



TMiMS

公益財団法人

東京都医学総合研究所

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

2021

都民の生命と健康を守り、 首都東京の保健・医療・福祉の向上に 貢献する国際的な研究所を目指して

所長 正井 久雄

東京都医学総合研究所（都医学研）は、それぞれ40年近くの歴史を刻んだ、東京都の3つの研究所（精神研、神経研、臨床研）が2011年に合併し、誕生しました。この間、田中啓二前所長の強力なリーダーシップの下、研究所の一体化が進行し、大都市東京を取り巻く健康に関する諸問題に、多様な側面から取り組む、独自の研究体制が確立されました。

東京都は、日本の縮図、未来図の象徴として、超高齢化社会、ストレス社会がもたらす数多くの健康に関する諸問題に直面しており、認知症、がん、生活習慣病、依存症などの疾患、さらには統合失調症やうつ病などの精神的疾患の予防や治療薬・治療法の開発が求められています。また、2020年に蔓延した新型コロナウイルスはもちろんのこと、今後勃発する可能性のある新興感染症に対しても、迅速にワクチン・治療薬の開発などの対応ができる体制が求められます。

都医学研では、このような医学研究に対する社会の多様な要請に対応するため、これまでに例を見ない、独自の融合的な医学研究を推進しています。しかし、その基盤は、最新の設備と環境に裏打ちされた確固たる基礎研究であることは言うまでもありません。医学の発展、そして我々の生活に革命をもたらした技術開発の歴史を振り返ってみると、フレミングによる抗生物質の発見を筆頭として、組換えDNA技術、遺伝子増幅PCR法、そして未来の遺伝子治療への応用も期待されるゲノム編集技術など、いずれも基礎研究の過程で、偶然発見された、あるいは、基礎研究の成果が思いもかけない形で応用されることにより、開発されたものです。生命現象の本質、あるいは疾患の根本的な分子基盤の解明こそ、人類の生活に恩恵をもたらす真に革新的な技術の開発、いわゆる「人に役立つ研究」への最も近道であると言えます。

都医学研は、これらのことを踏まえた上で、基礎、臨床医学そして社会医学の研究者が強力で連携することにより、種々の疾患の予防、診断、治療法の開発と、健康寿命の増進と患者のQOLの向上を目指しています。そして、高度な設備と研究環境を有する国際的かつ、東京の文化を代表し、都民が誇りに思うような研究所になるよう邁進していきます。

(公財) 東京都医学総合研究所のご案内

(公財) 東京都医学総合研究所は、2011年4月に3つの研究所を統合し、2012年4月1日、東京都知事より、公益財団法人として認定されました。

いままで培ってきた成果を発展させ、医学に関する研究を総合的に行うことにより、医学の振興を図り、その研究成果の普及をとおして、都民の医療と福祉の向上に寄与することを目指します。



研究所案内

・ 沿革 ・

- 1972 昭和47年4月 東京都神経科学総合研究所 開所。
- 1973 昭和48年7月 東京都精神医総合研究所 開所。
- 1975 昭和50年12月 東京都臨床医学総合研究所 開所。
- 1981 昭和56年10月 3研究所 財団法人化。
- 1999 平成11年4月 3法人を統合、(財)東京都医学研究機構 発足。
- 2009 平成21年4月 本部事務局、臨床研、世田谷区上北沢に移転。
- 2011 平成23年4月 精神研、神経研、世田谷区上北沢に移転。3研究所を統合し、(財)東京都医学総合研究所発足。
- 2012 平成24年4月 公益財団法人に認定。

・ 理事長ご挨拶 ・

「研究は文化の象徴である」というのは、私の持論であります。都医学研は卓越した研究者たちが集い、その叡智をもって学術的・文化的に栄誉ある地位を築き、その結果として世界に冠たる大都市東京の文化の象徴になることを目指しています。

学術研究は、トップダウン的な出口志向型の応用研究（直ぐに役に立つ研究）とボトムアップ的な未来を見据えた基礎研究（当面、役に立ちそうにない研究）に大別されますが、都医学研はこれら二つの研究戦略を車の両輪のようにバランスを取りながら両者が相加的・相乗的効果を発揮できるように柔軟な組織運営を図っています。この二つの戦略は、連携・融合不可な二律背反として対峙するものではありません。一見役に立たないように見えた研究が、驚くべき速度で役に立つ研究に豹変して、世界を瞠目させる大きな社会貢献を果たすことは、科学史の此処彼処に見出すことができるからです。

都医学研は、人類の知の発展に貢献する若手研究者を育成する役割を担っていると同時に社会繁栄に資する具体的な研究成果を挙げるのが要請されており、全ての職員は掲げた目標を達成するために最先端技術を駆使して基礎から応用まで幅広く生命科学を推進していきます。



理事長 田中 啓二



プロジェクト研究

都医学研では、都民ニーズに対応し、研究成果の都民還元を目指した研究を効果的・効率的に推進するため、5年間の研究計画を立てて、毎年外部委員の評価を受けながら実施しています。第4期プロジェクト研究の2年目を迎える2021年度は、新設の2つのプロジェクト（体内時計、がん免疫）を加え、以下の23の研究に取り組んでいます。



正井 久雄
Masai Hisao

ゲノム動態プロジェクト

ゲノムの継承・維持とその障害によるがんなどの疾患発生の分子機構

がんの原因となるゲノム変化の2/3はゲノム・細胞複製の過程の誤りによって起こります。当プロジェクトでは、正確なゲノム複製を保証する分子機構、そして、環境因子や加齢がこの過程に及ぼす障害を明らかにします。これにより、がんの原因となるゲノム変化が、どのようなメカニズムで、ゲノム上のどこに起こるのかを明らかにし、がん細胞の出現を早期に検出するための方法、がんの予防、治療の新しい戦略を開発します。



吉川 欣亮
Kikkawa Yoshiaki

難聴プロジェクト

難聴の遺伝的要因と発症機構の解明

音を聞くことに障害を持つ新生児は約1,000人に1人の割合で生まれます。また、中高齢者の聴力の低下は、認知症、うつ病などを発症する要因となることも知られてきています。難聴の原因は様々ですが、患者の半数は遺伝子の異常によって発症しています。当プロジェクトでは、難聴の原因となる遺伝子を発見し、その役割を明らかにするとともに、新たな予防法、治療法の開発を目指します。



小野 弥子
Ono Yasuko

カルパインプロジェクト

カルパインによる生体機能維持の分子機構

細胞内に存在するカルパインというタンパク質は、環境の変化に応じて他のタンパク質を切断するプロテアーゼ（酵素）として大切な働きをします。そのため、カルパインの働きの過不足（機能不全）によって、発症・悪化する疾患が知られています。当プロジェクトでは、カルパインがどのように環境の変化を感知し、他のタンパク質に働きかけているのかを明らかにし、疾患の治療法の方向性を探っています。



松田 憲之
Matsuda Noriyuki

ユビキチンプロジェクト

ユビキチンシステムの異常に由来する疾患の病態解明と治療戦略

私たちはこれまでの研究を通じて、細胞内においてさまざまなタンパク質や細胞小器官の生死をつかさどるユビキチンの機能が低下すると、パーキンソン病をはじめとする病気の発症につながることを明らかにしてきました。当プロジェクトでは、ユビキチンの機能低下がさまざまな疾患を引き起こすさらなる仕組みを明らかにするとともに、その知見を都民の健康維持に役立てることを目指します。

幹細胞プロジェクト

幹細胞を利用した新しいがん免疫療法の探索と創薬

近年、画期的ながん免疫療法が医療現場で使われるようになり、多くのがん患者の命が救われている一方で、免疫療法が効かない悪性のがんや白血病に苦しむ患者も多くいます。当プロジェクトでは、これまで独自に開発してきた免疫強化物質、白血病治療薬の候補物質、ヒト iPS 細胞から免疫細胞を作り出す技術、動物モデルなどを用いて、新しいがん免疫療法とがん・白血病治療薬の開発に挑戦します。



原 孝彦

Hara Takahiko

蛋白質代謝プロジェクト

タンパク質代謝異常による疾患発症機構の解明と制御

ユビキチン・プロテアソーム系は細胞内で不要となったタンパク質を選択的に分解するシステムで、私たちの身体の維持に必須の役割を果たしています。このシステムの異常は、がんや神経変性疾患、老化などを引き起こすと考えられており、現在、こうした仕組みに着目した薬剤開発が世界的に行われています。当プロジェクトでは、細胞から個体レベルまでの包括的な研究を通じて創薬基盤を提供するとともに新たな創薬ターゲットを探索します。



佐伯 泰

Saeki Yasushi

体内時計プロジェクト

概日時計と寿命・老化タイマー

体内時計は、睡眠やホルモン分泌など、様々な臓器の機能が必要な時刻にだけ働くように調節しています。そのため体内時計が乱れると、様々な生活習慣病の原因となります。当プロジェクトでは、体内時計がどのような仕組みで24時間周期のリズムを作り出しているのか、遺伝子や分子のレベルで解き明かします。さらにこの理解をもとに、寿命や老化といった全く違う時間スケールで起こる現象への応用を目指します。



吉種 光

Yoshitane Hikari

認知症プロジェクト

認知症の分子機構

国内で患者数が700万人にもなるといわれる認知症の原因遺伝子はいくつも見つっていますが、治療薬の開発には至っていません。当プロジェクトでは、認知症疾患の病態を再現するモデルを構築して病態進行の分子機構を明らかにするとともに、原因となる異常タンパク質の構造を解明し、主要な変性性認知症の診断、治療に役立つ基盤を構築します。



長谷川 成人

Hasegawa Masato

学習記憶プロジェクト

学習記憶回路の動作原理と破綻機序の解明

記憶は個性や人格の基盤ですが、記憶が形成され、状況に応じて生かされる仕組みや、記憶障害がなぜ個性や人格を障害するのかについては理解がまだ進んでいません。当プロジェクトでは、記憶をベースとした精神活動の原型を観察することができるショウジョウバエを使って、遺伝子・神経回路の働きからそのメカニズムを解明していきます。



齊藤 実

Saitoe Minoru



西村 幸男
Nishimura Yukio

脳機能再建プロジェクト

機能回復機序に基づいた脳脊髄機能再建法の実践

日本には約10万人の脊髄損傷患者、約130万人の脳梗塞患者がいて、麻痺した運動機能や体性感覚機能を取り戻すための治療戦略が待望されています。

当プロジェクトでは、これまで不治の病とされてきた脳脊髄損傷に対する革新的治療法である「人工神経接続」を脊髄損傷患者及び脳梗塞患者に適用し、損傷によって失った機能である「自分の身体を感じ、自分で動かす」ことを再獲得することを目指します。



佐久間 啓
Sakuma Hiroshi

こどもの脳プロジェクト

こどもの脳のためのトランスレーショナル研究

こどもの脳の病気は後遺症をもたらすことで子どもたちの自立を阻み、家族やひいては社会にとっても大きな損失をもたらします。しかし、これらの病気に関する研究は遅れており、治療法の開発は進んでいません。

当プロジェクトでは、炎症・免疫性神経疾患やてんかんなど子どもによく見られる脳の病気に注目し、臨床志向型の研究に取り組むことで、小児医療に直接還元できる成果を目指します。



七田 崇
Shichita Takashi

脳卒中ルネサンスプロジェクト

脳卒中後の神経修復に関わる分子・細胞メカニズムの解明

脳卒中により損傷した脳では驚くほどの修復プログラムが発動しますが、実際どのように失われた脳機能が代償されるのか、そのメカニズムは明らかにされていません。近年、神経科学や免疫学の解析技術の進歩により、損傷した脳の修復メカニズムが解明できるようになりました。

当プロジェクトでは、脳卒中後の修復の仕組みを最先端の技術で解明することによって、患者の社会復帰を長期に渡り促進できるような新しい治療薬の開発を目指します。



丸山 千秋
Maruyama Chiaki

脳神経回路形成プロジェクト

脳・神経回路の構築原理とその形成異常のメカニズム

さまざまな精神疾患の原因となる脳の器質的異常は未解明な部分が多いことから、「脳の構築原理の理解」という観点からその発症原因の解明にアプローチすることが必要です。当プロジェクトでは、脳の形成におけるサブプレートニューロンの機能解析による脳構築や基本的なシナプス形成のメカニズムを解明することで、発達障害、心の病の原因や高次脳機能の異常についての理解を深め、将来的にはその治療への応用を目指します。



新井 誠
Arai Makoto

統合失調症プロジェクト

統合失調症の原因・病態究明と予防法の開発

当プロジェクトでは、いまだ原因不明の疾患である統合失調症の一部に糖化ストレスが関連することを明らかにし、日本初となるビタミンB6（ピリドキサミン）を用いた治験を都立病院と連携をして進めています。

さらに、細胞や動物モデルを用いて病態や原因を追究するとともに、患者のニーズに即した形での症状の改善、心身の健康回復、社会生活の質の向上を目指します。

うつ病プロジェクト

うつ病のバイオマーカーと新規治療法の確立

超高齢社会を迎え、うつ・認知症などの精神疾患から都民を守ることは、健康長寿を達成するためにも喫緊の課題となっています。

当プロジェクトでは、ストレスによって生じる心身への影響を中心にヒト、動物、細胞レベルでの独自の研究を行い、うつ病やストレス状態の客観的診断法や、より副作用の少ないうつ病の治療薬を開発し、高齢者の健康寿命の延長、さらには認知症の予防へとつなげます。



楯林 義孝

Tatebayashi Yoshitaka

睡眠プロジェクト

睡眠障害の病因・病態解明と治療法の開発

生活習慣などの変化により睡眠障害に悩む人が増えてきていますが、実際のところ睡眠と覚醒がどのように調節されているのか、よくわかっていません。

当プロジェクトでは、睡眠覚醒の調節異常であるナルコレプシーなどの過眠症に着目し、そのバイオマーカーを同定することで病気の原因を解明します。睡眠障害の新しい診断や予防法に役立てるとともに、健康を増進させる睡眠のとり方を明らかにすることを目指します。



本多 真

Honda Makoto

依存性物質プロジェクト

依存性物質の作用機序解明とその医療応用

アルコールやニコチンなどの嗜好品や麻薬などは依存性を持ち、依存症を引き起こして心身に大きなダメージを与える一方で、このようなさまざまな依存性物質の中には、ストレス解消に役立ったり、痛みやこころの病気の治療薬になったりするものもあります。当プロジェクトでは、依存性物質の働く仕組みを明らかにすることで、依存症候群の克服及び痛みやこころの病気の予防と治療の向上を目指します。



池田 和隆

Ikeda Kazutaka

感染制御プロジェクト

インフルエンザ・デング熱及び肝炎に対する予防と治療

インフルエンザやデング熱などの急性ウイルス感染症は死亡率が高いものもあり、世界的な流行が心配されています。また、B型・C型肝炎ウイルスの慢性肝炎や脂肪性肝炎を起因とした肝硬変は肝がんの原因ともなっています。

当プロジェクトでは、これらの病態発症のメカニズムとウイルス複製機構を解析し、安全かつ効果的で安価な新規治療法やワクチンなど予防法の開発を目指します。



安井 文彦

Yasui Fumihiko

ウイルス感染プロジェクト

ウイルス複製機構の解明とワクチン開発

手足口病は主にコクサッキーウイルスなどエンテロウイルス属のウイルスが起こす病気です。乳幼児が感染するありふれた病気ですが、ウイルスの株によっては重篤な脳炎などを引き起こすものもあります。

当プロジェクトでは、このウイルスの仲間が増殖するメカニズムを研究し、どのような性質を持ったウイルス株が危険なのかを明らかにするとともに、ワクチンの開発等を目指します。



小池 智

Koike Satoshi



原田 高幸
Harada Takayuki

視覚病態プロジェクト

網膜・視神経の保護と再生による視覚障害の治療法の開発

我が国における最大の失明原因は緑内障で、眼圧を下げる点眼薬や手術によって治療が行われていますが、視神経の保護や、傷んだ視神経を再生させる方法はいまだ確立されていません。

当プロジェクトでは、網膜と視神経を保護し、さらに視神経を再生するというまったく新しい治療法の開発を目指します。



三五 一憲
Sango Kazunori

糖尿病性神経障害プロジェクト

糖尿病に伴う神経変性の機構解明と治療戦略

我が国に約 2,000 万人の患者及びその予備軍がいる糖尿病は特有の慢性合併症を誘発し生活の質を低下させるため、その対策は国民的な課題となっています。

当プロジェクトでは、糖尿病に伴う神経系の異常に着目し、糖尿病モデル動物や神経系の培養細胞を用いて末梢神経障害（痛み、しびれ）及び認知症の発症メカニズムを解明し、成因に基づいた有効な治療法を確立することを目指します。



宮岡 佑一郎
Miyaoka Yuichiro

再生医療プロジェクト

iPS 細胞技術とゲノム編集技術の融合による遺伝性疾患の治療法の開発

体のあらゆる細胞になることができる iPS 細胞は、さまざまな医療応用が期待されています。

当プロジェクトでは、ゲノム編集という技術を用いて iPS 細胞が持つ遺伝情報を操作し、疾患の治療により適した iPS 細胞の作製や、疾患が起きる仕組みの解明を目指します。また、iPS 細胞の遺伝情報を実際に改変し、その正確さや効率を評価することで、ゲノム編集による遺伝情報改変技術の改良も進めていきます。



丹野 秀崇
Tanno Hidetaka

がん免疫プロジェクト

がん免疫の網羅的解析およびその遺伝子治療への応用

世界で年間約 1,000 万人ががんにより亡くなっており、画期的ながんの治療法が望まれています。近年、がん細胞を認識できる T 細胞受容体 (TCR) と呼ばれるタンパク質を用いた遺伝子治療法が目覚ましい成果を挙げています。しかし、効果的かつ安全な TCR を発見することは未だに難しく、本治療法は一般化されていません。

当プロジェクトでは、がん殺傷効果が高く、安全な TCR を迅速に発見できる基盤技術を開発することにより、TCR を用いた遺伝子治療法の一般化を目指します。

各プロジェクトの研究内容をもっと詳しく知りたい方はこちら



より分かりやすく、イラストや写真を用いて
研究の方法や成果を紹介しています。

<https://www.igakuken.or.jp/project/to-tomin/>



研究センター

自らの研究課題に取り組みながら、研究所内外との連携及び支援を推進しています。

ゲノム医学研究センター

センター長 正井 久雄 (所長兼務)

約 30 億の塩基対により構成されるヒトゲノムの機能、とりわけ遺伝子の発現に着目した研究を展開します。また、都立病院や当研究所の各プロジェクト等と連携し、疾患原因となる分子機構の解明や、各プロジェクトに関連するゲノム解析研究テーマを共に追求することで、幅広い医学研究を推進します。



副センター長

川路 英哉
Kawaji Hideya

ヒトの体を構成する約 37 兆個の細胞はいずれも同一の遺伝情報(ゲノム)を持ちますが、発現する遺伝子は細胞毎に異なり、疾患等の環境要因によっても変化します。その仕組みの解明はヒトの疾患研究を含む生命科学において中心的な課題です。ヒトゲノムには約 2 万個のタンパク質コード遺伝子が存在しますが、これが占める領域はヒトゲノムの約 1%に過ぎません。細胞の種類や環境に応じて遺伝子の発現を調節する領域もヒトゲノムには存在し、それは残り約 99%のどこかに存在します。

当センターでは、これらの遺伝子発現調節領域の解明や、細胞毎に異なる発現の仕組みを理解する研究を推進していきます。

社会健康医学研究センター

センター長 西田 淳志

大規模コホートによる思春期の心身の健康・発達を支える要因の解明や難病ケア看護に関する研究を展開します。また、東京都と連携し、行政ニーズの高い社会健康医学研究を推進します。



ユニットリーダー

西田 淳志
Nishida Atsushi

心の健康ユニット

現代ストレス社会の縮図といえる大都市では、心の健康を蝕むさまざまな要因が溢れる一方、個人を支える人々の絆は薄まっています。このような中で社会医学的方法論による心の健康づくり研究の多面的な推進が求められています。少子高齢化が急速に進む東京において区・市と連携した大規模コホート研究の実証的成果や臨床・ケア現場との協働によるプログラム開発等を通じ、大都市の心の健康づくりに取り組みます。



ユニットリーダー

中山 優季
Nakayama Yuki

難病ケア看護ユニット

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) などの重度進行性の神経難病療養者は呼吸苦や食物が呑み込めない、意思疎通が図れないなどの苦しみを抱えています。私たちはこうした状態の緩和法や住み慣れた地域社会で安全・安心な療養生活を送るための支援システムなどを開発し、超高齢社会を迎えるわが国における在宅療養支援モデルを提示することにつなげ、QOLの向上へ寄与します。



支援センター

様々な方面から研究所の基盤を支えています。

基盤技術支援センター

センター長 齊藤 実 (副所長兼務)

高度な専門技術の提供やノウハウの集積を行う支援部門を設置し、研究活動を推進しています。

動物実験開発室

- ・ 研究に必要な実験動物の飼育管理や遺伝子改変動物の作製

研究技術開発室

- ・ 研究成果の学術論文のグレードを高め、影響力の高い科学誌への掲載を目指した学術的な支援
- ・ 研究に必要な情報収集や研究成果を効率よく発表するためのサポート
- ・ 電子顕微鏡、遺伝子や蛋白質の機能解析に役立つマイクロアレイ、蛋白質解析装置など高度な分析精密機器の管理と技術支援
- ・ 放射性同位元素取扱施設及び毒劇物などの有害化学物質を非常に高い安全対策の下で管理

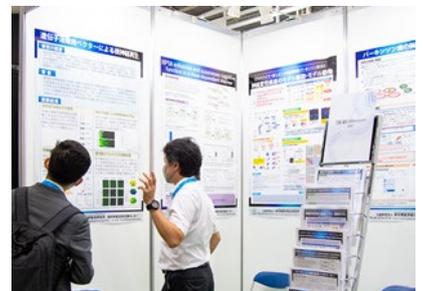


知的財産活用支援センター

センター長 青木 一正

研究成果の権利化(特許取得等)を進め、企業等にライセンスすることにより都民への還元を推進しています。

- ・ 研究成果の権利化とライセンス活動(特許の実施許諾)
- ・ 研究シーズや保有特許の国内外民間企業への紹介
- ・ 研究成果マテリアルの国内外のアカデミアや民間企業での活用推進
- ・ 民間企業等との共同研究・受託研究などの産公連携の推進
- ・ 民間企業への研究員による技術指導の仲介
- ・ 東京バイオマーカー・イノベーション技術研究組合の活動への協力
- ・ 都立病院及び公社病院の知的財産の活用及び産公連携の支援



病院等連携支援センター

センター長 原田 高幸

アドバイザー 糸川 昌成 (副所長兼務)

都立病院等との連携を進め、基礎的な研究成果の社会・臨床への還元をより効果的に進めます。

連携推進室

- ・ 都立病院との共同研究への支援や研究発表会を通じた連携の推進
- ・ 人を対象とする研究倫理に関する審査委員会の運営及び所内研修や各種相談対応の実施

神経病理解析室

- ・ バーチャルスライドを活用したeラーニングウェブサイト「脳神経病理データベース」の運営
- ・ 病理・法医解剖や脳外科手術例の標本作成・診断支援を通じた病態解明や医療専門職の人材育成



都医学研の新型コロナウイルスへの取り組み



副所長（新型コロナ対策特別チーム統括責任者）

糸川 昌成

都医学研は2020年5月に新型コロナ対策特別チームを設置しました。この特別チームは、研究者のみならず事務局から支援部門までを含め3グループ9班で編成されます。都医学研にはウイルス感染を専門に研究するプロジェクトがあり当然ながら特別チームに加わってもらっていますが、普段ウイルスとは関連しない研究をしている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は関連研究班に合流してもらっています。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

感染症対策を支援しています。小原道法特別客員研究員は14の都立・公社病院の協力で毎月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）へ報告しました。小原研究員は、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を開発し、ワクチンを接種したモデル動物で抗体産生実験を成功させました。小原研究員が開発したワクチンは温度安定性が高いため、冷蔵か室温で保管が可能です。



東京iCDCの「疫学・公衆衛生チーム」メンバーとしてモニタリング会議（2021年1月21日）で人流データを報告する西田研究員

画像：「東京動画（<https://tokyodouga.jp/>）」より



東京iCDCの「微生物解析チーム」メンバーとしてモニタリング会議（2021年1月28日）で抗体検査の結果を報告する小原研究員

最新の研究成果

2020年度の東京都医学総合研究所が誇る最新研究についてご紹介します。



！ 構造の異なる α シヌクレイン線維は、プロテアソーム阻害の違いにより異なる病理を誘導する

パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症等では α シヌクレイン（ α Syn）というタンパク質の線維状凝集体の蓄積が脳内に観察されるため、これらの疾患は α シヌクレイノパチーと総称されます。凝集体が蓄積する部位と神経変性が起きる部位が相関していること、 α Syn 遺伝子に変異が生じて発症することから、 α Syn の凝集体自身が疾患の原因と考えられますが、凝集体にどのような毒性があるのか、なぜ異なる疾患が引き起こされるのか、などは不明でした。

認知症プロジェクトでは、 α Syn 凝集体の構造の違いによりその毒性が異なり、プロテアソームの活性を阻害する毒性を持つ構造のものが存在することを見出し、 α Syn 凝集体の構造の違いにより異なる病理が引き起こされることの原因を明らかにしました。

今後、パーキンソン病に代表される α シヌクレイノパチーの発症メカニズムの解明につながることを期待されます。

！ ユビキチンで標識された損傷ミトコンドリアがオートファジーで分解されるメカニズムを解明

ミトコンドリアの品質低下による ROS の過剰産生は、細胞死を誘導します。通常、このような損傷ミトコンドリアはオートファジーによって迅速に分解・除去（マイトファジー）されますが、何らかの原因でマイトファジーが阻害されると、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。

これまで PINK1（リン酸化酵素）/Parkin（ユビキチン連結酵素：E3）が損傷ミトコンドリアにユビキチンを付加することは分かっていたのですが、そのシグナルがどのようにオートファジーを誘導するかは不明でした。今回、ユビキチンプロジェクトでは、タンパク質間相互作用を増強し、それを細胞内で蛍光輝点として検出できる手法を用いて、OPTN（ユビキチンで標識された損傷ミトコンドリアを認識するアダプター）と ATG9A（オートファジー必須因子）が結合することを見出しました。これによりユビキチン→OPTN→ATG9A という経路でマイトファジーが誘導されることがわかりました。

今後もこの手法を駆使して、新たな相互作用因子を同定し、選択的オートファジーの理解を深めていきたいと考えています。

公益財団法人 東京都医学総合研究所 組織図

