

# 都医学研 NEWS

Jul. 2019 No.034

## CONTENTS

- ◆ 特集 ..... 1
  - ・ 就任のあいさつ
- ◆ Topics ..... 4
  - ・ 「Rif1タンパク質はC端特異的ドメインとN端HEATリピート構造の両者を介してグアニン4重鎖結合と複製起点活性化を制御する」の紹介
- ◆ 開催報告 ..... 5
  - ・ 平成30年度 第8回 都医学研都民講座
  - ・ 第30回 サイエンスカフェ in上北沢
  - ・ 平成31年度 第1回 都医学研都民講座
  - ・ 「Tokyoふしぎ祭 (サイ) エンス2019」
- ◆ 編集後記 ..... 8

## 就任のあいさつ



副所長  
齊藤 実

4月より医学研の副所長を拝命しました。今まで知らなかった研究所の運営枢機に触れる機会も増え、これまでとは異なる役割に戸惑うことも多く、色々と勉強しながら副所長業務をこなしています。

私はショウジョウバエを主たる実験動物として、学習記憶の仕組みを分子の働きから明らかにすることを目指して研究を進めています。学習記憶はヒトの人格・個性や嫌悪の情を創出する源です。学習記憶の仕組みを知ること、最終的には高尚と思われているヒトの精神活動、ヒトが感じる悩みや不安といった精神的ストレスも単に頭

の中の分子の働きとしてどこまで説明出来てしまうのか？を知りたいということが研究の動機になっています。

学部時代は大阪大学で化学を専攻していました。高校時代に読んだ小説で大阪に憧憬があったこと、兎に角親元を離れて一人暮らしがしたかったという理由でした。当時はアカデミックの研究者になりたいというより、どこかの企業にでも入って安穩に暮らせれば良いかくらいの気持ちでしたが、神経科学との出会いは学部時代、日航機の墜落事故で亡くなられた塚原伸晃先生の授業で期せずして果たされていました。現在の記憶モデルはシナプスの可塑性が基盤となっています。塚原先生は記憶のシナプス可塑性モデルの先駆者でした。先生の授業を選択した理由は、記憶に興味があったからではなく、先輩から回ってきた教授の鬼仏表という、単位の取り易さが分かる授業の一覧表で、先生に大仏マークが付いていたからです。しかし、こちらの考えとは裏腹に、授業は神経活動やシナプス伝達を表す数式が黒板いっぱい書かれた難解な授業で、とても自分が将来、記憶の研究をすることになるとは思いもしませんでした。

私が神経科学の世界に足を踏み入れたのは社会人と

なってからです。社会人となることは修士課程を終えた後の想定通りの道筋でした。しかし希望した研究部門には行けず、もやもやとした気持ちでいたとき、波動方程式で有名なシュレディンガーの「精神と物質」という本を知りました。人の心が物質の働きとして分かるのか?と手に取りましたが、本の内容は私が期待していたものではありませんでした。しかしタイトルの「精神と物質」という言葉が脳裏に残って脳神経の本質を本格的に勉強してみたいと思うに至り、東大脳研の高橋國太郎先生の研究室で、ホヤを使って神経分化におけるギャップ結合の役割を電気生理学的解析によって調べる研究を博士課程で行いました。神経細胞へと分化していく過程でギャップ結合の動態を調べるとともに、ギャップ結合チャンネルのアンチセンスRNAによりギャップ結合を阻害すると神経分化が遅れることを見つけました。しかしコントロールのセンスRNAを打ってもギャップ結合が阻害されてしまい、どうしたことかと悩んでいました。思うに精製が不十分だったため、二重鎖RNAができてしまいRNA干渉が起きていたのだと思われます。そこに気付くセンスが当時の私にあったらと今でも思います。その後、高橋先生の後輩にあたり、UCLAから群馬大学に異動された城所良明先生のもとでショウジョウバエを使ったシナプス形成の研究を行いました。幼虫の神経筋接合部を用いてシナプス小胞の自発開口放出がシナプス形成に果たす役割などを調べました。ここで初めてショウジョウバエを使った分子遺伝学に出会い、シナプス伝達の過程が分子遺伝学的操作により見事に分割できること、神経細胞の機能が遺伝子により規定されることを実感しました。ショウジョウバエであれば「精神活動の実体を物質の働きとして説明してくれる」のではないかと思います。その後、米国コールドスプリングハーバー研究所のTim Tully先生のもとでショウジョウバエ記憶行動の遺伝学的解析を修得しました。思うに現在の研究の土台はTully先生から受け継ぎましたが、研究思考の土台となる事象の捉え方や研究の進め方は高橋先生と城所先生から受け継いだのかと思っています。

私は連携大学院の説明会や研究室を訪問してくる学生などに「24時間、365日研究が頭に入っている人」と一緒に研究をしたい、ということを行います。学生を始め周りにはかなり引かれているようですが、私の本意は24時間働くことではありません。重要なことは、「常に自身の研究のことが頭の中にあり思い起こせる状態にあるべき」ということであり、「準備(意識)のないところに新たな発見や、実験の行き詰まりを打開する策は浮かばない」と思うからです。新たな研究の発想や、行き詰った実験のブレークスルーはベンチや机の前で現れるだけではありません。環境やルーチンを変えることが寧ろ発想の転換に重要なことが多く、研究室の外で食事をしているとき、野山をトレッキングしているとき、駅の待合でボーッと何かを眺めているときなどに、アイデアが不意に閃くことがあります。しかしこうしたアイデアは突然降って湧いてきたものではありません。アルキメデスが湯船からあふれるお湯をみてアルキメデスの原理を閃き、ケクレが馬車の中でみた夢からベンゼン環を思いついたのも、これらの問題が常に彼らの頭の中の一隅に居座り続け、何かにつけて思い起こされるからこそ、異なる風景からインスピレーションを得るのではないのでしょうか。医学研では基礎研究の成果を応用へとつなげることも研究者に課されたミッションですが、これも自分の成果をいかに応用へと広げていくかを常に意識していくことが重要だと考えています。

もう一つ重要なことは、研究を続けていくために楽天的であることだと思います。研究は楽しくなくては続きませんが、実際は苦しいことの方が多いものです。論文や研究費の申請が採択されないこともあります。また自分のモデルが他の研究者に受け入れてもらえず、自分とは異なるコンセプトの研究がどんどん進んでいってしまう一方で、自分の実験は思うように進まず焦燥に駆られることや、逆に自分がコツコツと進めていた研究が他の研究者にスクープされてしまうことなど、多くのストレスに常に晒されます。実のところ、こうした直後は落ち込み、しばらく立ち直れませんが、そのときの悲観的な状況が全

てではありません。実際は「何が良いことに繋がるかわからない」ことの方が多く、将来この状況が寧ろ良かった、ということになるだろうと楽天的に捉え、マイナスをプラスに変える方策を諦めることなく考えることが、色々と良い結果を生んだ気がします。

当研究所では私のようにショウジョウバエという、一見してヒトの医学とは関係が無いような研究も行われています。実はこうした研究の多様性が特に基礎研究においては最も大事ではないかと思えます。すでに多くの警告が発せられていることですが、昨今は「研究の選択と集中」の大義名分のもと、具体的な研究目標や研究課題に限定した研究費配分がトップダウンで行われ、研究の方向性が恣意的に誘導されることが基礎研究においても増えています。これはあたかも合格という設定目標を目指す受験勉強の観があり、いつか、その研究分野は大きく進展します。しかし既存のパラダイムを書き換え、将来の医学研究の大きな領域となる研究成果は、どこから芽吹くのか我々には予想が付きません。生き物の世界ではいろいろな動植物が一見、無意味とも思える多様な進化を遂げることで今日の繁栄に至りました。ヒトの医学とは無関係であるかのようなショウジョウバエからも、そのじつ自然免疫や老化遺伝子など、現在の医学研究の潮流が

生まれています。研究目標や課題を絞ることは、それらが達成できなかった時のリスクを大きくし、研究の方向性が集中している間に他の研究領域が他所で発展し、立ち遅れてしまうといったリスクも負うことになります。

ところで私は研究の多様性から独創性が生まれることと、研究の多様性の重要性を記しましたが、一方で多くの独創的な研究が、研究の流行から生まれてきたことも事実です。即ち現在の研究の潮流を知悉しているからこそ、現行のモデルとは相容れない結果が得られたとき、新たな概念が生まれるのであって、ひとりよがりや単なる思いつきの研究から重要な発見は難しいと思います。医学研では酵母、線虫、ショウジョウバエからヒトに至るまで幅広い対象に、分子レベルから行動レベルで自由度の高い基礎研究が展開されています。この研究の多様性といった強みを生かすことで、将来新たな医学研究の領域として発展し、思いもつかないパラダイムシフトとなる研究成果がいくつも当研究所から生まれ、東京都だけでなく我が国の医学研究をリードすることを期待する一方で、硬直している日本の研究環境にあって、国の助成では出来ない独創的な研究を、当研究所が担っていく気概をもって、田中理事長、正井所長、糸川副所長と一緒に当研究所の運営の一翼を担えればと思っています。





## 「Rif1タンパク質はC端特異的ドメインとN端HEATリピート構造の両者を介してグアニン4重鎖結合と複製起点活性化を制御する」の紹介

ゲノム動態プロジェクトの小林駿介研修生、深津理乃研究技術員、加納豊研究員らは「Rif1タンパク質はC端特異的ドメインとN端HEATリピート構造の両者を介してグアニン4重鎖結合と複製起点活性化を制御する」について米国科学雑誌「Molecular Cellular Biology」に発表し、表紙に採択されました。

ゲノム動態プロジェクト 主席研究員 加納 豊

DNAは、生物の遺伝情報を担い、厳密な制御のもとに次世代に正確に伝えられていきます。長い染色体DNAは核の中に収納されており、細胞周期の限定された期間(S期)に、過不足なく複製されなければなりません。そのために、DNA複製は、時間的、空間的な一定のプログラムのもと進行します。我々は、Rif1がそのプログラムを制御する主要な因子であることを発見しました。元々Rif1はテロメア<sup>\*1</sup>長の制御因子として同定されたタンパク質でしたが、DNA複製開始を抑制することにより、ゲノムワイド<sup>\*2</sup>にDNA複製タイミングを制御する進化的に保存された因子であることが明らかとなりました。さらに、Rif1は通常の二重らせんDNAではなく、非標準型DNAであるグアニン四重鎖(G4)DNAに特異的に結合することを示しました。染色体制御の研究は、これまで多くの研究がされてきたゲノムの1次配列・ヒストン修飾・DNA修飾に加えて、G4DNAのような非B型DNA構造が染色体の制御に深く関わっていることが明らかになっており、近年注目を集めています。

Rif1もG4構造を認識してDNAの複製を制御することがわかってきましたが、その詳細は不明でした。今回我々はRif1タンパク質上の機能ドメインの解析を行いました。分裂酵母のRif1(1,400アミノ酸)を断片化したタンパク質を精製してG4に結合するかを検証することにより、どの領域がG4DNAへの結合に必要なか探索したところ、N末端とC末端<sup>\*3</sup>領域の両者がそれぞれG4に結合することができると判明しました。また、精製したRif1の分子量を種々の方法で解析した結果、Rif1は8-16量体を形成していることがわかりました。Rif1のC末端91アミノ酸のみで多量体を形成すること、C末端希薄に存在する分裂酵母種間でよく保存された配列が多量体形成に重要であることもわかりました。

これら及び他の結果から、Rif1が染色体に結合して染色体繊維を束ねている可能性を示唆し、そのモデルを提唱しました(図)。これにより、Rif1がG4を介して染色体に結合して、Rif1同士の相互作用を介して染色体を折りたたむことで複製を広範囲に抑制している可能性を提示しました。

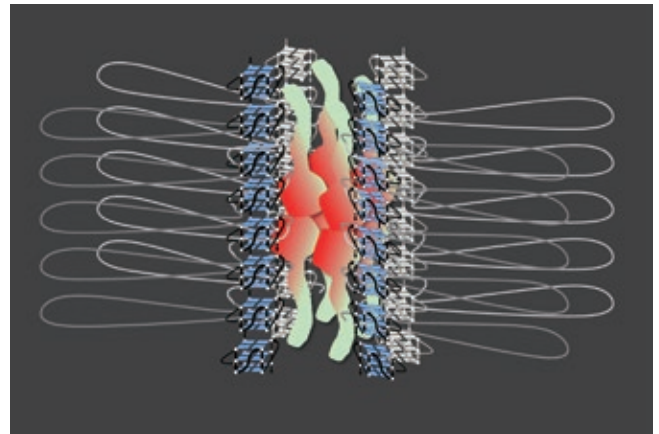


図. Rif1はN末およびC末でG4DNAに結合する。加えてC末端でRif1同士が相互作用し、多量体を形成し、染色体高次構造を構築する。本研究成果には、ゲノム動態プロジェクトの小林駿介研修生、深津理乃研究技術員、加納豊研究員らが貢献しました。

### 用語解説

#### ※1: テロメア

染色体の端にあり細胞分裂のたびに短くなる塩基配列。細胞分裂の回数を決めている。

#### ※2: ゲノムワイド

特定の遺伝子型を決定し、塩基の型と、病気や量的形質との関連を統計的に調べる方法

#### ※3: N末端・C末端

タンパク質等の末端がアミノ基のものをN末端、カルボキシル基のものをC末端という。

平成30年度 第8回 都医学研 都民講座 (2019年2月15日開催)

## 緑内障から目を守るために

視覚病態プロジェクトリーダー 原田 高幸

2月15日(金)、一橋講堂において、「緑内障から目を守るために」と題して、第8回都医学研都民講座を開催しました。今回は、東京慈恵会医科大学 眼科学講座 主任教授の中野匡先生を講師にお迎えしました。

まず、中野先生から、「放っておくと怖い緑内障!早く見つけるためには?」と題してお話しいただきました。緑内障は、視神経が眼圧等により障害されることで、徐々に視野が狭くなる病気で、中途失明原因としては一番多いものです。この病気の特徴としては、病状がかなり進行しない限り気付かず、自覚症状が乏しいことが挙げられます。視野障害は、10年以上かけてゆっくりと進み、末期に至るまでは視力は良く、視野の中心が欠けてきて初めて自覚することから、未発見潜在患者のうち、9割もの方が気づいていません。このため、症状の初期のうちに緑内障を発見し、毎日点眼し、症状の進行を遅らせることが重要とのことでした。

続いて、私が、「最新の研究からわかったこと～緑内障とうまくつきあうには?」と題してお話ししました。日本人では緑内障患者のうち、約7割が正常眼圧緑内障のため、当プロジェクトでは2007年にそのモデル動物を開発しました。現在まで

にそのモデルに対して、緑内障以外の病気に対して既に使われている薬(高血圧薬、頭痛薬、胃腸薬など)を投与し、緑内障の進行抑制に有用なものがあることをご紹介します。

また薬だけでなく、食事に注目した研究についてもご説明しました。例えば、大豆製品に多く含まれるスペルミジンの摂取やカロリー制限は、緑内障を進みにくくします。毎日の点眼治療や定期的な眼科受診に加えて、日常の食事などに気をつけることも重要と思われます。さらに最近我々が取り組んでいる、視神経再生研究の現状についてもお話しさせていただきました。

当日は粉雪が舞い散るような寒さにも関わらずほぼ満席で、終了後にも多くのご質問をいただきました。全員にはお答えできない状態でしたが、「食生活に気をつけるというのは新しい視点だった」、「緑内障の研究が進んでいて勇気づけられた」というような感想を多数いただき、充実した講演会となりました。



中野 匡 先生



原田 高幸 研究員

## 第30回 サイエンスカフェ in上北沢 (2019年3月10日開催)

### こころとからだのメンテナンス ーからだのなかの電気のリズムー

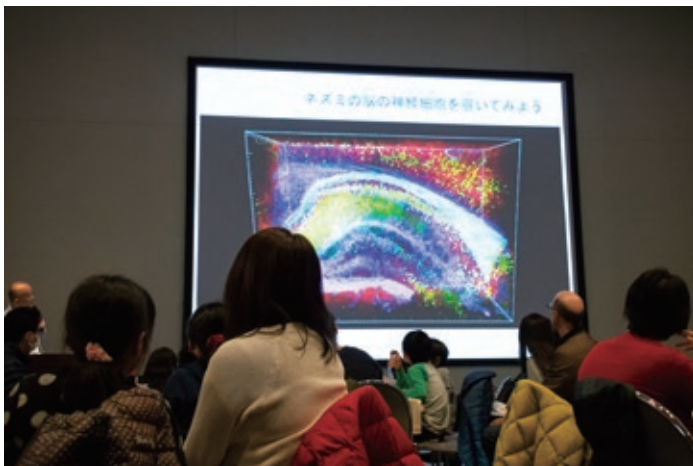
うつ病プロジェクトリーダー 楯林 義孝

近年、ITの発達とともに、ウェアラブル機器などが急速に普及し始め、さまざまな健康情報がスマートフォンなどを通して利用出来るようになってきました。それら機器の情報源の一つは、今回のテーマでもある「からだのなかの電気のリズム」です。しかしながら、脳波や心電図、汗と皮膚の電気活動の関連性など、何となく知っていても、実際その仕組みがどうなっているのか？また心の状態とどう関連するのか？などを知る機会は多くはありません。そこで今回のサイエンスカフェでは「体の中の電気」について、静岡済生会総合病院精神科部長の榛葉俊一協力研究員に協力頂き、うつ病プロジェクトから話題提供させて頂きました。

当日は小学校高学年の児童を中心に、多数の方に親子連れでご参加頂きました。まず、最初の30分間、体の中の電気のリズムについて、私の方から出来るだけ分かりやすく説明させて頂きました。脳の神経細胞がどのように電気活動を伝達に利用しているのか？眠りによって脳波がどのように変化するのか？またストレスによって睡眠脳波が変化することなどを解説しました。さらに脳波、心電図及び汗を計測することで、自律神経の状態がわかることを説明しました。自律神経はストレスによって大きく影響を受けます。榛葉協力研究員からは、脳波計、心電図計、発汗計測計などの仕組み、リラックスする方法として、脳の場合は目を閉じること、心臓の場合は深呼吸すること、汗をかかないようにするには何も考えないようにすること、といった話がありました。

説明後には、脳波、心電図及び汗の3つの計測を皆様に体験して頂きました。脳波の計測では、目を閉じてリラックスした状態になると、規則正しい波形が現れ、 $\alpha$ 波が出てくることが確認できます。心電図の計測では、深呼吸すると、脈の間隔が広がり、副交感神経の活動も高まることがわかります。汗の計測では、一般的にはうそ発見器で利用されている技術ですが、何も考えない状態から、何かを考える状態になると、波形が大きく乱れることが確認できます。参加者の皆様は、3つともうまく計測できたり、1つしか計測できなかったりと様々でしたが、楽しんで頂きました。

参加した皆様からは、「 $\alpha$ 波がちゃんと出て面白かった」、「汗によって自分の中で何が起きているのか知ることができて楽しかった」などといった御意見を数多く頂きました。また、当研究所のプロジェクト研究の紹介も行ない、保護者の皆様からは、脳神経研究に対する質問も頂くなど、研究への理解を深めて頂きました。ご参加頂いた皆様には心より感謝申し上げます。また、事前準備や当日の進行スタッフ、何よりカフェの雰囲気やピアノ演奏で上質のものにして頂いた、脳卒中ルネサンスプロジェクトの七田プロジェクトリーダーに御礼申し上げます。



楯林 義孝 研究員



## 第1回 都医学研 都民講座 (2019年4月16日開催)

# こどもの脳の難病を治す ―遺伝子治療の幕開け―

こどもの脳プロジェクトリーダー 佐久間 啓

2019年度第1回都民講座「こどもの脳の難病を治す―遺伝子治療の幕開け―」は2019年4月16日に公益財団法人東京都医学総合研究所講堂にて開催されました。

前半では私が「こどもの稀少神経難病に対する取り組み」というタイトルでお話しさせていただきました。難病と呼ばれる病気の解説に加えて、それを克服するために現在どのような研究が行われ、どのような治療が可能になっているのかについて、先天代謝異常症という病気を例に挙げてご紹介いたしました。

後半では自治医科大学小児科の主任教授である山形崇倫先生が「小児神経疾患への遺伝子治療の開発―AADC欠損症に対する遺伝子治療―」と題した講演を行いました。この病気のために運動や知能に重度の障がいを持っていた子どもたちが遺伝子治療によって目覚ましい回復を見せ、自分で体を動かしたり食事をしたりできるようになった姿が動画を交えて紹介されました。遺伝子治療は遺伝子の異常によって起こる病気に対するいわば根治療法にあたりますが、これまで成功例は決して多くなく、この成果は画期的なものです。またAADC欠損症以外の病気に対しても遺伝子治療を含めた新しい治療法の開発が進んでいることを大変わかりやすく解説していただきました。

最後に参加者の皆様からのご質問をお受けしたのですが、その中で「難病の治療を考える時に、限りない未来があること



もたちの病気を治すことに多くの力を注ぐべきではないか」という大変心強いご意見をいただきました。こどもは私たちの社会にとって「宝」であることは言うまでもありませんが、少子化という流れの中でこどもという集団はマイノリティとみなされがちで、さらに稀少難病となれば数少ない患者さんの声はしばしばかき消されてしまいます。しかしこのような小さな声にも耳を傾け、難病を克服するための研究を行うことは私たちのような公的研究機関の責務であると考え、これからも努力を続けてまいります。

最後にご来場いただきました方々並びに運営に携わったスタッフ一同にこの場を借りてあらためて御礼申し上げます。

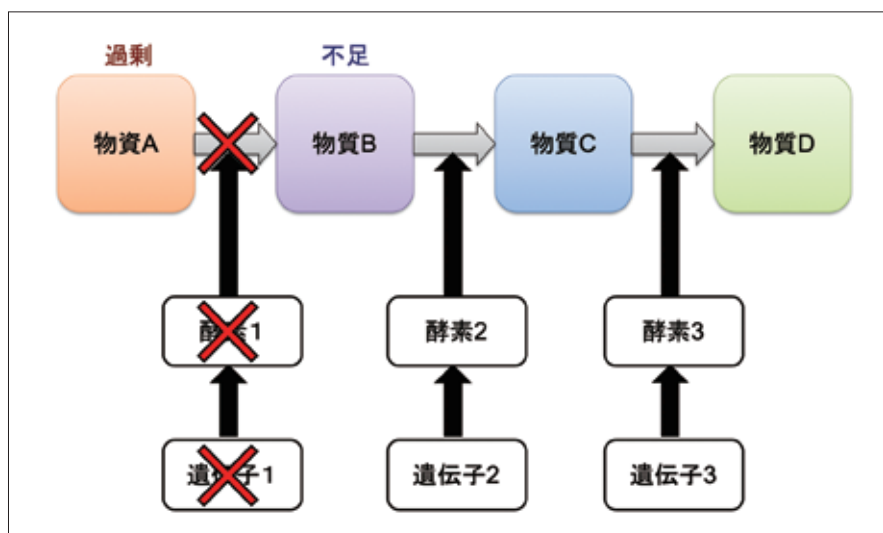


図. 先天代謝異常症のメカニズム

体は様々な物質を必要としますが、これらの多くは食物から体内に取り込まれ、体の中にある酵素というタンパク質によって別の物質に次々に変わっていきます。もしこれらの酵素の一つが働かなくなれば、目的のタンパク質が作られず不足し、一方でその材料となるタンパク質が過剰にたまってしまふこととなります。酵素は遺伝子という設計図に基づいて合成されます。AADC欠損症という病気では、芳香族Lアミノ酸脱炭酸酵素という酵素の遺伝子に異常があるために酵素が働かなくなり、様々な神経の症状が現れます。そこでベクターという運び屋を使って正常な遺伝子を脳に導入することで、酵素の働きを正常化させようとする遺伝子治療が開発され、これを患者さんに投与したところ症状が著しく改善しました。

東京都科学技術週間特別行事 (2019年4月13・14日実施)

## 「Tokyoふしぎ祭(サイ) エンス2019」

基盤技術研究センター 室長 高松 幸雄

『Tokyo ふしぎ祭(サイ) エンス』は、4月18日の「発明の日」を含む1週間(科学技術週間)に、主に小中学生を対象として科学技術への理解と関心を深めてもらうために開催される東京都の特別行事です。本年度は、4月13日(土)と14日(日)の2日間、お台場の日本科学未来館で開催されました。東京都医学総合研究所は、2日間にわたり「DNAと脳の仕組みー見てみよう 調べてみよう 作ってみようー」をテーマにした三つの体験教室「バナナからDNAを取り出そう」、「DNAの二重らせんを作ろう」、「錯視を体験しよう」を企画し、330名を超える方々に参加していただきました。

「バナナからDNAを取り出そう」では、白衣とゴム手袋を身に着けた未来の研究者が、身近なバナナからDNAを抽出する実験を通して、DNAが特別なものではないことを知ってもらいました。実験は、8名の参加者を5～6名のリサーチアシスタント(RA)でサポートし、一人ひとりの子供のペースに合わせて実験を進めました。子供たちは、研究者を目指しているお姉さんやお兄さんとお話をしながら楽しく実験するという、とても貴重な体験ができたと思います。DNAが見えてきたときの感動を子供たちと共有したRAのみなさんは、とてもうれしそうでした。

「DNAの二重らせんを作ろう」でも8名の参加者を5～6名のRAがサポートしました。RAのみなさんは、DNA塩基が対を作ることで二重らせん構造になることを説明しながら、塩基に見立てた小さなカラービーズをつなぎ合わせたDNAストラップを、子供たちと一緒に完成させました。RAのお兄さんと

お姉さんと一緒に完成させたキラキラ輝くストラップは、素敵なお土産になりました。

脳卒中ルネサンスプロジェクトが担当した「錯視を体験しよう」では、RAがサポートしながら「きらめき格子」「ふしぎな曲がる線」「ゆがむ四角形」などの課題に取り組み、事実とは違った視覚的な錯覚(錯視)を起こしてしまう体験をしました。大人にとっては、脳が騙されるような不思議な感覚に陥ってしまう教材でしたが、子供たちは事実を見抜く観察眼が鋭く、しばしば(錯視が)「起きない」との声が上がっていました。RAのみなさんは説明や工夫を凝らして付き添い、子供たちから「錯視が見えたあ」と嬉しそうなお声が出る度に、「脳が騙されちゃったね」と応じ、2日間にわたり楽しい体験教室になっていました。

体験を通して子供たちの科学への理解と関心を深める企画はとても大変ですが、子供たちの真剣なまなざしと笑顔は、関わった全てのスタッフにやりがいを感じさせてくれます。最後ですが、ご協力いただいたRAのみなさん、快くRAを送り出してくださったプロジェクトリーダーの先生方、企画から当日の後片付けまでを段取りよく進めてくださった普及広報系のスタッフ、おいしいどら焼きを持って激励に来てくださった所長、みなさまのご協力とご支援に感謝します。ありがとうございました。



### 編集後記

長雨が続いています。涼しいのはいいのですが冷夏になると農作物等に影響が出て大変です。最近、講演の中でよく「健康寿命を延ばす」という言葉を使います。本人にも医療経済にも当然良いだろうとの思いからです。これは、どうも間違っていたようです。最近の厚労省班会議では次のことを結論づけています。「すべての予防対策は健康寿命延長を獲得するため、積極的に推進すべき。ただ、多くの予防対策は、短期的な医療費を削減できるとしても、生涯医療費を削減できない。そもそも予防対策は、医療費を節約するためにやっているわけではない」と。加えて、癌や認知症の治療に関しても、同様の状況のようです。長生きすればするほど、医療経済は破綻に向かう。皆さん、どう思いますか?

(F.S.)

## 都医学研 NEWS

Jul. 2019 No.034

2019年7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