

都医学研 NEWS

Apr. 2022 No.045

CONTENTS

◆特集	1
・新年度の挨拶	
・梅岩の美学	
—新型コロナ対策特別チーム大規模抗体測定プロジェクト—	
◆Topics	6
・3リピートタウ/4リピートタウを内在性に発現する新規タウ伝播マウスモデルの開発	
・精神疾患の新たなリスク要因（砂糖の過剰摂取）を提唱、表現型（脳毛細血管障害）を発見	
・結節性硬化症のてんかん発症に関わる新たなメカニズムの発見	
・C型肝炎ウイルスを抑制する新たな脂質代謝の仕組みを発見	
・高グルコース環境下における外因性ビルビリン酸の機能	
・東京都で無症状の新型コロナウィルス抗体陽性者数がPCR検査陽性者の4倍	
◆開催報告	10
・2021年度第5回 都医学研都民講座	
・2021年度第6回 都医学研都民講座	
・2021年度第7回 都医学研都民講座	
・第38回サイエンスカフェ in 上北沢	
◆編集後記	12

新年度の挨拶



理事長
田中 啓二

新年度の挨拶は希望に満ちた清しい文章で飾りたいと思っておりましたが、一昨年初頭以来、錯綜と混迷を続けるCOVID-19パンデミック（世界的大流行）の余波を受けて、その動向に言及せざるを得ません。デルタ株（第5波）が収束に向かい、普段の生活を楽しんだのも束の間、僅か3ヶ月後の本年1月初旬からオミクロン株（第6波）が凄まじい勢いで日本を席卷、現在（2022年2月初旬）、まだ感染のピークが見通せない暗澹たる状況が続いています。本感染症は新たな変異株が周期的に出現し、感染者総数は欧米を中心に世界的に今なお拡大の一途を辿っています。一般にパンデミックの収束には「自然感染」と「ワクチン接種」による集団免疫の獲得が必須と考えられていますが、その状況は各国の事情により大きな違いがあり、これが新型コロナウイルス感染症の克服を困難にしています。と言うのもグローバル化の進んだ今日、コロナの撲滅は一

国のみの対応では困難であり、感染が世界的に解消されるまで、その火の粉は燻り続け噴火のように勃発して爆発的に大流行するからであります。

集団免疫による感染防御については賛否両論があり、実際、集団免疫論には肯定的・懐疑的な面々の論陣が張られ、双方の主張にはかなりの温度差があります。しかし新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）に対する画期的な mRNA ワクチンの登場により、ワクチンの有効性は揺るぎないものとなっています。但し、その効果の持続性には懸念が残されており、間歇的な接種が必要なようです。ワクチン接種にはためらい（Vaccine Hesitancy）や根強い反対意見もあり、それらには副反応への恐怖から宗教・思想・政治信条（党派性）・陰謀論に至るまで様々な忌避要因が蠢いています。何れにしても大部分の国民が抗体を獲得しないと、集団免疫の成立は難しいようですので、世界レベルでの達成となりますと、至難と言わざるを得ないようです。これらの事情を勘案しますと、人類は、今後数年間はCOVID-19の脅威から完全に払拭されるには至らないのかも知れません。

他方、コロナ収束には集団免疫の獲得以外にもエラーカタストロフィー（変異ミスの集積による破局）説など多々の要因が喧々諤々に議論されていますが、ウイルスが日々進化し淘汰を繰り返していることは間違いがないと思われます。夥しい変異の結果、その多くはウイルスの弱毒化や増殖不能を齎しますが、時々新型コロナウイルス α 株、 δ 株、 θ 株のように次々と強毒化してパンデミックを引き起

こします。このようにウイルスは巧妙で狡猾ですが、強毒株への変貌はウイルスにとっては生き延びるための止むを得ない手段であり、それに失敗しますと、ウイルスは生存不能に陥り感染症は終息に向かいます。しかしいつものようにしてウイルスが強毒化変異に齟齬をきたして自然に淘汰され消滅してゆくかは、誰にもわかりません。

科学が成し得る手段としては、ワクチン以外に抗ウイルス薬の開発もありますが、変異株に対応した有効性の検定や安全性の確保など克服すべき難題が山積しており、特效薬が市場に出回るにはまだかなりの時間を要しそうです。しかし多くの大学や製薬企業の研究者たちがしのぎを削って治療薬の開発を進めていますので、それらが成功して一刻も早い効果的な抗コロナウイルス薬が登場することを期待したいと思っています。

さて巷間いわれていますように主な SARS-CoV-2 の伝播が接触感染や空気感染でなく飛沫感染だとしますと、私たち一人ひとりが“唾の交換”を阻む行動を沈着冷静に守ってゆくこと以外に有効な術はないようです。しかしコロナに怯懦^{きょうだ}してただ自粛一辺倒では、社会活動や研究活動の停滞・疲弊を招くことは自明であり、結局、コロナとの折り合いをつけること（俗に言う with Corona 戦略）が必要であることは、多くの識者の言う通りですが、実際に行っている手段は世界各国バラバラで、共生のための適切な処方箋が見当たらないというのが現状のようです。新型コロナウイルス襲来から2ヶ年余が経過して私たちは色々な知識を学び経験を積んできましたので、今年こそは、叡智を持ってその克服に向けてチャレンジしてゆくこと、言い換えますと、感染を恐れずしかし感染しないように慎重に振る舞うことで、新たな活動への突破口を拓いてゆくことが不可欠であると思われます。

自宅逼塞が長引きますと、時間を持て余すことになり、必然的に読書量が増えるのは止むを得ません。1ヶ月前の年末年始の間に、数年前に読了していた二つの科学史書を再読しました。一つは「疫病と世界史」（ウィリアム・H・マクニール：中公文庫上下 2007 年刊）、もう一つは「がん -4000 年の歴史-」（シッタールタ・ムカジー：早川書房上下巻 2016 年刊）という分厚い本でした。現代においても人類の大きな脅威であるがんと感染症の歴史について豊富な資料を駆使して深く考察した傑作ノンフィクションです。

地球には多種多様の病原微生物が存在し、伝染病は感染症の類義語ではありますが、古来、伝播する感染症の流行は疫病といわれてきました。感染症は人類の出現以前から存在し、人類の歴史はまさに感染症の歴史でもあるという指摘は首肯^{しゅこん}できます。「疫病と世界史」には実に多くの歴史的事実が客観的に記載されていますが、私の興味を惹いたのは以下の論点です。ある感染症の発症が一定の地域に止まる限り、即ち徒歩圏内に止まっているような疾病は風土病（エンデミック）であり、世界的流行（パンデミック）には至りません。人類に最大の脅威を与えた感染症ベストの世界的規模の拡大には、移動手段の発達が大きな要因となっていました。徒歩、馬、帆船など速度が緩やかな移動の場合には、感染症菌が拡散する前に宿主であるヒトを殺戮するので、結果的にパンデミックに至らないのとことでもあります。ところが蒸気船が発明・開発され、大航海時代に至りますと、船脚（進行速度）と積載の容量が飛躍的に拡大し、感染症の拡大がパンデミックとなってきたことです。翻って現在のように空路が世界中に網の目のように張り巡らされているグローバル社会を考えますと、パンデミックは猛烈なスピードで世界の隅々まで拡大します。人類の利便性の向上が感染症の拡大に拍車をかけてきたということになり、パンデミックが文明病と言われる所以であると思われます。本書は、COVID-19 が蔓延している現代において広く読まれるべき大作と思います。

皆さんご存知のようながんは感染症と同じように有史以来人類を苦しめてきた、そして今なお死亡率の高い代表的な疾病です。「がん -4000 年の歴史-」は、人類が紀元前数千年前からがんと闘ってきた攻防の歴史を、豊富な文献を読み漁りながら演繹的に記載した大著であり、ピューリッツァー賞の受賞に恥じない傑作です。がんについて科学的に深く知りたい人やがん研究に取り組んでいる研究者においては、必読の書と思われます。圧巻は 20～21 世紀に入ってからのがん研究の発展史を見事に描出していることあります。とくに私が興味を惹きましたのは、ハーバード大学のシドニー・ファーバーが設立した世界的に有名ながん研究所（後にダナ財団の支援を受け、ダナ・ファーバーがん研究所と改称）の原点に迫る物語です。これには、個人的な思い出が絡んでいます。私が約 40 年前、ハーバード大学医学部に留学していた頃、ダナ・ファーバーがん研究所のカフェテラスに幾度となく昼食に出かけた記憶があるからです。馴染みの場所が、書物に出てくると、郷愁に似

た感慨に魅せられます。本書の眼目は、分子生物学が登場して以来がん治療法は凄まじい勢いで発展し、もはやがん撲滅も近いのではないかと思わせるような胎動感に溢れた圧倒的な記述にあります。4000年にも及ぶ医師・研究者の果てしない闘いの結果、がん根絶にはまだ時間がかかるとしても、本書を通読しますと、その克服も指呼の間と思わせるような筆致に溢れています。

「旧東海道歩き」踏破！

2019年2月3日に日本橋を出発した旧東海道五十三次散策の旅は、今年初頭、足掛け3年の歳月をかけて念願の京都三条大橋に辿り着きました。月1～2回空いている週末に街道を歩いて約500kmを計24回での踏破です。このように長期間を要したのは、予期しなかったコロナパンデミックの襲来によって約1年半の間、中止を余儀なくされたからです。この街道歩きは、細胞生物学者でありまた著名な歌人の顔をももつ畏友永田和宏氏（JT生命誌研究館館長）が同行者でした。と言っても、彼は京都から東京に向かっての逆方向の旅でした。初期は絶好調で歩き始めた年の8月（新型コロナウイルス発生の直前）には、二人で同時に中間点の袋井宿に到達し、東京工業大学の大隅良典氏ら「七人の侍」と呼ばれている仲間たちが集まって大宴会を行いました。この間の経緯については、2020年度の「新年度挨拶」に記載しました（都医学研のHP所収：<https://www.igakuken.or.jp/public/news/037/cont1.html>）。その後、なんとか宮宿（熱田宿）まで辿り着きましたが、そこで中断となりました。幸運にも昨年末からCOVID-19感染症が収束気味になりましたので、緊急事態宣言が解除された3～4ヶ月間に桑名宿から一気に三条大橋を目指しました。四日市を過ぎ、伊勢街道に分岐する日永の追分から箱根に次ぐ難所鈴鹿峠を越え、旧中山道との合流点である琵琶湖畔の草津宿へとひたすら旧東海道を西に歩き続けました。帰着点三条大橋も出発点日本橋も残念ながら往時を偲ばせる風情は微塵も感じえず喧騒に満ちていましたが、通り過ぎた各々の宿場に想いを馳せると、江戸時代の風情を色濃く残して歴史の臨場感に溢れた宿場から当時の余韻を完全に欠いた宿場まで様々でした。踏破記念の「七人の侍」による祝宴会は、残念ながらコロナ収束まで延期となりました。

私は歴史好きであり、名所旧跡・神社仏閣・城址巡りを至高の楽しみとしています。街道歩き旅の感想を一言で述

べますと、楽しさと苦しさ（^{こんこう}）が混淆したものでした。時には朝6時頃に出発して一日5～6万歩に達することもあり、そのような時は帰路の電車内ではただただ疲れ果てて眠りこけ、帰宅が深夜になることも（^{しばしば}）屢々でした。しかし旅を終えますと、多くの未知の場所に遭遇できたことが忘れ難い思い出となりました。例えば、山中城（三島）・亀山城（伊勢）・水口城（甲賀）の城址、遊行寺（藤沢）・早雲寺（箱根町湯本：北条氏5代の墓）・清見寺（静岡：今川義元・徳川家康ゆかりの寺）・法蔵寺（岡崎：近藤勇の首塚）・石薬師寺（鈴鹿：近傍に佐々木信綱の生家跡）・田村神社（甲賀市土山：坂上田村麻呂を主祭神として祀る神社）・義仲寺（義仲の墓の隣に埋葬された芭蕉の墓）などです。加えて文学好きの私には、嶋立庵（^{しぎたつあん}大磯）・若山牧水記念館（沼津）・東海道広重美術館（静岡）などへの立ち寄りも、堪えられませんでした。これらの地は、今回、街道歩きをしなければ、多分、生涯訪れることのない場所でした。勿論、これら私にとっての特別の場所以外にも、風光明媚な山（峠）、川、海の眺望の数々は、思わず息を呑むことしきりでした。皆さんも“湧々”しませんか？このように歴史の香りに彩られた日本文化の原点を味わいながら、結果的に足腰を鍛えることができ健康寿命の延伸にも繋がる、そしてなんの装備も要らない手軽な街道歩きを、皆さんにお勧めします。



鈴鹿峠手前の関宿（亀山市）：
江戸時代の宿場の雰囲気そのまま残している。

梅岩の美学

— 新型コロナ対策特別チーム大規模抗体測定プロジェクト —

副所長（新型コロナ対策特別チーム 統括責任者） 糸川 昌成

控えめの美学

「渋い」という日本語がある。思わず渋柿や渋茶を思い浮かべてしまうところだが、アメリカ生まれの日本文学研究者ドナルド・キーンは、味ではなく日本美学を代表する言葉として「渋い」を取り上げている¹⁾。キーンは日英辞典で「Shibui(渋い)」をひくと、控えめ、洗練されていることであると述べ、この日本語が意味する美的表現上の性格を日本芸術の典型とした。岩と砂だけで山水風景を表現した日本庭園枯山水の枯淡、飾らない簡素な線だけで縁取られた神社建築、装飾と無縁な能舞台。彼があげた控えめと洗練の美である。キーンはこれらの対極として、手が込んで作り込まれたアルハンブラやヴェルサイユの幾何学的で整然とした造園をあげた。

平安中期の歌人、藤原公任（図1）は歌の秀逸を「詞の妙を尽くして余情のあらわれる境地」とし、次の歌をあげた。

ほのぼのと明石のうらの朝霧に
鳥がくれゆく舟をしぞ思ふ

公任によれば、この歌が優れているのは、言葉で表現されなかった仄めかす力にあるという。舟に自分の愛人が乗っていること、あるいは歌人自身がその舟に乗っていたという心が明かされないことによって、歌は豊かにふくらむのだ。アメリカの小説家エドガー・アラン・ポーも、暗示は曖昧さゆえに神秘的な効果を醸し出すと述べた。日本語の曖昧さ — 主語が省かれ、単数と複数、定冠詞と不定冠詞といった文法上の区別がない — が、少なくともそのような区別に慣れている西洋人のキーンには、詩歌の暗示的效果に貢献しているように思えたのだ。



図1：藤原公任²⁾
明治の絵師、月岡芳年の浮世絵連作「月百姿」のひとつとして描かれた。

閉鎖系環境

この控えめの美学とは、いったいどこから来たのだろうか。内科医で元国立環境研究所所長の大井玄は、限定的な地域で社会を形成し、数世紀以上の長期間適応し続ける環境を閉鎖系と呼び、ヨーロッパや北米大陸のように移動の自由が担保され、環境資源を制限なく使い尽くせる開放系環境と対比させた³⁾。進化生物学者ジャレド・ダイアモンドは『文明崩壊』の中で、イースター島の森林消滅と社会崩壊、マヤ帝国の衰亡、グリーンランド移民の絶滅などを分析した。これら環境適応失敗の要因として、長期の内紛と戦乱、富の分極化と無制限な物質的豪華さへの欲望、森林破壊と土地浸食などをあげた⁴⁾。日本は国土の8割が山岳地帯で2割の堆積地に耕作が限定される。こうした閉鎖系環境では、ダイアモンドがあげたような要因は絶滅に直結する。1万年以上も絶滅を免れた縄文人を先祖に持つ日本列島の住人たちに、勤勉と相互協調、過大な欲望の制御を前提とした倫理意識が育ったのは自然なことではなかったろうか。

江戸時代の倫理学者、石田梅岩は士農工商を職能区分と述べた。商人が正直に「利を得る」のは、武士が「禄を得る」のと同様であり、上下の身分ではなく職分であると説いたのだ。梅岩の説く職分は、労働領域ではなく神の召命 — 神から召された使命 — をさしたプロテスタンティズムの「天職」に近い。梅岩は士農工商が正直を基本にして、儉約し勤勉に働き和合することが重要とした。梅岩の説いた心学運動を学ぶ学舎は、19世紀半ばには34藩180ヶ所に増え、学舎で学んだ者は3万6千人にのぼった³⁾。狭く貧しい閉鎖系の世界に適応的な、私欲・利己心を排した倫理意識が、梅岩の説く職分として広く受け入れられたとも考えられる。

梅岩の倫理観が広まった背景には、江戸時代に「一人両名」と呼ばれた、百姓や町人が下級役人の仕事を分担した兼業制度の存在もある⁵⁾。「苗字御免」「勤中带刀」という制度が整備され、「役儀」勤務中のみ百姓・町人に苗字帯刀が許された。仕事が終わって家に帰ると、私用で

帯刀してはならない。個人への許可が「そのみいちにん其身尙人」と表現され、任用期間中ずっと許可されるものではなく、勤務時間と特定の場所だけに許された。閉鎖系の倫理意識に支えられ私心を捨てて職分に正直に働く矜持は、控えめの美学を生み出したコスモロジーと矛盾なく調和してはいないだろうか。

飢餓から感染症へ

千葉県松戸市の日蓮宗本土寺の過去帳には、室町中期から戦国末期の200年の1万を超える物故者の享年、死亡場所、死因が日付ごとに記載されている。この過去帳によると年間の死亡者数の変動パターンは春夏の端境期に死者が増え、秋の収穫期に低下し冬の終わりから再び増加する。つまり食べるものがない季節に死者が増えており、餓死あるいは飢えに関連した死亡が恒常的だったことが分かる。

いっぽう、江戸時代後期の回向院の過去帳では、死亡の季節性が中世とははっきりずれ収穫期の死亡低下が見られなくなる。死亡の主要原因が飢餓から夏季の病原性微生物による消化器疾患や冬季の呼吸器疾患へと変化したのだ³⁾。

そして、令和の現在、人類は世界規模のパンデミックに直面している。2022年1月に新型コロナの累計死者数は543万人とWHOが発表した。第一次世界大戦の死者数が900万人⁶⁾というから、まさに世界大戦水準の人命が失われている。

都医学研は2020年5月に新型コロナ対策特別チームを発足させた(本誌39号で紹介)。特別チームは研究者のみならず事務局から支援部門までを含め3グループ9班で編成され、所をあげて新型コロナウイルスに立ち向かっている。本誌41号でも紹介したように、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。小原道法特別客員研究員は、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。さらに、小原研究員は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。14病院すべてが連携した大規模共同研究は初めてのことで、2020年9月から抗体を計測した被験者数は延べ2万3,234

人に及んだ。2021年3月末までの年齢・性別・地域を補正した抗体陽性率は3.4%だった⁷⁾。解析したのは一般外来診療科の余剰検体なので、発熱外来や新型コロナウイルス陽性者を除外した無症状者が対象となる。したがって、無症状のまま過去に新型コロナウイルスの感染が示唆される都民は47万778人(3.4%)いた計算になり、この人数はPCR陽性者として発表されている都民の3.9倍だった(図2)。毎日発表される新規陽性者数の数倍が、既に無症状のまま感染している事実を科学的データとして初めて示したのだ。この成果を発表した小原研究員の論文は科学技術情報発信・流通システム(J-STAGE)が公表した二年間の原著論文で、最も高いオルトメトリクス・スコア^{註)}を示し注目を集めた。病院の医師、職員には新型コロナウイルスの最前線にありながら検体を提供いただき、特別チームでは抗体検査班、契約班、都立病院等連絡調整班、都庁等連絡班、機器調整班と、それぞれの部署が本来業務と両立させながら大規模抗体計測プロジェクトを実現させた。

梅岩の倫理意識は、現代でもなお都医学研と14病院を貫いているのだ。

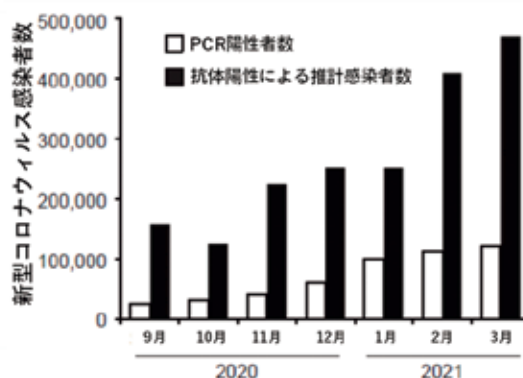


図2：新型コロナウイルスのPCR陽性者数と抗体陽性者数⁷⁾

2020年9月から2021年3月まで毎月のPCR陽性者数と、抗体陽性率から推計された感染者数。

註) オルトメトリクス・スコア：学術論文の影響度を評価する指標

文献

1. ドナルド・キーン 金関寿夫訳 日本人の美意識 中公文庫 1990
2. Kinto picks a plum branch in the moonlight.jpg : Wikimedia Commons
3. 大井玄 環境世界と自己の系譜 みすず書房 2009
4. ジャレド・ダイアモンド 榎井浩一訳 文明崩壊 上・下：滅亡と存続の命運を分けるもの 草思社文庫 2012
5. 尾脇秀和 吾人両名 江戸日本の知られざる二重身分 NHK出版 2019
6. 浜中慎太郎 戦争は増えているのか、減っているのか? IDE スクエア -- コラム 途上国研究の最先端 1-5, 2020
7. Sanada T, Honda T, Yasui F, Yamaji K, et al. Serologic survey of IgG against SARS-CoV-2 among hospital visitors without a history of SARS-CoV-2 infection in Tokyo, 2020-2021. J Epidemiol. doi: 10.2188/jea.JE20210324. 2021
8. Nakanishi M et al. On-site Dining in Tokyo During the COVID-19 Pandemic: Time Series Analysis Using Mobile Phone Location Data. JMIR Mhealth Uhealth. 9(5):e27342, 2021
9. Sanada T, et al. Serologic Survey of IgG Against SARS-CoV-2 Among Hospital Visitors Without a History of SARS-CoV-2 Infection in Tokyo, 2020-2021. J Epidemiol. 32(2):105-111 2022

3リピートタウ/4リピートタウを内在性に発現する新規タウ伝播マウスモデルの開発

認知症プロジェクトリーダー 長谷川 成人

アルツハイマー病 (AD)、大脳皮質基底核変性症 (CBD)、ピック病 (PiD) などの認知症疾患は、タウが脳内に蓄積する神経変性疾患でありタウオパチーと総称されます。タウ病変は疾患の定義づけに用いられるほど特徴的で、最近これらの疾患のタウ線維の異常構造もクライオ電顕によって解明されました。この疾患特徴的タウ病変が生じる機序については、タウの分子種とその構造の違いが考えられています。タウは微小管結合蛋白質の一種で、微小管の結合に関わる繰返し配列が3つの3リピート (3R) タウと4つの4リピート (4R) タウが存在し、大人のヒト脳ではその両方が発現します。

一方、マウスではタウ遺伝子の一部がヒトと異なることから、成熟すると3R タウは発現しなくなり4R タウだけになります。そこでマウスのタウ遺伝子の一部を改変して3R タウしか発現しないマウスをまず作出し、野生型マウスと交配してヒトと同じように3R タウと4R タウを同程度発現するマウスを作出しました。このマウスの脳に、AD、CBD、PiD 患者脳から抽出したタウ線維を接種し、一定期間経過後にタウの病変形成・伝播を観察しました。その結果、3R タウと4R タウの両方が蓄積するAD タウ線維を接種したマウスではマウスの3R と4R の両方が、4R タウだけが蓄積するCBD タウ線維を接種したマウスでは4R タウのみが、3R タウだけが蓄積するPiD タウ線維を接種したマウスでは3R タウのみが蓄積し、シード依存性タウ蓄積が観察されました。タウ病変は時間経過に伴って、注入部位か

ら神経回路を介して大脳皮質、視床、扁桃体などへ伝播し、病変の形態的特徴や生化学的特徴も接種した疾患に近いものでした。

本研究により、①患者脳由来のタウ線維には自身と同じタウのアイソフォームの凝集を誘導する能力があること、②タウ線維に伝播能力があること、③接種したヒトタウ線維が種の壁を越えてマウス内在性タウの病変を誘導することなど、疾患脳に蓄積するタウ線維のプリオン様性質が確認されました。この新規マウスを用いたタウ線維接種モデルはタウ伝播メカニズム解明や、タウの伝播抑制作用を持つ薬剤の探索に役立つものと考えられます。

図1 ヒト型タウ発現 (3R:4R ≒ 1:1 で発現する) マウスの作出

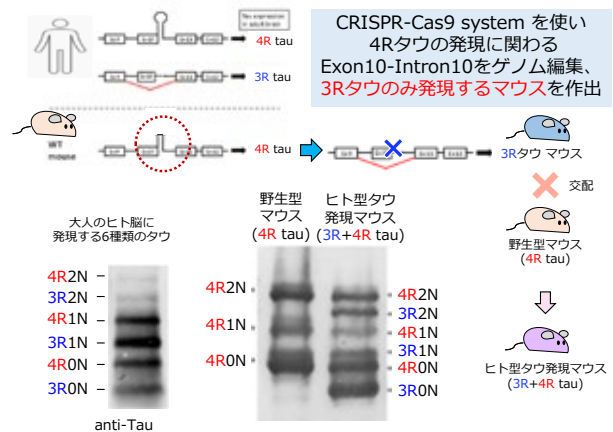
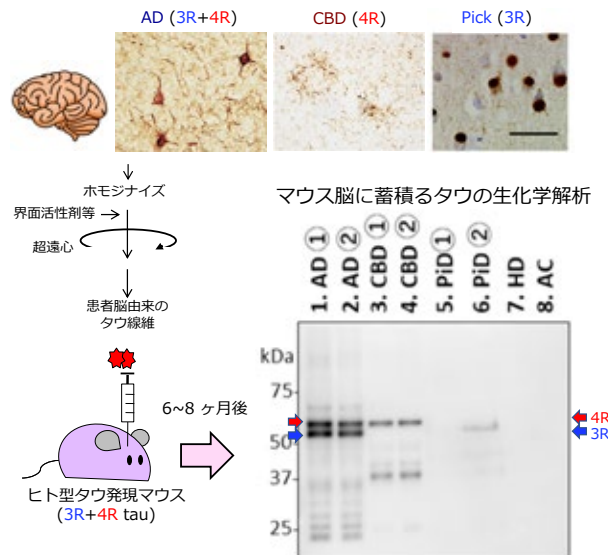


図2 患者脳タウ線維をヒト型タウマウス脳に接種するモデル



精神疾患の新たなリスク要因(砂糖の過剰摂取)を提唱、 表現型(脳毛細血管障害)を発見

睡眠プロジェクト 主任研究員 平井 志伸

現代に至るまでに、砂糖、異性化糖などの単純糖質の摂取量は世界的に増加し続けてきました。特に精神疾患（本研究では、統合失調症と双極性障害を指します）が好発する思春期は単純糖をより多く摂取する傾向があります。また、精神疾患患者の、砂糖を含めた単純糖を摂る量は健常者と比べると多く、摂取量予後が反比例したという報告もあります。しかし、思春期の砂糖の過剰摂取が疾患の発症自体に関与するかは不明でした。我々はモデルマウスを作成し、そのマウスを利用して因果関係を実証し新たな精神疾患発症機序の同定を目指しました。

研究内容

精神疾患は遺伝要因、環境要因が複雑に絡み合って発症します。我々は、*Glyoxylase-1* と *Disrupted-in-schizophrenia-1* 遺伝子のヘテロ欠損を精神疾患の遺伝的要因として選びました。このヘテロ接合体マウスの思春期に相当する時期に、砂糖を過剰に摂取するという環境要因を組み合わせることで、精神疾患

に似た様々な表現型を示す新規モデルマウスの作出に成功しました。さらに、このモデルマウスを詳細に解析し『脳毛細血管障害』を見出しました。この知見のヒトでの一般性を確認するために、統合失調症と双極性障害の患者の死後脳サンプルを用いて検証したところ、両者においてモデルマウスで見られたものと同様の脳毛細血管障害が確認されました。これは新たな精神疾患の表現型と考えられます。また、このモデルマウスでは、血管障害に伴い血中から脳実質へのグルコース取り込みが障害されていることも分かりました。これらの新たな表現型は、発症前にアスピリンを持続投与することで予防され、血管障害、グルコース取り込み障害と同時に多くの精神疾患様症状も抑制されました。注目すべきは、本研究で用いた患者は、必ずしも砂糖の過剰摂取の記録があるわけではないことです。すなわち、多様なストレス環境下で精神疾患を発症していることから、精神疾患発症には代謝ストレスを含むさまざまな環境ストレスによる、脳毛細血管障害も関与している可能性が示唆されました。

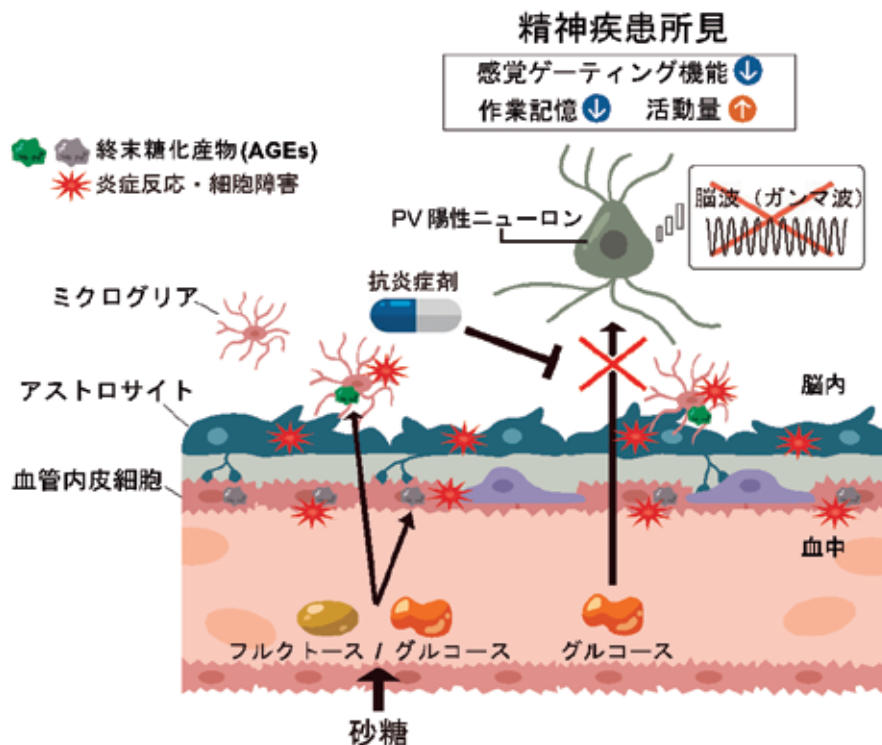


図 作出した精神疾患モデルマウスの概念図

砂糖を構成するフルクトースとグルコースの思春期の過剰摂取は、非神経細胞群に炎症反応や障害を引き起こし、血中から脳実質へのグルコース流入を妨げ、結果、精神疾患のコア症状を引き起こす特定の神経細胞(PV陽性ニューロン)の機能不全を招くと考えられる。

結節性硬化症のてんかん発症に関わる新たなメカニズムの発見 ～細胞外カルシウム流入の増大の関与～

カルパインプロジェクト 主席研究員 久恒 智博

結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex : TSC) は全身の過誤腫 (良性の腫瘍) を特徴とする難病です。症状の一つに、てんかん (脳神経細胞の過剰な同期的活動による発作)、知的障害、自閉症などの神経症状があります。なかでもてんかんは、患者の生活の質や知的障害の程度にも深く関わる大きな問題となっています。しかし、TSC のてんかんの発症メカニズムはほとんど明らかになっていません。

今回我々は、TSC2 遺伝子を無くしたヒト iPS 細胞を作製して脳神経細胞へ分化させ、その性質を培養下で調べました。その結果、正常型の神経細胞に比べて TSC2 遺伝子を欠損した神経細胞は多くの細胞が同期して過剰に活動することがわかりました (図)。さらに TSC2 を欠損した神経細胞では興奮性に関わるカルシウムチャネルの発現量が増え、細胞外から細胞内へのカルシウムイオンの流入が増加すること、またその結果、神経の伝達効率に関わる転写因子の活性や神経軸索の伸長に影響を与えることを発見しました。これらの一連の現象が神経ネット

ワークレベルの異常を引き起こして TSC のてんかんを起こしていることが推測され、今後カルシウムチャネルを標的とした新たな治療薬の開発に繋がるものと期待されます。

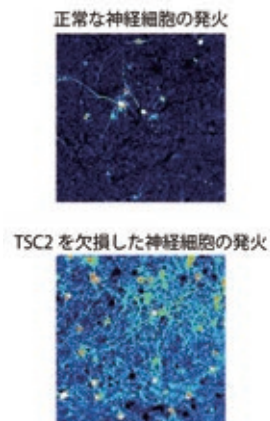


図 正常型と TSC2 欠損型の神経細胞の活動の違い
正常な神経細胞では一部の細胞が活動しているのに対し、TSC2 を欠損した神経細胞では多くの細胞が同期して一斉に活動する。活動した神経細胞を擬似カラーで示してある。

C型肝炎ウイルスを抑制する新たな脂質代謝の仕組みを発見

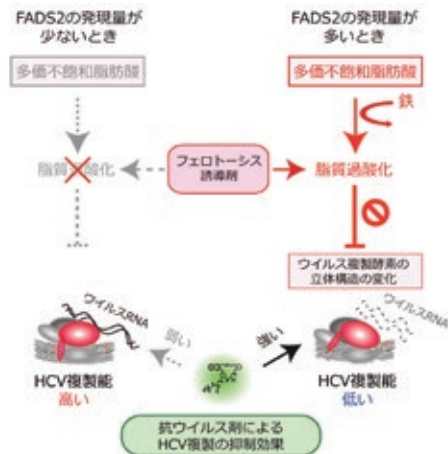
感染制御プロジェクト 主席研究員 山根 大典

C型肝炎ウイルス (HCV) は持続感染することで慢性肝炎を引き起こし、肝硬変や肝癌を引き起こす病原体です。近年、抗ウイルス薬による治癒率が向上した一方、現在も 5,800 万人もの感染者が世界に存在し、関連疾患について解決すべき問題が多く残されています。

今回私たちは HCV 複製を抑制する脂質代謝経路を詳細に調べました。その結果、脂肪酸を不飽和化する酵素である FADS2 が肝細胞内の多価不飽和脂肪酸の蓄積を促進し、それにより脂質過酸化が誘導されることで HCV 複製が強力に抑制されることを明らかにしました。さらに、フェロトシス誘導剤*と呼ばれる脂質過酸化を誘導する薬剤が抗ウイルス剤の効果を顕著に高める機能を持つことを見出しました (図)。本研究により、フェロトシス誘導剤による抗ウイルス作用がはじめて示されたことから、今後フェロトシスを標的とした新たな抗ウイルス療法開発へと繋がるのが期待されます。

用語解説

* フェロトシス誘導剤: 細胞内の酸化ストレスを高めることでフェロトシスと呼ばれる鉄依存的な脂質過酸化の蓄積に起因する細胞死を誘導する化合物 (Erastin 等) を指します。がん細胞を特異的に死滅させることから、がん治療の分野でも注目されています。



高グルコース環境下における外因性ピルビン酸の機能

糖尿病性神経障害プロジェクト 主任研究員 八子 英司

我が国の糖尿病患者とその予備軍は約 2,000 万人と推定されています。糖尿病の慢性合併症として、末梢神経障害、網膜症、腎症が知られておりますが、神経障害は最も早期から出現し、病期の進行により足切断や致死性不整脈などを引き起こします。

ピルビン酸はエネルギー産生に重要な代謝産物ですが、糖尿病患者では血中ピルビン酸濃度が減少していることが報告されています。糖尿病モデル動物にピルビン酸を投与すると、網膜症や腎症が改善するとの報告がありますが、神経障害に関する有用性は分かっていません。我々は末梢神経を構成するシュワン細胞や感覚ニューロンを「ピルビン酸を含まない高グルコース培養液」に暴露すると、短時間で細胞死が誘導されることを見出しました。この細胞死は、ミトコンドリアでのエネルギー産生量の低下、解糖系速度の低下とポリオール代謝経路などの解糖系側副路の亢進などによることが示唆されました(図)。すなわち、外因性ピルビン酸は高グルコース環境下においてシュワン細胞やニューロンのエネルギー産生を維持し、細胞死を防

いでいるものと推察されます。現在、糖尿病モデル動物を用いて神経障害に対するピルビン酸の有用性を解析しており、糖尿病性神経障害の病態解明と新規治療薬の開発につなげたいと考えています。

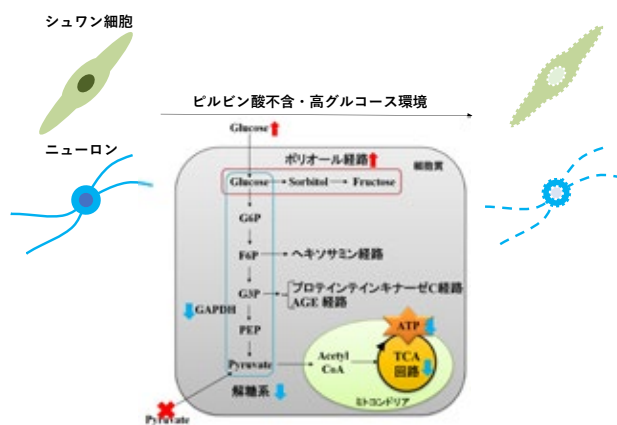


図 高グルコース・外因性ピルビン酸欠乏負荷による細胞死の概略

東京都で無症状の新型コロナウイルス抗体陽性者数が PCR検査陽性者の4倍

感染制御プロジェクト 特別客員研究員 小原 道法

都立・公社 14 病院の外来受診者の余剰検体を用いて、新型コロナウイルスの抗体を測定しました。測定は 2020 年 9 月 1 日から 2021 年 3 月 31 日にわたって実施され、延べ 2 万 3,234 人の検体を用いて抗体陽性率が解析されました。

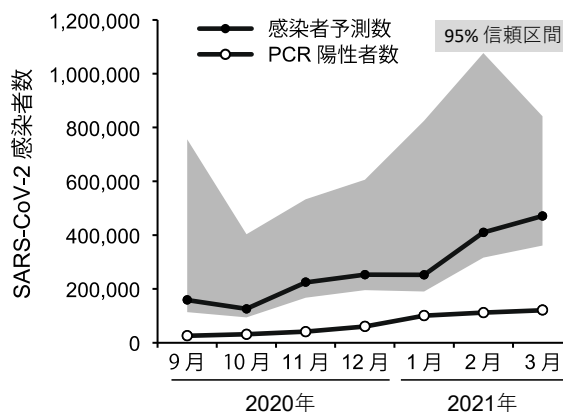
2021 年 3 月末までの年齢・性別・地域を補正した抗体陽性率は 3.4% でした。今回解析したのは一般外来診療科の余剰検体なので、発熱外来や新型コロナウイルス陽性者を除外した無症状者が対象です。したがって、無症状のまま過去に新型コロナウイルスの感染が示唆された都民は 47 万 778 人 (3.4%) いた計算になり、この人数は PCR 陽性者として発表されていた都民の 3.9 倍にあたります。

また、新型コロナウイルスの核蛋白質 (N 抗原) に対する抗体は時間経過により低下しやすく、スパイク蛋白質 (S 抗原) に対する抗体の方が長年に維持されることから、両抗原に対する抗体価を測定することが重要であると示されました。

<論文名>

Serologic Survey of IgG Against SARS-CoV-2 Among Hospital Visitors Without a History of SARS-CoV-2 Infection in Tokyo, 2020-2021, Journal of Epidemiology 2022 Volume 32 Issue 2 Pages 105-111. <https://doi.org/10.2188/jea.JE20210324>

SARS-CoV-2感染者数の推定



2021年度 第5回 都医学研都民講座 (2021年10月21日 開催)

「病原体の感染のしくみ -新型コロナウイルスとクラミジアを例に-」

細胞膜研究室長 笠原 浩二

10月21日(木曜日)、「病原体の感染のしくみ -新型コロナウイルスとクラミジアを例に-」と題して、2021年度第5回都医学研都民講座をオンライン方式で開催しました。今回は、国立感染症研究所品質保証・管理部主任研究官の花田賢太郎先生を講師にお迎えしました。

まず私から、「新型コロナウイルスなどの病原体の感染のしくみ」と題して、新型コロナウイルス表面に存在するスパイクタンパク質が受容体に結合することにより感染するしくみについてお話ししました。また現在使われているワクチンの開発、さらに治療薬の作用機序について解説しました。

続いて花田先生から、「ヒト細胞の作る脂質を病原体が盗み取る仕組み：クラミジアによるセラミド輸送タンパク質ハイジャックを例に」と題して、前半は新型コロナウイルスのmRNAワクチンについて、後半はクラミジアの感染のしくみについてお話しいただきました。mRNAワクチンは、体内に注射すると炎症反応が出てしまい実用化は不可能でしたが、ウリジンを修飾することによって炎症を回避できるようになったこと。また、mRNAを脂質人工粒子に内包させ安定性を保持して注射できる

ようになったことにより、実用化できたことについて解説していただきました。また、クラミジアが感染する際に、セラミド輸送タンパク質をハイジャックし、セラミドを人体から盗み取ることにより増殖するしくみについてお話しいただきました。



笠原室長

2021年度 第6回 都医学研都民講座 (2021年11月24日 開催)

「レビー小体型認知症をめぐる最近の動向」

認知症プロジェクトリーダー 長谷川 成人

11月24日(水曜日)、「レビー小体型認知症をめぐる最近の動向」をテーマに、第6回都医学研都民講座をオンライン方式で開催しました。今回は、都立松沢病院精神科・脳神経内科医長の西尾慶之先生を講師にお迎えしました。

西尾先生からは、「レビー小体型認知症を通してみる脳・こころ・身体」と題してお話しいただきました。レビー小体型認知症は、アルツハイマー病の次に患者数が多いとされる認知症の原因疾患です。アルツハイマー病では、記憶障害等の認知障害が主な症状になりますが、レビー小体型認知症では、幻視や妄想等の精神症状、動作緩慢等の運動症状、便秘等の内臓症状というように症状が多様であることが特徴です。また、診察の場では幻視の状況を確認することが難しいため、かつてパレイドリア・テストと呼ばれる幻視もどきの錯視を見つけるツールを開発したとのことでした。パレイドリアとは、壁のしみや雲の形等が人や動物に見える心理的な現象ですが、このパレイドリア・テストは、国際的にもガイドラインとして認められており、直接的に幻視と類似する症状を誘発することで、正確な診断に役立つものであるとお話しいただきました。幻視が現れる原因としては、視覚中枢のある後頭葉が障害されるためであり、その結果、視覚認知障害が現れやすくなると考えられるそうです。

講演後のアンケートでは、薬剤師の方からの「患者様やご家族の気持ち、治療方針を理解する上で大変ためになりました。」といったご感想や、患者さんのご家族からの「今回の講座は非常に分かりやすく、今後、サポートを受けていくために何を伝えたらよいのか、患者の状態をどう伝えたら良いのかを考える良い機会になりました。」といったご感想を頂きました。



都立松沢病院 西尾先生

2021年度 第7回 都医学研都民講座 (2022年1月21日 開催) 「スギ花粉症の治療と研究の最近の動向」

前花粉症研究室長 廣井 隆親

1月21日(金曜日)、「スギ花粉症の治療と研究の最近の動向」と題して、第7回都医学研都民講座をオンライン方式で開催しました。今回は、日本医科大学耳鼻咽喉科准教授の後藤稜先生を講師にお迎えしました。

まず、当研究所花粉症研究室の佐伯真弓主席研究員から、「舌下免疫療法が効くしくみを探る」と題してお話ししました。舌下免疫療法は、原因となる抗原を繰り返し投与することで、その抗原に対する感受性を低下させる療法です。この舌下免疫療法は、スギ花粉症の根治療法として有用ですが、治療期間が3年以上も必要な上に、30%程度の患者さんでは効果がみられないという問題点もあります。これを改善するには、事前に治療の効き具合等が予測できるようにすることが必要です。現在でも、舌下免疫療法が効くメカニズムは明らかになっていないため、治療の効果があつた患者さんとなかつた患者さんの血液サンプルを用いて、どのような因子が作用しているのか分析しているとお話ししました。

続いて、後藤先生から、「舌下免疫療法による根治を目指した治療」と題してお話しいただきました。花粉症等のアレルギー性鼻炎の治療には、大きく分けて、抗原除去・回避、薬物療法、アレルゲン免疫療法及び手術の4種類があります。このうち、アレルゲン免疫療法に含まれる舌下免疫療法は、疼痛がなく、自宅で投与でき、副反応の多くが局所反応のみ、といった多くの長所があることから、日本でも普及してきているとのことでした。また、舌下免疫療法の適用範囲は当初は成人だけでしたが、現在では小児にも拡大されたそうです。臨床試験では、3年間にわたる治療を終え、服薬をやめた後でも症状の改善が続いたことから、舌下免疫療法は根治療法になる可能性があることをお話しいただきました。

講演後のアンケートでは、「今回の内容を家族と共有し、舌下免疫療法を受けてみたいと強く思いました。」といったご意見を頂きました。



廣井室長



日本医科大学 後藤先生

●お知らせ●

東京都医学総合研究所の紹介動画を作成しました。所長挨拶・研究風景などを動画で紹介していますので、ぜひご覧ください。

▼研究所紹介動画

<https://www.igakuken.or.jp/labo/laboratory.html>



左記のQRコードもしくは東京都医学総合研究所ホームページTOPページ⇒研究所案内からご確認ください。



第38回 サイエンスカフェ in 上北沢 (2021年12月18日 開催) 「体内時計って何？ 24時間リズムの不思議」

体内時計プロジェクトリーダー 吉種 光

体内時計という言葉聞いたことがあるでしょうか。どこかで耳にしたことがある人でも正確に説明できる人は少ないかもしれません。2021年12月18日(土曜日)に第38回サイエンスカフェ in 上北沢「体内時計って何？ 24時間リズムの不思議。」を開催しました。講師は私、体内時計プロジェクトリーダーの吉種が担当し、新型コロナウイルス感染症の拡大を受けて残念ながらオンライン方式での開催となりました。

睡眠と覚醒のリズムのように、体温やホルモン分泌など様々な生理現象には毎日繰り返されるリズム性が観察されます。このように毎日繰り返すリズムは、腕時計を外して、外の環境リズムがわからないような状況でも規則的に繰り返し、周期は約24時間であることが知られています。この概ね一日周期のリズムのことを概日リズムと呼び、これを生み出す体内の仕組みを概日時計と呼びます。体内時計とは、その名の通りみなさんの体の中にある時計のことです。体内時計とは狭義では概日時計のことを指すことが多いですが、広義には、春になると花を咲かせ桜や満月の日に産卵する魚のように様々な周期の時計を意味します。今回のサイエンスカフェでは、この約24時間周期のリズムの仕組みとして、時計遺伝子の説明から、概日時計がいかに重要で、これが乱れるとどんな不都合があって、これを理解して生活することにより皆さんの生活にどんなメリットがあるのか、最先端の論文の知見を含みながら、わかりやすく解説しました。例えば、若い人は高齢者よりも必要な睡眠時間が長く、夜型の人が多いです。ある学校での介入研究では、半分のグループの始業時間を1時間遅らせたところ、従来の始業時間のグループと比較して偏差値が有意に上昇したことが知られています。また、夜中の食事は太る、という経験則は科学的にも実証されており、この仕組みを理解して行動することにより、体内時計ダイエットが可能である、というお話をしました。

10代から80代まで幅広い年代の参加者からは多くのご質問をいただき、アンケートでは、「自分は中学生で、体内時計というワードしか聞いたことしかなかったのですが、とても分かりやすく、面白かったです。」といったご意見が数多く寄せられました。



吉種プロジェクトリーダー



編集後記

2021年末にオミクロン株の市中感染が確認されてから1ヶ月以上が経ち、毎日のように環境も変化しています。私が2020年夏まで在住していたフランスでは、オミクロン株は日本より先に広まり、1月30日現在、1日32万人が陽性と公表されています。在仏友人たちの話では、濃厚接触者でも陰性なら出勤しており、居室内で陽性者がいてもマスクをしているから濃厚接触者ではないという自己判断で働いていることもあるそうです。最初の新型コロナウイルス感染症が出た当初は私もまだ在仏しており、家から買い物以外一歩も出ない生活を数ヶ月送りました。それに比べると、制限はありますが、現在普段に近い生活を送れているのは、様々な方の努力のおかげだと痛感しています。これから花粉症も厄介な季節になり、さらにオミクロンの症状とも近いことから、自分を含め肩身の狭い思いをする人が増えると思います。今後も咳エチケットを遵守しながら、花粉の時期を過ごしていきたいと思います。

都医学研 NEWS

Apr. 2022 No.045

2022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/株式会社アトミ