



**TMiMS**

公益財団法人

**東京都医学総合研究所**

Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science

**2025**

## 所長 ご挨拶

### 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50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。その後現在に至るまでに、研究所の一本化を進め、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、独自の研究体制を確立しました。

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、あるいは統合失調症などの精神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、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、これらのこと踏まえた上で、基礎、臨床そして社会医学の研究者が強力に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の向上を目指すとともに、都民の健康、保健・医療・福祉の向上に貢献します。また、これらの努力により東京都の保健医療福祉施策に貢献する取組も推進し、スシテック東京（Sustainable High City Tech Tokyo）の実現にも貢献します。2025年度は、公募で選ばれた新たなプロジェクトも加えて第5期プロジェクトが開始します。私たちは、高度な設備と研究環境を有する国際的であり、かつ、東京の文化を代表し、都民の皆様に誇りに思っていただける研究所になるよう邁進していきます。

# 公益財団法人 東京都医学総合研究所のご案内

公益財団法人 東京都医学総合研究所（とうきょうといがくそうごうけんきゅうじょ）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。

今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。



## 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・神經研・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

理事長 成田 友代



都医学研は、神経疾患、精神疾患、がん、感染症等の未解明の重要な疾患に関する研究を総合的に行い、その成果を広く普及することにより、都民の医療と福祉の向上に寄与することを使命としております。

近年、医学・生命科学分野では技術革新が急速に進展し、人類の健康と福祉に大きく貢献しています。都医学研でも、最先端の技術を活用し、多様化・複雑化する健康危機から都民を守り、都民の保健医療福祉の向上に資する研究を推進してきました。

2025年度から始まる第5期プロジェクトにおいても、5年間の期間を定めた「プロジェクト研究」と研究所内外への専門的支援や都の施策に直接貢献する「研究センター」における研究を推進していきます。これにより、新たな予防法や治療法の開発を目指すとともに、東京から世界へ向けて優れた研究成果を発信し、都民や社会に希望を届けられるよう努めてまいります。

今後とも、皆さまの温かいご支援とご理解を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。

# 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5期プロジェクト研究の1年目を迎える2025年度は、以下の15の研究に取り組んでいます。



野中 隆  
Nonaka Takashi

## ◆ 認知症研究プロジェクト

### 認知症の分子機構解明と新規治療法・予防法の開発

世界的な超高齢化社会の到来により、認知症患者数の増加に伴う医療・介護負担の拡大や社会への影響が懸念されていますが、その根本的な治療薬はありません。

当プロジェクトでは、様々な認知症の発症に関する分子機構を解明し、それに基づく新規治療法および予防法の開発基盤を構築します。発症原因と考えられるタンパク質凝集体の構造解析に取り組むとともに、疾患病態を再現するモデルを作製し、そのメカニズムの解明や新規治療法・予防法の確立を目指します。



西村 幸男  
Nishimura Yukio

## ◆ 脳機能再建プロジェクト

### 中枢神経機能再建法の開発と実践

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

### こどもの脳の疾患克服のためのコンソーシアム

子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います。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。



新井 誠  
Arai Makoto

## ◆ 統合失調症プロジェクト

### 統合失調症の原因究明と予防・治療法の開発

統合失調症は、患者さんとご家族の暮らしに大きな影響を及ぼす心の病であり、本邦での患者数は約80万人におよびます。しかし、その分子機序は未解明のままであり、根本的な治療法や予防法が確立されておりません。当プロジェクトでは、思春期の糖化・酸化ストレスが発症を引き起こすメカニズムを解明し、より有効な統合失調症の予防・治療戦略の確立を目指します。



宮川 卓  
Miyagawa Taku

## ◆ 睡眠プロジェクト

### 睡眠障害の多層的病態解明と診断・治療基盤の確立

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、よくわかっていないません。

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。



池田 和隆  
Ikeda Kazutaka

## ◆ 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。



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。



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がん治療への応用

世界では年間 1,000 万人ががんにより亡くなっていますが、画期的ながん治療法が強く求められています。近年、抗体や、それを発現する CAR-T 細胞はがん治療において高い有効性を示し、医薬品として大きな成功を収めています。しかし、がん細胞が特異的に発現する抗原の種類は限られており、新規の抗体医薬品を開発することは年々困難になってきています。そこで当プロジェクトでは、がん細胞が特異的に発現する新規がん抗原を独自技術によって発見し、それに対する抗体および CAR-T 細胞を開発します。そして、これらの医薬品のがん治療・診断における効果を検証します。このプロジェクトを通じて、これまで有効な治療薬が存在しなかったがんに対し、新たな治療選択肢を創出することを目指します。



笹沼 博之  
Sasanuma Hiroyuki

## ◆ 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の解明

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とそれに対する生体防御機構を明らかにします。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

### 難聴遺伝子の機能解明に基づく治療法の開発

難聴は生活の質に大きな影響を与え、認知症や心理社会的疾患の危険因子となることも知られています。難聴の原因は様々ですが、遺伝子異常が大きな要因となることが明らかとなっており、新たな治療法として遺伝子治療が大きな注目を集めています。

当プロジェクトでは、難聴の発症に関与し、その進行を早める遺伝子、難聴の発症・進行を抑える遺伝子に着目し、それらの分子機能と効果に基づいた汎用性のある遺伝子治療法の開発を目指します。



齊藤 実  
Saitoe Minoru

## ◆ 高次脳機能プロジェクト

### 微小脳アルゴリズムから解き明かす脳高次機能共通原理

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い、哺乳類ではまだ見つかっていない学習や精神神経疾患のメカニズムを発見していきます。



丸山 千秋  
Maruyama Chiaki

## ◆ 脳神経回路形成プロジェクト

### 神経回路の構築原理から解き明かす脳発達学フォアフロント

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。



宮岡 佑一郎  
Miyaoka Yuichiro

## ◆ 再生医療プロジェクト

### iPS 細胞の改変による遺伝性疾患の治療法開発

体のあらゆる細胞になることができる iPS 紹介は、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 紹介が持つ遺伝情報を操作し、疾患の治療により適した iPS 紹介の作製や、疾患が起きる仕組みの解明を目指します。また、iPS 紹介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ます。



吉種 光  
Yoshitane Hikari

## ◆ 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。



山野 晃史  
Yamano Koji

## ◆ 品質管理プロジェクト

### 細胞内品質管理による生体恒常性維持の分子機構

細胞内には、オルガネラという膜で囲まれた構造体が存在し、我々の生命活動を支えています。近年、オルガネラの品質の低下や品質管理システムの破綻が、老化や神経疾患発症の原因になることがわかつきました。高齢化社会を迎えた我が国にとって、その病態の根本的原因を正しく理解することは極めて重要です。当プロジェクトでは、生体内の恒常性を維持する分子メカニズムの解明を通して、健康科学の発展に寄与していきます。

## 研究室・研究グループ

### 蛋白質代謝研究室

吉田 雪子 Yoshida Yukiko

#### タンパク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。当研究室では、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。

### 脳代謝制御グループ(フロンティア研究室)

平井 志伸 Hirai Shinobu

#### 生理的・病態状況下における脳内代謝機構の解明

私達は、特に脳内代謝機構に着目し、脳の難病に対する発症予測、予防、治療法の開発に挑戦しています。予防が困難な遺伝性の代謝性脳症に対しては新しい治療法の開発を目標とし、統合失調症、双極性障害、うつ病といった精神疾患については、発症予測と予防法の開発に重点を置いています。病態理解のため、組織透明化技術、空間トランск립トーム解析、ファイバフォトメトリー、バイオセンサーなどの先端技術を駆使し、遺伝子・分子・細胞・組織・個体レベルにわたるマルチスケールなアプローチを展開しています。

### 免疫医薬グループ(フロンティア研究室)

鈴木 輝彦 Suzuki Teruhiko

#### 免疫医薬の研究開発プラットフォーム創出とその利用

私達の体が持つ免疫系の機能を利用した医療・医薬品である免疫医薬は、基礎医科学の進歩に伴って近年急速に開発が進められており、いま最も発展が期待されている医薬の一つです。当グループは、免疫医薬の研究開発プラットフォームとして、ヒト型の抗原提示を再現する動物の創出を進めており、これをを利用してがんや感染症などの疾病を治療・予防する免疫医薬の開発に貢献していきます。

# 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 川路 英哉

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。



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、疫学的な見地によるうつ病研究、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）など難病療養者の方の経過とともに歩みながら、未知の症状や生活障害に対する看護ケア開発と療養環境システムの構築、そして社会実装に資する研究活動を推進しています。新たな治療法が少しずつ拓けている今、先人が築いたものを受け継ぎ、新しい課題に対峙しながら、難病療養者が生きやすい社会を目指すことで、誰にとっても生きやすい社会につなげていきます。

## 感染症医学研究センター

センター長 正井 久雄 (所長兼務)

パンデミックを引き起こす可能性のあるウイルス感染症の感染分子機構および免疫制御機構に焦点を当て、治療薬や汎用型ワクチンの開発に繋がる研究を展開します。また、東京都健康安全研究センターや都立病院等と連携し、感染症医学研究を推進します。



ユニットリーダー  
**安井 文彦**  
Yasui Fumihiko

### ◆ 感染制御ユニット

これまで知られていなかった新興感染症や再び流行している再興感染症が世界各地で発生し、公衆衛生上の大きな問題となっています。このような状況を踏まえ、制御法が開発されていない難治性ウイルス感染症を中心に、病原体の特性、宿主との相互作用、免疫応答などを解明し、新たな予防法や治療法の開発に繋がる研究を行うことで感染症対策に貢献することを目指しています。



ユニットリーダー  
**山根 大典**  
Yamane Daisuke

### ◆ 免疫制御ユニット

予測困難な新型ウイルス感染症の流行に備えるためには、危険度の高いウイルスの感染メカニズムの理解に加えて、幅広いウイルスに対し抑制効果を発揮する創薬標的を見出す必要があります。当ユニットでは、体に備わっている「自然免疫」による感染排除の仕組みから創薬ヒントを得ることで、広範なウイルスに有効な治療薬の開発を目指します。また、重点感染症に指定されている手足口病ウイルスに対する予防ワクチンの開発を進めます。

### もっと詳しく知りたい！

各プロジェクトの研究内容をより分かりやすく、イラストや画像を用いて研究の方法や成果を紹介しています。

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



# 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 西村 幸男

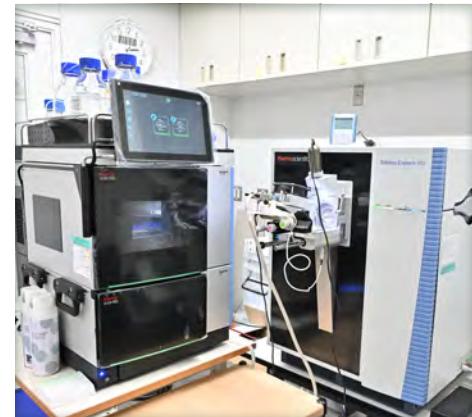
高度な専門技術の提供やノウハウの集積を行う支援部門を設置し、研究活動を支援しています。

### ◆ 動物実験開発室

- ・実験動物の飼育管理
- ・遺伝子改変動物の作製

### ◆ 研究技術開発室

- ・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安全対策の下で管理
- ・シンポジウム等の写真撮影・録画、および研究成果発表に使用するイラストや動画の作製支援
- ・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



## 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（特許権等の取得）を行い、企業等にライセンスすることにより研究成果の都民への還元を進めるとともに、企業との共同研究等による産学公連携も推進しています。

- ・研究成果の権利化（特許権等の取得）
- ・国内外の商談会への出展やパートナーリングを通じた、製薬企業やバイオベンチャー等への特許権等のライセンス（実施許諾）
- ・研究成果有体物についての国内外のアカデミアや民間企業での活用推進（使用許諾）
- ・製薬企業やバイオベンチャー等との共同研究・受託研究などの産学公連携の推進
- ・研究員による製薬企業やバイオベンチャー等への技術指導のついて調整
- ・東京都病院機構やスタートアップ戦略推進本部との連携による実用化促進



## 病院等連携支援センター

センター長 原田 高幸

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

- ・都立病院等との共同研究への支援（病院等連携研究推進費支援）
- ・TMEDフォーラム、都立病院機構との連携研究セミナー等を通じた連携の推進

### ◆ 分子病理・ヒストロジー解析室

- ・分子病理解析 神経・精神疾患の患者脳を活用し、組織学、生化学、超微細形態および分子発現解析による疾患の分子メカニズム解明
- ・ヒストロジー解析支援 組織標本作製および技術指導、電子顕微鏡解析などによる都医学研プロジェクト研究や病院連携研究の支援
- ・脳神経病理標本ライブラリ 約5000例におよぶ人脳病理標本の保管・管理
- ・脳神経病理データベース 人脳病理標本をデジタル化しデータベースを構築。医学部生の教育ツールとして運用。



## 体内時計の正確なカウントに重要なリン酸化修飾部位を発見

概日時計は睡眠・覚醒など毎日24時間周期で繰り返す生理機能リズムを生み出すため、概日時計の乱れは高血圧や糖尿病、心臓疾患など、様々な疾患の原因となります。今回、培養細胞を用いたノックアウトレスキュー実験系と数理モデルを用いたシミュレーションを組み合わせることによって、概日時計の中心因子である CLOCK と BMAL1 タンパク質の周期決定に重要なリン酸化修飾部位の同定と、その分子メカニズムを明らかにしました。

## 発生期大脳皮質で移動ニューロンはADAMTS2プロテアーゼを分泌して神経細胞移動を制御する

哺乳類の大脳新皮質は6層構造になっており、サブプレート (SP) 層はその最深部に位置するニューロン層です。これまで SP 層に豊富に存在するコラーゲン、フィブロネクチンやプロテオグリカン等の細胞外基質 (ECM) の役割や重要性は不明でしたが、今回新生移動ニューロンが、メタロプロテアーゼである ADAMTS2 を分泌し、SP 層直下にてバーシカンや LTBP1 等の ECM を分解することによって TGF- $\beta$  を活性化し、移動モードの変換を促すことを発見しました。

## 思春期にヤングケアラーの状態が長く続くと精神的な不調を抱えやすくなることを確認

東京ティーンコホート調査のデータを用いて、10歳～16歳の間にヤングケアラーに関する調査を行ったところ、思春期にヤングケアラー状態が長期間続くと、精神的な不調を抱えるリスクが高まることを確認しました。また、10歳～16歳の間に、親や祖父母、病気の親戚を長期間ケアしている若者は、ケアをしていない若者に比べて精神的な不調を抱えやすく、特に 14 歳～16 歳の間でヤングケアラー状態が継続していると、自傷行為や希死念慮を持つリスクが高まることを明らかにしました。

## 糖タンパク質の新規ユビキチン化機構の発見

生命維持に必須なプロテアソームの発現調節を担う糖タンパク質 Nrf1 が、通常とは異なるユビキチン化を受けることを発見しました。この場合、ユビキチンはリジンではなく糖鎖近傍のセリンやスレオニン、N- アセチルグルコサミンに結合し、複雑に分岐した安定なユビキチン鎖が形成されます。この特異なユビキチン化により Nrf1 が不活性化され、プロテアソームの活性調節が障害されます。これが、希少な遺伝疾患である NGLY1 欠損症の発症原因と考えられます。

## 最新の研究成果

2024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。

## 神経変性疾患における前例のないヘテロ型アミロイド構造

神経変性疾患では、特定のタンパク質が決まった折りたたみ構造をとり、アミロイド線維として脳内に蓄積するのが特徴です。これらは神経変性の原因と考えられ、診断や治療に重要です。これまでいくつかの疾患の線維構造がクライオ電顕解析により解明されていますが、すべて単一タンパク質からなるアミロイド線維でした。今回、C 型 FTLD-TDP 患者脳から線維を調製、その構造解析を行い、ANXA11 と TDP-43 の異種タンパク質からなるヘテロ型アミロイド線維構造を明らかにしました。

## セロトニン神経の軸索分枝形成を調節するメカニズムを通じた、うつ・不安状態の誘発

マウスを用いた研究により、慢性的なストレスがうつや不安状態を引き起こす新しいメカニズムが見つかりました。慢性的なストレス下では、マウス脳内 Neuritin が減少し、セロトニン神経の軸索分枝形成低下と、うつ・不安様行動が観察されました。人為的に Neuritin を増やすとストレス負荷下でも、軸索分枝の減少と、うつ・不安症状は見られませんでした。すなわち、Neuritin によるセロトニン神経軸索分枝形成の制御が、うつ・不安状態の誘発に関与する可能性が示唆されました。

## 無意識的な反射を予測して、身体の動きを制御している

私たちが手でカップを取りように身体を動かす時、脳からの指令だけでなく、筋肉や皮膚からの信号が脊髄を通じて生じる「脊髄反射」が身体の動きを支えています。これまで、脳がどのように身体の動きを意識的にコントロールしているのかは不明でしたが、脳の「一次運動野」が脊髄反射のタイミングや影響を事前に計算して、身体の動きを効率的かつ正確にコントロールしていることがわかりました。

## 巨細胞性動脈炎に関する新たな遺伝子群を特定し、その責任細胞である多核巨細胞の特徴を解明

原因不明で治療法が確立されていない指定難病「巨細胞性動脈炎」において、血管損傷やその応答に関わる特定の遺伝子群が発見していることを初めて明らかにしました。また、この疾患の特徴でもある多核巨細胞にはマクロファージや破骨細胞に関連する遺伝子群が発見していること、巨細胞性動脈炎に関する遺伝子群の一部は他の肉芽腫性炎症疾患でも共通していることを突き止めました。この成果は、本疾患の発症・機序の詳細な解明や、新たな治療法・診断法の開発へ寄与することが期待されます。

# 公益財団法人 東京都医学総合研究所 組織図



**TMiMS** 公益財団法人  
**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  
 電話 03-5316-3100(代表)  
<https://www.igakuen.or.jp>

