

特集

「お茶の水女子大学 - 東京都医学総合研究所 連携・協力に関する協定締結記念キックオフシンポジウム」を開催

都医学研 NEWS

Jul. 2022 No.046

CONTENTS

◆特集	1
・「お茶の水女子大学 - 東京都医学総合研究所 連携・協力に関する協定締結記念キックオフシンポジウム」を開催	
◆Topics	3
・統合失調症と関連する AKR1A1 遺伝子変異はエキソスキップを生じ酵素活性の低下を引き起こす	
・筋萎縮性側索硬化症及び前頭側頭型認知症患者の脳内で凝集した TDP-43 タンパク質の研究における構造上のブレークスルー	
・神経細胞におけるシード依存的な α シヌクレインのリン酸化はシナプスから始まり軸索を経て細胞体へと広がる	
・ASK1 シグナルは神経炎症におけるグリア間相互作用を病期特異的に制御する	
・結節性硬化症の新たな治療薬候補を発見	
・動機づけを司る脳領域が筋活動を生み出すことを発見	
・特発性過眠症の発症に関与する遺伝子を発見	
◆開催報告	10
・2021 年度 第 8 回 都医学研都民講座	
・第 39 回 サイエンスカフェ in 上北沢	
・2022 年度 第 1 回 都医学研都民講座	
◆編集後記	12

「お茶の水女子大学 - 東京都医学総合研究所 連携・協力に関する協定締結記念キックオフシンポジウム」を開催



所長
正井 久雄

当研究所では、15の大学と連携大学院協定を締結しており、6月初め現在、99名の学部学生、大学院学生が研修生として日々研究を行っています。東京医師アカデミーに属するレジデントなど医師の方も、これらの連携大学院に入学し、研究員の指導のもと、研修生として学位取得を目指した研究を行っています。研究所の多くの研究員が、これらの研修生の研究指導を行うとともに、連携大学院の教員として、それぞれが所属する大学で、講義などを通じて、教育活動に貢献しています。研修生の中には、外国からの留学生もおられます。また、最近は、外国人大学院生が短期のinternship研修を研究所で行う例も増えており、研修生メンバーの多様性も増加しています。4月から5月にか

けて3回にわたり on line で、研究所連携大学院説明会を行い、のべ80名以上の学生さんが参加しました。今後も、益々多くの研修生が、当研究所の最新の研究設備を用いて、研究所で最先端の研究を遂行し、目覚ましい成果をあげ、世界に羽ばたいて欲しいと願っています。

お茶の水女子大学（以下、「お茶の水大」）も、連携大学院の一つですが、3月2日（水曜日）、当研究所では、お茶の水大 - 東京都医学総合研究所 連携・協力に関する協定締結記念キックオフシンポジウムをお茶の水大と共催でオンライン方式で開催しました。お茶の水大と当研究所は、相互の人材や研究基盤を活かして総合力を発揮し、広く科学技術の発展に寄与するため、昨年7月30日に、連携・協力に関する協定を締結いたしました。今回、協定の締結を記念し、両機関がお互いに相互理解を深め、今後の相互の教育研究活動の発展を目指したいと考え、キックオフシンポジウムを企画しました。

開会挨拶の後、当研究所田中理事長及びお茶の水大の佐々木泰子学長からのご挨拶、来賓挨拶として、東京都福祉保健局事業推進担当の渋谷恵美部長（現地域保健担当部長）及び文部科学省産業連携・地域振興課の井上陸子課長よりご挨拶いただきました。佐々木学長からは、お茶の水大における、「グローバル女性リーダー育成研究機構」を

通じた女性リーダー育成、「ヒューマンライフィノベーション開発研究機構」や「人間発達教育科学研究所」を通じた、人間の心身の健康と生活環境の向上を目指した研究の取り組みのご紹介、そして科学技術のみでなく哲学、歴史など人文社会学を含む『総合知』の育成が重要であるというお話を承りました。

続いて、当研究所からは私と、お茶の水大の太田裕治副学長から各機関の紹介を行いました。その後、両機関の研究について講演を行いました。まず、お茶の水大から、基幹研究院自然科学系の佐藤敦子准教授より、「未来発生進化学：環境は生物の未来をどう変えるのか?」、続いて、同じく基幹研究院自然科学系の飯田薫子教授より、「ミトコンドリア機能低下と疾患：栄養代謝の視点から」と題してお話しいただきました。続いて、当研究所から、難病ケア看護ユニットの中山優季ユニットリーダーより、「筋萎縮性側索硬化症（ALS）における意思伝達維持を目指した集学的研究」、脳神経回路形成プロジェクトの丸山千秋プロジェクトリーダーより、「脳発生学研究にたどり着くまで」と題し講演いたしました。

その後、当研究所で研究しているお茶の水大の学生が、当研究所で研究を行うことになった経緯や研究生活、研究内容等を紹介しました。人間文化創成科学研究科修士課程2年（現在同博士課程1年）の Thi Ngo To Trinh さんと、

理学部生物学科4年（現在同修士課程1年）の高瀬未菜さんから、当研究所で研究を行うことになった経緯、研究所での研究生活、今後の抱負などについて話していただきました。

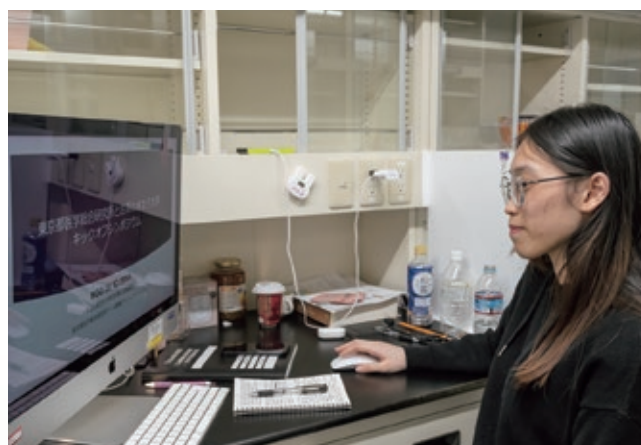
現在、当研究所は、お茶の水大の人間文化創成科学研究科と連携大学院協定を提携しており、お茶の水大から、学部、修士、博士の学生さんが研修生として日々研究を行なっておられます。今後、連携大学院のみでなく、より広いレベルで、両機関間の教育・研究上での協力、施設・研究設備の共有などを通じて、幅広い分野での人材の創出、社会への貢献を目指したいと思います。



中山ユニットリーダー



高瀬未菜さん



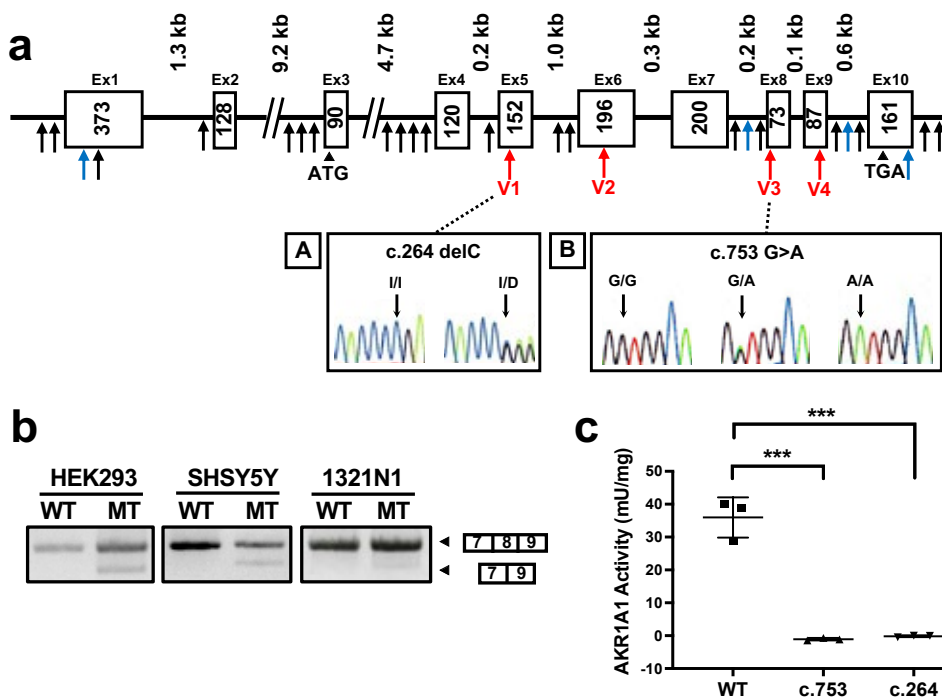
Thi Ngo To Trinh さん

統合失調症と関連するAKR1A1遺伝子変異は エキソンスキップを生じ酵素活性の低下を引き起こす

統合失調症プロジェクト 主席研究員 鳥海 和也
統合失調症プロジェクト 研修生 飯野 響歌

統合失調症患者の末梢血では健常者に比べてグルクロン酸が高く、治療薬の代謝に影響している可能性が示唆されています。グルクロン酸はアルドケトレダクターゼファミリー 1 メンバー A1 (AKR1A1) により代謝されるため、AKR1A1 活性の変化がグルクロン酸量に影響を与えることが考えられますが、統合失調症においてその活性変化や遺伝子変異の影響を評価した報告はありませんでした。そこで本研究では、統合失調症患者から抽出されたゲノムを用いて、AKR1A1 遺伝子に着目した遺伝学的解析を行いました。その結果、4 箇所の新規バリエーションを含む 28 箇所のバリエーションを確認し、その中でも 753 番目のグアニンがアデニンに置き換わった c.753G>A は、統合失調症患者で 14 例、健常者で 5 例確認され、患者で頻度が高い傾向が認められました。また、264 番目のシトシンが欠失した c.264delC は統合失調症患者の 1 例でのみ確認されました。その後の解析の結果、c.753 G>A バリエーションはア

ミノ酸の置換を生じませんが、エキソン 8 の先頭に位置するため、スプライシングによりエキソン 8 の読み飛ばしが生じ、フレームシフトを生じることが明らかになりました。この時、産生された断片型の AKR1A1 と c.264delC バリエーションにより産生される断片型の AKR1A1 は、どちらもほとんど酵素活性をもたないことを確認しました。実際に、ヒト赤血球を用いて AKR1A1 の酵素活性を測定したところ、c.753G>A バリエーションをもつ統合失調症患者では、もたない人に比べて酵素活性が低下する傾向が認められました。以上の結果は、c.753G>A バリエーションを持つ統合失調症患者では、AKR1A1 の機能活性低下を介したグルクロン酸の蓄積により、治療抵抗性が生じている可能性を示しています。今後、より多くの患者を対象とし、AKR1A1 の c.753G>A のバリエーションとグルクロン酸の蓄積、および治療抵抗性との関連性について検討する必要があります。



AKR1A1 遺伝子内バリエーションと エキソンの読み飛ばし

- 同定された新規バリエーション (青矢印)、コーディング領域におけるバリエーション (赤矢印)、その他のバリエーション (黒矢印) を示す。
- 野生型 (WT) と c.753G>A バリエーション (MT) におけるスプライシングの違いを示す。MT では、どの細胞においてもエキソン 8 の読み飛ばしが生じた。
- c.264delC 及び c.753G>A バリエーションより生じる断片型の AKR1A1 タンパク質の活性を示す。どちらのバリエーションの産物も、AKR1A1 活性を持たなかった。

筋萎縮性側索硬化症及び前頭側頭型認知症患者の脳内で凝集した TDP-43 タンパク質の研究における構造上のブレークスルー

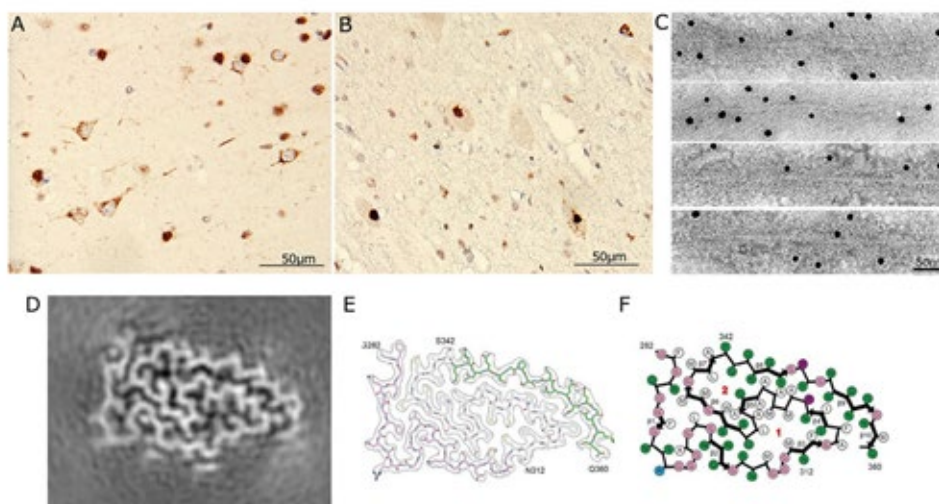
認知症プロジェクトリーダー 長谷川 成人

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) は、成人になってから発症する運動ニューロン疾患の中で最も多い疾患であり、前頭側頭型認知症 (FTD) は、アルツハイマー病に次いで多い老年性認知症です。ALS と多くの FTD は、中枢神経系における TDP-43 の蓄積病変が特徴であり、神経変性の原因と考えられています。現在、これらの疾患の早期診断は不可能であり、疾患を改善する治療法もありません。これは、病的な TDP-43 凝集体の構造が不明であることが一因です。今回、我々は愛知医科大学と MRC 分子生物学研究所との共同研究により、ALS 及び FTD 患者脳における TDP-43 線維の異常構造を明らかにすることに成功しました。

TDP-43 は本来、核に局在するヘテロ核リボヌクレオタンパク質の一種で、正常では遺伝子の転写やその後の pre-mRNA の転写後修飾に関与するタンパク質です。ところが、ALS や FTD の患者では線維化して細胞質や突起内に蓄積し、正常な機能を果たせなくなると同時に細胞に障害を及ぼします。今回、愛知医科大学に保管されていた 2 例の ALS 及び FTD 剖検脳の前頭葉、並びに運動皮質から、界

面活性剤に溶けないという性質を利用して凝集した TDP-43 を含む試料を調製しました。MRC 分子生物学研究所に送り、低温電子顕微鏡解析 (クライオ電顕) を行いましたところ、ヘリカル再構成法を用いて 2.6 オングストロームの分解能でその構造が明らかとなりました。線維化した TDP-43 は分子が積み重なってできたアミロイド様の捻れた線維構造をとっていました。興味深いことに、その線維中心はらせん軸に垂直な方向に、これまで知られていなかったダブルスパイラル状の折り畳み構造をとっていました。調べた全ての脳領域及び個人で同じ構造でしたが、実験モデルでこれまでに形成された TDP-43 線維とは類似性を示しませんでした。TDP-43 の線維中心は、複雑なアミノ酸組成を持たない領域によって形成されており、神経変性疾患に関わるタウや α シヌクレインなどのタンパク質線維と比較して、構造的にも化学的にもユニークな線維表面をもつことがわかりました。これらの結果は、TDP-43 凝集を伴う ALS や FTD の分子病態メカニズムの解明だけでなく、診断プローブ、治療法の開発の役立つことが期待されます。

ALS患者脳に蓄積するTDP-43線維の構造解明



- A. ALS 患者脳に蓄積するリン酸化 TDP-43 の免疫組織染色 (運動野),
- B. ALS 患者脳に蓄積するリン酸化 TDP-43 の免疫組織染色 (脊髄),
- C. 患者剖検脳から単離した TDP-43 線維の電顕像 (10nm 金コロイド結合 TDP 抗体でラベル),
- D. クライオ電顕解析による TDP-43 線維の立体再構成像,
- E. クライオ電顕デンシティマップ,
- F. TDP-43 線維の折り畳み構造の原子モデル

神経細胞におけるシード依存的な α シヌクレインのリン酸化はシナプスから始まり軸索を経て細胞体へと広がる

認知症プロジェクト 主席研究員 鈴木 元治郎

アルツハイマー病などの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が患者脳で観察されます。凝集体の蓄積と病変の広がり相関していることから、凝集体が神経細胞を伝播し、神経変性を引き起こしていると考えられます。これまでに、試験管内で形成したタンパク凝集体をシードとして、マウスなどの脳内に注入すると、数か月後に患者脳と類似した異常タンパク質の凝集体が形成されることが報告されてきました。しかし、このようなシード依存的な異常タンパク質の蓄積が、いつ？どこから？どのようにして？脳内に広がるかはわかっていませんでした。

パーキンソン病などの疾患ではリン酸化した α シヌクレインというタンパク質の凝集体が患者脳内で観察されます。試験管内で形成した α シヌクレイン凝集体をシードとして野生型マウスの脳内へ注入すると、1か月後にはシード依存的なリン酸化 α シヌクレイン凝集体が形成されることが報告されています。そこで、 α シヌクレイン凝集体をシードとして野生型マウスの脳内に注入し、より早期でのリン酸化 α シヌクレインの出現を調べました。すると注入

後3日でドット状のリン酸化 α シヌクレインが確認され、5日後には線状の、14日後には神経細胞体に凝集体状のリン酸化 α シヌクレインが出現することがわかりました(図a)。また、注入後5日でのリン酸化 α シヌクレインはシナプスや軸索に局在し、神経細胞体には局在しないことがわかりました(図b)。また、培養神経細胞に α シヌクレイン凝集体を添加しても同様の挙動が認められました。以上から、シード依存的なリン酸化 α シヌクレインは、神経細胞のシナプスから出現が始まり、軸索上への局在拡大を経て、神経細胞体で凝集体を形成することがわかりました。

本研究により、シードとなる α シヌクレイン凝集体はシナプスから取り込まれる可能性が示唆され、神経細胞への α シヌクレイン凝集体の取り込みを解明する端緒となることが期待されます。また、これまでのマウス脳内へのタンパク凝集体注入実験では、注入後1か月以上経てからの病理形成をモニターしていましたが、注入後5日程度で明確な病理が形成されることがわかり、マウス脳内への凝集体注入による病理形成実験が大幅に短縮されることが期待されます。

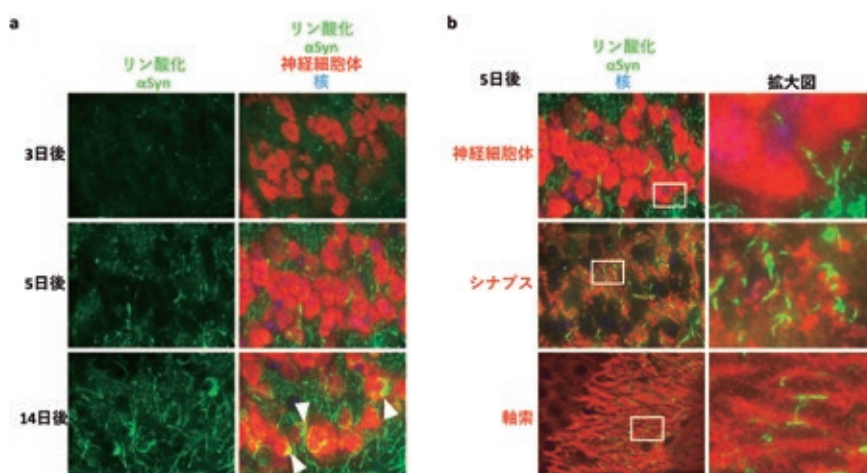


図 野生型マウス脳内におけるシード依存的なリン酸化 α シヌクレインの局在変化

- 試験管内で形成した α シヌクレイン凝集体を野生型マウスの海馬に注入後3,5,14日でのリン酸化 α シヌクレイン(α Syn)の局在(左)と神経細胞体マーカー(NeuN)との共染色像(右)。14日後になると神経細胞体に凝集体状のリン酸化 α シヌクレインが蓄積していることがわかる(白矢頭)。
- 注入後5日でのリン酸化 α シヌクレインと各種神経細胞マーカーとの共局在。リン酸化 α シヌクレインは神経細胞体マーカー(NeuN; 上段)とは共局在しないが、シナプスマーカー(シナプシン1; 中段)や軸索マーカー(タウ; 下段)とは共局在することがわかる。

ASK1シグナルは神経炎症におけるグリア間相互作用を病期特異的に制御する

視覚病態プロジェクト 主任研究員 郭 曉麗

研究の背景

多発性硬化症は中枢神経組織に炎症性脱髄病変が生じる難病で、視力低下や運動障害などが主な症状です。視覚病態プロジェクトではストレス応答性分子であるASK1が欠損したマウスを用いて多発性硬化症のモデル動物（EAE; 実験的自己免疫性脳脊髄炎）を作製すると、視神経炎や脊髄炎が軽症化することを見出しました（EMBO Mol Med, 2010）。しかしASK1がいつ、どのようなタイミングで働くのか、詳しいことは不明のままです。

研究の概要及び今後の展望

本研究では新規に5種類の細胞種特異的なASK1欠損マウスを作製しました（図1）。各々のEAEマウスを作製して脊髄炎の重症度を解析した結果、ミクログリアおよびアストロサイトに発現するASK1が脊髄炎を重症化させる一方、T細胞や樹状細胞のASK1による影響は少ないことがわかりました（図2）。特にミクログリアからASK1が欠損したマウスでは初期からEAEの軽症化が観察され、ミクログリアに加えてアストロサイトの活性化も抑制されていました。一方、アストロサイトからASK1が欠損したマウスではEAEが後半になってから軽症化しました。またアストロサイトではミクログリアとは逆に、EAEの初期よりも後期において、炎症性サイトカインの産生量が増えることがわかりました。以上からASK1は病期によってミクログリ

アアストロサイト間の相互作用を変化させつつ（初期はミクログリア→アストロサイト、後期はアストロサイト→ミクログリアの順に活性化）、神経炎症の悪化や維持に関わることが示されました（図3）。

多発性硬化症やそれに伴う視神経炎には完全な治療法がなく、その再発も問題になっています。今回の結果はグリア細胞に発現するASK1の活性化を抑制することにより、神経炎症を軽症化できる可能性を示しています。したがって今後はASK1が、多発性硬化症や視神経炎などの新たな治療標的となることが期待されます。

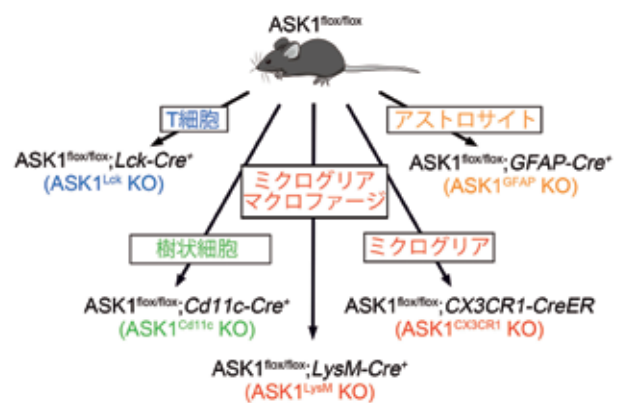


図1 5種類の細胞種特異的なASK1欠損マウスの作製
ASK1^{flax/flax}マウスと5種類のCreマウス（T細胞、樹状細胞、ミクログリア・マクロファージ、ミクログリア、アストロサイト）をそれぞれ掛け合わせ細胞種特異的なASK1欠損マウスを作製した。

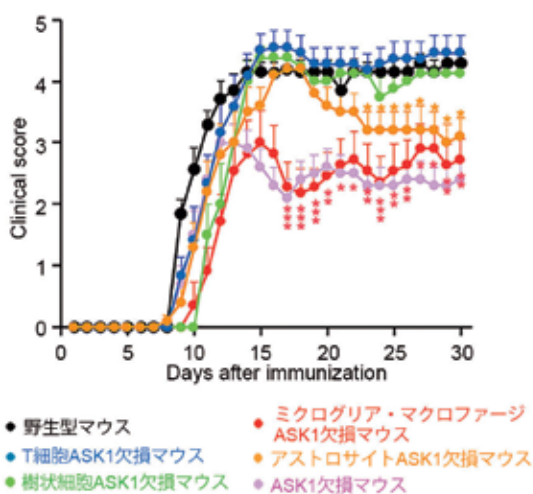


図2 ミクログリアおよびアストロサイト特異的なASK1欠損マウスにおけるEAEの軽症化
野生型マウスのEAE（黒線）と比較して、ミクログリアASK1欠損マウス（赤線）は初期から、アストロサイトASK1欠損マウス（黄線）は後期から大きく軽症化することがわかる。

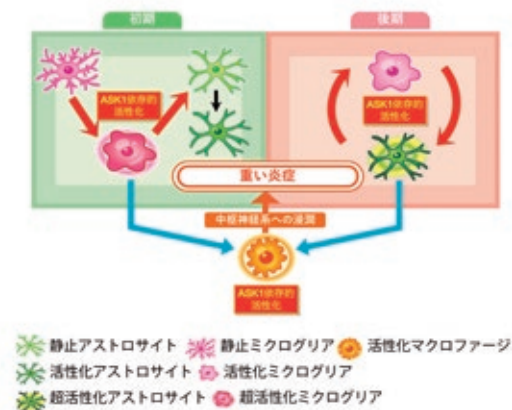


図3 EAEにおけるミクログリアアストロサイト間の相互作用のまとめ
ASK1は病期によってミクログリアアストロサイト間の相互作用を変化させている。初期はミクログリア→アストロサイト、後期はアストロサイト→ミクログリアの順に活性化し、神経炎症の悪化や維持に関わっている。

結節性硬化症の新たな治療薬候補を発見

こどもの脳プロジェクト 主席研究員 島田 忠之

結節性硬化症は、脳をはじめとする多くの臓器に良性の腫瘍が形成されるほか、難治性てんかん、知的障害、自閉症といった精神・神経学的症状を呈する遺伝性の疾患です。腫瘍や精神症状について様々な治療薬がありますが、知的障害、自閉症に対して有効な治療法はまだ見出されていません。結節性硬化症の原因遺伝子である Tsc1、Tsc2 に変異が生じると、Rheb というタンパク質の活性化が促進することが知られていましたので、私たちは Rheb の活性化を抑えることで結節性硬化症の症状が回復するのかを解析しました。

Rheb の活性化を直接抑える薬剤は知られていませんが、Rheb は活性化するときにファルネシル化という修飾を受けることが明らかとなっていましたので、この修飾を防ぐ薬剤であるロナファルニブを結節性硬化症モデルマウスに使用しました。モデルマウスでは、神経細胞間の情報伝達を行うシナプスが形成される部位である、樹状突起スパインという構造の形態異常とシナプスの形成率の低下が観察されましたが、ロナファルニブの投与によりこれらの異

常が元に戻りました。さらに、モデルマウスで観察される記憶異常もロナファルニブを投与することで回復しました。このとき、ものごとを記憶するときに働く神経細胞の数が、モデルマウスでは通常のマウスと比べて少なくなっていますが、ロナファルニブを投与したモデルマウスではその数が通常のマウスと同程度にまで回復していました。これらの結果をまとめると、ロナファルニブを投与するとモデルマウスのシナプス形成率が回復することで神経活動が正常化し、記憶異常が治るのではないかと推測できます。

本研究では、ロナファルニブにより Rheb の活性化を阻害することで、結節性硬化症モデルマウスにおける神経細胞の形態異常、機能異常が回復するだけでなく、モデルマウスの記憶障害も回復することがわかりました。これらの結果は、活性化型 Rheb の増加がモデルマウスに異常を引き起こしていると示唆しています (図)。モデルマウスの記憶障害は知的障害症状のモデルと考えられていますので、ロナファルニブは結節性硬化症における知的障害の新たな治療薬候補と考えられます。

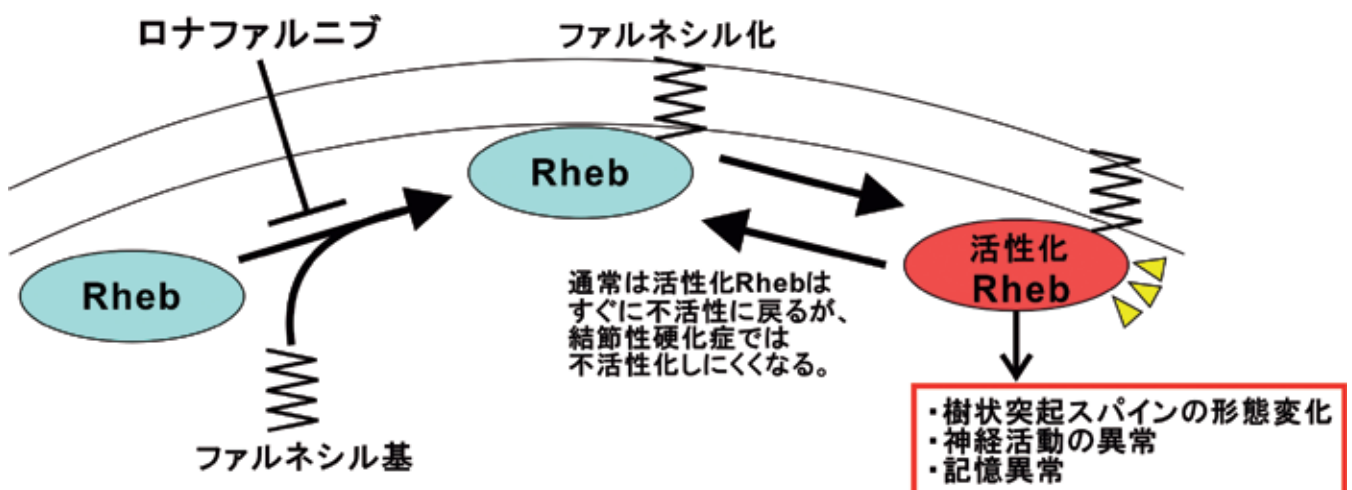


図 結節性硬化症では Rheb を不活性化する機能が低下するため、活性化型 Rheb が増加し、神経の異常から記憶異常につながると考えられます。ロナファルニブは Rheb の活性化に必要なステップであるファルネシル化を抑え、活性化 Rheb が増えないようにすることで、神経の異常を防ぐと考えられます。

動機づけを司る脳領域が筋活動を生み出すことを発見 ～心と身体を繋ぐ神経経路～

脳機能再建プロジェクト 主任研究員 鈴木 迪諒

動機づけは私たちの行動を大きく左右します。オリンピックでは世界新記録が生まれやすいですが、その背景にはアスリートたちの金メダルに対する強い動機づけが最良のパフォーマンス発揮を支えているのではないかと考えられます。これまでの先行研究によって、動機づけには腹側中脳と呼ばれる脳領域が関与していることはわかっていましたが、この領域が運動出力へ直接影響を与えるのかという点は明らかではありませんでした。

今回私たちの研究グループは、動機づけに関わる腹側中脳（腹側被蓋野・黒質緻密部・赤核後部）が運動出力を制御可能な神経基盤を明らかにすることを目的に実験を行いました。

これまで腹側中脳から運動を司る大脳皮質の一次運動野へ神経投射が存在していることは知られていましたが、腹側中脳が筋活動を制御する脊髄にまで投射を伸ばしているのかは不明でした。そこで、シナプス（神経間の接続部）を超えて神経経路を標識可能な逆行性神経トレーサーを用いて、腹側中脳から脊髄への2シナプス性の神経経路の存

在を明らかにしました（図1）。次に、腹側中脳から脊髄への神経経路が筋活動生成に貢献するかを調べるために、腹側中脳を電気刺激によって活性化させました。その結果、腹側中脳の活性化によって、一次運動野と上肢筋の活動が誘発されることを発見しました（図2）。また、刺激強度が高いほど誘発される筋活動は大きくなりました。これは、腹側中脳の活動が高くなればなるほど大きな筋活動を生み出せることを意味します。最後に、腹側中脳-脊髄の神経経路によって生み出される筋活動に一次運動野が関与しているかを検証しました。一次運動野の活動を薬理的に抑制することによって、腹側中脳の電気刺激によって誘発される筋活動は大きく減弱しました。これは腹側中脳の刺激によって誘発される筋活動には一次運動野が貢献していることを示し、腹側中脳→一次運動野→脊髄→筋という神経経路の伝達が筋活動生成に関わっていることを意味します。このような神経経路が動機づけによって運動パフォーマンスが向上することに寄与しているのではないかと考えられます。

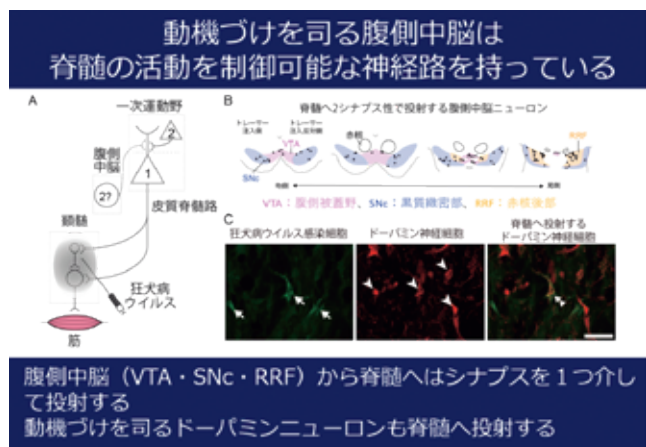


図1

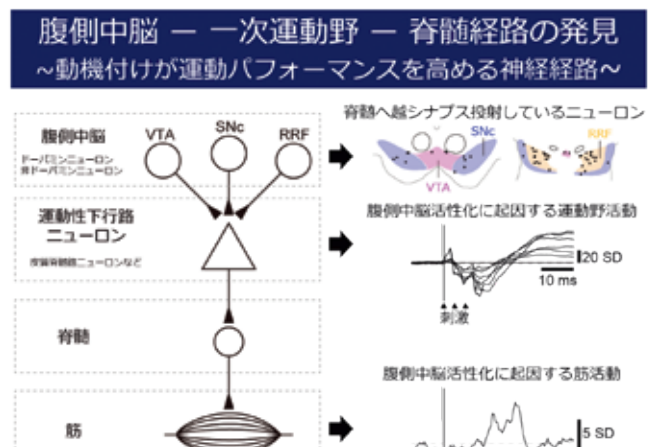


図2

特発性過眠症の発症に関与する遺伝子を発見

-オレキシン前駆体遺伝子上の変異が関わることを世界で初めて証明-

睡眠プロジェクト 副参事研究員 宮川 卓

特発性過眠症は睡眠時間が病的に延長し、覚醒しても日中に強い眠気が持続する病気です。特発性過眠症は家族内発症が多く、遺伝要因があると考えられてきましたが、これまで発症と関連する遺伝子は明らかにされていませんでした。私たちは特発性過眠症の発症リスク遺伝子の同定を目指し、稀な変異を対象とした研究を実施しました。

440 名の特発性過眠症患者群と 8,380 名の対照群について解析を行った結果、オレキシン前駆体遺伝子上のアミノ酸置換を伴う変異（68 番目のリシン (K) がアルギニン (R) に置換) の頻度が、患者群で有意に高いことを明らかにしました。この結果が偶然ではないことを証明するために、新たに 158 名の特発性過眠症患者群と 1,446 名の対照群について 2 回目の解析を行いました。そして、この変異の頻度が患者群で有意に高いことが再現されました。二つの解析を統合した結果、患者群におけるこの変異アレルの頻度は 1.67% であるのに対し、対照群での変異アレルの頻度は 0.32% でした (表)。さらに、この変異の有無で特発性過眠症の患者さんの睡眠検査や臨床情報のデータを比較したところ、変異を有する患者さんは重症化傾向を示すこともわかりました。

オレキシン前駆体は切断されることで、オレキシン A とオレキシン B が生成され、これらが睡眠と覚醒を調整することがわかっています。同定した変異は、オレキシン前駆体が切断される部位に位置していました。そこで、変異体と野生型 (変異無) のオレキシン前駆体ペプチド断片で、

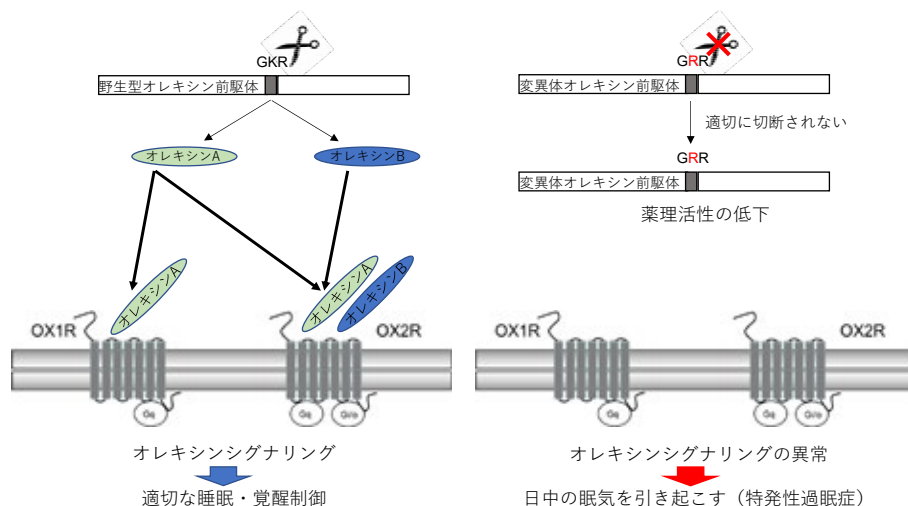
切断酵素による切断の程度に違いが見られるか検討しました。その結果、野生型に比べて、変異体のオレキシン前駆体ペプチド断片は、切断される割合が低いことがわかりました (図)。

次に、切断されなくてもオレキシン前駆体ペプチドが、オレキシンの受容体に対して、薬理活性を持つ可能性もあります。そこで、オレキシン前駆体ペプチドの薬理活性について検討したところ、オレキシン前駆体ペプチドは薬理活性が低いことを確認しました。統合すると、特発性過眠症と関連するこの変異によって、オレキシンシグナリングに異常が生じることが示唆されます (図)。

本研究によって特発性過眠症の発症リスク遺伝子を世界で初めて発見することに成功しました。オレキシン系の異常はナルコレプシーに特異的なものと考えられていましたが、特発性過眠症の一部の群にも変異を介してオレキシン系の異常が関与することを明らかにしました。現在複数の製薬会社がナルコレプシー治療薬としてオレキシン作動薬を開発中です。今回同定した変異を有する特発性過眠症患者にも、このオレキシン作動薬が有効である可能性があり、将来的な個別化医療に貢献する研究成果となります。

変異アレル頻度 (患者群)	変異アレル頻度 (対照群)	オッズ比 (95%信頼区間)	P値
1.67%	0.32%	5.36 (3.23-8.91)	2.7×10^{-8}

表 最終的な結果



2021年度 第8回 都医学研都民講座(2022年2月25日 開催)

「認知症とともに生きる人の希望を支えるケア:心理社会的アプローチと家族支援」

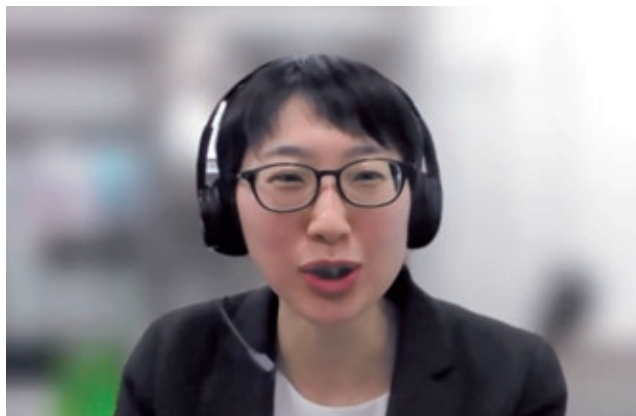
社会健康医学研究センター長 西田 淳志

2月25日(金曜日)、「認知症とともに生きる人の希望を支えるケア:心理社会的アプローチと家族支援」と題して、第8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、東北大学医学部・医学系研究科精神看護学分野准教授の中西三春先生を講師にお迎えしました。

中西先生は、2020年度まで当研究所に在籍され、東京都および都内自治体と連携して認知症のケアプログラムの開発と普及に携わってこられました。このケアプログラムは、認知症の人の行動心理症状をケアによって改善し、住み慣れた地域で長く暮らすことを可能にするために開発されたものです。これまで認知症の人の行動心理症状は、やっかいな「問題行動」とみなされてきました。しかし、近年の研究によって行動心理症状は、認知症の人が満たされていないニーズや思い、願いを周囲に伝えようとしている「大事なメッセージ」であると認識されるようになってきました。行動心理症状の背景にある認知症の人のニーズをくみ取って、それを満たすためのケアを見つけ出すことが重要です。それを可能にする仕組みがこの認知症ケアプログラムです。中西先生らの研究によって、こうしたケアアプローチによって認知症の人の行動心理症状が顕著に改善する

ことが明らかとなっています。

講演後のアンケートでは、「認知症が10人に1人となるといっことは衝撃でした。しかし、この講座を聞いて今後訪れるかもしれない介護側、介護される側の立場を想像して、恐れる気持ちが少し和らいだように感じています。」といったご意見を多く頂きました。



東北大学 中西先生

第39回 サイエンスカフェ in 上北沢(2022年3月26日 開催)

「体内におけるがんと免疫の攻防」

がん免疫プロジェクトリーダー 丹野 秀崇

今回のサイエンスカフェではがん細胞の発生の仕組み、そして私達の体を持つ免疫システムがどのようにしてがん発症を防いでいるのかについてお話ししました。

がんは遺伝子の異常によって細胞が無限に増殖してしまう病気です。遺伝子という単語は広く使われていますが、具体的にどのようなものかを知っている方はそう多くないと思います。そこで、サイエンスカフェの前半では遺伝子とはタンパク質の設計図であること、また、生物の体内には多様なタンパク質が存在し生命活動を担っていることを説明しました。タンパク質の中には細胞増殖を促進したり、抑制したりするものも存在します。このようなタンパク質を設計している遺伝子にダメージが入ると、タンパク質の機能が損なわれ、異常な細胞増殖、すなわちがん化に繋がることを解説しました。そして、がん化に繋がる遺伝子へのダメージをどのようにすれば抑えられるのかをクイズを交えながら紹介しました。

後半からは私達の免疫システムがどのようにしてがんを防いでいるのかについてお話ししました。抗体と呼ばれるタンパク質ががんを引き起こすウイルスの感染を防いでいることや、T細胞と呼ばれる免疫細胞ががん細胞を殺傷してくれることについて説明しました。また、私達が行っているがんや免疫の研究についても簡単にご紹介させていただきました。

質疑応答の時間には多数の質問をいただき、その中には鋭い

質問や専門的な質問も含まれており、参加されている方々のレベルの高さに驚きました。

アンケートでは「基本的な内容から教えて頂き、大変分かりやすかったです。がんのテーマに非常に興味があったので参考になりました。」や「分かりやすく、ためになりました!」などのポジティブな感想を多数いただくことができました。今後もサイエンスを分かりやすく、かつ楽しく伝えるために努力してまいりますのでどうぞよろしくお願いたします。



丹野プロジェクトリーダー

2022年度 第1回 都医学研都民講座(2022年4月22日 開催) 「がんの分子生物学と治療法開発の動向」

幹細胞プロジェクトリーダー 原 孝彦

2022年度の第1回都民講座を東京医科大学の中村卓郎教授をゲスト講師にお迎えして、対面+オンラインのハイブリッド形式にて開催しました。長引くコロナ禍によって、人々の感染症対策は強化されましたが、その反面、病院の定期検診の延期等によってがんの早期発見に影響が出ていると聞きます。そこで、今回の都民講座では、がんがどのような仕組みで起こるのかを理解してもらうこと、そして現在のがん治療の進展状況を知って頂くことを目的としました。

まず初めに、私が、現在取り組んでいる新しいがん免疫療法の探索研究の概要を説明しました。近年、免疫チェックポイント阻害薬であるオプジーボが開発され、治療困難であった黒色腫や肺癌の患者さんの命を救えるようになりました。しかし、約7割の肺癌患者さんにはオプジーボが効かないため、樹状細胞やT細胞の働きを強化する併用療法の開発が強く求められています。我々は、この局面を打開するために新しいワクチン・アダプティブ免疫療法の開発とがん抗原を見つけるための基礎研究を鋭意進めています。

続いて、中村教授から、がんという病気の原因と治療方法について基礎からわかりやすく解説して頂きました。がん細胞は、正常細胞が分裂する過程で増殖に関連する遺伝子に変異が入る

ことによって起こります。変異には、がん細胞の増殖力を高める遺伝子(癌遺伝子)の活性増強変異と、増殖にブレーキをかける遺伝子(癌抑制遺伝子)の機能消失変異とがあります。両者の組み合わせによって、がん細胞は、異常な増殖速度、細胞死耐性、他の臓器への転移と浸潤、そして毛細血管の誘導といった、正常細胞が持っていない各種の性質を獲得します。固形癌の場合には、構成する細胞が役割分担を持っていて、基底部に抗癌剤抵抗性の癌幹細胞があり、周囲の癌細胞は免疫系による炎症反応の起点となります。癌細胞自身は免疫監視機構から逃れる様々な変異を獲得するため、炎症性サイトカインが癌組織の拡大に有利に働くこともあります。このように、癌は早期に発見しないと治療困難になる厄介な病気です。これらの背景から、本講演では、日常生活で気をつけるべき「がんにならないための10か条」があらためて提示されました。中村教授は、日本癌学会の広報部長を長年勤めてこられたので、説得力が十分にある講演でした。

最後に、骨肉腫に対する新しい抗がん剤の開発に向けた貴重な実験データも紹介して下さいました。今回参加して下さいました都民の皆様とともに、がん治療の基礎と方向性を学べた時間であったと思います。



原プロジェクトリーダー



東京医科大学 中村先生

2022年度 都医学研 第1回
都民講座

がんの
分子生物学
と
治療法開発
の動向

定員540名
先着順
締切日必着

参加費
無料

【日時】2022年 4/22 (金)14:30~16:00 【場所】ハイブリッド開催
(都医学研講堂・Zoomウェビナー)

※ 新型コロナウイルス感染症の拡大状況により、開催中止や配信のみの開催に変更する場合がございます。
弊所ホームページ(<https://www.jgakuken.or.jp/>)をご確認くださいませようお願いします。

●お知らせ●

- 現在、第40回サイエンスカフェ in 上北沢「細胞の中をのぞいてみよう!~働くタンパク質~」の参加者を募集しております。対象は小学校高学年以上となります。詳細は公式サイトよりご確認ください。多くの方のお申し込みをお待ちしております。



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⇒広報活動⇒サイエンスカフェからご確認ください。



- ゲノム動態プロジェクトの紹介動画を作成しました。研究内容等を動画で紹介していますので、ぜひご覧ください。

▼ゲノム動態プロジェクト紹介動画

<https://www.igakuken.or.jp/project/detail/genome.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⇒プロジェクト研究等研究者・学生の方向け⇒ゲノム動態からご確認ください。



編集後記

新型コロナの収束が未だに見えない中、ウクライナへの侵攻が起きました。現在、私たちは大変複雑で困難な状況の中にいると思います。研究所また研究者として、どのように支援できるかを悩みつつも、都民のみなさまの健康的な生活に貢献できるよう、日々研究を粛々と進めています。昨年度から、私たちはお茶の水女子大学との新たな連携を開始し、より広く若手や女性研究者の育成に力を注いでいく予定です。また、コロナ禍ではありますがオンラインやハイブリッド形式にて都民講座を実施いたしました。開催にご尽力いただいた委員の先生方、またご参加いただいたみなさまにとっても、特別な準備や配慮が必要だったと思います。この場を借りて、心から御礼申し上げます。末筆にはなりますが、あらゆる人々が安全で平穏な日々を過ごせるよう、心から願います。

都医学研 NEWS

Jul. 2022 No.046

2022年7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

