

都医学研 NEWS

Jan. 2016 No.020

CONTENTS

◆ 特集	1
・ 年頭所感	
◆ 研究紹介	4
・ 認知症の人の地域生活を支援するケアプログラム 推進事業	
・ 難治性てんかんや知的障害の発症メカニズムを解明 ～結節性硬化症の新しい病態機構を解明、治療薬開発に期待～	
・ ファブリー病治療薬に対する有害免疫反応を判定できる 迅速測定キットを開発 ～副作用につながる血液中の阻害抗体の迅速測定が可能に～	
・ BTB-ZF タンパクである ZNF131 はリンパ球の細胞増殖 を制御する	
◆ 開催報告	9
・ 第4回・第5回都医学研都民講座	
・ 第5回都医学研シンポジウム	
・ 第13回都医学研国際シンポジウム	
◆ 編集後記	12

年頭所感



所長 田中 啓二

近年、日本が自然科学系ノーベル賞学者を輩出していること(2014年のノーベル物理学賞独占や2015年のノーベル物理学賞及び生理学・医学賞受賞など)は、わが国の学術の高さを象徴するものとして、大いに誇るべきことであります。とくに大村智北里大学特別栄誉教授にノーベル生理学・医学賞を授与されましたことは、個人的にとっても祝意を感じています。と申しますのは、私は或る時期かなりの期間に亘って、大村先生と研究上の交流があったからであります。数多くの抗生物質を発見、人類の福祉の向上に多大に貢献された大村先生の学術的功績、殊にノーベル賞の受賞対象となったイベルメクチン(細胞内Cl⁻流入により寄生虫を死滅させる物質:熱帯地方で蔓延しているオンコセルカ症の予防薬であり、年間2億人もの人達を病魔から救済している医薬品)の開発と医学的応用に関する物語は、昨年末から多くの報

道機関で報じられている通りであります。他方、頻繁には取り上げられていませんが、大村先生はイベルメクチン以外にも、化学・医学の研究分野で活用されてきた抗生物質を土中の微生物から多数発見されています。それらの中の代表的な例としては、セルレニン(脂質合成阻害剤)、スタウロスポリン(プロテインキナーゼC阻害剤)、ラクタシスチン(プロテアソーム阻害剤)などが挙げられます。

実は、私のライフワークでありますプロテアソーム(不要なタンパク質を選択的に分解する細胞内装置)の研究は、ラクタシスチンの登場によって飛躍的に進展しました。それは、1990年前後に大村先生がニューロンの神経突起伸長誘導物質として細菌から単離された天然有機化合物ラクタシスチンが、プロテアソームの特異的な阻害剤であったからであります。生化学史上他に類を見ない巨大で複雑な酵素複合体であるプロテアソームの研究は、当時、筆者らの分子生物学的技術を駆使した構造研究によって、大きく進展していましたが、その触媒作用(作動機構)を含めて多くの謎に包まれていました。何と言っても肝腎の生理作用がまったく不明でありましたが、ラクタシスチンは、これらの難題解明の糸口となりました。実際、ラクタシスチンはプロテアソームの活性部位の同定や生物作用の解明に大きな威力を発揮しました。その詳細は割愛しますが、これまでに約1500編の関連論文が発表されていることから、この阻害剤が如何に有用であったかが窺われます。私もラクタシスチンを大いに利用させて頂いた一人であり、実際、大村先生との共著論文が10編近くあります。私は1997年、第8回臨床研国際カンファ

レンス「Ubiquitin and Proteasome: A New World of Proteolysis」を主催しましたが、大村先生にもご講演を頂き、先生の「ラクタシスチン発見物語についての講演」は、大きな拍手で終焉し聴講者たちに深い感銘を与えました。もう随分前になりますが、北里研究所での講演にお招き頂いた際には、先生が思慕されています北里柴三郎とその師でありますロベルト・コッホ（近代細菌学の開祖）の来日を記念して研究所の敷地内に建立されたコッホ・北里神社にも参詣させていただきました。現在、私が甘受しているセレンディピティ（偶然による幸運）は、その福音かもしれないと思っています。

大村先生は、受賞決定直後のインタビューにおいて、「私の成果は、微生物のお陰です…」という率直なコメントを連発しましたが、これは人口に膾炙した名言であるとともに、学術的に考えますと、「なぜ微生物は人類に福音をもたらす多くの抗生物質を生産しているのだろうか」という素朴な疑問が湧いてきます。勿論、その生産物が微生物の生活環に有用な物質である場合、文句なく首肯できますが、実際には、それらの大部分は、産生する微生物にとって毒にも薬にもならない物質だそうです（勿論、彼らに人類に貢献したいという意図がないことは明白です）。私はこの不可解について高名な微生物学者に訊ねたことがあります。その先生の答えは明瞭で、「微生物にとっては自分の生存に必要な遺伝子はほんの僅かで十分であり、余っているゲノムが好き勝手に遊んで様々なタンパク質を作り、その産生物を分泌しているようだ。ヒトがそれらを有用な抗生物質として利用しているのは、偶然の所産に過ぎない」との返答でありました。この応答の真偽は兎も角としても、微生物が産生する多くの有用な抗生物質の存在を鑑みますと、生命の不思議に目を見張る思いがします。そしてこの遺伝子の「ゆとり」ともいべき自由な振る舞いは、分子進化の視点からも興味が尽きません。遺伝子の分子進化を考えますと、今日、ダーウィンが唱えた自然選択（淘汰）説は成立せず、大部分の遺伝子の進化に優劣はないという木村資生先生の「分子進化の中立説」が正鵠を得ていると考えられていますので、微生物が気の遠くなるような長い時間をかけて試行錯誤を繰り返しながら多様な物質を無目的につくり続けていることには、驚きを禁じ得ません。現代屈指の科学技術を駆使しますと、人為的に 10^{10} 程度の多様性に富んだペプチドライブラリーが作製できるようであり

ますが、生物は、いとも簡単にこのような仕組みを進化的に獲得し、必要・不必要を問わず、様々な物質を自在に生産してきたこと、そして同じメカニズムで生命を誕生させてきたことを考えますと、もはや神の領域としか思えない自然の偉大さに脱帽せざるを得ません。

私は、国際学会などで海外へ出向く機会が多いのですが、最近では欧州からの招聘が多くなっております。欧州の学会のレベルもさることながら、その間に垣間見ることのできる文化と歴史の匂いは心地良く感じられます。実際、古風に彩られ石畳が敷き詰められた欧州の諸都市を散策しますと、必ずしも経済的に大きな発展を遂げているようにはみえない国の小都市であっても、それぞれの場所に独自の文化や伝統を背負っている風景が点在していることに感銘を受けること頻りであります。一方、都市開発の名目で拡大の一途を辿る、そして押し並べて均一化する傾向が強いモダニズムに横溢した日本の大都市の（辺境地方の荒廃とは裏腹な）発展動向を俯瞰しますと、それが文明の成熟点とは思えない違和感を強く覚えるのであります。利便性・洗練性・安全性など多くの点で最も賞賛を浴びている大都市の筆頭が東京であることは、不便さに戸惑うことの多い異国の旅路において実感できますが、これらを縦に甘受できる安堵感とともに、逆に文化喪失とは言わないまでも、そこに生息する人々の文化に対する息吹が希薄であり、やや文明国家としての固有の歴史や風土を喪失してゆく焦燥感に苛まれます。勿論、東京にも文化や伝統を風景として背負っている場所が数多くあり、そこに暮らす人々の息吹が生活に根差していることは理解しております。しかし、東京の画一的な近代化は、戦禍によって灰燼に帰したことが大きな要因ではありますが、一方、同様に大規模な空襲で完璧に破壊されたドイツにおいて多くの都市の古い街並の大部分が焼失前と同じ風景に復元されていることを見聞きますと、文化の継承という観点からはその落差に愕然とします。しかもこの状況は、東京の大規模開発が進めば進むほど顕在化するように感じられてなりません。そして、東京を含めて日本の大都市が、近代的な高層ビルを林立させて同じ色・同じ匂いに染まっていることを発展・進歩の象徴と見なす風潮が、歴史や伝統を守る精神において少なからず澱んでいるようにも思われます。

ご存知かと思われますが、毎年「世界の都市総合力ランキング」なる都市の品格度合いを示した評価表が発表されています。東京はここ毎年4番の位置を占めています(1～3位はロンドン・ニューヨーク・パリ)が、ここではその順位を^{そんたく}付度するつもりはありません。注目すべきことは、その評価基準であり、具体的には①経済、②研究・開発、③文化・交流、④居住、⑤環境、⑥交通・アクセスの6分野、70指標で評価されている尺度であります。これらの指標から東京が上位にランク付けされている理由は首肯できますが、同時に最高位に達し得ない理由としては、文化・交流や研究・開発のポイントがあまり高い評価を受けていないのではないかとこの感想を抱いています。私はことある毎に「研究は文化の象徴である」と主張していますので、都市の品格の判断に研究力や文化力が評価基準として設定されていることは、一つの見識として賛意をもってしています。さて文化交流と言いますと、端的には海外への人の往来が一つの尺度ですが、最近、学術に通じた識者たちから声高に指摘されていることは、欧米の大学への留学生が激減している状況への深い懸念であり、この動向は近未来における日本の国際性堅持に不安を抱かせる要因となっています。勿論、独自の文化を持つことは国家の^{きやうじ}矜持ではありますが、同時に人的交流なくしてはグローバルな世界での価値観の共有や国家の持続的な繁栄が危ぶまれる事態に陥りはしないかとの見識が披瀝されているのであります。また、次世代を拓く人材育成こそが、文化の象徴としての研究・科学を発展させるための要であることに疑いの余地はないように思われます。実際、^{しょうしや}瀟洒で煌びやかな建築群などは、時間の経過とともに朽ち果て風化してゆきますが、文化や技術の発展を継承し、優れた時代の精神を次世代へ引き継ぐ唯一の手段としては、人材養成以外に考えられません。

現代の日本は、研究力・教育力こそが国家の品格の基軸であることにもっとも目を向けるべきであります。例えば、2015年度に英国の教育誌が発表した「世界大学ランキング」を見てみますと、東京大学が43位、京都大学88位であり(本年、シンガポール国立大学・北京大学の後塵を拝しています)、わが国の学術力が国力に比して下位に甘んじている状況は明白であります。実際、わが国の学術論文の発表数(総数および主要論文数とも)が、近年、長期低落傾向にあることは、紛れのない事実であり、今なお増加傾向にある欧米の主要国そして発展著しい中国などの現状と

比較しますと、日本の将来に不安を感じます。応用科学への偏重が基礎科学力の衰退を導き、近未来の国家の命運に少なからず悪影響することが危惧されるのであります。即ち「最近の日本の科学行政が基礎科学よりも経済的な成長に貢献する応用科学を重視する風潮は、看過できない問題である」との多くの識者の指摘は、正鵠を得ているように思われます。

勿論、経済的な発展を企図し、福祉を向上させることは、成熟した文明の基礎であります。一方、未来に向けての国家の繁栄を持続させる戦略の要は、人材育成であり、科学に興味を持つ若人の裾野を拡大するためには、何とせよ基礎科学の体力を向上させることが必要です。冒頭に記した幾多のノーベル賞の栄誉を得た研究は、四半世紀以前の研究成果であり、今後この傾向が持続することを願って止みませんが、現況の情勢を顧みますと、数十年後には日本からのノーベル賞受賞者が激減する可能性を示唆する意見も多数あります。この状況を打開するためには、基礎科学から有為な若人が離れて行くことを、是非とも回避すべきであり、散逸しつつある才能をなんとしても基礎科学が吸収できなければ、日本の未来は明るくないように思われて仕方がありません。教育力・研究力の向上には、長い時間を要しますが、一旦、その総合力を喪失しますと、その復活は容易ではありません。従って、基礎科学力を高めることが社会の成長・発展の基軸であるという概念を普遍的な常識として社会に普及し根付かせることが何よりも大切であるように思われます。

最後になりましたが、2016年の新しい年を迎え、東京都医学研は、これまでの成果を承継するとともにさらに研鑽を積み、日本の研究レベルや東京の文化の向上に、貢献できるように邁進して行く覚悟であります。関係諸氏からのご支援を賜りますように、宜しく願い申し上げます。新年のご挨拶とさせていただきます。



認知症の人の地域生活を支援するケアプログラム推進事業

心の健康プロジェクトリーダー 西田 淳志

近年の研究により、認知症の人が居所を移すことによって受けるダメージ(リロケーションダメージ)の実態が明らかになってきました(Mitchell et al.,2009)。認知症の人が医療機関に入院するなどして居所を移動すると、身体面や認知面での機能が顕著に低下し、死亡率も上昇することが報告されています。こうした事実に基づき、認知症の人の居所移動を可能な限り回避することが重要との認識が国際的に広まっています。認知症の人が長く住み慣れた環境から入院などによる生活の中断を余儀なくされる最大の要因は、認知症の人に現れる行動心理症状(幻覚や妄想、興奮や不安など)とよばれるものです。この行動心理症状がご家族の介護の負担を否応なく高め、居所の移動を余儀なくされています。これまで多くの国々で、この行動心理症状を“問題行動(症状)”としてとらえ、主として抗精神病薬によって鎮静をはかる対応がとられてきました。しかし、2000年代には認知症の人への抗精神病薬の投与が死亡リスクを顕著に高めることが確認され、こうしたリスクの高い手段をとることなく行動に対応するべく、新たに心理社会的なアプローチが追求されています。

行動心理症状の発生や増悪を心理社会的アプローチによって予防することができれば、ご家族の介護負担も軽減され、認知症の人が住みなれた環境での生活を諦めなくてはならない状況を回避することができます。逆に、そうしたアプローチが確立されないままでは、認知症の人に様々なダメージを与える居所移動や抗精神病薬使用を避けることは難しくなります。近年、認知症国家戦略を打ち出した国々においては、行動心理症状の発生・増悪を予防するためのケアプログラム、特に心理社会的なケアプログラムの開発と普及が最重要課題として位置づけられています。各国・各地の政策関係者は、そうしたケアプログラムの成功例に関する情報を積極的に収集しています。私たち心の健康プロジェクトでは、これまでに認知症政策の国際動向の分析や、イギリス、フランス、オランダ、オーストラリア、スウェーデン、アメリカなど各国優良実践の現地調査などを積み重ねてきました。各国

に共通する考え方は「ケアの質」が向上することで行動心理症状が減り、それにともない居所の移動や抗精神病薬使用の機会を減らせる、というものです。

認知症の人に提供される「ケアの質」をどのようにして高めていくか。その方向性を示す考え方および実践として、近年、「認知症緩和ケア」が国際的に注目されています。認知症の人は、病気の進行にともない自分の存在や尊厳が脅かされ精神的・実存的な痛みを受け、また身体的な痛み(疼痛や身体合併症)も感じています。2013年には欧州緩和ケア学会が提言をまとめ、認知症の人のこうした精神・身体・実存の痛みを緩和するために、緩和ケアを「診断がついた時点から死後に至るまで」一貫して提供していく必要性を指摘しました。それを受け、2015年3月に開催された「認知症に関する世界的アクションに関する第1回WHO大臣級会合」では、緩和ケアをより明確に各国認知症政策において位置づけることを求める声明が出されています。認知症緩和ケアの要素には「ケアの継続性」、「(居所移動を含む)過度に積極的な、負担のかかる、あるいは無益な治療を避ける」、「(行動心理)症状の最適な治療と快適さの提供」も含まれています。

認知症緩和ケアの考え方に基づいて、ケアの質を高め、行動心理症状の発生・増悪予防を進める取り組みが各国で展開され始めています。その優良実践例の一つに、スウェーデンの行動心理症状ケアプログラム(BPSDレジストリ)があげられます。このプログラムの主眼は行動心理症状を(問題行動や症状でなく)認知症の人が自らの満たされていないニーズを周囲に伝えるサインととらえ、そのニーズを的確に理解して対応することにあります。これにより認知症の人の介護・看護にあたる専門職の方々が、心理社会的アプローチによつて的確に行動心理症状に対応することが可能になります。2010年にルンド大学で開発され、今ではスウェーデンの95%以上の自治体に普及しています。国際的にも注目を集め、デンマークやノルウェーをはじめ他の国々への導入が進められています。

こうした国際的な優良実践を参考にしつつ、世界で最

も高齢化の進む国際主要都市の東京都においても、認知症緩和ケアの考え方にもとづく行動心理症状への対応プログラムを開発することは喫緊の課題です。私たち心の健康プロジェクトでは、平成28年度から東京都からの委託を受け、同種ケアプログラムの開発に取り組むこととなりました(認知症の人の地域生活を支援するケアプログラム推進事業)。認知症の方々を支える現場の介護職・看護職等の方々と連携し、プログラムの開発とその効果検証を進めて

いく予定です。この重要な課題を心の健康プロジェクトの総力を結集して着実に進めたいと思います。

参考文献

Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, Shaffer ML, Jones RN, Prigerson HG, Volicer L, Givens J, Hamel MB. The clinical course of advanced dementia. N Engl J Med, 2009; 361(16): 1529-1538. doi: 10.1056/NEJMoa0902234

難治性てんかんや知的障害の発症メカニズムを解明 ～結節性硬化症の新しい病態機構を解明、治療薬開発に期待～

英国科学誌「Nature Communications (ネイチャーコミュニケーションズ)」にシナプス可塑性プロジェクトの山形要人副参事研究員らの研究成果が発表されました。

シナプス可塑性プロジェクトリーダー **山形 要人**
基盤技術研究職員 **杉浦 弘子**
客員研究員 **安田 新**

1 研究の背景

結節性硬化症は、神経系や皮膚、腎、肺など全身に良性の腫瘍ができる難病です。主な神経系の症状として、難治性てんかんや知的障害が知られています。最近では、自閉症も多く合併することもわかっています。この病気は、Tsc1あるいはTsc2という蛋白質の異常で起きることが報告されています。健常人ではこれらTsc蛋白質がRheb(レブ*)という蛋白質の機能を抑えています。Tscに異常が生じるとRhebとその下流のmTOR(免疫抑制薬ラパマイシンの標的蛋白質)が活性化され、病気を発症することが知られています。実際、ラパマイシン誘導体が結節性硬化症の腎臓や脳の腫瘍治療に用いられていますが、重い副作用(感染症や間質性肺炎)や治療をやめると腫瘍が元に戻るという問題があります。また、神経症状、例えばてんかんに対しては有効であった症例もある一方で増悪した症例もあり、まだ有効性が確定していません。

2 研究成果の概要

私たちは、結節性硬化症のてんかんや知的障害の発症メカニズムを明らかにするため、この病気のモデル動物から神経細胞を培養し、そのシナプスを調べました。シナプスは、神経細胞の軸索という突起が別の神経細胞の樹状突起に接着することによって出来ています。正常では、バラの棘のように樹状突起から少し飛び出た部分(スパインと言います)にシナプスが出来ますが、結節性硬化症では樹状突起に直接シナプスが出来ていました(図1)。スパインは

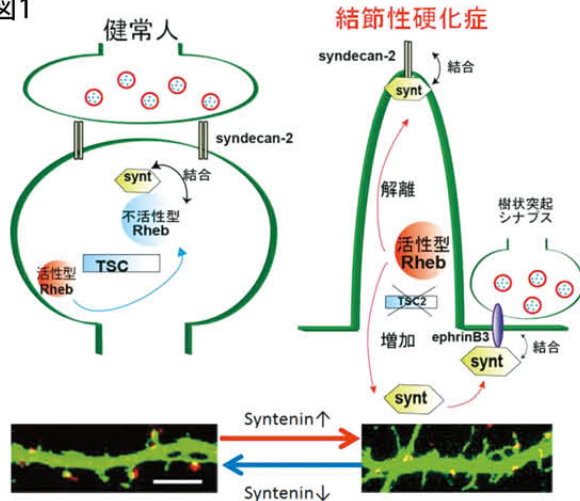
先端が膨らんでおり、そこへ流入するカルシウムが高濃度になることが記憶に必要と考えられています。しかし、樹状突起に直接シナプスが出来ることとカルシウム濃度が上昇しにくい(記憶障害)だけでなく、カルシウムが直接神経細胞へ入るため、細胞が興奮しやすくなる(てんかん発作)と考えられます(図2)。

まず、結節性硬化症の神経細胞にラパマイシンを作用させましたが、スパインは出来ませんでした。そこで、mTOR上流のRhebと結合する蛋白質を探し、syntenin(シンテニン)という蛋白質を見つけました。正常ではsynteninがRhebと結合していますが、結節性硬化症ではRhebから離れ、細胞内で増加することが分かりました。さらに、正常の神経細胞でsynteninを増加させると結節性硬化症のような樹状突起シナプスとなり、結節性硬化症でsynteninを減少させるとスパインが出来ること分かりました(図1)。以上の結果から、結節性硬化症ではRhebの活性化を通してsynteninが増加し、シナプス異常を起こしていると考えられました(図1)。

3 発見の意義

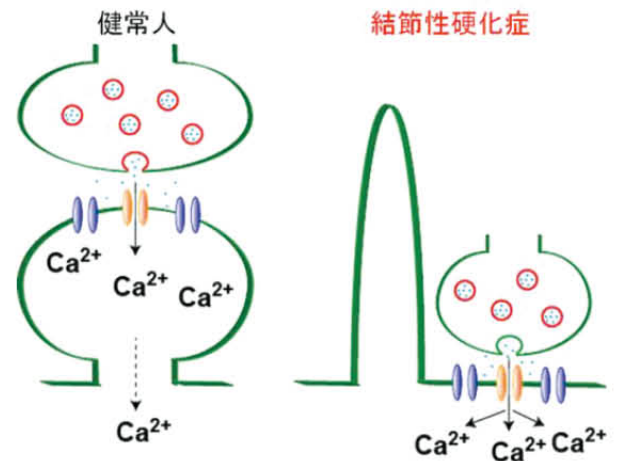
実は、Rheb自体もてんかん発作によって脳内で増加します(*)。つまり、結節性硬化症以外の難治性てんかんでもRhebが増加し、シナプス形成を障害している可能性があります。今後は、Rhebあるいはsynteninの機能を抑える薬の探索や開発が難治性てんかんや知的障害の治療のために有用であると考えられます。

図1



結節性硬化症ではRhebが活性化される結果、Rhebからsynaptotagminが離れ、スパイン形成の阻害、樹状突起シナプスの増加を起こすことがわかりました。逆に、synteninを減少させると結節性硬化症でも正常なシナプスが回復しました。

図2



樹状突起に直接シナプスが出来ると、カルシウムイオンが増加しない(記憶の障害)だけでなく過剰なイオンが細胞に直接流入する結果、過剰興奮(てんかん発作)しやすくなります。

〈*用語解説〉

Rheb

低分子量GTP結合蛋白質の一種。がん遺伝子として有名なRasの仲間。プロジェクトリーダーの山形要人らが、てんかん発作によって増加する蛋白質として発見した。その後、Tsc-Rheb-mTORという情報伝達系の存在が明らかになった。

参考文献

Sugiura H, Yasuda S, Katsurabayashi S, Kawano H, Endo K, Takasaki K, Iwasaki K, Ichikawa M, Kobayashi T, Hino O, Yamagata K. Rheb activation disrupts spine synapse formation through accumulation of synaptotagmin in tuberous sclerosis complex. Nature Communications, 20150416, 6:6842. doi: 10.1038/ncomms7842

ファブリー病治療薬に対する有害免疫反応を判定できる迅速測定キットを開発～副作用につながる血液中の阻害抗体の迅速測定が可能に～

米国科学雑誌「PLOS ONE (プロスワン)」オンライン版にゲノム医科学研究分野の芝崎太参事研究者らの研究成果が発表されました。

分子医療プロジェクトリーダー 芝崎 太

1 研究の背景

ファブリー病は、身体の代謝にとって重要な酵素であるα-ガラクトシダーゼA(GLA)の量や質に異常があり、激しい痛みや腎臓、心臓および脳血管障害を来す遺伝性難病です。この疾患は、長い間有効な治療法がありませんでしたが、最近では的確な診断がなされれば遺伝子工学で作った組換えGLAを補充する酵素補充療法が可能になっています。実際に、本邦でも600人以上の患者さんたちがこの治療を受けており、年々その数が増加傾向にあります。従来、ファブリー病はとても稀な病気であると考えられてきましたが、最近の疫学調査により、日本人約9,000人に一人という比較的高い頻度で発症する臨床

的にとても重要な疾患であることが明らかになりました。ファブリー病の原因はGLAを作る遺伝子の異常にありますが、その遺伝子異常の種類は様々です。そして、こうした遺伝子異常の多様性によりGLAの量や質の異常も様々で、それに伴ってそれぞれのファブリー病患者さんの発症年齢や重症度も異なること、さらに、GLA異常の中にはとくに治療を必要としない「機能的異型」と呼ばれるタイプも存在することが明らかになりました。こうした機能的異型を示す人は、韓国人や日本人では人口の0.5-1%にも及ぶといわれています。一方、ファブリー病患者さんの場合、そのほとんどの方が腎不全、心不全、心筋梗塞や脳卒中などの症状を来すため、早期治療が必要です。

2 研究成果の概要

ファブリー病の治療として用いられる酵素補充療法では、高頻度に血液中にアレルギーや治療効果を減弱させる阻害抗体が出現します。2種類の酵素製剤である Agalsidase alpha (アガルシダーゼ アルファ:レプレガル™)、Agalsidase beta (アガルシダーゼ ベータ:ファブラザイム™)は、別々の会社から異なった方法で製造され、使用量も異なっていたために副作用の頻度や程度が十分に比較されていませんでした。また、これまでもこれらの製剤使用時の血液中の阻害抗体を測定する方法はありましたが、結果を得るまでに一ヶ月以上かかり、また、ベッドサイドで迅速に測定できるキットがなかったため、個々の患者さんに対する副作用の迅速な把握が難しい状況でした。

そこで、本研究では、血液中の治療製剤に対する血液中の阻害抗体の量を迅速かつ簡易に測定することを目的として、イムノクロマト法を用いた迅速検査キットの開発に成功しました。この方法により、血液1滴で15分以内にベッドサイドでも測定が可能になりました(図1及び図2参照)

また、本研究では、明治薬科大学など国内外の主要な研究者、医師、企業のご協力により、治療製剤であるファブラザイム、レプラガル、それぞれ、あるいは両者の治療を受けた29名のファブリー病の患者さん、および20名の健常者の血液中の阻害抗体を通常のELISA法にて調べました。同様の方法で新しく開発した迅速簡易イムノクロマトにて測定した結果、従来のELISA法とほぼ同様の結果が15分以内に判定でき、しかも0-8段階で抗体量が判別可能でした。これまで、上記2製剤による阻害抗体の出現の仕方がかなり異なることが予想されていましたが、実際にはどちらも同様の出現率、反応性が認められました。

3 発見の意義

今回開発したイムノクロマト法により、血液1滴で15分以内にベッドサイドでも測定が可能になりました。その結果、副作用の病態解明だけでなく、酵素補充療法に伴う有害免疫反応の発生を予測し、対策を立てることが期待されます。

図1 抗GLA抗体測定用イムノクロマトの必要性

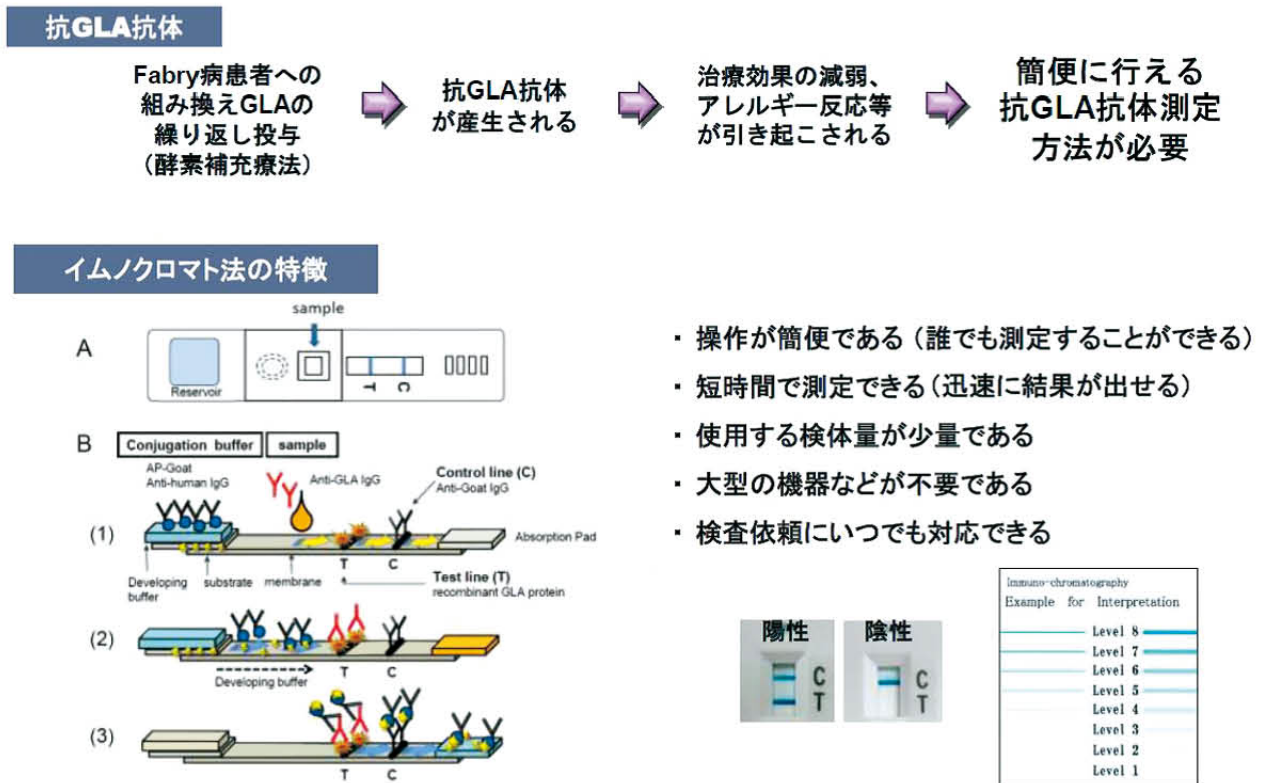
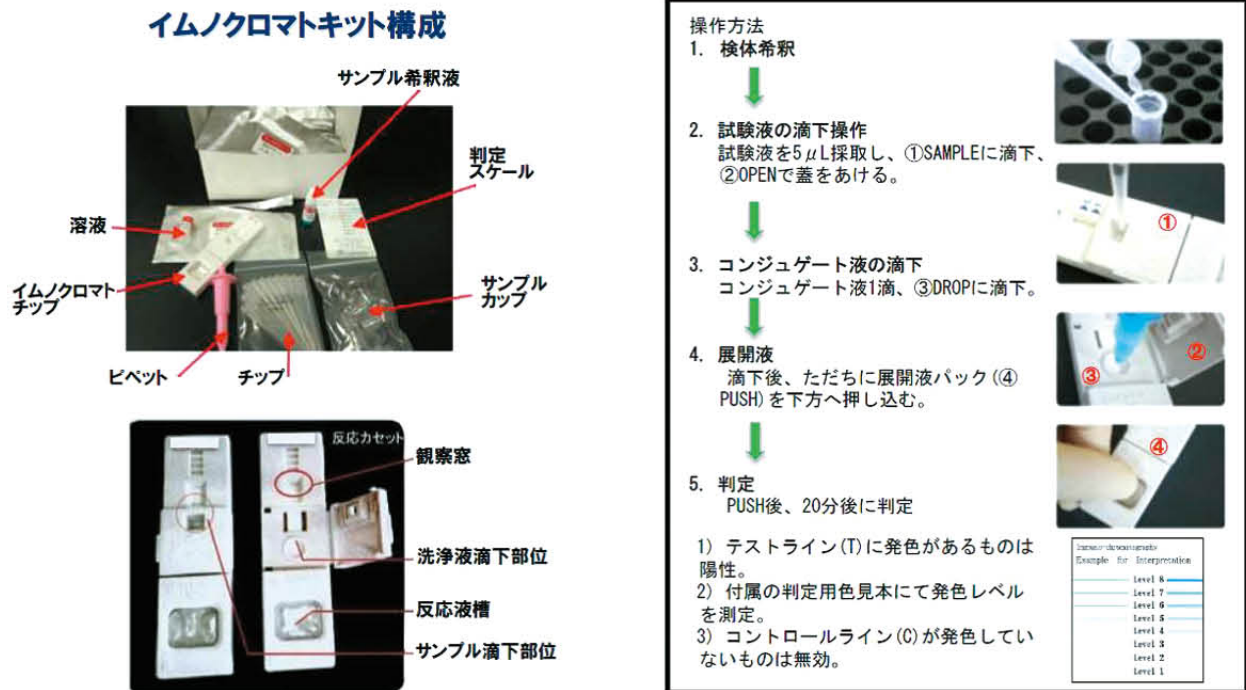


図2 ■ 抗GLA抗体測定用イムノクロマトキット



参考文献

Nakano S, Tsukimura T, Togawa T, Ohashi T, Kobayashi M, Takayama K, Kobayashi Y, Abiko H, Satou M, Nakahata T, Warnock DG, Sakuraba H, Shibasaki F. Rapid Immunochromatographic Detection of Serum Anti- α -Galactosidase A Antibodies in Fabry Patients after Enzyme Replacement Therapy. PLoS One, 2015 Jun 17, 10(6):e0128351. doi: 10.1371/journal.pone.0128351

BTB-ZF タンパクである ZNF131 はリンパ球の細胞増殖を制御する

米国科学雑誌「The Journal of Immunology」にゲノム動態プロジェクトの宮武昌一郎研究室長、井口智弘研究員らの研究成果が発表されました。

ゲノム動態プロジェクト 免疫遺伝子研究室長 **宮武昌一郎**

1 研究の背景

様々な感染症を引き起こす病原体の侵入から体を守るしくみとして、免疫システムがあります。免疫システムを形成する細胞の多くは血液細胞に属します。血液の中だけでなく体の中のいろいろな場所で動き回り、病原体が侵入した場合に備えています。病原体を見つけると細胞増殖を起こし、数を増やしながら様々な方法で撃退します。免疫システムはよく軍隊に例えられますが、戦力として重要な要素が兵隊の数、すなわち免疫細胞の数です。非常にはげしく細胞が増殖すればそれだけ戦力が増え、攻撃力が増します。十分細胞数が増えなければ病原体に負けて

しまいますが、逆に細胞数が増えすぎると病原体を排除するだけでなく、私たちの体に対してもいろいろな問題を引き起こします。自己免疫疾患と呼ばれるような病気は、このような状況と考えることができます。このことから、免疫細胞の増殖は巧みに制御される必要があることがわかります。

2 研究成果の概要

これまで役割がよくわからなかったZNF131というタンパク質が、免疫細胞の一種であるリンパ球と呼ばれる細胞の細胞増殖をコントロールすることを見出しました。ZNF131は、p21と呼ばれる細胞増殖を抑制するタンパク

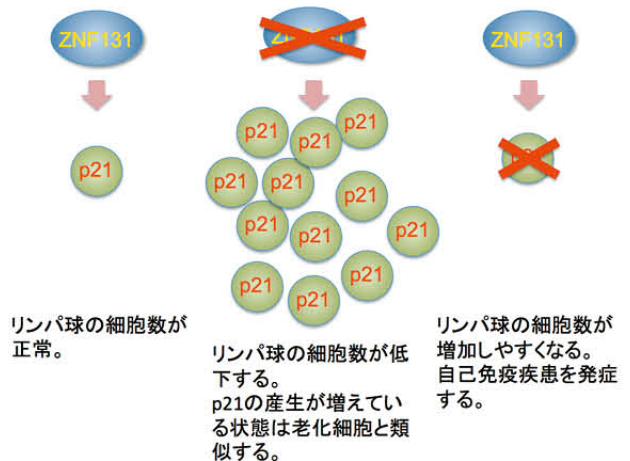
質が産生されないようにしています。ZNF131が働かなくなるとp21が産生され、細胞増殖はほとんど止まってしまいます(図)。その結果、病原体が侵入した時、リンパ球の攻撃力が低下してしまうだけでなく、普段、病原体の侵入に備えているリンパ球の細胞数まで少なくなってしまいます。一方、p21が失われると、自己免疫疾患を起してしまうことが実験動物で知られています(図)。年齢とともにリンパ球の増殖を抑えることができなくなり、それが自分の体を攻撃するようになってしまうわけです。またp21は、細胞の老化に伴って産生されるようになります。老化した細胞は、そのためだけに細胞増殖できなくなっていきます。今回の研究成果により、p21の産生はいろいろな因子により精密にコントロールされることが必要で、ZNF131はそのコントロールを担う重要なタンパク質のひとつであるということが明らかになりました。

3 発見の意義

ZNF131を働けなくすると、細胞増殖が強く抑制されます。逆にZNF131を投与すると細胞増殖が促進される可能性があります。もし増殖する癌細胞でZNF131を働けなくすれば、増殖を止めることができます。また、iPS細胞の作成効率が悪い原因のひとつとして、p21が産生されていることが挙げられますが、ZNF131を投与してp21の産生を抑えることが

できれば、iPS細胞を作成する効率を上げることができます。リンパ球以外でZNF131が働く細胞の種類はまだわかっていないので、このようなことが実現できる可能性があるか、今後も研究を進めていく必要があります。

図



参考文献

Iguchi T, Aoki K, Ikawa T, Taoka M, Taya C, Yoshitani H, Toma-Hirano M, Koizumi O, Isobe T, Kawamoto H, Masai H, Miyatake S. BTB-ZF Protein Znf131 Regulates Cell Growth of Developing and Mature T Cells. *The Journal of Immunology*, 2015;0801, 195(3):982-93. doi: 10.4049/jimmunol.1500602

●開催報告●

■第4回都医学研都民講座（平成27年9月3日実施） 「iPS細胞等を用いた再生医療の最前線」

講師：東京都医学総合研究所 参事研究員 原 孝彦
講師：慶應義塾大学医学部 教授・医学部長 岡野 栄之

iPS細胞テクノロジーは、京都大学の山中伸弥教授が作り方を発見してノーベル賞に輝いた革新的な再生医療技術です。最初の論文は2006年に発表されていますから、来年でもう10年になります。山中教授が「iPS細胞を用いて治療のない難病患者を助けたい」と意思表明をされて以来、iPS細胞の臨床応用研究は、西は京都大学や神戸理研、東は慶應義塾大学等の研究機関にて国家プロジェクトとして実施されています。

都医学研でも、第3期プロジェクト研究として「ヒトiPS細胞から造血幹細胞を作り出す新しい技術の開発」に取

り組んでいます。なぜならば、様々なHLA型のヒトiPS細胞株から造血幹細胞を作れるようになれば、骨髄バンクや臍帯血バンクの代替品として造血幹細胞移植治療に役立つだけでなく、血液難病患者の病態を動物モデルを用いて再現することも可能になるからです。しかし、それを実現するためには、造血幹細胞が産み出される胎児期の環境を解明し、それにできるだけ近い培養系を開発しなければなりません。第1部では、どこが技術的に難しく、今どこまで到達しているのかについて、私が解説しました。

第2部の岡野先生には、「世界一やさしいiPS細胞の授業」と題して、ヒトiPS細胞から作り出した神経前駆細胞を用いて脊椎損傷や脳卒中の患者さんを治す再生医療技術について、歴史的背景から現在の進捗状況までをわかりやすく解説していただきました。その昔スウェーデンでは、胎児脳から取り出した神経幹細胞をパーキンソン病患者へ移植するという手術が行われていました。この方法はヒト胎児組織の供給問題によって中止になりましたが、そこで示された治療効果が今日のiPS細胞再生医療の原点となっています。一方、高齢者比率が増加している我が国では、認知症を初めとする加齢性神経変性疾患の発症率が年々増加しています。それに伴う医療費の増大は、国の財政をまちがいなく圧迫することになります。そこで、認知症等の発症を未然に防ぐ診断法と早期治療法、すなわち「先制医療」の早期導入が求められています。岡野先生に

よれば、アルツハイマー病患者から樹立したiPS細胞を使えば、発症年齢よりずっと前の時点での診断と治療が可能になるそうです。参加者の皆様とともに、素晴らしい医療技術の到来を実感した1時間であったと思います。

(生体分子先端研究分野 原 孝彦)



原 孝彦 研究員



岡野 栄之 先生

■ 第5回都医学研都民講座（平成27年11月6日実施） 「目を老化から守るために」

講師：東京都医学総合研究所 運動・感覚システム研究分野 分野長 原田 高幸
 講師：東京医科歯科大学 医歯学総合研究科 眼科学分野 教授 大野 京子
 講師：東京慈恵会医科大学 眼科学講座 助教 野呂 隆彦

平成27年11月6日、一橋講堂において、東京医科歯科大学眼科学分野 大野京子 教授、東京慈恵会医科大学眼科学講座 野呂隆彦 助教を講師にお迎えし、都民講座を開催しました。

今回の講演では、最初に原田が「目を老化から守るために」の講演主旨をご説明しました。我が国における視覚障害者は160万人を超えており、高齢化社会の進行によってさらにその人数が増えること、視覚障害による社会損失額は8兆円以上にのぼることなどをご紹介しました。

次に、「いつまでも良く見えるために」と題し、大野教授か

ら、加齢に伴う目の病気の講演をしていただきました。外界の情報の80%は見ることにより得ており、見えなくなった場合には社会的、心理的に大きなダメージとなります。加齢による代表的な疾患である白内障に加えて、近年患者数が増加している黄斑変性症や日本人に多い強度近視について、その原因や最新の治療についてお話がありました。

続いて、「緑内障から目を守るには?」と題し、我が国最大の失明原因である緑内障について、野呂助教から眼科受診のコツも含めてお話いただきました。まず、受診の際は散瞳検査に備えて、車で病院へは行くべきでなく、検診



原田 高幸 研究員



大野 京子 先生



野呂 隆彦 先生

や人間ドッグの結果を持っていくと良いそうです。次に、緑内障の進行判定には複数回の判定が必要であり、治療は根気よく行うことが大切です。また、野呂助教は都医学研の協力研究員として研究に参画していることから、都医学研では網膜の神経保護や視神経再生治療の研究を行っている事や、納豆などの食品にも含まれるポリアミンが神経

再生を促進することなどのお話がありました。

会場は終了時までほぼ満席で、講演終了後のアンケートでも「専門的な内容だったが分かり易かった」「検診の大切さがよくわかった」といった声が寄せられるなど、充実した講演会となりました。

(運動・感覚システム研究分野 原田 高幸)

■ 第5回都医学研シンポジウム (平成27年11月12日実施) 「てんかん研究の最前線 原因遺伝子から最新治療まで」

平成27年11月12日、一橋講堂において「第5回都医学研シンポジウム てんかん研究の最前線 原因遺伝子から最新治療まで」を開催しました。当日は曇り気味でしたが、てんかん診療に携わる医師や看護師、大学や製薬会社の研究者、学生、患者会の方々などが参加されました。

てんかんは約1%の有病率を持つ疾患にもかかわらず、原因が非常に多様であるため、なかなか研究が困難な面があります。しかし最近では、次世代シーケンサーによる原因遺伝子の発見、てんかんモデル動物の作製、さらにiPS細胞を用いたヒト疾患の再現など、その発症メカニズムが明らかになりつつあります。また、臨床面でも新しい診断技術の開発や新規抗てんかん薬の承認、てんかん外科治療の改良、さらに迷走神経刺激療法など、新しい診断・治療法も開発されてきています。

シンポジウムは、まず林雅晴分野長が小児の難治てんかんの原因究明のため様々な観点から研究を進め、治療に結びつきつつあること、次いで横浜市大・才津浩智先生が次世代シーケンサーを用いて難治てんかん原因遺伝子を次々に同定していることなどを発表しました。後半は、山形がモデル動物を用いて新しい発症メカニズムを研究していること、新宿神経クリニック・渡辺雅

主催：シナプス可塑性プロジェクトリーダー 山形 要人

子先生が高齢者のてんかんは認知症と誤診されるケースも多いが、正しく診断されれば抗てんかん薬で治療可能なこと、NTT東日本関東病院・川合謙介先生が難治てんかんに対して頭蓋内電極の改良や術式の開発、外科適応にならない症例に対して迷走神経刺激療法などが始まっていることなどを講演されました。

講演者は各分野の第一人者であり、講演後は時間制限一杯まで質疑応答が続くなど、充実したシンポジウムとなりました。また、アンケートも好評で、ご参加下さった皆様にはてんかん研究がどこまで進んでおり、今後どのように臨床に生かされていくかを理解して頂く良い機会になったと思います。



■ 第13回都医学研国際シンポジウム (平成27年11月20日実施) Molecular Basis of Viral Diseases

平成27年11月20日に、主にウイルス感染症の先端的研究をされている国内外の演者をお招きし、第13回都

主催：ウイルス感染プロジェクトリーダー 小池 智

医学研国際シンポジウムを開催しました。一昨年11月13日に旧臨床研・微生物研究部門の部長を務められた野

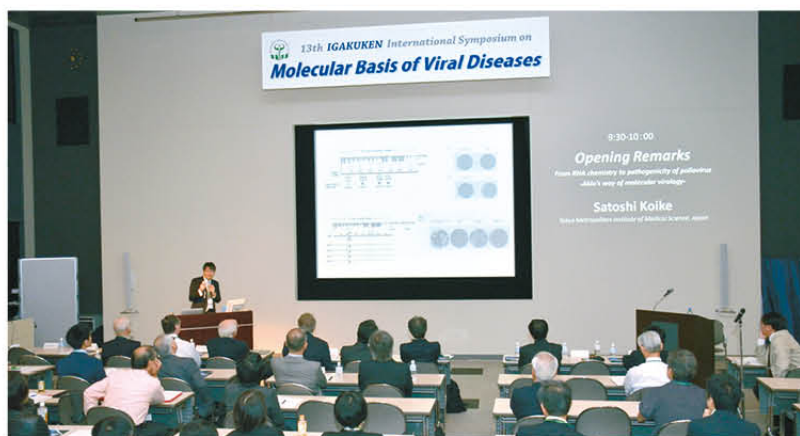
開催報告

本明男先生がお亡くなりになったことから、海外からは Stony Brook 大学・Eckard Wimmer 博士、California 大学 Irvine 校・Bert Semler 博士、North Carolina 大学・Stanley Lemon 博士、Pasteur 研究所・Francis Delpeyroux 博士の4名の先生方を、国内からも野本先生に縁の深い7名の先生方をお呼びし、追悼の意味も込めてこのシンポジウムを行わせていただきました。所内外から100名を越える方々にご参加いただくことができ、会場が一杯になる程の賑わいで、刺激的な発表と活発な討論が行われました。

野本先生が旧臨床研で国際シンポジウムを開催されたのはちょうど25年前のことでした。私は当時臨床研で働き始めたばかりでしたが、多くの海外のウイルス学者

に初めてお会いすることができて大変刺激を受けたことを記憶しております。その後ウイルス学も大きく展開していきましたが、ウイルス学の発展に日本のウイルス学研究者、都医学研出身者も大きく貢献していることを実感した次第です。今回若手研究者も多数参加していましたが、このシンポジウムが参加者の刺激となり、ウイルス学全体や自らの研究方針に何らかの展望を与えることができたらシンポジウムとして役割を果たせたのではないかと思います。

今日の都医学研の感染症研究の発展の基礎を築いてくださった野本明男先生のご冥福を改めてお祈りいたします。



小池 智 研究員

編集後記

新年明けましておめでとうございます。皆様におかれましては、つつがなく新しい年をお迎えのこととお慶び申し上げます。

都民講座をはじめ、第5回都医学研シンポジウム、第13回都医学研国際シンポジウムにおきましては多くの方にご参加頂きました。誠にありがとうございました。今年も東京都医学総合研究所は、都民向け、研究者向けに様々なイベントを開催します。また、昨年を引き続き今後もより一層研究を進め、その成果を都民の皆様へ還元できるよう努めてまいります。このようなイベント情報や研究成果などは医学研のホームページに掲載しておりますので、ぜひご覧頂き、一人でも多くの方に医学研について知って頂ければ幸いです。

今年もどうぞよろしくお願いいたします。(R.K.)

都医学研 NEWS

Jan. 2016 No.020

平成28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

