

都医学研 NEWS

Apr. 2023 No.049

CONTENTS

◆特集	1
・新年度の挨拶	
・守宮神の科学	
— 新型コロナウイルス感染症の関連研究 —	
◆Topics	6
・ナルコレプシーとその他の過眠症の発症リスクに、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1 (CPT1) の活性低下が関わることを発見	
・ヒトiPS細胞から造血前駆細胞を効率良く作り出すための鍵となる因子を発見	
・毛髪の亜鉛濃度は思春期児童における精神病の発症リスクと関連する	
・ゲノム編集はヒト1細胞中で同時多発的に誘導される	
◆開催報告	10
・2022年度 都医学研夏のセミナー「難病の地域ケアコース」	
・2022年度 第5回 都医学研都民講座	
・2022年度 第6回 都医学研都民講座	
・第23回 都医学研国際シンポジウム	
・第41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

昨年の挨拶文では新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の動向について書き始めましたが、今年もこの話題から入らざるを得ないことは残念な限りです。COVID-19は2020年初頭からパンデミック感染症として世界中に流布し、既に3年が経過していますが、今尚その脅威から完全には払拭できていません。この3年間、意図的にせよ偶発的にせよ、マスメディアを通じて発信された多くの誤報・確報が氾濫し、人々は右往左往するばかりでした。多くの人が感染して集団免疫が成立するとCOVID-19は自然に収束すると主張する免疫学者、ワクチンを開発して積極的な防御策を講ずる以外にこの感染症には立ち向かう手段はないとする大多数の意見、また一部ではありますが副反応・後遺症を喧伝する反ワクチン派など、世の中は混迷の淵を漂ってきました。そしてmRNAワクチンという非常に高い有効性を示す核酸医薬が開発さ

れますとCOVID-19は瞬く間に収束すると期待されました。しかしCOVID-19を引き起こすSARS-CoV-2ウイルスは、次々と変異株 (α 株、 δ 株、 \omicron 株など) が出現して感染者数は数ヶ月毎の波になって間歇的に観察されています。科学的なエビデンスに基づいたCOVID-19の流行予測や対処手段の重要性が専門家から強く主張されてきましたが、COVID-19に関する論文は膨大な数に上り、それらを網羅した知見を得ることは容易ではないような状況が続いています。医学研では重要な専門論文を選別、一般の方々にも分かり易い解説をHP上で継続的に発表してきました (<https://www.igakuken.or.jp/r-info/covid19list.html>)。

ワクチンが感染症を克服する最良の手段であることは長い医学史を通じて実証されてきましたが、その作用機構が完全に理解されているわけではありません。体内に侵入した異物を除去する獲得免疫には、抗体が働く液性免疫とキラーT細胞が働く細胞性免疫があります。自然感染・ワクチン接種はこれらの免疫作用を強く賦活化しますが、抗体測定に比較してキラーT細胞の活性測定は容易でないために、正確な免疫効果をエビデンスとして集積することはかなり困難です。現在、自然感染の増加や大規模ワクチン接種が功を奏し、欧米では新型コロナは季節性インフルエンザと同程度の感染症との認識が常態化しつつあり、経済活動や社会活動をコロナ以前に回帰させようとする機運が高まっています。わが国でも、新型コロナの感染症法上の位置づけが5月8日に「5類」に移行するのを前に、政府は3月13日からマスクの着用を個人の判断に委ねまし

た。現在、東京都を含む国内における新型コロナ感染者数は激減しており、このまま収束に向かうことを期待したいと思っています。

過去を振り返ってみますと、1918年から1920年に大流行したスペインかぜ（亜型インフルエンザ）は当時の世界人口の約1/3が感染し、また死者数は1億人を越えて人類史上最も死者数を出したパンデミック感染症の一つと考えられています。COVID-19の感染者数はスペインかぜに匹敵するとも言われていますが、死者数はスペインかぜに比較しますと激減しています。これは医療制度の整備やワクチンの開発などによると思われます。他方、スペインかぜは第1波～第3波の流行で終息しましたが、COVID-19はわが国では第8波が収束の方向に向かいつつあるとはいえ、第9波が襲来しないとするのは保証の限りではありません。

SARS-CoV-2はなんとも不思議なウイルスとしか言いようがありませんが、1日でも早くその本態が解明されることを期待しています。現況の経済活動や社会活動を俯瞰しますと、日本も欧米と同様にコロナ後に向けて舵を切っています。学術活動においても過去3年間、オンライン会議が主流でしたが、現在では対面の会議が徐々に再開されつつあります。対面での会議は学術情報の取得のみならず活発な議論を通じた研究者間の交流を深めることができますので、科学の発展に不可欠であります。本年は国際会議の開催などを含めて国内外での学術活動が活発に展開されると考えていますが、この方針は大いに歓迎すべきものの「COVID-19は依然として油断できない」というのが正直な感想でもあります。「コロナ恐れぬに足らず」の気概は重要と思いますが、個々人が感染対策に気を配ることは、今暫くは必要なのかもしれません。

スペインの画家ピカソには1937年に発表した有名な作品「ゲルニカ」（ソフィア王妃芸術センター所蔵）があり、以前マドリードを訪れた時、直に鑑賞、その迫力に圧倒されました。この絵はスペイン・バスク地方のゲルニカが世界史上初の都市無差別空爆を受け壊滅した場面を描いた大作です。阿鼻叫喚に苦しむ人々の嘆きを抽象的に描くことによって戦争の惨禍を繰り返さないことを希求したピカソの人間愛が一人独りの心に強く沁み込む感動的な作品であります。しかしその後二度の世界大戦、それに続く大小数

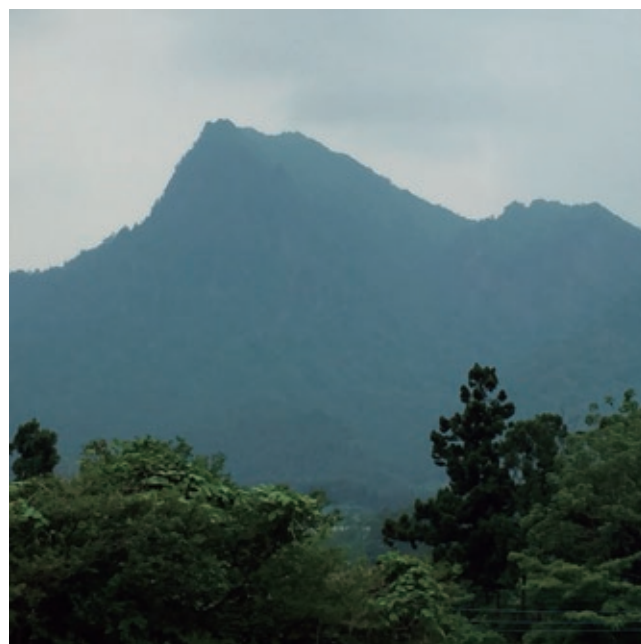
多くの紛争・内戦やテロとの戦いは世界各地で繰り返されてきましたが、戦後77年が経過した今日、先進国を巻き込んだ戦争は起こり得ないと思っていました。しかし昨年、世界を震撼させたのは、なんといっても露宇戦争の勃発です。大規模な戦争は殺戮の悲惨に加えて世界経済を大混乱に陥れ、多くの人たちが塗炭の苦しみを舐めることとなります。加えて戦争は長い歴史を通じて創成してきた人類の文化遺産を毀損すると共に国の発展に不可欠な科学の衰退も引き起こします。しかも戦後の復興や憎悪の連鎖を断ち切るためには、気の遠くなるような長い時間を要します。有史以来、人類の歴史がまた戦争の歴史でもあったことは否定し難い事実かもしれませんが、高度に文明化した21世紀、叡智をもって争いの歴史に終止符を打つことが何よりも必要であり、無益な戦争が1日も早く終焉することを希わざるを得ません。

著名な画家であるゴッダンの集大成とも言える絵画に『我々はどこから来たのか 我々は何者か 我々はどこへ行くのか』（ボストン美術館所蔵）があります。この絵の主題は、ゴッダンの精神世界を描出しているものですが、学術的に考えても人類の祖先を巡る歴史はとても興味深いものがあります。人類の進化に関わる古人類学は主に化石の研究でしたが、分子生物学が登場してゲノムの解析が可能になり、学術的手法が一変しました。ヒト即ち現生人類（ホモ・サピエンス）は、誕生と絶滅を繰り返してきた旧人類とは一線を画するようです。ホモ・サピエンスは20~30万年前にアフリカで誕生し、長い年月を経て6~7万年前に世界の各地に移動したと考えられています。昨年、人類の歴史に科学的メスを入れた進化遺伝学者スバンテ・ペーボ博士（独マックス・プランク研究所）がノーベル生理学・医学賞を受賞しました。受賞タイトルは、「絶滅したヒト科のゲノムと人類の進化に関する発見」であり、その眼目は既に絶滅している旧人類ネアンデルタール人の化石からゲノム解析に成功し、ホモ・サピエンスのゲノムの数%にネアンデルタール人の遺伝子が混入していること、即ち現生人類と絶滅した旧人類が交雑（交配）していたことを示すものでした。このようなホモ・サピエンスとの交雑はアジアに分布していた別の旧人類デニソワ人のゲノムにも見出されています。これらは人類の進化研究における画期的な発見となり、「古代ゲノム学」という学問領域の創出につながりました。

私がペーボ博士のノーベル賞に強く感銘したのは、2015年に出版された彼の自伝「ネアンデルタール人は私たちと交配した」(文藝春秋)を読んでいたからです。この回想記の圧巻は、PCRによるDNAの増幅と次世代シーケンサーという先端技術を駆使して古代人のゲノムを復元した研究史に尽きますが、具体的には採取した化石から微生物や人間からの混入(コンタミネーション)をいかに避けるかについて真摯に取り組んだ様子がドラマチックに描かれていることです。当時、コンタミネーションによる誤謬に満ちた論文が数多く発表されていて、ペーボ博士は、競争の激化による圧迫感に苛まれるものの、混入阻止を徹底的に図った結果、他を寄せ付けない圧倒的な功績に結実したのです。この混入阻止のようなコントロール(対照実験)の重要性は、現代の学術研究にも通じるものがあり、感動的な場面でした。加えて自伝としての迫力は自分の性癖などについても赤裸々に語り尽くしていることであり、虚飾のない真実が書かれていることを実感しました。研究者の皆さまにも一読をお勧めしたい好著です。

『街道歩き旅』

2022年春にCOVID-19流行の間隙をぬって東海道を踏破したことは、昨年度の挨拶文に記載しました。既に日光街道、奥州街道、甲州街道は踏破済みであり、目標としている五街道全踏破の旅において残すは中山道のみです。日本橋(東京)から三条大橋(京都)に至る二つの旧街道(東海道と中山道)は同時並行で歩き始めました。東海道とは異なり、中山道(全行程69次)は殆どが知らない宿場街です。歩き始めたのは、COVID-19勃発前ですが、コロナ感染の拡大により長期間、中止を余儀なくされており、合間を見計らって時々歩いてきました。最初の宿場町である板橋を越えると、高崎まで10宿場を4日で一気に歩き抜けました。高崎宿を過ぎると、「高崎のだるま市」で有名な達磨寺があり、立ち寄りました。高崎宿から安中宿に向かって歩いていると、眼前に奇妙な山が現れます。日本三大奇景の一つ妙義山です(写真)。以後、碓氷峠を目指してひたすら中山道を進んで行きました。現在、中山道踏破の目処は立っていませんが、数年を要する長旅になったとしても何とか京都に辿り着きたいと思っています。



中山道から見た妙義山

守宮神の科学

— 新型コロナウイルス感染症の関連研究 —

副所長（新型コロナ対策特別チーム統括責任者） 糸川 昌成

“昔ハ諸道ニカク守宮神タチソヒケレバ”『続古事談』

平安末期の蹴鞠名人、藤原成通は休むことなく蹴鞠を続ける「千日行」満願の日、人々を招いて盛大に祭式を催した。祝宴を終えたその夜の出来事が、『成通卿口伝日記』に記されている。くつろいだ成通が日記を書こうと文机で墨を摺っていると、柵から鞠が成通の前へ転び落ちた。そこには、3人の童子が鞠を抱いて立っていたのである（図1）。驚いた成通に童子たちが答えた。「私たちは御鞠の精です。このたびは、念願の千日の蹴鞠を果たされ、お供え物もいただきました。まことに悦ばしく存じます」童子たちは蹴鞠のとき鞠に憑き、終わると柳の林に戻って住むという。蹴鞠が愛好される時代は、国が栄え良い人が政治を司り、幸福と長寿と健康がもたらされる。懸木さえあれば、いつでも蹴鞠を守護いたしましょう。それだけ述べると、鞠の精は姿を消してしまっ



図1 菊池容斎（武保）著『前賢故実』巻第6, 郁文舎, 明 36.7. 国立国会図書館デジタルコレクション
<https://dl.ndl.go.jp/pid/778242> (参照 2023-03-20)

中世の日本には、芸能・技芸を守護する守宮神しゅくぐしんという精霊信仰があった。守宮神は猿楽や田楽の芸人ばかりでなく、造園や大工、細工師や金属の技術者などの技を見守る精霊でもある¹⁾。守宮神は、シュグジ、シュクジン、シャグジとも呼ばれた。5世紀初頭に朝鮮半島から数多くの渡来人が日本列島にたどり着いたが、その中には多数の技術者や

芸能者も含まれた。そうした渡来人の末裔で室町時代の猿楽師、金春禅竹の著作『明宿集』に記述された精霊の名も宿神 - 守宮神とほぼ同じ音韻 - という。

守宮神とシャクジ

明治の民俗学者、柳田国男の『石神問答』いしがみもんどうによれば、日本各地にシャクジと呼ばれる小祠がおびただしい数で分布し、そこには音韻の通ずる地名も見られるという。兵庫県赤穂市の坂越さかし、壱岐の杵子松、東京練馬の石神井などがあげられている。これらを柳田は、列島の広範囲に広がった信仰現象と考えた。シャクジは縄文から続いた古層の神の痕跡であり、太古的な性質をもった精霊である。『石神問答』で柳田は、シャクジをサ音とク音の結合でできた「境界性の神」であり、坂や境と深い関連を持つと述べる。縄文の人々は、神聖なものは境界の外側から人間社会の内部にやってくると考えたようだ。

民俗学者で国文学者でもあった折口信夫も、二度の沖縄訪問で境界を越えて来訪する精霊を感じ取った。媼おきなの面をつけたンメと翁おきなの面のウシュメが家々を回り、位牌を拝みクバの扇で優雅に舞う旧盆行事アングマ。全身を芭蕉やクバの葉で覆った鬼アカマタ・クロマタの祭り。祖霊やこの先に生まれてくる子供の魂が住まう他界 - ニライカナイ - から鬼たちはやって来るといふ。ニライカナイから翁媼や鬼が渡ってくるとき、人間社会との「境界」を越えると折口は考えた。

『石神問答』のシャクジと、成通の守宮神。この似通った音韻を持ったふたつの精霊は、境界性をあらかず霊的な縄文の概念をベースに、弥生時代に渡来した芸能・技術者たちを守護する精霊信仰が結合した文化の存在を示している。

ニッチの攪乱

生物には生存に適した環境をすみ分ける性質があり、すみ分けた生態系はニッチと呼ばれる。たとえば、フィンチにとって大型の餌が豊富なニッチと小型の餌のそれとでは、嘴のサイズが異なることをダーウィンも認めている

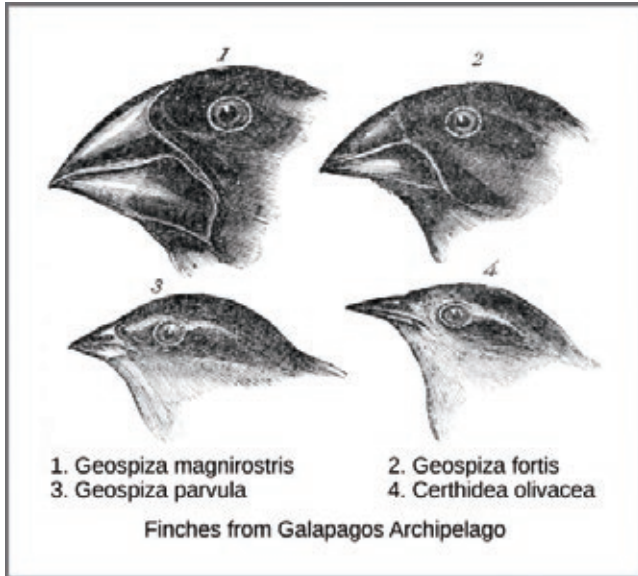


図2 ダーウィン・フィンチ Darwin C: The Voyage of the Beagle

(図2)。環境に最適な生物が生存競争に勝ち残るため、天然の生態系では種の均一化が生じやすい。例外的に均一化せず、微生物から多種の魚類まで生物多様性が高いサンゴ礁では、台風など悪天候によってニッチの攪乱があるからだという²⁾。ヨーロッパの森林に比べて、日本の里山で生物の多様性が高いのも同様な理由らしい。里山では定期的に雑木林を伐採し、落ち葉を集め、下草を刈るため、人手によるニッチの攪乱が働く。そのため、里山では他のアジアで絶滅した様々な生物が、日本固有種として生き残っている。ニッチが固定化されない生態系は、新種を生み出す潜在力を秘めているのかもしれない。ニッチが多いアフリカ東部ビクトリア湖でも、祖先種から300もの新種魚類が生まれている²⁾。

表 新型コロナ所内公募研究

1	SARS-CoV-2 Sタンパク質結合糖脂質の基礎的研究	細胞膜研究室	笠原浩二 室長
2	SARS-CoV-2 RNA ゲノムのグアニン4重鎖構造を標的とした新規抗ウイルス薬の開発	ゲノム動態プロジェクト	正井久雄 所長 田島陽一 主任研究員
3	新型コロナウイルスワクチンの有効性を高めるワクチンアジュバントの開発	幹細胞プロジェクト	種子島幸祐 主席研究員
4	新型コロナウイルス対策のための日本株 BCG 効果の基礎研究	神経細胞分化研究室	岡戸晴生 室長
5	プロテオーム変動を指標とした新型コロナウイルス感染の宿主応答の解析	蛋白質代謝プロジェクト	佐伯 泰 参事研究員 遠藤彬則 主任研究員
6	新型コロナウイルスの感染・重症化に関わる要因の探索	依存性物質プロジェクト	池田和隆 参事研究員

※ 所属、研究者の役職は、2020年3月31日現在。

新型コロナ所内公募研究

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)。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きた。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の開発を継続し、14の都立・公社病院(当時)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。

所内の研究員たちにも新型コロナウイルスと関連する研究を提案してもらい、所内で審議して採択された研究を実施してきた(表)。プロジェクト名を見ていただいても分かる通り、普段ウイルス感染症とは関係のない研究をしていた研究員たちばかりである。科学者にもニッチのような得意分野を活躍の場とするそれぞれの研究業界が存在する。得意分野を生かしながらもニッチの境界を越えて新型コロナの解明に挑む所内公募研究は、まるでニッチの攪乱のように見えないだろうか。サイエンスの技芸を守護する守宮神の庇護のもと、固定化されたニッチからは決して生まれないような新種-新たな発見-の誕生が十分に期待されるだろう。

1. 中沢新一 精霊の王 講談社 2003
2. 河本英夫 生物多様性という課題「エコ・フィロソフィ」研究 5:83-92,2011

ナルコレプシーとその他の過眠症の発症リスクに、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1 (CPT1)の活性低下が関わることを発見

睡眠プロジェクト 副参事研究員 宮川 卓
副参事研究員 本多 真

ナルコレプシーは、睡眠発作、情動脱力発作（カタプレキシー）、睡眠麻痺及び入眠時幻覚を主な症状とする代表的な過眠症です。ナルコレプシーには遺伝的要因が関わるということが知られています。私たちの研究グループでは、これまでに代謝関連遺伝子のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1B (CPT1B) 遺伝子に位置する SNP（一塩基多型）が、ナルコレプシーやその他の過眠症の発症と関わることを報告してきました。またこの SNP の発症リスクアレルをもつ群では CPT1B の発現量が有意に低いことも明らかにしています。

CPT1B は長鎖脂肪酸のβ酸化に関わる律速酵素です。長鎖脂肪酸から変換された長鎖アシル CoA は、そのままの形ではミトコンドリア内膜を通過できません。CPT1B により長鎖アシル CoA はカルニチンと結合し、長鎖アシルカルニチンとなり、この形となることで、ミトコンドリア内膜を通過し、マトリックスに移動することが可能となります（図1）。そしてミトコンドリア内で、β-酸化され、エネルギー源となります。このことから、ナルコレプシーやその他の過眠症では、長鎖アシルカルニチンの生成が抑制されていることが予測されます。

そこで本研究では、炭素鎖の長さに応じた血液中のアシルカルニチン分画を、ナルコレプシー 57 例、その他の過眠症 51 例、及びコントロールとなる健常者 61 例を対象にエレクトロスプレーイオン化タンデム質量分析法を用いて測定することで、長鎖アシルカルニチンの濃度に異常が認められるか、そして CPT1 活性が低下しているか、検証しました。炭素数 (C) が 16 個から 18 個のアシルカルニ

チンが長鎖アシルカルニチンとなりますが、複数の長鎖アシルカルニチン濃度が、ナルコレプシー群だけでなく、その他の過眠症群において、低値を示していることを確認しました（表1）。そして、CPT1 活性を計算した結果、ナルコレプシー群、その他の過眠症群の両群において、コントロール群に比べ、CPT1 活性が有意に低いこともわかりました。

次にナルコレプシー 42 例及びコントロールとなる健常者 42 例の血液中から mRNA を抽出し、網羅的な遺伝子発現解析を行いました。その結果、カルニチンシャトルに関わる遺伝子である SLC25A20 遺伝子 (CACT をコード) と CPT2 遺伝子の発現量が、ナルコレプシー群において低く、全検出遺伝子の中で、それぞれ 2 番目と 5 番目に統計学的に有意な変化を示していました。（表2）

これらの結果から、長鎖脂肪酸の代謝の機能低下がナルコレプシーやその他の過眠症の病態生理に深く関わるということがわかりました。このような血液中での変化が、脳の睡眠中枢にどのように影響を与えているかを解明することが今後の課題となります。

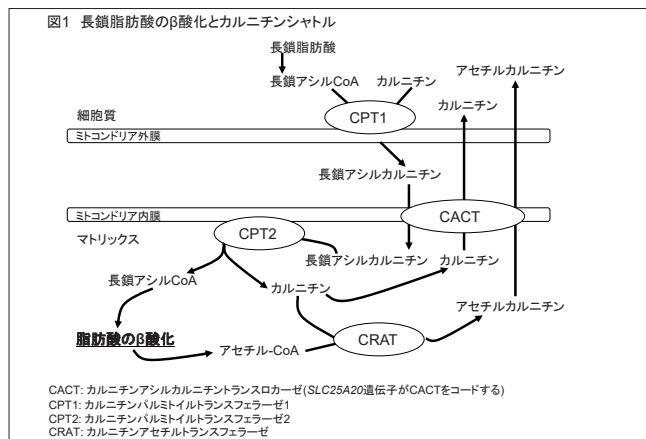


表1 患者群で長鎖アシルカルニチン濃度が低値を示す

アシルカルニチン (nmol/mL)	コントロール		その他の過眠症		ナルコレプシー	
	平均値±SD	平均値±SD	調整後 P 値	平均値±SD	調整後 P 値	
C16:2	0.0070±0.004	0.0062±0.0038	n.s.	0.0051±0.0025	0.0035 ↓	
C16:1	0.115±0.048	0.103±0.055	n.s.	0.102±0.047	n.s.	
C16	2.080±0.550	1.851±0.595	0.0262 ↓	2.070±0.676	n.s.	
C16OH	0.017±0.004	0.014±0.004	0.0055 ↓	0.014±0.003	8.0 × 10 ⁻⁵ ↓	
C18:3	0.040±0.015	0.028±0.015	4.6 × 10 ⁻⁵ ↓	0.030±0.017	1.0 × 10 ⁻³ ↓	
C18:2	0.784±0.235	0.606±0.301	2.4 × 10 ⁻⁴ ↓	0.660±0.280	0.0096 ↓	
C18:1	2.463±0.642	2.118±0.614	0.0034 ↓	2.235±0.663	n.s.	
C18	1.484±0.370	1.169±0.331	6.0 × 10 ⁻⁶ ↓	1.234±0.344	2.2 × 10 ⁻⁴ ↓	
C18:1OH	0.025±0.007	0.023±0.007	n.s.	0.024±0.007	n.s.	

SD: 標準偏差, n.s.: 有意差無

表2 ナルコレプシー群とコントロール群の比較で発現量変化が認められた上位 10 遺伝子

遺伝子名	FC	p 値
WNT10B	1.57	5.0E-05
SLC25A20	0.82	5.1E-05
PK4	0.72	7.8E-05
FOXN1	1.42	1.3E-04
CPT2	0.87	1.4E-04
KIF9-AS1	1.51	2.0E-04
ZDHHC11	1.73	2.2E-04
PLCH2	1.40	2.3E-04
IGHE	0.49	2.3E-04

FC: 倍率変化 (コントロール群よりナルコレプシー群で発現量が高いと 1 より大きくなる)

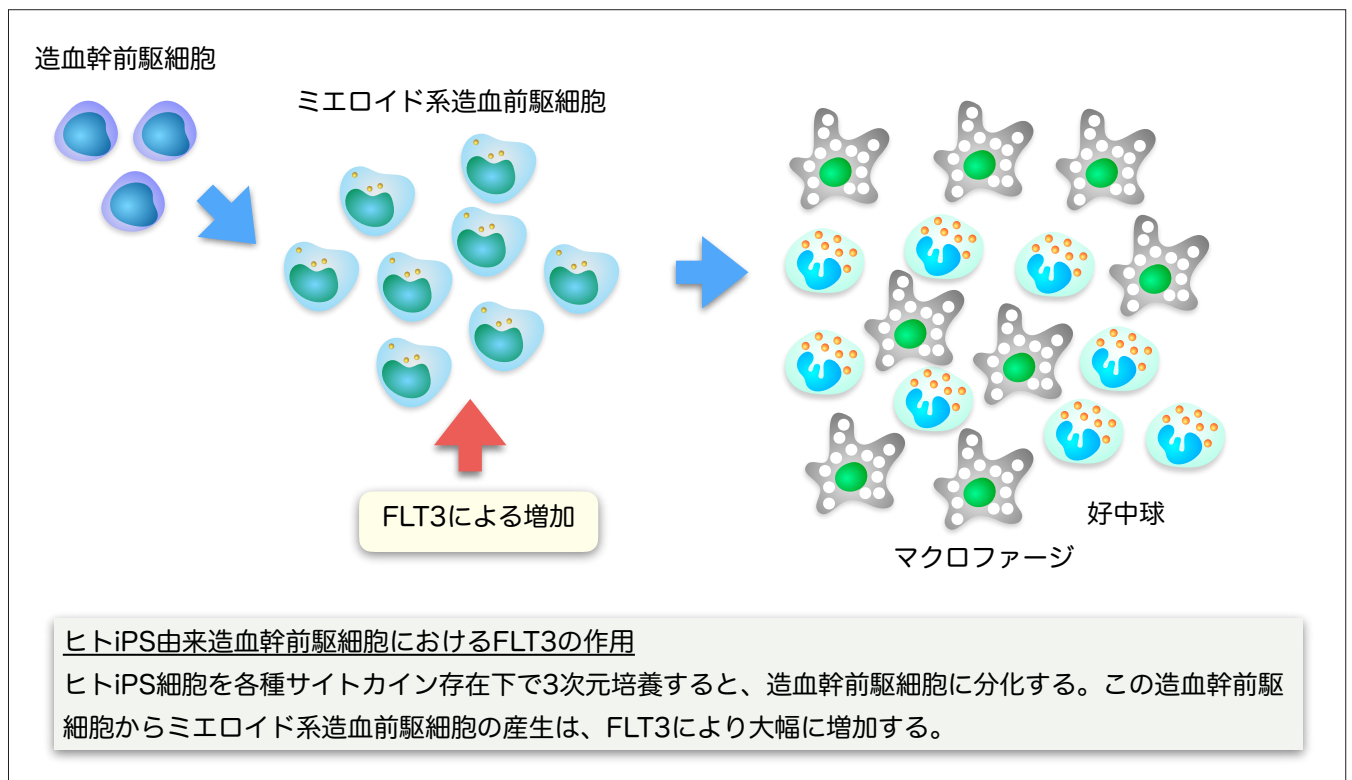
ヒトiPS細胞から造血前駆細胞を効率良く作り出すための鍵となる因子を発見

幹細胞プロジェクト 主席研究員 北島 健二

京都大学の山中先生らによって開発された iPS 細胞は、特殊な培養条件で培養すると様々な細胞に変化（分化）させることができます。幹細胞プロジェクトでは、ヒト iPS 細胞から免疫細胞を作り出し、この免疫細胞を用いた新しいがん免疫療法の開発研究を行っています。ヒト iPS 細胞は、サイトカインと呼ばれるタンパクを含む培養液で3次元培養することにより、血管内皮細胞や間葉系細胞から成るオルガノイド様の細胞凝集塊に発達し、この内部には免疫細胞や赤血球、血小板などの元となる造血幹前駆細胞が認められます。この造血幹前駆細胞の特徴を詳しく調べたところ、ヒト臍帯血の造血幹前駆細胞では発現している FLT3 という細胞膜タンパクが発現していないことがわかりました。このことから、iPS 細胞から得られた造血幹前駆細胞は、本来の造血幹前駆細胞と似た特徴を数多く有しているものの、一部は異なることがわかりました。

FLT3 は、FLT3L というサイトカインの受容体であり、造血幹前駆細胞の細胞増殖や生存をサポートする役割を担っています。そこで、FLT3 遺伝子を発現させたヒト iPS

細胞を作成し、FLT3L を加えた 3 次元培養により造血幹前駆細胞に分化させました。その結果、マクロファージや好中球などに分化することができるミエロイド系造血幹前駆細胞が大幅に増加することが見出され、FLT3 の利用により、ヒト iPS 細胞から造血幹前駆細胞を効率よく作り出せることがわかりました。一方でヒト iPS 由来の造血幹前駆細胞が、なぜ本来の造血幹前駆細胞とは異なり FLT3 を発現していないのかは不思議です。私たちは、炎症性サイトカインの一種であり、マウスでは造血幹前駆細胞の発生に関与しているインターフェロン- γ が、ヒト iPS 由来の造血幹前駆細胞における FLT3 の発現を活性化することを発見しました。FLT3 は、Tリンパ球、Bリンパ球、ナチュラルキラー（NK）細胞、形質細胞様樹状細胞などの免疫細胞の細胞増殖や生存にも関与しています。したがって、今回得られた知見を応用することにより、ヒト iPS 細胞からこれらの免疫細胞も効率よく作り出せることが期待でき、新しいがん免疫療法の開発に大きく役立つものと思われます。



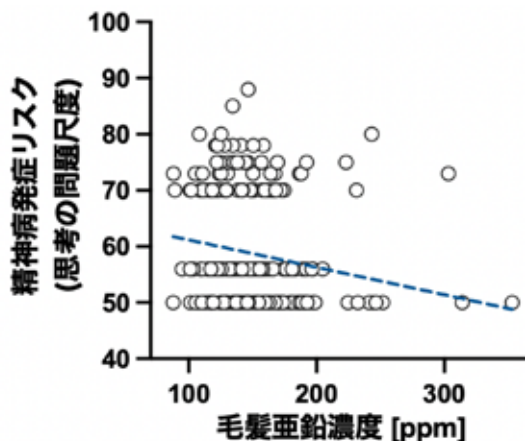
毛髪の亜鉛濃度は思春期児童における精神病の発症リスクと関連する

統合失調症プロジェクト 非常勤研究員 田畑 光一
 統合失調症プロジェクトリーダー 新井 誠

統合失調症患者さんでは血液や毛髪中の亜鉛濃度が健常者に比べて低いことが報告されています。しかし、服薬の影響で体内の亜鉛濃度が変化するという報告もあり、亜鉛濃度が精神病の発症前から低いかどうか、また発症そのものに関わっているかどうか、わかっていませんでした。本研究は東京ティーンコホートと連携し、252名の未服薬の思春期児童を対象に研究を行いました。14歳時に0.1gほどの毛髪検体を提供していただき、亜鉛濃度を測定しました。同時に児童の親にアンケート調査に記入していただき、児童が精神病を発症するリスクを評価しました。その結果、毛髪の亜鉛濃度の低さは精神病の発症リスクの高さと関連すること、精神病の発症リスクが高い児童では毛髪の亜鉛濃度が低いことがわかりました（図A）。したがって、精神病の発症リスクが高い思春期児童では、服薬をしていなくても、すでに体内の亜鉛濃度が低下している可能性が明らかになりました（図B）。精神病を発症するリスクがある思春期児童に対しては、なるべく早い段階からの適切な理解やサポートが大切ですが、これまで確立された検査法はありませんでした。今回の研究で行なった毛髪亜鉛濃度の測定は採血よりも負担が少ないため、病院やクリニックにとどまらず学校や地域での活用も期待されます。毛髪の亜

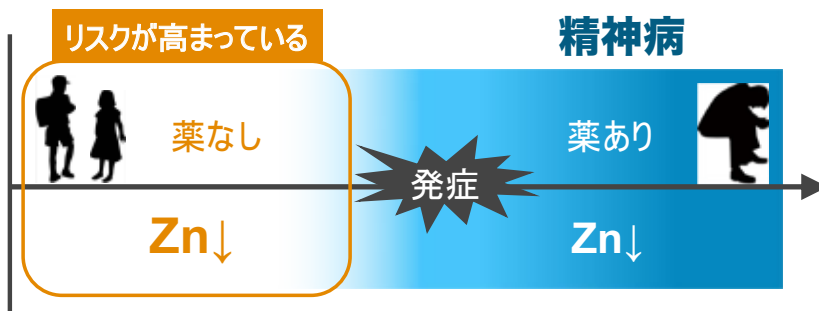
鉛濃度を知ることによって発症リスクのある児童に対する早期発見・早期介入が可能になるかもしれません。今後も長期的な追跡研究を行うことにより、亜鉛と精神病の関連性についてさらに検討する必要があります。

図A



（図A）青色の点線で表された回帰直線は、毛髪の亜鉛濃度が低いと精神病の発症リスクが高いことを示している。

図B



（図B）精神病の発症リスクが高まっている思春期児童では、すでに体内の亜鉛濃度が低下している可能性がある。

ゲノム編集はヒト1細胞中で同時多発的に誘導される

再生医療プロジェクト 研究員 高橋 剛

CRISPR-Cas9 は最も普及しているゲノム編集ツールであり、改変したい標的 DNA 配列を Cas9 酵素で切断し、細胞の DNA 修復機構を惹起することで DNA 配列を改変しています。DNA 修復機構は、HDR (相同組換) と NHEJ (非同末端結合) の 2 経路に大別でき、特に HDR は、ドナー DNA との組換を介して狙い通りの DNA 配列に改変できるため、医療応用に重要です。一方の NHEJ は、Cas9 が切断した DNA を迅速に繋ぎ直しますが、結合部にランダムな挿入や欠失を生じます。HDR と NHEJ のいずれかを選択的に誘導する技術は確立されていないため、編集後の標的配列は、HDR と NHEJ、あるいは編集が生じない WT (野生型) の対立遺伝子のいずれかとなります。また、二倍体であるヒト細胞は、1 つの細胞の中で同じ遺伝子を 2 つ (培養細胞株の場合は 2 つ以上) 維持していますので、標的配列を複数持ちます。したがって、編集後の細胞の遺伝型は、対立遺伝子と標的配列の組合せの数だけ存在することになります。編集後の細胞の遺伝型を正確に把握することは、ゲノム編集による治療効果を評価するために極めて重要です。しかし、従来のゲノム編集結果の解析では、遺伝型を細胞集団レベルでしか解析しないため、個々の細胞に誘導されるゲノム編集結果の正確な把握が必要とされてきました。

そこで私達は、自動 1 細胞分注機である Single Particle Isolation System (SPiS) を活用し、ゲノム編集したヒト培養細胞から、2,600 株を超えるクローンを樹立することに成功しました。全てのクローンの遺伝型を解析した結果、1 細胞レベルでは、ゲノム編集が全く生じない細胞と、全ての標的配列が編集された細胞に二極化することが明らかとなりました。さらに、全ての標的配列が編集された細胞では、HDR による改変と、ランダムな NHEJ による改変とが、同時に発生する傾向があることを突き止めました (図)。

本研究は、これまで知られていなかった CRISPR-Cas9 の本質的な編集パターンを明らかとしました。今後は、ゲノム編集を利用した遺伝子治療法の開発につなげるため、この二極化した編集が生じるメカニズムの解析を進めていきたいと考えています。

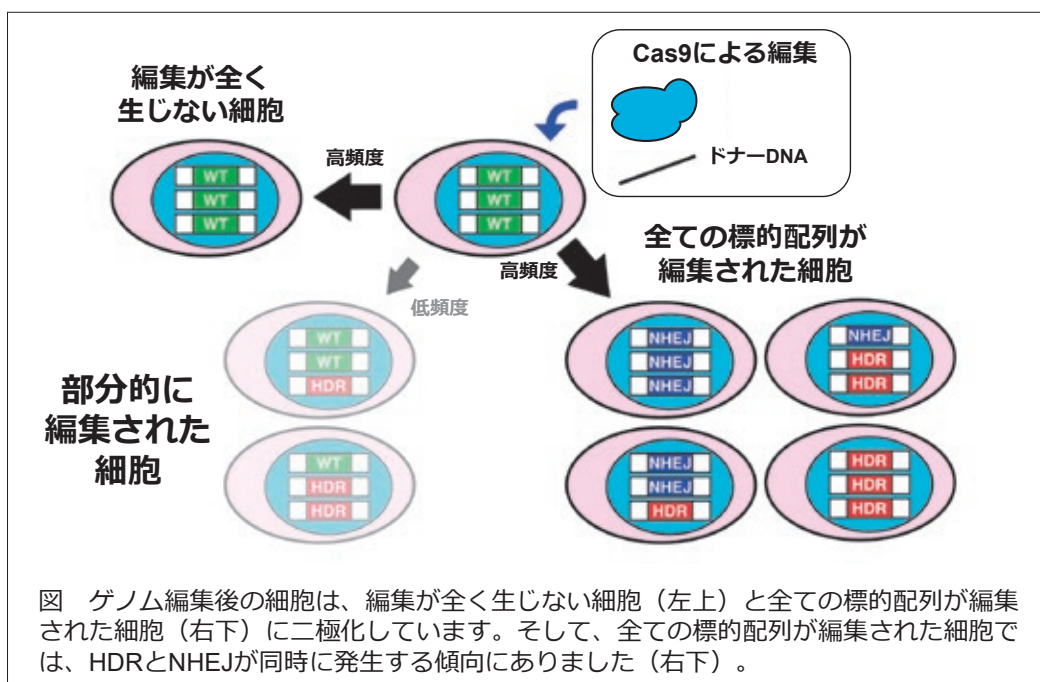
参考文献

Takahashi G, Kondo D, Maeda M, Morishita Y, Miyaoka Y.

Genome editing is induced in a binary manner in single human cells.

iScience. 2022, 25(12):105619

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.105619>



2022年度 都医学研夏のセミナー「難病の地域ケアコース」

「難病」—よりよい日々の暮らしを支えるしくみを創る:難病保健をすすめる—

難病ケア看護ユニット主席研究員 小倉 朗子

■「難病」と当研究ユニットのこと

日本では、1972年から「難病対策」が実施され、2015年には、「難病の患者に対する医療等に関する法律（通称：難病法）」が施行されました。難病法では、「難病」を「発病の機構が明らかでなく、治療方法が確立していない、希少な疾病、長期の療養を必要とするもの」と定め、「難病の克服」「社会参加の機会の確保」「尊厳の保持・共生」を基本理念とする施策を実施しています。

当ユニットでは、1974年より、ALS(筋萎縮性側索硬化症)などの「難病」を対象に、「困難な症状や障害への対応法」「療養を支えるしくみづくり」についての研究にとりくんでおり、本セミナーは研究成果の普及交流を目的に実施しました。

■夏のセミナーの対象は保健師のみなさん。実施したことは？

セミナーは、全国の保健所等にご所属の保健師を対象に行い、研究成果、施策や制度、難病保健についての講義、また「診療や看護が受けられるための体制づくりや災害対策の取り組み」を学び合う交流企画で構成し、オンラインで実施しました。受講生は86人。聴講生67人、全国28都道府県、55自治体からの参加がありました。

■「地域のしくみを創る保健活動」のすすむことを願って！

「難病」の日々の暮らしには、「保健・医療（含む看護）・福祉」

が必要で、「地域ケアシステム（日々の療養・生活・暮らしを支えるしくみ）の構築・拡充」は、保健（保健師活動）の重要な役割の1つです。そして本セミナーでは、「難病・ALS」の理解を深め、また日々の安心に必要な「地域ケアシステムを構築する取り組み」を学びあいました。

本セミナーの成果が、受講生みなさんのご活動の糧となりますことを、そして保健活動の成果が、「難病患者さん・ご家族」の「日々のよりよい暮らし」へとつながりますことを切に願い、また保健師のみなさまのご活動への感謝を述べて、稿を終えます。



板垣研究員、外部講師 千葉圭子氏・小川一枝氏

2022年度 第5回 都医学研都民講座（2022年10月7日 開催）

「健康的な生活リズムを支える体内時計を知ろう」

体内時計プロジェクトリーダー 吉種 光

10月7日（金曜日）、「健康的な生活リズムを支える体内時計を知ろう」と題して、2022年度第5回都医学研都民講座をハイブリッド方式で開催しました。今回は、東京大学名誉教授の深田吉孝先生を講師にお迎えしました。吉種は東京大学に在籍時（学部生の頃から都医学研で独立するまでの間ずっと）、深田吉孝教授の研究室に在籍し、一貫して概日時計の分子メカニズムの研究に従事してきました。この度は自分の恩師をお招きして都民講座を開講いたしました。

多くの生物は、地球上の一日周期の環境変化に適応し、概日時計を獲得しました。この概日時計に支配される概ね一日周期の生理現象は概日リズムと呼ばれています。この概日リズムの周期には個人差があり、正確に24時間ぴったりではありません。環境の24時間周期に同調できる時刻合わせ機構により、概日時計が毎日リセットされることで24時間周期を保っています。ヒトの多くの生理現象には概日リズムが見られ、例えば、体温・血圧・脈拍数・肺活量は、昼から夕方にかけて最高のレベルに達します。同様に疾患の発症のタイミングや症状にも概日リズムが見られ、例えば、高血圧症は夕方に血圧が上昇することで発症することが多いことが知られています。また最近のマウス

を使った実験では、活動期である夜間にのみ時間を制限して食餌を与えたグループにおいて、同じカロリーの食餌を摂取しても体重の増加率が低下することが報告されています。人に置き換えると夜中の食事は太る、という経験則の証明でもあります。さらにその効果はダイエットにとどまらず、マウスの食餌のタイミングをコントロールするだけで、寿命が延びることが知られています。さらに、概日時計がきちんと働くためには、朝日を浴びることが大事ですが、朝ごはんを食べることで脳の時計中枢と末梢組織にある時計とが同調し、身体の中での時差ぼけ状態を防いで健康的な生活を送ることにつながります。このように最先端の知識も取り入れながら、都民に概日時計の仕組みとそれを理解して生活することによる健康長寿への効果についてわかりやすくご紹介されました。

講演後のアンケートでは、「今までいろいろな本や情報源で、おおまかなお話は伺ったことがありましたが、今日は、研究に基づいた詳細な説明を伺うことができ、結果内容だけではなく、そのプロセスをよく理解できたため、今まで以上に体の仕組みを通して、睡眠や食事の大切さを理解することができました。」といった御意見を多く頂きました。

2022年度 第6回 都医学研都民講座 (2022年11月2日 開催)

「認知症のBPSDについて考える」

11月2日(水曜日)、「認知症のBPSDについて考える」と題して、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、東京慈恵会医科大学精神医学講座准教授の品川俊一郎先生を講師にお迎えしました。

認知症は、脳の障害によって認知機能が持続的に低下し、社会生活を行うことが困難になっている状態です。認知症には、記憶障害、視空間記憶障害、失語等の認知機能障害以外にも、落ち着かなくなる、攻撃的になる、落ち込む、意欲がなくなる、幻覚がみえるといった行動症状・心理症状が出現します。これらの症状はかつて「問題行動」や「行動障害」と呼ばれていましたが、1990年代に入り、中核的な認知機能障害である中核症状と、それに伴って出現する行動・心理症状、すなわち周辺症状という捉え方がなされ、これに伴い、周辺症状についてはBPSDという呼び方が提唱され、2000年代から普及してきたそうです。BPSDの出現には、生物・心理・社会の様々な側面が影響しており、心理・社会的な要因としては、例えば、アル

認知症プロジェクトリーダー 長谷川 成人

ツハイマー病の場合、もの忘れが目立ってくることで、周りの人から注意・心配を受けることが多くなり、本人は周りの人に依存することに戸惑いを覚え、「全く分からない」のではなく、「わからないことはわかる」のが悔しくなり、その結果、不安になり、取り繕い、混乱を隠そうとし、怒りっぽくなるのが挙げられるそうです。一方、生物学的な要因としては、例えば、前頭側頭型認知症の場合、意欲、思考や感情の表現、判断を司る前頭葉や、記憶・言語を司る側頭葉の機能が低下することで、自発性の低下、同じ行動を繰り返す常同行動や公共の場で大声で笑ってしまうような脱抑制が現れると、お話しいただきました。

講演後のアンケートでは、「初めての都民講座に参加させていただきましたが、認知症のBPSDについてわかりやすい講義でとても勉強になりました。」「広範にわたる認知症に関する基礎知識と、BPSDの概要を症例も含めてご紹介いただいて大変勉強になりました。」といった御意見を多く頂きました。

第23回 都医学研国際シンポジウム (2022年12月6日 開催)

「New Frontiers in Ubiquitin Proteasome System」

前蛋白質代謝プロジェクトリーダー 佐伯 泰

昨年12月に約2年ぶりとなる都医学研国際シンポジウムを開催しましたので報告します。この国際シンポジウムは、私が領域代表者を務めている文部科学省科研費新学術領域研究「ケモテクノロジーが拓くユビキチンニューフロンティア」が主催した国際会議「Ubiquitin New Frontier ~ from Neo-biology to Targeted Protein Degradation~」のサテライトシンポジウムで、両会議とも2020年10月に開催予定でしたが、COVID-19のパンデミックにより2回延期し、ようやく本年度に開催が実現しました。国際会議の準備(会場の予約や海外スピーカーの日程調整、ホームページ作成、助成金の申請、企業への広告費依頼など)は1年以上前から進める必要がありますので、2度の中止を含めると約3年間国際会議のことばかり考えていたこととなります。この原稿を執筆している2023年2月現在では、ほぼ日常が戻っておりますが、半年前は対面での国際会議を本当に開催できるのか予断を許さない不確かな状況で、渡航制限解除の時期や2年前から約2倍に高騰した航空券代などについては直前まで悩まされました。さて、苦労話はこちらまでにして、当日の様相を紹介します。

現在、ユビキチン研究は細胞機能の制御だけではなく疾患との関わりや創薬標的として大きく注目されており、数年前から第2の拡大のフェーズに入っております(実際、毎年1万報を超える論文が報告されています)。今回、海外スピーカーとして招聘した研究者7名は、現在のユビキチン研究分野のトップ研究者ばかりで、ユビキチンコード(暗号)研究からタンパク質分解誘導剤(PROTAC)開発の大御所まで錚々たるメンバーが揃い、田中啓二理事長(プロテアソームの命名者)を擁する都医学研としても、世界トップレベルの研究発表で歓迎する必

要がありました。そこで、都立大の川原裕之教授、東大・東工大の優秀な若手研究者3名に加え、所内5つのプロジェクトからユビキチンやプロテアソームを研究している9名の研究員に講演を依頼しました。シンポジウムはユビキチンコード、プロテオスタシス、ユビキチン関連疾患と創薬のセッションを設け、ユビキチンやプロテアソームの新しい分子メカニズム、細胞恒常性維持におけるタンパク質分解の役割、糖尿病やタンパク質凝集病などの疾患発症機構、PROTACの開発状況などについて熱い議論を交わしました。ほぼ全ての発表が未発表の内容で、参加者一同、新しいサイエンスの発見に大興奮でした。実際、海外スピーカーの皆さんは都医学研の研究の多様性と研究レベルの高さに驚いており、また3年後くらいに呼んで欲しいと、最高の賛辞の言葉を頂きました。微妙な開催時期でしたが、研究員だけではなく、所内外の学生や若手研究者も多数参加し、直接コミュニケーションをとることができたのは、今後の研究所の国際的な発展、若手育成に大きく貢献したと思います。

最後に、対面での国際シンポジウム開催を承諾してくださった正井所長、田中理事長ならびに関係者の皆様に改めて感謝申し上げます。また、国際会議の開催にあたり航空券の手配からホテル予約、お弁当の手配に至るまで、丁寧にご指導くださった普及広報係の大井係長と逸見さんに心から感謝申し上げます。



第41回 サイエンスカフェ in 上北沢 (2022年12月17日 開催) 「傷つくゲノム」

ゲノム動態プロジェクト 副参事 研究員 笹沼 博之

今回のサイエンスカフェでは、擦りむいたりぶついたりして体が傷つくのと同様に、我々の体にあるDNAも傷ついている(DNA損傷)ことを説明しました。我々のゲノムとは、タンパク質を作る設計図であり、その設計図はATGCという4つの文字だけで書かれています。一つの細胞に約60億文字で書かれた設計図が、核という保管庫に貯蔵されています。タンパク質を作るためには、ゲノムに書かれた設計図の中で必要な部分をコピーしなければなりません。正しいタンパク質が作られるためには、保管庫に貯蔵されている設計図は正確である必要があります。DNA損傷によって傷ついたゲノムは、ほとんどの場合で修復され元通りに戻ります。しかしごく稀に間違っただけで修復されてしまいます。間違っただけで修復された設計図をもとにタンパク質が作られた時には、本来の機能を発揮できないタンパク質ができてしまい、病気を発症する原因となります。我々の体は、毎日たくさんのDNA損傷にさらされています。しかし我々のゲノムには、DNA損傷を修復するたくさんの設計図があります。その設計図のおかげで我々は、毎日たくさんのDNA損傷から身を守ることができています。今回のサイエンスカフェでは、がんになったゲノムがもつ設計図異常を参加者のみなさん

と一緒に調べてみました。がん細胞は、端的に言いますと、無限に増殖する細胞です。細胞が無限に増殖するようになってしまうと、本来の細胞の機能を忘れ、やがて体の機能を損なうようになります。なぜ、がん細胞が無限に増殖するようになるのか？その原因の一つはブレーキとアクセルにあります。正常細胞の場合は、適切な細胞増殖を行うために増殖のブレーキとアクセルを巧みに使い分けます。がん細胞の場合は、ブレーキの故障かアクセルの踏みっぱなしの状態になっています。今回、アメリカでなされたがんゲノム解析をしらべてみると、ブレーキ役の遺伝子TP53が多くのがんで壊れていること、アクセル役の遺伝子MYCタンパク質が過剰に作られていることがわかりました。DNA修復研究は、歴史が古く大腸菌からヒト細胞に至るまでたくさんの基礎研究の蓄積がなされています。これらの研究の蓄積が、全てのがん細胞の共通の形質である染色体不安定性(ゲノム設計図の間違いが頻発すること)の理解に、大いに役に立っています。都医学研では、基礎研究に立脚した発がんメカニズムを明らかにして、将来より良い治療薬が開発されていくことを目指しています。



編集後記

バタフライ効果(butterfly effect)という言葉があります。元々は、アメリカの気象学者エドワード・ローレンツが、気象予測の長期予測不能性や予測不可能性を表すものとして、1972年に行った講演のタイトルに由来し、蝶の羽ばたきのように些細なことが遠く離れた場所でトルネードのように大きな被害をもたらすというものです。

当時と比べて現在は、SNSの広がりもあり、情報に関しては比べ物にならないくらい拡散範囲が広がり、そのスピードも驚くほど早くなっています。最近のバイトテロや外食テロと言われる行為は、自らの行為や言葉が大きな反響や影響を及ぼすことに思い至らないことが原因だと思いますが、こういったニュースを見ると、比喩的な意味ではなくバタフライ効果(結果は自分に返りますが、被害を受ける方はたまたまのものではありません。)となっている気がします。このような行為は言語道断ですが、自身が発する言葉や行いがどのような影響や効果をもたらすのか、常に考えなければと改めて意識させられました。

都医学研 NEWS

Apr. 2023 No.049

2023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

