

都医学研 NEWS

Oct. 2014 No.015

CONTENTS

◆ 特集	1
・ 認知症、神経疾患克服への取り組み	
◆ 研究紹介	4
・ がん代謝における mTOR 複合体 2 の役割について	
・ 脂肪細胞から分泌される脂質代謝酵素による肥満の新しい調節機構の発見	
・ パーキンソン病モデルにおけるアディポネクチンの治療効果について	
◆ 開催報告	7
・ 延世大学と研究交流の包括覚書を締結	
・ 非侵襲的人工呼吸療法 (NPPV療法)	
- 神経・筋疾患におけるNPPV・日常生活管理の留意点 -	
・ 夏のセミナー	
・ 第2回・第3回都民講座	
◆ お知らせ・編集後記	12

認知症、神経疾患克服への取り組み



認知症・高次脳機能研究分野長
長谷川 成人

はじめに

昨年12月イギリスのキャメロン首相の呼びかけで、主要8力国の世界認知症サミット(G8認知症サミット)が開催されて話題になりました。世界の認知症患者数がおよそ3,560万人、2050年には3倍の1億1,540万に増えると予測されていることが背景にあります。医学研でも認知症国家戦略に関する国際政策シンポジウムサミットなどを実施し認知症対策に取り組んでいますが、飛鳥井副所長と私の二人が英国大使館に招集され、G8サミットに向けた議論に参加しました。世界的規模でその対策を真剣に考えなくてはいけない時がきていると実感しました。

認知症の種類と病態

認知症といってもその中身は様々ですが、アルツハイマー病、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症などは、神経細胞が原因不明の代謝障害をおこして変性する有効な治療薬がない認知症です。アルツハイマー病は記憶に関わる海馬や、感覚情報等を整理・統合して高次の判断を行う大脳皮質連合野の神経細胞が徐々に死んでいく病気で、神経細胞の中にタウと呼ばれるタンパク質が蓄積する異常を伴います。一方、レビー小体型認知症は、手足の震えや歩行障害などに加え、「そこに人がいる」といったよう

な幻視を見ることが多い認知症で、 α シヌクレインというタンパク質が細胞内に蓄積します。また、前頭側頭葉変性症は、ヒト脳で最も発達している前頭葉が冒されることにより、性格が変わったり、自分勝手な行動をとったり、言葉の意味が分からなくなったりする病気で、TDP-43というタンパク質が細胞質内に蓄積するのが特徴です。

認知症の新しい考え方

ドイツの神経病理学者らの解析から、これらの異常タンパク質が蓄積する細胞で変性が強いこと、またその病変の広がりや症状の程度が強く相関することが示されていました。しかしながら、細胞の中の病変がどうして広がるのか、何らかのウイルスの関与を示唆する人はいましたが、深く考える研究者はいませんでした。なぜなら、細胞膜で包まれた大きなタンパク質分子がそれを突きぬけて他の細胞に移るということは科学者の常識では考えられないからです。私は今から10年ほど前、あることをきっかけに、その常識では考えられないことが病気で起こっているのではないかと考えました。「何かのきっかけで神経細胞の中に異常タンパク質が生じる。それが正常タンパク質を異常型に変換して増殖し、さらに異常型分子が神経回路などを伝わって他の細胞に広がる。病変分布の違いで症状の違いが生じ、病変が広がることで病気が進行する。」神経細胞が変性する認知症は数ヶ月、数年単位で、確実に病状が進行、悪化しますが、異常タンパク質の伝播を考えるとそれが説明できます。この考えはやはり科学者からはなかなか受け入れてもらえませんでした。しかし最近、動物実験でも実験的証拠が示され大きな注目を集めるようになってきました。

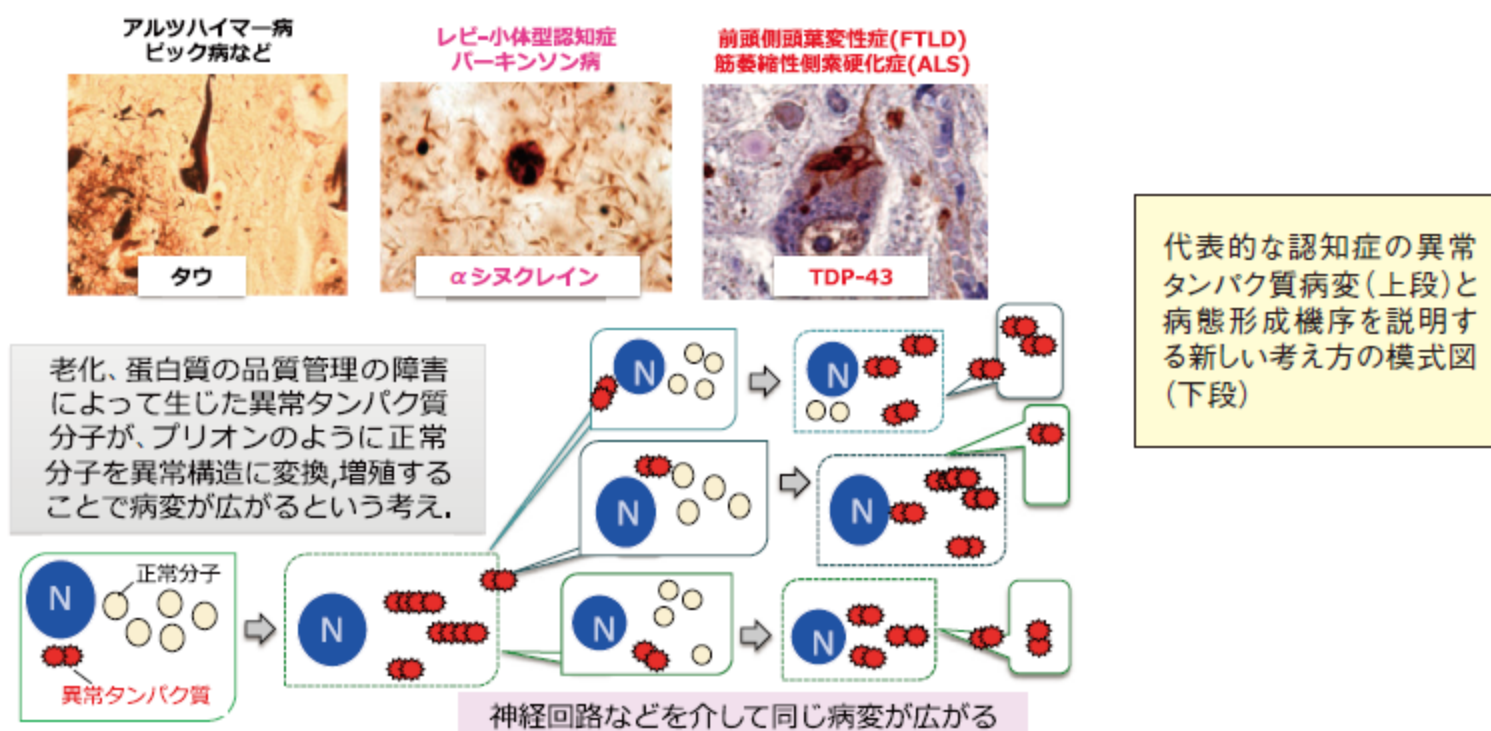
タンパク質が異常型に変換?

前述の「異常タンパク質が正常タンパク質を異常型に変換して増殖する」というのは、実はクロイツフェルト・ヤコブ病や牛海綿状脳症(BSE)の病原タンパク質「プリオン」で提唱された考えと同じです。「プリオン」というのは、

proteinaceousとinfectious を合成した用語で「タンパク質性感染因子」を意味します。米国の神経学者、プルシナー博士が、タンパク質のみで自己増殖し、病気(感染)の原因となるという生物学の常識にない仮説を提唱し、その検証を行うことで1997年にノーベル生理学・医学賞を単独受賞しました。プリオン仮説は、発表当初はもちろんのこと、ノーベル賞受賞後も、「プリオン説はほんとうか？」(ブルーボックス)で福岡伸一さんが述べているよう

に、検証が十分でないと批判されました。1982年の仮説の提唱から32年経ったいま再び、アルツハイマー病などの認知症や多くの神経疾患の病態がこのプリオン説と同じ考えで説明できるという証拠が次々と報告されるようになりました。しかも本家のプリオンの検証実験よりも明確に示されたのです。その実験(私達が行ったもの)をご紹介します。

図1 認知症患者に認められる異常病変

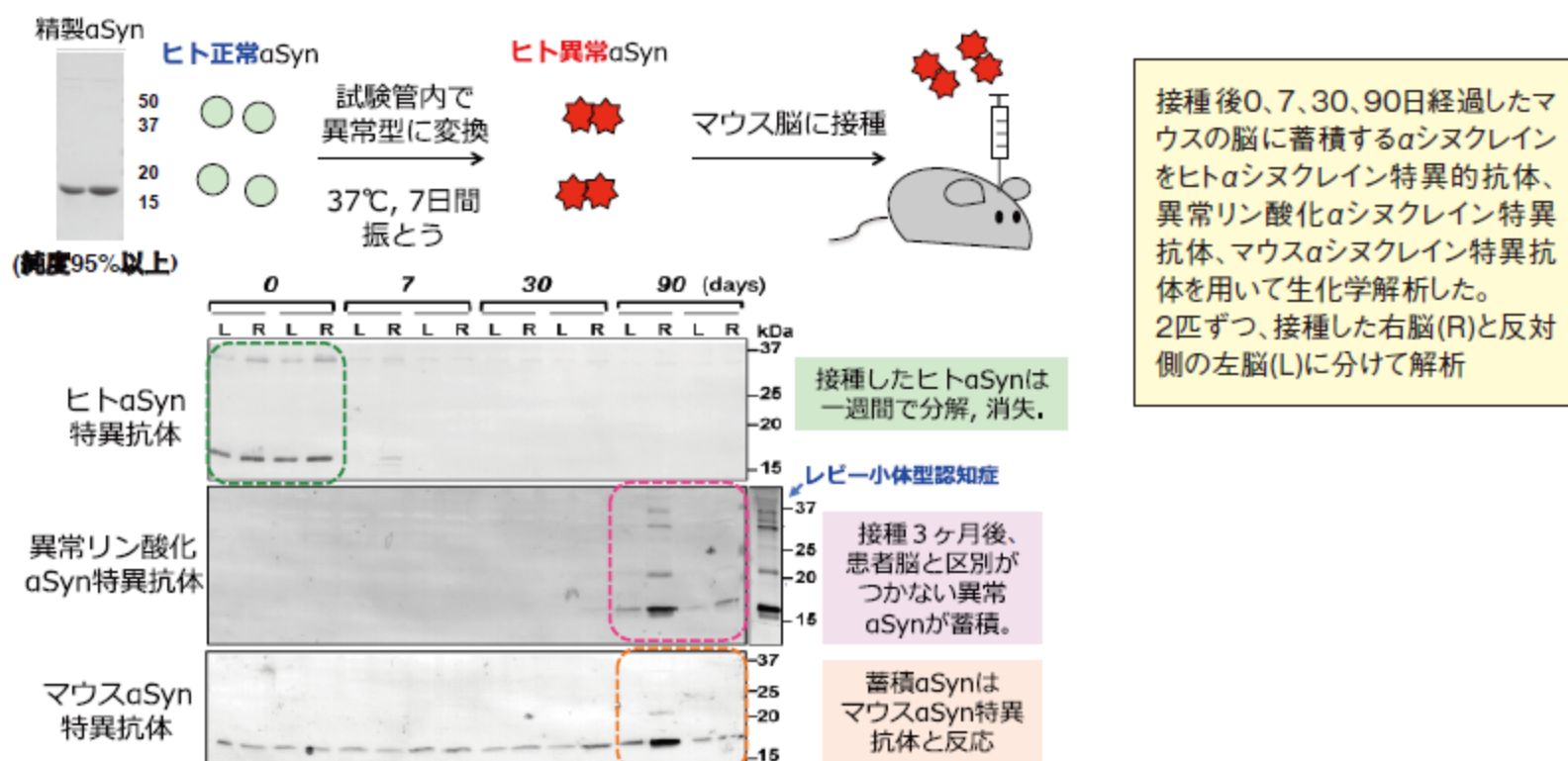


検証実験

レビー小体型認知症はαシヌクレインというタンパク質が蓄積すると述べましたが、同じ病変を普通のマウスで再現することができていませんでした。私達は大腸菌に作ら

せたヒトαシヌクレインを95%以上の純度に精製し、それをマウスの脳に注射するという単純な実験を行いました。正常型ヒトαシヌクレイン(線維化してない可溶性のもの)

図2 異常型αシヌクレイン接種実験の模式図(上段)とマウスの不溶性αシヌクレインの解析(下段)



を注射してもマウスには何の変化もおこりませんでした。ところが、試験管の中で一週間振とうして線維化し異常型に変化させたものを注射したところ、接種後たったの3ヶ月で患者にみられるものと同じ異常 α シヌクレインの蓄積が観察されたのです¹⁾。さらにそれは時間経過と共に線維連絡を介して他の脳の部位に広がることも確認されました。次に接種したタンパク質自体が蓄積したのか、マウス脳の正常 α シヌクレインが異常型に変化して蓄積したのかを特異抗体を用いて調べました。その結果、注入したヒト α シヌクレインは約一週間で分解、消失し、その後1~3ヶ月でマウスの内在性 α シヌクレインが異常型になって蓄積してくることが判明しました。すなわち、ヒト異常型 α シヌクレインをマウスの脳に接種するとマウスの内在性正常 α シヌクレインが異常型に変化して蓄積することが実証されたのです。また接種する場所を変えると全く違った広がり方を示し、接種した場所と線維連絡のある場所に病変が出現すること、広がった場所に関連した症状が現れることも明らかとなりました²⁾。

プリオン病において検証が十分でない先に述べましたが、その理由はプリオンタンパク質が膜タンパク質で、大腸菌での大量調製や精製が難しく、病気の動物由来の脳試料を使わずに、試験管内で正常プリオンを異常型に変換することが困難だったからです。一方、 α シヌクレインは、大量発現、精製、試験管内変換が容易であったため、これが可能となりました。

私達はさらにレビー小体型認知症患者の剖検脳試料に存在する異常型 α シヌクレインを野生型マウスの脳に接種する実験を実施し、同様に病変が出現することを世界で初めて示すことに成功して論文発表を行いました。

プルシナー博士登場

私達が論文を発表して半年以上経った2013年11月、プルシナー博士の研究室から、私達の仕事と似た論文が権威ある米国科学アカデミー紀要に発表されました。 α シヌクレイン過剰発現マウスに多系統萎縮症(α シヌクレインが蓄積する病気)の脳試料を接種すると、異常型 α シヌクレインの病変が早く出現し、運動機能が低下して死に至るという論文です。実はプルシナー博士はプリオン説を提唱した際、プリオン病だけでなく、アルツハイマー病をはじめとする他の神経疾患も同様の機序で起こるのではないかという大胆な考えを述べていました。しかしながら、サルに患者脳試料を接種する実験で発症がおこらなかったことから、この考えは否定されていました。私達はプルシナー博士が研究室を挙げてこの仮説の再検討をはじめたと噂で聞いていましたが、自分たちと同じような論文を発表したのには驚きました。もともと私達が普通のマウスで実証したことを半年遅れで、しかも過剰発現マウスで

再現した形ですので、自分たちの方がかなり先行しているという印象を持ちました。しばらく後、プルシナー博士の秘書から「プルシナー博士がビジネスで日本に行くので、Breakfast meetingを行いたいけど都合はどうか?」というメールが送られてきました。田中所長に相談しましたところ、「滅多にあることではないのでしっかり準備をして行き、証拠写真を撮ってきなさい」と言われ、野中、鈴掛の二人の研究員を連れ立って行きました。ホテルのレストランで朝食を食べながら議論するという本当の朝食会議でしたが、質問したいことや主張したいことを資料にして提示し、ストレートな議論ができました。最後に資料のファイルを欲しいと言われて名刺を差し出されたのでサインを頼むと、丁寧に「Best of luck with your great work, Stan」と書いて下さいました。短い時間でしたが大きな刺激となりました。



おわりに

以上のように、認知症の病原タンパク質が、異常な構造変化してプリオンのように正常分子を異常型に変換して脳内で広がる現象は、ほぼ実証されたといっても過言でないように思われます。最初にどの細胞に、どんなタンパク質が、どのような構造変化を起こすかで、病変の広がりや変性する神経領域がかわり、症状の違いとなってあらわれる可能性が考えられます。しかしながら、どうして細胞から細胞へ伝わるのかなど、未解決の問題があることも事実です。今後、異常タンパク質が広がる機序を解明し、病気の進行を制御する治療薬、治療法開発を進めたいと考えています。

文献

- 1) Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, Mann DM, Hasegawa M. Prion-like spreading of pathological α -synuclein in brain. Brain. 2013 Apr;136(Pt 4):1128-38. doi: 10.1093/brain/awt037.
- 2) Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Kubo M, Shimozawa A, Akiyama H and Hasegawa M. Pathological α -synuclein propagates through neural networks. Acta Neuropathol Comm 2014 Aug 6;2:88. doi: 10.1186/PREACCEPT-1296467154135944.

がん代謝における mTOR 複合体 2 の役割について

英国科学雑誌「Cell Trends in Endocrinology & Metabolism」に病院等連携研究センター・神経病理解析室の増井憲太研究員の研究成果が発表されました。

神経病理解析室 主席研究員 増井 憲太

がん細胞は正常の細胞と異なり、物質の代謝経路を自身に都合の良いように再構成して、過酷な環境下でも生き延びることが知られています。具体的には、解糖系と呼ばれる細胞内の呼吸経路が、通常では酸素が少ない状態で活性化されますが、がん細胞では酸素の濃度に関わらず常にこの経路が活性化され、急速に増殖するために必要な材料およびエネルギーががん細胞に供給されると考えられています。これは、「がん代謝（またはワールブルグ効果）」として知られ、生体に有害である一方、がん細胞の生存には有利に働きます。そこで、がん代謝の仕組みを明らかにしてがん代謝を抑えることで、ヒトの体へ影響を与えることなく、がん細胞のみを殺すことができるような治療法を開発することが、私たちの目指すところです。

私たちのがん代謝研究は、mTOR複合体という分子に注目しています。mTOR複合体は細胞の代謝を調節する中心的な存在であり、mTOR複合体1 (mTORC1)とmTOR複合体2 (mTORC2)に分類されます。これまでの研究により、mTORC1はがん代謝を亢進させる悪玉分子であることが知られています。一方、mTORC2も、がんの成長に必要であるということが報告されていますが、がん代謝との関係はこれまで明らかにされていませんでした。

私たちの研究により、このmTORC2もがん代謝を亢進させる悪玉分子であることが分かりました(文献1)。がん代謝の調節に必要なc-Mycという分子の発現レベルをmTORC2が上昇させることによって、悪性脳腫瘍のがん代謝が促進されることが明らかになりました。また、mTORC2によるがん代謝により、脳腫瘍患者さんの予後が悪くなることも分かりました。これまで、がん代謝を亢進させる因子としてはAKTという分子が知られており、AKTを阻害することでがんを治療しようとする試みが検討されていました。しかし、私たちが発見したmTORC2経路は、このAKT経路とは独立してがん代謝を制御していました。つまり、AKTを抑制することでがん代謝を阻害し、がんを治療しようとしても、がん細胞はmTORC2経路を利用してがん代謝を維持し、生き延びることが分かったのです(図1)。これは、がんが治療に抵抗する仕組みの一つと考えられ、今後克服すべき問題です。

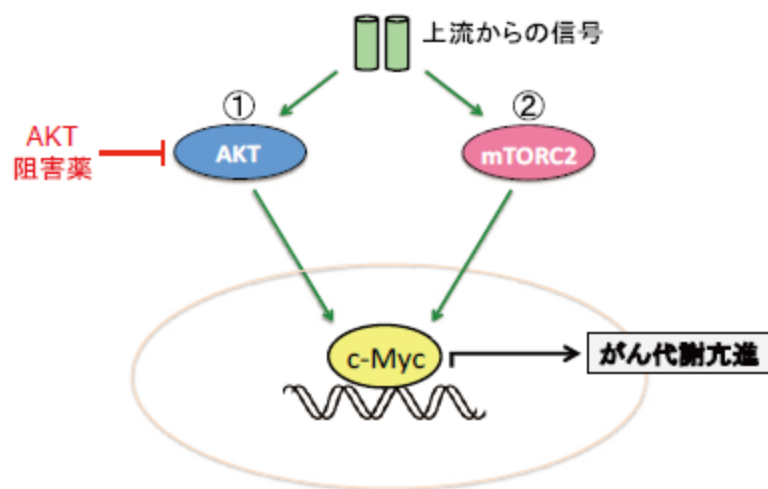


図1:mTORC2はc-Mycを介してがん代謝を亢進する。c-Mycおよびがん代謝は2つの独立した経路により制御される(①、②)。その結果、AKT(①)を標的とする治療はmTORC2経路(②)により迂回され、効果を発揮できない。

続いて私たちは、前述したc-Mycとの関わりを通して、がん代謝におけるmTORC2の様々な役割(解糖系、アミノ酸代謝、脂質代謝、核酸および活性酸素代謝)を説明する総説を執筆しました(文献2)。そこでは、治療が難しい悪性脳腫瘍である膠芽腫(グリオブラストーマ)に特に注目して、がん代謝についてまとめています。近年、DNAの変化によらずに遺伝子の発現を制御するエピジェネティクスという現象が、がんの成長に重要であることが分かってきました。驚くべきことに、mTORC2によるがん代謝は、エピジェネティクスにも影響し、がんの成長を助けることが分かってきました。つまり、がん細胞の生存に必要なあらゆる現象に、mTORC2が関与することが明らかになってきたわけです(図2)。

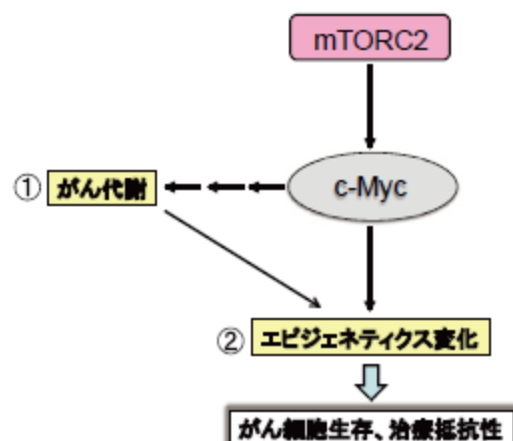


図2:mTORC2はc-Mycを介して、①悪性脳腫瘍のがん代謝亢進、②エピジェネティクス調節による腫瘍化促進、などがんに特徴的な様々な現象を制御している。エピジェネティクスとは、DNA配列の変化を伴わずに遺伝子発現が制御され、さらにその形質が娘細胞および子孫に受け継がれる現象で、近年がんをはじめとする様々な疾患への関与が示唆されている。

がんが活発に増殖する際に細胞内の代謝がどのように利用されているか、ということに関してはまだまだ学ぶべきことが多々ありますが、研究を進めて知識を集積してい

くことで、治療が難しいがんに対しても、がん代謝を標的とする新しい治療法を確立していくことが可能になると考えています。

参考文献

- 1 Masui K, Tanaka K, Akhavan D, Babic I, Gini B, Matsutani T, Iwanami A, Liu F, Villa GR, Gu Y, Campos C, Zhu S, Yang H, Yong WH, Cloughesy TF, Mellinghoff IK, Cavenee WK, Shaw RJ, Mischel PS. mTOR complex 2 controls glycolytic metabolism in glioblastoma through FoxO acetylation and upregulation of c-Myc. Cell Metabolism. 2013 Nov 5;18(5):726-39. doi: 10.1016/j.cmet.2013.09.013.
- 2 Masui K, Cavenee WK, Mischel PS. mTORC2 in the center of cancer metabolic reprogramming. Trends in Endocrinology & Metabolism. 2014 Jul;25(7):364-73. doi: 10.1016/j.tem.2014.04.002.

脂肪細胞から分泌される脂質代謝酵素による肥満の新しい調節機構の発見

米国科学誌「Cell Metabolism」に脂質代謝プロジェクトリーダーの村上誠参事研究員、佐藤弘泰研究員、武富芳隆研究員らの研究成果が発表されました。

脂質代謝プロジェクト 研究員 **佐藤 弘泰**

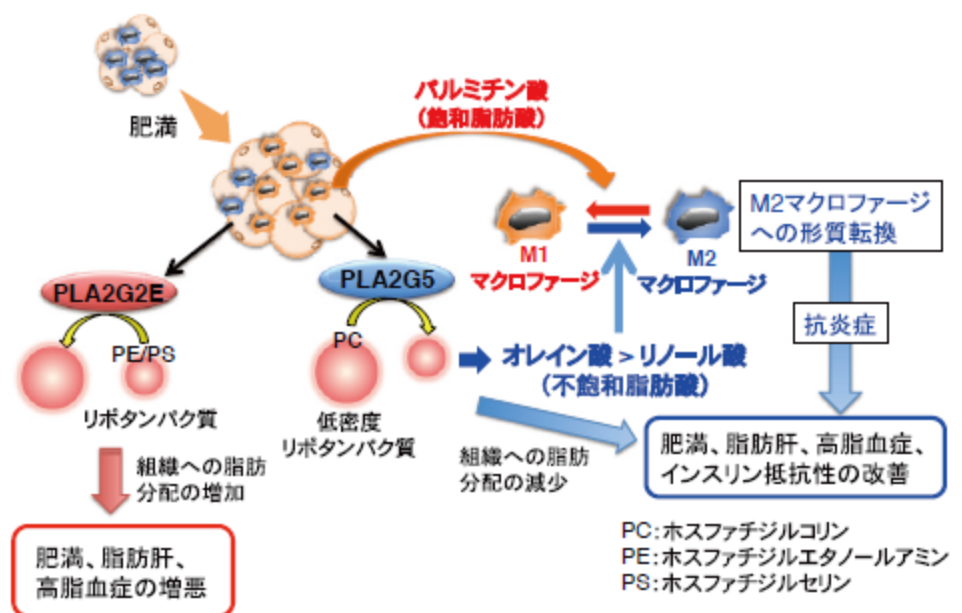
世界的に問題となっているメタボリックシンドロームの病態基盤であるインスリン抵抗性^{*}は肥満に伴うことが多く、組織内に脂質が過剰に蓄積されると脂肪毒性が生じ、小胞体ストレス^{*}や慢性炎症を引き起こしインスリン抵抗性の要因となります。細胞内外における脂質代謝の異常は肥満・高脂血症・インスリン抵抗性などの病態に密接に関与していますが、その全体像は十分には理解されていません。

今回我々は、肥満により発現誘導される2種類の脂質代謝酵素(分泌性ホスホリパーゼA₂)^{*}「PLA2G5」と「PLA2G2E」を見つけ、更にそれぞれの酵素を欠損させたマウスの解析を通じて、この2種の酵素が全身の代謝制御に関わる「メタボリック分泌性ホスホリパーゼA₂」として機能することを発見しました。(図)

高脂肪食を与えたPLA2G5欠損マウスでは脂肪組織において対照マウスよりも脂肪の蓄積が進行し症状が悪化しました。PLA2G5の作用を解明するためにリポミクス(脂質の網羅解析)により分析を行うと、脂肪細胞から分泌されたPLA2G5は血漿LDL^{*}中のリン脂質に作用し、オレイン酸、リノール酸などの不飽和脂肪酸を遊離させました。更にこの不飽和脂肪酸は、飽和脂肪酸(パルミチン酸)による炎症を促進する

M1マクロファージ^{*}の誘導に拮抗し、炎症を抑えるM2マクロファージを優位にさせることを突き止めました。また、PLA2G5がTh2応答^{*}を促進させる機能をもつこともわかりました。一方、高脂肪食を与えたPLA2G2E欠損マウスでは肥満や高脂血症の軽減が見られました。リポミクス解析により、PLA2G2Eはリポタンパク質中に存在するPLA2G5の標的リン脂質とは別の種類の微量リン脂質を分解していることが判明しました。

以上より、PLA2G5はリポタンパク質の主要なリン脂質から不飽和脂肪酸を分離し、肥満に伴う慢性炎症を抑制する役割を持ち、一方、PLA2G2Eはリポタンパク質の微量



リン脂質の量を調節することで脂肪組織や肝臓への脂質の運搬・貯蔵を促進することが明らかとなりました。本研究は、同一細胞より分泌される2種の分泌性ホスホリパーゼA₂の基質特異性の違いが異なる影響を及ぼすことを同一の病態条件で示した初めての成果であると同時に、分泌性ホスホリパーゼA₂によるリポタンパク質の代謝の生理的意義の初めての解明、肥満の新しい制御機構の発見など、脂質生物学および代謝の研究領域に新しい概念を導入するものです。

内臓脂肪組織における分泌性ホスホリパーゼA₂の量や不飽和脂肪酸の量は新しい肥満の診断マーカーとなる可能性があります。また分泌性ホスホリパーゼA₂を標的とした創薬は、新しいメタボリックシンドロームの予防と治療法の開発に繋がることが期待されます。

※インスリン抵抗性：受容体やシグナル伝達系の異常などにより、インスリンの血糖値低下作用が効きにくい状態。

※小胞体ストレス：細胞内に網目状に連なる膜性の袋状器官（小胞体）に異常なタンパク質等が蓄積され細胞に悪影響を与える。

※分泌性ホスホリパーゼA₂：リン脂質を分解して脂肪酸を遊離させる酵素の一群。

※LDL：低比重リポタンパク質。中性脂肪およびコレステロールを運搬する血漿中の粒子。

※M1マクロファージ：肥満において脂肪組織で増加する免疫細胞（マクロファージ）の一集団で脂肪組織の慢性炎症を増悪する役割をもつ。

※M2マクロファージ：脂肪組織に構成的に存在するマクロファージの一集団で脂肪組織の慢性炎症を抑制する役割をもつ。

※Th2応答：リンパ球の一種であるT細胞のうち、Th2サイトカインと呼ばれるタンパク質を分泌する細胞（Th2細胞）が関わる免疫反応。アレルギー反応の悪化に関わる一方で、炎症性M2マクロファージを誘導することにより肥満や動脈硬化を抑制する。

参考文献

Sato H, Taketomi Y, Ushida A, Isogai Y, Kojima T, Hirabayashi T, Miki Y, Yamamoto K, Nishito Y, Kobayashi T, Ikeda K, Taguchi R, Hara S, Ida S, Miyamoto Y, Watanabe M, Baba H, Miyata K, Oike Y, Gelb MH, Murakami M.

The adipocyte-inducible secreted phospholipases PLA2G5 and PLA2G2E play distinct roles in obesity.

Cell Metab. 20, 119-132 (2014). doi: 10.1016/j.cmet.2014.05.002

パーキンソン病モデルにおけるアディポネクチンの治療効果について

米国科学誌「Annals of Clinical and Translational Neurology」にパーキンソン病プロジェクトの橋本款副参事研究員、関山一成研究員らの研究成果が発表されました。

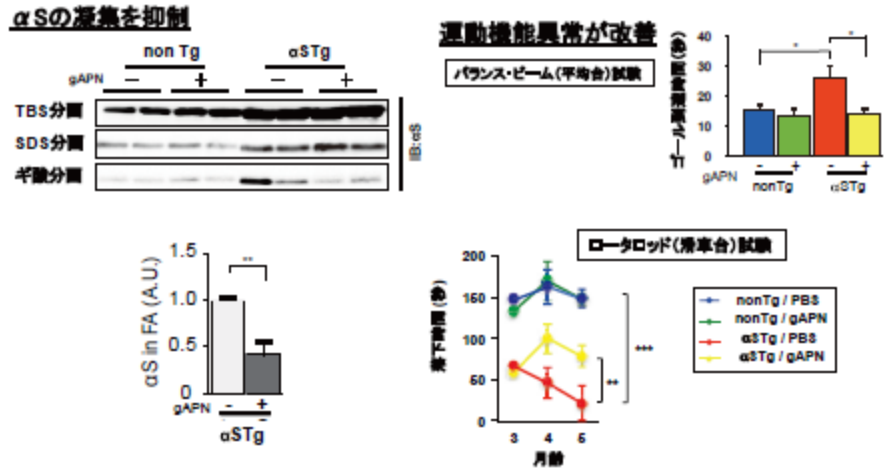
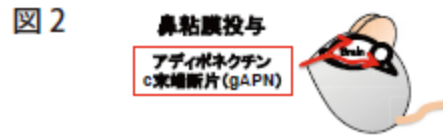
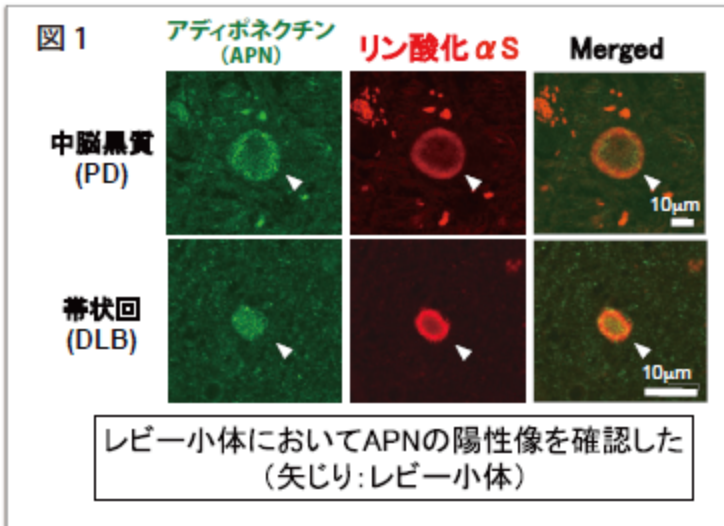
パーキンソン病プロジェクト 研究員 関山 一成

パーキンソン病は臨床的に、安静時振戦（ふるえ）、筋強剛^{*}、寡動（動きが鈍くなる）および姿勢反射障害^{*}などパーキンソニズムとよばれる運動機能障害がみられます。病理学的には、中脳黒質（中脳の一部を占める神経核）のドパミン神経における α -シヌクレイン（ α S）の蓄積・凝集、それに伴うドパミン神経の変性・脱落や、レビー小体とよばれる細胞内封入体（異常物質の集合体）の形成を特徴とする神経変性疾患です。パーキンソン病は、その大部分が高齢者に発症し、高齢化が進む現代社会において患者数は増加し、その莫大な医療費や介護に伴う支出は大きな問題となっています。しかし、現状では有効な予防法や根治療法は無く、その開発は医学研究の急務の一つと言っても決して過言ではありません。

近年、多くの研究により、2型糖尿病や動脈硬化などの生活習慣病が神経変性疾患に対して危険因子となることが分かってきました。また、蛋白分解系やミトコンド

リアの異常などの様々な病態が、2型糖尿病と神経変性疾患との間で類似することも明らかになってきました。これらのことから、私達は、パーキンソン病などの神経変性疾患と2型糖尿病や動脈硬化との間に共通の治療ターゲットが存在するのではないかと考え、抗糖尿病・抗動脈硬化因子として知られているアディポネクチン（APN）に着目しました。

パーキンソン病および、その近縁疾患（シヌクレイノパチー）であるレビー小体型認知症（DLB）の患者様の死後脳をアディポネクチンに対する抗体を用いて免疫染色した結果、レビー小体の位置にアディポネクチンの染色像が重なることから（図1）、アディポネクチンがシヌクレイノパチーの病態に関与している可能性が示唆されました。そこで、シヌクレイノパチーに対するアディポネクチンの効果をシヌクレイノパチーモデルで確かめました。 α -シヌクレインを発現させた培養細胞（B103神経芽細胞）



において、アディポネクチンは代謝制御において重要な役割を担っているAMPキナーゼを活性化させることで、 α -シヌクレインの凝集を抑制しました。また、様々な神経毒性に対しアディポネクチンが神経保護的に作用することがわかりました。さらに、 α -シヌクレインを発現したトランスジェニックマウス(α STg)に対して、アディポネクチンを長期間鼻粘膜投与することにより、 α -シヌクレインを発現したマウスの神経病理や運動機能試験の成績が有意に改善する事を観察しました(図2)。

本研究により、マウスモデルに対するアディポネクチンの投与によって、 α -シヌクレインの凝集や運動機能障害が抑制されるなど、アディポネクチンがシヌクレイノパチー病態を改善することが示されました。今後、アディポ

ネクチンの抗神経変性作用の詳細なメカニズムを解明し、近い将来、パーキンソン病やレビー小体型認知症などの予防、あるいは根治療法の開発に繋がることが期待されます。

※筋強剛:筋肉が強張ってスムーズな動きができなくなる
 ※姿勢反射障害:姿勢を変えたり、元の姿勢に戻ることが困難になる

参考文献
 Sekiyama K, Waragai M, Akatsu H, Sugama S, Takenouchi T, Takamatsu Y, Fujita M, Sekigawa A, Rockenstein E, Inoue S, La Spada AR, Masliah E, Hashimoto M. Disease-Modifying Effect of Adiponectin in Model of α -Synucleinopathies. Ann Clin Transl Neurol. 2014 Jul 3;1(7):479-489. doi:10.1002/acn3.77

●開催報告●

■共同研究開発加速のため

延世大学と医学研は「研究交流の包括覚書」を締結しました



(左側写真:田中啓二所長(左)と、Hyun Yoon Shin副学長(中央)、Young Guen Kwon教授・学部長(右))

去る6月19日、韓国の延世大学において、「延世大学BK21PLUS *・医学研ジョイントシンポジウム」が開催されました。第一部「タンパク質の構造と動的なネットワーク」



では、当研究所の田中啓二所長が「脊椎動物の胸腺プロテアゾーム;CD8+ T細胞の分化における役割」と題して、特別講演を行いました。第二部「脳疾患における分子基盤」

では、糸川参事研究員が「精神疾患における新たな概念：カルボニルストレス誘導性統合失調症—精神症状を持つGlyoxalase I 欠損症の家系」と題して、新規性に富んだ素晴らしい講演を行なったほか、認知症プロジェクトの長谷川参事研究員ら5名の研究員が講演をしました。

この延世大学とのジョイントシンポジウムを機会に、延世大学のBK21PLUS Initiative for Biology Function & Systemsと、当研究所は、将来的な研究体制の関係強化を視野に入れ、「研究交流の包括覚書」(MOU: Memorandum of Understanding)の締結を行いました。

共同の教育および研究活動を行い、研究所見、傾向等に関する情報交換、共同研究、講義、および協議のための研究者の分担、セミナー、シンポジウムおよび学会へ

の参加、学問的資料、発表および他の情報の交換等により、研究活動の協力体制を推進することが目的です。両組織にはこれらの活動に伴う情報の共有の際は守秘義務が課されており、12か月毎に内容の見直しや終了が可能であるという内容になっています。

今後、医学研も国際化の中で各国の研究者、研究施設と本件のような「研究交流の包括覚書」を交わしていくことは、国際間の共同研究をアピールするためにも非常に重要な課題であるといえます。

*BK21plus:生物学を中心に優秀な頭脳の研究者を育てるための 韓国の国家プロジェクト

■都立府中キャンパスにおける病院等および地域連携 教育講演会の報告

—神経・筋疾患における非侵襲的人工呼吸療法・日常生活管理の留意点—

講師：国立病院機構八雲病院 石川 悠加

本年6月20日の夕方、東京都立多摩総合医療センター講堂において、都立神経病院と当研究室との共催で(後援:都立多摩総合医療センター、小児総合医療センター、都立府中療育センター)教育講演会を実施しました。非侵襲的人工呼吸療法は、鼻や口にマスクを装着するあるいはマウスピースをくわえるなどによって人工呼吸・補助を行う方法で、気道分泌物の管理方法、また食物や水分を呑み込む嚥下機能、肺の状態、他の病状に応じて適正な機種を選定し呼吸設定を行うこと、個々の病状と日常生活活動に応じたインターフェイス(マスクなど)を使用すること、などに多様性があり、神経・筋疾患医療・在宅医療の現場では、その実施法・管理法が充分には普及しておらず、個々の現場で苦慮しているのが現状です。

本講演会では、都医学研・副所長新井信隆先生がご挨拶を、また神経病院・部長川田明広先生が座長をお引き受けくださり、多摩地区および特別区にある訪問看護ステーションや診療所、保健所等から約40名、都立神経病院等キャンパス内から10数名の方がともに集い、この道の権威

でいらっしゃる石川先生のお話を伺いました(写真1、2)。

写真3は、電動車椅子チームメンバーの中坪勇祐氏です。中坪氏は、24時間の非侵襲的人工呼吸療法を鼻マスクで実施しながら、わずかに動く指で電動車椅子を操作し、足元につ



写真3

けた“フットガード”で直径32.5cmのサッカーボールを操り、ゴールをめざして時速6kmでコート内を走りまわります。この活動を可能にするためには、病状に応じた呼吸設定の変更や栄養管理などの専門医療が、加えて、視野が妨げられない鼻マスク、高速で走り、ぶつかったときも人工呼吸器が落下しないような工夫、などが必要となります。中坪氏も、演者石川先生からの助言を受けておられるおひとりです。

個別性と専門性の高い安全な先駆的な非侵襲的人工呼吸療法についてのご講演から多くのことを学ばせていただき、石川先生に心より感謝を申し上げる次第です。



写真1

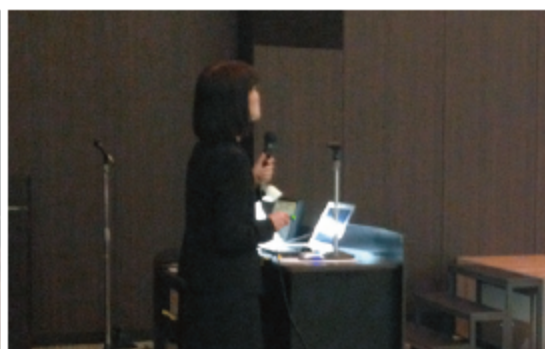


写真2

さて、府中キャンパスは、都立病院のなかで最大の神経・筋疾患医療拠点といっても過言ではありません。そして都医学研は、旧神経研時代から引き続き、府中キャンパスの医療機関、あるいは地域の支援機関と多くの連携研究を実施してきましたし、現在も実施しています。様々な連携活動のなかで、いち早く把握された課題をテーマとしたこのたびの教育講演会は、専門医療・研究拠点として

の学びの機会となったばかりでなく、府中キャンパスから地域の支援機関に向けて最先端の専門医療について発信する機会ともなりました。こういう企画が、思いついたときにいつでも簡単に自由に実施できる、そういったしくみづくりが、今後とても必要なのではないかと感じました。

(神経変性病理プロジェクト 難病ケア看護研究室
小倉朗子・中山優季・原口道子)

■ 都医学研夏のセミナー

当研究所では、毎年夏期に保健師や医師、研究者、学生等を対象に4~5日間のセミナーを行っています。今年は下記のとおり3つの講座を開催いたしました。

臨床教育コース「神経病理ハンズオン」

神経病理解析室 新井 信隆

平成26年7月28日から31日まで、受講者7名を迎えて夏のセミナー・神経病理ハンズオンを行いました(ハンズオンとは、実際に手に取って学習する、という意味です)。受講者は病理医、神経内科医、監察医、歯学部生であり、比較的若い受講者が多かったですが、生涯学習を兼ねて受講されたベテラントクターも居られました。実習形式はヒト脳神経疾患の病理標本を実際に検鏡しながら、病気の成り立ちや診断法を学習するものです。講師は筆者の他、こどもの脳プロジェクトリーダーの林雅晴研究員、4月に神経病理解析室に赴任したばかりの増井憲太研究員が務めました。

昨年から新たに、供覧症例のガラス標本を高精度ス

キャナーで取り込んだデジタルデータを閲覧しながら顕微鏡を観察する方法を導入しましたが、今年も、さらにデータ数を増やして、アナログ実習(顕微鏡観察)とデジタル実習(パソコンモニター観察)を同時平行させる研修形式を取り入れました。そのため、4台のマルチモニター、ディスカッション顕微鏡、12台の顕微鏡を配置し、さらには、脳神経病理データベースの中に、受講者のための自己学習ルームを作成して個別アカウントを発行するなど、画期的な実習を行うことができたと考えています。このような取り組みにより、専門性に磨きかけたドクターが世の中に多く輩出することを願っています。

睡眠研究における実験解析技術の習得

睡眠プロジェクト 児玉 亨

本年度も7月28日から7月31日までの4日間にわたり睡眠研究に関する基礎技術を習得するためのセミナーを実施しました。脳波測定・解析という生理学的手法は睡眠研究を進める上で基本となるのですが、実は遺伝子改変動物の表現型を調べるなど、他の分野でも要求が増えてきています。しかし、近年の研究手法の変化により体系的研修を受ける機会が少なくなっているのもまた事実です。そこで日本睡眠学会からの後援も受け、睡眠科学を目指す学生・若手研究者にとどまらず多くの方々に睡眠覚醒判定の標準となる手法を体験してもらう機会を提供できればとセミナーを開催しました。

今回は昨年度の睡眠技術に関するセミナー計画をた

たき台に、できるだけ参加者自身で手を動かして体験してもらおうという点を重視し、実習に時間配分を多くとりました。



今年も定員いっぱいの6名の参加者があり、開催責任者としてはしっかりとした手応えを感じております。4日間という短い期間のためかなりタイトなスケジュールでしたが、外部からの支援もあり、参加者の方々には睡眠研究の

基礎に関していくつかの重要なポイントをお伝え出来たと確信しております。来年以降も状況が許す限り基礎研究を考えている研究者の要望に添った形で同様のセミナーを続けていきたいと考えています。

神経系への遺伝子導入

神経細胞分化プロジェクト 岡戸 晴生

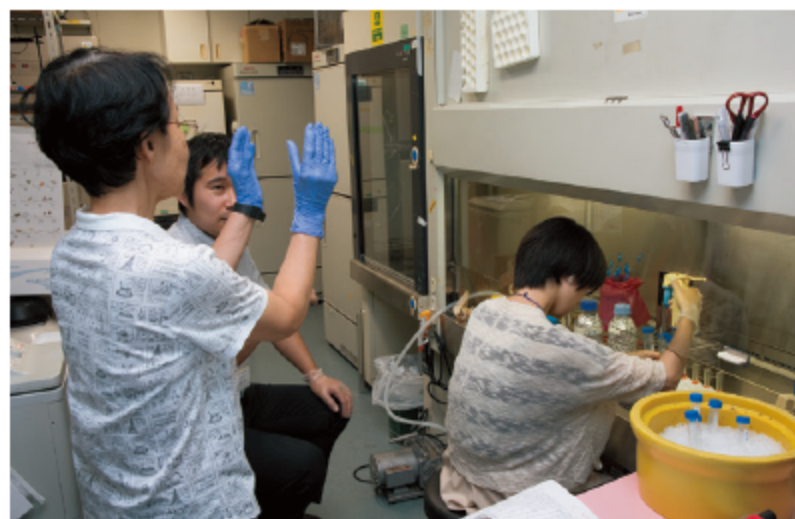
脳の研究に、外来遺伝子を神経細胞に導入する技術は役に立ちます。たとえば、神経細胞は誕生してから移動するのですが、その移動の様子を観察するのに、蛍光蛋白(GFP)を入れておけば、神経細胞が動く様子を見ることが出来ます。また、過剰発現や発現抑制により、特定の遺伝子の働きを知るのに役立ちます。

わたしたちの研究室では、遺伝子の導入法として、ウイルスベクター(アデノウイルス、レンチウイルス、アデノ随伴ウイルスなど)と子宮内電気穿孔法という方法を多用しています。

7月28日から5日間、例年通り「神経系への遺伝子導入法」というセミナーをおこないました。脳の初代培養作製とウイルス作製は三輪さんが、また子宮内電気穿孔法は坂本さんが主に対応しました。マウスの脳から作製した初代培養細胞に様々なウイルスベクターを用いてGFPを導入して、その導入のされ方を比較しました。また、子宮内電気穿孔法で胎児脳の神経前駆細胞にGFPを導入

し、その脳の切片を作製し、導入細胞を観察しました。

受講生は大学助教、製薬会社研究員、大学院生2名の計4名で、熱心に取り組んでいただきました。いっしょに実験してみて、むしろこちらの学ぶことの多いことが実感です。このセミナーが受講生の研究に立つことを願っています。



東京都医学総合研究所は都民の皆様向けに年8回ほど講演(都民講座)を行い、当研究所の研究成果の一端や関連する最新情報などを分かりやすくお伝えしています。今号では第2回と第3回の都民講座の開催報告をいたします。

■第2回都医学研 都民講座 講師:順天堂大学大学院 教授 白澤 卓二

6月4日、「アンチエイジングと長寿の秘訣」と題して、順天堂大学大学院、加齢制御医学講座教授の白澤卓二先生をお迎えして第2回都民講座を開催しました。白澤先生は『100歳までボケない101の方法』『老いに克つ』『免疫力をアップする、塩麴のおかず』『100歳までボケない手指体操』『100歳までサビない生き方』『「砂糖」をやめれば10才若返る!』など100冊を超える著書を執筆されているアンチエイジング研究の第一人者です。

講演はまず、これまで最も長生きしたフランス人女性カルマンさんや、2013年に80歳でエベレスト登頂を果たした三浦雄一郎さんを例に、長寿またはサクセスフルエ

イジングの重要性についてお話されました。

つづいて、健康で長生きするために重要な食事について、カロリーを70%に抑えたアカゲザルが若々しく生き



たという実験例を紹介され、食べ過ぎないようにするにはどうすればよいか、なぜ食べ過ぎるのかなどについて、科学的根拠をまじえてお話されました。また、野菜や果物ジュースを週3回以上とるだけで、アルツハイマー病の発症リスクが75%も低下したという報告を紹介されました。さらに、刺激の多い環境と少ない環境で育てたマウスにおいて神経幹細胞の数が大きく異なったという論文を紹介し、運動と豊かな環境が脳の活性化に大事であることを説明されました。

そして最後に、「アンチエイジングでは、食事、運動、いき

がいが大切です」と、非常にわかりやすいメッセージを会場の皆さんに提示されました。

今回は講演内容が長寿の秘訣という高齢化社会における最大関心事であることに加え、白澤先生がマスコミ等でもおなじみの先生ということもあり、多数の聴講応募が寄せられ、会場も満席となりました。講演終了後は大きな拍手に包まれ、聴講された皆様が本当に講演を聞いてよかったという満足感が会場全体に溢れていたように感じられました。本当に素晴らしい講演会でした。

(認知症・高次脳機能研究分野 長谷川 成人)

■第3回都医学研 都民講座 講師：東京医科歯科大学 名誉教授 喜多村 健

前日までの台風がウソのように晴れ渡った7月11日、第3回都民講座を開催いたしました。今回は「聞こえと遺伝子～難聴のメカニズムと先端医療～」と題し、長年に渡り、難聴治療と難聴研究に携わってこられた東京都医科歯科大学名誉教授の喜多村健先生にお話し頂きました。講演では、耳の構造、生理、病気などの基礎的なお話から、難聴治療の現状、難聴の発症に関係する遺伝子、さらには今後の難聴に対する再生医療の可能性など多岐に渡りましたが、非常にわかりやすく、面白い話を数多く聞くことができました。また、今回は難聴をテーマにした講演であったこともあり、都民講座では初めて要約筆記による通訳サポートを行いました。

特に印象に残ったのは、現在、難聴の治療法として効果を上げている人工臓器のお話でした。図に示しているのは私たちの聴覚器である「耳」の構造になりますが、私たちの耳は主に耳介と外耳道からなる「外耳」、鼓膜と耳小骨からなる「中耳」、半規管、前庭、そして蝸牛からなる「内耳」に分けられています。このうち、音を伝える役割を担っているのが外耳と中耳で、脳に音を伝えるために音刺激を電気信号に変える役割を担っているのが内耳であります。外耳・中耳の障害によって音の聞こえが悪くなるのを「伝音難聴」、内耳の障害による難聴を「感音難聴」として分類されています。これまで伝音難聴の患者さんの治療にはこれまで補聴器での対応が一般的でしたが、先生から人工中耳である「埋め込み型骨導補聴器」のお話がありました。先生が埋め込み術を行った患者さんの術後調査からも劇的な治療効果を得られており、さらに最近保険収載されたこともあり多くの患者さんが適応になることが推測されているとのこと。一方、感音難聴の治療に用

いられている人工臓器は「人工内耳」であります。人工内耳は機器開発が進み、世界的には17万人以上、日本人でも6万人以上の埋め込み術が施行され、全く音が聞こえない世界からの開放につながる効果が得られているとのお話がありました。今後、さらなる機器開発が進み、講演の後半に話題となった遺伝子診断と組み合わせることにより、多くの難聴患者さんの治療とコミュニケーション障害の改善が期待されます。

講演後は、多くの質問が寄せられ、非常に有意義な講演会となりました。特に、難聴患者さんから自らの体験に基づく具体的な質問・コメントもあり、私たちも遺伝子研究から難聴の治療に役立つ研究を行っていきたいとより深く感じました。(ゲノム医科学研究分野 吉川欣亮)

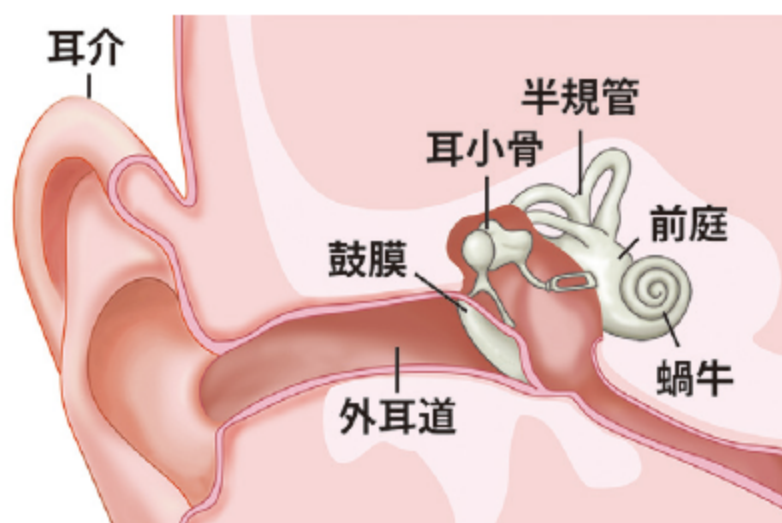


図. 耳 (聴覚器) の構造

● 平成26年度都民講座 今後の予定

詳細は都医学研ホームページをご覧ください。

<http://www.igakuken.or.jp> 「都医学研」→「催し物」→「都民講座」

第6回 平成26年12月3日(水) 知っていますか?第2の認知症「レビー小体型認知症」	医療法人社団香風会 メディカルケアコートクリニック 院長	小阪 憲司	11月17日消印有効
第7回 平成27年1月16日(金) ゲノムの増えるしくみとその起源・進化 : 生命の起源から地球外生命の可能性まで	東京都医学総合研究所 研究員 東京薬科大学 生命科学部 応用生命科学科 教授	正井 久雄 山岸 明彦	12月29日消印有効
第8回 平成27年2月4日(水) 認知症高齢者の症状と心を理解して対応する	鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部 医療福祉学科 教授	葛原 茂樹	1月19日消印有効

講演時間: 14:00~15:30(13:00開場)

会場: 第6回~第7回 津田ホール(JR千駄ヶ谷駅前)
 第8回 都庁大会議場(JR新宿駅西口徒歩10分)

定員: 抽選で490名・入場無料

申込方法: 往復はがき(1通につき2名様まで)

〒住所・氏名(ふりがな)・電話番号(日中のご連絡先)、
 同伴者氏名(2名の場合)何月何日開催・第何回かを明記。
 ※なお、無効となる場合がありますので記入漏れのない
 ようにご注意ください。

問合せ先: 事務局 研究推進課 普及広報係 電話 03-5316-3109

**申し込み
往復はがき
記入例**

切手 52円分
[返信]

156 8506
東京都世田谷区上北沢
2-1-6
東京都医学総合研究所
普及広報係
都民講座担当宛

あなたの郵便番号を忘れずに記入ください。

切手 52円分
[返信]

000 0000
あなたのご住所
あなたのお名前 様

都医学研 都民講座
○月○日開催 第○回 受講希望
〒郵便番号
あなたのご住所
あなたの名前(ふりがな)
日中連絡の取れる電話番号
同伴者のお名前(ふりがな)

編集後記

長くて暑い夏だった昨年に比べ、今年は早くも秋の気配を感じる季節に変わりつつあります。平成23年4月に新研究所としてスタートしてより、都医学研Newsも今号で15回目の節目を迎えます。これまでの各号には、医学系研究の各分野を牽引する素晴らしい研究成果が掲載され、都民講座やシンポジウムの開催など、都医学研の幅広い、多様な活動の模様をお届けして参りました。今号も盛りだくさんの内容で充実した紙面となりました。特に巻頭特集では、研究者として「仮説を立てて実証し、発信していく」道のりや、「新たな発見は批判のなかで生まれる」ことなど、多くの示唆を与えてくれる内容となっております。今後も毎号ごとに成長し続ける都医学研の多面的な活動をお届けできることと思います。是非ご期待ください。(Y.M.)

都医学研 NEWS

Oct. 2014 No.015

平成26年10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: toiawase@igakuken.or.jp

<http://www.igakuken.or.jp/>

●印刷/ヨシダ印刷株式会社

