

都医学研 NEWS

Jan. 2019 No.032

CONTENTS

- ◆特集 1
 - ・年頭所感
- ◆Topics 5
 - ・ユビキチン鎖の長さを決定する方法を世界で初めて開発
 - ・初回エピソード精神病に対する初期包括支援サービスの効果検証：多施設共同ランダム比較試験（J-CAP Study）
 - ・不良ミトコンドリアを分解する新しい仕組みを解明
 - ・CRISPR/Cas9によるDNA組換えを介した正確なゲノム編集を促進する条件を発見
- ◆開催報告 10
 - ・平成30年度 第4回 都医学研都民講座
 - ・平成30年度 第5回 都医学研都民講座
 - ・第28回 サイエンスカフェ in上北沢
- ◆編集後記 12

年頭所感



所長
正井 久雄

明けましておめでとうございます。昨年4月に田中啓二前所長の後任として、東京都医学総合研究所の所長を拝命いたしましたはや9ヶ月が過ぎました。

2011年4月、東日本大震災という未曾有の国難の真っ只中に、苦難の旅立ちをした都医学研は今年で9年目を迎えます。この間、田中前所長、現理事長のリーダーシップの元、3研究所が、時間をかけた融合を経て、新生の研究所へと生まれ変わりました。最新の施設を全研究者が共有する機器管理・使用システム、間接経費などを利用した、シームレスな研究活動の援助、実験ノート記載ルールの徹底とデータ管理のチェックシステムの強化

による研究不正の防止、研究所の研究の発展をサポートする基盤技術研究センター・知的財産活用センター・病院等連携研究センターの設立と充実化、研究員・サポートメンバーも含めた全員の努力が報われる公平な評価システム、研究成果の都民への還元を目指す種々の広報活動(都民講座、サイエンスカフェ、高校生フォーラムなど)の活性化など多くの取組みが実を結び、研究所が一体となって研究を推進する体制が確立しました。この8年間で研究所の融合、発展が進み、その基盤が盤石なものとなりつつあります。この間、研究所の発展に貢献していただいた研究者の皆様一人ひとりと、私たちの研究を支えてくださった研究支援センターおよび事務の方々に改めて感謝したいと思います。

新年にあたり、次の5年間のキーワードを考えてみました。私は、『共有』、『シナジー』、『国際化』の3つを挙げたいと思います。都医学研は、基礎医学研究、臨床医学研究、社会医学研究がいずれも高いレベルで進行するという、医学研究所として、他に例をみない組織・構造を有しています。これまで7年間の融合過程を経て、これからは、真の研究の融合が求められます。生命科学は、我々人間がどのようなメカニズムで作動しているかを明らかにすることが究極の目的です。これまでは、自分の得意とする研究技法で何ができるかを考えること

が多かったのですが、今後は目的を達成するためにすべての技法(生物情報学は元より、化学、物理、数理科学、工学的技法、さらにAIやロボティクス)を駆使することが求められます。我々が有する、すべての技術、知識を総動員して問題を解決することにより、生命科学の新たな地平線を切り拓くことが可能になります。そのためには、研究所の構成員が、真の意味での知識の『共有』に至ることが必要だと感じます。

『シナジー』は相乗効果ということですが、この原稿を書いているとき、福岡国際マラソンが開催されており、日本人選手が好記録で14年ぶりに優勝しました。昨年は、16年も破られなかった日本記録が二度も更新され、今回も久々の日本人の優勝でした。多分偶然ではなく、一人が良い結果を出すと、他の選手にも相乗効果が生じるのではないかと思います。研究もおそらく同じではないでしょうか。都医学研においても、ぜひ『シナジー』により、相乗的に素晴らしい研究成果が湧き上ってほしいと思います。

『国際化』に関して、恩師である故新井賢一先生は“Science is beautiful human endeavor and common language that unites people. (科学は、人間の高尚かつ秀麗な活動であり、共通の言語として人々を結びつける)”という言葉をよく言われていました。研究所の活動を通じて東京都の『国際化』に貢献すると共に、国際的に認知される研究所を目指します。そのために、これまでの取組みを継続するとともに新たな取組みも提案します。

2018年の生命科学におけるビッグニュースは、2016年の大隅良典先生に引き続き、本庶佑先生のノーベル医学生理学賞の受賞でした。本庶先生は、免疫グロブリン遺伝子の多様性の獲得メカニズムに関して、クラススイッチ遺伝子再編成と体細胞突然変異によるメカニズムの発見、さらに、これらのプロセスを制御する活性化誘導シチジンデアミナーゼ(Activation-Induced [Cytidine] Deaminase, AID)の発見、そして、さらに今回のノーベル賞受賞対象となったPD-1の発見とそれによるT細胞

の免疫反応抑制メカニズム(免疫チェックポイント)、そして免疫チェックポイント阻害剤(抗PD-1抗体)による画期的な制癌効果の実証など免疫学の重要問題を次々と解明されました。研究者は、一生に、後世に残る重要な発見を一つだけでもしたいと誰もが毎日努力していますが、それぞれがノーベル賞級の発見をいくつもされてきた本庶先生には驚嘆するしかありません。その研究は日本の科学研究費により行われたものであり、大村先生、大隅先生の受賞、昨今の他の分野におけるノーベル賞の受賞とも合わせて、日本の過去40年間の科学政策の成果として位置付けることができると思います。しかし、現在の科学研究費配分システムがこれから20年後のノーベル賞につながるかどうかはわかりません。このあたりの議論は昨年の田中前所長の年頭所感にも詳細に述べられており、私も全く同じ危機感を共有しています。DNAポリメラーゼの発見により1959年にノーベル医学生理学賞を受賞したArthur Kornberg博士はその著書『Golden Helix』の中で“Necessity is seldom the mother of invention. Rather, true inventions beget necessities.”(必要が発明の母になることはほとんどない。多くの場合、真の発見が必要を生む)と述べています。組換えDNA技術、PCR技術、そして現在大きな注目を集めているゲノム編集技術がどのようにして生まれたかというプロセスを振り返るとこれは自明なことです。発見の芽を逃さないような幅広い研究費配分が、今後日本から、継続的に、必要を生む真に画期的な発見が生まれるための鍵になると信じます。

私たちの同僚であり、盟友であった反町洋之参事研究員の御逝去という、大変悲しいニュースから始まった2018年は、私にとっては、まさに激動の1年でありました。この悲しみと喪失感は一年たった今も、全く消え去ることはありません。廊下を歩いている時、あるいは駐輪場に自転車を置く時、反町先生が、また、あの優しい笑顔でひょっこりと現れるのではないかと、と今も周りを見回してしまいます。陳腐な言葉ですが、カルパインプロジェクト

ト、そして研究所全体が、反町先生のかなえられなかった分まで頑張るしかありません。

明るいサイドから都医学研の2018年を振り返りますと、

- 1) Nature Index 2018 Japanが3月に発表した、質の高い研究所に関する日本の研究機関ランキングで、都医学研が「生命科学」分野で1位にランクインしました。また、クラリベイト・アナリティクスによる高被引用論文数の分子生物学ランキングで全国7位に、研究費新規採択率で全国13位にランクされ、文部科学省科学研究費とともにJST CRESTやAMEDの大型研究費など、多くの研究費が獲得されました。これらの成果は研究員の皆様が、毎日さらに高みを目指して、切磋琢磨して努力されていることをそのまま反映しているものと思います。
- 2) 研究成果の上でも、丸山千秋副参事研究員らによる脳の層形成におけるサブプレートニューロンの役割の解明 (Science)、大竹史明主席研究員、土屋光研究員、佐伯泰副参事研究員らによる ユビキチン制御に関する一連の発見 (PNAS、Nature Communications)、山野晃史主席研究員、松田憲之副参事研究員らによる不良ミトコンドリアを分解する新しい仕組みの解明 (Elife)、本多武尊主任研究員らによる正しい運動を実行するための運動学習の仕組みの解明 (PNAS)、宮下知之主席研究員らの反復学習が記憶を蓄える細胞集団を形成するメカニズムの解明 (Cell Reports) など多くの特筆すべき成果が、著名な雑誌に発表されました。その他、多

数の成果が報告され、それらはHPに随時TOPICSとして掲載されました。

- 3) 病院等連携研究センターが中心となり、都立病院における臨床現場での発見を基盤に都医学研との共同研究の新しいシーズの探索を行い、2018年に新たに5件の都立病院等連携研究が開始されました。今年も、さらに多くの連携研究が発足することを期待しています。
- 4) 外部へ研究成果の発信をより積極的に行うために、新井副所長らが中心となってHPを整備しました。スタイリッシュな一般の方向けの研究紹介のページも完成し、研究所全体のHPは日本語、英語とも大変充実したものになりました。また、海外での知名度をあげるためにNature Index誌に都医学研の紹介記事 (<https://www.natureindex.com/supplements/nature-index-2018-japan/tokyo-metropolitan-institute-of-medical-science-tmims>) を掲載するとともに、英語の研究所紹介冊子を作成し、国際レベルでの情報発信をより効果的に行えるようにしました。さらに、都民の皆様、一般の方々への成果の還元、情報開示のために、8回の都民講座、高校生フォーラム、年3回のサイエンスカフェなどアウトリーチ活動を積極的に行い、より効果的に、より多くの方に知ってもらい参加していただけるよう、場所や時間帯などについても、工夫を凝らして企画を進めてきました。

2019年の具体的な課題としては、まず第一に、第3期



プロジェクトの終了に伴う成果のとりまとめと、次期第4期プロジェクト開始に向けた準備が挙げられます。田中先生は第3期プロジェクト開始時の2015年の年頭所感で“第3期プロジェクトにおける成長こそが、都医学研を発展基調に乗せ、未来永劫の栄光を確保する布石として最も重要であると認識します”と書かれています。第3期の最終年度を迎え、発展基調に乗ったことは間違いないと確信しています。第4期に向けて、現状に安住することなく、また、受け身に回ることなく、さらなる進化を目指します。第二に、4月から、専任の研究者も配置してゲノム医学研究センター（仮称）の設立に着手します。ゲノム解析は、現在の生命科学研究では、スタンダードな技術となりつつあり、都医学研でも、すでに多くの研究者が、この技術を用いて研究を行っていますが、病院連携研究をさらに効率的に進める上でも、ゲノム解析の専門家による解析が望まれていました。転写を中心とした、ゲノム解析の技術開発、基礎研究を行うと同時に、研究所におけるゲノム解析の柱の構築を目指します。第三に、病院連携研究のさらなる開発と、成果をもたらす努力をします。臨床の場でのシーズを元に、都医学研の研究力を基盤に、未知の疾患病理の解明、新規診断、治療法の開発につながる発見を目指し、病気に苦しむ患者さんへ成果を還元します。第四に、引き続き、国内外への発信、一般の方々への成果還元・情報開示を積極的に行います。英文研究所紹介冊子については、更新・改訂するとともに、配布用のコンサイス版も作成しますので、研究所の海外での宣伝に活用していきたいと思えます。

2019年は亥（いのしし）年ですので、一般的には猪突猛進し、勇気をもって、時には冒険も厭わず突き進むイメージですが、調べてみますと、少し違っていました。干支（えと）で言うと、2019年は、十干（じっかん）が己（つちのと）で、十二支が亥（いのしし）ですので、干支は己亥（つちのとい）となるということです。己（つちのと）は、植物の成長に例えると、草木が成長を終えて姿が整った状態を表します。一方、亥（い・がい）は、十二支の最

後にあたり、同じく植物に例えると、草や花が枯れ落ちて、植物の生命が引き継がれて種の中にエネルギーがこもっている状態です。奇しくも、第三期プロジェクトが終了し、成果がまとまり、さらに次の第四期に向けてエネルギーを蓄え準備ができているという都医学研のこの一年を大変よく反映している干支といえます。前回の己亥である60年前の1959年は、私の生まれ年です。この時には、皇太子様のご成婚がありましたが、2019年は平成が終わり、新天皇が即位されます。大きな時代の節目となる2019年、共有とシナジーにより、この研究所から、生命科学に新しい息吹を吹き込むような発見が生まれることを期待すると同時に、亥の肉は万病に効くという言い伝え通り、皆様の一年が『無病息災、すなわち健康かつ幸福な一年』となることを祈念します。最後に、研究所はもちろん成果が第一に重要ですが、それと同時に、毎日、出勤されて職務を果たす皆様にとって、楽しい場所、ここで仕事できてよかったと思うことのできる職場にすることが重要と考えています。そのような研究所にするために、所内外の皆様のご意見を伺いつつ、精一杯努力していく所存でありますので、今後ともご指導・ご鞭撻のほど、よろしくお願い致します。



ユビキチン鎖の長さを決定する方法を世界で初めて開発 ～ユビキチン関連疾患の正確な理解につながることを期待される～

[Nature Communications] に蛋白質代謝研究室の土屋光研究員らの研究成果が発表されました。

蛋白質代謝研究室 研究員 土屋 光

1. 研究の背景

ユビキチンは酵母からヒトまで保存された小さなタンパク質です。ユビキチンの主な役割は、標的となるタンパク質に「目印」として付加され(ユビキチン化)、タンパク質の運命を決定することです。ユビキチン化された不要なタンパク質や異常タンパク質はプロテアソームにより認識され速やかに分解・除去されます。一方で、ユビキチンは膜タンパク質の輸送、細胞内の情報伝達、DNA損傷の修復などの目印にもなることがわかっており、多彩な機能を発揮することが分かってきました。ユビキチンの機能が損なわれるとがんや免疫疾患、パーキンソン病やアルツハイマー病などの神経変性疾患の発症につながるということがわかっており、ユビキチン研究は基礎研究だけでなく臨床面からも注目を集めています。

ユビキチンが細胞内で様々な現象の目印となりうる理由として、ユビキチンが多様な構造をとることがあげられます。ユビキチンは多くの場合、ユビキチン同士が連結することで数珠状のユビキチン鎖を形成します。ユビキチンには連結できる場所が8か所あるため、異なる構造をもつ8種類のユビキチン鎖(K6鎖、K11鎖、K27鎖、K29鎖、K33鎖、K48鎖、K63鎖およびM1鎖)が存在し、それぞれが独自の目印として機能します。一方で、ユビキチン鎖の長さも目印としての重要な要素の一つであり、これまで4つ以上の長さのK48鎖がプロテアソームによる基質タンパク質分解のための目印になることが試験管内の実験で示されています。しかしながら、これまで細胞内のユビキチン鎖の長さを測定する手法が存在しなかったため、細胞内ではどれくらいの長さのユビキチン鎖が基質タンパク質に付加されているのかについてほとんどわかっていませんでした。

2. 研究の概要

私たちはユビキチン鎖に対する高親和性プローブによるユビキチン鎖の保護とトリプシンによる限定分解を組み合わせることでポリユビキチン鎖の長さを決定する'Ubiquitin chain protection from trypsinization (Ub-ProT)'法を開発しました(図1)。この方法を用いて細胞内のユビキチン化基質に付加されるユビキチン鎖の長さの測定を試みました。まず、モデル生物である出芽酵母に存在するグローバルなユビキチン化基質についてユビキチン鎖長決定を試みました。その結果、細胞内の基質タンパク質には平均2~7個の長さのユビキチン鎖が付加していることが明らかとなりました。さらに、質量分析計を用いた定量解析をおこなったところ、ユビキチン鎖の種類により長さが異なることがわかりました。興味深いことに、ユビキチン鎖の長さはプロテアソームを阻害してもあまり変わりませんが、プロテアソームの上流で機能するユビキチン選択的シャペロンp97の変異体中では顕著に伸長することがわかりました(図2)。よって、p97がユビキチン化されたタンパク質をつかまえることにより、プロテアソームで分解しやすいようにユビキチン鎖の長さを調節していると考えられます。

3. 今後の展望

ユビキチン・プロテアソーム系の破たんは様々ながんや神経変性疾患と密接に関わっており、創薬のターゲットとして注目を集めています。本研究ではp97の機能が損なわれると細胞内のユビキチン鎖の長さが伸長することを見出しました。p97は家族性筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)や骨パジェット病と前頭側頭型認知症を伴う遺伝性封入体筋炎(*IBMPFD*)において変異が同定されており、大きく注目されています。今回開発したユビキチン鎖長決定法は基質タンパク質の生理的なユビキチン鎖の構造及び細胞内での制御機構を理解するために有用な方法であり、ユビキチン修飾の構造を正確に理解することは、ユビキチンが関与する様々な疾患の発症機構解明や薬剤開発の基盤となることが期待されます。

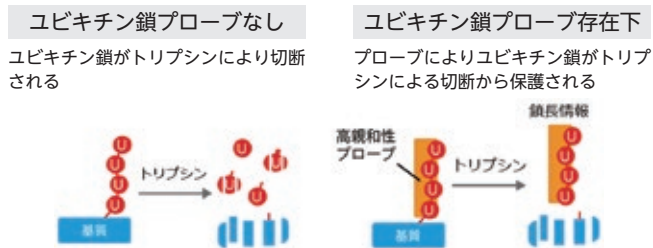


図1. ユビキチン鎖の鎖長決定法 (Ub-ProT: Ubiquitin chain-Protection from Trypsinization) の開発

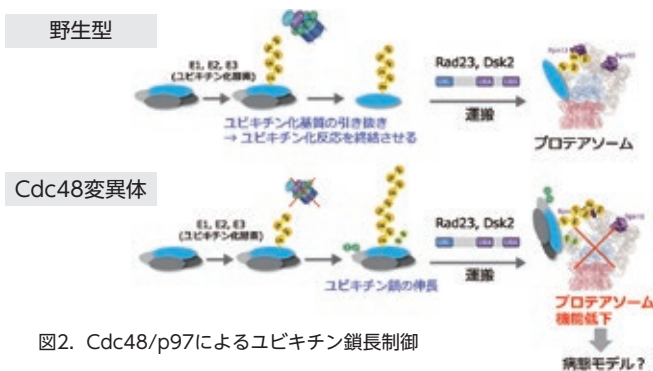


図2. Cdc48/p97によるユビキチン鎖長制御

用語解説

- *1) プロテアソーム: 細胞内の不要なタンパク質を分解する巨大な酵素複合体。ユビキチンが付加されたタンパク質を選択的に分解することにより様々な生命現象を制御している。
- *2) p97: p97 (酵母ではCdc48) はAAA+タイプのユビキチン選択的シャペロン分子であり、小胞体関連タンパク質分解経路などのタンパク質品質管理においてプロテアソームの上流で機能することが知られている。

【参考文献】

Ub-ProT reveals global length and composition of protein ubiquitylation in cells. Tsuchiya H, Burana D, Ohtake F, Arai N, Kaiho A, Komada M, Tanaka K, Saeki Y. *Nat Commun.* 9(1):524. doi: 10.1038/s41467-018-02869-x.

初回エピソード精神病に対する初期包括支援サービスの効果検証： 多施設ランダム化比較試験 (J-CAP Study)

「Journal of Psychiatry Research」に心の健康プロジェクトの西田淳志副参事研究員らの研究成果が発表されました。

心の健康プロジェクト プロジェクトリーダー 西田 淳志

統合失調症をはじめとする精神疾患の多くは、思春期・青春期に発症します。精神疾患をはじめて経験する若者にとって、病気による苦痛や混乱、その影響によって勉強や仕事が続けられず今後の人生に見通しが持てない状況に陥ることは、ほんとうに辛いことです。また、周囲におられるご家族にとっても、こうした状況に遭遇した際、不安と孤独を抱えることが少なくないと思います。この20年ほどの間、欧米を中心に精神疾患発症後の混乱期にある若者とそのご家族を積極的に支援する「初期包括支援サービス (Early Intervention Service)」が開発・普及され、若者の精神疾患からの回復可能性が大きく改善されました。また、こうしたサービスの普及により、若者の自殺率が低下した国や地域もあります。一方、我が国では、これまでに科学的に効果が実証された初期包括支援サービスはありませんでした。

私たちの研究プロジェクトでは、統合失調症を発症した若者とそのご家族を対象とした初期包括支援サービスを開発し、さらに都立松沢病院や東大病院など全国5つの臨床施設と連携した多施設ランダム化比較試験を行い、その効果を科学的に実証しました。

初期包括支援サービスでは、治療にあたる医師とは別に、看護師や精神保健福祉士といったスタッフが「ケースマネジャー」となって若者や家族のケアを担当します。家庭を訪問して若者の困っていることを聞いたり、学校や職場と一緒に訪問して復学や復職を支援したりします。特に、学校や職場への復帰を「迅速」に支援していくことは、若者が希望と回復への意欲を失わないようにするためにとても大切です。旧来のアプローチでは、復学や就職の前に様々なリハビリ訓練が設定され、それに多くの時間が割かれ、その間に若者が就学や就労を諦めてしまう、ということが多く生じていました。こうした就労・就学前の訓練型リハビリは、効果が低いことが国際的に一貫して報告されています。初期包括支援サービスでは、若者の回復への意欲を高めるために、実際の職場や学校にできるだけ早く戻れるように支援し、若者が経験する具体的かつ“本物の苦労”を上記のケースマネジャーとともにタイムリーにその場で解決していくことをとても大切にしています。

今回の多施設ランダム化比較試験では、統合失調症や双極性障害を発症した77人 (15~35歳) のうち40人に初期包括支援サービス、37人には外来受診を中心とした通常の治療を受けてもらい、1年半後の様子を比べました。すると、目立った症状がなく落ち着いた状態が半年以上続く「寛解」と判断できた若者は支援サービスを受けた側で23人、通常の治療を受けた側では10人。初期の病状なども踏まえて解析すると、症状が落ち着く割合はサービスを受けた側が6.3倍高いことが明らかとなりました。また、薬を使う量が少なくてすむ傾向もみ

られました。若者にとって信頼できるスタッフと、発病後の早期から社会復帰に向けてともに歩めたことが回復への希望を生み、症状の安定につながったのではないかと思います。

統合失調症をはじめとする精神障害性疾患を発病した若者とそのご家族に対して、積極的な心理社会的支援を含む初期包括的支援サービスを提供することによって、良好な治療関係の維持や症状回復に有意な効果が認められることが今回の研究で明らかとなりました。こうしたエビデンスに基づくサービスが今後、東京都や全国に普及することが可能となれば、統合失調症などの重症化予防に貢献できると考えられます。

本研究には、英国の専門家チームと連携した人材育成研修プログラムの開発に2年、サービスの実証研究に4年近く費やしました。臨床試験に参加してくださった若者・ご家族、さらには国内外の80名を超える研究者・臨床家の協力により紡ぎだされた貴重なエビデンスです。ご協力いただきました皆様に心より感謝申し上げます。

【論文】

Nishida A, Ando S, Yamasaki S, et al., A randomized controlled trial of comprehensive early intervention care in patients with first-episode psychosis in Japan: 1.5-year outcomes from the J-CAP study. *Journal of Psychiatry Research*, 102:136-141. 2018

筆者紹介

西田 淳志

副参事研究員

精神行動医学研究分野
心の健康プロジェクト
プロジェクトリーダー



新年の目標

「ディスカバリーからデリバリーへ」

私たちは、人の健康、特に心の健康に影響を与える「環境要因」に着目した新たなケア戦略の開発を行っています。福祉・介護サービスも人の健康と発達に大きな影響を与える“環境要因”であり、そこで提供されるサービスの質をいかに高めるかは都民の健康増進のための重要な課題です。私たちは、認知症の人の在宅生活を支えるためのケアプログラムも開発し、その効果を科学的に実証しました。重要な科学的発見、開発がなされても、それを必要とする人々になかなか届かない、あるいは届くのに膨大な時間がかかる、ということが世界中で課題となっています。貴重な科学的発見 (ディスカバリー) をいかにタイムリーかつ効果的に都民に届けられるか (デリバリー)。こうした課題にもしっかりとチャレンジしていきたいと思っています。

不良ミトコンドリアを分解する新しい仕組みを解明

[Elife] にユビキチンプロジェクトの山野晃史主席研究員らの研究成果が発表されました。

ユビキチンプロジェクト 主席研究員 山野 晃史

人の体を構成している細胞は37兆個もあると推定されています。また、生命の基本単位である細胞の中は、複雑な膜系構造体が発達しており、多様な生命活動を維持する基盤となっています。細胞内の膜系構造体の一つであるミトコンドリアは、生命活動に必要な不可欠なエネルギーを合成する工場です。しかし、ミトコンドリアはエネルギー合成の代償として、時として不良（細胞にとって害となる）になってしまいます。通常、不良となったミトコンドリアはオートファジーに代表される浄化作用によって、選択的に分解・除去されますが、その選択的分解システムが何らかの原因でうまく働かなくなると、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。

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遺伝子に注目して研究を行ない、「不良ミトコンドリアを適切に分解することでパーキンソン病の発症を抑えていること」を明らかにしてきました。しかし、ダイナミックな膜動態を伴う不良ミトコンドリアの分解機構は複雑で、多くの謎が残されていました。

そこで、私はミトコンドリア膜上に存在するGTPase*の調節因子に着目して研究を行ない、その標的であるGTPaseが適切に調節・制御されないと不良ミトコンドリアの分解が破綻することを見出しました。さらに、通常はエンドサイトーシスに関わる一連のタンパク質が不良ミトコンドリアの分解に関与することを見出しました。エンドサイトーシスは細胞外の物質

を細胞内へと取り込むシステムで、その多くはリソソームと呼ばれる分解を担う膜構造体へと運ばれます。一方、細胞内の不良ミトコンドリアも、リソソームへと運ばれ、同様に分解を受けます。

本研究で、不良となったミトコンドリアをリソソームへと運び、効率的に分解するためにはオートファジーのみならず、エンドサイトーシスのシステムが必要であることが判明し、それに関わる複数のタンパク質が明らかとなりました。不良ミトコンドリアの分解は、人の健康を考える上でも重要で、高齢化社会をむかえる我が国にとっても、その根本的メカニズムの解明が強く求められています。本研究で得られた知見をもとに、不良ミトコンドリア分解の破綻がパーキンソン病などの神経変性疾患を引き起こすか、さらなる研究の展開へと繋げていきたいと考えています。

用語解説

GTPase*： グアノシン三リン酸と結合し、加水分解する酵素の総称です。細胞内の膜動態や細胞骨格の調節に機能するものなど、多数存在します。グアノシン三リン酸と結合する状態と加水分解後の状態の違いを利用して分子スイッチとして働くことが知られています。

【参考文献】

Endosomal Rab cycles regulate Parkin-mediated mitophagy.
Yamano K, Wang C, Sarraf SA, Münch C, Kikuchi R, Noda NN, Hizukuri Y, Kanemaki MT, Harper W, Tanaka K, Matsuda N, Youle RJ.
Elife. 7. pii: e31326.
doi: 10.7554/eLife.31326.

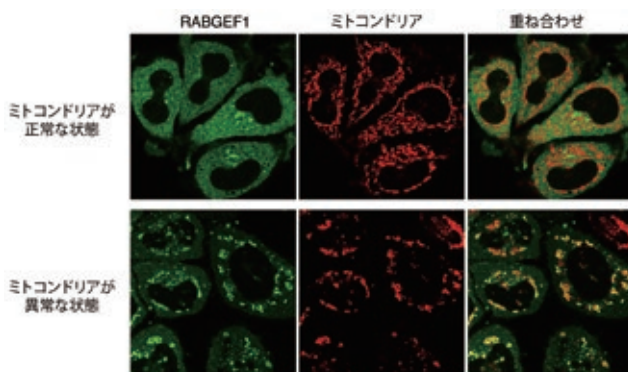


図. ミトコンドリア（赤色）が正常な場合、エンドサイトーシスの上流で機能するRABGEF1（緑色）は細胞全体に存在していますが、ミトコンドリアが異常な状態（不良ミトコンドリア）になると、RABGEF1は不良ミトコンドリアへと局在します。

筆者紹介

山野 晃史

主席研究員

生体分子先端研究分野
ユビキチンプロジェクト

「2018年度 日本生化学会奨励賞」を受賞



新年の目標

ミトコンドリアという細胞のエネルギー生産に必要なオルガネラを如何に健康な状態で維持するか。細胞は様々な手段で、その恒常性を維持しています。本年も、人類がまだ理解していないそのメカニズムを引き続き探求し、個性的で発展性のある基礎研究の遂行に邁進したい。さらにユビキチン、オートファジー、ミトコンドリアをキーワードとする研究を若手研究者から盛り上げていけるような活動にも積極的に参加したい。

CRISPR/Cas9によるDNA組換えを介した 正確なゲノム編集を促進する条件を発見

「Nucleic Acids Research」に再生医療プロジェクトの加藤-乾朋子、高橋剛、許絲菌、宮岡佑一郎研究員らの研究成果が発表されました。

再生医療プロジェクト プロジェクトリーダー 宮岡 佑一郎

ここ数年で目覚ましい発展を遂げているゲノム編集は、遺伝情報であるDNA配列の自在な改変を、ヒトを含むあらゆる生物種で可能にする画期的な技術です。ゲノム編集技術の中心的なツールであるCRISPR/Cas9は、編集したい部位と同一の配列を持つことで、標的ゲノムDNA配列を指定するgRNA（ガイドRNA）と呼ばれるRNA分子が、DNA切断酵素であるCas9をゲノムDNAの標的部位に誘導し、DNA切断を引き起こします。細胞は、切断されたDNAを修復しようとします。この修復反応をうまく利用し、目的とするDNA配列の改変を行うのがゲノム編集の基本的な考え方です（図1）。DNA切断に対する細胞のDNA修復機構には、主にHDR（相同組換え）とNHEJ（非同相末端結合）と呼ばれる、2つの経路が存在します。HDRにおいて細胞は、DNA切断部位と類似した配列を持つDNAを鋳型（修復のためのお手本）として、その鋳型DNA配列通りの、正確な修復を行います。したがって、改変したいDNA配列を含んだ鋳型DNAを細胞に提供することで、ゲノムDNAにその改変を導入できるのです。一方NHEJでは、細胞は切断されたDNAの両端を、ランダムなDNAの挿入や欠失を伴いながら結合します（図1）。そのため、HDRによる設計通りの正確なゲノム編集を望む際に、予測不能な挿入や欠失を起こすNHEJは不必要な副産物となってしまいます。しかし、HDRとNHEJのバランスが決まる仕組みは、不明でした。

今回、私達は標的であるゲノムDNAと、Cas9とgRNAの

複合体が互いに結合し、作用し合う仕組みが、Cas9の引き起こすHDRとNHEJの頻度に大きく影響することを見出しました。もともと、Cas9とgRNAの複合体には、ゲノム中の標的部位以外の箇所を間違えて切断しないために、構造チェックポイントと呼ばれる仕組みがあります。このチェックポイントは、Cas9-gRNA複合体がゲノムDNAに結合した際に、gRNAとゲノムDNAの配列が合致し、本当に標的ゲノムDNA配列であるかを、Cas9とDNAが互いに作用し合いながら、確認する仕組みです。私達は、この本来は標的DNAを正しく認識するための相互作用が、HDRとNHEJのバランスを決める可能性について検討しました。そのために、Cas9へのアミノ酸の変異導入や、gRNAの配列や長さの改変によって、構造チェックポイントの強度を調節して、ゲノム編集を行いました。その結果、構造チェックポイントを強化すると、HDRが亢進し、NHEJが抑制される場合が多いことが明らかになりました。しかし、強度を高めすぎるとゲノム編集自体が起こらなくなるため、構造チェックポイントには、HDRを亢進しNHEJを抑制する至適な強度が存在することを見出しました（図2）。この傾向は、DNA配列の一塩基だけを改変する一塩基置換でも、4000塩基ほどの長いDNA断片のノックインでも、共に認められました。従来から使われているCas9が、HDR誘導には必ずしも最適なツールではないことが明らかになりましたが、CRISPR/Cas9は、もともと細菌の免疫機構であり、それを私達が哺乳類細胞のゲノム編集に応用しているということを考えれば、

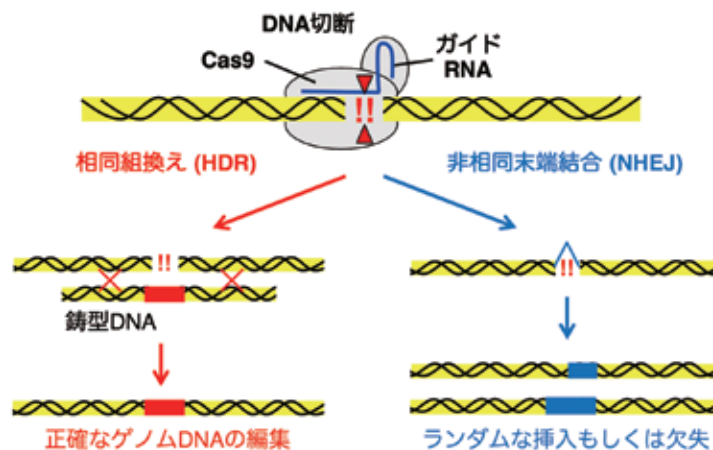


図1. CRISPR/Cas9によるHDRとNHEJを介したゲノム編集

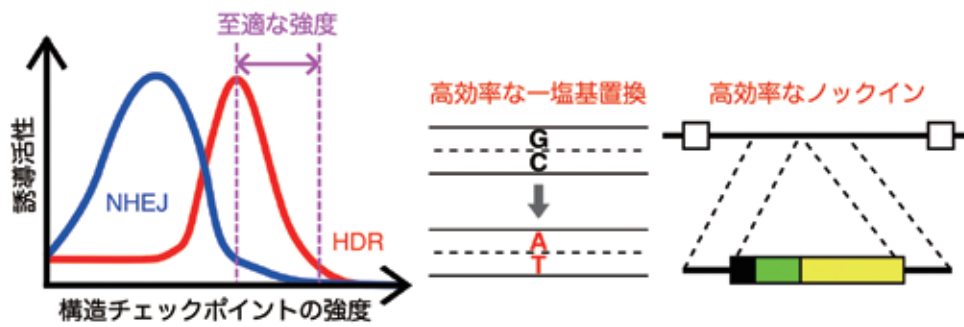


図2. 構造チェックポイントの強度とHDR/NHEJ誘導活性の関係、およびそのゲノム編集への応用

まだまだ改良の余地のあるツールであるということも至極当然と考えられます。本研究の成果は、正確なゲノム編集をもたらすHDRをより効率的に誘導するゲノム編集ツールの開発、ひいては疾患の原因となるDNAの異常をゲノム編集で修正する治療法の開発へとつながることが期待されます。

【参考文献】

Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPR)/CRISPR-associated protein 9 with improved proof-reading enhances homology-directed repair.
Kato-Inui T, Takahashi G, Hsu S, Miyaoka Y.
Nucleic Acids Res. 46(9):4677-4688.
doi: 10.1093/nar/gky264.

プロジェクト紹介

宮岡 佑一郎

副参事研究員

生体分子先端研究分野
再生医療プロジェクト
プロジェクトリーダー



2016年1月より開始したプロジェクトです。宮岡の留学からの帰国と同時に立ち上がったため、空っぽの研究室とともに、ゼロからスタートしました。研究所のみなさんのご支援のもと、研究室の人数も増え、研究の活性も高くなってきました。そんな中、私が研究室開始直後から取り組み始めたテーマを、加藤研究員を中心に研究室全員の力を結集して発展させ、研究室から初の論文として発表することができました。

新年の目標

研究室初の論文発表も行うこともでき、研究室の基盤ができてきたと判断し、今年から学生を受け入れることにしました。学生にとって研究室にいる時間が有意義なものになるように、自身の経験も交えながら、研究の素晴らしさを伝えていきたいと思います。

また研究面では、再生医療プロジェクトの今後の方向性を左右するような独自のテーマがいくつか進んでいます。それらが良い方向に向かうようにしっかりと舵取りを心がけ、医学研第4期プロジェクトにおいても、再生医療プロジェクトとして研究が続けられるように精進したいと思います。

第4回 都医学研 都民講座 (平成30年9月30日開催)

難病・ALSを「治す」への挑戦

難病ケア看護プロジェクト プロジェクトリーダー 中山 優季

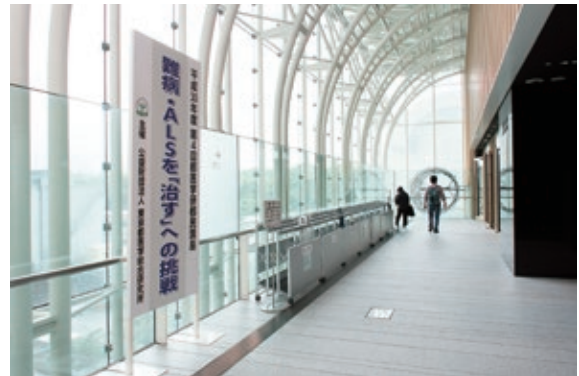
難病中の難病といわれるALS、筋萎縮性側索硬化症の「治す」ことへの挑戦というテーマを掲げられた事にとっても感慨深さを感じております。

実は、漫画の世界ではありますが、「宇宙兄弟」では、2000年にALSの治療法が誕生することになっています。今回、この「宇宙兄弟」の漫画から誕生したせりか基金の代表、黒川久理子様と都医学研長谷川成人プロジェクトリーダーを講師に第4回都民講座を開催しました。

まず、黒川様からは、治療法開発の研究費を寄付で集める活動を起こすに至った経緯についてお話いただきました。その中で、ALSにまったく関係のない自分、第三者だからこそできることがある、患者さんから元気をもらっていますという言葉がとても印象的でした。

次に、長谷川プロジェクトリーダーからは、孤発性ALSを例に、どうしてTDP-43のアミノ酸が一つ変るだけでALSになるのか?といった難しい問いの解明についての現状、そして、異常型TDP-43を標的とした治療薬開発の戦略について、分かりやすく解説いただきました。

講演に続き、講演者お二人とNPO法人ALSMNDサポートセンターさくら会理事川口有美子様を加えたパネルディスカッションを行いました。難攻不落と言われたALSの病態が少しずつ、確実に解き明かされている手応えを感じるとともに、治療法開発までの間、さまざまな症状を呈する可能性のあるALSへのケアの重要性も再確認する場となりました。



参加者の皆様からは、「貴重な話、ALSの知人に伝えて勇気を伝えたい」「せりか基金を通じて、自分にもできる支援があると思えた」「どちらかが何かをしてあげるといだけの関係ではなく、人と人との関係が大切」など多くの感想をいただきました。

実は、今回の都民講座にはもう一つ、「集客」という挑戦がありました。試験的ではありましたが、従来開催してきた平日午後ではなく、休日開催とし、そして会場は、日経ホールという医学研の新しい挑戦に、担当部署として、1年以上前から重圧を感じておりました。順調に参加申し込みを頂いてきていたのですが、神様は直前に台風という想定外の試練をお与えくださり、開催自体が危ぶまれる状況となってしまいました。その中、奇跡的に?予定通り開催できたこと、関係各位のご尽力に心より感謝申し上げます。



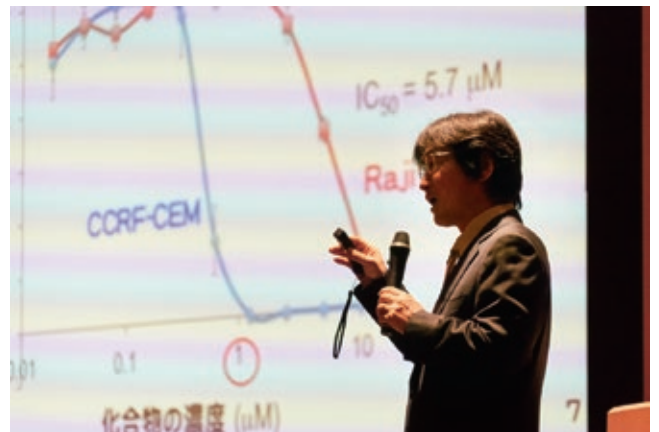
第5回 都医学研 都民講座 (平成30年10月25日開催)

白血病治療法の最前線

生体分子先端研究分野 分野長 原 孝彦

白血病は血液細胞のがんで、進行が早いことから直ぐに治療を受けなくてはならない病気です。今回の都民講座では、自治医科大学名誉教授の小澤敬也先生をお招きして、「発展を続ける白血病治療法の歴史と未来」と題して、歴史的背景から最前線の研究情報までたっぷり解説して頂きました。白血病は、由来と特性に基づいて骨髄性とリンパ性とに分類され、症状に応じて急性か慢性かに診断されます。急性骨髄性白血病(AML)の治療では、まず強い抗がん剤によって骨髄中の白血病細胞を減らし、正常白血球の回復具合を見ながら別の抗がん剤を投与する地固め療法、そして造血幹細胞移植によって治癒を目指します。急性前骨髄球性白血病ではATRAという特効薬が開発されて治療成績が84%まで上がりましたが、他のAMLの化学療法成績は47%ほどだそうです。慢性骨髄性白血病の場合では、特異的阻害剤イマチニブが開発されたことで85%の患者が治るようになりました。急性Bリンパ芽球白血病(B-ALL)に対してもリツキシマブという分子標的薬が開発されましたが、急性Tリンパ芽球性白血病(T-ALL)に対する特効薬はまだ開発されていません。私たちは、T-ALL細胞を選択的に死滅させる天然化合物を発見し、同等物質の有機化学合成に成功しました。開発の道程は長いですが、T-ALL薬の実装を目指して日々研究を重ねているところです。

2018年10月1日、京都大学の本田佑教授が免疫チェックポイント阻害剤オプジーボの標的分子PD-1の発見によって、ノーベル賞を授賞されました。オプジーボはがんを認識する細



胞障害性T細胞のブレーキを解除することでがん免疫力を最大化する薬で、悪性黒色腫や肺癌を患う多くの患者の命を救っています。実に革新的な医療技術です。現在、それと並んで注目されているがん免疫療法が、キメラ抗原受容体を遺伝子導入した細胞障害性T細胞を移入するCAR-T細胞療法です。B-ALL患者に対する優れた治療効果が実証され、昨年販売認可がありました。CAR-T細胞療法は様々な白血病や固形癌に応用可能なため、米国と中国で現在300件以上の治験が進行中だそうです。小澤先生が率いるタカラバイオ講座でも国内初のCAR-T療法を開発されており、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、白血病治療の画期的な将来展望を学べた1時間であったと思います。



控え室にて (左：原先生 右：小澤先生)

第28回 サイエンスカフェ in上北沢 (平成30年8月19日開催)

脳の中をのぞいてみよう!

— 私たちを守ってくれる白血球を見てみよう! —

脳卒中ルネサンスプロジェクト プロジェクトリーダー 七田 崇

今年の夏は酷暑が続きましたが、8月19日の日曜日は、晩夏らしく暑さも少し和らいだ日和となりました。この日、弊社にて第28回サイエンスカフェ in上北沢「脳の中をのぞいてみよう! 私たちを守ってくれる白血球を見てみよう!」を開催し、たくさんの小学生、中学生、保護者の方に御参加頂きました。企画が無事、盛況のうちに終えることができ、御参加、御協力を頂きました方々に心より御礼を申し上げます。この企画では、日頃より私共が心を奪われている脳の中の神秘のメカニズムを是非、皆様にも体感して頂きたいと考えまして、脳卒中ルネサンスプロジェクトの研究員、弊所に所属している学生が主体となって4つの体験型展示を行いました。

私たちの身体の神経ネットワーク、免疫システムは、身体の隅々にまで備わり、日々の生活を支えてくれている2大生命メカニズムです。脳は一見、免疫システムからは隔絶されているように見えますが、脳が傷つくような一大事の際にはすぐに、血液中を流れる免疫細胞(白血球)が駆けつけてくれます。本企画の4つの展示は、血液の中にいる様々な種類の白血球を顕微鏡で見分ける「①血液の世界をのぞいてみよう!」、脳の中の複雑な神経ネットワークを観察する「②脳を透明にして見てみよう!」、複雑な脳機能を支えてくれる脳細胞が光って観察できる「③脳組織を観察してみよう!」、複雑

な脳機能を実感できる「④じぶんで錯視をつくってみよう!」に分かれておりまして、それぞれを15分ずつ体験して頂けるように企画致しました。

理科・サイエンスとしては、かなり専門的で難しい内容も含まれていた当企画でしたが、御参加頂いた小学生、中学生の方々は本当に熱心に取り組んで下さり、若い子供達の純粋な知的好奇心で溢れていた2時間であったように感じております。本年は日本からも免疫学の分野でノーベル賞が出た年でもありますし、複雑な脳機能のメカニズムは最新の技術開発によって今まさに読み解かれようとしているところです。神経ネットワークも免疫システムも、複雑ながら非常に合理的で精巧なメカニズムで機能しておりますが、これらを少しでも実感して頂き、好奇心が湧き出てくるような、サイエンスとしての楽しさに浸って頂けたとしたら、私共としましてもこれ以上の喜びはございません。この度はたくさんの方々に御参加、御協力を賜りまして誠にありがとうございました。



編集後記

新年明けましておめでとうございます。都医学研NEWSも8年目、通算第32号を迎える事になりましたが、今年は平成から新たな元号を迎えると言う(しかも事前周知されている)我々日本国民として正に筋目の年となっています。2020年東京オリンピック・パラリンピックも開催前年となり、それぞれの期待と希望が奮起して来ています。

さて、今号のTopicsで心の健康プロジェクトから精神疾患に対する包括支援サービスの効果検証が報告されています。筆者は、東京都が支援母体となり心の健康プロジェクトが中心となって進めている、日本版BPSDケアプログラムに関与する機会がありました。これらは認知症ケアプログラムの新たな地平線を築く礎になる可能性もあり、年々大きな社会問題となっている認知症の、薬ではないケアでの対応に期待がされています。

都医学研は今年も研究の成果を多くの都民の皆様へ還元できますよう、更なる努力を進めてまいります。どうぞ宜しくお願い致します。

都医学研 NEWS

Jan. 2019 No.032

平成31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/アイワエンタープライズ

