研都民講座	
・第35回 サイエンスカフェ in 上北沢	
◆編集後記	12

新年度挨拶



理事長
田中 啓二

都医学研 NEWS の新年度の挨拶文に暗澹たる世相について記載せねばならないことは、断腸の思いであります。勿論、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2 (SARS-CoV-2) が引き起こした新型コロナウイルス感染症 COVID-19 のパンデミック (大流行) のことです。一昨年、中国武漢で顕在化した新型コロナウイルス感染症は、空路や海路など交通機関の発達で、瞬く間に世界の隅々まで広がりました。本年1月20日、バイデン米国新大統領は、就任演説で「米国の歴史の中で、今ほど試練や困難に満ちた時代は殆どなかった。100年に1度出現するか否かのウイルスが静かに蔓延り、米軍が第2次世界大戦で失ったのに匹敵する命を1年間で奪った」と述べました。現在(2月上旬)、COVID-19の累計感染者数は全世界で1億人を越え、米国が約1/4を占めます。

実際、米国における COVID-19 による死者は、45万人を越えています。日本の感染者数40万人、死者数6,500人余と比べますと、米国の人口が約3倍とは言え、その感染状況は極めて深刻な事態と言えます。ペストやスペイン風邪に続く衝撃的な大型感染症 COVID-19 が医療制度の整った21世紀に來襲するとは、世界中の多くの人々が予期していなかったと思われます。私自身も歴史的な物語としか思っていなかったパンデミック感染症の到来を、生きている間に経験するとは思ってもいませんでした。この COVID-19 の襲撃を目の当たりにして、家族や近い人々の感染が現実のものに感じられてきますと、日々漠然とした不安に苛立ちを募らせざるを得ません。

新型コロナウイルス感染症 COVID-19 には、不思議なことが色々あります。感染症は一般に発展途上国など弱者の多い地域で拡大する傾向がありますが、COVID-19 は欧米などの先進国でも増加の一途を辿っています。勿論、ウイルスは人種を選ばないので、この事態は不思議でないのかもしれませんが、それにしても COVID-19 の強い感染力は、世界中を恐怖の淵に誘い込みました。また日本やアジア圏では、欧米に比較して、感染率・死亡率が桁違いに低いことは驚くべきことです。この地域性の違いには、人種(遺伝子)や環境・生活習慣の違い、BCG接種の有無(交差免疫)など様々な理由が喧々諤々に議論されてきましたが、何が主たる要因であるのかは、

依然として不明なようです。しかしその解明はパンデミックなウイルス禍をグローバルに克服するためのヒントになるかも知れません。新型コロナウイルスの伝播ルートですが、飛沫感染や接触感染が主で空気感染は殆どないと考えられています。そのための感染予防措置が国内外で様々に講じられていますが、その核心は詰まるところ人の移動による接触を抑制することに尽きるようであり、現在、日本では、COVID-19の「第3波」の途上であり、2回目の緊急事態宣言が発出されていますが、その効果は靚面で1回目の時と同様、発出後2週間程度が経過しますと、感染者数は明らかに減少に転じているようです。しかし欧州ではさらに厳しいロックダウン（都市封鎖）が長い間強制力をもって施行されていますが、感染者数はやや低減傾向にあるものの激減するという事態には至っていないようです。これも不思議なことです。しかし社会活動、経済活動、文化活動には、人々の接触が不可欠でありますので、人類の生存と繁栄を考えると、人の移動抑制による活動制限が大きな問題を孕んでいることは、言うまでもないことです。何れにしましても感染症対策は行政による強制的な措置によらずに、個人が罹らない・感染させないための生活規範を十分に意識することがとても重要であると思われま

有。有史以来、数多の感染症が人類を脅かしてきましたが、我々が根絶できたのは唯一天然痘のみで、その他の新興・再興感染症は、大規模感染に至らなくても絶えず世界各地で散発的に発生しています。従ってこの新型コロナウイルスを撲滅させることは、至難と思われま

るので、人類はこのウイルスとの共生を図らざるを得ないのかも知れません。理想的には「ゼロコロナ」を目指すべきですが、現実的には「ウイズコロナ」を甘受しつつアフターコロナの時代を生きてゆくしか手段はないように思われま

す。世界を俯瞰しますと、現在なおCOVID-19は減少傾向にあるとはいえ、依然として収束の兆しは見えていません。殆どの国々においてCOVID-19は筆舌に尽くし難い社会的、経済的、文化的被害を引き起こしています。この想像を絶する富の損失は、世界戦争の如き悲惨さを人類にもたらしています。これらの損失は、COVID-19が克服できれば、途轍もない時間を要するとしても、復興によって補填できるようになると思われま

すが、失われた命は二度と甦りません。従って、命を守る事が最も重要で

あることは、論を待ちません。そして一国のみが一時的にウイルスの駆逐に成功しても、感染力の強いウイルスの場合、国外から侵入して再度感染を引き起こす可能性が高いので、世界が連帯してパンデミック感染症に打ち勝つような仕組みを構築してゆく必要があると思われま

す。

細菌やウイルスなどの病原体に対する免疫を獲得するワクチンは、感染症に対する最も有力な予防手段であり、感染発症や重症化の阻止などの治療効果も期待できますので、COVID-19がパンデミックになって以来、世界の多くの国々でワクチンの開発が、メガファーマ（巨大製薬企業）を中心に強力に推し進められてきました。ワクチンには従来型の弱毒性ワクチン・不活化ワクチンがよく知られていますが、今回のCOVID-19ワクチンの場合、DNAワクチン、mRNAワクチン、ウイルスベクターワクチンなど新手法による開発戦略が導入されました。とくにmRNAワクチンは、不安定という欠陥があるものの開発時間が極端に短縮できる他、ウイルスの変異による強毒化に対しても設計図の書き換えのみで容易に対応できる利便性もあるようです。通常、新しいワクチンの開発には、約10年程度の長期間を要することが常識でしたが、新型コロナウイルスに関しては異例づくめであり、何と1年足らずの凄まじいスピードでワクチン開発に成功して接種に至っています。この背景には、勿論、莫大な開発資金が投じられたこともありますが、これらの新規モダリティワクチンの開発は、2003年に発生したSARS以後の基礎研究が進んでいたこと、作製されたワクチンの安全性や有効性を検証する「非臨床試験」や「第1から第3相の臨床治験」が異例の短期間で進められたこと、また生産・供給体制の強化や薬事申請・審査承認の迅速化が図られたことなどが主な要因と考えられています。しかもこれらの新規モダリティワクチンは、感染防御に対して90%以上という非常に高い有効性を示しており、獲得免疫（抗体による液性免疫やキラーT細胞による細胞性免疫）のみならず自然免疫も誘導できているようです。

ワクチンの唯一の懸念は、安全性です。ワクチンは健康な人や基礎疾患のある人に接種するので安全性を担保することが極めて重要であります。しかしCOVID-19ワクチンは余りにも短期間で市場に出たので、当初、多く

の免疫学者たちから安全性の検証が十分でないとの批判がありました。しかし現在までの接種状況を見聞する限り、高熱や倦怠感など弱い副反応が報告されているものの深刻な副反応（接種直後の強いアレルギー反応であるアナフィラシキー、数週間後に出る神経障害、接種後のADE抗体依存性感染増強など）は殆ど出ていないようです。しかしなお副作用の懸念は完全には払拭されていませんので、長期間の慎重な検証が今後必要と思われます。ワクチン接種には、発症予防のベネフィットと副作用のリスクを見極めることが肝要ですが、それにはワクチンに関する正確な情報が必要です。現在、開発が進んでいるワクチンの詳細については、日本感染症学会が、昨年末に「COVID-19 ワクチンに関する提言（第1版）」を発表していますので、ご参照ください。COVID-19 ワクチン接種の是非については、なお議論の余地があるとしても、究極的なウイルスの撲滅には、集団の大部分が免疫を持ち感染の連鎖を断ち切れる「集団免疫」の成立が不可欠です。集団免疫の獲得には、多くの人たちがワクチンを接種することが必要であると思われます。現在までの外国の報告では、感染率が数十%の国でも国民の半分以上がワクチンを接種してもまだ集団免疫は成立していないようです。地球規模にワクチン接種が拡大して、多くの国々で集団免疫が成立できることを期待したいのですが、集団免疫については、まだ不明なことも多いようです。

最後になりましたが、COVID-19 対策に関しては、我が都医学研も様々に取り組んでいます。その詳細は、本年の都医学研 NEWS 1月号に正井所長が詳述していますので、ご覧頂きたいと思います。特に東京 iCDC（東京感染症対策センター）には、疫学研究の西田淳志社会健康医学研究センター長や、都民の抗体検査を実施している小原道法特別客員研究員が参画しています。西田センター長のグループは、東京都の主要繁華街夜間滞留人口の推移を携帯電話の位置情報から解析して、定期的に東京都新型コロナウイルス感染症モニタリング会議に報告しています。また小原研究員のグループが行っている膨大な都民の抗体検査は、COVID-19 の市中感染の動向把握のヒントになりますし、加えて同グループは、現在、安全性の高いワクシニアウイルスベクターを用いた有用なワクチン開発を行っており、すでにモデル動物を用いた非

臨床試験では有効性が確認されています。現在、臨床試験を視野にいたした迅速なワクチン開発を目指しています。COVID-19 の最新の情報や研究動向については、当研究所HPの「新型コロナウイルス関連サイト」欄に随時掲載していますので、ご覧頂ければ幸いです。

人類は、幾度も悲惨な疾病に襲われながらもその都度試行錯誤しながら知恵を絞り、知性を働かせてそれらを克服してきました。新型コロナウイルス対策で培ってきた経験と知識は、次に到来することが予見される未知の感染症の予防や治療に大いに役に立つであろうことは、疑いの余地がありません。また中世に発生したペストは、筆舌し難い甚大な損害で人類を脅かしましたが、ペスト終息後には「再生・復活」を意味するルネッサンスという歴史上かつてない優れた文化運動を西欧にもたらしたと言われていました。「歴史は繰り返す」の喩えのように、今、立ち往生している新型コロナ禍ではありますが、それが収束した後に大きなうねりとなって巻き起こるであろう、輝きに満ち溢れた人類の魅惑的な世界の到来を信じたいと思います。

「旧東海道歩き」余話

一昨年（2019年）の2月、日本橋から旧東海道歩きを開始し、8月には京都三条大橋から同時に歩き始めた畏友永田和宏さん（歌人・細胞生物学者）と中間地点の袋井宿で再会、親しい仲間たちも集まって大宴会をしたことは、昨年（2020年）の挨拶文に記しました。その後熱田神宮のある名古屋の宮宿まで到達し、昨年中には東海道を踏破できると信じきっていましたが、この街道歩きはCOVID-19の来襲によって中断を余儀なくされています。何と言っても「街道歩き」は、不要不急の外出の典型であり、新型コロナウイルス感染症が終息するまでの停滞は止むを得ないことですが、本年中に新型コロナ禍事情が改善され、「街道歩き」が再開できることを希望しています。



妥協なく心から打ち込める生き方

— 都医学研の新型コロナウイルスへの取り組み —

副所長（新型コロナ対策特別チーム 統括責任者） 糸川 昌成

科学者であること。それは何物にも代えがたいと思える対象に、妥協なく心から打ち込める生き方ではないだろうか。昭和から平成初期の東京に、白木博次という病理学者がいた。昭和23年に起きた帝銀事件の平沢貞通容疑者の鑑定書に、彼は精神科医としての臨床経験と、神経病理医としての解剖経験に基づいて疑問を抱いた。平沢容疑者は狂犬病ワクチンの後遺症であるコルサコフ症候群^註に罹ったが、鑑定では刑事責任能力が認められると判断されたからだ。鑑定書は白木の上司である内村祐之東大教授が作成したものだだったが、この問題に妥協なく打ち込んだ彼は、昭和40年に平沢死刑囚の再鑑定を求める意見書を東京高裁へ提出したのだ。あるとき国会で、白木は「医療における黒字とは」との質問に答弁したことがある。「早く病気が発見され、そして早く治療され、早く社会に復帰することであり（中略）、難病になったならば、それを社会の連帯責任において守る」ことが黒字だと^{文献}。彼は、何物にも代えがたいと思える対象に難病を選んだ。「弱い患者のためなら、どのようなことでも努力する」と述べた美濃部都知事の言葉に共感し、府中療育センター院長を引き受ける際、併設して心身障害の病態と発生予防の研究所の設立を求め、それが東京都神経科学総合研究所となったのだ。その後、東京都臨床医学総合研究所と東京都精神医学総合研究所の設立に都参与として関与し、それらが現在の都医学研へと連なっている。

昨年5月、都医学研では新型コロナ対策特別チーム（特別チーム）を発足させ、所を挙げて新型コロナウイルスに立ち向かっている。新年度挨拶で理事長から御案内のように、特別チームの西田淳志社会健康医学研究センター長は、携帯電話の位置情報を用いた主要繁華街における夜間滞留人口（人流データ）をモニタリングすることで、新規感染者数の推移を予測して都の新型コロナウイルス対策を支援している。第1波と第2波の際の繁華街夜間滞留人口と実行再生産数との時系列分析から、第3波の感染拡大・収束を事前に予測した。小原道法特別客員研

究員は14の都立・公社病院の協力で毎月3,000例の抗体を測定し、都内の感染の推移を東京iCDC（東京感染症対策センター）へ報告した。小原研究員は、天然痘ワクチンに使用実績があるワクシニアウイルスを用いて新型コロナウイルスのワクチンを開発し、ワクチンを接種したモデル動物で抗体産生実験を成功させた。小原研究員が開発したワクチンは温度安定性が高いため、冷蔵か室温で保管が可能だ。また、研究員から提案された6件の新型コロナウイルス研究も進行中であり、4月以降、成果を順次発表する予定である。

特別チームは、何物にも代えがたいと思える対象として新型コロナウイルスを選んだ。妥協なく心から打ち込める生き方を全うされた白木博次のDNAは、間違いなく都医学研へと受け継がれている。



東京iCDCの「疫学・公衆衛生チーム」メンバーとしてモニタリング会議（2021年1月21日）で人流データを報告する西田研究員



東京iCDCの「微生物解析チーム」メンバーとしてモニタリング会議（2021年1月28日）で抗体検査の結果を報告する小原研究員

註：コルサコフ症候群：失見当識（場所・時間が分からない）、記銘障害、健忘、作話（作り話）を主症状とする症候群
文献：証言記録「特定疾患対策に関する問題について—『難病』とは何か」第68回国会衆議院社会労働委員会議録16号
画像：「東京動画（<https://tokyodouga.jp/>）」より

ユビキチンで標識された損傷ミトコンドリアがオートファジーで分解される作用機序を解明

ユビキチンプロジェクトの山野晃史主席研究員、松田憲之参事研究員らは「ユビキチンで標識された損傷ミトコンドリアをオートファジー分解に導く分子機構 ～ Ubiquitin - OPTN (Optineurin) - ATG9A axis の発見～」について米国科学雑誌 *Journal of Cell Biology* に発表しました。

ユビキチンプロジェクト 主席研究員 山野 晃史

生命の基本単位である細胞の中は、複雑な膜系構造が発達しており、多様な生命活動を維持する基盤となっています。その一つであるミトコンドリアはエネルギーの大部分を合成する、細胞に欠かすことのできない構造体です。しかし、ミトコンドリアはエネルギー合成の代償として、ある一定の割合で損傷を受け、細胞にとって害となってしまいます。通常、損傷を受けたミトコンドリアは、オートファジーによる浄化作用によって選択的に分解され、細胞はその恒常性を保っています。しかし、分解システムが何らかの原因で上手く機能しなくなると、パーキンソン病などの神経変性疾患を発症すると考えられています。神経変性疾患は加齢とともに発症するケースが多く、超高齢化社会を迎える日本において、その発症の根本的な原因を解明することは非常に重要です。

私が所属するユビキチンプロジェクトでは遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子に注目して、損傷ミトコンドリアの分解メカニズムを研究しています。これまで、Parkin や PINK1 と呼ばれる遺伝性パーキンソン病の原因遺伝子産物が損傷ミトコンドリアを特異的に検知して、「ユビキチン」と呼ばれる目印を付加することを明らかにしてきました。しかし、ユビキチン標識された損傷ミトコンドリアがオートファジーによって認識され

るメカニズムには多くの謎が残されていました。

今回、我々はユビキチンとオートファジーを橋渡すタンパク質である OPTN に着目しました。顕微鏡で OPTN の細胞内分布を観察すると、損傷ミトコンドリアとオートファジーのコンタクトサイトに集積することがわかりました。次に OPTN がどのようにしてオートファジーを損傷ミトコンドリアへとリクルートさせているかの実態に迫りました。細胞内のタンパク質間相互作用を蛍光輝点に変換して検出できる Fluoppi と呼ばれるシステムを用いて、OPTN と相互作用する因子を探索した結果、ATG9A と呼ばれるオートファジーの活性化に必須のタンパク質を同定できました。さらに OPTN-ATG9A の相互作用を特異的に阻害すると、損傷ミトコンドリアが正しく分解できないことがわかりました (図 1)。これらの結果は OPTN-ATG9A がユビキチン修飾された損傷ミトコンドリアをオートファジーへと導くデコーダーであることを示しています (図 2)。

本研究によって、損傷ミトコンドリアの標識であるユビキチンがオートファジーシグナルとして読み出される仕組みが解明できました。今後も Fluoppi などの手法を応用し、損傷ミトコンドリア分解の理解をさらに深めていきたいと考えています。

参考文献

Yamano K, Kikuchi R, Kojima W, Hayashida R, Koyano F, Kawawaki J, Shoda T, Demizu Y, Naito M, Tanaka K, and Matsuda N. Critical Role of Mitochondrial Ubiquitination and the OPTN-ATG9A Axis in Mitophagy. *J. Cell Biol.* (2020) 219: e201912144. doi: 10.1083/jcb.201912144.

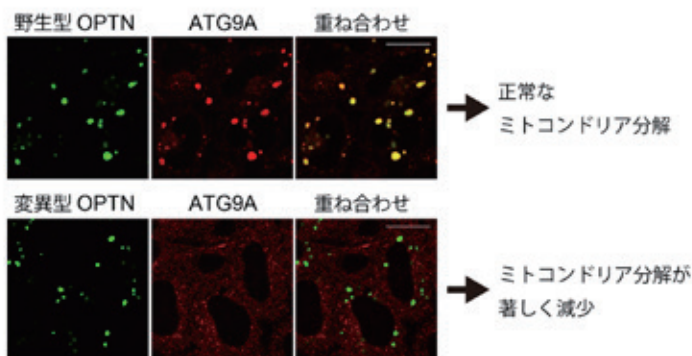


図 1 Fluoppi という方法では、野生型 OPTN (緑) と ATG9A (赤) は共局在する (重ね合わせで黄色になる) ため、OPTN と ATG9A が相互作用していることがわかります。しかし、OPTN のある部分に変異を導入した変異型 OPTN では ATG9A と共局在しなくなります。このような変異型 OPTN の存在下では、損傷ミトコンドリアの分解が強く阻害されました。

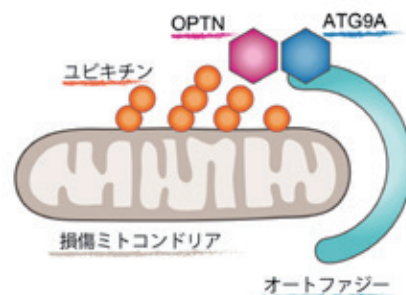


図 2 本研究からユビキチンで標識された損傷ミトコンドリアは OPTN-ATG9A の相互作用を介して、オートファジーで分解されることが明らかとなりました。

野生型マウスを用いたタウ蓄積の脳内伝播モデル

認知症プロジェクトの鈴掛雅美主任研究員、長谷川成人参事研究員らは「野生型マウスを用いたタウ蓄積の脳内伝播モデル」について英国科学誌 Brain Communications に発表しました。

認知症プロジェクト 主任研究員 鈴掛 雅美

アルツハイマー病などの神経変性疾患脳内では神経細胞内にタウタンパク質が蓄積した病理構造物が出現します。近年の研究から、タウ蓄積病理の脳内分布の拡大 (= 脳内伝播) が疾患の進行に深く関与していることがわかってきました。そのためタウの脳内伝播を標的とした治療法が確立できれば上記疾患の進行を抑制できる可能性が高いと考えられ、タウ蓄積の脳内伝播を再現するモデル動物が求められています。

研究の概要

アルツハイマー病患者さんの多くは遺伝性ではないことから、私たちは野生型マウス (遺伝子改変していない普通のマウス) を用いてタウ蓄積病理および脳内伝播を再現したいと考えました。さらに汎用性を高めるため、合成のタウタンパク質を用いたモデル作製を試みました。

アルツハイマー病患者さんの脳に蓄積したタウは構造変化を起こして不溶性化しており、その際アミロイド線維構造をとる

ことが知られています。試験管内でタウの線維を作るには添加剤が必要で、これまでヘパリンが使用されてきましたが、私たちは用いる添加剤によって異なる構造のタウ線維が形成されることを見出しました (図1)。添加剤としてデキストラン硫酸を用いて作製したタウ線維を野生型マウス脳内に注入すると、注入から1か月でタウ蓄積病理の形成が認められました。さらに時間経過に伴い、注入部位と神経連絡をもつ部位への伝播が見られました。タウ線維の注入によってマウス脳内に誘導されたタウ病理は、アルツハイマー病でみられるタウ蓄積病理と同様の染色性を示し、タウのリン酸化抗体、チオフラビン染色、ガリアス染色に対して陽性であることがわかりました (図2)。

以上の結果から、野生型マウス脳内に合成のタウ線維を注入することによりタウ蓄積病理の形成および脳内伝播を再現するモデルマウスを確立することができました。このモデルマウスはタウ伝播、すなわち疾患の進行過程のメカニズム解明や、タウ伝播を標的とした新たな治療法開発への応用が期待されます。

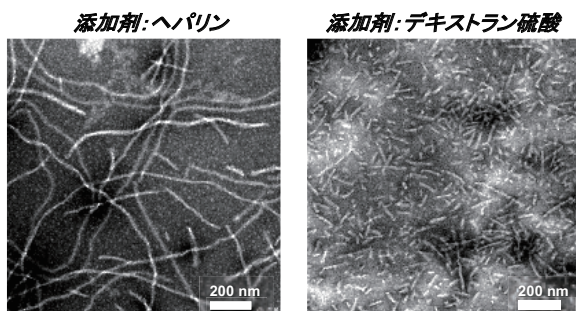


図1. 合成タウタンパク質から作成したタウ線維の電子顕微鏡観察図
加える添加剤によって異なる構造のタウ線維が形成されます。添加剤としてヘパリンを加えると長いタウ線維 (左) が、デキストラン硫酸を加えると短く微小なタウ線維 (右) が形成されました。ヘパリン添加によってできたタウ線維はマウス脳内に注入してもタウ蓄積病理を誘導しないことが知られています。

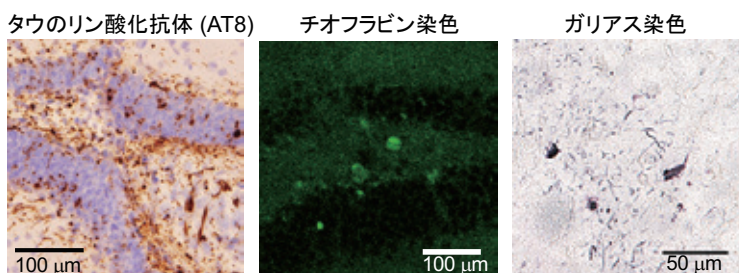


図2. マウス脳内に誘導されたタウ蓄積病理の染色図
合成タウタンパク質から作製したタウ線維を注入後、マウス脳の切片を作成し染色を行いました。マウス脳内で形成されたタウ蓄積病理はアルツハイマー病患者脳でみられるタウ蓄積病理と同様の染色性を示し、タウのリン酸化抗体 (AT8)、チオフラビン染色、ガリアス染色に対して陽性でした。

構造の異なるαシヌクレイン線維はプロテアソーム阻害の違いにより異なる病理を誘導する

認知症プロジェクトの鈴木元治郎主席研究員、長谷川成人参事研究員らは「構造の異なるαシヌクレイン線維はプロテアソーム阻害の違いにより異なる病理を誘導する」について米国科学雑誌 eLife に発表しました。

認知症プロジェクト 主席研究員 鈴木 元治郎

アルツハイマー病をはじめとする神経変性疾患では多くの場合その病気に特徴的なタンパク質の凝集体の蓄積が患者脳で観察されます。パーキンソン病、レビー小体型認知症などではαシヌクレイン(α Syn)というタンパク質の凝集体の蓄積が観察され、これらの疾患はαシヌクレイノパチーと総称されます。凝集体が蓄積する部位と神経変性が起きる部位が関連することから、α Syn凝集体自身がαシヌクレイノパチーの病因であると考えられます。しかし、α Syn凝集体にどのような毒性があるのか? α Syn凝集体により異なる疾患が引き起こされるのはなぜか?などはわかっていませんでした。

まず、大腸菌を用いて精製した可溶性のα Synタンパク質を生理的条件の塩(KCl:塩化カリウム)の存在下(KCl+)と非存在下(KCl-)で凝集体を形成し、得られた凝集体は異なる構造を持つことを確認しました。これらの凝集体を野生型マウスの脳内に注入したところ、KCl-で形成したα Syn凝集体を注入したマウスではα Syn凝集体が蓄積しましたが、KCl

+で形成したα Syn凝集体を注入したマウスではα Syn凝集体はほとんど蓄積しませんでした(図右)。これらの凝集体をマウス初代培養神経細胞に導入した場合も同様で、KCl-で形成したα Syn凝集体を導入した神経細胞でのみα Syn凝集体の蓄積が顕著に認められました。どのような機序でKCl-で形成したα Syn凝集体のみがα Syn凝集体の蓄積を誘導したかを調べたところ、KCl-で形成したα Syn凝集体は、C末端領域が露出した構造をもっており、プロテアソームと呼ばれるタンパク質複合体と相互作用し、その活性を阻害することが明らかになりました(図左)。

今回の結果から、α Syn凝集体の毒性はその構造により異なり、プロテアソームと結合し活性を阻害するという毒性を有するものが存在することが明らかになりました。また、α Synの構造の違いにより引き起こされる病理が異なることの原因が明らかとなり、今後αシヌクレイノパチーの発症メカニズムの解明につながることを期待されます。

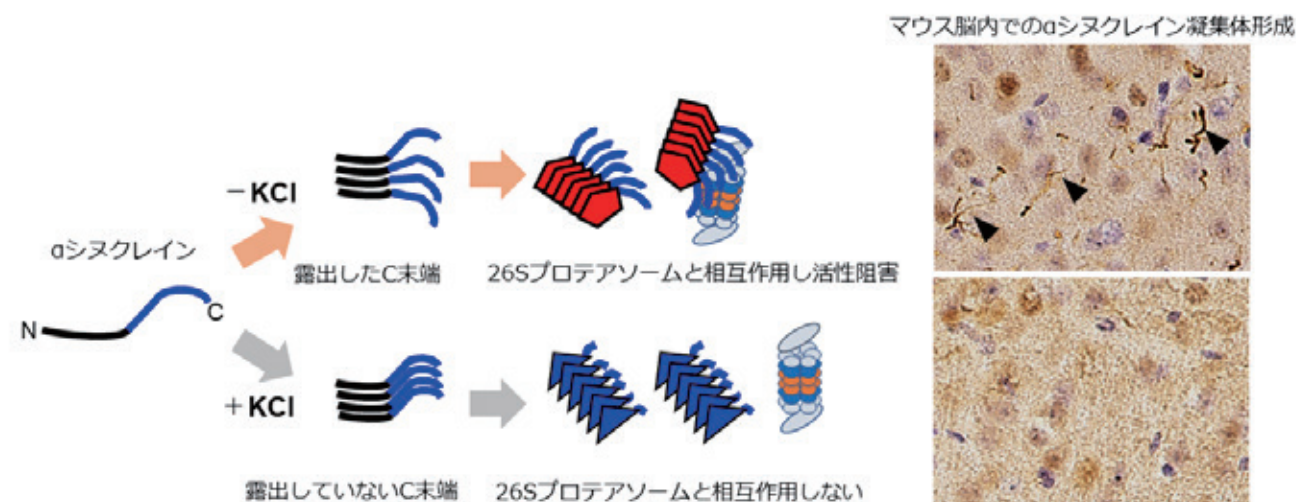


図 αシヌクレインはC末端領域に負に荷電した領域(青)がある。塩(KCl)の非存在下で凝集体を形成するとC末端領域の静電的反発により、C末端領域が露出した構造の凝集体が形成される。この凝集体の露出したC末端領域がプロテアソームと相互作用し、その活性を阻害すると考えられる(左上)。このような構造の凝集体をマウスや細胞に導入するとリン酸化αシヌクレインの蓄積が誘導される(右上)。一方、塩の存在下で凝集体を形成すると、静電的反発が抑えられ、C末端領域が埋没した構造の凝集体が形成される。この凝集体はプロテアソームと相互作用をせず、その活性も阻害しないと考えられ(左下)、αシヌクレインの蓄積をほとんど誘導しない(右下)。

睡眠 - 覚醒に伴う「脳内エネルギー変動」を発見

睡眠プロジェクトの夏堀晃世主席研究員、本多真副参事研究員は「睡眠 - 覚醒に伴う『脳内エネルギー変動』を発見」について英国科学誌 *Communications Biology* に発表しました。

睡眠プロジェクト 主席研究員 夏堀 晃世

動物の脳内では、細胞のあらゆる活動に必要なエネルギーの枯渇を防ぐため、エネルギーレベルを常に一定に保つ仕組みが存在すると考えられています。その一例として、神経活動が活発化する覚醒時に脳血流が増加し、エネルギー源である酸素やグルコースが脳内へ積極的に供給されることが知られています。しかしこれらの仕組みにより、生きた動物の脳内で、細胞のエネルギーレベルが確かに一定に保たれているかどうか、これまで明らかにされていませんでした。

そこで我々は、細胞のエネルギー分子である ATP (アデノシン三リン酸) の濃度を、生きたマウスの脳から直接計測しました。その結果、大脳皮質の神経細胞内 ATP 濃度はマウスの覚醒時に最も高く、マウスが覚醒からノンレム睡眠 (*1) に入ると低下し、さらにレム睡眠 (*2) に入ると大きく低下することを発見しました (図参照)。次に、細胞の ATP 合成に必要なグルコース等を供給する脳血流を計測したところ、マウスの覚醒時と比較してノンレム睡眠中にやや増加し、レム睡眠中

に大きく増加しました。この結果から、脳の神経細胞内エネルギーは常に一定に保たれるのではなく、エネルギー需要が高まる動物の覚醒時に増加することが分かりました。一方でレム睡眠中には、エネルギー供給に働く脳血流の増加にもかかわらず神経細胞内 ATP が大きく低下したことから、神経細胞のエネルギー消費が何らかの理由で著しく亢進している可能性が考えられます。今後は本研究で得られた知見をもとに、動物の覚醒時に脳の細胞内エネルギーを増加させる代謝調節機構を明らかにします。また、レム睡眠中にみられる脳のエネルギー消費活動の解明を目指します。

用語解説

- *1) ノンレム睡眠：睡眠の状態の一つで、睡眠の初期に多く出現する。脳波が徐波 (1-4Hz) メインとなることから徐波睡眠とも呼ばれる。
- *2) レム睡眠：急速眼球運動 (REM) を伴う睡眠。ノンレム睡眠の後に多く出現し、夢と関連する。身体は休息状態にあるが、脳は活性化し脳波のシータ波成分 (4-7Hz) が増加する。

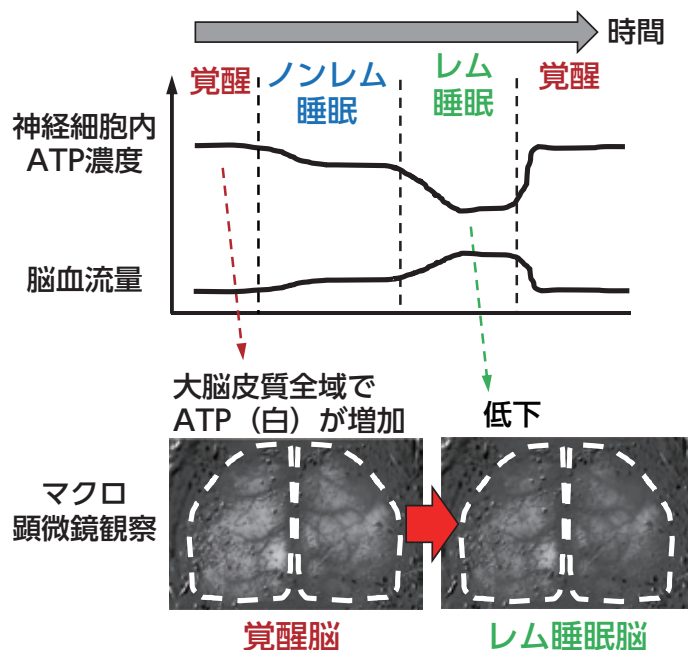


図. 動物の睡眠 - 覚醒に伴う大脳皮質の神経細胞内 ATP 変動。
大脳皮質の神経細胞内 ATP 濃度はマウスの覚醒時に最も高く、レム睡眠中に最も低下した。
脳血流量はレム睡眠中に最も増加した。
(出典：Natsubori et al., 2020, *Commun. Biol.*)

人工オリゴ糖化合物による新しい siRNA 安定化手法の開発 ～ siRNA 医薬品開発への応用が期待～

分子医療プロジェクトの入江敦主任研究員（現カルパインプロジェクト）、芝崎太参事研究員（現病院等連携支援センター客員研究員）は「人工オリゴ糖化合物による新しい siRNA 安定化手法の開発」について英国科学誌 Scientific Reports に発表しました。

カルパインプロジェクト 主任研究員 入江 敦

1. 研究の背景

現在実用化されている医薬品の多くは、体内で病気の原因となっている分子の働きを阻害することによって治療効果を発揮しますが、既存の医薬品によって働きを抑えることができない病気の原因分子が未だに多く存在します。人工的な核酸の一種である siRNA^{*1} は、生体内に取り込まれると任意の遺伝子の働き（遺伝子発現）を阻害し、特定のタンパク質の産生をブロックできる画期的な分子です。そこで siRNA は、今までの医薬品が効かなかった様々な病気に対する新しい治療薬として開発が期待されていますが、RNA 分解酵素によって容易に分解される不安定な性質を持ち、siRNA 医薬品実用化の障壁となっています。

2. 研究の概要

siRNA 分子は、2本の RNA 鎖がらせん状に並んだ形（二重らせん構造）を取っています。東京理科大学薬学部の和田猛教授らのグループは、RNA 二重らせんに特異的に結合することによって RNA 二重鎖構造を安定化して siRNA の分解を防ぐ、人工オリゴ糖化合物・オリゴジアミノガラクトース 4 量体（ODAGal4）を開発しました。和田教授らのグループと私たちのグループは共同で研究を行い、ODAGal4 が数多くの種類の siRNA の二重らせん構造を安定化し、RNA 分解酵素による分解を防ぐことを見出しました。また、ホスホロチオエート修飾^{*2}を施した siRNA と ODAGal4 を組み合わせると、飛躍的に siRNA が安定化されることも明らかとなり、その効果は、既存の siRNA 安定化手法を大きく上回るものでした。さらに、ODAGal4 とホスホロチオエート siRNA の組み合わせは、siRNA の遺伝子発現抑制活性に影響を及ぼさず、また、細胞毒性を示すことがなく、安全性が高いことがわかりました。

3. 今後の展望

私たちが開発した ODAGal4 による siRNA 安定化手法によって、siRNA の安定性を大きく向上させることが可能となりました。今後私たちの研究がさらに発展し、安定性の高い siRNA 医薬品の開発が実現できれば、siRNA 医薬品の投与量や投与頻度を減らすことにつながり、患者さんの通院や経済的負担を減らすことが期待できます。

用語解説

*1 siRNA

siRNA は 21-23 塩基対からなる RNA 二重鎖構造を持つ人工核酸化合物です。生体内で DNA の遺伝子配列情報は、メッセンジャー RNA (mRNA) に写し取られ、この mRNA の配列をもとにして、遺伝情報に書き込まれた特定のタンパク質が合成されます。mRNA の配列情報に相補的な（特異的に結合する）配列を持つ siRNA を細胞内に取り込ませると、siRNA は、その mRNA に特異的に結合して mRNA を分解させる特性があります。つまり、特定の mRNA に相補的な siRNA を作製して細胞内に取り込ませると、結果的に特定のタンパク質の合成のみを抑えることが可能となります（この現象を siRNA による遺伝子発現抑制作用と呼びます）。

*2 ホスホロチオエート修飾

リン酸に含まれる酸素原子の 1 つまたは複数に硫黄原子に置き換えたものをホスホロチオエートと呼びます。DNA や RNA といった核酸にホスホロチオエート修飾を施すと、核酸分解酵素による分解が減少するため、核酸の安定化手法として広く使用されています。

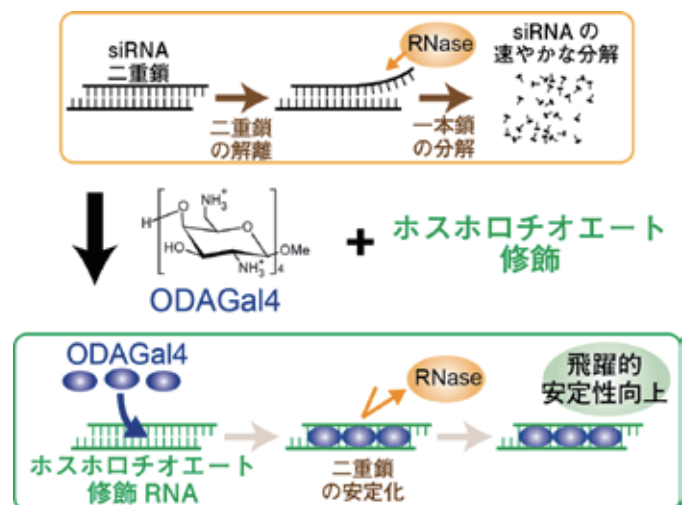


図 ODAGal4 は siRNA の二重らせん構造に結合し、RNA 分解酵素 (RNase) による分解を防ぐ。ODAGal4 はホスホロチオエート修飾型 siRNA と組み合わせると、特に高い安定化効果を示す。

思春期の時点で抱いていた価値意識が高齢期の幸福感を予測する ～60年以上にわたる大規模コホート調査によるエビデンス～

社会健康医学研究センターの山崎修道副参事研究員、西田淳志センター長らは「思春期の時点で抱いていた価値意識が高齢期の幸福感を予測する～60年以上にわたる大規模コホート調査によるエビデンス～」について英国科学誌 The Journal of Positive Psychology に発表しました。

社会健康医学研究センター 心の健康ユニット 副参事研究員 山崎 修道

研究の背景

世界人口の高齢化にともない、高齢期の幸福感を支える要因の解明に国際的関心が集まっています。特に、出生から高齢期までの人生を連続的に俯瞰し、若い頃のライフステージ（思春期・青年期など）のどのような要因が高齢期の幸福感を高めるのか、そうした問いを人生縦断的な実証研究（ライフコース疫学研究）によって明らかにすることが期待されています。

世界最長コホートデータの分析

社会健康医学研究センターでは、ロンドン大学と共同研究を行い、第二次世界大戦直後に英国全土で開始され60年以上にわたって継続されてきた大規模追跡調査のデータを分析し、思春期の時点で抱いていた価値意識が、高齢期の幸福感を予測することを世界ではじめて明らかにしました。

思春期の価値意識と自己コントロール力が高齢期の幸福感に影響する

思春期は、成人した後の人生のあり方に大きな影響を与える時期ですが、思春期の何が高齢期の幸福感に影響を与えるか、今まで実証的には明らかになっていませんでした。

今回の分析により、思春期の時点で抱いていた「興味や好奇心を大切にしたい」という価値意識（内発的動機）が強いと、高齢期の幸福感が高まり、「金銭や安定した地位を大切にしたい」という価値意識（外発的動機）が強いと、幸福感が低くなることを明らかにしました。親の社会経済的地位や、本人の学歴によらず、この関係が認められました。加えて、自己コントロール力が低く生きづらさを抱えやすい若者が、外発的動機が強い場合は、高齢期の幸福感の指標である人生満足感が顕著に低くなることが分かりました（図）。

若者支援施策への示唆

若者に対して経済的な成功や安定を目指すように強調するよりも、自身の興味や好奇心をはぐくむ教育環境を作っていくことが、活力ある超高齢化社会の実現に向けて重要な対策であると示唆されます。今後は、どのような教育施策が若者一人一人の興味・好奇心を支えるために有効なのか、長期追跡研究から明らかにしていく必要があります。

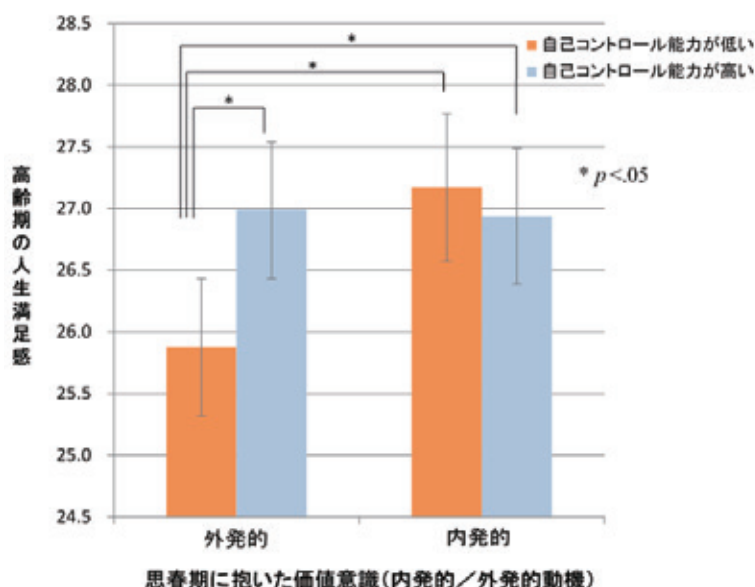


図 自己コントロール力が低い若者（オレンジ色）が、外発的動機を強く抱いた場合、高齢期の人生満足度が顕著に低くなる。

第10回 都医学研シンポジウム (2020年11月27日開催)

「ゲノム機能解析の進展とその医科学への応用」

ゲノム医学研究センター 副センター長 川路 英哉

11月27日(金曜日)、「ゲノム機能解析の進展とその医科学への応用」をテーマに、第10回都医学研シンポジウムを開催しました。ヒトゲノムの塩基配列決定以降、飛躍的に進んだゲノム科学の成果を元に、ゲノム情報を医療に活用する取り組みが近年進んでいますが、ゲノムの大部分は依然として役割が不明なまま残されています。そこで本シンポジウムでは、最前線で活躍する研究者から、最新のゲノム機能解析やその医科学への応用に関する知見をご紹介いただきました。

熊本大学大学院 岩本和也先生からは精神疾患を、都立駒込病院での診療も担当されている東京薬科大学 原田浩徳先生からは血液がんの一種である骨髄異形成症候群を、大阪大学 橋本浩介先生からは疾患ではなく特別に長生きをされた方々を切り口としたゲノム・遺伝子解析研究をご紹介いただきました。先天的ゲノムDNA変異でない体細胞変異の解析や、DNA塩基配列置換を伴わないエピゲノム変化、細胞一つずつからの遺伝子発現測定といった様々な解析手法を用いて、患者症例や長寿の方におけるゲノム・遺伝子の特徴が次々と示され、ゲノム

機能研究の幅広さと有効性を垣間見ることができました。また、京都大学 井上詞貴先生や筆者からは遺伝子発現調節領域の機能解析手法である大規模並列レポーターアッセイやCAGE (Cap Analysis of Gene Expression) が紹介されると共に疾患研究への応用例が提示され、ゲノム機能研究の更なる可能性を展望することができました。

筆者としても得るものの多い時間となりましたが、これは参加者にとっても同様であったことがアンケート結果より見られました。新型コロナウイルス感染拡大をうけ止むを得ずオンライン方式での開催となりましたが、想定外にも「オンラインが良かった」という声が多数あり、ゲノム機能研究にとってもシンポジウム開催方法の観点からも、新型コロナウイルス感染収束後の活動に刺激を与える意義深いシンポジウムになったと思います。



2020年度 第3回 都医学研都民講座 (2020年12月12日開催)

「記憶を創り操作することは可能か？」

副所長・学習記憶プロジェクトリーダー 齊藤 実

12月12日(土)、「記憶を創り操作することは可能か？」と題して、富山大学卓越教授の井ノ口馨先生を講師に第3回都医学研都民講座を開催しました。

しかるべき講堂などで開催するべき都民講座ですが、コロナ下での開催と言うことでオンライン開催となりました。とはいえ単にスライドを映してお話しをするだけとならぬような臨場感をもたせるため、当研究所中央映像室の協力も得て講義形式の講演を行いました。

講演では、記憶情報をコードする記憶痕跡細胞の人為的操作により、外部から記憶情報の連合や消去などが可能なことを示す実験データを紹介していただきました。また記憶の貯蔵場所が最初は海馬であったものが、時間経過とともに大脳皮質に移動していくこと、大人になっても起こる神経細胞の新生がこの記憶情報の転移を担っていること、多くの感覚刺激や自発的な運動が神経細胞新生に有用であることなどを紹介していただきました。また無意識下での脳神経活動をアイドリング状態と

位置づけ、これが様々な脳高次機能の発現に果たす役割を解明しようという、最近始められた研究についても紹介がありました。「やってみなければわからない」という信条のもと、歳をとるごとに斬新な研究テーマを設定し、革新的な成果を次々とあげてきた大器晩成型の井ノ口先生の研究の成果と研究に

対する姿勢は、私自身も同じ研究者として見倣いたいものと大いに感銘を受けました。



左：富山大学卓越教授 井ノ口先生
右：齊藤副所長

第35回 サイエンスカフェ in 上北沢 (2020年12月13日開催)

「脳はどのようにしてできるのか？」

—脳ができる仕組みとその進化の歴史を紐解く—

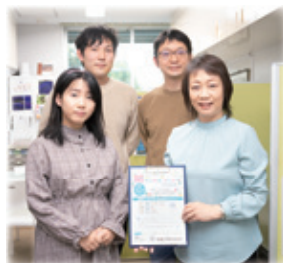
脳神経回路形成プロジェクトリーダー 丸山 千秋

「脳はどのようにしてできるのか？ —脳ができる仕組みとその進化の歴史を紐解く—」と題して、サイエンスカフェをオンラインで開催しました。

コロナ禍の日曜日の開催とあってステイホーム中の中学生、高校生の若い世代を中心に多くの方にご参加いただきました。前半は、ヒトの心のありかとしての脳発見の歴史や、他の動物脳に比べた際のヒト脳の特徴、脳は騙されやすい面があることについてクイズも交えながら解説しました。ヒトと他の動物脳の違いとして、哺乳類脳は6層構造からなる大脳新皮質を持つという特徴があることをお話しました。それを実感していただくために、マウス大脳新皮質の層構造を実際の顕微鏡で脳深部まで撮影した画像をお見せし、層構造のでき方について説明しました。後半は、現在研究室で行っているサブプレートニューロンの新機能発見の話や、神経細胞移動と脳進化の関係についてお話し、最先端技術を用いた脳科学研究の話題にも触れました。

最後に、隈元拓馬主席研究員が、「(脳) 進化について」と題して、進化の過程で、生物種ごとにどのような脳構造を持つようになったのかについてミニ講演を行いました。例えば、爬虫類では、嗅球が発達し、逆に小脳は小さく、鳥類では、嗅球は退化しているものの、視覚に依存するため中脳と、運動や平衡感覚に関わる小脳が発達しているなど、脳の形態は持ち主の身体のの形や生理機能に対応していることをお話しました。

講演中は研究室の学生さん(研修生)2名にも質問対応スタッフとして待機していただき、皆さんから次々とQ & Aに書き込まれる質問に回答いただきました。参加者アンケートでは、「脳の細胞が動く動画を見ることができ、とても面白かった」「このようなかたちで現在進行形の科学研究に触れさせていただけて、とても得をした気持ちです」「脳のできる仕組みが分かりやすかった。学校の授業はもっとかたく、理解できない部分もあったので今回参加してよかった」といった御意見が数多く寄せられました。



後列左から研修生の和田さん、隈元研究員
前列左から研修生の阿知波さん、丸山プロジェクトリーダー



編集後記

文永11(1274)年、通説では2~3万人ともいわれる蒙古軍が博多湾から上陸しました(元寇・文永の役)。侵攻は失敗しましたが、理由は諸説あって分かりません。ただ、一騎討ちに拘って苦戦したという通説とは、当時の武士の様子は異なっていたようです。大宰府で防衛にあたった鎌倉武士団が着用した大鎧おおよろいは、牛革にかわを膠にかわで加工した小札こざねと鉄片で表面が覆われて矢や刀を通しにくく、楯を必要としないため馬上片手で日本刀が自由に使えました。そのうえ、和弓の最大飛距離は246メートルと、蒙古短弓の198メートルを50メートル近くも上回っていました。蒙古軍の刀は単層の鋼鉄製で折れないように刀身を厚くしたため重かったのに対し、日本刀は軟鋼と硬鋼の二重構造のため折れにくく軽量で、しかも湾曲しているため馬上から振り下ろしても刺さらず抜き切れ文ました。鎌倉武士団を助けた物作りのお家芸は、幕末に蘭学を学んだ理数系武士団へ受け継がれ、現在の科学者へと連なります。本号でもお家芸のにじむ11の記事をお届けいたします(糸川)。



集団騎馬突撃

文献：播田安弘 日本史サイエンス 講談社 2020

「蒙古襲来絵詞(模本)」(九州大学附属図書館所蔵)を改変

都医学研 NEWS

Apr. 2021 No.041

2021年4月発行

●編集発行

公益財団法人
TMiMS 東京都医学総合研究所
Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

〒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: toiawase@igakuken.or.jp
https://www.igakuken.or.jp/

●印刷/有限会社雄久社